4형 진행성 위암과 유사한 내시경 소견을 보인 위에서 발병한 외투세포림프종 1예

A Case of Mantle Cell Lymphoma Exhibiting Features of Gastric Linitis Plastica Type of Advanced Gastric Cancer

Beom Hee Kim, Hyun Yong Jeong, Jae Kyu Seong, Seok Hyun Kim,
Hye Jin Kim, Beom Yong Yoon, Hee Seok Moon

Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Mantle cell lymphoma has a broad spectrum of endoscopic presentations, such as thick, rigid folds that are indispensable on air insufflation, superficial confluent ulceration, or a polypoidal mass protruding into the lumen. The exact diagnosis is difficult to make because the lesion is in the submucosal layer and inaccessible by biopsy. Lesions will often exfoliate necrotic cells which make interpretation difficult, or they may be too small in number and size and thus indistinguishable from anaplastic carcinoma. We report a case of mantle cell lymphoma with diffuse wall thickening of the whole stomach in a 51-year-old man. The series of endoscopic findings in this case support the role of differential diagnosis of linitis plastica type of advanced gastric cancer with mantle cell lymphoma. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2012;12:42-46)

Key Words: Mantle-cell lymphoma; Linitis plastica; Stomach neoplasms

충남대학교 의학전문대학원
내과학교실

김범희, 정현용, 성재규, 김석현
김혜진, 윤범용, 문희석

접수일 : 2011년 10월 24일
승인일 : 2012년 2월 25일

연락처 : 문희석

대전시 중구 대사동 640

우편번호: 301-721

충남대학교병원 소화기내과

Tel: 042-280-7143

Fax: 042-280-4553

E-mail: mhs1357@cnuh.co.kr

서 론

소화기계에 발생하는 원발성 비호치킨성 림프종(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)은 드문 질환으로 위, 소장, 대장에서 발생하는 암 중 1~4%에 해당한다.¹ 외투세포림프종(mantle cell lymphoma, MCL)은 이 중 2~9% 정도로 매우 드물다.^{2,3}

MCL은 병리 소견상 저분화도 림프종에 가까우면서 임상적으로는 60세 이상의 고령에서 빈발하며, 발견 당시 골수, 소화기계, 비장 등의 림프절 외 침범이 빈번하여 매우 불량한 예후를 보인다. 특히 소화기계 장관을 침범할 경우 다발성 림프종성 용종증(multiple lymphomatous polyposis, MLP)이라고 불릴 만큼 다발성 용종의 형태로 발현되는 것이 대부분이다.⁴

저자들은 상부위장관 내시경검사서 위 전체에 미만성으로 분포되어 있는 비후성 경화 소견과 점막주름의 사행과 굵음이 광범위하게 보였기에 linitis plastica형 위암을 의심하였으나, 내시경으로 채취한 조직을 이용한 면역학적 검사 및 염색체 검사를 통하여 MCL로 진단하여, MCL이 내시경검사서 다발성 용종의 형태가 아닌 위의 미만성 비후의 형태로 나타난 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

51세 남자가 내원 6개월 전부터 간헐적인 소화불량으로 본원 소화기내과로 내원하였다. 특별히 진단받은 질환은 없었고, 3개월 전부터 상기 증상과 함께 8 kg의 체중감소를 호소하였다. 사회력에서 음주나 흡연력은 없었다. 활력징후

Fig. 1. Endoscopic findings. (A) a large submucosal edematous and redness lesion with thickening of wall is noted in the whole stomach. (B) Ulcerative mucosal change is seen in stomach.

는 혈압이 120/70 mmHg, 맥박 분당 82회, 호흡 분당 18회, 체온 36.6°C였다. 신장 167 cm, 체중 62 kg으로 급성 병색을 띠고 있었다. 신체검사상에서 결막은 창백하지 않았고, 공막에 황달은 관찰되지 않았으며, 서혜부 림프절은 만져지지 않았다. 흉부와 복부의 신체검사상에서 특이 사항은 없었다. 경부 림프절은 1.5 cm 가량의 크기로 우측에서 1개, 좌측에서 1개가 촉진되었다. 일반 혈액검사는 백혈구 7,600/mm³ (호중구 67.2%, 림프구 23.6%, 단핵구 6.4%, 호산구 1.4%), 혈색소 10.4 g/dL, 혈소판 360,000/mm³이었고, 생화학검사에서 혈청 총단백 7.4 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, aspartate aminotransferase 22 IU/L, alanine aminotransferase 6 IU/L, 총빌리루빈 0.2 mg/dL, alkaline phosphatase 101 IU/L, blood urea nitrogen/creatinine 10.3/0.6 mg/dL, lactic dehydrogenase 554 IU/L로 측정되었다.

본원에서 시행한 상부위장관 내시경검사상에서 위저부의 대만측에서부터 위체부의 주름이 전체적으로 두껍고 커져 있었으며 송기시 확장이 불량하고 체하부쪽으로는 다수의 지도상의 발적을 동반한 궤양이 있어 조직검사를 시행하였다(Fig. 1). 십이지장과 위에서 시행한 조직검사 모두 비전형적 림프구 증식을 보이고 있었으며 면역화학검사에서 bcl-2가 양성하였고, CD5에 양성을 보였다. 확진을 위해 세포유전학 검사를 시행하였는데, MCL에 특이적 표지자로 알려진 cyclin D1에 대한 면역염색에서도 양성을 보여 MCL로 진단하였다(Fig. 2). 골수흡인검사상에서 세포충실도는 20% 정도였으며, 종양세포의 침윤이 관찰되었다. 추후 시행한 우측 경부 림프절 조직검사에서도 MCL로 동일하게 진단되었다.

복부전산화단층촬영에서 위, 십이지장벽의 비후와 간, 간문맥, 대동맥, 장간막 및 대퇴부 주위의 림프절 종대가 관찰되었다(Fig. 3). 추후 시행한 positron emission tomography/computerized tomography에서 경부, 비장위, 아래팔, 액와 림프절 및 비장의 당대사 증가가 관찰되었다(Fig. 4).

환자는 Ann Arbor staging에서 stage IV로 rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (R-CHOP) 병합화학요법을 시행 중이다.

고 찰

이 증례의 외투세포림프종(MCL)은 비호치킨성 림프종(NHL) 중 B세포형의 하나로 분류되고 있으며, 대부분의 경우에 염색체 11번 및 14번의 전이와 cyclin D1의 과발현을 특징으로 하고 있다.⁵ 처음에는 Kiel 분류에서 centrocytic lymphoma로 불렸으며, 그 외 lymphocytic lymphomas of intermediate differentiation, intermediate cell lymphoma, 또는 mantle zone lymphoma로 불리우기도 했다.⁶ 이후 MCL은 형태학적, 면역학적, 분자생물학적 및 임상적으로 독특한 양상을 보여, 1994년 REAL 림프종 분류법(revised European-American classification of lymphoid neoplasms)에서 림프종의 아형 중 하나로 분류되었다.⁷

소화기계에서 발현된 MCL은 위 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type 림프종과는 다르게 상부위장관보다는 주로 하부위장관에 빈발되는 양상이나 전 장관에 걸쳐 나타날 수도 있다. 내시경 소견은 대개 0.2 cm에서 2 cm 이상의 다수의 백색결절이나 용종성 종양양상으로 보고되었기 때문에 MCL은 MLP와 혼용되어 사용되어 왔으며,⁸⁻¹⁰ MLP의 악성림프종세포는 MCL과 유사한 조직형태학적, 면역학적 및 유전학적 특성을 보여 최근에는 MLP가 MCL의 한 아형으로 인식되고 있다.^{9,10}

내시경에서는 모든 위치에서 다양한 형태로 나타날 수 있다. 위치는 주로 전정부에 호발하지만 체부에서도 발생할 수 있다. MCL에서는 주로 궤양 또는 미란의 형태로 나타나나, 미만성 림프종의 경우에는 종괴, 궤양의 형태를 보일 수 있다. MCL의 궤양 또는 미란의 형태는 일반적인 양성 위궤양 또는 조기위암과는 달리 불규칙하거나 지도상의

Fig. 2. Microscopic findings. A vaguely nodular diffuse mantle zone (upper) and a follicular growth pattern (lower) of lymphoid proliferation are identified in the lamina propria of the stomach (A, H&E stain, $\times 40$), neoplastic cells are monomorphic small to medium-sized lymphoid cells with irregular nuclear contours, resembling centrocytes (B, H&E stain, $\times 400$), neoplastic lymphoid cells show positivity for bcl-2 (C, $\times 400$), and CD5 (D, $\times 400$).

모양을 갖는 경우가 많으며, 다양한 형태의 궤양 또는 미란이 다발성으로 발생하는 것이 특징적이다. 이외에도 불규칙한 점막의 요철 또는 색조 변화만을 보이는 경우도 있어 의심되는 경우 조직검사로 확인하는 것이 필요하다. 미만성 거대 B세포 림프종은 진행형 위암 또는 상피화 종괴와 유사한 형태를 보일 수 있다.

이번 증례에서처럼 위의 신전이 불량하여 linitis plastica형 위암과 감별이 어려운 경우로는 급성 위점막 병변과 같은 염증성 병변으로 인해 위벽의 부종이나 근육의 연축이 일어나는 경우, 광범위한 궤양성 병변이 치유되어 반흔수축이 생긴 경우, 악성 림프종의 침윤, 아니사키스 충체로 인한 급성 위염, 간비대, 간암, 췌장의 일부, 췌관포, 췌장암 등에 의해서 외부에서 압박하는 병변이 있는 경우 등이 있다. 또한 내시경 기기 불량으로 인해 공기 주입이 잘 되지 않을 때도 있어 주의를 요한다. Linitis plastica형 위암의 특

징인 거대 주름은 비후성 위염, Menetrier 병, 악성 림프종, MALT 림프종 및 크론병 등에서도 볼 수 있다.

그러나 미만성 림프종의 경우 진행형 위암과는 달리 궤양 또는 종괴의 심한 정도에 비해 위 신전도가 비교적 유지되고 있다는 점에서 차이를 보인다.

이번 증례에서는 림프종의 궤양에서처럼 귀 모양의 부드러운 융기를 나타내는 소견과는 다르게 선상의 궤양이 분포되어 있었다. 또한 비교적 신전성이 유지되어 있는 전형적 소견과는 다르게 송기시 확장이 불량한 모습을 보였다. 불규칙한 퇴색보다는 전반적인 발적만을 보였으며 다발성 용종은 보이지 않았다.

MCL은 진단 당시 대부분의 환자에서 소화관을 미만성으로 침범하고 소화관 이외 장기로의 전이가 흔하기 때문에 근치수술은 불가능하지만, 장천공이나 장폐색, 그리고 심한 출혈이 있는 경우는 수술적 치료가 필요하다.² 치료는 복합

Fig. 3. Abdominal-pelvic computed tomography findings. (A, B) Diffuse wall thickening of the stomach and duodenum is seen. (C) Multiple lymph node enlargement of abdomen is observed.

Fig. 4. Positron emission tomography/computerized tomography. Increased glucose metabolism involve both neck, and supraclavicular area, thorax, abdomen, both axilla, and arms lymph node, spleen, stomach and duodenum.

화학요법이 기본이나 기존의 항암화학요법으로는 관해율이 다른 림프종보다 낮으며, 완전관해가 된다 하더라도 관해 유지기간이 짧고 계속 병기가 진행하여 평균 생존기간이 3년 이내이다.¹¹⁻¹³ 이는 병리소견은 저등급 림프종에 가까우면서도 임상적으로는 조기에 재발하는 고등급 림프종의 특징을 가지는 MCL의 독특한 생물학적 특성에 기인한다.¹⁴ MCL의 이러한 특성으로 기존의 항암화학요법으로는 완치가 불가능하기 때문에 고식적인 항암요법보다 기존 항암제에 rituximab (chimeric antibody directed against CD20)을 병합하거나 초기 치료로 자가조혈모세포이식술을 시행하는 적극적인 치료가 시도되고 있고, 일부에서는 자가조혈

모세포이식술이 병기의 진행을 상당히 낮추어 완전관해에 도달했으나,⁹ 생존기간을 연장시키는 데에는 미흡하다고 평가된다. 그러므로 가능한 한 조기에 진단하여 고용량 항암요법으로 조기관해 후 자가조혈모세포이식술이나 anthracycline 항암요법 및 동종골수이식까지 시도를 하고 있지만, 대부분의 MCL 환자가 고령임을 고려할 때 생존기간의 연장효과에 대한 추가적인 장기적 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Loehr WJ, Mujahed Z, Zahn FD, Gray GF, Thorbjarnarson B. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract: a review of 100 cases. *Ann Surg* 1969;170:232-238.
2. Ruskoné-Fourmestraux A, Delmer A, Lavergne A, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. *Groupe D'étude des Lymphomes Digestifs. Gastroenterology* 1997;112:7-16.
3. Fisher RI, Dahlborg S, Nathwani BN, Banks PM, Miller TP, Grogan TM. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1995;85:1075-1082.
4. Kim DH, Sohn SK, Jung JT, et al. Mantle cell lymphoma presented as multiple lymphomatous polyposis: clinical review of 4 cases. *Korean J Med* 2000;59:413-422.
5. Dreyling M, Hiddemann W; European MCL Network. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 2009:542-551.
6. Isaacson PG, MacLennan KA, Subbuswamy SG. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 1984;8:641-656.
7. 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.
8. Kadayifçi A, Benekli M, Savaş MC, et al. Multiple lymphomatous polyposis. *J Surg Oncol* 1997;64:336-340.
 9. Kumar S, Krenacs L, Otsuki T, et al. Bcl-1 rearrangement and cyclin D1 protein expression in multiple lymphomatous polyposis. *Am J Clin Pathol* 1996;105:737-743.
 10. Smir BN, Ramaika CA, Cho CG, Gulley ML. Molecular evidence links lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract with mantle cell lymphoma. *Hum Pathol* 1995;26:1282-1285.
 11. Leonard JP, Schattner EJ, Coleman M. Biology and management of mantle cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2001;13:342-347.
 12. Densmore JJ, Williams ME. Mantle cell lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1:281-285.
 13. Zucca E, Roggero E, Pinotti G, et al. Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 1995;6:257-262.
 14. Norton AJ, Matthews J, Pappa V, et al. Mantle cell lymphoma: natural history defined in a serially biopsied population over a 20-year period. *Ann Oncol* 1995;6:249-256.