

자궁내막에 발생한 점막 연관 림프조직(MALT) 림프종 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과학교실

전균호 · 조현진 · 박성균 · 김천복* · 김대연 · 김종혁 · 김용만 · 김영탁 · 목정은 · 남주현

A Case of Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma Originated from Uterine Endometrium

Gyun-Ho Jeon, M.D., Hyun-Jin Cho, M.D., Sung-Gyun Park, M.D., Tian Fu Jin, M.D.,
Dae-Yeon Kim, M.D., Jong-Hyeok Kim, M.D., Yong-Man Kim, M.D., Young-Tak Kim, M.D.,
Jung-Eun Mok, M.D., Joo-Hyun Nam, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

Mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma can rarely develop primarily in extranodal sites other than stomach which is the most common site for it. Other rare primary sites are small intestine, colorectum, esophagus, lung, thyroid, salivary gland, lacrymal gland, breast and skin. MALT lymphoma represents a distinct clinicopathologic features: it is usually localized to their original site for a long time and shows much more favorable prognosis than lymphoma at other site, but some MALT lymphoma can arise simultaneously or successively in different organ or give rise to another MALT lymphoma of other organ and can be multifocally disseminated or recurred.

We report a very rare case of high grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) of the uterine endometrium, which was confirmed by immunohistochemical assay.

Key Words : Mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, Endometrium

서 론

악성 림프종은 림프조직 내에 존재하는 세포들의 악성 변형으로 정의되는데, 생물학적 특징 및 임상 양상과 조직학적 소견 등에 따라 non-Hodgkin's 림프종과 Hodgkin's 병으로 분류된다. Non-Hodgkin's 림프종의 약 40%는 결절외(extranodal)림프종으로 대개 위 장관에서 발생하며 이는 대부분 점막 연관 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue: MALT)에서 발생한다는 사실이 밝혀짐에 따라 이들은 점막 연관 림프조직(MALT) 림프종의 개념으로 체계화되었다. MALT 림프종은 오랜 기간동안 원격 전이하지 않고 국소 병변으로 남아 있는 특징이 있어 치료 방향 또한 국소 병변의 치료에 집중된다. 거의 모든 신체 장기에 발생하는 것으로 보고되고 있는데, 가장 흔한 부위인 위

외에도 폐, 갑상선, 침샘, 눈물샘에 발생하고, 드물게 안구, 유방, 방광, 신장, 흉선 등에서도 보고된 바 있다. 본 저자 등은 자궁 내막에 원발성으로 발생한 MALT 림프종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 자 : 오○희, 70세(여자)

주 소 : 질 출혈

산과력 : 4-0-0-2

현병력 : 상기 환자는 2002년 5월 23일 질 출혈로 타 병원에서 시행한 골반 초음파상 자궁내막 악성 신생물 의증 하에 2002년 6월 3일 본원 외래 방문하여 자궁 경부 세포진 검사를 시행하고 2002년 6월 5일 자

궁 내막 소파술 시행한 후 MALT 림프종(미만성 대형 B세포 림프종, 고등급)으로 나와 잔존 병소 및 전이 여부 확인을 위한 골반 자기 공명 영상 등의 추가 검사 및 치료 위해 입원 후 2002년 7월 3일 복강경하 질식 자궁적출술 및 양측 부속기절제술을 시행받았다.

월경력 : 초경은 16세, 비교적 규칙적인 주기 28일로 지속 기간은 3-5일, 양은 중등도였으며, 50세 때 자연 폐경되었다.

과거력, 가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 환자의 의식 상태는 명료하였으며, 체중은 71 kg, 신장은 155 cm이었고, 혈압 132/75 mmHg, 맥박수 74회/분, 체온 36.8℃, 호흡수 20회/분이었다. 내진 소견상 자궁은 작은 크기였고, 양측 부속기는 위축되어 있고 유동성은 정상이었다. 자궁경부는 경도의 미란 외에 특이 소견 없었다.

검사 소견 : 말초 혈액 소견은 백혈구수 5600/mm³, 혈색소 12.0 g/μl, 혈소판수 182,000/mm³, 백혈구 감별 계산상 분절 다핵구 51.8%, 림프구 40.2%, 호산구 1.4%, 단핵구 6.4%이었다. 혈액 화학 검사 및 간기능 검사, 면역 혈청학적 검사는 유산 탈수소효소(Lactic Dehydrogenase)가 467 U/L으로 증가된 것 외에는 모두 정상이었다. 2002년 7월 2일 시행한 골반 자기 공명영상 소견상 자궁 내막, 근육층, 질 등에 종양 조직은 보이지 않았고, 골반내 임파선 종대 또한 관찰되지 않았다. 2002년 7월 8일 시행한 흉부 및 복부 컴퓨터 단층 촬영에서도 종양이 남아 있거나 전이 또는 임파선 종대의 소견은 없었다. 2002년 7월 10일 우측 장골에서 시행한 골수 생검상에서도 경한 반응성 형질세포 증가(3.6%) 소견을 보였으나 악성 림프 세포 침윤의 소견은 없었다. 2002년 8월 5일 시행한 전신 양전자 방사 단층 촬영(whole body PET)에서는 우측 골반 기저

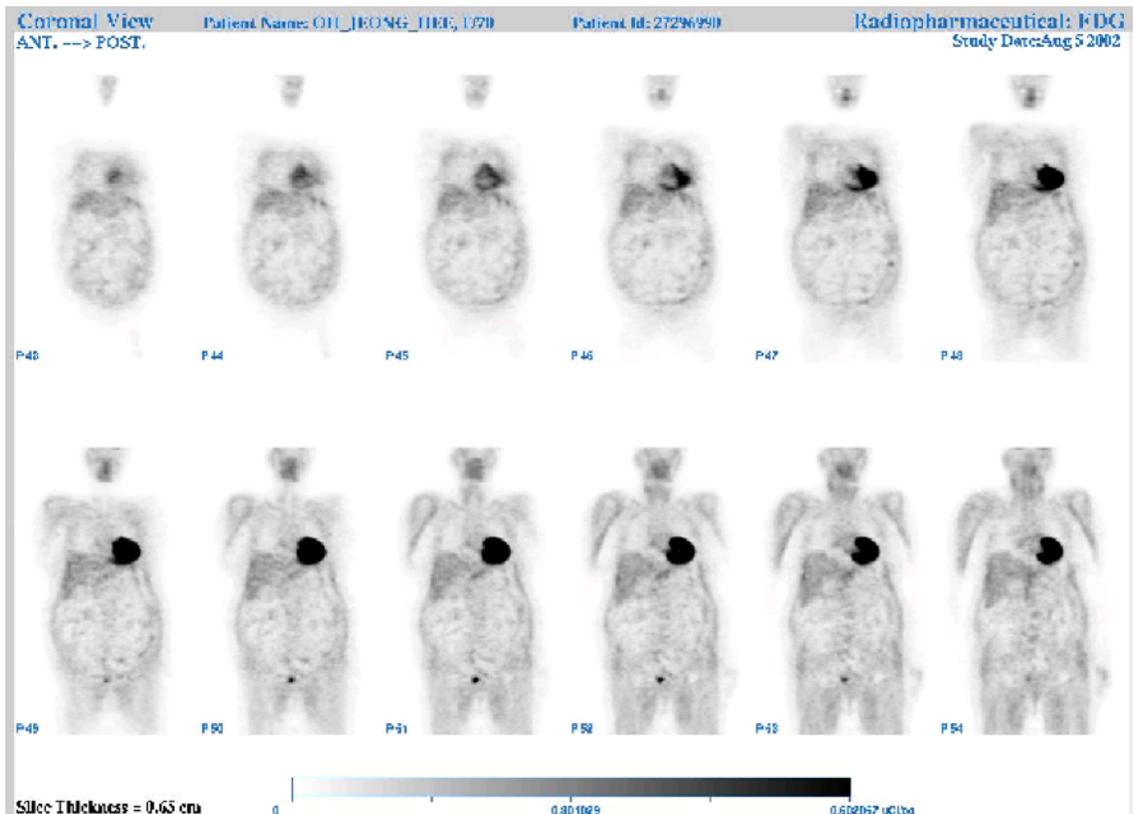


Fig. 1. Hypermetabolic lesion in right pelvic floor; Whole body PET.

부에 난형의 고대사 병변이 발견되어 악성 종양이 잔존해 있는 소견으로 나왔다(Fig. 1).

병리학적 소견 : 2002년 6월 5일 시행한 자궁 내막 조직 검사는 자궁 내막의 염증성 침윤과 함께 국소적으로 미만성 대형 세포 림프종(고등급의 MALT 림프종)의 변형이 관찰되었고, 면역 조직 화학 검사에서 CD79a는 양성, CD3, CK에는 음성으로 확인되었다. 2002년 7월 3일 복강경하 질식 자궁적출술 및 양측 부속기절제술 후의 병리학적 소견 역시 위축된 자궁 내막에 현저한 림프 혈장 세포 침윤 소견으로 이전 자궁 내막의 MALT 림프종의 잔여 병소로 확인되었으며, 자궁 체부에는 1.0×0.5×0.4 cm 크기의 자궁 평활근종이 있었다. 양측 난소 및 나팔관에는 이상 소견 보이지 않았다(Fig. 2-4).

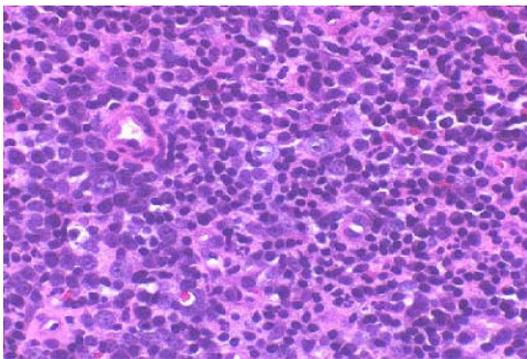
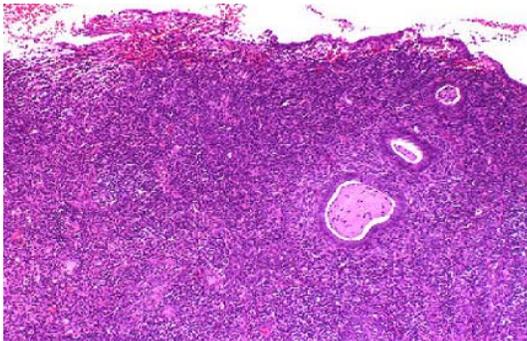


Fig. 2 & 3. Microscopic findings of endometrial inflammatory infiltrate, highly suggestive of MALT lymphoma with focal large cell transformation; Fig. 2: H&E (x40), Fig. 3: H&E (x200).

경과 : 수술 후 환자는 정기적으로 산부인과와 중앙 혈액 내과 외래 진찰 받았고, 2002년 8월 5일 전신 양전자 방출 단층 촬영 결과 골반내 국소 잔존 병소가

의심되어 보조적 방사선 치료를 권유하였으나 환자가 원하지 않아 시행하지 못한 상태로 현재 외래에서 정기적으로 추적 관찰 중이다.

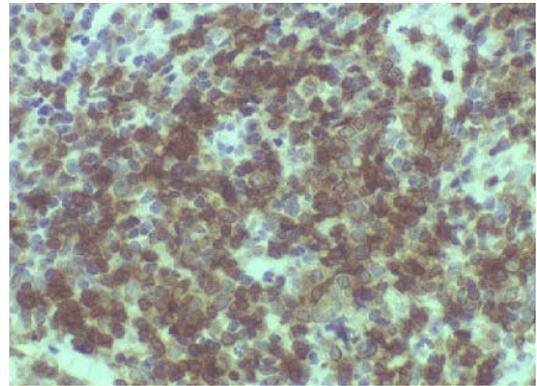


Fig. 4. Positive on CD79a phenotypically in immunostaining of endometrium (x200).

고 찰

Non-Hdgin's 림프종의 약 40%는 결절외(extranodal) 부위에 발생하는 림프종으로 결절외 림프종의 다수는 조직학적으로 미만성 대형 B세포 형태 혹은 점막 연관 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue: MALT)의 marginal zone B세포 림프종의 형태로 나타난다.¹ MALT 림프종의 개념은 1983년 Isaacson과 Wright에 의해 체계화되었고,² 기존의 림프종 분류법을 대치한 Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms (REAL classification)에서는 marginal zone B 세포 림프종이라는 아형으로 분류하고 있다.³ 이들은 임상적, 병리학적 특징이 림프절보다는 점막 연관 림프조직의 구조 및 기능에 깊이 관련되어 있으며 대부분 점막 연관 림프조직에서 발생하는 것으로 알려져 있어 이들의 특징인 원격 전이가 드물고, 국소 병변으로 남아 있어 예후가 양호한 것은 이같은 발생기원이 다름에 기인한다고 주장되고 있다.^{4,5} MALT 림프종은 거의 모든 신체 장기에 발생할 수 있으나 위, 소장, 대장 등의 위장관계에 가장 호발하고, 그 외 식도, 폐, 갑상선, 침샘, 눈물샘, 안구, 유방, 방광, 신장, 흉선 등에도 발생한 보고가 있다.¹

여성 생식기에 발생하는 악성 림프종은 전신적으로 파종된 림프종의 일부로 여성 생식기를 침범한 경우와 처음부터 악성 림프종이 여성 생식기 내에서 원발

성으로 생긴 경우로 구분할 수 있는데,^{6,7} 본 증례와 같은 여성 생식기의 원발성 악성 림프종은 매우 드물어 여성 생식기를 침범한 림프종 전체의 불과 4%에 지나지 않는다.⁸ 여성 생식기의 악성 림프종은 비정상적 출혈, 성교통, 골반통 등의 증상을 나타낼 수 있지만 증상이 없는 경우도 흔하다. Rosenberg 등은 1269명의 악성 림프종 환자 중 여성 생식기에 침범하여 임상 양상을 나타내는 경우가 불과 5예에 불과함을 보고한 바 있다.^{9,10} 여성 생식기에 발생하는 원발성 림프종의 진단은 과종성 림프종으로부터 과급된 것이 아님을 증명해야 하므로 임상적으로 자궁에 국한된 양상으로 나타난 것을 처음 진단한 것과 여성 생식기를 제외하고는 어느 곳에서도 질환의 증거가 없음을 확인하고, 혈액 소견상 백혈병 등의 혈액학적 질환이 없음을 보여주는 것이 중요하다.⁶ 진단시 진찰 소견 및 초음파 혹은 자기 공명 영상 등에서 자궁이나 자궁 경부가 커져 있는 경우 변성된 자궁 근종, 자궁 경부암, 자궁 내막암과 유사하게 보일 수 있다.¹¹ Harris와 Scully은 27명의 여성 생식기에 발생한 림프종의 임상 병리학적 분석에서 점막의 이상 소견 없는 미만성으로 커진 자궁(44%)과 내자궁목 용종, 점막하 종괴 등과 같은 다양한 크기, 수의 종괴(41%), 자궁 내막 병변만을 보인 경우(7%) 등으로 다양한 양상을 가지는 것으로 보고하였고, 다만 질에 생긴 림프종은 항상 불분명한 질벽의 두터워짐 혹은 함입 등을 나타내는 특징을 가진다고 하였다.¹² 여성 생식기에서 가장 흔하게 발견되는 임파종의 유형은 Rappaport 분류상 미만성 대형 세포(Diffuse large cell lymphoma)가 가장 많고, 세포학적 특징은 세포 크기는 중간이거나 크고, 세포질은 작으며 핵/세포질 비율이 증가 되어 있고, 핵인은 뚜렷하며 불규칙적으로 뭉쳐진 염색질 또는 염색중심을 가지고 있으며 핵에는 유두상 돌기를 가지기도 하는 것으로, 확진을 위해서 조직학적 검사는 필수적이다.^{13,14}

여성 생식기의 림프종은 자체의 회귀성, 림프종의 점막 궤양 형성이 드물다는 점과 근육층 침윤 등의 특징으로 인한 자궁 경부 세포진 검사의 낮은 민감도 등으로 인해 진단이 어려울 수 있으나 적절한 치료로 비교적 양호한 예후를 가지므로 정확한 진단 및 병변의 범위를 평가하는 것이 매우 중요하다.^{8,12} 치료 방법 결정에는 질, 요도, 방광 등의 주변 장기 침범 유무를 자기 공명 영상 등의 검사로 확인하는 것이 중요하고 확실한 진단 및 치료를 위해서는 자궁 경부 세포진 검사보다는 가능한 충분한 조직 절체 검사가 요구된다.^{8,15}

이와 같이 정확한 조직학적 진단과 병기 설정 후 수술 요법, 방사선 요법 혹은 항암 화학 요법-CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone), MACOP-B (methotrexate, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bleomycin), COP-ALAM (cyclophosphamide, vinblastin, epirubicin, bleomycin, trocarbazine, oncovin) 등의 적절한 단독 혹은 병합 치료를 하는 것이 타당하다.^{8,16,18} 치료 방법의 선택에 관하여 현재 증례의 회귀성과 제한된 보고로 정립된 이론과 결과는 없으나, 자궁 경부 림프종의 치료는 방사선 요법(Anderson et al., 1982, Muntz, 1991)^{14,18} 혹은 방사선 요법 및 항암 요법의 병합 치료(Johnny, 1991)¹⁹가 시도되었고, 방사선 치료는 잠재한 과종성 병변의 치료까지 될 수 없고, 가임 연령의 여성에서는 생식기능의 파괴를 동반하므로, 항암 화학 요법 및 수술적 치료를 시도하게 되었다(Sandveit et al., 1990).¹⁶ 또한 조직학적 분화도가 나쁜 경우나 병기가 높은 환자에 항암 화학 치료(Komaki et al., 1984)⁸ 등을 시도하여 좋은 예후를 보인 여러 보고들이 있었다. 이와 같은 여성 생식기의 림프종 치료는 향후 환자의 연령, 병변의 위치, 병기, 조직 분화도 등이 고려된 더욱 많은 치료 결과 및 장기적인 관찰 결과들이 요망된다. 이상과 같이 여성 생식기의 림프종의 전반적인 치료에 관해 살펴 보았으나 MALT 림프종에 관한 치료 역시 증례의 회귀성으로 정립된 치료는 없는 형편이다. MALT 림프종이 가장 호발하는 부위인 위장관계 MALT 림프종의 경우 H. pylori 박멸 요법, 수술적 치료, 항암화학요법과 방사선 치료 등을 시행하고 있으나, 역시 무작위로 완벽하게 준비된 치료 방법에 대한 대단위 연구 결과가 없는 실정이다. 국한된 원발성 림프종은 가능한 수술적 제거를 추천해왔고, 위의 MALT 림프종은 경우에 따라 위 내에서도 다병소성인 경우가 있어 수술 자체의 치사율과 삶의 질의 저하 가능성 등을 충분히 고려한 후에도 수술을 결정한 경우 전 위절제술을 시행하는 것이 림프종의 완치라는 측면에서 타당하다고 주장되었다.^{5,20} 여성 생식기의 MALT 림프종의 치료 역시 이와 같은 면을 충분히 고려하여 수술적 치료 및 항암화학요법, 방사선 치료를 결정해야 하고, 나아가 MALT 림프종이 H. pylori 항원의 만성적 자극에 대한 면역학적 방어 기전에 의해 생긴 후천적 MALT에서 발생한다는 주장에 따른 H.pylori 박멸 요법 또한 위외의 결절의 림프종에서의 치료 시도가 연구 중에 있어 주목된다.¹⁷

참고문헌

- Freeman C, Berg JW, Cultler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphoma. *Cancer* 1972; 29: 252-60.
- Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of Mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84: 1361.
- Isaacson PG. Primary gastric lymphoma. *Br J Biomed Sci* 1995; 52: 291.
- Porcu P, Nichols CR. Evaluation and management of the new lymphoma entities: mantle cell lymphoma, lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, anaplastic large-cell lymphoma, and primary mediastinal B-cell lymphoma. *Curr Probl Cancer* 1998; 22: 283.
- Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Martin, Fauci, et al. Harrison's Principles of internal medicine. 12th ed. 1599-603.
- Moran Em, Ultman JE, Ferguson DJ, Hoffer PB, Ranniger K, Rappaport H, et al. Staging laparotomy in non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Cancer* 1975; 31(Suppl.II): 1975
- Komaki R, Cox JD, Hansen RM, Gunn WG, Greenberg M. Malignant lymphoma of uterine cervix, *Cancer* 1984; 54: 1699-974
- Rosenberg SA, Johns SE, Fuks Z, Kaplan HS, Golomb HM, Ultmann JE. Non-Hodgkin's lymphomas. Results of radiotherapy. *Cancer* 1973; 32: 682-91.
- Rosenberg SA, Diamond HD, Craver LF. Lymphosarcoma: A review of 1269 cases, *Medicine* 1974; 40: 31-84.
- Kawakami S, Togashi K, Kojima N, Morikawa K, Mori T, Konishi J. MR appearance of malignant lymphoma of the uterus. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 238-42.
- Harri NL, Scully RE. Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. *Cancer* 1984; 3: 2530-45.
- Rappaport H. Tumors of the Hematopoietic System. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology 1996; 91-206.
- Anderson T, DeVita VT Jr, Simon RM, Berard CW, Canellos GP, Garvin AJ, et al. Malignant lymphoma I: The history and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982; 50: 2708-21.
- Kim YS, Joh BH, Cho OK, Rhim HC. MR imaging of primary uterine lymphoma. *Abdominal Imaging* 1997; 22: 441-4.
- Sandvei R, Lote K, Steven E, Thunold J. Successful pregnancy following treatment of primary malignant lymphoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 128-31.
- J. van den Bosch, R.F. Kropman, P. Blok, P.W. Wijermans. Disappearance of a mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the urinary bladder after treatment for Helicobacter pylori. *Eur J Haematol* 2002; 68: 187-8.
- Muntz HG, Ferry JA, Flynn D, Fuller AF, Tarraza HM. Stage IE primary malignant lymphomas of the uterine cervix. *Cancer* 1991; 68: 2023-32.
- Stein RS, Moran EM, Dresser RK, Miller JB, Golomb HM, Ultmann JE. Combination chemotherapy of lymphoma other than Hodgkin's disease. *Annals Intern. Med.* 1974; 81: 601-8.
- Pinotti G, Zucca E, Roggero E, Pascarella A, Bertoni F, Savio 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.

국문초록

Non-Hodgkin's 림프종의 약 40%는 결절외(extranodal) 림프종으로 대개 위장관에서 발생하며 이들 중 점막 연관 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue: MALT)에서 기원한 림프종은 MALT 림프종으로 분류된다. 위 외의 부위에서 원발성으로 발생하는 MALT 림프종은 매우 드물지만 실제 거의 모든 신체 장기에 발생하는 것으로 알려져 있는데, 가장 흔한 부위인 위 외에도 폐, 갑상선, 침샘, 눈물샘에 발생하고, 드물게 안구, 유방, 방광, 신장, 흉선 등에도 보고된 바 있다. MALT 림프종은 오랜 기간동안 원격 전이하지 않고 국소 병변으로 남아 있는 특징이 있어 치료 방향 또한 국소 병변의 치료에 집중되며, 예후도 림프절 기원의 림프종에 비해 양호한 것으로 알려져 있다. 본 저자 등은 자궁 내막에 원발성으로 발생한 MALT 림프종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

중심단어 : 점막 연관 림프조직(MALT) 림프종, 자궁 내막