

# A Case of Primary Thyroid Lymphoma Originated from Thyroid Gland

Ho Joong Lee<sup>1</sup>, Hyun Seok Shim<sup>1</sup>, Jin Pyeong Kim<sup>1</sup> and Seung Hoon Woo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology, <sup>2</sup>Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

## 갑상선에 발생한 원발성 림프종 1예

이호중<sup>1</sup> · 심현석<sup>1</sup> · 김진평<sup>1</sup> · 우승훈<sup>1,2</sup>

경상대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실,<sup>1</sup> 건강과학연구원<sup>2</sup>

Received July 17, 2012

Revised September 17, 2012

Accepted September 21, 2012

Address for correspondence

Seung Hoon Woo, MD

Department of Otorhinolaryngology,

Gyeongsang National University

College of Medicine,

79 Gangnam-ro, Jinju 660-702,

Korea

Tel +82-55-750-8173

Fax +82-55-759-0613

E-mail lesaby@hanmail.net

We present a case of a 53-year-old woman with a rapidly growing neck mass. She had one-year history of hypothyroidism associated with Hashimoto thyroiditis. She had noticed progressive dyspnea with rapid enlargement of the thyroid gland over a month. An incisional biopsy of the thyroid gland for combined pathology and immunohistochemistry revealed diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma. A combined chemotherapy including cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone plus rituximab (R-CHOP) was initiated, which dramatically shrunk the tumor and completely resolved the compression symptoms within a few days. Here we report on a case of thyroid lymphoma with a review of the relevant literature.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:159-62

**Key Words** Combination chemotherapy · Hashimoto thyroiditis · Immunohistochemistry · Lymphoma · Thyroid.

## 서 론

악성 갑상선 종양은 주로 여포상피세포에서 유래되는 분화성 갑상선암과 미분화성 갑상선암 및 수질암 임파종 등으로 나뉜다.<sup>1)</sup> 비호지킨림프종은 대부분 임파선에서 기원하며, 반면 10~30%는 림프절외 부위에서 발생한다. 갑상선은 비호지킨림프종의 중요한 원발 부위로 모든 갑상선암의 1~5%, 모든 림프종의 1~2.5%를 차지하며 갑상선에서 원발성 림프종은 드물게 발생한다. 갑상선 림프종은 하시모토 갑상선염과 밀접한 관련이 있는데, 하시모토 갑상선염은 자가 면역성 질환으로 그 합병증으로 흔하지 않게 악성림프종이 생길 수 있다는 보고가 있다.<sup>2)</sup> 저자들은 하시모토 갑상선염에 동반된 원발성 갑상선 림프종으로 인해 호흡곤란을 주소로 내원한 환자를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

53세 여자 환자가 1개월 전부터 진행되는 호흡곤란과 우측 전경부에 빠르게 커지는 종괴를 주소로 내원하였다. 이 환자는 과거력상 1년 전 하시모토 갑상선염을 진단받고, L-thyroxine으로 치료중이었다. 이학적 검사상 우측 전경부에 단단하고 고정된 무통성의 경계가 명확하지 않은 종괴를 촉지할 수 있었으며, 경부 임파절은 우측 쇄골상부에서 촉지되었다. 호흡음은 약간 감소되어 있었고, 양쪽으로 호기음이 연장되어 있었으며 열, 야간발한, 체중감소와 같은 전신증상은 없었다. 혈액학적 검사상 백혈구수 8670/μL, 헤모글로빈 12.7 g/dL, 혈소판 37.8×10<sup>4</sup>/μL, lactate dehydrogenase(LDH) 209 IU/L(110~220), soluble IL-2 수용체 2040 U/mL(145~519)였다. 갑상선기능검사 결과상 thyroid stimulating hormone가 13.92 mIU/L(0.27~4.2), free T3 2.15 pg/mL(1.45~3.38), free T4 0.71 ng/mL(0.93~1.70)였다. 외부 병원에서 초음파를 시행한 후 판독 결과지를 가지

고 내원하여 초음파를 시행하지 않았다. 조영증강된 전산화단층촬영영상 좁아진 기관을 둘러싸고 있는 갑상선에서 발생한 큰 경부 종괴가 주변 근육과 비슷한 정도로 조영증강 되어 있었고, 우측 경부 level 3, 4에 조영증강되는 커다란 임파선이 관찰되어, 림프종을 의심할 수 있었다(Figs. 1 and 2). 하지만, 세침흡인검사상에서 여포상 암종이 의심되어 갑상선절제술을 진행하였다. 수술 중 종양의 크기가 커서 완전절제가 불가능하였고, 동결절편 검사상 Lymphoma로 확인되어 수술을 더 이상 진행하지 않고 마쳤다. 영구조직검사상 미만성 거대 B세포 림프종으로 진단되었고(Fig. 3), 면역화학적 조직검사상 CD10, CD20, bcl-6에서 양성, MUM-1에서는 음성이었다(Fig. 4). 흉부, 복부 전산화단층촬영과 골수 검사를 포함한 추가 검사상 양측 액와부와 종격동에 여러 개의 임파절이 커져있는 것으로 보아, 병기는 Ann Arbor III에 해당되었다. 환자는 호흡곤란이 있었으나 심하지 않았기에 기관절개술을 시행하지 않았고, 갑상선종양이 림프종으로 확인되어 항암치료를 하면서 경과를 관찰하기로 하였다. 환자는 cyclophosphamide, doxorubicin, vin-

cristine, prednisone plus rituximab(R-CHOP)을 포함하는 병합항암요법을 시작하였고, 항암화학요법 후 수일만에 종양의 크기가 줄어들면서 호흡곤란증상이 완전히 사라졌다(Fig. 5). R-CHOP 요법 이후에 involved-field radiation therapy(IFRT)가 시행되었고, 현재 환자는 재발 없이 경과관찰 중이다.

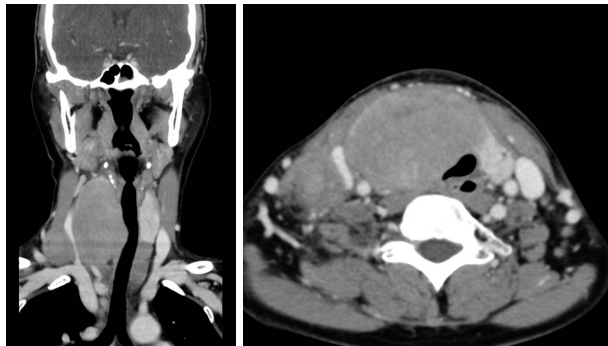


Fig. 1. Coronal and axial computed tomography scan of the neck with enhancement revealed a large cervical mass arising from thyroid which completely encircled the narrowed trachea.

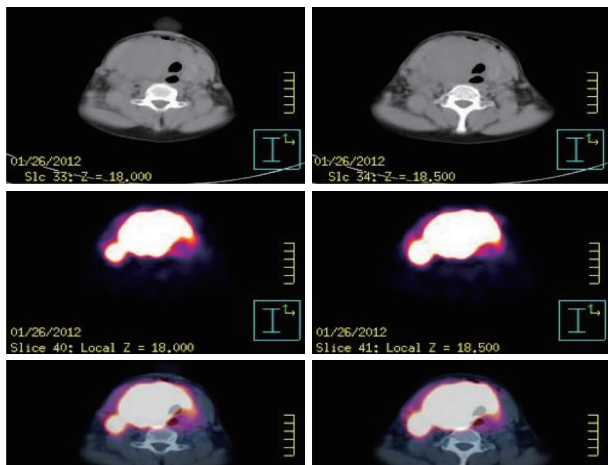


Fig. 2. An expanding hot lesion arisen from Rt. lobe of the thyroid is accompanied by focal lesions on Rt. supraclavicular area and around the upper portion of trachea (in PET-CT).

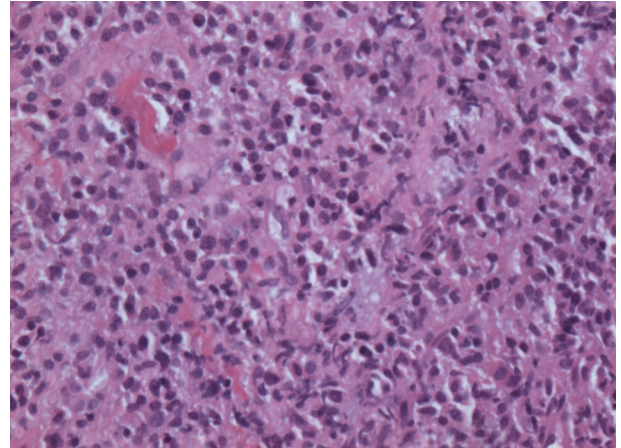


Fig. 3. Photomicrograph showing diffuse infiltration of large atypical lymphocytes with round vesicular nuclei, prominent nucleoli and moderate amount of eosinophilic cytoplasm (H&E, ×400).

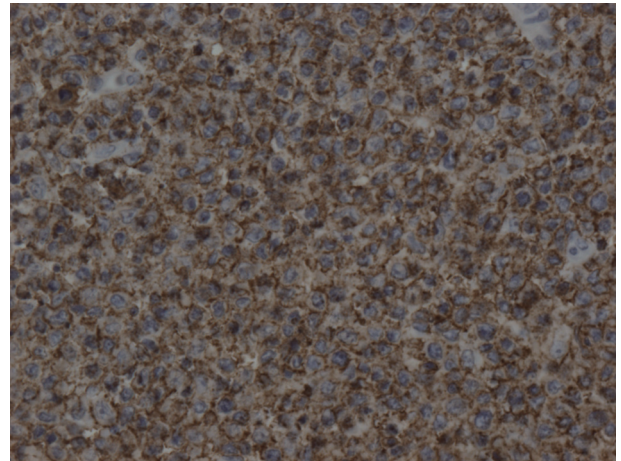


Fig. 4. Immunostaining showing diffuse membrane positivity of tumor cells for B cell marker (ABC, ×400).

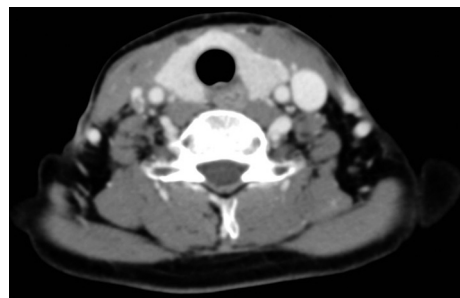


Fig. 5. Computed tomography scan of the neck 3 weeks after the initiation of combination chemotherapy revealed the mass dramatically decreased in size.

## 고 찰

원발성 갑상선 림프종은 드문 질환이며, 원발성 갑상선 림프종의 대부분은 B세포 기원의 비호지킨림프종이다. 미만성 거대 B세포 림프종과 MALT 림프종의 extranodal marginal zone B cell lymphoma가 흔한 조직학적 아형(subtype)이며, follicular lymphoma, 호지킨림프종, small lymphocytic lymphoma, T세포 림프종은 드문 조직학적 아형(subtype)이다. 이는 여성에서 4배 더 흔하고, 평균연령은 60대에 흔하다.<sup>3)</sup>

정상 갑상선은 기본적으로 림프조직이 없으므로 원발성 갑상선 림프종은 만성 염증 혹은 자가면역반응의 과정 중에 생겨난 갑상선내 림프조직으로부터 발생된다.<sup>4)</sup> 하시모토 갑상선염이 있는 환자에서 갑상선 림프종이 발생할 위험이 상대적으로 67배나 높다는 보고가 있으며, 원발성 갑상선 림프종 환자의 절반 정도는 하시모토 갑상선염의 과거력이 있다.<sup>2)</sup> 심지어 더 많은 원발성 갑상선 림프종 환자가 병리학적으로 하시모토 갑상선염으로 진단되었었다는 보고도 있으며, 보통 원발성 갑상선 림프종은 하시모토 갑상선염이 20~30년 경과 후에 진행되는 경우가 많은 것으로 알려져 있다.<sup>3)</sup> 신생물화되기 쉬운 림프종 변화는 만성적인 항원자극과 림프조직 증식에서 기인하는 것처럼 보인다. 하시모토 갑상선염과 원발성 갑상선 림프종의 clonal band 사이의 면역글로불린 중쇄 유전자 배열의 유사성이 이러한 이론을 뒷받침 해주며, 비정상적인 체세포 과돌연변이가 기여한다.<sup>5)</sup> 원발성 갑상선 림프종은 크기가 빠르게 증가하므로 기관, 후두, 식도 등의 압박증상을 일으켜 치명적인 결과를 초래할 수 있으므로 빠른 진단이 환자를 살리는 데 필수적이다.<sup>6)</sup> 원발성 갑상선 림프종을 진단하는 데 있어 갑상선초음파검사서 갑상선의 종괴로 관찰되거나, 남아 있는 갑상선 조직에 비해 저에코 영상으로 관찰되며, 갑상선 스캔에서는 광자결손의 냉절 및 반점상 흡수양상을 보일 수 있고, 전산화단층촬영에서 주변 근육과 비슷하거나 약간 높게 조영증강이 되는 저밀도 음영의 갑상선 종괴로 나타난다.<sup>7)</sup> 세침흡인검사는 갑상선 종괴의 평가에 중요한 진단 도구이고, 비교적 비침습적인 첫 번째 검사이나 세침흡인검사는 원발성 갑상선 림프종과 하시모토 갑상선염의 조직병리학적 유사성 때문에 원발성 갑상선 림프종을 60%정도 밖에 정확하게 진단하지 못한다.<sup>4)</sup> 이런 경우에, 대개는 중심바늘생검(core needle biopsy)이나 절개생검 또는 절제생검 같은 확인 절차가 필요하다. 중심바늘생검은 절개 생검에 비해 덜 침습적이고, 접근이 힘든 부위도 검사 가능하지만, 절개생검에 비해 정확한 진단을 내리기 힘들고, 바늘이 지나간 자리에 암세포 착상의 가능성도 있으며, 갑상선 종양과 같이 혈관분포가 많은 부위에선 출혈의 위험성이 큰 단점이 있어 본 증례에선 배제하였다. 절개생검은 세침흡인검사나

중심바늘생검으로 진단이 안되고, 종양의 크기가 너무 커 완전 절제가 불가능하거나 주위에 중요기관이 인접해있어 손상시 치명적인 결과를 초래하는 경우, 또는 악성이 의심될 때 고려해 볼 수 있다. 본 증례도 세침흡인검사로 진단하지 못해, 절개생검을 통하여 진단하였다.

원발성 갑상선 림프종의 적절한 치료는 그 질환의 조직학적 아형 또는 범위에 따라 달라진다. 원발성 갑상선 림프종 환자의 치료는 방사선 치료, 항암화학요법, 수술적 치료 및 이들의 병합요법이 있을 수 있다. 갑상선 림프종이 경부에 국한된 경우는 방사선 치료만으로 상당히 효과적인 것으로 보고되고 있다.<sup>8)</sup> 그러나 과거에는 수술 전 진단이 어려워 대부분 수술을 시행하였는데, 수술적 치료에 대해서는 갑상선 림프종이 갑상선 내부에 국한된 경우 외에는 불필요하고 단지 조직검사에만 유용하다는 보고가 있는 반면, 종괴의 크기가 빠르게 증가하여 기도 압박하여 호흡곤란이나 통증을 유발할 때에는 신속한 수술적 절제를 통해 즉각적으로 호흡곤란을 해소할 수 있으므로 방사선 치료나 항암화학요법보다 수술적 치료가 유리하다고도 할 수 있다. 만약 종양이 크거나 병기가 진행된 경우에는 방사선 치료에 항암화학요법의 첨가가 필요하며 병합요법으로 좋은 치료 성적이 보고되고 있다.<sup>9)</sup> 최근에는 병합항암요법을 통한 보존적 치료가 갑상선절제술을 대체하고 있는 추세이다. 원발성 갑상선 림프종에 대한 수술은 일반적으로 치료가 아닌 진단을 위한 조직을 얻는 데 필요하며 기본적으로 갑상선의 미만성 거대 B세포 림프종은 다른 부위의 미만성 거대 B세포 림프종과 치료가 동일하다. 미만성 거대 B세포 림프종에 있어서 특히, intermediate grade 이상 병기가 진행된 경우에는 3 cycle의 CHOP+IFRT가 표준치료로 통용되고 있으며 최근 R-CHOP 항암요법이 이런 형태의 림프종의 표준 치료로 알려져 있다.<sup>10)</sup> Rituximab의 병용투여는 CHOP 단독요법과 비교해서 평균 생존율과 합병증을 개선해 주었고,<sup>11)</sup> 심각한 기도 문제를 가진 환자조차 종양의 크기가 줄어들 수 있고 증상을 완화시켜 주며, R-CHOP+IFRT가 CHOP+IFRT보다 평균생존율에 있어 2~4년 더 좋은 결과를 보여 주고 있다.<sup>12)</sup>

본 증례의 경우 호흡 곤란이 진행되는 환자여서 수술적인 치료를 고려하였으나, 수술 중 시행한 동결절편검사상 림프종이 나왔고, 림프종의 경우 항암치료에 반응이 좋으며, 종양의 크기가 커서 완전 절제가 불가능하여 응급 기관절제술을 준비하면서 항암치료를 시작하기로 결정하였다. 항암 치료 시작 2일째부터 전경부 종물의 크기가 작아지기 시작하였으며 3일째에는 호흡 곤란이 사라졌다. 1주 후 시행한 경부 컴퓨터단층촬영에서는 갑상선이 거의 정상으로 회복된 것을 확인할 수 있었다.

미만성 거대 B세포 림프종 환자의 예후는 International prognostic index(IPI, age>60, stage III/IV disease, elevated

LDH level, Eastern Cooperative Oncology Group performance status  $\geq 2$ , more than one extranodal site of disease)를 이용하여 측정될 수 있다.<sup>13)</sup> 이 증례에서처럼 IPI score 2는 R-CHOP 치료로 4년 평균생존율이 81%인 low intermediate 그룹으로 분류되며, R-IPI에 따르면, 4년 평균생존율이 79%인 good 그룹으로 분류된다.<sup>14)</sup> 최근에는 CD10, bcl-6, or MUM-1의 면역조직화학적 검사방법을 통하여 미만성 거대 B세포 림프종을 germinal center B-cell(GCB)을 가진 그룹과 non GCB 그룹으로 분류하였고, GCB에서는 anthracycline을 포함하는 항암요법으로 5년 평균생존율이 92%, non GCB에서 44%로 보고된 바 있다.<sup>15)</sup> 이 환자에서 CD10, bcl-6, both GCB marker는 예후에 긍정적으로 작용한다. 본 증례에서 얻어진 경험을 통해 원발성 갑상선 림프종은 치료에 있어서 여포상피세포에서 유래한 갑상선 암과는 다르다는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 임상적으로 원발성 갑상선 림프종이 의심된다면 갑상선의 절개생검을 시행하여 병리학적 검사와 면역조직 화학적 검사법을 통한 조직학적 아형을 확인하는 것이 필요하며, 이는 치료를 계획하고 예후를 판단하는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Nix P, Nicolaides A, Coatesworth AP. Thyroid cancer review 2: management of differentiated thyroid cancers. *Int J Clin Pract* 2005; 59(12):1459-63.
- 2) Kim ST, Park SJ, Hong SW, Kang YK. A case of malignant lymphoma of the thyroid gland. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 1998;41 (1):104-8.
- 3) Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 1996;28 (1):25-32.
- 4) Hwang YC, Kim TY, Kim WB, Shong YK, Yi KH, Shong M, et al. Clinical characteristics of primary thyroid lymphoma in Koreans. *Endocr J* 2009;56(3):399-405.
- 5) Moshynska OV, Saxena A. Clonal relationship between Hashimoto thyroiditis and thyroid lymphoma. *J Clin Pathol* 2008;61(4):438-44.
- 6) Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993;3(2):93-9.
- 7) Rhee J, Lee NJ, Seol HY, Kim JH. CT findings of primary thyroid lymphoma: report of two cases. *J Korean Radiol Soc* 1999;40(3):459-62.
- 8) Devine RM, Edis AJ, Banks PM. Primary lymphoma of the thyroid: a review of the Mayo Clinic experience through 1978. *World J Surg* 1981;5(1):33-8.
- 9) Tsang RW, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Sturgeon JF, Panzarella T, Patterson BJ. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: prognostic factors and treatment outcome. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(3): 599-604.
- 10) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339(1):21-6.
- 11) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(4):235-42.
- 12) Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2258-63.
- 13) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
- 14) Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109(5): 1857-61.
- 15) Alacacioglu I, Ozcan MA, Ozkal S, Piskin O, Turgut N, Demirkan F, et al. Prognostic significance of immunohistochemical classification of diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology* 2009;14(2):84-9.