대한외과학회지 : 제60권 제2호
Vol. 60, No. 2, February, 2001

□ 원 저 □

위장관 악성 림프종의 임상병리학적 양상 및 예후인자

고려대학교 의과대학 외과학교실

류근원 · 목영재 · 김승주 · 김종석

Clinicopathologic Features and Prognostic Factors of Gastrointestinal Malignant Lymphoma

Keun Won Ryu, M.D., **Young Jae Mok,** M.D., **Seung Joo Kim,** M.D. and **Chong Suk Kim,** M.D.

Purpose: The gastrointestinal tract (GI) is the most common site of extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL), which is increasing in incidence, but the staging and the histologic classification of GI-NHL are still in debate. Furthermore, there is no established optimal treatment modality. Thus, we investigated the clinicohistologic features, the therapeutic modalities, and the prognosis for GI-NHL, as well as the factors affecting it. We also give a review of the literature.
Methods: We retrospectively analyzed 67 patients who had been diagnosed as having GI-NHL and had been followed up from 1984 to 1999 at Korea University Medical Center Hospital. They were divided into groups according to the site of origin and to various other features, and the survivals of the various groups were compared. The modified Ann Arbor system and the international working formulation (IWF) were adopted for staging and histopathologic classification, respectively.
Results: GI-NHL of the stomach, the small bowel, and the colon and rectum occurred in 35 patients (52.2%), 20 patients (29.9%), and 10 patients (14.9%), respectively. In two patients, the entire gastrointestinal tract was diffusely involved. The mean age of patients was 49.7±16.2 years, and the male-to-female ratio was 4.2 : 1. There was an tendency for young and male to have GI-NHL involving the lower gastrointestinal tract. Twenty-three (34.3%) patients was in stage I, 28 (41.8%) in stage II, 7 (10.4%) in stage III, and 9 (13.4%) in stage IV. Eight (11.9%) patients had a low IWF grade, 47 (70.1%) an intermediate grade, and 12 (17.9%) a high grade. The stage and the histologic classification did not vary with the original site. Surgical resection was performed in 50 (74.6%) patients, and chemotherapy was performed in 53 (79.1%) patients. The overall 5-year survival rate of 67 patients was 49.9%, and there was a significant survival difference between the stages (p=0.0023), but not between sites of origin (p=0.9043). The most important factors influencing the survival was the stage; other factors were not significant.
Conclusion: The stomach was the most common site of GI-NHL. Most GI-NHLs were localized and of intermediate grade. Stage was the most important prognostic factor. However, prospective randomized studies are needed to approve the therapeutic modality. **(J Korean Surg Soc 2001; 60:190-194)**

Key Words: Gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma, Prognosis
중심 단어: 위장관 악성 림프종, 예후

Department of Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

위장관에서 발생하는 원발성 악성 림프종은 전체 비호지킨 림프종의 4~20%를 차지하는 질환으로, 림프절 이외에서 발생하는 악성 림프종의 가장 흔한 원발장기이다.(*1*) 또한 중추신경계와 피부에서 발생하는 악성 림프종과 함께 위장관 악성 림프종의 발생빈도가 세계적으로 증가하고 있는 경향을 보이고 있으며,(*2*) 위장관 림프종이 Helicobacter pylori와 밀접한 관련이 있다고 알려지면서 관심이 증가하고 있다. 그러나 위장관의 악성 림프종은 원발성 위장관 악성종양의 1~4%를 차지하는 비교적 드문 질환으로, 아직까지도 조직병리학적 분류나 병기결정 등에서 여러 가지 방법들이 제시되고 있으며 치료법에 대해서도 논란이 지속되고 있어서 수술적 절제, 항암치료, 방사선치료 등이 병행되고 있는 것이 현실이다.(*3*) 이에 저자들은 위장관의 악성 림프종의 임상양상, 조직 병리학적 소견, 치료방법, 생존율을 알아보고 예후에 미치는 인자들에 대하여 고찰하여 보았다.

책임저자 : 김종석, 서울시 구로구 구로동 80번지
㉾ 152-703, 고려대학교 구로병원 외과
Tel: 02-818-6672, Fax: 02-859-5941
접수일 : 2000년 6월 16일, 게재승인일 : 2000년 11월 10일

Table 1. Clinical features of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma

		Stomach (n=35)	Small bowel (n=20)	Colorectal (n=10)	Entire GI* GI* (n=2)	Total (n=67)
Proportion		52.2%	29.9%	14.9%	3.0%	100%
Age (years)		52.6±14.6	49.7±18.6	42.1±14.2	36.5±19.1	49.7±16.2
Sex	Male	26 (74.3%)	17 (85.0%)	9 (90.0%)	2 (100%)	54 (80.6%)
	Female	9 (25.7%)	3 (15.0%)	1 (10.0%)	−	13 (19.4%)
Symptom	Pain	Pain	Pain	Pain		
	Indigestion	Distension	Mass			
	Hematemesis	Jaundice	Distension	Distension		
Associated diseases	MM†	Colon cancer				
	Colon cancer					

*GI = gastrointestinal tract; †MM = multiple myeloma.

방 법

1984년부터 1999년까지 고려대학교 의료원에서 위장관 악성 림프종으로 진단 받고 치료받은 환자들 중 추적관찰이 가능했던 67명의 환자를 대상으로 하였다. 이들의 의무기록을 토대로 임상적 특징과 병리학적 소견, 치료 경과, 예후 등을 후향적으로 조사하였다. 병기의 결정은 Musshoff(*4*)에 의해 제안되어진 수정된 Ann Arbor 분류법에 의하였고, 조직학적 분류는 International Working Formulation으로 하였다.(*5*) 항암요법은 주로 CHOP-B (cyclophosphamide, adriamicin, vincristine, prednisone, bleomycin)이 사용되었다. 생존율은 Kaplan-Meier법으로 산출하였으며 생존율의 비교는 Log-rank test로 검증하였고 $p<0.05$ 범위에서 유의하다고 판정하였다. 생존분석은 Cox proportional hazard model을 이용하였다.

결 과

1) 원발종양의 위치 및 임상적 특징

대상환자 67명 중 원발종양의 위치가 위장이었던 경우는 35예(52.2%), 소장 20예(29.9%), 대장과 직장 10예(14.9%)이었으며, 2예(3.0%)에서는 위장관 전체에 분포해 있었다. 이들의 연령분포는 8세부터 80세까지로 평균 49.7±16.2세이었고 원발병소가 위장인 경우는 평균 52.6±14.6세, 소장인 경우는 49.7±18.6세, 대장과 직장인 경우는 36.5±19.1세로 하부 위장관에서 젊은층이 많았다. 전체 환자에서 남자는 54명(80.6%), 여자는 13명(19.4%)이었으며 위장인 경우는 남자 26명(74.3%), 여자 9명(25.7%), 소장인 경우는 남자 17명(85.0%), 여자 3명(15.0%), 그리고 대장과 직장인 경우는 남자 9명(90.0%), 여자 1명(10%)으로 하부 위장관에서 남자환자의 비율이 높았다. 주 증상은 복통이 가장 많았으며 복부종괴, 위장관 출혈, 복부 팽만과 구토 등의 장폐쇄 증상, 소화불량, 설사, 황달 등이었고 이학적 검사상 말초 림프절 종창이 있었던 경우는 8명(11.9%)이었다. 위장관 림프종과 동반된 질환은 대장암 2예, 다발성 골수종 1이었으며 다른 악성종양이나 면역결핍상태는 없었다(Table 1).

Table 2. Staging of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma

	Stomach n=35	Small bowel n=20	Colorectal n=10	Entire GI* n=2	Total n=67
I	12 (34.3)	9 (45.0)	2 (20.0)	−	23 (34.3)
II	13 (37.1)	7 (35.0)	7 (70.0)	1 (50.0)	28 (41.8)
III	4 (11.4)	2 (10.0)	1 (10.0)	−	7 (10.4)
IV	6 (17.1)	2 (10.0)	−	1 (50.0)	9 (13.4)

*GI = gastrointestinal tract; ( ) = percentile.

2) 조직 병리학적 특징

진단 시에 병기는 I기 23예(34.3%), II기 28예(41.8%), III기 7예(10.4%), IV기 9예(13.4%)이었다(Table 2). International Working Formulation에 의한 조직학적 분류상 소림프구형(small lymphocytic)의 저 등급이 8예(11.9%)이었으며, 미만성 소 분할세포형(diffuse small cleaved cell)이 4예, 미만성 혼합형(diffuse mixed, small and large cell)이 5예, 미만성 대세포형(diffuse large cell, cleaved/noncleaved)이 38예로 중등급에 해당하는 예는 모두 47예(70.1%)이었다. 또한 미만성 대세포 면역모세포형(diffuse large cell immunoblastic)이 9예, 림프모구형(lymphoblastic)이 1예, 소 비분할세포형(small noncleaved cell)이 2예로 고 등급에 해당하는 예는 모두 12예(17.9%)이었다. 그러나 소장에서는 저 등급의 예가 없었으며, 대장과 직장의 경우는 고 등급의 예가

Table 3. Histopathologic classification of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma (International Working Formulation)

	Stomach n=35	Small bowel n=20	Colorectal n=10	Entire GI* n=2	Total n=67
Low grade	7 (20.0)	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	8 (11.9)
A. small lymphocytic	7	–	1	–	8
B. follicular, predominantly small cleaved cell	–	–	–	–	–
C. follicular mixed, small and large cell	–	–	–	–	–
Intermediate grade	23 (65.7)	14 (70.0)	9 (90.0)	1 (50.0)	47 (70.1)
D. follicular, predominantly large cell	–	–	–	–	–
E. diffuse small cleaved cell	–	2	1	1	4
F. diffuse mixed, small and large cell	3	1	1	–	5
G. diffuse large cell, cleaved/noncleaved	20	11	7	–	38
High grade	5 (14.3)	6 (30.0)	0 (0)	1 (50.0)	12 (17.9)
H. diffuse large cell immunoblastic	5	4	–	–	9
I. lymphoblastic (convoluted/nonconvoluted)	–	0	–	1	1
J. small noncleaved cell (Burkitt's/non-Burkitt's)	–	2	–	–	2

*GI = Gastrointestinal tract; ( ) = Percentile

Table 4. Therapeutic modality of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma

	Stomach (n=35)	Small bowel (n=20)	Colorectal (n=10)	Entire GI* (n=2)	Total (n=67)
OP†	3	5	1	–	9
OP+CT‡	21	8	8	–	37
OP+RT§	–	1	–	–	1
OP+CT+RT	1	2	–	–	3
CT	8	2	1	2	13
No treatment	2	2	–	–	4

*GI = gastrointestinal tract; †OP = surgical resection; ‡CT = chemotherapy; §RT = radiotherapy.

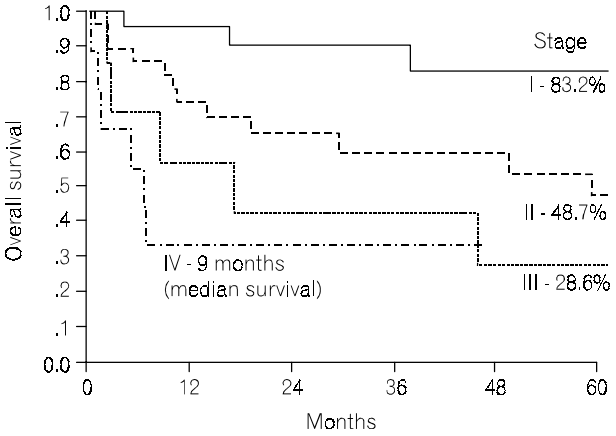

Fig. 1. Comparison of overall survival rate according to stages (p=0.0023).

없었다(Table 3).

3) 악성 림프종의 치료

수술적 절제만을 시행한 경우는 9예(13.4%)이었고 항암치료만을 시행한 경우는 13예(19.4%)이었으며 40예(59.7%)에서는 수술 후 항암치료가 시행되었다. 4예에서는 수술 후 방사선 조사를 시행하였으며 4예에서는 치료를 거부하였다. 수술 소견상 4예에서는 악성 림프종에 의한 장중첩이 있었고, 2예에서는 종양에 의한 장폐쇄가 관찰되었다. 종양이 천공된 경우가 1예, 종양의 출혈로 인한 혈복강이 1예, 간내담석증을 수술하는 과정에서 우연히 림프종이 발견된 경우도 1예가 있었다(Table 4).

4) 생존율 및 예후인자

대상환자 67명의 평균 추적 관찰 기간은 61.2±57.9개월이었으며, 5년 생존율은 49.9%이었다. 병기별 5년 생존율은 I기 83.2%, II기 48.7%, III기 28.6%이었다. IV기의 경우는 평균 생존기간이 9개월이었으며 병기별로 유의한 차이가 있었다(p=0.0023)(Fig. 1). 그러나 원발병소에 따른 5년 생존율은 위장의 경우 53.8%, 소장의 경우 44.7%, 대장과 직장이 58.3%로 원발병소에 따른 차이는 없었으며(p=0.943)(Fig. 2). 또한 I기와 II기의 같은 병기에서 원발병소

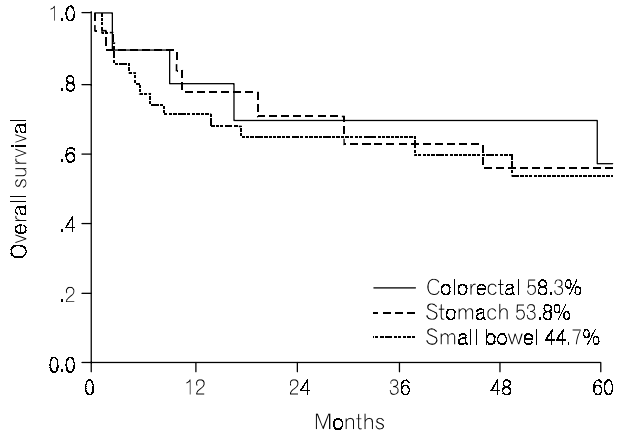

Fig. 2. Comparison of overall survival rate according to sites (p=0.9043).

Table 5. Survival analysis using Cox proportional hazard model

Variables	Significance (P value)	Odds ratio
Location	0.7812	0.9399
Stage	0.0043	1.7724
Histologic grade	0.0779	2.1314
Resection	0.1127	0.4784
Chemotherapy	0.7921	0.8686
Radiotherapy	0.1962	0.2518

에 따른 생존율의 차이는 없었다(p＞0.05). 예후에 영향을 미치는 인자를 알아보기 위해 다변량분석을 시행하여 병기만이 의미있음을 알 수 있었다(p=0.0043)(Table 5).

고 찰

원발성 위장관 림프종의 부위별 발생비율은 위장이 가장 흔하여 55～65%의 발생빈도를 보이며, 소장의 경우는 25～35%, 대장과 직장의 경우는 10～15%의 비율을 차지하고 있다.(*3*) 본 연구의 경우는 위장의 림프종이 52.2%로 다른 보고에 비하여 위장의 발생비율이 다소 낮았으나 소장 또는 대장의 발생비율이 그다지 크지는 않았다. 외국의 예(*6,7*)에서는 위장관 림프종 환자의 평균 연령이 60대로 보고되고 있지만 본 연구의 경우는 평균연령이 49.7±16.2세이고 최등(*8*)의 보고에서는 51세로, 국내에서는 젊은 층에서 호발하는 것으로 생각된다. 또한 본 연구의 경우 위장의 림프종에 비하여 소장 및 대장 림프종 환자에서 남자의 비율이 많았고 젊은 연령이 많았는데 이러한 현상은 다른 보고에서도 유사하게 관찰되고 있다.(*6,7*) 위장관 림프종의 주 증상으로 위치에 관계없이 복통이 가장 흔한 것으로 알려져 있고(*3*) 그 외에 오심, 구토, 출혈, 장폐쇄에 의한 증상, 설사, 체중감소 등으로 대부분 위장관 증상이며 본 연구의 경우와 크게 다르지 않았다. 보고에 의하면, 위장관 림프종이 잘 발생하는 위험인자로 H. pylori 감염, 면역결핍 바이러스(HIV) 감염, 장기이식 후 면역억제제 사용으로 인한 면역저하 상태, 만성적 복부질환, 염증성 장질환 등으로 알려져 있다.(*3*) 본 연구에서도 이러한 위험인자를 평가하기 위해 동반된 질환을 살펴보았으나 위에 언급한 상태는 없었으나 타 장기의 악성종양이 관찰되었다. 원발성 위장관 림프종의 병기를 표시하기 위하여 여러 가지 방법들이 제시되었는데 Musshoff(*4*)에 의해 제안 수정된 Ann Arbor 분류법이 가장 흔히 사용되며 본 연구에서도 이 방법에 의해 병기를 분류하였다. 그러나 최근 국제회의에서 새로운 병기체계를 추천하고 있어서 아직까지도 논란의 여지는 계속되고 있다.(*9*) 일반적으로 위장보다는 소장과 대장에 발생한 림프종이 진단시에 진행된 경우가 많은 것으로 알려져 있고 이로 인하여 소장과 대장의 림프종이 위장의 림프종보다는 예후가 불량하다고 한다.(*3*) 본 연구의 경우 I기와 II기의 국소적 병변이 76.1%로 대부분이었고 III기 이상의 진행성 병변은 23.8%의 빈도를 보였으며 림프종의 발생 위치에 따른 병기의 차이는 거의 없었다. 위장관 림프종의 병리조직학적 분류 또한 많은 체계들이 제시되었으나 전통적으로 International Working Formulation (IWF)으로 분류하여 왔다.(*5*) 최근 국제적 모임에서 Isaacson등(*10*)에 의한 분류법을 추천하였고, 이것은 Revised European-American Lymphoma (REAL)체계로 발전하여 현재는 대부분에서 이 분류법을 사용하였다.(*11*) 본 연구의 경우 대상기간이 1984년부터 시작되었는데 그 당시에는 IWF으로 병리 보고가 이루어졌고, 조직학적 검체를 현재까지 보존하지 않은 예가 많아 REAL 체계로의 재분류가 불가능하여 IWF으로 분류하였다. Liang등(*12*)은 IWF로 분류하였는데 이들의 경우는 위치에 상관없이 중등급의 림프종이 65.6%로 가장 많았으며 특히 미만성 대세포형이 전체의 43%를 차지하여 본 연구 결과와 유사한 소견을 보였다. 또한 d'Amore등(*6*)도 IWF으로 분류하여 보고하였는데, 이들의 경우 위장에는 저등급의 림프종이 많이 발생되고 소장과 대장에서는 고등급의 림프종이 많이 발생하는 것으로 보고하고 있으나 본 연구의 경우는 발생 위치에 따른 차이는 없었다. 현재까지 다수의 위장관 림프종 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 부재한 실정이며 그에 따라 적절한 치료방법에 대한 논란이 지속되고 있으나 위장에서 발생한 림프종의 경우 일반적으로 국소적 질환인 경우는 수술적 절제를 시행하고 보조적인 항암요법이 요구되며, 진행성인 경우는 출혈 또는 천공 등의 합병증이 없는 한 항암치료를 하는 것이 추천되어지고 있다.(*7,12-17*) 본 연구에서도 장폐쇄 등으로 응급수술을 시행한 경우를 제외하고 모든 환자에서 위내시경 또는 대장내시경을 통하여 조직학적 확진 후에

복부 단층촬영과 골수검사를 시행하여 병기결정을 하였다. 치료 전 병기상 I기와 II기에서는 수술적 절제를 우선적으로 시행하였고, III기 이상에서는 항암약물치료를 시행하였다. 최등(*8*)의 보고에 의하면 I기의 5년 생존율은 90.0%, II기에서는 73.5%, III기에서는 43.2%로 병기에 따른 생존율의 차이를 보였으며 본 연구의 경우에도 병기별 생존율의 차이는 보였으나(p=0.0224) 전체적으로 생존율은 낮은 경향을 보였다. Crump등(*3*)은 같은 병기일 경우 위장의 림프종이 소장 및 대장의 림프종보다 예후가 양호하다고 보고하고 있으나 본 연구의 경우 발생위치에 따른 생존율의 차이는 없었으며($p>0.05$), 같은 병기일 경우 또한 생존율의 차이가 없었다. 위장관 림프종 환자에서 불량한 예후를 시사하는 인자로 진행된 병기, 대동맥 주위의 림프절 침범, 종양의 크기, 장막 침윤, 소장 또는 대장에 발생한 경우를 지적하고 있으며(*7,18*) 그 외에 조직학적 분류, 면역표현형, 나이, 증상, 락트산탈수소효소(lactic dehydrogenase) 등도 거론되고 있다.(*19,20*) 본 연구에서 다변량의 생존분석 결과에서는 오직 병기만이 통계학적으로 의미 있었으며($p<0.05$), 다른 요소들은 예후에 큰 영향이 없었다.

결 론

위장관의 원발성 림프종은 비교적 드문 질환이지만 위장에서 가장 흔히 발생하며, 외국에 비하여 평균 연령이 낮은 것이 특징이다. 주 증상은 대부분 복통이며 특이한 위험인자의 연관성은 없었다. 대부분 발견 시 국소적 질환인 경우가 많으며 병리조직학적으로 중등급이 가장 흔하다. 병기만이 가장 중요한 예후인자로서 작용하며, 효과적인 치료 방침을 결정하기 위해서 앞으로의 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1) d'Amore F, Christensen BE, Brincker H, Pedersen NT, Thorling K, Hastrup J, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Eur J Cancer 1991;27:1201-8.
2) Devasa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. Cancer Res 1992;52(suppl): 5432-40.
3) Crump M, Gospodarowicz M, Shepherd FA. Lymphoma of the gastrointestinal tract. Semin Oncol 1999;26:324-37.
4) Musshoff K. Klinische stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin lymphome. Strahlentherapie 1977;153:218-21.
5) Rosenberg SA, Berard CW, Brown BW. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 1982;49:2112-35.
6) d'Amore F, Brincker H, Gronbaek K, Thorling K, Pedersen M, Jensen MK, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: A population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation feature, and prognosis. J Clin Oncol 1994;12:1673-84.
7) Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue: Factors relevant to prognosis. Gastroenterology 1992;102:1628-38.
8) Choi SI, Park HC, Lee KH, Ko SH, Yoon C, Joo HZ. Role of surgery in the management of primary lymphoma of the gastrointestinal tract. J Korean Surg Soc 2000;58:79-84.
9) Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classification of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 1994;5:397-400.
10) Isaacson P, Spencer G, Wright DH. Classifying primary gut lymphomas (letter). Lancet 1988;2:1148-9.
11) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the international lymphoma study group. Blood 1994;84:1361-92.
12) Liang R, Todd D, Chan TK, Chiu E, Lie A, Kwong YL, et al. Prognostic factors for primary gastrointestinal lymphoma. Hematol Oncol 1995;13:153-63.
13) Stewart AK, Shepherd FA, Goss PE. Gastointestinal non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 1991;4:167-76.
14) Tondini C, Giardini R, Bozzetti F, Balagussa P, Santoro A, Bertulli R, et al. Combined modality treatment for primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: The Milan Cancer Institute experience. Ann Oncol 1993;4:831-7.
15) Tedeschi L, Romanelli A, Dallavalle G, Tavani E, Amoldi E, Vinci M, et al. Stages I and II non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract. Retrospective analysis of 79 patients and review of the literature. J Clin Gastroenterol 1994;18:99-104.
16) Mohamed B, Azab MD, Michel HA. Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1989; 64:1208-17.
17) Bozzetti F, Audisio RA, Giardini R, Gennari L. Role of surgery in patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: An old problem revisited. Br J Surg 1993; 80:1101-6.
18) Franssila KO, Jaser N, Sivula A. Gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. A population-based clinicopathologic study of 111 adult cases with follow-up of 10～15 years. APMIS 1993;101:631-41.
19) Morton JE, Leyland MJ, Vaughan HG, Vaughan HB, Anderson L, Bennett MH, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a review of 175 British National Lymphoma Investigation cases. Br J Cancer 1993;67:776-82.
20) Koch P, Grothaus-Pinke B, Hiddemann W, Willich N, Reers B, del Valle F, et al. Primary lymphoma of the stomach: three-year results of a prospective multicenter study. The german multicenter study group on GI-NHL. Ann Oncol 1997;8(suppl): 85-8.