

“ 항암제와 심장 ”



조익성
세브란스병원



AT A GLANCE

항암치료를 받는 암 환자들은 심혈관계 합병증 발생 위험이 증가되어 있으며, 이는 기존 심장 질환 병력이 있는 환자보다도 높은 것으로 알려져 있다. 이러한 심장 관련 합병증에는 심근증, 부정맥, 관상동맥 폐색증(occlusion) 혹은 연축(spasm), 심낭 질환 등이 포함된다. 심장 관련 항암제 독성은 조기에 발견하지 못할 경우 치명적인 경우가 많아, 항암 치료 환자를 진료하는 임상 의는 심장 합병증 유발 가능 항암제 및 합병증에 대해 염두에 두고 있어야 한다. 본 글에서는 질환 별로, 흔히 사용되는 항암제를 중심으로 하여 항암제 관련 심장 합병증에 대해 살펴보고자 한다.

1. 심부전

Anthracycline계 항암제 (doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin 등)는 심부전을 일으킬 수 있는 대표적인 약제이다. 누적 용량이 증가함에 따라 위험도가 증가하는데, doxorubicin은 누적 용량이 400mg/m²일 때 3~5%, 550mg/m²일 때 7~26%, 700mg/m²일 때 18~48%의 빈도로 심부전이 발생한다. 누적 용량 이외에도 항암제 투약 연령 (4세 미만, 70세 이상), 성별 (여성), 종격동(mediastinum)에 방사선 치료를 받은 병력, 기존 심장 질환 병력 등이 있을 경우 심부전 발생 빈도는 증가한다. 발생 기전은 다양한 것으로 알려져 있으며, 그 중 유리 라디칼의 형성이 주요한 기전으로 알려져 있다. Anthracycline 투여가 예정된 환자는 심초음파를 통해 기저 심기능 평가를 시행해야 하며, 심박출률이 50% 초과이며, 기저 심질환 및 위험인자를 가지고 있지 않은 환자에서 예방적 치료는 불필요하다. 그러나 심박출률이 40~50%이며 기존에 심부전 진단을 받지 않은 환자에서는 anthracycline을 대체할 수 있는 항암요법을 우선 고려하고, 투여가 불가피할 경우 안지오텐신 전환효소 억제제 (angiotensin converting enzyme inhibitor)나 안지오텐신 II

수용체 길항제와 함께 베타차단제를 투여하는 것을 고려해볼 수 있다. Doxorubicin을 투여하는 환자는 일생 동안 누적 용량이 450mg/m²를 넘지 않는 것이 일반적으로 권고된다. 누적 용량이 300mg/m²을 넘을 경우, 유방암 환자에서 심근증의 위험을 줄이기 위해 dexrazoxane을 투여할 수 있다.

Trastuzumab은 human epidermal growth factor receptor-2(HER2) 단백질의 특정 epitope에 붙어 신호 전달을 방해함으로써 항암효과를 나타내는 약제로, 유방암 혹은 위암 등에 널리 사용된다. Trastuzumab 또한 매우 잘 알려진 심독성 약제로, 심부전을 일으킬 수 있다. Trastuzumab 사용에 따른 심부전 빈도는 5~30%로 알려져 있으며, 심부전으로 인해 2~16% 환자에서 항암제 투여를 중단했다. Anthracycline에 의한 심독성과는 다르게 누적 용량 의존적으로 발생하지 않으며, 일반적으로 anthracycline에 의한 심부전보다 경하고, 가역적인 경우가 많은 것으로 알려져 있다 (그림 1). 보통 breast cancer 등의 질환에서 anthracycline과 함께 투여되는 경우가 많은데 이럴 경우 심독성(cardiotoxicity)의 위험이 증가한다. Trastuzumab 치료 시 좌심실 박출률을 이용한 기저 좌심실 기능 평가 및 주기적

추적이 권고되며, 수술 후 재발방지를 위한 보조 항암요법 시에는 무증상이라도 심기능 이상이 발생하면 일반적으로 투여를 중단한다. 전이를 동반한 환자에서 trastuzumab 투여 중 심기능 이상이 발생한 경우, 투여 여부 결정은 trastuzumab 투여에 따른 이득 및 위험에 대해 종합적 평가 후 신중하게 이루어져야 한다. 최근에는 좌심실 박출률 이외에도 반점 추적 심초음파 (speckle tracking echocardiography)를 이용한 strain등이 심기능 저하를 조기 발견하고, 고위험 환자를 선별하기 위해 이용되고 있다.

그 외에도alkylating agent인 cyclophosphamide, ifosfamide가 급성 심근증을 일으킬 수 있다고 알려져 있으며, tyrosin kinase inhibitor의 일종인 sunitinib, imatinib, lapatinib 과 같은 약제 역시 심부전을 일으킬 수 있다.

2. 허혈성 심질환 및 동맥 혈전 사건 (arterial thromboembolic event)

Fluorouracil이나 capecitabine과 같은 fluoropyrimidines 계통의 항암제는 다양한 암에서 사용되는 주요 항암제로, 특히 fluorouracil은 고형암 치료에 가장 흔히 사용되는 항암제 중 하나이다. 가장 흔한 심혈관계 합병증은 흉통인데, 이는 비특이적으로 발생하여 투여 후 소실되는 경우가 많지만, 실제 심근효소

수치 상승 및 심전도 변화를 동반하기도 하며, 드물게 심근 경색을 유발하기도 한다. 대부분의 증상은 첫 번째 투여 주기에 발생하나 지연성으로 나타날 수도 있다. 흉통 유발의 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나, 관상동맥의 연축이 중요한 원인 중 하나로 제시되고 있다. 흉통이 발생하면 우선 약제 투여를 중단하여야 하며, 기저 심질환 여부 및 약제 관련성을 확인하기 위해 관상동맥 조영술이나 관상동맥 CT촬영 등을 고려할 수 있다.

그 외에도Paclitaxel을 사용한 환자의 약 5% 정도의 환자에서 심근허혈이 발생했다는 보고가 있으며, 대부분의 환자에서 고혈압이나 관상동맥질환이 동반 이환 되어 있었다. Tyrosine kinase 길항제인 bevacizumab은 허혈성 심질환 외에도, 뇌졸중 등 동맥 혈전 사건을 유의하게 증가시킨다. Fluorouracil 과 함께 투여했을 때 4~5% 정도의 중증 동맥혈전사건이 전향적 연구를 통해 보고되었으며, 이는 bevacizumab이 포함되지 않은 항암요법 환자보다 2~3배 높은 것이다.

3. 고혈압

Vascular endothelial growth factor (VEGF)는 혈관을 확장시키는 nitro oxide생성을 증개하고 새로운 혈관 형성을 통해 혈관 저항을 감소시키는 데 관여한다. 따라서 VEGF 길항제를 사용할 경우 고혈압이 발생할 수 있으

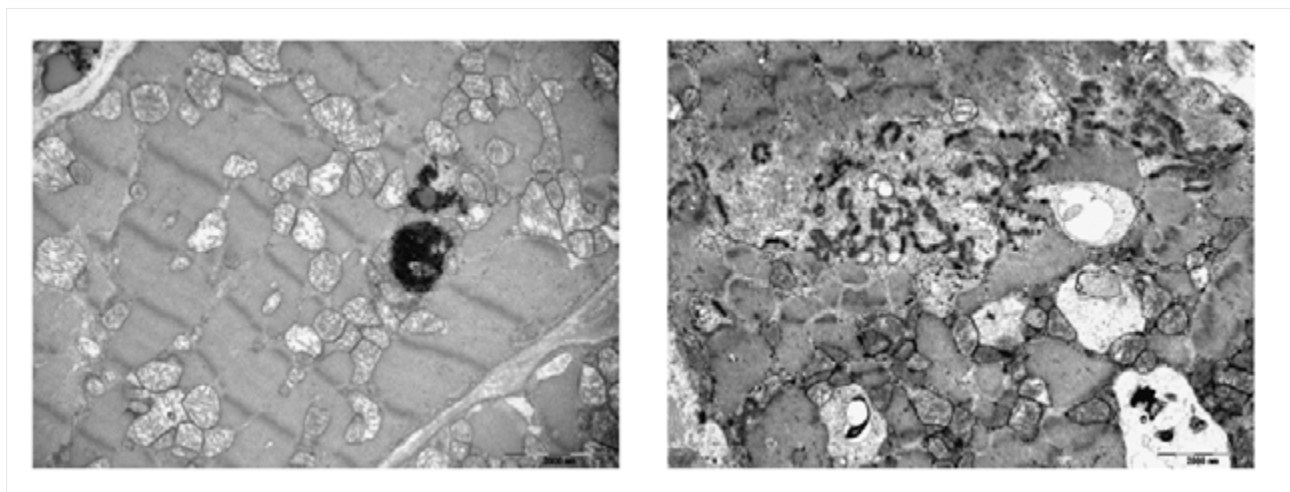


그림 1. Trastuzumab 투여 (좌) 및 doxorubicin 투여 (우) 후 발생한 심부전 환자에서 시행한 심근 생검조직의 전자현미경 사진. Trastuzumab 투여 후 발생한 심근증 환자에서는 경한 myocyte hypertrophy 이외에 특이 소견이 없는 반면 (좌), doxorubicin 투여에 의한 심근증 환자에서는 myofibrillar dropout, Z-line의 파괴, 부분적 vacuoles 등의 특징적 소견들이 관찰된다.

며, 현재 사용 중인 bevacizumab, aflibercept, sorafenib, sunitinib, pazopanib, vandetanib, axitinib, regorafenib, cabozantinib 등 모든 혈관 신생 억제제에서 공통으로 나타날 수 있다. 여러 메타 분석에서 VEGF 길항제는 4~43%의 빈도로 고혈압을 유발한다고 알려져 있으며, 비사용 군에 비해 고혈압 발생 확률이 대략 4~5배 정도 증가하는 것으로 보고되고 있다. 신생혈관생성 억제제를 사용하는 환자들에서 유발된 고혈압의 치료는 표준적인 고혈압 진로 지침을 따라 시행하도록 권고되고 있으며, 대부분 복합요법의 고혈압 억제 사용이 필요하다. 또한, sorafenib이나 sunitinib의 경우 cytochrome P450을 통해 부분적으로 대사되는데, verapamil이나 diltiazem 등의 약제가 이를 저해하므로 고혈압 약제로 사용하는 것은 바람직하지 않다.

4. 부정맥

Paclitaxel은 microtubule-targeting 약제로 서맥 및 심장 전도로 차단을 유발 가능한 대표적 약제이다. 그러나 대부분 무증상이며, 전체적인 빈도도 높지 않아, 서맥 혹은 방실차단의 위험도가 높은 환자가 아니라면, 투여 시 심전도 모니터링은 권고되지 않는다. 또한, 암환자의 경우 항암제 치료에 의해 발생하는 구역, 구토, 설사 등으로 인한 전해질 불균형으로 인해 QT 연장이 유발되기 쉽다. 만약 이러한 환자에서 QT연장을 유발하는 약제를 투여할 경우 QT연장으로 인한 부정맥 발생의 위험이 증가할 수 있다. 대표적인 QT연장 유발 약물로는 histone deacetylase inhibitor나 small molecule tyrosine kinase 억제제 등이 알려져 있으며, 약 1~10% 정도의 비율로 QT 연장이 발생된다고 알려져 있다.

5. 심근/심낭염

최근 활발히 사용되고 있는 immune checkpoint inhibitor antibody는 환자의 면역시스템을 증강시켜 암을 치료한다. 주요한 치료 목표는 Programmed cell death receptor 1 (PD-1) 및 programmed cell death ligand 1 (PD-L1)과 Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4)이다. PD-1를 목표로 하는 약제에는 nivolumab, pembrolizumab, cemiplima 등이 있으며, PD-L1은 atezolizumab, avelumab, durvalumab, CTLA-4의 경우 ipilimumab 과 같은 약제가 있다. 이러한 immune checkpoint inhibitor는 간독성, 설사/장염, 내분비계 독성과 함께, 빈도는 높지 않으나 심독성을 나타낼 수 있다. 주로 심근염 및 심낭염의 형태로 나타나는데, 심근염이 발생하면 고농도 스테로이드 치료를 즉시 시행할 것이 권고되며, 일부 환자에서는 심장 이식이 필요할 정도의 중증 심부전으로 진행하기도 한다.

그 외에도 antitumor antibiotics인 bleomycin이나, antimetabolite인 cytarabine이 드물지만 심낭염 및 심낭 삼출을 유발할 수 있다고 알려져 있으며, 백혈병 치료에 사용되는 all-trans retinoic acid (ATRA) 약제 투여환자의 10~15%에서 심낭삼출 및 심근허혈등을 동반한 'differentiation syndrome'이 발생할 수 있다.

이상으로 anthracycline 과 같은 전통적으로 심독성이 알려진 약제에서부터 최근 도입되어 활발히 사용되고 있는 immune checkpoint inhibitor까지의 약제에서 나타날 수 있는 심독성을 각 질환별로 살펴보았으며, 이를 표1에 요약하였다. 항암제 관련 심독성은 조기 발견하여 약제를 중단하

표 1. 항암제에 의한 대표적인 심장 합병증 및 유발 약제

심부전	허혈성 심질환 및 동맥 혈전 사건	고혈압	부정맥	심근/심낭염
Anthracycline Trastuzumab Cyclophosphamide Ifosfamide Sunitinib Imatinib Lapatinib trametinib	Fluoropyrimidines (5-fluorouracil, capecitabine) Taxanes Bevacizumab Sorafenib Vinca alkaloids (특히 vinblastine) Cisplatin	Vascular endothelial growth factor inhibitors (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib 등) Cisplatin	Taxanes QT 연장 유발약제 (histone deacetylase inhibitor, nilotinib, ponatinib, vandetanib, crizotinib, vemurafenib)	bleomycin cytarabine all-trans retinoic acid (ATRA) Immune checkpoint inhibitors

거나 치료할 경우 피해를 최소화할 수 있으나, 진단이 늦어질 경우 치명적일 수 있다. 따라서 항암치료중인 환자를 치료하는 임상에서는 항암제 독성의 종류 및 유발약제에 대해 항상 염두에 두고 있어야 한다. 나아가, 심초음파를 통한 심근 strain 혹은 심장MRI등 심독성을 조기 발견할 수 있는 영상 진단법에 대한 연구도 지속되고 있어 향후 연구결과를 주시할 필요가 있다. 이러한 영상진단법은 심독성이 발생할 수 있는 고위험환자를 미리 선별하고, 임상적 증상이 나타나기 전 조기 진단할 수 있는 도구로 활용되어 항암제에 의한 심독성 예방 및 치료에 기여할 것으로 기대된다. *HeartBit*

참고문헌

1. Montesinos, P. et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 113, 775-783 (2009).
2. Salem, J. E. et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 380, 2377-2379 (2019).
3. Brahmer, J. R. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* 36, 1714-1768 (2018).
4. Cardinale, D. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 213-220 (2010).
5. Zangari, M. et al. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J. Clin. Oncol.* 27, 4865-4873 (2009).
6. Abdel-Qadir, H., Ethier, J. L., Lee, D. S., Thavendiranathan, P. & Amir, E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 53, 120-127 (2017).
7. Henry, M. L., Niu, J., Zhang, N., Giordano, S. H. & Chavez-MacGregor, M. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients. *JACC Cardiovasc. Imaging* 11, 1084-1093 (2018).
8. Eiger, D. et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br. J. Cancer* 122, 1453-1460 (2020).
9. Rowinsky, E. K. et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J. Clin. Oncol.* 9, 1704-1712 (1991).
10. Singal, P. K., Iliskovic, N., Li, T. & Kumar, D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB J.* 11, 931-936 (1997).
11. Khouri, M. G. et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 126, 2749-2763 (2012).
12. Hudis, C. A. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N. Engl. J. Med.* 357, 39-51 (2007).