

유방암 환자에서 탁센 유발 급성 통증 증후군의 발생: 예비 연구

연세대학교 의과대학 신경과학교실, ^a내과학교실

이형수 · 김건민^a · 손주혁^a · 김승민 · 신하영

Occurrence of Taxane Induced Acute Pain Syndrome in Patient with Breast Cancer: A Preliminary Study

Hyung-Soo Lee, MD, Gun Min Kim, MD^a, Joo Hyuk Sohn, MD^a, Seung Min Kim, MD, Ha Young Shin, MD

Departments of Neurology and ^aInternal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background: Taxane-induced acute pain syndrome (T-APS) had been recognized as well as taxane induced peripheral neuropathy, but its characteristics and natural history have not been well delineated. We observed the occurrence of T-APS and neurologic deficit in patients with breast cancer who received taxane for neoadjuvant or adjuvant setting.

Methods: Patients with breast cancer who were scheduled to receive paclitaxel or docetaxel were included. We performed history taking and neurologic examination at baseline and every 3 weeks after each cycle until three cycles of treatment.

Results: During three cycles, positive and negative sensory symptoms were developed in ten and six patients, respectively. General myalgia and arthralgia was developed in eight and three patients, respectively. After the first cycle of treatment, pain was developed in six patients. Although pain was not developed in four patients after the first cycle, temperature and vibration sensory deficits were detected in all of them.

Conclusions: These findings suggest that T-APS is associated with the neuronal damages from the early stage of taxane therapy and that taxane affects small unmyelinated fiber as well as large fiber from early stage.

(J Pain Auton Disord 2014;3:83-87)

KEYWORDS

Taxoids, Acute pain, Neuralgia, Polyneuropathies, Drug-related side effects and adverse reactions

서 론

탁센(taxane)은 유사분열방추(mitotic spindle)의 미세관(microtubule)을 방해하여 축삭운반(axonal transport)의 장애를 일으켜 세포자멸사(apoptosis)를 유발하는 약물이다.¹ 이 약제는 유방암, 난소암, 폐암 등의 고형종양에서 널리 사용된다.¹ 탁

센 유발 급성 통증 증후군(taxane-induced acute pain syndrome)은 대개 탁센계 항암제 투여 후 1-3일 이내에 발생하여 1주일 이내에 호전되는 경과를 보이는 질환으로² 탁센계 항암제로 치료 받는 환자의 50% 이상에서 발생하는 것으로 보고되고 있으나,³ 그 특징과 자연경과에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 우리는 탁센계 항암제를 사용한 유방암 환자를 관찰하여

Received: December 9, 2014 / Revised: December 17, 2014 / Accepted: December 17, 2014

Address for correspondence: Ha Young Shin, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1600, Fax: +82-2-393-0705, E-mail: hayshin@yuhs.ac

급성 통증과 신경학적 결손의 발생 빈도 및 둘 사이의 연관성을 살펴보기 위하여 이 연구를 진행하였다.

대상과 방법

2014년 7월 3주간 연세의료원 세브란스병원 중앙 내과로 탁센계 항암 치료를 위해 방문한 유방암 환자 중에서 연구에 동의하고 신경과적 질환을 진단 받은 과거력이 없는 환자 10명을 대상으로 하였다. 각 환자에서 치료 시작 전과, 각 주기의 항암 치료 3주 후에 각각 병력 청취와 신경학적 진찰을 시행하였으며, 세 번째 주기까지 총 9주간 관찰하였다. 각 주기의 진찰은 다음 주기 항암제 투여 직전에 시행되었다. 병력 청취로 감각 이상(paresthesia), 불쾌감각(dysesthesia), 무해 자극통증(allodynia), 신경병 통증(neuropathic pain)의 양성 감각 증상(positive sensory symptom)과 감각 저하(hypesthesia)인 음성 감각 증상(negative sensory symptom), 전신 근육통(general myalgia) 및 관절통(arthralgia)의 발생을 확인하였다. 신경학적 진찰로 상하지 근력검사, 4가지 감각종류검사(가벼운 촉각, 침통각, 온도감각, 진동감각), 심부건반사를 확인하였다. 감각 종류 검사는 상지에서는 양측 두 번째 손가락 원위손가락 뼈 사이 관절의 배부(dorsum distal interphalangeal joint of index finger), 자뼈 붓돌기(ulnar styloid process), 위팔뼈 안쪽 위관절융기(humerus medial epicondyle) 및 봉우리빗장 관절(acromioclavicular joint), 하지에서는 양측 엄지발가락 발가락뼈 사이 관절의 배부(dorsum interphalangeal joint of hallux), 정강뼈 안쪽 복사(tibial medial malleolus), 무릎뼈(patella) 및 위앞 엉덩뼈 가시(anterior superior iliac spine), 각각 여덟 군데에서 시행하여 길이 의존성 신경손상 패턴을 확인하였다. 가벼운 촉각 및 침통각은 각각 브리쉬와 핀을 이용하여 확인하였으며, 온도감각은 체온보다 온도가 낮은 소리굽쇠의 넓은 면을 이용하여 확인하였다. 진동감각은 각 부위에서 64 Hz Rydel-Seiffer 소리굽쇠(US Neurologicals, LLC, Washington, US)를 이용하여 정량적으로 측정, 투약 전 검사와 비교, 확인하였다.⁴

결 과

환자는 모두 여자였으며 평균 나이는 49.9세(37-66)였다. 네명은 신보강화학 요법(neoadjuvant therapy), 6명은 보조화학

요법(adjuvant therapy)으로 치료받는 환자였다. 6명의 환자는 docetaxel 75 mg/m² 3주 요법, 1명은 paclitaxel 175 mg/m² 3주 요법, 2명은 paclitaxel 80 mg/m² 매주 요법으로 치료 받은 환자였으며 1명은 paclitaxel 80 mg/m² 매주 요법으로 3주간 투여 후 못견딤증(intolerance)으로 paclitaxel 175 mg/m² 3주 요법으로 변경하였다. 모든 환자는 탁센계 항암제 사용 전 doxorubicin과 cyclophosphamide의 복합 항암화학 요법을 네 차례 시행 받았다. 환자 중 신경과적 질환의 과거력이 있는 환자는 없었다. 당뇨와 갑상샘항진증의 기왕력을 가진 환자가 각각 1명씩이었으며 모두 조절이 잘되고 있었고, 투약 전 평가에서 신경학적 증상 및 결손은 없었다. 그 외 신경독성의 위험인자를 가진 환자는 없었다(Table 1). 투약 전 평가에서 양성 감각 증상이 있던 환자는 총 4명이었으며 음성 감각 증상이 있던 환자는 없었다. 전신 근육통을 호소하는 환자는 없었으며 4명의 환자가 관절통을 호소하였다. 모든 환자에서 신경학적 진찰상 이상소견은 발견되지 않았다.

치료 시작 후 모든 환자에서 양성 감각 증상이 나타났으며 7명에서 음성 감각 증상이 나타났다. 양성 감각 증상 중 감각 이상(10명, 100%)과 신경병 통증(5명, 50%)이 높은 빈도로 나타났으며 1명의 환자에서 세 번째 주기 치료 후 근육경련(muscle cramp)이 발생하였다. 투약 전 평가에서 양성 감각 증상이 있던 환자 4명 중 손발저림을 호소하였던 1명이 세 번째 주기 치료 후 증상의 악화를 호소하였다. 음성 감각 증상은 6명(60%)에서 발생하였다. 전신 근육통과 관절통은 각각 8명과 3명에서 발생하였다(Table 2). 감각 이상이 나타난 10명의 환자 중 6명은 첫 번째 주기 후, 1명은 두 번째 주기 후, 3명은 세 번째 주기 후 발생하였다. 감각 저하가 나타난 6명의 환자 중 1명은 첫 번째 주기 후, 2명은 두 번째 주기 후, 3명은 세 번째 주기 후 발생하였다. 전신 근육통이 나타난 환자 8명 중 6명은 첫 번째 주기 후, 1명은 두 번째 주기 후, 1명은 세 번째 주기 후 발생하였으며 관절통은 두 번째와 세 번째 주기 후 각각 1명과 2명에서 발생하였고 첫 주기 후 발생한 환자는 없었다(Table 2).

추적 관찰 기간 동안 모든 환자에서 신경학적 진찰 이상소견이 발생하였다. 모든 환자에서 온도감각 및 진동감각의 이상이 발생하였으며 가벼운 촉각, 침통각은 각각 6명과 5명에서 이상이 발생하였다. 특히, 모든 환자에서 첫 번째 주기 치료 이후 진동감각의 이상이 발생하였으며, 9명(90%)에서

Table 1. Characteristics of patients

Patient	Age (yr)	Sex	Histopathology	Stage	Treatment setting	Drug	Treatment regimen	Medical history
1	56	F	Invasive ductal carcinoma	IIIc	Adjuvant	Doxetaxel	75 mg/m ² at 3-week intervals	-
2	47	F	Invasive ductal carcinoma	IIIa	Adjuvant	Doxetaxel	75 mg/m ² at 3-week intervals	-
3	45	F	Invasive ductal carcinoma	IIa	Adjuvant	Doxetaxel	75 mg/m ² at 3-week intervals	-
4	66	F	Invasive ductal carcinoma	IIb	Adjuvant	Doxetaxel	75 mg/m ² at 3-week intervals	Diabetes mellitus
5	37	F	Invasive ductal carcinoma	IIa	Adjuvant	Paclitaxel	80 mg/m ² weekly	Hyperthyroidism
6	48	F	Invasive ductal carcinoma	IIb	Adjuvant	Paclitaxel	80 mg/m ² weekly, changed to 175 mg/m ² at 3-week intervals after 3 weeks	-
7	53	F	Invasive ductal carcinoma with apocrine differentiation	I	Neoadjuvant	Doxetaxel	75 mg/m ² at 3-week intervals	-
8	53	F	Invasive ductal carcinoma	IIb	Neoadjuvant	Paclitaxel	175 mg/m ² at 3-week intervals	-
9	47	F	Invasive ductal carcinoma	IIb	Neoadjuvant	Paclitaxel	80 mg/m ² weekly	-
10	47	F	Invasive ductal carcinoma	IIa	Neoadjuvant	Doxetaxel	75 mg/m ² at 3-week intervals	-

F, female.

Table 2. Occurrence of neuropathic and pain symptoms after treatment

	Total patient, n (%)	After 1st cycle, n	After 2nd cycle, n	After 3rd cycle, n
Positive sensory symptoms				
Paresthesia	10 (100)	6	1	3
Neuropathic pain	5 (50)	2	3	0
Muscle cramp	1 (10)	0	0	1
Negative sensory symptoms				
Hypesthesia	6 (60)	1	2	3
Pain symptoms				
General myalgia	8 (80)	6	1	1
Arthralgia	3 (30)	0	1	2

Values are presented as number (%).

Table 3. Occurrence of neurologic deficits after treatment

Abnormal findings	Total patient, n (%)	After 1st cycle, n	After 2nd cycle, n	After 3rd cycle, n
Light touch sense	6 (60%)	4	2	0
Pin prick sense	5 (50%)	1	4	0
Vibration sense	10 (100%)	10	0	0
Temperature sense	10 (100%)	9	1	0
Deep tendon reflexes	7 (70%)	0	6	1

Values are presented as number (%).

첫 번째 주기 치료 이후 온도감각의 이상이 발생하였다(Table 3). 7명의 환자에서 심부건반사의 저하가 발생하였으며 근력 약화가 발생한 환자는 없었다.

첫 번째 주기 치료 이후 통증을 보이지 않은 4명의 환자에서도 모두 첫 번째 주기 치료 이후 신경학적 진찰상 이상소견이 발생하였다(Table 4).

고 찰

본 관찰 연구에서는 탁센계 항암제를 사용하는 환자에서 급성 통증과 신경학적 결손의 발생을 관찰하였다. 총 9주간의 관찰 기간 중, 모든 환자에서 양성 감각 증상이 발생하였으며, 각각 60%와 80%의 환자에서 음성 감각 증상 및 전신 통증이 발생하였다. 양성 감각 증상과 전신 통증은 절반 이

Table 4. Occurrence of neurologic deficits in patient with delayed or no myalgia development

Patient	Pain onset	Neurologic deficit onset (abnormal findings)
1	After 2nd cycle	After 1st cycle (temperature and vibration sense)
4	No pain	After 1st cycle (temperature and vibration sense)
5	No pain	After 1st cycle (temperature, vibration, and light touch sense)
6	After 3rd cycle	After 1st cycle (temperature and vibration sense)

상의 환자에서 치료 첫 주기 이후에 발생하였다(각각 60%, 75%). 모든 환자에서 신경학적 검사상 이상소견이 발생하였으며 진동감각과 온도감각은 대부분의 환자에서 치료 첫 주기 이후에 발생하였다(각각 100%, 90%).

기존 연구들에서는 탁센 유발 급성 통증 증후군과 신경병 증은 각각 그 빈도가 70%와 70-95% (paclitaxel 유발 신경병증의 경우)로 보고되었다.^{3,5} 하지만 본 연구에서는 그 빈도가 이전 연구들에 비해 높았다(각각 80%, 100%). 이는 이전 연구들과 다르게 본 연구에서는 병력 청취와 함께 신경학적 진찰이 수반되어 무증상인 신경병증 환자들이 많이 발견되었기 때문으로 생각된다.

탁센계 항암제는 진동감각과 위치감각을 전달하는 굵은 유수신경섬유를 잘 침범하는 것으로 알려져 있으나, 모든 종류의 신경섬유를 침범할 수 있다.⁶ 탁센 유발 급성 통증 증후군의 정확한 병인은 아직 알려져 있지 않으나, 작은 무수신경섬유의 침범으로 발생한다는 가설이 최근 제기되고 있다.⁷ 탁센 유발 급성 통증의 정도가 심한 환자에서 감각 신경병증이 더 잘 발생하는 것으로 알려져 있으며^{8,9} 몇몇 소규모 후향적 연구에서 급성 통증의 원인이 근골격계 및 관절 기원이 아닌 기계통각수용기(mechanical nociceptor)의 감각임을 제시하였다.^{3,7} 본 연구에서는 신경학적 진찰상 진동감각 및 온도감각의 결손이 탁센계 항암제 투여 후 초기부터 발생하는 것을 확인하였으며, 특히 통증이 추후 발생하였거나 아예 발생하지 않은 환자들에서도 초기부터 감각 기능의 결손이 발생하였음이 확인되었다. 이는 굵은 유수신경섬유뿐 아니라 무수신경섬유도 초기부터 침범되는 것을 의미한다. 또한 탁센 유발 신경병증은 약물 축적에 의한 현상이라고 여겨지고 있

으나,^{10,11} 본 연구 결과를 통해 신경 독성 발생 위험 용량보다 적은 용량을 투여한 초기에 이상이 발생할 수 있으며, 신경 손상이 탁센 투여 이후 매우 초기부터 진행하고 있음을 확인할 수 있다.

본 연구 대상 환자들은 탁센 이외에 doxorubicin과 cyclophosphamide도 투약 받았다. 일반적으로 doxorubicin과 cyclophosphamide는 암환자들에서 통증이나 말초 신경병을 일으키지 않는다고 받아들여지고 있다.^{12,13} 이번 연구에서 doxorubicin과 cyclophosphamide 투약 이후 그리고 탁센 투약 전에 이루어진 평가에서 모든 대상 환자들에서 신경학적 결손이 관찰되지 않았다. 관절통을 호소한 네 명의 환자가 있었지만 이들 모두 doxorubicin과 cyclophosphamide 투약 전부터 있었던 증상이었고 doxorubicin과 cyclophosphamide 투약 이후 그 양상이 변하지 않았다. 따라서 이번 연구에서 탁센 투약 이후 관찰된 증상과 신경학적 결손은 탁센에 의한 영향으로 보는 것이 합당하다.

탁센 유발 급성 통증 증후군 및 신경병증은 탁센계 항암제를 사용하는 환자를 괴롭히는 중요한 문제로, 임상 경과를 이해하는 것이 환자를 치료하고 질병의 발생을 예방하는 데 중요하다. 본 연구는 대상 환자 수가 적고 환자 포함 기준을 명확히 정하지 않은 관찰 연구라는 점, 객관화되고 정량화된 전기진단 검사가 아닌 신경학적 진찰로 감각 신경 이상을 확인하였다는 점에서 한계점이 있지만, 탁센 유발 급성 통증 증후군 및 신경병증에 대해 여러 정보를 알려 주고 있다. 추후 전향적 연구를 통해 균일한 환자군을 대상으로 하여 정량적 감각 기능 검사(quantitative somatosensory test) 및 신경전도 검사 등 객관적 지표의 제시가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:218-228.
- Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol* 1993;20:1-15.
- Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol* 2011;29:1472-1478.
- Pestronk A, Florence J, Levine T, Al-Lozi MT, Lopate G, Miller T, et al. Sensory exam with a quantitative tuning fork: rapid, sensitive and predictive of SNAP amplitude. *Neurology* 2004;62:461-464.
- Zedan AH, Vilholm OJ. Chemotherapy-induced polyneuropathy: major agents and assessment by questionnaires. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;115:193-200.
- Montero A, Fossella F, Hortobagyi G, Valero V. Docetaxel for treatment of solid tumours: a systematic review of clinical data. *Lancet Oncol* 2005;6:229-239.
- Loprinzi CL, Maddocks-Christianson K, Wolf SL, Rao RD, Dyck PJ, Mantyh P, et al. The Paclitaxel acute pain syndrome: sensitization of nociceptors as the putative mechanism. *Cancer J* 2007;13:399-403.
- Scripture CD, Figg WD, Sparreboom A. Peripheral neuropathy induced by paclitaxel: recent insights and future perspectives. *Curr Neuropharmacol* 2006;4:165-172.
- Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13:27-46.
- Lipton RB, Apfel SC, Dutcher JP, Rosenberg R, Kaplan J, Berger A, et al. Taxol produces a predominantly sensory neuropathy. *Neurology* 1989;39:368-373.
- Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey. *Cancer Treat Rev* 2014;40:872-882.
- Shulman LN, Berry DA, Cirrincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32:2311-2317.
- Hikino H, Kawashima M, Yamada T, Ozaki N. Motor dominant neuropathy induced by adjuvant therapy with adriamycin and cyclophosphamide followed by dose-dense paclitaxel in a breast cancer patient. *Int J Clin Oncol* 2006;11:332-335.