

만성 림프구성 백혈병이 동반된 소세포폐암 1예

한양대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실

송준석¹, 이건화¹, 이민규¹, 김웅준¹, 이승호¹, 김상현¹, 김태형¹, 윤호주¹, 신동호¹, 박성수¹, 최정혜¹, 오영하², 손장원¹

A Case of Small Cell Lung Cancer Coexisting with Chronic Lymphocytic Leukemia

June Seok Song, M.D.¹, Gun Hwa Lee, M.D.¹, Min Kyu Lee, M.D.¹, Woong Jun Kim, M.D.¹, Seung Ho Lee, M.D.¹, Sang Heon Kim, M.D., Ph.D.¹, Tae Hyung Kim, M.D., Ph.D.¹, Ho Joo Yoon, M.D., Ph.D.¹, Dong Ho Shin, M.D., Ph.D.¹, Sung Soo Park, M.D., Ph.D.¹, Jung Hye Choi, M.D., Ph.D.¹, Young-Ha Oh, M.D., Ph.D.², Jang Won Sohn, M.D., Ph.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, and ²Pathology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia occurring in Western nations. In CLL it is well known that the risk of a secondary malignancy is higher than in the normal population. But in Korea, CLL is a rare type of leukemia, so there have been only a few reported cases with a secondary malignancy. CLL is characterized by progressive defects in both cell-mediated and humoral immunity. It is known that defects in the immune system of patients with CLL contribute to the development of a secondary malignancy. We experienced a case of a 71-year-old man who suffered from a chronic cough and was diagnosed with small cell lung cancer coexisting with CLL. Until this case, there was no reported case in Korea of small cell lung cancer coexisting with CLL. We now report a case of small cell lung cancer coexisting with CLL and present a literature review.

Key Words: Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell; Small Cell Lung Carcinoma

서론

만성 림프구성 백혈병은 악성 혈액질환으로, 성숙하지 만 기능적으로 완전하지 않은 림프구가 증식하여 말초혈액, 골수, 림프조직 등에 침윤하는 질환이다. 만성 림프구성 백혈병은 서양에서는 비교적 흔한 혈액종양이며, 만성 림프구성 백혈병환자에서 이차적인 악성 종양의 빈도가 정상인에 비해 증가하는 것으로 알려져 있다. 만성 림프구성 백혈병에서 이차암의 발생이 증가하는 이유로는 만성 림프구성 백혈병환자에서 나타나는 세포매개성 면역결핍과 체액매개성 면역결핍 그리고 치료에 사용되는 약

제가 원인으로 생각되고 있다¹. 그러나 국내에서는 만성 림프구성 백혈병의 유병률이 낮아 만성 림프구성 백혈병과 동반된 이차암의 보고가 많지 않다. 국내에서 보고된 만성 림프구성 백혈병과 동반된 이차암의 예로는 혈액암으로는 다발성 골수종의 예²와 순수 적혈구 혈성 부전증의 예³가 있으며 고형암으로는 비소세포암의 예⁴와 기저세포암과 비소세포폐암이 함께 동반된 예가 보고된 바 있다⁵. 그러나 국내에서 만성 림프구성 백혈병과 소세포폐암이 동반된 예는 보고된 적이 없으며, Parekh 등⁶의 보고에서도 폐암이 동반된 경우 대부분이 비소세포폐암인 것으로 알려져 있다. 저자들은 1달 동안 지속된 기침을 주소로 입원한 환자에서 소세포폐암과 만성 림프구성 백혈병이 동시에 진단된 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Address for correspondence: Jang Won Sohn, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, 249-1, Gyunmun 1-dong, Guri 471-701, Korea

Phone: 82-31-560-2224, Fax: 82-31-555-2998

E-mail: jwsohn@hanyang.ac.kr

Received: May 27, 2011

Accepted: Jul. 25, 2011

증례

환자: 강○○, 71세 남자

주소: 1달간 지속된 기침

기왕력, 사회력 및 가족력: 흡연 50갑년(1일 1갑)

현병력: 내원 1달 전부터 시작된 기침으로 개인병원에서 폐렴 의심하에 치료하였으나 증상호전이 없어 정확한 진단 및 치료를 위해 호흡기 외래를 통해 입원하였다.

과거력: 37년 전 폐결핵으로 치료 받은 과거력이 있으며, B형 간염 보균자였으나 치료 받은 과거력은 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 120/80 mm Hg, 맥박 70회/분, 체온 36.5°C, 호흡 16회/분이었다. 의식은 명료하였고 양측의 경부 림프절과 양측 쇄골상 림프절 그리고 양측 액와 림프절 비대가 관찰되고 있었고 양측 서혜부의 림프절 비대가 관찰되었다. 흉부진찰에서 특이 소견은 보이지 않았으며 복부진찰에서 간이나 비장은 만져지지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 혈색소 13.2 g/dL, 헤마토크리트 38.6%, 백혈구수 36,300/mm³ (호중구 1%, 림프구 99%), 혈소판 65,000/mm³이었다. 생화학 검사에서 총단백 5.6 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, 아스파라테이트아미노 전달효소 61 IU/L, LDH 425 IU/L, 혈액요소질소 18 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, 칼슘 8.9 mg/dL이었다. 그 외에 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 4.7 mEq/L 염소 105 mEq/L이었다. 말초혈액 도말 검사에서 백혈구증가증이

있었으며 그 중에 비정형 림프구가 다수를 차지하였고, 혈소판 감소가 관찰되고 있었다. 면역조직 검사에서 CD5, 81.8%; CD19, 79.7%; CD20, 80.8%; CD22, 77.9%; CD45, 88.2%; HLA-DR, 76.5% 소견을 보였고, 골수 염색체 검사는 정상이었다.

흉부 후전 단순사진에서 우측 폐문부위의 비대가 보이고 우측 중엽에 경화 병변이 관찰되었다(Figure 1). 흉부 컴퓨터 단층영상에서는 용골 밑 부위에 장경 5.3 cm 크기의 종양이 관찰되고 있었으며, 우측 폐문부위 림프절, 우측 엽간열 림프절, 우측 액와부 림프절 비대가 있으며, 양측 쇄골상에 림프절 비대가 관찰되었다. 또한 우측 엽간열 림프절이 우중엽의 외측 기관지를 감싸고 있으며 그 원위부로 기강경화를 보이고 있었다(Figure 2).

쇄골상 림프절 조직 검사에서 바늘 생검된 조직은 매우 작은 조각의 조직으로서 림프절을 확인할 만한 정상피질 및 수질구조가 관찰되지 않았으며 비교적 크기가 작은 종양세포들이 섬유성 기질 내로 미만성 침윤을 하고 있었고, 특이구조는 관찰되지 않았다. 고배율 소견상 종양세포들은 핵 세포질의 비가 매우 커서 세포질이 거의 관찰되지 않았으며 핵은 과염색성을 보였고, 핵소체는 관찰되지 않았으며 유사분열이 자주 관찰되었다. 종양세포의 핵들은 인접한 종양세포들끼리 서로 눌리면서 소주물의 형태를 보이기도 하였다(Figure 3A). 조직학적 소견상 전이된 소세포폐암의 기능성을 염두에 두고 시행한 면역 조직화학 염색 소견상 Cytokeratin, CD56, Synaptophysin, Chromogranin에 양성이었다(Figure 3B). 따라서 이러한 결과를 바탕으로 전이된 소세포폐암으로 진단하였다.

생검된 골수조직은 두 조각으로 구성되어 있었으며, 저

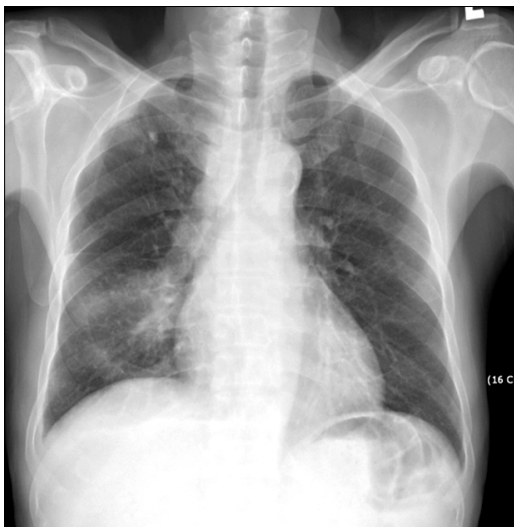


Figure 1. The chest x-ray shows right hilar prominence and a consolidative lesion in the right middle lobe territory.



Figure 2. The chest CT shows a large mass in the right middle lobe subcarinal area. CT: computed tomography.

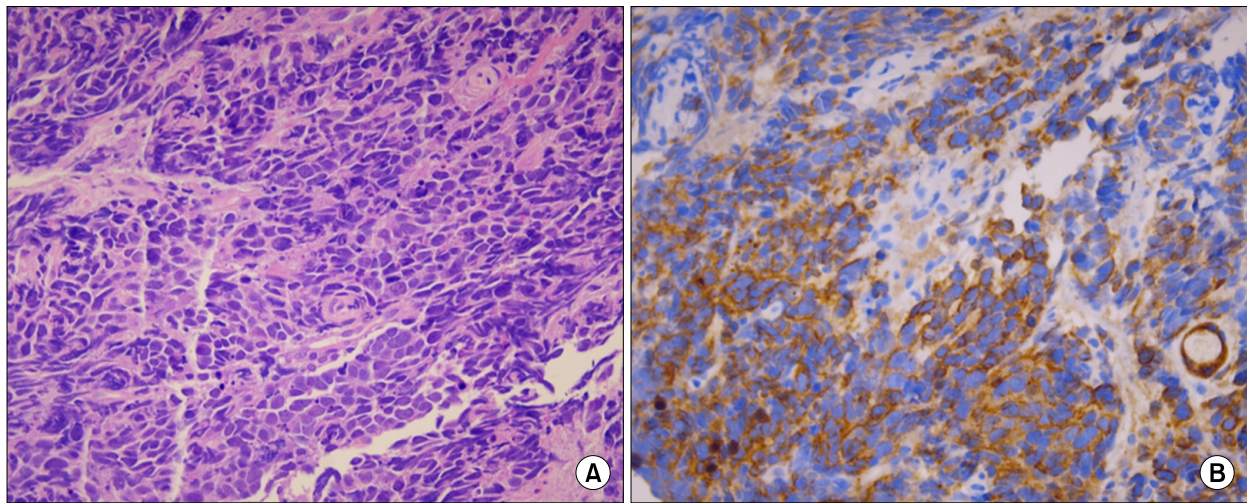


Figure 3. (A) The tumor cells show a sheet-like growth pattern with small, oval, round, hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm. Nuclear moulding and mitoses are frequent (Hematoxylin-eosin, $\times 40$). (B) The neoplastic cells are positive for synaptophysin immunostaining ($\times 400$).

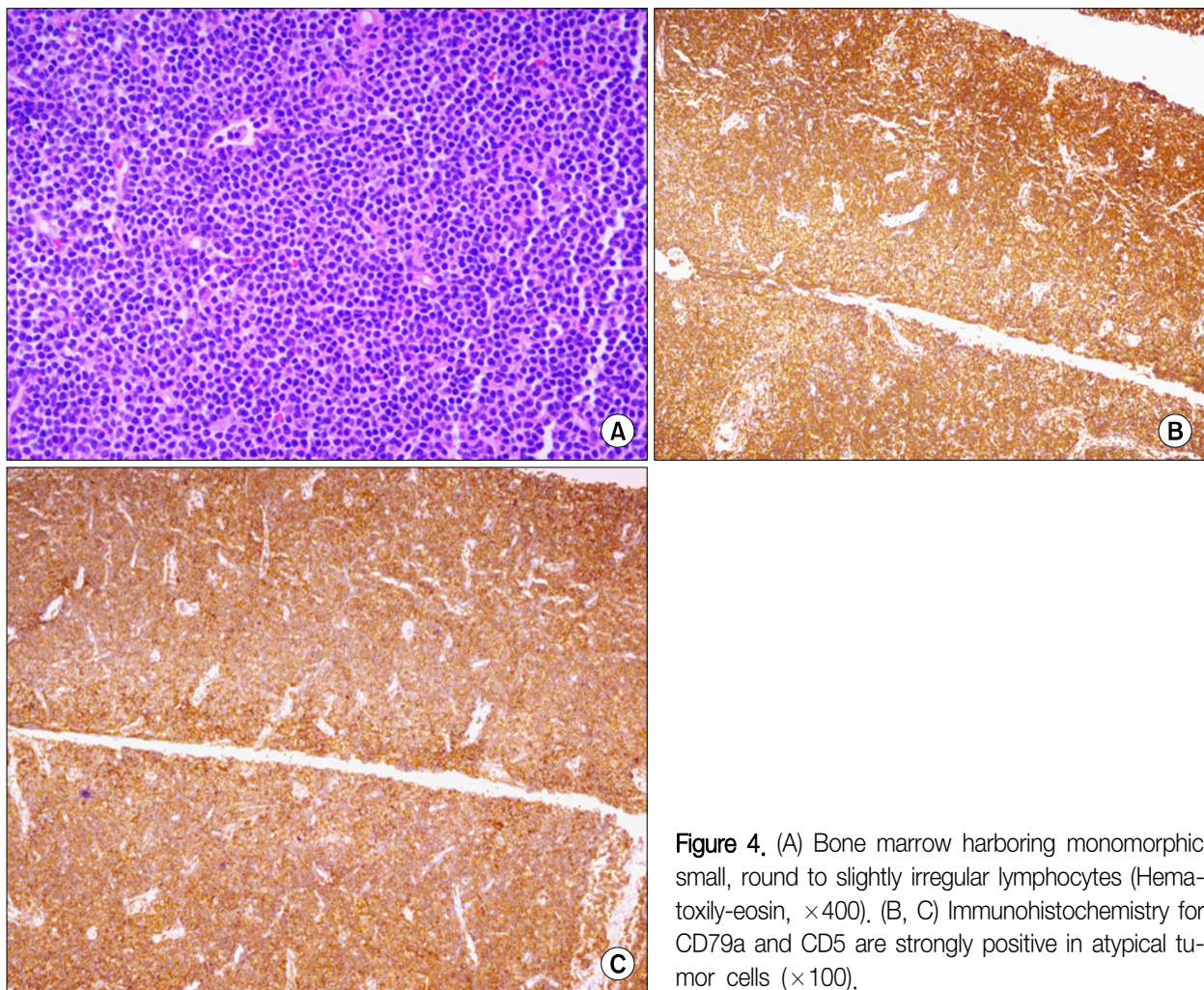


Figure 4. (A) Bone marrow harboring monomorphic small, round to slightly irregular lymphocytes (Hematoxylin-eosin, $\times 400$). (B, C) Immunohistochemistry for CD79a and CD5 are strongly positive in atypical tumor cells ($\times 100$).

배율 소견상 세포밀도가 90% 이상으로 세포밀도가 정상에 비해 매우 높았다. 고배율 소견상 구성하고 있는 세포들은 대부분 매우 균일하며 크기가 작은 림프구들로 이루어져 있었고 여포형성은 관찰되지 않았다(Figure 4A). 면역조직화학 염색 소견상, 종양세포들은 CD20, CD79, CD5, p53에 강양성이었고, CD23에 약양성이었으며, 그 밖에 CD3, CD21, CD138에 음성이었고 Ki67에는 약 5~7% 정도의 증식능을 보였다(Figure 4B, C). 이상의 소견으로 만성 림프구성 백혈병으로 진단하였다.

치료 및 경과: 환자는 입원 후 우측 쇄골상 림프절에 대해 조직 검사를 시행하였으며 조직 검사에서 소세포폐암이 관찰되었다(Figure 3A, B). 이어 시행한 골수조직 검사에서는 만성 림프구성 백혈병이 관찰되었다(Figure 4A~C) 확장기의 소세포폐암에 대해 Cisplatin과 Etoposide 항암치료를 시행하였으며 Rai분류로 4기의 만성 림프구성 백혈병에 대해서는 chlorambucil을 경구 투여하였다. 환자는 현재 소세포폐암에 대해서는 Etoposide와 Cisplatin 항암치료를 6차까지 시행한 상태이며 부분관해 상태를 유지하고 있다. 만성 림프구성 백혈병에 대해서는 Chlorambucil을 경구 복용하며 혈액학적으로 호전된 상태로 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

만성 림프구성 백혈병환자에서는 이차적인 악성 종양의 발생이 정상인에 비해 증가하는 것으로 알려져 있다. 그러나 국내에서는 서양에 비해 만성 림프구성 백혈병 자체의 발병률이 낮아 이차적인 악성 종양 발생에 대한 보고가 상대적으로 적은 편이다.

Schöllkopf 등⁷이 1943년에서 2003년까지 만성 림프구성 백혈병으로 진단된 12,373명을 대상으로 시행한 후향적 연구결과 1,105명에서 이차암이 발생하였는데 이 중 141명에서 폐암이 발생하였다. 당시 보고된 폐암의 대부분은 비소세포폐암이었으며 14명에서 소세포폐암이 발생한 것으로 보고되었다. 그 외에 흡연과 관련된 구강암, 식도암, 췌장암, 방광암, 신장암 등도 증가하는 것으로 보고되었다.

만성 림프구성 백혈병에서 이차암의 발생이 증가하는 원인 중 체액성 면역결핍에 대해서는 만성 림프구성 백혈병환자에서 저감마글로불린혈증이 일어나는 것으로 알려져 있으며, 병이 진행하며 면역글로불린도 감소하는 것이 알려져 있다. 저감마글로불린혈증의 원인은 명확하지는

않으나 T-cell의 기능부전이 부분적으로 원인이 될 것으로 생각되고 있다. 또한 만성 림프구성 백혈병 세포들은 정상적인 림프구의 분화와 발달에 필요한 CD40 리간드에 의해 매개되는 신호를 억제할 수 있으며 강력한 B cell의 증식억제제인 TGF- β 를 분비하여 체내 순환하는 IL-2 수용체의 생성을 증가시켜서 IL-2가 제거되고 결과적으로 T-helper cell의 기능이 감소한다. 이러한 B-cell과 T-cell의 상호작용의 교란이 만성 림프구성 백혈병환자에서 체액성 면역결핍을 포함한 다양한 면역결핍의 기전으로 생각된다⁸.

세포성 면역결핍에 대해서는 진행된 만성 림프구성 백혈병환자에서 CD4/CD8의 비율이 감소한 경우가 흔하게 관찰된다. 이러한 T-cell의 부조화의 원인은 명확하지는 않으나 Fas 발현 만성 림프구성 백혈병에 대한 CD4 T림프구와 CD8 T림프구의 서로 다른 민감도가 이러한 현상과 관련이 있을 것으로 생각되고 있다. 그 외에도 T-helper cell 기능의 감소, NK cell 기능의 감소 등이 세포성 면역결핍의 원인으로 생각된다⁸.

또한, 만성 림프구성 백혈병의 치료에 흔히 사용되는 약제 중 purine analogue인 fludarabine과 cladribine 등은 CD4 림프구의 감소에 의한 면역억제가 사용의 부작용으로 알려져 있으며 alkylating agent인 chlorambucil 역시 부작용으로 면역억제 작용이 있어 이러한 약제의 사용이 이차암의 발생에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각되고 있다⁷.

대부분의 보고된 만성 림프구성 백혈병과 동반된 이차암의 경우 이차암이 만성 림프구성 백혈병 발생 수 년 이후에 발견되어 만성 림프구성 백혈병이 이차암의 발생에 기여했을 가능성을 시사하고 있었는데, 본 증례의 경우는 소세포폐암과 만성림프구성 백혈병이 동시에 발견된 경우로 두 가지 악성 종양이 독립적으로 발생했을 가능성도 생각해 볼 수 있다.

증례의 환자와 같이 두 가지 암이 독립적으로 한 환자에서 발생한 경우 이를 다발성 원발성 악성 종양이라고 하는데, 1889년 Billroth와 von Winiwarer⁹에 의해 최초로 보고 되었다. 가장 흔히 사용되는 다발성 원발성 악성 종양의 기준은 Warren과 Gates¹⁰에 의한 것으로 첫째, 각 병변이 악성이라고 판단할 수 있는 병리 조직학적 확증, 둘째, 조직학적으로 양상이 다르며, 셋째, 전이에 의한 것이 아니어야 한다. 이후 Moertel¹¹은 다발성 악성 종양이 동일 장기에서 발생한 경우, 다른 장기에 발생한 경우, 그리고 두 경우가 혼합된 경우로 분류하였다. 또한 6개월을 기준으로 발견된 시기를 따라 동시성과 이시성으로 나누

었다^{11,12}. 현재까지 다발성 원발성 악성 종양의 위험인자로 거론되는 요인으로는 환경적 요인¹³, 의인성 요인¹⁴, 그리고 유전적 요인¹⁵ 등이 있다.

저자들이 본 증례의 환자를 접하며 가장 우선적으로 고려한 것은 치료의 우선순위에 관한 것이었다. Parekh 등⁶은 만성 림프구성 백혈병과 폐암을 동시에 가진 환자의 경우 폐암이 사망의 원인인 것으로 보고하고 있다. 이에 본 저자들은 본 증례의 환자의 경우에 있어 소세포폐암에 대한 치료가 우선적으로 필요하다고 판단하였으며 이에 대해 Etoposide와 Cisplatin 항암 치료를 시작하였다. 이후 만성 림프구성 백혈병에 대해서는 Chlorambucil을 경구로 투여하였다. 본 환자는 소세포폐암에 대해 Etoposide와 Cisplatin 6차 치료까지 시행한 상태이며 소세포폐암은 현재 부분관해 상태로 유지되고 있다. 또한 만성 림프구성 백혈병에 대해서 Chlorambucil 사용 후 혈액학적 으로 호전된 상태(백혈구수 4,400/mm³ [호중구 8%, 림프구 82%, 혈소판 130,000/mm³)로 유지되고 있다. 본 저자들은 동시에 발견된 소세포 폐암과 만성 림프구성 백혈병에 대해 순차적으로 효과적인 치료를 시행함으로써 양호한 치료효과를 유지하고 있는 환자의 증례를 확인하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Dasanu CA, Alexandrescu DT. Risk for second non-lymphoid neoplasms in chronic lymphocytic leukemia. *Med Gen Med* 2007;9:35.
2. Nam SH, Kwon JM, Mun YC, Lee KE, Lee SY, Chung WS, et al. A case of coexistent chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. *Korean J Hematol* 2005;40:41-4.
3. Lee JL, Kang HJ, Oh HA, Lee G, Lee KH, Hyun MS, et al. A case of pure red cell aplasia associated with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Korean J Hematol* 2002;37:60-4.
4. Lee SA, Kim YJ, Lim KC, Jung CI, Jung SY, Shin MK, et al. A case of adenocarcinoma of the lung in patient with chronic lymphocytic leukemia. *J Korean Cancer Assoc* 1998;30:613-9.
5. Kim DK, Park JC, Choi WH, Kim JH, Han CW. A case of chronic lymphocytic leukemia coexisting with basal cell carcinoma and lung cancer. *Korean J Hematol* 2009;44:133-8.
6. Parekh K, Rusch V, Kris M. The clinical course of lung carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1999;86:1720-3.
7. Schöllkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, Pipper C, Hjalgrim H. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer* 2007;121:151-6.
8. Ravandi F, O'Brien S. Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55:197-209.
9. Billroth T, von Winiwarter A. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie in 51 vorlesungen. Ein handbuch für studierende und aerzte, 14 Auflage. Berlin, Germany: G. Reimer; 1889.
10. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumours: a survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932;162:1358-414.
11. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. *Cancer* 1977;40(4 Suppl):1786-92.
12. Fried BM. Primary multiple cancers. *AMA Arch Surg* 1958;77:730-41.
13. Kiri H, Yokozaki H, Yasui W, Ito K, Tahara E. Microsatellite instability associated with primary head and neck cancers and secondary esophageal cancers. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:733-9.
14. Sigurdson AJ, Jones IM. Second cancers after radiotherapy: any evidence for radiation-induced genomic instability? *Oncogene* 2003;22:7018-27.
15. Hayashi T, Arai M, Ueno M, Kinoshita H, Tada Y, Koizumi K, et al. Frequency of immunohistochemical loss of mismatch repair protein in double primary cancers of the colorectum and stomach in Japan. *Dis Colon Rectum* 2006;49(10 Suppl):S23-9.