

악성 림프종 환자의 면역화학요법 후 발생한 흉선과형성 1예

단국대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²핵의학교실

최 훈¹ · 이순일¹ · 박건우¹ · 김소미¹ · 노 란¹ · 서지현¹ · 이재현²

A case of thymic hyperplasia after immunochemotherapy in a patient with diffuse large B-cell lymphoma

Hoon Choi, M.D.¹, Soon Il Lee, M.D.¹, Geun Woo Park, M.D.¹, So Mi Kim, M.D.¹, Ran Noh, M.D.¹,
Ji Hyun Suh, M.D.¹, and Jai Hyuen Lee, M.D.²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Nuclear Medicine, Dankook University Medical College,
Choeran, Korea

Thymic hyperplasia can occur in various malignancies after cytotoxic chemotherapy. A possible cause is rebound enlargement after the initial atrophy caused by these drugs. We believe that this is an important issue in the treatment of malignancies. We confirmed this phenomenon using follow-up chest computed tomography (CT) and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET) in a case of thymic hyperplasia after immunochemotherapy for B-cell lymphoma. Awareness of this benign condition can prevent unnecessary invasive procedures. (Korean J Med 77:S403-S406, 2009)

Key Words: Thymic hyperplasia; B-cell lymphoma

서 론

흉선은 연령에 따라 그 크기가 변하며, 감염, 화상, 수술 등의 스트레스에 의해 초기에는 위축되었다가 재생되어 정상크기로 돌아오는 특징적인 생리적 변화를 보이는 림프기관이다. 이러한 과정에서 흉선의 지나친 재생으로 흉선과형성이 발생될 수 있다고 알려져 있으며 드물게 다양한 종양에서 화학요법 후 발생할 수 있음이 보고되고 있다¹⁾. 악성 림프종을 진단받고 화학요법 시행 후 흉선과다형성을 보이는 경우는 국내외적으로 드물게 보고되고 있으며 림프종의 재발을 감별하기 위해 조직 생검을 포함한 침습적이고 적극

적인 검사의 필요성과 침습적인 조직검사 없이 추적관찰에 대해 다양한 의견이 제시되고 있다. 이에 저자들은 침습적인 조직 검사 없이 흉선과형성을 확인한 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

19세 여자가 우하복부 통증을 주소로 내원하였다. 이학적 소견상 우하복부에 압통을 동반한 종괴가 만져졌으며, 복부 컴퓨터단층촬영에서 회장 말단에 1 cm 안팎의 주위 림프절 종대를 동반한 6×4 cm 크기의 종괴가 관찰되었다. 회장말단

• Received: 2008. 10. 13

• Accepted: 2008. 10. 29

• Correspondence to Soon Il Lee, M.D., Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital, Anseo-dong, Cheonan, Chungnam 330-715, Korea E-mail: avnrt@hanmail.net

의 종양과 종양에 의한 장중첩증으로 개복수술을 시행하였으며 수술 소견상 복강 내 회장과 유착된 6 cm의 백색의 단단한 종괴가 관찰되었으며 이는 방광외벽까지 침범된 상태였다. 흉수회장절제 및 부분적 방광절제술을 통해 종괴를 제거하였으며 병리학적 소견은 CD20 양성, 미만성 거대 B세포 림프종으로 진단되었다. 수술 후에 병기 평가를 위하여 시행한 골수 검사상 골수침습은 없었으며 흉부 전산화단층촬영상에서도 림프절 종대는 없었다. 상기 환자는 일차 면역화학요법으로 Rituximab과 CHOP 병용요법(Rituximab 375 mg/m² i.v. for D1, cyclophosphamide 750 mg/m² i.v. for D1, doxorubicin 50 mg/m² i.v. for D1, prednisolone 100 mg p.o. for D1~D5)을 6회 시행하였다. 면역화학요법 종료 후 양전자방출단층촬영(F-18 FDG PET/CT) 및 흉부, 복부의 전산화단층촬영상 완전관해 상태를 확인할 수 있었으며 흉부 전산화단층촬영에서 전종격동에 이상소견은 없었다(그림 1A). 완전관해 상태 진단 3개월 후 흉부 전산화단층촬영상 전종격동에 조영증강되는 4.5×2.1 cm 크기의 종괴가 새롭게 발견되었으며 당시 복부 전산화단층촬영 검사에서는 재발이 의심되는 소견은 없었다(그림 1B). 저자들은 의미있는 림프절 종대 및 림프절 외 병소가 없고 흉선의 위치에서만 종괴가 단독으로 관찰되었기에 면역화학요법 후 발생한 흉선과형성의 가능성을 고려하였다. 흉선과형성의 가능성을 고려하여 침습적인 조직 검사 대신에 단기간에 추적관찰을 권유하였으며, 2개월

후 추적검사에서는 크기변화가 없었으며 5개월 후 그 크기가 감소하였고, 8개월 후 흉부 전산화단층촬영상 흉부의 흉선과다형성은 크기 변화 없었으며 복부 전산화단층촬영에서 림프절 종대와 재발을 의심할 수 있는 병변은 관찰되지 않았다(그림 1C). 1년 후 시행한 양전자방출단층촬영에서 전종격동 종괴의 F-18 FDG 섭취 외에 수술부위를 포함한 전 PET 촬영범위 내에 의미있는 고대사성 병변을 발견할 수 없었다(그림 2). 환자는 2년 후 추적관찰한 흉부 전산화단층촬영에서 흉선의 크기가 감소하였으며(그림 1D), 양전자방출단층촬영에서 재발을 의심할 수 있는 고대사성 병변은 보이지 않았다(그림 2).

고 찰

종격동에 생기는 종양의 50% 가량이 전종격동에 위치하며 이 중 대부분이 흉선에서 발생한다. 이는 흉선의 샘이 3배엽 기원으로 흉선종, 흉선지방종, 암종, 카르시노이드, 생식세포종양, 림프종 등의 다양한 종양의 발생가능성을 갖는데 기인 한다²⁾. 이외에도 전종격동에서는 흉선낭종, 림프관종, 가슴 내 갑상샘종(intrathoracic goiter)와 같은 비종양성 질환들도 발생할 수 있다³⁾.

정상적으로 흉선은 청소년기 전후로 삼각형모양의 2엽 구조를 갖게 되며 직선 또는 오목한 경계를 보이고 좌측이

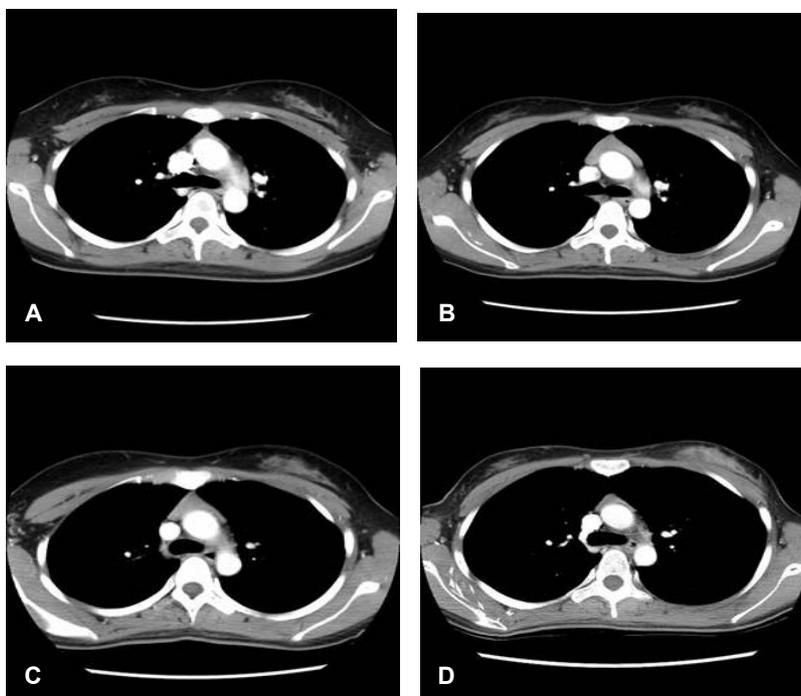


Figure 1. (A) The initial chest CT shows normal-size thymus in the anterior mediastinum. (B) Follow-up CT 3 months after complete remission shows a new, 4.5×2.1-cm, well-defined, homogeneously enhanced anterior mediastinal mass (thin white arrows). (C) Follow-up CT 8 months after complete remission shows a slight decrease in the size of the anterior mediastinal mass. (D) Follow-up CT after 2 years shows a decrease in the size of the anterior mediastinal mass.

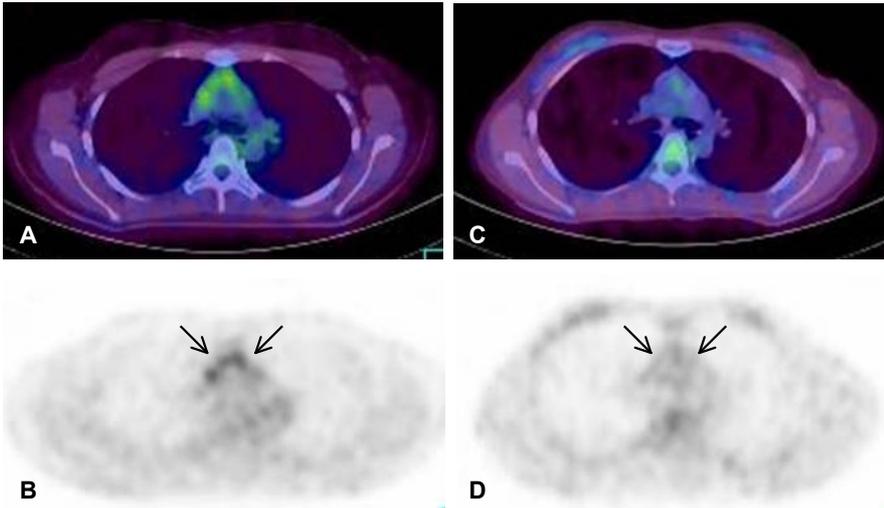


Figure 2. (A) ^{18}F -FDG-PET and (B) ^{18}F -FDG-PET/CT 1 year after complete remission show mild hypermetabolic activity of the anterior mediastinal mass (SUVmax 2.6). (C) ^{18}F -FDG-PET and (D) ^{18}F -FDG-PET/CT 2 years after complete remission show no significant hypermetabolic lesion.

우엽보다 더 두드러진다⁴⁾. Baron 등의 연구에 의하면 흉부 전산화단층촬영으로 정상인의 흉선 관찰이 30세 이하에서는 100%, 30-49세에서는 73%, 50세 이상은 17%에서 가능하다⁵⁾. 흉선은 다양한 임상적 상황에 반응하여 T 림프구 세포가 성숙과 분화하는 중추 림프기관이며 여러 가지의 면역독소 및 스트레스 호르몬의 노출에 민감한 장기이며 이런 자극에 노출 시 초기에는 흉선의 피질 크기나 질량이 감소되었다가 일정 기간 후 다시 회복되는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 흉선과형성은 림프구양 난포성 증식(lymphoid follicular hyperplasia) 및 진성 증식(true hyperplasia)으로 구분된다. 전자는 주로 자가면역성 흉선염에 의한 만성 염증으로 발생하여 대부분 정상적인 흉선의 크기나 무게와 비슷한 경우를 보이며 정상적인 흉선샘(thymic glands)을 갖지만 후자의 경우 피질과 수질 모두 미만성으로 양측성 비후(diffuse bilateral hyperplasia)를 보인다⁴⁾. 반동성 흉선과형성은 후자에 속하고 흉선에 영향을 미치는 스트레스가 해결된 이후 위축되었던 흉선이 회복되면서 그 크기가 정상보다 더 커지는 것을 의미하며 이는 비교적 소아기나 청소년기에 호발하고 특히 악성종양에 대한 항암치료가 종결된 이후 추적관찰 과정에서 관찰된다^{7,8)}. 항암치료 후 생기는 흉선과형성이 주로 소아에서 많이 발견되는 이유는 잔존하고 있는 흉선조직이 많기 때문이라고 추정되고 있다¹⁰⁾.

Zhen 등의 보고에 의하면 악성림프종으로 항암치료를 받은 15세 미만의 13명의 환자를 추적검사한 결과 치료 종결 후 9명의 환자에서 흉선과형성을 발견하였으며 이 중 3명은 중앙잔류, 중앙 재발로 오진되어 이차 항암치료를 받은 것으로 조사되었다⁹⁾.

흉선과형성은 드물게 성인에서도 관찰되는데 화학요법을 받은 전이성 고환암 환자 120명과 화학요법을 받지 않은 초기 고환암환자 80명을 추적 조사한 Kissin 등에 의하면 화학요법을 시행한 전이성 군에서 11.6% (14명)의 빈도로 관찰된 반면 화학요법을 시행하지 않은 대조군에서는 80명 가운데 1명에서만 발생하였다¹¹⁾.

흉과 외 중앙 환자에서 발생하는 흉선비대는 흉선과형성을 의심할 수 있으나 종격동을 자주 침범하는 호지킨씨병 혹은 악성림프종의 경우 감별이 필요하다. 종격동을 침범하는 호지킨씨병은 흉선을 침범하는 경우 다발성 림프절 종대를 수반하며 진단 시 흉선만을 단독으로 침범하는 예는 거의 없고, 재발 시에도 림프절 종대 없이 흉선비대만을 보이는 경우는 드물다. 그러므로 호지킨씨병에 대한 화학요법 후 경과 관찰 중 흉선비대만이 단독으로 관찰될 경우에는 흉선과형성을 고려할 수 있다. 악성림프종의 경우 질병의 특성상 재발의 유형이 다양하기 때문에 재발과 흉선과형성을 감별하여야 한다. 악성림프종에 대한 항암화학요법 후 경과관찰 과정 중에 림프절 종대를 수반하지 않으며 흉선비대를 보이는 경우 림프종의 재발 여부를 판단하기 위해서는 침습적인 조직검사가 필요할 수 있지만 침습적인 조직검사를 피하기 위해서 Ford 등은 스테로이드 유발시험을 제안하였다¹²⁾. 그러나 악성림프종 치료에 스테로이드가 사용되는 등 검사의 여러 제한점이 제기되었고, Yarom 등은 성인에서 항암치료 후 발생한 흉선비대 환자 9명을 흉부 전산화단층촬영으로 경과관찰한 결과 5명의 환자에서 4.5년 이내에 흉선의 크기가 정상크기로 돌아왔으며 4명의 환자에서는 크기의 변화가 없었다¹³⁾. 이에 항암치료 후 발생한 흉선비대

환자에서 흉선과형성을 고려하여 전산화단층촬영을 통한 경과관찰을 권유하였다.

국내에서는 성인에서 화학요법 후 발생한 흉선과형성에 대한 보고는 비정형 거대 림프종으로 고용량 화학요법 후 발생한 1예의 증례 보고가 있으나¹⁴⁾ 본 증례에서와 같이 면역화학요법 후 발생한 흉선과형성은 보고된 적은 없었다.

본 증례에서는 의미있는 림프절 종대 및 림프절 외 병소가 없고, 흉선의 위치에서만 종괴가 단독으로 관찰되었기에 면역화학요법 후 발생한 흉선과형성의 가능성을 고려하여 스테로이드 유발시험이나 침습적인 조직 검사를 시행하지 않고 단기간에 추적관찰을 하였다. 2개월 후 종격동 종괴의 크기가 감소하였고, 이후에도 2년간 경과관찰을 하였으나 크기가 증가하지 않아 흉선과형성으로 진단하였다. 현재 환자는 완전관해 상태로 생존하고 있다.

요 약

임상에서 악성종양을 진단받고 항암치료 시행 후 추적 중이던 환자에서 전종격동종양이 발견된 경우 이것이 항암 치료의 종결 후 정상적으로 발생할 수 있는 흉선과형성의 가능성을 고려할 수도 있다. 전종격동종양을 임상적인 판단이나 흉부 전산화단층촬영과 양전자방출단층촬영 등의 영상학적 검사들로 감별하는 것이 가능하지 않아 종격동 검사와 같은 침습적인 조직학적 접근이 필요할 수도 있으나 흉선과형성증의 가능성을 시사하는 경우에는 단기간의 추적 관찰과 흉부 전산화단층촬영 등의 결과를 종합하여 경과를 관찰하는 것도 일부 환자에서는 필요하리라 사료된다.

저자들은 악성림프종 환자에서 면역화학요법 후 완전관해상태로 추적관찰 중 발견한 전종격동의 종괴를 임상소견과 흉부 전산화단층검사 결과로 흉선과형성증을 의심하여 침습적인 검사를 시행하지 않고 추적관찰함으로써 종양의 재발과 감별할 수 있었던 1예를 보고하고자 한다.

중심 단어: 흉선과형성; B세포 림프종

REFERENCES

- 1) Pearse G. *Histopathology of thymus. Toxicol Pathol* 34:515-547, 2006
- 2) Restrepo CS, Pandit M, Rojas IC, Villamil MA, Gordillo H, Lemos D, Mastrogiovanni L, Diethelm L. *Imaging findings of expansile lesions of the thymus. Curr Probl Diagn Radiol* 34:22-34, 2005
- 3) Priola AM, Priola SM, Cardinale L, Cataldi A, Fava C. *The anterior mediastinum: diseases. Radiol Med* 111:312-342, 2006
- 4) Bogot NR, Quint LE. *Imaging of thymic disorders. Cancer Imaging* 5:139-149, 2005
- 5) Baron RL, Lee JK, Sagel SS, Peterson RR. *Computed tomography of the normal thymus. Radiology* 142:121-125, 1982
- 6) Elmore SA. *Enhanced histopathology of the thymus. Toxicol Pathol* 34:656-665, 2006
- 7) Leibundgut K, Willi U, Plüss HJ. *Thymic rebound following successful chemotherapy of B-lymphoma in an adolescent boy. Eur J Pediatr* 151:95-97, 1992
- 8) Mishra SK, Melinkeri SR, Dabadghao S. *Benign thymic hyperplasia after chemotherapy for acute myeloid leukemia. Eur J Haematol* 67:252-254, 2001
- 9) Zhen ZJ, Sun XF, Xia Y, Wang ZH, Ling JY. *Clinical analysis of reactive thymic hyperplasia following chemotherapy for childhood malignant lymphoma. Ai Zheng* 25:471-475, 2006
- 10) Sehbai AS, Tallaksen RJ, Bennett J, Abraham J. *Thymic hyperplasia after adjuvant chemotherapy in breast cancer. J Thoracic Imaging* 21:43-46, 2006
- 11) Kissin CM, Husband JE, Nicholas D, Eversman W. *Thymic enlargement in adults after chemotherapy: CT demonstration. Radiology* 163:67-70, 1987
- 12) Ford EG, Lockhart SK, Sullivan MP, Andrassy RJ. *Mediastinal mass following chemotherapeutic treatment of Hodgkin's disease: recurrent tumor of thymic hyperplasia? J Pediatr Surg* 22:1155-1159, 1987
- 13) Yarom N, Zissin R, Apter S, Hertz M, Rahimi-Levene N, Gayer G. *Rebound thymic enlargement on CT in adults. Int J Clin Pract* 61:562-568, 2007
- 14) 조석구, 송선화, 김학희, 지정선, 박종원, 김훈교, 김춘추, 이경식. 악성 림프종 환자에서 고용량화학요법 후 발생한 흉선과형성. *대한내과학회지* 62:293-296, 2002