

CASE REPORT

Bevacizumab 사용 후 발생한 심한 허혈성 전대장염에서 대중적 요법으로 치료된 1예

이하니, 이명아, 김상우, 임예지, 이화영, 이해민, 원혜성, 전상훈
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Severe Bevacizumab-induced Ischemic Pancolitis, Treated with Conservative Management

Ha Ni Lee, Myung-Ah Lee, Sang Woo Kim, Yejee Lim, Hwayoung Lee, Hae Min Lee, Hye Sung Won and Sang-Hoon Chun
Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Bevacizumab (Avastin[®]) is a monoclonal antibody against the vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor that increases the overall survival rate when added to standard chemotherapy regimens in patients with metastatic colorectal cancer. The known toxicities of bevacizumab are hypertension, proteinuria, wound healing complications, arterial thrombosis, bleeding, and gastrointestinal complications. Especially ischemic colitis can rapidly develop into bowel perforation, so an emergency operation often is needed. Recently, a 65-year-old male patient developed ischemic pancolitis after FOLFOX (85 mg/m² Oxaliplatin, d1; 200 mg/m² Leucovorin, d1; 400 mg/m² 5-FU iv bolus, d1-2; and 600 mg/m² 5-FU, d1-2, every two wk) and Bevacizumab combination chemotherapy was administered. However, he recovered after early conservative care without surgery. We report this case with a review of literature. (Korean J Gastroenterol 2011;58:42-46)

Key Words: Bevacizumab; Ischemic colitis; Colorectal cancer

서 론

Bevacizumab (avastin[®])은 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 수용체에 대한 149-kD 단클론 항체로서 선택적으로 혈관내피세포 성장인자와 결합하여 VEGFR1과 VEGFR2 수용체를 통한 활성화를 차단한다. 이는 종양의 신생혈관발생을 막아, 종양의 성장을 지연시키면서 암의 진행을 억제하는 효과가 있다. 2004년 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA)에서 전이성 대장암 환자에서 bevacizumab 투여가 승인된 이후, 진행성 혹은 전이성 대장암 환자에서 항암화학요법과의 병용치료가 표준치료로 받아들여지고 있다.

Bevacizumab의 흔한 부작용으로는 고혈압, 단백뇨, 설사 등이 있으며, 심각한 부작용인 출혈, 동맥색전증, 장 천공 등이 2% 미만에서 발생한다.¹ 특히 bevacizumab 투여 후 발생하는 허혈성 대장염은 급격히 진행하여 장 천공이 발생할 수 있는데 이러한 경우 수술적 치료가 반드시 필요하다.

저자들은 bevacizumab 투약 후 저혈압을 동반한 전 대장의 심한 허혈성 대장염이 발생하였으나 초기에 금식, 수액공급, 경험적 항생제와 같은 대중 요법을 시행하여 완쾌된 1예를 경험하였기에 보고한다.

Received August 6, 2010. Revised September 20, 2010. Accepted September 23, 2010.

© 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: 이명아, 137-040, 서울시 서초구 반포동 505번지, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 종양내과

Correspondence to: Myung-Ah Lee, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea. Tel: +82-2-2258-6044, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: angelamd@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

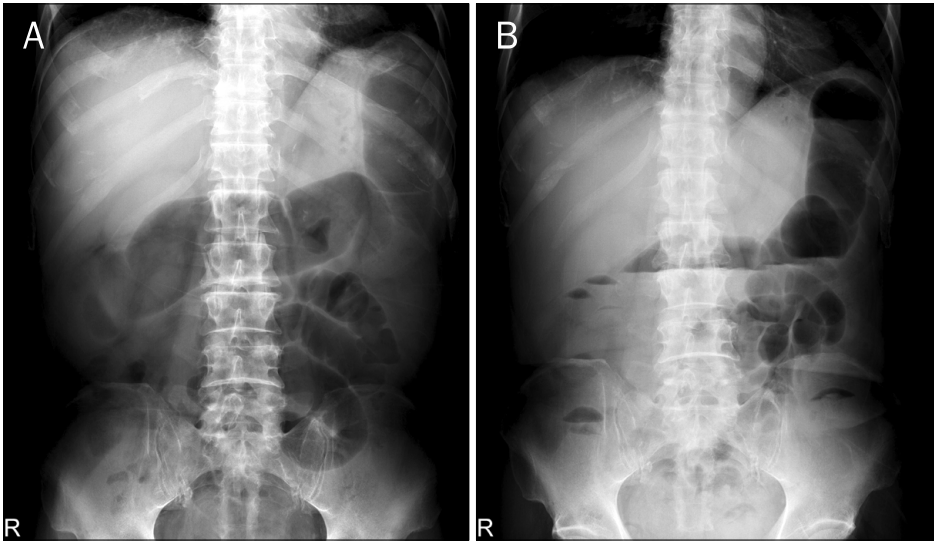


Fig. 1. Abdominal simple x-ray. It showed the distension of the transverse colon, and small and large bowel ileus.

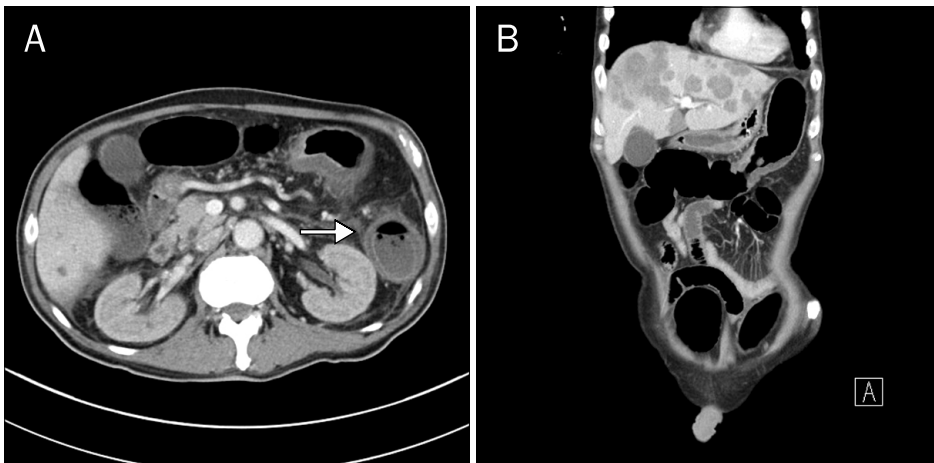


Fig. 2. Abdominal CT scan. It showed the concentric layers of low and high attenuation (double-halo sign) (white arrow) and mucosal and serosal enhancement with edematous and non-enhanced thickening of submucosal layer from the ascending colon to sigmoid colon without evidence of perforation, suggesting colonic ischemia.

증 례

65세 남자 환자가 2009년 4월 대장암의 다발성 간 전이를 진단받고 2009년 6월 24일 1차 FOLFOX4 (Oxaliplatin 85 mg/m², d1; Leucovorin 200 mg/m², d1; 5-FU 400 mg/m² iv bolus, d1-2; 5-FU 600 mg/m², d1-2, every 2 weeks) 항암화학요법과 bevacizumab (5 mg/kg, d1) 병합치료를 받은 후 2차 항암화학요법을 받기 위해 내원하였다. 과거력에서 10년 전 고혈압 진단받고 혈압약 복용 중이었다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 92회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.4°C였다. 의식은 명료하였고, 흉부 청진상 심음과 호흡음은 정상이었으며, 복부 진찰에서 압통 및 반발통은 없었다. 간종대 및 비장종대도 촉진되지 않았으며 하지부종도 관찰되지 않았다. 말초혈액검사에서 백혈구 8,100/mm³ (호중구 65%, 림프구 23%, 단핵구 3%), 혈색소 8.2 g/dL, 혈소판 471,000/mm³이었으며, 일반화학 검사에서 총단백 5.6 g/dL,

알부민 2.6 g/dL, 혈액요소질소 17.7 mg/dL, 크레아티닌 0.77 mg/dL, AST/ALT 13/11 IU/L, ALP 217 IU/L, Gamma-GTP 234 IU/L, 총빌리루빈/직접빌리루빈 0.38/0.22 mg/dL, 요산 3.1 mg/dL, 칼슘 8.2 mg/dL, 나트륨 132 mEq/L, 칼륨 4.8 mEq/L, 염소 99 mEq/L, LDH 1,104 IU/L, CPK 40 IU/L이었다. 흉부와 복부단순방사선촬영에서 특이소견은 없었다.

환자는 항암화학요법 4일째 구토와 복통을 호소하면서 검붉은 색의 혈변을 보았다. 혈압이 60/40 mmHg까지 저하되었고, 맥박이 112회/분으로 상승하였으며 체온은 36.4°C로 발열은 없었다. 장 운동은 떨어져 있었으며 복부 전체에 경미한 압통이 있었다. 단순 복부방사선촬영에서 대장 내 공기 음영이 증가하고(Fig. 1) 복강 전체에 특히 좌상복부에서 심한 장마비 소견이 관찰되었다. 응급으로 촬영한 복부 CT에서 근위부 상행결장부터 S-결장에 이르기까지 대장벽이 두꺼워져 있으면서 점막하층은 고음영으로 보이거나 점막층 및 장막층은

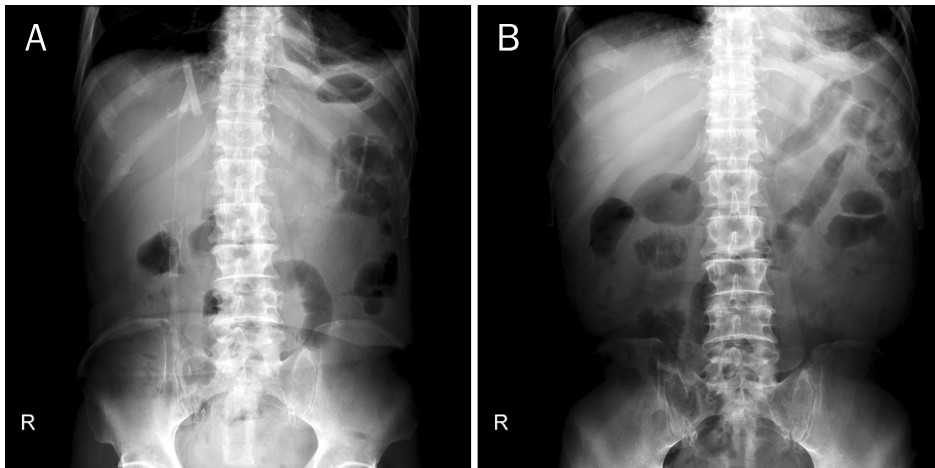


Fig. 3. Abdominal simple x-ray. It showed no more colonic gas distension or ileus.

저음영으로 보이는 “double halo sign”을 보여 허혈성 대장염을 의심할 수 있었지만 혈관 색전증, 장경색, 장천공의 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2). 말초혈액검사에서 백혈구 2,160/mm³ (호중구 50%, 림프구 37%, 단핵구 13%, 중성구 1,090/mm³), 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 438,000/mm³이었으며, 일반화학검사에서는 혈액요소질소 41.5 mg/dL, 크레아티닌 1.74 mg/dL로 급성신부전 소견과 함께 LDH 1389 IU/L, CRP 9.08 mg/dL로 증가한 소견을 보였다.

Bevacizumab 사용으로 인한 급성 장 허혈과 함께 발생한 패혈증이 의심되었으나 영상의학적 검사에서 뚜렷한 장천공이나 장 폐색의 소견이 관찰되지 않았기 때문에 치료를 위해 금식과 함께 장내 감압을 위한 비위장관 튜브(nasogastric tube)와 직장 튜브(rectal tube)를 삽입하였다. 동시에 경혈적 항생제, 수액 요법, 고영양 치료 등의 대증 요법을 시행하였다. 증상 발현 3일째 환자의 혈압은 110/70 mmHg 로 회복되면서, 비위장관 튜브로 하루 동안 400 cc 가량의 위산 및 가스가 배액되었으나, 검사실소견에서는 혈액요소질소 66.3 mg/dL, 크레아티닌 3.52 mg/dL로 급성신부전 소견과 함께 LDH 2,835 IU/L, CRP 29.99 mg/dL로 여전히 상승된 소견을 보여 항생제 치료를 유지하면서, 하루 3리터 이상의 충분한 수액공급 등을 계속하였다. 증상 발현 7일째 환자의 혈압은 120/80 mm/Hg로 안정화 되었으며, 혈변의 양이 감소하면서 복통이 소실되고 비위장관 튜브로는 하루 50 cc 미만이 배액되었다. 단순복부방사선 사진에서는 하행결장에만 부분적으로 장마비 소견이 남아있었다. 증상발현 당시 검사한 혈액배양 검사는 음성이었으며 말초혈액검사에서 백혈구 9,170/mm³ (호중구 66%, 림프구 22%, 단핵구 12%), 혈색소 9.0 g/dL, 혈소판 438,000 mm³이었고, 혈액화학검사서 혈액요소질소 56.9 mg/dL, 크레아티닌 2.79 mg/dL, LDH 1,104 IU/L, CRP 3.35 mg/dL로 호전되는 소견을 보여 비위장관 튜브를 제거하고, 식사를 시작하였다. 증상발현 10일째

더 이상 혈변의 소견 관찰되지 않았으며, 단순 복부방사선에서 장 마비가 소실되고 정상적인 공기 음영을 보여 퇴원하였다(Fig. 3).

고 찰

Bevacizumab은 전이된 대장암에서 Oxaliplatin, Fluorouracil, Leucovorin (FOLFOX)와 병합하여 투여하였을 때 FOLFOX 단독항암요법을 하였을 때보다 평균생존기간이 10.8개월에서 12.9개월로, progression-free survival이 4.7개월에서 7.3개월로 증가됨이 보고된 이후,² 최근 표준치료로 인정되고 있는 약제이다. 일반적인 항암제의 작용기전과 다르기 때문에 항암치료 때에 나타나는 세포독성 관련 부작용을 일으키지 않으며, 타 약제와 병합투여하였을 경우에도 그 항암제의 부작용을 악화시키지 않는다.³ 그러나 bevacizumab의 합병증이 간혹 보고되고 있으며 흔한 합병증으로는 고혈압, 설사, 단백뇨 등이 있을 수 있고, 출혈, 색전증과 같은 혈관과 관련된 합병증도 보고된 바 있다.

동맥색전증의 경우 그 빈도가 2% 정도로 드물긴 하지만 이로 인한 장경색이나 장천공의 경우 발생 즉시 수술하지 않으면 사망에 이를 수 있는 심각한 합병증이다.¹ Scappaticci 등⁴이 1,745명의 대장암, 유방암, 비소세포성폐암환자를 추적 관찰한 결과, 기존항암요법에 bevacizumab를 병용투여한 군에서 기존항암제만 투여한 군보다 동맥색전증이 발생할 위험도가 2배 증가하나(hazard ratio [HR]=2), 정맥색전증의 위험은 증가하지 않았다(HR=0.89). 또한, 동맥색전증은 이전에 동맥경화의 과거력이 있거나, 65세 이상의 고령일 경우 유익하게 증가하였다. 한편, Lordick 등⁵은 bevacizumab을 이용한 항암치료를 받은 33명의 환자를 6개월 간 관찰한 결과, 총 3명(9%)에서 심각한 대장관련 합병증이 발생하였다. 이 중 2명은 급성대장허혈이었고, 1명은 장 천공이었는데 이 3명은

모두 bevacizumab 투여 4-16개월 전에 골반 내 방사선치료를 받았고, 나머지 30명의 환자는 골반 내 방사선치료를 받은 적이 없는 것으로 보아, 방사선치료 후 bevacizumab 치료가 대장 허혈을 악화시킬 수 있다고 보고하였다. 한편, bevacizumab의 용량 및 원발암의 종류에 따라서도 장 천공의 위험도는 달라질 수 있는데 bevacizumab을 5 mg/kg와 2.5 mg/kg로 투여하였을 때 장 천공의 상대적 위험도는 각각 2.67, 1.61로 증가하였다. 암의 종류별로는 대장암과 신장암이 가장 위험도가 높다고 보고된 바 있다.⁶ 이러한 자료를 참고하였을 때 과거 복부방사선 치료를 받은 기왕력이 있거나 동맥경화가 동반되었을 때, 고령 환자, 암 종류(대장암, 신장암), 고용량의 bevacizumab을 투여할 경우 허혈성 대장염의 위험도가 증가할 수 있음을 고려해야 할 것이다. 이번 증례의 경우 위에서 언급한 위험인자가 없었지만 이번 증례에서와 같이 위험 인자가 없는 경우에서도 심한 허혈성 대장염이 발생한 증례가 드물게 보고되고 있다. 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만 항암제에 의해 약해진 장 조직에 bevacizumab이 같이 투여되면서, VEGF가 작용하는 모세혈관 단계의 혈관이 손상 받을 가능성이 있다고 제시되고 있다.⁷

장 천공은 소화성 궤양, 게실증, 항암제에 의한 장염 등 기존에 염증이 있거나, 장 절제술 및 골반 방사선치료의 과거력이 있을 때 잘 발생한다고 알려져 있으며,⁸ 이러한 경우 수술을 하더라도 bevacizumab의 영향으로 신생혈관발생(angio-genesis)이 억제되어 있기 때문에 상처치유가 잘 되지 않는다.⁹ 소화성 궤양, 골반 방사선치료 과거력 등 장 천공의 위험인자를 가지고 있을 때, 장 천공의 부위는 주로 장 내에 위치한 종양 주위, 또는 수술부합부위가 된다. 이번 증례에서는 종양의 위치와 관련 없이 전 대장에 걸쳐 허혈성대장염이 나타났는데, 비슷한 증례로, 대장에 전이가 없었으며 복부 수술력도 없었던 비소세포성폐암 환자에서 bevacizumab을 이용한 항암치료를 2차까지 진행한 후 대장에 다발성 장 천공이 발생하여 응급으로 아전장절제술(subtotal colectomy)을 시행한 증례가 보고되고 있다.¹⁰

일반적인 허혈성 대장염에서는 대체로 2-4주간의 수액요법이나 항생제 요법과 같은 대증적 요법만으로 회복될 수 있다. 따라서 bevacizumab으로 치료하던 중 허혈성 대장염이 의심될 경우 활력징후가 정상이고 복부 방사선 사진에서 장 천공이 의심되는 소견이 없다면 임상적인 경과를 관찰하면서 대증요법으로 치료할 수 있다. 그러나 혈압하강, 발열 등의 활력징후의 변화가 있으면서 복부 방사선 사진에서 복강 내 공기 음영이 관찰되거나 복부 CT 소견에서 장내 혈전이 관찰된다면 장 폐색으로 인한 괴사나 장 천공이 의심되므로 수술적 치료가 필요하다. 과거 보고된 증례들의 경우, bevacizumab 치료 후 발생한 허혈성 대장염은 대증적 요법으로 치료한다고

하더라도 4-5개월 후까지 증상이 남아 있는 상태이거나 치료과정 중 천공이 발생하여 결국 수술적 치료를 시행하였다고 했으며 국내에서도 bevacizumab 병합화학요법을 시행한 지 7-13일 후 장 천공으로 응급수술을 한 증례가 보고된 바 있다.^{5,11} Bevacizumab으로 인한 장 허혈과 천공은 주로 2차 치료 때 잘 나타나며 시기적으로는 주사 후 7-10일에 발생하게 되므로 이 시기에 환자가 급성 복통, 혈변과 같은 허혈성 대장염이 의심되는 증상을 호소한다면 즉각적인 대증요법의 시행과 함께 장 천공이나 폐색에 대한 감별진단이 필요하다. 본 증례에서는 bevacizumab 병합화학요법을 시행한 후 4일째 심한 허혈성 대장염의 증상이 발생하였으나 이에 대해 초기부터 다양한 대증요법을 시도하였으며 경색이나 천공에 대한 방사선학적 소견이 관찰되지 않았기 때문에 내과적 요법만으로 치료를 하여 호전되었다. 그러나, 혈변이나 복통과 같은 증상은 기저 질환인 대장암 자체의 증상과도 유사하기 때문에 초기에는 간과될 수 있으며 특히 진통제를 사용하고 있는 환자에서는 급성 복통의 증상이 경미하게 나타날 수도 있다. 그러므로 bevacizumab 치료를 받은 환자에서는 이러한 증상이 발현하였을 때에는 주의 깊은 감시가 필요하며 혈압 하강이 있으면서 영상의학적 검사에서 복부 내 공기 음영, 장 마비와 같은 장 폐색이나 천공의 소견이 의심된다면 보다 적극적인 검사와 함께 초기부터 수술적 치료를 고려해야 할 것이다.^{7,11}

REFERENCES

1. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65.
2. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-1544.
3. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005;69(Suppl 3):25-33.
4. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-1239.
5. Lordick F, Geinitz H, Theisen J, Sendler A, Sarbia M. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1295-1298.
6. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:559-568.
7. Paran H, Edelstein E, Klein B, Gutman M. Extensive colonic ische-

- mia following treatment with bevacizumab, fluorouracil and CPT-11 in a young patient with advanced adenocarcinoma of the rectum. *Isr Med Assoc J* 2007;9:488-489.
8. Heinzerling JH, Huerta S. Bowel perforation from bevacizumab for the treatment of metastatic colon cancer: incidence, etiology, and management. *Curr Surg* 2006;63:334-337.
 9. Kube R, Meyer F, Bien N, et al. Surgical management of bevacizumab-associated peritonitis due to perforation. *Zentralbl Chir* 2009;134:462-467.
 10. Schellhaas E, Loddenkemper C, Schmittel A, Buhr HJ, Pohlen U. Bowel perforation in non-small cell lung cancer after bevacizumab therapy. *Invest New Drugs* 2009;27:184-187.
 11. Choi YI, Lee SH, Ahn BK, et al. Intestinal perforation in colorectal cancers treated with bevacizumab (Avastin). *Cancer Res Treat* 2008;40:33-35.