

갑상선 유두암과 동반된 갑상선 MALT 림프종 1예

동아대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

이은수 · 박현수 · 이은지 · 이동근

A Case of Thyroid MALT Lymphoma Accompanied with Papillary Thyroid Carcinoma

Eunsoo Lee, MD, Heon Soo Park, MD, PhD, Eunji Lee, MD and Dong Kun Lee, MD, PhD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

— ABSTRACT —

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most prevalent type of thyroid cancer. In contrast, thyroid lymphoma is a very rare disease. Concurrent onset of both is very rare in the thyroid gland. Ultrasound (US)-guided Fine needle aspiration (FNA) is a useful diagnostic tool, but occasionally pathology results may change after the surgery. A 56 years old woman visited with Hashimoto's thyroiditis and nodule on the thyroid gland isthmus on US exam. US-guided FNA was performed at thyroid nodule and diagnosed as PTC. The patient underwent total thyroidectomy. The pathological findings revealed a mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma accompanied with PTC. Authors report this unusual case with a review of literature. (J Clinical Otolaryngol 2018; 29:311-315)

KEY WORDS : MALT lymphoma · Papillary thyroid carcinoma · Thyroid.

서 론

갑상선 유두암은 전체 갑상선암 중 가장 유병율이 높은 질환이다. 그에 비해 갑상선 림프종은 갑상선암의 1~2%를 차지하는 매우 드문 질환이며 유두암과 림프종이 갑상선에서 같이 발생하는 경우는 극히 드물다.¹⁻³⁾ 갑상선 결절이 대부분 분화 갑상선암이기 때문에 초음파를 이용한 미세침흡인 세포검사가 진단에 유용하다.

하지만 림프종의 경우 미세침흡인 세포검사로 진단하기 어려우며 갑상선 절제술을 통해 충분한 검체를 확보하여 면역검사 및 병리조직학적 검사를 시행해야 비로써 정확한 진단이 가능하다. 갑상선 유두암은 갑상선 절제술 또는 방사선 요오드 치료를 병행하여 치료하지만, 갑상선 림프종은 국소적일 경우 갑상선 절제술로 충분하나 진행된 경우 방사선 치료 및 항암치료를 병행해야 하는 치료법의 차이가 있다.⁴⁾ 저자들은 건강검진 초음파에서 우연히 발견한 갑상선 협부 결절을 주소로 내원한 56세 여성에게서 미세침흡인 세포검사를 시행하여 협부 갑상선 유두암 소견으로 갑상선 전절제술을 시행하였다. 환자는 이학적 검사나 경부 초음파에서 갑상선 림프종을 의심할 만한 소견을 보이지 않았으나 조직 검사에서 갑상선 협부 유두암 및 우측 갑상선 림프종으로 진단되었다. 저자들은 드물게 보고되고 있는 갑상선에 발생

논문접수일 : 2018년 8월 3일
논문수정일 : 2018년 9월 27일
심사완료일 : 2018년 10월 26일
교신저자 : 박현수, 49201 부산광역시 서구 대신공원로 26
동아대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (051) 240-5423 · 전송 : (051) 253-0712
E-mail : chaosses01@gmail.com

한 유두암과 림프종을 성공적으로 치료하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

56세의 중년 여자가 하시모토 갑상선염으로 타 병원에서 약물치료 중, 초음파에서 우연히 갑상선 협부에 결절이 발견되어 내원하였다. 신체 검사에서는 갑상선과 림프절이 만져지지 않았으며 다른 특이 소견이 없었다. 경부 초음파 검사 결과에서 갑상선의 협부에 7 mm의 타원형의 저에코성 결절이 발견되었다(Fig. 1). 협부의 결절은 미세침흡인 세포검사에서는 갑상선 유두암으로 진단되었다. 경부 컴퓨터단층촬영에서는 갑상선 협부에 경계가 불분명한 저음영 결절과 우측엽에 낭성 결절이 보였

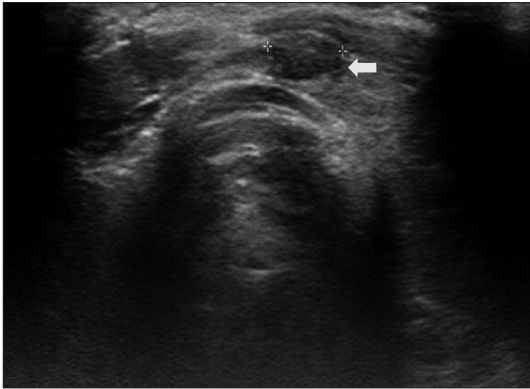


Fig. 1. Thyroid ultrasound. The oval markedly hypoechoic 7 mm sized nodule (arrow) is shown at the isthmus.

다(Fig. 2). 결절의 크기가 작고 좌측 협부에 있어 협부를 포함한 좌엽절제술을 먼저 고려하였지만, 환자의 여동생이 갑상선 림프종으로 수술한 가족력이 있어 전절제술을 계획하였다. 고식적인 갑상선 전절제술을 시행하였고 병리학적 판독 결과 갑상선 협부 결절은 0.5 cm의 CK19에 양성인 피막침범이 있는 갑상선 유두암으로 진단 되었다(Fig. 3). 갑상선 우측엽의 낭성 종물은 Bcl-2, Bcl-6, CD20, CD45RO에 양성을 보이는 점막연관림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종으로 진단되었다(Fig. 4). 그리고 갑상선 양측엽 모두 하시모토 갑상선염이 동반되어 있었다. 수술 후 병기 결정을 위해 시행한 양전자 방출단층촬영에서는 다른 기관에 섭취가 증가된 병변은 관찰되지 않아 추가적인 영상 검사는 하지 않았다. 환자는 방사선 요오드 치료 외 추가적인 항암치료나 방사선 치료는 시행하지 않았고 수술 후 12개월이 지난 현재까지 재발 없이 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

갑상선 유두암은 전체 갑상선암의 80%에 해당할 정도로 유병율이 높은 질환이다. 그에 비해 갑상선 림프종은 갑상선암의 1~2% 차지하는 매우 드문 질환이다.³⁾ 갑상선 림프종의 대부분은 B세포형의 비호치킨성 림프종(non-Hodgkin lymphoma)이다. 갑상선 림프종의 가장 흔한 아형은 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)이다. MALT 림프종은 갑상선

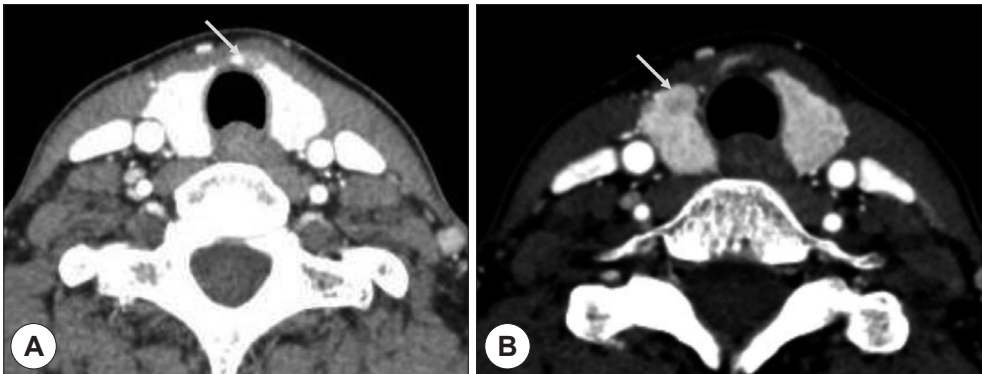


Fig. 2. Axial contrast-enhanced computed tomography scan of neck. A : Ill defined hypodense nodule (arrow) at the Isthmus. B : Cystic and hypodense nodules (arrow) at the right lobe.

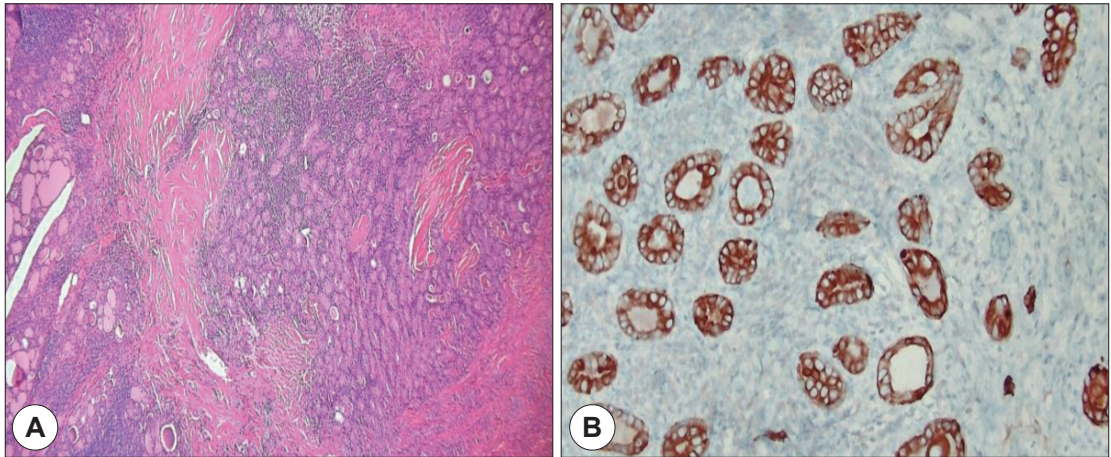


Fig. 3. Papillary thyroid carcinoma. A : Histologic section of papillary thyroid carcinoma and Hashimoto thyroiditis background (H-E, $\times 40$). B : Follicular variant of papillary carcinoma showing the CK19 positivity on immunohistochemistry assay (CK19, $\times 200$).

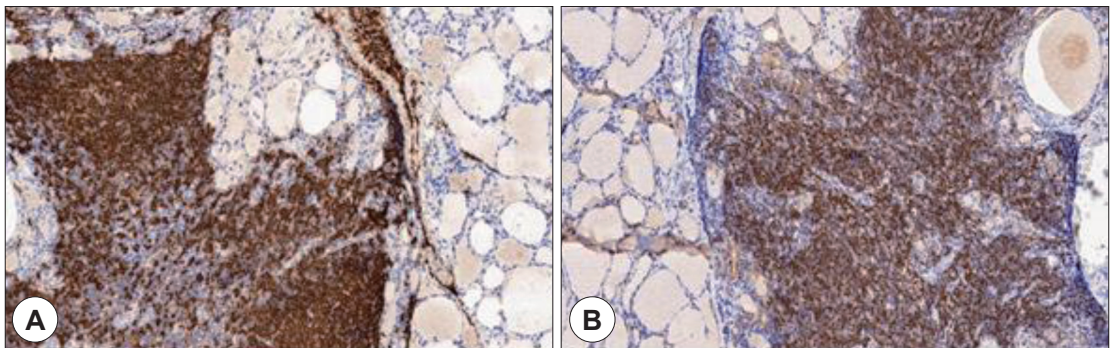


Fig. 4. MALT lymphoma. A : Immunohistochemistry of the biopsied tissue shows CD20 positivity (CD20, $\times 200$). B : Bcl-2 positivity (Bcl-2, $\times 200$).

림프종에서 두번째로 유병율이 높고 갑상선 림프종의 10~23% 차지하며 전체 갑상선암의 0.6~5%를 차지한다. 갑상선 림프종은 여성에서 호발하며 60~69세 사이의 중·노년기에 유병율이 가장 높다.¹⁾ 남성의 경우 여성보다 더 어린 나이에 진단되기도 한다.⁵⁾ 만성 림프구성 갑상선염 또는 자가면역성 갑상선염인 하시모토 갑상선염은 갑상선 림프종의 가장 중요한 위험 인자로 알려져 있다. 대부분의 갑상선염이 갑상선 림프종으로 이행되는 것은 0.5%로 드물지만 갑상선 림프종으로 진단된 환자의 60~90%에서 갑상선염이 진단되었다는 보고가 있다.⁵⁾ 갑상선염에서 갑상선 림프종이 발생을 설명하는 여러 가설이 있다. 정상적인 갑상선은 림프조직을 포함하지 않지만 하시모토 갑상선염과 같은 만성 자가

면역 갑상선염 있을 경우 갑상선내 림프조직이 발생할 수 있다. 조직학적으로 이러한 후천적인 림프조직에서 만성적인 항원자극이 MALT type을 포함한 림프종을 일으킨다는 것이 가설이다.⁵⁻⁷⁾ 갑상선의 MALT lymphoma에 대한 가족력에 대한 문헌보고는 없지만, 표준화 발생률에 따른 림프종 가족력이 있을 때 발생 위험도는 비호치킨성 림프종일 경우 부모는 1.8배, 형제는 1.9배, 미만성 거대 B세포 림프종일 경우 부모는 2.3배, 여포성 림프종에서는 형제는 2.3배, 그리고 B 세포 림프종 비특이형에서 형제는 3.4배였다.⁸⁾

갑상선 유두암의 경우 건강검진으로 시행한 경부 초음파에서 우연히 무증상의 종괴로 발견되는 경우가 대부분이다. 갑상선 림프종의 경우 빠르게 크기가 증가하

는 경부 종괴를 주소로 내원하며 미만성 거대 B세포 림프종이 MALT 림프종 보다 더 빠르게 성장한다.⁹⁾ 환자의 30%에서는 호흡곤란, 연하장애, 천명, 음성장애 등 종괴에 의한 압박증상을 경험하며 이 중에서는 응급 기관절제술을 필요로 하는 경우도 있다. 환자의 12%에서는 통증을 호소하기도 한다. 체중감소, 발열, 야간발한을 나타내는 B증상은 10% 정도로 드물게 보고되고 있다.¹⁰⁾ 본 증례의 경우 환자는 진단 당시 56세의 중년 여성이었으며 하시모토 감상선염으로 약물치료 중이었으며 내원 당시 신체 검사에서 특이 소견 없었다.

진단을 위한 감상선 초음파 검사에서 결절의 형태가 앞뒤가 길거나, 불규칙한 경계, 석회화 음영을 가지고, 내부에코가 낮고 불균질 할 때 감상선암을 의심할 수 있다. 감상선 림프종의 초음파 소견은 비특이적이긴 하지만 후면 에코가 존재할 경우 의심할 수 있고 초음파 소견에 따라 결절형, 미만형 그리고 혼합형으로 나눌 수 있다. 감상선에 국소적 침범이(focal involvement) 있을 경우에는 경계가 잘 구분되는 가성낭종(pseudocyst) 모양 또는 불균질한 양상을 보인다. 미만성 침범일 경우(diffuse involvement) 불균질한 에코가 보이거나 정상 에코로 단순히 감상선의 증식으로만 보인다. 목 림프절의 침범이 있을 경우 등글고, 저에코성으로 망상형의(reticulated) 림프절이 관찰된다. 에코성의 섬유 띠들이(fibrous strands) 형성된 하시모토 감상선염의 소견이 함께 동반된다.¹¹⁾ 초음파 소견에서도 본 증례처럼 하시모토 감상선염이 림프종 발생에 중요한 요인임을 알 수 있다. 일반적으로 초음파에서 악성 결절이 의심될 경우 미세침흡인 세포검사를 시행한다.¹²⁾ 하지만 림프종의 경우 충분한 검체가 얻어지지 않으면 진단이 안되는 경우가 대부분으로 미세침흡인 세포검사서 진단되지 않는 경우가 많고, 심부침생검이나 절제생검이 필요한 경우가 흔하다. 감상선 MALT 림프종의 경우 병리학적으로 이질적인 소견을 보일 수 있지만 대부분은 고세포의 중간 크기의 림프구, 림프상피성 병변, 반응성 림프 소절들이 관찰 된다. 감상선 림프종은 병리학적으로 감상선염과 유사하며, 같이 존재하는 경우가 많아 위음성율이 높으나 면역조직화학검사를 병행할 경우 진단율을 높일 수 있다.⁵⁾ 본 증례의 경우 환자는 건강검진을 위해 시행한 경부 초음파에서 감상선 협부에 7 mm의 저에코

결절이 발견되어 미세침흡인 세포검사를 시행하였으며 감상선 유두암으로 진단되었으며, 양측엽에 다수의 양성 결절 외 감상선 림프종을 의심할 만한 소견은 없어 추가적인 미세침흡인 세포검사는 시행하지 않았다.

면역조직화학검사에서 감상선 림프종은 B세포 관련 항원인 CD19, CD20, CD22, CD79a가 존재한다. MALT 림프종은 Ig light chain과 Bcl-2가 존재한다. CD10의 경우 대부분의 여포성 림프종에서 존재하나 DLBCL과 MALT 림프종에서는 음성이다.⁷⁾ 감상선 협부의 결절은 0.5 cm의 크기의 피막침범이 있었으며 면역조직화학 염색에서 Cytokeratin 19에 염색이 되는 감상선 유두암이었다. 우측 감상선염에서는 1 cm 크기의 결절이 발견되었고 Bcl-2, Bcl-6, CD20, CD45RO에 양성 반응을 보이는 MALT림프종이 진단되었으며, 양측엽 모두 하시모토 감상선염이 동반되어 있었다.

치료를 위해서 전신 영상 검사를 통한 병기 결정이 중요하며 최근에는 양전자 방출 단층촬영을 하기도 한다. 국소적인 FDG 축적은 감상선 선종과 모든 종류의 감상선암에서 관찰되며, 미만성 감상선 섭취증가는 하시모토 감상선염에서 관찰 되어 양전자 방출 단층 촬영으로 림프종을 진단할 수는 없지만 국소질환과 전이질환을 감별하고 치료의 효과를 감시하는데 유용하게 이용할 수 있다.^{1,13)} 본 증례의 경우 수술적 절제를 시행한 뒤 우연히 감상선 림프종이 진단 되었고 수술 후 시행한 양전자 방출 단층촬영에서 비정상적인 섭취증가를 보이는 병변은 없었다. 비정상적 섭취 증가를 보인다면 감상선 외 침범을 고려하여 추가적인 복부, 흉부 컴퓨터단층촬영이 필요하다.

감상선 림프종의 병기는 Ann Arbor system을 따른다. IE(extranodal)은 종양이 감상선에 국한될 경우, IIE는 감상선과 횡격막을 기준으로 동측의 림프절로 전이가 있을 경우이다. IIIE는 감상선과 횡격막을 기준으로 양측의 림프절을 침범하거나 비장과 같이 횡격막을 넘어 림프절 전이가 존재할 때 해당한다. IVE는 골수, 간, 폐와 같이 원격전이가 있을 때 해당한다. 대부분의 감상선 림프종은 IE와 IIE에 해당하며 5년 생존율은 80%, 50%이다.¹⁰⁾ 본 증례의 환자도 감상선에 국한된 림프종으로 IE에 해당하였다.

감상선 MALT 림프종이 국소적일 경우 감상선 전절

제술만으로 5년 생존율 100%의 좋은 예후를 기대할 수 있으며, 림프종 병변 부위 방사선 조사 단독으로도 5년 생존율 90%로 예후가 좋다. 파종된 갑상선 MALT 림프종의 경우 갑상선 전절제술과 항암치료를 병행한다. 그에 비해 갑상선 DLBCL의 경우 MALT 림프종보다 공격적이어서 수술적 치료 보다는 항암화학요법과 방사선요법의 병행치료가 필요하다.⁴⁾ 본 증례의 환자와 같이 갑상선 유두암과 MALT 림프종이 공존할 경우 병기 결정이 더욱 더 중요한데 진단 당시 두 질병 중 좋지 않은 예후를 가지는 종양의 치료가 우선되기 때문이다.¹⁾ 본 증례의 경우 Ann Arbor stage IE로 수술 외 추가적인 항암화학요법과 방사선요법은 시행하지 않았으며 갑상선 전절제술 후 방사선 요오드 치료만 시행한 후 12개월이 지난 현재까지 재발 없이 외래 경과 관찰 중이다. 이 증례처럼 가족력으로 갑상선 림프종이 있으면서, 하시모토 갑상선염이 동반된 경우에는 드물게 갑상선 유두암에 림프종이 동반되어 있을 가능성을 의심해보고, 수술의 범위를 결정할 때 환자와 충분히 상의 후 갑상선 전절제술도 고려해 보는 것이 필요할 수도 있다.

중심 단어 : MALT 림프종 · 갑상선 유두암 · 갑상선.

REFERENCES

- 1) Melo GM, Sguilar DA, Petiti CM, Eichstaedt AG, Caiado RR, Souza RA. Concomitant thyroid MALT lymphoma and papillary thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(4):425-28.
- 2) Lee JH, Kim YH, Choi JW, Kim YS. The association be-

- tween papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta analysis. *European Journal of Endocrinology* 2013;168(3):343-9.
- 3) Murat C, Esin C, Fatma BT, Ahmet T. A rare coexistence of thyroid lymphoma with papillary thyroid carcinoma. *Ann Afr Med* 2013;12(3):188-90.
- 4) Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet BE, Felman P, *et al.* Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):105-11.
- 5) Steogabue AS, Leonard W. Primary thyroid lymphoma: A clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):3131-8.
- 6) Lee HJ, Shim HS, Kim JP, Woo SH. A case of primary thyroid lymphoma originated from the thyroid gland. *Korean J otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2013;56(3):159-62.
- 7) Latheef N, Shenoy V, Kamath MP, Hegde MC, Rao AR. Maltoma of thyroid: a rare thyroid tumour. *Case Rep Otolaryngol* 2013;2013:740241.
- 8) Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. *Blood* 2005;106(2):668-72.
- 9) Romeo-Gabriel M. Thyroid malignant lymphoma. *AMT* 2013;2(4):211-2.
- 10) Alzouebi M, Goepel JR, Horsman JM, Hancock BW. Primary thyroid lymphoma: the 40 year experience of a UK lymphoma treatment centre. *Int J Oncol* 2012;40(6):2075-80.
- 11) Wong KT, Ahuja AT. Ultrasound of thyroid cancer. *Cancer Imaging* 2005;5(1):157-66.
- 12) Ota H, Ito Y, Matsuzuka F, Kuma S, Fukata S, Morita S, *et al.* Usefulness of ultrasonography for diagnosis of malignant lymphoma of the thyroid. *Thyroid* 2006;16(10):983-7.
- 13) Arabi M, Dvorak R, Smith LB, Kujawski L, Gross MD. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in primary thyroid lymphoma with coexisting lymphocytic thyroiditis. *Thyroid* 2011;21(10):1153-6.