

췌장 신경 내분비종양에서 sunitinib과 고중성지방혈증

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

유상훈 · 우인숙 · 정윤화 · 김교희 · 조영운 · 한치화

Hypertriglyceridemia Associated with Use of Sunitinib to Treat a Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumor

Sanghoon Yoo, Insook Woo, Yun hwa Jung, Gyohui Kim, Youngyun Cho, and Chi wha Han

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Sunitinib is a multi-target tyrosine kinase inhibitor used to treat gastrointestinal stromal tumors, renal cell carcinoma, and pancreatic neuroendocrine tumors. The most common adverse reactions are known to be nausea, fatigue, diarrhea, stomatitis, esophagitis, hypertension, skin toxicity (hand-foot syndrome), hypothyroidism, and reduction in the cardiac output of the left ventricle. Herein, we report the case of a 57 year-old female who visited our hospital complaining of epigastric pain. She had been taking sunitinib at 25 mg/day to treat a metastatic pancreatic neuroendocrine tumor. Upon computed tomography performed on admission, we observed that fluid had collected around the pancreas. Laboratory analysis revealed hypertriglyceridemia (triglycerides 993 mg/dL). Tyrosine kinase inhibitors are known to have limited effects on lipid metabolism. In this case, we suggest that hyperglycemia seems to have had a limited effect on lipid levels. We are rather of the view that hyperglycemia, a history of distal pancreatectomy, and hypothyroidism, indirectly caused the observed hypertriglyceridemia. (Korean J Med 2015;88:101-105)

Keywords: Sunitinib; Hypertriglyceridemia; Neuroendocrine tumor; Hypothyroidism

서 론

Sunitinib은 multi-target tyrosine kinase 억제제로 현재 위장관 기질종양, 신장암, 췌장 내분비종양 등에 사용되고 있는 항종양 표적치료제 중의 하나이다. 복용 후 흔하게 호소하는 부작용으로는 설사, 피로감, 구역, 구내염, 식도염, 고혈압,

피부독성, 갑상선 기능 저하 등이 있다[1]. 또한 급성 비결석성 담낭염, 알레르기성 간질성신염 같은 드문 부작용이 발생했다는 보고가 있다[2,3]. Sunitinib을 비롯한 multi-target tyrosine kinase 억제제는 mammalian target of rapamycin (mTOR) 억제제와 달리 지질대사에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있으나[4], 저자들은 전이성 췌장 내분비종양에서 su-

Received: 2014. 1. 8

Revised: 2014. 3. 27

Accepted: 2014. 4. 7

Correspondence to Chi wha Han, M.D.

Division of Hematooncology, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea
Tel: +82-2-3779-2428, Fax: +82-2-780-3132, E-mail: cwhan@unitel.co.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

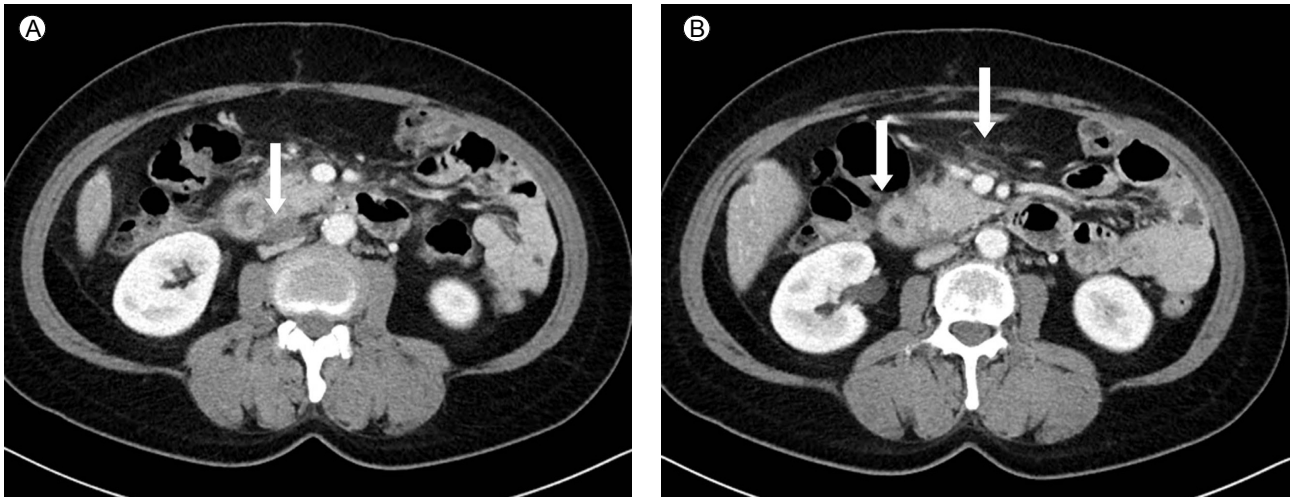


Figure 1. (A) An abdominopelvic CT reveals fluid collection on retropancreatic space (arrow). (B) An abdominopelvic CT reveals haziness around pancreatic head and wall thickening of duodenal second portion (arrows).

nitinib 투여 후 고증성지방혈증이 발생한 드문 증례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 57세 여자

주 소: 한 달 전부터 명치 끝 통증

현병력: 한 달 전부터 발생한 명치 끝 통증을 주소로 내원하였다.

과거력: 특이 과거력 없이 지내던 환자로 2012년 4월 비장 전이가 동반된 췌장 미부의 신경 내분비종양으로 진단되어 간 일부와 비장을 포함한 췌장 미부 절제술을 시행 받았다. 수술 후 조직소견상 G2의 분화도를 보이며 설사 등의 증상을 호소하여 2012년 6월부터 octreotide 20 mg (매 3주마다 투약)으로 치료 받았으나, 추적관찰한 복부 전산화 단층촬영에서 간 전이 종괴가 커지며 혈청 chromogranin A의 수치가 상승하여 종양이 진행된 것으로 판단하였다. 환자는 2013년 1월부터 sunitinib 37.5 mg을 매일 투여 받았으나, 구내염 등 부작용을 호소하여 2013년 4월부터는 하루 25 mg으로 감량하여 투여하였다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

이학적 소견: 내원 시 신체 검진에서 전신 상태는 급성 병색을 보였으며 혈압 110/80 mmHg, 맥박수 74회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8℃였다. 복부 청진상 장음이 감소한 것 외

에는 두경부, 흉부 및 복부 진찰상 특이소견이 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈액 소견은 백혈구 8,620/mm³, 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판 266,000/mm³였다. 혈청 생화학 검사에서 혈액요소질소 14.0 mg/dL, 크레아티닌 1.20 mg/dL, 총 단백 7.2 g/dL, 알부민 4.29 g/dL, 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 4.7 mEq/L, 클로라이드 102 mEq/L, 칼슘 8.9 mg/dL, 인 2.9 mg/dL, 마그네슘 2.2 mg/dL, aspartate aminotransferase 60 IU/L, alanine aminotransferase 58 IU/L, 총 빌리루빈 0.54 mg/dL, alkaline phosphatase 342 IU/L, 아밀라아제 49 IU/L였으며, 공복 시 총 콜레스테롤 360 mg/dL, LDL 콜레스테롤 113 mg/dL, HDL 콜레스테롤 28 mg/dL, 중성지방 993 mg/dL였다. 공복혈당과 당화혈색소는 142 mg/dL, 6.6%였다. 2회 측정된 C-peptide는 5.95 ng/mL, 10.32 ng/mL였다. 갑상선 기능 검사에서 갑상선 자극호르몬 3.352 uIU/mL, free T4 0.84 uIU/mL, T3 0.70 uIU/mL으로 경한 갑상선 기능 저하 소견을 보였다. TSH-R-Ab는 < 2.4 U/L였다. 지단백 전기영동 검사에서는 apolipoprotein A-I 103 mg/dL (참고치: 122-161), apolipoprotein B 165 mg/dL (참고치: 69-105), lipoprotein (a) 16.5 mg/dL (참고치: 0-30)였다.

방사선학적 소견: 복부 전산화 단층촬영에서는 췌장 두부 주변으로 체액저류 및 혼탁 소견이 관찰되어 영상학적으로 급성 췌장염이 의심되었다(Fig. 1).

조직학적 소견: 2012년 4월 췌장 미부 절제술을 시행해 얻은 조직 검사 결과, 신경 내분비종양, G2 소견이 관찰되었

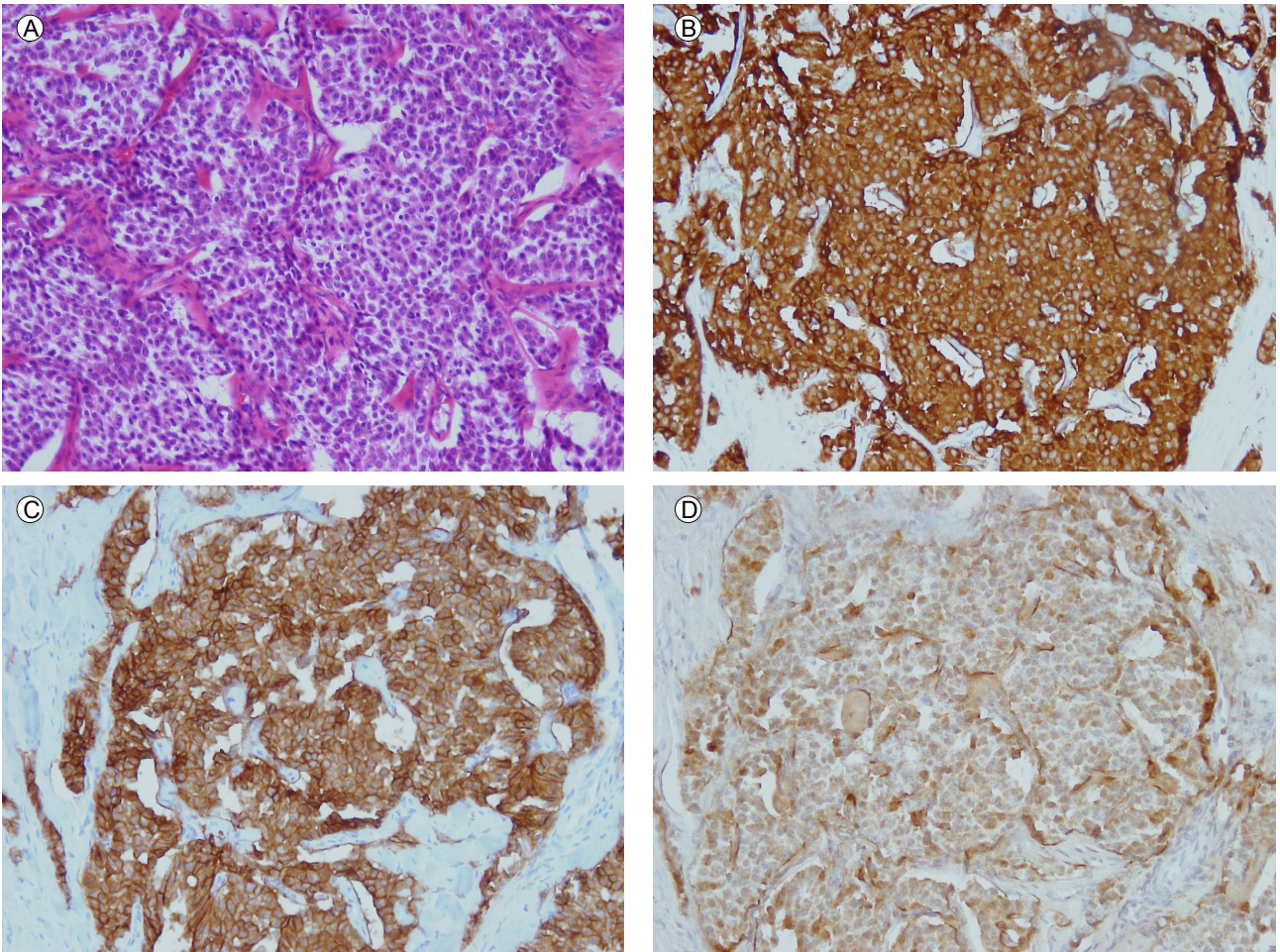


Figure 2. Histological findings in the distal pancreas indicate the presence of a neuroendocrine tumor of grade 2. (A) The tumor cells are uniform and medium-sized, displaying little pleomorphism (H&E stain, $\times 200$). (B) Immunohistochemically, the tumor cells express neuroendocrine markers including chromogranin A. (C) CD56a. (D) Synaptophysin.

다(면역조직화학 염색 결과: Chromogranin 양성, CD56a 양성, Ki-67 5%, Synaptophysin 양성, CK-19 부분 양성) (Fig. 2).

치료 및 경과: 내분비 내과 협진 후 고중성지방혈증의 조절을 위해 fenofibrate 160 mg의 투약을 시작했다. 또한 환자의 내원 시 혈중아밀라아제 수치는 정상이었고, 리파아제는 측정되지 않았으나 명치 끝 통증을 호소하고 복부 전산화 단층촬영에서 췌장 주변부의 체액저류 및 음영 혼탁 소견 등 급성췌장염을 의심하게 하는 소견이 관찰되었다. 환자는 경구 식이 섭취 제한 및 보존적 치료 후 임상증상이 호전되어 퇴원하였다. 투약 1주일 후 추적관찰한 중성지방은 289 mg/dL, 외래에서 2013년 10월 마지막으로 측정한 중성지방은 272 mg/dL였다. 환자는 일시적으로 sunitinib을 중단하였다가 중성지방 정상화 후 다시 25 mg의 용량으로 재투약했

고, 현재 fenofibrate와 같이 복용하며 정상 중성지방 수치를 유지 중이다.

고 찰

Sunitinib은 multi-target tyrosine kinase 억제제로 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1, VEGFR-2, platelet derived growth factor (PDGFR)- α , PDGFR- β 를 강력하게 차단하는 역할을 한다.

VEGFR, PDGFR과 같은 tyrosine kinase 수용체들은 암세포 증식과 혈관 생성에 중요한 역할을 하는데, sunitinib은 이들의 작용을 억제함으로써 항종양 및 항혈관형성 작용을 유도하게 된다[4].

Sunitinib을 투여하면서 흔하게 발생하는 부작용으로는 구역, 피로감, 설사, 고혈압, 피부독성, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 좌심실 박출량 감소, 갑상선 기능 부전 등이 잘 알려져 있다. 따라서 sunitinib을 투약하는 임상 의사의 경우 이러한 부작용에 대해 항상 주의 깊게 관찰하며 검사실 검사 및 심초음파 검사 등을 주기적으로 시행하여 점검하는 것이 권고된다. 그러나 드문 부작용으로 급성 비결석성 담낭염, 알레르기성 간질성 신염이 발생하였다는 보고가 있으며 다른 예측하지 않은 부작용의 발생 가능성이 있어 주의를 요한다[1,2].

그 중 대사성 질환 합병증을 살펴보면 표적치료제와 관련한 대표적인 대사성 질환으로 당뇨와 고지혈증을 들 수 있다. 특히 mTOR 억제제인 everolimus의 경우, triglyceride rich lipoprotein의 대사를 담당하는 lipoprotein lipase의 활성을 저해하고 LDL 수용체의 표현을 억제해 중성지방 및 LDL 콜레스테롤의 상승을 유발하는 것으로 알려져 있다. 하지만 Sunitinib을 비롯한 multi-target tyrosine kinase inhibitor는 mTOR inhibitor와 다르게 고지질혈증을 유발하지 않는 것으로 알려져 있다[3]. 오히려 만성골수성 백혈병 또는 과호산구증후군 환자가 고지질혈증이 동반되었을 때 imatinib을 사용한 경우, 고지질혈증이 개선되는 현상이 보고되었다[5]. 이러한 작용이 어떠한 기전으로 이루어지는지에 대해서는 명확하게 알려져 있지 않으며, 다만 지질 대사에 관여하는 LDL receptor related protein의 세포질 내 인산화를 담당하는 platelet derived growth factor를 imatinib이 억제하는 것으로 추정하고 있다. 그러나 비특이적으로 다수의 단백질 인산화 효소를 표적으로 하는 sunitinib과 같은 표적 치료제의 경우, 목표 외의 단백질 인산화 효소의 차단을 통해 의도하지 않은 부작용을 유발할 수 있으며, 지질 대사에 관여하는 단백질 인산화 효소 중 adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase (AMP) activated protein kinase가 관련되어 있을 가능성도 추론해 볼 수는 있지만, 여러 가지 단백질 인산화 효소에 미치는 영향을 개별화해 측정하기 어렵고 순수 효과를 예측하기 어렵기 때문에 직접적인 연관성을 증명하기가 쉽지 않다. 또한 아직까지 sunitinib 투여로 인한 고지혈증의 발생이나 직접적인 연관기전은 보고된 바 없다. 따라서 저자들은 sunitinib과 고지혈증을 연관시킬 수 있는 다른 요소들에 대해 고찰해 보았다. Sunitinib이 혈당조절의 항상성에 영향을 끼쳐 고혈당증 또는 저혈당증을 유발할 수 있다는 것은 여러 연구를 통해 보고되고 있다. 이 역시 c-KIT tyrosine kinase 억제를 통해

췌도세포의 세포자연사를 억제한다는 설명이나 insulin like growth factor-1의 경로를 방해하여 인슐린 저항성을 감소시킨다는 설명 등 다양한 기전이 제시되고 있지만 뚜렷한 주 기전은 밝혀진 바 없으며, 주로 혈당을 감소시키는 결과를 가져온다는 의견이 우세하다[6]. 그러나 일부에서는 sunitinib으로 치료 받은 전이성 신장암 환자의 15%에서 고혈당증이 발생하였다는 보고도 있어 명확한 결론을 내리기가 어렵다[7]. 본 증례의 경우 환자가 췌장 미부 절제술을 받기 전에 당뇨병을 진단받은 적이 없었으나, 수술 후 지속적인 혈당의 상승이 관찰되었고 당화혈색소가 6.6%로 상승해 있는 것을 확인하였다. 환자는 췌장 미부 절제술을 시행 받아 인슐린 분비의 저하를 초래하여 고혈당증이 발생하였고, 이는 고중성지방혈증의 발생에 기여하였을 것으로 생각되지만 sunitinib이 혈당의 상승에 어느 정도의 직접적인 영향을 미쳤을지는 가늠하기 어렵다. 마지막으로 갑상선 기능 저하증(free T4 0.84 uIU/mL)이 sunitinib 투여로 인하여 발생했고 이 또한 고중성지방혈증 발생에 영향을 미쳤을 것으로 설명할 수 있다. Sunitinib과 같은 tyrosine kinase 억제제가 갑상선 기능 이상을 초래하는 기전은 명확하게 밝혀지지 않았으나, 몇 가지 가설이 제시되고 있는데 그 중 VEGFR 억제를 통해 갑상선 모세혈관의 퇴화 및 혈류량 감소를 가져와 갑상선의 위축과 그로 인한 기능 감소를 유발한다는 가설이 설득력을 얻고 있으며[8], 특히 다른 tyrosine kinase 억제제에 비해 sunitinib 복용 환자에서 높은 발생률로 보고되고 있다[9].

본 증례의 경우 췌장의 신경 내분비종양 진단 당시 혈중 지질 농도가 총 콜레스테롤 197 mg/dL, 중성지방 253 mg/dL, HDL 콜레스테롤 34 mg/dL, LDL 콜레스테롤 110 mg/dL로 고중성지방혈증이 진단될 당시와 비교하여 큰 차이를 보였다. 또한 2-3개월의 단기간에 일어난 변화임을 미루어 볼 때 생활 습관이나 식이 변화로 인한 상승으로 간주하기 어려우며, LDL 콜레스테롤은 정상 범위인데 반해 중성지방만 과도하게 상승한 양상을 보였고, 아밀라아제 및 리파아제의 상승을 동반하지 않았으나 췌장 주변의 체액 저류 소견 등이 관찰되어 갑상선 기능 저하증으로 인한 이차적인 변화의 가능성을 고려해 볼 만하다. 그 밖에 다른 고중성지방혈증 발생 원인을 배제하기 위해 저자들은 지단백 전기영동 검사를 시행하였고, apolipoprotein A-I/B 비율이 상승하였으나 중성지방이 400 mg/dL 이상으로 상승하여 유의할 만한 의미를 가지지 못하기에 고중성지방혈증의 발생과는 연관성이 없는

것으로 판단하였다. 지금까지 보고된 국내외의 sunitinib 관련 2상, 3상 연구의 부작용 보고들을 살펴보면, Kim 등[10]이 국내의 신기능 저하를 동반한 신장암 환자를 대상으로 한 sunitinib의 효과와 독성에 관한 보고 중 유일하게 고지혈증과 고중성지방혈증을 각각 9%와 6%로 보고하였다. 그러나 신기능 저하로 인한 영향의 가능성을 고려해 볼 때 보편화하여 받아들이기는 어렵다.

고식적 항암치료의 한계로 인하여 최근 sunitinib과 같은 multi-target tyrosine kinase 억제제의 사용이 실제 임상에서 확대되고 있는 추세이다. 그에 따라 흔하게 알고 있는 부작용 외에 새로운 부작용들이 새롭게 보고되고 있으며, 그러한 부작용들에 대한 정확한 기전은 대부분 규명되지 않았다. 임상 의는 본 증례에서처럼 이차적 원인이든 직접적 원인이든 지간에 다양한 부작용들이 새롭게 발생할 수 있음을 인지하고, 그러한 부작용 발생 원인 및 기전에 대한 추가적인 연구를 진행해야 하며, 새롭게 발생하고 있는 부작용을 초기에 인지하여 적절히 대처할 수 있도록 주기적인 추적관찰을 시행해야 할 것이다. 마찬가지로 고중성지방혈증이 sunitinib 투여 후 발생할 수 있다는 것을 인지하고 sunitinib 투여 환자에서 규칙적인 지질 검사의 시행이 필요함을 증례와 함께 제시하고자 한다.

요 약

Sunitinib은 multi-target tyrosine kinase 억제제로 현재 위장관 기질종양, 신장암, 췌장 내분비종양에 사용되고 있는 항종양 표적치료제 중의 하나이다. 복용 후 흔하게 호소하는 부작용으로는 설사, 피로감, 구역, 구내염, 식도염, 고혈압, 피부독성, 갑상선 기능 저하 등이 있다. 또한 급성비결석성 담낭염, 알레르기성 간질성신염 같은 드문 부작용이 발생하였다는 보고가 있었으나 고중성지방혈증을 유발한다는 보고는 없었다. 저자들은 전이성 췌장 내분비종양 환자에서 sunitinib 투여 후 고중성지방혈증이 관찰되었으며 급성췌장염도 동반되었을 것으로 의심되는 증례를 경험하여 기술하였다. 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았지만, 저자들은 본 증례에서 sunitinib이 혈당조절 기전에 영향을 미쳤고, 환자가 췌장 미부 절제술을 시행 받아 인슐린 분비능이 감소하였으며, 이로 인해 이차적으로 고중성지방혈증이 발생된 것으로 추정하였다. 또한 sunitinib 투여 후 발생한 갑상선 기능 저하증도

고중성지방혈증에 연관되었을 것으로 추정하였다. Sunitinib을 비롯한 multi-target tyrosine kinase 억제제의 임상적 사용이 확대됨에 따라 새로운 부작용들이 보고되고 있으므로 고중성지방혈증을 포함하여 새롭게 발생하는 부작용들의 기전을 밝힐 수 있는 연구들이 시행되어야 하며, 부작용들을 초기에 인지하고 적절히 대처할 수 있도록 주기적인 경과 관찰이 필요하다.

중심 단어: Sunitinib; 고중성지방혈증; 전이성 췌장 내분비종양; 갑상선 기능 저하증

REFERENCES

- Gomez-Abuin G, Karam AA, Mezzadri NA, Bas CA. Acalculous cholecystitis in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. Clin Genitourin Cancer 2009;7:62-63.
- Khurana A. Allergic interstitial nephritis possibly related to sunitinib use. Am J Geriatr Pharmacother 2007;5:341-344.
- Vergès B, Walter T, Cariou B. Endocrine side effects of anti-cancer drugs: effects of anti-cancer targeted therapies on lipid and glucose metabolism. Eur J Endocrinol 2014;170: R43-55.
- 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 tumor: a meta-analysis. Cancer Treat Rev 2012;38:919-925.
- Gottardi M, Manzato E, Gherlinzoni F. Imatinib and hyperlipidemia. N Engl J Med 2005;353:2722-2723.
- Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. Endocr Relat Cancer 2010;17: R233-244.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-124.
- Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. Thyroid 2013;23:151-159.
- Del Fabbro E, Dev R, Cabanillas ME, Busaidy NL, Rodriguez EC, Bruera E. Extreme hypothyroidism associated with sunitinib treatment for metastatic renal cancer. J Chemother 2012;24:221-225.
- Kim KH, Kim HY, Kim HR, et al. Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with renal insufficiency. Eur J Cancer 2014;50:746-752.