高神大學校 醫學部 論文集 第13卷 第1·2號
The Journal of Kosin Medical College
Volume 13, Number 1·2, May 1998

원발성 갑상선 미세 악성림프종 1예

고신대학교 의학부 내과학교실, 일반외과학교실[1], 병리과학교실[2]
박달수, 임진형, 편준철, 이영수, 최영식, 박요한, 김중규[1], 장희경[2]

A Case of Small Sized Primary Malignant Lymphoma of the Thyroid

Dalsoo Park, M.D., Jinhyung Lim, M.D., Junchul Pyun, M.D., Youngsoo Lee, M.D., Youngsik Choi, M.D., Yo-Han Park, M.D., Joongkyou Kim, M.D.,[1] Heekyung Chang, M.D.[2]

Department of Internal Medicine, Department of General Surgery,[1] Department of Pathology,[2] Kosin Medical College, Pusan, Korea

-Abstact-

Primary malignant lymphoma of the thyroid is a relatively rare malignant tumor of the thyroid gland. It is known to be frequently associated with Hashimoto's thyroiditis. In Korea, 8 cases of primary lymphoma of the thyroid have been reported. All patients were over 64 years of age and the size of masses was over 5cm.

A 23-year-old woman complained of diffuse goiter. High resolutional ultrasonography revealed 0.6×0.3×0.7cm sized focal low echoic lesion at the deep portion of the left lobe and 0.9×0.5×0.8cm sized focal low echoic lesion at the mid-portion of the right lobe of the thyroid gland. We performed ultrasound-guided fine needle aspiration on the both nodules. The cytologic finding of the nodule in the right lobe suggests malignant nodule and that of the left lobe showed Hashimoto's thyroiditis. Near total thyroidectomy was performed and confirmed a tumor of low-grade mucosa-associated lymphoid tissue which size was 0.8cm.

She was treated with combination chemotheraphy(cyclophosphamide, oncovin, epirubicin, methylprednisolone and bleomycin). We report this case with a review of literatures.

***Key Words** : Primary thyroid lymphoma, Hashimoto's thyroiditis

서 론

갑상선에 발생되는 원발성 갑상선 림프종은 원발성 악성종양의 약 4-10% 미만을 차지하는 드문 질환이며[1,6] 흔히 하시모토 갑상선염과 동반한다고 한다.[3,5]

갑상선의 림프종은 58-65세 사이의 중, 노년층에서 호발하며, 여자에서 남자보다 더 많이 발생한다.[4,5,7,11] 주된 임상증상으로는 미만성 갑상선종, 급성장하는 종괴와 종괴에 의한 기관압박 증상, 쉰목소리, 연하곤란 및 미열 등이 있다.[2,6,11,12]

1931년 Graham[10]이 처음으로 하시모토 갑상선염에 동반된 림프종을 보고한 이래 많은 증례가 보고되었으며, 점차 증가하는 추세에 있다. 국내에서는 8예 정도가 보고 되어 있는데, 환자의 연령은 모두 64세 이상이었으며, 종괴의 크기는 5cm 이상이었다.[9,12,13,14,17,29]

최근 저자들은 하시모토 갑상선염을 가진 23세 여자 환자의 갑상선결절에 대해 고해상능 초음파유도하 세침흡인세포검사를 시행한 결과 악성결절이 의심되어 갑상선 근전절제술을 시행하였으며, 술후 0.8cm 크기의 종괴에서 악성림프종으로 확진된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 배○영, 24세 여자

주소 : 3개월전부터 점차적으로 진행되는 전경부 종대

현병력 : 환자는 내원 5년전부터 간헐적인 전경부 종대로 개인의원에서 만성 갑상선염 의진하에 간헐적으로 치료하였으며, 내원 1년 6개월전부터는 치료를 중단하였다. 내원 당시 환자는 피로감, 체중증가, 무력감, 한랭불내성등의 증상이 있었다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 110/70㎜Hg, 체온 37℃, 맥박 80회/분, 호흡수 16회/분였다. 경부촉진 소견에서 갑상선은 전반적으로 커져 있었으며 약간 단단하게 만져졌고 종괴는 촉지되지는 않았다. 경부외 신체 다른 부위에서는 이학적 소견상 특이소견은 없었다.

검사실 소견 : 말초 혈액 검사상 백혈구 6,200/㎣, 혈색소 12.3gm/dL, 헤마토크리트 35.7%, 혈소판 269,000/㎣이었고, 생화학적검사, 간기능검사, 요검사 및 심전도검사상 이상소견은 없었다. 혈청 갑상선호르몬검사치는 T_3 103.0ng/dL, TSH 2.39μU/mL, FT_4 1.39ng/dL였고, antithyroglobulin antibody 1 : 100, antimicrosomal antibody 1 : 6400이었다.

방사선학적 검사 : 갑상선 초음파검사상 갑상선은 전반적으로 커져 있었으며, 좌·우엽의 심부에 저에코음영의 종괴가 관찰되었고, 크기는 좌엽이 0.6×0.3×0.7cm, 우엽이 0.9×0.5×0.8cm 이었다(Fig 1). ^{99m}Tc-pertechnate 갑상선 스캔상 우엽의 중앙부위에 불규칙한 동위 원소 섭취가 있으면서 상부에는 섭취가 감소되었으며, 좌엽은 특이 소견이 없었다(Fig 2).

세침흡인술세포검사 : 종괴 부위에 고해상능 초음파유도하에 시행한 세침흡인검사 소견상 좌엽의 종괴에서는 하시모토 갑상선염 소견을 보였고(Fig 3), 우엽의 종괴에서는 비정형세포, 핵내 봉입체 및 핵내구 등을 가진 유두상암의 소견을 보였다(Fig 4).

수술 소견 : 유두상암 의심하에 갑상선 근전절제술을 시행하였으며, 수술 소견상 갑상선 좌·우엽에 각각 약 0.6×0.8cm 정도의 결절을 관찰할 수 있었다.

병리학적 소견 : 갑상선 우엽에서 절제된 0.6×0.8cm 크기의 종괴는 분화가 좋은 림프구와 다소 한쪽에 치우친 핵과 호산성 세포질을 가지는 형질구양 림프구 세포들로 이루어져 있고, 이들은 면역조직화학염색에서 pan-B에만 양성 반응을 보이는 단클론 특성을 보였다. 종양의 주변부에 있는 다수의 갑상선 여포상피세포에서 종양 세포들이 함께 관찰되는 "림프상피" 병변이 관찰되었다(Fig 5).

경과 : 환자는 갑상선 근전절제술을 시행후 일과성 부갑상선 기능저하증으로 저칼슘혈증이 발생하여 칼슘을 보충하였으며, 치료 4일 후에 회복되었다. 술후 5일째 검사한 갑상선 호르몬치가 T_4 5.9ng/dL, TSH 3.81μU/mL, FT_4 0.87ng/dL로 갑상선 호르몬을

보충하였다. 원발성 림프종에 대해 cyclophosphamide, oncovin, epirubicin, methylprednisolone, bleomycin의 5제 복합화학요법(CEOPB)을 3주 간격으로 4회 치료후 시행한 갑상선 초음파검사 및 전신 ^{67}Ga 스캔검사에서 재발 소견은 관찰되지 않았다. 현재까지 환자는 외래에서 정기적으로 경과 관찰중이며 재발의 징후는 없다.

고 찰

원발성 갑상선 림프종은 전체 갑상선종양의 4-10%를 차지하며,[13,17] 전체 림프절외(extranodal) 림프종의 2-6.5%를 차지하는[11,29] 드문 질환이다. 원발성 갑상선 림프종의 56-100% 정도가 하시모토 갑상선염과 동반되며,[9,24] 또한 하시모토 갑상선염 환자는 정상인에 비해서 악성림프종의 발생 위험이 67배가 높다고 한다.[21] 연령분포는 16세에서 90세까지 다양하나, 평균연령은 58-65세로 주로 노년층에서 호발한다.[7,11,29] 남녀비는 1 : 3-14로 여자에서 더 높은데,[7,11,29] 이는 갑상선 질환이 여자에게 많으며 림프종의 전구 상태로 여겨지는 하시모토 갑상선염의 빈도가 중, 노년층의 여자에게 더 높은 것과 연관이 있다고 한다.[7] 본 증례는 23세 여자환자로 국내에서 보고된 환자 중에서는 가장 최연소자이다.

갑상선 림프종의 임상증상은 갑상선종, 최근 급속히 자라는 갑상선종괴와 종괴에 의한 2차적인 기관압박 증상, 쉰목소리 및 연하곤란, 미열 등이 있으나, 통증을 동반하는 경우는 드물다.[11,12,13] 종괴는 대부분이 한쪽 엽에 발생하나 양엽에 모두 발생할 수 있으며, 결절성으로 단단하게 주위 조직과 고정되어 있다. 검사실 소견상 항갑상선 항체가 양성이고, 갑상선 기능은 정상 또는 임상적 기능저하증 및 불현성 갑상선기능저하증의 소견을 보인다. 갑상선 스캔에서는 대부분 냉결절 소견을 보인다.[13,19]

Matsuzuka등[25]에 의하면 갑상선 초음파검사상 림프종 환자의 93%에서 "pseudocystic pattern"으로 불리는 소견이 관찰되지만, 단지 하시모토 갑상선염만 있는 경우에는 11%에서 "pseudocystic pattern"이 관찰되고, 또한 Takashima등[28]에 의하면 초음파 검사상 갑상선 림프종은 하시모토 갑상선염보다 저음영(hypoechoic) 부위와 음영(echogenic) 부위가 더 심하게 서로 혼합되어 나타나므로 갑상선 초음파검사로 하시모토 갑상선염에 동반된 림프종을 의심할 수 있다고 한다.

갑상선 림프종의 진단에 있어서 임상증상, 갑상선스캔 및 초음파검사외에도 세침흡인세포검사가 유용하다. Matsuzuka등[25]은 83명의 갑상선 림프종 환자에 대해 시행한 세침흡인세포검사 결과 78%에서 정확히 진단되었고, 12%는 애매하게 나타났으며, 9.6%는 양성결절로 진단되었다고 한다. 그래서 Matsuzuka등[25]은 갑상선 림프종의 진단시 large-bore 생검은 불필요하며 세침흡인세포검사로도 충분하다고 하였으며, 또한 Limanova등[23]은 세침흡인세포검사가 간편하고 안전할 뿐 아니라 림프종의 진단에 매우 유용하므로 급성장하는 종괴에서 시행할 것을 주장하였다. Hamburger등[20]은 하시모토 갑상선염 환자의 추적검사중 갑상선 스캔상 냉결절이 있는 경우, 동통과 압통을 동반하며 크기가 커지는 종괴, 갑상선 호르몬 투여에 반응하지 않는 갑상선종 등에는 조직 생검을 실시할 것을 권유하고 있다. 본 증례도 하시모토 갑상선염 환자에서 초음파검사시 발견된 미세결절에 대해 초음파유도하 세침흡인세포검사에서 악성결절이 의심되어 수술을 시행하여 진단된 경우이다. 갑상선 림프종은 조기진단이 예후에 중요하므로 조기진단을 위해서는 하시모토 갑상선염 환자에서 이학적 소견상 갑상선종의 크기가 점점 커지거나, 스캔상 냉소부위가 나타나거나, 초음파검사상 "pseudocystic pattern"이 보이면 조직검사를 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

1984년 Isaacson등[22]은 갑상선 림프종이 위장관, 폐, 타액선의 "mucosa -associated lymphoid tissue (MALT)"에서 유래한 B-cell 림프종과 혈액학적, 면역화학적 및 조직학적으로 유사성이 많다고 하였다. MALT에서 유래한 림프종은 잘 분화되어 있고 오랜기간 동안 국소 부위에 한정되어 있는 양상을 취하므로 예후가 좋은데, Gospodarowicz등[18]은

MALT에서 유래한 림프종은 다른 림프종 보다 병기와 조직형에 관계없이 예후가 좋다고 하였으나, 반면 Tupchong등[29]은 종양의 크기, 주위조직과의 고정유무, 피막외침투 등이 예후에 중요한 영향을 미친다고 하였다. Aozasa등[8]은 최근 단클론 항체를 이용한 연구에서 갑상선 림프종의 경우 대부분이 B 림프구에서 유래한다고 하였다. 본 증례에서도 종괴에서 시행한 면역조직화학염색에서 pan-B에만 양성 반응을 보이는 단클론 특성을 보였다.

갑상선 림프종은 조직학적으로 소세포성 미분화암과 하시모토 갑상선염과의 감별이 힘든데, 소세포성 미분화암의 경우 갑상선 림프종과 임상적인 소견은 비슷하나, 하시모토 갑상선염을 동반하는 경우는 드물고, 선행된 갑상선암의 병력이 있으며, 예후가 매우 불량하여 생존률이 2.5-9개월 밖에 안 된다고 한다.[9]

갑상선 림프종에 대한 치료에는 아직 논란의 여지가 많으나,[12] 경부에 국한된 stage I-II의 경우 방사선 치료만으로도 상당히 효과가 있는 것으로 보고되어 있으며,[15,16,31] 방사선치료는 40-45Gy을 4-5주 동안 조사한다.[24,29,30] 또한 전갑상선절제술[10,27] 또는 근전절제술[12]을 시행하기도 하는데, Blair등[11]은 술후 5년 생존률을 60%, Tupchong등[29]은 술후 10년 생존률을 60%로 보고하였다. 화학요법은 치료후 약 50%에서 재발하고,[29] 미만성 조직구성 림프종에만 반응을 보이므로 주로 보조치료로 이용되고 있으며, 때로 진행된 갑상선 림프종의 방사선치료 전에 시행하기도 한다.[30] Matsuzuka등[25]은 갑상선 절제술을 시행하지 않은 stage II의 림프종 환자 16명을 방사선치료와 6회의 복합화학요법(CHOP-cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisolone)으로 치료한 결과 8년 생존률을 거의 100%까지 보고하여 화학요법과 방사선치료의 병합치료의 유용성을 주장하였다.

본 증례는 고해상능 초음파검사상 결절이 발견되어 고해상능 초음파 유도하 세침흡인세포검사를 시행하였으며, 그 결과 악성결절이 의심되어 갑상선 근전절제술을 시행하였다. 술후에 갑상선 조직소견에서 "림프상피" 병변이 있는 0.8cm 크기의 low-grade MALT로 진단되어 복합화학요법(CEOPB-cyclophosphamide, oncovin, epirubicin, methylprednisolone and bleomycin)을 3주 간격으로 4회 시행한 후 검사한 전신 67Ga 스캔검사와 갑상선 초음파검사에서 재발의 소견은 관찰되지 않았으며, 현재 외래를 통하여 치료중이며 환자의 상태는 양호하다.

결 론

갑상선 림프종은 조기진단이 예후를 결정하므로 갑상선종이 있는 환자에서 초기의 임상진료시 항갑상선 항체가 양성이고, 갑상선기능저하증이 있으면 하시모토 갑상선외에도 림프종이 동반될 가능성을 고려해야 하며, 이때 발견된 결절에 대해서는 세침흡인세포검사를 시행하는 것이 필요하다.

저자들은 최근 다발성 결절이 동반된 하시모토 갑상선염을 가진 23세 여자 환자의 갑상선 결절에 시행한 고해상능 초음파유도하 세침흡인세포검사상 악성결절이 의심되어 시행한 갑상선 근전절제술에서 0.8cm 크기의 종괴에서 악성림프종(low-grade MALT)으로 확진된 1예를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCE

1. 김태선, 김경래, 김경철, 정재희, 이현철, 허갑범 : 만성 림프구성 갑상선염에동반된 원발성 갑상선 B세포 림프종 1예. 대한내과학회잡지 40 : 719-725, 1991
2. 박성배, 심재두, 양인명, 김진우, 김영설, 김광원, 최영길 : 갑상선에 발생한 원발성 악성 임파종 1예. 대한내분비학회지 2 : 57-62, 1987
3. 송홍석, 서영숙, 주일, 정기용, 권건영 : Hashimoto씨 갑상선염과 동반된 원발성 갑상선림프종 치험 예. 대한내과학회잡지 39 : 408-414, 1990
4. 심재민, 박정수, 이현철, 허갑범 : 갑상선의 원발성 악성임파종. 외과학회지 27 : 288-292, 1984
5. 추윤호, 조재근, 엄완식, 박중열, 송영기, 이기업, 김기수, 김상희, 지현숙, 공경엽 : 하시모토 갑

상선염에 동반된 골수를 침범한(병기 4E기) 원발성 갑상선 림프종 1예. 대한내분비학회지 3 : 390-394, 1994
6. 홍성란, 윤귀옥, 김성숙, 조혜제, 고일향 : 만성림프구성 갑상선염에 동반된 갑상선의 악성림프종. 인제의학 6 : 629-634, 1985
7. Aozasa K, Inoue A, Tajima K, Miyuchi A, Matsuzuka F, Kuma K : Malignant lymphomas of the thyroid gland. Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. Cancer 58 : 100-104, 1986
8. Aozasa K, Useda T, Katagiri S, Matsuzuka F, Kuma K, Yonezawa T : *Immunologic and immunohistologic analysis of 27 cases with thyroid lymphoma. Cancer 60 : 969-973, 1987*
9. Anscombe AM, Wright DH : *Primary malignant lymphoma of the thyroid, a tumor of mucosa-associated lymphoid tissue : Review of seventy-six cases. Histopathology 9 : 81-97, 1985*
10. Beaugie JM, Brown CL, Coniach I, Richardson JE : *Primary malignant lymphoma tumor of the thyroid : The relationship between histologic classification and clinical behavior. Br J Surg 63 : 173-181, 1976*
11. Blair TJ, Evans RG, Baskirk SJ, Banks PM, Earle JD : *Radiotherapeutic management of primary thyroid lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11 : 365-370, 1985*
12. Burman KD, Ringel MD, Wartofsky L : *Unusal types of thyroid neoplasm. Endocrinol Metab Clin North Am 25 : 49-68, 1996*
13. Chak LY, Hoppe RT, Burke JS, Kaplan HS : *Non-Hodgkin's lymphoma presenting as thyroid enlargement. Cancer 48 : 2712-2716, 1981*
14. Compagno J, Ortel JE : *Malignant Lymphoma and Other Lymphoproliferative Disorder of the Thyroid Gland. Am J Clin Pathol 74 : 1-11, 1980*
15. Crile G JR : *Lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma of the thyroid. Surg Gynecol Obster 116 : 449-450, 1963*
16. Devine RM, Edis AJ, Banks PM : *Primary lymphoma of the thyroid. World J Surg 5 : 33-38, 1981*
17. Elisabeth H, Isaacson PG : *Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. Human Pathology 19 : 1315-1326, 1988*
18. Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Brown TC, Chua T, Bush RS : *Patterns of disease in localized extranodal lymphomas. J Clin Oncol 5 : 875, 198*
19. Graham A : *Riedel's struma in contrast to struma lymphomatosa (Hashimoto). West J Surg 39 : 681, 1931*
20. Hamburger JI, Miler JM, Kini SR : *Lymphoma of the thyroid. Ann Intern Med. 99 : 685-693, 1983*
21. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T : *Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. N Engl J Med 10 : 312 : 601-604, 1985*
22. Isaacson PG, Wright DH : *Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. Cancer 53 : 2515-2524, 1984*
23. Limanova Z, Neuwirtova R, Smejkal V : *Malignant lymphoma of the thyroid. Exp Clin Endocrinol 90 : 113, 1987*
24. Makepeace AR, Fermont DC, Bennet MH : *Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. Clin Radiol 38 : 277-281, 1987*
25. Matsuzuka F, Miyuchi A, Katayama S et al : *Clinical aspects of primary thyroid lymphoma : Diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. Thyroid 3 : 93-99, 1993*
26. Maurer R, Taylor CR, Terry R, Lukes RJ : *Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid : A clinicopathologic review of 29 cases applying Lukes-Collins classification and an immunoperoxidase method. Virchow Arch 383 : 293-317, 1979*
27. Rossi R, Candy B, Meisiner WA, Sedgwick CE, Weber J : *Prognosis of undifferentiated carcinoma and lymphoma of the thyroid. Am J Surg 135 :*

589-596, 1978

28. Takashima S, Mirimoto S, Ikezoe J, Arisawa J, Hamada S, Ikeda H, Masaki N, Kozuka T, Matsuzuka F : *Primary thyroid lymphoma comparison of CT and US assessment. Radiology 171 : 439-443, 1989*
29. Tupchong L, Hughes F, Harmer CL : *Primary lymphoma of the thyroid : Clinical features, prognostic factors and results of treatment. Int J Radiat Biol Phys 12 : 1813-1821, 1988*
30. Vigliotti A, Kong JS, Fuller LM, Velasaquez WS : *Thyroid lymphomas stages Ie and IIe : comparative results for radiotherapy only, combination only, and multimodality treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12 : 1807-1812, 1986*
31. Willems JS, Lowhagen T : *The role of fine-needle aspiration cytology in the management of thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 10 : 267-273, 1981*

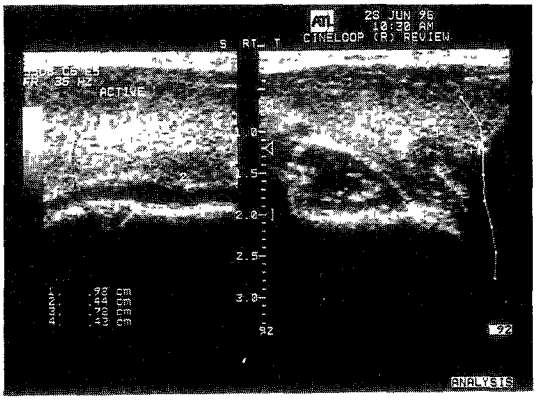

Fig 1. Ultrasound examination of the thyroid gland : diffuse enlargement and heterogenous echogenicity with 0.6×0.3×0.7cm sized focal low echoic lesion at deep portion of the left lobe of the thyroid gland and 0.9×0.5×0.8cm sized focal low echoic lesion at the mid-portion of the right lobe of the thyroid gland.

Fig 2. ^{99m}Tc-pertechnate thyroid scintigraphy : the thyroid gland was slightly enlarged. Decreased trace uptake was noted in the upper portion of the right lobe of the thyoid gland.

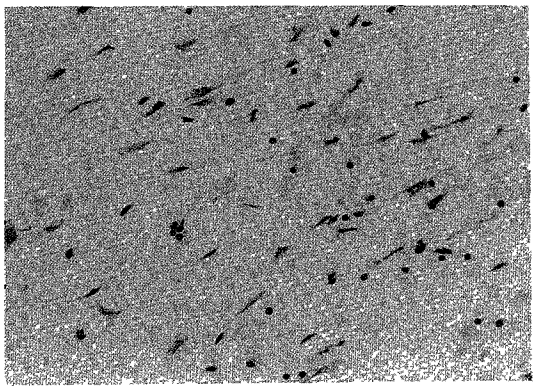

Fig 3. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology on the left lobe of the thyroid gland shows diffuse scattered lymphocytes with crushing artifact, which is indicative of Hashimoto's thyroiditis (H & E,×100).

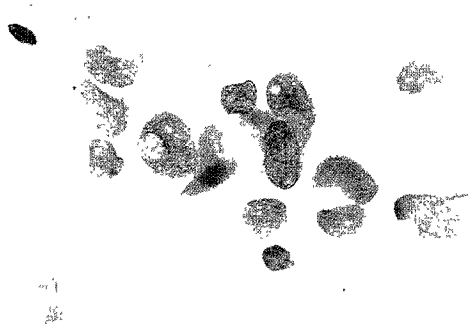

Fig 4. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology on the right lobe of the thyroid gland shows a cluster of follicular epithelial cells with anisocytosis, intranuclear inclusion and longitudinal groove which are suspected of papillary carcinoma (H & E, ×1000).

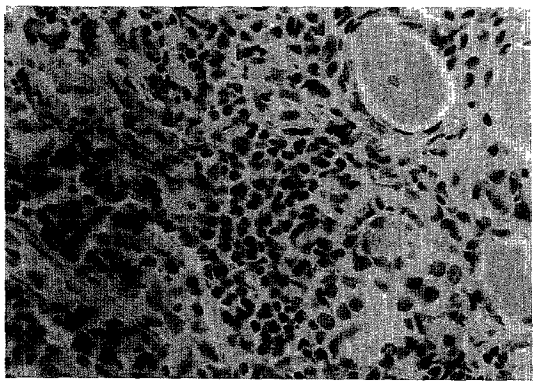

Fig 5. The high power view shows lymphoepithelial lesion and tumor mass composed of well differentiated lymphocytes and plasmocytoid lymphocytes (H & E, ×400).