

근'의 원발성 MALT 림프종 1예

¹대구파티마병원 내과, 창원파티마병원 ²내과, ³해부병리과, ⁴외과

김새롬¹ · 강병준¹ · 엄성우¹ · 김대영¹ · 주연호² · 장성훈² · 이재화³ · 이윤복⁴

A Case of Primary Hepatic B-cell Lymphoma of Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT)-Type

Sae Rom Kim, M.D.¹, Byung Jun Kang, M.D.¹, Sung Woo Eum, M.D.¹, Dae Young Kim, M.D.¹, Yeon-Ho Joo, M.D.², Seong Hoon Chang, M.D.², Jae Hwa Lee, M.D.³ and Yun Bok Lee, M.D.⁴

¹Department of Internal Medicine, Fatima Hospital, Daegu, Departments of ²Internal Medicine,

³Pathology, ⁴General Surgery, Fatima Hospital, Changwon, Korea

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is a low grade B cell lymphoma that occurs in numerous sites including the stomach, ocular adnexa, thyroid, lung and breast; however, primary hepatic lymphoma is extremely rare. Only about 20 cases have been reported world wide. We recently experienced a case of primary hepatic B-cell lymphoma of the MALT type in a 63-year old female patient. She presented with abdominal pain. The CT, ultrasonogram and PET-CT showed a hepatic nodular mass. A biopsy specimen of the liver revealed MALT lymphoma. There was no evidence of the lymphoma in the extrahepatic lesion. She received segmentectomy of liver and was then treated with CVP (cyclophosphamide, vincristine and prednisolone) chemotherapy. She has been followed up for 6 months since the therapy, and she remains asymptomatic. (*Korean J Hematol 2006;41:124-128.*)

Key Words: Liver, Primary, MALT lymphoma

서 론

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종은 1983년 Isaacson 등이 중심세포양 세포(centrocyte-like cell), 다수의 반응성 림프여포, 림프상피성 병변(lymphoepithelial lesion)의 형태학적 특징과 단클론성을 보이는 저등급의 림프종을 기술하면서 최초로 명명되었다.¹⁾ MALT 림프종은 과거 working formulation에서는 없던 아형으로 새로운 림프종의 분류법인 REAL classification, WHO classification이 등장하면서 marginal zone B cell lymphoma로 추가 분류되었다.^{2,3)}

접수 : 2006년 4월 19일, 수정 : 2006년 5월 30일

승인 : 2006년 6월 9일

교신저자 : 장성훈, 경상남도 창원시 명서동 212번지

(주) 641-560, 창원파티마병원 혈액종양내과

Tel: 055-270-1255, Fax: 055-265-7766

E-mail: jshbjh@yahoo.co.kr

MALT 림프종은 신체의 점막으로 이루어진 어느 부위에서나 발생 가능한데 위에서 가장 많이 발생하고, 그 이외 폐, 유방, 결막, 신장, 침샘, 갑상선, 소장, 대장, 피부, 방광 등에도 발생한다고 알려져 있다.⁴⁾

림프절 외 림프종 중 간이 원발부위인 경우는 드물고, 원발성 간 림프종 중 조직형이 MALT 림프종인 경우는 3%로 매우 드물다.⁵⁾ 우리나라에도 오 등의 1예의 보고가 있을 뿐이다.⁶⁾

저자들은 원발성 간 MALT 림프종을 진단하고 간 부분 절제술 및 복합항암요법으로 치료한 예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Correspondence to : Seong Hoon Chang, M.D.

Department of Internal Medicine, Fatima Hospital

212 Myeongseo-dong, Changwon 641-560, Korea

Tel: +82-55-270-1255, Fax: +82-55-265-7766

E-mail: jshbjh@yahoo.co.kr

증례

63세 여자가 수일 전부터 발생한 우상복부 통증을 주소로 개인 병원에서 시행한 상복부 초음파에서 간 좌엽에 종괴 의심되어 전원되었다. 내원 당시 우상복부 통증이 있었으며, 열, 체중 감소, 오심, 구토 등의 증상은 보이지 않았다. 환자는 약 30년 전에 간 농양으로 수술한 적이 있었고 가족력과 사회력에 특이 사항은 없었다. 내원 시 혈압 130/90mmHg, 맥박 60회/분, 호흡 14회/분, 체온은 36°C였다. 신체검사에서 상복부에 약간의 압통과 간 비대가 관찰되었으나, 경부 림프절 및 비장은 축진되지 않았다. 내원 시 검사한 말초혈액 검사는 백혈구 $7,450/\text{mm}^3$, 혈색소 10.6g/dL, 혈소판 $273,000/\text{mm}^3$, MCV 95 (참고치 80~96)였고, 말초 혈액 도말 소견은 적혈구 크기 및 밀도는 정상이며 이상 세포는 관찰되지 않았다. 혈청 ferritin 214 ng/mL (참고치 12~150ng/mL)였다. 생화학검사에서는 AST 53 IU/L (참고치 19~48IU/L), ALT 18 IU/L (참고치 10~40IU/L), LDH 209IU/L (참고치 180~460), ALP 830 IU/L (참고치 66~220 IU/L), 총 단백 8.4g/dL (참고치 6.4~8.3g/dL), 알부민 3.9g/dL (참고치 3.4~4.8g/dL), 총 빌리루빈 0.4mg/dL, BUN 13.3mg/dL, 크레아티닌 0.7mg/dL, PT 10.7초, aPTT 34.3초였다. 간염 표지자 검사에서 HBs Ag 음성, anti-HBs Ab 음성, anti HCV Ab 음성이었다. 종양 표지자는 AFP 5.7ng/mL (참고치 0~8.1ng/mL), CEA 2.03ng/mL (참고치 0~7ng/mL), CA 19-9 38.46U/mL (참고치 0~37U/mL)였다. 혈청 단백 전기영동에서는 polyclonal gammopathy 소견이었



Fig. 1. Abdomen dynamic CT. A 3cm sized hepatic mass like lesion (arrow) at left lobe lateral segment of liver.

고, 자가면역 질환에 대한 검사는 ANA가 양성이었으나 Anti ds DNA, Anti Sm Ab, Anti Microsome Ab, Anti LKM Ab는 음성으로, 만성 염증성 기저질환에 의한 것으로 추정되었다. 세포유전학적 분석에서는 46XX로 정상 소견이었다. 흉부 및 복부 단순 엑스선검사에서는 정상 소견을 보였다. 복부 전산화 단층촬영에서 간 좌엽의 외측구역에 3cm 가량의 간종괴가 관찰되었다 (Fig. 1). 간헐관 조영술에서 문정맥 내 종괴나 혈전 형성은 없었고, 간 내 종괴는 보이지 않았으며, 리피오돌도 섭취되는 부위가 없었다. 초음파 유도하의 침 생검 결과 B세포형 MALT 림프종으로 진단되었다. PET-CT에서는 간 좌엽 외측구역에 국소적인 단일 섭취 증가가 관찰되었으며(SUV 5.5), 림프절의 섭취증가는 보이지 않았다(Fig. 2). 골수 검사에서는 림프종의 골수 침범소견은 보이지 않았다. 간 좌엽 외측구역 절제술을 시행하였으며 육안소견상 절제된 간엽의 표면은 다수의 소결절과 섬유화 소견을 보였다. 절단면 육안소견에서 약 $2.2 \times 2.0\text{cm}$ 의 회백색의 물렁하고 매끈한 고형성 종괴가 관찰되었고, 주변 실질과 경계가 비교적 분명하였다(Fig. 3). 조직학적 소견에서 종괴는 중심세포와 유사한 소림프구(centrocyte-like cell)가 미만성으로



Fig. 2. PET-CT. Focal single uptake at lateral segment of left lobe of liver. Normal visualization of the physiologic uptake at the heart, urinary system, liver, spleen and bowels.

문맥역에 침윤하고 있었고 반응성 여포 증식과 더불어 문맥역의 확장 및 융합 소견을 보였다. 종양의 고배율 소견에서 침윤하는 세포는 주로 소균열 림프구(small cleaved lymphocyte)와 형질세포였고 일부에서 주변 간실질내로의 침윤 소견도 보였다(Fig. 4). 또한 중심 세포와 유사한 소림프구가 간담도의 상피세포 내의 침윤으로 인해 특징적인 림프상피 병소(lymphoepithelial lesion)의 소견도 관찰할 수 있었다(Fig. 5). 면역세포화 학적 염색에서 이들 종양 세포는 LCA 양성, B림프구 형(CD20양성)이었고(Fig. 6), 외투층세포 림프종(ma-

ntle cell lymphoma)에 양성을 보이는 cyclin D1에 음성이었으며, 대표적인 증식 표지자인 ki-67에 낮은 증식 능을 보여 이 종양이 저분화 MALT 형(low grade MALT type) 림프종의 특징을 보였다.

환자는 수술 후 적출된 간 종괴가 간 좌엽에 다초점성(multifocal) 침윤을 보여 추가 CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) 항암요법을 6회 시행하였으며, 추적 전산화단층촬영 및 우측 간 무작위 조직검사에서 재발을 의심할 만한 소견은 없었다. 현재 재발의 증거없이 외래 추적 관찰 중이다.

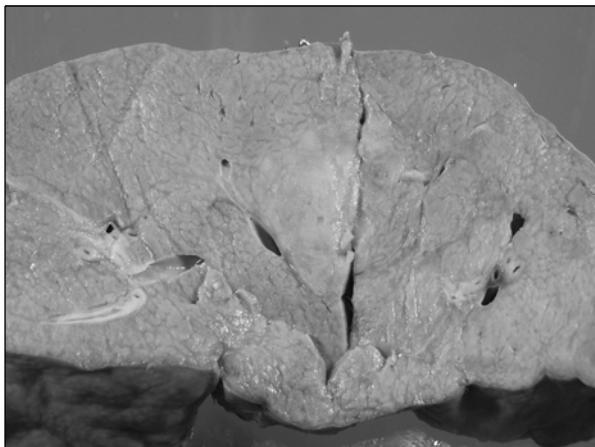


Fig. 3. The cut surface of the liver shows a 2.2×2.0cm-sized, relatively well-defined flesh-like lobulated solid mass. The remaining parenchyme shows micronodular cirrhotic change.

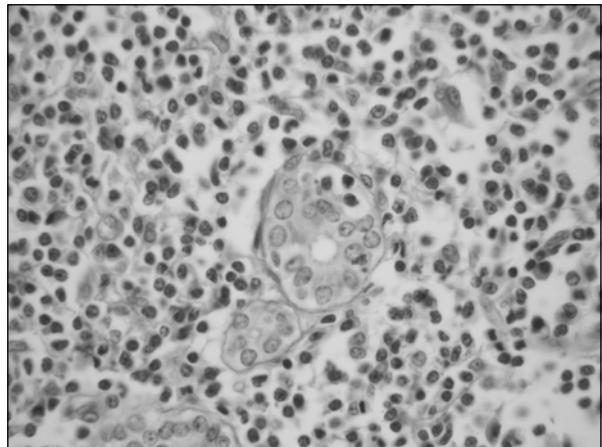


Fig. 5. Histologic findings of the liver mass shows a discrete cluster of three atypical lymphocytes in bile duct (lymphoepithelial lesion) of MALT lymphoma (PAS, $\times 400$).

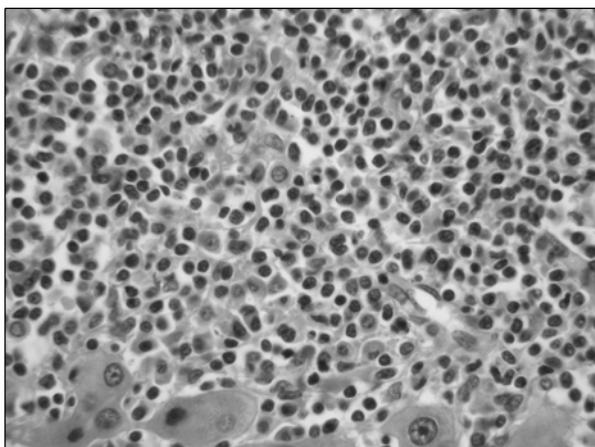


Fig. 4. Histologic findings of the liver mass shows diffuse infiltration of small cleaved lymphocytes (centrocyte like cell) admixed with plasma cells in widened portal tract (H-E, $\times 400$).

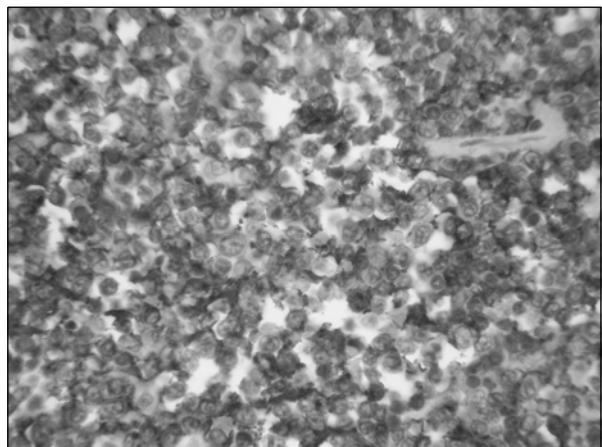


Fig. 6. On immunohistochemical staining, the tumor cells show immunoreactivity for CD20 ($\times 400$).

고 칠

원발성 간 림프종은 간 외에는 림프종 침범의 증거 없이 간에만 국한된 림프종을 말한다. 간의 림프종은 전신성 림프종으로 인한 이차적인 침범에 의한 경우는 흔하나 원발성 간 림프종은 매우 드물다.⁵⁾

흔하지 않은 발생으로 인하여 원발성 간 림프종에 대한 임상경과, 병리, 적절한 치료, 치료에 대한 반응 및 장기간의 예후는 아직 명확하지 않다.

Lei 등은 원발성 간 림프종의 진단 기준으로 발병 시 환자의 증상은 간 침범 부위에 국한되어야 하며, 신체 검진상이나 방사선학적으로 촉진되거나 보여지는 림프절이 없어야 하고, 말초혈액이나 골수에 림프종 세포의 침범의 증거가 없어야 한다고 하였다.⁵⁾

발생요인으로는 HCV, HBV, HIV, Epstein-Barr virus, 각종 화학물질에 노출 등이 추정되나 명확하지 않다.⁷⁾

본 증례는 상기 진단 기준을 만족하였고, 발생요인으로 추정되는 어느 것도 연관되지 않았다.

진단 당시 나이는 대개 50대 중반이며, 남녀 비는 약 2 : 1로 보고되며 가장 흔한 증상으로는 복통 혹은 복부 불편감이며, 림프종의 B 증상은 약 1/3에서 발생한다. 간 기능 검사 이상은 transaminase, ALP, bilirubin의 상승이 약 70%의 환자에서 보고되며 LDH의 상승이 약 50%에서 관찰된다.⁸⁾

영상 검사에서는 단일 병변, 다발성 병변, 미만성 침윤의 형태로 나누어지는데 단일 병변이 약 60%로 가장 흔하고, 미만성 침윤 형태는 흔하지 않고 예후가 좋지 않은 것으로 보고된다.⁹⁾ 초기 진단은 대개 초음파로 정상 간 실질에 둘러싸인 저에코성 병변을 보이며, 전산화 단층 촬영에서는 대개 저음영의 병변을 보이고, 조영제 주입 후에도 약 반수에서는 조영 증강 되지 않거나, 약 30%에서는 반(patch)의 형태의 조영 증강을 보인다.¹⁰⁾

대부분의 원발성 간 림프종은 gallium scan에 양성이이고 FDG-PET 검사에서도 90% 이상을 양성을 보이나, 한 연구에서는 MALT 림프종은 FDG-PET 검사에서는 약 67%의 양성을 보이므로 위음성에 주의해야 한다고 보고하였다.¹¹⁾

본 증례는 간 좌엽에 국한된 결절성 종괴라고 FDG-PET 검사에서 판단하였으나 간절제 후 간 좌엽에 다초점성(multifocal)의 종양 침윤 형태를 보여 PET-CT 소견과 일치하지 않았다.

원발성 간 림프종은 조직 검사상 대개 미만성 대세

포 림프종이며 매우 드물게 약 3%에서 MALT 림프종이 보고된다.⁵⁾

MALT 림프종의 형태학적 특징은 반응성 림프 여포가 있고, 중심세포양 세포(centrocyte-like cell)들이 있으며, 상피세포로의 림프종 세포 침윤, 즉 림프상피성 병변(lymphoepithelial lesion)을 보이고, 소림프구와 형질세포 침윤과 함께 간혹 여포아세포(centroblast)와 면역아세포(immunoblast)도 관찰된다.^{2,3)}

MALT 림프종은 과거 working formulation에서는 없던 아형으로 형태학적 기준과 더불어 면역지표 발현양상, 분자유전학적 특이변이, 특정 바이러스 연관성 및 개념적 특성에 따라 기원을 확인하고 그에 따른 아형을 분류한 새로운 림프종의 분류법인 REAL classification, WHO classification이 등장하면서 marginal zone B-cell lymphoma로 새로이 명명되어 추가되었다.^{2,3)}

MALT 림프종의 임상적 특징은 림프절 외 장기 혹은 림프절에 국소적인 침윤으로 나타나고, 오랜 임상 경과를 취하고 국소치료로도 치유가 가능하다는 점이다.

Helicobacter pylori gastritis, Hashimoto's thyroiditis, 또는 Sjögren's syndrome 등의 만성병증이나 자가 면역 성 질환과 같은 선행질환이 동반되기도 한다.¹²⁾

림프조직 이외의 장소에서 발생하는 MALT 림프종의 가장 흔한 장소는 위이며, 그 이외 장, 침샘, 폐, 갑상선, 안구 부속기, 흉선, 방광, 신장, 유방 등에서도 발생한다.⁴⁾

Isaacson 등은 우연히 수술 등으로 발견된 소결절상의 MALT 형 원발성 간 림프종의 4증례를 모아 보고하여 간도 MALT 림프종의 발생 가능성 있음을 보고하였고,¹³⁾ 그 외에 단편적인 보고들이 지속된다.^{6,14)}

위 장관 이외의 MALT 림프종이 국소병기일 경우 국소절제 혹은 저용량 방사선 치료로 다른 종류의 림프종에 비해 장기간의 생존율이 보고된다.¹⁵⁾

진행된 병기나 미만성 과급시에는 저등위 여포성 림프종의 치료와 비슷한 cyclophosphamide, vincristine, prednisone 등의 복합 항암 요법을 실시한다. 최근 fludarabine, Rituximab 등의 치료가 시도되고 있다.¹⁶⁾

원발성 간 림프종의 치료는 수술, 항암 요법, 방사선 치료 및 상기 치료를 복합하여 경우에 따라 적절한 치료방법이 선택된다.⁸⁾

원발성 간 MALT 림프종은 국소적인 경우 외과적 절제술만을 시행하나 아직 항암 요법이나 방사선 치료의 단독 치료와 외과적 절제 후 상기치료의 추가 등에 대한 명확한 치료 지침이 없다.^{7,8)}

향후 더 많은 임상 경험을 통하여 적절한 치료방법이 선택되어야 한다.

요 약

MALT 림프종은 과거 working formulation에서는 없던 아형으로, 최근 새로운 림프종의 분류법인 REAL classification, WHO classification이 등장하면서 marginal zone lymphoma로 새로이 명명되어 추가 되었고, 임상양상은 림프절 외 장기 혹은 림프절에 국소적인 침범으로 나타나고, 오랜 임상경과와 함께 국소치료로도 치유가 가능하다는 점이다. 림프조직 외 흔히 발생하는 장소는 위, 장, 침샘, 갑상선, 안구 부속기 등이며 원발성 간 MALT 림프종은 매우 드물다. 저자들은 원발성 간 MALT 림프종을 진단하고 간 부분절제술 및 복합 항암요법으로 치료한 예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
- 2) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised european-american classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- 3) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.
- 4) Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, et al. Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol* 1999;17:1254.
- 5) Lei KI. Primary non-hodgkin's lymphoma of the liver. *Leuk Lymphoma* 1998;29:293-9.
- 6) Yang US, Cho M, Song CS, et al. A case of primary low-grade hepatic b-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Korean J Gastroenterol* 1998;31:547-52.
- 7) Noronha V, Shafi NQ, Obando JA, Kummar S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53:199-207.
- 8) Avlonitis VS, Linos D. Primary hepatic lymphoma: a review. *Eur J Surg* 1999;165:725-9.
- 9) Levy AD. Malignant liver tumors. *Clin Liver Dis* 2002;6:147-64.
- 10) Rizzi EB, Schinina V, Cristofaro M, David V, Bibboli C. Non-Hodgkin's lymphoma of the liver in patients with AIDS: sonographic, CT and MRI findings. *J Clin Ultrasound* 2001;29:125-9.
- 11) Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET Scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003;15:3875-6.
- 12) Hyjek E, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1998;19:1315-26.
- 13) Isaacson PG, Banks PM, Best PV, McLure SP, Muller-Hermelink HK, Wyatt JI. Primary low-grade hepatic B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:571-5.
- 14) Kirk CM, Lewin D, Lazarchick J. Primary hepatic b-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:716-9.
- 15) Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:4157-64.
- 16) Klasa RJ, Meyer RM, Shustik C, et al. Randomized phase III study of fludarabine phosphate versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with recurrent low grade non Hodgkin's lymphoma previously treated with an alkylating agent or alkylator-containing regimen. *J Clin Oncol* 2002; 20:4649-54.