

# 다발성 간전이 혹은 간내 담관암으로 오인한 원발성 간 림프종 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>영상의학과, <sup>3</sup>병리과

오주현<sup>1</sup> · 최문석<sup>1</sup> · 신동현<sup>1</sup> · 김석진<sup>1</sup> · 강태욱<sup>2</sup> · 고영혜<sup>3</sup>

## A Hepatic Lymphoma Mimicking Multiple Liver Metastases or an Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Joo Hyun Oh<sup>1</sup>, Mun Seok Choi<sup>1</sup>, Dong Hyeon Shin<sup>1</sup>, Soek Jin Kim<sup>1</sup>, Tae Uk Kang<sup>2</sup>, and Yeong Hye Koh<sup>3</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Radiology, <sup>3</sup>Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

A primary hepatic lymphoma (PHL) is a rare malignancy; misdiagnosis and mistreatment are very common. We report the case of a 56-year-old female who presented with a 2-week history of upper abdominal pain. She exhibited no risk factors for hepatocellular carcinoma (HCC) and her serum tumor marker levels were normal. A computed tomography scan and gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the liver revealed multiple liver masses, suggestive of multiple liver and lung metastases or an intrahepatic cholangiocarcinoma with lung metastasis. A diagnosis of PHL (a diffuse large B cell lymphoma) was confirmed by biopsy followed by immunohistochemistry. This case emphasizes that a PHL must be considered in the differential diagnosis of space-occupying liver lesions in patients with no risk factors for HCC and normal levels of serum tumor markers. It is notable that neither B cell lymphoma symptoms nor an elevated lactate dehydrogenase level were apparent in this case. We thus report a case of PHL mimicking multiple liver metastases or an intrahepatic cholangiocarcinoma, and we review the literature. (Korean J Med 2018;93:285-290)

**Keywords:** Liver neoplasm; Lymphoma, Non-hodgkin; Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse; Primary hepatic lymphoma

### 서 론

간에 발생하는 악성 림프종은 대부분 전신 림프종에 의해 이차적으로 발생하며, 정상적으로 림프조직이 없는 간에서

의 원발성 간 림프종은 매우 보기 드문 악성 종양이다. 원발성 간 림프종은 비호지킨림프종 중 0.016%를 차지한다고 알려져 있으며[1], 국내에서는 최근까지 9예가 발표되었다[2-4]. 대부분 한 개 혹은 다수의 종괴로 나타나며, 소수에서 미만성

Received: 2016. 12. 29

Revised: 2017. 6. 10

Accepted: 2017. 7. 4

Correspondence to Moon Seok Choi, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: drmschoi@gmail.com

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

으로 나타나기도 한다. 이로 인해 원발성 간 림프종은 간암이나 간내 담관암으로 오진되고 잘못된 치료를 받는 경우가 흔하다. 저자들은 상복부 복통을 주소로 내원하여 악성 종양의 다발성 간 전이를 시사하는 간내 다발성 종괴가 발견된 환자에서 간 생검 결과 광범위 큰 B세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma)으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

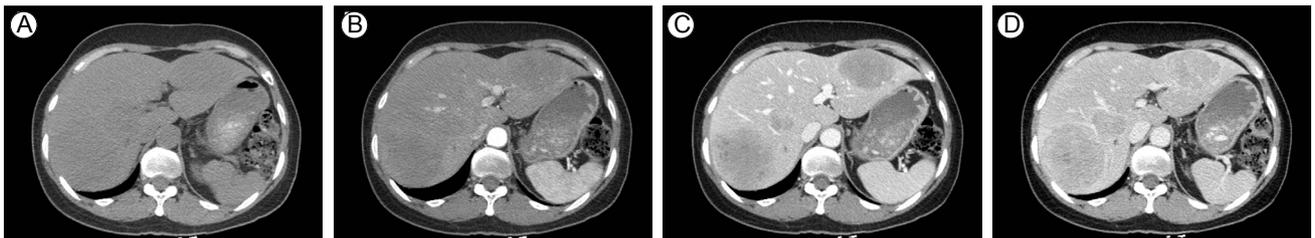
56세 여성이 2주 전부터 발생한 우상복부 통증으로 1차 병원을 방문하였다. 약한 통증이 지속되었으며 기침을 하거나 숨을 크게 쉴 때 악화되는 양상이었다. 그 기관에서 복부 전산화단층촬영을 진행하였고 그 결과 간에 다발성 종괴가 발견되어 이에 대한 자세한 평가와 치료를 위하여 입원하였다.

이전에 바이러스성 간염이나 악성 종양 등 특이 병력은 없었다. 기존에 복용하는 약물은 없었고 사업을 연유로 평소 술을 주 2-3회, 매회 평균 소주 2병씩 30년을 마셨다. 환자의 오빠가 간암에 걸린 가족력이 있었다.

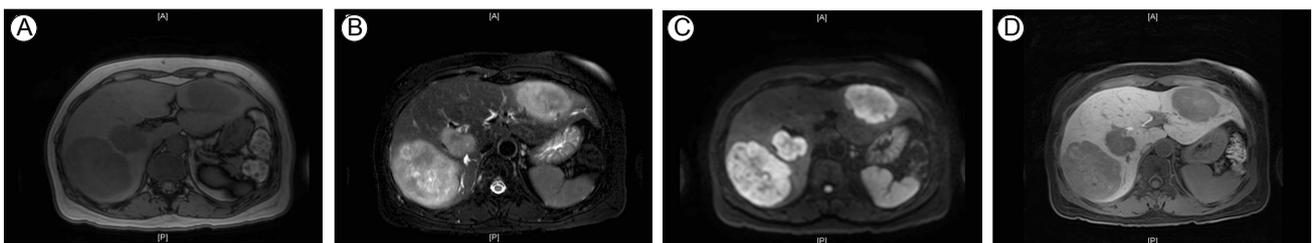
환자는 우상복부 통증 외에 호소하는 증상은 없었으며, 특히 발열, 체중감소, 발한도 없었다. 기침이나 가래, 호흡곤란 등 호흡기 질환을 의심하는 소견은 없었다. 신체 검진 결과 급성 병색을 보였고, 의식은 명료하였다. 황달, 복수, 부종 등의 증상은 없었으나 간 비대가 확인되었다. 심박은 규칙적이었고 호흡음은 폐포호흡음으로 정상 소견을 보였다.

검사실 소견상 백혈구  $6,080 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 혈색소 11.1 g/dL, 혈소판  $429 \times 10^3/\mu\text{L}$ 였다. 총 단백 6.6 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 총 빌리루빈 0.2 mg/dL, aspartate aminotransferase (AST) 31 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 34 U/L로 정상이었고 alkaline phosphatase (ALP)는 312 U/L로 상승되어 있었다. Gamma glutamyl transferase (GGT)는 201 U/L, lactate dehydrogenase (LDH)는 533 IU/L로 둘 다 상승 소견을 보였다. 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP) 1.3 ng/mL, 암 배아항원(carcinoembryonic antigen, CEA) 0.50 ng/mL, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) test 18 mAU/mL로 정상 범위였고 B형간염 표면항원과 C형간염 항체는 모두 음성이었다. Human immunodeficiency virus (HIV) 항체 또한 음성이었다.

외부에서 시행한 복부 전산화단층촬영 결과를 보면 간의



**Figure 1.** Findings on dynamic CT. (A) Before contrast injection, multiple, focal low-density lesions homogenous in structure and exhibiting clear contours were evident in both lobes of the liver. (B) The arterial phase scan revealed weak, uneven contrast accumulation in the foci. (C, D) In the portal and delayed phases, contrast accumulation was apparent in the peripheries of the lesions. CT, computed tomography.



**Figure 2.** Findings on Gd-DTPA MRI. (A) The masses were hypointense on T1-weighted images and (B) irregular and hyperintense on T2-weighted images, exhibiting slight inhomogeneity. (C) Restricted diffusion was observed (the high signal) on diffusion-weighted imaging (b value = 800). (D) Tumor enhancement was decreased in the delayed phase. Gd-DTPA MRI, gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid magnetic resonance imaging.

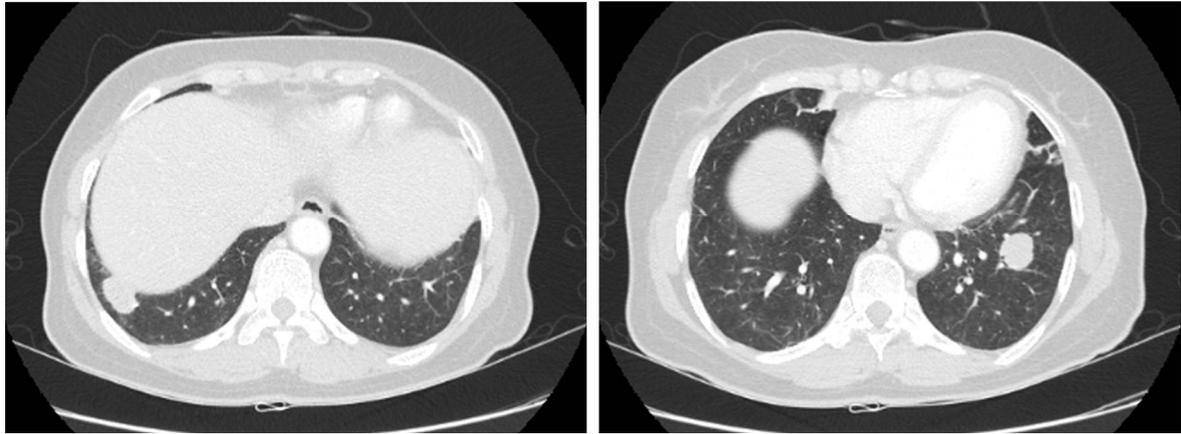


Figure 3. Chest CT revealed several nodules in both lower lobes. CT, computed tomography.

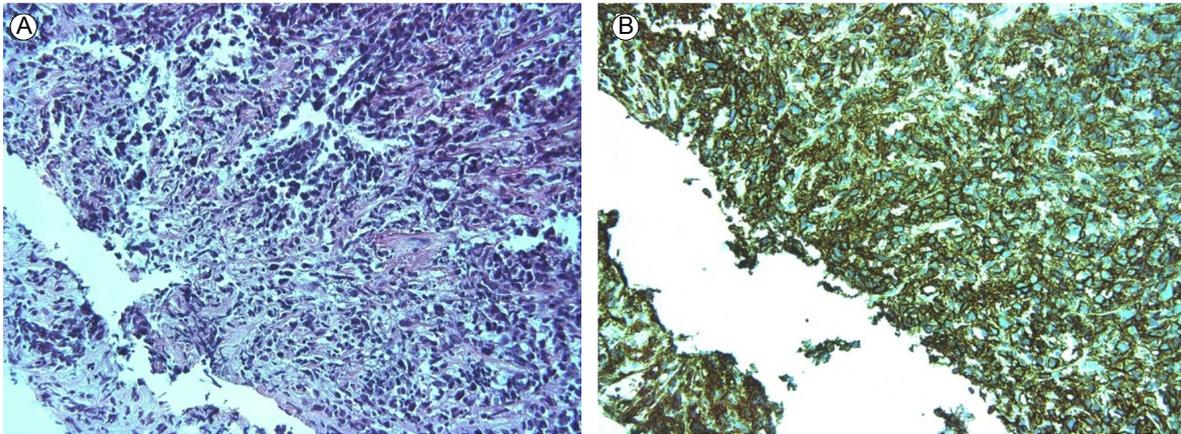


Figure 4. Histopathologically, the liver biopsy revealed (A) diffuse infiltration of homogenous, medium-to-large atypical lymphocytes into the portal areas and sinusoids (hematoxylin-and-eosin [H&E] stain,  $\times 200$ ). (B) Immunohistochemically, the cells were positive for CD 20 ([H&E] stain,  $\times 200$ ). CD, classification determinant.

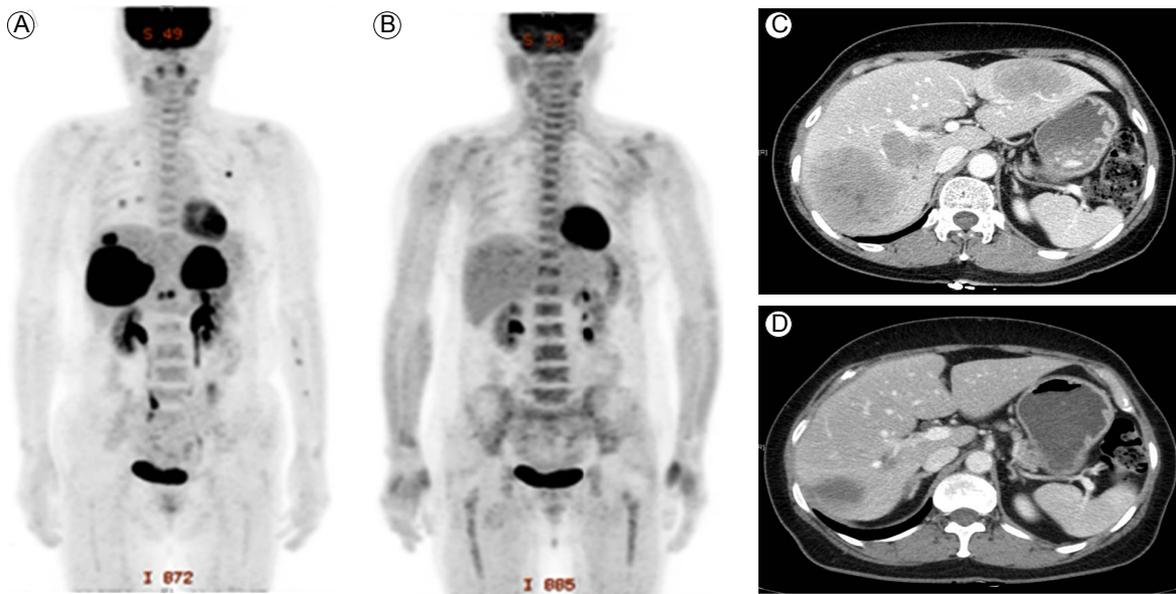
좌엽 외측분절과 우엽에 세 개의 8 cm 미만의 종괴가 있는데, 조영증강 전 영상에서 저음영으로 보였고 역동적 조영증강에서 점진적이고 불균질한 조영증강을 보였다(Fig. 1). Gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-DTPA)를 사용한 간 자기공명영상 T2 강조영상에서 중등도 이상의 불균질한 고신호강도를 가지며 확산강조영상에서는 확산제한, 간담도기 영상에서 조영제 섭취를 보이지 않아 간의 악성종양을 시사하였다(Fig. 2). 흉부 전산화단층촬영에서는 복부에서 확인되었던 1 cm 내외의 다양한 크기의 결절 외에 다른 소견은 없었다(Fig. 3).

이상의 결과로 악성 종양의 다발성 간전이와 폐전이가 가장 먼저 의심되었고, 종괴 형성 간내 담관암의 폐전이가 다음으로 고려되었다. 정확한 진단을 위하여 간생검을 시행하

였으며, 간 문맥부는 보이지 않았으며 단조로운 중간 크기 이상의 비정형성을 보이는 림프구들의 미만성 침윤을 보였다. CD 20 양성, CD 3 음성으로 B 세포계열임을 확인하였으며 외형상 광범위큰B세포림프종(diffuse large B cell lymphoma)으로 진단하였다(Fig. 4).

병기에 대한 검사로 양전자 방출 컴퓨터단층촬영을 시행하였고 간내 8 cm, 6 cm, 4 cm 크기의 fluorodeoxyglucose (FDG) 섭취를 보이는 종괴가 보였고 양측 폐에 여러 개의 FDG 섭취를 보이는 결절이 확인되었다. 림프절을 비롯한 다른 장기에는 FDG 섭취가 관찰되지 않았다(Fig. 4). 골수조직 검사상 림프종의 골수 침범 소견은 보이지 않았다.

최종적으로 원발성 간 광범위큰B세포림프종으로 진단하였다. 이후 환자는 rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vin-



**Figure 5.** Findings on PET and liver CT before and after R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone) chemotherapy. (A) Prior to chemotherapy, PET revealed multiple, large hypermetabolic masses in both liver lobes and hypermetabolic pulmonary nodules in both lungs. (B) Near-normalization of all hypermetabolic lesions after three cycles of R-CHOP. (C) Liver CT revealed multiple, large malignant masses in both hepatic lobes before chemotherapy and (D) marked regression of these lesions after three cycles of R-CHOP. PET, positron emission tomography; CT, computed tomography; R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone.

cristine, predenisolone (R-CHOP) 항암 치료를 시작하였고, 3 번째 항암 후 반응평가로 시행한 복부 전산화단층촬영 상에서 이전과 비교하여 간 우엽을 차지하는 8.3 cm 종괴는 3.3 cm으로 크기가 감소하는 등 간에 있던 여러 개의 종괴들은 그 크기가 현저하게 감소하여 부분 관해가 확인되었다(Fig. 5). 이후 2차례의 항암 치료를 시행한 후에는 완전 관해에도 달하였다. 총 6번 R-CHOP 후 치료 종결할 예정이며 재발 시에는 자가조혈모세포이식을 시행할 것을 고려하고 있다.

## 고 찰

본 증례는 간내 다발성 종괴를 보이고 전산화단층촬영 및 자기공명영상 상 담도암 또는 간암을 의심할 만한 소견을 보였으나 조직 검사상 림프종으로 확인된 예이다. 원발성 간 림프종은 간에만 국한되어 있거나, 다른 림프절, 비장, 혈액학적 소견 없이 간에 두드러진 림프종으로 정의한다. 간 외에는 침범된 기관이 없어야 한다는 엄격한 진단 기준도 있으나, 기존에 원발성 간 림프종으로 보고된 많은 증례들이 간을 주로 침범하기는 하였으나 다른 기관에도 일부 침범된 경우까지를 포함하고 있다. 이러한 이유로 Lei [5]은 증상 발현

이 주로 간 침범에 기인하고, 6개월 이내 검사에서 원격 림프절 비대가 없고, 말초혈액에서 이상 소견이 없으며 비장, 골수 침범이 없어야 한다는, 보다 넓은 원발성 간 림프종의 진단 기준을 제시하였다. 폐에 일부 림프종 침윤이 확인되었으나 간을 주로 침범한 본 증례도 위 기준에 따라 원발성 간 림프종으로 진단할 수 있었다.

원발성 간 림프종은 모든 비호지킨림프종 중 0.016%로 매우 드물며, 림프절 외 비호지킨림프종 중 0.4%를 차지한다. 모든 연령에서 발생할 수 있으나 중년(평균 연령 53세)의 남성에서 가장 흔히 발생한다고 알려져 있다. 원인은 명확히 밝혀지지 않았지만, B형간염이나 C형간염과 같은 간의 만성염증이나 HIV 감염 같은 면역억제상태가 발병에 기인하는 것으로 추측하기도 한다[6]. 원발성 간 림프종의 임상 양상은 간 침범에 의한 상복부 동통, 간종대, 황달, 피로, 구역 및 구토, 비장종대 등이 주로 나타나며, 드물게 출혈성 경향, 복수, 흉수, 간성 혼수로 나타나기도 한다. 발열, 발한, 체중 감소 같은 B 증상이 나타나기도 한다. 본 증례는 중년 여성에서 발생한 원발성 간 림프종으로 우상복부 통증 외에 다른 증상은 없었으며 B형간염, C형간염, HIV 감염의 증거도 없었다.

원발성 간 림프종 환자는 대부분의 경우 간수치에 이상이

생기는데 AST, ALT, GGT, ALP, 총빌리루빈, LDH에서 비정상 수치를 보인다. 간암이나 간 전이와 다르게 CEA와 AFP는 정상 소견을 보인다. 본 증례에도 ALP와 GGT, LDH 상승 소견을 보였고 종양 표지자는 정상이었다.

원발성 간 림프종은 간 초음파에서 대개 저에코성 종괴로 보이나, 간혹 종괴 없이 간, 비장 비대로 나타나는 경우도 있다. 림프종의 이차적 간 전이의 전산화단층촬영에서는 조영 증강되어 보이는 것과 달리, 원발성 림프종에서는 혈관 저분포로 인해 대개 저음영의 병변을 보인다. 간 자기공명영상 T2에서 불균일한 고신호 강도로 보이며, 확산강조영상에서는 확산 제한을 보인다. 본 증례에서는 전산화단층촬영상 역동적 조영 증강에서 불균질한 조영증강을 보였으며, 간 자기공명영상 T2 강조영상에서 불균질한 중등도 이상의 고신호, 확산강조영상에서 확산 제한을 보여 원발성 간 림프종 보다는 악성 간 종양을 시사하였다.

간세포암의 위험인자도 없고 종양 표지자도 정상인 본 증례에서는 조직학적 확진을 위하여 간 조직 검사를 시행하였고 광범위큰B세포림프종으로 진단하였다. 원발성 간 림프종의 진단을 위해서는 간 조직 검사 및 면역 염색이 필요하다. 원발성 간 림프종의 대부분은 본 증례처럼 B세포에서 기원하나 드물게 T세포림프종도 보고되었다. 조직 검사 상 광범위큰B세포림프종이 가장 많으며 림프모구성 림프종, 버킷씨 림프종, 여포성 림프종 등도 보고되었다[7].

원발성 간 림프종에 대한 치료는 아직 입증되지 않아 수술, 화학요법, 방사선 치료 등이 단독 혹은 병용하여 사용되어 왔다. 이전에는 간에 국한되어 완전 절제가 가능한 경우 수술 적응증이 되었으나, 전신마취를 이겨낼 정도로 전신상태가 좋은 환자군을 선택하였다는 점에서 선택적 비몰립이 작용하였을 수 있겠다. 항암 화학요법은 림프절 외 림프종에서는 가장 주된 치료이며, PHL에서도 중요한 역할을 한다. 수술 전에 투약하거나, 수술 후 보조적으로 치료하기도 하고, 항암치료 단독으로 치료하기도 한다. Avlonitis와 Linos [8]의 연구에 의하면 14명의 환자에서 수술 후 보조 항암화학요법을 투약한 경우 생존 기간이 10-123.6개월로 다양하였고 평균 20.7개월이었다. 항암 치료는 R-CHOP를 근간으로 한 치료가 가장 널리 사용되고 있다.

원발성 간 림프종 환자에서 B증상 중 발열, 야간 발한이 있는 경우 예후가 좋았으며 체중감소, 고령, 간 수치 상승 및 동반 질환이 있을 때는 나쁜 예후를 보였다. Ugurluer 등[9]이 41명의 환자를 대상으로 한 연구에서 평균 생존 기간은 163개월

73.2%의 환자가 항암 단독 치료를 받았으며 이전 연구들보다 생존 기간이 길었다. Page 등[7]이 24명의 MD Anderson cancer center 환자들을 대상으로 5년 생존율, 10년 생존율은 각각 77%, 59%로 보고된 바 있다. 본 증례에서도 3차례 R-CHOP 후 시행한 종양반응평가에서 완전 관해를 보였다. 다발성 간 종괴로 발현한 환자 중에 원발성 림프종이 있을 수 있으며, 이 경우 다발성 간전이나 담도암에 비하여 예후가 좋을 것으로 기대되므로 무엇보다도 의심하고 조직학적으로 진단하는 것이 중요하겠다.

## 요 약

저자들은 상복부 통증으로 내원한 56세 여성에서 다발성 간 종괴에 대해 원발성 간 광범위큰B세포림프종으로 진단하였고 항암화학요법으로 치료한 증례를 경험하였다. 현재까지 원발성 간 림프종에 대한 발병 기전, 원인, 치료, 예후에 대해 잘 알려지지 않았으나 조기에 의심하고 적극적으로 평가하는 것이 예후에 있어 중요하다.

**중심 단어:** 간 종양; 비호지킨 림프종; 광범위큰B세포림프종; 원발성 간 림프종

## REFERENCES

1. Yang XW, Tan WF, Yu WL, et al. Diagnosis and surgical treatment of primary hepatic lymphoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:6016-6019.
2. Chung SK, Kang CS, Kim WI, Shim SI, Kim SM. Primary malignant lymphoma of the liver-report of a case. *Korean J Pathol* 1987;21:285-290.
3. Kim TH YH, Kim MI, et al. A case of primary T cell lymphoma of the liver presented as FUO. *Korean J Med* 2001;60:260-265.
4. Kang KM, Chung WC, Lee KM, et al. A case of primary hepatic lymphoma mimicking hepatitis. *Korean J Hepatol* 2005;11:284-288.
5. Lei KI. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Leuk Lymphoma* 1998;29:293-299.
6. Kikuma K, Watanabe J, Oshiro Y, et al. Etiological factors in primary hepatic B-cell lymphoma. *Virchows Arch* 2012; 460:379-387.
7. Page RD, Romaguera JE, Osborne B, et al. Primary hepatic lymphoma: favorable outcome after combination chemotherapy. *Cancer* 2001;92:2023-2029.

8. Avlonitis VS, Linos D. Primary hepatic lymphoma: a review. *Eur J Surg* 1999;165:725-729.
9. Ugurluer G, Miller RC, Li Y, et al. Primary hepatic lymphoma: a retrospective, multicenter rare cancer network study. *Rare Tumors* 2016;8:6502.