

8월 대한소화기내시경학회 교육자료

- MALT 림프종의 치료에 따른 내시경 변화 -

증례

75세 남자가 건강검진을 위한 상부위장관 내시경의 이상 소견을 주소로 내원하였다. 내시경에서 병변은 중부 체부의 소만에 위치하고 있었고, 1 cm 크기의 궤양을 동반하고 있었으며, 궤양의 경계는 일부에서 명확하지 않았고, 주변에 불규칙한 홍반성 점막 요철을 동반하고 있었다. 조기 위암의 가능성을 염두에 두고 조직검사를 시행했다. 현미경상 미정상 림프구 침윤에 의해 위 상피 조직이 파괴되는 림프상피병변(lymphoepithelial lesion)이 관찰되었고, 면역화학 검사상 CD 20, 면역 글로브린 경쇄 양성하였고, CD 5, CD 10 음성으로 저위도 변연부 B세포 림프종에 합당하였다.

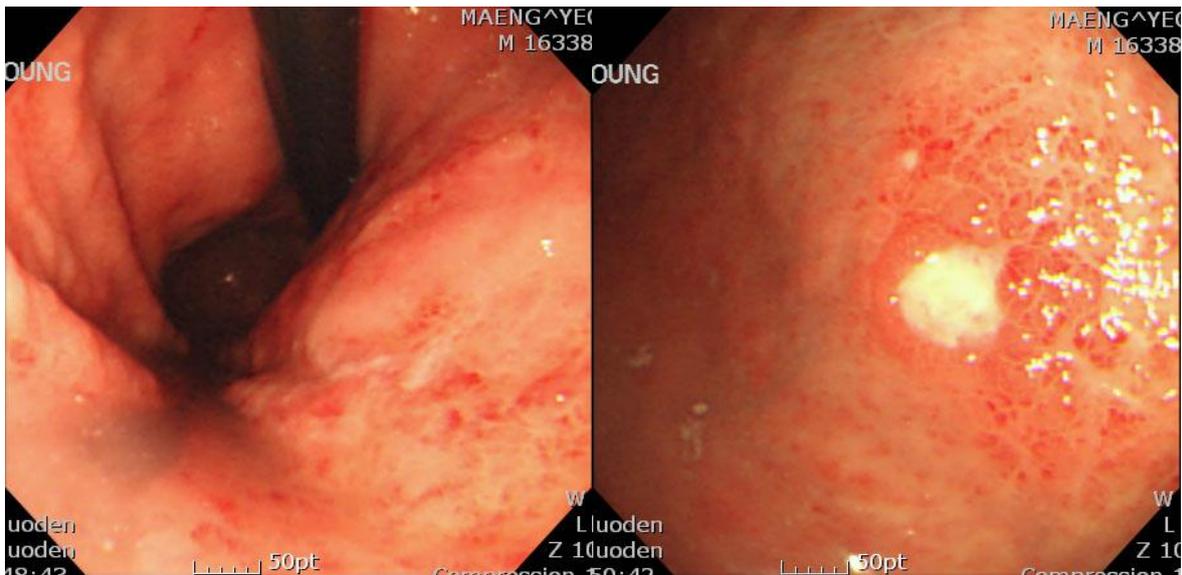


Fig 1. 진단 당시 내시경 소견

종양의 침윤 깊이를 알아보기 위한 내시경 초음파에서 병변은 점막 내에 국한되어 있었고, 복부 전산화단층촬영, 흉부 단순 사진 및 골수 검사에서는 이상소견이 관찰되지 않았다. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염을 확인하기 위해 요소호기검사를 시행하였고 양성으로 판정되어, 최종적으로 IE1 병기의 *H. pylori* 양성 저위도 변연부 B세포 림프종으로 진단하였다. 이에 근치 치료의 목적으로 *H. pylori* 제균 치료를 위해 양성자 펌프 억제제 표준 용량, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg을 하루 2회 일주일간 투여하였고, 이후 3개월 후에 내시경 추적 관찰하였다.

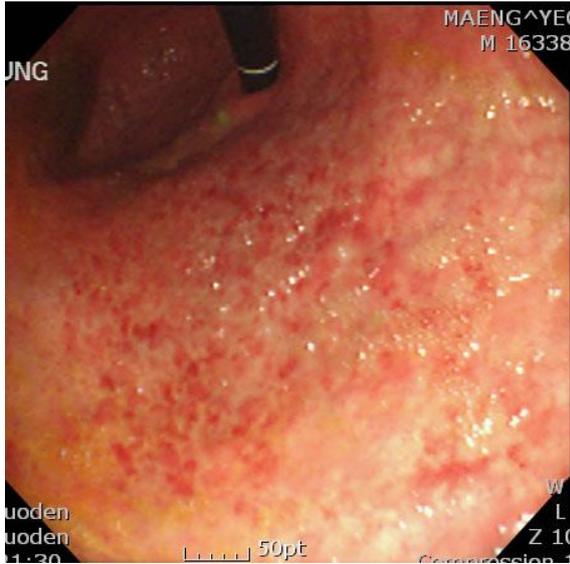


Fig 2. *H. pylori* 제균 3개월 후 내시경 소견

추적내시경에서 이전에 관찰되었던 궤양은 치유되었으나, 주변 점막의 경계가 불규칙한 홍반성 변화는 호전되지 않았으며, 조직검사에서 *H. pylori*는 제균되었으나, 종양 세포는 여전히 남아 있었다. 이후 3개월 간격으로 1년까지 추적 관찰하였을 때, 내시경에서 점막의 홍반성 변화는 지속되었고, *H. pylori*는 음성으로 유지되었으나, 조직검사에서 종양 세포는 여전히 관찰되었다. 이에 제균 치료에 반응하지 않는 변연부 B세포 림프종으로 진단하고 근치 목적으로 방사선 치료를 시행하였다. 치료 3개월 후 추적 내시경에서 홍반성 변화는 이전에 비해 크게 호전되었고, 조직검사에서 종양 세포는 더 이상 관찰되지 않았으며, 1년 후 추적 내시경에서는 위축 변화가 더욱 뚜렷이 관찰되었다.

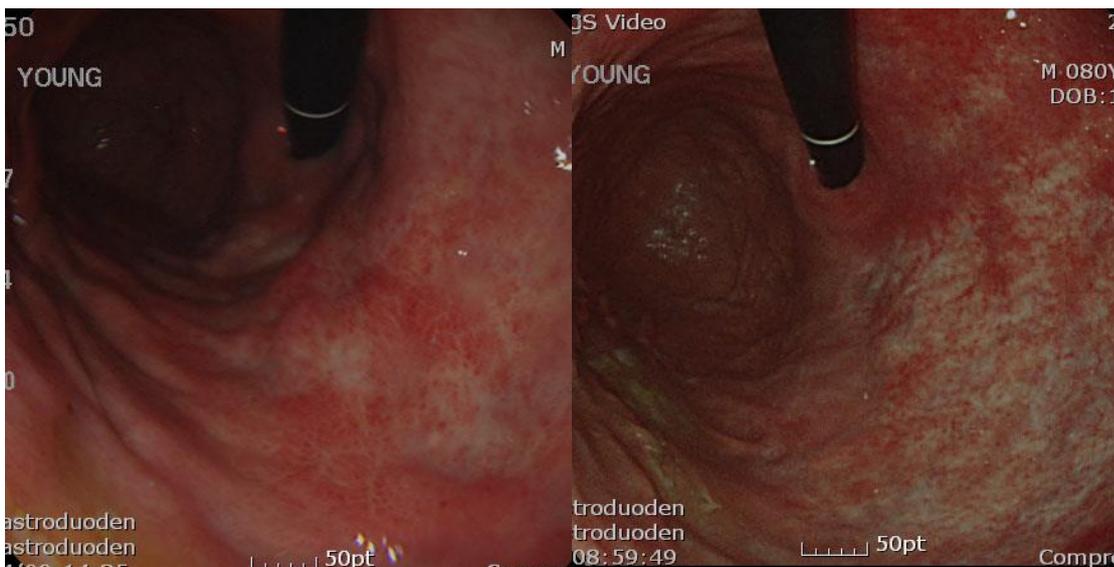


Fig 3. 방사선 치료 3개월 및 1년 이후

Mini-Review

변연부 B세포 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT lymphoma)은 내시경에서 매우 다양한 모습으로 나타나, 어느 하나의 형태로 단정하여 진단하기 매우 어렵다. 또한 *H. pylori* 제균 치료, 방사선 치료 또는 항암 치료를 시행하였을 때 시간 경과 및 관해 여부에 따라 다양한 양상으로 관찰되고, 일부에서는 내시경 소견과는 맞지 않는 병리 소견을 보이기도 한다.

내시경에서는 모든 위치에서 다양한 형태로 나타날 수 있다. 주로 전정부에 호발하지만 체부 및 분문에서도 발생할 수 있다. 주로 궤양 또는 미란의 형태로 나타나며, 일반적인 양성 위궤양 또는 조기 위암과는 달리 불규칙하거나 지도상 모양을 갖는 경우가 많고, 다양한 형태의 궤양 또는 미란이 다발성으로 발생하는 것이 특징적이다. 이외에도 불규칙한 점막의 요철 또는 색조 변화만을 보이는 경우도 있어 의심되는 경우 조직 검사로 확인하는 것이 필요하다.

변연부 B세포 림프 조직은 중심구 유사세포(centrocyte-like cell), 구형 소림프구, 단핵구형 림프구, 형질세포형 림프구, 면역모세포(immunoblast) 유사 세포, 형질세포로 구성된다. 형질세포의 경우는 상피층 아래의 고유판에 침착되고 PAS 양성인 핵내 봉입체가 있는 경우 Dutcher body라 하고 의미한다. 변연부 B세포 림프종의 특징적 소견은 침윤성 림프구에 의해 분비선이 파괴되는 림프상피병변 (lymphoepithelial lesion)이다. 림프상피병변의 림프구는 응집되어 관찰되고, 간헐적으로 관찰되는 상피층 림프구와 차이가 있다. 면역화학 염색에서 B-세포의 표지자인 CD20, CD79a, IgM 등에 양성이고 때대로 IgG, IgA, 면역글로브린 경쇄 염색에 양성이 반면, CD5, CD10, Bcl6, cyclin D1등에 음성이다. .

변연부 B세포 림프종은 대부분 *H. pylori* 감염 이후 점막층에서 발생한다. 점막층에는 원래 림프 조직이 존재하지 않으나, *H. pylori*가 감염되면 만성적인 염증 반응이 발생하면서 점막내 T 세포의 증식이 발생하며, 항원 전달을 통해 B 세포 증식을 유발한다. 이 중 유전자 변이를 일으킨 B 세포의 증식과 *H. pylori*의 만성 감염에 의해 림프종이 발생하며, 이 중 t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21) 등의 유전자 전위가 발생하는 경우 *H. pylori* 제균 치료에 반응하지 않는 림프종으로 발전하며, p53 불활성화 및 p16 삭제 등과 같은 추가적인 유전자 손상이 발생하는 경우 미만성 거대 B 세포 림프종으로 발전하는 것으로 알려져 있다.¹

변연부 B세포 림프종이 *H. pylori* 감염과 연관이 있다는 사실이 밝혀지면서 근치적 치료로서의 제균 치료가, 과거에 많이 시행되었던 수술, 방사선 치료 및 항암치료의 많은 부분을 대체하게 되었다. 즉, 변연부 B세포 림프종 중에서 점막 또는 점막하병변에 국한되어 있으면서 주변 장기의 침범이 없는 IE1 병기인 경우에는 *H. pylori* 감염이 있는 경우 제균 치료만으로도 완전 관해에 이



를 수 있다. 대부분의 연구에서 변연부 B세포 림프종의 완전 관해율은 제균이 성공적으로 이루어진 경우 80% 이상이고, 제균 치료 후 완전 관해에 이르는 기간은 평균 4 ~ 6개월 정도로 알려져 있다.²

진단 당시에 미세한 점막 변화만이 동반된 경우는 치료 이후에 특별한 변화가 관찰되지 않는 경우가 많다. 그러나 진단 당시 궤양의 범위가 넓거나 일부 종괴를 형성하는 경우에는 치료 이후에도 흔적을 남기는 것이 대부분이다. 대표적인 변화는 점막의 위축과 탈색을 보이는 것이다.^{2,3} 병변이 다발성인 경우, 크기가 큰 경우, 깊이가 점막하층을 침범한 경우 이러한 변화는 더욱 뚜렷하게 나타난다.

제균 치료 시행 이후의 제균 여부는 조직검사, 급속 요소분해효소 검사 및 요소호기검사 등을 병행함으로써 위음성의 가능성을 줄일 수 있다. 내시경상 완전 관해 상태라도, 조직검사서 잔존 종양이 남아 있거나, PCR 검사에서 잔존 종양이 확인되는 경우가 있어 조직검사는 반드시 시행하여야 한다. 육안적 또는 조직검사서 잔존 종양이 발견되는 경우 제균 치료 후 기간에 따라 완전 관해 가능 여부를 결정한다. 제균 치료 후 1년 이내에 잔존 종양이 발견될 경우 향후 완전 관해의 가능성이 있어 추가적인 추적관찰이 필요하다. 그러나 제균 치료 후 1년 이후에도 잔존 종양이 남아 있거나, 완전 관해 상태에서 재발한 경우에는, 완전 관해 가능성이 낮아지므로 방사선 치료 등 이차적 치료를 고려해야 한다. 방사선 치료는 30 ~ 35 Gy의 방사선을 위 전체에 조사하고 완전 관해율이 90% 이상이다. 과거에 많이 시행되었던 수술은 현재에는 거의 시행되지 않는다.

완전 관해가 된 경우 6개월 및 이후 1년마다 추적 내시경을 시행하는 것을 추천한다. 재발율은 전체의 20% 미만으로 알려져 있고 대부분 1년 이내에 종양이 발견되며, 병변의 재발보다는 완전 관해가 안 된 잔존 종양일 가능성이 높아서 완전 관해 상태라고 판단될 경우 1년 주기로 추적 내시경을 하더라도 충분하다고 판단한다.^{4,5}

✓ 증례 및 리뷰: 김상균 (서울의대 소화기내과)



참고 문헌

1. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96:410-419.
2. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1350-1355.
3. Ishihara R, Tatsuta M, Iishi H, Uedo N, Narahara H, Ishiguro S. Usefulness of endoscopic appearance for choosing a biopsy target site and determining complete remission of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:772-774.
4. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-8024.
5. Fischbach W, GoebelerKolve Me, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53:34-37.