

직장에 발생한 원발성 소포 림프종 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실, 소화기연구소, *병리학교실

권보성 · 김창덕 · 박재연 · 주문경 · 장진수 · 김진남 · 김승영 · 금보라
서연석 · 김용식 · 진윤태 · 전훈재 · 엄순호 · 최정우* · 류호상

A Case of Primary Follicular Lymphoma Arising in the Rectum

Bo Sung Kwon, M.D., Chang Duck Kim, M.D., Jae Youn Park, M.D., Moon Kyung Joo, M.D.,
Jin Su Jang, M.D., Jin Nam Kim, M.D., Seung Young Kim, M.D., Bora Keum, M.D.,
Youn Suk Seo, M.D., Yong Sik Kim, M.D., Yoon Tae Jeen, M.D., Hoon Jai Chun, M.D.,
Soon Ho Um, M.D., Jung Woo Choi, M.D.* and Ho Sang Ryu, M.D.

Department of Internal Medicine, Institute of Digestive Disease and Nutrition,
*Department of Pathology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

소포 림프종(follicular lymphoma)은 미국에서는 가장 흔한 비호지킨 림프종 중 하나이지만 동양에서는 드물다. 대부분의 경우 림프절에서 발생하며 림프절 침범 없이 원발성 위장관 림프종으로 진단되는 경우는 매우 드물다. 조직학적으로는 결절을 형성하는 림프종 세포들이 보이며, 면역 조직 화학 검사에서 bcl-2에 양성을 보인다. 소포 림프종에서는 병기뿐만 아니라 조직학적 등급도 예후에 영향을 미친다. 3등급인 경우 예후가 불량하여 고위도 림프종(high grade lymphoma)과 마찬가지로 anthracycline을 기본으로 한 CHOP 항암 요법이 필요하다. 저자들은 식욕부진, 소화불량, 설사로 내원한 58세 여자 환자에서 직장에 발생한 원발성 소포 림프종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

색인단어: 소포 림프종, 비호지킨 림프종, 위장관 림프종, 직장

서 론

소포 림프종(follicular lymphoma)은 미국에서 성인의 비호지킨 림프종 중 35%를 차지할 정도로 서구에서는 흔한 비호지킨 림프종이다.¹⁻³ 반면, 아시아에서는 서구에 비하여 현저히 발생률이 적다.^{4,5} 완만한 진행을 하며 림프절 종대의 악화와 반복을 보이는 경우에서부터, 급속히 진행하여 고위도 림프종(high grade lymphoma)으로 변하여 조기 사망을 초래하는 경우까지 다양한 임상 양상을 보인다. 소포 림프종은 대부분 림프절에서 발생하므로 림프절 침범이 없는 원발성 소포 림프종은

드물며, 위장관에 발생한 비호지킨 림프종 중에서도 소포 림프종이 차지하는 부분은 적다.^{6,7} 저자들은 직장에 국한되어 발생한 원발성 소포 림프종을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

58세 여자 환자가 2~3개월 전부터 발생한 식욕부진, 소화불량과 설사를 주소로 내원하였다. 과거력과 가족력상 특이 병력은 없었고 체중감소, 발열과 발한 등의 증상은 없었다. 전신 상태는 양호하였고 두경부, 흉부 및 복부의 신체 검사에서 이상소견은 없었다. 말초 혈액 검사에서 혈색소 12.5 g/dL, 백혈구 6,770/mm³, 혈소판 231,000/mm³로 정상이었고, 혈청 생화학 검사에서는 LDH가 457 IU/L로 경한 증가가 관찰되는 것 외에 특이 소견은 없었다. 단순 흉부 및 복부 사진은 정상이었

접수 : 2006년 7월 18일, 승인 : 2006년 9월 23일
연락처 : 김창덕, 서울시 성북구 안암동 5가 126-1
우편번호: 146-075, 고려대학교 안암병원 내과
Tel: 02-920-5565, Fax: 02-953-1943
E-mail: kumcge@chol.com



Figure 1. Colonoscopic finding. It shows several mucosal elevated lesions in the rectum.

다. 상부 위장관 검사에서도 위와 십이지장에 특이 병변은 없었다. 이어 시행한 대장 내시경 검사에서 직장에 여러 개의 10~20 mm 크기의 점막 융기 병변이 관찰되었다(Fig. 1). 조직 검사를 시행한 결과 비정형 림프구의 침윤이 관찰되었지만 조직의 양이 적어 정확한 진단은 하지 못하였다. 정확한 진단을 위하여 내시경적 점막 절제술을 시행하였다. 저배율 조직 소견에서는 점막 아래로 성숙 소림프구(mature small lymphocyte)들이 주위를 둘러싸고 있으며 창백한 중심부를 갖는 종양 소포(neoplastic follicle)를 관찰할 수 있었고, 림프 상피(lymphoepithelial) 병변은 발견되지 않았다(Fig. 2A). 고배율로 관찰하였을 때 종양 세포는 중형과 대형의 크기를 보이는 비정형 림프구였고, 핵소체는 뚜렷하였고 세포질은 창백하였다(Fig. 2B). 면역 조직 화학 검사에

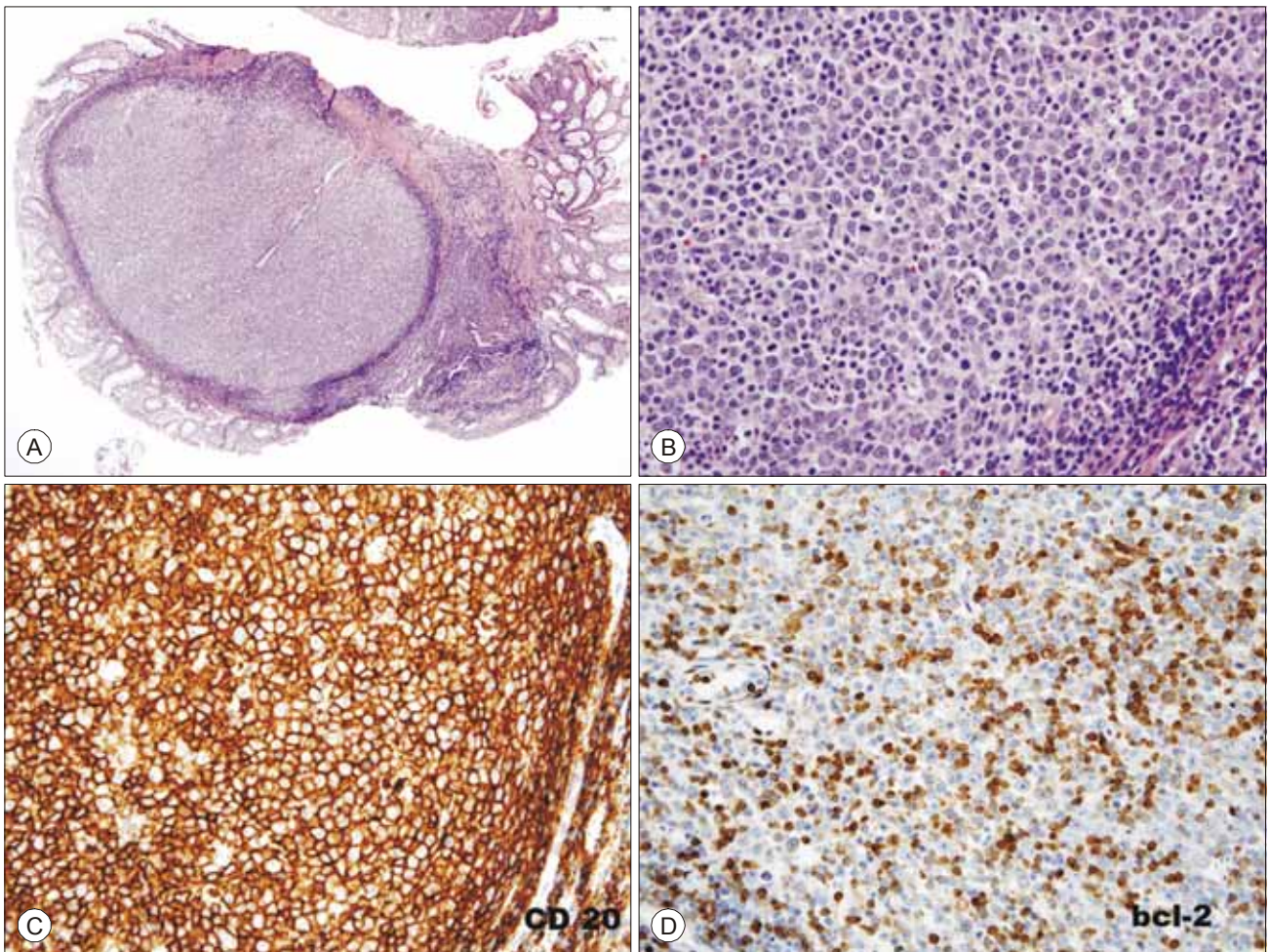


Figure 2. Histologic finding. (A) Low magnification view shows a neoplastic follicle that have a central pale zone surrounded by mature small lymphocytes (H&E stain, $\times 40$). (B) High magnification view shows that most tumor cells are centroblasts. They have distinct nuclei and pale cytoplasm. There is no centrocytes (H&E stain, $\times 400$). (C, D) Tumor cells are positive for CD 20 and bcl-2 (immunoperoxidase stain for CD20 and bcl-2, $\times 400$).

서 B세포 표지자인 CD 10, CD 20에는 양성을 T세포 표지자인 CD 3에서는 음성을 보였고, bcl-2에는 양성을 보였다(Fig. 2C, D). 모든 종양 세포는 중심모세포(centroblast)였고, 중심세포(centrocyte)는 발견할 수 없었다. 이상의 조직 소견으로 대장에 발생한 3b등급(grade 3b)의 소포 림프종을 진단할 수 있었다. 병기 결정을 위하여 흉부, 복부 및 골반 전산화 단층 촬영과 골수 검사를 시행하였다. 간과 비장 등에 국소 침윤, 림프절 종대 및 골수 침윤은 발견되지 않았다. 따라서, 직장의 원발성 소포 림프종으로 진단하였고, Ann Arbor 병기 I_E에 해당되었다. 이후, CHOP 항암 약물 치료를 4회 시행하였고, 치료 시작 후 2개월, 4개월 뒤에 시행한 내시경상에서 이전에 보이던 병변은 완전히 사라졌고 전산화 단층 촬영에서도 새로운 병변의 발생은 없어 완전 관해로 판정 되었다. 환자가 더 이상의 항암 치료를 거부하여 현재 12개월째 추적 관찰만 하고 있으나 재발의 증거는 없다.

고 찰

위장관은 림프절 외 림프종(extranodal lymphoma)이 발병하는 가장 흔한 장소이고, 원발성 위장관 림프종은 전체 비호지킨 림프종의 22~36%를 차지한다.^{8,9} 위장관 비호지킨 림프종의 가장 흔한 형태는 B-미만성 대세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)이고, 다음으로 MALT 림프종, Burkitt 림프종, 말초 T-세포 림프종(peripheral T-cell lymphoma), 외투막 세포 림프종(mantle cell lymphoma), 소포 림프종 순이다.¹⁰ 원발성 위장관 소포 림프종은 아주 드문 림프절 외 림프종으로, 위장관에서 발생하는 비호지킨 림프종의 1~3.6%에 불과하다.¹¹ 더욱이 국내에서는 서양에 비하여 소포 림프종이 굉장히 드물어 전체 비호지킨성 림프종의 2~4%에 불과하며, 위장관에서 원발성으로 발생한 소포 림프종은 보고된 바 없다.^{12,13} 위장관의 소포 림프종은 위장관 어디에서도 발생할 수 있지만, 소장에서 가장 흔하게 발생하며 상대적으로 위와 대장이나 직장의 침윤은 적다.^{11,14,15} Shia 등¹¹과 Damaj 등¹⁴의 보고에 따르면 원발성 위장관 소포 림프종이 직장에서 병발하는 경우는 각각 1/26과 5/25에 불과하였다.

위장관의 소포 림프종은 다른 위장관 림프종과 같이 복통, 장 폐쇄, 위장관 출혈 등이 가장 흔한 증상이지만 내시경 검사 중 우연히 발견되는 경우도 비교적 흔하다.^{11,14} 본 증례의 경우에서는 종양의 크기가 불과 1~2 cm에 불과하여, 환자가 호소한 증상과 직접적인

연관성은 불확실하다. 위장관 소포 림프종의 내시경 소견은 작은 결절이나 용종, 장 폐쇄를 일으키는 종괴의 형태까지 다양하다.^{11,14} 특히, 외투막 세포 림프종의 특징적인 소견인 다발성 림프종양 용종증(multiple lymphomatous polyposis)으로 보이는 경우도 있어 감별이 매우 힘들다. 조직 소견은 결절을 형성하며 림프구의 침윤을 보이지만 다른 림프종과 감별이 어려워 면역 조직 화학 검사가 필수적이다. 소포 림프종은 90% 이상에서 bcl-2 유전자 재배열을 나타내는 t(14; 18)(q32: q21)이 나타나므로 bcl-2 염색에 양성을 나타내어 cyclin D1에 양성을 보이는 외투막 세포 림프종과 감별이 된다.

원발성 소화관 림프종의 병기 설정에는 Ann Arbor 병기가 사용된다. 증례의 환자는 직장 외에 다른 장기나, 림프절의 침범이 없어 I_E의 병기에 해당된다. 소포 림프종에서 병기 이외에 예후에 중요한 영향을 미치는 것이 조직학적 등급이다. Mann과 Berard¹⁶에 의하여 소포 림프종의 등급 설정 방법이 제안되었고, 그것이 받아들여져 현재 널리 쓰이고 있다. 이 방법은 10군데의 현미경 고배율상에서 관찰되는 중심모세포 개수의 평균값에 의해서 결정된다. 평균이 0~5개면 1등급, 6~15개이면 2등급, 15개 이상이면서 중심세포가 보이면 3a등급, 중심세포가 보이지 않는다면 3b등급이다. 421예의 소포 림프종을 분석한 Ganti 등¹⁷의 연구에 따르면 1등급이 14%, 2등급이 32%, 3등급이 54%로 3등급이 가장 흔하게 관찰되었다.

본 증례에서는 종양세포가 전부 중심모세포이고 중심세포는 발견되지 않아 3b등급에 해당하였다. 1등급과 2등급의 소포 림프종은 비교적 느린 진행을 보이고, 3등급의 소포 림프종은 보다 빠른 진행을 하며, 평균 생존 기간도 짧아 고위도 림프종과 유사한 임상양상을 보인다.¹⁷ 그러나, 3등급의 소포 림프종의 치료에 있어서 고위도 림프종과 마찬가지로 anthracycline을 기초로 한 CHOP 항암 화학 요법을 시행하는 것이 생존율을 증가시키는지 많은 논쟁이 있었다.^{18,19} 최근의 비교적 규모가 큰 두 연구에서 이러한 환자에서 anthracycline을 기초로 한 항암 약물 요법이 평균 생존율을 증가시킨다고 보고하고 있다.^{17,20}

저자들은 직장에 국한되어 용종의 형태로 나타난 원발성 소포 세포암을 진단하고, 4차례의 CHOP 항암 약물 치료로 재발 없이 완전 관해 상태를 유지하고 있는 증례를 경험하였고, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

ABSTRACT

Follicular lymphoma (FL) is one of the most common non-Hodgkin's lymphomas in the United States, but it is relatively rare in Asia. FL typically arises in lymph nodes together with spleen, liver, and bone marrow involvement. So, primary extra-nodal FL without peripheral nodal involvement is rare. Histologically, it shows nodular aggregates of lymphoma cells and positivity for CD 10, CD 20 and bcl-2. Not only the stage, but also the grade is associated with the survival rate. Grade 3 FL presents a worse prognosis than does grade 1 and 2 FL and this should be treated with an anthracycline based CHOP regimen. We report here on a case of primary follicular lymphoma arising in the rectum; this was observed in a 58-year-old woman who complained of anorexia, dyspepsia and diarrhea. (**Korean J Gastrointest Endosc 2006; 33:285-288**)

Key Words: Follicular lymphoma, Non-Hodgkin's lymphoma, Gastrointestinal lymphoma, Rectum

참 고 문 헌

- Jones SE, Fuks Z, Bull M, et al. Non-Hodgkin's lymphomas. IV. Clinicopathologic correlation in 405 cases. *Cancer* 1973; 31:806-823.
- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16:2780-2795.
- Ganti AK, Bociek RG, Bierman PJ, Enke CA, Vose JM, Armitage JO. Follicular lymphoma: expanding therapeutic options. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:213-228; discussion 228, 233-216, 239.
- Ohshima K, Suzumiya J, Kikuchi M. The World Health Organization classification of malignant lymphoma: incidence and clinical prognosis in HTLV-1-endemic area of Fukuoka. *Pathol Int* 2002;52:1-12.
- Au WY, Gascoyne RD, Klasa RD, et al. Incidence and spectrum of non-Hodgkin lymphoma in Chinese migrants to British Columbia. *Br J Haematol* 2005;128:792-796.
- Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001;19:3861-3873.
- Contreary K, Nance FC, Becker WF. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1980;191:593-598.
- Amer MH, el-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology* 1994;106:846-858.
- Otter R, Gerrits WB, vd Sandt MM, Hermans J, Willemze R. Primary extranodal and nodal non-Hodgkin's lymphoma. A survey of a population-based registry. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1203-1210.
- Koniaris LG, Drugas G, Katzman PJ, Salloum R. Management of gastrointestinal lymphoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:127-141.
- 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.
- Chi JG, Kim CW, Cho KJ, Lee SK. Malignant lymphomas in Korea. *J Korean Med Sci* 1987;2:231-237.
- Kim CW, Kim I, Ko YH, et al. Clinicopathologic and immunophenotypic study of non-Hodgkin's lymphoma in Korea. Lymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. *J Korean Med Sci* 1992;7:193-198.
- Damaj G, Verkarre V, Delmer A, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. *Ann Oncol* 2003;14:623-629.
- Yoshino T, Miyake K, Ichimura K, et al. Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum. *Am J Surg Pathol* 2000;24:688-693.
- Mann RB, Berard CW. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. *Hematol Oncol* 1983;1:187-192.
- Ganti AK, Weisenburger DD, Smith LM, et al. Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: the Nebraska Lymphoma Study Group Experience. *Ann Oncol* 2006;17: 920-927.
- Wendum D, Sebban C, Gaulard P, et al. Follicular large-cell lymphoma treated with intensive chemotherapy: an analysis of 89 cases included in the LNH87 trial and comparison with the outcome of diffuse large B-cell lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1997;15:1654-1663.
- Miller TP, LeBlanc M, Grogan TM, Fisher RI. Follicular lymphomas: do histologic subtypes predict outcome? *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:893-900.
- Rigacci L, Federico M, Martelli M, et al. The role of anthracyclines in combination chemotherapy for the treatment of follicular lymphoma: retrospective study of the Intergruppo Italiano Linfomi on 761 cases. *Leuk Lymphoma* 2003;44: 1911-1917.