대한두경부종양학회지
제 25 권 제 2 호 2009

online©ML Comm

두경부의 점막연관 림프조직에서 발생한 림프절외 변연부 B세포 림프종의 임상 양상 및 치료 결과에 대한 고찰

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실,[1] 암연구소,[2] 서울대학교 의학연구원 감각기관연구소[3]
나윤찬[1] · 한규희[1] · 안수연[1] · 권택균[1,3] · 성명훈[1,2] · 김광현[1] · 하정훈[1,2]

= **Abstract** =

Clinical Manifestation and Treatment Results of the Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Arising in the Head and Neck Region

Yoon Chan Rah, MD[1], Kyu-Hee Han, MD[1], Soo-Youn An, MD[1], Tack-Kyun Kwon, MD[1,3], Myung-Whun Sung, MD[1,2], Kwang Hyun Kim, MD[1], J. Hun Hah, MD[1,2]

Department of Otorhinolaryngology[1] and Cancer Research Institute,[2] Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
Sensory Organ Research Institute, Medical Research Center,[3] Seoul National University, Seoul, Korea

Objectives : Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the head and neck region is relatively rare, but it has variable clinical and biological characteristics. Although there were few studies on this topic, there is still controversy regarding the best treatment. The authors retrospectively investigated the clinical courses and treatment results in 10 patients presenting with MALT-lymphoma in head and neck region except ocular adnexa. **Material and Methods** : Ten patients with a histologically verified diagnosis of the extranodal marginal zone B cell lymphoma arising in thyroid glands (3), larynx (3), oral cavity (2), oropharynx (1), salivary glands (1) were analyzed. **Results** : Four patients were allocated to stage IE and another six patients to stage IIE according to the Ann Arbor staging system. Treatment consisted of local therapy (surgical resection and/or radiotherapy) in four patients and systemic chemotherapy with/without local therapy in six patients. Complete remission and partial remission were achieved in seven patients (70%) and two patients (20%), respectively. No recurrence or mortality was observed with a mean follow-up of 40.5 months. **Conclusion** : Patients with MALT-lymphomas of the head and neck region were potentially treated by local modality in localized disease state. However systemic chemotherapy was also effective even in localized disease state and was well tolerated by patients. And strict staging and close long-term monitoring were recommended considering its indolent progression.

KEY WORDS : MALT lymphoma · Extranodal marginal zone B-cell lymphoma · Head and neck neoplasm.

서 론

전체 림프종의 약 70%가 질병 진행 과정 중 두경부영역을 침범하며,[1)] 그 중 약 10%의 림프종은 두경부의 림프절외 조직(extranodal lymphoid region)을 침범한다.[2)] 이러한 림프절외 조직에서 발생하는 비호지킨림프종 중 특징적인 경과를 보이는 질환으로 점막연관 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)에서 발생하는 변연부 B세포 림프종(marginal zone B cell lymphoma)이 있다. 이는 저등급 B세포 림프종(low grade lymphoma of B cell type)의 일종으로 60~70% 정도에서 위장관에 발생하고, 위장관 이

교신저자 : 하정훈, 110-744 서울 종로구 대학로 101
서울대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (02) 2072-2447 · 전송 : (02) 745-2387
E-mail : jhunhah@snu.ac.kr

외의 부위에서 발생하는 경우 다양한 부위를 침범할 수 있지만 두경부영역에서 발생하는 경우가 많다.[3-5]

일반적으로 점막연관 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)에서 발생하는 림프종(MALT 림프종)의 경우 원발부위에서 국소적으로 서서히 진행하는 특징이 있다고 알려져 있어[6] 국소적 치료방법이 주로 적용되어 왔다. 하지만 최근의 연구 결과에 따르면 위장관 이외에서 발생하는 MALT 림프종의 경우에는 약 50% 정도에서 진단 당시부터 여러 기관을 침범하고 있다는 보고가 있어[7] 국소적인 질병에 대한 성공적인 치료 후에도 이와 같은 다양한 침범 부위에서의 재발 가능성에 대해 논란이 있는 것이 현실이다.

두경부영역에서 발생하는 림프절외 변연부 B세포 림프종은 주로 침샘, 안구 및 안구 부속기, 갑상선 등을 침범하는 것으로 알려져 있으며[5] 안구 및 안구 부속기를 침범하는 경우 다른 두경부영역의 림프절외 변연부 B세포 림프종에 비해 치료 및 경과에 있어 비교적 독특한 특성을 보이는 것으로 보고되고 있다.[8,9]

이처럼 두경부에 발생한 림프절외 변연부 B 세포 림프종은 그 임상 양상 및 경과가 다양하여 진단 및 치료법이 아직 정립되지 못한 것이 현실이다. 이에 본 연구에서는 지난 10년간 본원에서 안구 및 안구 부속기를 제외한 두경부영역에 발생하는 림프절외 변연부 B세포 림프종으로 진단 받고 치료받은 환자들에 대한 분석을 통해 상기 질환의 임상적 특징 및 치료 경과에 대해 고찰하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 지난 1998년부터 2008년까지 본원에서 병리검사 데이터베이스를 통해 두경부영역의 림프절외 변연부 B세포 림프종으로 진단받은 환자 가운데, 안구 및 안구 부속기 기원인 경우를 제외한 10명의 환자를 대상으로 환자들의 의무기록에 대한 후향적 검토를 통해 시행하였다.

환자들의 증상과 이환 기간 및 동반 질환에 대하여 문진하였고 신체 검진을 통해 침범 부위 및 진행 정도에 대해서 조사하였다. 영상 검사 및 병리 검사에 대해서 분석하였으며 병리검사의 경우 Hematoxylin and eosin염색을 통한 특징적인 소견 이외에 진단을 위해 사용된 면역화학조직검사 결과에 대해서도 함께 분석하였다. 상기 검사 결과를 바탕으로 Ann Arbor system에 따라 병기를 분류하였다. 초기 치료 후의 치료 결과에 대해서 분석하였고 이후 정기적인 경과 관찰 과정 중의 재발 여부와 마지막 진료 시 환자의 상태에 대해서 조사하였다.

결 과

1. 대상의 특성

총 10명의 환자 중 남자와 여자 환자는 각각 5명이었으며 평균 연령은 49.0세(29~62세)였다. 환자들의 이환 기관은 평균적으로 10.9개월이었다. 환자의 대부분은 경부 종괴(4명)을 주소로 내원하였으며 구강 내 종괴(3명), 음성 변화(2명), 연하통(1명) 등의 증상을 호소하였다. 침범 부위에 따라 분류하면 3명의 환자에서 갑상선을, 3명의 환자에서 후두를, 2명의 환자에서 구강점막을, 1명의 환자에서 침샘을, 1명의 환자에서 편도를 침범하였다. 침샘을 침범한 1예에서는 만성적으로 Mikulicz's disease를 앓았던 환자에서 발병하였으며, 갑상선을 침범한 1예에서는 만성적으로 하시모토 갑상선염을 앓았던 환자에서 발병하였다. 면역조직화학병리검사 결과에서 B세포 표지자인 CD20은 검사가 시행된 8명 모두에서 양성 소견을 얻을 수 있었고 cytokeratin염색에서 종양세포가 상피 점막에 침윤하는 임파상피성 병변을 확인할 수 있었다. Ki-67염색에서는 대부분 5% 미만에서 양성 소견을 보여 서서히 진행하는 질환임을 확인할 수 있었다. Ann Arbor 병기 분류 결과 4명의 환자에서 I_E병기, 6명의 환자에서 II_E 병기로 분류되었다.

2. 치료 방법 및 결과

치료방법에 대해서는 I_E 병기 환자의 경우 1명의 환자에서 후두미세수술이 단독으로 시행되었으며 2명의 환자의 경우 후두미세수술 후 방사선 치료가 시행되었다. 또한 1명의 환자에서는 항암화학요법이 단독으로 시행되었다. 이 환자들은 모두 초치료 후 완전관해를 얻을 수 있었고 이후 무병상태로 경과 관찰 중이다. II_E 병기 환자의 경우 총 6명의 환자 중 1명의 환자에서는 방사선 치료가, 3명의 환자에서는 항암화학요법이 단독으로 시행되었다. 1명의 환자에서는 갑상선 전절제술 시행 후 항암화학요법이 시행되었으며 1명의 환자에서는 이하선절제술 후 항암화학요법이 시행되었다. 방사선 치료가 단독으로 사용된 환자는 초치료 후 부분관해를 얻을 수 있었고 현재 유병상태로 경과 관찰 중이다. 항암화학요법이 시행된 3명의 환자 중 1명의 환자에서는 초치료 후 완전관해를 얻었고 무병상태로 경과 관찰 중이다. 1명의 환자에서는 초치료 후 부분관해를 얻을 수 있었고 이후 유병상태로 경과 관찰 중이며, 1명의 환자에서는 초치료 후에도 질병은 진행하였으나 환자는 유병상태로 생존 중이다. 갑상선 전절제술 시행 후 항암화학요법이 시행된 환자와 이하선 절제술 후 항암화학요법이 시행된 환자에서는 초치료 후 완전관해를 얻을 수 있었고 현재 무병상태로 경과 관찰 중이다. 평균 경과 관찰 기간은 40.5개월이다(Table 1).

고 찰

MALT 림프종은 매우 서서히 진행하는 경과를 보이며 염증 혹은 자가면역질환 등의 만성적인 자극에 의해 림프조직

Table 1. Outcomes according to the stage and the applied methods of treatment

Stage	Site	Treatment		Last status	Comments*	F/U†
I_E	Larynx	Surgery	CR	NED	LMS	134
	Thyroid	Chemo	CR	NED	R-CHOP	14
	Larynx	Surgery+RT	CR	NED	LMS Laser	70
	Larynx	Surgery+RT	CR	NED	LMS laser	26
II_E	Oral cavity (upper lip)	RT	PR	AWD		46
	Thyroid	Chemo	CR	NED	R-CHOP, Hashimoto's thyroiditis	12
	Oropharynx (tonsil)	Chemo	PR	AWD	CVP	10
	Oral cavity (lower lip)	Chemo	PD	AWD	CHOP-CVP-IMEP-CEOP	39
	Thyroid	Surgery+Chemo	CR	NED	TT+CVP	30
	Parotid	Surgery+Chemo	CR	NED	Parotidectomy, CHOP, Mikulicz's disease	46

*: Include type of surgery, regimens for chemotherapy, associated disease, †: Follow up duration (months). CR: complete response, PR: partial respopnse, PD: progressive disease, NED: no evidence of disease, AWD: alive with disease, LMS: Laryngomicrosurgery, CHOP: cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone, R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone, CVP: cyclophosphamide, vincristine, prednisone, IMEP: ifosfamide, methotrexate, etoposide, prednisone, CEOP: Cyclophosphamide, Vincristine, Epirubicin, Prednisone, TT: Total thyroidectomy

이 활성화된 부위에서 자주 발생한다.[10] 본 증례에서도 Mikulicz's disease 혹은 하시모토 갑상선염 등의 만성적인 염증성 질환을 가지고 있었던 환자에서 발생하여 쇼그렌 증후군 혹은 하시모토 갑상선염에서 호발함을 보고한 기존의 연구에 상응하는 양상을 관찰할 수 있었다.[11,12] 이처럼 만성적인 자극에 의해 림프조직이 활성화된 부위에서 발생하는 경우에는 해당 염증성 질환에 대한 치료만으로도 림프종이 치료되는 경우에 대한 보고가 있었다. 위장관에서 발생하는 MALT 림프종의 경우 *Helicobacter pylori*에 대한 제균치료만으로도 완치가 보고되고 있으며,[13,14] 두경부영역에서도 안구 부속기의 림프절외 변연부 B세포 림프종의 경우 *Chlamydia psittasi*에 대한 제균치료를 통해 치료 반응을 얻었다는 보고가 있었다.[15] 이러한 사실은 만성적 염증과 동반된 림프절외 변연부 B 세포 림프종의 발생 기전에 대한 연구와 새로운 치료법의 개발에 대한 가능성을 제시해 주고 있다.

전술한 바와 같이 림프절외 변연부 B 세포 림프종의 경우 비교적 서서히 국소적으로 진행하는 특징으로 인해 현재까지는 방사선 치료 혹은 수술적 치료가 이루어졌지만 최근 보고에 따르면 대략 3명 중 1명의 환자에서 진단 당시부터 전신 질환으로 발현하였다는 보고가 있고[6] 47개월 간 장기 추적 관찰을 할 경우 약 30% 정도의 재발률을 보인다는 보고가 있어[5] 치료법과 추적관찰 기간 및 방법에 대한 새로운 정립이 요구되고 있다. 또한 Song 등[8]은 안구 부속기에 발생한 림프절외 변연부 B세포 림프종에 대한 치료에서 기존의 방사선 치료에 의한 안구 합병증을 피하기 위해 cyclophosphamide, vincristine, prednisone (CVP)을 기반으로 하는 전신 항암화학요법을 사용하였을 때에 기존의 국소치료법에 비해 우수한 성적을 얻을 수 있었는데 이는 진행된 질환뿐만 아니라 국소적으로 진행된 림프절외 변연부 B세포 림프종의 치료에 있어서 초기 치료로서 항암화학요법의 적용 가능성을 제시해주었다고 할 수 있다. 본 연구에서는 I_E 병기에서는 총 4예 중 수술 혹은 방사선 치료가 3예에서, 항암화학요법이 1예에서 시행되었으며 모든 환자에서 완전관해를 얻을 수 있었다. 반면 II_E 병기의 경우 3예에서 항암화학요법이, 2예에서 수술적 치료 후 항암화학요법이, 1예에서 방사선 치료가 시행되었다. 이중 3예에서 완전관해를 얻을 수 있어 국소적으로 진행한 II_E 병기에서도 항암화학요법이 높은 비율로 사용되었으며 결과적으로는 국소요법과 큰 차이 없이 비슷한 치료 결과를 얻는 것으로 확인되었다.

본 연구에서 초치료에서 완전관해가 되지 않았던 3명의 환자는 질병이 남아있음에도 불구하고 서서히 진행하여 평균적으로 28.7개월 간 유병상태로 경과 관찰 중이다. 이처럼 림프절외 변연부 B세포 림프종은 저악성도를 보이는 림프종으로서 초치료에서 완전관해를 얻지 못한 경우에도 느린 속도로 질병이 진행하여 장기적인 경과 관찰이 필요함을 알 수 있었다.

결 론

두경부에 발생하는 림프절외 변연부 B세포 림프종은 서서히 진행하는 림프종으로서 국소적으로 진행된 질환으로 나타나는 경우에는 수술이나 방사선 치료만으로 완치가 가능하다. 하지만 근본적으로 전신 질환임을 고려할 때에 항암화학요법 또한 초기 치료방법으로 고려될 수 있다. 진단 시 질병의 범위에 대한 충분한 병기설정이 필수적이며 질병의 진행이 느린 경우가 많아 장기적인 추적 관찰이 필수적이다.

중심 단어 : 점막 연관성 림프조직 림프종 · 두경부 종양 · 치료.

References

1) Fierstein JT, Thawley SE. *Lymphoma of the head and neck. La-*

ryngoscope. 1978;88:583-593.

2) Jacobs C, Weiss L, Hoppe RT. *The management of extranodal head and neck lymphomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1986;112:654-658.*

3) Wenzel C, Fiebiger 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: 2236-2241.*

4) Bhattacharyya N, Frankenthaler RA, Gomolin HI, Kadin ME, Lauretano AM. *Clinical and pathologic characterization of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the head and neck. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998;107:801-806.*

5) Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni 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;17:1254-1258.*

6) Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, Rieux C, Salles G, Dumontet C, et al. *Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoa behavior: Analysis of 108 patients. J Clin Oncol. 1997;15:1624-1630.*

7) Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, Osterreicher C, Valencak J, Penz M, et al. *Importance of extenive staging in patients with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma. Br J Cancer. 2000;83:454-457.*

8) Song BK, Kim SY, Lee KW, Yun T, Na II, Shin H, et al. *Efficacy of chemotherapy as a first-line treatment in ocular adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma. Annals of oncology. 2008; 19:242-246.*

9) Suh CW, Huh JR, Roh JL. *Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid dissue arising in the extracranial head and neck region: A high rate of dissemination and disease recurrence. Oral Oncology. 2008;44:949-955.*

10) Isaacson PG. *Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Semin Hematol. 1999;36:139-147.*

11) Pariente D, Anaya JM, Combe B, Jorgensen C, Emberger JM, Rossi JF, et al. *Non-Hodgkin's lymphoma associated with primary Sjogren's syndrome. Eur J Med. 1992;1:337-342.*

12) Wozniak R, Beckwith L, Ratech H, Surks MI. *Maltoma of the thyroid in a man with Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:1206-1209.*

13) Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al. *Regression of primary gastric lymphoma of mucosaassociated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. MALT Lymphoma Study Group. Lancet. 1995;345:1591-1594.*

14) Roggero E, Zucca E, Pinotti G, Pascarella A, Capella C, Savio A, et al. *Eradication of Helicobacter pylori infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Ann Intern Med. 1995;122:767-769.*

15) Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, Resti AG, Politi LS, Cortelazzo S, et al. *Bacteria-eradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: A multicenter prospective trial. J Natl Cancer Inst. 2006;98:1375-1382.*