

신장이식 환자에서 Cyclosporine에서 Sirolimus 전환 후 완치된 비강 내 편평세포암 1예

김원목 기념 봉생병원 내과

류태현 · 최승호 · 정 필 · 이강훈 · 김한새 · 오준석 · 김성민 · 신용훈 · 김중경

A Case of Squamous Cell Carcinoma in Nasal Cavity Treated with Conversion to Sirolimus in a Patient with Kidney Transplantation

Tae Hyun Ryu, M.D., Sung Hoo Choi, M.D., Peel Jung, M.D., Kang Hun Lee, M.D., Han Se Kim, M.D., Joon Seok Oh, M.D., Seung Min Kim, M.D., Young Hun Sin, M.D. and Joong Kyung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Bong Seng Memorial Hospital, Busan, Korea

Conversion of immunosuppressants to sirolimus, an inhibitor of mammalian target of rapamycin, is a useful treatment option for prevention of the adverse events of immunosuppressants such as calcineurin inhibitor in renal transplantation recipients. In addition, sirolimus has been improving the quality of life and increasing the survival of patients with renal transplantation by decreasing immunosuppression-related malignancies, particularly skin cancer. However, complete remission of skin squamous cell carcinoma after renal transplantation only by conversion to sirolimus has not been well reported, although its preventive effect on skin cancer is well known. We report on a 72-year-old male with squamous cell carcinoma in his nasal cavity consequent to renal transplantation, which was treated completely with the conversion of cyclosporine to sirolimus without surgical removal or chemotherapy.

Key Words: Renal transplantation, Sirolimus, Squamous cell carcinoma, Therapeutics

중심 단어: 신장이식, 시로리무스, 편평상피세포암, 치료

서 론

최근 이식장기를 유지하는 기간이 늘어나면서 장기가식의 합병증에 대한 관심이 증가하고 있다. 신장이식 환자에서 면역억제제의 사용은 종양 발생률을 증가시키며 종양은 이식 환자의 주요 사망 원인 중 하나이다(1). 특히 피부암은 이식 환자에게 가장 많이 발생하는 종양으로 일반인에서의 발생률보다 65~250배 높다(1). 또한 이식 후 시간이 지남에 따라 피부암의 발생률은 증가하는데, 이식 후 5년이 지난 시점에서 2%~24%, 10년이 지난 시점에는 7%~33%의 발생률이 보고되고 있다(2).

장기이식 후 발생하는 피부암은 편평세포암의 빈도가 가장 높으며 일반인에서 발생한 편평세포암보다 공격적이며 전이 가능성이 높다(3).

장기이식 환자에서의 편평세포암의 치료는 외과적 절제가 기본이 되며 고위험성의 편평세포암의 경우, 보조적으로 항암 치료 또는 방사선 치료를 병행할 수 있다(4,5). 그러나 발생 위치에 따라 수술이 불가능한 경우가 있으며, 또한 수술적 치료가 미용적 측면에서 삶의 질을 저하시킬 수 있다(4). 그리고 수술 이후에 이어지는 항암 치료로는 카페시타빈(capecitabine)이 효과가 있을 수 있으나 신기능 저하 등과 같은 부작용으로 사용이 제한되며, 방사선 치료는 귀나 코 등 방사선 치료 후 피사가 일어날 수 있는 부위에는 제한적이다(6).

최근 장기이식 환자에서 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor) 사용을 중단하고, mammalian target of rapamycin (mTOR) 억제제인 시로리무스(sirolimus)로의 전환이 이러한 피부암의 발생률을 감소시키고 진행을 억제

책임저자 : 김중경, 부산시 동구 중앙대로 401
김원목 기념 봉생병원 신장내과, 601-723
Tel: 051-664-4551, Fax: 051-664-4059
E-mail: kidney119@hotmail.com

접수일 : 2014년 3월 11일, 심사일 : 2014년 5월 3일
게재승인일 : 2014년 5월 26일

시킨다는 보고들이 있다(7,8). 하지만 시로리무스 전환만으로 피부암의 완전한 소실에 대하여 보고된 바는 없다.

저자는 신장이식 후 비강 내 발생한 편평세포암 환자에서 수술 등의 치료를 거부하여 시클로스포린을 시로리무스로 전환한 후, 병변의 완전소실을 보인 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 71세 남자

주소: 6개월 전 발생한 호전되지 않는 비강 내 다발성 용종

과거력: 고혈압, 간염 등의 과거력은 없었으며, 15년 전 원인미상의 말기 신부전으로 3개월간 혈액투석을 시행받은 후, 아들로부터 신장을 공여받아 신장이식을 받았다. 이식 한 달 후, 당뇨병을 진단받았고, 혈당이 조절되지 않아 스테로이드 투여를 중단하고 유지요법으로 시클로스포린(cyclosporine)과 아자티오프린(azathioprine)을 함께 투여받고 있었으며 이식거부반응 등은 발생하지 않았다.

가족력: 당뇨와 고혈압의 가족력은 없었다.

사회력: 10 갑년의 흡연력이 있었고 신장이식을 받은 후 흡연은 하지 않았으며, 음주력은 없었다.

임상양상 및 진단: 내원 6개월 전부터 피로감과 함께 코막힘과 간헐적인 비출혈이 있었으며 내원 3개월 전 타 병원 이비인후과 내원하여 비강 내 다발성 용종을 진단받았고 비강 내 국소 스테로이드치료를 하였으나 호전되지 않았다. 내원 시 신체검사에서 혈압 125/78 mmHg, 맥박 78회/분, 호흡수 분당 16회, 체온은 36.3°C이었으며 3개월 동안 3 kg의 체중 감소가 관찰되었다. 의식은 명료하였고, 만성 병색을 보였으며, 피부는 건조하고 따뜻

하였으며 비정상적인 피부병변은 관찰되지 않았다. 두경부 진찰에서 이상소견은 없었고, 비인두경 검사에서 비강 내 다양한 크기의 용종 4개가 관찰되었다(Fig. 1A). 흉부 및 복부진찰에서 이상소견은 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 5,600/mm³ (호중구 56.1%, 림프구 34.2%, 단핵구 7.8%, 호산구 1.9%), 혈색소 10.2 g/dL, 혈소판 184,000/mm³이었고, 혈액화학검사에서 총 단백 5.4 g/dL, 알부민 3.2 g/dL, 총 빌리루빈 0.8 mg/dL, aspartate aminotransferase와 alanine aminotransferase는 각각 45, 42 IU/L, alkaline phosphatase는 132 U/L이었다. 크레아티닌은 1.0 mg/dL이었고, 혈액요소질소는 32 mg/dL이었고 갑상선 기능검사는 정상이었다. 혈액응고검사는 정상이었으며, 소변검사에서 요단백 음성, 요당 1+이었다. 단순 흉부사진과 흉부 고해상도 전산화단층촬영에서 이상소견은 없었으며, 식도 위 내시경에서 이상소견은 관찰되지 않았

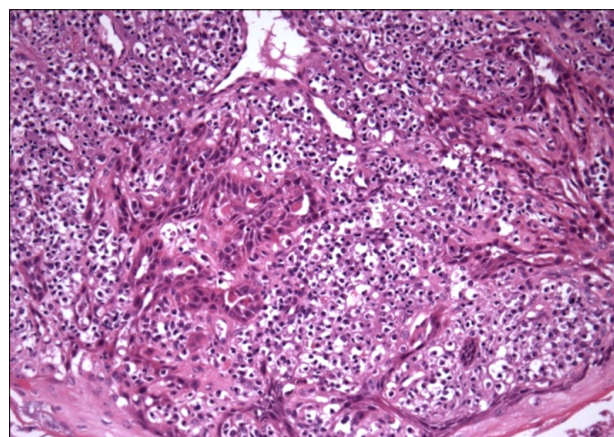


Fig. 2. Biopsy findings of multiple nasal polyps. It shows marked ulcerative in focal squamous cell carcinoma lesion and tumor necrosis (HE stain, ×200).

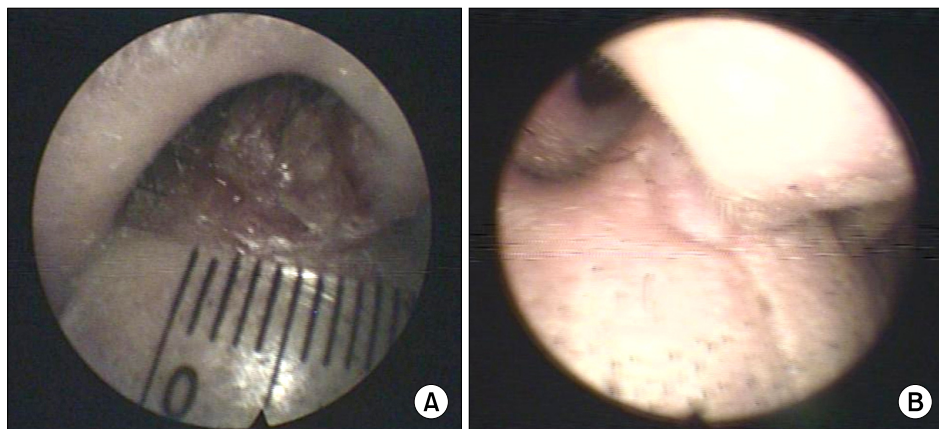


Fig. 1. Nasopharyngoscopy. Multiple polyps in nasal cavity were observed at diagnosis (A) and after 1 year of the conversion to sirolimus from cyclosporin, the polyps in nasal cavity were disappeared (B).

다. 신장이식 후 장기간 면역억제제 사용으로 인한 악성 종양을 배제하기 위해 비강 내 용종에 대한 조직검사를 시행하였고, 편평세포암으로 진단하였다(Fig. 2).

치료 및 임상경과: 외과 및 피부과 협진을 통한 광범위 절제술을 권유하였으나, 고령과 미용을 이유로 환자가 수술을 거부하였다. 아자티오프린과 시클로스포린을 중단하고 시로리무스를 매일 3 mg를 경구 투여하였고 혈중 농도는 6~10 ng/mL로 유지하였다. 시로리무스 전환 이후, 이식거부반응은 발생하지 않았고, 크레아티닌, 혈액 요소질소, 뇨검사에서 이상소견은 없었으며, 콜레스테롤은 212 mg/dL로 약간 증가하였다. 비강 내 용종의 수와 크기는 점차적으로 감소하였고, 시로리무스 투여 1년 후에는 비인두경 검사에서 병변이 사라졌으며(Fig. 1B), 이후 2년 동안 시로리무스를 지속적으로 투여하면서 편평세포암의 재발없이 경과관찰 중이다.

고 찰

저자들은 신장이식 후에 발생한 편평세포암을 기존의 치료법인 외과적 절제술과 이에 병행하는 항암 치료 또는 방사선 치료 없이 시클로스포린에서 시로리무스로 약제 교체만으로 병변의 소실을 경험하였다. 지금까지 국내외에서 이식 환자에 있어서 면역억제제의 전환이 피부암의 발생률을 낮추고 진행을 늦춘다는 보고는 있지만, 수술적 치료를 시행하지 않고, 면역억제제의 전환만으로 병변을 완전 소실시킨 예는 보고된 바가 없다.

신장이식 이후 피부암 발병요인으로서는 자외선 노출, 인간 유두종바이러스 감염, 흡연 등과 같은 환경적 요인들과 HLA 타입 등의 유전적 요인 그리고 이식전 투석 기간, 면역억제제의 종류와 용량이 관련이 있는 것으로 보고되고 있다(1,2). 이식신장의 보존을 위한 장기간 면역억제는 면역감시를 약화시키거나 직접적인 발암효과로 피부암의 발생을 촉진한다고 알려져 있으며, CD4⁺ T 세포의 수가 적을수록 발병 위험이 높은 것으로 보고된 바 있다(9-11).

이전에는 신장이식 후 사용하는 면역억제제로는 스테로이드, 아자티오프린, 시클로스포린이 주로 사용되어 왔는데, 스테로이드의 경우 1달 이상 사용 시 편평세포암과 기저세포암의 발생과 연관이 있으며, 아자티오프린의 경우 자외선에 대한 피부세포의 DNA를 민감화시키고 또한 자외선은 아자티오프린의 활성대사산물인 6-티오구아닌(6-thioguanine)을 산화스트레스로 변화시키고 DNA 변화를 유도함으로써 피부암 발생과 관련이 있음이 보고되었다(12). 따라서 현재는 신장이식에서 아자티오프린의

사용이 많아 감소하고 있다(9). 반면에 mycophenolate mofetil은 inosine monophosphate dehydrogenase를 억제하여 항암효과를 나타낼 것으로 예상되며 백혈병과 림프종에서 종양의 증식이 억제되는 것이 보고된 바 있으며(13), 신이식 환자에서 전반적인 악성종양의 빈도를 낮추는 경향이 있으나(14), 아직 신이식 환자에서의 피부암 발생 및 진행에 있어 보고된 바는 없다. 시클로스포린의 경우, nuclear factor of activated T-cells 전사인자의 비활성화를 유도하고 interleukin 2 (IL-2)와 같은 몇몇 시토카인의 발현을 억제하여 T세포의 활성조절을 억제한다. 이로써 전환성장인자(transforming growth factor- β)의 발현이 증가하고 신생혈관생성이 유도된다(15). 또한 자외선에 의한 손상된 DNA 복구를 감소시키고 각질세포의 자멸을 막아서 암의 진행과 전이를 유발한다고 알려져 있다(15).

최근 시로리무스는 mTOR 억제제로 IL-2 등 사이토카인에 의한 T세포의 증식을 억제하며 B세포의 증식과 항체형성을 억제하여 면역억제 효과를 나타내어 장기이식 환자에서 사용되기 시작하였다(16). 또한, 세포성장, 세포분열, 세포성장과 혈관생성에 영향을 끼치는 다양한 세포 내 단백질을 방해하는 것으로 밝혀져 있다(16,17). 이러한 기전으로 신장암, 림프종, 다발골수종, 유방암, 대장암, 방광암, 폐암, 췌장암, 간암, 흑색종 등에서 종양 억제효과를 보이며, 암의 성장과 전이를 막을 수 있는 신생혈관 억제능력(antiangiogenic capabilities)을 가지고 있다(17). 따라서 시클로스포린이 암 성장을 촉진시키는 사이토카인의 생성과 관련한 잠재적 암 발생 요인으로 보이는 반면, 시로리무스는 신생혈관생성을 억제하여 암 성장을 막을 수 있는 것으로 알려져 있다.

신이식 환자에서 시로리무스는 피부암의 발생률을 감소시키고 진행을 억제시킨다는 보고들이 있다(7,8,18,19). Mathew 등(7)은 5개 센터에서 신이식 환자들을 대상으로 2년 동안 시클로스포린 복용을 중단하고, 시로리무스로 전환한 경우 피부암 발생률이 낮아짐을 보고하였다. 또한 Salgo 등(8)은 신이식 환자들 중 기존의 면역억제제를 사용한 환자군과 시로리무스로 전환한 환자군의 피부암의 발생률을 비교한 결과, 시로리무스를 사용한 환자에서 전암성 병변의 발생이 감소하였다. 편평세포암 무병생존기간도 시로리무스로 전환한 환자에서 기존의 면역억제제를 유지한 환자보다 길다고 보고된 바 있다(18).

기존의 피부암이 있던 환자들에서도 시로리무스로의 전환은 암의 진행을 지연시키고 새로운 병변의 발생을 감소시킬 수 있다는 보고가 있었다(8). 그러나 이미 편평세포암이 발병한 환자들을 대상으로 2년간 시로리무스로

전환한 환자군과 기존 면역억제제를 유지한 환자군의 비교연구에서는 한 개 이상의 병변이 있는 공격적 편평세포암의 경우, 암의 진행 및 재발은 두 군간 유의한 차이가 없었다(19).

이식 환자에 있어 이미 발생한 피부암의 경우, 치료가 정립되어 있지 않지만 기본적으로 수술적 제거를 추천한다. 수술적 제거가 완전하지 못할 경우, 보조적 방사선 치료가 필요할 수 있으며, 공격성이 적은 편평세포암일 경우 레티노이드 치료가, 그리고 공격적 편평세포암일 경우는 카페시타빈 투여를 권장하고 있다(4-6). 그러나 신장이식 환자의 경우 카페시타빈에 의한 신기능 감소가 발생할 수 있어 사용에 매우 제한적이다(6).

저자들은 외과적 절제나 항암 치료 및 보조적 방사선 치료 없이 면역억제제의 시로리무스로의 전환만으로 편평세포암의 완전소실을 보인 증례를 보고하였다. 증례와 같이 장기이식 환자에서 발생한 편평세포암 치료로 수술적 치료를 할 수 없는 경우, 칼시뉴린 억제제 사용을 중단하고, 시로리무스로의 전환을 치료의 한 가지 방법으로 고려해 볼 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
- 2) Ulrich C, Schmook T, Sachse MM, Sterry W, Stockfleth E. Comparative epidemiology and pathogenic factors for nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Dermatol Surg* 2004;30(4 Pt 2):622-7.
- 3) Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:253-61.
- 4) Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004;30(4 Pt 2):642-50.
- 5) EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.1. Cancer risk after renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 4:31-6.
- 6) Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:263-79.
- 7) Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004;18:446-9.
- 8) Salgo R, Gossmann J, Schofer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant* 2010;10:1385-93.
- 9) Ho WL, Murphy GM. Update on the pathogenesis of post-transplant skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2008;158:217-24.
- 10) Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996;61:715-21.
- 11) Ducloux D, Carron PL, Rebibou JM, Aubin F, Fournier V, Bresson-Vautrin C, et al. CD4 lymphocytopenia as a risk factor for skin cancers in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:1270-2.
- 12) O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005;309:1871-4.
- 13) Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80(2 Suppl):S254-64.
- 14) Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005;5:2954-60.
- 15) Baczowska T, Perkowska-Ptasińska A, Sadowska A, Lewandowski Z, Nowacka-Cieciura E, Cieciura T, et al. Serum TGF-beta1 correlates with chronic histopathological lesions in protocol biopsies of kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2005;37:773-5.
- 16) Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003;35(3 Suppl):7S-14S.
- 17) Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;8:128-35.
- 18) Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;367:329-39.
- 19) Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, Proby CM, Wolterbeek R, Bouwes Bavinck JN, et al. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol* 2013;31:1317-23.