

다발성 점막하종양 형태로 발현된 원발성 직장 MALT 림프종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, *병리학교실, †수원연세내과의원

문희선 · 박효진 · 이기병 · 정인수 · 양우익* · 홍순원* · 김정환†

A Case of Primary Rectal MALT Lymphoma Presented as Multiple Submucosal Tumors

Hee Sun Mun, M.D., Hyo Jin Park, M.D., Ki Byung Lee, M.D., In Su Jung, M.D.,
Woo Ick Yang, M.D.*, Soon Won Hong, M.D.* and Jung Hwan Kim, M.D.†

Departments of Internal Medicine and *Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul,
†Suwon Yonsei Clinic of Internal Medicine, Suwon, Korea

위장관 림프종 중에서 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종이 가장 많다. 위장관 MALT 림프종은 위에서 가장 호발하고 위 이외의 부위에서는 드물게 발생하는데 그 빈도는 소장, 회맹판, 대장, 식도 순으로서 대장에 생기는 MALT 림프종은 드물다. 수술을 통해서 조직학적인 진단이 이루어지는 경우가 많았으나 최근에는 육안적인 소견이 많이 알려져서 내시경검사로 진단되는 경우가 많다. 61세 여자 환자가 건강 검진을 목적으로 시행한 대장내시경 검사에서 직장에 다발성 용종이 발견되어 본원으로 전원되었고 다발성 점막하종양이 의심되어 내시경 용종절제술 및 조직검사를 시행하였다. 병리 소견에서 전반적인 중심세포양 세포 (centrocyte-like cell), 림프상피성 병변(lymphoepithelial lesion)이 관찰되었으며 면역조직학적 검사에서 저등급 B세포 MALT 림프종으로 진단되었다. 병기를 알아보기 위하여 시행한 복부 및 흉부 전산화단층촬영에서 이상 소견은 보이지 않았다. 저자 등은 다발성 점막하종양의 형태로 발현된 원발성 직장 MALT 림프종 1예를 치험하였기에 보고하는 바이다.

색인단어: 림프종, Mucosa-associated lymphoid tissue, 직장

서 론

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종은 1983년 Isaacson과 Wright에 의해 처음 위장관에서 기술된¹ 이후 폐, 갑상선, 유방, 침샘 등의 위장관 이외의 장기에 발생할 수 있다고 알려져 있다.²⁻⁵ 종양 세포를 면역학적 소견과 분자생물학적 소견으로 분류하면 변

연 구역 B세포(marginal zone B cell) 림프종에 해당한다.⁶ MALT 림프종은 위장관에서 가장 호발하고 위장관 중에서는 대부분이 위에서 발생하며 이외의 부위에서는 드물게 발생한다.²⁻⁵

대장에 발생하는 원발성 악성 림프종은 전체 대장 악성 종양의 0.2~0.65%로 드문 질환이며^{7,8} 이 중에서는 MALT 림프종이 가장 흔하여 한 보고에 의하면 약 60%를 차지한다고 한다.⁹ 대장과 직장에 생긴 MALT 림프종은 대개 단일성 종괴의 형태로 발생한다.¹⁰

저자 등은 다발성 점막하종양의 형태로 발현되어 대장내시경 용종절제술로 치료한 원발성 직장 MALT 림프종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2007년 6월 7일, 승인 : 2007년 10월 1일
연락처 : 박효진, 서울시 강남구 도곡동 146-92
우편번호: 135-270
연세대학교 영동세브란스병원 내과
Tel: 02-2019-3318, Fax: 02-3463-3882
E-mail: HJPARK21@yumc.yonsei.ac.kr

증 례

61세 여자가 별다른 증상 없이 외부 병원에서 건강 검진을 목적으로 대장내시경 검사를 시행한 결과 직장에 다발성 용종이 발견되어 본원에 내원하였다. 과거력에서 4년 전에 고혈압을 진단 받고 투약 치료 중이었으며 가족력은 특이 사항이 없었다. 내원 당시 전신 쇠약감, 식욕 부진, 체중 감소, 발열, 오한, 복부 통증 및 배변 습관의 변화, 배변 시 출혈 등을 포함한 특이 증상은 없었다. 활력 징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 분당 78회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.6°C 이었으며 의식은 명료하였고 두경부 및 액와부, 서혜부에 림프절 종대는 없었다. 흉부 진찰에서 특이 소견은 없었고 복부 진찰에서 장음은 정상이었으며 압통은 없었으며 간이나 비장은 만져지지 않았다.

말초혈액 검사에서 백혈구 6,710/mm³ (호중구 54.9%, 림프구 36.2%, 단핵구 5.7%, 호산구 0.6%), 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판 195,000/mm³ 이었으며 혈청 전해질 검사에서 Na 141 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Cl 106 mEq/L, 혈청 생화학 검사에서 BUN 14.3 mg/dL, creatinine 0.8 mg/dL, AST 27 IU/L, ALT 26 IU/L, 총 빌리루빈 0.9 mg/dL, alkaline phosphatase 65 IU/L, 총 단백 8.1 g/dL, 알부민 5.4 g/dL이었다. 단순 흉부 촬영에서 정상이었으며 복부 및 골반강 전산화단층촬영 및 흉부 전산화단층촬영에서 림프절 종대는 없었고 다른 장기에도 이상 소견은 없었다.

대장내시경 검사에서 직장에 다양한 크기의 다발성 점막하종양이 진단되어 2회에 걸쳐 내시경적 용종절제술(총 18개)을 시행하였다(Fig. 1). 병리학적 소견에서 점막하층과 점막층에 중심세포양 세포(centrocyte-like cell)가 침윤된 림프소절(lymphoid follicle), 점막층에 림프상피성 병변(lymphoepithelial lesion)이 관찰되었으며 면역조직화학 염색에서 CD20, bcl-2는 양성하였고 CD3, CD10, cyclin D1은 음성이었다(Fig. 2). 이러한 소견을 종합하여 저등급의 B세포 MALT 림프종으로 진단하였다. 환자는 내시경 용종절제술 시행 후 7개월째 재발의 증거 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

MALT 림프종은 1983년 Isaacson과 Wright에 의해 처음 그 개념이 제시되었고¹ 면역학적 소견과 분자생물학적 소견은 변연 구역 림프구로부터 유래된 비호지킨

림프종(non-hodgkin's lymphoma)의 한 종류이며⁶ 개정된 European-American Lymphoma (REAL)/World Health Organization (WHO) 분류에 따라 MALT 형태의 림프절외 변연 구역 B 세포 림프종으로 분류한다.¹¹

MALT 림프종이 가장 호발하는 부위는 위장관이고 66% 정도로 발견되며 그 외에 폐, 방광, 신장, 담낭, 갑상선, 타액선, 흉선, 결막, 유방 및 피부에 생기는 MALT 림프종이 보고되었다.^{2,5} 위장관 내에서는 위에서 가장 호발하며 위 이외의 부위에서는 드물게 발생하고 그 빈도는 소장, 회맹관, 대장, 식도 순이다.¹² 대장에 발생하는 원발성 악성 림프종은 전체 대장 악성 종양의 0.2~0.65%로 드문 질환이며,^{7,8} 이 중 MALT 림프종이 가장 흔하여 한 보고에 의하면 약 60%를 차지한다고 한다.⁹ 대장과 직장에 생긴 MALT 림프종은 대개 단일성 종괴의 형태로 발생하며 본 증례에서와 같이 다발성으로 발현하는 경우는 드물다.¹⁰

장관 림프종에서는 복부 통증, 혈변, 배변 습관의 변화, 열 및 체중 감소 등의 증상이 있을 수 있으며 장중첩증과 복부 종괴 등의 소견이 보일 수 있고 상기 증상은 수일에서 수년간 나타날 수 있다.^{4,7} 그러나 MALT 림프종에서만 나타나는 특징적인 증상은 없으며 본 증례에서도 특이 증상 없이 건강 검진으로 대장내시경 검사를 시행하여 발견하였다.

정확한 진단은 수술 또는 내시경검사를 통한 조직검사로 이루어진다. 대장내시경검사는 주된 진단적 도구로서¹³ MALT 림프종이 점막하 조직에만 국한되어 있는 경우도 있으므로 내시경을 이용한 조직생검에서는 점막하 조직을 채취하여야 한다. 그외 말초혈액검사, 단순 흉부 촬영, 대장 조영술, 흉부와 복부 전산화단층촬영, 골수 조직 검사 및 복강경 검사 등을 사용하기도 한다. 대부분의 대장 MALT 림프종은 무경의 돌출양 또는 궤양성 병변으로 나타나며 육안적 소견을 국한형과 범발형 두 가지 형태로 나누기도 한다.^{4,7,10} 한 연구에 따르면 상행 결장 또는 맹장에서 가장 호발하였으며 육안 소견으로는 점막하종양의 형태 또는 용종양 병변이 많았다고 보고하였다.¹⁴

MALT 림프종에서 림프상피성 병변과 중심세포양 세포가 관찰되며 면역조직화학 염색에서 CD5, CD10, CD23, cyclin D1은 음성으로 나타나고 CD19, CD20, CD21, CD35 항원이 나타나며 bcl-2 단백질은 저등급 MALT 림프종에서 양성, 고등급에서는 주로 음성으로 나타난다.^{2,6,15} 본 증례에서는 CD20, bcl-2는 양성하였고 CD3, CD10, cyclin D1은 음성으로 이러한 소견을 종합하여 저등급의 B세포 MALT 림프종으로 진단하였다.

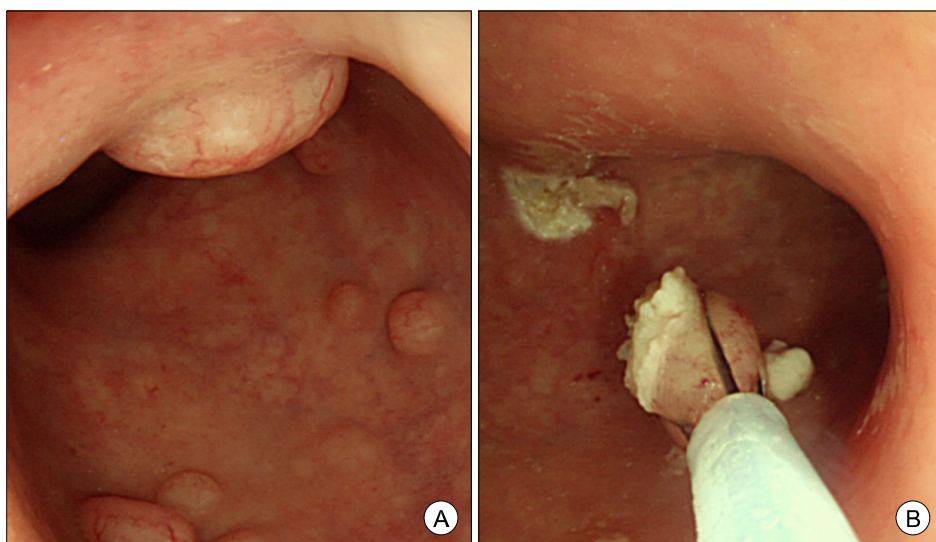


Figure 1. Colonoscopy. (A) It shows multiple submucosal tumors in the rectum. (B) The tumors are being removed by a snare polypectomy fashion.

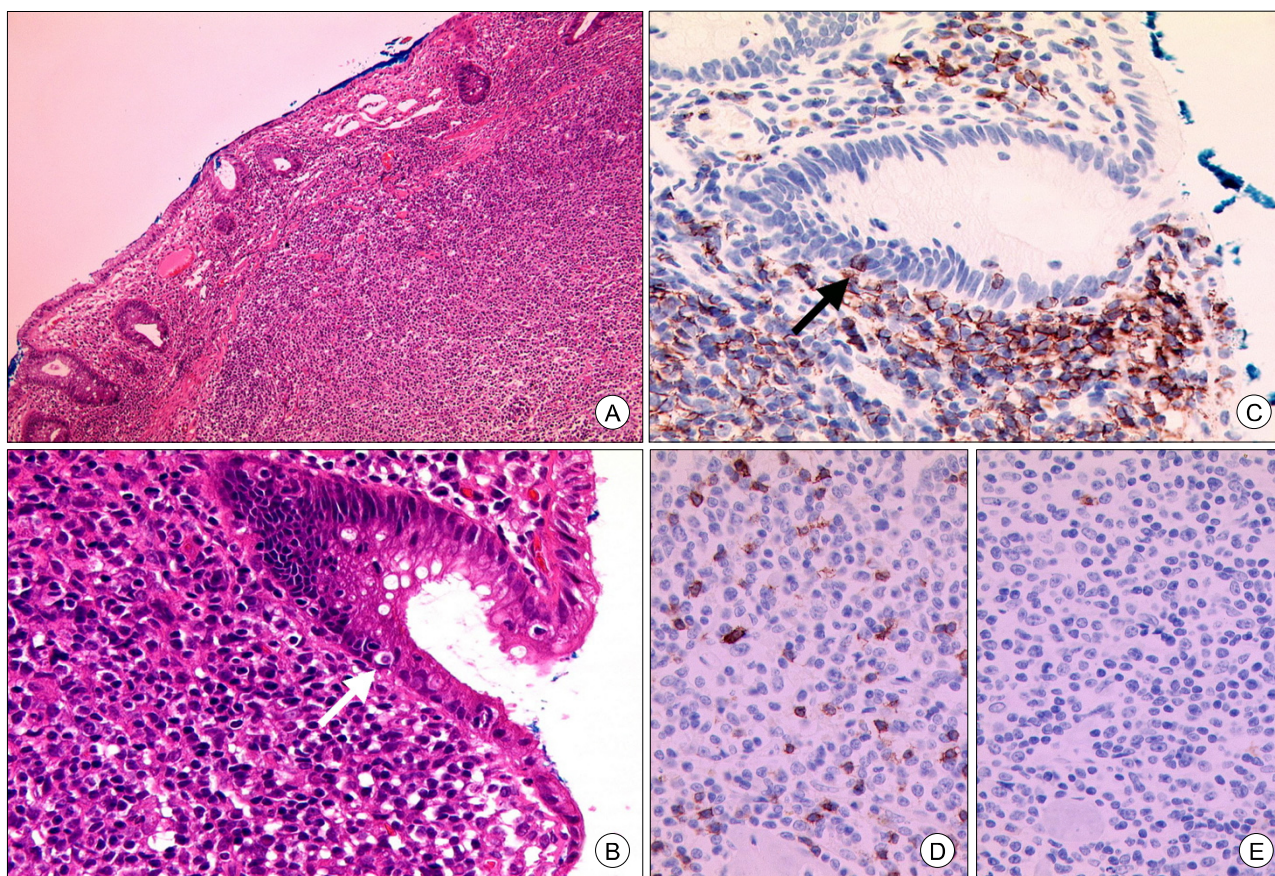


Figure 2. Pathologic findings. (A) Massive mucosal and submucosal lymphocytic replacement is seen in lower power view (H&E stain, $\times 40$). (B) In high power view, a few of neoplastic lymphocytes are seen within the glandular epithelium (white arrow: lymphoepithelial lesion) (H&E stain, $\times 400$). (C) Immunohistochemical stains reveal that neoplastic lymphocytes show immunoreactive for CD20 (black arrow: same lesion of white arrow in Fig. 2B) (CD20, $\times 400$). (D) Immunohistochemical stains reveal that neoplastic lymphocytes do not show immunoreactive for CD3 (CD3, $\times 400$). (E) Immunohistochemical stains reveal that neoplastic lymphocytes do not show immunoreactive for CD10 (CD10, $\times 400$).

저등급 MALT 림프종은 천천히 자라며 대부분 병이 말기에 이르기 전까지는 주로 국소적인 경우가 많으며 과증도 느리게 진행되고 치료 후 재발하기까지 오랜 기간이 걸리는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 따라서 국소적 MALT 림프종의 치료는 근치적 절제로 완치가 가능하며 현재 수술 단독 요법이 가장 많이 사용되며, 본 증례와 같이 내시경 용종절제술이 사용되기도 한다. 고등급 또는 과증성 MALT 림프종의 경우 수술, 항암 화학 요법 및 방사선 요법 등이 사용되지만 확실히 정해진 방법은 없다.^{2,4,10} 위 MALT 림프종에서는 *Helicobacter pylori*에 대해 항생제를 포함한 제균 치료를 시행한 후 림프종의 관해를 이루었다는 보고들이 많이 있다.^{2,15,17}

직장 MALT 림프종에 대한 치료법에 관해서도 몇 건의 보고가 있지만 현 시점에서 표준적 치료법은 확립되어 있지 않다. 수술 요법의 대부분은 직장 절제술이 필요하여 환자의 삶의 질을 현저하게 떨어뜨리는 결점이 있어 최근에는 비수술적인 치료를 시행하고 있다. 방사선 요법에 관해서 유효하다는 보고가 있고¹⁸ 항암 화학 요법에 관해서는 CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunomycin, oncovin, prednisolone) 요법 외에 rituximab이나 leustatin 등의 새로운 약제에 대한 유효성이 확인되었다.¹⁹ 또한 *H. pylori* 양성인 직장 MALT 림프종에 대하여 *H. pylori* 제균 요법을 시행하여 개선된 증례가 있었다.²⁰ 본 증례에서는 *H. pylori* 음성으로 제균 요법은 시행하지 않았으며 내시경 용종절제술을 시행하여 완치되었고 현재까지 재발하지 않아 방사선 요법 또는 화학 요법은 시행하지 않았다.

5년 생존율은 위 MALT 림프종에서 저등급 71%, 고등급 42%이고 장관 MALT 림프종에서는 저등급 37%, 고등급 20%이며 병기(stage), 침습의 깊이, 조직학적 등급과 절제 가능성 등이 중요한 예후 인자로 보고되고 있다.^{3,4}

용종양 MALT 림프종은 초기 국한형으로 있을 때 발견하면 근치적 절제로 완치가 가능하며 예후가 좋으므로 조기 진단이 중요하겠으며 향후 조기 진단 및 내시경 용종절제술을 이용한 치료 등에 내시경술의 역할이 중요할 것으로 생각한다. 본 증례는 다발성 점막하종양의 형태로 발현된 원발성 직장 MALT 림프종으로서 향후 추가 증례를 수집하여 치료 지침의 수립이 필요할 것으로 생각한다.

ABSTRACT

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphomas

are the most common primary gastrointestinal (GI) lymphomas. MALT lymphomas of the GI tract tend to occur most commonly in the stomach, followed by the small intestine, ileocecal area, colon and the esophagus. However, MALT lymphomas of the large intestine are rare. Previously, a diagnosis was commonly established by the surgical specimens but endoscopic biopsy specimens are currently used to make a diagnosis. A 61-year-old woman was found to have multiple submucosal tumors of the rectum during a screening colonoscopy. The tumors were removed by a polypectomy. The histology revealed the diffuse infiltration of centrocyte-like cells and a lymphoepithelial lesion. Immunohistochemical staining confirmed the diagnosis of a low grade B cell lymphoma of the MALT type. No other site of involvement was identified on the CT of the chest, abdomen and pelvis. (**Korean J Gastrointest Endosc 2007;35:272-276**)

Key Words: Lymphoma, Mucosa-associated lymphoid tissue, Rectum

참 고 문 헌

1. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.
2. Thieblemont C, Berger F, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1995;7:415-420.
3. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991;101:1159-1170.
4. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102:1628-1638.
5. d'Amore F, Brincker H, Gronbaek K, et al. Non-hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1673-1684.
6. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-1392.
7. Shepherd NA, Hall PA, Coates PJ. Primary malignant lymphoma of the colon and rectum. A histopathological and immunohistochemical analysis of 45 cases with clinicopathological correlations. *Histopathology* 1988;12:235-252.
8. Jinnai D, Iwasa Z, Watanuki T. Malignant lymphoma of the

- large intestine: operative results in Japan. *Jpn J Surg* 1983; 13:331-336.
9. Yatabe Y, Nakamura S, Nakamura T, et al. Multiple polypoid lesions of primary mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of colon. *Histopathology* 1998;32:116-125.
 10. Schmid C, Vazquez JJ, Diss TC, Isaacson PG. Primary B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma presenting as a solitary colorectal polyp. *Histopathology* 1994;24:357-362.
 11. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849.
 12. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001;19:3861-3873.
 13. Myung SJ, Joo KR, Yang SK, et al. Clinicopathologic features of ileocolonic malignant lymphoma: analysis according to colonoscopic classification. *Gastrointest Endosc* 2003;57:343-347.
 14. Shoji H, Hisashi E, Tomohiro N, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma occurring in the transverse colon. *Digestive Endoscopy* 2003;15:219-223.
 15. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol* 1994;25: 1020-1029.
 16. Chung CH, Kim HG, Park WS, et al. A case of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of colon as multiple large polypoid lesions. *Korean J Gastrointest Endosc* 2004;23:122-126.
 17. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
 18. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:4157-4164.
 19. Jager G, Neumeiser P, Brezinschek R, et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol* 2002;20:3872-3877.
 20. Matsumoto T, Iida M, Shimizu M. Regression of mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of rectum after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1997;350:115-116.