

원발성 미만성 B세포 위림프종과 간세포암이 병발된 1예

아주대학교 의과대학 내과학교실

정민욱 · 이홍섭 · 송준하 · 김선미 · 김현경 · 이효정 · 정성현

Case of Synchronous Primary Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Hepatocellular Carcinoma

Min Wook Jung, Hong Sub Lee, Jun Ha Song, Sun Mi Kim, Hyun Kyung Kim, Hyo Jung Lee, and Seong Hyun Jung

Department of Internal Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Primary gastric lymphoma is relatively rare in the context of gastric malignancies. Synchronous primary gastric lymphoma and hepatocellular carcinoma (HCC) are even rarer. We report a case of synchronous primary gastric lymphoma and HCC in a 46-year-old man that appeared to be associated with hepatitis B virus infection. Pathologic examination and immunohistochemical analysis of gastric and liver specimens showed diffuse large B-cell lymphoma and HCC, respectively. The patient was initially treated for primary gastric lymphoma with R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy. During the chemotherapy interval, he was treated for HCC by transarterial chemoembolization (TACE) and laparoscopy-assisted left hemihepatectomy. (Korean J Med 2011;81:403-407)

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma; Hepatocellular carcinoma

서 론

위는 림프절 외 림프종이 가장 흔히 침범하는 부위로서 전체 위장관 림프종의 68-75%가 위에 발생하는 것으로 알려져 있다[1,2]. 하지만 위에 발생하는 림프종의 10% 정도만이 원발성 위림프종으로서 상당히 드문 것으로 보고되고 있다[3,4]. 비호지킨 림프종으로 치료받은 환자에서 이차성 악성 종양의 발병 혹은 다른 원인으로 인한 발병은 여러 문헌에 기록되어 있지만, 원발성 위림프종과 간암이 동시성으로 발

생하는 것은 전 세계적으로 매우 드물며 국내에서는 아직 보고된 바 없다[5]. 따라서 저자들은 원발성 위림프종과 간세포암이 동시에 발병된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이○환, 남자 46세

주 소: 상복부 통증

Received: 2010. 9. 27

Revised: 2010. 10. 18

Accepted: 2010. 10. 21

Correspondence to Seong Hyun Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Ajou University School of Medicine, San 5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5989, Fax: +82-31-219-5983, E-mail: seonghyunmd@naver.com

현병력: 내원 2주 전부터 발생한 상복부 통증을 주소로 개인의원에서 시행한 상부위내시경상 위궤양을 진단받았다. 당시 함께 시행한 복부초음파상 간내종괴가 관찰되어 본원 내원하였으며, 체중감소, 발열, 야간발한 등의 전신증상은 없었다.

과거력: 20년 전부터 B형 간염 보균자로 진단받았으나 정기적인 검진은 하지 않았다.

가족력: 특이 사항 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압 128/81 mmHg, 맥박 55회/분, 체온 36.5°C였다. 흉부진찰상 특이 사항 없었으며, 복부진찰상 간 및 비장은 촉진되지 않았다. 그외 기타 신체 부위에서 촉진되는 림프절은 없었다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액검사, 소변검사 소견은 모두 정상이었으며, 간기능 검사상 protein은 6.8 g/dL (정상범위: 6.0-8.5 g/dL), albumin은 4.0 g/dL (정상범위: 3.5-5.3 g/dL), bilirubin은 0.4 mg/dL (정상범위: 0.2-1.2 mg/dL), AST/ALT는 각각 36 U/L와 49 U/L (정상범위: 5-40 U/L, 8-41 U/L)이었다. β_2 -microglobulin은 1.76 mg/L (정상범위: 0.8-2.2 mg/L)이었고 B형 간염 표식자상 HBsAg, HBc Ab, HBeAg 이 양성이었으며 HBV DNA PCR 정량 검사상 5,471 IU/mL 소견이었고, HBeAb, HCV Ab는 음성이었다. α -fetoprotein (α -FP) 는 1,694.0 ng/mL (정상범위: 0.0-7.0 ng/mL)로 증가소견을 보였다.

방사선 소견: 복부 전산화 단층촬영상 간좌엽에 3.3 cm 크기의 종괴가 관찰되었고 이는 동맥기에 조영되었다가 지

연기에 소실되는 소견이었다. 위 전정부 주변의 위벽비후 및 다발성 위주변부 림프절이 관찰되었다(Fig. 1). 양전자방출단층촬영(PET-CT)상 위 체부 주변의 전반적인 ^{18}F -FDG의 섭취가 증가된 병변이(pSUV = 4.4) 관찰되었으며 그 외에 다른 부위에는 특이 소견을 보이지 않았다.

내시경 소견: 상부위내시경상 식도에는 특이소견 없었고, 위전정부와 체부에 용기된 결절성 병변이 관찰되어 조직검사를 시행하였다(Fig. 2).

병리학적 소견: 내시경하 조직검사상 핵이 크고 한 두개의 핵소체를 가지며 세포질이 풍부한 대세포형 림프계세포

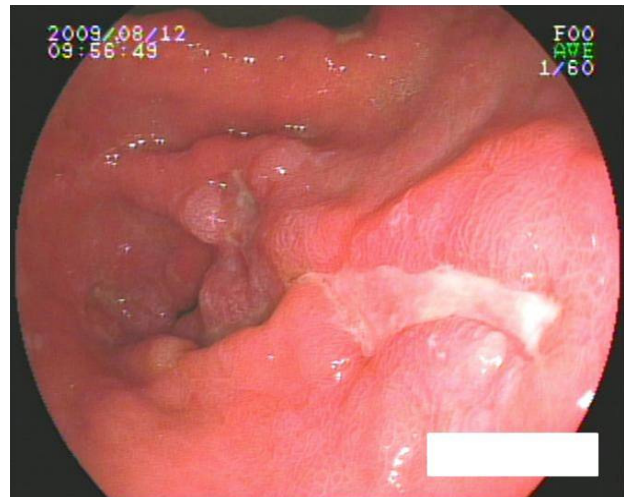


Figure 2. Esophagogastroduodenoscopy revealed an ulcer, 15 × 20 mm in size, on the lower body and antrum of the stomach. An endoscopic biopsy was performed.

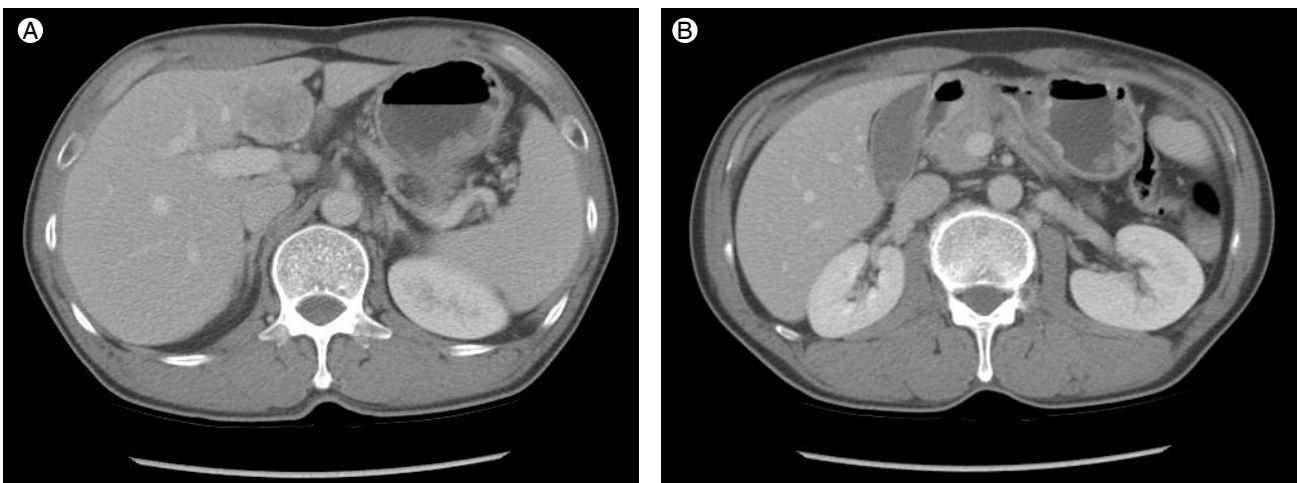


Figure 1. Abdominal CT scan showing (A) an approximately 3.4 cm mass in the left lobe of liver and (B) gastric wall thickening in the antrum of the stomach.

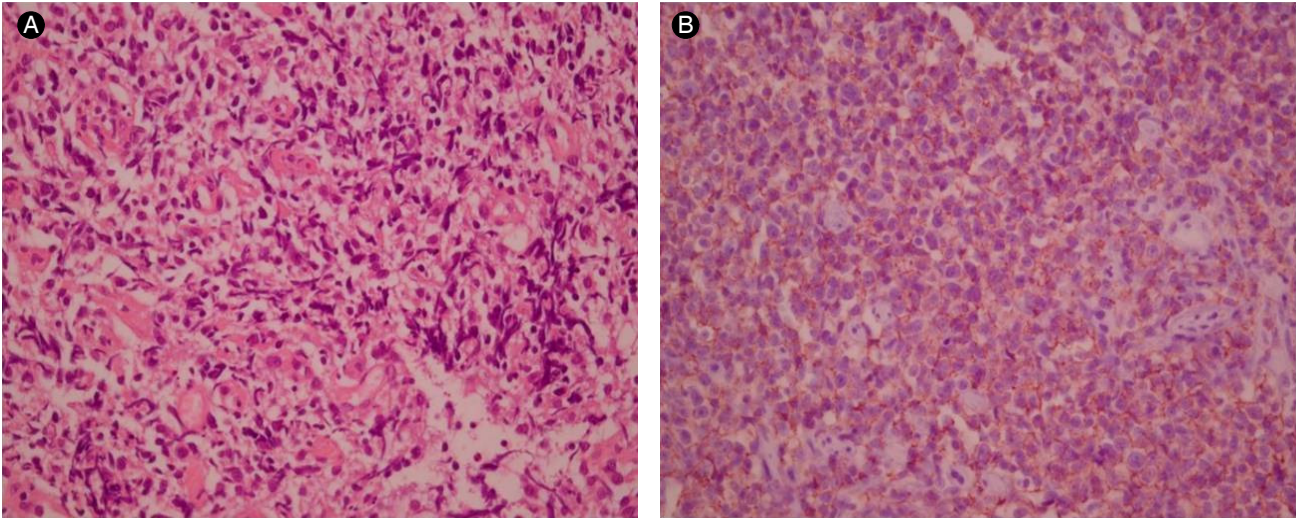


Figure 3. (A) An endoscopic biopsy specimen of tissue adjacent to the ulcer showed the diffuse invasion of large atypical lymphoid cells into the gastric mucosa. (B) The large lymphoid cells were positive for CD20 ($\times 200$).

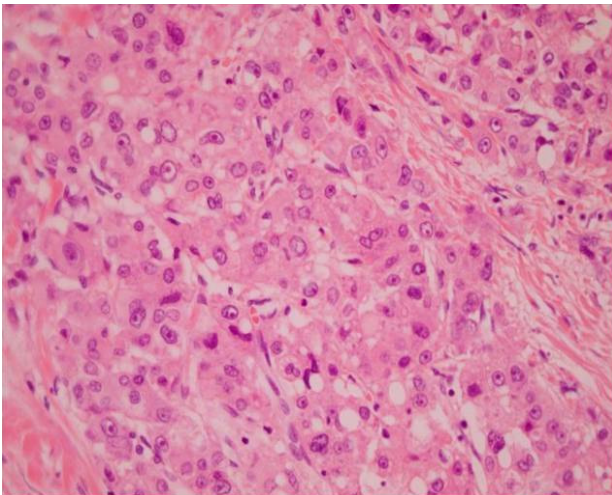


Figure 4. Gun biopsy of the liver mass revealed macrotrabecular-type hepatocellular carcinoma of Edmonson Grade 2 ($\times 200$).

가 미만성으로 침윤된 소견을 보이는 비호즈킨 림프종이 관찰되었으며, *H. pylori* 감염의 증거는 없었다. 면역조직화학염색을 통한 면역표지자 검사에서 B-cell (CD20)에 미만성 강양성 반응을 보였고(Fig. 3), CD3, cytokeratin 염색에는 음성 소견을 보여 미만성 B세포 림프종으로 진단하였다. 그 외 추가적인 면역표지자 검사에서 Bcl-2, Bcl-6, CD10 염색에서 양성 소견을 보였다. 골수 조직 검사상 림프종의 골수내 침범의 증거는 보이지 않았다.

타 병원에서 이전에 시행한 복부 전산화 단층촬영 소견상 동맥기에 조영된 후 지연기에 소실되는 점과 혈청 α -FP이

1,694.0 ng/mL로 증가되어 있는 소견, 그리고 B형 간염 보균자의 병력을 고려하여 간세포암의 가능성을 배제할 수 없어 간 조직 생검을 시행하였다. 간 조직 생검 소견상 Edmonson grade 2-3 정도의 간세포암이 관찰되었고(Fig. 4), 이는 면역조직화학염색을 통한 면역표지자 검사에서 CD20에 음성 소견이었다. 그외 주변 조직의 간경화 진행소견도 함께 관찰되었다.

치료 및 경과: 환자는 상기 검사 결과를 바탕으로 원발성 위림프종(미만성 B 세포 림프종)과 간세포암이 동시에 발병된 다발성 악성종양으로 진단되었다. 각 종양의 병기는 개별적으로 평가되었으며 위림프종은 Ann Arbor 병기 IIE으로 진단되었고, 간세포암은 병기 II (T2N0M0)으로 진단되었다.

종양에 대한 진단 및 병기 평가를 완료한 후 각각의 종양에 대하여 근치적 치료를 계획하였으며, 우선적으로 림프종에 대하여 복합항암요법을 시행하였다. 항암요법은 R-CHOP (rituximab 375 mg/m², cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vincristine 1.4 mg/m², prednisolone 100 mg/d)을 3주간격으로 6회 시행을 계획하였다.

림프종의 종양적하(tumor burden)를 줄이기 위해 우선 R-CHOP 1차를 시행하였고 동시에 경동맥 화학 색전술(Transcatheter arterial chemoembolization)을 시행하였다. 이후 R-CHOP 2차 치료를 시행하였고 4주 후 복강경 간좌엽 절제술을 시행하였다. 수술 후 특별한 합병증은 동반되지 않았으며 3주간의 경과관찰 후 R-CHOP 6차까지 시행하였고, 추적 전산화 단

층 촬영, 양전자방출단층촬영, 위내시경을 시행하여 완전 관해를 확인하였다. 이후 6개월 후 시행한 PET-CT상 림프종의 재발 소견은 없었으며, R-CHOP 6차 치료 종료 시점 기준으로 11개월 간 증상 없이 추적관찰 중이다.

이후 외래 추적관찰 중 간좌엽 절제술 시행 후 6.3 ng/mL 까지 감소하였던 혈청 내 α -FP이 57.1 ng/mL까지 증가하는 소견이 관찰되어 복부 전산화 단층 촬영을 시행하였고 이전과 비교하여 전에 보이지 않던 약 1.5 cm 크기의 종괴가 간우엽에서 관찰되었다. 이는 간좌엽 절제술 후 약 10개월째였으며 이미 간좌엽 절제술을 시행 받은 상황을 고려하여 종괴에 대하여 고주파 전극도자 절제술(radio frequency ablation) 시행하였다. 이후 2개월 후 시행한 복부 전산화 단층 촬영상 재발 소견은 보이지 않았으며 증상 없이 추적관찰 중이다.

B형 간염 바이러스 감염에 대하여 진단 당시 의미 있는 AST/ALT 증가 소견은 보이지 않았으나 이후에 있을 항암화학요법 치료에 따른 B형 간염 바이러스 감염의 악화 가능성을 고려하여 R-CHOP 치료와 함께 항바이러스 치료(lamivudine)를 병행하였다. R-CHOP 3회 후 시행한 간기능 검사상 AST/ALT가 각각 165 U/L와 104 U/L로 증가하며 HBV DNA PCR 정량검사상 170,000,000 IU/mL 이상 상승하여 lamivudine 내성 B형 간염 바이러스 발현을 고려하여 항바이러스제를 entecavir로 교체하여 투약하였다. 이후 AST/ALT는 정상화 되었으며 현재까지 간기능 검사상 이상소견 없이 추적관찰 중이다.

고 찰

원발성 위림프종에 대한 표준 치료는 현재까지 논의의 여지가 있으며 조직학적 분류, 병기에 따라 수술, 항암화학치료 및 이들의 병합요법 등 다양한 접근이 이루어지고 있다. 또한 *H. pylori* 감염의 박멸만을 통하여 미만성 B세포 원발성 위림프종의 관해를 보고한 증례도 있었다[6]. 하지만 본 증례처럼 기원이 다른 병발된 종양(간세포암)과 위림프종에 대하여 각 치료법의 효율과 위험성에 대하여 대규모 연구는 없는 상태이다. 기관마다 차이가 있지만 미만성 B세포 림프종에 대한 R-CHOP 항암화학치료의 성적은 약 58%에서 70% 정도의 5년 생존율을 보고하고 있다[7,8]. 하지만 이러한 결과들이 대부분 병기 II 이상의 환자들을 대상으로 한 결과이며 대상 환자들의 평균 연령이 60세임을 고려했을 때 병기 IIE의 본 증례 환자에서는 더 나은 치료 효과를 보일 것으로

기대하였다. 절제 가능한 국소 간세포암에 대한 치료 성적은 치료 방법 및 간기능을 포함한 환자의 전신 상태에 따라 다양한 생존율을 보고하고 있다. 기관마다 차이가 있으나 간 외 전이가 없는 2 cm 미만 크기의 단일 간세포암에 대한 수술적 절제술에 대한 5년 생존율은 약 50% 정도이다[9]. 본 증례에서는 이러한 미만성 B세포 림프종에 대한 치료 성적과 간세포암에 대한 치료 성적을 각각 고려하였으며, 46세라는 비교적 젊은 나이와 양호한 간기능 상태를 고려하여 각각의 종양에 대하여 근치적 치료를 계획하고 순차적으로 각각의 치료를 진행하였다.

간세포암과 원발성 위림프종의 병발에 대한 보고는 이전에 Seiji 등이 보고한 바가 있으며, 당시 증례에서는 C형 간염과 이에 동반된 간경화로 인해 혈중 빌리루빈 증가 및 AST, ALT 상승 등의 간기능 저하소견이 관찰되어 이에 대하여 CD 20 단일클론항체(rituximab)만으로 치료를 진행하였음을 보고하였다[5]. 본 증례에서는 간 생검상 간경화의 소견은 관찰되었으나 진단 당시 환자의 전신수행 상태가 양호하며 혈중 빌리루빈을 포함한 기타 간기능 검사상의 이상 소견이 없어 원발성 위림프종에 대하여 R-CHOP 6회의 표준치료를 계획하였고, 간세포암에 대해서는 근치적 치료 목적의 간좌엽 절제술을 시행을 계획하였다. 하지만 R-CHOP 6회를 진행하는 동안 간세포암의 진행 가능성을 고려하여 수술 시기를 R-CHOP 2차후로 결정하였고 그전에 보조적으로 간동맥 화학 색전술을 시행하였다. 이러한 접근에 대한 문헌적 근거는 미약하지만, 환자의 전신 수행 상태 및 간기능 상태를 지속적으로 감시하며 적절한 수술 시기를 결정하는 임상적 판단이 중요할 것으로 생각된다.

간세포암의 발병에 있어 B형 간염은 중요한 요인으로 알려져 있다[10]. 또한 B형 간염의 유병률은 비호지킨 림프종 환자에서 약 2.5배 정도 높게 보고되고 있다[11]. 최근 HBsAg 양성 한국인을 대상으로 한 코호트 연구에서는 HBsAg 양성 환자군에서 HBsAg 음성 대조군에 비하여 비호지킨 림프종의 발생 위험율이 높은 것으로(HR: 1.74) 보고하였다[12]. 이러한 결과들이 B형 간염의 비호지킨 림프종의 유발의 원인이 될 수 있는 가능성에 대하여 시사하지만 이와 관련된 구체적인 병인 기전은 알려져 있지 않다. 아마도 바이러스 항원에 의한 만성적인 항원성 자극에 의해 악성림프계의 클론(malignant lymphoid clone)이 비정상적으로 증식함으로써 림프종이 발생하는 것으로 추정되고 있으나 이에 대한

구체적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

본 증례에서는 간세포암에 대하여 다양한 영상학적 검사가 이루어졌다. 간세포암의 진단에 있어서 대한간암학회의 진료 가이드라인에서는 역동적 조영증강 전산화 단층촬영(dynamic contrast enhanced CT) 또는 자기공명영상(MRI)이 표준적인 비침습적 영상학적 검사로 추천되고 있다. 최근 기타 다른 악성 종양에서 PET-CT가 널리 사용되고 있으나 간세포암 진료 가이드라인에서는 표준적인 검사로 인정되지 않고 있다. 그 이유는 간경화를 동반한 간세포암, 특히 병기가 낮은 작은 크기의 간세포암에 있어서 PET CT 검사의 민감도가 낮기 때문이다[13]. 본 증례에서도 초기 진단 시 림프종의 병기 결정을 위해 시행한 전신 PET-CT에서 간세포암을 식별할 수 없었다. 이러한 각 영상학적 기법의 특성 때문에 기원이 다른 병발된 종양에 대한 초기 접근 시 영상 의학 전문의와의 협진이 도움이 될 것으로 생각된다.

또한 본 증례처럼 복합항암화학요법을 진행하면서 환자의 면역력저하에 의한 B형 간염의 악화 가능성을 고려하여 정기적인 간기능 검사 및 추적관찰이 필요하며 이에 대한 항바이러스제의 적절한 투약이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

위에 발생하는 악성종양 중 원발성 위림프종은 상당히 드문 편으로 동시에 간세포암이 병발한 경우는 매우 드물다. 본 증례는 원발성 위림프종과 간세포암의 병발로 진단된 46세 남자에 대한 보고로서 각각의 종양에 대하여 조직검사 및 면역조직화학 검사를 시행하여 진단하였다. 림프종에 대하여는 R-CHOP 항암화학요법(rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)을 시행하여 완전관해를 하였고, 항암화학요법 중간에 간동맥 화학 색전술 및 간좌엽 절제술을 시행하여 간세포암에 대한 근치적 치료를 시행하였고, 현재 추적관찰 중이다.

중심 단어: 비호지킨림프종; 간세포암

REFERENCES

1. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19:3861-3873.
2. Papaxoinis G, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of 128 cases in Greece: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study (HeCOG). *Leuk Lymphoma* 2006;47:2140-2146.
3. Amer MH, el-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology* 1994;106:846-858.
4. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-260.
5. Nakai S, Masaki T, Shintani T, et al. Diffuse large B-cell primary gastric lymphoma treated successfully with the CD20 monoclonal antibody (rituximab): a case with severe liver dysfunction due to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2005; 13:1065-1068.
6. Alsolaiman MM, Bakis G, Nazeer T, MacDermott RP, Balint JA. Five years of complete remission of gastric diffuse large B cell lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2003;52:507-509.
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.
8. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117-4126.
9. Nagashima I, Hamada C, Naruse K, et al. Surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1996;119:40-45.
10. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
11. Nath A, Agarwal R, Malhotra P, Varma S. Prevalence of hepatitis B virus infection in non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2010;40:633-641.
12. Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *Lancet Oncol* 2010;11:827-834.
13. Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2008;49:1912-1921.