높은 Ki-67 발현을 보이며 빠르게 진행된 소장 림프종 1예

유지연, 강희준, 김형근, 한수정, 오승현, 정성훈, 오정환, 전은정

가톨릭대학교 의과대학 성바오로병원 내과학교실

A Case of a Rapidly Progressive Small Bowel Lymphoma with High Ki-67 Expression

Jiyeon Yoo, Hee Jun Kang, Hyungkeun Kim, Sujeong Han, Seung Hyun Oh, Sung Hoon Jung, Jung Hwan Oh, Eun Jung Jeon

Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Primary intestinal lymphoma is a rare disease. It accounts for approximately 1~4% of gastrointestinal malignancy. Extranodal lymphoma of the intestine mainly arises from B cells. Diffuse large B-cell lymphoma is the most common type of the disease. Approximately 40% of intestinal lymphoma can be cured, while 60% have varied disease progression. Ki-67 proliferation has been recently used as an index of cell growth to predict the progression of the disease. Reported herein is a case of a rapidly progressive small bowel diffuse large B-cell lymphoma in a 51-year-old man with a high Ki-67 expression level. He visited the emergency department because of hematochezia. Abdominal computed tomography revealed distal small bowel segmental wall thickening. He underwent operation due to spontaneous small bowel perforation. The result of the pathological examination of the resected specimen was compatible with diffuse large B-cell lymphoma. The Ki-67 index within 5 months was 90%. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2017;17:49-53)

Key Words: Intestine, small; Ki-67; Lymphoma, large B-cell, diffuse

서론

원발성 위장관 림프종은 위장관에서 발생하는 악성 질환의 약 1~4%를 차지하는 드문 질환이다.¹ 대부분은 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma)이며 이 중 림프절 외 비호지킨림프종은 약 1/3을 차지하는데 이 경우에는 위장관이 가장 호발 부위이다.² 위에서 가장 흔하고, 소장 및 대장에는 약 20%의 빈도로 발생한다.³

원발성 위장관 림프종은 대부분 B세포 계열이며 이 중에서는 광범위큰B세포림프종이 가장 흔하다.⁴ 광범위큰B세포림프종은 약 40%에서 완치되고 나머지는 병이 진행하면서 사망에 이르게 되는 다양한 경과를 보인다.⁵ 이렇게 다양한 경과를 보이는 데에는 각종 단백 발현이 중요한 역할을 하게 되는데 그 중 Ki-67은 세포 증식과 관련된 단백질로, 다양한 악성 질환의 나쁜 예후 및 빠른 증식과 연관이 있다.⁶

저자들은 혈변으로 내원한 환자에서 5개월 만에 빠르게 진행하여 자연 천공이 발생한 광범위큰B세포림프종 증례를 경험

하였고, 면역화학검사에서 높은 Ki-67 발현을 보였기에 보고하는 바이다.

증례

51세 남자가 3일 전부터 시작된 혈변으로 응급실에 왔다. 혈변은 한 번에 100 mL 가량, 하루 두 번의 횟수였다. 환자는 특별한 가족력은 없었고, 6년 전 알코올성 간경변을 진단 받았다. 내원 5개월 전 혈변이 있어 내원하였고, 대장 내시경 시행 후 우측 대장 계실 출혈로 추정하여 치료 후 퇴원하였던 과거력이 있었고, 당시에 시행한 복부전산화단층촬영에서 우측 대장 계실염 및 우측 대장염, 말단 회장염 소견 외에 다른 이상 소견은 없었다. 이후 추적 관찰 예정이었으나, 환자는 임의로 퇴원한 후 병원에 방문하지 않았었다.

혈력 징후는 혈압 90/50 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.8°C였고, 의식은 명료하였다. 복부 진찰에서 우하복부 압통이 있었고, 직장수지검사에서 검붉은 혈변이 묻어 나왔으며, 흉부 청진 및 복부 청진은 정상이었다. 검사실 소견에서 백혈구 22,800/mm³, 혈색소 4.4 g/dL, 혈소판 171,000/mm³, BUN/creatinine 14.2/1.58 mg/dL, AST 17 IU/L, ALT 5 IU/L, 총 빌리루빈 0.72 mg/dL, 총단백 5.23 g/dL, 알부민 2.61 g/dL, Na 135 mEq/L, K 3.9 mEq/L, C-반응성단백 8.4 mg/dL

Received: December 8, 2016 Revised: January 5, 2017 Accepted: January 5, 2017

Corresponding author: Eun Jung Jeon

Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 180 Wongsan-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02559, Korea
Tel: +82-2-958-4536, Fax: +82-2-968-7250, E-mail: jeimd@catholic.ac.kr

Copyright © 2017 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Fig. 1. Abdominal CT scan findings. (A) CT scan taken at admission shows newly developed segmental wall thickening at distal ileum (arrow). (B) CT scan performed 5 months ago shows no evidence of abnormality on the ileum (arrow).

Fig. 2. Abdominal CT scan finding at hospital day 5. The image shows a perforation of distal ileal loop of lymphoma involvement site and panperitonitis.

였다. 대장내시경검사에서 직장 및 에스 상 결장 진입 시 내강에 혈액이 고여 있었으며, 여러 개의 대장 계실이 발견되었으나 출혈의 증거는 없었다. 회맹장관을 통해 관찰하니 말단 회장 상부에서 출혈을 하는 것이 확인되었다. 우하복부 통증이 있고 백혈구 증가증 및 C-반응성단백의 상승이 동반되어 소장염으로 인한 소장 출혈의 가능성을 염두에 두고 시행한 복부전산화 단층촬영에서 말단 회장 및 원위부 회장에 두꺼워진 분절이 있었고, 그 주위로 광범위하게 크기가 커진 여러 개의 림프절이 관찰되어 소장의 림프종이 의심되었다(Fig. 1A). 이는 5개월 전 시행한 복부전산화 단층촬영에서 관찰되지 않았던 소견이었다(Fig. 1B). 조직학적 확진을 위해 소장 내시경을 계획하던 중, 입원 5병일째 39.1°C의 발열과 심한 복통을 호소하였고, 복부

Fig. 3. Gross findings. The resected ileum shows several fungating mass with inflammation and perforation.

전반에 걸쳐 압통 및 반발통이 있었다. 흉부 엑스레이에서 우측 횡격막 하 공기 음영이 보였고, 복부전산화 단층촬영에서 이전에 확인한 원위부 회장의 두꺼워진 분절 주변으로 공기 음영과 장간막 지방 음영 증가, 액체 저류가 관찰되어 원위부 회장의 천공이 확인되었다(Fig. 2). 환자는 부분회장 및 맹장절제술(ileocectomy)을 시행 받았다. 절제된 조직은 총 55 cm였으며, 천공 부위는 회맹장관 상방 20 cm 부근이었고, 9×7 cm 크기의 궤양이 동반된 종괴가 있었다(Fig. 3). 회맹장관 부근의 말단 회장에도 6×3 cm 크기의 종괴가 있었다. 헤마톡실린-에오신(H&E) 염색에서 비정형성 림프구가 미만성으로 침윤하고 있었고, 일부 장샘은 비정형성 림프구에 의해 파괴되어 있었다(Fig. 4A). 면역조직화학염색에서 B세포 표지자인 CD20에 양성이었다고(Fig. 4B) Ki-67은 90%에서 발현되었다(Fig. 4C). 종양내과로 전과하여 병기 평가를 위한 검사를 진행하였고, 원발성으로 소장에 발생한 광범위큰B세포림프종으로 진단하였다. International prognostic index score는 3점이었다. 환자는

Fig. 4. Microscopic findings. (A) H&E stain (×400) on operative biopsy specimens shows massively infiltrated atypical lymphocytes and undergoing destruction. (B) Immunohistochemical CD 20 stain (×200) reveals positivity. (C) Ki-67 labelling index (×200) reveals about 90%.

rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine 및 prednisolone (R-CHOP)을 투여하는 복합항암화학요법을 3차례 시행 받았으나 전신 상태가 악화되어 4차 항암화학요법은 지연된 상태이다.

고 찰

원발성 위장관 림프종은 전체 림프종의 5~20%를 차지하지만, 소장에 원발성 림프종이 발생하는 경우는 매우 드물다.⁷ 1961년에 확립된 위장관의 원발성 림프종에 대한 분류 기준에 따르면, 만저지는 표재성 림프절이 없고, 종격동 림프절 비대가 없어야 하며, 말초혈액도말검사와 골수검사가 정상이어야 한다. 또한 방사선검사, 내시경 또는 개복술을 시행했을 때 위장관 병변이 명확하여야 하고 그 주위의 림프절 비대만 확인되어야 한

다. 그리고 간이나 비장 침범이 없어야 원발성 위장관 림프종으로 진단할 수 있다.⁸

2005년 국내에서 시행된 대장 림프종에 대한 다기관 연구에서 B세포 계열의 림프종의 증상은 약 87.1%에서 복통을 호소하였으며, 혈변이나 검은변을 호소한 경우는 12.8%로 그 빈도가 상대적으로 적었다. 또한 천공은 3.8%에서만 발생하여 드물게 발생하는 임상 양상임을 알 수 있다.⁹ 그러나 천공이 발생한 후에야 진단이 되는 경우가 종종 보고되고 있는데,^{10,11} 이는 복통과 같은 림프종의 주된 임상 증상이 매우 비특이적이라 초기에 진단하기가 쉽지 않기 때문이다. 이번 증례의 경우 5개월 만에 소장에 광범위큰B세포림프종이 비교적 빠른 속도로 진행하여 혈변 및 천공과 같은 합병증을 동반하였다. 림프종은 소장에 발생하는 다른 악성 종양에 비해서는 진행 속도가 빠른 편으로, 초기 검사에서는 특이 소견이 없었으나 4여 일 후 천공으로

내원한 9 cm 크기의 광범위큰B세포림프종에 대한 증례가 보고되어 있다.¹¹

Ki-67은 대표적인 증식 표지자로 세포 주기의 G1, G2, S, M기에서 발현되며 악성 종양의 증식 정도를 측정하는 데 유용하게 사용된다.¹² 악성 종양의 증식 정도는 결국 질병의 진행 속도 및 예후와 관련이 있다. 105명의 광범위큰B세포림프종 환자를 대상으로 Ki-67의 발현에 대해 연구하였는데 연구 대상자의 평균 Ki-67 지수는 39.7%였다.⁶ 이 연구에서 81.9%가 60% 미만의 발현을 보이며 평균 39개월 동안 생존하였고, 18.1%가 60% 이상의 발현을 보이며 평균 8개월 동안 생존하여 Ki-67이 60% 이상 발현될 때 림프종의 진행 속도가 빠르고 나쁜 예후를 보임을 밝혔다. 또한 다른 연구에서 비호지킨림프종 환자를 대상으로 Ki-67 지수가 나쁜 예후와 관련이 있음을 밝혔는데, 총 141명의 광범위큰B세포림프종 환자에서 Ki-67 지수가 70% 이상일 때 질병의 진행 속도가 빠르고 3년 생존율이 $55.9\% \pm 6\%$ 로 Ki-67 지수가 70%인 군에서의 $75\% \pm 5.6\%$ 에 비해 유의하게 낮았다.¹³ Ki-67 지수는 림프종뿐만 아니라 다양한 악성 종양의 예후 평가에 중요한 역할을 하는데,^{14,15} 위장관에 발생하는 악성 종양 중에서는 위장관기질종양 환자의 예후 평가와 관련하여 다양한 연구 결과가 발표되어 있다. 총 155명의 위장관기질종양 환자를 대상으로 한 국내 연구에서 Ki-67이 5%를 초과하는 환자에서 무병 생존율이 낮았고 및 재발률이 높았다.¹⁶

소장에 원발성으로 발생한 광범위큰B세포림프종에서 Ki-67의 발현이 90%였던 증례는 보고된 바 없으며, 이번 증례는 소장에 원발성으로 발생한 광범위큰B세포림프종이 높은 Ki-67의 발현을 보이며 빠르게 진행하면서 혈변 및 천공과 같은 합병증을 동반한 것으로 생각한다.

원발성 소장 림프종은 아직 명확한 치료 지침이 없는 상태이다.¹⁷ 수술, 약물, 방사선 치료 등 다양한 방법을 고려할 수 있으며 환자의 나이, 임상양상, 조직학적 소견, 병기, 동반 질환들을 고려하여 적절한 치료법을 선택하게 된다.¹⁸ 소장의 광범위큰B세포림프종은 수술적 치료의 역할이 잘 알려져 있으며, 국소 병기 질환일 경우 수술적 절제가 좋은 예후를 보였고, 진행된 병기에서도 출혈, 천공과 같은 합병증의 발생가능성을 낮추기 위해 항암 치료 전 적극적인 종양감축술 시행이 효과적이었다.¹⁹ 항암 화학 요법으로는 광범위큰B세포림프종에서 효과적이라고 알려져 있는 R-CHOP가 권장된다.²⁰

원발성 소장 림프종은 내시경으로 발견하기가 어렵고 초기 증상이 비특이적이기 때문에 진단에 주의를 기울여야 하며, 저자들은 높은 Ki-67 발현을 보이며 빠르게 진행하여 천공으로 나타난 원발성 소장 림프종 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Herrmann R, Panahon AM, Barcos MP, Walsh D, Stutzman L. Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980;46:215-222.
- Shepherd NA, Hall PA, Coates PJ, Levison DA. Primary malignant lymphoma of the colon and rectum. A histopathological and immunohistochemical analysis of 45 cases with clinicopathological correlations. *Histopathology* 1988;12:235-252.
- Andrews CN, John Gill M, Urbanski SJ, Stewart D, Perini R, Beck P. Changing epidemiology and risk factors for gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a North American population: population-based study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1762-1769.
- Dickson BC, Serra S, Chetty R. Primary gastrointestinal tract lymphoma: diagnosis and management of common neoplasms. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:1609-1628.
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-1006.
- Grogan TM, Lippman SM, Spier CM, et al. Independent prognostic significance of a nuclear proliferation antigen in diffuse large cell lymphomas as determined by the monoclonal antibody Ki-67. *Blood* 1988;71:1157-1160.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
- Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961;49:80-89.
- Kim YH, Lee JH, Yang SK, et al. Primary colon lymphoma in Korea: a KASID (Korean Association for the Study of Intestinal Diseases) Study. *Dig Dis Sci* 2005;50:2243-2247.
- Kim TY, Park JH, Kang EJ, et al. A case of low grade B cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of jejunum presenting recurrent lower gastrointestinal bleeding and perforation. *Korean J Med* 2005;68:116-120.
- Oh SH, Kang HS, Kim EO, et al. Jejunal perforation caused by primary jejunal diffuse large B cell lymphoma. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2011;11:205-208.
- Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983;31:13-20.
- Broyde A, Boycov O, Strenov Y, Okon E, Shpilberg O, Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol* 2009;84:338-343.
- Fisher G, Yang ZH, Kudahetti S, et al; Transatlantic Prostate Group. Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort. *Br J Cancer* 2013;108:271-277.
- Hong SM, Kim YS, Moon JS, et al. Prognostic significance of Ki-67 expression in rectal carcinoid tumors. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:82-87.

16. Jeong SY, Park WW, Kim YS, et al. Prognostic significance of Ki-67 expression in patients undergoing surgical resection for gastrointestinal stromal tumor. *Korean J Gastroenterol* 2014; 64:87-92.
17. Beaton C, Davies M, Beynon J. The management of primary small bowel and colon lymphoma--a review. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:555-563.
18. Wang SL, Liao ZX, Liu XF, et al. Primary early-stage intestinal and colonic non-Hodgkin's lymphoma: clinical features, management, and outcome of 37 patients. *World J Gastroenterol* 2005;11:5905-5909.
19. Li B, Shi YK, He XH, et al. Primary non-Hodgkin lymphomas in the small and large intestine: clinicopathological characteristics and management of 40 patients. *Int J Hematol* 2008;87: 375-381.
20. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol* 2011;17:697-707.