

광범위 대장 림프절외변연부B세포림프종에서 Rituximab 단독요법으로 치료된 1예

전북대학교 의과대학 내과학교실, 임상의학연구소

송은기 · 이나리 · 임창열

Regression of Extensive Colonic Extranodal Marginal Zone B Cell Lymphoma after Treatment with Rituximab

Eun-Kee Song, M.D., Na-Ri Lee, M.D. and Chang-Yeol Yim, M.D.

Department of Internal Medicine, Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

We report here on a case of colonic extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in a 17-year-old male with a history of selective IgA deficiency. The colonoscopic findings showed prominent lymphoid hyperplasia along the terminal ileum and multiple ulceroinfiltrative nodular lesions at the transverse colon and rectum. Immunohistochemically, an extensive infiltration by a CD20-positive lymphoid cell population that displayed a prominent lymphoepithelial structure was detected. Multiple hypermetabolic lymph nodes were found in the cervical, axillary, mediastinal and abdominal regions, in addition to the colon, by performing PET-CT. After administering rituximab weekly for 4 weeks, he had significant regression of the colonic lesions and the lesions in multiple lymph nodes. He remains progression free 10 months after finishing the treatment. This case report demonstrates the potential efficacy of rituximab as a single therapeutic agent for patients with colonic extranodal marginal zone B-cell lymphoma, and even for a patient with an extensive disease status. (*Korean J Hematol* 2006;41:66-71.)

Key Words: Colon, Extranodal marginal zone B-cell lymphoma, Rituximab

서론

점막관련림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue) 형태의 림프절외변연부B세포림프종은 전체 림프절 종양의 약 7%를 차지하는 종양으로,¹⁾ 대개 진행이 느리고 5년 생존율이 80%에서 95%에 이르는 매우 양호한 경과를 보이는 특징을 가지고 있다.²⁾ 병태학적으로 만성감염이나 자가면역질환과 연관이 있는 것으로 알려

져 있으며, 대표적으로 위의 림프절외변연부B세포림프종에서는 *Helicobacter pylori* 감염에 의한 만성 위염과 관련이 있고,³⁾ 침샘과 갑상선에 발생하는 림프절외변연부B세포림프종은 침샘염과 하시모토갑상선염과 연관이 있다.^{4,5)} 따라서 림프절외변연부B세포림프종은 주로 위, 안구, 장, 폐, 갑상선, 침샘 등에 발생하는데, 약 40%는 원발부위에 국한되어 있지만 원격전이를 하는 경우도 있고, 공격형 림프종인 미만성대세포B세포림프종으로 전환되는 경우도 있다. 하지만 본 증례에서와

접수 : 2006년 1월 28일, 수정 : 2006년 3월 2일
승인 : 2006년 3월 11일
교신저자 : 임창열, 전북 전주시 덕진구 금암동 산 2-20
(☎) 561-180, 전북대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 063-250-1682, Fax: 063-254-1609
E-mail: cyyim@chonbuk.ac.kr

Correspondence to : Chang-Yeol Yim, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School
San 2-20, Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea
Tel: +82-63-250-1682, Fax: +82-63-254-1609
E-mail: cyyim@chonbuk.ac.kr

같이 대장을 중심으로 광범위하게 발생하는 원발성 대장 림프절외변연부B세포림프종은 아직까지 그 보고가 드물다.

Rituximab은 정상 및 종양성 B림프구의 표면에 발현되는 CD20을 표적으로 하는 사람과 쥐의 키메라 단클론항체이다. 비록 rituximab의 세포독성 반응의 기전이 정확하게 밝혀져 있지는 않지만, 보체의존성 세포독성 또는 항체의존성 세포매개 세포독성에 의한 세포자멸사로 생각되고 있다. 본 제제는 기존의 항암화학요법에 비해 혈액학적 독성이나 다른 부작용이 매우 드물게 발생하기 때문에 CD20 양성의 공격형 림프종의 항암치료제로 많이 사용되고 있으며,⁶⁾ 고령의 미만성대세포B세포림프종 환자에서 기존의 항암제와 병합하였을 때 생존기간을 늘릴 수 있고,⁷⁾ 최근에는 다양한 종류의 저등급 림프종에서도 그 효능이 알려지고 있다.^{8,9)} Conconi 등은 점막관련림프조직 형태의 림프절외변연부B세포림프종에서 rituximab의 효과를 보고한 바 있으며,¹⁰⁾ Martinelli 등은 *Helicobacter pylori* 치료에 불응성이거나 재발성인 위의 림프절외변연부B세포림프종에서 rituximab 단독 요법의 효과에 대해 발표하였다.¹¹⁾

선택적 Ig A 결핍증은 서양에 비해 동양에서는 매우 드물다. Ig A 단독 결핍인 경우에는 건강한 상태를 유지하거나 잦은 호흡기 감염이나 만성 설사를 호소하기도 한다. Ig A 결핍증의 발병 원인으로는 유전적 원인이나 선천적으로 자궁 내 감염에 의한 것으로 생각되며 두 가지 경우 모두에 있어서 B세포의 분화를 억제하여 T세포와 B세포 사이의 상호작용을 방해하는 것으로 알려져 있다. 하지만 아직까지 림프절 종양과 병발한 예는 알려져 있지 않으며, 면역 기능 저하로 인해 항암화학요법 때 감염의 위험성이 더욱 커질 수 있어 안전한 치료방법의 선택이 필수적이다.

저자들은 선택적 Ig A 결핍 환자에서 대장에 광범위하게 발생한 점막관련림프조직 형태의 림프절외변연부B세포림프종에서 rituximab 단독 요법으로 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김○○, 17세, 남자

주 소: 하복부 통증과 혈변을 동반한 설사

현병력: 내원 1개월 전부터 발생한 간헐적인 하복부 통증과 내원 3일 전부터 시작된 설사 및 혈변을 주소로 내원하였다. 내원 당시에 혈변은 멈춘 상태였지만 설사는 지속되고 있었다. 기침 및 객담이 있었고 야간 발한

이 있었으나 체온은 정상이었으며, 최근에 체중 감소는 없었다.

과거력: 1995년에 본원 소아과에서 선택적 Ig A 결핍증 진단을 받았고, 이후 잦은 호흡기 감염 및 부비동염으로 치료를 받은 병력이 있었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

신체검사 소견: 활력징후는 혈압 110/60mmHg, 맥박은 90회/분, 체온 36.4°C, 호흡수 25회/분으로 안정적이었다. 우측 경부에 1.0×1.0cm 크기의 2개의 무통성 림프절이 만져졌고, 양측 액와부에서도 1.0×1.0cm 크기의 무통성 림프절이 각각 1개씩 만져지고 있었다. 청진상 우측 폐 하엽 부위에서 수포음이 들렸다. 복부 진찰상으로는 간이나 비장의 비대는 없었고, 압통 부위도 없었으며 장음도 정상적이었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 혈색소 10.8g/dL, 백혈구 8,620/ μ L (호중구 67.7%), 혈소판 133,000/ μ L이었다. 혈청 생화학 검사에서 AST 13IU/L, ALT 8IU/L, Alkaline phosphatase 338IU/L, 총빌리루빈 0.43mg/dL, 총 단백 7.1mg/dL, 알부민 4.1mg/dL, BUN 10mg/dL, Creatinine 0.48mg/dL, LDH 246IU/L, 아밀라아제 49 IU/L, 지질분해효소 15U/L이었다. 면역글로불린은 Ig A가 16mg/dL (정상범위: 70~400mg/dL)으로 감소되어 있었고, Ig G는 1,489mg/dL (정상범위: 700~1,600 mg/dL)으로 정상이었다. 염색체 검사에서 정상적 소견이었다.

대장내시경 소견: 회맹장부와 회장말단 부위에 두드러진 림프여포들이 관찰되었고(Fig. 1A), 회맹장 판막 부위에 2.0×2.0cm 크기의 커다란 용종과 작은 궤양이 관찰되었다(Fig. 1B). 상행결장부에는 1.5×1.0cm 크기의 주위보다 색깔이 어둡고 융기되어 있으면서 내시경에 쉽게 손상되는 점막부위가 관찰되었다. 횡행결장부에는 다수의 궤양침윤형의 결절들이 산재되어 있었다(Fig. 1C). 직장부에는 매우 작은 크기의(0.5cm 이하) 용종이 관찰되었고 주변 점막은 매우 약한 상태였다(Fig. 1D).

조직검사 소견: 조직검사는 회맹장부, 상행결장부, 횡행결장부, 직장부 각각에서 모두 시행되었다. 모든 조직에서 비정상적인 림프구들의 심한 침윤이 관찰되었고 이로 인해 정상적인 점막구조가 소실되어 있었다. 횡행결장부에서 얻어진 조직 소견에서는 저명한 림프상피구조가 관찰되었다(Fig. 2). 침윤한 세포들은 주로 작은 크기의 중심세포 형태를 보이고 있었다. 면역염색 결과, 백혈구 공통항원에 양성, CD20에 양성 소견을 보여 림프절외변연부B세포림프종에 합당한 소견이었다

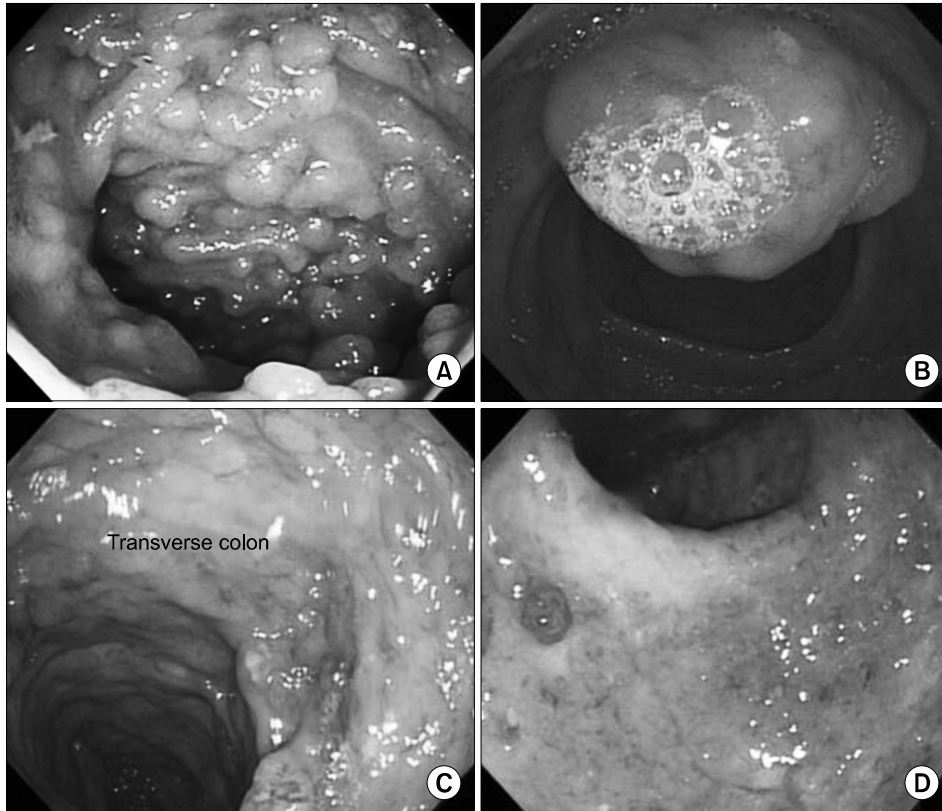


Fig. 1. Colonoscopic findings before treatment. (A) prominent nodular lymphoid hyperplasia along the terminal ileum. (B) 2×2cm sized large polypoid mass with small ulceration just next to the ileocecal valve. (C) several scattered ulceroinfiltrative mucosal lesions along the transverse colon. (D) friable and infiltrative mucosal lesion with small sessile polyp at the rectum.

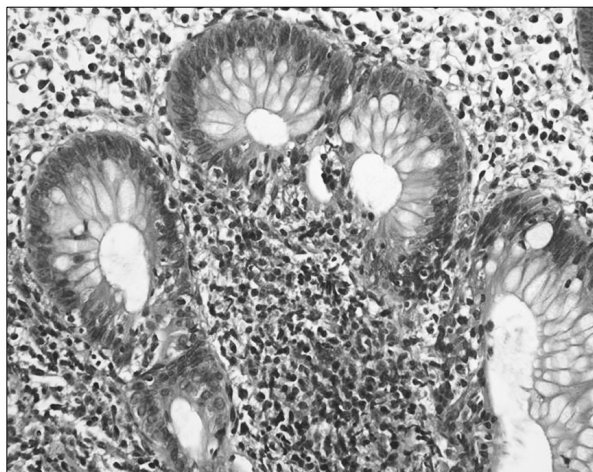


Fig. 2. The biopsy of the transverse colon shows atypical lymphoid proliferation with prominent lymphoepithelial lesion (H&E stain ×400).

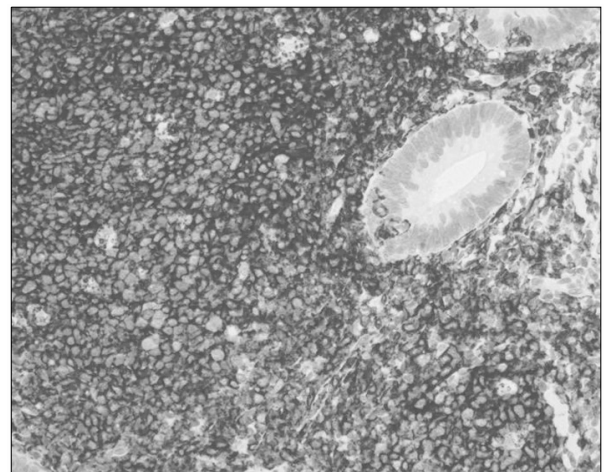


Fig. 3. Immunohistochemical staining with CD20 antibody shows positive on atypical lymphoid cells (CD20 stain ×400).

(Fig. 3). 림프절 종양의 병기를 결정하기 위해 골수검사를 시행하였고 양측 골수검사에서 종양의 침윤은 관찰되지 않았다. 경부와 액와부의 림프절에 대해서는 절제생검이 필요하였으나 환자가 선택적 Ig A 결핍증이었기 때문에 출혈 시 수혈의 위험성이 높아 생검 대신

에 흡입세포검사를 실시하였고 양측 모두에서 반응성 염증세포들만 관찰되었다.

PET-CT 소견: 환자에게 10mCi의 F-18 FDG를 정맥주사하고 1시간 후에 CT로 보정하여 전신 PET 영상을 관찰하였다. 양측 상악동에 점막이 두꺼워진 부비동염이

관찰되고 있었고 양측 경부에 다수의 림프절이 다양한 크기로 커져 있으며 다양한 정도의 FDG 섭취 증가 소견(최대 pSUV 3.8 이하)을 보이고 있었다. 우측폐에 FDG 섭취 증가(pSUV=6.23)를 보이는 부분은 폐렴에 합당한 소견이었고, 종격동과 양측 액와부에 일부 림프절들이 경미한 FDG 섭취 증가를 보이고 있었다. 복부에서는 상행결장부에 FDG 섭취 증가(pSUV=6.49) 부위가 관찰되며, 5시간 후 추가로 시행한 지연 영상에서도 여전히 강한 FDG 섭취소견을 보이고 있었다. 횡행결장과 직장부위에도 국소적인 강한 FDG 섭취 증가(pSUV=6.91) 부분이 관찰되었다. 장간막림프절과 장골림프절들도 최대 2.0×1.5cm 크기로 커져 있으면서 다양한 정도의 FDG 섭취 증가(pSUV=3.15~5.37) 소견을 보였다(Fig. 4A).

치료 및 경과: 환자는 선택적 Ig A 결핍증으로 인한 부비동염과 폐렴을 동반한 상태로 대장과 주변 림프절을 침범한 림프절외변연부B세포림프종으로 진단되었다. 환자가 감염을 동반한 상태였기 때문에 최대한 부작용이 적은 치료 방법이 필요하였고, 단독요법으로 rituximab 375mg/m²을 1주일 간격으로 총 4회 투여하였다. Rituximab 투여 중 특별한 부작용은 나타나지 않았고, 2주간 경구 항생제를 같이 투여하였다. 치료 기간

동안에 발열이나 혈액학적 독성은 전혀 관찰되지 않았다. 4주간의 치료 이후 신체검사에서 이전에 만져졌던 림프절은 전혀 촉진되지 않았고, 환자가 호소하던 복통

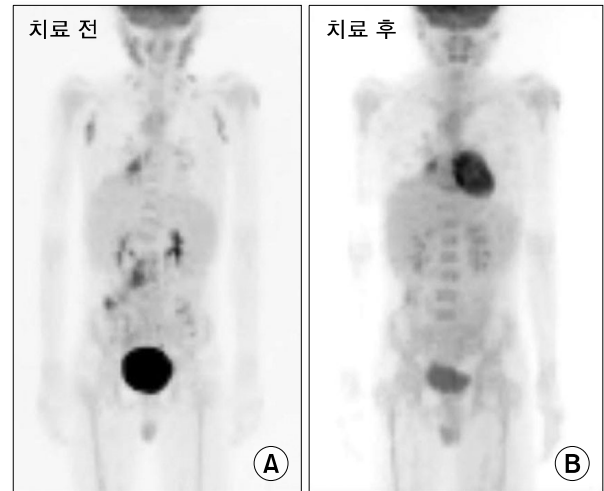


Fig. 4. PET-CT findings (A) Before treatment: Hypermetabolic lesions in both cervical lymph nodes, both axillary lymph nodes, right lower lung, mediastinum, abdominal lymph nodes, and especially in the colon (B) After treatment: No evidence of hypermetabolic lesion.

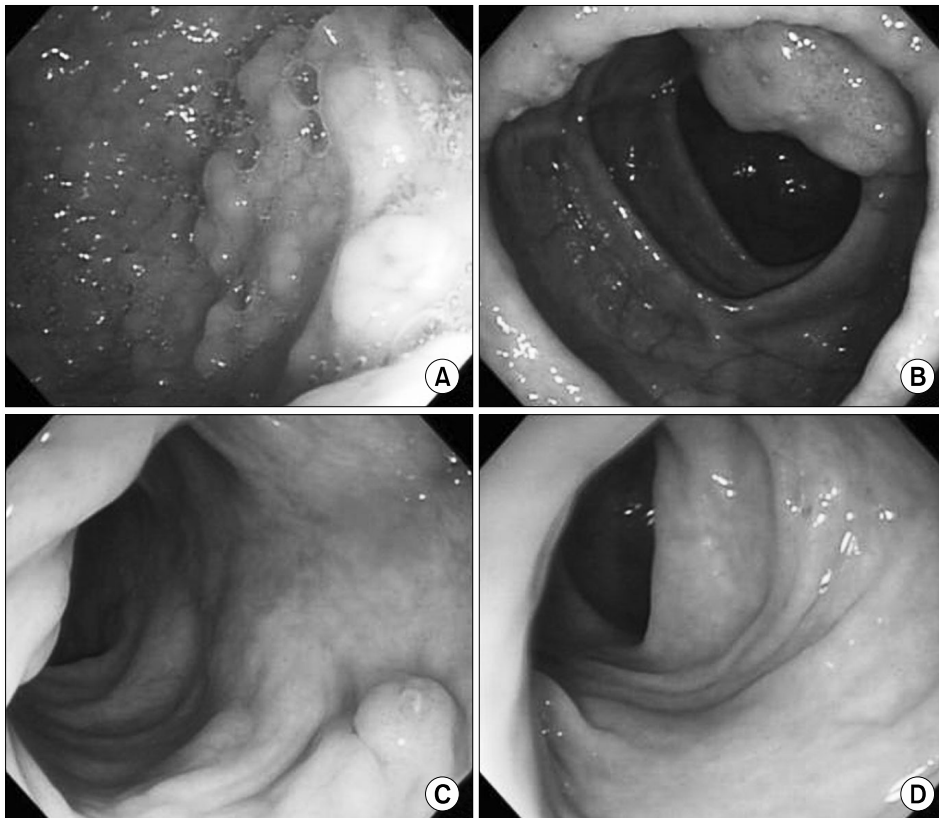


Fig. 5. Colonoscopic findings after treatment. (A) nodular lymphoid hyperplasia was decreased in the terminal ileum. (B) polypoid mass next to the ileocecal valve was still exist but the size was decreased. (C) ulceroinfiltrative mucosal lesions along the transverse colon were improved significantly. (D) friable and infiltrative mucosal lesion with sessile polyp in the rectum was disappeared.

과 설사 및 혈변 증세도 모두 없어졌다. 치료 시작 2개월 뒤 추적 대장내시경을 시행하였다. 이전에 관찰되었던 회맹장부와 회장말단부위의 림프여포들은 크기가 정상에 가깝게 감소되었고(Fig. 5A), 회맹장 판막부위의 용종은 여전히 관찰되었으나 크기가 줄어들었으며(Fig. 5B), 상행 결장부와 횡행결장부에 보였던 점막 이상 부위도 거의 소실되었다(Fig. 5C). 직장부에 관찰되었던 용종 및 점막병변들 또한 모두 사라진 상태였다(Fig. 5D). 각각의 해당 부위에서 추적 조직검사를 실시한 결과 주로 비특이적인 만성 염증 소견을 보이고 있었을 뿐 이전에 관찰되었던 림프상피구조는 관찰되지 않았다. 치료 3개월 뒤 시행한 추적 PET-CT 검사상 대장과 주변 림프절에 의미있는 FDG 섭취 증가는 관찰되지 않았고, 폐렴과 부비동염은 여전히 남아 있었으나 이전에 비해 FDG 섭취는 의미있게 감소($pSUV=4.1$ 이하)되어 있었다(Fig. 4B).

본 환자는 현재 치료 종결 후 10개월째 재발의 증후가 관찰되지 않은 상태로 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

점막관련림프조직 형태의 림프절외변연부B세포림프종은 CD20 양성을 보이면서 특징적인 림프상피구조를 보이는 조직학적 특징을 가지고 있다. 가장 흔히 발생하는 부위 중에서 위의 림프절외변연부B세포림프종은 *H. pylori*에 의한 만성 감염과 연관이 있어 *H. pylori* 제균요법만으로도 약 75%에서 치료가 가능한 것으로 보고된 바 있다.³⁾ 그러나, *H. pylori* 제균요법에 실패하였을 경우 또는 *H. pylori* 음성인 경우의 치료로는 방사선요법, 항암화학요법, 수술 등이 시도되고 있지만 아직까지 표준 치료에 대한 확실한 의견의 일치를 얻지 못하고 있다. 본 질환은 예후가 매우 양호하며 대부분의 경우에 치료에 잘 반응하기 때문에 가능한 부작용이 적은 치료방법을 선택하는 것이 매우 중요하다.

Rituximab은 CD20 양성 공격형 림프종을 치료하는데 주로 사용되는 단클론 항체로서 단독요법보다는 기존의 항암화학치료에 병합하여 사용할 때 부작용은 높이지 않으면서 생존기간의 연장과 반응률의 상승을 얻을 수 있다.⁷⁾ 최근에는 단독요법으로 저등급 림프종에서도 매우 좋은 치료효과가 보고된 바 있다.^{8,9)} 현재까지 본 제제가 림프절외변연부B세포림프종에서의 효과가 잘 알려져 있지 않았지만, 근래에 *H. pylori* 제균요법에 실패한 위의 림프절외변연부B세포림프종이나 결막 또는 폐에 발생한 경우에서 그 효과가 보고되었다.¹⁰⁻¹³⁾

Rituximab의 최대 장점 중의 하나는 CD20에 대한 표적치료제이기 때문에 세포독성 항암화학요법을 할 때 문제가 되는 혈액학적 독성이나 다른 부작용이 거의 없다는 사실이다. 본 증례에서와 같이 표준 요법으로 권장되는 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 을 투여하였을 때에는 중양용해증후군이나 심폐기능의 장애, 피부 이상 등이 거의 없이 안전하다고 알려져 있으며,^{8,9)} 만성C형간염에 의한 말기 간경화 환자에서 발생한 위의 림프절외변연부B세포림프종을 간이식전에 rituximab 단독으로 합병증 없이 안전하게 치료한 예도 있다.¹⁴⁾

특히, 본 증례에서와 같은 대장을 비롯한 복강 내에 광범위하게 발생한 림프절외변연부B세포림프종에 대한 보고는 아직까지 매우 드물며, 따라서 이의 표준치료도 확립되어 있지 않다. 대개는 항암화학요법을 일차적으로 고려할 수 있겠지만 면역결핍증과 같은 중복질환이 많고 본 질환의 특성을 고려해 볼 때 부작용이 적은 치료를 우선적으로 선택함이 바람직할 수 있다. 더구나 환자가 면역결핍증 같은 중복질환을 지니면서 고령이라면 항암화학요법의 부작용이 더욱 치명적일 가능성이 있다. 이러한 경우 rituximab은 부작용 없이 단기간의 치료로 좋은 효과를 얻을 수 있는 가장 좋은 대안이 될 수 있겠다. 향후 공격형 림프종에서 뿐만 아니라 저등급 림프종에서도 rituximab의 적용이 점차 활발해질 것으로 생각된다. 하지만 일부 보고에서는 림프절외변연부B세포림프종 같은 저등급 림프종에서도 진행이 많이된 경우에는 rituximab 단독요법이 충분하지 않다는 견해도 있다.¹⁵⁾ 따라서 이에 관한 연구와 장기적인 추적관찰이 지속적으로 필요하리라 생각된다.

Rituximab은 정상 CD20 양성 B세포에도 일시적으로 영향을 줄 수 있기 때문에 Ig A 이외에 다른 면역글로불린도 일정 기간 동안 감소시킬 수 있다. 본 증례의 경우에도 치료 시작 당시 rituximab으로 인해 면역글로불린 수치의 변화가 있을 수 있음을 예상하였지만 치료 전후에 Ig A를 포함한 면역글로불린 수치의 큰 변화는 관찰할 수 없었으면 면역글로불린 감소에 의한 감염 또한 없었다. 비록 단기간의 변화는 없었지만 만약 rituximab이 비정상적인 B세포들을 제거하고 면역기능의 재건을 이룬다면 장기적으로는 선택적 Ig A 결핍증에도 좋은 영향을 미칠 가능성도 있겠다. 따라서 향후 지속적으로 이에 대한 추적 관찰이 필요하리라 생각된다.

요 약

점막관련림프조직 형태의 림프절외변연부B세포림프

종에서 치료방법을 선택하는 데 있어서는 효과뿐만 아니라 부작용을 최대한 줄일 수 있는 치료법을 선택하는 것이 중요하다. 현재 공격형 림프절 종양의 병합치료제로 사용되고 있는 rituximab은 CD20 양성 림프절외변연부B세포림프종에서도 효과적인 치료약물이 될 수 있겠다. 저자들은 rituximab 단독 요법으로 선택적 Ig A 결핍 환자에서 대장의 림프절외변연부B세포림프종을 효과적으로 치료한 1예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orci G, Sabattini E. From the R.E.A.L classification to the upcoming WHO scheme: a step towards universal categorization of lymphoma entities? *Ann Oncol* 1998;9:607-12.
- 2) Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E. MALT lymphomas. *Haematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001:241-58.
- 3) Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338:1175-6.
- 4) Hyjek E, Smith WJ, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadnitis. *Hum Pathol* 1988;19:766-76.
- 5) Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988;19:1315-26.
- 6) Coiffier B. Immunochemotherapy: the new standard in aggressive non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Semin Oncol* 2003;30(Suppl 2):21-7.
- 7) Coiffier B. Rituximab in combination with CHOP improves survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2002;29 (Suppl 6):18-22.
- 8) Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4261-7.
- 9) McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-33.
- 10) Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003;102: 2741-5.
- 11) Martinelli G, Laszlo D, Ferreri A, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:1979-83.
- 12) Chong EA, Svoboda J, Cherian S, et al. Regression of pulmonary MALT lymphoma after treatment with rituximab. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1383-6.
- 13) Nuckel H, Meller D, Steuhl KP, Duhrsen U. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in relapsed MALT lymphoma of the conjunctiva. *Eur J Haematol* 2004;73:258-62.
- 14) Foxton MR, Knight L, Knisely AS, et al. Liver transplantation for HCV-related cirrhosis in a patient with gastric mucosa-associated lymphoma (MALToma) pretreated with rituximab. *Liver Transpl* 2005;11:839-42.
- 15) Raderer M, Jager G, Brugger S, et al. Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Oncology* 2003;65:306-10.