

고립성 폐결절로 발현한 파종성 림프절 외 변연부 B - 세포 림프종 1예

울산대학교병원 내과, ¹흉부외과, ²병리과, ³진단검사의학과

조준현, 정종필¹, 차희정², 박창률¹, 김성률³, 김 혁, 박진우, 우순주, 엄은아, 이기영, 제갈양진

A Case Report of Disseminated Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma of MALT Manifested by Solitary Pulmonary Nodule

Joon Hyun Cho, M.D., Jong Pil Jung, M.D.¹, Hee Jeong Cha, M.D.², Chang Ryul Park, M.D.¹, Sung Ryul Kim, M.D.³, Hawk Kim, M.D., Jin Woo Park, M.D., Soon Joo Woo, M.D., Eun A Eum, M.D., Ki Young Lee, M.D., Yang Jin Jegal, M.D.

Department of Internal Medicine, ¹Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,

²Department of Pathology and ³Department of Laboratory Medicine, Ulsan University Hospital, Korea.

Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) is usually indolent. Although it was reported recently that about 20-30% cases of MALT lymphoma presented with a disseminated disease at diagnosis, it was described as a disease localized at diagnosis and remaining stable for a prolonged period. However, only a few cases of MALT lymphoma involved the lung and gastrointestinal tract all at once.

We report a case of a 73-year-old man with disseminated MALT lymphoma. He presented with non-productive cough, initial chest radiograph showed a nodule in the right lower lobe.

The diagnosis of stage IV MALT lymphoma was made by CT scan, video-assisted thoracoscopic excisional biopsy, gastrofiberscopic biopsy and bone marrow biopsy. The lymphoma involved the lung, stomach and bone marrow at the time of diagnosis. Because he refused chemotherapy, he discharged after *Helicobacter pylori* eradication without chemotherapy. Regular follow-up examination did not show any evidence of disease progression over 22 months.

(*Tuberc Respir Dis* 2006; 61: 171-177)

Key words: Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT, Disseminated, Solitary pulmonary nodule.

서 론

MALT림프종(extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT)은 드문 질환이기는 하지만 림프절 외 림프종의 가장 흔한 형태이다. 이 림프종은 위장관에서 가장 흔히 발생하는데, 그 중 50-60%가 위에서 발생하고, 위 장관 이외에 결막, 침샘, 피부, 갑상선, 폐, 신장, 방광, 유방, 간 등 신체의 거의 모든 장기에 발생할 수 있다^{1,2}. 임상적으로 MALT림프종은 진단 당시에는 국소적인 병변이 많고 예후도 좋은 것이 일반적이는데, 최근 약 20-30%의 환자가 진단 당시에도 다발성 장기침범 혹은 파종성 병변이 있다는 보고도 있다^{3,4}. 그러나 파종성 병변인 경우를 포함하

더라도 폐와 위장관을 동시에 침범하는 경우는 드물어 소수의 증례만이 보고되고 있고⁵⁻⁷, 자세한 임상경과도 잘 알려져 있지 않다.

저자들은 흉부 단순촬영에서 고립성 폐결절이 발견된 73세 남자 환자에서 위와 폐를 동시에 침범한 파종성 MALT림프종을 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박 ○ 문, 남자, 72세

주 소: 기침 및 객담

현병력: 내원 1년 전부터 경도의 호흡곤란 및 간헐적으로 피곤한 증상이 있어 지역 중소 병원에 3~4차례 입원하였으며 내원 약 2개월 전부터는 기침 및 비화농성 객담이 동반되어 내원하였다.

과거력: 내원 4년 전 황달로 입원하여 간흡충증과 알코올성 간염을 진단 받았다.

가족력: 특이 사항 없었다.

사회력: 60갑년의 흡연자였고, 음주력은 소주1-2

Address for correspondence : Yangjin Jegal, M.D.

Department of Internal Medicine,

Ulsan University Hospital, 290-3 Jeonha-dong,

Dong-gu, Ulsan 682-714, Korea.

Phone : 052-250-8827 Fax : 052-251-8235

E-mail : yjjegal@uuh.ulsan.kr

Received : Apr. 18. 2006

Accepted : Jun. 23. 2006

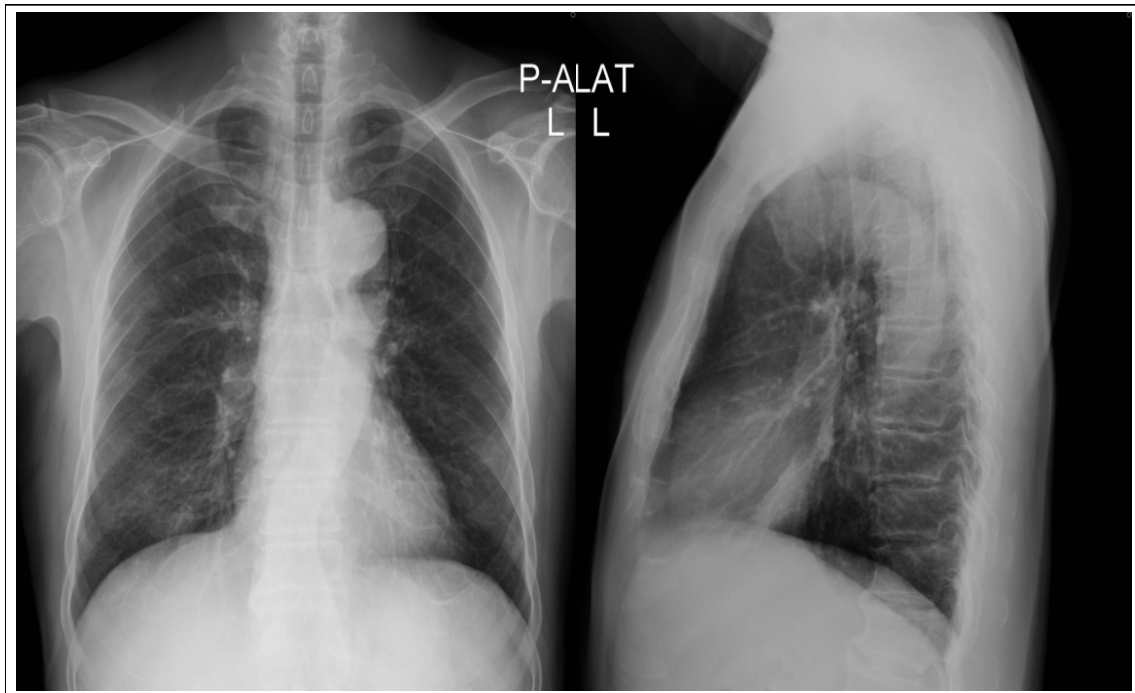


Figure 1. Chest radiograph shows a nodule in the right lower lobe

병석 일주일에 3번 정도 음주하였다.

직업력: 농부

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.5℃이었고, 전신상태는 비교적 양호하였다. 결막 및 공막에 빈혈이나 황달의 소견은 없었으며, 경부 림프절은 축

지되지 않았다. 흉부 청진상 악설음이나 천명음은 들리지 않았으며, 심음은 정상이었다. 복부와 사지 진찰시 장기 비대 소견이나 발진, 자반, 곤봉 수지 소견 등은 없었으며, 신경학적 검사상 특이 소견 없었다. 안과 검진에서도 이상소견은 보이지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 5,500/mm³

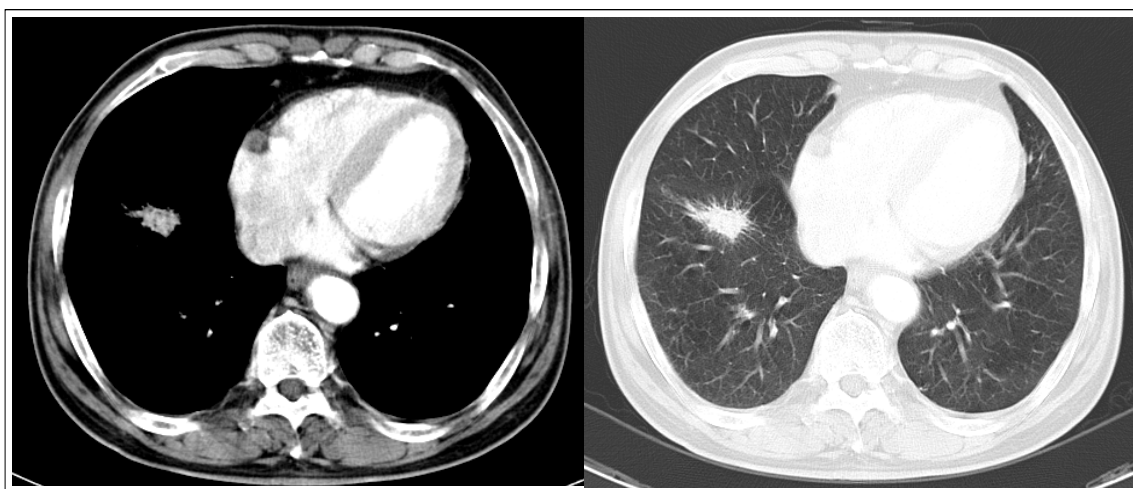


Figure 2. Chest CT scan shows a 3.3 × 1.7cm sized nodule with spiculated margin in anterior basal segment of right lower lobe.



Figure 3. Gastrofibroscopy shows 2.0 and 1.5cm sized elevated, central depressed lesions with mucosal irregularity on the great curvature and lesser curvature of the lower body.

(호중구 52.5%, 림프구 35.5%, 단핵구 6.9%, 호산구 2.3%), 혈색소 13.7 g/dL, 혈구 용적 38.1%, 혈소판 $163,000/\text{mm}^3$ 이었고, 말초혈액도말검사는 정상이었다. 생화학검사에서는 총단백 7.3 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 총빌리루빈 0.7 mg/dL, AST 41 IU/L, ALT 24 IU/L, LDH 403 IU/L, 혈액요소질소 30.1 mg/dL, 크레아티닌 1.25 mg/dL이었다. 객담세포진에서 악성세포는 발견되지 않았다. 폐활량검사에서 노력성 폐활량(FVC)은 2.78L(예측 정상치의 81%), 1초간 노력성 호기량(FEV1)은 1.51L(예측 정상치의 65%)이고,

FEV1/FVC 은 54%로 경증의 폐쇄성 환기장애 소견을 보였다.

방사선 소견: 흉부 단순촬영상 우하엽에 약 3cm크기의 종괴가 관찰되었다(Figure 1). 흉부 전산화단층촬영에서는 우하엽의 앞바닥구역(anterior basal segment)에 3.3×1.7 cm크기의 침상형의 경계를 가지는 불규칙한 모양의 종괴가 관찰되었으며 내부에 공기-기관지음영이 일부 동반되었다. 양측 폐는 미만성의 중심 세엽 폐기종 소견을 보였으며 폐문 및 중격동 림프절 종대는 없었다(Figure 2). 복부, 골반 및

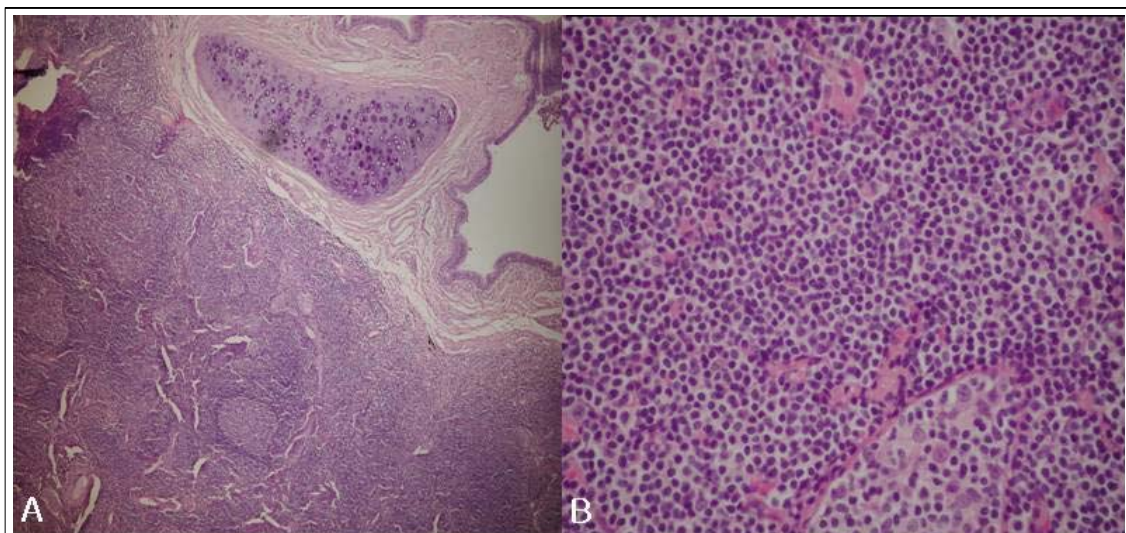


Figure 4. Pathologic findings of the lung nodule (A) The neoplastic lymphoid cells efface pulmonary architecture (H&E $\times 40$). (B) The extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT consists of centrocyte like cells, monocytoid cells and lymphoepithelial lesion (H&E $\times 100$).

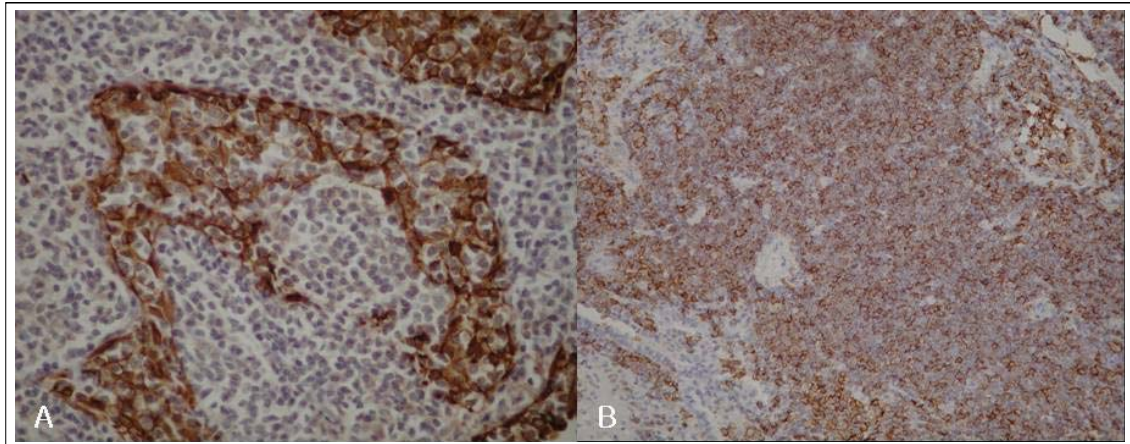


Figure 5. Immunohistochemical stain of the lung nodule (A) The CK7 stain reveals lymphoepithelial lesion (x 100). (B) The stain for CD20 shows strong positive reaction in tumor cells (x 100).

경부 전산화단층촬영에서는 특이소견 없었다.

기관지내시경 및 위내시경 소견: 기관지내시경에서 기관지내 병변은 없었고, 위내시경상 하부 체부의 대만과 소만부에 각각 2.0cm, 1.5cm 크기의 얇은 지도상의 미란을 동반한 약간 융기된 병변이 관찰되어 (Figure 3) 조직검사를 시행하였다. 같이 시행한 CLO 검사는 음성이었다.

수술소견: 흉강경(VATS)으로 우하엽의 췌기절제술(wedge resection)을 시행하였으며, 흉막유착이나 비정상 흉수는 관찰되지 않았다.

조직소견: 폐생검 조직의 저배율 광학현미경 소견

은 종양세포들이 폐 간질에 광범위하게 침윤되어 폐포 구조를 파괴하고 있었다(Figure 4A). 고배율에서는 종양세포들이 성숙한 소림프구보다 4~5배 크며 핵에 균열이 있는 세포와 없는 세포가 섞여있었고, 종양세포가 점막의 상피 세포로 침윤하는 림프상피병터(lymphoepithelial lesion)가 관찰되었다(Figure 4B). 종양세포는 B-세포 표지자인 CD20, CD79a 면역조직화학 염색에서 세포막에 강양성 반응을 보였고, T 세포 표지자인 CD3에 음성반응을 보였으며, 상피세포 표지자인 CK7 염색에서 보다 저명하게 림프상피병터를 보여주었다(Figure 5). 종양세포는 CD5와

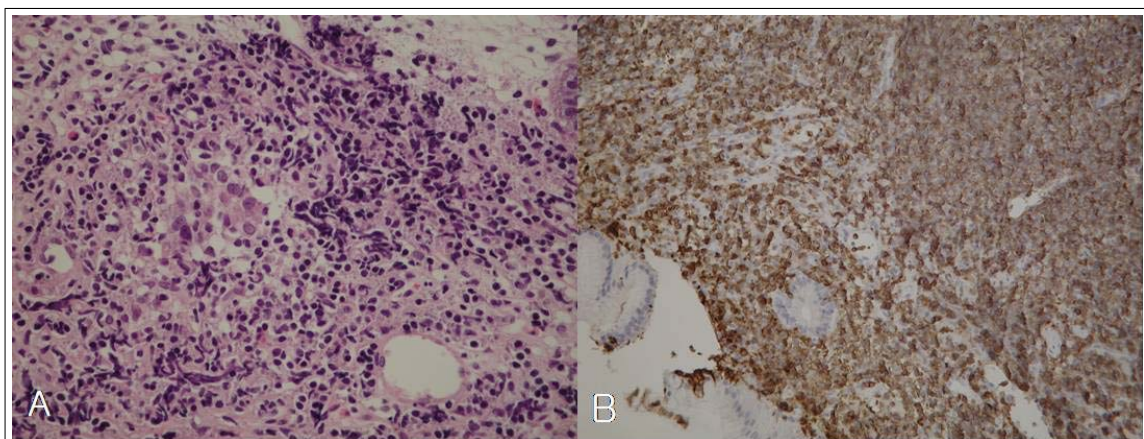


Figure 6. Pathologic findings of gastric mucosa. (A) It shows small to medium sized lymphocytes and lymphoepithelial lesion (H&E x 100). (B) Immunohistochemical stain for C79a shows positive reaction in tumor cells (x 100).

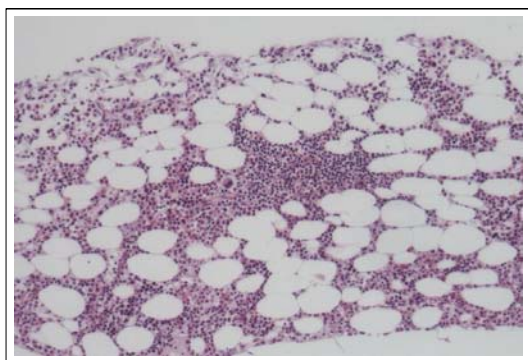


Figure 7. A tiny nodular mass is seen at the section of bone marrow biopsy with H&E stain (x 100).

cyclinD1에도 음성반응을 보여 광학 현미경조직 소견과 면역조직화학염색 결과를 종합하여 MALT림프종으로 진단하였다. 위에서 시행한 생검의 조직학적 소견도 폐에서 보여준 소견과 동일한 MALT 림프종이었다(Figure 6).

골수소견: 조혈세포들이 풍부한 정세포성 골수소견을 보이고, 세포성 구역에서 작은 림프구 밀집지역이 관찰되었다(Figure 7). 림프구 밀집지역의 림프구들은 CD20, CD79a에 대한 면역조직화학 염색에서 양성반응을 보여(Figure 8), 조직소견에서 관찰되었던 림프종과 동일한 종양세포들의 골수전이로 진단하였다. 세포유전학 검사에서 비정상 클론은 관찰되지 않았다.

경과: 환자는 위, 폐, 골수를 침범한 파종성 MALT림프종으로 진단되었으나 항암화학요법을 거부하여 *Helicobacter pylori* 제균 후 퇴원하였다. 6개

월 후 다시 시행한 위내시경에서 병변은 호전되었고 흰색 반흔이 남아있었으나 조직검사에서는 여전히 MALT림프종이 남아있었다. 현재 22개월동안 외래에서 추적관찰 중이나 별다른 증상이나 악화의 증거는 없이 비교적 건강하게 지내고 있으며, 경과 관찰을 위해 시행한 흉부 전산화단층촬영에서도 재발의 증거는 없었다.

고 찰

림프절 외 변연부 B-세포 림프종은 1983년 Isaacson과 Wright 에 의하여 처음으로 MALT림프종이란 용어로 기술되었다⁸. 이후 종양 세포의 면역학적, 분자생물학적 소견에 따라 1994년 REAL분류에서는 ‘Marginal zone B-cell lymphoma, extranodal (MALT) type’으로 명명되었고⁹, 2001년 발표된 림프구성 종양의 WHO 분류에서는 ‘extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT’로 분류되었다.

임상적으로 MALT림프종은 매우 천천히 진행되는 병으로 약 30% 이상에서 다발성 장기침범을 보고하는 것도 있지만⁴, 진단 당시에는 국소적인 병변이 대부분이며, 상당기간 동안 이러한 국소적 병변으로 남아있는 것이 일반적인 견해이다. 특히 위장관의 MALT림프종은 다른 장기가 원발 병소일 때보다 파종성 병변인 경우가 드물며⁴, 그 중에서도 폐와 위장관을 동시에 침범하는 MALT림프종은 몇 개의 증례 보고만 있을 뿐이다. 우리나라에서는 문 등이

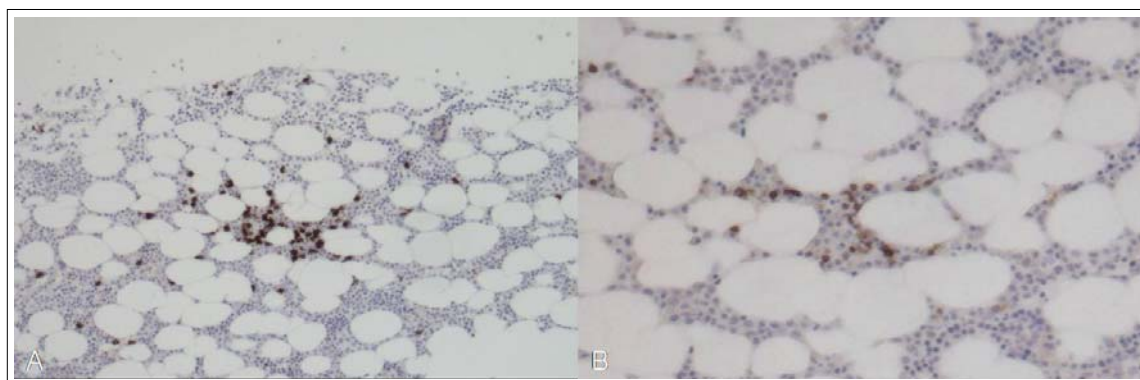


Figure 8. Immunohistochemical stain of the bone marrow for CD20(A) & CD79a(B) shows strong positive reaction in tumor cells (x 100).

BALT(bronchus-associated lymphoid tissue)림프종에 병발한 식도의 MALT림프종을 보고하였고⁶, 배 등이 기관과 대장에 발생한 MALT 림프종을 보고하였다⁷. Graziadei 등은 폐, 위, 혀, 편도와 골수를 침범한 36세 여자 환자의 증례를 보고하면서 3년전에 찍은 흉부 전산화단층촬영에서 폐병변이 있어 폐의 MALT림프종이 다발성 점막과 골수를 침범했을 것으로 결론지었다⁵. 본 증례의 경우 비특이적인 호흡기 증상으로 내원하여 폐병변이 먼저 발견되었으나 폐병변이 원발병소인지, 위병변이 원발병소인지, 또는 동시에 발생하였는지는 불분명한 것으로 생각된다.

본 증례의 경우 진단 당시부터 위, 폐 그리고 골수를 침범한 파종성 질환이었는데, Raderer 등은 2년 동안 위의 MALT림프종으로 진단된 24명 중 2명이 다른 장기를 침범한 반면 나머지 11명의 위장관 외 MALT림프종에서는 반수 이상(6명)이 다발성 장기 침범을 하여 위장관 외의 MALT림프종이 파종성 질환이 더 흔함을 보고하였다³. 우리나라의 보고에서도 김 등의 보고에 따르면 위의 MALT림프종 57례 중 I기와 II기가 56명이었고, III기는 없었으며, IV기는 한명(1.8%)10으로 대부분 국소적인 질환이었던 것에 반하여 오 등은 위 이외의 장기에 발생한 MALT림프종 50명 중 9명이 IV기라고 보고하였다¹¹. 그러나 MALT림프종의 경우 파종성 질환이라 하더라도 국소적 질환에 비하여 장기적 예후나 치료의 반응 정도가 나쁘지 않다⁴. 본 증례의 경우도 파종성 질환이기는 하나 진단 후 약 22개월 동안 악화의 증거는 없었다.

MALT림프종의 형태학적 특징은 정상적인 파이어판(Payer's patch)의 펌프조직을 닮아 소림프구, marginal zone/monocytoid B세포들이 있으며, 형질세포 그리고 드물지만 여포아세포(centroblast)와 면역아세포(immuno-blast)가 침윤된다. 병변에는 반응성 림프 여포가 있으며, 종양세포가 상피조직에서 상피를 침윤하여 소위 림프상피병터를 만든다. 표면항원으로는 B 세포 표지자인 CD19, CD20, CD22, CD79가 양성이며 보체 수용체인 CD21, CD35도 양성이다. 그러나 CD5, CD10, CD23은 대개 음성인데⁸ 본 증례에서도 종양세포들은 CD20, CD79a에 양성반응을 보

였으며 CD3에는 음성이었다.

치료에 있어서는 위에서 발생한 MALT 림프종의 경우에는 많은 수에서 *H. pylori*에 대한 반응성 B세포의 증식이 보이므로 국소적 병변의 초기 치료로 *H. pylori*의 제균을 시도하는데 장기 예후는 아직 명확하지 않으나 림프선 전이가 없는 위의 저등급 악성도 MALT 림프종의 60-92%에서 반응을 보이고¹², 직장이나 소장의 MALT 림프종의 경우에도 제균에 반응하기도 한다. I, II기의 국소 병변이면서 제균치료를 듣지 않거나 *H. pylori*가 음성인 경우에는 단독약제를 이용한 항암치료나 방사선치료 혹은 수술을 하면 5년 생존율이 90%를 상회한다^{13,14}. 본 증례는 파종성 병변이므로 항암치료를 하여야 하며 *H. pylori*를 제균하는 것은 적응증이 되지 않으나 환자가 항암치료를 거부하여 *H. pylori* 제균을 시도해 보았다. 위장관 이외 장기에서의 국소질환인 경우에는 수술이 가장 효과적인 치료이며, 국소제발을 막기 위해 방사선치료를 하기도하며 알킬화 약물(Alkylating agent)이나 fludarabine 을 이용한 약물치료에 대한 반응도 좋다^{10,11,15}.

진행된 질병인 경우 약물치료를 하지만, 저등급 악성도 비호치킨림프종은 자연경과가 길고 증상이 별로 없으므로 추적관찰을 하는 것도 한가지 방법이다. 이 방법의 장점으로는 치료하지 않는 기간이 길어 종양세포가 약에 노출되지 않아 내성이 생길 확률이 줄뿐 아니라 Horning 등의 보고에 따르면 23%의 환자에서 1년 이상 지속되는 자연 관해를 보이기도 하므로 이런 군의 환자에서는 치료가 불필요할 수도 있다¹⁶. 본 증례의 경우에도 치료를 하지 않고 20 개월 이상 추적관찰 중이나 악화되지 않고 있다.

요 약

MALT림프종은 질병의 진행이 느리고, 진단 당시 국소적인 병변이 대부분이며, 폐와 위장관을 동시에 침범하는 경우는 매우 드물다. 저자들은 흉부 단층촬영에서 고립성 폐결절이 발견된 73세 남자 환자에서 위, 폐, 골수를 침범한 파종성 MALT림프종 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Zucca E, Roggero E, Berton F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas: part 1. gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:727-37.
2. Isaacson P, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984;53:2515-24.
3. Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, Österreicher C, Valencak J, Penz M, et al. Importance of extensive staging in patients with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma. *Br J Cancer* 2000;83:454-7.
4. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000;95:802-6.
5. Graziadei G, Pruneri G, Carboni N, Luminari S, la Targia M, Neri A, et al. Low-grade MALT lymphoma involving multiple mucosal sites and bone marrow. *Ann Hematol* 1998;76:81-3.
6. Moon CM, Kim HM, Choi JW, Seo JH, Won SY, Lee CG, et al. A case of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in the esophagus accompanied by bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma. *Korean J Gastrointest Endosc* 2003;27:137-42.
7. Bae JY, Na HS, Choi JS, Choi JH, Park SG, Jang AS, et al. A case of primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the trachea and colon. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:193-7.
8. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
9. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
10. Kim JH, Kim WS, Ko YH, Song SY, Oh SY, Kim KH, et al. Clinical investigation of gastric MALT lymphoma. *Korean J Med* 2001;61:417-23.
11. Oh SY, Kim WS, Kim JH, Song SY, Kim KH, Nam EM, et al. Extra-gastric MALT lymphoma: analysis of 50 cases. *Korean J Med* 2000;59:261-7.
12. Jee SR, Seol SY. Low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of stomach. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:312-20.
13. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1258-64.
14. Hitchcock S, Ng AK, Fisher DC, Silver B, Bernardo MP, Dorfman DM, et al. Treatment outcome of mucosa-associated lymphoid tissue/marginal zone non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1058-66.
15. Zinzani PL, Stefoni V, Musuraca G, Tani M, Alinari L, Gabriele A, et al. Fludarabine-containing chemotherapy as frontline treatment of nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer* 2004;100:2190-4.
16. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984;311:1471-5.