

급격히 진행된 후복막의 거대 골수의 형질세포종 1예

순천향대학교 의과대학 서울병원 ¹내과, ²병리과

김효식¹ · 정찬성¹ · 오지현¹ · 이남수¹ · 원종호¹ · 진소영² · 김경하¹

Huge Extramedullary Plasmacytoma of the Retroperitoneum

Hyo Shik Kim¹, Chan Sung Jung¹, Ji Hyun Oh¹, Nam-Su Lee¹, Jong-Ho Won¹, So Young Jin², and Kyoung Ha Kim¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Extramedullary plasmacytoma (EMP) represent 3% of plasma cell neoplasms. Approximately 80-90% of EMPs involve the mucosa-associated lymphoid tissue of the upper airways and 75% of these involve the nasal and paranasal regions, while renal or retroperitoneal infiltration is very rare. EMPs are highly radiosensitive, with excellent results. The local control rate of radiotherapy can reach 90-97% and the 5-year overall survival rate can be 57-61%. EMP has an indolent course and the prognosis is generally favorable, with 70% of the patients remaining disease free for 10 years. However, about 30% may progress to plasma cell myeloma or relapse. Here, we report a case of a huge retroperitoneal solitary extramedullary plasmacytoma that grew rapidly. (Korean J Med 2016;90:253-257)

Keyword: Extramedullary solitary plasmacytoma

서 론

고립성 골수의 형질세포종은 형질세포에서 발생하는 종양의 약 3%에 달하며 병리조직학적으로 단클론 면역글로불린을 생산하며 다양한 성숙도를 보이는 형질세포의 침착을 특징으로 한다[1]. 약 80-90%의 고립성 골수의 형질세포종이 상기도의 점막 연관 림프조직에서 발생하며 그중 75%가 코와 코 주변에서 발생하는 반면에 신장 또는 후복막 침범을 보이는 경우는 매우 드물다[2]. 임상적으로는 서서히 자라는 특징

을 보이며, 치료에 반응도 좋아 예후가 비교적 양호한 것으로 알려져 있다[3]. 본 저자들은 잘 알려진 임상적인 특징과 다르게 매우 거대하고, 급격하게 진행되는 후복막의 고립성 골수의 형질세포종 증례를 경험하였기에 여기에서 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 72세 남성

Received: 2015. 5. 14

Revised: 2015. 6. 18

Accepted: 2015. 9. 3

Correspondence to Kyoung Ha Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-9034, Fax: +82-2-797-1176, E-mail: kyoungha@schmc.ac.kr

Copyright © 2016 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.

주소: 복통

현병력: 72세 남성이 1개월 전부터 시작된 복통을 주소로 내원하였다. 복통과 함께 점차 복부팽만감이 악화되었고 허리 통증 또한 호소하였다. 발열, 체중감소 등의 증상은 없었다.

과거력 및 사회력: 당뇨병, 양성 전립선비대증(6개월 전 경요도적 전립선절제술)

가족력: 특이사항 없음

신체 계측: 신장 162 cm, 체중 70 kg, body mass index (BMI) 26.7 kg/m²

진찰 소견: 내원시 혈압 120/80 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.9°C, 의식은 정상이었다. 복부팽만과 전반적인 복부 압통과 왼쪽 늑측추간 압통이 있었다. 진찰하였을 때 전신적으로 림프절종대를 의심할 만한 소견은 없었다.

영상 검사 소견: 내원 당일 복부 컴퓨터단층촬영을 시행하였고 그 결과 왼쪽 부신과 복부 대동맥 왼편의 여러 혈관, 왼쪽 신장 그리고 요관을 감싸고 있는 12 × 8 cm 크기의 거대한 복부 종괴가 발견되었다(Fig. 1). 이로 인해 왼쪽 수신증이 동반되었으며 직접적인 종괴의 방광 침범과 함께 전체적인 방광 점막 비후도 보였다(Fig. 1B and 1C). 작은 오른쪽 심장형

격막 림프절들이 보였지만 반응성 림프절로 추측되었다.

검사실 소견: 혈액학적 검사에서 백혈구 $7.1 \times 10^9/L$ (호중구 $4.7 \times 10^3/\mu L$, 림프구 $1.7 \times 10^3/\mu L$, 단핵구 $0.6 \times 10^3/\mu L$, 호산구 $0.1 \times 10^3/\mu L$, 호염구 $0.0 \times 10^3/\mu L$), 혈색소(Hb) 12.2 g/dL, 혈소판 $251 \times 10^9/L$ 소견을 보였다. 생화학 검사에서 혈청 크레아티닌(Cr) 1.66 mg/dL, 요소질소(BUN) 16.2 mg/dL, 젓산탈수소효소(LDH) 1,454 IU/L (정상범위: 100-450 IU/L), 총 단백질 6.8 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, C-반응성단백 2.48 mg/dL, 인간 면역결핍바이러스(HIV) 검사는 음성이었다.

임상경과: 복부 컴퓨터촬영 및 혈액 검사 소견을 종합하여 악성 림프종을 의심하였으며 조직검사, 추가적인 영상 검사 및 PET-CT 검사를 시행하였다. positron emission tomography-computed tomography (PET-CT)에서는 복부 컴퓨터촬영에서 보였던 소견과 동일하게 대사향진된 종괴가 비장 아래부터 왼쪽 골반강에 달하는 복부 대동맥 왼쪽 주변 공간에서 발견되었다(Fig. 2). 확진을 위해 초음파 하복부 종괴의 조직검사를 시행하였고, 조직검사서 얻어진 검체는 Ig G와 kappa 경쇄의 단클론성을 보이는 형질세포로 이루어진 종양조직(Fig. 3)으로 확인되었으며 면역조직화학 검사 결과는 CD 138 양성,



Figure 1. Abdominopelvic computed tomography CT shows (A) a huge homogeneously lobulated enhancing mass in the left para-aortic space extending from the subsplenic space to the left pelvic cavity. The mass (B) caused obstructive hydronephrosis and (C) infiltrated the left lateral wall of the bladder. CT, computed tomography.

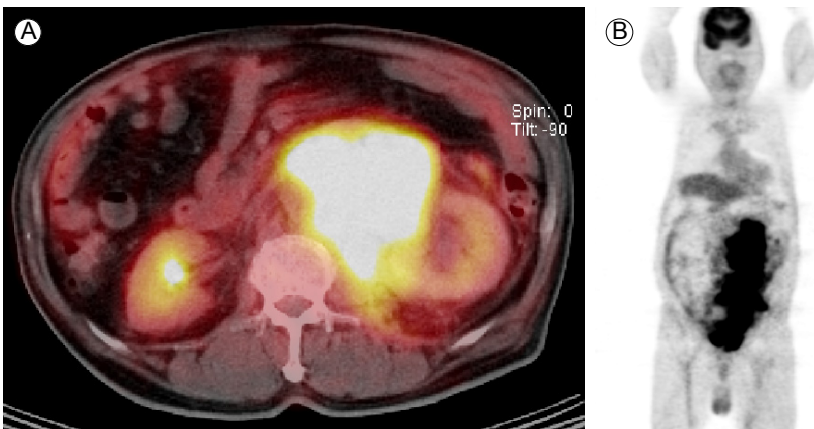


Figure 2. Torso PET-CT shows (A, B) a huge homogeneously lobulated hypermetabolic mass in the left para-aortic space extending from the subsplenic area to the left pelvic cavity (maximum SUV 10.76, average SUV 6.62) encasing the left ureter and vascular structures. PET-CT, positron emission tomography-computed tomography; SUV, standard uptake value.

CD 20 음성, Ki-67 > 97%였다. 형질모세포 림프종을 감별하기 위하여 epstein-barr virus (EBV) 검사를 시행하였으며 epstein-barr virus-encoded small RNAs (EBERs) 음성 소견을 보였다. 장기의 침범 유무를 확인하기 위해 시행한 목 컴퓨터단층촬영과 가슴 컴퓨터단층촬영 검사 결과 타 장기 침범은 없었다. 조직 검사 결과 확인 이후 추가적으로 형질세포질환에 대한 검사를 시행하였다.

혈청 면역글로불린(Ig) G (1,105 mg/dL), 혈청 Ig A (69 mg/dL), Ig M (53 mg/dL)은 정상이었다. 소변에서 벤스존스 단백은 검출되지 않았다. 단백 전기영동에서 명확한 M 단백질은 보이지 않았으나 면역고정 전기 영동법에서 단클론감마글로불린 병증(Ig Gkappa) 소견이 보였다. Free kappa 경쇄 16.0 mg/L, free lambda 경쇄 9.87 mg/L, free kappa/lambda 1.63으로 정상 범주 이내에 있었다. 엉덩뼈 능선에서 시행한 골수 흡인, 조직 검사에서 형질세포 침착은 보이지 않았다. 베타-2-마이크로

글로불린 10,774.82 ng/mL 소견을 보였다. 최종적으로 환자는 후복막의 고립성 골수의 형질세포종으로 진단되었다.

치료 및 임상경과: 초 치료로 vincristine, adriamycin, dexamethasone로 항암제 치료를 시행받았다. 항암 치료 후 LDH가 1,454 IU/L에서 459 IU/L로 감소하였고 종괴의 크기가 줄어들면서(항암 치료 16일째 흉부 컴퓨터촬영에서 진단시 12 × 8 cm 크기의 종괴가 4.6 × 3.6 cm로 줄어든 것으로 확인할 수 있었다) 복통 또한 경감되었다. 신기능 역시 혈청 Cr 수치가 1.66 mg/dL에서 1.04 mg/dL로 호전되었다(Fig. 4). 항암 치료 13일차 환자 발열, 오한, 기침, 가래와 같은 호흡기계 증상 없이 전신 쇠약을 호소하였으며, 가슴 X-선 검사에서 양쪽 하엽에 기질 경화 소견이 확인되었다. 16일 차부터는 백혈구 $3.2 \times 10^9/L$ (절대 호중구 $2.8 \times 10^3/\mu L$)으로 감소하기 시작하며 호흡곤란이 악화되었고 그때 당시 시행한 흉부 컴퓨터단층 촬영 결과 양쪽 폐에 전체적인 기질 경화를 보였으며 환자는

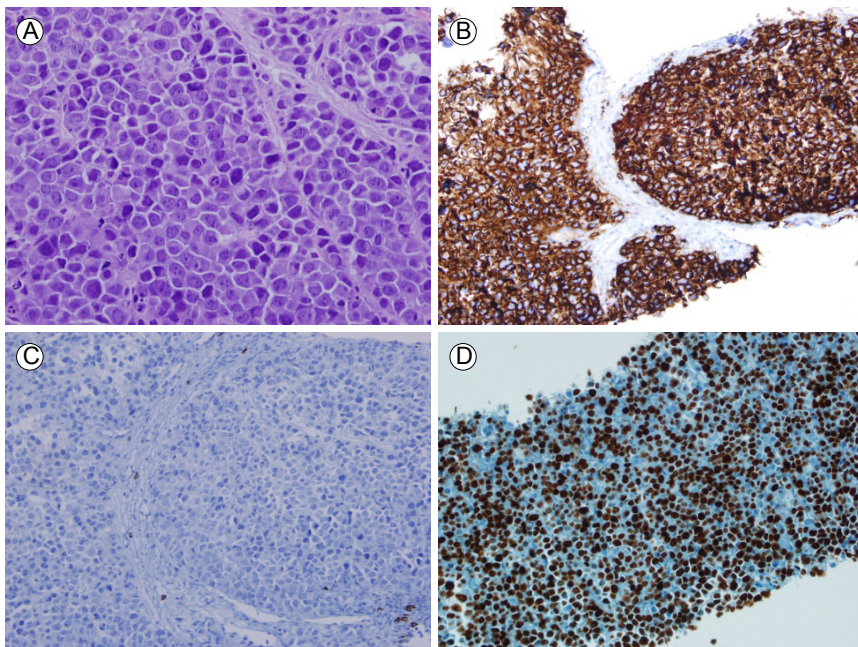


Figure 3. An ultrasonography-guided biopsy shows (A) tumor cells with homogeneous amphiphilic cytoplasm, and wheel-type asymmetric nuclei (HE ×400). The cells are (B) CD138 positive (×200) and (C) CD 20 negative (×200). (D) The Ki-67 proliferation index exceeded 97%.

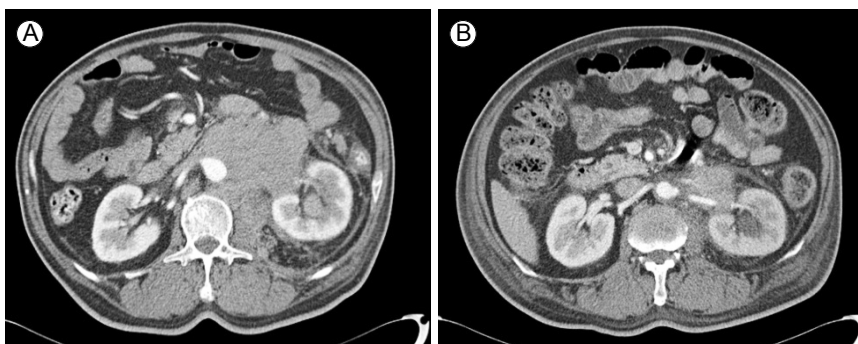


Figure 4. Chest CT shows (A) obstructive hydronephrosis before chemotherapy and (B) improved obstructive hydronephrosis after chemotherapy. CT, computed tomography.

극심한 폐렴 및 급성 호흡곤란증후군 상태에 이르렀다. 2개월간 항생제, 항진균제 치료 후 임상증상과 영상학적인 호전을 보였다. 폐렴이 호전된 시기 즈음에서 다시 복부팽만감과 복통을 호소하였으며, 전반적인 복부 압통이 있었고 LDH는 2,055 IU/L, Cr은 1.66 mg/dL로 상승하였다. 기저질환 평가를 위해 복부 컴퓨터촬영을 시행하였고 후방 신장주위강, 우측 후복강 그리고 방광과 양측 요관방광이음부를 감싸는 종괴의 크기 증가와 양측 수신증의 악화를 보여 고립성 골수의 형질세포종의 진행을 확인하였다. 구제요법으로 melphalan, prednisolone을 투여하였으나 효과 없이 지속적인 복통, 복부팽만과 LDH의 상승을 보였다. 이에 melphalan, prednisolone 투여 19일 뒤 bortezomib, dexamethasone로 약제 변경하여 항암 치료를 재시도하였으나 치료에 반응을 보이지 않고 계속 진행하여 1개월 뒤 사망하였다.

고 찰

본 증례는 점막이 아닌 후복막에서 발생한 고립성 골수의 형질세포종으로 진단 당시 12 × 8 cm의 거대한 크기로 진단되어 매우 급격한 진행을 보였던 특이한 사례였다. 고립성 골수의 형질세포종은 매우 드문 형질세포질환으로 모든 형질세포종의 1.6-4.0%를 차지하고[4], 전 세계적으로 연간 발생률은 10만 명당 3명에 달한다[5]. 80-90%의 고립성 골수의 형질세포종은 상기도 점막 연관 림프조직에서 발생하며 그중 75%는 코와 코 주변 점막에서 발생, 그 외는 위장관계, 신경계, 갑상선, 유방, 침샘, 고환과 임파선 등에서 발생한다[1,2]. 후복막에서 발생하는 고립성 골수의 형질세포종은 전 세계적으로 문헌상 10예 정도가 보고되었으며 국내에서는 1예가 보고된 바 있다[6]. 임상양상은 양측 신정맥 폐색에 의한 신부전, 옆구리 통증, 신정맥 혈전에 의한 혈뇨, 폐쇄성 황달, 복부팽만과 복통 그리고 과다아밀레이즈혈증과 같은 다양한 양상을 나타낼 수 있다[2,3]. 본 증례의 환자는 복부팽만, 복통,

배부통증을 호소하였고 종괴가 왼쪽 요관을 감싸고 있어서 이로 인한 수신증과 신부전 소견을 보였다. 형질세포종을 진단하기 위해서는 종양의 병리 조직검사 및 면역조직화학 검사를 시행하여야 하며, 면역조직화학 검사에서는 kappa, lambda 경쇄와 Ig G, Ig A, Ig M 중쇄의 단클론성이 확인되어야 한다. 이 중 고립성 골수의 형질세포종은 골수 조직검사에서 형질세포가 10% 미만이며 정상적인 골격계 검사 소견을 보여야 한다[7]. 위장관계 형질세포종은 형질세포 분화를 하는 B세포 림프종으로 오진되는 경우가 있기 때문에 후복막의 골수의 형질세포종 역시 림프종과의 감별이 필요하다. 특히 형질모세포림프종과의 감별이 필요하며 이를 위해서 면역조직검사가 최종 진단에 유용하다[2]. 본 환자에서는 CD138 양성, CD 20 음성, 조직의 IgG-kappa 발현의 단클론성을 보였으나 서서히 진행되는 성격을 보이는 보통의 형질세포종과는 다르게 Ki-67의 발현이 90% 이상으로 높은 증식성을 보였다. 따라서, 형질모세포림프종 등의 질환을 좀더 확실히 감별하기 위해 조직으로 형질모세포림프종 70% 이상에서 양성 소견을 보이는 EBV 검사를 시행하였으며[8,9], EBV는 음성이었고, HIV 역시 음성이었다. 즉, 진단은 형질세포종에 합당하였지만 Ki-67의 발현 정도가 높은 것이 특이할 만한 소견이었다. 이는 최근 소수의 보고가 있는 형질모세포골수종(plasmablastic myeloma) 범주에 해당하는 조직소견에 부합될 것으로 추론되지만[9] 아직까지 이를 진단하기 위한 명확한 진단기준에 대한 연구가 부족한 상태이다. 고립성 골수의 형질세포종은 현재까지 치료에 있어서 명확한 가이드라인은 없지만 비교적 서서히 진행하고 치료에 반응을 잘 하는 질환으로 알려져 있다[3]. 고립성 골수의 형질세포종은 특히 방사선 치료에 민감하여 방사선 치료가 표준 치료에 해당한다[2]. 이는 국소 조절률 90-97%이며, 5년 생존율은 57-61%에 달하는 좋은 예후를 보인다[7]. 방사선 치료에 불응성이거나 재발한 경우 항암 치료를 고려할 수 있으며, 항암 치료에 대한 반응도 비교적 좋은 편이다. 치료 약제는 다발 골수종에 효과적인 약제들

Table 1. Extramedullary plasmacytoma (EMP) case reports

Author	Age	Sex	EMP localization	Size of EMP	Treatment	Outcome
Pantelidou et al. (2005) [4]	63	M	Retroperitoneum Lymph node	8 × 10 cm	Radiotherapy	Alive
	73	F	Left inguinal region	4.5 cm (greatest diameter)	Radiotherapy	Alive
Hong et al. (2009) [1]	26	M	Right retroperitoneal region, right kidney	30 × 16 × 10 cm	Surgery	Alive
Wei et al. (2009) [7]	53	F	Pancreas, left sternoclavicular mass		Chemotherapy (bortezomib)	Alive (CR)

M, male; F, Female; CR, complete response.

을 선택하게 되며, 방사선 치료 후 재발한 경우에도 항암 치료의 완전 반응률은 58% 정도로 보고되고 있다[7]. 또한 재발한 다발골수종 환자에서 bortezomib이 포함된 약제의 조합으로 항암 치료를 시행하였을 때 1년 생존율이 80%에 달하고 골수의 침범에도 좋은 반응을 보였던 보고도 있어 고립성 골수의 형질세포종에서의 반응도 예측해 볼 수 있겠다[7]. 본 증례의 환자는 종양의 크기가 너무 크고 인접 혈관 및 장기의 침범이 심하여 방사선 치료를 시행할 수 없었다. 그렇다 하더라도 보통의 경우 항암 치료에 반응을 잘 하여 좋은 예후를 보이거나 본 증례의 환자는 그렇지 않았다. Ozsahin 등[10]이 고립성 형질세포종 환자 258명의 치료 실패 양상에 대해 보고한 논문에서는 종양의 크기가 4 cm 이상, 고령, 방사선 치료를 시행하지 못한 경우, 골 병변이 있는 경우 예후가 더욱 불량한 것으로 나와있다. 이를 본 증례에 적용해 보면 종양의 크기가 매우 크고 첫 치료로 방사선 치료를 시행하지 못한 점이 해당된다. 또한 진단시 LDH가 매우 높았으며, 조직에서 ki-67 > 90%로 높았고, 환자의 전신 상태도 매우 불량했던 점이 예후에 영향을 주었을 가능성이 있는 요소로 추정된다. 본 증례의 환자는 가장 효과적인 방사선 치료가 불가하고 보험 급여 적용이 안 되는 문제가 있어서 일차 치료로 bortezomib 등의 약제가 포함된 치료를 시행하지 못하여 다발골수종의 예전 치료 약제인 VAD 요법을 시행하였으나 전혀 반응을 보이지 않았다. Wei 등[7]이 VAD 요법에 반응이 없었던 췌장형질세포종 환자가 bortezomib과 고농도 dexamethasone 치료에 반응이 있었음을 증례보고하였다. 본 증례에서도 구제요법으로 bortezomib이 투여되었으나 이미 병이 너무 진행된 상태에서 일차 치료의 반응을 확인하기 전에 환자가 사망하였다. 고립성 골수의 형질세포종 중 약 30%에서는 다발골수종으로 진행하거나 재발하게 되는 다양한 임상양상을 보이는 경우도 있고[5] 본 증례와 같이 경우에 따라서는 매우 급속도로 진행되는 경우도 있으므로 좀더 효과적인 치료법의 정립이 필요하며 이와 같은 사례에서 보험 급여의 적용 범위가 확대될 필요도 있을 것으로 보인다.

요 약

고립성 골수의 형질세포종은 드문 형질세포질환으로 일반

적으로 상기도 점막에서 발생하고, 서서히 진행되는 것으로 알려져 있다. 하지만 본 환자는 그와 달리 거대하고 진행이 매우 빠른 후복막 고립성 골수의 형질세포종이었기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 후복막 고립성 골수의 형질세포종

REFERENCES

1. Hong W, Yu XM, Jiang MQ, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma in retroperitoneum: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2009;15:2425-2427.
2. Gionanlis LC, Bamichas GI, Smias CV, Tzarou VN, Sombolos KI. Retroperitoneal plasmacytoma causing renal obstruction. *Int Urol Nephrol* 2008;40:555-556.
3. Chen TC, Wu JH, Ng KF, Lien JM, Hung CF. Solitary extramedullary plasmacytoma in the retroperitoneum. *Am J Hematol* 1998;58:235-238.
4. Pantelidou D, Tsatalas C, Margaritis D, et al. Extramedullary plasmacytoma: report of two cases with uncommon presentation. *Ann Hematol* 2005;84:188-191.
5. Ahnach M, Marouan S, Rachid M, et al. Extramedullary plasmacytoma relapsing at different sites: an unusual presentation. *Pan Afr Med J* 2013;14:34.
6. Chung JS, Kang SC, Kim YJ, et al. Extramedullary plasmacytoma of the retroperitoneum. *Korean J Urol* 2006;47:105-107.
7. Wei JY, Tong HY, Zhu WF, et al. Bortezomib in treatment of extramedullary plasmacytoma of the pancreas. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:329-331.
8. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 2015;9;125:2323-2330.
9. Vega F, Chang CC, Medeiros LJ, et al. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol* 2005; 18:806-815.
10. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:210-217.