원발성 폐림프종의 임상 고찰

김재범* · 박창권* · 박남희* · 금동윤* · 노동섭* · 이재훈** · 한승범*** · 정혜라****

Clinical Analysis of Primary Malignant Lymphoma of the Lung

JaeBum Kim, M.D.*, Chang-Kwon Park, M.D.*, Nam-Hee Park, M.D.*, Dong-Yoon Kum, M.D.*, Dong-Sub Noh, M.D.*, Jae-Hoon Lee, M.D.**, Seung Bum Han, M.D.***, Hye Ra Jung, M.D.****

Background: Primary malignant lymphoma of the lung is a very rare neoplasm. Although the prognosis of lymphoma is favorable, the clinical features, prognostic factors and management have not been clearly defined. ***Material and Method:*** We retrospectively reviewed the records of 8 patients we managed between 1994 and 2006. They all had malignant lymphoma on the pathologic examination of the lung with no evidence of mediastinal adenopathy and extrathoracic disease, and no past history of lymphoma. ***Result:*** The study group consisted of 3 males and 5 female patients with a mean age of 53.9 years. Three patients were asymtomatic and 5 patients were seen with pulmonary or systemic symptoms. The diagnostic methods were 3 CT needle aspiration biopsies, 1 bronchoscopic biopsy and 4 surgical methods (wedge resection, lobectomy). There were 3 patients with MALT lymphoma, two with diffuse large B-cell lymphoma, two with small lymphocytic lymphom, and one with follicular lymphoma. The 8 patients were treated with a variety of modalities, including surgery, chemotherapy, radiotherapy and combination therapy. The 8 patients have survived for a median follow-up of 38 months. ***Conclusion:*** Although this entity of lymphoma appears to have a good prognosis, further clinical experience and long-term follow-up are needed to identify its clinical features, prognostic factors and management.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2007;40:435-440)

Key words: 1. Lymphoma
2. Pathology
3. Lung neoplasm

서 론

림프절 외 조직에서 발생하는 림프종은 모든 림프종에서 3~5%만 차지할 정도로 드물며 흔히 위장관 계통에서 발견된다. 원발성 폐림프종은 매운 드문 질환으로 몸에서 발생하는 전체 림프종의 0.4%에서 나타난다고 알려져 있다. 그러나 림프종의 병력이 있는 환자에서 폐에 이차적으로 림프종이 나타날 확률은 25~40%로 보다 흔히 발견된다[1].

원발성 폐림프종은 점막 림프조직에서 유래한 악성도

*계명대학교 의과대학 동산의료원 흉부외과학교실
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine
**울산대학교 의과대학 서울아산병원 흉부외과학교실
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine
***계명대학교 의과대학 동산의료원 내과학교실
Department of Internal Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine
****계명대학교 의과대학 동산의료원 병리학교실
Department of Pathology, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine
†2006년 제38회 대한흉부외과학회 추계학술대회에서 포럼 구연으로 발표되었음.
논문접수일 : 2007년 3월 6일, 심사통과일 : 2007년 4월 13일
책임저자 : 박창권 (700-712) 대구시 중구 동산동 194번지, 계명대학교 의과대학 동산의료원 흉부외과
(Tel) 053-250-7342, (Fax) 053-250-7307, E-mail: ckpark80@dsmc.or.kr
본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

Table 1. Clinical features

	n	%
Age (years)(n=8)		
Mean (range, SD)	53.88±10.41 (32~66)	25
≥ 60	2	50
50～59	4	12.5
40～49	1	12.5
≤40	1	
Sex (n=8)	3	37.5
Male	5	62.5
Female	4	50
Smoking (n=8)	3	
Symptom	2	37
Cough	2	25
Dyspnea	1	25
Chest pain	1	12.5
Hemoptysis	3	12.5
Fever	1	37
None		17
LDH* > normal (n=6)		

*LDH=Lactate dehydrogenase.

Table 2. Radiologic features

	n	%
Type of image (n=8)		
Mass	6	75
Consolidation	1	12.5
None	1	12.5
Site of lesion		
Right lung	4	50
Left lung	2	25
Both	2	25

가 낮은 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)형이 가장 많은 것으로 알려져 있는데, 기관지 점막조직에서 발생하는 것은 만성적인 자극으로 인한 것이며 원인으로는 흡연이나 자가면역질환, 감염으로 생각된다. 비록 원발성 폐림프종의 예후는 좋으나 임상양상이나 예후 예측요소, 치료에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다[2].

현재 일반적으로 추적관찰만 하거나 수술, 항암치료, 방사선치료를 단독 혹은 병합하여 치료하는데 아직 확실한 치료방식은 없다. 이 연구는 계명대학교 의과대학 동산의료원에서 치료받은 원발성 폐림프종 환자를 대상으로 임상양상과 치료방법에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1994년부터 2006년 사이에 치료한 원발성 폐림프종 환자를 대상으로 후향적 연구를 진행하였다. 병리적 검사에서 폐에 악성 림프종으로 나타난 환자를 대상으로 하였는데 그중 종격동 림프선비대가 없으며 복부와 골반 단층촬영 및 골수검사에서 폐외 질병이 없는 환자로 정하였다. 또한 과거 림프종의 병력이 없으며 최초 진단 후 6개월 이내에 폐외 질병이 나타나지 않는 경우로 하였는데 이 기준에 부합한 환자는 8명이었다. 이들 환자를 대상으로 의무기록에 의거하여 성별, 나이, 과거병력, 흡연여부, 증상, 방사선소견, 진단 및 치료방법과 생존여부에 대해 조사하였다.

초기에는 현미경으로만 형태적 검사를 시행하고 면역조직화학검사(immunohistochemistry)는 필요할 경우에만 시행하였으나, 2005년부터 본원에서 검사기계로 면역조직화학검사를 시도한 이후에는 모든 환자에서 면역조직화학검사를 시행하였다. 또한 명확한 진단이 어려운 경우에는 분자생물학적검사(molecular genetic study)도 시행하였다.

흉부외과에서 수술적으로 진단한 것뿐만 아니라 내과에서 경흉부컴퓨터단층촬영하 세침흡입생검(CT-guided needle aspiration biopsy)과 기관지내시경으로 조직 검사한 악성 림프종도 포함되었다.

결 과

남자가 3명, 여자가 5명이었으며 연령분포는 32～66세로 평균연령은 53.9세였는데 50대에서 가장 많이 발견되었다. 흡연자는 4명이었으며 3명은 별다른 증상이 나타나지 않았으나 5명은 호흡기 및 전신증상을 가지고 있었는데 기침이나 호흡곤란, 흉통이 비교적 많이 발견되었다(Table 1).

방사선검사상 종괴의 형태로 나타난 것이 6예로 가장 많았는데 오른쪽 폐에 종양이 있는 경우가 4예, 왼쪽 폐에서 발견된 경우가 2예 있었으며 양쪽에서 같이 발견된 경우가 2예 있었다(Table 2).

진단은 3명이 경흉부컴퓨터단층촬영하 세침흡입생검, 1명이 기관지내시경하 생검을 하였으며 수술적으로 진행된 사람은 4명으로 폐쐐기 절제술 2예, 폐엽 절제술 2예를 시행하였다. 이중 기관지 내시경으로 검사가 된 환자는 각혈을 주소로 내원하여 기관지내시경 검사에서

Table 3. Diagnostic procedure, pathologic finding and treatment

Age/sex	Diagnostic date	Pathology	Diagnostic procedure	Treatment	Follow up (month)	Survival
59/F	1994/07	B-cell, small lymphocytic	CTNAB†	CTx‡	38	Yes
47/M	1998/04	B-cell, diffuse large	Wedge	CTx+RTx§	6	Yes
56/F	2004/04	B-cell, small lymphocytic	Broncoscopic Bx	No Tx	35	Yes
66/M	2005/10	B-cell, MALT*	Wedge	RTx+CTx	7	Yes
53/F	2005/12	B-cell, MALT	CTNAB	RTx	14	Yes
60/F	2006/03	B-cell, MALT	Lobectomy	RTx	12	Yes
58/M	2006/05	B-cell, follicular	Lobectomy	CTx	10	Yes
32/F	2006/09	B-cell, diffuse large	CTNAB	CTx+RTx	4	Yes

*MALT=Mucosa-associated lymphoid tissue; †CTNAB=CT-guided needle aspiration biopsy; ‡CTx=Chemotherapy; §RTx= Radiotherapy.

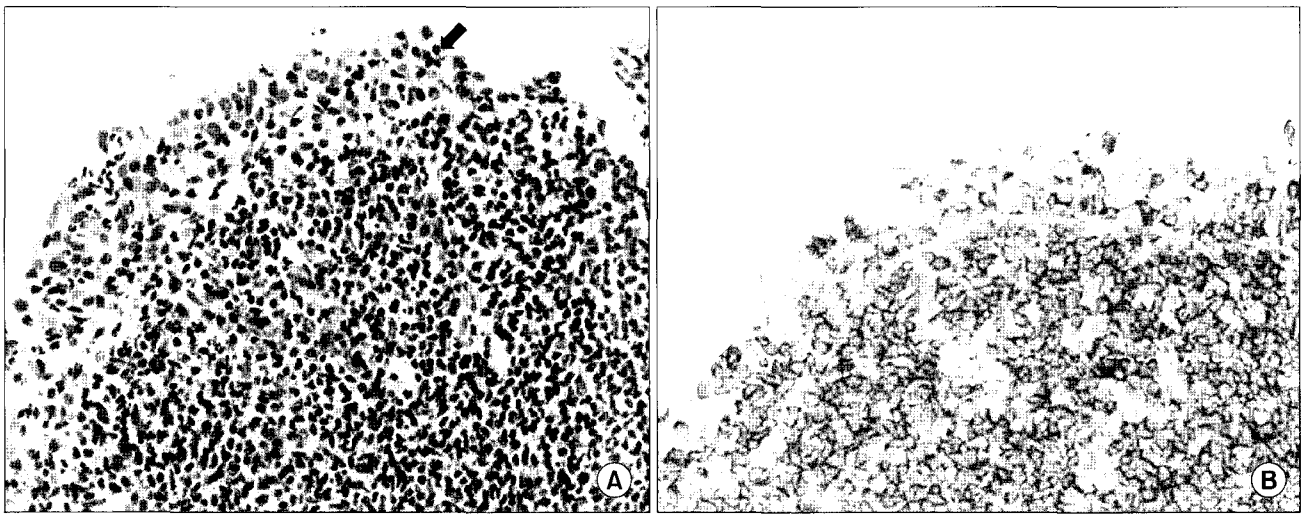

Fig. 1. (A) Microscopic finding of MALT lymphoma (H&E stain, ×400). Diffuse infiltrate of submucosa by small lymphocystes are noted. These lymphocytes infiltrate overlying bronchial mucosa. (B) Immunohistochemical stain for CD20 of MALT lymphoma. Immunohistochemical stain for CD20 shows cytoplasmic staining pattern in most of lymphocytes which infiltrate the submucosa and bronchial mucosa.

조직검사를 시행하여 MALT림프종으로 나온 환자로 이후 치료 없이 외래 추적관찰로만 지내고 있는데 별다른 증상이 나타나지 않고 있는 상태다(Table 3).

8명 중 3명은 점막관련 림프종(MALT lymphoma, Fig. 1)이었으며 2명은 큰B세포림프종(diffuse large B cell lymphoma, Fig. 2), 2명은 소림프구림프종(small lymphocytic lymphoma, Fig. 3)이었고 1명은 여포성림프종(follicular lymphoma, Fig. 4)이었다(Table 3). 이 중 원발성으로 폐에서 여포성림프종이 발견된 것은 아주 드문 경우로 면역조직화학검사뿐만 아니라 분자생물학적 검사를 시행하여 확진할 수 있었다.

8명의 환자들은 여러 다양한 치료를 받았는데 외래에서 추적관찰만 하며 지켜보는 경우도 있고, 수술이나 항암화학치료, 방사선치료를 단독 혹은 병합하여 치료를 일부는 받았고 일부는 받고 있는 중이다. 8명 모두 현재 생활에 별다른 불편함 없이 생존해있으며 평균추적관찰기간은 38개월이었다.

정확한 진단기법이 나타나기 전까지 lymphoma는 reactive lymphoid proliferation disease (pseudolymphoma, lymphoid interstitial pneumonitis, lymphomatoid granulomatosis, follicular bronchiolitis)와 병리적으로 형태 구별이 어렵기 때문에 진단에 혼돈이 왔던 경우가 많았던 걸로 생각된다[3]. 본 병원에서도 2004년 이후부터 필요할 경우 면역조직화학검사나 분자생물학적검사를 사용하여 정확한 진

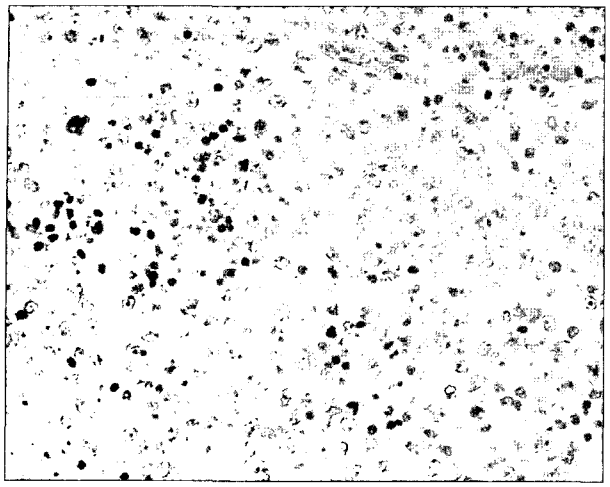

Fig. 2. Microscopic finding of diffuse large B cell lymphoma (H&E stain, ×400). Tumor cells show diffuse growth pattern. The tumor cells are medium to large sized and shows oval to round, vesicular nuclei with fine chromatin and 1～2 membrane bound nucleoli.

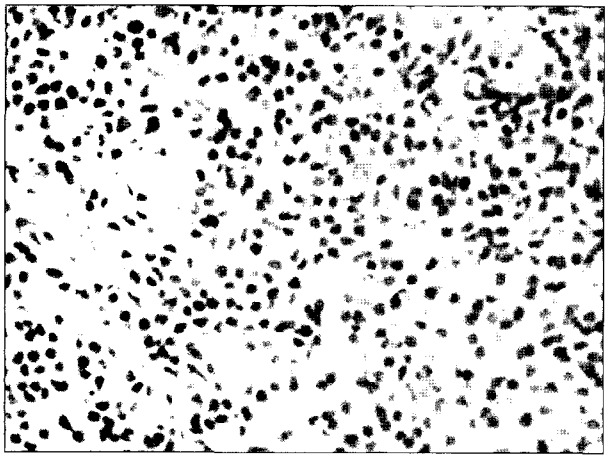

Fig. 3. Microscopic finding of small lymphocytic lymphoma (H&E stain, ×400).

단과 치료를 하고 있는바 대부분의 환자가 3년 내에 발견되어 현재 모두 생존해있는 상태다.

고 찰

원발성 폐림프종은 폐에 정상적으로 분포하는 기관지주위 림프조직(bronchial-associated lymphoid tissue, BALT)과 폐실질 내 간질의 림프조직, 폐 내 림프절과 같은 림프조직의 어디에서나 발생할 수 있으며 과거에는 대부분 B-세포 림프종으로만 진단하였다. 1973년 처음으로 폐에

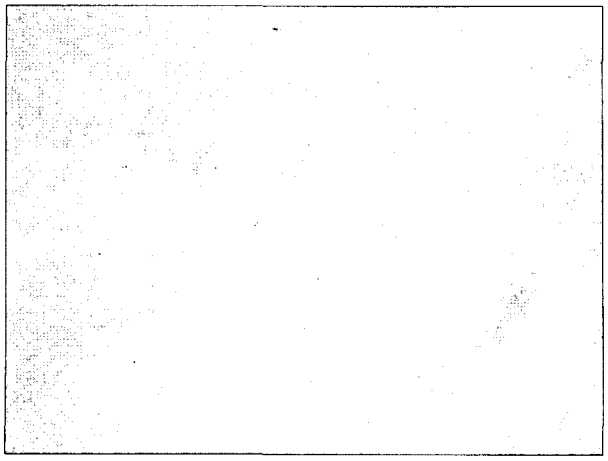

Fig. 4. Microscopic finding of follicular lymphoma (H&E stain ×200). Closely packed follicles are noted. The neoplastic follicles focally shows an almost back-to-back pattern.

서의 MALT의 존재가 알려진 후 대부분의 학자들은 MALT (mucosa associated lymphoid tissue)가 폐의 정상적인 조직이 아니라 후천적으로 흡연이나 자가면역질환, 만성감염과 같은 발암자극에 장기간 노출됨으로써 이차적으로 나타나는 것으로 믿고 있다[4].

조직학적 악성도는 NCI (National Cancer Institute) 분류에 의해 저도, 중등도, 고도의 세포형태로 분류하면서 폐악성 림프종의 경우 비교적 경한 임상증상과 악성도가 낮은 조직 소견, 양호한 예후 등으로 인해 가성림프종(pseudolymphoma)이라는 용어로 기술되었으므로 정확한 발생빈도를 예측할 수 없다[5]. 1994년에 개정된 REAL분류법("Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm" classification, 1994)에서는 이런 것을 점막 림프조직에서 유래한 악성도가 낮은 B세포악성림프종(low grade B cell malignant lymphoma), 즉 MALT 종양으로 보는 경향이 있는데[6] 원발성 악성 폐림프종은 기관지 점막의 특수한 림프조직으로부터 유래된 이 MALT 림프종의 범주에 있다고 볼 수 있다[5]. 1997년 REAL분류를 수정한 WHO분류에서는 이것을 림프절 외 변연부 B세포 림프종(extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue, MALT lymphoma)이라고 하였는데 폐림프종 중 가장 많은 부분을 차지하고 있다[7]. 본 연구에서도 MALT lymphoma가 3명으로 37.5% 정도를 차지하여 가장 많았다. 그 외 diffuse large B-cell lymphoma, small lymphocytic lymphoma, anaplastic lage cell lymphoma, small lymphocytic lymphoma가 발견되고 있는

데, 면역조직화학 및 분자생물학적 기법의 발달로 폐에 원발성으로 발생한 저급의 악성 림프종을 정확히 진단 내릴 수 있게 되었다[8]. 고악성도의 림프종은 매우 드물며 대부분 저급의 MALT 림프종이 변형된 것이다. T-세포 림프종, NK세포 림프종, 호즈킨 림프종도 발생할 수 있으나 매우 드물다[9].

원발성 폐림프종은 임상증상에서 무증상으로 나타나는 경우가 많으며 특히 MALT lymphoma에서 두드러지게 나타난다. 그 외 전신증상이나 호흡기증상을 주소로 내원하게 되며 다른 림프종에 비해 B-symptom은 적게 나타나는 편으로 알려져 있는데[10], 본 연구에서도 열이 나서 내원한 환자는 1명만 발견되었다.

방사선검사에서 원발성 폐림프종이 나타내는 소견은 작은 혹이나 종괴가 단독 혹은 여러 개가 나타나거나 경계가 불분명한 폐침윤 소견이 나타나는 등 여러 다양한 모양을 나타내기 때문에 어떤 특별한 모양이 나타났을 때 이것을 원발성 폐림프종이라고 지칭하기는 어렵다. 이것으로 생각해볼 때 방사선 검사상 어떤 이상소견이 나오더라도 림프종의 가능성을 가지고 있다고 할 수 있다[10].

대부분의 원발성 폐림프종에서 진단을 위해 수술적 시도가 요구된다. 많은 수의 환자에서 기관지경이 시도되나 진단이 잘 되지 않는 이유는 내강(endoluminal) 병소가 별로 없기 때문이다. 원발성 폐림프종에서 수술의 역할은 절제가 가능할 경우에는 진단을 위해 충분한 조직을 얻고 또한 치료를 위해 완전절제를 하는 것이 좋다. 그러나 절제가 불가능하거나 양쪽 폐에 병소가 있는 경우에는 진단을 위해 충분한 조직을 얻으려고 수술을 시행하게 된다. 이런 환자에서 제한적 절제술을 시행한 이후에 동결절편검사에서 림프종으로 나온 경우에는 병기결정을 위해 폐문주위와 종격동주위의 림프절을 절제하는 것이 필요하다[11].

비록 치료방법은 수술이나 방사선치료, 항암화학요법의 단독 혹은 병합요법과 같이 여러 방법이 있으나 표준화된 치료방식은 아직 없다[2]. 증상이 없는 MALT림프종의 경우는 아주 서서히 진행하는 관계로 추적관찰만 하는 것으로도 훌륭한 치료방법이 될 수 있다는 보고도 있다[12]. 증상을 가지고 있는 MALT림프종의 경우에는 1가지 제제의 항암화학요법으로도 치료가 가능하다고 알려져 있다. 보통 chlorambucil을 사용하거나 CVP병합요법(cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)을 사용한다. 이런 경우 수술적 치료의 역할은 명쾌히 규명되어 있지 않다[2,4,12]. 국한된 원발성 폐림프종(stage I E or stage II E)은 방사선치료나 수술적 절제 단독으로도 완치가 가능하나, 수술적 절제 후에도 종양이 남아있거나 국소재발률이 높아 비교적 예후가 불량한 비MALT림프종의 경우에는 추가적인 항암요법이나 방사선요법이 필요하다[13-15].

치료 후 재발률은 50% 정도로 매우 높게 나타난다고 알려져 있다[15]. 따라서 일부 저자는 전폐절제술을 포함한 광범위절제술을 추천하기도 하였으나[16] 절제범위 정도는 생존율을 포함한 예후에 별다른 영향을 미치지 않는다[11]고 하기도 하여 아직 논란의 여지가 남아있다. 본 연구에서도 비록 증례가 적기는 하나 절제 정도와 생존율에서는 별다른 연관관계를 찾을 수 없었다. Koss 등은 주변부 림프절 전이가 나쁜 예후를 나타내는 것은 아니라고 하였다[17]. 또한 림프종의 조직형태에 따라 생존율에 차이가 나타나는 것은 아니라는 보고도 있다[11,18]. 그러나 다른 조직 형태와는 달리 MALT 림프종은 서서히 진행하며 예후가 좋은 것으로 공통적으로 보고되고 있다[11,15,17,18] .

결 론

원발성 폐림프종은 매우 드문 질환으로 비특이적인 임상증상과 방사선소견을 보인다. 수술적 진단방법이 진단과 치료에 보다 더 좋은 결과를 기대할 수 있으며 정확한 조직형태를 알아내는 것이 치료방법 결정에 도움을 줄 수 있다. 림프종은 좋은 예후를 가지고 있으나 본 연구에서는 증례가 적고 추적관찰기간이 짧은 관계로 목표로 한 예후요소나 치료방향설정을 제시하기에는 어려울 걸로 생각된다. 좀 더 긴 추적관찰과 더 많은 임상경험이 있어야 더 정확한 결과를 산출할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. L'Hoste RT, Filippa DA, Lieberman PH, Bretsky S. *Primary pulmonary lymphomas: clinicopathologic analysis of 36 cases.* Cancer 1984;54:1397-406.
2. Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, Deschamps C, Allen MS, Pairolero PC. *Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung.* Ann Thorac Surg 2000;69:993-7.
3. Saltzstein SL. *Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: classification, therapy and prognosis.* Cancer 1963;16:928-55.

4. Zinzani PL, Tani M, Gabriele A, et al. *Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type of the lung: single-center experience with 12 patients.* Leuk Lymphoma 2003;44:821-4.
5. Koss MN, Hochholzer L, Nichols PW, et al. *Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung: a study of 161 patients.* Hum Pathol 1983;14:1024-38.
6. L'Hoste RJ, Filippa DA, Lieberman PH, et al. *Primary pulmonary lymphomas; a clinicopathologic analysis of 36 cases.* Cancer 1984;54:1397-401.
7. Begueret H, Vergier B, Parrens M, et al. *Primary lung small B-cell lymphoma versus lymphoid hyperplasia: evaluation of diagnostic criteria in 26 cases.* Am J Surg Pathol 2002; 26:76-81.
8. Isaacson PG, Spencer J. *Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue.* Histopathology 1987;11:445-62.
9. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lennert K. *Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemi- cal and clinical features.* Histopathology 1990;16:519-31.
10. Kim JH, Lee SH, Park J, et al. *Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma.* Jpn J Clin Oncol 2004;34:510-14.
11. Ferraro P, Trast V, Adlakha H, et al. *Primary non-hodgkin's lymphoma of the lung.* Ann Thorac Surg 200;69:993-7.
12. Cadranel J, Wislez M, Antoine M. *Primary pulmonary lymphoma.* Eur Respir J 2002;20:750-62.
13. Sarna GP, Kagan AR. *Extranodal lymphomas.* In: Haskell CM, Ed. *Cancer treatment.* 4th ed. Philadelphia: WB Saumders, 1995:1043-50.
14. Fisher RI, Dahiberg S, Nathwani BN, Banks PM, Miller TP, Grogan TM. *A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study.* Blood 1995;85:1075-82.
15. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lennert K. *Primary lymphoma of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features.* Histopathology 1990;16:519-31.
16. Uppal R, Goldstraw P. *Primary pulmonary lymphoma.* Lung Cancer 1992;8:95-100.
17. Koss MN, Hochholzer L, Nichols PW, Wehunt WD, Lazarus AA. *Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung: a study of 161 patients.* Hum Pathol 1983; 14:1024-38.
18. Kennedy JL, Nathwani BN, Burke JS, Hill LR, Rappaport H. *Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions: a clinicopathologic and immunologic study of 64 patients.* Cancer 1985;56:539-52.

=국문 초록=

배경: 폐에 생기는 원발성 악성림프종은 매우 드문 종양이다. 비록 림프종의 예후는 좋으나 임상양상이나 예후요소, 치료에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다. **대상 및 방법**: 1994년부터 2006년 사이에 치료한 8명의 환자를 대상으로 하였다. 병리적 검사에서 폐에 악성 림프종으로 나타났으며 종격동 림프선비대가 없으며 복부와 골반 단층촬영 및 골수검사에서 폐외 질병이 없으며 과거 림프종의 병력이 없는 경우로 하였다. **결과**: 남자가 3명, 여자가 5명이었으며 평균나이는 53.9세였다. 3명은 무증상이었으며 5명은 폐 및 전신증상을 가지고 있었다. 진단은 3명이 흉부컴퓨터단층촬영하 세침 생검, 1명이 기관지내시경하 생검을 하였으며 수술적으로 진행된 사람은 4명으로 폐쐐기 절제술 2명과 폐엽 절제술 2명을 시행하였다. 3명은 점막관련 림프종이었으며 2명은 큰 B세포 림프종, 2명은 소림프구 림프종이었고 한명은 여포성 림프종이었다. 8명의 환자들은 여러 다양한 치료를 받았는데 관찰, 수술, 항암화학요법 및 방사선치료나 복합치료를 받았다. 8명 모두 현재 생존해있으며 평균추적관찰기간은 38개월이다. **결론**: 이 결과에서도 나타나듯 폐의 원발성악성림프종은 좋은 예후를 가지고 있으나 임상증상과 예후요소, 적절한 치료방식을 알아내기 위해서는 더 긴 기간의 추적관찰과 더 많은 임상경험이 필요하다.

중심 단어 : 1. 원발성 폐림프종
2. 병리학
3. 폐종양