

CASE REPORT

Sunitinib으로 치료 중인 전이성 신세포암 환자에서 발생한 장벽기종 1예

최유아, 심은희, 이경은, 고선영, 서민지, 양영준, 박지찬, 박석영
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Pneumatosis Intestinalis Associated with Sunitinib Treatment for Renal Cell Carcinoma

Yoo A Choi, Eun Hui Sim, Kyoung Eun Lee, Sun Young Ko, Min Ji Seo, Young Jun Yang, Ji Chan Park and Suk Young Park
Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea

Sunitinib as a multitarget tyrosine kinase inhibitor is one of the anti-tumor agents, approved by the United States Food and Drug Administration to use treat gastrointestinal stromal tumor and metastatic renal cell carcinoma. The agent is known to commonly induce adverse reactions such as fatigue, nausea, diarrhea, stomatitis, esophagitis, hypertension, skin toxicity, reduction in cardiac output of left ventricle, and hypothyroidism. However, it has been reported to rarely induce adverse reactions such as nephrotic syndrome and irreversible reduction in renal functions, and cases of intestinal perforation or pneumatosis intestinalis as such reactions have been consistently reported. In this report, a 66-year old man showing abdominal pain had renal cell carcinoma and history of sunitinib at a dosage of 50 mg/day on a 4-weeks-on, 2-weeks-off schedule. Seven days after the third cycle he was referred to the hospital because of abdominal pain. Computed tomography showed pneumoperitoneum with linear pneumatosis intestinalis in his small bowel. The patient underwent surgical exploration that confirmed the pneumatosis intestinalis at 100 cm distal to Treitz's ligament. We report a rare case of intestinal perforation with pneumatosis intestinalis after administration of sunitinib to a patient with metastatic renal cell carcinoma. (**Korean J Gastroenterol 2013;61:347-350**)

Key Words: Pneumatosis Intestinalis; Sunitinib; Advanced renal cell carcinoma

서 론

Sunitinib은 다중표적 티로신키나제 억제제(multitarget tyrosine kinase inhibitor)로 2006년과 2008년에 각각 gastrointestinal stromal tumor (GIST)와 전이성 신세포암 치료제로 미국 식품의약청(Food and Drug Administration, FDA)에 승인되어 사용되고 있는 항 악성종양 제제 중의 하나이다. 흔하게 피로감, 구역, 설사, 구내염, 식도염, 피

부 독성, 좌심실 박출량 감소, 갑상선 기능저하 등의 부작용을 일으킨다고 알려져 있다.¹ 하지만 드물게는 신중후군과 비가역적 신기능저하와 같은 부작용이 발생한 사례가 보고되고 있으며,^{2,3} 장 천공이 발생된 사례도 전 세계에서 꾸준히 보고되고 있다. 이에 저자들은 전이성 신세포암 환자에서 sunitinib 투여 후 장벽기종이 발생한 드문 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

Received September 3, 2012. Revised November 10, 2012. Accepted November 14, 2012.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 박석영, 301-723, 대전시 중구 대흥로 64, 가톨릭대학교 대전성모병원 내과

Correspondence to: Suk Young Park, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Daejeon St. Mary's Hospital, 64 Daeheung-ro, Jung-gu, Daejeon 301-723, Korea. Tel: +82-42-220-9114, Fax: +82-42-253-9505, E-mail: sypark1011@hotmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

증 례

66세 남자가 5일 전부터 발생한 복부 통증으로 가톨릭대학교 대전성모병원 내과에 내원했다. 환자는 고혈압, 당뇨 등 특별한 기저질환이 없었고 5개월 전 폐로 전이된 신세포암으로 진단받았으며 당시 시행한 PET-CT 등에서 폐 이외 다른 장기의 전이 소견은 보이지 않았다. 이후 sunitinib 50 mg을 4주 투약 후 2주 휴약을 1 cycle로 하여 3 cycle까지 복용하였고, 3 cycle까지 sunitinib 투약을 마친 후 일주일 뒤부터 복부 통증이 발생하여 외래를 방문하였다. 방문 당시 활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.3°C였다. 전신 상태는 급성 병색을 보였으며, 흉부 진찰은 정상이었다. 복부 진찰은 청진에서 장음은 정상으로 들렸으며, 타진에서 공명음이 있었고, 촉진에서 상복부에 종물이

만져졌으며, 상복부의 압통과 반발통이 있었다. 혈액 검사에서 백혈구 4,500/mm³, 혈색소 12.3 g/dL, 혈소판 252,000/mm³, 적혈구 침강 속도는 46 mm/hour, C 반응성 단백질은 2.32 mg/dL, BUN 99.6 mg/dL, creatinine 4.06 mg/dL였다. 흉부 X-ray에서 유리공기가 발견되었고(Fig. 1), 복부 X-ray에서 소장이 팽창되어 보였다(Fig. 2). 복부 CT에서는 간 주위 공간에 유리공기가 있었고, 소장이 전반적으로 팽창되어 있었으며, 장벽 내부에 공기가 관찰되었다(Fig. 3). 입원 당일 수술 치료를 결정하고, 시험적 개복술을 시행하였다. 수술 소견은 Treitz ligament 하방으로 공장이 전반적으로 팽창되어 있고, Treitz ligament 하방 100 cm부터 약 50 cm 정도의 분절 내에 걸쳐 장벽 내부의 공기가 보였으며, 명백한 천공 부위는 없었으나 장벽기종을 보이는 공장 쪽으로 뚜렷하게 다른 부위와 구별되면서 장 표면에 혈관분포가 저하되어 색깔이

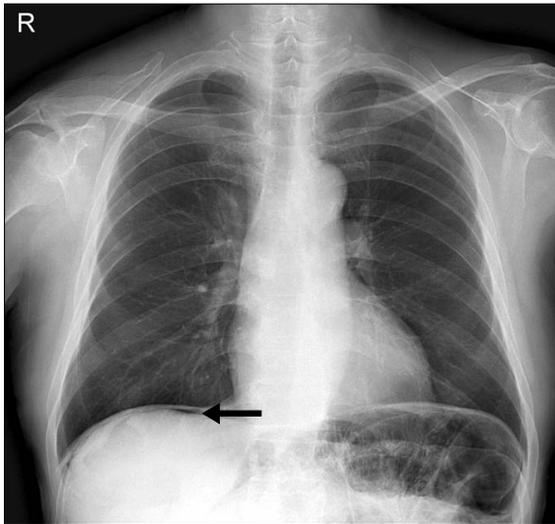


Fig. 1. Chest radiography showed free air (black arrow) at perihepatic area.



Fig. 2. Abdomen radiography showed small bowel dilatation.

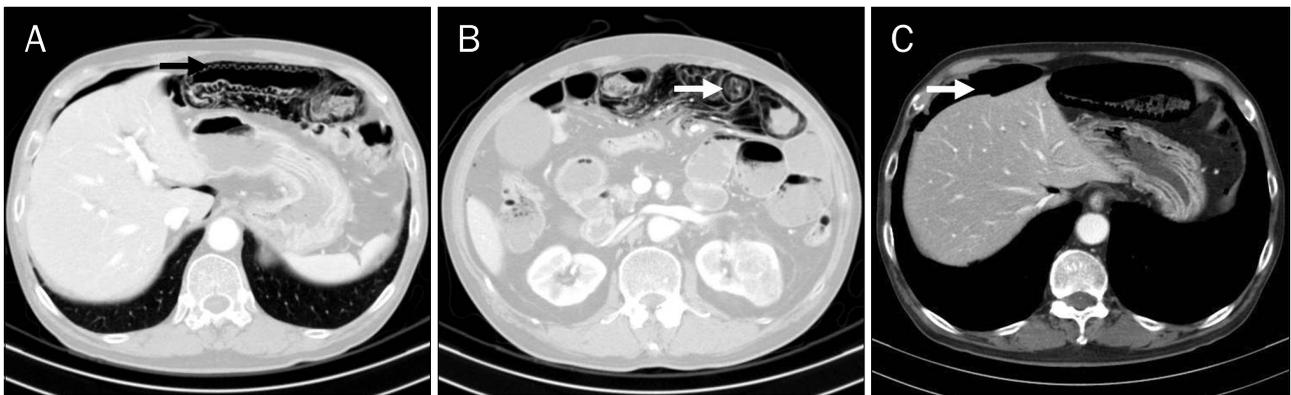


Fig. 3. Abdominal CT. (A) CT scan showed linear pneumatosis (black arrow) in the small bowel without associated soft-tissue bowel wall thickening. (B) CT scan showed linear rings of pneumatosis (white arrow) in the small bowel. (C) CT scan showed pneumoperitoneum (white arrow).

창백하게 변화된 부위가 있었다. 혈관에 육안으로 혈전소견은 관찰되지 않았으며 일차봉합술을 시행하였다. 수술 후 합병증은 없었으며, 급성 신부전증도 호전되어 7병일째 퇴원하였다.

고 찰

Sunitinib은 다중표적 티로신키나제 억제제(multitarget tyrosine kinase inhibitor)로서 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1, VEGFR-2, fetal liver tyrosine kinase receptor 3 (FLT3), KIT (stem-cell factor receptor), platelet derived growth factor receptor (PDGFR) α , PDGFR β 의 강력한 차단제로 작용한다. 이들 중 PDGFR, VEGFR와 같은 tyrosine kinase receptor들은 암세포증식과 혈관생성에 중요한 역할을 하게 되는데, sunitinib은 이들의 작용을 억제함으로써 종양 크기 감소(shrinkage)와 종양 괴사(necrosis)를 유도하여 항 종양(anti-tumor) 효과와 항 혈관형성(anti-angiogenic) 작용을 하게 된다.⁴ 실제로 sunitinib은 미국 FDA에서 2006년과 2008년에 각각 GIST와 전이성 신세포암 치료에 승인되어 사용 중이다.⁵

이들 암 치료에 sunitinib을 투여하면서 흔하게 발생하는 부작용으로는 피로감, 구역, 설사, 구내염, 식도염, 고혈압, 피부 독성, 백혈구 감소, 혈소판 감소, 좌심실 박출량 감소, 갑상선기능 저하증 또는 갑상선 기능부진(thyroid dysfunction)을 빈번히 일으킬 수 있다.² 하지만, 아직까지 이 약제 대부분의 부작용에 대한 정확한 기전은 이해되고 있지 않은 상태이다.¹⁶ 그러나, 이들은 흔히 발생하는 부작용인 만큼 쉽게 예측할 수 있고 추적 관찰이 가능하여 부작용 발생 초기에 대처가 가능할 수 있겠지만, 문제는 sunitinib 투여로 인한 부작용의 정확한 기전이 알려져 있지 않기 때문에 향후 얼마든지 예측하지 못한 부작용이 발생할 수 있다는 점이다. 실제로 sunitinib을 투여한 후 신증후군(nephrotic syndrome) 및 비가역적 신부전증(irreversible renal dysfunction)이 발생한 보고가 있었으며,³ 이는 VEGFR 차단과 연관이 있을 것으로 추측될 뿐, 정확한 기전은 설명되지 않았다.⁷ 이외에도 sunitinib 투여 후 장벽기종, 장 천공이 발생한 사례가 전 세계적으로 15건 보고되었다.^{5,8-13} 이 중 장벽기종이 발생한 경우는 총 5건이 보고되었고,⁹⁻¹¹ 이번 증례와 같이 장벽기종으로 인하여 장 천공이 생긴 경우는 3건이 보고되었다.^{9,11} 국내 자료에서 장 천공으로는 두 번째 보고이며,² 장벽기종으로는 첫 번째로 보고된 사례이다.

2007년에 최초로 sunitinib으로 치료한 GIST 환자에서 장 천공이 발생한 사례가 있었다. GIST가 침범(invastion)한 횡행결장(transverse colon) 부위에서 천공이 발생한 사례로, sunitinib을 투여한 이후 천공 부위의 암세포들이 빠르게 퇴행

(degeneration)하면서 장 천공이 발생하게 되었다. 이는 VEGF를 억제하는 단일 항체(monoclonal antibody)인 bevacizumab으로 치료한 전이성 대장암 환자의 약 1.5%에서 장 천공이 발생한 것과 같은 기전으로, sunitinib을 투여함으로써 VEGF를 억제하는 약제들에서 주로 관찰되는 동맥 혈전(arterial thrombosis)에 대한 위험도 증가와 연관성이 있을 것으로 설명하였다.⁸ 또, 2008년에는 이번 증례와 마찬가지로 sunitinib으로 치료한 폐 전이가 있는 신세포암 환자에서 장벽기종으로 인하여 장 천공이 발생한 사례가 보고되었는데,⁹ 대장 천공 부위의 조직검사 결과에서 암세포가 전이된 소견이 관찰되지 않았다. 이는 암세포 전이가 없는 부위에서 천공이 발생한 경우로 암세포의 빠른 퇴행(degeneration) 이외에 다른 기전에 의해 장 천공이 발생하였다는 점에서 의미가 있다고 할 수 있다. 이 사례의 경우에는 대장 점막고유층(lamina propria)의 혈관 내 미세혈전(micro thrombi)을 동반한 허혈성 대장염의 조직 소견이 관찰되었는데, 이는 VEGF 억제 치료에 의한 장벽 내 모세혈관의 밀집도(density) 감소와 점막 재생능(regeneration) 저하로 인해 발생하였을 것으로 설명하였다.

이후 2012년에는 일본에서 sunitinib으로 치료한 전이성 신세포암 환자에서 장 천공이 발생한 2예가 보고되었는데,⁵ 각각 폐와 골반으로 전이된 신세포암 환자에서 장 천공이 발생한 사례였다. 폐로 전이된 신세포암 환자에서 시행한 조직검사에서는 염증세포들이 만성 침윤된 결과를 보였고, 골반으로 전이된 신세포암 환자에서 시행한 조직검사에서는 중심부위 괴사와 주변부 신생혈관 생성을 동반한 전이된 암세포들이 관찰되었다. 두 경우 모두 VEGFR 차단에 의한 작용으로, 염증 세포 침윤은 정상 장점막의 모세혈관 밀집도(density) 감소에 의한 허혈성 장벽괴사(necrosis)의 조직검사 소견으로 설명하였으며, 전이된 암세포 중심부위로 괴사된 조직소견을 보인 것은 직접적인 종양크기 감소(shrinkage)로 장 천공이 발생한 것으로 이해할 수 있었다.⁵ 이번 증례에서는 천공 부위에서 조직검사를 시행하지는 않았지만, 수술 후의 육안 소견과 CT 검사에서 천공이 발생한 소장 부위로 암세포 전이가 없었으며, 장벽기종을 보이는 공장 쪽으로 뚜렷하게 다른 부위와 구별되면서 장 표면에 색깔이 창백하게 변화하였던 점을 고려할 때 천공 부위에서 혈류 공급이 잘 되지 않았음을 알 수 있었다. 특별한 심장 또는 혈관, 혈관염의 질환력과 장벽기종의 원인이 될 수 있는 약물 복용력이 없었던 점을 고려할 때, 앞선 사례와 마찬가지로 VEGFR 차단에 의해 정상 장점막의 모세혈관 밀집도(density)가 감소됨으로써 혈류 공급이 차단되어 장벽의 허혈성 괴사가 발생한 것으로 판단할 수 있었다.

하지만, 이들 사례 모두 장 천공의 발생 원인에 대해 이전

의 유사한 사례에 근거하여 추측하였을 뿐 정확한 기전을 설명할 만한 근거가 부족하며, 이런 부작용을 예방하기 위한 대책 또한 부족하다는 한계점을 지적할 수 있겠다. 표적치료제는 최근 들어 '기적의 약'이라고 언급될 만큼 기존의 항암제에 비해 부작용이 적고 치료 효과가 좋은 장점이 있어, 이에 대한 관심이 증가되고 있다. 그러나 이러한 효과에도 불구하고, 이들 약제의 부작용에 대한 이해가 부족하다는 문제점이 존재한다. VEGFR 차단제만 하더라도, sunitinib 이외에 sorafenib, vandetanib, pazopanib 등의 치명적인 부작용에 대한 연구가 지속되고는 있으나, 아직까지 이들 부작용 발생의 정확한 기전은 밝혀지지 않고 있다.⁷ 하지만, 이들 약제 투여가 치료 효과 측면에서 기존 치료에 비해 효율적이기 때문에 향후 GIST나 전이성 신세포암 이외에도 임상적 사용 범위가 확대될 가능성이 클 것으로 생각된다. 그렇기 때문에 이들 약제의 임상적 사용 범위 확대를 위해서는 부작용의 최소화가 같이 수반되어야 하며, 이를 위해서는 무엇보다 부작용 발생 기전을 정확히 파악하는 연구가 선행되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Porta C, Paglino C, Imarisio I, Bonomi L. Uncovering Pandora's vase: the growing problem of new toxicities from novel anti-cancer agents. The case of sorafenib and sunitinib. *Clin Exp Med* 2007;7:127-134.
2. Feldman DR, Martorella AJ, Robbins RJ, Motzer RJ. Re: Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:974-975.
3. Takahashi D, Nagahama K, Tsuura Y, Tanaka H, Tamura T. Sunitinib-induced nephrotic syndrome and irreversible renal dysfunction. *Clin Exp Nephrol* 2012;16:310-315.
4. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:25-35.
5. Hoshino Y, Hasegawa H, Ishii Y, et al. Two cases of bowel perforation associated with sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2012;17:412-416.
6. Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, Scalera A, Gaspo R, Bjarnason G. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Assoc J* 2007;1(2 Suppl):S41-S54.
7. Sivendran S, Liu Z, Portas LJ Jr, et al. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012;38:919-925.
8. Hur H, Park AR, Jee SB, Jung SE, Kim W, Jeon HM. Perforation of the colon by invading recurrent gastrointestinal stromal tumors during sunitinib treatment. *World J Gastroenterol* 2008;14:6096-6099.
9. Flaig TW, Kim FJ, La Rosa FG, Breaker K, Schoen J, Russ PD. Colonic pneumatosis and intestinal perforations with sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2009;27:83-87.
10. Jarkowski A 3rd, Hare R, Francescutti V, Wilkinson N, Khushalani N. Case report of pneumatosis intestinalis secondary to sunitinib treatment for refractory gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Res* 2011;31:3429-3432.
11. Coriat R, Ropert S, Mir O, et al. Pneumatosis intestinalis associated with treatment of cancer patients with the vascular growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Invest New Drugs* 2011;29:1090-1093.
12. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-2331.
13. Ruka W, Rutkowski P, Nowecki Z, Dziewirski W. Emergency surgery due to complication during molecular targeted therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Nowotwory* 2010;60:1e-7e.