

다발 · 양측성 신세포암이 발병한 폰히펠린다우병 환자의 고주파 절제술

동아대학교 의과대학 내과학교실

문상이 · 김동현 · 정의한 · 박소영 · 박미경 · 김덕규 · 서성환

Case of Successful Radiofrequency Ablation of Multiple Bilateral Renal Cell Carcinomas in von Hippel-Lindau Disease

Sang Yi Moon, Dong Hyun Kim, Eui Han Jung, So Young Park, Mi Kyung Park, Duk Kyu Kim, and Sunghwan Suh

Departments of Internal Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is an inherited, autosomal dominant syndrome that manifests as a variety of benign and malignant tumors in various organs. Notably, renal cell carcinoma (RCC) in patients with VHL disease tends to be multifocal and bilateral, and tends to recur or new tumors develop after removal. Radiofrequency ablation (RFA) has recently been introduced as a minimally invasive treatment for small hereditary RCCs with a low complication rate and a minimal decrease in renal function. We present a case of successful RFA of multiple bilateral RCCs in a 24-year-old female with VHL. Computed tomography (CT) of the abdomen revealed multiple bilateral RCCs. The patient received sequential RFA for the bilateral RCCs, resulting in a complete response. At the time of writing, there was no sign of recurrence or renal failure. In conclusion, percutaneous RFA is a promising treatment for VHL patients who cannot undergo surgery, with excellent treatment outcomes and minimal change in renal function. (Korean J Med 2014;87:603-608)

Keywords: von Hippel Lindau Disease; Renal cell carcinoma; Ablation

서 론

폰히펠-린다우(Von Hippel-Lindau, VHL)병은 상염색체 우성으로 유전하며 여러 장기에 양성 및 악성 종양을 초래하는 질환으로, VHL 유전자의 배선 돌연변이(germline muta-

tion)의 결과로 발생하며, 유병률은 36,000명당 1명 정도로 알려져 있다[1]. 폰히펠-린다우병과 연관된 종양의 범주에는 중추신경계 및 망막의 혈관모세포종, 신세포암종, 갈색세포종, 중이 내립프낭의 종양, 췌장의 장액낭샘종 및 신경내분비암종 등이 있다[1].

Received: 2013. 10. 19

Revised: 2014. 2. 19

Accepted: 2014. 3. 11

Correspondence to Sunghwan Suh, M.D.

Department of Internal Medicine, Dong-A University Medical Center, Dong-A University College of Medicine, 26 Daesingongwon-Ro, Seo-Gu, Busan 602-715, Korea

Tel: +82-51-240-2747, Fax: +82-51-240-5852, E-mail: suhs@dau.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

특히, 60세까지 생존한 폰히펠-린다우병 환자에서 약 70% 정도에서 투명세포(Clear cell) 유형의 다발성 신세포암이 발생한다고 보고되고 있다[1]. 현재까지 폰히펠-린다우병 환자의 신세포암의 표준치료는 콩팥단위 보존수술(Nephron-sparing surgery)이나, 최근에는 콩팥기능의 보존 및 반복적인 치료가 가능한 장점을 근거로 고주파 절제술(Radiofrequency ablation)

이 시행되고 있다[2].

본 저자들은 폰히펠-린다우병 환자에게 있어서 다발성, 양측성 신세포암의 진단 후, 각각의 종양에 대한 치료법으로 수술 대신 순차적인 고주파 절제술을 선택하여 성공적으로 치료한 증례가 있어 이와 관련한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

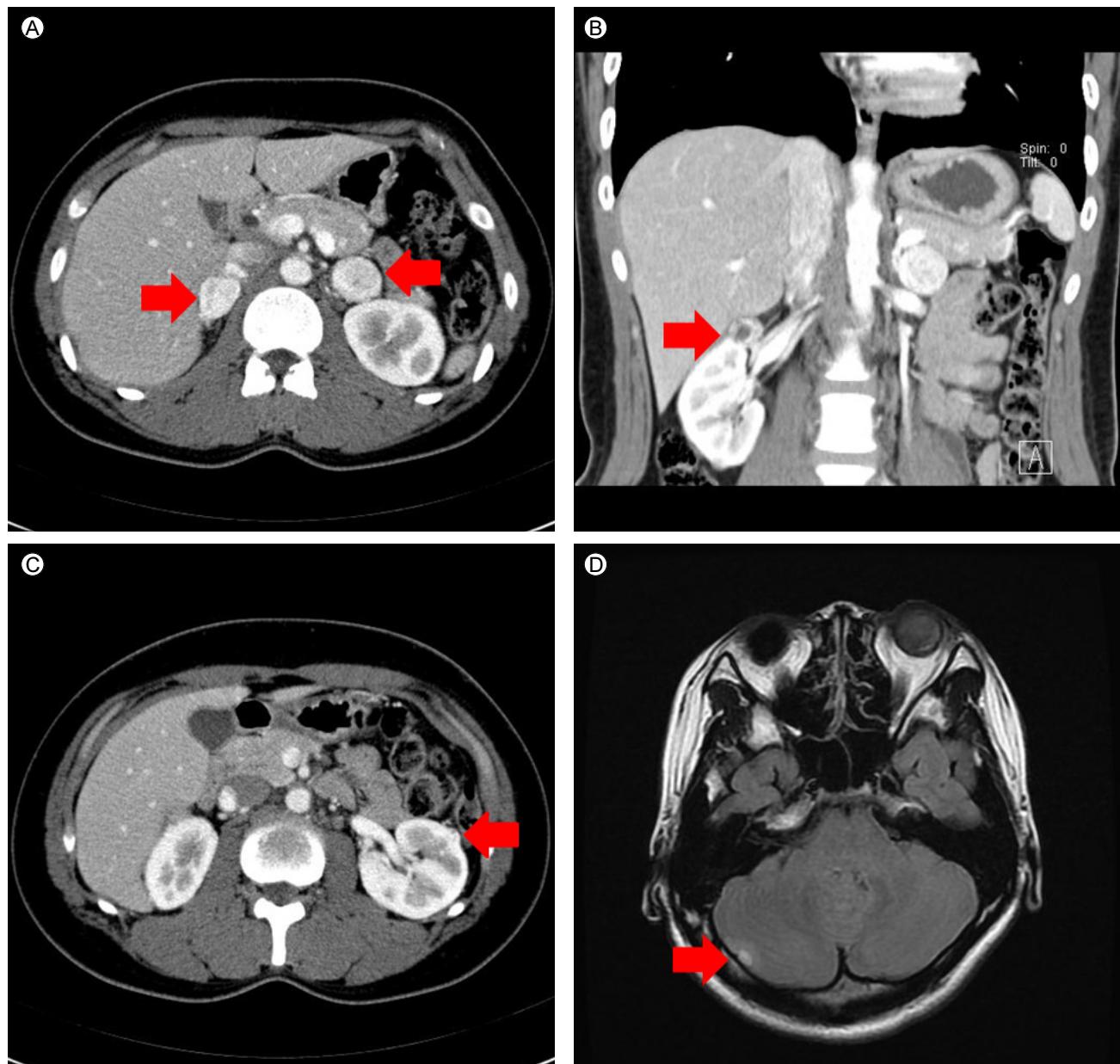


Figure 1. Initial imaging study. (A) Bilateral pheochromocytoma in abdominal computed tomography. (B) Right kidney mass in abdominal computed tomography. (C) Left kidney mass in the left upper pole in abdominal computed tomography. (D) Hemangioblastoma in the right cerebellum in brain MRI.

증례

환자: 24세 여자

주소: 두근거림

현병력: 내원 수개월 전부터 간헐적으로 두근거림 및 손과 발이 저린 증상을 주소로 외부병원을 방문하였고, 신체정후상 고혈압의 소견을 보여 체크한 피 검사 및 복부 전산화단층 촬영상 양측 부신의 갈색세포종이 의심되어, 추가 검사를 위하여 본원 외래를 방문하였다.

과거력 및 가족력: 과거력상 특이소견은 없었고, 가족력상 환자의 아버지가 신장암으로 사망하였다.

신체징후: 본원 내원 당시의 혈압정후로는 혈압은 152/76

mmHg, 맥박수는 76회/분, 체온 36.3°C, 호흡수 20회/분이었으며, 그외 진찰 소견상 호흡음 및 심음상 특이소견은 없었으며, 복부는 정상 장음에 간비종대 및 압통은 관찰되지 않았다. 양측 하지의 부종은 없었다. 3세 때 진단받은 사시 이외에는 안과 및 이비인후과적 이상소견은 없었다.

검사실 소견: 혈액 검사에서 백혈구 3,770/mm³, 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 수 117,000/mm²이었으며, 생화학 검사에서 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 3.9 mEq/L, 염소 100 mEq/L, 혈액요소질소 11 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL이었다. 총 단백 8.0 g/dL, 알부민 4.5 g/dL, 아스파라진산 아미노전이효소 18 IU/L, 알라닌 아미노전이효소 12 IU/L, 총 빌리루빈은 1.3 mg/dL이었다. 갈색세포종의 진단을 위해 추가로 혈중 에피

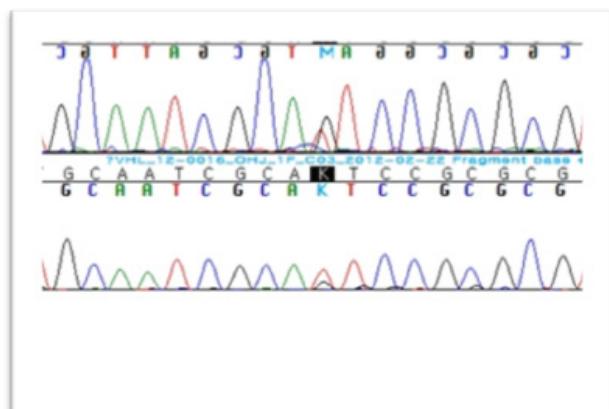
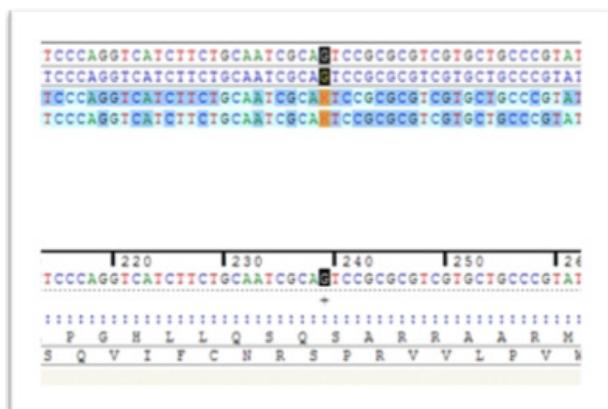


Figure 2. Sequence analysis of mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) gene. The patient showed germline mutations in exon 1 (codon 80) of the VHL gene. A normal control showed wild-type sequences at the mutant sites in the VHL gene.

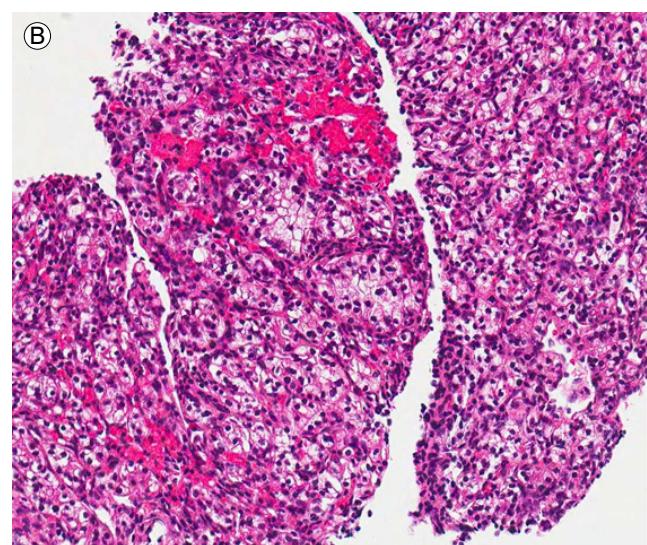
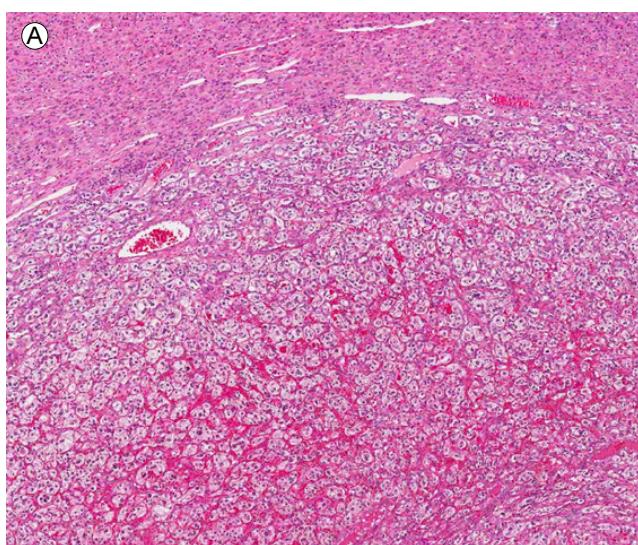


Figure 3. Pathology of the adrenal gland and left kidney. (A) Pheochromocytoma in the adrenal gland ($\times 100$). (B) Renal cell carcinoma (clear cell type) in the left kidney ($\times 200$).

네프린과 노르에피네프린 및 24시간 소변 검사로 바닐릴만델산(Vanillylmandelic acid)과 메타네프린을 측정하였다. 혈중 에피네프린과 노르에피네프린은 79.2 pg/mL (정상범위 0-110)와 1,797.2 pg/mL (정상범위 0-110)가 각각 체크되었고, 24시간 소변검사상 바닐릴만델산은 12.9 mg/24hr (정상범위 0-9), 24시간 메타네프린은 3.9 mg/24hr (정상범위 0-1.2)로 증가되어 있었다.

영상의학적 소견: 부신 강조 전산화 단층촬영에서 왼쪽

부신의 3 cm 크기 및 오른쪽 부신의 2.7 cm 크기의 균질한 조영증가를 보이는 종괴가 관찰되었고, 오른쪽 신장의 상극(upper pole)에 약 2 cm, 하극(lower pole)에 약 1.3 cm, 왼쪽 신장의 상극에 약 0.9 cm 크기의 불균질한 조영증가의 패턴을 보이는 종괴가 관찰되었다(Fig. 1A-C).

임상경과 및 치료: 비교적 젊은 연령에서 갈색세포종 및 신세포암이 의심되는 종괴가 동반되어 있어, 폰히펠-린다우 병 의심하에 유전자 돌연변이 검사를 시행하여 exon 1의 co-

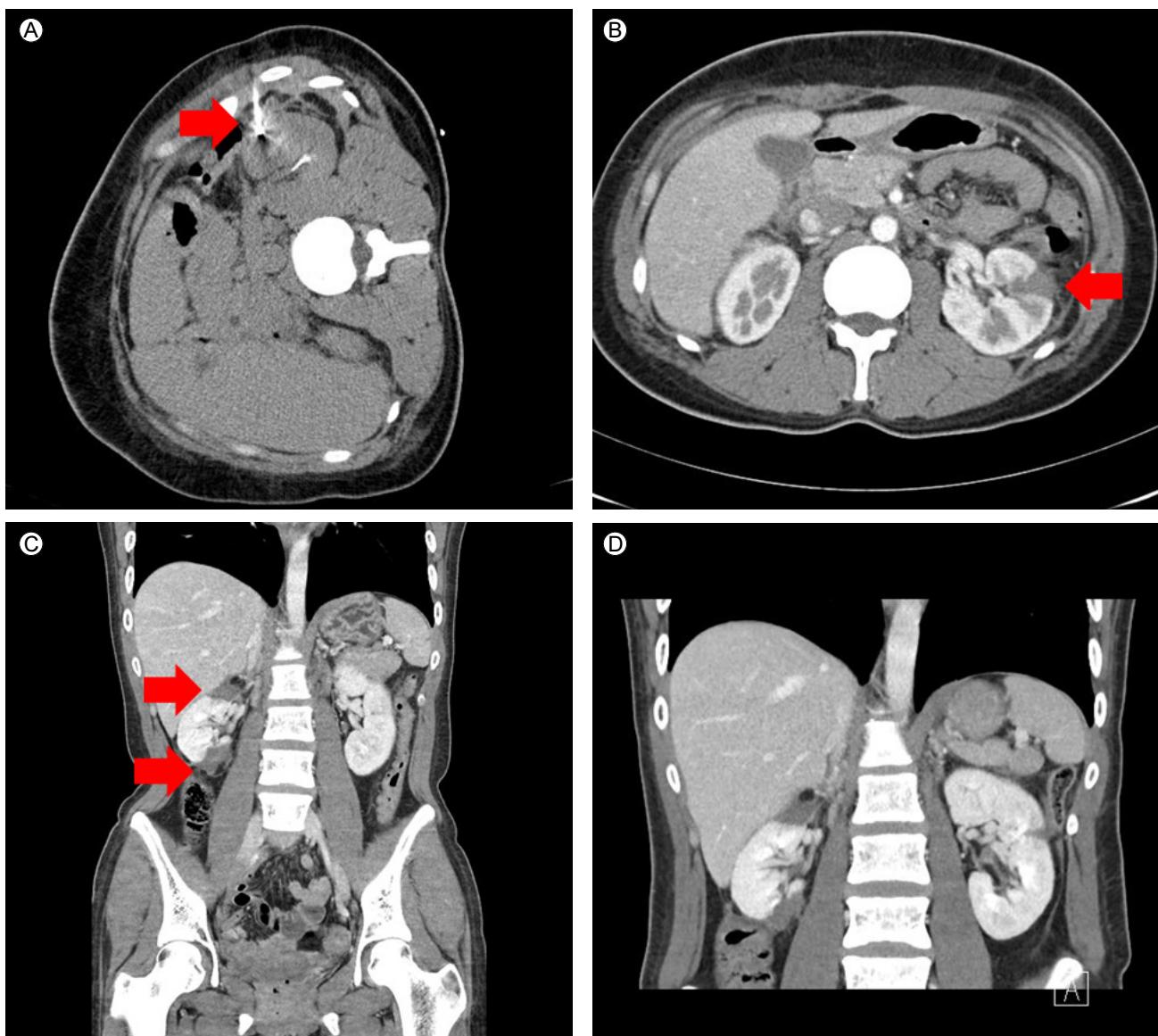


Figure 4. Follow-up computed tomography. (A) Computed tomography-guided radiofrequency ablation of left renal cell carcinoma. (B) Left renal cell carcinoma after computed tomography-guided radiofrequency ablation. (C) Right renal cell carcinoma after intra-operative radiofrequency ablation. (D) At 6 months after radiofrequency ablation of right renal cell carcinoma, there was no evidence of recurrence.

don 80부위의 과오 돌연변이를 확진하였다(Fig. 2). 갈색세포종의 수술을 시행하면서, 양측의 신장종괴 생검을 통해 치료 계획을 세우기로 하고, 복강경하 양측 부신 절제술 및 양측 신생검을 시행하였다. 조직 검사상 제거된 양측 부신은 갈색세포종이었고, 양측 신장종괴 생검의 결과는 왼쪽 신장종괴는 투명세포 유형의 신세포암이 진단되었으나(Fig. 3), 오른쪽 신장종괴는 정상 신조직으로 진단되었다. 왼쪽 신세포암을 먼저 전산화 단층촬영 유도하 고주파 절제술을 시행하면서 치료방향 결정을 위해서 오른쪽 신생검을 다시 시행하였으며, 그 결과 역시 정상 신조직이었다, 하지만 폰히펠-린다우병의 신장종괴이므로, 악성이라는 가정하에[3] 수술 중(intra-operative) 고주파 절제술을 통해 제거하였다. 환자는 시술 후 영상학적 검사 결과 완전 반응(Complete response)을 보였으며[4], 시술 후 크레아티닌 수치의 상승도 관찰되지 않았다.

이후 환자는 폰히펠-린다우병의 다른 진행경과에 대한 평가로 시행한 뇌자기 공명영상에서 우측 소뇌에 0.5 cm 크기의 혈관모세포종(hemangioblastoma)이 추가로 진단되었으나(Fig. 1D), 다른 동반되는 증상이 보이지 않아 주기적인 뇌자기 공명영상 검사를 시행하며 신경외과 외래에서 경과관찰 중이다. 다발성 양측성 신세포암에 대해서는 현재까지 전산화 단층촬영과 소변 및 혈액 검사를 통한 추적 검사를 진행 중으로, 수술 중 고주파 절제술 후 3개월 간격으로 2차례 및 이후 6개월 간격으로 시행한 추적 검사상 신장암 및 갈색세포종의 재발의 증거 없이 외래에서 경과관찰 중이다(Fig. 4). 스테로이드는 생리학적 용량(physiologic dose)으로 첫 3달간은 아침 식후 30분 후에 히드로코르티손(hydrocortisone) 20 mg과 플루드로코르티손(fludrocortisone) 0.05 mg 및 저녁 식후 30분 후에 히드로코르티손 10 mg을 사용하였고, 이후에는 아침 식후 30분 후에 히드로코르티손을 15 mg과 플루드로코르티손 0.05 mg 및 저녁 식후 30분 후에 히드로코르티손 5 mg으로 감량하여 현재까지 유지 중이다.

고 찰

폰히펠-린다우병 환자의 신세포암의 치료적 접근 방식은 이전에는 근치신장절제술(radical nephrectomy)로 치료하였으나, 영상기법이 발달하고 작은 신세포암(< 3 cm)에서는 전이의 위험성이 낮다는 연구결과 및 콩팥 실질의 보존을 통한

투석을 피할 수 있다는 장점 등으로 콩팥단위 보존 수술(nephron-sparing surgery)i 표준치료로 되어 있다[5].

하지만 폰히펠-린다우병 환자의 신세포암은 다발성, 양측성 및 재발을 잘한다는 특성으로 인해 콩팥단위 보존 수술도 몇 가지 한계가 있다. 특히, 수술적 치료 시행 후 섭유화가 진행되게 되어 반복적인 수술을 어렵게 만들며, 그로 인해 다음 수술의 술후 이환율 및 사망률의 상승을 가져오게 된다[6,7]. 그리고 콩팥단위 보존 수술의 한 술식인 부분 신절제술(Partial nephrectomy)의 경우에는 신기능의 저하 또한 가져오게 된다[8]. 이와 같은 한계로 최근에는 고주파 절제술이 새로운 치료 수단으로 대두되고 있다.

고주파 절제술은 처음에는 간종양의 치료로 시작되었으며, 1997년에 콩팥 종양의 치료로 처음 사용되었다. 이후 신기능을 보존하면서 국소 종양의 치료에 대한 좋은 결과들이 보고되었다. 고주파 절제술의 장점으로는 술후 이환율의 감소 및 짧은 재원기간, 빠른 회복 및 신기능의 보존 등의 일반적인 장점 외에도, 고령이나 다른 합병증을 동반하고 있어 수술을 받기 어려운 컨디션의 환자를 치료할 수 있다는 점이 가장 주목할 만하다[9,10].

폰히펠-린다우병 환자의 신세포암의 고주파 절제술에 대한 가이드라인이 없었으나, 최근 Park 등[2]에 의해 적응증, 기법, 합병증 및 치료성적이 제시되었고, 표준치료인 콩팥단위 보존 수술보다 콩팥 기능을 보존함과 동시에 반복적인 치료가 보다 수월하므로, 고주파 절제술이 일차 치료로 사용될 수 있음을 보고하였다.

본 환자의 경우에는 오른쪽 신장에 각각 2 cm, 1.3 cm의 종양 및 왼쪽 신장에 0.9 cm의 종양이 관찰되었고, 양측의 갈색세포종의 수술을 하면서 시행한 조직 검사 결과 왼쪽 신장의 종양은 신세포암으로 진단되었다. 오른쪽 신장의 종양은 비록 조직 검사상으로는 양성으로 진단되었으나, 폰히펠-린다우병 환자의 고령 신장종양의 경우에는 한 개의 종양에서 신세포암이 진단되는 경우 반대편 또는 새로 생기는 신장종양을 신세포암으로 판단하고 치료하였다[2].

본 증례에서는 양측부신절제술 후 왼쪽 신세포암을 고주파 열치료 한 후에 다시 오른쪽 신세포암을 순차적으로 치료하였다. 그 이유는 왼쪽 신세포암은 조직 검사를 통해 확진이 되었으며 경피적 고주파 절제술이 가능한 위치였지만, 오른쪽 신세포암의 경우에는 두개의 병변이 경피적으로는 고주파 절제술을 할 수 없는 위치에 종양이 자리하고 있었

고 양측 부신절제술 후 곧바로 수술 중(intra-operative) 고주파 절제술을 시행할 경우 환자의 신체적 부담을 고려하여 약 4개월의 시간의 간격을 두고 안정 후 순차적으로 시행하였다.

본 증례를 통하여 폰히펠-린다우병 환자의 다발성, 양측성 신세포암의 치료로 표준치료인 콩팥단위 보존 수술보다는 훌륭한 치료 성적 및 신기능 손상을 최소화하는 고주파 절제술을 선택하는 것이 보다 여러 가지 장점을 보이는 것에 대하여 문현고찰과 함께 보고하는 바이며, 향후 유망한 치료로 기대가 된다.

요 약

폰히펠-린다우병의 신세포암의 표준치료는 콩팥 단위 보존 수술이지만 다발성, 양측성 및 재발을 잘한다는 특성으로 인해 여러 가지 한계가 존재하여, 최근에는 고주파 절제술을 통한 신세포암의 치료가 소개되고 있다. 저자들은 폰히펠-린다우병 환자가 다발성, 양측성 신세포암을 진단 후 순차적인 고주파 절제술을 통한 성공적인 치료의 1예를 문현고찰과 함께 보고하고자 한다.

중심 단어: 폰히펠-린다우병; 신세포암; 카테터 절제술

REFERENCES

- Maher ER, Yates JR, Harries R, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. Q J Med 1990;77:1151-1163.
- Park BK, Kim CK, Park SY, Shen SH. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with von Hippel Lindau disease: indications, techniques, complications, and outcomes. Acta Radiol 2013;54:418-427.
- Zagoria RJ, Traver MA, Werle DM, Perini M, Hayasaka S, Clark PE. Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2007;189:429-436.
- Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. AJR Am J Roentgenol 2000;174:323-331.
- Wolf JS Jr, Seifman BD, Montie JE. Nephron sparing surgery for suspected malignancy: open surgery compared to laparoscopy with selective use of hand assistance. J Urol 2000;163:1659-1664.
- Bratslavsky G, Liu JJ, Johnson AD, et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. J Urol 2008;179:67-70.
- Ploussard G, Droupy S, Ferlicot S, et al. Local recurrence after nephron-sparing surgery in von Hippel-Lindau disease. Urology 2007;70:435-439.
- Lucas SM, Stern JM, Adibi M, Zeltser IS, Cadeddu JA, Raj GV. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques. J Urol 2008;179:75-79.
- Kim JH, Kim TH, Kim SD, Lee KS, Sung GT. Radiofrequency ablation of renal tumors: our experience. Korean J Urol 2011;52:531-537.
- Pasticier G, Timsit MO, Badet L, et al. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: detailed analysis of complications over a 15-year period. Eur Urol 2006;49:485-490.