CASE REPORT
pISSN: 2384-3799 eISSN: 2466-1899
Int J Thyroidol 2018 November 11(2): 88-91
https://doi.org/10.11106/ijt.2018.11.2.88

티로신키나아제 억제제 치료 후 발생한 중증 저칼슘혈증 및 갑상선기능저하증 1례

국립암센터 갑상선암센터 내분비내과

이은경, 이영기, 황보율, 이유진

A Case Report of Severe Hypocalcemia and Hypothyroidism after Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment

Eun Kyung Lee, Young Ki Lee, Yul Hwangbo and You Jin Lee
Division of Endocrinology, Center for Thyroid Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

After introducing tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as promising treatments for radioactive iodine refractory advanced thyroid cancer patients, we more often meet patients with TKI-related hormone and electrolyte imbalances in clinics. Hypocalcemia associated with TKI is associated with an imbalance in calcium-vitamin D metabolism. TKI-related hypothyroidism is related to the metabolic rate of thyroid hormones. The two side effects usually occur in the early stages of TKI treatment, and if the imbalance is corrected appropriately, the effects are minor, but in severe cases, the TKI should be discontinued. The authors reported a case of severe hypocalcemia and thyroid dysfunction after TKI treatment. A 56-year-old man suffered from symptomatic hypocalcemia during TKI treatment, which was resolved after he stopped taking the TKI medication. Although calcium and vitamin D replacement have increased, hypocalcemia was recurred and TKI treatments have been permanently stopped due to serious weight loss in grade 3. After the interruption, his calcium levels normalized.

Key Words: Tyrosine kinase inhibitor, Hypocalcemia, Hypothyroidism, Thyroid cancer, Adverse event

서 론

최근 방사성요오드 치료 불응성 갑상선암의 치료에 티로신키나아제 억제제가 도입되면서 약제에 의한 이상반응으로 여러 호르몬과 전해질의 불균형이 보고되고 있다. 저칼슘혈증은 전해질 불균형 중 가장 흔한 것으로, 갑상선분화암에서 투여되는 소라페닙과 렌바티닙에서 각각 6.9%, 18.8%의 환자가 경험하였다.[1-3] 저칼슘혈증의 발생은 티로신키나아제의 또 하나의 중요한 이상반응인 QT 간격 연장과 연관되어 치명적인 부정맥의 위험성을 높일 수 있기 때문에 면밀한 모니터링이 필요하다.[4,5] 갑상선기능저하증 역시 티로신키나아제 억제제의 이상반응의 하나로, 약 4-57%의 환자에서 발생한다.[1-3,6,7] 저자들은 티로신키나아제 억제제 사용 후 발생한 심각한 저칼슘혈증과 갑상선기능저하증을 경험한 증례를 보고하고 문헌을 고찰하고자 한다.

증 례

56세 남자 환자가 전신 무력감과 검사상 발견된 저칼슘혈증으로 응급실에 방문하였다. 환자는 3년 전 외

Received October 19, 2018 / Revised November 26, 2018 / Accepted November 26, 2018
Correspondence: Eun Kyung Lee, MD, PhD, Division of Endocrinology, Center for Thyroid Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea
Tel: 82-31-920-1743, Fax: 82-31-920-2798, E-mail: waterfol@ncc.re.kr

부 병원에서 폐 전이를 동반한 갑상선유두암으로 진단 받아 갑상선전절제술 및 경부 림프절청소술을 받았고, 2년 후 국소 재발 및 다발성 골 전이가 발견되어 고용량 방사성요오드 치료를 2회 받았으나 요오드 섭취되지 않은 상태로 본원에 전원되었다. 내원 당시 levothyroxine 0.2 mg qd, calcium carbonate 1 g qd, alphacalcidol 0.5 μg qd로 복용 중이었고, 내원 당시 free T4 2.09 ng/dL (참고치 0.89-1.79), thyroid stimulating hormone (TSH) 0.06 μIU/mL (참고치 0.17-4.05), thyroglobulin (Tg) 102 ng/dL, Tg 항체는 측정되지 않았으며, calcium 8.1 mg/dL (참고치 8.8-10.5), phosphorous 5.8 mg/dL (참고치 2.5-4.5), albumin 4.1 g/dL (참고치 3.3-5.2)이었다.

국소 재발에 대해 선택적 경부 림프절청소술을, 경부와 골 전이 부위에 대해 외부 방사선 조사치료를 시행한 후 렌바티닙 치료를 개시하였다. 초기 투약 용량은 24 mg/d이었으며, 별다른 이상 없이 경과 관찰 중 치료 4주째에 3등급 저칼슘혈증과 2등급 백혈구 감소증이 확인되었다. 당시 혈액검사 결과는 total calcium 6.6 mg/dL, phosphorous 1.9 mg/dL, white blood cell (WBC) 2001/μL, absolute neutrophil count (ANC) 1357/μL이었다. 따라서 1주간 렌바티닙 투약 중단 후 추적검사 결과 total calcium 8.3 mg/dL, WBC 4790/μL, ANC 3480/μL으로 회복되어 경구 calcium carbonate 1 g 하루 2회로 증량하고 렌바티닙 용량 감량(20 mg/d)하여 투약 재개하였다. 이후 반복적인 구토와 체중 감소 있어 렌바티닙 용량을 다시 14 mg/d로 감량하였으나 치료 시작 10개월 만에 전신 무력감이 발생하여 응급실 방문하였다.

응급실 방문 시 생체징후는 혈압 115/65 mmHg, 분당 맥박수 80회, 분당 호흡수 18회, 체온 36.3도였고, 키는 172.2 cm, 체중은 43.9 kg으로, 체중감소가 최근 급격히 진행되지는 않았으나 치료 초기보다는 10 kg의 체중 감량을 보였다. 복부 팽만이나 호흡 곤란은 동반되지 않았으나 최근 1주간 식욕감소와 함께 소량씩 반복적인 구토, 경증의 periumbilical abdominal pain, 잦은 배변을 호소하였다. 혈액검사 결과 calcium 5.7 mg/dL, phosphorous 4.8 mg/dL, albumin 3.0 g/dL, ionized calcium 0.76 mmol/L, magnesium 1.6 mg/dL (참고치 1.9-3.1), blood urea nitrogen (BUN) 13 mg/dL (참고치 10-26), Cr 0.6 mg/dL (참고치 0.7-1.4), sodium 138 mmol/L (참고치 135-145), potassium 4.1 mmol/L (참고치 3.5-5.5), chloride 95 mmol/L (참고치 98-110)이었고, free T4 1.22 ng/dL (참고치 0.89-1.79), TSH 5.26 μIU/mL (참고치 0.17-4.05), electrocardiogram (ECG)상 QTc interval 379 ms이었다.

중증도의 체중 감소가 있어 렌바티닙 지속 투여하기에 전신 상태 적합하지 않다고 판단되어 영구 중단하였고, 마그네슘 보충 및 calcium carbonate 1 g 하루 3회로 증량하고, 수액 치료 등 지지 치료를 시행하면서 total calcium 8.9 mg/dL, phosphorous 3.8 mg/dL, albumin 3.2 g/dL으로 호전되었다. 갑상선호르몬은 증량하지 않은 상태로 퇴원 후 3개월째 추적검사상 TSH는 0.11 μIU/mL로 회복되었다. 그러나 반복적인 구토가 지속되고 체중 감소 호전되지 않아 복부 CT 촬영 결과 superior mesenteric artery syndrome 발견되어 다시 입원하여 duodenojejunostomy를 시행하였고, 이후 반복적인 구토는 호전되었다.

고 찰

저칼슘혈증은 목소리 변화와 목 이물감과 더불어 갑상선암 수술을 받은 환자의 50-70%에서 발생할 수 있는 매우 흔한 합병증 중 하나이다.[8,9] 수술 후 최근 시행된 전향적인 관찰 연구에 따르면 갑상선전절제술을 받은 환자 400명 중 257명(64.2%)의 환자에서 수술 후 저칼슘혈증이 발생하며, 이 중 증상을 동반한 경우는 60명(23.3%)으로 보고되었다.[10] 주로 손발 저림, 입 주변 감각 저하, 근경련과 같은 가벼운 증상으로 발현되나, 부정맥과 같이 치명적인 합병증으로 이어질 수 있다. 갑상선암 환자의 수술 후 저칼슘혈증은 부갑상선기능저하에 기인하며, 비타민D의 부족이 동반될 경우 수술 후 저칼슘혈증의 위험성이 높아져 비타민D 보충치료가 도움이 될 수 있다.[11]

반면, 티로신키나아제 억제제에 의한 저칼슘혈증은 부갑상선의 기능저하보다는 인의 흡수 저하와 밀접하다. 이는 fibroblast growth factor-23과는 무관한 것으로, 약 자체에 의해 장내 인 흡수 및 골 유리가 저해되기 때문으로 생각된다.[12] 또한 한 연구에서 소라페닙으로 치료한 20명의 환자를 면밀히 추적 관찰한 결과 8명에서 저칼슘혈증, 비타민D 결핍, 칼슘의 요 배출 감소, 혈중 parathyroid hormone (PTH)의 상승이 관찰되었고 그중 대부분이 췌장 효소의 감소와 지방변이 동반되었다.[13] 이를 바탕으로 저자들은 췌장 효소 분비 감소로 인한 비타민D 흡수의 저하를 저칼슘혈증의 원인으로 보고하였고, 소라페닙 장기 투여 시 췌장의 부피가 감소한다는 보고 역시 같은 맥락에서 이해할 수 있다.[14] 본 증례에서는 칼슘의 요배출이나 비타민D를 함께 측

정하지는 않았으나, 저인산혈증이 동반되었고 복통과 잦은 배변이 합병되었던 점에서 가능성을 생각해볼 수 있다.[15] 다만, 소라페닙의 경우 steatorrhea가 아닌 설사의 경우 약제에 의한 c-kit 억제가 c-kit를 강하게 발현하는 장내 interstitial cell of Cajal의 기능을 저하시켜 장 운동을 억제할 가능성도 제기되고 있어,[16] 설사의 원인에 대해서는 면밀한 병력 청취와 검사 결과에 대한 해석이 필요하다.

다른 암종보다 갑상선암에서 소라페닙 투여 시 저칼슘혈증의 빈도가 높게 보고되는데, 이것은 갑상선암 환자에서 치료 기간이 길고, 용량 감량을 조금씩 하게 되어 있어서 결과적으로 누적 투여 용량이 높기 때문으로 분석된다.[17] 이러한 차이점은 실제 외래에서도 경험하게 되므로 다른 암종의 환자보다 저칼슘혈증에 대해 좀 더 주기적으로 모니터링할 필요가 있다. 저칼슘혈증의 발생 시점은 본 증례에서와 같이 주로 치료 초반에 발생하여 소라페닙의 경우 cycle 2에 가장 흔히 발생하고, 그 이후에 급격히 증가하지는 않는다.[17] 저칼슘혈증의 치료는 칼슘 투여, 필요 시 인과 비타민D의 보충, 저마그네슘혈증 동반 시 이에 대한 교정이 중요하다.[4,5] 비타민D의 보충으로 저인산혈증과 PTH 상승을 정상화시킬 수 있다.[12,13] 적절한 치료에도 불구하고 저칼슘혈증이 지속되는 경우에는 약제의 중단 혹은 감량 역시 고려되어야 한다.[5]

표적치료제에 의한 갑상선기능저하는 thyroid peroxidase 억제,[18] deiodinase에 의한 갑상선호르몬의 대사 속도 증가,[19] 혹은 갑상선 내 혈류 감소로 인한 갑상선의 위축[20] 등이 기전으로 알려져 있다. 그러나 진행성 갑상선암의 치료에 주로 쓰이는 티로신키나아제 억제제의 주된 목표인 vascular endothelial growth factor (VEGF)의 수용체에 대해 선택적으로 억제하는 bevacizumab의 경우 오히려 갑상선기능저하증의 발생이 드물다는 사실을 고려한다면 이 약제들은 갑상선 내 혈류 감소보다는 갑상선호르몬의 대사[19]나 작용과정[21]에 영향을 줄 가능성이 높다. 또한 진행성 갑상선암 환자의 경우 대부분 갑상선전절제술을 시행한 상태이므로 갑상선 내의 혈류 감소가 TSH 상승의 원인일 가능성은 떨어진다. 소라페닙의 경우 갑상선자극호르몬의 대사를 감소시킨다는 점이 보고되었으나 정확한 기전은 알려져 있지 않고,[22] 티로신키나아제 억제제들이 VEGF 이외의 다른 키나아제에 작용하여 갑상선호르몬의 작용을 저해하는 것으로 보기도 한다.[21]

신장암 환자에서는 소라페닙과 수니티닙 치료 중 갑상선기능저하증의 발현이 생존 기간 연장과 연관된다는 보고가 있으나[23] 갑상선암에서는 확인되지 않았다. 갑상선기능저하증이 발생되는 시점은 소라페닙의 경우 cycle 2부터 TSH가 상승하여 cycle 5까지 발생하고, 이후에는 cycle 9까지 서서히 새로운 발생이 감소하는 양상을 보인다.[17] 티로신키나아제 억제제에 의한 갑상선기능저하증의 치료는 갑상선호르몬을 증량하는 것이 가장 첫 단계이며, 치료약제를 충분히 유지할 수 있도록 적절한 갑상선기능 상태를 유지해주는 것이 중요하다.[4,7]

결 론

본 증례는 티로신키나아제 억제제 치료 중 저칼슘혈증과 갑상선기능저하증이 발생하여 이에 대한 적극적인 치료를 통해 회복되었던 예로, 이들 이상반응에 대한 보다 적극적인 모니터링을 통해 적기에 적절한 치료를 시행함으로써 진행성 갑상선암 환자의 종양에 대한 치료 기간을 충분히 확보해줄 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어: 티로신키나아제 억제제, 저칼슘혈증, 갑상선기능저하증, 갑상선암, 이상반응.

Acknowledgments

A research fund from National Cancer Center, Korea (No. 1810151-1).

References

1) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, *et al*. *Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015;372(7):621-30.*
2) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, *et al*. *Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2014;384(9940):319-28.*
3) Kawalec P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T, Kozka M. *Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. Expert Rev Anticancer Ther 2016;16(12):1303-9.*
4) Yi KH, Lee EK, Kang HC, Koh Y, Kim SW, Kim IJ, *et al*. *2016 Revised Korean Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. Int J Thyroidol 2016;9(2):59-126.*
5) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, *et al*. *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules*

and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2016;26(1):1-133.
6) Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, *et al*. *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 2015;16(15): 1473-82.*
7) Dy GK, Adjei AA. *Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. CA Cancer J Clin 2013;63(4):249-79.*
8) Puzziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, Perigli G, *et al*. *Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. Endocrine 2014;47(2):537-42.*
9) Seong JY, Lee CR, Kim MJ, Kim TH, Lee SG, Choi JB, *et al*. *Risk factors of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy of papillary thyroid carcinoma patients. Korean J Endocr Surg 2016;16(3):70-8.*
10) Eismontas V, Slepavicius A, Janusonis V, Zeromskas P, Beisa V, Strupas K, *et al*. *Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: results of prospective multicenter study. BMC Surg 2018;18(1):55.*
11) Roh JL, Park JY, Park CI. *Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. Cancer 2009;115(2):251-8.*
12) Bellini E, Pia A, Brizzi MP, Tampellini M, Torta M, Terzolo M, *et al*. *Sorafenib may induce hypophosphatemia through a fibroblast growth factor-23 (FGF23)-independent mechanism. Ann Oncol 2011;22(4):988-90.*
13) Mir O, Coriat R, Boudou-Rouquette P, Durand JP, Goldwasser F. *Sorafenib-induced diarrhea and hypophosphatemia: mechanisms and therapeutic implications. Ann Oncol 2012; 23(1):280-1.*
14) Phillip V, Zahel T, Bartl K, Rasch S, Ebert O, Schmid RM, *et al*. *Influence of Sorafenib and Bevacizumab on pancreatic volume - A monocentric CT based analysis. Pancreatology 2016;16(4):621-4.*
15) Porta C, Cosmai L, Gallieni M, Pedrazzoli P, Malberti F. *Renal effects of targeted anticancer therapies. Nat Rev Nephrol 2015;11(6):354-70.*
16) Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. *Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. J Clin Oncol 2003;21(8):1637-47.*
17) Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, *et al*. *Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2015;22(6):877-87.*
18) Wong E, Rosen LS, Mulay M, Vanvugt A, Dinolfo M, Tomoda C, *et al*. *Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. Thyroid 2007;17(4):351-5.*
19) Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, Verburg E, Hovens GC, Corssmit EP, *et al*. *Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(8):3758-62.*
20) Kamba T, Tam BY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, *et al*. *VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;290(2):H560-76.*
21) Jean GW, Mani RM, Jaffry A, Khan SA. *Toxic effects of sorafenib in patients with differentiated thyroid carcinoma compared with other cancers. JAMA Oncol 2016;2(4):529-34.*
22) Verloop H, Smit JW, Dekkers OM. *Sorafenib therapy decreases the clearance of thyrotropin. Eur J Endocrinol 2013;168(2): 163-7.*
23) Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M, Lamm W, Heinzl H, Haitel A, *et al*. *Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? Cancer 2011;117(3):534-44.*