

Gefitinib에 의해 유발된 방사선 회귀 피부염

강버들, 임아영, 김영재, 황익동, 윤유정, 김선옥, 김효송
연세대학교 의과대학 내과학교실

Radiation Recall Dermatitis Induced by Gefitinib

Beodeul Kang, Ah Young Leem, Young Jae Kim, Eudong Hwang, Yujung Yun,
Sun Wook Kim, Hyo Song Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Radiation recall dermatitis refers to an acute inflammatory reaction in a previously irradiated field triggered by the administration of certain drugs days to years after the exposure to radiation. Gefitinib is an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor and is an effective treatment for patients with advanced stage of non small cell lung cancer (NSCLC). Here, we report a rare case of gefitinib induced radiation recall dermatitis. A 52-year-old woman with a metastatic NSCLC had received a palliative radiation therapy of 20 cGy on spine metastasis area (C6-T6). After 24 days of receiving radiation therapy, she had started to take gefitinib. Eight months after taking drug, pain, swelling and erythema of skin were occurred on previously irradiated field. These symptoms were resolved after the cessation of gefitinib for 6 days and the topical use of steroid. (**Ewha Med J 2013;36(Suppl):S17-S21**)

Received August 5, 2013
Accepted August 26, 2013

Corresponding author

Hyo Song Kim
Yonsei Cancer Center, Division of Medical
Oncology, Department of Internal Medicine,
Yonsei University College of Medicine, 50,
Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: 82-2-2228-6661, Fax: 82-2-2227-7870
E-mail: hyosong77@yuhs.ac

Key Words

Gefitinib; Lung cancer; Radiation recall
dermatitis; Radiation therapy

서 론

방사선 회귀 피부염(radiation recall dermatitis, RRD)은 특정 약물을 투여하면서 발생하는 피부의 염증 반응의 일종으로 이러한 반응이 이전에 방사선 조사를 받은 부위에 국한되어 나타나는 현상을 의미한다.

RRD는 현재까지 정확한 발생률이 알려져 있지 않으며, 주로 정맥으로 투여되는 항암제, 예를 들어 actinomycin-D [1], adriamycin [2,3], paclitaxel [4,5], docetaxel [6], vincristine [7], bleomycin [8], gemcitabine [9] 등에 의해 발생된 증례가 보고되었고, 이외에 경구약으로 simvastatin [10], tamoxifen [11], 항결핵제[12] 등도 유발시킬 수 있다고 알려져 있다.

최근 종양학 분야에서 기존의 세포독성 항암제뿐만 아니라 표

적치료제의 사용이 증가하고 있으며, 표적치료제의 적응증 및 사용기간이 늘어나면서 이와 관련된 합병증에 대한 연구가 다양하게 진행되고 있다. Gefitinib은 종양세포의 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)의 티로신 키나아제 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)로 현재 EGFR 돌연변이가 있는 진행성 비소세포폐암의 1차 치료 및 EGFR 돌연변이가 없는 진행성, 전이성 비소세포폐암의 2차 및 3차 치료제로 사용되고 있는 약제이다. EGFR TKI는 종양세포 뿐만 아니라 정상 피부에도 작용하여 구진, 농포성 발진, 피부 건조증, 조갑주위염 등 이상반응을 일으키는 것으로 알려져 있다[13-15].

저자들은 gefitinib 복용 중 일반적인 피부이상반응이 아닌 국내 외적으로 보고가 드문 방사선 치료 후 gefitinib 복용 중 기존에 방사선 조사를 받았던 부위에 발생한 RRD 증례를 경험하여 문헌고

찰과 함께 보고한다.

증 례

52세 여자가 내원 3주 전부터의 흉벽, 등, 둔부 통증으로 타병원에서 시행한 전신뼈스캔(whole body bone scan)에서 이상 소견보여 본원 전원 되었다. 과거력에서 특이 질환은 없었으며 사회력상 흡연, 음주력은 없었다. 입원 당시 활력 징후는 안정적이었고 신체검사상 양측 경부 림프절 IV번 위치에 압통을 동반하지 않은 림프절 종대가 있었다. 종양표지자는 CEA 6,686.5 ng/mL, CYFRA 21-1 104.8 ng/mL, squamous cell carcinoma antigen 0.7 ng/mL이었다. 양전자 방출 전산화 단층촬영(positron emission tomography-computed tomography)상 좌하엽에 1.1 cm 크기의 fluorodeoxyglucose 섭취를 보이는 종괴가 발견되었고, 왼쪽 종격동, 기관분기부 하부, 흉부 대동맥주위, 양측 하부 기관옆림프절, 기관앞림프절, 양측 경부 IV번 림프절, 왼쪽 위, 온간동맥주위, 대동정맥 및 왼쪽 대동맥옆 림프절 전이 소견보였으며, 경추, 흉추, 요추, 천골, 양측 흉곽, 흉골, 양측 견갑골, 골반뼈, 대퇴골의 뼈전이 소견보였다. 다발성 골수종을 배제하기 위해 시행한 골수 검사에서 골수를 침범한 전이성 샘암 진단되었으며 면역화학염색결과 thyroid transcription factor-1 양성소견 보였다. 또한 왼쪽 경부 림프절 흡인 검사상에서도 전이성 샘암 소견보였다. 비소세포폐암, 샘암, cT4N3M1b, 4기 진단 후 통증조절을 위해 요추 4번-천골, 오른쪽 장골과 대퇴골에 4회에 걸쳐 총 19 Gy의 방사선치료(2012.1.17~1.20) 시행 받았으며 이후 2012년 1월 20일부터 3주 간격으로 2차례 완화적 요법의 paclitaxel (175 mg/

BSA)/carboplatin (AUC5) 항암치료 시행하였다. 이후 골반부위 통증 지속 및 골용해성 병변으로 인한 골절 가능성 높아 2012년 3월 2일 양측 예방적 내부 고정 및 골수 내 고정술(internal fixation with intramedullary nailing) 시행받았다. 이후 3~6차 paclitaxel/carboplatin 항암치료(2012.3.17~6.7) 시행 후 갑자기 발생한 경추부위 통증 있어 시행한 전신척추 magnetic resonance imaging (MRI)상 뼈전이 악화 소견보여 C6~T6까지 5회에 걸쳐 총 20 Gy 방사선치료(2012.7.24~7.30) 시행받았다. 이후 갑작스런 하지 무력감, 보행장애 악화소견보여 시행한 MRI상 압박골절 진행 소견보여 2012년 8월 2일 응급으로 감압후궁절제술 C7-T1-T2, 척추경 나사 고정술 C7-T2-T3-T4-T5 시행하였다. 이후 증상 호전되어 2번째 완화적 전신화학요법으로 gefitinib (250 mg, daily, 2012.8.17~) 복용 시작하였다. 약제 복용하며 외래 경과 관찰 중 2012.9월 초부터 두경부 및 흉부의 여드름양 발진(acneiform eruption)으로 불편감 호소하여 피부과 외래서 국소 도포 스테로이드 연고 및 항히스타민제 복용하고 증상 호전되었다. Gefitinib 복용 후 폐암 병변부위 악화소견없이 안정적인 상태 유지되어 약제 유지 중 2013년 4월 초부터 방사선 치료 받았던 부위의 발적, 열감, 통증 증상있어 봉와직염 감별 위해 입원하였다. 병변 부위 자외선 노출력은 없었으며 신체검진에서 하부 경추부터 상부 흉추까지 열감과 동통을 동반한 홍반성 부종 소견을 보였으며(Fig. 1), 다른 피부부위의 이상반응은 없었다. 당시 혈압 110/70 mmHg, 맥박 84회, 체온 36.8°C 측정되었으며 말초혈액 검사상 혈색소 11.4 g/dL, 백혈구 7,150/mm³, 혈소판 197,000/mm³, ESR 10 mm/hr, CRP 7.0 mg/L였다. 병변부위의 감염여부 확인 위해 whole spine MRI 검사 시행하였다. MRI상에서는 하

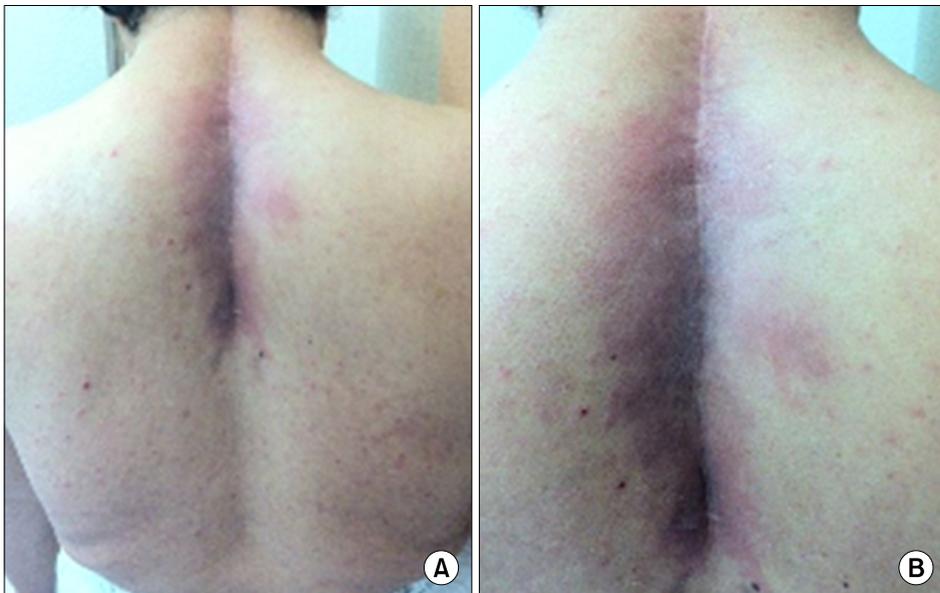


Fig. 1. (A) Erythema on upper back area (previously irradiated area). (B) Magnification of upper back area.

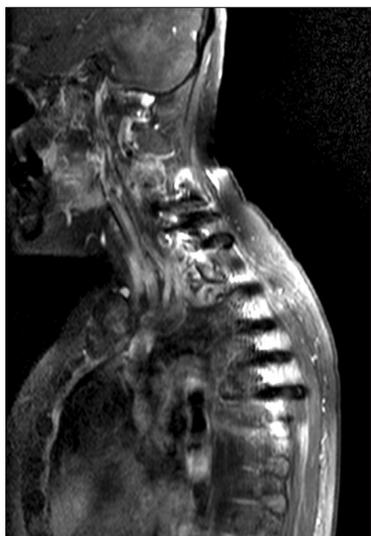


Fig. 2. Skin thickening and localized edema of lower cervical and upper thoracic area. There are no definite evidence of cellulitis (gadolinium enhanced T1 weighted sagittal magnetic resonance imaging).

부 경추와 상부 흉추의 국소적인 피부 부종은 있으나 봉와직염 소견은 보이지 않았다(Fig. 2). 혈액 검사 및 MRI 검사상 RRD가 의심되어 gefitinib 중단 및 국소 도포 스테로이드 연고 사용 후 발적, 열감, 통증 증상 호전되어 약제 중단 6일 후 다시 gefitinib 복용 시작하였고, 복용 후 RRD 재발 소견 없이 현재까지 약제 유지하며 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

RRD를 일으키는 기전은 명확하게 밝혀지지 않았지만 다음과 같은 다양한 가설이 제시되고 있다. 첫 번째로 방사선 치료의 영향으로 피부의 국소적인 혈관 투과성 및 증식성의 변화가 발생하여 그로 인해 특정 약제의 약동학적 변화로 RRD가 유발 된다는 가설이다[11]. 두 번째로 방사선을 받았던 부위의 표피 줄기 세포(epithelial stem cell)의 감소 및 증식 능력이 저하된 상태에서 약물 주입시 발생하는 추가적인 손상을 극복할 수 없어 RRD가 발생한다는 가설이다[16,17]. 또한 방사선 조사 부위의 표피 줄기 세포의 DNA 염기 서열 돌연변이 발생으로 특정 약제 민감성이 증가하여 발생할 수 있다는 의견도 제시되고 있다[18]. 세 번째로 약제에 처음 노출시 발생하며 반응속도를 고려하였을 때 비면역학적 염증반응으로 인한 약제 과민반응으로 RRD가 발생한다는 주장이 있다[19,20]. 이는 방사선 치료로 인해 cytokine이 지속적으로 분비되는 상태에서 원인 약제에 의해 cytokine 분비가 증폭되어 발생된다는 가설이다[21].

RRD의 임상양상은 발적, 가려움증, 건성 표피 박리, 통증, 부

종, 두드러기양 병변, 수포, 괴사, 궤양, 출혈 등 다양한 양상으로 나타난다. Camidge와 Price [22]의 중증도 분류를 이용하여 경중도를 나누면 이 증례의 경우 통증과 부종을 동반한 발적이 나타나는 2단계의 병변이 관찰되었다.

방사선 조사와 약물 복용 후 RRD 발생까지의 간격은 증례마다 다양하게 보고되고 있으며 방사선 치료 종료 수일 후부터 가장 간격이 긴 경우는 15년 뒤에 RRD가 발생한 경우가 있었다[23]. RRD가 발생할 수 있는 방사선 조사량은 10 Gy에서 61.2 Gy까지 보고 되었으며[22], 방사선 조사량과 RRD 증상의 중증도와는 의미있는 상관관계는 밝혀지지 않았다.

본 증례에서는 2차례 방사선 치료가 시행되었다. Gefitinib 복용 7개월 전에 19 Gy의 방사선 조사를 받았던 부위에는 영향이 없었으나 gefitinib 복용 24일 전에 20 Gy의 방사선 조사를 받았던 부위에서 RRD가 발생하였다. 기존의 Fontana [24]의 증례와 유사하게 누적 방사선 조사량 보다는 방사선 조사로부터 RRD 유발 약제 투여 시점이 증상 발생에 유의한 영향이 있을 수 있음을 예측할 수 있었다.

약물 복용 후 RRD 증상이 발생하는 시간은 정맥 주사 제제는 투여 후 수분에서 14일까지(평균 3일), 경구 제제는 정맥 주사 제제보다 늦게 발생하며 보통 투여 후 3일에서 2달까지(평균 8일) 나타나는 것으로 보고되어 있다[22]. 본 증례에서는 gefitinib 투여 시작 후 8개월 후에 방사선 조사 부위에 RRD가 발생한 경우로 기존에 보고된 발생 시점보다 늦게 발생하였다. 이에 대한 원인으로서는 gefitinib 복용 초기 두경부 및 흉부의 여드름양 발진으로 인해 투여했던 국소 스테로이드 연고와 항히스타민제에 의해 증상이 두드러지게 나타나지 않았다가 피부 증상이 호전되어 약제 복용을 중단하면서 악화되었을 가능성 및 아직 명확하게 밝혀지지 않은 EGFR TKI의 약물대사와 관련되었을 가능성도 고려할 수 있다. RRD 반응이 늦게 나타났던 원인에 대해서는 향후 더 많은 gefitinib에 의한 RRD 또는 EGFR TKI에 의한 RRD 증례 고찰을 통해 규명해야 할 것으로 생각된다. 현재까지 국내외적으로 gefitinib 복용 후 발생한 RRD는 보고된 바는 없지만, 유사한 기전을 가진 EGFR TKI인 erlotinib 복용 후 RRD가 발생한 예는 2009년 Dauendorffer와 Dupuy [25]가 보고했던 유방암 방사선 치료 후 9년 뒤 Erlotinib 복용 후 발생한 1 예가 있었으며, 국내에서는 2010년 Kim 등[26]이 보고했던 폐암으로 방사선 치료 후 1년 3개월 뒤 erlotinib 복용 후 발생한 1 예가 있었다.

RRD의 치료는 유발 약제 중단 및 증상에 따라 국소 혹은 전신 스테로이드제 사용과 항히스타민제로 소양증 조절이 필요하다. 자연치유가 가능하지만 중증도가 심할 경우 수포, 괴사, 궤양까지 발생 가능하므로 이차적인 감염이 발생하지 않도록 주의가 필요하다.

Camidge와 Price [22]의 논문에 따르면 RRD를 유발했던 약물

을 재투약 했었던 15 증례에서 5 증례는 RRD가 재발하지 않았고, 10 증례가 증상 재발을 경험하였으나 미약한 정도로 나타났다. 이렇게 재투여 후 증상 재발이 발생하지 않거나 미약한 원인으로는 방사선 조사로 민감해진 표피 줄기 세포가 파괴되어 RRD를 일으키게 되고 다시 약물 투여시 약제에 민감했던 표피 줄기 세포가 파괴되었거나 수가 감소하여 반응이 미약하거나 일어나지 않는다는 의견이 제시되고 있다[27]. 본 증례의 경우 기존의 erlotinib에 의한 RRD 증례[25,26]와 유사하게 증상 호전 후 gefitinib을 재투여하였을 때 증상 재발은 발생하지 않았다.

폐암의 경우 원발병변 뿐만 아니라 전이 부위에 방사선치료가 동반되는 경우가 많으며, 다양한 적응증으로 gefitinib을 치료약제로 사용하는 빈도가 높다. Gefitinib 사용 시 발생하는 피부 이상반응은 외국의 경우 68~75%로 보고되었으며[13], 국내에서도 56~65%로 보고되었다[15]. Gefitinib에 의한 피부 부작용 정도와 치료 효과가 연관됨이 보고되어 피부 부작용을 간과하는 경우가 있으나 피부 부작용이 조절되지 않을 경우 이로 인한 치료 순응도가 저하되어 생존율에 영향을 끼친다는 보고가 있다[28]. Gefitinib으로 인한 RRD 역시 치료 순응도를 저하시킬 수 있는 심각한 증상을 유발할 수 있으므로 기존의 방사선 치료 부위에 나타나는 가역적 피부반응이며 증상 호전 후 약물 재투여시 증상 재발이 경미하거나 없을 수 있음을 인지시키고 순응도를 높일 수 있도록 하는 노력이 필요하다. 또한 외국의 경우 erlotinib에 의한 치명적인 방사선 회귀 폐렴(radiation recall pneumonitis) 증례가 수회 보고된 바 있으며[29-31], gefitinib 역시 일본에서 방사선 회귀 폐렴 1예 보고된 바 있으므로[32] 방사선 치료 후 EGFR TKI를 사용한 경우에는 더욱 주의 깊은 관찰이 필요하다.

본 증례는 방사선치료 후 gefitinib 복용 중 발생한 RRD에 대한 국내 첫 보고이며, 최근 폐암 치료에 사용이 증가되고 있는 EGFR TKI 약제 사용 시 주의가 필요한 증상으로 생각하여 기존 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- D'angio GJ. Clinical and biologic studies of actinomycin D and roentgen irradiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962;87:106-109.
- Donaldson SS, Glick JM, Wilbur JR. Letter: adriamycin activating a recall phenomenon after radiation therapy. *Ann Intern Med* 1974;81:407-408.
- Etcubanas E, Wilbur JR. Letter: uncommon side effects of adriamycin (NSC-123127). *Cancer Chemother Rep* 1974;58:757-758.
- Schweitzer VG, Juillard GJ, Bajada CL, Parker RG. Radiation recall dermatitis and pneumonitis in a patient treated with paclitaxel. *Cancer* 1995;76:1069-1072.
- Raghavan VT, Bloomer WD, Merkel DE. Taxol and radiation recall dermatitis. *Lancet* 1993;341:1354.
- Camidge DR, Kunkler IH. Docetaxel-induced radiation recall dermatitis and successful rechallenge without recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000;12:272-273.
- Nemecek PM, Corder MC. Radiation recall associated with vinblastine in a patient treated for Kaposi sarcoma related to acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* 1992;70:1605-1606.
- Stelzer KJ, Griffin TW, Koh WJ. Radiation recall skin toxicity with bleomycin in a patient with Kaposi sarcoma related to acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* 1993;71:1322-1325.
- Castellano D, Hitt R, Cortes-Funes H, Romero A, Rodriguez-Peralto JL. Side effects of chemotherapy. Case 2. Radiation recall reaction induced by gemcitabine. *J Clin Oncol* 2000;18:695-696.
- Abadir R, Liebmann J. Radiation reaction recall following simvastatin therapy: a new observation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995;7:325-326.
- Bostrom A, Sjolun-Forsberg G, Wilking N, Bergh J. Radiation recall--another call with tamoxifen. *Acta Oncol* 1999;38:955-959.
- Extermann M, Vogt N, Forni M, Dayer P. Radiation recall in a patient with breast cancer treated for tuberculosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:77-78.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2149-2158.
- Park JH, Oh JJ, Choi YL, Kim WS, Lee JH, Lee ES. Cutaneous adverse effects associated with Iressa(R)(Gefitinib) medication. *Korean J Dermatol* 2005;43:92-95.
- Jang YH, Choi JH, Lim HY, Lee ES. Study of clinical features of cutaneous side effects associated with ZD 1839. *Korean J Dermatol* 2005;43:22-28.
- Hellman S, Botnick LE. Stem cell depletion: an explanation of the late effects of cytotoxins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:181-184.
- Seymour CB, Mothersill C, Alper T. High yields of lethal mutations in somatic mammalian cells that survive ionizing radiation. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1986;50:167-179.
- Phillips TL, Fu KK. Quantification of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissues. *Cancer* 1976;37(2 Suppl):1186-1200.
- Wintroub BU, Stern R. Cutaneous drug reactions: pathogenesis and clinical classification. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(2 Pt 1):167-179.
- Vozenin-Brotons MC, Gault N, Sivan V, Tricaud Y, Dubray B, Clough K, et al. Histopathological and cellular studies of a case of cutaneous radiation syndrome after accidental chronic exposure to a cesium source. *Radiat Res* 1999;152:332-337.
- Johnston CJ, Piedboeuf B, Rubin P, Williams JP, Baggs R, Finkelstein JN. Early and persistent alterations in the expression of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor

- alpha mRNA levels in fibrosis-resistant and sensitive mice after thoracic irradiation. *Radiat Res* 1996;145:762-767.
22. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol* 2001;59:237-245.
 23. Burdon J, Bell R, Sullivan J, Henderson M. Adriamycin-induced recall phenomenon 15 years after radiotherapy. *JAMA* 1978;239:931.
 24. Fontana JA. Radiation recall associated with VP-16-213 therapy. *Cancer Treat Rep* 1979;63:224-225.
 25. Dauendorffer JN, Dupuy A. Radiation recall dermatitis induced by erlotinib. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1086.
 26. Kim HM, Lee SH, Kim CY. Erlotinib HCL (Tarceva(R)) induced radiation recall dermatitis. *Korean J Dermatol* 2010;48:872-875.
 27. Kim YY, Kim MY, Park YM, Kim HO. A case of radiation recall dermatitis. *Korean J Dermatol* 2006;44:479-482.
 28. Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12:610-621.
 29. Togashi Y, Masago K, Mishima M, Fukudo M, Inui K. A case of radiation recall pneumonitis induced by erlotinib, which can be related to high plasma concentration. *J Thorac Oncol* 2010;5:924-925.
 30. Arakawa H, Johkoh T, Sakai F, Kusumoto M, Hataji O, Taguchi O. Exacerbation of radiation fibrosis with erlotinib: another pattern of radiation recall phenomenon. *Jpn J Radiol* 2011;29:587-589.
 31. Onal C, Abali H, Koc Z, Kara S. Radiation recall pneumonitis caused by erlotinib after palliative definitive radiotherapy. *Onkologie* 2012;35:191-194.
 32. Miya T, Ono Y, Tanaka H, Koshiishi Y, Goya T. Radiation recall pneumonitis induced by Gefitinib (Iressa): a case report. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2003;41:565-568.