CASE REPORT

흉막유착술 이후 자연퇴화를 보인 신세포암

김창곤, 김경하

순천향대학교 의과대학 서울병원 중앙혈액내과

Spontaneous Regression of Metastatic Renal Cell Carcinoma after Talc Pleurodesis

Changgon Kim, Kyoung Ha Kim

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) was reported over the last century. However, there are no reports on spontaneous regression of mRCC by talc pleurodesis. A 43-year-old man who underwent left nephrectomy by RCC visited emergency room with headache and hallucination. Tumor was metastasized to brain, lung, and pleura accompanied by malignant pleural effusion. Talc pleurodesis by video-assisted thoracoscopic surgery was performed to treat malignant pleural effusion. After 7 months without specific chemotherapy, pulmonary lesions of mRCC gradually regressed. We thought that this phenomenon appears as an immunologic response of talc pleurodesis. We herein present a rare case of spontaneous regression of mRCC following talc pleurodesis. To the best of our knowledge, this is the first case of spontaneous regression in mRCC following talc pleurodesis.

Keywords: Renal cell carcinoma; Spontaneous regression; Talc pleurodesis

서론

신세포암의 30%~40%의 환자들은 다른 장기로 전이된 상태에서 진단되므로 전신 약물치료를 요한다. 하지만 신세포암은 세포독성 항암치료에 저항성을 보이는 대표적인 암으로 알려져 있다. 현재의 표준치료는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)를 표적으로 하는 약제를 이용한 치료이다. 이와 같은 치료가 널리 이용되기 이전의 전이성 신세포암의 표준치료는 면역치료였다. 면역치료가 신세포암 치료에 효과가 있을 것으로 예상되었던 근거는 세 가지 정도가 있다. (1) 원발병소를 수술하였을 때 전이 병소까지 함께 사라지는 자연퇴화현상(spontaneous regression), (2) 종양세포 주위에 세포 용해성이 있고 cytokine을 분비하는 T세포가 침투되어 있는 것, (3) granulocyte colony-stimulating

factor (CSF), granulocyte-macrophage CSF 등의 cytokine 치료에 반응을 보이는 경우 등이 있으며, 이를 바탕으로 interleukin-2 (IL-2), interferon으로 치료하였을 때 일정 반응을 보였고, 일부 환자에서 완전관해(complete remission)에 가까운 매우 좋은 반응을 보이는 사례가 있었다. 현재 VEGF 표적 치료제가 신세포암의 주된 항암치료제이지만, 미국종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network) 진료지침은 여전히 일부의 환자에서는 고용량 IL-2 치료를 1차치료로 권고하고 있다[1].

자연퇴화는 신세포암의 면역치료 기전과도 관련 있는 현상으로, 암에 대한 어떠한 치료도 하지 않거나 암의 진행과는 무관한 치료를 하였을 때, 부분 혹은 완전히 종양이 사라지는 것을 의미한다[2]. 본 저자들은 뇌 전이, 폐 및 흉막 전이가 있는 재발성 신세포암 환자가 더 이상 전신항암치료에 반응이 없는 상태에서 악성 흉수에 대

Correspondence to: Changgon Kim

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
Tel: +82-2-709-9034, Fax: +82-2-795-3687, E-mail: softtofu90@gmail.com

Received: Oct. 1, 2018 / Accepted after revision: Oct. 8, 2018

© 2018 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

한 흉막유착술을 시행한 이후 자연퇴화 현상을 보이고, 장기간 반응이 유지된 증례 1예를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

43세 남성 환자가 갑자기 발생한 두통을 주소로 내원하였다. 두통과 함께 점차 전신상태가 악화되었으며, 자식에게 호통치는 환각 증상 또한 나타났다. 발열, 체중감소 등의 증상은 없었다. 증상발생 전 전신활동도는 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행도 0에 해당하였다.

과거력상 신세포암(투명세포암)으로 17년 전 좌측 신절제술을 시행받았고, 폐결핵을 진단받았으나 12년 전 완치되었다. 신체계측상 신장은 176 cm, 체중은 75 kg, 체질량지수(body mass index)는 24.21 kg/m²였다. 진찰소견으로는 내원 시 혈압이 120/70 mm Hg, 맥박이 78회/분, 호흡이 16회/분, 체온이 37.0°C였고, 의식은 정상이었다.

영상검사소견으로는 내원 당일 뇌 컴퓨터단층촬영을 시행하였는데, 뇌실 내 혹은 시상의 뇌 종괴가 있으며, 수두증이 동반되어 있었다. 흉부 컴퓨터단층촬영에서 다발성 폐 병변, 우측 흉막의 비후 및 다발성 흉막 종괴 및 우측 흉수가 관찰되었다.

검사실소견으로는 혈액학적 검사에서 백혈구 $8.6 \times 10^9/L$ (호중구 $6.3 \times 10^9/L$, 림프구 $1.7 \times 10^9/L$, 단핵구 $0.5 \times 10^9/L$, 호산구 $0.1 \times 10^9/L$, 호염구 $0.1 \times 10^9/L$), 혈액색소(haemoglobin) 12.9 g/dL, 혈소판 $154 \times 10^9/L$ 를 보였다. 생화학 검사에서 혈청 크레아티닌(creatinine) 1.33 mg/dL, 요소질소(blood urea nitrogen) 16.7 mg/dL, 아스파르테이트 아미노전달효소(aspartate aminotransferase) 29 IU/L, 알라닌 아미노 전달효소(alanine aminotransferase) 18 IU/L, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase) 195 U/L(정상범위, 0-250 U/L), 총 단백 5.7 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, C-반응성단백 0.15 mg/dL였다.

뇌 전이 의심 병변에 대한 절제술을 시행하였고, 조직검사결과 신세포암(투명세포암)으로 확인되었다. 전이성 뇌종양절제술 후 잔여 병변에 대한 방사선 치료(사이버나이프)를 시행하였다. 수술과 방사선치료 후 고식적 목적의 1차 항암치료로 pazopanib 투여를 시작하였다. 항암치료의 최대반응은 안정 병변(stable disease)이었으며, pazopanib 투여 15개월째 질병이 진행하여 sorafenib으로 약제를 변경하였다. 하지만 sorafenib 복용 1개월만에 흉부 X선촬영 사진에서 우측 흉수가 증가하였고 흉부 컴퓨터단층촬영에서 폐의 혈행성 전이, 흉막 전이가 모두 악화된 것을 확인하였다. 흉수는 삼출성으로 병리결과는 전이성 신세포암(투명세포암)으로 확인되었다. 질병의 급격한 진행으로 sorafenib은 중단하였으며, 악성 흉수에 대해서는 비디오 흉강경 수술(video-assisted thoracoscopic surgery)을 통한 talc 흉막 유착술을 진행하였다. 흉막 유착술 후 3

차 항암치료로 everolimus 투약을 시작하였다. Everolimus 복용 2개월 후 반응평가에서 폐의 혈행성 전이가 현저하게 증가하였으며, 총 칼슘 양은 13.2 mg/dL(정상범위, 8.6-10.2 mg/dL)로 증가하였다. 고칼슘혈증에 대해 수액 공급, 이노제 및 pamidronate 투여 등의 보존적인 치료를 시행하였으나, 환자의 전신상태는 악화되어 추가적인 항암치료는 어려웠다.

이후 환자는 완화의료에 준하여 1개월 간격으로 내원하여 흉통, 호흡곤란 및 고칼슘혈증에 대한 보존적 치료를 시행받았다. 완화의료를 시작한 지 2개월 되던 시점부터 고칼슘혈증이 호전되어 더 이상의 보존적 치료가 필요하지 않게 되었으며 흉부 X선촬영에서 혈행성 폐 전이 및 흉막 전이가 점차 호전되었다. 이후 5개월 동안 다른 처치 없이 총 칼슘 양은 8.9-9.7 mg/dL(정상범위, 8.6-10.2 mg/dL)를 유지하였고, 흉부 컴퓨터단층촬영에서 혈행성 전이의 호전이 확인하였다(Fig. 1). 하지만 혈행성 전이의 호전과 동시에 뇌 자기공명촬영에서 추가적인 뇌 전이가 발견되어 이에 대해 수술을 진행하였다. 수술 이후 3개월, 흉막유착술 시행 후 12개월째 시행한 반응평가에서 흉부 컴퓨터단층촬영에서 혈행성 전이의 악화를 확인하였다. 흉막유착술로 인한 면역반응으로 자연퇴화가 나타나 안정 병변을 유지하였던 것으로 생각하여, 면역치료에 반응이 있을 것으로 기대되어 고용량 IL-2로 면역치료를 시행하였다. 2차 치료까지 시행하였으며, 부분 반응을 보인 이후 이후 현재까지 11개월 간 암의 진행 없이 치료반응을 유지하고 있다. 폐와 흉막의 반응이 유지되는 중, 수술 후 3개월째 뇌 전이 병변이 발생하여 방사선 치

Fig. 1. (A) Multiple metastasis on lung and pleura was found after talc pleurodesis. (B) After conservative treatment for 7 months, lesions were reduced.

료(사이버나이프)를 진행하였으며, 방사선 치료(사이버나이프) 5개월째 뇌 병변이 재발하여 한 차례 더 방사선 치료(사이버나이프)를 진행하였다. 현재 폐 병변은 여전히 진행되지 않은 상태로 반응이 유지되고 있으며, 환자의 전신상태는 매우 양호하여 직장생활이 가능하며, ECOG 수행도 0을 유지하고 있다.

고 찰

지난 1세기 동안 고형암에서 자연퇴화 현상을 다룬 여러 증례보고가 있었다[3]. 그중 신세포암에 대한 증례는 흑색종과 더불어 비교적 많은 빈도로 보고되었으며, 이런 자연퇴화는 신세포암의 85% 비율을 차지하는 투명세포암에서 주로 나타난다고 알려져 있다[4]. 자연퇴화의 정의는 어떠한 치료도 하지 않거나 암의 진행과는 무관한 치료를 하였을 때 부분 혹은 완전히 종양이 사라지는 것을 의미한다. 이런 현상이 발생하는 가설은 여러 가지가 있으며 가지세포(dendritic cell)에 의해 종양 관련 항원(tumor associated antigen)을 인식하여 면역체계가 활성화되면서 cluster of differentiation 8 (CD8)세포, cluster of differentiation 4 (CD4)세포, 자연살상세포(natural killer) 등에 의해 종양의 세포자멸사(apoptosis)나 파괴를 유도하는 것이 대표적으로 알려져 있다[2]. 이는 반드시 암이 완치되지 않더라도 진행이 억제되거나 전이가 사라지는 경우 등도 포함한다. 신세포암에 있어서 자연퇴화와 관련된 증례는 0.4%~4% 사이로 추정되나 보고된 건은 전체 신세포암의 1% 정도에 불과하다. 그리고 보고된 대부분의 자연퇴화 현상은 수술 이후 혹은 방사선 치료 이후에 발생한 사례들이었다.

본 증례의 경우 talc 흉막유착술을 시행한 이후 약 3개월 뒤부터 자연퇴화 현상이 나타났다. 흉막유착술로 cytokine 분비 등의 면역치료효과가 나타났던 것이라 추정하고 고용량 IL-2 치료를 시행하였으며, 이 또한 오랜 기간 좋은 반응을 유지하고 있다. 폐 및 흉막의 병변이 최고로 진행되었을 때 동반되었던 심한 고갈습혈증도 종양크기가 감소함과 동시에 호전되어 정상화되었다. 본 환자에게 발생한 이와 같은 현상들은 일종의 자연퇴화에 해당되는 것으로 보인다. 신세포암의 전이에서 자연퇴화 현상에 대한 기존의 사례보고들은 적지 않게 있었지만 흉막유착술 이후 자연퇴화 현상은 보고된 사례가 매우 드물고 국내에서는 처음 보고하는 증례이다.

흉막유착술은 암성 흉수에 대한 치료방법 중 하나이며, 이를 시행하는 경우에 흉막강 내로 경화물질을 주입하게 된다. 이 시술에 이용되는 경화물질들로는 talc, doxycycline, tetracycline, bleomycin 등이 있으며, 이 중 talc는 흔히 사용하는 경화물질 중 하나이다. 작용기전으로는 talc 주입 시 (1) 염증반응, (2) 흉강 내 응고-섬유소 용해 불균형, (3) 섬유아세포 및 콜라겐 성분의 증식 등을 통해 흉막이 유착되는 것으로 알려져 있다[5]. 이와 같은 염증반응은 주로 IL-8, VEGF, transforming growth factor- β (TGF- β) 등이 증

가하면서 면역반응을 일으키게 된다. 염증반응이 일어날 때 흉강 내 염증반응과 전신적인 염증반응이 동시에 일어나게 되며, talc가 흉막 내로 주입되었을 때 흉막뿐만 아니라 혈청의 IL-8, VEGF, TGF- β 도 상승하는 소견을 보인다고 발표하였다[6].

앞서 언급한 것과 같이 대부분의 전이성 신세포암의 자연퇴화 현상의 기전으로는 면역체계의 활성화로 인해 CD8세포, CD4세포, 자연살상세포 등에 의한 염증반응으로 유도된 세포자멸사(apoptosis)로 설명하고 있다. 하지만 talc를 이용한 흉막유착술 시행 후 발생한 자연퇴화라는 점에 착안하여 흉막유착술 후 증가하는 IL-8, VEGF, TGF- β 등의 면역반응이 본 증례의 환자에서 전이성 신세포암의 크기 감소에 영향을 끼친 것으로 보았다. IL-2를 이용한 면역치료를 진행할 때 TGF- β 가 상승하며, 이는 종양의 감소와 관련이 있음이 알려져 있다[7]. 이를 바탕으로 고용량 IL-2를 진행하였고, 뇌 병변 이외의 병변에서 종양의 감소를 유지하는 것을 확인할 수 있었다. 본 환자에서 나타난 현상은 예상치 못했던 반응이었으므로 환자의 혈액이나 조직의 면역반응의 변화 정도를 추적 관찰하지 못했던 제한점이 있으며, 관련 문헌들을 통하여 이와 같은 현상을 추정하고 있다.

폐 전이, 흉막 전이, 부종양 증후군에서 모두 호전을 보였으나 뇌 병변이 진행하였던 것은 뇌-혈관-장벽으로 인해 뇌 전이암의 전신항암치료효과가 불분명한 것과 같은 원리로 흉막유착술이 일어날 때 발생하는 cytokine 등이 뇌-혈관-장벽을 투과하여 작용하지 못하여 뇌 병변의 호전이 없었던 것으로 보인다. 실제로 고용량 IL-2는 두개 외 병변에 대해 장기간 관해 지속에 도움을 줄 수 있지만 두개 내 전이에 대해서는 두개 외 병변에 비해 효과적이지 않으며, 여러 가지 종양주위 뇌 부종 및 뇌 출혈 등의 부작용을 나타낼 수 있다고 알려져 있다[1]. 뇌 전이에 대해서는 수술 및 사이버나이프를 실시하고 현재까지도 좋은 반응을 유지하고 있다[8].

최근 면역치료에 대한 연구가 활발히 진행되면서 programmed cell death protein 1 (PD-1) receptor blocker 등의 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)들이 신세포암에서도 좋은 성적을 보이고 있다[9]. 이 환자는 면역치료에 좋은 반응을 보였던 환자로서 PD-1 receptor blocker 등에도 좋은 반응을 보일지 또는 기존의 면역치료에 반응을 보이지 않았던 두개 내 병변이 nivolumab 등의 약제 투여로 조절할 수 있을지 등에 대한 의문점이 남는다. 이와 관련하여 아직까지 신세포암의 뇌 전이에서 면역관문억제제의 유효성에 대해 보고가 진행되는 중으로 연구결과는 거의 없지만 흑색종에서는 두개 내 병변에 대해 효과가 확인된 보고들이 있다[10].

본 증례의 환자에게서 나타난 것과 같은 자연퇴화에 대해 면역학적인 관점에서 추가적인 실험연구를 시행하여 이와 관련된 각종 cytokine 및 신세포암의 상관관계에 대해 과학적 규명을 하고, 더 나아가 이와 같은 면역반응을 유도할 수 있는 임상연구를 진행한다면 향후 신세포암 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 여겨진다. 말

기암상태에서 더 이상의 보존적 항암치료를 중단한 신세포암 환자에서 흉막유착술 이후 자연퇴화 현상이 나타나 장기간 좋은 치료 반응과 양호한 상태를 유지하고 있는 흥미로운 사례여서 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Gill DM, Stenehjem DD, Parikh K, Merriman J, Sendilnathan A, Agarwal AM, et al. Conditional survival of metastatic renal cell carcinoma patients treated with high-dose interleukin-2. *Ecanermedicalscience* 2016; 10:676.
2. Janiszewska AD, Poletajew S, Wasitynski A. Spontaneous regression of renal cell carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013;17:123-7.
3. Challis GB, Stam HJ. The spontaneous regression of cancer: a review of cases from 1900 to 1987. *Acta Oncol* 1990;29:545-50.
4. Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008;14:288-301.
5. Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis. *Respiration* 2012;83:91-8.
6. Adams TN, Butt YM, Batra K, Glazer CS. Cobalt related interstitial lung disease. *Respir Med* 2017;129:91-7.
7. Puolakkainen P, Twardzik D, Ranchalis J, Moroni M, Mandeli J, Paciucci PA. Increase of plasma transforming growth factor beta (TGF beta) during immunotherapy with IL-2. *Cancer Invest* 1995;13:583-9.
8. Du Y, Pahernik S, Hadaschik B, Teber D, Duensing S, Jager D, et al. Impact of resection and systemic therapy on the survival of patients with brain metastasis of metastatic renal cell carcinoma. *J Neurooncol* 2016; 130:221-8.
9. Rijnders M, de Wit R, Boormans JL, Lolkema MPJ, van der Veldt AA. Systematic review of immune checkpoint inhibition in urological cancers. *Eur Urol* 2017;72:411-23.
10. Parakh S, Park JJ, Mendis S, Rai R, Xu W, Lo S, et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer* 2017; 116:1558-63.