

혈액투석 환자에서 발생한 카포시육종의 Pazopanib 치료 증례

연세대학교 의과대학 내과학교실

천유진 · 최아란 · 양서연 · 김효은 · 조장호 · 임재윤 · 조재용

Treatment of a Patient with Kaposi’s Sarcoma Arising during Hemodialysis with the Multikinase Inhibitor Pazopanib

You Jin Chun, Ah Ran Choi, Seo Yeon Yang, Hyo Eun Kim, Jang Ho Cho, Jae Yun Lim, and Jae Yong Cho

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Kaposi’s sarcoma (KS) is an unusual multifocal neoplastic angioproliferative disorder. We herein report a case of classic KS that occurred in a patient receiving hemodialysis for 7 years. The patient had a history of chronic renal failure due to glomerulonephritis for 20 years. Multiple reddened violaceous patches, plaques, and nodules were found on the right knee. Biopsy revealed positivity for human herpesvirus 8 (KS-associated herpesvirus) consistent with KS. Pazopanib, a multitarget tyrosine kinase inhibitor, is an effective agent for treatment of advanced soft tissue sarcoma. The patient received pazopanib for 6 months investigate its effects on KS. The skin lesions and painful symptoms showed improvement. Further studies are required to determine the mechanism underlying the anticancer action of pazopanib and the pathogenesis of KS. (Korean J Med 2015;89:113-116)

Keywords: Pazopanib; Sarcoma, Kaposi; Renal dialysis

서 론

카포시육종(Kaposi’s sarcoma)은 1872년 헝가리 피부과 의사에 의해 처음으로 보고되었고, 1980년대 카포시육종이 후천면역결핍증후군(acquired immune deficiency syndrome)과 관련되어 발생한다는 가설이 인식되면서 더욱 주목받게 된 종양이다. 카포시육종은 증배엽 기원의 다발성 혈관생성 악성 종양으로 후천면역결핍증후군 환자에서 human herpes virus

8 (HHV-8) 감염에 의해 흔하게 발생한다. 그 외에도 장기 이식 환자, 면역억제제를 오랫동안 사용한 환자, 혈액 투석환자 등에서는 일반인에 비해 유병률이 500배 높다는 보고가 있다[1]. 카포시육종은 피부, 점막조직과 위장관, 폐, 간, 췌장, 부신 등 여러 내부장기에서 발생 가능하다. 가장 흔한 양상은 다리의 보라빛, 붉은빛, 짙은 갈색의 피부 반점, 결절, 림프 부종이다.

저자는 20년 전 사구체신염을 진단받고 이후 2006년부터

Received: 2014. 2. 2

Revised: 2014. 3. 30

Accepted: 2014. 9. 22

Correspondence to Jae Yong Cho, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-4363, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: chojy@yuhs.ac

Copyright © 2015 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.

7년간 혈액투석을 하고 있는 환자에서 발생한 카포시육종을 경험하였고 외래에서 pazopanib 투약으로 호전을 보이는 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환자: 김OO, 85세 여자

주소: 오른쪽 무릎 통증 및 피부 병변

현병력: 외상 과거력 없는 분으로 오른쪽 무릎 통증 및 직경 10 cm의 보라색 결절성 피부 병변 있어 본원 내원 1개월 전 연고지병원 정형외과 내원하여 카포시육종 진단받았으며, 전이성 림프절병증 의심되는 소견 보여 본원 중앙내과로 전원되었다.

과거력: 1993년 사구체신염 진단받고, 이로 인한 말기신부전증으로 2006년부터 주 3회 지역의원에서 혈액투석 받는 것 외에 특이 과거력은 없었다. 흡연, 알코올의 과거력은 없었다.

가족력: 악성 종양의 가족력은 없었다.

진찰 소견 및 검사실 소견: 이학적 검사에서 오른쪽 무릎에 보라빛의 반점 및 판 소견 보였으며 압통 및 통증이 있었다(Fig. 1A). 혈액 검사에서 백혈구수 6,720/ μ L (분절 과립구 50%, 림프구 21%, 단핵구 24%), 혈색소 9.9 g/dL, 혈소판 $103 \times 10^3/\mu$ L로 빈혈 소견, 적혈구침강속도 65 mm/hr 로 상승, 말기신부전 환자로 혈액요소질소 20.6 mg/dL, 크레아티닌 5.9

mg/dL, 사구체여과율 6.3 mL/min/1.73 m² 소견 외에 이상은 없었다.

방사선 소견: 지역병원 내원 시 시행한 오른쪽 무릎 자기공명영상 검사에서 연조직 부종을 보였다. 20일 후에 시행한 퓨전양전자방출단층촬영 검사에서 오른쪽 무릎 피부와 피하조직에 fluorodeoxyglucose 섭취 증가 소견 보이며 목림프절병증, 빗장위림프절병증, 양쪽 겨드랑림프절병증, 양쪽 살균림프절병증으로 의심되는 소견 확인되었다(Fig. 2).

조직검사 소견: 지역병원에서 오른쪽 무릎 피부 편치생검 시행하여 카포시육종 진단되었고(Fig. 3), 면역조직화학 검사

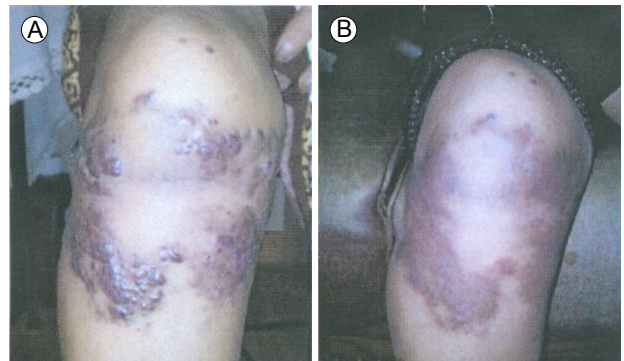


Figure 1. (A) Purplish/reddish-blue to dark brown macules, plaques, and nodules were seen on the skin at the time of admission. (B) The patient received pazopanib for 6 months and showed improvement in the skin lesions and painful symptoms.

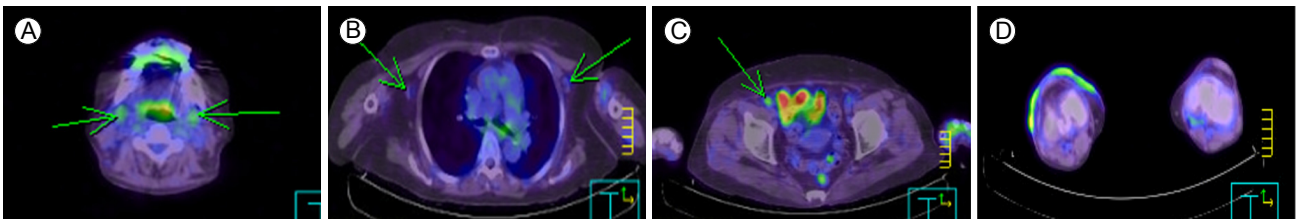


Figure 2. Images taken at the time of diagnosis, showed increased FDG uptake in (A) the bilateral cervical chain (arrows), left supraclavicular, (B) bilateral axillary fossae (arrows), portocaval, aortocaval, (C) left common iliac (arrow), left external iliac, inguinal areas, and (D) the skin of the right knee. FDG, fluorodeoxyglucose.

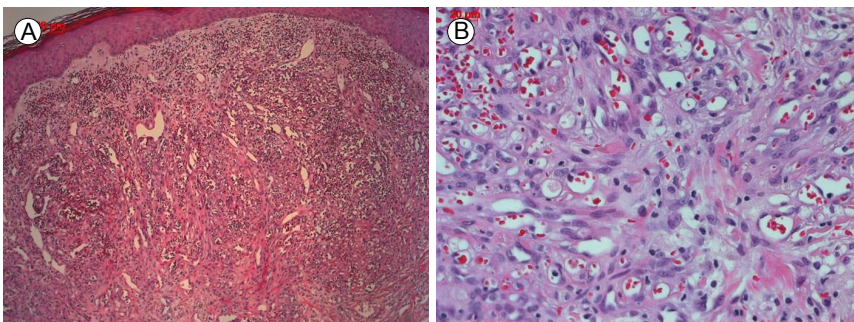


Figure 3. (A) The dermis was expanded by a solid tumor nodule (H&E staining). (B) Spindle cells formed slit-like vascular channels containing erythrocytes (H&E staining).

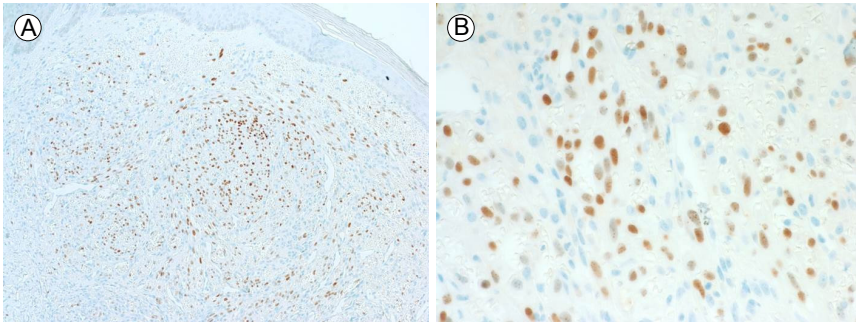


Figure 4. (A) This image shows positive immunohistochemical staining for HHV-8 in skin lesions. The sensitivity and specificity for the diagnosis of KS were high. (B) An enlarged image of the same area. HHV-8, human herpes virus 8; KS, Kaposi's sarcoma.

에서 HHV-8에 양성소견을 보였다(Fig. 4).

치료 및 경과: 카포시육종으로 진단 후, 환자의 나이가 고령이고 혈액투석 중임을 고려하여 pazopanib 800 mg 매일 투여하지 않고 400 mg을 격일로 6개월간 경구투여하였다. 특이 부작용 없이 결절성 피부 병변과 용기 병변은 사라지고 색조 변화만 남아있으며(Fig. 1B), 통증 visual analogue scale score 7에서 3으로 감소하고 전신 소양감 호전되었다. 현재 치료 종료 6개월이 경과된 시점으로 질환이 호전된 상태에서 유지되고 있다.

고 찰

카포시육종은 림프 및 혈관생성 악성 종양으로 임상적 양상에 따라 고전형, 적도지역의 아프리카 지방 유행형, 면역억제제 관련형, 후천면역결핍증후군 연관형, 4가지 형태로 분류한다[2]. 증례의 환자는 20년 전 사구체신염을 진단받고 추적 관찰 중에 말기신부전으로 진행하여 카포시육종 발병 6년 전부터 혈액투석을 시작하였고, 면역억제제를 사용한 병력이 없어 고전형 카포시육종에 해당한다. 고전형은 남자에서 3배 더 흔하고 60세 이상, 지중해, 중동지역, 동유럽에서 흔하다[2]. 하지 말단 부위에서 보라빛, 붉은빛, 짙은 갈색 피부결절 동반이 흔하며 내부 장기 침범은 드물다. 피부 병변은 쉽게 궤양형으로 변하거나 출혈 경향이 있기도 하나, 대체로 무통성 이면서 드물게 파종성 양상을 보인다. 림프절 침범은 흔한 소견은 아니지만, 림프절 침범이 있다고 해서 예후가 나빠지는 않다.

카포시육종의 확진은 조직검사에서 방추종양세포를 확인하고, 면역조직화학염색 검사를 통해 카포시육종 관련 혈관생성 인자 latency-associated nuclear antigen (LANA-1) 또는 HHV-8에 양성 소견을 보이는 것이다[3]. 처음에는 감염되지 않은 혈관내피세포에서 Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus 잠복감염이 되어 Kaposi's sarcoma (KS)-associated herpesvirus

(KSHV) 유전자의 단백질 생성물인 LANA-1이 만들어지고, 이는 p53과 pRb에 부착하여 종양발생 역할을 하게 된다. 또 다른 단백질 생성물인 viral-Cyclin, viral Fas-associated death domain interleukin-1 β -converting enzyme inhibitory protein은 자발적인 세포자멸사 억제에 관여하여 혈관증식을 일으켜 종양발생을 유발하게 된다[3].

카포시육종 치료의 전향적 무작위 임상 연구 자료는 없으나, 경험적으로는 국소 치료로서 단순절제, 방사선 요법, 병변 내 국소 항암제주입 치료가 있다. 전신적 치료로는 화학요법이 대표적인데 내부장기 또는 림프절 침범이 있는 경우 전신적 화학요법의 적응증이 된다. 사용되는 약물로는 vinblastine을 단독 혹은 bleomycin과 병합하여 사용하거나 paclitaxel, etoposide, vinorelbine, gemcitabine, pegylated liposomal doxorubicin이 있으며, 이들에 의한 치료 반응에 대한 정확한 비교 연구는 아직 없는 실정이다[4-6]. 가장 효과적인 약물에 대한 연구 보고가 없어 최근에는 pegylated liposomal doxorubicin이 심장내과적 금기만 아니라면 첫 번째 치료로 인정 받고 있다. 그 외 면역조절제로 recombinant interferon α 가 후천면역결핍증후군 연관 카포시육종에서 사용되고 있으며, 혈관생성억제제인 Thalidomide 역시 치료제로 사용되고 있으나 이들 약제에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않다[7]. 그 외 연구 중인 치료법으로는 후천면역결핍증후군 치료제인 Indinavir, mTOR inhibitor 등이 있으나 아직 의미 있는 결과는 보고된 바 없다.

또한 표적치료제로서 개발된 bevacizumab을 치료제로 사용하는 경우도 있는데 이는 KSHV 유전자 생성물인 viral G protein-coupled receptor, viral interleukin-6, LANA, K1이 혈관내피성장인자-A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 생산의 상향조절에 관여하는 것이 밝혀지면서[8] humanized anti-VEGF-A monoclonal antibody인 bevacizumab을 치료제로 사용하여 31% 정도의 치료효과를 보였다[9].

Pazopanib은 multi-kinase protein (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR-1, FGFR-3, Kit, Itk, Lck,

and c-Fms)을 억제하는 표적치료제로, 주로 혈관생성을 억제하는 효과를 나타낸다. Pazopanib은 신세포암, 연조직육종에서 효과를 나타내어 사용되고 있다. 부작용으로는 피로, 설사, 구역, 체중감소, 고혈압, 식욕부진, 모발 저색소침착증, 구토, 미각장애, 발진 또는 표피탈락, 점막염이 알려져 있다[10].

환자는 내원 3개월 전부터 온 몸에 미열과 두드러기가 있으면서 오른쪽 무릎 통증 및 피부에 보라빛 결절 병변들이 발생하여 조직검사를 시행하였고, 조직검사서 방추세포 증식 소견과 함께 종양세포가 CD31, CD34, HHV-8 양성으로 카포시육종으로 진단하였다. 또한, 목림프절병증, 빗장위림프절병증, 양쪽 겨드랑림프절병증, 양쪽 살굴 림프절병증으로 의심되는 소견이 있었다.

Pazopanib이 혈관생성을 억제하는 기전이 있다는 것, 또한 환자는 고령이고 혈액투석을 받는 등 전신상태가 좋지 않아 doxorubicin 등의 세포독성항암제에 대한 내약성이 좋지 않을 것으로 사료되어, 본 증례에서 pazopanib을 400 mg으로 감량하여 격일로 6개월간 투여하였으며, 특이 부작용 없이 무릎 피부병변 및 통증이 크게 호전되었다.

Pazopanib은 항혈관생성 효과를 가진 약물로 전이성 및 재발성 육종 환자에서 생존율 향상을 보였으나, 카포시육종에 1차 약제로 사용되어 보고된 적은 없다. 본 증례는 혈액투석 환자에서 경구투여가 가능한 pazopanib을 투여하여, 증상 호전 및 피부 병변 크기 감소를 나타내어, pazopanib이 카포시육종의 효과적인 치료제로 사용 가능성이 있음을 시사한다. 향후 pazopanib이 카포시 육종에 대하여 항종양 효과를 보이는 기전에 대한 연구와, 다수의 환자를 대상으로 한 임상연구가 필요하다.

요 약

현재까지 우리나라에서는 본 증례를 포함해 아주 적은 수의 혈액투석 환자에서의 카포시육종이 보고되었으며, 특히 pazopanib을 첫 치료제로 선택한 경우는 보고된 바가 없다. 저자는 림프절병증을 동반한 카포시육종에서 pazopanib 복

용 후 피부 병변 크기 감소 및 통증 완화의 치료 효과 있음을 경험하여 보고하고자 한다.

중심 단어: Pazopanib; 카포시육종; 혈액투석

REFERENCES

1. Hayward GS. Initiation of angiogenic Kaposi's sarcoma lesions. *Cancer Cell* 2003;3:1-3.
2. Kaldor JM, Coates M, Vettom L, Taylor R. Epidemiological characteristics of Kaposi's sarcoma prior to the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1994;70:674-676.
3. Hbid O, Belloul L, Fajali N, et al. Kaposi's sarcoma in Morocco: a pathological study with immunostaining for human herpesvirus-8 LNA-1. *Pathology* 2005;37:288-295.
4. Di Lorenzo G, Kreuter A, Di Trollo R, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: a multicenter study. *J Invest Dermatol* 2008;128:1578-1580.
5. Brambilla L, Romanelli A, Belliniva M, et al. Weekly paclitaxel for advanced aggressive classic Kaposi sarcoma: experience in 17 cases. *Br J Dermatol* 2008;158:1339-1344.
6. Brambilla L, Labianca R, Ferrucci SM, Taglioni M, Boneschi V. Treatment of classical Kaposi's sarcoma with gemcitabine. *Dermatology* 2001;202:119-122.
7. Rubegni P, Sbano P, De Aloe G, Flori ML, Fimiani M. Thalidomide in the treatment of Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 2007;215:240-244.
8. Jenner RG, Boshoff C. The molecular pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Biochim Biophys Acta* 2002;1602:1-22.
9. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2012;30:1476-1483.
10. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:1879-1886.