

타액선에 발생한 다발성 MALT 림프종 1예

아주대학교 의과대학 이비인후과학교실
신향애 · 강희선 · 황 은 · 김철호

A Case of Multifocal MALT Lymphoma in Salivary Glands

Hyang Ae Shin, MD, Hison Kahng, MD, Eun Hwang, MD and Chul-Ho Kim, MD, PhD

Department of Otolaryngology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

ABSTRACT

Primary malignant lymphomas of the salivary glands are uncommon. The parotid gland was most frequently involved, followed by the submandibular gland, minor salivary glands and sublingual gland. The most common subtype is mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. MALT lymphoma is a relatively indolent disease and tends to remain localized for prolonged period of time. But, we experienced a case of a multifocal salivary MALT lymphoma involving both parotid glands and right submandibular gland during its progression of disease. We report a case with a review of the literature. (Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2008;51:1166-9)

KEY WORDS : Salivary gland · Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma · Multifocal.

서 론 증 례

타액선에 발생한 림프종은 타액선 종양의 1.7~3.1% 로 매우 드물며, 이하선에 가장 많이 발생하고, 악하선, 소타액선, 설하선 순으로 발생한다.^{1,2)} 가장 흔한 아형은 MALT 림프종으로 50세 이상에서 주로 발생하며 남성보다 여성에서 호발한다.³⁾ MALT 림프종은 일반적으로 진행이 더딘 질환으로 오랜 기간 동안 전이 없이 발생장기에만 국한되어 존재하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 본 증례는 내원 2개월 전 발생한 양측 이하선 종대를 주소로 내원한 환자로 우측 이하선전절제술 후 조직검사상 MALT 림프종으로 진단받고 술후 항암화학요법 치료 후 재발 없이 추적관찰 중 1년 후 좌측 이하선에 재발 소견이 보여 좌측 이하선절제술을 시행받았고, 1년 경과 후 우측 악하선에 발생하여 우측 악하선 절제술을 시행받았다. 저자들은 타액선의 다발성 MALT 림프종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

57세 여자 환자로 내원 2개월 전 발생한 양측 이하선의 무통성 종괴를 주소로 내원하였다. 과거력상 30년 전 폐결핵 진단을 받고 치료 후 완치판정을 받았으며 1년 전부터 고혈압 진단을 받고 치료 중이며 가족력상 특이사항은 없었다. 환자는 특별히 구강건조 및 안구건조는 호소하지 않았고, 발열, 야간발한, 체중감소 등의 B 증상은 없었다. 내원시 우측 이하선 미부(tail)에 4×4 cm, 좌측 이하선에 3×3 cm 크기로 종괴가 촉지되었고, 단단하고 주위조직에 고정되어 있었고 압통은 없었다. 경부에서 비정상적인 림프절은 촉지되지 않았다. 일반 혈액검사, 뇨검사, 심전도 검사 및 단순흉부촬영에서 특이사항은 없었다. 경부 전산화단층촬영에서 양측 이하선 증대 및 내부에 비교적 경계가 불명확한 저밀도의 종괴가 관찰되었고(Fig. 1), 좌측 악하선은 위축되어 있는 소견으로 실질이 거의 관찰되지 않았다. 세침 흡인검사상 림프구가 주로 관찰되었고, 정확한 진단을 위해 우선 우측 이하선 절제술을 계획하고 수술을 시행하였다. 동결절편검사상 림프종 소견을 보여 안면신경을 보존하면서 이하선 전절제술을 시행하였다. 수술로 떼어낸 이하선 천엽은 크기가 5×3.5×2.5cm였고, 실질은 난원형의 노란 회백색의 림프조직으로 쉽게 부서지는

논문접수일 : 2008년 6월 18일 / 심사완료일 : 2008년 10월 17일
교신저자 : 김철호, 442-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5
아주대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (031) 219-5269 · 전송 : (031) 219-5264
E-mail : ostium@ajou.ac.kr

경향이 있었고, 내부에 이하선 피막을 침범하면서 경계가 불명확한 3.5×2.0 cm 길이의 엷은 핑크 갈색의 결절성 병변이 관찰되었다. 이하선 침윤은 크기가 3×2×2 cm으로 절단면은 비교적 균일한 노란 회백색의 결절성 림프조직으로 관찰되었다. 조직학적 검사상 자가면역질환의 소견은 보이지 않았고 중심구모양 세포가 침윤하여 만드는 림프상피 병소가 관찰되었고(Fig. 2A), 면역조직화학검사(immunohistochemistry)상 CD3에는 음성, CD20, CD43, bcl-2 양성으로 최종 MALT 림프종으로 진단되었다(Fig. 2B). 환자는 혈액중양내과로 전과되어 병기결정을 위한 골수생검, 상부위장관내시경 및 FDG-PET/CT 스캔을 시행하였고, 골수생검에서 골수로의 침윤 소견은 관찰되지 않았고,

상부위장관내시경 조직검사상 *Helicobacter pylori* 감염은 있었으나 MALT 림프종 소견은 보이지 않았다. 좌측 이하선 세침검사상 다수의 림프구만 관찰되었으나 FDG-PET/CT 스캔상 좌측 이하선에 FDG 섭취 증가되는 소견을 보여, Ann-Arbor stage IIE로 판정하고 CHOP(Cytoxan, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone) regimen을 이용한 항암화학요법을 6 cycle 시행하였다. *Helicobacter pylori* 감염은 PPI 근간 3제요법을 2주간 시행하여 치료하였다. 환자는 항암화학요법 치료로 완전 관해 소견을 보였으나, 약 1년 후 좌측 이하선 중대 재발 및 FDG-PET/CT 스캔상 좌측 이하선과 우측 경부림프절에서 FDG 섭취증가 소견을 보였다(Fig. 3). 환자는 좌측 이하선 부분절제술 및

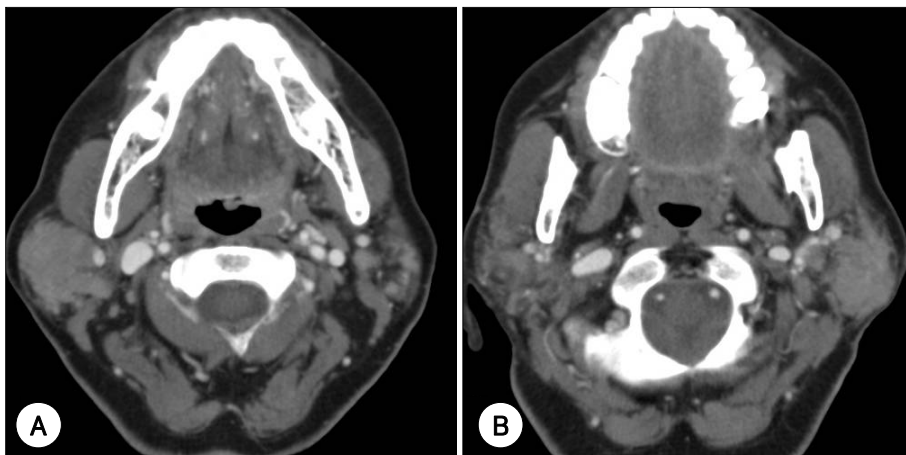


Fig. 1. Preoperative axial neck CT with contrast shows 4×4 cm sized ill defined homogeneous low density mass in the right parotid gland (A) and 3×3 cm sized in the left parotid gland (B).

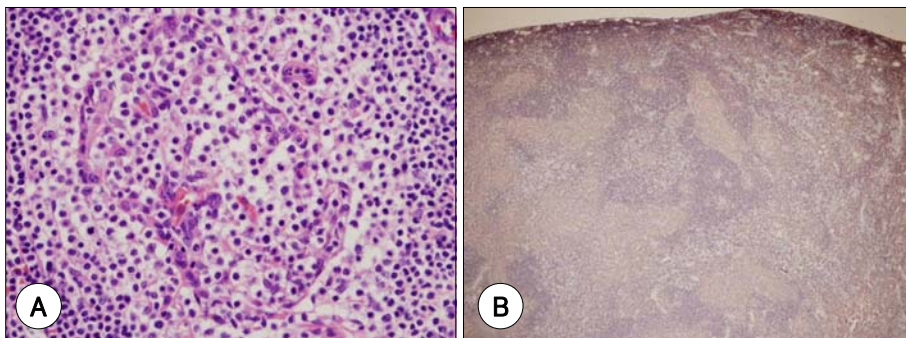


Fig. 2. A : Microscopic finding of the parotid gland parenchyma shows that centrocyte-like cells infiltrate into ductal epithelium showing lymphoepithelial lesion (H & E, ×400). B : Immunohistochemical stain reveals strong positivity at CD20 (×40).

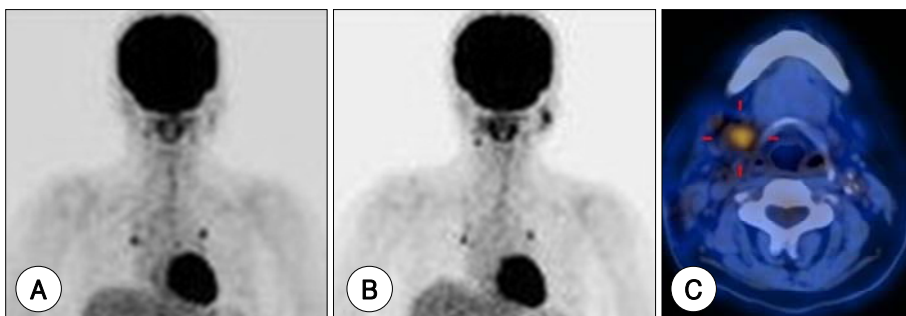


Fig. 3. A : FDG-PET/CT image from a study performed after right total parotidectomy and postoperative chemotherapy demonstrates complete resolution of the activity in the parotid gland. B, C : FDG-PET/CT image demonstrates abnormal intense uptake in the left parotid gland and right nodal uptake after 1 year.

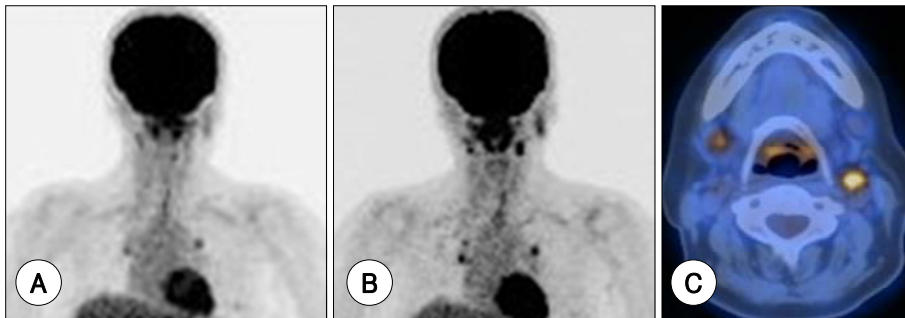


Fig. 4. A : No abnormal uptake after left subtotal parotidectomy and right selective neck dissection (II-III) is demonstrated in FDG-PET/CT image. B, C : Abnormal intense uptake in the right submandibular gland and left nodal uptake is demonstrated in FDG-PET/CT image at 1 year after the second surgery.

우측 경부림프절 절제술(level II, III)을 시행받았고, 술후 조직검사상 좌측 이하선의 MALT 림프종으로 진단되었고, 경부 림프절로의 침윤 소견은 보이지 않았다. 이후 재발의 증거 없이 추적관찰 중 1년 후 FDG-PET/CT 스캔상 우측 악하선 및 좌측 경부 림프절에서 FDG 섭취증가 소견보였다(Fig. 4). MALT 림프종 의심하에 우측 악하선절제술 및 좌측 경부림프절 절제술(level II, III)을 시행받았고, 술후 조직검사상 작은 림프구들이 우측 악하선 소포를 미만성으로 침윤하고 있었고 관상피는 중심구 모양의 세포에 의해 침윤되어 파괴된 소견으로 MALT 림프종으로 진단되었고, 경부 림프절로의 침윤 소견은 보이지 않았다. 현재 술후 6개월째로 환자는 재발의 증거없이 특별한 치료 없이 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

MALT 림프종은 B 세포 기원의 비호지킨성 림프종으로, 주로 위장관계에 흔히 발생하며(60~70%) 그 외 30~40%에서 타액선, 결막, 갑상선, 안구, 폐, 우방, 신장, 간, 전립선에도 발생한다.⁵⁾ 타액선 림프종은 매우 드물며, 이하선에 가장 많이 발생한다.^{1,2)} 위장관계는 달리 타액선은 정상적으로 점막연관성 림프 조직을 함유하고 있지 않지만, 이하선내에 소량의 림프 조직이 존재하기 때문에 HIV 감염이나 쇼그렌증후군 등의 자가면역질환에서의 만성 염증의 결과로 림프조직 축적, 여포 형성 등이 발생하여 림프상피성 타액선염(lymphoepithelial sialadenitis)이 생긴다. 림프상피성 타액선염에서 림프종 발생율이 44배 높고, 그 중 80%가 MALT 림프종인 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 그러나 자가면역질환과 연관 없이도 발생할 수도 있다.⁷⁾ 본 증례의 경우도 자가면역질환의 증거는 없었다. 타액선 림프종은 이하선에 가장 많이 발생하며 다음으로 악하선에 발생하는 것으로 알려져 있지만,^{1,2)} 이하선과 악하선에 다발성으로 발생한 예는 매우 드물며 국내에서도 아직 증례로 보고된 바가 없다.

타액선 MALT 림프종의 가장 흔한 증상은 서서히 커지는 무통성의 이하선 종물이며, 그 외 동통, 안면마비, 주위조직과의 유착 등이 있다.^{1,2)} MALT 림프종은 세침흡인검사나 수술 중 동결절편검사로는 진단이 어려울 수 있으며, 정확한 진단을 위해서는 이하선 부분절제술이 추천된다. 본 증례의 경우에도 세침흡인검사에서 정확한 진단을 내릴 수 없었다. MALT 림프종의 조직학적 소견의 가장 중요한 특징은 중심구모양세포, 작은 림프구, 단핵구모양세포 등에 의한 개별 선의 침범으로 형성된 림프상피병소의 출현이며, 면역조직화학염색상 CD20+, D21+, CD35+, IgM+, IgD-의 면역표현형을 가지며, CD5-, CD10-, cyclin D1-인 점이 다른 림프종과의 감별에 중요하다.⁸⁾ MALT 림프종의 방사선 소견상 특징적인 소견은 없다. 단지 미만성 종대나 명확한 종물로 보일 수 있다. 진단이 내려진 후 병기결정을 위해 흉부 및 복부 전산화단층촬영 및 골수생검을 하게 되는데 최근에는 FDG PET/CT 스캔으로 병기결정 및 추적관찰을 하는데 유용하다.⁹⁾ 병기결정은 Ann Arbor 분류에 따른다. 타액선 MALT 림프종의 치료는 병기에 따라 달라지게 되는데 병기 I, II기에는 수술적 치료나 방사선 치료를 시행하게 되고, 병기 III, IV기에서는 항암화학요법을 시행하게 되고 추가적으로 방사선 치료를 시행할 수도 있다.¹⁰⁾ MALT 림프종은 일반적으로 진행이 더딘 질환으로 대부분의 경우 오랜 기간 동안 전이 없이 발생기에만 국한되어 존재하는 것으로 알려져 있으나,⁴⁾ 진단 당시 여러 장기 또는 림프절에 전이가 있을 수도 있고, 성공적인 국소 치료 후에도 MALT 조직을 가지고 있는 다른 장기에 재발할 수 있다고 밝혀져 있다.¹¹⁾ 위장관 MALT 림프종보다는 위장관외 MALT 림프종이 더 다발성으로 발생하며, 위장관외 MALT 림프종의 약 46%에서 다발성으로 발생한 것으로 보고되었다.¹²⁾ 다른 부위에서의 재발과 다발성 발생의 기전에 대해서는 현재 분명하지 않지만 초기에는 발견되지 않은 미세병변이 시간이 지난 후 다발성으로 진행하여 원래 장기, 림프절 또는 MALT 조직을 가지고 있는 다른 장기에 발생하거나,⁸⁾ MALT 세포와 MALT 림

프종 세포의 표면에 발현되어 있는 특정 hom-ing receptor 또는 adhesion molecule에 의한 것으로 추정하고 있다.^{13,14)} 이러한 재발과 다발성 발생으로 인해 두경부 MALT 림프종의 치료로 항암화학요법의 임상적 시도가 강력히 제기되었다.⁸⁾ 본 증례 경우는 MALT 림프종이 양측 이하선에 발생한 예로 초기 치료로 일측의 수술적 치료 후 항암화학요법을 추가로 시행하였으나 1년 후 반대측 이하선에 재발하였고, 1년 후 동측 악하선에서 발생한 소견을 보였다. 결론적으로 MALT 림프종의 경우 다발성 병변을 확인하기 위해 광범위한 병기결정이 필요하며 오랜 기간 동안 면밀한 추적관찰이 필요하다. 그러나 타액선 MALT 림프종의 예후는 양호하며, 재발하더라도 치료에 잘 반응하여 예후는 나쁘지 않고,^{5,15)} 다발성으로 발생된 경우도 생존율에는 큰 차이는 없다.¹²⁾

중심 단어 : 타액선 · MALT 림프종 · 다발성.

REFERENCES

- 1) Gleeson MJ, Bennett MH, Cawson RA. *Lymphomas of salivary glands. Cancer* 1986;58 (3):699-704.
- 2) Schusterman MA, Granick MS, Erickson ER, Newton ED, Hanna DC, Bragdon RW. *Lymphoma presenting as a salivary gland mass. Head Neck Surg* 1988;10 (6):411-5.
- 3) Isaacson P, Wright DH. *Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer* 1983; 52 (8):1410-6.
- 4) Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, Rieux C, Salles G, Dumontet C, et al. *Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and non-gastrointestinal lymphoma behavior: Analysis of 108 patients. J Clin Oncol* 1997;15 (4):1624-30.
- 5) Zinzani PL, Magagnoli M, Galienu P, Martelli M, Poletti V, Zaja F, et al. *Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Analysis of 75 patients. J Clin Oncol* 1999;17 (4):1254.
- 6) Harris NL. *Lymphoid proliferations of the salivary glands. Am J Clin Pathol* 1999;111 (1 Suppl 1):S94-103.
- 7) Kim KH, Kim DW, Lee BD, Chang HS. *A case of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma involving the parotid gland. J Clinical Otolaryngol* 2006;17:150-3.
- 8) Wenzel C, Fiebigger W, Dieckmann K, Formanek M, Chott A, Raderer M. *Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the head and neck area: High rate of disease recurrence following local therapy. Cancer* 2003;97 (9):2236-41.
- 9) Perry C, Herishanu Y, Metzger U, Bairey O, Ruchlemer R, Trejo L, et al. *Diagnostic accuracy of PET/CT in patients with extranodal marginal zone MALT lymphoma. Eur J Haematol* 2007;79 (3):205-9.
- 10) Suchy BH, Wolf SR. *Bilateral mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the parotid gland. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126 (2):224-6.
- 11) Graziadei G, Pruneri G, Carboni N, Luminari S, Targia ML, Neri A, et al. *Low-grade MALT lymphoma involving multiple mucosal sites and bone marrow. Ann Hematol* 1998;76 (2):81-3.
- 12) Raderer M, Wohrer S, Streubel B, Troch M, Turetschek K, Jager U, et al. *Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: A single-center experience. J Clin Oncol* 2006;24 (19): 3136-41.
- 13) Dogan A, Du M, Koulis A, Briskin MJ, Isaacson PG. *Expression of lymphocyte homing receptors and vascular addressins in low-grade gastric B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. Am J Pathol* 1997;151 (5):1361-9.
- 14) Drillenburg P, van der Voort R, Koopman G, Dragosics B, van Krieken JH, Kluijn P, et al. *Preferential expression of the mucosal homing receptor integrin alpha 4 beta 7 in gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. Am J Pathol* 1997;150 (3):919-27.
- 15) Dunn P, Kuo TT, Shih LY, Lin TL, Wang PN, Kuo MC, et al. *Primary salivary gland lymphoma: A clinicopathologic study of 23 cases in Taiwan. Acta Haematol* 2004;112 (4):203-8.