

CASE REPORT

## 만성 C형간염 환자에서 간세포암종과 병발한 B세포 비호지킨림프종

이순일, 허내윤, 박승하, 주영돈, 김일환, 박정익<sup>1</sup>, 김지연<sup>2</sup>, 김승호<sup>3</sup>, 심혜경<sup>4</sup>

인제대학교 의과대학 해운대백병원 내과학교실<sup>1</sup>, 외과학교실<sup>2</sup>, 병리학교실<sup>3</sup>, 영상의학교실<sup>4</sup>

### Synchronous Hepatocellular Carcinoma and B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Chronic Hepatitis C Patient

Soon Il Lee, Nae-Yun Heo, Seung Ha Park, Young-Don Joo, Il Hwan Kim, Jeong-Ik Park<sup>1</sup>, Ji Yeon Kim<sup>2</sup>, Seung Ho Kim<sup>3</sup> and Hye Kyung Shim<sup>4</sup>

Departments of Internal Medicine, Surgery<sup>1</sup>, Pathology<sup>2</sup>, Radiology<sup>3</sup>, and Nuclear Medicine<sup>4</sup>, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Hepatitis C virus (HCV) is one of the main viral causes of hepatocellular carcinoma (HCC) and is associated with lymphoproliferative disorder such as non-Hodgkin's lymphoma (NHL). However, there are only few case reports on concomitantly induced NHL and HCC by HCV. Herein, we report a case of synchronous NHL and HCC in a patient with chronic hepatitis C which was unexpectedly diagnosed during liver transplantation surgery. This case suggests that although intrahepatic lymph node enlargements are often considered as reactive or metastatic lymphadenopathy in chronic hepatitis C patients with HCC, NHL should also be considered as a differential diagnosis. (*Korean J Gastroenterol* 2014;64:168-172)

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; Hepatitis C; Non-Hodgkin lymphoma

## 서론

C형간염 바이러스(HCV)는 B형간염 바이러스에 이어 만성 간질환을 유발하고 간세포암종을 발생시키는 주요 간염 바이러스 중 하나이다. 또한, HCV는 간 외 장기들을 침범하여 다양한 질환들을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있는데, 비호지킨림프종도 그 중 하나이다. 하지만 만성 C형간염 환자에서 간세포암종과 비호지킨림프종이 동시성으로 발견되는 경우는 매우 드물다. 저자들은 간세포암종 진단 후 간 이식 수술 중 조직학적 검사에서 복강 내 림프종이 발견된 동시성암 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증례

60세 남자가 3개월 전부터 상복부 불편감이 있어 병원을 방문하였다. 5년 전 만성 C형간염을 진단받았으나 항바이러스 치료는 받지 않았다고 하며, 6개월 전 제2형 당뇨병 진단 후 glimepiride (1 mg/일) 투약 중이었다. 가족력과 사회력은 특이 사항 없었다. 체중 감소, 발열, 야간 발한의 전신 증상은 없었다. 신체활동징후는 혈압 115/70 mmHg, 맥박 74회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7°C였다. 만성 병색을 보였으나, 의식은 명료하였다. 두부와 흉부 진찰에서 이상 소견 없었고, 복부 촉진 시 상복부에 결절형 표면의 간이 1횡지가 촉진되었으나, 복부 전반에 압통이나 반동압통은 없었다. 비장은 촉진되지 않았으며, 이동둔탁음은 없었다. 하지의 오목부종은 없었다. 채골하, 액와 및 서혜림프절은 촉진되지 않았다. 말초혈

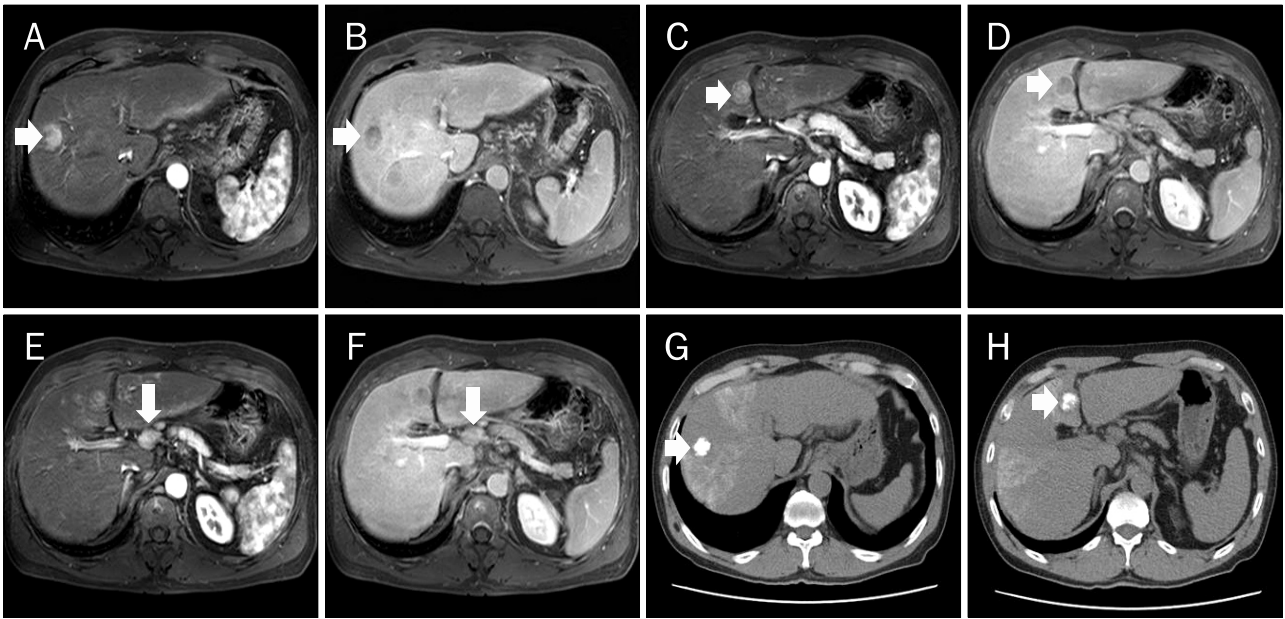
Received January 19, 2014. Revised March 3, 2014. Accepted March 3, 2014.

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

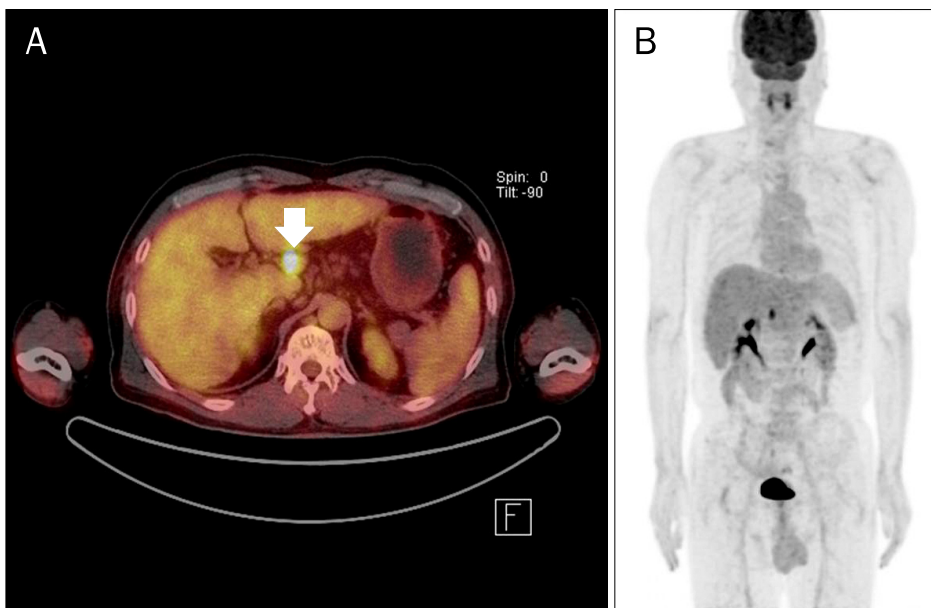
교신저자: 허내윤, 612-030, 부산시 해운대구 해운대로 875, 인제대학교 해운대백병원 내과

Correspondence to: Nae-Yun Heo, Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, 875 Haeundae-ro, Haeundae-gu, Busan 612-030, Korea. Tel: +82-51-797-0658, Fax: +82-51-797-0941, E-mail: nyheo@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.



**Fig. 1.** Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance image shows a 2.3 cm sized hepatic nodule in S8 (white arrows), which is enhanced on arterial phase (A) and washed-out on equilibrium phase (B). Another 2.1 cm sized hepatic nodule in S4 (white arrows) is noted with same enhancement pattern on arterial (C) and equilibrium phase (D). An enlarged lymph node is also seen along the common hepatic artery, and it is enhanced on arterial phase (E) and iso-attenuated on equilibrium phase (F). After the first transarterial chemoembolization, the compact lipiodol uptake by both hepatic nodules is shown in pre-enhanced phase (G, H).



**Fig. 2.** (A) Axial and (B) maximum intensity projection image of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT shows hyper-metabolic activity in the enlarged periportal lymph node (white arrow), the maximum standardized uptake value (SUVmax) of which is 6.8. The SUVmax of the hepatic nodules is 3.45, which is iso-metabolic compared to normal hepatic parenchyma.

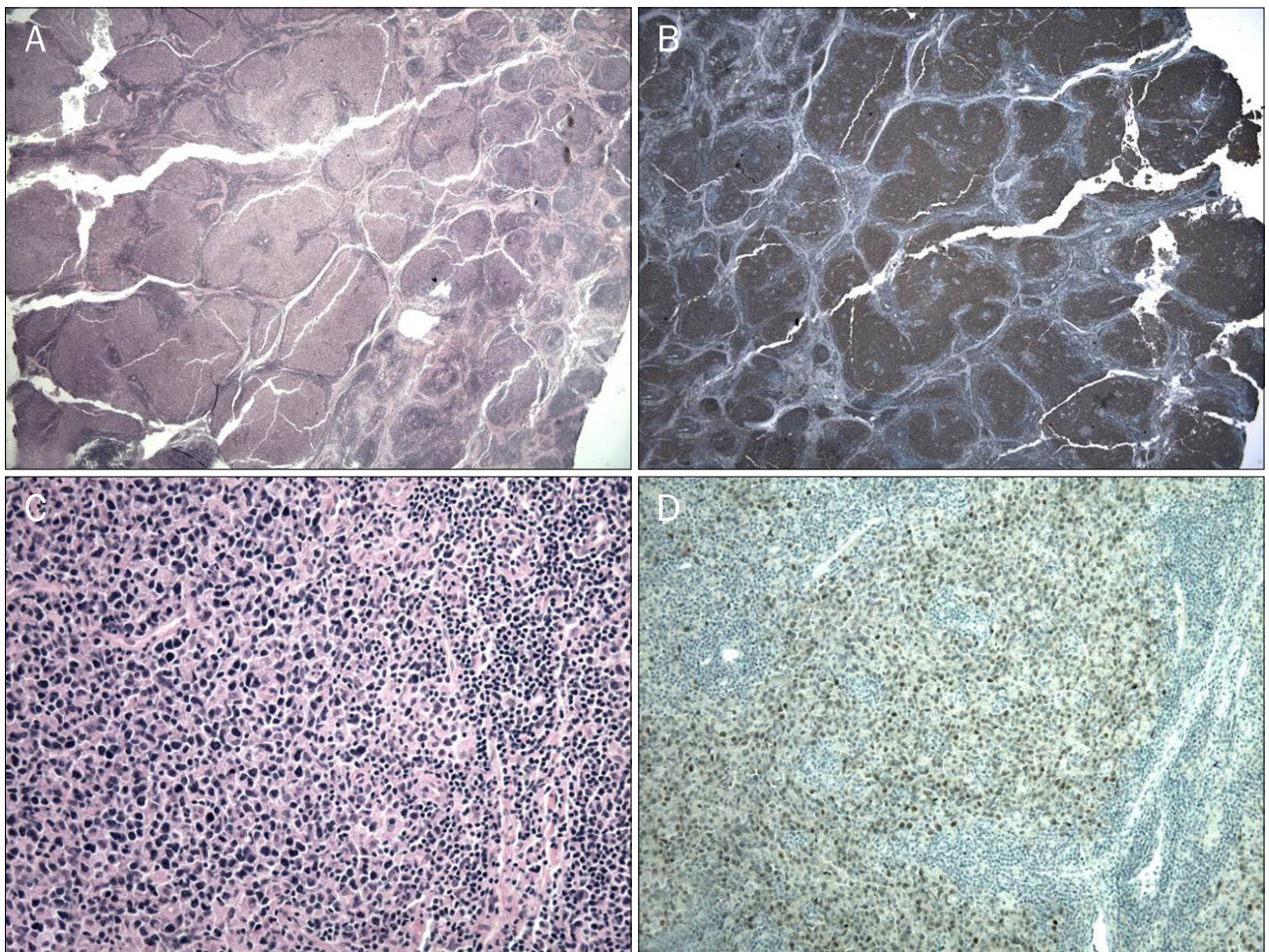
액검사에서 백혈구  $5,820/\text{mm}^3$  (중성구 33.9%, 림프구 57.2%, 단핵구 7.6%), 혈색소 15.8 g/dL, 혈소판  $166,000/\text{mm}^3$ 였다. 일반화학검사에서 AST 123 IU/L, ALT 169 IU/L, ALP 357 IU/L, GGT 122 IU/L 등의 상승 소견을 보였고, LDH 158 IU/L, 총 단백질 8.2/dL, 알부민 3.5/dL, 총 빌리루빈 1.2 mg/dL, 혈액요소질소 9.8 mg/dL, 크레아티닌 0.99 mg/dL,

요산 5.3 mg/dL였다. 전해질 검사에서 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 4.5 mEq/L, 염소 104 mEq/L, 칼슘 8.9 mg/dL였다. 프로트롬빈 시간은 13.4초로 정상이었다. 종양표지자검사에서 AFP는 26 ng/mL (참고치,  $<7$  ng/mL)로 상승되어 있었고, PIVKA II는 37 mAU/mL (참고치,  $<40$  mAU/mL)였다. 바이러스 검사에서 HBsAg(-), anti-HCV(+), HCV RNA는



$1.85 \times 10^6$  IU/mL였으며, HCV 유전자형 검사는 1형으로 확인되었다. 흉부 X선 검사는 정상이었다. 복부 컴퓨터단층촬영과 간 자기공명영상에서 간 표면은 요철이 있었고, 제4구역과 8구역에 각각 약 2 cm 크기의 두 개의 결절이 관찰되었는데, 동맥기에서 조영 증강을 보였고, 지연기에서 씻김 현상을 보여 간세포암종으로 평가하였다. 종간동맥 및 좌위동맥 주위 다발성 림프절 종대가 발견되었고 가장 큰 것은 간문 주변  $2.0 \times 1.5$  cm 크기의 분엽상(lobulating) 림프절이었다(Fig. 1).  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG)를 이용한 양전자방출 단층촬영(PET-CT)에서도 간 제8구역에 최대 표준섭취화계수(maximum standardized uptake value, SUVmax) 3.45의 FDG 섭취 증가를 보였고, 앞서 언급한 간문 주변 림프절은 SUVmax 6.8의 FDG 섭취 증가를 보였다(Fig. 2). 복강 내 림프절 종대는 반응성 증식 혹은 간세포암종의 전이로 평가하였다. 간세포암종에 관한 근치적 치료로 간 이식을 계획하였다. 잠재 간 공여자의 사정으로 공여자 검사가 지연됨에 따라 종양

의 진행을 막기 위해 간동맥 화학색전술(transarterial chemo-embolization, TACE)을 시행하였고, 앞서 언급한 두 개의 간 결절에 리피오돌이 치밀하게 섭취되었다(Fig. 1). TACE 5개월 뒤 측정된 AFP는 12.7 ng/mL로 감소되었다. TACE 23일 후 생체 간 이식을 위해 개복하였고, 먼저 간문 주변부 림프절을 절제하여 냉동절편 검사를 시행하였다. 림프절을 저배율로 관찰하였을 때, 림프절 전체가 소포(follicle)와 같은 작은 결절 모양으로 보였고 각각의 결절은 종양성 림프구로 형성되어 있었다. 고배율에서 종양성 림프구는 중심모세포(centroblast)를 닮은 큰 세포였고 결절 내에서 미만성으로 성장하고 있었다. 이후 시행한 면역조직화학검사서 종양세포는 CD20(+), Bcl-6(+), CD10(+), Bcl-2(-), CD3(-)의 면역표현형을 보여 환자는 소포림프종(follicular lymphoma) 3B 등급으로 진단되었다(Fig. 3). 간 이식은 수술 중 간문 림프절의 냉동절편에서 악성 림프종이 확인되어 중단되었다. TACE 후 리피오돌이 섭취된 간내 병변은 수술 전 간세포암종의 임상 진단기준에 부합하였기에



**Fig. 3.** Low-power photomicrograph of the periportal lymph node reveals characteristic nodular growth pattern in H&E (A;  $\times 20$ ) and CD20 immunohistochemical stain (B;  $\times 20$ ). At high-power microscopic view, each follicle is comprised predominantly of large cells resembling centroblasts (C; H&E,  $\times 400$ ). The neoplastic lymphocytes are positive for Bcl-6, which is expressed in germinal center cells (D;  $\times 200$ ).

추가로 수술 생검을 시행하지 않았다. 비호지킨림프종의 병기는 Ann Arbor stage I-A로 평가하였고, R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) 복합 항암화학요법을 시행하였으며, 2차 항암요법 후 림프종은 완전 관해를 얻었다. 항암요법 중 급성 신부전이 발생하여 일시적인 혈액 투석을 받았으나, 만성 C형간염의 급성 악화는 없었다. 항암요법 중 AST, ALT의 최대치는 각각 76 IU/L, 77 IU/L였다. 이후 잔존 간세포암종에 관해 TACE 1회와 고주파절제 (radiofrequency ablation) 1회를 시행하였다. 환자는 간세포암종과 비호지킨림프종 진단 후 20개월까지 생존이 확인되었고, 이후 추적 중단되었다.

## 고 찰

비호지킨림프종의 역학에 관한 메타-연구에 따르면 HCV

감염군이 대조군에 비해 비호지킨림프종 발생 위험이 2-3배 증가하는 것으로 나타나 두 질환 사이에 연관성이 있는 것으로 보인다. HCV의 비호지킨림프종 발병 기전은 만성적인 항원 자극, HCV-E2 단백질과 B 림프구 표면의 CD81 수용체의 높은 친화성 및 HCV의 B 림프구 내로 직접 감염 등에 의한 B 림프구의 증식 및 돌연변이 발생과 관련이 있을 것으로 추측하고 있다.<sup>1</sup>

전세계적으로 만성 C형간염 환자에서 간세포암종과 비호지킨림프종이 동시에 진단된 예는 매우 드물다. 문헌 검색에서 8예가 확인되었는데, 특이한 사항은 대부분 광범위큰B세포림프종과 같은 공격형(aggressive) 림프종이었고, 림프절 외 침범형(extra-nodal type)이었다. 반면 이번 증례와 같이 림프절에 국한된 지연형(indolent) 림프종인 소포림프종으로 진단된 예는 한 건도 없었다(Table 1).<sup>2-9</sup>

HCV가 종양유발 바이러스로서 간세포암종과 비호지킨림

**Table 1.** Clinical Characteristics of Reported Cases on Concomitant Hepatocellular Carcinoma and Non-Hodgkin's Lymphoma in Chronic Hepatitis C Patient in the Literature

First author, published year	Age (yr)/sex	Characteristic of HCC	Characteristic of NHL	Survival
Ono T, 1995 <sup>2</sup>	59/F	Single, size: 3.5 cm Moderately differentiated Treatment: TACE	Location: spleen Pathology: DLBL	11 Months
Suriawinata A, 2000 <sup>3</sup>	55/M	Two, size: 1.8 and 0.6 cm Well differentiated Treatment: liver transplantation	Location: retrocaval lymph node Pathology: DLBL	> 15 Months
Shapira MY, 2001 <sup>4</sup>	70/M	Two, size: 3.0 and 4.9 cm Angiographic diagnosis	Location: stomach Pathology: DLBL	Not described
Himoto T, 2006 <sup>5</sup>	63/M	Single, size: 4 cm Moderately differentiated Treatment: PEIT and RFA	Location: spleen Pathology: DLBL	Not described
Ohtsubo K, 2006 <sup>6</sup>	66/M	Two, size: 1.5 and 1.2 cm Moderately differentiated Treatment: RFA	Location: liver Pathology: DLBL	Not described
Lin A, 2008 <sup>7,a</sup>	70/M	Multiple, size: not mentioned Necrotic tumor tissue with few HCC cells	Location: lymph node (location was not mentioned) Pathology: DLBL	Not described
Utsunomiya T, 2009 <sup>8</sup>	70/F	Single, size: 3 cm Well to moderately differentiated Treatment: partial hepatectomy	Treatment: R-CHOP chemotherapy Location: in non-tumorous liver tissue Pathology: DLBL	4 Months
Becker DJ, 2010 <sup>9</sup>	68/M	Single, size: 2.3 cm Histologic diagnosis Differentiation was not described Treatment: RFA	Location: liver, bone marrow Pathology: SLL/CLL	Not described
Present case	60/M	Two, 2 cm, respectively Radiologic diagnosis Treatment: TACE and RFA	Location: intra-abdominal node Pathology: follicular lymphoma Treatment: R-CVP	>20 Months

DLBL, diffuse large B cell lymphoma; SLL/CLL, small lymphocyte lymphoma/chronic lymphocytic leukemia; HCC, hepatocellular carcinoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; RFA, radiofrequency ablation; PEIT, percutaneous ethanol injection therapy.

CHOP chemotherapy indicates the regimen includes cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone.

R-CHOP chemotherapy indicates the regimen includes rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone.

R-CVP chemotherapy indicates the regimen includes rituximab, cyclophosphamide, vincristine and prednisone.

<sup>a</sup>The second case of Lin et al. was excluded in this table because the term of diagnosis of both cancer was more than 1 year.

프종을 유발하는 공통된 경로가 있는지는 확실하지 않으나, Ishikawa 등<sup>10</sup>에 따르면 HCV 중심 유전자를 삽입한 형질전환 생쥐 다섯 마리 중 네 마리에서 악성 림프종이 발생하였고, 한 마리에서는 간세포선종(hepatocellular adenoma)이 발생하였다. 이 연구 결과는 HCV 중심 단백질이 간세포암종과 비호지킨림프종 발생에 동시에 관여할 가능성을 시사한다.

이번 증례와 같이 만성 C형간염 환자에서 간세포암종 진단 시 간문 주위 림프절이 커진 경우 치료에 혼란을 초래할 수 있다. 만성 C형간염 시 복강 내 림프절의 반응성 증식이 흔히 일어난다. 또한, 간세포암종이 진행할 경우 주변 림프절을 침범할 수 있다. 따라서 간세포암종이 발병한 만성 C형간염 환자가 복강 내 림프절 종대를 동반할 경우에는 반응성 증식 또는 림프절 전이로 평가하여 림프절 질환에 관한 조직학적 진단 없이 간세포암종 치료에 집중하게 될 가능성이 있다. 이번 증례에서도 간 이식을 위한 개복술 이전에는 체중 감소, 발열, 야간 발한 등 비호지킨림프종을 시사하는 전신 증상이 없었고, LDH 상승, 고칼슘혈증, 고요산혈증은 동반되지 않았으며,  $\beta 2$  microglobulin 및 혈청면역전기영동검사는 시행하지 않아 혈액검사로도 비호지킨림프종을 예측하지 못하였다. 따라서 수술을 받지 않고 간세포암종만 국소 치료를 유지하였을 경우, 비호지킨림프종이 더 진행된 상태에서 진단되었을 위험이 있었다. 따라서, 이번 증례와 같이 PET에서 FDG 섭취가 높은 복강 내 림프절이 있을 경우 간세포암종의 전이뿐 아니라 림프종이나 다른 원발암의 전이를 확인하기 위해 조직학적 진단이 필요할 것으로 보인다.

문헌고찰에서 확인된 만성 C형간염에서 간세포암종과 비호지킨림프종이 동시에 진단된 증례를 살펴 보면, 간세포암종은 한 개 혹은 두 개였고, 크기는 모두 5 cm 미만으로 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B 이하의 병기를 보였다. 따라서 비교적 낮은 병기의 간세포암종에서 림프절 종대가 있을 경우에는 반응성 증식, 간세포암종의 림프절 전이 외 비호지킨림프종을 감별진단에 포함시켜야 할 것이다.

만성 C형간염 환자는 간세포암종에 관한 정기적인 감시 검사를 받으므로 간세포암종은 조기에 진단될 가능성이 높으나, 비호지킨림프종은 갑작스럽게 진행하거나 진단이 지연될 가능성이 높다. 따라서 환자의 예후는 간세포암종보다 비호지킨림프종의 예후에 따를 것으로 추측된다. Utsunomiya 등<sup>8</sup>의 보고에 따르면, 3 cm 크기의 BCLC 병기 A의 간세포암종을 간 절제한 후 4개월 뒤에 복강 내에 파종된 림프종이 발견되어 5개월 만에 사망하였고, 이전 병리 리뷰에서 절제 간의 비종양 조직(non-tumor tissue)에서 비전형적인 림프구들로 구성된 림프소절이 확인되었다. 따라서 임상적으로 간세포암종 진단 시 비호지킨림프종을 진단하지 못해 추가적인 항암화학

요법이 시행되지 않아 예후가 불량하였다. 반면 이번 예를 포함하여 간세포암종과 비호지킨 림프종이 동시에 진단된 후 간세포암종에 관해 효과적인 국소치료 후 비호지킨림프종을 항암화학요법으로 효과적으로 치료할 경우 장기 생존을 기대할 수 있을 것으로 보인다.<sup>2,3</sup>

만성 C형간염 환자는 간세포암종 뿐 아니라, 간 외 질환으로 비호지킨림프종의 발생 위험이 일반인에 비해 높다. 간세포암종과 비호지킨림프종은 서로 다른 치료가 적용되기 때문에 간세포암종으로 진단된 만성 C형간염 환자에서 복강 내 림프절 종대가 있을 경우에는 비호지킨림프종을 감별진단에 포함시켜 적극적인 진단을 위해 힘써야 할 것이다.

## REFERENCES

- Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood* 2011;117:1792-1798.
- Ono T, Komatsu M, Masamune O. Primary lymphoma of the spleen with hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 1995;34:261-264.
- Suriawinata A, Ye MQ, Emre S, Strauchen J, Thung SN. Hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin lymphoma in a patient with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1532-1534.
- Shapira MY, Muszkat M, Braunstein I, Gotsman I. Co-occurrence of hepatocellular carcinoma and lymphoma in patients with hepatitis C virus cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:368-369.
- Himoto T, Miyauchi Y, Nomura K, et al. Coexistence of splenic non-Hodgkin's lymphoma with hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2006;51:70-76.
- Ohtsubo K, Oku E, Imamura R, et al. Simultaneous hepatic relapse of non-Hodgkin's lymphoma and hepatocellular carcinoma in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Acta Haematol* 2006;116:266-271.
- Lin A, Kadam JS, Bodenheimer HC, Leonard J, Joyce MA, Lake-Bakaar G. Concomitant diffuse large B-cell lymphoma and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus liver disease: a study of two cases. *J Med Virol* 2008;80:1350-1353.
- Utsunomiya T, Okamoto M, Tsujita E, et al. Hepatocellular carcinoma infiltrated with non-Hodgkin's lymphoma: report of a case. *Surg Today* 2009;39:1010-1012.
- Becker DJ, Sevilla DW, O'Connor O. Concurrent and apposed hepatocellular carcinoma and small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia in a patient with hepatitis C virus. *Acta Haematol* 2010;123:77-80.
- Ishikawa T, Shibuya K, Yasui K, Mitamura K, Ueda S. Expression of hepatitis C virus core protein associated with malignant lymphoma in transgenic mice. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2003;26:115-124.