

점막하종양 형태를 보인 Mucosa-associated Lymphoid Tissue 위 림프종 2예

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실, 병리학교실*

최보광 · 김광하 · 이정남 · 박성한 · 이봉은 · 류동엽 · 송근암 · 박도윤*

2 Cases of Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Presenting as a Submucosal Tumor-like Lesion

Bo Gwang Choi, M.D., Gwang Ha Kim, M.D., Jung Nam Lee, M.D., Sung Han Park, M.D., Bong Eun Lee, M.D., Dong Yup Ryu, M.D., Geun Am Song, M.D., and Do Youn Park, M.D.*

Departments of Internal Medicine and Pathology*, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is the most common form of primary extranodal lymphomas. In most cases, it is developed as multifocal and mucosal lesions, and its initial diagnosis is made by biopsy of suspicious lesions on endoscopy. However, when gastric MALT lymphoma afflict submucosal site without typical mucosal lesion, further procedures are necessary for diagnosis, such as endoscopic mucosal resection and endoscopic ultrasonography. We recently experienced two cases of submucosal tumor-like gastric MALT lymphoma. Both cases were without any mucosal lesion. One case was confirmed by endoscopic mucosal resection, and the latter was by wedge resection. Treatment modalities included endoscopic mucosal resection, surgery, *H. pylori* eradication, and/or chemotherapy. Both cases achieved complete remission until our 18 months' and 16 months' follow up. (*Korean J Gastroenterol* 2010;56:103-108)

Key Words: Lymphoma; Gastrointestinal neoplasms; Endosonography

서 론

점막연관 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT 림프종)은 림프절외 B림프구에서 발생하는 신생물로서 다양한 장기에서 발견된다. 이 가운데 소화관에서의 MALT 림프종은 모든 림프종 발생의 5%이며, 원발성 위장관 림프종 발생의 35-40% 정도를 차지한다.¹ MALT 위 림프종은 90% 이상에서 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 감염이 있어, *H. pylori* 감염이 MALT 위 림프종 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다.² 상부위장관

내시경검사에서 MALT 림프종은 주로 다양한 크기의 궤양성 혹은 미란성 병변이나 점막 주름 말단의 부종 혹은 결절성 팽창 등으로 관찰되고 이외에도 화산양 궤양, 거대추벽, 용기성 병변과 궤양성 병변이 동반되어 나타나는 형태 등 다양한 양상을 보이며, 매우 드물지만 점막하종양의 형태를 보이는 경우도 있다.^{3,4}

최근 저자들은 점막하종양 유사 병변에 대해 내시경적 점막절제술을 시행하여 MALT 위 림프종으로 확진되었던 1예와 점막하 종양 유사 병변에 대해 개복 췌기 절제술을 시행하여 MALT 위 림프종으로 확진되었던 1예를 경험하였기에

접수: 2009년 12월 8일, 승인: 2010년 3월 9일
연락처: 김광하, 602-739, 부산시 서구 아미동 1-10번지
부산대학교 의학전문대학원 내과학교실
Tel: (051) 240-7225, Fax: (051) 254-3127
E-mail: doc0224@pusan.ac.kr

Correspondence to: Gwang Ha Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, 1-10, Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: +82-51-240-7225, Fax: +82-51-254-3127
E-mail: doc0224@pusan.ac.kr

문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

증례 1

46세 무증상인 여자가 건강 검진 목적으로 시행한 상부위장관 내시경검사서 이상소견이 있어 내원하였다. 특이병력은 없었고 전신상태는 양호하였으며 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 분당 72회, 호흡수 분당 18회, 체온 36.5°C이었고, 두경부, 흉부 및 복부 신체검사서 이상 소견은 없었다. 말초혈액검사서 백혈구 4,720/mm³, 혈색소 13.9 g/dL, 혈소판 214,000/mm³이었다. 생화학 검사서 총단백질 7.1 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 총빌리루빈 0.77 mg/dL, AST 20 IU/L, ALT 25 IU/L, ALP 276 IU/L, 혈액요소질소 12.7 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 총 콜레스테롤 216 mg/dL, 공복혈당 123 mg/dL이었다. 바이러스 표지자는 HBsAg 음성, anti-HBs 양성, anti-HCV 음성이었고, 요검사 및 대변 잠혈 반응은 음성이었다. 상부위장관 내시경검사서 허부 체부 후벽에 정상 점막으로 덮인 약 1.5 cm 크기의

용기성 병변이 있었으며(Fig. 1A), 내시경초음파검사(endoscopic ultrasonography, EUS)에서 비교적 경계가 잘 지워지며 심부 점막층과 일부 점막하층에 위치하는 1.1×0.6 cm 크기의 저에코성의 종괴와 내부에 여러 개의 작은 저에코부분이 격자 모양을 이루었다(Fig. 1B). 복부 전산화단층촬영에서 같은 크기의 경계가 잘 지워진 종괴가 위벽 내에 위치하였고, 이상 림프절은 없었다. 이후 감별 진단 및 치료 목적으로 IT 절개도를 사용하여 병변 주변을 원주 절개 후 올가미를 사용하여 병변을 절제하였다(Fig. 2A, B). 절제된 조직의 현미경 소견으로는 점막하층에서 림프조직의 과증식이 관찰되었으며(Fig. 3A), 과증식된 림프구들은 고배율에서 작은 핵과 투명하거나 약호산성의 세포질을 가지고 있었고 점막에 있는 위샘상피를 침윤하고 있었다(Fig. 3B). 면역조직화학염색검사에서는 CD20에 양성 및 cytokeratin에 음성을 보였다(Fig. 3C, D). 이상의 검사에서 내시경검사서 점막하종양과 유사한 형태를 보였던 병변은 Ann Arbor 분류 I_{EI}의 저등급 MALT 림프종으로 진단되었고, 조직 생검 및 CLO 검사서 *H. pylori* 양성 소견을 보여 제균 치료를 시행하였다. 치료 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 후 외래에서 내시경검사와 조직 생검 및 CLO 검사를 추적 관찰한 결과 내시경

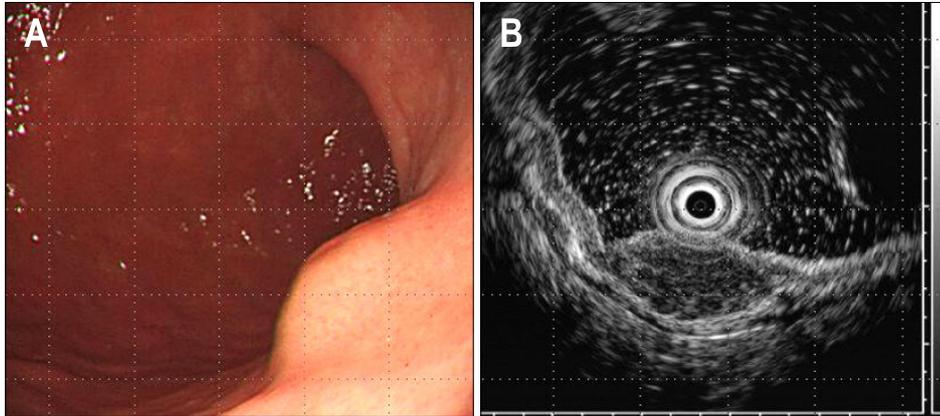


Fig. 1. (A) Endoscopic findings. A prominently elevated submucosal tumor-like lesion covered with normal mucosa was seen on the posterior wall of lower body. (B) Endoscopic ultrasonographic finding. An about 1.1×0.6 cm, hypoechoic lesion with latticework structure was seen in the deep mucosal and superficial submucosal layer.

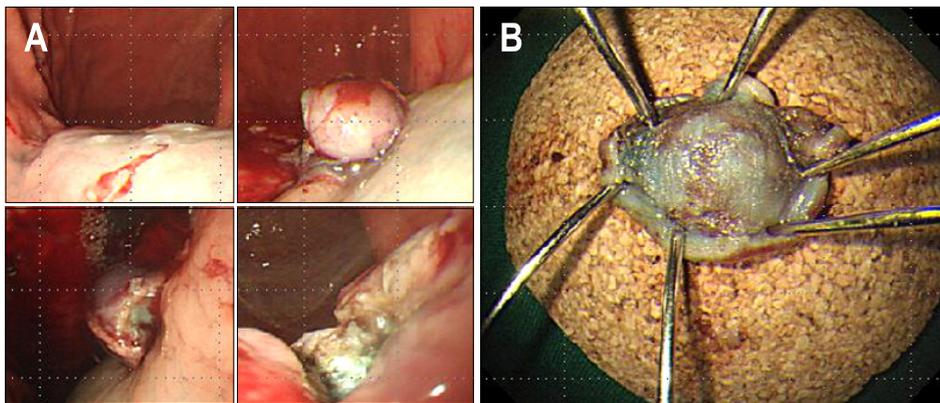


Fig. 2. (A) Endoscopic findings. The submucosal tumor-like lesion was resected by endoscopic mucosal resection after circumferential precutting. (B) Specimen of endoscopic mucosal resection.

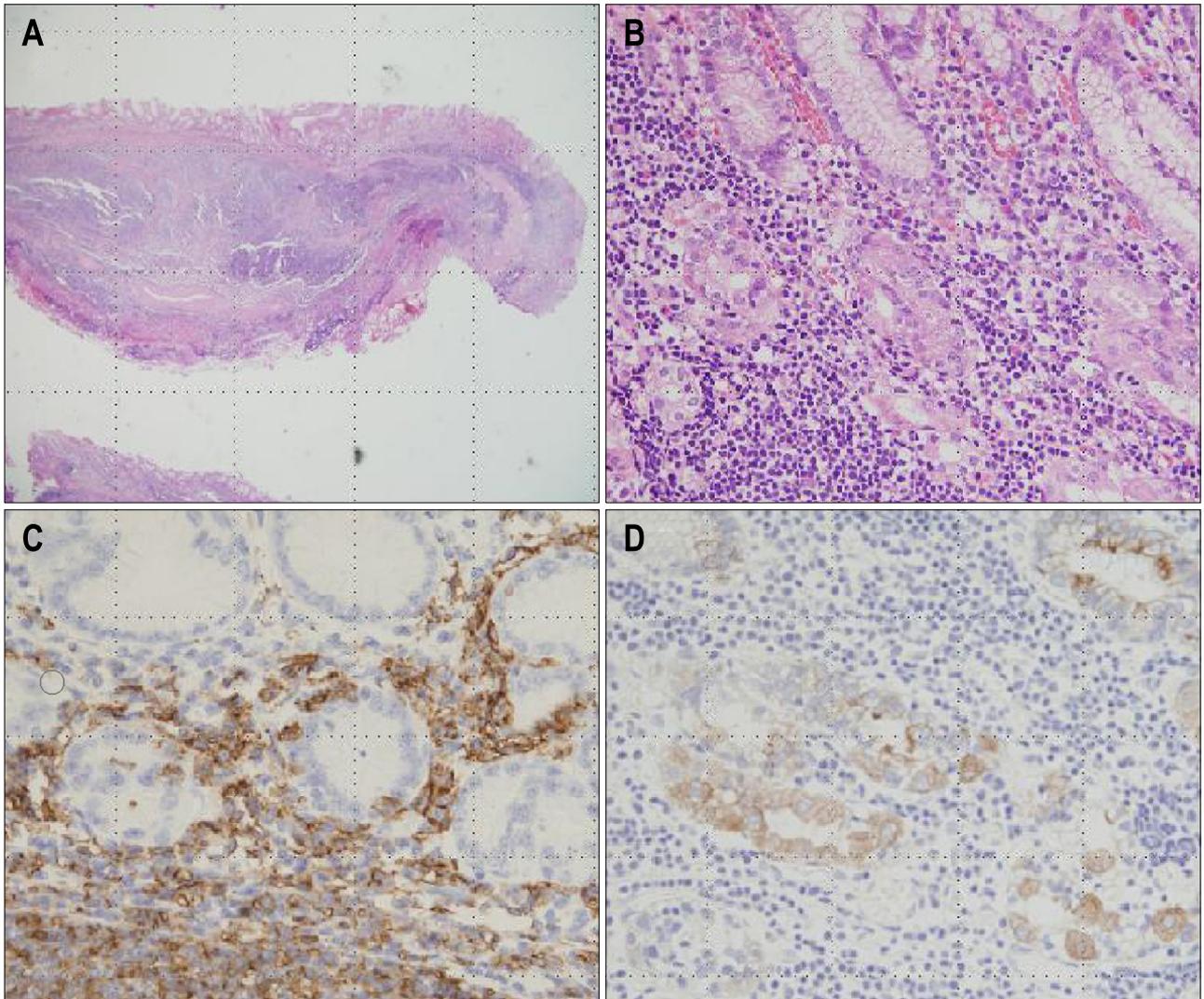


Fig. 3. Histological findings. (A) Proliferated lymphoid tissue was mainly located in the submucosal layer (H&E, $\times 20$). (B) Lymphoepithelial lesions which neoplastic lymphocytes invaded gastric glandular epithelium (H&E, $\times 200$). (C) CD20 positive neoplastic cells infiltrated gastric glands, showing characteristic lymphoepithelial lesion (CD20, $\times 400$). (D) Pancytokeratin immunostain highlighted gastric glands which were destructed by infiltrating neoplastic lymphoid cells (cytokeratin, $\times 200$).

적, 조직학적 완전관해가 확인되었으며 환자는 현재 특이 소견없이 외래 관찰 중이다.

증례 2

55세 남자가 건강 검진 목적으로 시행한 상부위장관 내시경 검사에서 위 분문부에 점막하 종양과 유사한 병변이 있어 내원하였다. 특이 병력 및 증상은 없었고 전신상태는 양호하였으며 활력징후, 신체검사 및 혈액검사에서 이상 소견은 없었다. 상부위장관 내시경 검사에서 분문부에 약 2 cm 크기의 일부 소수 미란을 포함한 점막으로 덮여 있는 용기성 병변을 관찰되었다(Fig. 4A). EUS에서 비교적 경계가 잘 지워지며 점막하층에서 기인한 1.6×1.4 cm 크기의 저에코성의 종괴가 보였고, 종괴 내에는 여러 개의 작은 저에코부분이

격자 모양을 이루었다(Fig. 4B). 복부 전산화단층촬영에서 경계가 잘 지워진 종괴가 위 분문부 내에 있었고 이상 림프절은 발견되지 않았다. EUS에서 점막하종양과 유사한 형태를 보이는 암종의 가능성도 배제할 수 없어서 감별 진단 및 치료 목적으로 개복 췌기 절제술 시행하였다(Fig. 5A). 절제된 조직에서는 과증식된 림프조직이 점막하층에서 관찰되고, 이러한 림프조직은 고유근육층까지 침윤하였다(Fig. 5B, C). 면역조직화학염색검사에서는 CD20에 양성 및 cytokeratin에 음성을 보였다(Fig. 5D). 이상의 내시경 검사에서 점막하 종양과 유사한 형태를 보였던 병변은 Ann Arbor분류 I₂에 해당되고 고등급 림프종이 동반된 저등급 MALT 위림프종으로 진단하였으며 수술 후 환자는 *H. pylori* 제균 치료와 4회의 CHOP 전신항암화학요법을 시행하였다. 환자는 수술 12

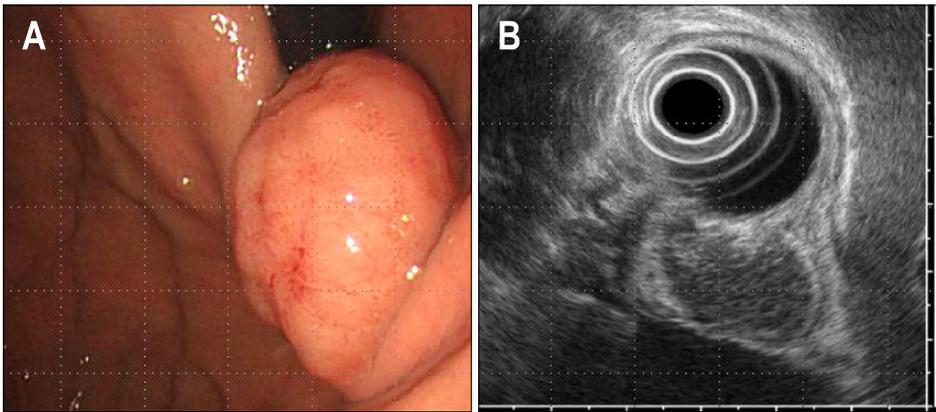


Fig. 4. (A) Endoscopic finding. A bulging mass with intact overlying mucosa was seen on the cardia. Several tiny erosions were seen on its top. (B) Endoscopic ultrasonographic finding. An about 1.6 × 1.4 cm hypoechoic lesion with suspicious latticework structure was seen in the submucosal layer.

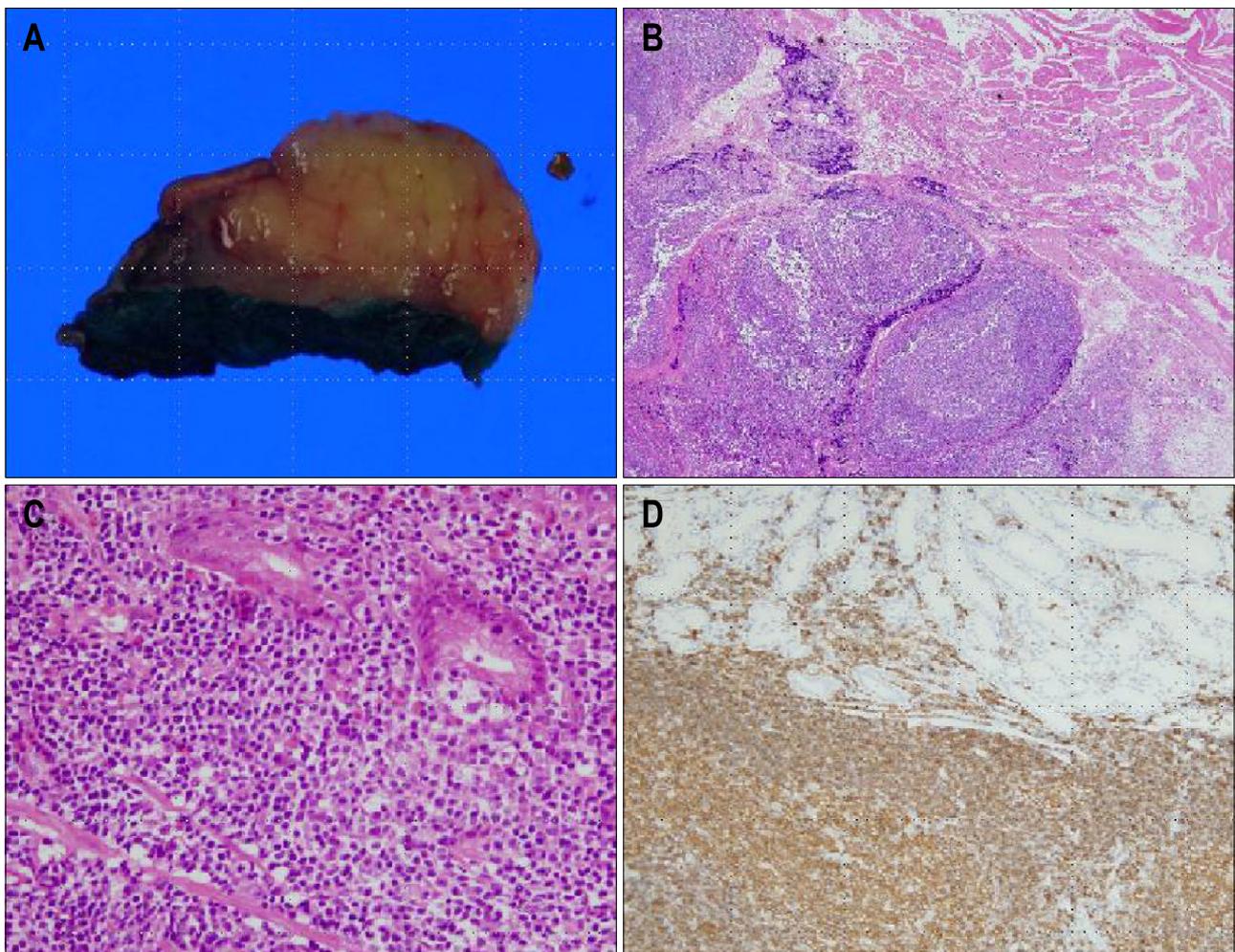


Fig. 5. (A) Gross appearance of wedge resected specimen. The epicenter of the mass was in the submucosa. The cut surface of the mass was tan yellow and lobulated. (B) Neoplastic lymphoid cells infiltrated into the muscularis propria (H&E, ×40). (C) Neoplastic lymphoid cells showed small nuclei and clear cytoplasm and invaded gastric glands (H&E, ×200). (D) CD20 positive neoplastic cells diffusely effaced the submucosa and infiltrated into the mucosa (CD20, ×100).

개월 후 내시경 검사, 복부 전산화단층촬영, 양전자방출단층촬영술로 경과를 관찰하였을 때 모두에서 완전관해를 보

였으며 현재 특이 소견 없이 외래 관찰 중이다.

고 찰

MALT 림프종은 림프절외 림프종의 가장 흔한 형태이고, 그 중에서도 점막연관림프조직에서 발생하는 저등급 MALT 림프종의 빈도가 가장 높은 것으로 알려져 있다.⁵ MALT 림프종은 1983년에 Isaacson과 Wright가 처음으로 그 개념을 기술하였고, 2001년 World Health Organization (WHO)에서 extranodal marginal zone B cell lymphoma로 분류하였다.^{6,7} MALT 림프종의 50-60% 정도가 위장관에서 발생하며, 그 중 가장 호발하는 장기는 위인 것으로 알려져 있다. 위장관 이외에도 폐, 요로, 타액선, 갑상선, 안구 부속기에서도 발생할 수 있다.⁸⁻¹¹

MALT는 외부항원과 직접 접촉하게 되는 점막을 보호하기 위해서 발달된 림프조직으로, 정상적으로 위에는 MALT가 존재하지 않는다. 따라서, 림프종이 발생하려면 *H. pylori*의 만성 감염이나 자가면역과 같은 외부 자극에 의해 반응성으로 MALT가 생성되어야 한다. 실제로 MALT 림프종의 90%에서 *H. pylori*가 검출되며, celiac disease나 Sjögren 증후군 또는 하시모토 갑상선염 등과 같은 자가면역질환에서는 *H. pylori* 감염 없이도 위에서 림프종이 발생할 수 있음이 알려져 있다.¹²

MALT 위 림프종의 호발연령은 50-60대이고, 흔한 증상으로는 상복부 동통, 소화불량, 오심, 구토 등이 있다. 이외에 상부위장관 출혈로 발견되는 경우도 있으며 무증상으로 우연히 발견되는 경우도 있다.¹³ MALT 위 림프종은 주로 전정부, 위각부, 하부 체부에 발생하고, 내시경 소견으로는 궤양과 미란 형태가 가장 흔하고, 대부분의 경우 경계가 불분명하고 비후된 염증 병변이 관찰되고, 점막 소결절, 용기병변, 점막 비후 등으로 다양하게 관찰된다. 매우 드물게 이번 증례와 같이 점막하종양의 형태를 보이기도 한다.³

MALT 위 림프종의 중요한 조직학적 특징은 종양세포인 중심구 유사세포(centrocyte-like cell) 증식, 형질세포 침윤 및 종양성 림프구의 응집에 의한 위선의 부분적인 파괴에 의해서 생기는 특징적인 림프상피병변(lymphoepithelial lesion)이다.¹⁴ MALT 림프종 진단의 기본은 내시경 조직검사를 통한

병리 진단이지만 치료 방침과 예후 결정을 위해서는 종양의 침윤 정도 및 림프절 전이 여부의 확인과 내시경 조직검사의 위음성률을 보완하기 위해 EUS가 필요하다. MALT 림프종의 EUS 소견은 표층발육형(superficially spreading), 미만침윤형(diffusely infiltrating), 종괴형성형(mass forming), 혼합형(mixed)의 4가지 형태로 나타날 수 있는데, 이 중에서 표층발육형, 미만침윤형은 저등급 MALT 림프종에서만 독특하게 나타나는 형태이다.¹⁵ 위벽의 비후 소견을 보이고 주로 첫번째 층부터 세 번째 층까지 위치하는 경우가 많다. 드물게 점막하 종양 형태로 나타나는 MALT 림프종은 EUS에서 주로 제2층 및 제3층에 위치하는 저에코성 병변으로 관찰되며, 종종 자세히 보면 내부에 격자 모양의 구조가 보이는데 이는 림프종에서 나타나는 배중심(germinal center)에 의한 것으로 알려져 있다.¹⁶ 이번 두 증례에서도 각각 제2층과 제3층에 위치하고 있었으며, 내부에 역시 격자 구조가 관찰되었다.

현재까지 국내에서는 두 예의 점막하종양 형태의 MALT 위림프종의 증례가 보고되고 있는데, 이 중 한 예는 EUS에서 제4층에서 기원하고 있어 위장관 간염종양(gastrointestinal mesenchymal tumor)이 의심되어 위아전절제술 후 MALT 위 림프종으로 진단되었으며,¹⁷ 다른 한 예는 EUS에서 제2층에서 기원하고 있어 점막절제술을 시행한 후 MALT 위 림프종으로 진단되었다.⁴ 이 두 증례 보고에 게재된 EUS 사진에서 잘 관찰할 수는 없지만, MALT 위 림프종의 기원을 생각한다면 제4층에 기원하는 것으로 보고된 예는 적어도 일부분에서는 제3층을 침범한 부위가 있을 것으로 생각되며, 이 두 증례 모두 좀 더 자세한 EUS 영상을 얻었다면 본 증례처럼 내부에 격자 구조가 있지 않았을까 생각된다(Table 1).

MALT 림프종은 일반적으로 천천히 자라며 대부분 병이 말기에 이르기 전까지는 국소적으로 머무는 양상을 보여 예후가 좋은 편이고, Ann Arbor 분류에서 I_a의 저등급 MALT 림프종의 첫 단계 치료로는 *H. pylori* 제균요법을 추천한다.¹⁸ 제균요법 시 5년 생존율은 82%로 수술 등의 다른 치료 방법과 비교했을 때 생존기간과 재발기간에 차이가 없다.¹⁸

Table 1. Summary of Reported Cases of Gastric MALT Lymphoma Presenting as a Submucosal Tumor-like Lesion

No	Author	Sex/Age	Site	Size (cm)	EUS			Treatment
					Layer	Echogenicity	Latticework appearance	
1	Kim et al ¹⁷ (2002)	M/48	Antrum	4.5×2.5	4th	Hypochoic	Not stated	Subtotal gastrectomy
2	Kim et al ⁴ (2004)	M/48	Midbody	1.5	2nd	Hypochoic	Not stated	EMR, <i>H. pylori</i> eradication
3	Present case	F/46	Lower body	1.1×0.6	2nd, 3rd	Hypochoic	Present	EMR, <i>H. pylori</i> eradication
4	Present case	M/55	Cardia	1.6×1.4	3rd	Hypochoic	Present	Wedge resection, <i>H. pylori</i> eradication, CTx

EMR, endoscopic mucosal resection; CTx, chemotherapy.

*H. pylori*가 음성인 경우에도 첫 치료로 제균요법이 선호되는데, 그 이유는 항생제 치료는 비용이 적게 들 뿐 아니라 부작용도 거의 없기 때문이다.¹⁹ 그러나 두 번째 증례의 경우처럼 점막하층 이상을 침범한 소견이 있거나 고등급 악성도의 성분이 포함된 경우 또는 EUS에서 위 주위 림프절을 침범한 경우는 제균요법만으로 관해에 도달할 가능성이 낮아지고, 향후 수술 또는 항암화학요법 및 방사선치료까지 필요할 수 있다.²⁰

건강검진 프로그램 등이 보편화되면서 상부위장관 내시경검사의 빈도가 증가하게 되고 점막하 종양을 접하는 경우가 많아지고 있다. 그리고 이번 증례처럼 정확한 진단을 위해 EUS도 흔하게 시행하게 되는데, 이 때 점막하 종양이 두 번째 또는 세 번째 층에서 기원하면서 저에코성을 보이며 그 내부에 격자모양의 구조를 보인다면 감별진단으로 MALT 위 림프종을 고려해야 한다.

이상으로 저자들은 점막하 종양 형태의 병변으로 내원한 환자에서 EUS와 내시경적 점막절제술 및 외과적 수술 후 MALT 림프종으로 진단된 2예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- Lepicard A, Lamarque D, Lévy M, et al. Duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: treatment with oral cyclophosphamide. *Am J Gastroenterol* 2000;95:536-539.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-1271.
- Rhee JC, Lee HY, Rhee PL, et al. Endoscopic findings of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Korean J Gastrointest Endosc* 1997;17:125-132.
- Kim YS, Han CH, Park JH, et al. A case of gastric MALT lymphoma presenting as a submucosal tumor (SMT) like lesion, diagnosed by endoscopic mucosal resection. *Korean J Gastrointest Endosc* 2004;29:75-79.
- Hwang IR, Kim JW, Park SM, Kim HR, Min YI. Primary gastric non Hodgkin lymphoma: clinical presentation and endoscopic diagnosis. *Korean J Gastroenterol* 1996;28:11-18.
- Chan JK. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present, and future. *Hematol Oncol* 2001;19:129-150.
- Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.
- Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988;19:1315-1326.
- Hyjek E, Smith WJ, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadenitis. *Hum Pathol* 1988;19:766-776.
- Addis BJ, Hyjek E, Isaacson PG. Primary pulmonary lymphoma: a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988;13:1-17.
- Wotherspoon AC, Diss TC, Pan LX, et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of the conjunctiva: a mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma. *Histopathology* 1993;23:417-424.
- Kim JH, Kim WS, Ko YH, et al. Clinical investigation of gastric MALT lymphoma. *Korean J Med* 2001;61:417-423.
- Kahl BS. Update: gastric MALT lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2003;15:347-352.
- Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:445-462.
- Mehra M, Agarwal B. Endoscopic diagnosis and staging of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:623-626.
- Shim CS, Lee JS, Kim JO, et al. A case of primary esophageal B-cell lymphoma of MALT type, presenting as submucosal tumor. *J Korean Med Sci* 2003;18:120-124.
- Kim DR, Jeong WS, Kwon YD, et al. A case of low grade MALT lymphoma presented as submucosal tumor without mucosal lesion. *Korean J Gastrointest Endosc* 2002;25:103-106.
- Nobre-Leitão C, Lage P, Cravo M, et al. Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1998;93:732-736.
- Rosin D, Rosenthal RJ, Bonner G, Grove MK, Sesto ME. Gastric MALT lymphoma in a *Helicobacter pylori*-negative patient: a case report and review of the literature. *J Am Coll Surg* 2001;192:652-657.
- Pinotti G, Zucca E, Roggero E, et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997;26:527-537.