

조기 위암과 동반된 비장 변연부 림프종 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실, ¹병리학교실

박효준 · 김경미¹ · 최민규 · 노재형 · 손태성 · 배재문 · 김 성

비장 변연부 림프종(Splenic marginal zone lymphoma)은 드문 종양이며, 주로 노년층에서 발견되며, 절반 이상이 10년 이상 생존할 만큼 양호한 경과를 보인다. 본원에서는 이전에 보고된 바가 없는 비장 변연부 림프종과 조기위암이 동시에 발견된 환자의 수술적 치료를 경험하였기에 보고하는 바이다. 74세 남자환자로 5년 전 알코올성 간경화를 진단 받은 이후 추적관찰 중 시행한 위내시경 검사에서 유문부에 조기위암이 발견되었다. 복부 전산화 단층 촬영 결과, 경미한 간경화와 비장비대, 복강 내 림프절병증이 관찰되었고, 근치적 절제를 위해 위 아전절제술을 시행하였다. 수술 당시 경미한 간경화와 비장이 매우 커져 있는 것과 더불어 다수의 복부 림프절비대가 관찰되었다. 이후 조직 검사 결과에서 조기위암과 림프절에서 비장 변연부 B 세포 림프종으로 진단되었다. 환자는 회복 후 골수검사와 PET검사 등을 시행하였으며, 조직검사와 같은 결과를 얻었다. 이후 환자는 항암치료 계획 중이다. 비장 변연부 림프종은 Schmid 등에 의해 처음 명명되었으며, 비호치킨성 림프종의 1~2%를 차지한다. 이는 진단 당시 평균 나이가 65세이고, 드문 질환이지만 완만한 경과로 긴 생존 기간을 가지므로 추가로 악성종양이 발생할 수 있다. 대부분 진단 당시 무증상이며, 심각한 혈구 감소증이 없거나, 중등도의 비장비대를 동반한 무증상의 환자는 경과를 관찰하는 것이 타당하다. 본 환자는, 조기 위암 수술 중 발견되어 비장 변연부 림프종으로 진단된 경우로, 동시에 발견된 경우는 보고된 바가 없다. 드물기는 하지만, 비장 변연부 림프종을 가진 환자의 주의 깊은 추적 관찰로 이차로 발생하는 악성 종양을 조기에 발견하는 것이 중요하다.

중심 단어: 비장 변연부 림프종, 조기 위암, 비장 비대, Double primary cancer

서 론

비장 변연부 림프종(Splenic marginal zone lymphoma)은 비장과 골수, 혈액을 침범하는 무통성의 B 세포 악성 종양이다. 이전에는 말초혈액의 용모상 림프구의 유무에 따라

용모상 림프구를 동반한 비장 변연부 림프종, 용모상 림프구를 동반하지 않는 비장 변연부 림프종으로 구별하기도 하였으나, 현재는 림프계 조직이나 림프절과 관련된 점막에서 기원하는 변연부 림프종과 구분된 비장 변연부 림프종으로 분류하고 있다.(2,3) 비장 변연부 림프종은 드문 질환으로 60세 이상의 노년층에서 발견되며, 절반 이상이 10년 이상 생존할 만큼 양호한 경과를 보이고 있어 이차적으로 악성종양이 발생할 충분한 시간이 있다.(11) 본원에서는 이전에는 보고된 바가 없는 비장 변연부 림프종과 조기 위암이 동시에 발견된 환자의 수술적 치료를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

74세 남자 환자로 5년 전 알코올성 간경화로 진단받고 추적 관찰 중, 검진에서 시행한 위내시경검사서 유문부의 조기 위암이 발견되었다. 입원 당시 체온은 35.9°C, 혈압은 113/51 mmHg, 맥박 55회/분, 호흡수 20회/분으로 활력 징후는 특이소견이 없었고, 신체 검진에서 비장 종대가 좌상복부에서 4수장 정도 촉진되었다. 일반 혈액 검사에서 백혈구가 $2.65 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (림프구 49.8%), 혈색소가 10.4 g/dl, 혈소판이 $81 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 로 림프구 증가를 동반한 백혈구 감소, 빈혈, 혈소판 감소 소견을 보였다. 말초혈액 도말 검사에서 변형 적혈구 증가(Grade 1)와 경한 혈소판 감소 이외의 특이소견은 없었다. 위내시경검사서 유문부와 교각부의 점막에 소결절이 관찰되었고, 조직 검사 결과 샘암종으로 드러났다(Fig. 1). 위암의 병기 결정을 위해 복부전산화 단층 촬영을 시행하였고, 간경화와 심한 비장비대, 다수의 복강 내 림프절 비대가 관찰되었다(Fig. 2). 비장은 간경화로 인한 비장 비대의 가능성이 있지만, 비장 내부에 저음영의 소결절(Gamma-Gandy nodules)이 많이 관찰되어 림프종의 가능성도 동시에 제기 되었다. 조기 위암으로 근치적 절제가 가능할 것으로 판단되어 수술을 시행하였으며, 동시에 림프절 생검도 시행하였다.

수술 당시 간경화는 심하지 않은 상태였으나 비장이 17×9 cm 정도로 매우 커져있었고 다수의 복부 림프절이 관찰되었다. 특히 간샘창자인대 주위에 4×4 cm 크기의 림프절이 간동맥을 감싸고 있었고 횡장두부 후측으로 연결되어

책임저자: 김 성, 서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 삼성서울병원 외과, 135-710
Tel: 02-3410-0498, Fax: 02-3410-6981
E-mail: sungkimm@skku.edu

투고일(2009년 3월 4일), 수정일(1차: 2009년 3월 24일,
2차: 5월 18일), 게재확정일(2009년 6월 19일)

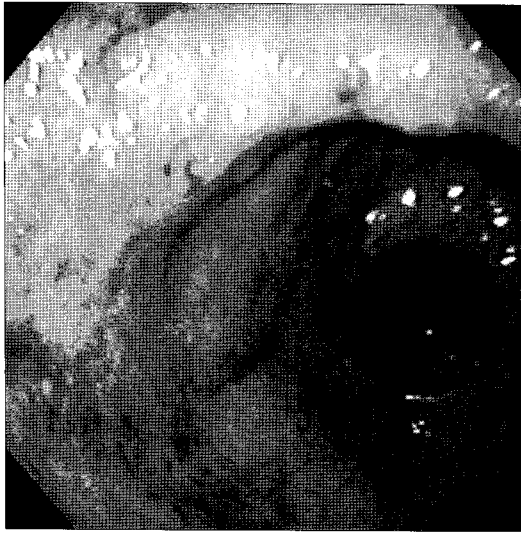


Fig. 1. Esophagogastroduodenoscopy showing diffuse mucosal nodularity with background atrophy on the antrum.

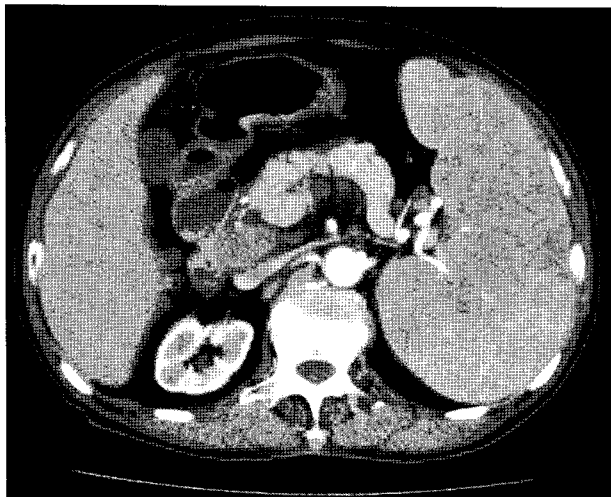


Fig. 2. Abdominal CT scan showed splenomegaly with innumerable low attenuated lesions and extensive lymphadenopathy suggesting metastasis in left gastric area porta hepatis, mesentery and retroperitoneum.

후복막으로 이어지는 양상이었다. 림프절 동결절편 검사 결과 악성 세포는 관찰되지 않았다. 환자가 고령이고 유문부의 조기 위암인 점을 고려하여 림프절절제를 포함한 위아전 절제술 및 위공장 문합술을 시행하였지만 간경화로 인한 비장비대로 생각하고 비장의 조직검사를 시행하지 않았으며 비장 절제술도 시행하지 않았다. 이후 확인된 조직 검사 결과에서 위암은 점막내 점막관을 침범하지 않은 샘암종(adenocarcinoma)이었고, 림프절 전이는 관찰되지 않아 (LN 0/26) 병리학적 병기는 IA기로 판명되었다.

한편 위 주변에서 박리된 림프절은 과중성의 비장 변연부

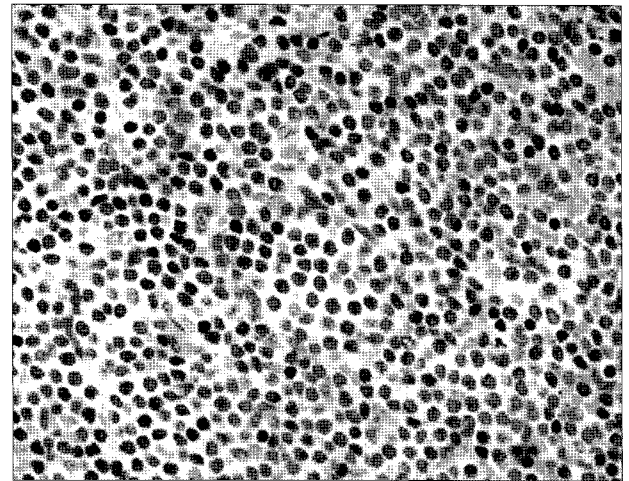


Fig. 3. Microscopic finding of lymph node showing monocytoid B-cell (H&E, ×400).

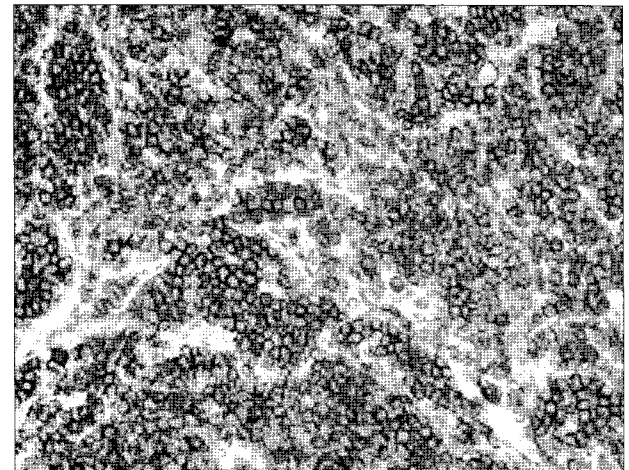


Fig. 4. Perigastric lymph nodes staining positive for CD20 (Immunohistochemical stain, ×400).

B세포 림프종으로 병리조직검사 결과 판명되었다(LN 5/26)(Fig. 3). 림프절의 면역조직화학검사 결과, CD20, Ki-67에는 양성을 보였고(Fig. 4), IgD, IgM, IgG에는 음성을 보였다. 수술 후 비장 변연부 B세포 림프종에 대한 병기 결정을 위해 말초 혈액검사, 골수 검사와 PET (Positron emission tomography)검사 등을 시행하였다. 환자의 혈청에서 IgM 형의 파라프로테인이 증가되어 있었고 혈액 도말 검사에서는 역시 변형 적혈구 증가와 백혈구, 혈소판 감소를 보였다. 골수 흡인 도말 검사에서 비전형적인 림프구를 동반한 림프구 감소를 보였고, 면역 유세포(flow cytometric) 분석 검사 결과, CD19, CD20, FMC7에 양성, CD5, CD10, CD23에 음성을 보여 성숙한 B세포 종양의 특징을 나타내었다. 골수 생검 세포의 면역조직화학 검사에서는 기질과 동모양 구조내로(intrasinusoidal) 침윤된 신생림프구들이 CD20에 양성,

CD3에 음성을 나타내었다.

이후 환자는 연고지 관계로 타병원에서 항암치료를 계획하고 퇴원하였다.

고 찰

비장 변연부 림프종은 Schmid 등에 의해 비장 비대와 골수의 림프계 침윤을 나타내는 4명의 환자들에게서 비장의 조직 검사 후 처음 명명 되었다.(1) 과거에는 말초혈액의 용모상 림프구의 유무에 따라, 용모상 림프구를 동반한 비장 변연부 림프종, 용모상 림프구를 동반하지 않은 비장 변연부 림프종으로 구분되었다.(2) 현재는 세계보건 기구의 분류에 따라 림프계 조직이나 림프절과 관련된 점막에서 기원하는 변연부 림프종과 구분된 비장 변연부 림프종으로 분류하고 있다.(3) 비장 변연부 림프종은 노년층의 질환이며, 진단 당시 평균 나이가 65세이고 사실상 모든 환자들은 50세 이상이다. 비호치킨성 림프종의 1~2%를 차지하며, 특징적으로 비장, 골수와 말초혈액을 침범한다. 비교적 드문 질환이지만 노년층에서 진단되고 완만한 경과로 긴 생존 기간을 가지므로 이 기간 중에 추가로 악성종양이 발생할 수 있다. 비장 변연부 종양을 진단받은 환자들의 추적 관찰 중에 2차로 발견된 악성 종양으로는 폐암, 전립선암, 방광암, 유방암, 직장암, 간암, 자궁내막암 등이 보고 되었다.(10,11)

비장 변연부 림프종의 임상 양상으로 림프절이 축지되는 경우는 드물지만, 비장문(splenic hilar) 림프절 침윤은 대부분의 경우에 보여진다. 빈혈과 혈소판 감소는 흔하게 나타나지만, 이는 골수의 침윤 때문이라기 보다는 비장비대의 결과이다. 본 증례의 경우도 상복부에 4수장 정도 축지되는 비장비대와 비장문, 간문맥 주위, 간 동맥 주위에 최대 4x4 cm 크기의 다수의 림프절 비대가 관찰되었다. 3분의 1의 환자에서 드물게는 30 g/dl 이상의 파라프로테인혈증을 나타내며 가장 흔한 형태는 IgM type이다.(13) 본 증례에서는 혈중 감마 글로불린 중 IgM이 0.18 g/dl로 최고치를 이루었다. 골수의 침윤은 정도의 차이가 크게 나타나지만 비장 변연부 림프종을 가진 모든 환자에게 나타나며, 단지 유동 세포 분석이나, CD20 면역염색에서만 드러나기도 한다.(6) 면역염색으로 유동세포분석 결과 B 세포 항원-CD19, CD20, CD22, CD 79b-을 흔하게 발현하고 있다.

분자유전학적으로 환자의 80% 정도가 분자유전학적 이상이 발견되는데 모든 경우에 단일 이상이 발견되는 것만은 아니다. 반복되어 나타나는 염색체 이상에는 trisomy3, 7p와 17p의 결손 그리고 면역글로불린을 침범하는 염색체 전위도 발견된다.(7,12) 본 환자에서는 염색체 검사에서 46,XY,del(5)(q13q22)를 나타내었는데 이는 B 림프계 종양에서는 매우 드문 소견이다(Fig. 5).

대부분의 비장 변연부 림프종은 진단 당시 증상이 없다.

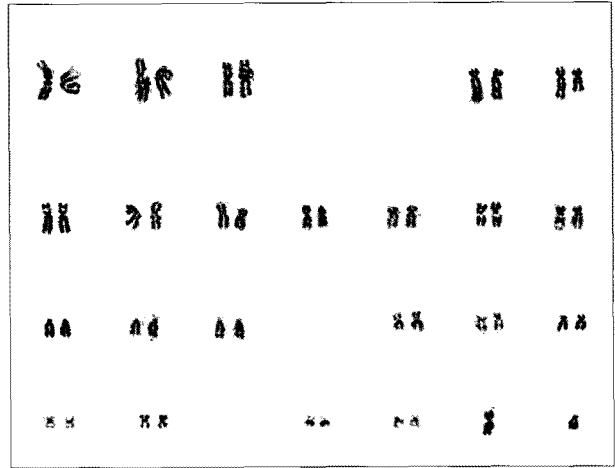


Fig. 5. Bone marrow chromosome analysis showing 46,XY,del(5)(q13q22).

심각한 혈구 감소증이 없거나, 중등도의 비장비대를 동반한 무증상의 환자는 경과를 관찰하는 것이 타당하며, 이런 환자에게 긴급히 비장절제술을 시행하지는 않는다. 비장 변연부 림프종을 가진 환자에게 비장절제술을 하는 기준은 거대한 비장으로 인해 복부 불편감과 비장파열의 위험성이 고려될 때 시행될 수 있다.(13) 본 증례의 경우에서와 같이 2차로 발견된 악성 종양의 치료를 위해 개복을 하는 상황에서 비장절제술을 시행할 것인가에 대한 결정은 비장절제술이 환자에게 미칠 긍정적, 부정적 영향을 모두 고려한 후에 이루어져야 할 것이다. 따라서 수술적 치료 방향을 정립하기 위해 수술 전에 비장과 관련된 림프종의 가능성이 있을 경우, 림프종을 진단하고 정확한 아형을 확인하기 위한 조직검사가 선행되어야 할 것이다.

비장 변연부 림프종에서의 화학요법의 역할은 완전히 정립되지 않았다. 알킬레이트를 바탕으로 한 단일 약제-chlorambucil-나 병합요법-CHOP-은 파종성 질환이나, 급격한 진행을 보이는 경우, 혹은 비장절제술 후 질병이 진행될 때 시험적으로 사용되고 있다.(8)

비장 변연부 림프종으로 진단된 대부분의 환자가 안정된 임상경과를 보여 수년간 치료가 요구되지 않지만, 약 3분의 1의 환자는 급격한 진행으로 4년 내 사망할 수도 있다. 급격한 진행을 보이는 환자의 경우에는 혈색소 < 12 g/dl, LDH > 정상, 알부민 < 3.5 g/dl 인 경우가 의미 있게 많았으며, 이 수치는 개개인의 치료의 여부와 예후를 예측하는데 효과적인 지표가 될 수 있다.(9)

비장 변연부 림프종에서 2차로 다른 악성 종양이 발견되는 예가 드물게 보고되고 있다.(10,11) 본 환자는 조기 위암 수술 중 발견되어 비장 변연부 림프종으로 진단된 경우로 비장 변연부 림프종과 위암이 동시에 발견된 경우는 이전에 보고된 바가 없다. 비록 드물기는 하지만, 비장 변연부 림프종을 가진 환자의 주의 깊은 추적 관찰로 2차로 발생되

는 악성 종양을 조기에 발견하는 것이 중요하다.

REFERENCES

- Schmid C, Kirkham N, Diss T, Isaacson PG. Splenic marginal zone cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:455-466.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *J Clin Pathol* 1989;42:567-584.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, IARC Press, Lyon (2001).
- Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, Traverse-Glehen A, Salles G, Berger F, Coiffier B. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *Lancet Oncol* 2003;4:95-103.
- Franco V, Florena AM, Iannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 2003;101:2464-2472.
- Audouin J, Le Tourneau A, Molina T, Camilleri-Broët S, Adida C, Comperat E, Benattar L, Delmer A, Devidas A, Rio B, et al. Patterns of bone marrow involvement in 58 patients presenting primary splenic marginal zone lymphoma with or without circulating villous lymphocytes. *Br J Haematol* 2003; 122:404-412.
- Oscier DG, Matutes E, Gardiner A, Glide S, Mould S, Brito-Babapulle V, Ellis J, Catovsky D. Cytogenetic studies in splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Br J Haematol* 1993;85:487-491.
- Berger F, Felman P, Thieblemont C, Pradier T, Baseggio L, Bryon PA, Salles G, Callet-Bauchu E, Coiffier B. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood* 2000;95: 1950-1956.
- Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, Burcheri S, Boveri E, Paulli M, Morra E, Gambacorta M, Cortelazzo S, Tucci A, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood* 2006;107:4643-4649.
- Iannitto E, Minardi V, Callea V, Stelitano C, Calvaruso G, Tripodo C, Quintini G, De Cantis S, Ambrosetti A, Pizzolo G, et al. Assessment of the frequency of additional cancers in patients with splenic marginal zone lymphoma. *Eur J Haematol* 2006;76:134-140.
- Zhang SH, Xu AM, Zheng JM, He MX. Coexistence of splenic marginal zone lymphoma with hepatocellular carcinoma: a case report. *Diagn Pathol* 2007;2:5.
- Mollejo M, Camacho FI, Algara P, Ruiz-Ballesteros E, García JF, Piris MA. Nodal and splenic marginal zone B cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2005;23:108-118.
- Oscier D, Owen R, Johnson S. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood Rev* 2005;19:39-51.

= Abstract =

The Synchronous Occurrence of Splenic Marginal Zone Lymphoma in a Patient with Early Gastric Cancer: A Case Report

Hyo Jun Park, M.D., Keung Mi Kim, M.D.¹, Min Gew Choi, M.D., Jae Hyung Noh, M.D., Tae Sung Sohn, M.D., Jae Moon Bae, M.D. and Sung Kim, M.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) is a rare type of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). We report here on a patient who displayed the synchronous occurrence of SMZL and early gastric cancer (EGC). The patient was a 74 year-old male with liver cirrhosis. An EGC in the gastric antrum was diagnosed and the preoperative abdomen computed tomography scan revealed splenomegaly and intra-abdominal lymphadenopathy. We performed subtotal gastrectomy and the postoperative pathologic examination revealed adenocarcinoma limited to the gastric mucosa and SMZL in the lymph nodes. The patient recovered from the surgery without complications and is now awaiting chemotherapy. SMZL has an indolent clinical course with good long-term survival and so there is the possibility of the occurrence of a second primary malignancy. Rare cases of a second primary malignancy being diagnosed along with SMZL have been described in the literature. Patients with SMZL should be carefully followed after treatment to detect the possible occurrence of a second primary malignancy. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2009;9:63-67**)

Key Words: Splenic marginal zone lymphoma, Early gastric cancer, Splenomegaly, Double primary cancer