

위장의 점막 연관성 림프조직 림프종(MALT Lymphoma)의 임상적 고찰

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 일반외과

백광열 · 노재형 · 허진석 · 손태성 · 최성호 · 조재원 · 김용일

Clinical Analysis of MALT Lymphoma in the Stomach

Kwang Yeol Paik, M.D., Jae Hyung Noh, M.D., Jin Seok Heo, M.D., Tae Sung Sohn, M.D., Seong Ho Choi, M.D., Jae Won Joh, M.D. and Yong-Il Kim, M.D.

Department of General Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study was to analyze the clinical and the histopathological characteristics of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas in the stomach.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 22 patients who had been treated at Samsung Medical Center from Jan. 1995 to Sep. 2000 and who had been pathologically proven to have a MALT lymphoma. The factors we analyzed were operative procedure, tumor stage, and histopathological characteristics.

Results: Of 3658 patients with a gastric malignancy, 22 patients proved to have a MALT lymphoma (0.6%). There were 7 men and 15 women whose ages ranged from 25 years to 70 years (mean, 48.8 years). Fourteen cases were located in the antrum, 4 (18%) in the body and 4 (18%) in the fundus or the high body. Nineteen of these patients were managed with total gastrectomy and splenectomy and 3 with radical subtotal gastrectomy. Histopathologically the tumor was limited to the mucosa in 3 patients (13.6%), to the submucosa in 13 (59.1%) and extended to the muscularis propria in 6 (27.3%). Lymph node involvement was seen in 12 patients (54.6%). There was no splenic or hepatic involvement. Bone marrow involvement was not seen in any patients. *H. pylori* was identified in 11 patients (50%). During the mean follow-up period of 32.7 months, there were no reports of tumor recurrence or death.

Conclusion: MALT lymphomas rarely disseminate by the time

of diagnosis and rarely involve the bone marrow. Lymph node involvement is relatively high and a total gastrectomy is effective in managing patients with a MALT lymphoma. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2001;1:60-63)

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

중심 단어: 점막 연관성 림프조직 림프종, 위

서 론

1983년 Isaacson 등에 의해 처음 보고된 MALT 림프종은 위장관 외의 여러 조직에서 발생할 수 있으나 위장에서 가장 많이 발생한다.(1) 그러나 위장에는 정상적으로 림프조직이 존재하지 않으므로 *H. pylori*에 의한 만성 위염이나 또 다른 전구 조건이 종양 발생에 필요할 것으로 생각되고 있다. 또한 MALT 림프종에 대한 적절한 치료법이 확립되어 있지 않아 외과적으로는 위전절제술과 저등급의 림프종에 있어서는 *H. pylori*의 화학적 요법에 의한 박멸 등 여러 종류의 치료법에 대한 보고가 나오고 있다. 본 연구에서는 MALT 림프종 환자의 임상적, 조직학적 특성을 분석하여 보았다.

방 법

삼성서울병원 일반외과에서 1995년 1월 1일부터 2000년 9월 30일까지 MALT 림프종으로 진단 받고 수술 받은 22명을 대상으로 후향적으로 조사하였다. 임상적으로는 성별과 나이, 증상, 수술 방법, 수술 후 재발 및 사망 여부를 의무 기록 열람 및 전화로 추적하여 알아보았고 병리 조직학적으로는 내시경 생검 소견, 종양의 위치, 침윤정도 및 림프절 전이 여부 등을 알아보았다.

결 과

22명의 환자 중 남자는 7명, 여자 15명으로 비율이 1 :

책임저자 : 노재형, 서울시 강남구 일원동 50번지
삼성서울병원 일반외과, 135-710
Tel: 02-3410-3470, Fax: 02-3410-0040
E-mail: jhnoh@smc.samsung.co.kr
접수일 : 2001년 1월 2일, 게재승인일 : 2001년 2월 17일

2.1이었고 25~70세까지의 연령 분포를 보였으며 평균 연령은 48.8세 이었다(Table 1). 주 증상은 22예 중 상복부 통증이 가장 많은 19예(86.0%)이었고, 식욕감소, 오심이 각각 1예(9.0%), 그리고 우연히 시행한 내시경에서 발견된 1예(4.5%)가 있었다. 수술 전 내시경 생검 소견상 림프상피성병변을 보인 예가 8예 있었고 술 후 조직검사에서 이중 7예가 저등급이었고 1예가 고등급이었다. 수술 방법은 위아전절제술이 3예(13.7%)이었고 위 전 절제술과 비장 적출술을 19예(86.3%)에서 동시에 시행하였고 그 중 10예에서 간 생검을 병행하였다(Table 2). 육안소견상 궤양형이 16예(72.0%)로 가장 많았고 미만형과 폴립형, 그리고 침윤형이 각각 2예(18.0%)씩이었다. 종양의 평균 크기는 6.8×5.0 cm이었다. 종양의 위치는 위 전정부에 14예(64.0%), 위 체부에 4예(18.0%) 그 외 위 저부와 고위 체부에 4예(18.0%)의 분포를 보였다(Table 2). 조직학적 검사상 종양

의 침윤 정도는 점막 침윤이 3예(13.6%), 점막하 침윤이 13예(59.1%), 근육층 침윤이 6예(27.3%)이었다. 림프절 전이는 12예(54.6%)에서 있었는데 그 중 6예는 근육층 침윤 경우에서, 5예는 점막하 침윤 경우에서 있었으며 점막 침윤 경우에서는 1예가 있었다(Table 2). 종양의 조직학적 등급에 따라서는 고등급이 7예(31.9%), 저등급이 15예(68.1%)이었다(Table 2). 저등급 림프종 15예 중 7예에서 림프상피성병변을 보였고, 5예에서 면역염색상 글로블린 양성

Table 1. Age and sex distribution

Age	Sex (%)	
	M	F
20~29	1 (4.5)	2 (9.0)
30~39	0 (0.0)	1 (4.5)
40~49	3 (13.6)	5 (22.7)
50~59	1 (4.5)	3 (13.6)
60~69	1 (4.5)	3 (13.6)
70~79	0 (0.0)	1 (4.5)
Total	7 (31.9)	15 (68.1)

M : F = 1 : 2.1

Table 2. Tumor characteristics

	No (%)
Location	
Fundus	4 (18.0)
Body	4 (18.0)
Antrum	14 (64.0)
Pathologic feature	
Tumor invasion	
Mucosa	3 (13.6)
Submucosa	13 (59.1)
Proper muscle	6 (27.3)
Lymph Node metastasis	
Metastasis	12 (54.5)
No metastasis	10 (45.5)
Grade	
High grade	7 (31.9)
Low grade	15 (68.1)
Operation	
Subtotal gastrectomy	3 (13.7)
Total gastrectomy	19 (86.3)

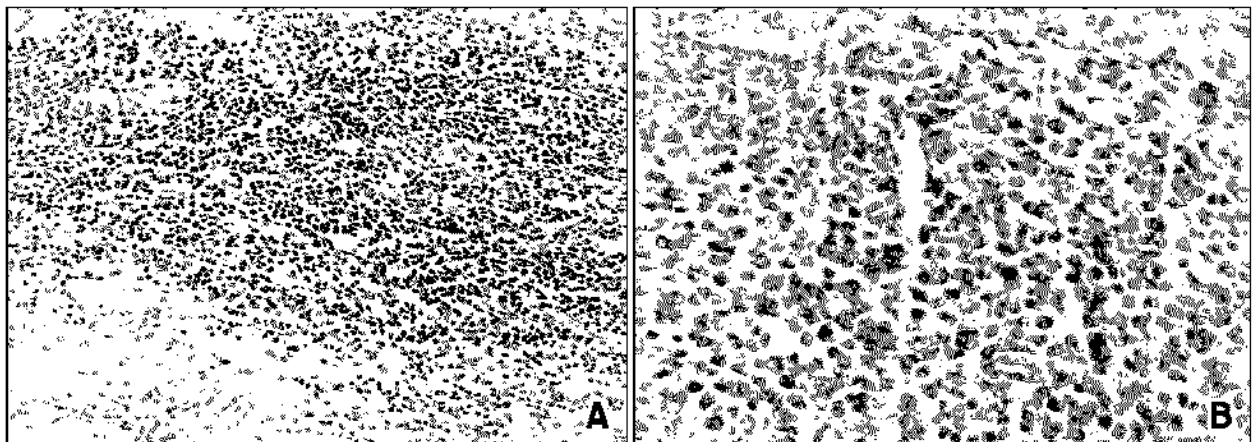


Fig. 1. Microscopic findings of marginal-zone B cell lymphoma of MALT type. A) Low grade (H&E stain, ×100), B) High grade (H&E stain, ×200).

보였다. 고등급의 종양을 가진 환자의 평균 연령이 58.4세로 저등급의 43.9세보다 높았으며 고등급 7예 중 5예에서 (71.4%) 림프절 전이가 있었다. 비장 조직과 간 조직에서는 종양의 침습을 발견할 수 없었으며 골수 검사를 한 17예 모두에서 종양의 침윤은 없었다. 조사한 16예 중 11예에서 (68.7%) *H. pylori* 양성률을 보였다. 림프절 전이가 있었던 12예에서 수술 후 복합 항암 화학요법을 시행하였다. 수술 후 추적기간은 최단 1개월에서 최장 62개월로 중앙 추적기간은 32.7개월이었으며 그 기간 중 종양의 재발과 환자의 사망은 보고되지 않았다.

고 찰

원발성 림프절 외(primary extranodal) 림프종이 발생하는 가장 흔한 장소는 소화기계로 그 대부분은 위장에서 발생한다.(2) 위장에 원발하는 악성 림프종은 대부분 B 세포 림프종이며 T 세포 림프종이나 호지킨씨 림프종은 거의 생기지 않는다. 또한 그 형태는 림프절보다는 점막 연관성 림프조직(Mucosa Associated Lymphoid Tissue, MALT)의 구성을 나타낸다.(2) 위장관의 점막 연관성 림프조직(MALT)에서 발생한 저급성의 악성 림프종을 설명하기 위하여 1983년 Isaacson등이 점막 연관성 림프조직 림프종(Mucosa Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: MALT Lymphoma)이란 개념을 처음 사용하였다.(1) 점막 연관성 림프조직이 풍부한 소장이나 편도선에는 MALT 림프종이 드문데 반해 MALT가 정상적으로 존재하지 않는 위장이나 유방, 폐, 안구조직 등에 MALT 림프종이 흔하게 발견된다.(3,4) 이러한 조직이나 기관에서는 만성 염증 즉 만성 위염, 하시모토 갑상선염, Sjögren's syndrome 등이 전구 조건이 될 수 있다. 저등급의 MALT 림프종이 고등급의 질환으로 전환되는 것은 잘 알려져 있으며 대부분의 고등급 위장 원발성 림프종도 MALT 형태의 저등급 림프종에서 진전되는 것으로 생각된다.

위장의 저등급의 림프종은 대개 50대 이후에 발생하며 빈발 연령은 70대로 고등급의 림프종인 경우 그 연령층이 다소 증가하지만 어느 연령에도 발생할 수 있다. 남녀 발생 비율은 약 1.5 : 1이며 임상 증상은 비특이적이다. 위선암과 마찬가지로 위장의 원발성 림프종도 대부분 위 전정부에 발생한다.

저등급의 MALT 림프종은 조직학적으로 Peyer's patch와 유사하다.(2) 림프 세포가 Peyer's patch의 경계구역에 해당하는 반응성 소엽(reactive follicle) 사이로 침윤하여 점막층으로 퍼져나간다. 종양 세포는 작거나 중등도 크기에, 중등도의 풍부한 세포질과 중심 세포(centrocytes)와 매우 유사한 핵으로 구성되어 있다. 이 종양 세포는 revised European American Lymphoma Classification의 경계 구역 B 세포 림프종(marginal zone B-cell lymphoma) 군에 속한

다.(5) 보통 전환된 모세포가 존재하며 많은 경우에 형질 세포 분화(plasma cell differentiation)도 보인다. 특징적인 소견은 종양을 일으키는 세포가 위선을 침범하여 생긴 위선 상피층의 호산구성 퇴행성 변화나 림프상피병변이다. *H. pylori*와 관련된 만성 위염의 경우도 상피 내 B 세포 군락이 존재하나 이러한 위선의 파괴나 호산구성 퇴행성 변화는 나타나지 않는다. 저등급의 MALT 림프종 내에 고등급의 림프종이 동시에 존재할 수 있고 고등급 내에 저등급이 있는 경우도 존재하는데 이는 저등급의 림프종에서 고등급의 림프종으로 진전이 됨을 보이는 증거이다.(6) 고등급의 MALT 림프종의 조직학적 양상은 저등급과 달리 현저하지 않으며, 고등급의 원발성 위 림프종과 이차성 위 림프종이 조직학적이거나 세포학적으로 동일하며 임상 양상도 중요한 차이점은 없다.(7)

저등급성의 MALT 림프종은 진단 시 전이되어 있는 경우가 매우 드물고 골수 전이도 거의 하지 않는다. Cogliatti 등(7)에 의하면 5년 생존율은 91%, 10년 생존율은 75%로 보고하고 있다. 그러나 고등급의 MALT 림프종의 경우 예후가 좋지 않은 것으로 되어있다.(7)

위장에는 정상적으로 림프 조직이 존재하지 않으므로 *H. pylori*에 의한 만성 위염이 종양 발생의 필요조건으로 생각되고 있다. 위장의 MALT 림프종의 90% 이상에서 *H. pylori*가 발견된다.(8) *H. pylori*와 위장의 MALT 림프종과의 관련성은 *H. pylori*가 림프종 성장에 필요한 항원 자극을 제공하는 것으로 생각된다. 저등급의 MALT 림프종이 성장하는데 특별한 항원의 자극에 의한 국소적인 면역 반응이 필요하다는 것이 이 종양의 예후가 양호하다는 사실을 뒷받침하고 있다. 즉 위 점막이나 림프절에서 국소 항원의 자극이 종양 세포의 성장을 촉진시키지만 반면에 말초 조직에서는 이러한 항원의 자극이 없어 종양 세포가 자랄 수 없다.(9)

Economopoulos 등(10)에 의하면 악성 림프종에 대한 적절한 치료법이 확립되어 있지 않은 이유로 증례가 적고 대부분이 후향적 연구이고 조직학적 분류가 일정하지 않고 임상 병기가 일정하지 않으며 치료법이 일정하지 않은 것 등을 들고 있다. 그렇지만 초기에는 종양 조직의 국소적 제거를 치료 원칙으로 함에 대부분이 동의하고 있으며 절제로 완치되는 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 또한 Hidetoshi O. 등(11)에 의하면 수술 전 병변의 다발성이 12.1%에서 진단되었으나 수술 후 해부 병리학적 검사상 32.7%에서 병변의 다발성이 발견되므로 위 아전절제술만으로는 병소를 남겨 놓을 수가 있고 수술시 절단면의 동결 절편 검사 시 악성 세포 침윤 여부를 확실하게 진단하기 어렵다는 이유 등으로 인해 위전절제술이 안전한 수술 방법으로 여겨지고 있다. 항생제를 이용한 *H. pylori*의 박멸이 저등급의 위 림프종의 완해를 야기했다는 많은 보고가 있으나 아직 장기 생존율에 대한 보고는 없다.(12) 또한 고

등급으로 일단 전이가 일어나면 *H. pylori*의 박멸이 종양 성장을 억제하지 못하는 것으로 알려져 있다. 현재까지 고등급의 림프종의 경우에는 보고되거나 확립된 치료법이 없으나 수술적인 치료 및 복합 항암 화학요법이 쓰일 수 있겠다.

본 연구의 경우 림프절 전이가 있었던 12예에서 수술 후 복합 항암 화학요법을 시행하였다.

결 론

MALT 림프종 환자 22명을 대상으로 한 본 연구에서 평균 발생연령이 48.8세로 위 선암보다 낮았으며 여성에서 호발함을 알 수 있었다. 종양의 침윤 정도는 점막 침윤이 3예(13.6%), 점막하 침윤이 13예(59.1%), 근육층 침윤이 6예(27.3%)로 점막하 침윤의 경우가 가장 많았다. 림프절 전이가 있는 경우가 12예(54.5%)에서 있었으며 저등급의 MALT 림프종이 15예(68.1%), 고등급의 MALT 림프종이 7예(31.9%)로 저등급의 경우가 많았다. MALT 림프종 환자의 증례수가 아직 적지만 향후 많은 증례가 누적되면 좀 더 좋은 연구들이 나오리라 기대된다.

REFERENCES

1. Isaacson PG, Dennis H, Wright. malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.
2. Isaacson PG, Norton AJ. Extranodal lymphomas. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.
3. Addis BJ, Hyjek E, Isaacson PG. Primary pulmonary lymphoma: A reappraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988;13:1-17.
4. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:445-462.
5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, Dewolfpeeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Mullerhermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
6. Chan JKC, Ng CS, Isaacson PG. Relationship between high grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am J Pathol* 1990;136:1153-1164.
7. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, Eckert F, Hannsmann ML, Hedderich J, Takahashi H, Lennert K. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991;101:1159-1170.
8. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, Boni M, Isaacson PG. 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.
9. Isaacson PG. Recent developments in our understanding of gastric lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1996;20(Suppl.1):S1-S7.
10. Economopoulos T, Alexopoulos C, Stathakis N, Stylioyannis S. Primary gastric lymphoma: The experience of a General Hospital. *Br J Cancer* 1985;52:391-397.
11. 小態 英俊, 鈴木 博孝, 喜多村陽一. 胃惡性リンパ腫の外科的治療. *消化器外科* 1996;19:69-74.
12. Wotherspoon AC, Dogliani C, Deboni M, Spencer J, Isaacson PG. Antibiotic treatment for low-grade gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1994;343(8911):1503.