

구강 내에 발생한 원발성 점막관련 림프양 림프종의 치험례

손장호 · 박수원 · 최병환 · 조영철 · 성일용 · 변기정
울산대학교 의과대학 울산대학교병원 구강악안면외과

PRIMARY EXTRANODAL MARGINAL ZONE B-CELL LYMPHOMA OF MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE IN THE ORAL CAVITY : A CASE REPORT

Jang Ho Son, Su Won Park, Byoung Hwan Choi, Yeong Cheol Cho, Iel Young Sung, Ki Jeong Byun
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ulsan University Hospital, Medical College of Ulsan University

Mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) lymphoma is thought to originate from marginal zone B-cells. In the WHO classification, Extranodal marginal zone lymphoma of MALT is classified B-cell Non-Hodgkin lymphoma. Common sites of MALT lymphoma include stomach, lung and the ocular-adnexa. Although less common in other sites, it is the most common low-grade lymphoma of the breast, thyroid, bowel skin and soft tissue. No strong age or gender predominance exists in MALT lymphoma. Dissemination to other sites can occur. In the oral cavity, MALT lymphoma is rare. Herein, we present a case of intra-oral MALT lymphoma. 66 year-old woman without any background of immunodeficiency or autoimmune disease admitted department of oral & maxillofacial surgery in Ulsan university hospital for evaluation of long-standing mild upper lip swelling. The lesion was completely resected and biopsied. Histological and immunohistochemical stains(CD3, CD5, CD20, CD21, CK) findings were used to confirm the lesion. Bone marrow biopsy was done and no bone marrow involvement was found. She did not receive chemotherapy and radiotherapy after surgery. No recurrence has been noted in the 22 months to date.

Key words: Mucosa-associated lymphoid tissue, Lymphoma,

I. 서 론

점막관련 림프양 조직 림프종 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: MALT lymphoma)은 위장관 및 구강점막과 같이 정상적인 상황에서는 림프조직이 존재하지 않는 기관에서 자가 면역 기전이나 면역 결핍, 외부 항원에 대한 만성염증의 결과로 림프조직 즉 점막관련 림프양 조직이 생기게 되고 이로부터 기원한 림프종을 말한다. 일반적으로 MALT 림프종은 위장관, 기관지, 안 부속기에서 호발하며 드물지만 이하선, 갑상선, 간, 비뇨생식기, 유방 등에서도 저등위 림프종으로 발생할 수 있다¹⁻³⁾.

Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm (REAL classification) 및 이를 보정하고 갱신한 WHO 분류에 의하면 MALT 림프종은 비호지킨씨 림프종 중 B세포 기원의 림프절의 변연 B 세포 림

프종 (extranodal marginal zone B cell lymphoma)으로 분류되어 있으며^{2,4)} 조직학적으로 림프종 세포는 중심세포 유사세포(centrocyte-like cell), 소림프구, 형질세포 등으로 구성되며 특징적으로 변연부 B 림프종 세포가 상피조직을 침범하는 림프상피병변(lymphoepithelial lesion)의 존재로 특징 된다^{2,5)}.

MALT 림프종이 구강내에서 발생하는 경우는 매우 드문 경우로 상순에 발생한 MALT 림프종의 치험례를 보고하고자 한다.

II. 증례보고

66세 여자 환자가 약 6개월간 지속되는 상순 부종으로 내원하였다. 내원 당시 환자는 상순의 지각이상을 호소하였으며, 촉진 시 동통을 호소하는 약 1.5×1 cm의 다소 단단한

종괴의 소견을 보였다. 비록 잘 맞지 않는 틀니로 인하여 짐막의 부분 발적 및 구강 전정 부위의 미약한 궤양으로 인한 출혈 소견은 보였으나, 종괴 주위로의 출혈이나 궤양 등의 소견은 보이지 않았다(Fig. 1). 환자의 과거력이나 가족력에서 면역이상 또는 자가면역 질환 등을 포함하여 특이한 이상은 없었으며 전신상태 또한 양호하였다.

소타액선의 만성염증상태를 의심하고 완전 절제 후 생검을 시행하였다. 현미경 소견상 소림프세포가 소타액선 간질상에 과도하게 증식된 소견과 이들 림프세포가 소타액선 도관상피 세포를 침윤하는 소견을 볼 수 있었다(Fig. 2). 면역조직화학염색 결과 T세포 표지인자인 CD3에는 반응이 거

의 없었으며, B 림프구 표지자인 CD20에 강한 양성 반응을 보였고 Cytokeratin 염색상에서 B 림프구에 의한 림프상피병소를 확인할 수 있는 것으로 보아 MALT 림프종으로 진단하였다(Fig. 3).

타 부위로의 전이 및 침범여부를 확인하기 위해 혈액종양내과와 협진하여 혈액검사 및 골수생검을 시행하였으며 두경부와 복부 전산화 단층촬영을 하였으나 타 부위로의 전이는 보이지 않았다. 환자에게 화학요법 또는 방사선요법의 필요성을 설명하였으나 거부하였으며 술 후 22개월간의 추적 관찰결과 합병증이나 재발 소견은 없는 상태로 현재까지 경과 관찰 중이다(Fig. 4).

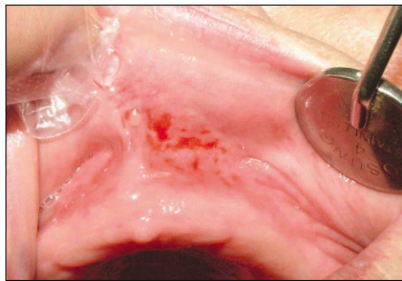


Fig. 1. Slightly firm palpable 1.5×1cm mass was located in the upper lip. She had paresthesia of the upper lip.

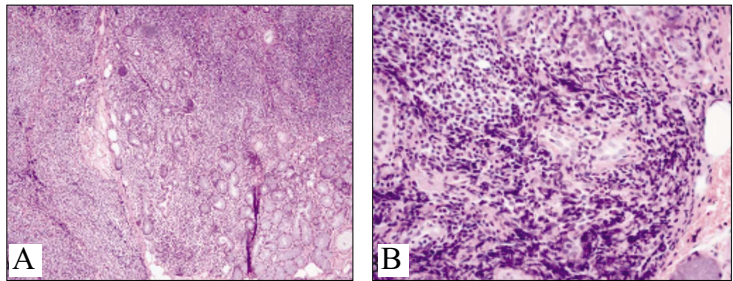


Fig. 2. Microscopic findings. A) Low-power view of specimen shows infiltration of lymphoid cell effacing of salivary gland(H&E stain, ×80). B) High-power view shows atypical small sized lymphocyte infiltration. These cells develop invasive in the duct forming lymphoepithelial lesion(H&E stain, ×400).

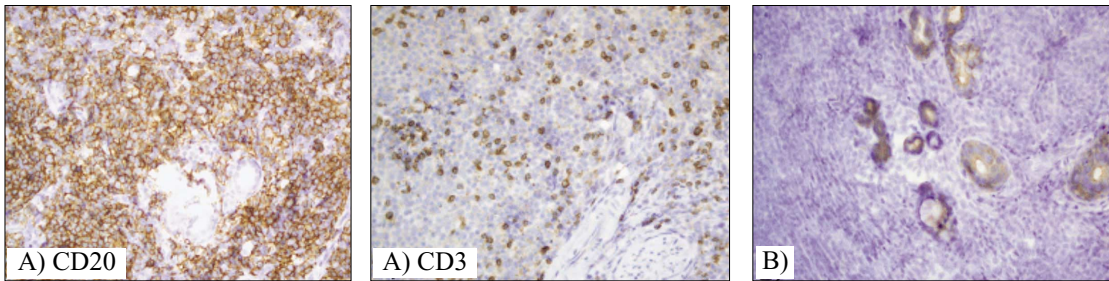


Fig. 3. A) Immunohistochemical staining against CD20 shows strong positivity and rarely positivity against CD3. B) Cytokeratin stains shows presence of lymphoepithelial lesions.



Fig. 4. Post-operative views of 22 months later shows regression of the lesion and no recurrence

Ⅲ. 총괄 및 고찰

두경부 영역에서 림프종은 편평상피세포암 다음으로 흔한 악성 신생물로 Waldeyer's ring, 안와, 부비동, 타액선과 갑상선 등을 포함하여 어느 부위에서도 발생할 수 있으며⁶⁾ 구강내 발생하는 림프종은 전체 악성 신생물의 5% 미만이며 대부분에서 편도나 구개에 발생한다^{2,7)}. 구강내에 발생하는 림프종은 통증이 있거나 궤양 형성을 보일 수도 있지만 일반적으로 무증상으로 나타나며, 대부분 diffuse large B-cell 형태이고 MALT 림프종인 경우는 매우 드물

다^{8,9)}.

림프절외(extranodal) MALT 림프종은 주로 위장관, 폐, 안 부속기, 이하선, 갑상선, 간, 피부 등에서 헬리코박터균이나 Epstein-Barr virus(EBV) 및 C형 간염 바이러스에 의한 만성 염증 상태 또는 HIV 감염에 의한 면역 결핍, 쇼그렌 증후군과 하시모토씨 갑상선염 같은 자가 면역 질환에 의해 반응한 림프 조직의 축적으로 나타나는데 그 중 위장에서 가장 흔히 발생하며 가장 많이 연구되고 있다^{2,10)}. 이는 림프절에 발생하는 림프종과는 다른 빈도와 임상경과 및 치료방법을 보이고 있다. MALT 림프종은 전 연령대에 걸쳐 나타나며 약간의 차이는 있으나 남녀 비슷한 비율로 발생한다²⁾.

REAL 및 WHO 분류에 의하면 MALT 림프종은 B 세포 기원의 림프절의 변연 B세포 림프종으로 분류하며 그 조직학적 특성으로 림프종 세포는 중심세포유사세포(centrocyte-like cell), 소림프구, 형질세포 등으로 구성되며 특징적으로 변연부 B 림프종 세포가 상피조직을 침범하는 림프상피병변(lymphoepithelial lesion)의 존재로 특징된다^{2,4,5)}.

MALT 림프종은 발생한 부위에 상당기간 국소화되는 경향을 보이나 다른 림프종처럼 오랜 기간 방치할 시 타 부위의 전이를 보이며 저등위 림프종이라도 고등위 림프종으로 전환이 가능하다^{3,11)}. 저저들 마다 보고는 다르지만 타부위의 전이를 보이는 경우는 10% 내외로 보고하고 있으나 서구의 경우 최초 내원 시 약 30%의 환자에서 골수로의 전이를 보였다는 보고도 있다^{2,3,11)}. 그러나 이는 주로 위장관인 경우에 그러하고 구강내에서 발생한 MALT 림프종인 경우 발생률이 높지 않아 정확한 수치로 보고되고 있지 않은 실정이다.

림프종의 병기는 Ann Arbor 병기분류를 변형한 Cotswolds 변형법을 주로 적용하는데, 이는 병소의 해부학적 위치 및 발생 정도와 환자의 임상증상에 기초를 둔 것으로 원래 호지킨씨 림프종의 병기 분류에 이용되던 Ann Arbor 병기분류를 비호지킨씨 림프종에도 적용할 수 있게 변형하였다²⁾. 또한 종양세포의 조직학적 형태에 따라 소림프세포(small-cleaved cell)가 우세한 저등위, 중간크기에서 대세포(intermediate to large cell)가 우세한 중등위, 및 대세포가 우세한 고등위로 구분하는데, 호지킨씨 림프종의 예후는 주로 병소의 병기와 관련이 높으나 비호지킨씨 림프종인 경우는 병소의 병기 보다는 종양세포의 조직학적 분류 형태와 관련이 높아 저등위 일수록 예후가 좋아 국소화된 경우 방사선 단독치료에도 잘 반응하며 5년 생존률도 80% 이상으로 높다^{11,12)}.

두경부 영역에서 국소화된 림프절외 림프종의 치료법은 방사선 단독치료 또는 화학 요법과 병행 하여 처치를 하는데 수술적 요법은 진단을 목적으로 하거나 병소가 작아서

완전 절제가 가능한 경우 시행 된다^{12,13)}. 하지만 저등위라 해도 방사선 단독치료로 초기에는 병소가 사라질 수도 있으나 다시 재발하거나 고등위 병소로 전환 될 수도 있기 때문에¹⁴⁾ 제거가 가능하다면 완전 절제를 하는 것이 병소의 예후를 좋게 하는 것으로 생각할 수 있다. 본 증례에서는 modified Ann Arber 분류법과 조직학적 분류에 의거 저등위의 stage IE 원발성 MALT 림프종으로, 병소가 작아 완전 절제가 가능하였으며 술 후 재발을 방지하고자 화학요법을 시행하려 하였으나 환자의 개인사정으로 화학요법은 시행하지 못하였다.

헬리코박터 제균에 의해서 타액선에 발생한 MALT 림프종이 사라진 것으로 보아 이와 구강내 MALT림프종과 관련이 있다는 보고라든지¹⁵⁾ EBV와 MALT 림프종과의 관계 또는 HIV와 MALT 림프종과의 관계에 대한 보고서^{16,17)}도 있으나 환자의 혈액학적 검사상 EBV와 HIV는 관련이 없었으며 쇼그렌 증후군 같은 자가면역 이상도 없는 환자이기에 만성소타액선염이 치료되지 못하고 오랜 기간 방치하여 MALT 림프종이 발생했으리라 추정 할 뿐이다.

구강내에서 나타나는 림프종의 경우 대부분 Waldeyer's ring과 관련하여 나타나는데 대부분이 편도와 관련이 있다고 한다^{2,7)}. 그러나 구강내에서 상순에 발생한 림프종은 흔치 않으며 특히 MALT 림프종인 경우 그 보고가 희귀하기에 저저들은 상순에 발생한 MALT 림프종으로 치료받은 환자의 치험례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Isaacson PG: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol* 36: 139-147, 1999.
2. Matthew J, Andrew D: Overview of Lymphoma Diagnosis and Management. *Radiologic clinics of North America* 46(issue2), 2008.
3. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C *et al*: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 95 : 802-806, 2000.
4. Harris N, Jaffe E, Stein H: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84 : 1631-1692, 1994.
5. Devita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA: *Cancer. Principles and practice of oncology*. 5th ed. New York, Lippincott-Raven, 2165-2197, 1997.
6. DePena CA, Van-Tassel P, Lee YY: Lymphoma of the head and neck. *Radiol Clin North Am* 28: 7223-43, 1990.
7. Eisenbud L, Sciubba J, Mir R *et al*: Oral presentation in Non-Hodgkin's lymphoma: a review of 31 cases. Part I. Data analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 56: 151-6, 1983.
8. Jacobs C, Hoppe RT : Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck extranodal sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 357-64, 1985.
9. Solomides CC, Miller AS, Christmas RA *et al*: Lymphomas of the oral cavity: Histology, immunologic type, and inci-

- dence of Epstein-Barr virus infection. Hum Pathol 33: 153-7, 2002.
10. Sundeen JT, Longo DL, Jaffe ES: CD5 expression in B-cell lymphoma. Cancer 52: 1410-1416, 1983.
 11. Joel BE, Joshua DE, Nhu DL: Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: A population-based review of 361 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 92: 519-25, 2001.
 12. Hanna E, Wanamaker J, Adelstein D *et al*: Extranodal lymphomas of the head and neck. A 20-year experience. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1318-23, 1997.
 13. Mill WB, Lee FA, Franssila KO: Radiation therapy treatment of stage I and II extranodal Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. Cancer 653-61, 1980.
 14. Bragg DG: Radiology of the lymphomas. Curr Probl Diagn Radiol 16: 177-206, 1987.
 15. Alkan S, Karcher DS, Newman MA *et al*: Regression of salivary gland MALT lymphoma after treatment for Helicobacter pylori. Lancet 348: 268-269, 1996.
 16. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilla J *et al*: Lymphoma in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. Blood 90: 766-775, 1997.
 17. Ioachim HL, Antonescu C, Giaccotti F *et al*: EBV-associated primary lymphomas in the salivary glands of HIV-infected patients. Pathol Res. Pract 194: 87-95, 1998.

저자 연락처

우편번호 682-714
울산시 동구 전하동 290-3번지
울산대학교병원 구강악안면외과
조영철

원고 접수일 2008년 12월 19일
게재 확정일 2009년 01월 5일

Reprint Requests

Yeong Cheol Cho

Dept. of OMFS, Ulsan University Hospital, Medical College of Ulsan University
290-3 Jeonha-dong, Dong-gu, Ulsan 682-714, Korea
Tel : 82-52-250-7230 Fax : 82-52-250-7236
E-mail : lovenip@mail.ulsan.ac.kr

Paper received 19 December 2008
Paper accepted 5 January 2009