

이하선에 발생한 비호지킨스 림프종 1예

중앙대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
황준연 · 김희중 · 문석균 · 이세영

= Abstract =

A Case of Non Hodgkin's Lymphoma of Parotid Gland

Jun Yeon Hwang, M.D., Heui Jong Kim, M.D.,
Seog Kyun Mun, M.D., Sei Young Lee, M.D.

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

About 20% of non-Hodgkin's lymphoma occur in the extra-nodal region in the head and neck area and more than half of extra-nodal lymphoma in the head and neck area involves the Waldeyer's ring. Malignant lymphoma arising in the parotid glands are relatively rare, although 90% of all salivary gland lymphomas, appear in parotid gland and are classified as extranodal non Hodgkin's lymphoma. We experienced one rare case of non-Hodgkin's lymphoma in the right parotid gland, with a painless swelling of the cheek region as the chief complaint. We treated with CHOP (cyclophosphamide, 750mg/m² i.v. day1 ; doxorubicin, 50mg/m² i.v. day 1 ; vincristine, 1.4mg/m² i.v. day 1; prednisone, 50mg/m² orally days 1 to 5. repeat every 21 days) and Rituximab combination therapy. We aimed to report here one case of non-Hodgkin's lymphoma in the right parotid gland with review of literature.

KEY WORDS : Lymphoma · Non-Hodgkin's disease · Parotid gland.

서 론

이하선 내 림프조직은 단순한 림프양 조직 형태부터 완전한 구조물을 형성하는 림프절 형태 등의 다양한 형상으로 존재한다. 또한, 이하선은 타액선 중 유일하게 타액선 내 림프조직을 구성하는 조직이기도 하다. 림프종은 림프절과 림프조직에서 발생하는 악성종양으로, 호지킨스 림프종(Hodgkin's lymphoma)과 비호지킨스 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)으로 분류된다. 대부분의 림프종은 림프절내에 발생하지만, 비호지킨 림프종의 약 25~30%와 호지킨스 림프종의 약 1%는 림프절외(extranodal)의 림프조직에서도 발생할 수 있다¹⁾. 두경부 영역에서는 Waldeyer's ring에서 주로 호발하지만, 이하선에 발생하는 경우

는 0.6~5% 정도로 매우 드물다²⁾. 림프종은 타액선내의 림프절이나 타액선 실질 내에 존재하는 림프양 조직에서 발생하는 데 전신적으로 발생한 림프종의 일부분으로 발생하기도 하지만, 일차적으로 타액선에서 발생하기도 한다. 이에 저자들은 최근에 60세의 여자환자에서 우측 이하선에 일차적으로 발생한 비호지킨스 림프종 1예를 치험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

60세 여자 환자로 내원 1달전 갑자기 발생한 우측 이하선의 종물을 주소로 본원 이비인후과에 내원하였다. 과거력 및 가족력상 특이 사항은 없었다. 이학적 검사상 종물은 2.0×1.5cm 크기로, 무통성이고 부드럽고 주위조직에 약간 유착된 양상이었다. 경부에서 비정상적인 림프절은 촉진되지 않았으며, 안면신경의 운동 상태는 정상이었다. 전신 소견에서도 체중감소, 발열 및 야간발한과 같은 B-symptom은 없었다. 경부 전산화 단층 촬영상 우측 이하선의 천엽에

교신저자 : 이세영 156-755 서울 동작구 흑석동 224-1
중앙대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (02) 6299-1765 · 전송 : (02) 792-6642
E-mail : syleemd@cau.ac.kr

서 약 1.8×1.3cm 크기의 경계가 명확한 타원형의 종괴가 관찰되었다(Fig.1). 세침 흡인 세포검사상 다수의 염색 세포만 관찰되었고, 경부 전산화 단층 촬영 소견에서 다형성 선종 또는 Warthin's tumor 가능성이 높아서 이하선 천엽 적출술을 시행하였다. 수술 소견상 종물은 이주 연골과 이하선 천엽 사이에 존재하면서 이하선 실질 속으로 함입되어 있었다(Fig. 2). 절제된 종물은 약 1.3×1.3cm 크기였고, 주변 조직과 경계가 명확하며 괴사나 출혈은 없었다. 최종 조직병리검사 결과에서 diffuse large cell type의 림프구들이 관찰되며(Fig. 3), 면역조직화학 검사에서 CD20 양성 소견 관찰되어 B세포 기원의 비호지킨스 림프종으로 진단되었다(Fig. 4). 환자는 흉부와 복부를 포함한 전산화 단층촬영과 골수검사를 시행하였으며, 림프종의 다른 장기, 림프절의 침범은 발견되지 않았다. 병기는 림프절외 침범과 전신 증상이 동반되지 않아 stage IEA 진단되었고 3주간격으로 cyclophosphamide, 750mg/m² i.v. day 1 ;

doxorubicin, 50mg/m² i.v. day 1 ; vincristine, 1.4mg/m² i.v. day 1 ; prednisone, 50mg/m² orally days 1 to 5. Repeat every 21days과 첫 번째 항암치료 후 3주간격으로 3차례 CHOP과 Rituximab를 이용한 항암치료 후에 퇴원하여 18개월까지 재발 소견없이 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

비호지킨스 림프종은 매우 드문 질환으로 10만 명당 16명의 빈도를 보인다³⁾. 호지킨스 림프종은 10대와 40대에서 발생빈도가 최고점에 달하나, 비호지킨스 림프종은 나이가 증가하면서 빈도가 증가한다¹⁾. 발생 평균연령은 각각 호지킨스 림프종과 비호지킨스 림프종에서 32세와 52세이다. 비호지킨스 림프종은 호지킨스 림프종에 비해서 림프절 외에서 발생빈도가 높고, 비연속적인 림프절 전과양상을 나타내며, 진단 시 전신 전이를 보이는 경우가 많으며, 완치율도 떨어진다고 알려져 있다¹⁾. 타액선 기원의 악성 림프종은 흔하지 않다²⁾. Freeman 등에 의하면 림프절외 림프종 1467예에서 69예(4.7%)만이 타액선 기원의 악성

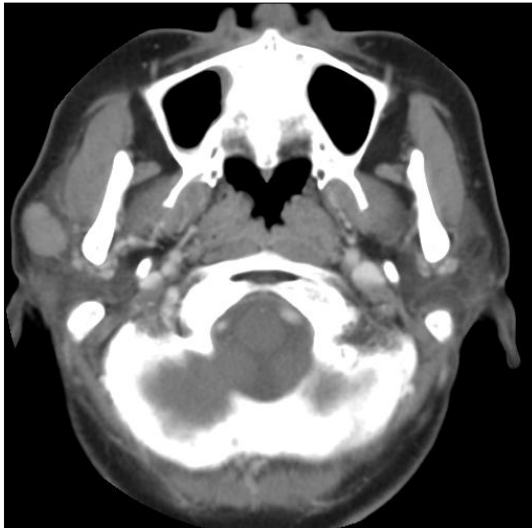


Fig. 1. Preoperative enhanced neck CT scan axial view. It shows well-defined margin ovoid mass with homogeneous attenuation.

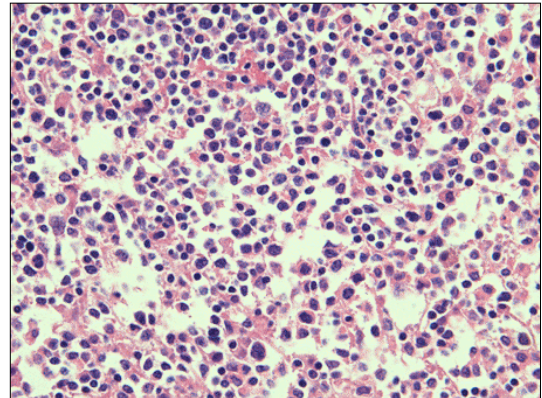


Fig. 3. Microscopic pathologic findings. Microscopic finding shows that tumor is composed of large atypical round lymphoid cells(H&E, ×400).

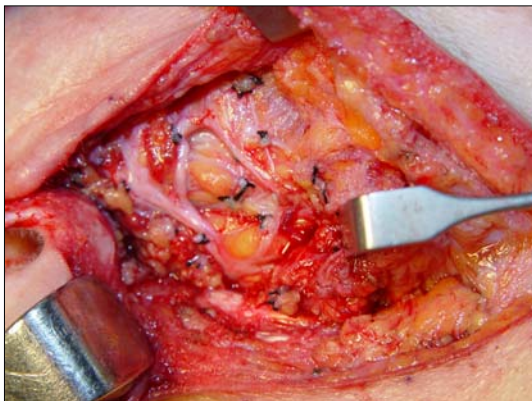


Fig. 2. Postoperative surgical finding. It shows a mass located superficial lobe of parotid gland.

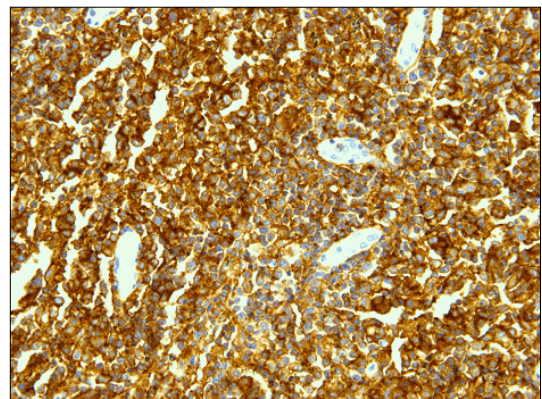


Fig. 4. Microscopic immunohistochemical staining(CD20). It shows diffuse, strong CD20 positive reaction(B cell) (Immunostain, ×400).

림프종이라고 보고하였다⁶⁾. 타액선에서 발생하는 악성 림프종 중 이하선에서 발생하는 경우가 약 91%로 가장 흔한 부위로 알려져 있는데⁴⁾, 이는 이하선 내에는 악하선이나 설하선에서는 존재하지 않는 림프절이 존재하기 때문이라고 생각된다.

림프종 발생의 위험요인으로는 면역결핍증(선천성 또는 후천성), 방사선 피폭, 면역억제와 자가면역 질환인 Sjogren 증후군, 류마티성 관절염, 하시모토 갑상선염 등이 알려져 있다⁷⁾.

임상증상으로는 전신의 권태감, 피로, 쇠약감, 식욕부진, 발열, 소양감, 통증, 야간 발한, 체중감소, 알코올 섭취 후 침범된 림프절 부위의 통증 등이 발생할 수 있으며, 이 중 야간 발한, 6개월 동안의 10%이상 설명할 수 없는 체중감소, 38도 이상의 설명할 수 없는 발열의 세가지 증상을 별도로 B증상으로 따로 구분한다. B 증상은 두경부 림프절 외 림프종의 경우 4%로 비교적 드물고, 비호지킨스 림프종은 호지킨스 림프종보다 적어 20%미만이다⁸⁾. 이하선에서 발생한 악성 림프종의 형상은 편측성의 서서히 자라는 무통성 종괴로 약 0.5~8.0cm 크기까지 다양하다⁹⁾.

진단은 종양의 일부만 절제하여 생검을 하는 절개생검을 시행하는 경우도 있지만 이런 절개생검으로 인해 시료의 모양을 변하게 하여 정확한 진단이 어려운 경우가 많고 특히 악성종양이 의심되는 작은 원발병소인 경우 절개생검으로 인해 원발부위 모양이 변할 수 있는 점으로 보아 절제생검을 시행하는데, 이하선의 경우 천엽절제술을 보통 필요로 한다. 이하선에 발생한 림프종의 경우 대부분 무통성의 종괴로 내원하기 때문에 세침흡인 세포검사가 우선 시행될 수 있지만 조직 표본의 양이 적고 표층에서 시행되는 경우가 많아서 악성 세포를 놓치기 쉽고 타액선종의 다수에서 풍부한 림프 성분을 갖기 때문에 조직 표본의 양이 적을 경우 혼란을 줄 수 있으며, 절제 생검의 경우 조직의 양이 충분하여 면역조직화학 검사를 통해 세포학적 분석으로 미분화 암종을 감별할 수 있기 때문이다¹⁰⁾. 본 증례에서도 세침흡인 세포검사를 시행하였지만, 조직 표본의 양이 적어서인지 단순한 염증 소견이 확인되었고, 이하선 천엽절제술을 시행한 뒤 조직 검사에서 진단을 할 수 있었다. 경부 전산화 단층 촬영 소견에서 종양표면의 위쪽으로 인해 높은 재발율을 나타내는 다형성 선종이 의심되어서 단지 종양만을 적출(enucleation)을 시행하지 않고 이하선 천엽절제술을 시행하였다. 수술 중 동결절편 검사를 시행하여 흡인 세포검사에서 불확실한 세포진단에 대한 확진과 절제 범위를 결정할 있었지만, 동결절편검사 결과가 수술 후 치료에 있어서 영향을 미치지 못한다고 판단하여 시행하지 않았다. 단순히 면역조직화학적 검사가 진단에 매우 중요한데 B세포 표지자인 monotypic immunoglobulin light

chain, pan-B cell antigens(CD20,CD79a), bcl-2가 양성이며 IgD, CD5, CD10, CD23은 음성으로 나타난다. 호지킨스 림프종의 경우 Working Formulation 분류에 의하면 혼합세포충실성(mixed cellularity)형태가 가장 많은 반면, 비호지킨스 림프종은 B세포 기원인 중간 악성도의 diffuse large cell type이 가장 많다. Castella 등에 의하면 123명의 비호지킨스 림프종 중 diffuse large B cell 형태가 가장 많았다고 보고하였으며¹¹⁾, Barnes 등에 의하면 Follicular, small cleaves 형태의 저 악성도의 형태가 많은 것으로 보고하였다¹⁰⁾. 본 증례에서는 diffuse large cell type의 림프구들이 관찰되었으며, 면역조직화학 검사에서 양성 소견이 관찰되어 비호지킨스 림프종으로 진단되었다. 진단이 된 후에는 혈액종양내과의 협진하에 병기와 적절한 치료에 대해 상의를 해야 한다. 병기결정시에는 흉복부 전산화 단층 촬영으로 림프절과 장기 등의 침범유무를 관찰하고 gallium-67 동위원소검사로 치료후 예후를 보며 CBC with ESR, LFT로 골수의 침범여부를 간접적으로 본다. β -2 microglobulin, LDH는 질병활성도의 유용한 표지자가 되며 수치가 상승한 경우 좋지 못한 예후를 나타낸다. 병기는 Ann Arbor병기를 따르며 국내 보고에 의하면 비호지킨스 림프종의 경우 61.8%가 제1, 2기로 비교적 초기에 발견되는 경우가 많았다¹²⁾.

치료는 병기, 조직학적 분류 및 악성도를 고려하여 방사선치료, 항암화학요법 및 방사선치료와 항암화학요법의 병합요법을 시행한다. 두경부의 국한된 저도의 비호지킨림프종(병기 1기, 2기)은 주로 광역방사선치료를 시행하고 병기 3기, 4기의 고도 림프종은 CVP 병합화학요법(cyclophosphamide, 400mg/m² orally days 1 to 5 ; vincristine, 1.4mg/m² i.v. day 1 ; prednisone, 100mg/m² orally days 1 to 5. repeat every 21 days) 또는 Chlorambucil 단일 화학요법이다. 항암치료 후 추가적인 방사선 치료에 대해 Kenneth 등의 보고에 의하면 중등도 병기 1기, 2기의 이하선 악성 림프종에 대해 방사선 치료법의 효과가 국소 재발의 위험성을 줄여 줌으로써 좋은 예후를 가져온다고 하였다¹³⁾. 대부분의 환자가 결국은 재발하게 되어 10년째 무병상태로 있는 환자는 20%에서 30% 정도가 되며 50%에서 60%는 유병생존상태로 있게 된다. 중등도 병기 1기, 2기 림프종은 병합요법을 하며 표준 화학요법은 CHOP(cyclophosphamide, 750mg/m² i.v. day 1 ; doxorubicin, 50 mg/m² i.v. day 1 ; vincristine, 1.4mg/m² i.v. day 1 ; prednisone, 50mg/m² orally days 1 to 5. repeat every 21 days)이다. 중등도 3기, 4기 림프종은 화학요법이 주치료이며, 표준치료는 M-BACOD(methotrexate(with leucovorin), 200mg/m² iv days 8 and 15 ; bleomycine, 4mg/m² iv day 1 ; doxorubicin, 45mg/m² iv day 1 ; cyclophos-

phamide, 600mg/m² iv day 1, vincristine, 1mg/m² iv day 1, dexamethasone, 6mg/m² orally days 1 to 5. repeat every 21 days), MACOP-B(methotrexate(with leucovorin), 400mg/m² iv weeks 2,6,10 ; doxorubicin, 50mg/m² iv weeks 1,3,5,7,9,11 ; cyclophosphamide, 350mg/m² iv weeks 1,3,5,7,9,11 ; vincristine, 1.4mg/m² iv weeks 2,4,6,8,10,12 ; bleomycin, 10U/m² iv weeks 4,8,12 ; prednisone, 75mg orally, daily for 12 weeks, taper), 그리고 CHOP화학요법이 있다. 이런 다양한 항암요법에서 각각의 항암제의 성분과 치료 효과에 대한 보고는 명백히 보고된 바는 없다. 고도 림프종은 병기와 관계없이 중추신경계 예방요법을 포함한 병합화학요법이 요구된다. 가장 효과적인 치료는 고용량의 CHOP과 고용량의 Methotrexate, 그리고 척수강내 Methotrexate주입요법이 있다¹⁾. Rituximab 는 B 세포에서 발현되는 CD20 항원에 대한 항체로 최근 항암치료에 있어 주목받고 있는 항암치료제이다. 이는 보체 의존성 세포독성(complement dependent cytotoxicity)와 항체 의존성 세포독성(antibody dependent cell mediated cytotoxicity)를 활성화하여 CD20에 양성을 보이는 세포를 파괴시키는 역할을 한다¹⁴⁾. 국내외 보고에 의하면 비호지킨 림프종에서 항암화학요법시 5년생존률은 40~65%, 완전관해율은 50~80%이다¹⁵⁾¹⁶⁾.

결 론

이하선에서 발생한 비호지킨스 림프종은 이하선 종양 중에서 매우 드문 질환으로, 저자들은 최근 1예를 치험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 림프종 · 호지킨스 림프종 · 이하선.

References

- 1) Hanna E, Wanamaker J, Adelstein D, Tubbs R, Lavertu P: *Extranodal lymphomas of the head and neck. A 20-year experience.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;123:1318-1323
- 2) Barnes L, Myers EN, Prokopakis EP: *Primary malignant lymphoma of the parotid gland.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;124:573-577
- 3) Stupp R, Vokes EE: *Diagnosis and treatment of lymphomas.* In: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, editors. *Comprehensive management of head and neck tumors. 2nd ed.* Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1999:1919-1930
- 4) Hyman GA, Wolff M: *Malignant lymphomas of the salivary gland.* Am J Clin Pathol. 1976;65:421-468
- 5) Nussbaum M, Cho HT, Som ML: *Parotid space tumors of non-salivary origin.* Ann Surg. 1976;183:10-12
- 6) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ: *Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas.* Cancer. 1972;29:252-260
- 7) De Cesare A, Bononi M, Atella F, Angelini M, Lauretti C: *Primary non-Hodgkin' lymphoma of the parotid gland.* Panminerva Med. 1997;39:228-232
- 8) Yuen A, Jacobs C: *Lymphomas of the head and neck.* Semin Oncol. 1999;26:338-345
- 9) Liang R, Loke SL: *Non Hodgkin's lymphomas involving the parotid gland.* Clin Oncol. 1991;3:81-83
- 10) Leon Barnes, Eugene N: *Primary Malignant Lymphoma of the Parotid Gland.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;124:573-577
- 11) Antonio Castella, Sandhya Joshi, Tove Raaschon: *Pattern of Malignant Lymphoma in the United Arab Emirates.* Acta Oncologica. 2001;40:660-664
- 12) Tae K, Lee HS, Seo IS, et al: *Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma of Head and Neck.* Korean J Otolaryngol. 2003;46:324-330
- 13) Kenneth R Olivier, Paul D Brawn, Scott L Stafford, Stephen M Ansell, James A Martenson: *Efficacy and Treatment-related Toxicity of Radiotherapy for Early-stage Primary Non-hodgkin Lymphoma of the Parotid Gland.* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2004;60:1510-1514
- 14) Bryan T Hennessy, Emer O Hanrahan, Peter A Daly: *Non-Hodgkin lymphoma: an update.* The Lancet Oncology. 2004;6:341-353
- 15) Choi CY, Jo Yk, Lee BH, Lee YW, Lee KD, Yu TH: *Analysis of treatment in the patient with non Hodgkin's lymphoma of the head and neck.* Korean J Otolaryngol. 1997;40:1820-1523, 1318-1323
- 16) Andrew U, Richard B: *Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma of the head and neck.* Laryngoscope. 2001;111:1565-1569.