위 상피하 종양으로 발견된 소포림프종 2예

김형진, 최철웅, 박수범, 김수진

부산대학교 의과대학 내과학교실, 양산부산대학교병원 의생명융합연구소

Gastric Follicular Lymphomas Presenting as Subepithelial Tumors: Two Cases

Hyeong Jin Kim, Cheol Woong Choi, Su Bum Park, Su Jin Kim

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

Follicular lymphoma is the most common form of low-grade B cell lymphoma. Follicular lymphoma occurs predominantly at lymph node sites and rarely in the gastrointestinal tract. Rare gastrointestinal follicular lymphoma is most commonly found in the small intestine, especially in the duodenum, and appears as multiple granules. However, gastric follicular lymphoma mostly appears as a subepithelial tumor. We observed two primary gastric follicular lymphomas that resembled subepithelial tumors located in the body of the stomach. Endoscopic ultrasound revealed hypoechoic lesions located in the submucosa layer. Since endoscopic forceps biopsies were inconclusive, we performed endoscopic submucosal dissection, which resulted in a final pathologic diagnosis of follicular lymphoma. Because of the indolent nature of gastrointestinal follicular lymphoma, the “watch and wait” strategy can be applied in the early phase. The identification of endoscopic characteristics of gastric follicular lymphoma can be helpful for differential diagnosis and decision of treatment strategy. Therefore, we report two cases of primary gastrointestinal follicular lymphoma diagnosed following endoscopic submucosal dissection. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2018;18:258-263)

Key Words: Endoscopic mucosal resection; Follicular lymphoma; Neoplasms

서론

소포 림프종(follicular lymphoma)은 전체 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma) 중 35% 가량을 차지하며, 매년 10만 명당 2.18~3.18명 정도 발생한다.^{1,2} 2016년 개정된 세계보건기구(World Health Organization)의 림프종 분류 중 성숙한 B 세포 종양(mature B cell neoplasm)에 속하며 저등급 B 세포 림프종 중에서 가장 흔한 형태이다.^{3,4} 소포 림프종은 대부분 림프절 종대로 나타나며, 위장관에서 발생하는 경우는 원발성과 이차성을 모두 합쳐 10% 정도로 보고된다. 위장관에서 나타나는 원발성 비호지킨 림프종은 대부분 점막관련림프조직종양(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)이거나 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma)으로 소포 림프종은 위장관 비호지킨 림프종의 1.0~6.0%를 차지한

다. 위장관 소포 림프종은 소장, 특히 십이지장 하부에 호발하며 다발성 과립 형태를 띤다. 십이지장 소포 림프종과 비교할 때 위 소포 림프종은 1:10~1:55.5 비율로 매우 드물어 위 소포 림프종에 대한 형태학적 특징이나 예후에 대한 보고는 적다.⁵⁻⁸ 십이지장 소포 림프종에 비해 위 소포 림프종의 예후가 더 좋지 않다는 보고가 있기는 하지만 일반적으로 위장관 소포 림프종은 우연히 발견되고 무증상에 세포학적 등급(grade)이 낮은 경우가 많아 치료 없이 경과 관찰하기도 한다.^{9,10} 하지만 10~70%에서 미만성 거대 B-세포 림프종으로의 형질전환 가능성, 급격한 종양의 성장, 전신으로의 파종 위험성 등을 고려하여 적절한 치료 방향을 결정하기 위한 정확한 평가가 필요하다.¹⁰⁻¹²

저자들은 상부위장관 내시경 검사에서 우연히 위 상피하 종양을 발견하였지만 생검 검사 조직검사에서 진단되지 않아 내시경 점막하 박리술을 시행하여 소포 림프종으로 진단되었던 2예를 경험하여 보고하고자 한다.

증례

1. 증례 1

63세 남자가 상부위장관 내시경 검사에서 발견된 위하체부

Received: July 18, 2018 Revised: October 26, 2018 Accepted: October 27, 2018

Corresponding author: Cheol Woong Choi
Department of Internal Medicine and Medical Research Institute, Pusan National University School of Medicine, Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea

Tel: +82-55-360-1535, Fax: +82-55-360-1536, E-mail: drluckface@gmail.com

This study was supported by a 2018 research grant from Pusan National University Yangsan Hospital.

전벽의 상피하 병변으로 의뢰되었다. 조직검사에서 만성 위염 및 림프구 응집(chronic gastritis with lymphocyte aggregation) 소견이 보였다. 복부 전산화 단층촬영에서 관찰되는 종양이나 림파선 종대는 없었다. 내시경 초음파에서 점막하층에 위치하는 15×5 mm 정도의 불균일한 저음영 종괴가 관찰되었다. 환자는 특이 병력이 없었으며 전신상태는 양호하였고 신체 진찰에서 특이 소견은 없었다. 혈액검사는 혈색소 13.8 g/dL, lactate dehydrogenase (LDH) 497 IU/L (정상치: 273~490 IU/L)였다. 진단 및 치료 목적으로 내시경 점막하 박리술을 시행하였다(Fig. 1). 최종 병리 결과는 중심모세포(centroblast)가 고배율 시야(high power field)에서 0개로 소포 림프종, grade 1이었다. 림프 소포(lymphoid follicles)가 주로 점막하층에 분포하며 소포(follicle) 안의 림프구는 작고 분열상은 거의 관찰되지 않았다. 면역조직화학검사 상 CD20, BCL6, CD10에 양성이고 B-cell lymphoma (BCL)2, CD3, CD5, cyclin D1, multiple myeloma oncogene (MUM)1에는 음성이었으며 Ki 67은 10% 미만이었다(Fig. 2). 환자는 골수 검사 등 추가 검사는 거부하고 타원으로 전원하였다.

2. 증례 2

46세 남자가 상부위장관 내시경 검사에서 발견된 위상체부 대만의 상피하 병변으로 의뢰되었다. 조직검사는 비정상 림프세포로 악성 림프종(atypical lymphoid cells, highly suggestive of malignant lymphoma)이 의심되었다. 복부 전산화 단층촬영에서 위상체부에 2 cm 가량의 균일하게 조영되는 종괴가 관찰되었다. 내시경 초음파에서 점막하층에 위치하는 14×8 mm 정도의 균일한 저음영 종괴가 관찰되었다(Fig. 3). 환자는 고혈압 외에 다른 과거력이나 가족력은 없고 전신상태는 양호하였다. 신체 진찰에서 특이 소견은 없었다. 혈액검사는 혈색소 14.9 g/dL였다. 진단 및 치료 목적으로 내시경 점막하 박리술을 시행하였다. 최종 병리 결과는 중심모세포가 고배율 시야에서 7개로 소포 림프종, grade 2였다. 림프 소포가 주로 점막하층에 분포하면서 합쳐지는 양상으로 소포 안의 림프구는 작고 분열상은 거의 관찰되지 않았다. 면역조직화학검사 상 CD20, CD10, BCL2, BCL6에 양성이고, CD3, CD5, MUM1, cyclin D1, p53, programmed cell death 1에는 음성이었으며 Ki 67은 30% 미만이었다(Fig. 4). 환자는 타원 혈액종양내과에 방문

Fig. 1. (A, B) Endoscopic findings. It shows a 1.5-cm subepithelial lesion with normal mucosa on the anterior wall of the lower body. (C) No abnormal findings are observed on computed tomography. (D) Endoscopic ultrasonography findings. It reveals a heterogenous hypoechoic mass of 15×5 mm in the third layer. (E, F) Endoscopic submucosal dissection is performed for the subepithelial lesion.

Fig. 2. Histologic findings. (A) Lymphoid follicles are present mainly in the submucosa (H&E, $\times 20$). (B) The lymphocytes in the follicles are small and mitotic figures are rare (H&E, $\times 200$). (C) These lymphocytes are positive for CD10 (immunohistochemical stain, $\times 40$). (D) These lymphocytes are positive for CD20 (immunohistochemical stain, $\times 40$). (E) These lymphocytes are negative for BCL2 (immunohistochemical stain, $\times 20$). CD, cluster of differentiation; BCL2, B-cell lymphoma 2.

Fig. 3. (A, B) Endoscopic finding. It shows a 1.5-cm subepithelial lesion with normal mucosa on the greater curvature of the upper body. (C) Endoscopic ultrasonography findings. It reveals a homogenous hypoechoic mass of 14 $\times$ 8 mm in the third layer. (D) Computed tomography shows a well-defined homogenous enhancing mass of 2 cm in the body of the stomach. (E, F) Endoscopic submucosal dissection is performed for the subepithelial lesion.

Fig. 4. Histologic findings. (A) The cell polarization in the follicle is not visible. The follicles are shown in a merging pattern (H&E, $\times 12.5$). (B) There are 7 interfollicular centroblasts per high-power field (H&E, $\times 400$). (C) These lymphocytes are positive for CD20 (immunohistochemical stain, $\times 40$). (D) These lymphocytes are positive for BCL2 (immunohistochemical stain, $\times 40$). (E) These lymphocytes are negative for CD3 (immunohistochemical stain, $\times 40$). (F) These lymphocytes are positive for CD10 (immunohistochemical stain, $\times 40$). CD, cluster of differentiation; BCL2, B-cell lymphoma 2.

하여 연고지 병원에서 추가 치료 없이 경과관찰하기로 하였다.

고 찰

소포 림프종은 저등급 B 세포 림프종 중에서 가장 흔하다. 목, 겨드랑이, 사타구니, 폐문, 종격동 등에서 통증이 없는 림프절 종대로 나타날 수 있지만 증상이 없더라도 비장, 간, 골수 등에 광범위하게 침범할 수 있다. 발열, 야간 발한, 체중 감소와 같은 B 증상은 20% 정도에서만 나타나며 혈액검사도 특이 소견이 없고 25%에서만 LDH 상승이나 혈구감소증(cytopenia)이 나타난다.³ 진단은 림프절의 조직검사 및 면역표현형 검사를 통해서 할 수 있다. 85%에서 t(14;18)의 결과로 BCL2 발현을 보이며 CD19, CD20, CD10, BCL6에 양성, CD5, CD23에 음성을 보인다.³ 증례 1에서는 병리 결과 작은 중심세포가 증식을 보이면서 BCL2는 음성이기는 하나 CD10, BCL6 양성이기 때문에 BCL2 음성 소포 림프종으로 진단하였다.¹³ BCL2 음성 소포 림프종은 흔하지 않지만 15% 가량에서 나타날 수 있으며, 소포 구조를 보이면서 CD10, BCL6에 양성을 보일 경우 진단에 도움을 받을 수 있다.^{1,13} t(14;18) 음성이 1,2등급에서 10~20%, 3등급에서 50% 가량으로 보고되기도 하였으며 이는 예후에 영향을 줄 가능성도 있다.¹³ 소포 세포

학적 등급은 고배율 시야에서 관찰되는 중심모세포의 수에 따라 0~5개는 1등급, 6~15개는 2등급, 15개를 초과하면서 중심세포가 존재하면 3a등급, 중심세포가 없이 중심모세포가 견고하면 3b등급으로 나눈다. 3b등급은 더 공격적인 질환(aggressive disease)으로 보며, 미만성 거대 B-세포 림프종과 비교하여 임상양상이나 항암치료 후 결과가 비슷하게 나타나지만 재발과 생존율은 더 높은 것으로 보고된다.¹⁴ 예후는 나이, 병기, 침범된 림프절 개수, 혈액소 수치, LDH 수치에 따른 소포 림프종 국제 예후 인자(FL international prognostic index, FLIPI)와 중심모세포 수에 따른 세포학적 등급에 따라 다르다. 무증상에 등급이 낮은 경우에는 경과 관찰할 수도 있지만 그렇지 않은 경우에는 방사선 치료나 리툭시맙(rituximab) 단독 또는 병합 항암치료를 고려할 수 있다.¹⁵ FLIPI는 나이(60세 초과), 병기(Ann Arbor stage III/IV), 침범된 림프절 개수(4개 초과), 혈액소(12 g/dL 미만), LDH(정상치 초과)를 확인하여 총 개수에 따라 위험인자가 0~1개인 경우는 저위험군, 2개인 경우는 중등도 위험군, 3개 이상인 경우는 고위험군으로 본다.^{3,15} 본 증례 1은 위험인자가 2개(나이 60세 초과, LDH 정상치 초과)로 중등도 위험군이며, 증례 2는 위험인자가 없어 저위험군이다.

원발성 위장관 소포 림프종 치료에 대한 명확한 가이드라인

은 없다. 국내환자를 대상으로 한 논문에서 부분 위 절제술 후 6회의 rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone 항암치료를 한 환자는 진단 후 13개월간 재발이 없었고, 부분 위 절제술 후 항암치료를 거부했던 환자는 수술 후 30개월간 재발이 없었다.¹⁶ 56명의 원발성 십이지장 소포 림프종 환자를 평균 77개월간 조사한 한 논문에서는 치료 없이 경과관찰을 한 24명의 환자 중에서 5년 후에 2명에서 림프절 전이가 나타났고, 방사선 치료를 한 19명의 환자와 리튬시럽 단독 치료를 한 5명의 환자는 전이나 재발이 없었다. 방사선 병합 또는 단독 항암치료를 한 8명의 환자 중에서는 3명에서 십이지장 재발이 있음을 보고하였다.¹⁷ 이와 같이 치료를 받은 군과 경과 관찰한 군의 예후가 큰 차이를 보이지 않아 초기에 병이 진행하지 않는다면 주의 깊게 지켜볼 수도 있음을 시사하지만 대상군이 충분하지는 않아 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.

626명의 소포 림프종 환자를 비교한 논문에서 원발 부위가 십이지장과 위인 경우는 각각 10%와 1%였으며 내시경 소견을 과립형(granular), 주름 종창형(fold swelling), 점막하 종양형(submucosal tumor), 궤양형(ulcerated)으로 나누었을 때 십이지장에서는 과립형이 92%, 위에서는 점막하 종양형이 71%의 빈도로 나타났다.⁷ 위와 소장에서 소포 림프종의 형태가 다른 이유는 점막 고유층(lamina propria)의 구조적 차이 때문이다. 직경이 0.4 mm 가량인 소포 림프종의 악성 소포(neoplastic follicle)는 점막 근층에 위치하는데 소장웁(crypt)의 점막 고유층 두께인 0.23 mm보다 커서 초기에 소장 표면에 과립형으로 나타난다. 이에 반해 점막 고유층 두께가 1.08 mm인 위에서는 초기에 표면변화가 없다가 병변이 더 진행하여 상피하 종양 형태로 나타난다.⁷

본 증례에서는 무증상의 위상피하 종양 형태로 우연히 발견되었기 때문에 감별 진단을 위해서 내시경 초음파, 복부 전산화 단층촬영과 함께 조직검사를 시행하였다. 점막하층에 존재하는 병소에 대하여 bite on bite 기법으로 같은 부위를 반복해서 생검을 시행하여도 조직검사의 진단률은 14~42%로 낮아 본 증례와 같이 진단이 되지 않을 수가 있다.^{18,19} 이런 경우 진단 및 치료를 동시에 고려하여 내시경 점막하 박리술을 시행해 볼 수 있다. 내시경 초음파 유도하 세침 흡인술(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration)은 중심 조직(core tissue)의 획득률이 부족할 수 있으며, 조직 생검술(endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy)은 75%의 더 높은 진단률을 보고하고는 있지만 세침 유연성의 부족으로 인한 검사의 제한이나 출혈의 위험성이 있을 수 있다.^{19,20}

본 연구의 제한점은 원발성 위 소포 림프종을 진단은 했지만 추적 관찰이 되지 않아 장기 예후를 알 수 없다는 점이다. 하지만 원발성 위 소포 림프종의 빈도가 낮기 때문에 내시경 중에

나타날 수 있는 소포 림프종의 특징을 알 수 있으면 향후 진단 및 치료 방향을 결정하는 데에 도움을 줄 수 있으므로 본 증례가 유용할 수 있다고 생각한다.

ORCID

Hyeong Jin Kim <https://orcid.org/0000-0002-9182-0578>

Cheol Woong Choi <https://orcid.org/0000-0001-8867-3039>

Su Bum Park <https://orcid.org/0000-0003-1573-2792>

Su Jin Kim <https://orcid.org/0000-0003-3816-9664>

REFERENCES

- Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107:265-276.
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724-3734.
- Freedman A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2018;93:296-305.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.
- Yoshino T, Miyake K, Ichimura K, et al. Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum. *Am J Surg Pathol* 2000;24:688-693.
- Takata K, Okada H, Ohmiya N, et al. Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan. *Cancer Sci* 2011;102:1532-1536.
- Maeshima AM, Taniguchi H, Suzuki T, et al. Comparison of clinicopathologic characteristics of gastric follicular lymphomas and duodenal follicular lymphomas. *Hum Pathol* 2017;65:201-208.
- Shia J, Teruya-Feldstein J, Pan D, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a clinical and pathologic study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:216-224.
- Yamamoto S, Nakase H, Yamashita K, et al. Gastrointestinal follicular lymphoma: review of the literature. *J Gastroenterol* 2010;45:370-388.
- Chouhan J, Batra S, Gupta R, Guha S. Gastrointestinal follicular lymphoma: using primary site as a predictor of survival. *Cancer Med* 2016;5:2669-2677.
- Freedman AS. Biology and management of histologic transformation of indolent lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;1:314-320.
- Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J*

- Clin Oncol 2015;33:2516-2522.
13. Takata K, Miyata-Takata T, Sato Y, Yoshino T. Pathology of follicular lymphoma. J Clin Exp Hematop 2014;54:3-9.
14. Chau I, Jones R, Cunningham D, et al. Outcome of follicular lymphoma grade 3: is anthracycline necessary as front-line therapy? Br J Cancer 2003;89:36-42.
15. Relander T, Johnson NA, Farinha P, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD. Prognostic factors in follicular lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:2902-2913.
16. Na HY, Kim YA, Lee C, et al. Gastric follicular lymphoma: a report of 3 cases and a review of the literature. Oncol Lett 2018;16:741-748.
17. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. J Clin Oncol 2011;29:1445-1451.
18. Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS. Gastrointest Endosc 2003;57:68-72.
19. Ji JS, Lee BI, Choi KY, et al. Diagnostic yield of tissue sampling using a bite-on-bite technique for incidental subepithelial lesions. Korean J Intern Med 2009;24:101-105.
20. Kim GH, Cho YK, Kim EY, et al. Comparison of 22-gauge aspiration needle with 22-gauge biopsy needle in endoscopic ultrasonography-guided subepithelial tumor sampling. Scand J Gastroenterol 2014;49:347-354.