

갑상선 MALT 림프종으로부터 전환된 미만성 거대 B세포 림프종 1예

조영록¹ · 조윤진¹ · 표주연² · 이해란¹

가톨릭관동대학교 의과대학 국제성모병원 이비인후-두경부외과학교실¹, 병리과교실²

A Case of Diffuse Large B-cell Lymphoma transformed from Primary Thyroid MALT Lymphoma

Young Rok Jo, MD¹, Youn Jin Cho, MD¹, Ju Yeon Pyo, MD, PhD², Hye Ran Lee, MD, MS¹

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery¹, Department of Pathology²,
International St. Mary's Hospital, Catholic Kwandong University College of Medicine, Incheon, Korea

= Abstract =

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is main subtype of primary thyroid lymphoma and can be histologically transformed from a low-grade B-cell lymphoma. The characteristics and treatment guidelines of these particular DLBCL have not been fully established. The mainstay of treatment of primary thyroid DLBCL is multimodality treatment with chemotherapy and radiotherapy. Meanwhile, surgery can be considered only for diagnosis or alleviation of airway compressive symptoms.

A 57-year-old female visited our outpatient clinic for recently enlarged long-held anterior neck mass. A thyroid mass compressing the airway and esophagus was identified on imaging, which was diagnosed as MALT lymphoma by excisional biopsy. After staging, the patient underwent total thyroidectomy with regional lymph node dissection for treatment of stage IIE MALT lymphoma and relieving airway compromise symptoms. The final diagnosis was DLBCL transformed from MALT Lymphoma, and chemotherapy was additionally performed. We report this rare experience with a review of literature.

Key Words : Primary thyroid lymphoma · MALT lymphoma · Diffuse large B-cell lymphoma · Histologic transformation

서론

MALT 림프종(Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma)은 최신 WHO 분류에 따라 림프절외 변연부 B세포 림프종(Extranodal marginal zone lymphoma)에 속하며, 종양을 구성하는 B세포들이 형태학적 이질성을 띠며 침윤

하는 것을 특징으로 한다.^{1,2)} 질환의 대부분이 위장관에서 발생하며 갑상선에서 원발성으로 발병하는 경우는 현저히 드물고, 전체 갑상선 악성 종양 중 2-8%의 유병률로 발생하는 원발성 갑상선 비호지킨 림프종(Non-Hodgkin's lymphoma)의 10-23%를 차지한다.²⁾ MALT 림프종은 기저 자가면역 질환에 의한 림프조직의 만성적인 자극으로 발생이 촉진되는 것으로 알려져 있으며, 갑상선에서는 다른 B세포 기원의 림프종들과 마찬가지로 하시모토 갑상선염(Hashimoto thyroiditis)과의 연관성이 규명되어 있다.³⁾

원발성 갑상선 MALT 림프종은 타 장기에서 발생하는 경우와 마찬가지로 느리게 진행되는 임상 경과를 보이며, 천천히 커지는 무통성 종물의 양상이 가장 흔하고 경부압박이나 전신증상의 동반은 드물다.^{2,4)} 낮은 유병률로 인해 명확한 치료 방침이 정립되지 않았으나, 국소적으로

Received: April 13, 2023

Revised: May 13, 2023

Accepted: May 15, 2023

+Corresponding author: Hye Ran Lee, MD, MS

Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery,
International St. Mary's Hospital, Catholic Kwandong
University College of Medicine, 25 Simgok-ro 100gil, Seo-gu,
Incheon 22711, Korea

Tel: +82-32-290-3051, Fax: +82-32-290-3879

E-mail: ln012673@gmail.com

발병한 경우 수술 또는 방사선 치료가 우선적으로 권고되고 있다.^{2,5)} MALT 림프종의 3-12%에서 미만성 거대 B세포 림프종(Diffuse Large B-cell Lymphoma)으로 조직학적 형질 전환이 발생하며, 이 경우 더 공격적인 임상 양상으로 진행된다.⁶⁾ 본 저자들은 절제 생검에서 갑상선 MALT 림프종이 확인된 환자에서 단기간에 기도 폐색이 진행되고, 수술 후 미만성 거대 B세포 림프종으로의 형질 전환이 일어난 것으로 최종 진단된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

57세 여환으로 20년 전부터 축지되다가 1개월 전부터 크기가 증가한 하부 전정부의 종물을 주소로 내원하였다. 환자는 당뇨 및 간경화 과거력이 있었고, 첫 내원시 종물로 인한 경부 불편감 외 호소하는 증상은 없었으나 6개월간 9kg의 체중감소가 있었다. 이학적 검사에서 우측 갑상선 부위에 삼킴과 동시에 움직임 보이는, 직경 5cm 크기의 단단한 무통성 종물이 촉진되었으며, 후두 내시경에서 우측 성대의 운동성 저하가 의심되었다. 진단을 위해 촬영한 경부 전산화 단층촬영에서 6.0 x 5.0 x 4.5cm 크기의 우측 갑상선 종물이 기도-식도 협곡(tracheoesophageal groove, T-E groove)을 압박하며 중심

선을 넘어 확대되고 있는 소견이 확인되었으며(Fig. 1A), 초음파 유도하 세침흡인검사에서는 악성 림프종 의심으로 진단되었다. 정확한 진단을 위해 추가로 절제 생검을 시행하였고, 기저에 하시모토 갑상선염(Hashimoto thyroiditis)을 동반하는 MALT 림프종으로 진단되었으며, 검체에서 B세포 표지자인 CD20와(Fig. 1B), follicular lymphoma와의 감별을 위한 marker인 BCL-2의 현저한 발현과 함께(Fig. 1C) MALT ball로 지칭되는 림프상피병변(lymphoepithelial lesion)들이 확인되었다(Fig. 1D).⁷⁾ 진단 및 병기결정 과정 동안 종물 크기 증가로 천명을 동반한 호흡곤란 및 애성이 발생하여 스테로이드 투여로 증상을 조절하였다. 추가로 촬영한 경부 전산화단층촬영(CT)에서 1개월 동안 림프종의 크기가 8cm까지 증가하면서 기관 및 식도 압박의 악화가 확인되었고(Fig. 2A), 후두내시경에서 우측 성대는 정중상으로 고정되어 있었다. 양전자방출단층촬영(PET-CT)에서 양측 갑상선과 상부 종격동 림프절을 포함한 우측 중심림프절 병소 외의 원격 침범부위는 없었고(Fig. 2B), 골수 생검에서 림프종의 골수 침범이 없는 것이 확인되었다. 이에 원발성 갑상선 림프종의 Ann Arbor 병기 분류에서 III 병기에 해당하여 혈액종양내과와 일차적으로 수술적 절제를 시행하기로 논의가 이루어졌으며, 경부 절제 범위는 선행 보고된 증례들을 검토하여 결정되었다.^{2,8)} 이에 갑상선 전절제

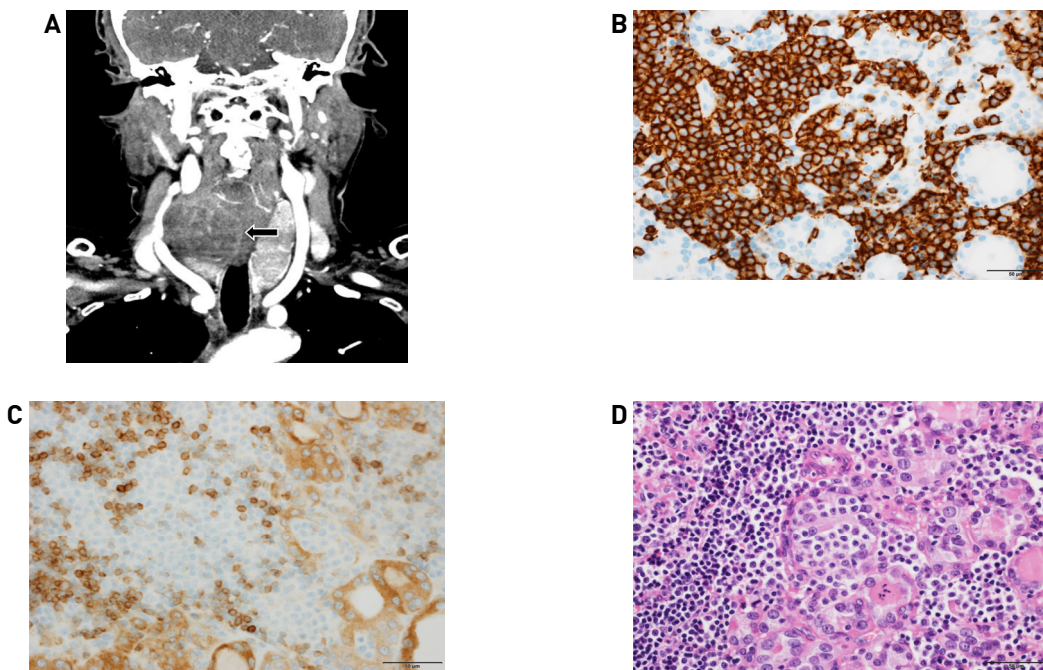


Fig. 1. Evaluation of right thyroid mass. (A) Initial CT findings. About 6.0 x 5.0 x 4.5 cm sized mass in right thyroid with midline crossing to left side by compressing tracheoesophageal groove (black arrow). (B) Immunohistochemistry findings (x 400) of atypical lymphocytes in excised specimen. (C) BCL-2. (D) Pathologic finding (H&E staining x 200) of excised specimen. Lymphoepithelial lesion (MALT ball) was formed by invaded thyroid epithelium by atypical lymphocytes.

술 및 양측 중심 림프절 절제술, 우측 선택적 경부절제술 (selective neck dissection level II-V)을 시행하였다(Fig. 3A). 우측은 종괴와 T-E groove가 완전히 유착된 상태였으며, 이에 우측 되돌이 후두신경은 종괴와 함께 절제하였고 좌측은 보존하였다(Fig. 3B). 종양이 유착된 기관벽과 식도 외막을 얇게 깎아내면서 육안적으로 확인되는 종괴를

모두 적출하였고 우측 T-E groove를 띠근육(strap muscle) 회전피판으로 보강하였다(Fig. 3C). 적출된 검체에서 림프종은 양측 갑상선과 주변 띠근육, 부갑상선, 양측 중심 림프절을 광범위하게 침범하며 종양 절제연의 침범과 피사조직을 동반하고 있었고(Fig. 4A), 우측 level IV, V의 측경부 림프절 침범이 확인되었으며, 양측 갑상선 내

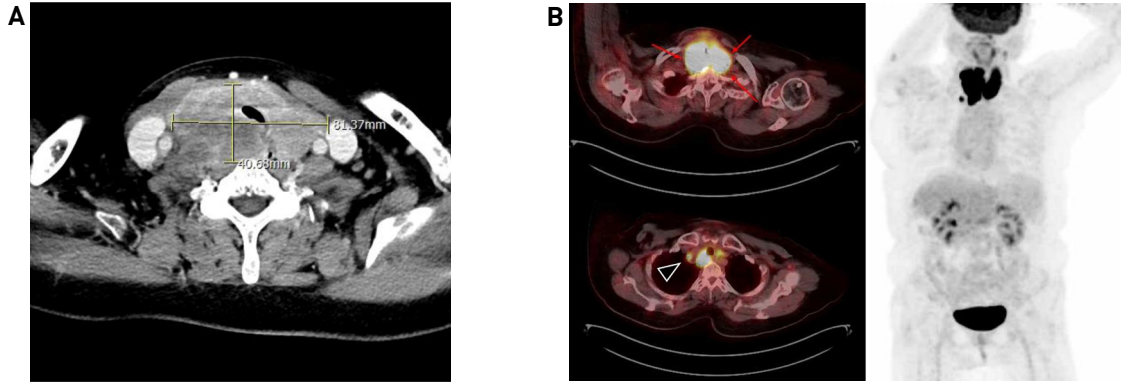


Fig. 2. Preoperative images. (A) Preoperative axial CT findings. About 8.0 x 7.0 x 4.0 cm sized aggressively enlarged thyroid with lymphoma. Secondary compression and displacement of the trachea and esophagus to the left side were also observed. (B) PET-CT findings. Diffuse intensely increased FDG uptake in both thyroid lobes (left upper, red arrows) and intense FDG uptake in right high mediastinal central lymph node (left lower, black arrow head) suggestive of lymphoma involvement. No other discernible abnormal FDG uptake to suggest lymphoma involvement (right).

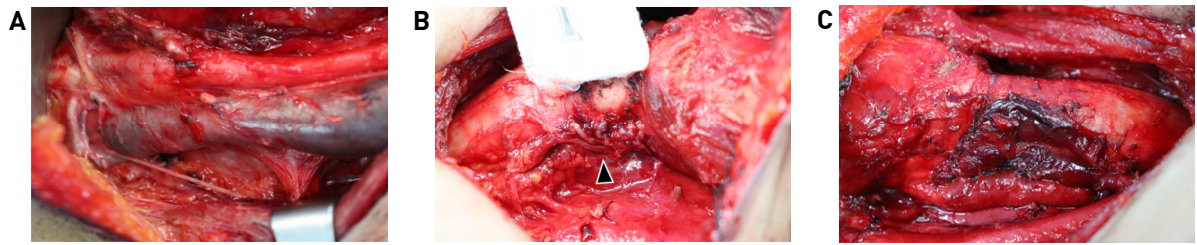


Fig. 3. Intraoperative photographs. (A) Operative field after modified radical neck dissection of right neck level II-V. (B) Operative field after left thyroidectomy and central lymph node dissection. Preserved left recurrent laryngeal nerve is indicated with black arrow head. (C) Operative field after right thyroidectomy and central lymph node dissection. The tumor adhesive sites of trachea and esophageal outer wall were shaved off and reinforced by strap muscle rotation flaps.

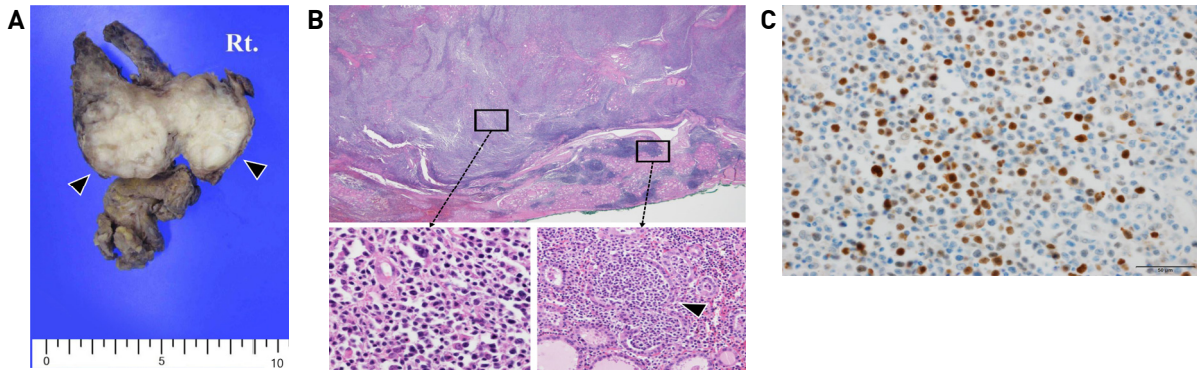


Fig. 4. Postoperative pathologic results. (A) Gross section of resected poorly-demarcated lymphoma mass in both thyroid lobes with necrotic foci. (B) Microscopic features (H&E staining x 12.5) of resected thyroid lymphoma specimen (upper). In the same specimen, diffuse large B-cell lymphoma areas containing large atypical lymphoid cells with diffuse effacement of thyroid follicular structure (left lower, x 400) and areas with lymphoepithelial lesions (MALT ball) of MALT lymphoma (right lower, x 200) were observed simultaneously. (C) BCL-6 expressions in atypical lymphocytes of diffuse large B-cell lymphoma areas (Immunohistochemistry staining x 400).

7개의 갑상선 미세유두암이 추가로 발견되었다. 수술로 적출한 림프종의 병리조직학적 진단에서 이전 절제 생검에서 확인되었던 MALT ball이 나타나는 영역 및, 정상 림프절 구조가 소실되고 더 큰 비정형 림프구들이 관찰되는 영역이 동시에 확인되었으며(Fig. 4B), 또한 형질전환된 미만성 거대 B세포 림프종에서 흔히 증가하는 표지자인 BCL-6의 발현이 증가하였다(Fig. 4C).⁶⁾ 이에 단기간에 급격히 종양 크기가 증가한 임상 양상과 종합하여 MALT 림프종으로부터 전환된 미만성 거대 B세포 림프종으로 최종 진단되었다. 환자는 수술 후 호흡 및 발성, 식이 진행 양호하였고 수술 후 11일에 특이사항 없이 퇴원하였다. 수술 후 1개월째 촬영한 PET-CT에서 잔여 림프종 병소는 확인되지 않았고, 수술 후 3개월까지 R-CHOP 항암화학요법 2회 시행 후, 전신 CT로 치료반응을 평가하였을 때 추가로 확인되는 림프종 병변은 없었다. 그러나 항암치료과정에서 전신상태 악화되었고, 수술 후 4개월째 폐렴으로 인한 급성 호흡곤란 증후군으로 사망하였다.

고찰

미만성 거대 B세포 림프종은 전체 B세포 림프종 중 가장 흔한 아형으로 원발성 갑상선 림프종 중에서도 50% 이상을 차지하며, 가장 공격적으로 임상 양상이 진행되어 빠른 크기 증가 및 타 장기 침범으로 경부압박 및 전신 증상이 발생하여 다른 저등급 림프종 아형들에 비해 나쁜 예후를 보인다.^{4,9)} 저등급 B세포 림프종에서 미만성 거대 B세포 림프종으로의 조직학적 형질전환은 갑상선을 포함한 림프절의 장기들에서 보고되어 왔으며, 잠행성 경과를 보이는 림프종의 치료를 어렵게 하는 주된 예후 악화인자로 작용한다.^{7,10)} 진단 단계에서 형질전환의 위험인자를 파악하고자 하는 임상적 특성 및 분자표지자의 탐색 시도가 이루어졌으나 아직까지 의미 있는 성과가 도출되지는 않았고, 갑상선에서의 빈도 및 임상 경과 역시 명확히 파악되지 않은 부분이 많다.^{4,10,11)} 최신 NCCN guideline에서는 B세포 림프종의 아형으로 잠행성 저등급 림프종에서 형질전환된 미만성 거대 B세포 림프종을 따로 분류하고 있으나, 치료는 형질전환되지 않은 경우와 마찬가지로 고용량 복합항암요법과 방사선 치료가 표준이 된다.^{4,12)}

원발성 갑상선 림프종에서 수술은 국소적으로 잠행성의 임상양상을 보이는 MALT 림프종에서는 일차치료로 고려 가능하며, 다른 림프종 아형들에서도 기도 폐색증상 발생시 완화 목적의 갑상선절제술을 시행할 수 있는

것으로 제시되어 왔다.^{4,9,13)} 본 증례에서는 절제생검 결과에 따른 진단 및 병기 평가에서 MALT 림프종 IIE 병기로 진단되어 문헌고찰 및 최신 NCCN guideline에 따라 수술 후 절제연 양성시 방사선 치료를 추가하는 것으로 계획하였으며, 빠른 기도 폐색증상의 진행 역시 수술을 우선적으로 고려한 요인이 되었다.^{2,5,12)} 본 증례에서는 최종적으로 수술 후 검체에서 MALT 림프종과 미만성 거대 B세포 림프종이 함께 확인됨에 따라, 복합 항암화학요법으로 추가 치료를 시행하였다.

원발성 갑상선 림프종은 상당수에서 한 증례 내에서도 그 구조와 세포 구성이 복합적으로 발현되며, 본 환자과 같이 최종 검체에서 MALT 림프종과 미만성 거대 B세포 림프종이 함께 확인되는 경우는 33% 정도의 빈도로 보고되어 왔다.^{4,7)} 두 림프종의 조직학적 감별 진단은 정상 조직 구조의 파괴 정도와 비정형 림프구들의 크기, 그리고 본 환자에서처럼 MALT 림프종의 조직학적 형질전환과 연관된 것으로 제시된 BCL-6 등의 분자 표지자 발현을 종합하여 이루어진다.^{6,14)} 따라서 중심침생검이나 일부 절제생검으로 얻은 검체에서의 진단은 표본 오류(sampling error)로 인해 진단에서 누락된 림프종 아형이 있을 수 있으며, 획득한 검체 내의 비정형 림프구 크기에 따라 진단의 교란이 발생할 수 있는 등 정확한 진단에 어려움이 있다.^{7,15)} MALT 림프종의 임상 경과가 재발 또는 치료 불응성을 보이는 경우 재검을 시행하게 되며, 많은 경우에서 미만성 거대 B세포 림프종으로의 조직학적 형질전환이 확인된다.⁶⁾ 급격한 림프종 크기 증가 등 변화한 임상 양상과 조직에서 확인된 두 아형 사이의 이행부가 처음부터 두 림프종의 아형이 혼재한 것이 아닌 조직학적 형질전환이 발생한 증거가 되며, 그 발생 시점에 따라 미만성 거대 B세포 림프종의 경과를 다양화하는 요인이 된다.^{7,15)}

요약

아직까지 원발성 갑상선 림프종은 대규모 전향적 임상 연구가 부족하여 각 증례에서의 적절한 치료 계획에 대해 의논의 여지가 많고, 관련 임상과들의 다학제적 접근이 요구된다. 비교적 저등급 림프종으로 분류되는 MALT 림프종 역시 조직학적 형질전환을 포함한 다양한 임상 경과를 보이고, 부분적인 생검만으로는 림프종의 정확한 진단에 어려움이 있는 만큼, 환자의 증상과 상황에 맞는 최선의 의사 결정이 요구된다. 아울러 갑상선의 기관 특성을 고려한 림프종의 각 아형별 표준 치료의 정립이 지속적으로 논의되어야 할 것으로 사료된다.

References

- 1) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. *The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid neoplasms. Leukemia.* 2022;36:1720-1748.
- 2) Karvounis E, Kappas I, Angelousi A, Makris GM, Kassi E. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the thyroid gland: A systematic review of the literature. *Eur Thyroid J.* 2020; 9:11-18.
- 3) Colović M, Matic S, Kryeziu E, Tomin D, Colović N, Atkinson HD. *Outcomes of primary thyroid non-Hodgkin's lymphoma: A series of nine consecutive cases. Med Oncol.* 2007;24:203-208.
- 4) Stein SA, Wartofsky L. *Primary thyroid lymphoma: A clinical review. J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3131-3138.
- 5) Defrancesco I, Arcaini L. *Overview on the management of non-gastric MALT lymphomas. Best Pract Res Clin Haematol.* 2018;31:57-64.
- 6) Maeshima AM, Taniguchi H, Toyoda K, Yamauchi N, Makita S, Fukuhara S, et al. *Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: An analysis of 467 patients. Br J Haematol.* 2016;174: 923-931.
- 7) Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. *Malignant lymphoma of the thyroid gland: A clinicopathologic study of 108 cases. Am J Surg Pathol* 2000;24:623-639.
- 8) Lee SC, Hong SW, Lee YS, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, et al. *Primary thyroid mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; a clinicopathological study of seven cases. J Korean Surg Soc.* 2011;81:374-379.
- 9) Mancuso S, Carlisi M, Napolitano M, Siragusa S. *Lymphomas and thyroid: Bridging the gap. Hematol Oncol.* 2018. [cited 2018 Feb 27] Available from URL: <https://doi.org/10.1002/hon.2504>
- 10) Montoto S, Fitzgibbon J. *Transformation of indolent B-cell lymphomas. J Clin Oncol.* 2011;29:1827-1834.
- 11) Witte H, Biersack H, Kopelke S, Rades D, Merz H, Bernard V, et al. *Indolent lymphoma with composite histology and simultaneous transformation at initial diagnosis exhibit clinical features similar to de novo diffuse large B-cell lymphoma. Oncotarget.* 2018;9:19613-19622.
- 12) Network NCC. B-Cell Lymphomas (Version 5.2022). [cited July 12, 2022]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
- 13) Sippel RS, Gauger PG, Angelos P, Thompson NW, Mack E, Chen H. *Palliative thyroidectomy for malignant lymphoma of the thyroid. Ann Surg Oncol* 2002;9:907-911.
- 14) Flossbach L, Antoneag E, Buck M, Siebert R, Mattfeldt T, Möller P, et al. *BCL6 gene rearrangement and protein expression are associated with large cell presentation of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Int J Cancer.* 2011;129:70-77.
- 15) Ghesquieres H, Berger F, Felman P, Callet-Bauchu E, Bryon PA, Traverse-Glehen A, et al. *Clinicopathologic characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphomas presenting with an associated low-grade component at diagnosis. J Clin Oncol.* 2006; 24:5234-5241.