

R-CHOP으로 치료한 HIV 연관 위 비호즈킨 림프종 1예

신성훈

고신대학교 의과대학 내과학교

A Case of HIV Related Gastric Non-Hodgkin's Lymphoma Treating with R-CHOP

Seong-Hoon Shin

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) infection is a risk factor for developing non-Hodgkin's lymphoma. The AIDS (acquired immune deficiency syndrome) related lymphomas increase as patients live longer with highly active antiretroviral therapy and effective prophylaxis of opportunistic infections. Lymphoma is the secondary most common tumor in HIV-infected individuals and a late manifestation of HIV infection, generally occurring in patients with CD4+ T cell counts less than 200/microliter. AIDS-related lymphomas were explained as variably associated with EBV infection, dysfunction of T cells, and HIV itself. Most AIDS related lymphomas are high-grade B cell non-Hodgkin's lymphomas. We report a case of AIDS-related diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma treated by R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisone). The patient was presented with epigastric pain and discomfort sensation. He was diagnosed as diffuse large B cell lymphoma by histologic and immunohistochemical study. After 3 cycle of R-CHOP regimen, complete response was attained.

Key words : HIV, Non-Hodgkin's lymphoma, R-CHOP

서 론

Human immunodeficiency virus (이하 HIV) 감염은 1981년 첫 환자가 보고된 이후 빠른 속도로 발생율이 증가하는 질환으로 국내에서는 1985년 처음으로 HIV 감염이 보고된 이래 감염자 수가 꾸준히 증가하고 있다.¹⁾ 비호지킨 림프종은 에이즈 환자에서 카포시육종 다음으로 2번째로 흔한 악성종양이다.²⁾ HIV에 감염된 환자의 1.6%에서 매년 림프종이 발생한다.³⁾ 일반인에서 발생하는 중등도 및 고도의 림프종과 달리, 에이즈 환자에서 발생하는 림프종은 대부분 림프절 외 침범 (extranodal involvement)을 흔히 보인다.³⁾ 림프절 외 침범을 하는 부위로는 중추신경계 (26%), 골수 (22%), 소화기계 (17-

25%), 간 (12%) 등의 순을 보였고 소화기계 림프종은 위장에서 가장 흔하게 발생하였다.¹⁾ 하지만 그 발생 빈도가 높지 않기 때문에 에이즈 관련 위장 림프종에 대한 치료는 아직 확립되어 있지 않다.¹⁾

HIV와 연관된 림프종은 최근 향상된 항바이러스제의 도입과 기회 감염에 대한 적절한 예방이 이루어져 장기 생존하는 HIV 감염 환자가 증가하면서 함께 증가하는 추세를 보이고 있다.³⁾ 국내에서는 AIDS와 연관된 림프종 발생이 8례 보고되었고 구강 내에서 2예, 뇌에서 1예, 위에서 1예, 소장에서 2예, 직장에서 1예, 신장에서 1예가 보고되었다.¹⁻⁶⁾ 위에서 발생한 증례가 있기는 했지만 수술 치료를 주된 치료로 시행되었다.¹⁾ 현재까지 국내에서 CD 20 표면 항원 양성인 미만성 거대 B 세포성 림프종 환자를 복합 항암 화학요법 R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone)으로 치료한 증례 보고는 없었다. 저자는 에이즈환자에서 발생한 위 비호지킨 림프종 1예를 R-CHOP 복합 항암 화학

교신저자 : 신 성 훈

주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지

고신대학교 복음병원 내과학교실

TEL : 051-990-6107, FAX : 051-990-3005

E-mail : ssh1533@hanmail.net

요법으로 치료하여 완전 반응을 경험한 증례가 있었기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자 : 남자, 50세

주 소 : 약 3개월 전부터 시작된 상복부 불편감 1개월 전부터 시작된 상복부 통증

현병력 : 3개월전 발생한 상복부 불편감 이 외는 특이 소견 없었으며 기회 감염의 증후도 관찰되지 않았고 체중 감소, 발열, 야간발한 등도 없었다.

과거력 : 15년 전 충수 돌기염으로 수술 받은 병력 이외 특이소견 없었다.

가족력 : 아버지가 폐암으로 사망하였다.

사회력 : 유흥업소에서 6차례 성관계를 가졌고 그 중 한 차례는 외국인 여성이었다.

이학적 소견 : 입원당시 혈압은 120/80 mmHg, 호흡수 20 회/분, 맥박수 102회/분, 체온은 37.6 °C였다. 의식은 명료하였고, 경부 림프절은 양측으로 촉진되었다. 흉부 청진상 특이소견은 없었고, 복부 촉진상 상복부에 4 cm 크기의 경계가 그려지는 종괴가 촉진되었고 간, 비장의 증대는 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 일반 혈액 검사에서 혈색소 10.3 g/dL, 백혈구 4520 /mm³ (호중구 65%, 림프구 24.4%), 혈소판 143,000 /mm³이었으며 적혈구 침강속도는 24 mm/hr이었다. 혈청 생화학 검사는 AST 20 IU/L, ALT 38 IU/L, ALP 79 IU/L, LDH 459 IU/L, 총단백 6.6 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, 콜레스테롤 134 mg/dL, BUN 11 mg/dL, Cr 0.7 mg/dL, Ca 8.9 mg/dL, P 2.4 mg/dL이었다. 전해질은 Na 142 mmol/L, K 4.2 mmol/L이었다. VDRL, 암표지자 (α FP, CEA, CA 19-9)는 정상이었고 Anti HIV Ab는 양성이었다. 혈청 HIV RNA 정량 검사 318620 copies/ml. CD4 세포수는 275/mm³, CD8 세포수는 909/mm³ 이었고 CD4/CD8은 30%였다. 골수 검사 상 골수 침범 소견은 관찰되지 않았다.

위 내시경 소견 : 위 점막은 전반적으로 위축성 변화를 보이고 있었고, 위체부 대만 부위로 1cm 크기의 다발성의 백색 융기 병변 관찰되었다. (Fig. 1) 십이지장에는 부종을 동반한 경계가 불명확한 5cm 크기의 종괴 관찰되었다. 이 종괴에서 조직검사가 시행되었다.

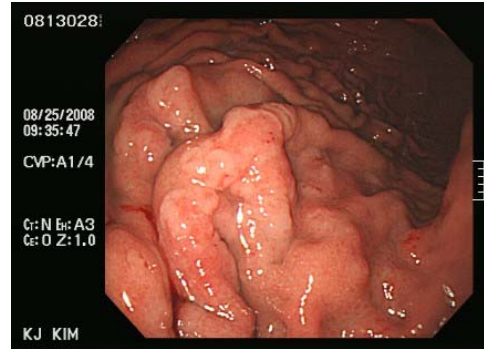


Fig. 1 Gastric endoscopy shows irregular mass-forming lesion with edematous mucosa on anterior wall and greater curvature side of antrum.

면역조직화학 검사결과 : CD20 양성, Ki- 67 양성(80%), P53 양성이었고 B 세포 표지자 양성이었다. Cyclin D1, CD 3, CD 5는 음성이었다. (Fig. 2)

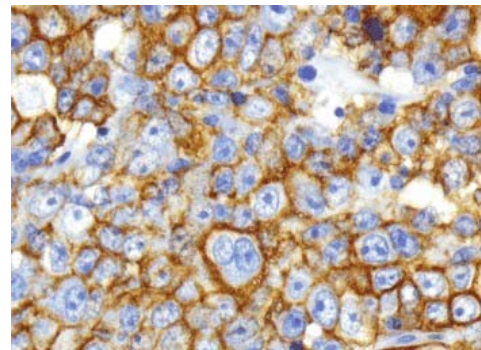


Fig. 2 Microscopic finding of mass shows diffuse proliferation and infiltration of atypical large lymphocytes which are diffusely stained with CD20

방사선학적 소견 : 복부 전산화 단층촬영 검사 상 위체부와 전정부에 5 cm 크기의 위벽 비후가 관찰되었고 주위 조직과 대동맥 주위에서 림프절 종대가 관찰되었다. (Fig. 3)

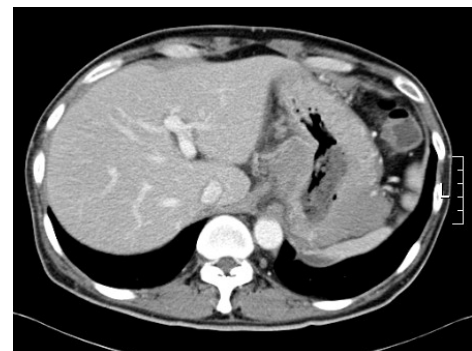


Fig. 3 Abdominal CT shows diffuse gastric wall thickening with perigastric and para-aortic lymphadenopathy.

치료 및 경과 : 상기 환자에게 3차례의 R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone) 복합 항암 화학요법 시행 후 경과 관찰을 위해 시행한 위내시경(Fig. 4) 과 복부 컴퓨터 단층 촬영 검사 상 완전 반응 (complete response)를 보였다.(Fig. 5) 현재까지 5차례의 R-CHOP 복합 항암 화학요법 시행 받았으며 정상적인 일상 생활을 하고 있다. 에이즈(AIDS) 치료로는 HAART(highly active antiretroviral therapy) 3제 요법(efavirenz, zidovudine, lamivudine)으로 치료 시행하여 3개월 치료 시점 CD4 세포수 $73/\text{mm}^3$, CD8 세포수 $179/\text{mm}^3$, CD4/CD8 41%였다.

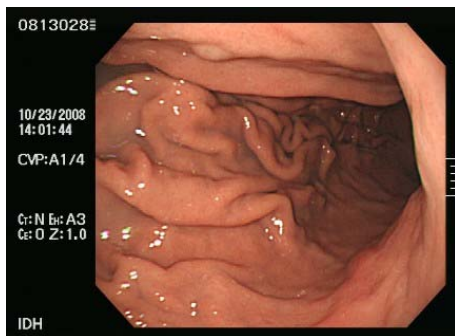


Fig. 4 After 3 cycles of R-CHOP chemotherapy, gastric endoscopy shows the antral lesion was improved compared with previous study

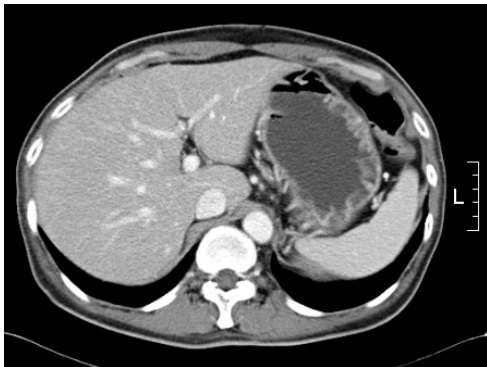


Fig. 5 After 3 cycles of R-CHOP chemotherapy, Abdominal CT shows disappearance of the wall thickening in the stomach and the lymph nodes enlargement comparing with previous study

고 찰

HIV 감염의 임상 양상은 감염 초기의 무증상 시기로부터 시간이 경과함에 따라 이차감염, 악성 종양, 신경계질

환 등 심각한 기회질환이 발생한다.³⁾ HIV 감염자는 감염 후 CD4+ 림프구 수가 감소하면서 세포성 면역이 저하되고, 그로 인하여 내재되어 있던 잠복감염이나 외부 환경으로부터 유입된 병원체에 의해 지역과 인종에 따라 다양한 기회질환들이 발생한다.³⁾

인간면역부전바이러스에 감염된 환자에서 증등도 및 고도의 B 세포 림프종이 발생되면 미국 CDC의 진단 기준으로 에이즈로 진단된다.⁷⁾ 일반인에서 발생하는 증등도 및 고도의 림프종이 림프절에서 주로 발생하는 것과 달리, 에이즈환자에서 발생하는 림프종은 대부분 림프절외 침범 (extranodal involvement)을 한다. 림프절 외 침범을 하는 부위로는 중추신경계, 골수, 소화기계, 간 등의 순서로 흔하게 발생한다.³⁾ 에이즈와 관련된 림프종 중에서 소화기계에 발생하는 림프종은 위장이 가장 흔하게 발생하는 부위이다.¹⁾ 하지만 전세계적으로 에이즈와 관련된 원발성 위장관 림프종은 그 발생빈도가 높지 않기 때문에 이에 대한 치료가 아직 확립되어 있지 않다.¹⁾

현재까지 국내에서는 AIDS와 연관된 림프종 발생이 8례 보고되었고 구강내에서 2예, 뇌에서 1예, 위에서 1예, 소장에서 2예, 직장에서 1예, 신장에서 1예 보고되었고 위에서 발생한 증례가 있기는 했지만 수술 치료를 주치료로 시행하였고 최근 CD 20 표면 항원 양성인 미만성 거대 B 세포성 림프종의 표준 치료인 R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone)치료에 대한 보고는 없었다.¹⁻⁶⁾ 에이즈와 관련된 림프종 환자의 70~80%는 발열, 야간발한, 체중감소 등의 B증상을 동반한다.⁵⁾ 스페인의 한 보고에 의하면 15예의 원발성 소화기계 림프종 중에서 10예가 원발성 위장관 림프종이었고 조직학적으로는 모두 고도의 림프종이었다.^{7,8)} 본 예도 조직학적으로 고도의 림프종이었다. 물론 에이즈와 관련된 림프종은 모두 조직학적으로 고도의 림프종만 발생하는 것은 아니다.^{8,9)} Wotherspoon 등은 1명의 에이즈 환자에서 저도의 B 세포 위장관 림프종인 mucosa associated lymphoid tissue (MALT)를 보고하였는데 EBV와 연관성이 없었고 일반적인 MALT 림프종처럼 *Helicobacter pylori*가 동정되었다.⁹⁾ 추적 관찰한 결과 일반인에서 발생하는 MALT 림프종과 같은 임상상을 나타냈으며, 면역기능이 저하된 환자의 림프종과는 다른 임상 양상을 보였다.⁹⁾ 에이즈환자에서 발생하는 뇌의 원발성 림프종은 EBV와 연관성이 있지만, 전신성 림프종인 경우에는 50%미만에서만 EBV와의 연관성이 관찰된다.¹⁰⁾ 국내의 경우 구강 내 림프종 2예 중 중합효소 연쇄

반응이 시행되었던 1예에서는 EBV 양성이었다.^{4,10)} 그리고 본 예에서도 EBV와의 연관성을 발견할 수 없었다. 에이즈와 관련된 림프종 환자에서는 CD4 세포수가 가장 중요한 예후 인자이다.^{1,3)} 에이즈와 관련된 림프종 환자의 면역억제 정도는 다양하다.^{1,3)} 이들 환자의 60%에서는 림프종 진단 시에 에이즈 관련된 증상이 없으며 평균 CD4 세포 수치는 약 $100/\text{mm}^3$ 이다.^{3,8)} 에이즈와 관련된 림프종 환자 중 원발성 소화기계 림프종 환자들은 다른 부위에서 발생한 림프종 환자보다 CD4 세포수가 낮다.^{1,3,8)} 에이즈와 관련된 원발성 소화기계 림프종은 어떤 치료를 하더라도 예후가 나쁘다.^{1,9)} 그 이유는 원발성 소화기계 림프종 환자는 다른 부위에서 발생한 림프종 환자보다 CD4 세포수가 낮아 면역억제의 정도가 높기 때문에 CHOP과 같은 복합 항암 화학요법에 대한 치료 반응이 낮기 때문이다.^{1,9)} 또한 항암 화학요법 약제의 독성에 따라 예후가 달라진다.⁹⁾ 초창기 에이즈 관련 림프종에 대한 전통적인 치료로 복합 항암 화학요법은 독성이 너무 강해서 고용량의 항암 화학요법을 받을수록 치료성적이 낮았다.¹⁰⁾ 일반인에서 발생하는 조직학적으로 고도의 림프종 환자가 병기 IE 혹은 제한된 IIE 인 경우에는 통상적으로 위절제술 없이 항암 화학요법만으로 치료하거나 항암 화학요법 후에 방사선치료를 추가하는 방법이 시행된다.^{1,10)} 하지만 위장관에 종괴가 발견되어 폐쇄, 천공, 출혈 등의 합병증이 동반되거나 진단이 불분명할 때 위절제술이 시행된다.^{1,10)} 초창기 에이즈(AIDS) 관련 림프종에 대한 전통적인 치료는 고용량의 cytosine arabinoside, methotrexate 그리고 cyclophosphamide를 포함하는 복합 항암 화학요법이었다.^{11,12)} 그러나 이 복합 항암 화학요법은 독성이 너무 강해서 78%에서 기회감염으로 사망하게 하였다.^{11,12)} 다른 연구자들도 강력한 복합 항암 화학요법은 치료성적이 낮다고 발표하였다.^{11,12)} 이러한 점을 고려하여 최근에는 저용량의 복합 화학요법을 시도하거나 일반적인 복합 화학요법에 GM-CSF를 보조적으로 사용하는 방법이 시도되어 보다 높은 치료성적이 발표되고 있다.^{11,12)} 이러한 연구 결과들을 종합할 때 CD4 세포수가 $100/\text{mm}^3$ 이상이어서 면역기능이 좋은 환자들이나 60세 이하거나, 정상 혈청 LDH 범위, 활동도 2~4, Ann Arbor 병기 III 또는 IV, 림프절 외 침범 부위가 2군데 이상인 환자들 일부에게 복합 화학요법이 추천되는 경향이 있다.^{11,12)} 에이즈 연관 림프종 환자에게 표준화된 복합 화학요법들을 사용할 경우 일반인들에게서 보고되는 치료 성적보다 저조하며 완치율도 낮았고 완치

유지기간도 짧았다.^{11,12)} 또한 원발성 소화기계 림프종 환자에서는 다른 부위의 림프종 환자보다 CD4 림프구 수가 낮아 면역 억제의 정도가 크기 때문에 CHOP 항암 화학요법에 대한 치료반응이 낮아 에이즈 연관 원발성 소화기계 림프종 환자는 어떤 치료를 하더라도 예후가 나쁜 양상을 보였다.^{11,12)} 에이즈와 관련된 림프종 환자에 대하여 CHOP 복합항암화학 요법을 단독 투여한 군과 CHOP 복합항암화학요법과 강력한 항레트로바이러스치료제 (HAART)를 함께 투여한 군 (CHOP-HAART)을 비교한 결과, CHOP-HAART를 투여받은 환자들에서 생존율이 훨씬 높게 증가 되었으며 치료와 관련된 사망률이 감소 되었다는 보고도 있다.¹¹⁻¹³⁾ 하지만 강력한 항레트로 바이러스치료제가 사용되기 시작한 이래 카포시육종과 뇌의 원발성 림프종의 발생율은 현저히 줄었지만 전신성 림프종의 발생율이 감소하는 것은 아직 관찰되지 않고 있다.^{2,13)} 그러므로 에이즈와 관련된 림프종 환자에 대한 치료를 선택할 때 환자 개개인의 상황에 따른 치료를 해야만 한다.^{11,13)} 치료에 대한 결정을 할 때는 환자의 과거력, 현병력 및 현재의 상태뿐만 아니라 특정 치료에 대하여 환자 스스로의 의견을 고려해야한다.^{11,12)}

항암화학요법적 치료방법에 관계없이 모든 환자들은 강력한 항레트로바이러스치료제 뿐만 아니라 *Pneumocystis carinii* 폐렴에 대한 예방적인 항생제 투여가 강력히 추천된다.¹⁵⁾ 예후인자는 CD4 양성 T 림프구 수, 나이, 병기, 림프절의 침범, 혈청 LDH, 전신상태, HAART 치료여부 등이 있으며 항암 화학요법 약제의 독성에 따라 예후가 달라진다.^{14,15)}

본 증례에서도 HAART와 복합 항암 화학요법 (R-CHOP)을 병행하였으며, 현재 3차까지의 항암화학요법 후 완전반응 (complete response) 상태를 보이고 있다. 그러나 항 후 재발의 위험이 높은 환자이므로 고용량 항암 화학요법에 연이은 조혈모세포이식술을 고려하는 등 여러 방면의 다양한 치료방법이 모색되어 할 것이다.

요 약

국내에서는 AIDS와 연관된 림프종 발생이 총 8례 보고되었고 위에서 발생한 증례가 있기는 했지만 수술 치료가 주된 치료로 시행되었다. 저자는 AIDS 환자에서 발견된 위의 CD 20 표면 항원 양성인 미만성 거대 B 세포성 림프종 증례를 경험하였고 복합 항암 화학요법 R-CHOP

(rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone) 치료에 대해 완전 반응을 보였기에 증례를 보고하고 관련 문헌을 고찰하였다.

참고문헌

- 1) 오인균, 김병엽, 이민영, 김도형, 한승혜, 김상억, 김학찬, 신동훈, 이재용, 김현철, 이병두, 오명돈, 최강원, 김철우 : 에이즈환자에서 병발한 위장 비호즈킨 림프종 1예. 대한내과학회지 62:223-229, 2002
- 2) 한원석, 박병순, 서대현, 조광현, 은희철, 성명훈, 오명돈, 최강원 : 후천성 면역결핍증 증후군 (AIDS) 환자에서 병발한 B 세포 림프종과 초기 Kaposi 육종 1예. 감염 31:257-261, 1999
- 3) 최강원, 오명돈, 박상원, 김홍빈, 김의석, 강성욱, 최희정, 신동현 : 인간면역부전바이러스에 감염된 환자들의 기회 감염증 및 악성종양. 감염 30:507-515, 1998
- 4) 정영태, 성낙현, 남태수, 하태정, 이재복, 고우석, 황성윤, 조군제 : 후천성 면역 결핍증 환자의 구개에 발생한 악성 림프종 1예. 대한내과학회지 49:152- 156, 1995
- 5) 김준명, 조군제, 홍성관, 정주섭, 장경희, 김창오, 박윤수, 조정호, 김효열, 최영화, 송영구 : 국내 HIV 감염/AIDS의 역학적 및 임상적 양상. 대한내과학회지 61:355-364, 2001
- 6) 최효선, 최권, 오석중, 염준섭, 조은운, 이승서. 에이즈 환자에서 병발한 소장의 버킷림프종 1예. 대한내과학회지 66:543-548, 2004
- 7) Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, McGrath M, Kahn J, Neville P, Ziegler J, Volberding PA : AIDS associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. JAMA 261:719-724, 1989
- 8) Hernandez JA, Navarro JT, Ribera JM, Sancho JM, Vaquero M, Sirera G, Batlle M, Milla F, Feliu E. : Primary gastrointestinal lymphoma in patients infected with HIV. study of 15 cases in a series of 76 patients with non-Hodgkin's lymphoma and HIV infection. Med Clin 112:222 -224, 1999
- 9) Zanon C, Chiappino I, Capozzi MP, Natta F, Cirigliano W, Ballario R, Zan S : Extranodal non-Hodgkin's lymphomas: review and our experience. Minerva Chir 51:307-312, 1996
- 10) Shiramizu B, Herndier B, Meeker T, Kaplan L, McGrath M : Molecular and Immunophenotypic characterization of AIDS-associated EBV-negative poly-clonal lymphoma. J Clin Oncol 10:383-389, 1992
- 11) Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, Lepage E, Gabarre J, Farcet JP, Gastaldi R, Coiffier B, Thyss A, Raphael M, Monfardini S : Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. Am J Med 95:188-196, 1993
- 12) Pluda JM, Yarchoan R, Jaffe ES, Feuerstein IM, Solomon D, Steinberg SM, Wyvill KM, Raubitschek A, Katz D, Broder S : Development of Non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long term antiretroviral therapy. Ann Intern Med 113(2):76-282, 1990
- 13) Chadburn A, Cesarman E, Jagirdar J, Subar M, Mir RN, Knowles DM. CD30(Ki-1) positive anaplastic large cell lymphomas in individuals infected with the human immunodeficiency virus. Cancer 72:3078- 3090, 1993
- 14) Cappell MS, Botros N : Predominantly gastrointestinal symptoms and signs in 11 consecutive AIDS patients with gastrointestinal lymphoma: a multicenter multiyear study including 763 HIV-seropositive patients. Am J Gastroenterol 89:545-549, 1994
- 15) Kaplan L : Therapeutic Approaches to HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma. 522 -528, American Society of Hematology Education Program Book, 1999