CASE REPORT

점막연관 림프조직 림프종양 일차성 위장관 소림프구성 림프종 1예

여승현, 정경원, 박무인, 김성준, 김재현, 김성은, 문원, 박선자

고신대학교 의과대학 내과학교실

Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma-mimicking Primary Gastrointestinal Small Lymphocytic Lymphoma

Seung Hyun Yeo, Kyoungwon Jung, Moo In Park, Sung Jun Kim, Jae Hyun Kim, Sung Eun Kim, Won Moon and Seun Ja Park

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Malignant lymphoma in the gastrointestinal tract is mainly secondary. Primary gastric malignant lymphoma constitutes 1-4% of gastric malignant tumors without specific endoscopic findings, and histopathologically, it is mainly classified as non-Hodgkin lymphoma of B-cell origin. Otherwise, a rare type of gastrointestinal lymphoma is small lymphocytic lymphoma (SLL). SLL is the same as a chronic lymphocytic lymphoma and tends to grow slowly. Here, we report a case of a patient diagnosed with primary gastrointestinal SLL upon endoscopy screening with non-specific mucosal findings. (Korean J Gastroenterol 2020;75:212-215)

Key Words: Small lymphocytic lymphoma; Primary gastrointestinal lymphoma

서론

일차성 위장관 림프종(primary gastrointestinal lymphoma)은 림프절 외 림프종 중 가장 흔한 호발 부위 중의 하나이며, 보통 모든 증례의 약 5-20%를 차지한다.¹ 하지만 일차성 위장관 림프종은 굉장히 드물며, 모든 위장관 악성 종양의 약 1-4%를 차지한다.² 이러한 일차성 위장관 림프종은 대부분의 경우 조직학적으로 위에서는 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma), 위 점막연관 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종으로 관찰되며, 소장과 대장에서는 외투세포 림프종(matle cell lymphoma)이나 장병증 형태 장관 T세포 림프종(enteropathy-associated T cell lymphoma)으로 나타날 수 있다.² 이외에 소림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma)은 발생 빈도가 1% 이하로 매우 낮은 것으로 알려져 있다.³ 본 증례에서는 건강검진 위

내시경의 비특이적 점막 변화를 통하여 진단된 소림프구성 림프종 환자를 보고하고자 한다.

증례

48세 남자가 외부 병원에서 검진 위 내시경을 시행하였고, 점막 발적 소견이 위 상체부 대만측에서 관찰되었다. 조직 검사를 시행하였고, 위 MALT 림프종이 의심되는 소견이 보인다고 본원으로 전원되었다. 환자가 호소하는 증상은 없었으며, 과거력에서 B형간염 보균 상태 외에는 특이 과거력은 없었다. 본원 내원 당시 활력징후는 혈압 110/80mmHg, 맥박 60회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.6도로 확인되었다. 신체 진찰에서 복부는 부드러웠으며, 복부의 압통이나 반발통의 소견은 없었고 만저지는 종괴도 없었다. 혈액 검사에서 백혈구 수 5,720/ μ L, 혈색소 15.0 g/dL, 혈소판 152,000/ μ L로 혈구 수

Received December 5, 2019. Revised December 17, 2019. Accepted December 18, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정경원, 49267, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Kyoungwon Jung, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea. Tel: +82-51-990-6103, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: forjkw@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5324-7803>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

는 정상이었으며, 다른 혈액 검사에는 간기능 수치인 AST가 45 U/L, ALT가 83 U/L로 경증의 상승 소견이 있었고, 과거력과 동일하게 HBsAg 양성 소견이 관찰되었으나 그 외 다른 특이 소견은 관찰되지 않았다.

본원에서 다시 시행한 위 내시경에서 위 상체부 대만측에 약 3 cm 크기의 경계가 불분명하고 약간 융기된 모양의 발적성 점막 병변이 관찰되었는데, 이 부위는 조약돌 점막 모양을 띄며 점막 주름이 부분적으로 약간 비후되어 있었고, 점막 광택은 유지되어 있었다(Fig. 1A). 이에 본원에서 해당 부위의

조직 검사를 다시 시행하였고, 외부 병원에서 시행한 내시경에서 위 MALT 림프종이 의심된 소견을 참고하여 위 초음파 내시경을 함께 시행하였다. 가장 두드러지는 부위에서의 초음파 내시경 소견에서 점막하층 침범은 확인되지 않았으며, 점막층에 국한된 경계가 불명확한 저에코 소견이 확인되었다(Fig. 1B). 이후 시행한 대장 내시경에서 직장연으로부터 30 cm 상방과 75 cm 상방에 약 1 cm와 1.2 cm 크기의 중앙에 발적성 함몰을 동반한 점막 융기 병변이 확인되었고, 해당 부위에서 조직 검사를 시행하였다(Fig. 1C).

Fig. 1. Endoscopic and ultrasonographic findings. (A) Hyperemic-elevated mucosal lesion was observed without definite demarcated line on greater curvature side of upper body upon upper endoscopy. (B) Representative area showed thickening of muscularis mucosa layer on the endoscopic ultrasound. (C) Elevated mucosal lesion with central hyperemic depressed area was observed upon colonoscopy. (D) Whitish scarous mucosal change was observed on greater curvature side of upper body upon follow-up endoscopy. The biopsy revealed complete remission.

Fig. 2. Histological and immunohistochemical findings of the patient. Biopsy of stomach and colon revealed lymphoepithelial lesion with diffuse positivity of CD20 and 5 and focal positivity of CD23 (upper left: H&E, $\times 100$; upper right: CD5 [diffuse positive], $\times 200$; lower left: CD20 [diffuse positive], $\times 200$; lower right: CD23 [focal positive], $\times 100$).

위 및 대장 내시경 조직 검사를 확인한 결과 림프 증식성 병변이 관찰되었고, 림프종의 확인과 분류를 위하여 추가 면역 검사를 시행하였다. 면역조직화학염색법의 검사 결과 CD20 양성(diffuse), CD23 양성(focal), CD5 양성(diffuse), CD3 양성(scattered), cyclin D1 음성, bcl6 양성(scattered) 소견이 확인되어 최종적으로 소림프구성 림프종으로 진단하였다(Fig. 2). 조직 검사와 함께 시행한 헬리코박터 파일로리균 검사에서 신속 요소분해 검사 음성, 헬리코박터 파일로리 중합효소 연쇄반응에서도 모두 음성 소견을 보였다.

소림프구성 림프종으로 진단된 이후 림프종의 타 장기 침범 여부 및 병기 설정을 위하여 추가 검사를 시행하였다. 경부와 흉부 컴퓨터단층촬영에서는 림프절의 침범이나 다른 장기에 침범 소견은 관찰되지 않았고, 복부 컴퓨터단층촬영에서 위주위충간동맥과 문맥강에서 림프절이 커져 있는 것이 확인되었다(Fig. 3A). 하지만 함께 시행한 전신 양전자단층영상에서는 위와 대장을 포함한 모든 장기와 복부 컴퓨터단층촬영에서 확인된 림프절에서 당 대사 항진 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 3B). 마지막으로 골수 침범을 확인하기 위하여 시행한 골수 흡인과 생검 검사에서 림프종이나 백혈병이 의심되는 소견은 관찰되지 않았다.

최종적으로 Lugano classification stage II₁로 판단하고, 6차례의 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) 항암 치료를 시행하였고, 완전 관해 소견을 보였다. 이후 추적 관찰 중에 시행한 위 내시경에서 흰색으로 변한 상처기 궤양 모습을 보였고, 조직 검사에서 남아 있는 림프증식성 병변은 확인되지 않았다(Fig. 1D). 대장 내시경도 함께 추적 관찰하였는데 이전에 보였던 병변들은 호전되어 점막 이상 소견은 관찰되지 않았다. 현재 외래에서 2년

6개월째 완전 관해 상태로 추적 관찰 중에 있다.

고 찰

일차성 위장관 림프종은 소화성 궤양이나 위선암중에서 발생하는 비특이적인 위장관 증상을 나타낸다. 논문마다 위 림프종으로 호소하는 증상의 빈도는 다르나 84%에서 복부 통증과 불편감을 동반하며, 41%에서 식욕 감퇴, 71%에서 체중 감소를 보이며, 이외에도 구토, 설사 등의 증상을 보이기도 한다.⁴ 증상의 발생 이후 진단까지는 수일에서 수년까지 다양하게 확인되나⁵ 초기에 특별한 증상이 없는 경우가 많아 주로 건강검진 목적으로 시행한 내시경에서 발견되는 경우가 대부분이다.⁶

일차성 위장관 림프종의 정의는 논문마다 조금씩 차이는 있다. Dawson 등⁷이 1961년 제시한 진단기준에는 1) 확인되는 표재성 림프절이 없으며, 2) 일반 혈액 검사에서 백혈구 수치가 정상이며, 3) 림프종이 주로 위장관계를 침범하고 있어야 하며, 4) 흉부 X-선이 정상이어야 하며, 5) 간이나 비장 침범이 없는 것으로 정의하고 있다. 본 증례의 경우 림프종이 위와 대장을 침범하고 있으며 주변부 림프절로의 전이는 있었으나 혈액학적 이상 소견이 없고, 기타 확인되는 림프절 비대가 확인되지 않아 일차성 위장관 림프종으로 정의할 수 있었다.

위 림프종은 궤양형, 미만침윤형(diffuse infiltration), 용종성 용기형(polypoid mass)의 3가지 대표적인 내시경적 특징을 나타낸다. 그러나 이러한 특징은 모두 위선암중, 위선종, 위궤양 등과 명확히 구분되지 않는 비특이적인 소견이다.² 그럼에도 위 내시경은 조직 검사 검체 채취를 통하여 위장관 림프종을 진단하고, 추적 관찰하는 데 없어서는 안 되는 수단

Fig. 3. Findings of abdominal pelvic CT and 18F-fludeoxyglucose PET/CT. (A) Porto-caval lymph node enlargement was observed upon CT (thin red arrow). (B) Compared with CT, there was no hypermetabolic area in the PET/CT image. CT, computed tomography; PET/CT, positron emission tomography/computed tomography.

이다. 본 증례의 경우 내시경적으로 MALT 림프종과 유사한 점이 많았는데, 이는 조약돌 양상의 점막 병변과 주변 조직과의 경계가 불분명하며 점막 주름이 불룩하게 유지된다는 점에서 내시경적 소견으로는 MALT 림프종을 의심해볼 수 있었다.⁸ 하지만 조직 검사 결과에서는 소림프구성 림프종으로 진단되었다. 소림프구성 림프종의 면역조직 검사에서의 면역표현형(immunophenotype)적 특징은 B-세포와 연관된 항체인 CD19, CD23에서 양성을 보이며 성숙 B-세포의 subset에서 발현되는 CD5에서도 양성을, 반면에 cyclin D1, CD10, CD22에서는 주로 음성을 보인다는 것이다.⁹ 본 증례의 환자에도 소림프구성 림프종에 적합한 면역조직 검사 결과가 나타났다.

림프종을 진단한 이후에는 주변 림프절, 타 장기 침범 및 골수 침범의 여부를 확인하여 병기 설정을 하는 것이 필요하다.¹⁰ 본 증례의 경우 일차성 위장관 림프종이 가장 의심되는 상황이었으며, 위 이외의 위장관 침범 여부 확인이 필요하였다. 내시경 초음파 검사를 이용하여 점막하 침범 여부를 확인하였고, 대장 내시경을 통하여 대장 침범 여부를 확인하였다. 소장 침범 여부 및 주변 림프절, 타 장기 침범 여부는 경부, 흉부, 복부 컴퓨터단층촬영과 전신 양전자단층촬영을 통하여 확인하였다. 더불어 골수 침범 유무 확인을 위하여 골수 검사를 함께 시행하였다. 본 증례의 경우, 대장 내시경에서 항문로부터 상방 75, 30 cm에서 위에서 발견되었던 것과 유사한 병변을 확인할 수 있었으며, 면역 화학 검사에서 위에서 확인한 것과 동일한 결과를 얻을 수 있었다. 복부 컴퓨터단층촬영 결과에서 문맥대정맥(portocaval) 공간 주위의 림프절 비대를 확인하였으나 그 이외 다른 장기 침범 및 림프절 침범은 보이지 않아 일차성 소림프구성 림프종으로 진단하였다.

소림프구성 림프종은 무증상의 비호지킨 림프종(indolent non-Hodgkin lymphomas)으로 당장 치료가 필요하지는 않지만 질병의 활성(active disease) 상태에서는 치료가 필요하다. 질병의 활성 상태는 증상과 동반한 비장 비대, 증상을 동반한 림프절 외 침범, 38도 이상의 발열이 2주 이상 발생하거나 6개월 동안 10%의 체중 감소, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 2점 이하의 심각한 무력감, 1개월 이상의 야간 발한 등의 증상이 하나 이상 동반하였을 때로 정의한다.⁹ 이러한 증상이 동반되는 경우에는 TP53 변이(mutation)와 17p 소실(deletion) 여부에 따라 치료법이 달라진다. 65세 이하이며 심각한 동반 질환이 없는 경우 1차 치료로 fludarabine, cyclophosphamide, rituximab 병합 요법이나 bendamustine 단독 요법에 rituximab을 추가하거나 혹은 ibrutinib 단독 요법을 선택할 수 있다. 또한 국소화된 소림프구성 림프종의 경우 방사선 치료를 시행해볼 수 있다.¹¹ 본 증례 환자의 경우 질병의 활성에 해당

하는 조건을 갖추고 있지는 않았으나 림프종이 위와 대장을 모두 침범하는 모습을 보여 항암 치료를 시행하였다. 한국에서는 National Comprehensive Cancer Network guideline에서 제시하는 1차 치료군이 아직 보험기준에 포함되지 않았기 때문에 본원에서는 CHOP 항암 치료를 6회 시행하였고 완전 관해에 도달하였다.

결론적으로 위장관 림프종은 특별한 증상 없이 건강검진 위장관 내시경 검사에서 비특이적인 발적성 점막 소견으로 발견되는 경우도 있다. 일반적인 염증 소견과 다르게 광택이 살아 있고, 점막 주름의 비후나 집중이 관찰되며, 경계가 불분명하다면 위 MALT 림프종을 고려하여 적극적으로 조직 검사를 시행해야 한다. 하지만 본 증례의 경우는 내시경적으로는 일부 MALT 림프종의 모양을 보이지만 조직학적으로는 소림프구성 림프종으로 확인된 증례이다. 따라서 환자의 적절한 치료를 위하여 선암성 병변과는 다른 점막 병변이 관찰된다면 적극적인 조직 검사와 병리과의 면역 화학 검사를 통하여 다른 종류의 종양성 질환이나 여러 종류의 위장관 림프종에 대한 감별 진단이 필요할 것으로 판단된다.

REFERENCES

- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-260.
- Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol* 2011;17:697-707.
- Gonçalves R, Sousa R, Banhudo A, Pereira E, Pereira R, Castel-Branco Silveira J. Endoscopic findings in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Oncol* 2000;23:599-601.
- Dworkin B, Lightdale CJ, Weingrad DN, et al. Primary gastric lymphoma. A review of 50 cases. *Dig Dis Sci* 1982;27:986-992.
- Muller AF, Maloney A, Jenkins D, et al. Primary gastric lymphoma in clinical practice 1973-1992. *Gut* 1995;36:679-683.
- Yang HJ, Lee C, Lim SH, et al. Clinical characteristics of primary gastric lymphoma detected during screening for gastric cancer in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1572-1583.
- Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961;49:80-89.
- Choi MK, Kim GH. Diagnosis and treatment of gastric MALT lymphoma. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:272-280.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131:2745-2760.
- Juárez-Salcedo LM, Sokol L, Chavez JC, Dalia S. Primary gastric lymphoma, epidemiology, clinical diagnosis, and treatment. *Cancer Control* 2018;25:1073274818778256.
- Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. NCCN guidelines insights: chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:12-20.