

전이위암 환자에서 라무시루맙 화학 요법 후 발생한 급성 뇌경색

김수민 이소래 선우준상

강북삼성병원 신경과

Acute Ischemic Stroke in a Patient with Metastatic Gastric Cancer after Ramucirumab Chemotherapy

Sumin Kim, MD, Sorae Lee, MD, Jun-Sang Sunwoo, MD, PhD

Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

Address for correspondence

Jun-Sang Sunwoo, MD, PhD
 Department of Neurology, Kangbuk
 Samsung Hospital, 29 Saemun-ro,
 Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
 Tel: +82-2-2001-8525
 Fax: +82-2-2001-2097
 E-mail: ultrajs4@gmail.com

Received July 5, 2023
Revised August 17, 2023
Accepted August 28, 2023

Ramucirumab is a vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-2 inhibiting monoclonal antibody for the treatment of gastric cancer, non-small cell lung cancer, colorectal cancer, and hepatocellular carcinoma. Some VEGF inhibitors are known to increase the risk of ischemic stroke; however, their association with ramucirumab remains controversial. To the best of our knowledge, only two cases of ischemic stroke following ramucirumab treatment have been reported worldwide. We herein present the first case of acute cerebral infarction secondary to ramucirumab in Korea.

J Korean Neurol Assoc 42(3):251-254, 2024

Key Words: Ramucirumab, Angiogenesis inhibitors, Ischemic stroke

라무시루맙(ramucirumab)은 2014년 미국식품의약국(Food and Drug Administration)의 승인을 받은 표적항암제로 혈관내피성장인자수용체2 (vascular endothelial growth factor [VEGF] receptor-2, VEGFR-2)에 결합하는 단클론항체이며 종양의 혈관 발생(angiogenesis)과 성장을 억제한다. 현재 위암, 비소세포폐암, 대장암 및 간암의 이차(second-line) 화학 요법(chemotherapy)으로 승인되었다.¹ 혈관 발생을 억제하는 항암제들에서 합병증으로 혈전색전증(thromboembolism) 위험이 증가한다는 것이 알려져 있고 그중 혈관내피성장인자A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)를 억제하는 베바시주맙(bevacizumab)의 급성 뇌경색 합병증이 비교적 잘 알려져 있다.^{2,3} 하지만 라무시루맙과 관련하여 현재까지 시행된 6개의 3상 임상시험에서 혈전색전증의 위험은 증가하지 않았다.⁴ 또한 라무시루맙 투약 이후 발생한 급성 뇌경색 증례는 현재까지 전 세계적으로

2건만이 보고되었다.^{5,6} 이에 저자들은 국내에서 처음으로 전이위암 환자에서 라무시루맙 투약 이후 발생한 급성 뇌경색 증례를 보고하는 바이다.

증 례

51세 여자가 2일 전 시작된 어지럼으로 응급실에 왔다. 과거력으로 내원 8개월 전 진행위암 진단을 받아 전위절제술과 카페시타빈(capecitabine)과 옥살리플라틴(oxaliplatin) 병합 화학 요법을 받았다. 그러나 질병 진행하여 4개월 전 난소 전이에 대해 양측난관난소절제술 및 소장천공 합병증으로 소장 복원수술을 받았다. 이차 화학 요법으로 3개월 전부터 라무시루맙 및 파클리탁셀(paclitaxel) 병합 요법을 시작하였다. 환자는 2주 간격으로 총 6회 라무시루맙 및 파클리탁셀 항암 치료를 받았고 마지막 투여 후 2일째 어지럼이 발생하였다.

신경계진찰에서 수직상방안진이 관찰되었고 뇌 magnetic resonance imaging (MRI) 확산강조영상(diffusion weighted image, DWI)과 액체감쇠역전회복(fluid attenuated inversion recovery) 영상에서 양쪽 뒀안쪽(postero-medial) 시상의 고신호강도 병변이 확인되었다(Fig. A). 소장 천공 후 장기간 완전정맥영양(total parenteral nutrition)을 해 왔던 환자로 비타민B1 결핍의 원인이 명확하고 혈액 비타민B1 수치 또한 49.7 nmol/L (정상, >66.1)로 낮아졌기 때문에 베르니케뇌병증으로 진단하였다.

환자는 입원하여 싸이아민(thiamine)을 경정맥으로 보충하고 동반된 폐렴에 대해 항생제를 투약하였다. 뇌졸중의 과거력이나 위험인자는 없었던 환자로 입원 8일째 아침 기상 직후 갑자기 우측 팔 위약이 발생하였다. 신경계진찰에서 우측 팔의 근력은 Medical Research Council (MRC) 4등급이었고 그 외 새로운 신경학적 결손은 없어 National Institutes of Health (NIH) 뇌졸중 척도는 1점이었다. 활력징후는 혈압 167/69 mmHg, 심박수 55회/분, 체온 36.6°C였다. 혈액 검사에서 혈색소 10.4 g/dL, 혈소판 252,000/mm³, 프로트롬빈시간에 대한 국제표준화비율(international normalized ratio, INR) 1.07, 총 콜레스테롤 117 mg/dL, 저밀도 지질단백 콜레스테롤 43 mg/dL, 혈당 85 mg/dL, C반응단백질 1.81 mg/dL, D이합체 1,206 ng/mL (정상, <243)였다. 뇌 MRI DWI에서 좌측 중간전두이랑과 중심앞이랑의 다발 고신호강도 병변이 확인되었고 겔보기확산계수(apparent diffusion coefficient)에서는 저신호강도 병변으로 관찰되어 급성

뇌경색으로 진단하였다(Fig. B, C). 뇌 computed tomography 혈관조영과 관류영상에서 혈관 협착이나 관류 저하는 관찰되지 않았다(Fig. D). 색전뇌경색 가능성으로 흉벽경유심초음파, 24시간 홀터 감시, agitated saline 주입 검사를 포함한 두개경유도플러에서 심장색전증의 원인은 없었다. 하지정맥초음파에서 우측 종아리정맥의 경미한 혈전 외에 뚜렷한 깊은정맥혈전증은 없었다. 요관 카테터 삽입 후 지속되는 혈뇨로 인해 뇌경색 이차 예방을 위한 항혈소판제는 사용하지 못하였고 뇌졸중 전문치료실에서 혈압 조절 및 수액 공급을 지속하였다. 뇌경색 발생 2일째부터 우측 팔의 근력이 호전되기 시작하였고 일주일 뒤 MRC 5등급으로 회복되었다. 이후 라무시루맙 화학 요법은 중단하였고 추가적인 신경계 합병증은 발생하지 않았으나 퇴원 1개월 뒤 위장관 감염에 의한 패혈쇼크로 사망하였다.

고 찰

본 증례는 뇌혈관질환의 위험인자가 없는 전이위암 환자에서 좌측 중대뇌동맥 영역의 급성 뇌경색이 다발성으로 발생하였고 뇌혈관이나 목동맥에서 유의한 협착이 없어 발생 기전으로 색전뇌경색에 해당한다. 하지만 여러 검사에서 심장색전증의 원인은 발견되지 않았고 최근 3개월 전부터 입원 직전까지 화학 요법을 받은 병력, VEGF억제제와 관련된 혈전색전증 위험을 고려하여 라무시루맙에 의한 동맥혈전색전증을 급성 뇌경색의 잠재적 원인으로 판단하였다.

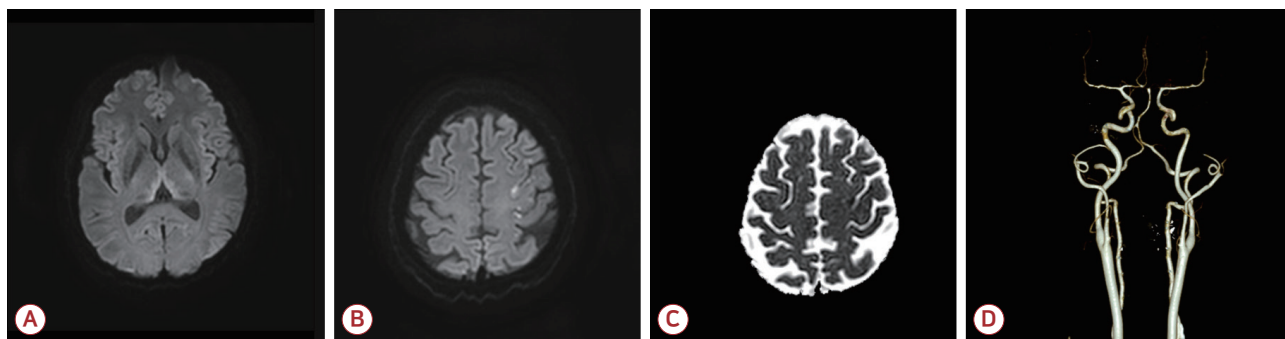


Figure. Neuroimaging findings. (A) Bilateral posteromedial thalamic diffusion-restricted lesions, suggestive of Wernicke's encephalopathy. (B, C) Multiple tiny acute infarctions in the left precentral and middle frontal gyrus were shown in diffusion weighted imaging and the apparent diffusion coefficient. (D) There was no definite steno-occlusive lesion or perfusion abnormality in CT angiography. CT; computed tomography.

다만 현재 라무시루맙에 대한 약품 안내 설명에서는 라무시루맙의 혈전색전증 위험성이 기술되어 있으나 3상 임상시험에서 그 연관성이 입증된 바는 없으며 전 세계적으로 라무시루맙 투약 후 발생한 급성 뇌경색의 증례들은 2건만 보고되었다.

REGARD 연구에서 라무시루맙 투여군 236명 중 3명(1%)에서 이상사례 공통용어 기준(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 3등급 이상의 동맥혈전색전증(arterial thromboembolism)이 발생하였고 대조군 115명에서는 한 건도 발생하지 않았다. 라무시루맙 투여군에서 동맥혈전색전증 위험이 증가한 경향은 있지만 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.055$).⁷ REGARD를 포함한 총 6개의 이중맹검 무작위 대조 임상시험을 메타 분석한 결과 라무시루맙 투여군 2,748명 중 38명(1.4%)과 대조군 2,248명 중 40명(1.8%)에서 동맥혈전색전증이 발생하였고 상대위험도 0.8 (95% 신뢰구간, 0.5-1.3)로 두 군 간의 차이는 없었다. CTCAE 3등급 이상의 동맥혈전증의 상대위험도 역시 0.9 (95% 신뢰구간, 0.5-1.7)로 유의하지 않았다.⁴ 하지만 상기 임상시험들은 최근 12개월 내에 급성 뇌경색 또는 일과성허혈발작이 있었던 환자들은 대상에서 제외하였다. 따라서 실제보다 동맥혈전색전증의 위험성이 낮게 보고되었을 가능성이 있어 그 해석에 유의해야 한다.

VEGF 경로의 억제제가 혈전색전증 위험을 높이는 기전에 대해 확실히 알려진 바는 없으나 베바시주맙과 관련된 혈전색전증의 발생 기전으로 고혈압을 유발하거나 혈관내피세포를 파괴하여 응고 촉진 인지질을 발현하거나 산화질소 및 프로스타글란딘(prostaglandin)이 증가하여 혈소판 기능이 억제되는 가설들이 제시되었다.⁸ VEGF 경로를 억제하는 공통된 기전을 고려하였을 때 라무시루맙의 혈전색전증 발생 기전도 이와 유사할 것으로 추측된다. 하지만 베바시주맙은 VEGF-A에 직접 결합하는 항체이지만 라무시루맙은 VEGFR-2에 결합하는 항체로 VEGF 경로를 억제하는 약리 기전이 서로 다르다. 이러한 차이로 베바시주맙과 라무시루맙 사이에 혈전색전증 발생 위험의 차이가 있을 수 있다.

VEGF억제제를 비롯한 항혈관발생(antiangiogenic)약제는 혈전색전증뿐 아니라 출혈의 위험도 증가시킨다고 알려져 있다. 라무시루맙에 대한 메타 분석 결과 모든 출혈 합병증은

치료군에서 37.5%, 대조군에서 19.0% 발생하였고 상대위험도 2.0 (95% 신뢰구간, 1.8-2.2)으로 라무시루맙군에서 유의하게 높았다. 하지만 라무시루맙과 관련된 출혈은 코피 등 1-2등급의 경미한 출혈이 대부분을 차지하고 CTCAE 3등급 이상의 출혈은 대조군과 차이가 없었다(상대위험도, 1.1; 95% 신뢰구간, 0.8-1.5).⁴ 따라서 라무시루맙을 투약하는 환자에서 항혈전 치료는 혈전색전증뿐 아니라 출혈 위험을 고려하여 결정할 필요가 있다.

본 증례에서는 라무시루맙 항암 요법을 시작하고 약 3개월째 뇌경색이 발생하였다. 이와 유사하게 기존에 보고된 2건의 증례에서도 1.5개월과 2개월째 급성 뇌경색이 발생하였다. 라무시루맙 투여 후 혈전색전증이 발생하는 시기는 아직 연구되지 않았으나 베바시주맙의 경우 동맥과 정맥혈전색전증 발생 시점의 중간값은 각각 60일과 80일로 보고되었다.⁹ 본 증례에서 3개월의 간격은 시간적 연관성 측면에서 합당하지만 라무시루맙 외에 다른 뇌경색의 원인들도 고려되어야 한다. 첫째로 암 자체에 의한 혈전색전증 가능성이다. 라무시루맙 항암 요법을 시작하기 2개월 전에 측정된 D이합체가 973 ng/mL로 이미 증가되어 있었다. 또한 뇌경색 발병 당시의 D이합체가 1,210 ng/mL로 상승하였지만 그 증가 폭이 뚜렷하지 않아 암에 의한 뇌경색 가능성을 배제할 수 없다. 둘째로 라무시루맙과 함께 사용된 파클리탁셀 역시 혈전색전증의 위험을 증가시키기 때문에 파클리탁셀이 뇌경색 발생에 기여했을 가능성 또한 배제할 수 없다.¹⁰

종합하면 라무시루맙은 기존 항혈관발생억제제들과 달리 혈전색전증의 위험을 증가시킨다는 뚜렷한 역학 증거는 아직까지 없다. 하지만 본 증례와 같이 라무시루맙 치료 이후에 급성 뇌경색이 발생한 증례가 드물게 보고되고 있으며 임상에서 둘 사이의 연관성을 완전히 배제하기는 어렵다. 따라서 색전뇌경색에서 다른 설명 가능한 원인이 없는 경우, 특히 암 관련 뇌경색이나 다른 항암제에 의한 혈전색전증 가능성이 배제된다면 라무시루맙에 의한 혈전색전증의 가능성을 고려할 수 있고 이 경우 VEGF 억제나 항혈관 발생 기전과 무관한 항암제로 변경을 고려할 필요가 있다.

REFERENCES

1. Greig SL, Keating GM. Ramucirumab: a review in advanced gastric cancer. *BioDrugs* 2015;29:341-351.
2. Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 2009;27:4865-4873.
3. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular adverse events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of more than 20 000 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006278.
4. Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, Ohtsu A, Zhu AX, Garon EB, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol* 2017;28:2932-2942.
5. Christiansen ME, Ingall T, Lew EC, Ramanathan RK, Paripati HR. A case report of ischemic stroke in a patient with metastatic gastric cancer secondary to treatment with the vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor ramucirumab. *Case Rep Oncol* 2016;9:317-320.
6. Chen GY, Cheng WC, Tu CY. Ischemic stroke in a patient with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer after treatment with ramucirumab. *Thorac Cancer* 2022;13:3412-3414.
7. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39.
8. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1788-1795.
9. Matsumura C, Chisaki Y, Sakimoto S, Sakae H, Yano Y. Evaluation of thromboembolic events in cancer patients receiving bevacizumab according to the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24:22-27.
10. Kim K, Chang YK, Bian Y, Bae ON, Lim KM, Chung JH. Pro-coagulant and pro-thrombotic effects of paclitaxel mediated by red blood cells. *Thromb Haemost* 2018;118:1765-1775.