

한국인 von Hippel-Lindau 병 환자에서 신세포암의 임상적 특성

Clinical Characteristics of Renal Cell Carcinoma in Korean Patients with von Hippel-Lindau Disease

Won Tae Kim, Won Sik Ham, Sung Jin Park, Sang Woon Kim, Jin sung Lee¹, Jin Sun Lee, Hee Jeong Ju, Young Deuk Choi

From the Department of Urology, Urological Science Institute, ¹Department of Clinical Genetics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To analyze the clinical characteristics of renal cell carcinoma (RCC) in Korean patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease.

Materials and Methods: The clinical characteristics of 21 patients who were diagnosed with VHL disease were analyzed. In patients with RCC related to VHL disease, the clinical characteristics of the tumor, type of pathology and survival were investigated.

Results: There were 1,396 patients diagnosed with RCC during the same period. A total of 21 patients were diagnosed with VHL disease. Among the 21 patients with VHL disease, 6 (28.6%) patients had retinal angioma, 18 (85.7%) had cerebellar hemangioblastoma, 15 had pancreatic lesions, including 13 with a pancreatic cyst and two with a pancreatic mass. The mean age of the patients diagnosed with VHL disease was 39.1±13.5 years and for those that were diagnosed with VHL disease with RCC it was 42.5±11.5 years. Thirteen patients (61.9%) had renal lesions and nine (42.9%) had RCC. Five had bilateral RCC and four had unilateral RCC. The presenting symptoms were gross hematuria and flank pain in two patients. The treatment of the RCC included radical nephrectomy in two, radical nephrectomy and target therapy in one, partial nephrectomy in two, IL-2 immunotherapy in one, and target therapy in one. Two were observed without treatment because of severe complications of a cerebellar hemangioblastoma. The pathology of the seven patients that had surgery or a biopsy was that of the conventional type RCC. The survival of the patients with VHL with and without RCC was not significantly different.

Conclusions: The incidence of RCC in patients with VHL disease was 42.9%, and the incidence of VHL disease in RCC patients was 0.64% in Korea. However, VHL disease in Korea is rare; further extended multi-institutional studies are needed to determine the characteristics of VHL disease in Korea. (Korean J Urol 2008;49:863-867)

Key Words: Von Hippel-Lindau disease, Renal cell carcinoma, Autosomal disease

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 10 호 2008

연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실, 비뇨기과학연구소,
¹연세대학교 의과대학 유전학교실

김원태 · 함원식 · 박성진 · 김상운
이진성¹ · 이진선 · 주희정 · 최영득

접수일자 : 2008년 6월 27일
채택일자 : 2008년 7월 29일

교신저자: 최영득
연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실
서울시 서대문구 성산로 250
☎ 120-752
TEL: 02-2228-2317
FAX: 02-312-2538
E-mail: youngd74@yuhs.ac

서 론

Von Hippel Lindau (VHL) 병은 뇌, 척수, 내이, 망막 등의 중추신경계와 신장, 부신, 췌장, 부고환, 자궁 넓은 인대 등의 내장기관에 양성 혹은 악성 종양 및 낭종이 발생하는 상염색체 우성질환이다.¹ VHL 병에서 발생하는 종양의 종

류는 중추신경계 및 망막에서 발생하는 혈관모세포종 (hemangioblastoma), 신세포암, 크롬친화세포종 (pheochromocytoma)과 췌장신경내분비종 (pancreatic neuroendocrine tumor) 이 주를 이룬다. 이 질환은 3번 염색체의 단원에 위치하는 VHL 유전자 (3p25-26)의 변형과 연관이 있다.²

전세계적으로 VHL 병은 인구 3만명에서 10만명당 1명에서 발생한다.³ 그러나, 국내의 경우에 이 질환 자체가 드물

뿐만 아니라, VHL 병 환자에서 신세포암에 대한 보고는 매우 드물어서 현재까지 3건의 증례 보고가 있다.⁴⁶ 따라서 저자들은 한국인에서의 VHL 병에서 발생하는 양성 및 악성종양의 종류 및 임상적인 특성과 이들과 동반하는 신세포암의 특성에 대하여 알아보려고 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

1996년 1월부터 2008년 1월까지 본원에서 VHL 병으로 진단된 21명의 환자와 신세포암으로 진단받은 1,396명을 대상으로 하였다.

VHL 병의 경우 임상증상, 중추신경계 혈관모세포종, 망막에서의 혈관종, 신세포암 및 신낭종, 췌장 종양 및 낭종, 부신, 부고환 등에서 발생한 특징적 종양들을 분석하였다. 망막 혈관종은 안과에서 검안경 (ophthalmoscope)을 통해 확인하였고, 췌장의 종양이나 낭종은 초음파나 CT를 이용하여 확인하였다. 또한 신낭종 및 신세포암의 크기나 특성, 전이여부 확인은 CT를 이용하였다. 그 외 중추신경계 혈관모세포종과 부신 종양은 CT 및 MRI를 통해 확인하였다. 유전자 검사는 VHL 병이 의심되는 경우 유전학 연구실에서 시행하였다.

VHL 병의 정의는 상기 질환 중 2가지 이상을 지닌 환자나 VHL 유전자가 양성인 경우, 가족력이 있는 경우는 1가지 질환 이상을 지닌 환자로 하였고, 과거에는 유전자 검사를 거의 시행하지 않았는데, 이 경우 1가지 증상만 있을 경우는 VHL 병에서 제외하였다.

2. 자료 분석

같은 기간에 본원에서 신세포암으로 진단받은 환자를 분석하여, 한국인에서 발생하는 신세포암 중 VHL 병으로 발생하는 신세포암의 빈도를 파악하였다.

VHL 질환을 지닌 환자에서 발생하는 신세포암의 특성을 파악하기 위해 신세포암을 동반한 9명의 환자를 대상으로 나이, 신세포암 종양크기, 종양의 수, 동반 증상 유무, 신세포암 종양의 CT 소견 및 특성, 원격전이 여부, 병리학적 소견 등을 분석하였다. 신세포암 환자의 처치로 부분신절제술 및 근치적신절제술, 면역치료 및 표적치료 (target therapy) 등의 치료 결과를 분석하였다.

통계는 SPSS 12.0K를 이용하였고, 신세포암 유무에 따른 VHL 병의 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 통해 얻은 생존함수를 log-rank test를 이용하여 비교하였으며, p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 빈도 관찰

1996년부터 2008년 1월까지 본원에서 1,396명이 신세포암으로 진단되었다. 같은 기간 동안 총 21명이 VHL 병으로 진단되었고, 그 중에서 9명이 신세포암을 동반하였다. 한국인의 VHL 병에서 신세포암의 빈도는 42.9%였고, 신세포암 환자에서 VHL 병의 빈도는 0.64%였다.

2. 임상관찰

1) VHL 병의 임상증상: VHL 병 진단 당시 환자의 평균 나이는 39.1 ± 13.5 세였다. 이들 환자에서의 질환 분포를 보면, 6명 (28.6%)에서 망막혈관종이, 18명 (85.7%)에서 소뇌 및 척수 등 중추신경계 혈관모세포종이, 15명 (71.4%)에서 췌장 낭종이나 췌장암을 동반하고 있었고, 4명에서 부신의 갈색세포종을 동반하였고, 13명 (61.9%)의 환자에서 신낭종 및 신세포암이 동반되었다 (Table 1). 임상증상으로 부신 갈색세포종을 동반한 1명에서 고혈압을 동반하였고, 3명의 부신 갈색세포종을 동반했던 환자는 정상 혈압을 보였다. 당뇨는 모든 환자에서 없었고, 췌장 islet cell tumor 환자와 췌장 낭종을 가진 경우도 당뇨를 동반하지 않았다.

2) VHL 병의 유전자: 11명의 환자에서 VHL 유전자 변형 여부를 검사하여 7명에서 VHL 유전자의 변형을 발견하였고, 4명에서는 VHL 유전자를 발견하지 못하였다. 10명의 환자들에서는 유전자 검사를 시행하지 않았다. 변형이 발견된 환자 중 2명의 환자가 모자 사이였으며 유전자 변형의 형태는 Table 2와 같다.

3) VHL 병의 신세포암 특성: VHL 병 환자 중 13명에서 신장 질환을 동반하였고, 그 중에서 9명 (42.9%)이 신낭종과 관계 없이 신세포암을 동반하였다. 신세포암 없이 신낭종만 동반된 환자는 4명이었다. 같은 기간 본원에서 진단된 신세포암 환자는 1,396명으로 신세포암 환자에서 VHL 병의 빈도는 0.64% (9명)였다. 신세포암이 동반된 VHL 병 환자의 진단 당시 평균나이는 42.5 ± 11.5 세였다. 신세포암이 동반된 환자에서 신세포암의 특성을 살펴보면 5명에서는 양측 신장에 신세포암이 있었고, 4명에서는 한쪽에만 신세포암이 있었다. 신세포암의 크기는 큰 경우는 8-9cm 정도였고, 가장 작은 크기는 1.8cm였다. 신세포암의 동반 증상으로는 1명에서 옆구리 통증을, 1명에서는 혈뇨를 호소하였고, 7명에서는 별다른 증상이 없었다. 6명의 환자에서 다발성 신세포암을 동반하였고, 1명의 환자에서 폐에 원격전이가 있었다.

4) 치료에 따른 결과: 9명의 환자 중 2명에서 근치적신절

Table 1. Patient profile of 21 patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease

Patients No.	Age	Sex	Family history	Retinal angioma	Pancreatic cyst or mass	Cerebellar or spinal hemangioblastoma	Adrenal mass	Renal cyst	RCC
1	42	M	+	-	+	+	-	+	-
2	22	F	-	-	+	+	-	-	-
3	29	M	-	+	-	+	-	-	-
4	47	F	-	-	-	+	-	-	-
5	47	M	-	-	+	+	-	+	+
6	54	F	-	+	-	+	-	-	-
7	18	M	+	-	+	+	-	-	-
8	43	M	-	-	-	+	-	+	-
9	33	M	-	-	+	+	-	-	+
10	65	M	-	-	+	+	-	+	+
11	49	F	+	-	+	+	+	+	+
12	42	M	-	-	+	+	-	+	+
13	27	F	-	+	+	-	-	+	+
14	22	M	-	-	+	+	-	-	-
15	60	F	-	-	+	+	-	+	-
16	34	M	-	-	+	+	-	-	+
17	36	M	-	-	+	+	-	+	+
18	51	M	+	+	+	+	+	-	-
19	29	M	-	+	-	-	+	-	-
20	50	M	-	+	-	+	+	+	+
21	21	M	+	-	+	-	+	+	-

RCC: renal cell carcinoma, M: male, F: female

Table 2. Mutations associated with von Hippel-Lindau (VHL) gene

No.	VHL gene
1	3bp deletion (TCT, codon76-77) ⁷
2	His115Gln (CAC>CAA) ⁸
3	Arg167Gln (50DSUB G>A) ⁹
4	Trp88Arg (262T>C) ¹⁰
5	Arg167Trp (499C>T) ⁹
6	Trp88Arg (TGG>CGG) ¹⁰
7	Asn78Ser ¹¹

T: thymine, C: cytosine, A: adenine, G: guanine, His: histidine, Gln: glutamine, Arg: arginine, Trp: tryptophan, Asn: asparagine, Ser: serine

제술 후 관찰 중이며, 1명에서는 근치적신절제술 후 sora-fenib 치료를 시행하였다. 2명에서는 부분신절제술을 시행하고 관찰중이다. 2명은 뇌의 혈관모세포종의 합병증이 심하여 신세포암에 대한 치료를 시행하지 못하였다. 1명은 IL-2 면역치료, 폐에 전이가 있는 나머지 한 명은 sunitinib malate로 치료하였다. 부분신절제술을 받은 2명의 병기는 pT1a였고, 근치적신절제술을 받은 3명의 경우 2명은 pT2였으며, 1명은 pT1a이나 다발성으로 있는 경우였다. 신세포암

에 대한 치료없이 추적관찰을 한 경우는 중추신경계 혈관모세포종의 합병증이 심해 추적 관찰하다가 사망한 경우가 1명 있었다.

5) 신세포암의 조직학적 분석: 면역치료, sunitinib 치료를 받은 2명은 침생검을 시행하였고, 수술받은 환자 5명을 합한 7명의 조직학적 소견은 conventional type의 신세포암으로 보고되었다 (Table 3).

6) 추적관찰 및 예후: VHL 환자의 평균 추적관찰기간은 30.3개월이었고, VHL 환자 21명 중 6명이 사망하였고, 신세포암을 동반한 경우는 1명에서 사망하였으나, 중추신경계 혈관모세포종의 합병증으로 사망하였다. VHL 병 환자에서 신세포암의 유무에 따른 생존율의 차이는 없었다 (p=0.150) (Fig. 1). 신세포암을 동반한 VHL 병의 평균생존기간은 31.1개월이었다.

고 찰

전세계적인 VHL 병의 유병률은 약 35,000명에서 85,000명당 1명이고,^{3,12,13} 이들 VHL 병 환자에서 신세포암이 발생하는 경우는 40-70%이고, 진단 시 평균 발병나이는 37세이다.⁹ 본 연구에서는 VHL 병 환자의 45.0%에서 신세포암을

Table 3. Description of renal cell carcinoma in nine patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease

No.	Age	Site	Max. diameter (cm)	Single or multiple	Pathology	Symptoms	RCC stage	Treatment	Distant metastasis	Survive
1	47	B	2.7	Multiple	No path.	No	cT1acN0cM0	Refuse	-	-
2	33	R	8	Multiple	C	No	pT2pN0cM0	Nephrec	-	+
3	65	B	8	Multiple	C	GH	pT2pN0cM0	Nephrec + Sorafenib	+	+
4	49	B	9	Multiple	C	FP	cT2cN1cM1	Sunitinib	-	+
5	42	R	2	Single	C	No	pT1acN0cM0	Partial	-	+
6	27	L	3	Single	C	No	pT1acN0cM0	Partial	-	+
7	34	B	5.1	Multiple	No path.	No	pT1bcN0cM0	Observ.	-	+
8	36	L	1.8	Multiple	C	No	pT1acN0cM0	Nephrec	-	+
9	50	B	4.3	Multiple	C	No	cT1bcN0cM0	IL-2	-	+

B: bilateral, R: right, L: left, C: conventional renal cell carcinoma, RCC: renal cell carcinoma, GH: gross hematuria, FP: flank pain, Nephrec: nephrectomy, Partial: partial nephrectomy, Observ.: observation, IL-2: IL-2 based immunotherapy

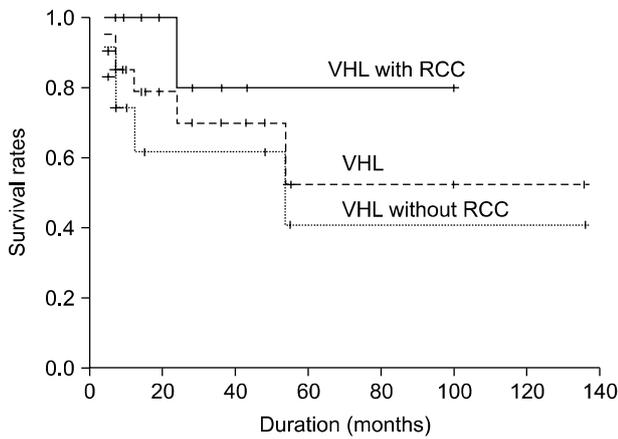


Fig. 1. Overall disease-specific survival rates for the patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease, with and without renal cell carcinoma (RCC).

동반하여 일반적인 VHL 병 환자에서의 신세포암의 유병률과 유사했고, VHL 병에서 신세포암의 평균 발병나이는 42.5±11.5세였다.

VHL 병 환자에서 신낭종이 많이 발생하고, 신세포암이 바로 이 신낭종에서 발생한다.¹⁴ 본 연구에서는 총 11명의 환자가 신낭종을 동반했고, 그 중에서 신세포암을 동반하지 않고 신낭종만 있던 4명의 환자를 추적 관찰하면 신낭종에서 신세포암의 발생을 확인할 수 있을 것이다.

과거에 선별검사법 등이 발전하지 않았을 때 많은 VHL 병 환자가 50세 전에 사망하였으며, 주 사망원인은 신세포암과 중추신경계에 발생한 혈관모세포종에 의한 합병증이였다.^{15,16} 그러나 현재는 진단 기술 및 의료 수준이 향상되어 조기에 치료가 가능하여 예후가 많이 향상되었다. 한 예로, 망막 병변인 망막 혈관종은 망막 박리나 출혈을 일으켜

실명까지 될 수 있으나, 일찍 발견되면 레이저치료나 냉동요법에 잘 반응한다.¹⁴

신세포암에서도 조기에 발견하면 수술적 치료로 신장 기능을 보존할 수 있다. VHL 병 환자에서의 신세포암은 종양 자체가 천천히 자라기 때문에 1년에 2cm 이하로 커진다.¹⁷ 따라서 진단 후 6개월에 한 번씩 CT를 이용하여 추적 관찰할 수 있고, 크기가 3cm 정도가 되면 신원보존수술을 통해 치료를 하여 신기능을 보존할 수 있다.¹⁸⁻²⁰ 국내에서는 Kim 등⁶의 보고에 의하면 신하극에 발생한 약 1.5cm의 남성신세포암 환자에서 신원보존수술을 시행하여 추적관찰 결과, 술 후 16개월까지 재발이나 원격전이가 관찰되지 않았고, Kang 등⁵은 신상극에 발생한 약 4cm의 신세포암 환자에서 설상절제술 시행하여 24개월까지 재발이나 원격전이가 관찰되지 않았다고 보고하였다. 본 연구에서도 크기가 3cm 이하였던 2명의 신세포암 환자에서 부분신절제술을 시행하였고, 추적관찰 결과 아직까지 전이나 재발소견은 관찰되지 않았다. VHL 병을 가진 환자에서 신세포암이 천천히 자라고, 낮은 악성도를 가진다는 것은 생존율에도 영향을 미쳐 본 연구에서 신세포암 유무에 따른 생존율의 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 이것으로 국내의 VHL 병 환자들은 중추신경계 혈관모세포종의 유무에 따라 만약 혈관모세포종을 동반했을 경우 좀 더 합병증에 대한 적절한 치료가 생존율을 더 높일 수 있다.

VHL 병을 가진 환자는 50% 이상이 증후군의 1가지 증상만을 가진다.^{12,16} 이것은 VHL 병의 진단 정의가 가족력이 있는 경우, 1가지 증상을 가지거나 가족력이 없는 경우에 2가지 이상의 증상을 가질 때로 정의 되기 때문이다. 따라서, 1가지 증상을 가지면서 VHL 병의 가족력이 있거나, VHL 유전자를 가진 경우가 본 연구의 진단 기준에 포함되었으면, 좀 더 많은 VHL 병 환자를 분석할 수 있었으나,

아쉽게도 VHL 유전자 검사가 과거에 많은 환자에서 시행되지 않았고, 가족력에 대한 정확한 기록들이 없어 더 많은 환자를 대상으로 연구할 수 없었던 것이 이 연구의 한계점이다.

결 론

본 연구결과 한국인에서 신세포암 환자의 0.64%에서 VHL 병과 연관되어 있고, VHL 병 환자의 42.9%는 신세포암을 동반하였다. 그러나 한국인의 정확한 연구 분석을 위해서는 더 많은 환자 분석 및 충분한 기간의 추적 관찰을 위한 국내 다기관 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Lonsler RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361:2059-67
2. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene. *Science* 1993;260:1317-20
3. Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, et al. von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991;28:443-7
4. Kim DS, Kim JJ, Yoon DK, Koh SK, Won NH. A case of von Hippel-Lindau disease diagnosed by intitial symptoms of urologic manifestation. *Korean J Urol* 1987;28:126-32
5. Kang IS, Lee YI, Seo IY, Jeong HJ, Rim JS. Renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease treated by wedge resection. *Korean J Urol* 2004;45:495-7
6. Kim JH, Cheon SH, Oh CS, Kim YM, Park RJ. Cystic renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease treated by nephron sparing surgery. *Korean J Urol* 2005;46: 93-5
7. Klein B, Weirich G, Brauch H. DHPLC-based germline mutation screening in the analysis of the VHL tumor suppressor gene: usefulness and limitations. *Hum Genet* 2001; 108:376-84
8. Chen F, Kishida T, Yao M, Hustad T, Glavac D, Dean M, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat* 1995;5:66-75
9. Richards FM, Webster AR, McMahon R, Woodward ER, Rose S, Maher ER. Molecular genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *J Intern Med* 1998;243:527-33
10. Rocha JC, Silva RL, Mendonca BB, Marui S, Simpson AJ, Camargo AA. High frequency of novel germline mutations in the VHL gene in the heterogeneous population of Brazil. *J Med Genet* 2003;40:e31
11. Chen F, Kishida T, Yao M, Hustad T, Glavac D, Dean M, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat* 1995;5:66-75
12. Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991;337:1052-4
13. Maddock IR, Moran A, Maher ER, Teare MD, Norman A, Payne SJ, et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 1996;33:120-7
14. Friedrich CA. Von Hippel-Lindau syndrome. A pleomorphic condition. *Cancer* 1999;86(11 Suppl):2478-82
15. Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. French VHL study group. *J Intern Med* 1998;243:547-53
16. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990;77:1151-63
17. Hes FJ, Slootweg PJ, van Vroonhoven TJ, Hene RJ, Feldberg MA, Zewald RA, et al. Management of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *Eur J Clin Invest* 1999;29:68-75
18. Ishikawa I, Kovacs G. High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology* 1993;22:135-9
19. Steinbach F, Novick AC, Zincke H, Miller DP, Williams RD, Lund G, et al. Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: a multicenter study. *J Urol* 1995;153: 1812-6
20. Walther MM, Choyke PL, Weiss G, Manolatos C, Long J, Reiter R, et al. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma. *J Urol* 1995;153:913-6