이하선에서 발견된 MALT 림프종 1례

김명희 · 최종중 · 안홍근 · 박중수 · 김연수*

건양대학교병원 이비인후과 학 교 실

A Case report of MALT lymphoma in parotid gland

Myeong Hee Kim, MD, Jong Joong Choi, MD, Hong Geun Ahn, MD, Joong Su Park, MD, Yeon Soo Kim, MD*

Department of Otorhinolaryngology, College of Medicine, Konyang University Hospital,
Konyang University Myunggok Medical Research Institute, Daejeon, Korea

= Abstract =

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma has specific clinical and pathologic features. The most common site MALT lymphomas is the stomach; however, it can also occur in other organs, such as the salivary glands. MALT lymphoma is rare, but its prognosis is good. A 32-year-old man visited Konyang university hospital with parotid mass. Superficial partial parotidectomy was performed to exclude lymphoid neoplasms. IgH gene rearrangement analysis of the surgical specimen led to the diagnosis of MALT lymphoma. The patient underwent esophagogastroduodenoscopy, positron emission tomography-computed tomography, and whole-body bone scan. Regional or distant metastasis was not observed on staging workup. The patient underwent postoperative radiation therapy, there has been no recurrence of MALT lymphoma to date. Here, we report this rare case of parotid MALT lymphoma that was treated with surgery and postoperative radiation therapy.

Key Words : Parotid tumor, Extranodal MALT lymphoma, IgH gene rearrangement

서론

점막관련림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)은 피막화 되지 않은 림프세포의 무리이며 전형적으로 호흡소화관의 점막세포에서 나타나며, 점막 면역 조절에 중요한 역할을 한다. MALT 림프종은 MALT 세포에서 발생하는 림프종으로 가장 호발하는 부위는 위지만 침샘을 포함한 다양한 부위에서 발생할 수 있다. 침샘에서는 점막관련림프조직이 없으나, 자가면역과 관

련된 만성 염증을 통해 점막관련림프조직이 생길 수 있다.¹⁾ MALT 림프종은 일반적으로 진행이 더딘 질환으로 오랜 기간 동안 전이 없이 발생장기에만 국한되어 존재하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 본 증례는 내원 2개월 전 발생한 우측 이하선의 무통성 종물을 주소로 내원한 환자로 우측 이하선 부분 천엽 절제술 후 면역글로불린 H 중쇄유전자(immunoglobulin H gene, IgH gene) 재배열 검사 상 MALT 림프종으로 진단받고 술 후 방사선 치료 후 17개월 간 재발 없이 추적관찰 중이다. 이에 이하선 MALT 림프종 1례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: December 10, 2018

Revised: April 27, 2019

Accepted: May 6, 2019

*Corresponding author: Yeon Soo Kim, MD

Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology,
Konyang University hospital 158, Gwanjeodong-ro Seo-gu,
Daejeon, Republic of Korea

Tel: +82-42-600-8835, Fax: +82-42-600-8835

E-mail: ionskim@kyuh.ac.kr

증례 보고

32세 남환 특이 과거력 없는 자로 내원 2개월 전 발생한 우측 이하선의 무통성 종물을 주소로 내원하였다. 병소는 2 x 2 cm 크기이고 촉진 시 경결감과 유동성이 있는 무통성 덩어리로 안면마비 및 침샘 분비 장애, 개구 제한

Fig. 1. A: Initial CT image. Rt. parotid gland shows about 1.8cm sized elliptical well-defined enhancing mass involving superficial lobe. B: Initial Sonography image. About 1.8cm sized circumscribed hyperechoic nodule in Rt. parotid gland palpable area.

Fig. 2. A: Specimen. Well-circumscribed thinly encapsulated mass with soft consistency. B: Operation field. Superficial partial parotidectomy was performed.

Fig. 3. A: Microscopic view (H&E staining, x40), B: The immunohistochemical stain by CD3(x40), C: The immunohistochemical stain by CD20(x40), D: The immunohistochemical stain by Bcl-2(x40), The pathology showed reactive lymphoid hyperplasia without rich and pale cytoplasm (monocytoid) and destroyed lymphoid follicle

은 없었다. 진단을 위해 경부 CT 및 초음파 유도 하 세침 흡인검사를 시행하였다. 경부 CT 상 병소는 1.8cm 크기의 경계가 명확한 원형 모양으로 우측 이하선 전엽 부위에 있었다(Fig. 1A). 초음파 상 병소는 1.8cm 크기로 주변이 고에코 결절로 보였으며(Fig. 1B), 세침흡인검사 결과 상 비정형인 림프 증식이 관찰되었다. 전신마취 하에 이하선 부분 전엽절제술을 시행하였고, 수술 중 시행한 동결 절편검사에서는 양성 종양일 가능성이 높다는 결과 하에 추가적 수술 없이 수술을 종료하였다(Fig. 2B). 종양은 경계가 명확한 하나의 덩어리로 피막으로 덮여 있었으며 주변으로 침범되어 보이는 소견은 보이지 않았다(Fig. 2A). 조직검사는 hematoxylin-eosin(H&E) 염색과 T 세포, B 세포 림프종을 구분하기 위해 CD3, CD20 염색, 림프 여포(Lymphoid follicle) 구조를 보기 위해 Bcl-2 염색을 시행하였다. 조직검사에서는 림프종에서 관찰되는 풍족하고 창백한 세포질(monocytoid)과 파괴된 림프 여포가 관찰되지 않고 양성 반응성 림프 증식(lymph node reactive hyperplasia)에 가까운 소견을 보였다(Fig. 3). 저분화 림프종의 가능성을 완전히 배제하기 위해 IgH 유전자 재배열 검사를 시행하였다. IgH 유전자 재배열검사에서 림프구의 단클론성(monoclonality) 증식이 확인되었고 환자는 최종적으로 MALT 림프종으로 진단받았다. 타 장기 전이여부 확인을 위해 상부위장관내시경(EGD), 양전자 방출단층촬영(PET-CT), 골 스캔(WBBS)을 시행하였고 전이소견은 관찰되지 않아 Ann Arbor stage IE로 판정하였다. 술 2개월 후 우측 이하선 부위에 30.6 Gy의 17회의 방사선 치료를 시행하였고 17개월간 재발없이 추적관찰 중이다.

고 찰

침샘의 비호지킨성림프종(Non-Hodgkin lymphoma, NHL)은 매우 드물며, 결절 외 비호지킨성림프종(extranodal NHL)의 5%, 침샘 종양의 2%를 차지한다. 침샘 NHL의 75%가 이하선에 발생한다. 침샘 NHL의 가장 흔한 유형은 점막 관련림프조직(MALT) 형태이나,³⁾ 유병률은 100000 명 당 0.086명으로 매우 낮다.⁴⁾ 침샘 MALT 림프종의 가장 흔한 증상은 서서히 커지는 무통성의 종물이며, 그 외 동통, 안면바비, 주위조직과의 유착 등이 있다.²⁾

이하선 MALT 림프종의 진단을 위해 영상학적 검사를 시행할 수 있지만, 진단의 정확도는 낮다. 우리가 가장 흔히 사용하는 전산화 단층촬영(computer tomography, CT)에서는 저 에코 고체 결절(hypoechoic solid nodule), 석회화된 낭포성 병변과 같은 비특이적인 특성을 보여준다. 자

기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서도 마찬가지로 비특이적으로 확산강조영상(diffusion weighted investigation)에서 고신호강도(high density)로 보이나, 고형질부분과 낭성부분 모두 조영증강이 적게 되는 것을 통해 다른 이하선 종양과의 감별진단에 도움이 될 수 있다.⁵⁾ 본 증례에서는 CT만 시행하였고, CT 소견에서 다형선종 소견 보여 MRI를 시행하지 않았으나 추가적으로 MRI를 시행해봤으면 감별진단에 도움이 됐을 수 있다.

이하선 MALT 림프종 진단은 병리학적 검사를 통하여 주로 이루어진다. 이를 위해서는 초음파 유도 하 세침 흡인검사 혹은 중심 침 생검 검사 또는 절제 생검 등이 필요하다. 초음파 유도 하 세침 흡인검사는 침샘 종양 진단에 믿을 만한 검사이지만, 림프종의 경우에는 때때로 진단에 충분하지 않다.⁵⁾ Ando et al.은 초음파 유도 하 세침 흡인검사는 MALT 림프종 진단에 충분하지 않아 수술적 제거를 통한 조직검사가 필요하다고 기술하고 있다.⁶⁾ 최근 침샘 종양의 감별 진단에 세침 흡인검사보다 중심 침 생검 검사(core needle biopsy)가 효과적이며⁷⁾ 영상검사 상 MALT 림프종이 의심되는 경우에는 중심 침 생검 검사가 효과적일 수 있다고 제안한다.⁸⁾ 본 증례에서는 영상검사에서는 양성 종양 소견을 보여 추가적인 조직검사를 시행하지 않았으나, 수술 전 적극적인 중심 침 생검 검사를 시행할 경우 진단에 도움이 됐을 수 있다.

이하선 MALT 림프종의 조직학적 특징은 상피근상피도(epimyoeptithelial island) 주변으로 창백한 단세포(monocytoid)의 B 세포 무리가 있는 것이다. 더 명확한 MALT 림프종에서는 변연부 B 세포(marginal zone B cells)의 확장된, 종종 주변을 파괴하는 증식과 림프 표재성 부위의 공동화(cavitating), 반응성 림프 여포의 대체가 나타날 수 있다. 그러나 특이 면역조직화학적 지표가 없어서 염증부위와 MALT 림프종을 구별하기 어려울 수 있다. IgH 유전자 재배열 검사(IgH gene rearrangement)는 림프구가 동일한 클론적 기원을 공유한다는 이론에 근거하여 클론성 분석으로 림프종을 진단한다.⁹⁾ 위 MALT 림프종(gastric MALToma)에 비해 다른 부위에서의 B 세포 클론성 분석은 연구가 충분히 이루어져 있지 않다.¹⁰⁾ 하지만 침샘 조직검사 시 림프구 침투 분석에서 Diss et al. 은 B 세포 클론성이 초기 MALT 림프종의 조직학적 특징과 높은 상관관계가 있다는 것을 발견했으며 저분화 림프종의 80% 에서 단클론성을 확인할 수 있었다고 기술하고 있다.¹¹⁾ 본 증례에서는 조직검사에서는 MALT 림프종의 특징적인 창백한 단세포 B 세포 무리, 반응성 림프 여포의 파괴가 관찰되지 않고 반응성 림프 증식(lymph node reactive hyperplasia) 소견을 보였으나, 저분화 림프종 감별을 위해 IgH 유전자

재배열 검사를 시행하였고 최종적으로 MALT 림프종을 진단받았다. 림프종의 특징적인 조직학적 염색 소견이 관찰되지 않아도 림프종이 의심되는 경우에는 IgH 유전자 재배열 검사를 시행하는 것이 진단에 도움이 될 수 있다.

이하선 MALT 림프종에서 최적의 치료는 아직 명백하지 않다. 통상적으로 이하선 전절제술(total parotidectomy)을 시행하였으나, 이하선 전절제술은 이하선 제거 및 얼굴 비대칭, 안면마비 손상과 같은 합병증이 발생할 가능성이 높아 Anacak Y et al.은 보존적인 이하선 천엽절제술(superficial parotidectomy)을 지지하고 있다.¹²⁾ 이하선 MALT 림프종의 경우는 수술적 치료 후 재발 가능성이 있어²⁾ 추가적인 치료를 시행하는 것이 도움이 될 수 있으며 방사선치료, 항암치료를 할 수 있다. Zhang Y et al.은 방사선 치료는 수술 후 항암치료보다 덜 침습적인 치료라고 기술하고 있으며,⁹⁾ Anacak Y et al.은 수술 없이 방사선 치료를 시행할 경우 이하선 기능 소실 없이 수술적 치료와 비슷한 결과를 얻을 수 있으며 오랜 관해기간을 제공한다고 기술하고 있다.¹²⁾ 본 증례에서는 이하선 부분 천엽절제술과 방사선치료 시행 후 17개월간 경과관찰 중이다. 이하선 MALT 림프종의 경우 초음파 유도 하 세침 흡인검사만으로 충분하지 않을 수 있기 때문에 진단적 목적의 중심 침 생검 검사 등의 추가적 단계 후에 이하선 천엽절제술 시행하고 재발을 예방하기 위해 추가적인 치료를 시행하는 것이 치료에 도움이 될 수 있다.

결론

침샘 종양에서 초음파 유도 하 세침 흡인검사가 가치 있는 검사이지만, 림프종인 경우에는 충분하지 않을 수 있다. 병리학적으로 MALT 림프종이 의심되는 경우에는 초음파 유도 하 세침 흡인검사서 만족할 만한 결과가 나오지 않으면 중심 침 생검 검사 혹은 수술적 제거를 통한 조직검사 확인이 필요하다. 조직검사서 IgH 유전자 재배열 검사가 통상적인 검사는 아니나, 임상적으로 림프종이 의심될 때에는 정확한 진단을 위해 검사 진행을 고려해야 될 것이다. 이하선 MALT 림프종은 드문 유병율로 인해 정확한 진단 및 치료방법이 정립되어 있지 않아 향후 많은 연구가 필요한 것으로 보인다.

References

- 1) Anacak Y, Kamer S. Primary MALT lymphoma of the salivary glands. In: Belkacémi Y, Mirimanoff R-O, Ozsahin M, editors. *Management of Rare Adult Tumours*. Paris: Springer Paris; 2010. p.123-126.
- 2) Shin HA, Kahng H, Hwang E, Kim CH. A Case of Multifocal MALT Lymphoma in Salivary Glands. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg*. 2008;51:1166-1169.
- 3) Zhu L, Wang P, Yang J, Yu Q. Non-Hodgkin lymphoma involving the parotid gland: CT and MR imaging findings. *Dentomaxillofac Radiol*. 2013;42:20130046.
- 4) Vazquez A, Khan MN, Sanghvi S, Patel NR, Caputo JL, Baredes S, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the salivary glands: a population-based study from 1994 to 2009. *Head Neck*. 2015;37:18-22.
- 5) Aydin S, Demir MG, Barisik NO. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of the Parotid Gland. *J Maxillofac Oral Surg*. 2016;15:346-350.
- 6) Ando M, Matsuzaki M, Murofushi T. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma presented as diffuse swelling of the parotid gland. *Am J Otolaryngol*. 2005;26:285-288.
- 7) Zbaren P, Triantafyllou A, Devaney KO, Poorten VV, Hellquist H, Rinaldo A, et al. Preoperative diagnostic of parotid gland neoplasms: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275:2609-2613.
- 8) Bahn YE, Lee SK, Kwon SY, Kim SP. Sonographic appearances of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the submandibular gland confirmed with sonographically guided core needle biopsy. *J Clin Ultrasound*. 2011;39:228-232.
- 9) Zhang Y, Yu D, Huang K, Huang C, Liu H, Sun X, et al. Evaluation of the diagnostic value of immunoglobulin clonal gene rearrangements in patients with parotid gland MALT lymphoma using BIOMED-2 protocol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126:165-173.
- 10) Bacon CM, Du MQ, Dogan A. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists. *J Clin Pathol*. 2007;60:361-372.
- 11) Diss TC, Wotherspoon AC, Speight P, Pan L, Isaacson PG. B-cell monoclonality, Epstein Barr virus, and t(14;18) in myoepithelial sialadenitis and low-grade B-cell MALT lymphoma of the parotid gland. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:531-536.
- 12) Anacak Y, Miller RC, Constantinou N, Mamusa AM, Epelbaum R, Li Y, et al. Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the salivary glands: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:315-320.