

Docetaxel과 Cisplatin으로 치료한 비소세포폐암환자에서 발생한 BOOP 1예

¹대동병원 내과, 인제대학교 의과대학 부산백병원 ²호흡기내과, ³병리과

김애란¹, 김태영², 이영민², 이승현², 정수진³, 이현경²

Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia in the Patient with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Docetaxel/Cisplatin Chemotherapy: A Case Report

Ae-Ran Kim, M.D.¹, Tae Young Kim, M.D.², Young Min Lee, M.D.², Seung Heon Lee, M.D.², Soo Jin Jung, M.D.³, Hyun-Kyung Lee, M.D.²

¹Department of Internal Medicine, Daedong Hospital, ²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, ³Department of Pathology, Pusan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

A 60-year-old man was diagnosed with stage IV squamous cell carcinoma of lung and treated with weekly doses of docetaxel and cisplatin. Tumor mass and mediastinal lymphadenopathy disappeared after 4.5 cycles of chemotherapy. At one week post final chemotherapy, the patients developed sudden shortness of breath. New, multifocal infiltrations developed on both lungs without definitive evidence of infection. Despite administration of broad spectrum antibiotics, the lung lesion did not improve, so bronchoalveolar lavage and computed tomography-guided lung biopsy were performed. The proportion of lymphocytes was increased markedly and histopathology revealed squamous cell carcinoma combined with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. After high dose corticosteroid therapy, dyspnea and the newly developed consolidation had decreased slightly. However, dyspnea and hypoxemia increased again because of aggravated lung cancer since chemotherapy had stopped. Chemotherapy couldn't be restarted due to the poor performance status of the patient. Later, patient died of respiratory failure from poor general condition and progression of lung cancer.

Key Words: Cryptogenic Organizing Pneumonia; Docetaxel; Lung Neoplasms; Drug Therapy

서 론

항암화학요법중인 환자, 특히 폐암환자에서 새로운 폐침윤이 발생했을 때는 폐암의 진행, 폐렴, 폐부종 및 약물에 의한 염증성 폐질환 등을 감별해야 한다. 치료방침의 결정을 위해서는 정확한 진단이 중요하지만 검사과정은 복잡하고 정확한 진단에 도달하기는 쉽지 않다. 항암제에

의한 미만성 폐침윤, 특히 간질성 폐질환은 다른 원인 질환을 제외시키고 나서야 진단할 수 있는 경우가 많다. 대개의 경우 경미하고 원인 약제를 중단하면 저절로 좋아지는 경우가 많으나, 일부 환자의 경우에는 고용량의 부신피질호르몬제 투여가 필요하고 때로 치명적일 수 있다¹.

Taxane계 항암제인 docetaxel은 폐암을 비롯해서 난소, 유방암의 치료제로 널리 사용되는 항암제로 혈액학적 독성 및 수분저류 등이 대표적인 부작용이다. Docetaxel에 의한 폐독성은 Merad 등²에 의해 처음 보고된 이후 계속적으로 보고되고 있으나 단독투여 후 보고된 경우는 많지 않았고 대부분 gemcitabine과 병용 투여하였을 경우였다³. 저자들은 비소세포폐암의 1차 요법제로 docetaxel과 cisplatin을 투여한 후 간질성 폐질환의 한 형태인 bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)가 발생한

Address for correspondence: Hyun-Kyung Lee, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Pusan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 633-165, Gaegum 2-dong, Jin-gu, Busan 614-735, Korea

Phone: 82-51-890-6847, Fax: 82-51-892-0273

E-mail: goodoc@gmail.com

Received: May 18, 2010

Accepted: Sep. 15, 2010

증례를 경험하여 보고한다.

증례

60세 남자가 목과 겨드랑이에 만져지는 종물 및 경미한

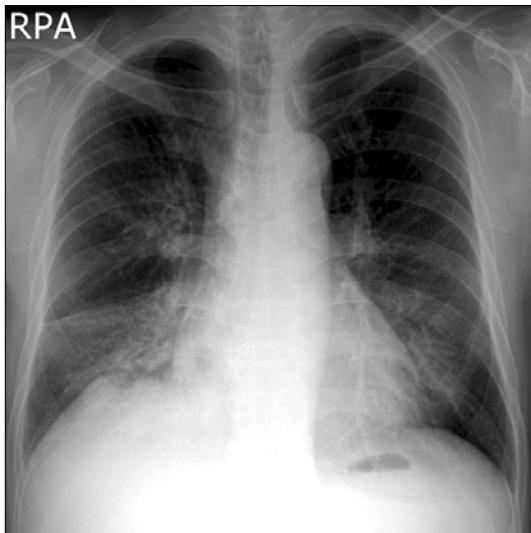


Figure 1. Initial chest X-ray shows multifocal consolidation on right and left lower lung.

기침과 가래로 병원에 왔다. 30갑년의 흡연력이 있었다. 30대 중반 폐결핵 치료를 완료한 병력 외에 특이한 과거력은 없었다. 신체검사서 양쪽 목 및 겨드랑이에서 다발성으로 딱딱하고 통증이 없는 종물이 만져졌다. 호흡음은 정상이었다. 완전혈구계산에서 백혈구 $13,090/\text{mm}^3$ (중성구 81%), 혈소판 $258 \times 10^6/\text{mm}^3$ 이었고, C-반응단백은 2.9 (~0.5) mg/dL이었다. 단순 흉부 X-선 촬영에서 양쪽 하엽에 폐경화가 관찰되었고(Figure 1), 흉부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서는 우하엽의 폐경화, 우중하엽 기관지가 좁아짐, 소엽사이 중격의 전반적인 두꺼워짐 및 양쪽 흉막삼출이 관찰되었다(Figure 2). 기관지내시경 검사에서 우중엽 기관지내강을 미만성으로 침윤하고 있는 종양이 관찰되어 조직검사를 시행하였다. 병리소견은 편평상피세포암에 해당하였다. FDG-PET 촬영에서 목과 겨드랑이 림프절, 종격동 및 복부림프절의 FDG 섭취가 의미 있게 증가되어 있었다. 뇌자기공명영상 촬영에서 폐암의 전이소견은 없었다. 비소세포폐암 4기(T₄N₃M₁)로 진단하고 docetaxel과 cisplatin 병합 화학요법을 시행하였다. Docetaxel과 cisplatin을 체표면적당 35 mg으로 day 1 및 day 8에 투여하고 2주 휴약 하였다. 3주기 후 시행한 흉부 CT에서 기관지 내 종양침윤, 흉막삼출

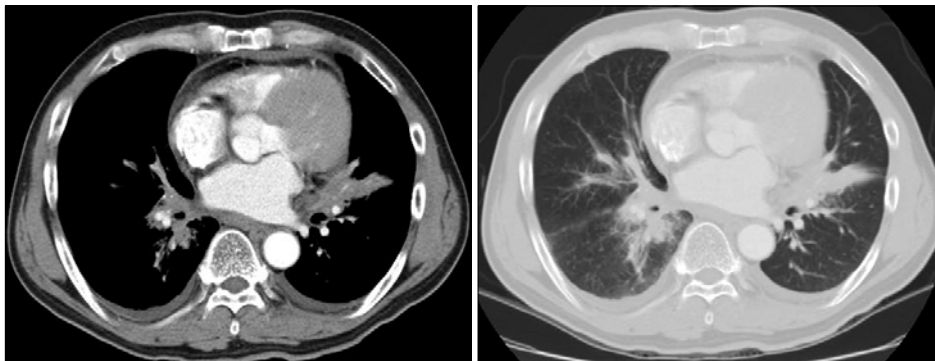


Figure 2. Chest CT shows luminal narrowing of right lower lobe bronchus, interlobular septal thickening, peribronchial consolidation on right lower lobe and bilateral pleural effusion.

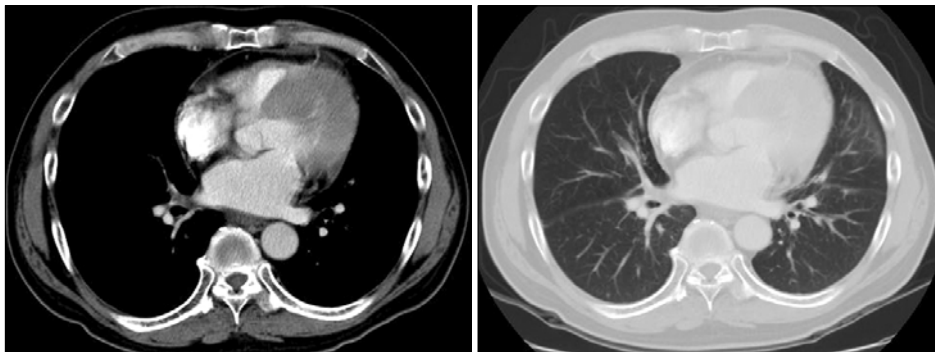


Figure 3. Chest CT shows improved luminal narrowing of right lower lobe bronchus, nearly disappeared right lower lobe consolidation and pleural effusion.

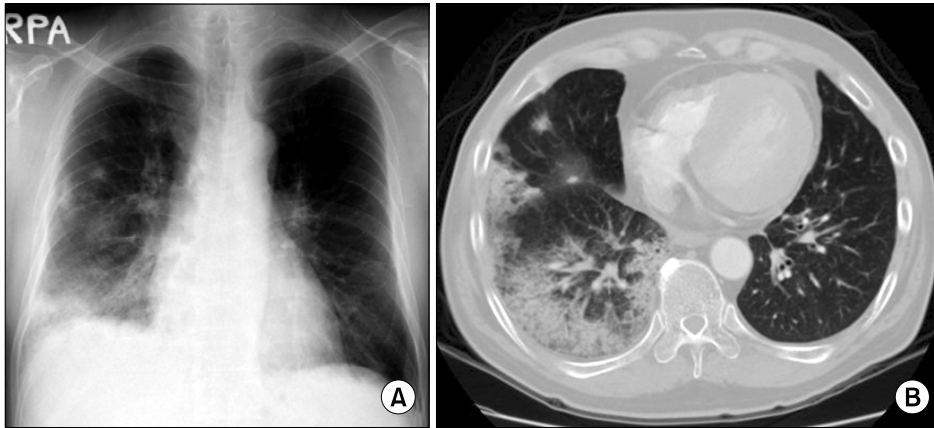


Figure 4. Radiographic findings after development of dyspnea. Chest X-ray (A) and chest CT (B) show multifocal patchy consolidations on the right lung.

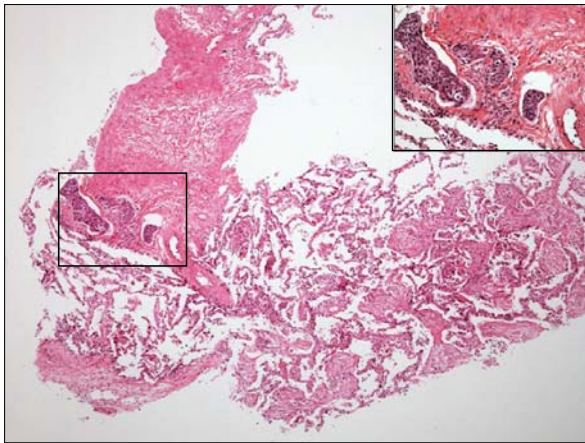


Figure 5. The microscopic finding of needle biopsied lung tissue reveals plugging of loose fibrotic material in small airway and alveolar spaces (right side) and a few squamous cell carcinoma nests are also noted with artificial craft formation (left box) (H&E stain, $\times 40$) (Inset: higher magnification of left box, H&E stain, $\times 200$).

및 다발성 림프절비대가 이전 사진에 비해 매우 감소되어 부분관해로 판정하였다(Figure 3). 환자는 항암화학요법 5주기 day 1 시행 후 day 8째 투여를 기다리던 중 1주일 전부터 갑자기 숨이 차기 시작해 입원하였다. 기침 및 소량의 흰색객담이 있었고 열은 없었다. 양쪽 폐야래부에서 악설음이 들렸다. 완전혈구계산에서 백혈구 $8,660/\text{mm}^3$ (중성구 83%), 혈소판 $311 \times 10^6/\text{mm}^3$ 이었고, C-반응단백은 $12.7 (\sim 0.5) \text{ mg/dL}$ 이었다. 이전 영상소견과 비교하여 양쪽 하엽에 다발성 경화소견이 관찰되었으며 종양과 림프절 크기 증가는 보이지 않았다(Figure 4). 광범위항생제를 1주일간 사용하였으나 단순 흉부 X-선 및 호흡기 증상

의 호전이 없어 기관지내시경 검사 및 기관지폐포세척을 시행하였다. 세척액에서 림프구가 98%로 매우 증가되어 있었고 배양된 균은 없었다. 정확한 진단을 위해 경흉부 세침흡인 및 폐조직검사를 시행하였다. 조직검사에서 대부분의 폐조직은 폐포 내강으로 돌출된 성긴 섬유조직으로 폐쇄되는 소견과 함께 간질 내에 만성염증세포의 침윤 소견으로 관찰되었으며, 국소적으로 편평상피세포암의 군집이 함께 관찰되어 BOOP과 편평상피세포암이 동반된 것으로 진단하였다(Figure 5). 부신피질호르몬제를 투여 후 환자의 호흡곤란, 산소요구량은 다소 개선을 보였고 단순 흉부 X-선의 우하엽경화는 감소되었다. 그러나 부신피질호르몬 투여 시작 후 약 1개월 시점에서 환자의 호흡곤란 및 전신쇠약감이 다시 악화되기 시작하였고 영상의 학검사에서 폐암의 진행이 관찰되었다(Figure 6). 항암치료 재시작을 고려하였으나 환자의 전신상태가 악화되어 시행할 수 없었다. 환자는 폐암 및 전신상태 악화에 의한 저산소증이 진행하여 호흡부전으로 사망하였다.

고 찰

항암제에 의한 폐독성은 다양한 항암제 및 여러 암종에서 발생할 수 있고 대개의 경우는 원인 약제를 중단하거나 단기간 부신피질호르몬제를 투여하면 호전되기 때문에 빠른 감별진단이 필수적이라 하겠다. 그러나 약제별로 정확히 발생기전 및 위험인자가 확실히 밝혀지지 않았고 양상도 급성 및 만성으로 다양하기 때문에 진단이 쉽지 않다.

Taxane계 항암제인 docetaxel에 의한 폐독성, 특히 간질성폐렴은 paclitaxel의 경우에 비해 많이 보고되지 않았

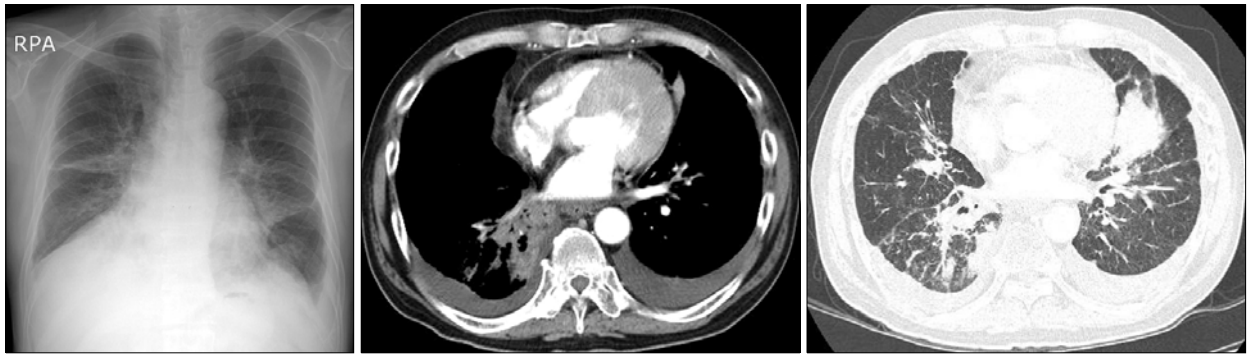


Figure 6. Radiographic findings of 45 days from methylprednisolone treatment. Multifocal consolidations on right lung decreased but tumor mass and lymphangitic metastases aggravated compared to precious chest CT.

다⁴. Ravdin 등⁵이 유방암 환자에서 docetaxel을 단독으로 투여한 2상 연구에서 간질성 폐렴이 발생했다는 언급이 있었고, Merad 등²이 1997년 폐암환자에서 docetaxel 단독 투여 후 간질의 심한 폐침윤이 있었던 2예를 처음으로 보고하였다. 이후 여러 보고에서 docetaxel 관련 간질성 폐렴은 다양한 투여 용량에서 발생하는 것으로 보아 용량과의 관련성은 낮아 보이며⁶, 3주 간격 투여보다는 주 단위 투여에서 유의하게 많이 발생하는 것으로 보아 투여 스케줄과 더 큰 관련이 있어 보인다⁷. 또한 docetaxel 단독 투여 보다는 gemcitabine을 병용 투여했을 때 발생한 경우가 대부분이어서 gemcitabine 병용에 의한 부가적인 독성이 있는 것으로 생각된다³. 흉곽의 방사선치료와의 관련성도 제기되었는데 보고마다 결과가 달라서 방사선 치료 중 또는 전후로 docetaxel을 투여했을 때 간질성 폐렴의 발생이 증가되는지 여부는 결론 내리기 어렵다⁸.

흔한 증상은 발열, 기침 및 호흡곤란이다. 방사선조건은 양쪽 폐의 미만성 간질성 침윤(diffuse interstitial infiltrate), 미만성 간유리음영 또는 부분적 경화로 나타난다. 병리소견으로는 경미한 간질의 섬유화를 보이는 경우부터, 림프구와 조직구의 침윤을 동반한 미만성 간질의 염증반응, 또는 미만성 폐포손상(diffuse alveolar damage) 등이 보고되었다⁹⁻¹¹.

그러나 본 증례처럼 docetaxel 투여 후 간질성폐렴이 발생한 환자에서 조직학적으로 BOOP이 증명된 경우는 없었다. 본 환자는 진단 시 조직검사에서 편평상피세포암과 BOOP이 동반되지 않았고 BOOP 발생 2주 전 흉부 X-선은 정상에 가까운 소견이었으며 호흡곤란으로 입원 시 발열이 없었고, 기관지내시경검사 등에서 세균이 검출되지 않아 다른 원인 보다는 약제에 의한 BOOP 가능성이

높다고 할 수 있겠다. BOOP은 특발성으로도 발생하고 폐렴, 결체조직질환, 약물이나 방사선 등과 연관되어 발생한다¹². 항암제 중에서는 bleomycin¹³과 doxorubicin¹⁴ 투여 후 BOOP이 발생한 증례가 보고된 바 있다. 본 환자는 docetaxel과 cisplatin을 동시에 투여 받았기 때문에 BOOP이 docetaxel에 의해서만 발생한 것이라고 결론 내리기는 어려우나 cisplatin의 사용역사가 docetaxel 보다 길고 다양한 암종에 사용되었으나 폐독성에 대해 보고된 적이 거의 없어 docetaxel에 의해 발생했을 가능성이 더 높다고 할 수 있겠다. BOOP은 원인 유무에 관계없이 0.5~1 mg/kg의 부신피질호르몬을 투여할 경우 3분의 2에서 관해에 이르나 치료를 조기중단하거나 감량하는 경우 재발할 수 있고 재발률은 13~58% 정도로 보고되고 있다¹⁵. 본 환자는 부신피질호르몬 투여 후 1개월까지 임상양상 및 흉부사진에 호전을 보여 좋은 예후를 기대하였다. 그러나 BOOP 발생 후 동반된 호흡곤란, 식욕부진으로 전신 쇠약감이 심한 상태였고 부신피질호르몬 투여로 쇠약감은 더 악화되었다. 또한 약 3개월간 항암화학요법이 중단된 사이 미만성 림프관성폐전이및 폐실질 종양은 서서히 진행되었고 결국 환자는 폐암 진행 및 전신상태악화로 인한 호흡부전으로 사망에 이르렀다. 부분관해를 보일 정도로 호전되었던 폐암이 3개월간의 항암 중단기간 동안 빠르게 악화된 상황을 설명하기는 어려우나 이 환자가 항암요법 2주기만에도 흉부 X-선에서 빠른 호전을 보였던 상황을 고려하면 이 환자의 종양특성으로 생각해 볼 수 있겠다고 판단하였다.

결론적으로 docetaxel이 간질성 폐질환을 유발하는 흔한 약제는 아니지만 docetaxel을 투여한 환자, 특히 weekly 용법으로 투여한 환자에서 새로운 폐침윤이 관찰된다면

항암제에 의한 간질성 폐렴의 가능성이 의심해보아야 할 것이다. 또한 간질성 폐질환의 여러 아형 중 본 증례와 같이 BOOP의 가능성도 감별진단에 포함시켜야 하며, 폐렴 등 다른 가능한 진단들과 감별이 어렵다면 폐조직검사를 조기에 시행하여 치료방침을 빨리 결정하는 것이 환자결과 향상에 도움을 줄 수 있을 것이라고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Pavlakis N, Bell DR, Millward MJ, Levi JA. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer* 1997;80:286-91.
2. Merad M, Le Cesne A, Baldeyrou P, Mesurolle B, Le Chevalier T. Docetaxel and interstitial pulmonary injury. *Ann Oncol* 1997;8:191-4.
3. Takeda K, Negoro S, Tamura T, Nishiwaki Y, Kudoh S, Yokota S, et al. Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104). *Ann Oncol* 2009;20:835-41.
4. Taxane-induced pulmonary toxicity. UpToDate version 14.3. [Internet]. Waltham: UpToDate Inc.; c2010 [cited 2010 Oct 8]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
5. Ravdin PM, Burris HA 3rd, Cook G, Eisenberg P, Kane M, Bierman WA, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2879-85.
6. Kouroussis C, Mavroudis D, Kakolyris S, Voloudaki A, Kalbakis K, Souglakos J, et al. High incidence of pulmonary toxicity of weekly docetaxel and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: results of a dose-finding study. *Lung cancer* 2004;44:363-8.
7. Chen YM, Shih JF, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J. A randomized trial of different docetaxel schedules in non-small cell lung cancer patients who failed previous platinum-based chemotherapy. *Chest* 2006;129:1031-8.
8. Onishi H, Kuriyama K, Yamaguchi M, Komiyama T, Tanaka S, Araki T, et al. Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: a good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. *Lung cancer* 2003;40:79-84.
9. Dunsford ML, Mead GM, Bateman AC, Cook T, Tung K. Severe pulmonary toxicity in patients treated with a combination of docetaxel and gemcitabine for metastatic transitional cell carcinoma. *Ann Oncol* 1999;10:943-7.
10. Read WL, Mortimer JE, Picus J. Severe interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration. *Cancer* 2002;94:847-53.
11. Veltkamp SA, Meerum Terwogt JM, van den Heuvel MM, van Boven HH, Schellens JH, Rodenhuis S. Severe pulmonary toxicity in patients with leiomyosarcoma after treatment with gemcitabine and docetaxel. *Invest New Drugs* 2007;25:279-81.
12. Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152-8.
13. Santrach PJ, Askin FB, Wells RJ, Azizkhan RG, Merten DF. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. *Cancer* 1989;64:806-11.
14. Jacobs C, Slade M, Lavery B. Doxorubicin and BOOP. A possible near fatal association. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:262.
15. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc P, Court-Fortune I, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:571-7.