

기저세포암과 폐암이 동반된 만성림프구성백혈병 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김동규 · 박지찬 · 최우형 · 김지희 · 한치화

A Case of Chronic Lymphocytic Leukemia Coexisting with Basal Cell Carcinoma and Lung Cancer

Dong Kyu Kim M.D., Ji Chan Park M.D., Woo Hyung Choi M.D.,
Ji Hee Kim M.D. and Chi Wha Han M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) can be characterized by the accumulation of small mature lymphocytes in the peripheral blood, bone marrow and other lymphoid tissues. It is well known that the risk of secondary malignancy is high in patients with CLL. A secondary malignancy in a patient with CLL may influence the prognosis as well as the treatment of CLL. As CLL is a rare disease in Korea, there have been only a few reported Korean cases of CLL with secondary malignancy. We experienced the case of a 73-year-old man who suffered from CLL with basal cell carcinoma of the skin and non-small cell lung cancer. At first, he presented with excessive lymphocytosis ($>100,000/\text{mm}^3$), anemia, thrombocytopenia and splenomegaly, and he was diagnosed with CLL according to the bone marrow biopsy. Simultaneously he had basal cell carcinoma on his face. Seven months later, he began to feel chest discomfort and his chest X-ray showed a mass like lesion on the left upper lung. It was proven to be non-small cell lung cancer by bronchoscopic biopsy. (*Korean J Hematol* 2009;44:133-138.)

Key Words: Chronic lymphocytic leukemia, Basal cell carcinoma, Lung cancer

서 론

만성림프구성백혈병은 비교적 성숙하지만 기능적으로는 완전하지 못한 소림프구가 증식하여 말초 혈액, 골수, 림프조직 등에 침윤하는 악성혈액종양으로 95% 이상은 B cell에서 유래한다. 서양에서는 전체 백혈병의 30% 이상을 차지하는 가장 흔한 백혈병이지만 동양에서는 드물며 국내에서는 전체 백혈병의 1.5% 정도를 차지한다.^{1,2)} 만성림프구성백혈병 환자에서 이차적인 악성 종양의 빈도는 정상인에 비해 증가하는 것으로 알려져 있으나 그 원인은 확실하지 않다. 그 중 혈액암

으로는 다발성골수종, 급성림프구성백혈병, 림프종, 골수이형성증후군 등이 있으며, 고형암으로 폐암, 피부암, 대장암, 신장암, 유방암, 육종 등이 보고되어 있고,³⁾ 만성림프구성백혈병에 2개 이상의 이차적인 악성 종양이 발생한 경우도 보고되었다.⁴⁾

저자들은 만성림프구성백혈병과 피부의 기저세포암을 동시에 진단받고 chlorambucil을 복용 중이던 환자에서 비소세포폐암이 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2009년 4월 30일, 수정 : 2009년 7월 21일

승인 : 2009년 7월 21일

교신저자 : 한치화, 인천시 부평구 부평 6동 665-8

☎ 403-720, 인천성모병원 혈액종양내과

Tel: 032-510-5507, Fax: 032-510-5054

E-mail: cwihan@unitel.co.kr

Correspondence to : Chi Wha Han, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea

665-8, Bupyeong-dong, Bupyeong-Gu, Incheon 403-720, Korea

Tel: +82-32-510-5507, Fax: +82-32-510-5054

E-mail: cwihan@unitel.co.kr

증례

환자: 73세 남자

주소: 호흡곤란

현병력: 환자는 수 개월 전부터 계단을 오를 때 호흡곤란이 발생하였으며 최근 그 증상이 악화되어 개인의 원 방문하였고 혈액검사에서 이상소견 보여 전원됨.

과거력 및 가족력: 2년 전에 당뇨병으로 진단을 받고 혈당강하제 복용 중임.

사회력: 흡연 40년(1일 1갑)

이학적 소견: 내원 당시 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 80회/분, 체온 36.5°C, 호흡 16회/분이었다. 의식은 명료하였고, 결막은 창백하였다. 좌측 상악골 부위의 피부에는 어렸을 때 화상 후에 생긴 미만성, 경화성의 갈색 반점이 있었으며 이 가운데 0.5 cm 크기의 수 년 전에 생긴 단단한 결절이 관찰되었다. 경부 림프절 비대는 없었으며 흉부 진찰에서 특이소견은 보이지 않았다. 복부 진찰에서 간이나 비장은 만져지지 않았으며 양 하지 및 신경학적 검사에서 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 혈색소 6.6 g/dL, 헤마토크리트 21.5%, 백혈구수 $160,300/\text{mm}^3$ (호중구 2.0%, 림프구 96.0%), 혈소판 $136,000/\text{mm}^3$ 이었다. 생화학검사에서 총단백 7.3 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, AST 23 IU/L, ALT 14 IU/L, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, ALP 160 IU/L, LDH 444 IU/L, 혈액요소질소 16.8 mg/dL, 크레

아티닌 0.8 mg/dL, 칼슘 9.0 mg/dL이었다. 그 외에 나트륨 142 mEq/L, 칼륨 4.4 mEq/L, 염소 106 mEq/L이었고 IgG 790 mg/dL (정상치 800~1,800 mg/dL), IgA 167 mg/dL (정상치 90~450 mg/dL), IgM 18 mg/dL (정상치 38~246 mg/dL)이었다. 말초혈액도말검사에서 백혈구증가증이 있었고 그 중에 림프구가 97%를 차지하였으며 적혈구와 혈소판의 모양은 정상이었다. 골수천자검사에서는 무효천자(dry tap)였으며 골수조직검사에서 세포충실도는 100%이었고 세포들은 크기가 작고 성숙한 림프구양 세포(lymphoid cell)였으며 정상 조혈세포들의 수는 감소하였다. 면역조직화학검사에서 CD5 양성, CD19 양성, CD20 양성, CD22 양성 소견을 보였고 골수 염색체 검사는 정상이었다.

방사선학적 소견: 흉부 단순 촬영에서 좌측 폐상엽에 이전에 결핵을 앓았던 흔적 이외에 특이소견은 없었으며 복부 초음파에서 간내 단순낭종, 경한 비장비대 소견을 보였다.

임상경과 및 치료: 이상의 결과들을 종합해서 Rai 분류로 제 3기의 만성림프구성백혈병으로 진단하였다. 환자는 내원 당시 백혈구수가 $160,300/\text{mm}^3$ 으로 증가되어 있어서 백혈구분리반출술(leukapheresis)을 1병일부터 3병일까지 총 3회 시행하여 3병일에는 $62,900/\text{mm}^3$ 까지 감소하였다. 5병일부터 chlorambucil을 6 mg씩 복용하였으며 이후 백혈구 수에 따라 chlorambucil을 점차 감량하였다.

입원 당시 좌측 얼굴의 결절에 대한 조직 검사를 시행하였고 면역화학염색에서 S-100 양성, HMB 45 양성

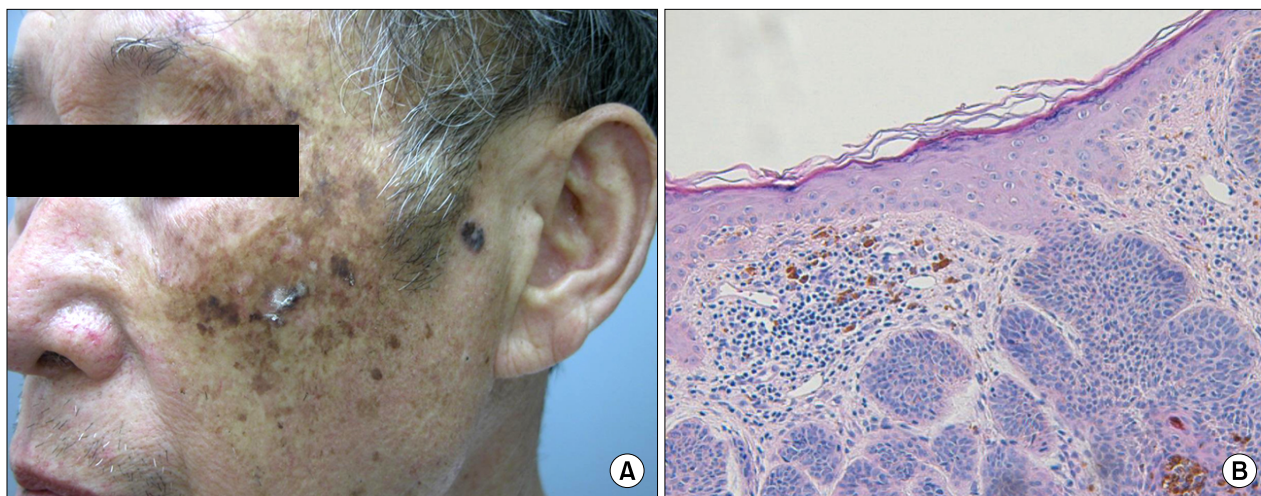


Fig. 1. (A) The patient has diffuse sclerotic brownish patch with a firm nodule on the left face. (B) The microscopic findings of a nodular lesion show that tumor cells with pleomorphic, hyperchromatic and oval nuclei are seen budding from the undersurface of the epidermis (H&E stain, $\times 200$).

소견을 보였으며 조직검사 결과 기저세포암으로 진단하였고(Fig. 1) 외과적 절제를 권유하였으나 거부하였다.

퇴원 후 chlorambucil을 유지하면서 관찰 중 CLL 진단 약 7개월 후에 환자는 기침과 좌측가슴부위 불편감을 호소하였다. 이어 시행한 흉부단순촬영에서 이전에는 존재하지 않았던 좌측 폐의 상부에 11×7 cm 크기의 종괴가 새롭게 관찰되었다(Fig. 2). 흉부 전산화단층촬영에서 좌측 주 기관지와 좌측 상엽 기관지를 압박하고 좌측 폐동맥과 인접해 있는 종괴였고 좌측 흉막액이 소량 있었다(Fig. 3). PET (positron emission tomography) CT에서도 좌측 폐의 종괴에 강한 FDG (fluorodeoxyglucose) 섭취 증가(SUV=8.8)와 함께 좌측 흉막에 다결절성의 FDG 섭취 증가(SUV=5.4)를 관찰하였다(Fig. 4). 폐 종괴에 대한 조직검사에서 편평세포암으로 진단하여(Fig. 5) IIIB (T4N0M0) 기의 병기로 추정하였다. 폐 종괴의 수술적 치료가 불가능하였고 기저질환인 만성림프구성백혈병을 고려하여 폐암에 대한 고식적 방사선치료를 하루에 300 cGy, 총 13회 시행하고 경과 관찰 중이다.

고 찰

만성림프구성백혈병 환자에서는 정상인에 비해서 이차적인 악성 종양의 발생이 증가하는 것으로 알려져 있다. 만성림프구성백혈병에서 2가지의 이차적인 종양이 발생한 경우도 보고가 되었는데 폐암에 흑색종, 기저세포암, 후두암, 대장암이 각각 동반된 예와 왼쪽

눈꺼풀에 흑색종과 편평세포암이 동시에 발생한 예, 그리고 신장암과 전립선 암이 동반된 예 등이 국외에 보고되었다.⁵⁾ 만성림프구성백혈병의 발병률이 낮은 국내에서는 다발성골수종이 동반된 예⁶⁾와 순수적혈구형성부전증이 동반된 예,⁷⁾ 그리고 폐암이 동반된 예⁸⁾가 보고되었으며, 만성림프구성 백혈병에 다른 2가지의 고형암이 동반된 예가 국내에 보고된 적은 없다.

Schollkopf 등⁹⁾이 1943년에서 2003년까지 만성림프구성백혈병으로 진단된 12,373명을 대상으로 시행한 후향적 연구결과 1,105명(8.9%)에서 이차암이 발생하였는데 폐암의 발생이 가장 많았고 그 외에 흡연과 관련된 구강암, 식도암, 췌장암, 방광암, 신장암 등도 증

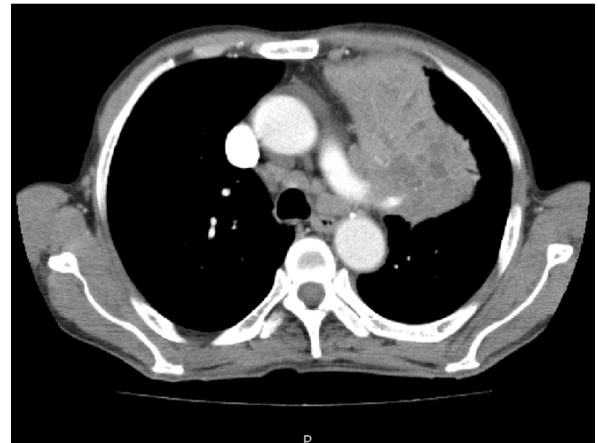


Fig. 3. The chest CT shows that a large mass with multiple nonenhancing areas in the left upper lobe is in contact with left pulmonary artery.

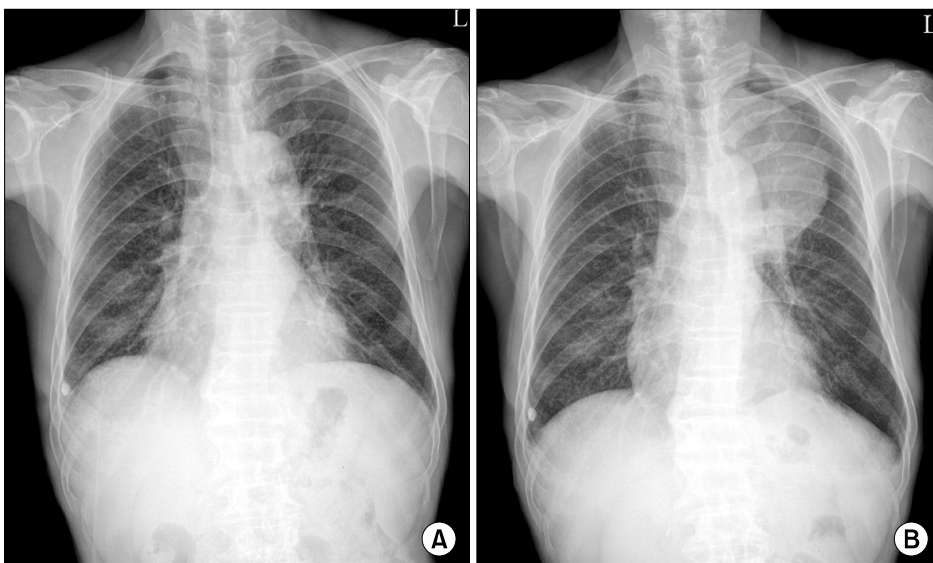


Fig. 2. At the time of diagnosis of CLL, the chest x-ray shows subtle fibrotic scars in left upper lung field (A). And after 7 months of diagnosis of CLL, the chest x-ray shows a large mass in the left upper lung field with broad base in the mediastinum (B).

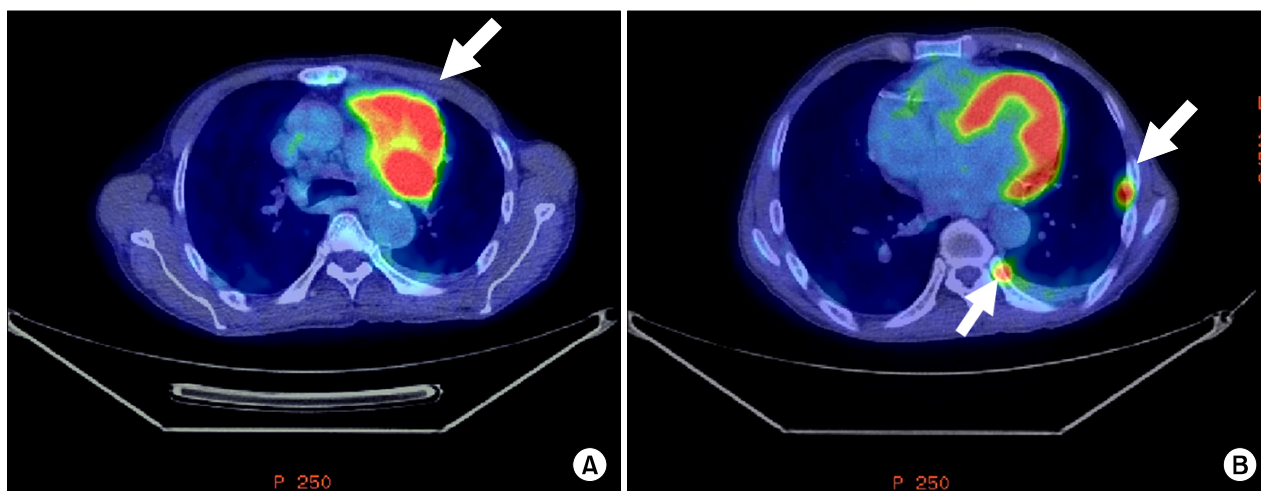


Fig. 4. In the PET CT, there is an increased FDG uptake at the left upper lobe mass (SUV=8.8; arrow) shown in chest CT (A) and there are multinodular increased FDG activities at left pleura (SUV=5.4 and 4.1, respectively; two arrows) (B).

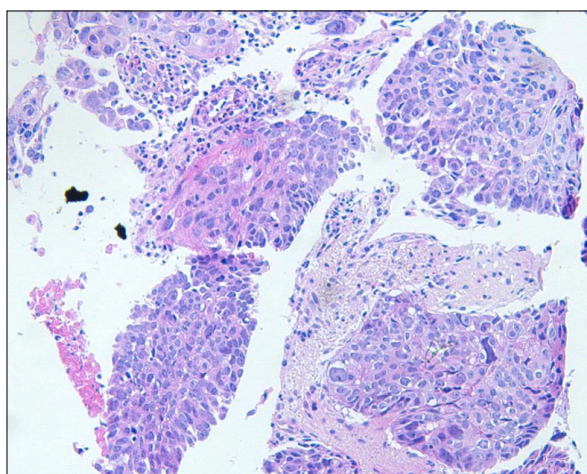


Fig. 5. The microscopic findings show that tumor cells are composed of pleomorphic epithelial cells with keratinization which are features of squamous differentiation (H&E stain, $\times 200$).

가하였지만 이 연구에서 흡연력은 고려되지 않았다.

Parekh 등⁴⁾이 1977년에서 1998년까지 1,329명의 만성림프구성백혈병 환자를 대상으로 시행한 후향적 연구에서 만성림프구성백혈병 환자의 26명(1.9%)에서 폐암이 발생하였고, 이중 85%는 흡연력이 있었다. 조직학적으로 19명이 비편평세포암, 6명이 편평세포암 그리고 1명이 소세포암으로 진단받았는데 남성에서 여성보다 2배 더 많이 발생하였다. 이 중에 10명(38%)의 환자에서 세 번째 암이 발생하였는데 흑색종, 후두암, 대장암, 유방암 등이 발생하였다. 폐암의 치료로 수술을 시행한 경우의 평균 생존기간은 25개월이었으며

수술을 시행하지 못한 경우는 6개월로 큰 차이를 보였다. 일반적인 폐암 4기 환자의 생존률과 만성림프구성백혈병이 동반된 폐암 4기환자의 생존률은 평균 6개월로 비슷한 결과를 보였다. 그리고 폐암이 발생한 환자의 사망 원인은 모두 만성림프구성백혈병이나 다른 이차암이 아닌 폐암이었다.

Potti 등¹⁰⁾에 의하면 폐암이 이차암으로 발생한 비흡연자인 환자 중에서 국한된 폐암인 경우에는 HER-2/neu의 과다한 표현이 없었으나, IIIB이상인 암인 경우에는 90%에서 HER-2/neu의 과다한 표현을 보여 HER-2/neu의 과다한 표현이 폐암의 발생과 진행에 연관이 있고 불량한 예후를 갖는 것으로 생각하였다.

피부암도 만성림프구성백혈병에서 흔히 발생하는 이차암으로 알려져 있으며 피부암 중에서 흑색종, 기저세포암, 편평세포암, 메켈세포암(Merkel cell carcinoma) 등의 발생이 증가한다. 피부암의 발생 증가는 자외선과 만성림프구성백혈병에 의한 면역 억제 혹은 치료제에 의한 면역 억제와 연관이 있을 것으로 생각된다.¹¹⁾

만성림프구성백혈병 환자에서 세포매개성과 체액매개성 면역 결핍이 모두 나타날 수 있다. 즉 B 림프구와 T 림프구의 결핍, 감마글로불린 감소, 만성림프구성백혈병의 진행과 치료 등과 연관된 면역 결핍 등이 나타날 수 있기 때문에 이런 면역 결핍이 이차암의 발생에서 어떤 역할을 할 것으로 생각된다.⁵⁾ 첫째, 만성림프구성백혈병 세포들이 정상적인 림프구의 분화와 발달에 필요한 CD40 리간드에 의해 매개되는 신호를 억제할 수 있다. 또한 만성림프구성백혈병 세포들이 강력

한 B cell의 증식억제제인 TGF- β 를 분비하고 체내 순환하는 IL-2 수용체의 생성을 증가시켜 IL-2가 제거되고 T-helper cell의 기능이 감소한다. 이러한 B-cell과 T-cell의 상호작용의 교란이 만성림프구성백혈병 환자에서 체액성 면역 결핍을 포함한 다양한 면역결핍의 기전으로 생각된다.¹²⁾ 둘째, 저감마글로불린혈증은 만성림프구성백혈병 환자에서 가장 많이 알려진 임상적으로 중요한 이상이며 만성림프구성백혈병의 유병기간이 길수록 빈도와 중증도가 증가한다.

만성림프구성백혈병의 진단 당시에는 약 8%의 환자에서 나타나는데 만성림프구성백혈병의 유병기간이 길어지면 70%까지 발생할 수 있다. 셋째, 만성림프구성백혈병의 치료에 흔히 사용되는 약제로는 purine analogue, alkylating agent, monoclonal antibody 등이 있다. Purine analogue나 alkylating agent의 사용으로 면역억제가 발생할 수 있어 만성림프구성백혈병의 치료가 이차암의 발생에 역할을 할 것으로 생각할 수 있다. 하지만 Cheson 등의 보고에 의하면 fludarabine으로 치료한 2,014명의 만성림프구성백혈병 환자에서 이차암 발생빈도가 일반인에 비하여 증가하였는데 이는 만성림프구성백혈병 자체에 의한 이차암의 발생률과 큰 차이가 없었다. 또한 cladribine이나 chlorambucil을 사용한 만성림프구성백혈병 환자를 대상으로 시행한 후향적인 연구에서도 이차암의 발생이 유의하게 증가하지 않았다.¹³⁾

만성림프구성백혈병에서 이차암의 발생이 증가하지만 기저세포암은 화상이 있는 경우 증가하며 폐암의 발생에서 흡연이 위험인자이므로 성질이 다른 암이 동시에 발생하는 다발성 원발암도 생각해 볼 수 있다. 다발성 원발암은 두 가지 이상의 원발성 종양이 각각 다른 원발 병소에서 기원하며 각각이 서로에 대하여 확장, 재발 그리고 전이에 의한 것이 아닌 것으로 정의한다.¹⁴⁾

다발성 원발암의 발생에는 술, 담배, 음식 등의 생활습관과 유전, 면역, 호르몬 등과 같은 숙주요인과 오염물질, 직업 같은 환경과 항암치료나 방사선치료 등의 암에 대한 치료 등이 관여한다.

다발성 원발암과 관련된 유전자로는 BRCA1, BRCA2, P53, RB, PTEN 등이 있다. BRCA1과 BRCA2의 돌연변이가 있는 경우 유방암과 난소암의 발생이 증가하는데 그 외에 BRCA1의 돌연변이가 있는 경우 전립선암과 췌장암이 증가하고, BRCA2의 돌연변이가 있는 경우 전립선암, 췌장암, 담낭암, 위암, 흑색종 등이 증가한다. p53의 돌연변이는 유방암, 연부육종, 골육종, 뇌종

양, 백혈병 등이 발생하며 상염색체 우성으로 유전되는 질환인 Li Fraumeni 증후군에서 흔히 발견되지만 Li Fraumeni 증후군의 가족력이 없는 다발성 원발암 환자에서도 발견된다. RB의 돌연변이가 있는 경우에는 뇌, 눈, 비강의 암 이외에 골육종, 연부육종, 흑색종 등의 발생이 증가한다.¹⁵⁾

본 증례에서는 만성림프구성백혈병과 기저세포암이 비슷한 시기에 진단이 되었는데 기저세포암은 어렸을 때 화상을 입은 흉터에서 발생하였고 그 동안 병변에 대한 검사를 하지 않았다. 화상이 기저세포암의 발생 원인이 될 수 있지만 만성림프구성백혈병에 의한 면역기능 저하가 기저세포암의 발생이나 진행을 촉진시켰을 가능성도 생각할 수 있다. 폐암은 환자가 흡연력이 있어 흡연에 의한 전반적인 폐의 손상이 있는 상태에서 만성림프구성백혈병이 폐암의 발생에 추가적인 역할을 한 것으로 생각된다. 만성림프구성백혈병으로 진단받은 당시 존재한 저감마글로불린혈증과 만성림프구성백혈병의 치료제로 사용한 chlorambucil도 이차암의 발생과 연관이 있을 수 있다. 또한 다발성 원발암의 발생과 관련이 있는 유전자 검사도 도움이 될 수 있는데 실시하지는 않았다. 본 증례에서는 폐암이 수술이 불가능한 병기에 진단되어 수술적 치료를 못한 경우로 만성림프구성백혈병 환자 중에서 폐암의 발생을 줄이기 위해서는 흡연력이 있는 경우는 금연을 하도록 하고 폐암이 비교적 초기에 진단되어 수술을 시행한 경우가 그렇지 못한 경우에 비해 생존기간이 길어 만성림프구성백혈병 환자에서 초기에 폐암을 진단하는 것이 중요할 것으로 생각된다. 만성림프구성백혈병은 치료와 경과 기간이 길어 이차암에 대한 적극적인 선별검사가 필요하며 이차암에 대한 위험 인자가 있는 경우에는 이를 교정하는 것이 필요하다.

요 약

만성림프구성백혈병은 크기가 작고 성숙한 림프구들이 말초혈액과 골수 그리고 림프조직에 축적되는 특징이 있다. 만성림프구성백혈병에서는 이차 암의 발생 위험이 높은 것으로 잘 알려져 있다. 만성림프구성백혈병에서 발생한 이차 암은 만성림프구성백혈병의 치료뿐만 아니라 예후에도 영향을 미칠 수 있다. 국내에서 만성림프구성백혈병의 발생빈도가 낮기 때문에 이차 암을 동반한 만성림프구성백혈병의 증례가 소수에 불과하다. 저자들은 피부의 기저세포암과 비소세포폐암이 동반된 73세의 남성 만성림프구성백혈병 환자 1

예를 경험하였다. 환자는 처음에 말초혈액에 과다한 림프구들의 증가($>100,000/\text{mm}^3$), 빈혈, 혈소판감소 그리고 비장종대가 있었고 골수 검사에서 만성림프구성백혈병으로 진단받았다. 동시에 얼굴의 피부에 기저세포암이 있었다. 7개월 뒤에 흉부불쾌감을 호소하기 시작하였고 흉부 x선 사진에서 좌측 폐상부에 종괴가 발견되었다. 기관지내시경 조직검사를 시행한 결과 비소세포폐암으로 진단되었다.

참 고 문 헌

- 1) Wintrobe MM. Chronic lymphocytic leukemia. In: Lee GR, Bithell T C, Foster J, Athens J, Lukens J, eds. Wintrobe's clinical hematology. 9th ed. Philadelphia, United States of America: Lea and Febiger, 1993:2034-53.
- 2) Ahn YO, Koo HH, Park BJ, Yoo KY, Lee MS. Incidence estimation of leukemia among Koreans. J Korean Med Sci 1991;6:299-307.
- 3) Kipps TJ. Chronic Lymphocytic Leukemia and Related Diseases. In: Marshall A. Lichtman, Ernest Beutler, Thomas J. Kipps, Uri Seligsohn, Kenneth Kaushansky, eds. Williams Hematology. 7th ed. New York, United States of America: McGraw-Hill, 2006: 1362.
- 4) Parekh K, Rusch V, Kris M. The clinical course of lung carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer 1999;86:1720-23.
- 5) Dasanu CA, Alexandrescu DT. Risk for second non-lymphoid neoplasms in chronic lymphocytic leukemia. MedGenMed 2007;9:35.
- 6) Nam SH, Kwon JM, Mun YC, et al. A case of coexistent chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. Korean J Hematol 2005;40:41-4.
- 7) Lee JL, Kang HJ, Oh HA, et al. A case of pure red cell aplasia associated with b-cell chronic lymphocytic leukemia. Korean J Hematol 2002;37:60-4.
- 8) Lee SA, Kim YJ, Lim KC, et al. A case of adenocarcinoma of the lung in patient with chronic lymphocytic leukemia. J Korean Cancer Assoc 1998;30: 613-9.
- 9) Schollkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, Pipper C, Hjalgrim H. Risk of second cancer in chronic lymphocytic leukemia. Int J Cancer 2007;121:151-6.
- 10) Potti A, Ganti AK, Koch M, Mehdi SA, Levitt R. Identification of HER-2/neu overexpression and the clinical course of lung carcinoma in non-smokers with chronic lymphocytic leukemia. Lung Cancer 2001;34:227-32.
- 11) Wiernik PH. Second neoplasms in patients with chronic lymphocytic leukemia. Curr Treatment Options in Oncology 2004;5:215-23.
- 12) Ravandi F, O'Brien S. Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer Immunol Immunother 2006;55:197-209.
- 13) Cheson BD, Vena DA, Barrett J, Freidlin B. Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemias. J Clin Oncol 1999;17:2454-60.
- 14) Ahn YJ, Kim YA, Hwang KT, Heo SC, Jung IM, Chung JK. Synchronous triple primary cancer with concomitant IPMN. J Korean Surg Soc 2008;75: 70-5.
- 15) Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, et al. Cancer survivorship-genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. J Natl Cancer Inst 2006;98:15-25.