



## 편도절제술 이후 동시에 진단된 두 종류의 림프종 1예

이승주 · 박근우 · 박체현 · 정태영

메리놀병원 이비인후과

### A Case of Two Different Subtypes of Lymphoma Diagnosed Simultaneously after Tonsillectomy

Seung Joo Lee, Geun Woo Park, Che Hyun Park, Tae Young Jung

Departments of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, Maryknoll Hospital, Busan, Korea

#### ABSTRACT

Lymphoma is a malignant tumor that occurs in the immune system and is largely classified into Hodgkin's lymphoma (HL) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Follicular lymphoma, one subtype of NHL, can histologically transform into more aggressive cancers due to the nature of the disease: diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), Burkitt lymphoma, and lymphoblastic lymphoma. We present a case of two different subtypes of lymphoma diagnosed simultaneously after a tonsillectomy in a 37-year-old female: DLBCL and follicular lymphoma.

**KEY WORDS:** Tonsillectomy; Lymphoma, follicular; Lymphoma, large B-cell, diffuse.

#### 서론

림프종은 면역 기관에서 생기는 악성 종양으로 무통성에서부터 공격적인 종양의 집합체를 의미하며 크게 호치킨스 림프종(Hodgkin's lymphoma, HL), 비호치킨스 림프종(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)로 분류한다. 그 중 비호치킨스 림프종은 대부분 일차적으로 림프절에서 발생하지만 구인두, 골수, 장, 피부 등 20%~30%에서 림프절 외(extranodal)에서의 발생이 보고되어 있다.<sup>1)</sup> 그 중 구강에서의 발생은 드물며, 보고된 림프종 환자의 3%~5%에서 확인되며, 두경부 부위에서는 림프절 외에는 왈데이어환(Waldeyer's ring)에서 가장 흔히 발생한다.<sup>2)</sup>

구개 편도에 림프종이 발생하는 경우는 흔히 보고되나, 양

쪽 편도에서 각각 다른 림프종이 확인된 경우는 국내에서 보고된 바가 없다. 이에 본 저자들은 일측 편도 덩이를 주소로 양측 편도 절제술을 시행하여, 좌측에 소포림프종(follicular lymphoma), 우측에 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)으로 서로 다른 림프종이 진단된 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

#### 증례

37세 여자가 4개월 전부터 생긴 목 이물감으로 개인병원에서 치료받던 중 호전이 없어 본원 외래에 내원하였다. 내과적 기저 질환은 없으며, 환자는 과거 연 3회 정도의 편도염 과거력 있었고, 내원 당시 연하 불편감 및 간헐적인 호흡 불편감을

Received: October 11, 2023 / Revised: November 8, 2023 / Accepted: November 21, 2023

Corresponding author: Tae Young Jung, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Maryknoll Hospital, Busan 48972, Korea

Tel: +82-51-461-2692, Fax: +82-51-462-9419, E-mail: handsjung@naver.com

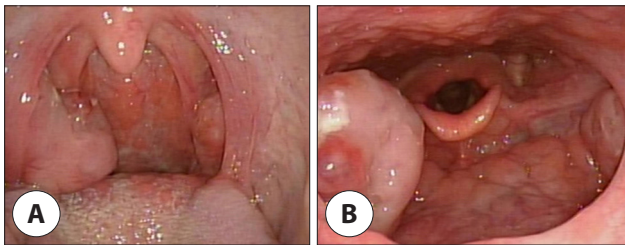
Copyright © 2023. The Busan, Ulsan, Gyeongnam Branch of Korean Society of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

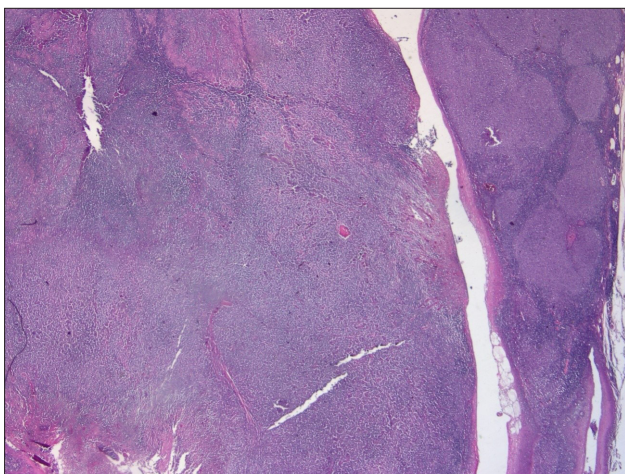
호소하였다. 이학적 검사상 목 주변으로 만져지는 종물은 없었고, 내시경 상 편도는 프리드만(Friedman) 분류에 따라 우측은 3단계, 좌측은 1단계 크기의 편도가 확인되었다(Fig. 1). 수술 전 피검사나 흉부 X선 검사 상 이상소견은 관찰되지 않았다. 저자들은 악성 종물 가능성 배제할 수 없고 과거 편도염의 과거력 있어 양측 편도 절제술을 시행하였다.

수술 2일째 특이 소견 없이 퇴원하였고, 수술 후 13일째 방문한 외래에서는 목 통증 일부 호소하였으나 수술 부위에는 이상이 없었다. 조직검사 상 우측 편도는 미만성 거대 B세포 림프종에 동반된 미만성 패턴(25% 이하)(Fig. 2), 좌측은 소포 림프종으로 확인되었다(Fig. 3). 아중(subtype)을 확인하기 위해 시행한 면역형광염색에서 좌측은 CD20 양성, CD3 양성, 우측은 Bcl-6 양성(Fig. 4), CD10 음성, Bcl-2 음성, Ki67 50% 이상으로(Fig. 5) 좌측 소포림프종, 우측 미만성 거대 B세포 림프종에 해당하는 소견을 보였다.

구인두 림프종 진단 하 항암치료 시행 위해 혈액종양내과로 의뢰하였고 Ann arbor stage에 따라 ileocecal, mesentery lymph node에 침범되어 있고, 발열, 야간 발한, 체중 감소



**Fig. 1.** The pre-operative endoscopic view of tonsil size evaluated by Frideman classification is Grade 1, 3. A: Oral cavity view. B: Laryngoscopic view.

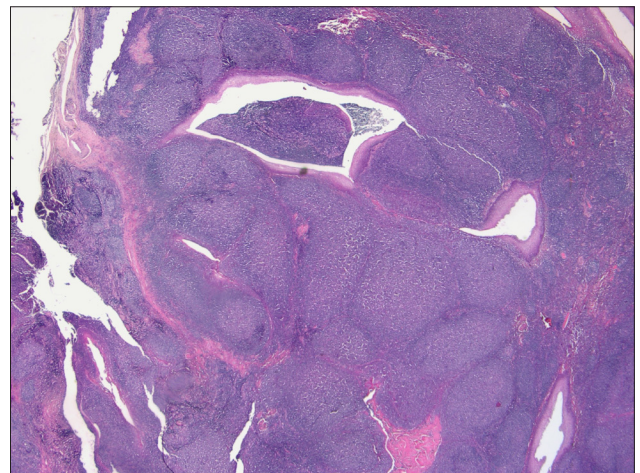


**Fig. 2.** Tumor shows diffuse area (Lt. side) & preserved follicular pattern (Rt. Side) of neoplastic cells (H&E stain, ×10).

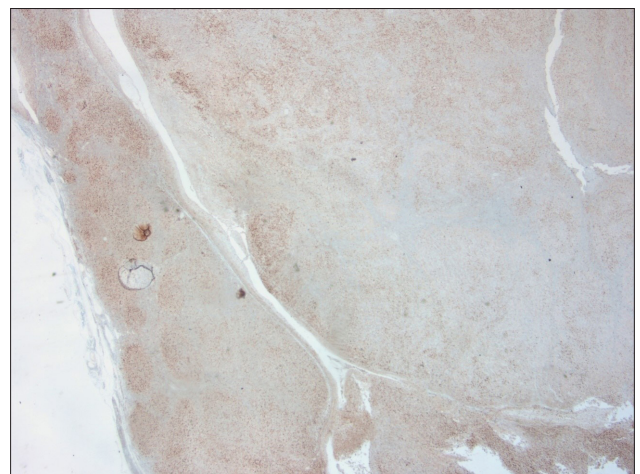
와 같은 systemic B symptom이 없어 stage IIIA로 진단되었다. 6차까지의 R-CHOP(rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) 항암치료 시행하였다. 현재 완전 관해(complete remission) 상태이며, 이비인후과 및 혈액종양내과에서 별다른 재발 없이 경과 관찰 중이다(Fig. 6).

### 고찰

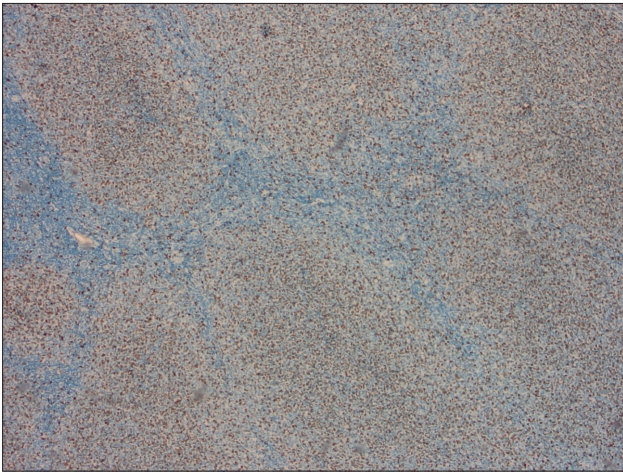
소포림프종은 저분화 B세포 림프종 중 2번째로 흔하며 성인의 비호치킨 림프종의 약 30%에서 발생한다. 또한 임상증상이 대부분 무통성(indolent)이며 생존률이 높지만, 현재 완치는 불가능하다.<sup>1)</sup> 2017년 WHO 분류에 따르면 고배율(high



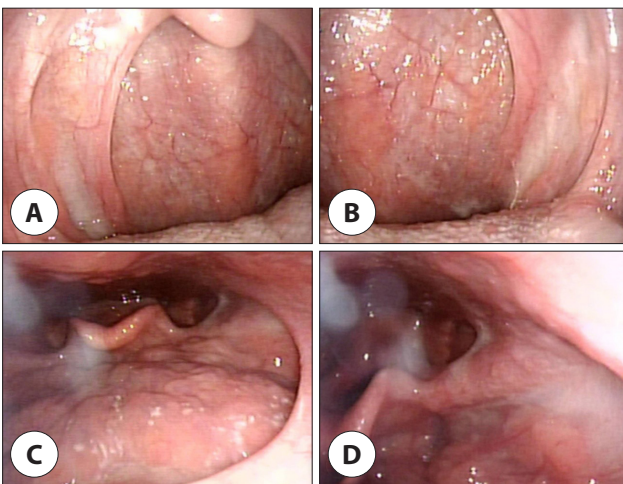
**Fig. 3.** The neoplastic follicles are closely packed with lacking mantle zones (H&E stain, ×10).



**Fig. 4.** The germinal center cells are positive for Bcl-6 (Immunohistochemical stain for Bcl-6, ×10).



**Fig. 5.** The tumor shows more than 50% of Ki67 labelling index (Immunohistochemical stain for Ki67, ×40).



**Fig. 6.** The post-operative endoscopic view 10 months after surgery. A, B: Oral cavity view. C, D: Laryngoscopic view.

power field, HPF) 하에서 중심아세포(centroblast)의 비율에 따라 크게 Grade 1, 2, 3으로 분류한다: Grade 1: 0-5개/HPF, Grade 2: 6-15개/HPF, Grade 3: >15개/HPF. 이 중 Grade 3는 다시 중심세포(centrocyte)가 확인될 시 3A, 교형 판상(solid sheet)의 중심아세포가 확인될 시 3B로 분류한다. 3A의 경우, 형질 전환의 위험성이 증가된 것으로 알려져 있으며,<sup>3)</sup> Grade 3B의 경우, 새로 발생한 공격적인 림프종과 매우 관련이 깊은 것으로 알려져 있다.<sup>4)</sup> 이로 인해 Grade 3는 Grade 1, 2와 달리 미만성 거대 B세포 림프종에 유사하게 치료한다.<sup>5)</sup> 소포림프종의 특징은 14번과 18번 염색체의 전위(translocation)로 생기는 BCL-2 유전자의 과발현이며, 85%에서 이를 확인할 수 있다.<sup>6)</sup> 면역염색 시 CD19, CD20, CD10, Bcl-6에서 양성을 보이며, CD5, CD23에서 음성을

보인다.

미만성 거대 B세포 림프종은 다양한 스펙트럼을 가진 림프구성 종양의 집합체로써 종종 야간 발한, 체중감소, 발열과 같은 전신 증상(B symptom)을 동반한다.<sup>1)</sup> 전신 증상을 포함하여 공격적이거나 5년 생존률이 80%-85%에 달하여 치료에 반응이 좋은 것이 특징이다.<sup>7)</sup> CD10은 배중심에 존재하는 막성 금속단백 가수분해효소의 표지자로 대부분의 소포림프종에서 발현하며, 미만성 거대 B세포 림프종에서는 20%-40%에서 발현한다. CD3는 T-세포에서 발현하며 세포질에 신호전달을 담당하는 표지자로 발암화와 연관되어 있다.<sup>1)</sup> Ki67의 경우, 세포분열과 관련된 마커로 조직학적 변형이 일어난 림프종에서는 높게 발현하는 것이 특징이다.<sup>8)</sup> Bcl-6는 정상 림프 조직의 배중심 B세포(Germinal B cell)에서 발현하며 미만성 거대 B세포 림프종에서는 57%-100%에서 발현된다.<sup>9)</sup>

본 증례에서 좌측 편도에 소포림프종의 면역염색결과상 Grade 2, 면역염색 결과상 CD20 양성, CD3 양성으로 확인되었으며, 우측 편도에 미만성 거대 B세포 림프종에서는 CD20 양성, CD3 양성, Bcl-6 양성, CD10 음성, Bcl-2 음성, Ki67 50% 이상으로 확인되었다.

소포림프종은 병의 특성상 더 공격적인 암으로 조직학적 변형(histological transformation)이 일어날 수 있다. 가장 흔한 변형은 미만성 거대 B세포 림프종으로의 변형(30%-40%)이며, 그 외에도 버킷 림프종, 림프모구 림프종, 때때로는 호치킨 림프종으로의 변형이 알려져 있다.<sup>10)</sup> 소포림프종의 미만성 거대 B세포 림프종으로의 조직학적 변형은 매년 3% 정도 일어나며, 약 16년 정도 지난 이후에는 더 증가하지 않고 고점을 이루며 10%-60%의 비율로 전환될 수 있다.<sup>11,12)</sup> 조직학적 변형은 여러 유전자의 변형으로 생기며 많은 연구가 이루어지고 있다. 주로 알려진 조직학적 변형은 더블 히트(double hit) 기전으로 BCL-2 유전자의 전위가 이미 일어난 세포에서 MYC 유전자의 활성화가 일어남으로 더욱 조직학적 변형이 잘 되는 세포로 변하는 것으로 알려져 있다.<sup>3)</sup> 이와 더불어 트리플 히트(triple hit) 기전으로 더블 히트 기전에서 추가로 BCL-6 유전자의 전위가 일어난 림프종은 더욱 나쁜 예후와 관련이 있다.<sup>13)</sup> 추가적으로 세포주기와 DNA 손상복구에 관련되어 CDKN2A/B의 소실을 확인할 수 있는데, 이는 DNA 복구와 관련된 p53 gene의 비활성화, 세포주기의 조절과 관련된 p16의 과발현이 특징적이다.<sup>14,15)</sup>

본 증례에서는 크기가 크지 않고 모양도 보통의 편도와 크게 다르지 않았던 좌측 편도에서도 소포림프종이 확인되었다. 일측의 병변이 악성이 의심될 경우, 반대편의 정상 조직처럼

보이는 부위도 조직검사를 시행하고 결과를 확인하는 것이 필요하다.

## 결론

림프종 내에서도 소포림프종과 같은 저위험군 림프종에서 미만성 거대 B세포 림프종과 같은 공격적인 암으로 조직학적 변형이 일어날 수 있음을 기억하고 정상적으로 보이는 조직에서도 림프종의 가능성을 의심해봐야 되겠다.

## Acknowledgements

Not applicable.

## Funding Information

Not applicable.

## Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## ORCID

Seung Joo Lee, <https://orcid.org/0000-0001-8276-2567>

Geun Woo Park, <https://orcid.org/0000-0002-9187-4381>

Che Hyun Park, <https://orcid.org/0009-0007-7102-8851>

Tae Young Jung, <https://orcid.org/0000-0001-9029-2075>

## Author Contribution

Conceptualization: Jung TY.

Data curation: Park GW.

Formal analysis: Lee SJ.

Methodology: Lee SJ, Jung TY.

Software: Park CH.

Validation: Jung TY.

Investigation: Lee SJ.

Writing - original draft: Lee SJ.

Writing - review & editing: Lee SJ, Park GW, Park CH, Jung TY.

## Ethics Approval

Not applicable.

## References

1. Mittal M, Puri A, Nangia R, Sachdeva A. Follicular lymphoma transforming into anaplastic diffuse large B-cell lymphoma of oral cavity: a case report with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol* 2015;19(3): 379-84.
2. Jacobs C, Hoppe RT. Non-Hodgkin's lymphomas of head and neck extranodal sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(2):357-64.
3. Kridel R, Mottok A, Farinha P, Ben-Neriah S, Ennishi D, Zheng Y, et al. Cell of origin of transformed follicular lymphoma. *Blood* 2015;126(18):2118-27.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.
5. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2012;380(9844):848-57.
6. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019-32.
7. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87(2):146-71.
8. Natkunam Y, Soslow R, Matolcsy A, Dolezal M, Bhargava V, Knowles DM, et al. Immunophenotypic and genotypic characterization of progression in follicular lymphomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004;12(2):97-104.
9. Bhattacharyya I, Chehal HK, Cohen DM, Al-Quran SZ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the oral cavity: germinal center classification. *Head Neck Pathol* 2010;4(3):181-91.
10. Fischer T, Zing NPC, Chiattoni CS, Federico M, Luminari S. Transformed follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2018;97(1):17-29.
11. Takata K, Miyata-Takata T, Sato Y, Yoshino T. Pathology of follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol*

- 2014;54(1):3-9.
12. Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011; 24(2):147-63.
  13. Akasaka T, Lossos IS, Levy R. *BCL6* gene translocation in follicular lymphoma: a harbinger of eventual transformation to diffuse aggressive lymphoma. *Blood* 2003;102(4):1443-48.
  14. Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M, Vasishtha M, Messina M, Holmes AB, et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep* 2014;6(1):130-40.
  15. Sherry MA, Best TM. A comparison of 2 rehabilitation programs in the treatment of acute hamstring strains. *J Orthop Sports Phys Ther* 2004;34(3):116-25.