

CASE REPORT

내시경 점막하박리술과 화학요법으로 치료한 동시성 조기위암과 미만성 거대 B세포림프종 1예

박재현, 장재영, 조용덕, 동석호, 김효종, 김병호, 장영운

경희대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Synchronous Early Gastric Cancer and Diffuse Large B Cell Lymphoma Treated with Endoscopic Submucosal Dissection and Chemotherapy

Jae Hyun Park, Jae Young Jang, Yong Duck Cho, Seok Ho Dong, Hyo Jong Kim, Byung-Ho Kim and Young Woon Chang

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Among malignant tumors of the stomach, adenocarcinoma takes up about 95% and the remaining are mostly lymphomas, being less than 5%. The majority of lymphomas are B cell lymphomas, and the most common types are low-grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and diffuse large B cell lymphoma (DLBL). The synchronous occurrence of adenocarcinoma and lymphoma in the stomach is being reported rarely. Especially the concurrence of adenocarcinoma and DLBL is very scarce and less than 10 cases have been reported inside and outside this country. In the past, the general treatment for cases of concurrence of adenocarcinoma and DLBL when surgery is possible according to cancer stages was gastrectomy, followed by single or combined chemotherapy and radiation treatment. However, when considering that most cases of concurrent adenocarcinoma were early gastric cancer which is limited to the mucosa, endoscopic submucosal dissection (ESD) can become an alternative treatment method for gastrectomy. We report the experience with chemotherapy and ESD done together instead of surgery, in patients concurrently diagnosed with early gastric cancer and gastric lymphoma. (Korean J Gastroenterol 2012;59:377-381)

Key Words: Early gastric cancer; Lymphoma; Endoscopic submucosal dissection; Chemotherapy

서 론

위의 원발성 악성종양 중 위선암은 95% 정도를 차지하며, 원발성 위림프종은 비교적 드물어 1-7% 정도를 차지한다.¹ 위림프종의 90% 이상이 B세포림프종이며, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT) 림프종과 미만성 거대 B세포림프종(diffuse large B cell lymphoma)이 대부분을 차지한다. 위에 선암과 림프종이 동시에 병발하는 경우는 매우 드물어 전세계적으로 약 60예가 보고되었고, 특히 위선암과 미만성 거대B세포림프종이 동시에 관찰된 예는 매우 드물어

이제까지 4예만 보고되었다.^{2,3} 모든 예에서 치료로 위절제술이 시행되었다. 동시성 위선암, 위림프종 환자들에서 위선암의 62.5%는 조기위암이었고 위림프종의 69.6%는 MALT 림프종으로 보고되었다.² 최근에 의학의 발전으로 위선암 및 원발성위림프종의 치료가 많은 부분에서 개선되었다. 하지만 아직 동시성 위선암, 위림프종의 치료로 정해진 치료지침은 없다.

저자들은 조기위암과 미만성 거대B세포림프종이 함께 발견되었던 환자에서 수술 대신 내시경 점막하박리술과 화학요법을 시행하여 완전관해된 치료 경험에 대해 문헌 고찰과 함

Received August 5, 2011. Revised September 2, 2011. Accepted September 2, 2011.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 장재영, 130-702, 서울시 동대문구 경희대로 23, 경희대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jae Young Jang, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Medical Center, Kyung Hee University College of Medicine, 23 Kyunghee-dae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea. Tel: +82-2-958-8150, Fax: +82-2-968-1848, E-mail: jjang@khu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

께 보고한다.

증례

특이 병력 없이 지내던 62세 남자가 건강검진에서 시행한 상부위장관 내시경검사에서 이상 소견이 발견되어 소화기내과를 방문하였다. 과거력과 가족력에서 특이사항 없었으며 신체검진에서도 특이 소견은 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 $6,700/\text{mm}^3$, 혈색소 15.6 g/dL , 혈소판 $253,000/\text{mm}^3$ 였다. 혈청생화학검사에서 AST 20 IU/L, ALT 17 IU/L, ALP 98 IU/L, LDH 306 IU/L, 총단백 7.6 g/dL , 알부민 4.4 g/dL , BUN/creatinine 21/0.9 mg/dL로 정상 소견이었다. 종양 표지자 검사에서도 CEA 1.85 ng/mL, AFP 2.23 mg/mL로 정상 범위였다.

상부위장관 내시경검사에서 위체부 전반에 걸쳐 만성 위축성 위염과 장상피화생이 관찰되었다. 위저부에 경계를 잘 이루는 $4\times3\text{ cm}$ 크기의 용종성 종괴가 관찰되었고(Fig. 1A), 하체부, 대만부에 약 2.5 cm 크기의 편평하고 용기형으로 점

막 변화를 동반한 병변이 관찰되어 IIa형 조기위암을 의심하였으며(Fig. 1B), 각각의 병변에서 조직생검을 시행하였다. 복부 및 흉부전산화단층촬영, 양전자단층촬영에서 림프절의 종대나 원격전이는 관찰되지 않았다. 위저부 병변은 조직생검에서 미만성 거대B세포림프종으로 진단되었고(Fig. 2A, B), 위체하부 병변은 분화도가 좋은 선암으로 진단되었다. 내시경초음파검사에서 위저부의 림프종은 고유근층까지 균질한 저에코성 병변으로 관찰되었고, 조기위암은 대부분 점막에 국한되어 있었으나 국소적으로 점막하층 침범을 배제할 수 없었다. 내시경초음파검사에서도 림프절의 종대는 관찰되지 않았다. 신속요소분해검사(rapid urease test)는 양성이었다. 위림프종에 대한 병기 결정을 위하여 골수생검을 시행하였다. 골수생검에서는 정상 조혈 세포 이외의 전이세포는 관찰되지 않았다. 이에 조기위암과 병발한 IE형 미만성 거대B세포림프종으로 진단하였다. 조기위암의 치료로 림프절전이가 없는 것으로 판단되어 내시경 점막하박리술을 시행하였고, 림프종에 대해서는 화학요법(rituximab-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone; r-CHOP)을 시행하였다. 절

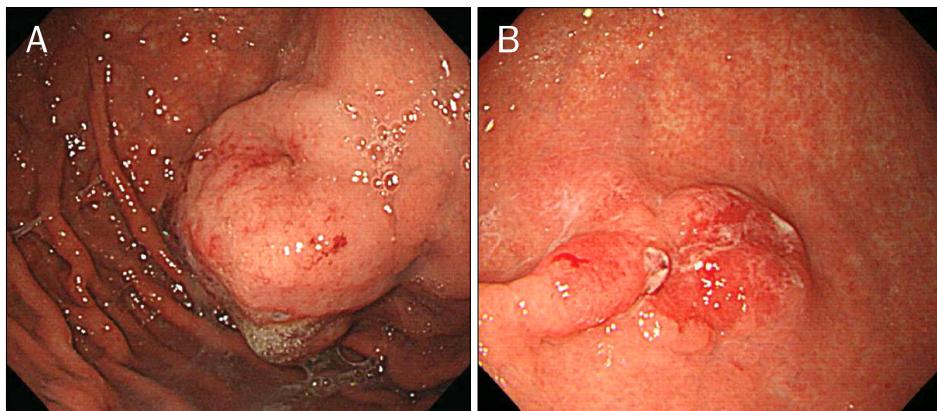


Fig. 1. Gastroscopic findings. (A) About 4 cm sized polypoid mass was noted at the fundus. (B) About 2.0 cm sized flat elevated lesion with scar change was noted at the greater curvature side of the lower body.

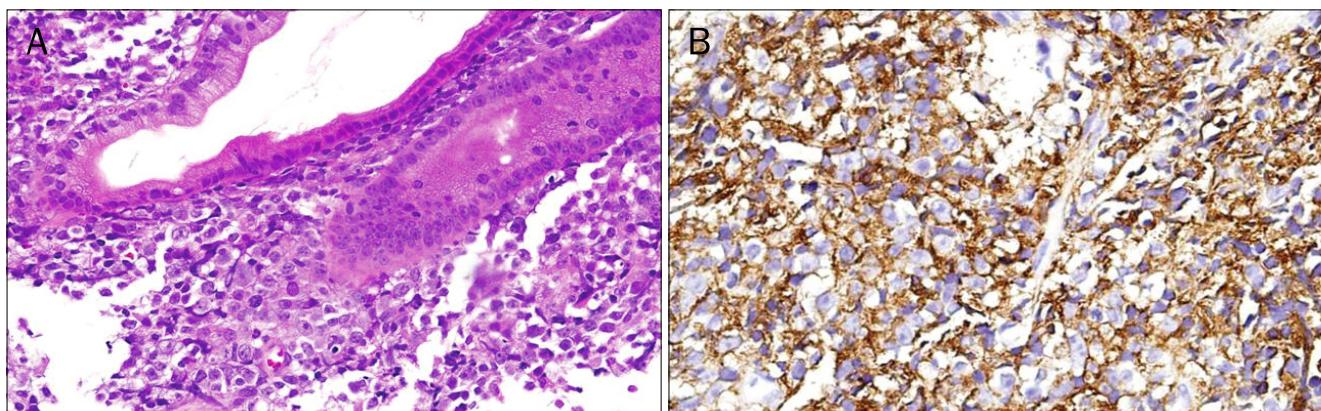


Fig. 2. Microscopic finding of gastric lymphoma. (A) The lesion showed atypical, large lymphoid cells (H&E, $\times 200$). (B) It showed positive staining on lymphoid tissue to brown color for CD20, a B-cell marker (Immunohistochemical stain, $\times 200$).

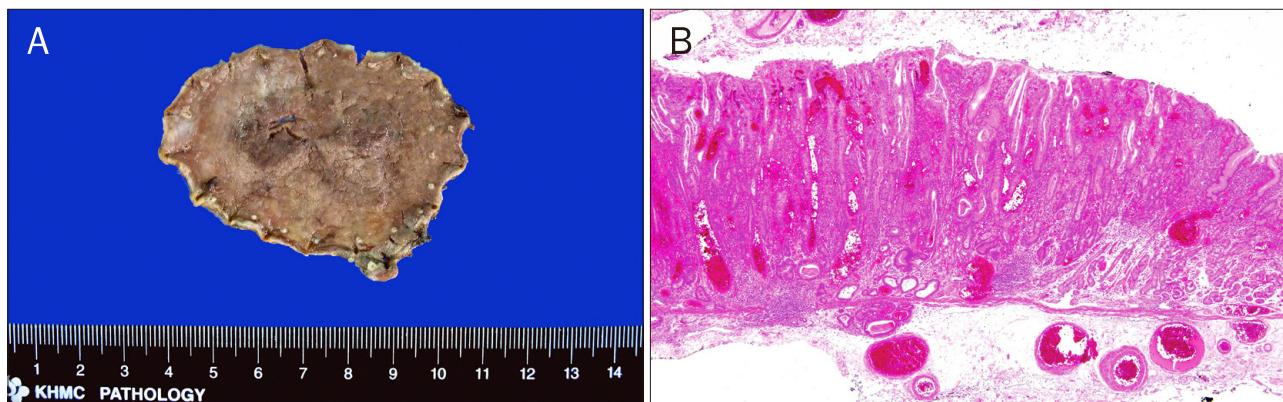


Fig. 3. Specimen of the early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection of gastric mucosa. (A) Gross finding of resected lesion by the endoscopic submucosal dissection. (B) The lesion showed well differentiated tubular adenocarcinoma with focal submucosal invasion (H&E, $\times 100$).

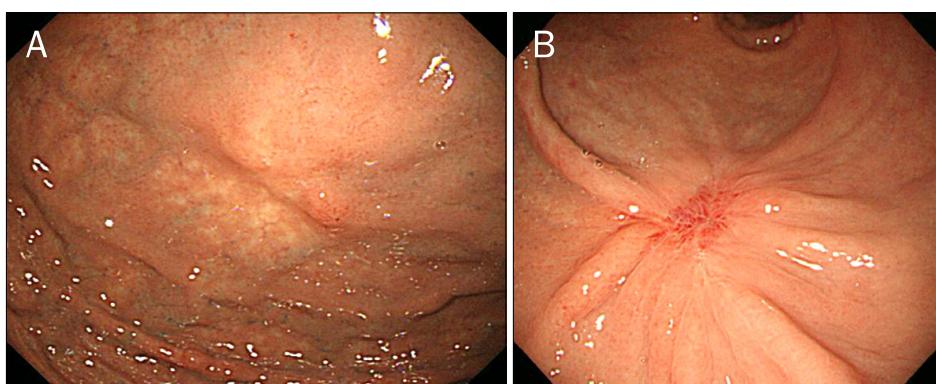


Fig. 4. Follow-up gastroscopic findings, 3 months after the endoscopic submucosal dissection and chemotherapy. Only scar changes were found at the site of previous diffuse large B cell lymphoma (A) and the early gastric cancer (B).

제 후 측정된 종양의 크기는 2.8×1.8 cm이었고 장형(intestinal)의 조기위암 IIa형이었다. 병리학적 소견은 분화도가 좋은 선암으로, 침범깊이는 고유판(lamina propria)에서 $200 \mu\text{m}$ 까지로 측정되었고 절제부의 경계는 깨끗하였다. 림프관이나 혈관침범은 관찰되지 않았다(Fig. 3A, B). 환자는 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 제균을 위해 1주일간 삼제요법(pantoprazole 40 mg qd+clarithromycin 500 mg bid+amoxicillin 1.0 g bid)을 시행받았다. 제균 치료 후 시행한 신속요소분해검사는 음성이었다. 3차 화학요법 후에 시행한 상부위장관 내시경에서 위림프종은 완전관해되어 궤양흔적만 관찰되었고, 위선암의 재발도 관찰되지 않았다(Fig. 4A, B). 환자에게 6차까지 화학요법을 시행한 후 2년동안 재발없이 추적관찰 중이다.

고 찰

위에 선암과 원발성 림프종이 동시에 병발하는 경우는 드물며 전세계적으로 약 60예가 보고되었다.² 위선암의 62.5%는 조기위암이었고 위림프종의 69.6%는 MALT 림프종이었

다. 국내에서는 MALT 림프종과 조기위암이 동시에 진단된 것이 2예, MALT 림프종 환자에서 제균치료 후에 추적관찰 동안 발생한 조기위암이 2예가 보고되었다.⁴⁻⁶ 미만성 거대B 세포림프종과 조기위암이 동시에 관찰되는 예는 매우 드물어 국외에서 약 4예가 보고되었고,² 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. 동시성 원발성 위림프종과 위선암의 발생기전은 확실히 밝혀지진 않았지만 *H. pylori*와 매우 연관성이 높은 것으로 보고되었다.^{2,7,8} 역학연구에 의하면 동시성 원발성 위림프종과 위선암에서 *H. pylori* 감염률은 72-86%로 위선암이나 위림프종 단독 환자에서의 *H. pylori* 감염률보다 높았다. 두 종양의 발생에도 *H. pylori*가 관여한다고 보고되었다.⁹⁻¹¹ 장형 위선암의 발생기전은 *H. pylori*에 의해 유발된 위점막 내 염증이 위축성위염, 장상피화생, 이형성으로 단계별로 진행되어 위선암이 발생한다는 기전이 가장 설득력 있는 발생기전으로 알려져 있다.⁹ 그리고 림프종의 발생기전에 관한 연구에 의하면, MALT 림프종에서 *H. pylori*와 위점막세포는 비슷한 항원성을 가지고 있어 자가면역성위염이 유발될 수 있으며 *H. pylori*에 의해 정상 위점막에는 존재하지 않는 MALT가 발생하고, MALT는 위림프종의 전구조직으로 여러 유전자적인 변형

에 의해 자발적으로 MALT 림프종이 발생한다. 이중 t(11;18) (q21;q21), t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21) 등의 유전자 전위가 발생하는 경우 *H. pylori* 제균치료에 반응하지 않는 림프종으로 발전하며, p53 불활성화 및 p16 삭제 등과 같은 추가적인 유전자 손상이 발생하는 경우 미만성 거대B세포림프종으로 발전하는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 원발성 위림프종의 조직소견을 보면 거대한 림프종 주변으로 위축성 위염과 장상피화생이 높은 비율로 관찰되었고, 다른 환자에 비해 동시성 원발성 위림프종과 위선암 환자에서 림프구성 위염이 더 높은 비율로 관찰되었다는 보고도 있다.¹¹ 이러한 소견에서 두 질환이 면역학적으로 공통적인 발생기전을 보인다고 추측할 수 있다. 종합해보면 역학연구에서나 발생기전에 관한 연구에서 *H. pylori*는 위림프종과 장형의 위선암 발생에 영향을 주는 원인인자로 동시성 원발성 위림프종과 위선암의 발생에도 깊이 관여할 것으로 추측된다. 그러나 위 이론이 정립되려면 더 많은 증례가 보고되고 광범위한 연구가 선행되어야 할 것으로 생각된다. 이번 증례에서도 *H. pylori* 감염이 확인되었고 상부위장관 내시경 소견에서 위체부에 전반적인 위축성위염과 장상피화생이 관찰되었다.

과거에 원발성 위림프종의 치료로 화학요법은 천공이나 출혈 등의 합병증이 발생할 수 있어 주로 위절제술이 이루어졌고, 위선암에서도 화학요법의 치료효과는 낮고 생존율을 증가시킬 수 있는 치료는 위절제와 림프절 절제이기 때문에 동시성 원발성 위림프종과 위선암 환자의 치료로 대부분 위절제술을 적용하였다. 그러나 최근에는 MALT 림프종에 대한 *H. pylori* 제균요법과, 미만성 거대B세포림프종에 대한 화학요법이 수술치료와 비슷한 생존률을 보이면서 효능성과 안전성 측면에서 원발성 위림프종의 초기 치료로 간주되고 있다.¹²⁻¹⁴

Ann Arbor stage I, II의 low stage 미만성 거대B세포림프종의 치료는 아직 명확히 정립되어 있지는 않지만 단독 항암화학요법 혹은 항암화학요법 후 보조 방사선요법을 적용할 수 있다. 항암화학요법 시 CHOP에 비해 r-CHOP의 효과가 우월함이 증명되어 있다. 단독 항암화학요법에 비해 항암화학요법 후 보조 방사선 요법을 시행하는 것이 생존률이 높고 부작용이 적다는 연구 결과도 있으나 아직까지 이 두 방법에 대한 무작위대조시험 연구는 없다.¹⁵ 동시성 원발성 위림프종과 위선암 환자의 수가 적어 정해진 치료지침은 없지만, 위림프종에서는 화학요법을 위선암에는 병변의 제거를 기본으로 치료해야 한다. 그러므로 치료방침은 위선암의 병기에 따라 다양한 치료가 적용될 수 있다. 최근에 내시경치료의 발전으로 림프절전이가 없는 조기위암에 대해 내시경 점막하박리술이 활발히 시행되고 있다. 최근 연구에 의하면 581예의 조기위암을 내시경 점막하절제술로 제거한 결과 94.7%의 완전절제율과 97.1%의 5년 생존율을 나타내, 기존 위암의 표준치료인 위절

제와 림프절 절제와 동등한 치료성적을 보고하였다.¹⁶ 향후 보다 더 대규모 연구결과가 정립된다면 적응증이 되는 조기위암 환자의 치료로 내시경 점막하박리술이 수술을 대체할 수 있을 것으로 기대한다. 현재까지의 연구결과를 종합해보면 동시성 원발성 위림프종과 위선암 환자에서 위선암이 진행성일 경우 위선암의 수술적 제거와 림프종의 화학요법을 치료로 적용하는 것이 이상적일 것이다. 이번 증례에서는 흉부, 복부전산화 단층촬영, 양전자단층촬영술, 내시경초음파에서 림프절전이 및 원격전이가 관찰되지 않아 병기가 림프종은 IE, 위선암은 T1N0M0로 간주하여 위선암은 내시경 점막하박리술로 제거하였고 림프종은 r-CHOP 화학요법을 시행하였다. 3차 화학요법 후에 추적내시경에서 림프종은 완전판해되었고 위선암도 재발되지 않았다. 림프절전이를 완전히 배제할 수 없기 때문에 보다 엄격한 추적관찰을 해야할 것으로 생각된다. 한 연구에 의하면 동시성 원발성 위림프종과 위선암 환자의 예후는 단독 위선암의 생존율과 유사하였고 단독 위림프종 생존율보다는 낮다고 보고하였다.³ 그리고 MALT 림프종 환자 120명에서 제균치료 후에 추적관찰한 연구에 의하면 4-5년 후에 조기위암이 3예 병발하였다고 보고되어 두 병변의 *H. pylori* 연관성을 고려한다면 철저한 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.¹⁷

저자들은 동시성 원발성 위림프종과 위선암 환자에서 위절제술 대신 내시경 점막하박리술과 화학요법을 시행하여 완전판해되었고 2년간 재발없는 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

REFERENCES

1. Wotherspoon AC, Isaacson PG. Synchronous adenocarcinoma and low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) of the stomach. *Histopathology* 1995;27:325-331.
2. Hamaloglu E, Topaloglu S, Ozdemir A, Ozenc A. Synchronous and metachronous occurrence of gastric adenocarcinoma and gastric lymphoma: A review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006;12:3564-3574.
3. Nakamura S, Aoyagi K, Iwanaga S, Yao T, Tsuneyoshi M, Fujishima M. Synchronous and metachronous primary gastric lymphoma and adenocarcinoma: a clinicopathological study of 12 patients. *Cancer* 1997;79:1077-1085.
4. Min BH, Choi KD, Im JP, et al. A case of synchronous early gastric cancer and low-grade MALT lymphoma. *Korean J Gastrointest Endosc* 2002;25:203-207.
5. Jo JY, Jung HY, Choi KD, et al. Development of early gastric cancer 38 months after the complete remission of *helicobacter pylori* associated gastric MALT lymphoma. *Korean J Gastrointest Endosc* 2006;33:226-229.
6. Seo DB, Kwon KS, Park HS, et al. Metachronous gastric MALT

- lymphoma and early gastric cancer: a case report. *Korean J Gastroenterol* 2007;49:245-250.
7. Loffeld RJ, Willems I, Flendrig JA, Arends JW. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. *Histopathology* 1990;17:537-541.
 8. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-1271.
 9. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multi-factorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
 10. Cammarota G, Gasbarrini G. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune pathogenesis of gastric neoplasias. *Gut* 2000;46:295.
 11. Griffiths AP, Wyatt J, Jack AS, Dixon MF. Lymphocytic gastritis, gastric adenocarcinoma, and primary gastric lymphoma. *J Clin Pathol* 1994;47:1123-1124.
 12. 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.
 13. Raderer M, Valencak J, Osterreicher C, et al. Chemotherapy for the treatment of patients with primary high grade gastric B-cell lymphoma of modified Ann Arbor Stages IE and IIE. *Cancer* 2000;88:1979-1985.
 14. Liu HT, Hsu C, Chen CL, et al. Chemotherapy alone versus surgery followed by chemotherapy for stage I/IIE large-cell lymphoma of the stomach. *Am J Hematol* 2000;64:175-179.
 15. Phan J, Mazloom A, Jeffrey, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:4170-4176.
 16. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009;58:331-336.
 17. Morgner A, Miehlike S, Stolte M, et al. Development of early gastric cancer 4 and 5 years after complete remission of *Helicobacter pylori* associated gastric low grade marginal zone B cell lymphoma of MALT type. *World J Gastroenterol* 2001;7:248-253.