

## 항암화학요법에 불응성인 간비장 $\gamma\delta$ -T세포림프종에서 성공적 동종조혈모세포 이식을 보인 1예

고신대학교 의과대학 복음병원 내과학교실

김성빈 · 정수현 · 박진희 · 김혜수 · 김부경 · 이호섭

### A Case of Successful Allogeneic Stem Cell Transplantation for Chemotherapy-refractory Hepatosplenic $\gamma\delta$ -T Cell Lymphoma

Sung Bin Kim, M.D., Su Hyeon Jeong, M.D., Jin Hee Park, M.D.,  
Hye Soo Kim, M.D., Bu Kyung Kim, M.D. and Ho Sup Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University Gospel Hospital, Busan, Korea

Hepatosplenic T-cell lymphoma is a rare histologic type of peripheral T-cell lymphoma, which is characterized clinically by predominant involvement of the liver and spleen, with little or no adenopathy, and an often aggressive course. We experienced a case of a 44-year-old female who was diagnosed with hepatosplenic  $\gamma\delta$ -T-cell lymphoma with bone marrow involvement. The patient was treated with multi-agent chemotherapy with Bortezomib plus CHOP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, doxorubicin), Alemtuzumab plus DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine), and IMVP-16 (Ifosfamide, MTX, etoposide); however, she failed to achieve partial remission. After salvage chemotherapy (GemOx: Gemtuzumab, oxaliplatin, dexamethasone), she underwent allogeneic stem cell transplantation from an HLA sibling donor with one mismatch. The patient is currently living and has remained in complete remission for 6 months since transplantation. (*Korean J Hematol* 2009;44:284-288.)

**Key Words:** Hepatosplenic,  $\gamma\delta$ -T-cell, Stem cell transplantation

#### 서론

간비장  $\gamma\delta$ -T세포림프종은 REAL 분류법과 WHO 분류법에서 말초 T세포림프종의 드문 조직학적 아형에 속하는 질환이다.<sup>1,2)</sup> 주로 젊은 남성에게 호발하며 간비대, 비장비대, 혈소판 감소 및 골수 침윤을 특징으로 하며 예후가 매우 불량하여 완전 관해율이 50% 미만이며 조기 재발률이 높아 보통 평균 생존율이 15개월에 불과하다고 알려져 있다.<sup>3)</sup> 매우 드문 질환으로 현재까지 확립된 치료법이 없어 국외에서는 항암화학요법 및

조혈모세포 이식 등으로 다양한 치료가 꾸준히 시도되어 왔다.<sup>4-6)</sup> 2006년 Konuma 등<sup>7)</sup>이 동종조혈모세포 이식 이후 86개월(약 7년)간 관해를 유지하고 있는 23세 남자를 보고하였고 최근 Falchook 등<sup>8)</sup>도 항암화학요법 및 조혈모세포 이식을 통해 13개월 이상 완전 관해를 보이고 있는 환자 3명을 보고했다. 국내에는 현재까지 드물게 보고되어 있으나<sup>9-11)</sup> 동종조혈모세포 이식에 성공한 예를 보고한 적이 없어 본원에서 4차례 이상의 항암치료 후 동종조혈모세포 이식에 성공하여 완전 관해 상태로 추적관찰 중인 44세 여자 1예를 보고하는 바이다.

접수 : 2009년 10월 14일, 수정 : 2009년 12월 7일

승인 : 2009년 12월 11일

교신저자 : 이호섭, 부산시 서구 암남동 34번지

☎ 602-702, 고신대학교 의과대학 복음병원  
내과학교실

Tel: 051-990-6107, Fax: 051-990-5820

E-mail: hs3667@hanmail.net

Correspondence to : Ho Sup Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine,  
Kosin University Gospel Hospital

34, Amnam-dong, Seo-gu, Busan 602-702, Korea

Tel: +82-51-990-6107, Fax: +82-51-990-5820

E-mail: hs3667@hanmail.net

## 증례

**환자:** 44세, 여자

**주소:** 간비장 비대

**현병력:** 환자는 내원 1년 전 좌상복부 불편감으로 내원하여 골수 검사 등 시행하였으나 특이소견 없어 비장비대로 비장절제술 실시하였고 조직검사 결과에서 특이소견 없는 것으로 확인되었다. 이후 특별한 증상 없이 지내다 내원 5개월 전 간비대로 인한 우상복부 불편감으로 골수 검사 및 비장 조직의 면역 화학 검사상 간비장  $\gamma\delta$ -T세포림프종으로 진단되었다. 이후 3차례의 항암화학요법 Bortezomib plus CHOP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, doxorubicin), Ale-

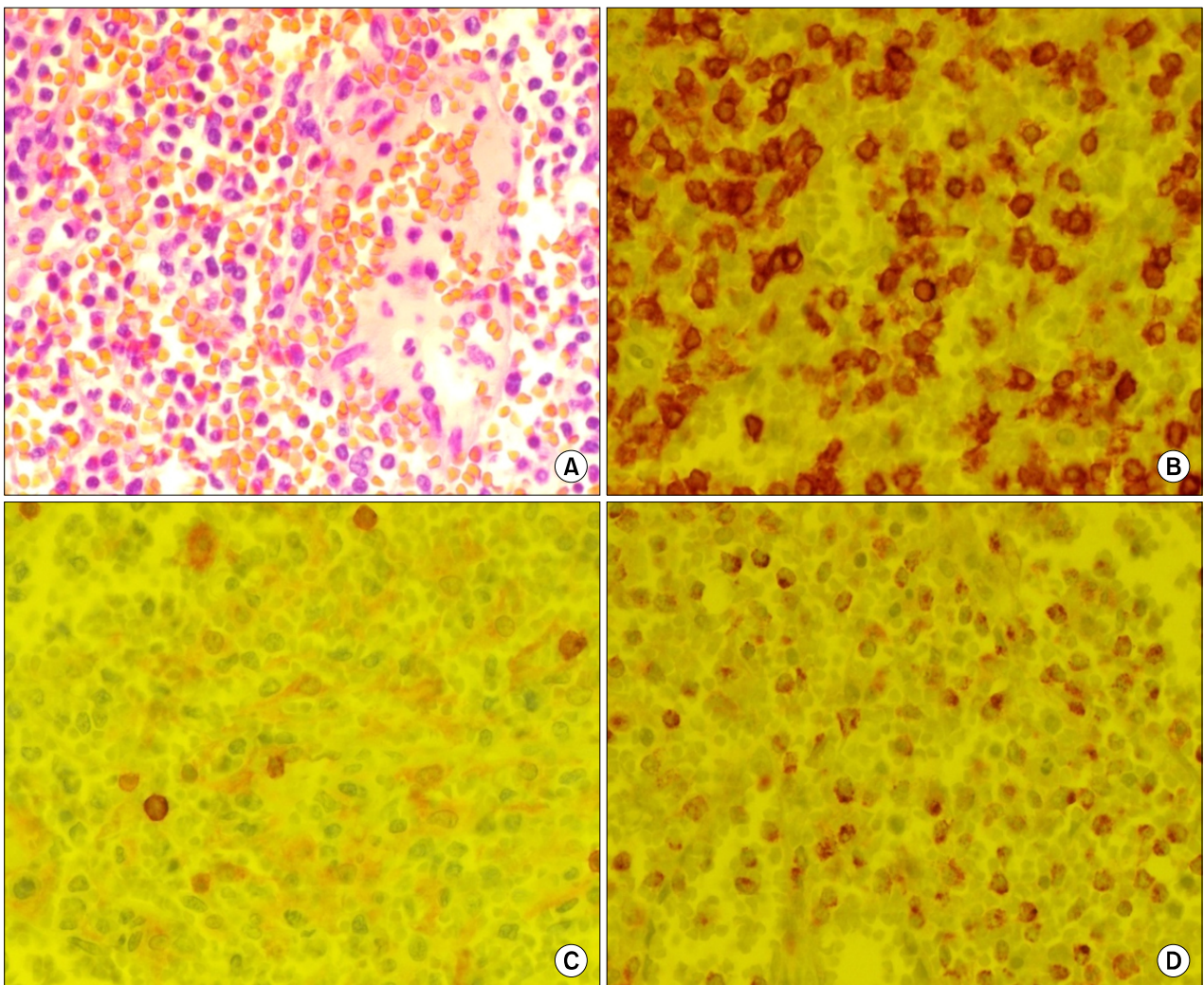
tuzumab plus DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) and IMVP-16 (Ifosfamide, MTX, etoposide)을 시행하였으나 호전 소견 없고 약물 시행시의 혈소판 감소가 심해 항암화학요법을 중단하였다.

**개인력:** 약물 복용 및 음주력 및 흡연력 없음.

**과거력:** 특이 병력 없음.

**가족력:** 특이 소견 없음.

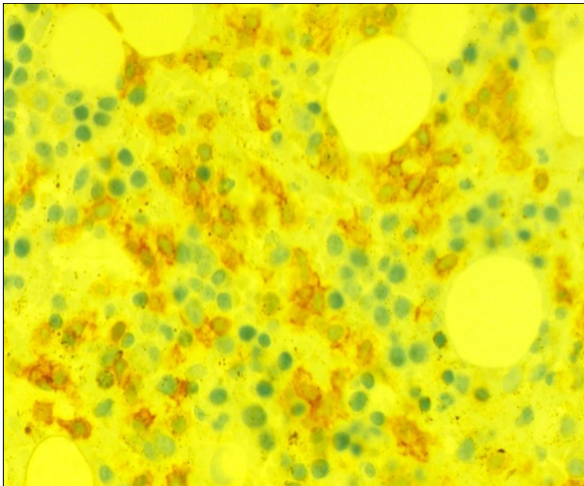
**이학적 소견:** 입원 당시 혈압은 110/60 mmHg, 맥박은 90회/분, 체온은 37°C이었다. 진신 및 결막은 창백하고 피로감이 있었으며 공막의 황달 소견과 경부 림프절 종대는 뚜렷하지 않았다. 흉부 진찰 소견상 특이 소견은 없었고, 심음은 규칙적이며 심잡음은 들리지 않았다. 복부 진찰 소견상 2횡지 정도의 간종대가 있었고 비장 적출술의 흔적이 있었다. 약간의 복부 팽대가



**Fig. 1.** Histology and immunohistochemistry analysis of spleen ( $\times 400$ ). (A) Atypical lymphoid cell are positively stained for H&E. (B) positively stained for CD3. (C) negatively stained for CD4. (D) positively stained for TIA-1.

있었으나 장운동은 정상이었다.

**검사 소견:** 말초혈액 검사에서 백혈구  $11,300/\text{mm}^3$ ,



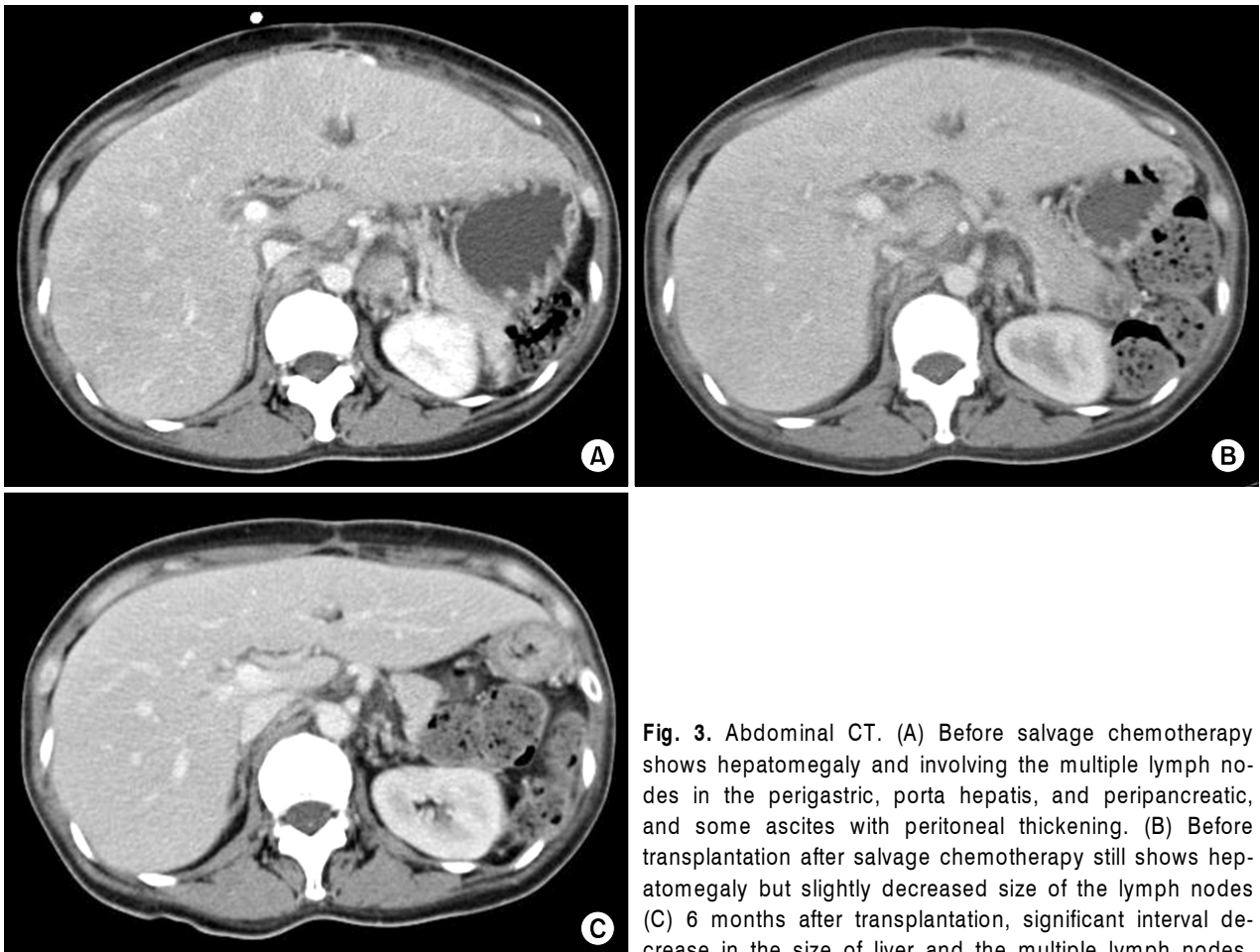
**Fig. 2.** Immunohistochemical study of bone marrow ( $\times 400$ ). Atypical lymphoid cells are positively stained for CD3.

혈색소  $9.9 \text{ g/dL}$ , 혈소판  $22,000/\text{mm}^3$ , 망상적혈구 3.5% 였으며, 혈청 생화학 검사상 총 빌리루빈  $1.3 \text{ mg/dL}$ , AST  $41 \text{ IU/L}$ , ALT  $20 \text{ IU/L}$ , ALP  $230 \text{ U/L}$ ,  $\gamma$ -GTP  $241 \text{ U/L}$ , LDH  $457 \text{ IU/L}$ ,  $\beta 2$ -microglobulin  $2.48 \text{ mg/L}$  였다.

**간 및 비장, 골수 검사 소견:** 간, 비장 면역조직 화학 염색상 CD3 양성, CD4 음성, CD8 음성, CD20 음성이 였고 B F-1 양성, TIA-1양성이 였고(Fig. 1) 골수 면역 조직 화학염색에도 CD3 양성으로 침윤 소견이 있었다 (Fig. 2). TCR  $\gamma$  유전자 재배열 검사(TCR  $\gamma$  gene rearrangement study)는 시행하지 않았다.

**복부 컴퓨터 단층 촬영 소견:** 복부 컴퓨터 단층 촬영 상 간과 복부 주변에 여러 개의 임파선들의 크기가 모두 커져있었고, 간비대도 심한 상태 였다(Fig. 3A).

**입원 경과 및 치료:** 질병의 경과상 진행 상태로 사료 되어 4번째 항암화학요법으로 GemOx (Gemcicine, Oxaliplatin, Dexamethasone) 병용요법을 2차례 시행 하 였고 부분 반응 이상의 반응을 보여 3차 GemOx 시행



**Fig. 3.** Abdominal CT. (A) Before salvage chemotherapy shows hepatomegaly and involving the multiple lymph nodes in the perigastric, porta hepatis, and peripancreatic, and some ascites with peritoneal thickening. (B) Before transplantation after salvage chemotherapy still shows hepatomegaly but slightly decreased size of the lymph nodes (C) 6 months after transplantation, significant interval decrease in the size of liver and the multiple lymph nodes.



하기 위해 내원하였으나, 다시 병이 진행하여(Fig. 3B) 더 이상의 항암화학요법에 반응이 없을 것으로 판단하였다. 그리하여 환자는 상당한 기저 종양을 가지고 있는 상태여서 골수과괴성 전처치로 BuCyE (Busulfan, cyclophosphamide, etoposide)를 사용하였고, 이식편대숙주병을 예방하기 위해 ATG (thymoglobulin)와 MTX (methotrexate)를 사용하였다. 환자와 조직적합항원이 맞는 공여자가 없어서 HLA A, B, C, DR 중 B locus에만 불일치를 보이는 여동생의 조혈모세포로 동종이식을 시행하였다. 환자는 이식 후 피부에 1등급 정도의 이식편대숙주질환 외에 다른 부작용은 없었으며 현재 7개월째 경과 관찰 중이다. 이식 후 6개월째 촬영한 복부 컴퓨터 단층 촬영 상 이전에 보이던 간종대는 완전 관해를 보였으며(Fig. 3C) 골수 검사 상에도 완전 관해 상태를 유지하고 있다. 현재 cyclosporine과 항바이러스제를 복용하며 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

간비장  $\gamma\delta$ -T세포림프종은 국내에서 현재까지 3예가 보고되었을 뿐이며<sup>9-11)</sup> 말초 T세포림프종의 드문 조직학적 아형으로  $\alpha\beta$ 와 구별되는  $\gamma\delta$  T세포 수용체를 발현하는 비장의 소수 T 림프구아형에서 기원한다. 비장, 간, 골수의 골맥관(sinusoid)에 침윤하여 간비대, 비장비대, 혈구감소, 특히 극심한 혈소판 감소증을 특징적으로 보이며 림프절 종대는 드무나 B증상을 자주 나타낸다. 면역학적 표현형이 주로 CD3 양성, CD4 음성, CD8 음성, CD56 양성, TIA-1 양성을 보이고, 암세포의 특징적인 염색체 변화로써 isochromosome 7q를 보일 수 있다.<sup>3,12)</sup> 전형적으로 젊은 남자에 호발하며 급속히 진행하고 항암화학요법에 잘 반응하지 않는 공격적인 림프종으로 보통 진단 후 2년 이내에 사망하는 질환으로 알려져 왔다. 그리하여 국외에서는 현재까지 꾸준히 조혈모세포 이식을 시도해 왔고 그 중 동종조혈모세포 이식의 시행은 현재까지 21예의 보고가 있다.<sup>7,8)</sup>

Konuma 등<sup>7)</sup>이 2006년 형제의 동종조혈모세포 이식에 성공하여 86개월간 관해를 유지하며 추적관찰하고 있음이 보고되었고, 지금까지 문헌에 보고된 동종조혈모세포 이식을 시행받은 간비장  $\gamma\delta$ -T세포림프종환자 17명을 대상으로 조사해 본 결과 13명이 refractory state에서 이식을 받았고, 그 중 2명은 이전의 자가조혈모세포 이식 후 재발한 환자들이었다. 추적 결과 17명 중 7명의 환자가 관해 상태에서 생존 중이다. 항암화학

요법만으로 치료한 경우와 달리 동종조혈모세포 이식은 예후적 측면에서 40% 이상의 완치 가능성을 보여준다.

최근 발표된 Falchook 등<sup>8)</sup>은 15명의 간비장 T세포림프종의 양상과 치료에 대해 보고하였는데 11명은  $\gamma\delta$ -T세포림프종이었고, 3명은  $\alpha\beta$ -T세포림프종, 한명은 세포형이 확인되지 않았다. 대상 환자별로 시행한 항암화학요법은 다양하였고 항암화학요법 시행 이후 조혈모세포 이식을 받은 사람은 4명이었다. 15명 중 7명에서 완전 관해를 이루었으며, 조혈모세포 이식을 시행받은 4명에서 모두 완전 관해를 이루었다. 완전 관해를 이룬 사람들의 평균 생존 기간은 13개월이었으나 이식을 받은 사람 중 3명은 모두 13개월을 넘기며 현재까지 생존해 있으며 3명 중에 2명은 동종조혈모세포 이식을 시행한 경우였다.

본 증례에서도 44세 여자 환자로 간비장  $\gamma\delta$ -T세포림프종으로 진단되었으나 3차례의 항암화학 요법에 불응하여 구제요법을 시행한 후 부분 관해를 보인 상태에서 환자와 조직적합항원이 한 군데에서 불일치를 보이는 여동생의 조혈모세포로 동종이식을 시행하였다. 환자는 현재 이식 7개월째 경과 관찰 중이며 다시 시행한 복부 컴퓨터 단층 촬영 상 완전 관해 소견을 보였으며 골수 검사 상에도 완전 관해 상태로 현재까지 외래 추적관찰 중이다. 향후 항암화학요법에 불응성을 보이는 간비장  $\gamma\delta$ -T세포 림프종의 치료에 있어 동종조혈모세포 이식이 치료 방법의 선택에 한가지 방법이 될 수 있음을 보여주는 예라고 사료되어 보고하는 바이다.

## 요 약

간비장  $\gamma\delta$ -T세포림프종은 말초 T세포림프종의 드문 조직학적 아형으로  $\alpha\beta$ 와 구별되는  $\gamma\delta$  T세포 수용체를 발현하는 비장의 소수 T 림프구아형에서 기원한다고 생각된다. 급속히 진행하고 항암화학요법에 잘 반응하지 않는 공격적인 림프종으로 보통 진단 후 2년 이내에 사망하는 질환으로 알려져왔으나 최근 국외적으로 조혈모세포 이식을 꾸준히 시도, 성공해왔고 국내에서도 동종조혈모세포 이식으로 성공적으로 관해를 이루었기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised euro-

- pean-american classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 1994;84:1361-92.
- 2) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The world health organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting, air-lie house, virginia, November 1997. *Histopathology* 2000;36:69-86.
- 3) Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, et al. Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 2003;102:4261-9.
- 4) Weidmann E, Hinz T, Klein S, et al. Cytotoxic hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma following acute myeloid leukemia bearing two distinct gamma chains of the T-cell receptor. *Biologic and clinical features. Haematologica* 2000;85:1024-31.
- 5) He S, Roberts A, Ritchie D, Grigg A. Graft-versus-lymphoma effect in progressive hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:1448-50.
- 6) Schafe E, Chen A, Arceci RJ. Sustained first remission in an adolescent with hepatosplenic T-cell lymphoma treated with T-cell leukemia induction, nucleoside analog-based consolidation and early hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1127-9.
- 7) Konuma T, Doi J, Takahashi S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for hepatosplenic gamma-delta T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48: 630-2.
- 8) Falchook GS, Vega F, Dang NH, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol* 2009;20:1080-5.
- 9) Park IG, Suh CW, Hur JR, et al. A case of a young woman with hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma. *Cancer Res Treat* 2001;33:264-8.
- 10) Lee SK, Woo HY, Park Q, Kim SH, Lee HG, Ko YH. A case of bone marrow involvement hepatosplenic  $\gamma \delta$  T-cell lymphoma. *Korean J Hematol* 2002;37:134-7.
- 11) Lee YS, Kim HJ, Park SH, et al. A case of hepatosplenic T-cell lymphoma mimicking a hemochromatosis. *Korean J Med* 2006;70:151-5.
- 12) Coventry S, Punnett HH, Tomczak EZ, et al. Consistency of isochromosome 7q and trisomy 8 in hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma: detection by fluorescence in situ hybridization of a splenic touch-preparation from a pediatric patient. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:478-83.