

## 단일 기관에서 경험한 원발성 갑상선 림프종 3예

이승준 · 김지연 · 박정규 · 김성우 · 김지현 · 김태원 · 하근진 · 손호상 · 정의달 · 원규장\*  
대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 영남대학교 의과대학 내과학교실\*

### Three Cases of Primary Thyroid Lymphoma at a Single Institution

Seung Jun Lee, Ji Yeun Kim, Jung Kyu Park, Sung Woo Kim,  
Ji Hun Kim, Tae Won Kim, Geun Jin Ha, Ho Sang Shon,  
Eui Dal Jung, Kyu Jang Won\*

*Department of Internal Medicine,  
Catholic University of Daegu School of Medicine  
Department of Internal Medicine,  
Young Nam University of Daegu School of Medicine\**

#### — Abstract —

Primary thyroid lymphoma is a relatively rare thyroid tumor and usually a non-Hodgkin type. Its most common histologic type is the diffuse large B cell lymphoma followed by mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). It is known to be frequently associated with autoimmune thyroiditis such as Hashimoto's thyroiditis. We report three cases of thyroid lymphoma at a single institution with a review of the literature.

**Key Words :** Diffuse large B-cell lymphoma, Hashimoto's thyroiditis, Primary thyroid lymphoma

#### 서 론

원발성 갑상선 림프종은 드문 악성종양으로 전체 갑상선 악성종양의 0.5~5%를 차지하고 모든 림프절 외 림프종의 1~2%를 차지하며, 비호지킨성 림프종의 2~3%를 차지한다.<sup>1-4)</sup> 국

내 유병률은 갑상선 종양의 0.1%로 알려져 있다.<sup>4)</sup> 원발성 갑상선 림프종은 50~80대의 중년 및 노년에서 호발하고, 여성에서 남성보다 약 3배 더 많이 발생한다.<sup>5-7, 8)</sup> 미만성 대세포성 B 세포 림프종(Diffuse large B-cell lymphoma)이 50%로 가장 많고, MALT(mucosa associated

Table 1. Immunohistochemistry of three cases of primary thyroid lymphoma patients

Immunohistochemistry	Case 1	Case 2	Case 3
CD20	+	+	+
CD10	-	NT	-
CD23	-	NT	NT
BCL-6	NT	NT	+
MUM-1	NT	NT	+
CD79a	NT	+	NT
Ki-67	40-50%	3+	3+
CD3	NT	-	-
CK	NT	-	-

NT: not tested.

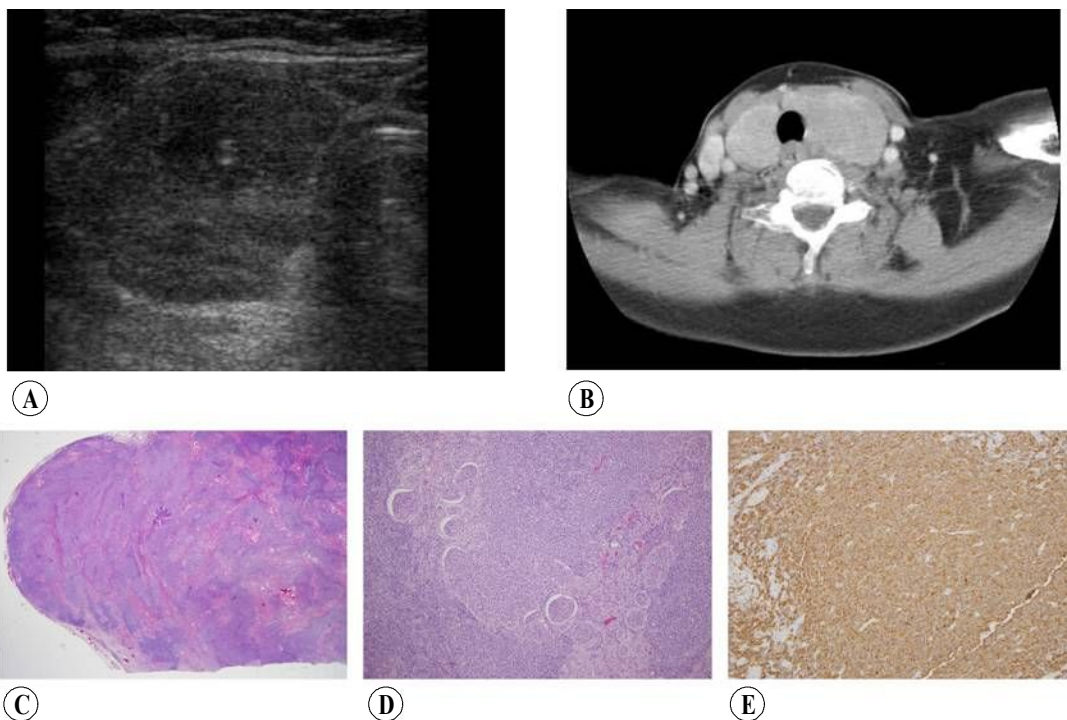


Fig. 1. A 67-year-old women who was diagnosed with Diffuse large B-cell lymphoma in the background of Hashimoto's thyroiditis. (A) Transverse sonogram demonstrates a demarcated hypoechoic mass in the right thyroid gland. (B) Preoperative neck CT shows diffuse asymmetric enlargement of the thyroid gland with diffuse low densities. (C) Light microscopic finding shows numerous lymphoid follicles. (H&E stain,  $\times 10$ ) (D) High power light microscopic finding shows large anaplastic lymphoid cells with invasion of the thyroid follicles. (H&E stain,  $\times 200$ ) (E) The lymphoid tissue express CD20. (Immunohistochemistry)

lymphoid tissue) 림프종이 2번째로 흔하며, 자가면역 질환인 하시모토 갑상선염과 밀접한 관련이 있어 하시모토 갑상선염이 있는 환자는 악성 림프종의 발병률이 약 67배 높다고 알려져 있다.<sup>5,8,9)</sup>

저자들은 최근 갑상선 종괴를 주소로 내원한 환자에서 세침흡인검사와 조직검사로 원발성 갑상선 림프종으로 진단된 3예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

### 증례 1

67세 여자환자로 1992년부터 하시모토 갑상선염으로 synthroid 0.1 mg 복용 중인 환자였다. 2005년 12월부터 갑상선 비대가 서서히 진행하였고, 간간히 기침과 숨찬감을 호소하는 것 외에 통증이나 애성, 연하곤란 등의 증상은 없었다. 과거력상 제 2형 당뇨병이 있었고, 가족력상 특이사항이 없었다. 경부진찰소견상 전체적으로 커진 무통성의 갑상선 종대와 양측에 림프절 종대를 보였으며 일반혈액검사, 뇨검사 및 흉부방사선 검사와 심전도에서 특이사항은 없었다. 갑상선기능검사서 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 3.49 mIU/L, 유리 T4 16.08 pmol/L, T3 1.74 nmol/L로 정상소견을 보였고, 갑상선자가항체검사에서 갑상선 microsomal 항체 1 : 160, 티로글로불린 항체(thyroglobulin antibody) 1 : 25600으로 높게 측정되었다. 갑상선초음파에서 저에코의 비교적 경계가 분명한 종괴가 우엽 상부에서 관찰되었고(Fig. 1A), 세침흡인검사상 크기가 다양한 비정형 림프구가 풍부한 소견을 보여 갑상선 림프종이 의심되었다. 경부전산화단

층촬영에서 양측 갑상선은 저음영 소견을 보였고 좌측 갑상선의 크기가 증가되어 있었으며, 좌측 경부에 많은 림프절 종대가 관찰되었다(Fig. 1B).

환자는 하시모토 갑상선염에 동반된 갑상선 림프종 의심하에 전갑상선절제술을 시행하였고, 침범이 의심되는 주변의 림프절을 같이 절제하였다. 좌측 갑상선은 7.0×4.0×3.0 cm크기였고, 조직학적검사에서 갑상선 실질을 파괴하고 있는 림프구의 미만성 결절성 침윤소견을 보였으며(Fig. 1C, 1D), 갑상선 좌측 내경 림프절(internal jugular lymph node)에서 침습소견을 보였다. Table 1에서와 같이 면역조직화학검사 결과를 종합하여 MALT 기원성 미만성 대세포성 B세포 림프종으로 진단하였다(Fig. 1E). 환자는 골수검사상 음성이었고, Ann-Arbor stage IIIe로 수술 후 R-CHOP(Rituximab + Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone) regimen 화학요법을 4차까지 시행하였으며 이후 발열, 설사 등의 전신상태 악화로 화학요법을 중단하였다. 이후 추적 경부전산화단층촬영이나 FDG PET/CT 스캔에서 재발된 병변이나 전이된 림프절은 관찰되지 않았다.

### 증례 2

80세 여자환자로 10일 동안 급격하게 커진 좌측 경부 종괴를 주소로 내원하였다. 기침과 통증을 호소하였으며 호흡곤란은 호소하지 않았다. 제 2형 당뇨병의 과거력이 있었고, 가족력은 특이소견이 없었다. 경부진찰소견에서 좌측 전경부에 약 7 cm의 종괴가 만져졌으며, 주변에 림프절 종대가 동반되어 있었다. 일반 혈액검사, 뇨검사 및 심전도 검사에서 특이사항

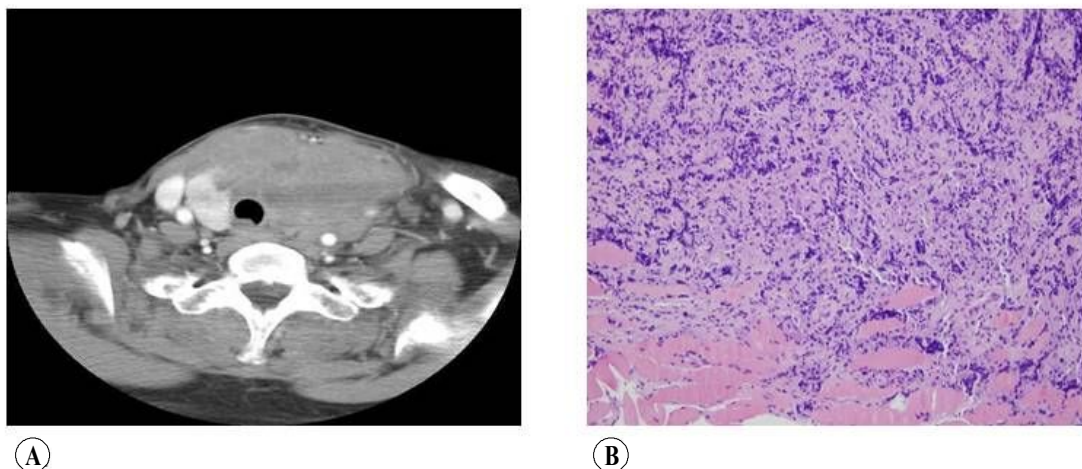


Fig. 2. A 80-year-old women who had a rapidly enlarging mass for 10days. (A) Preoperative neck CT shows a 7.6cm-sized large thyroid mass with intrathoracic and right thyroid gland extension. (B) Microscopic finding shows diffuse infiltrates of squeezed atypical small round cells. (H&E stain, × 200)

항은 없었고, 갑상선기능검사에서 갑상선자극 호르몬 12.4 mIU/L, 유리 T4 15.05 pmol/L, T3 1.24 nmol/L로 불현성 갑상선기능저하증을 보였다. 흉부방사선검사에서 좌측 갑상선에서 기인하는 것으로 추정되는 종괴가 근위 기도를 압박하는 소견이 관찰되었다. 경부전산화단층촬영상 7.6 cm 크기의 종괴가 갑상선 좌엽 전체와 우엽에 걸쳐 관찰되었고 주위근육과 기도와의 경계가 불분명하여 갑상선의 침범이 의심되었다. 좌측 경정맥이 종괴에 의해 밀려있었으며, 좌측 경부의 level III, IV 및 쇄골 상방 림프절이 커져 있었다(Fig. 2A). 환자는 갑상선 악성종양이 의심되어 세침흡인검사를 시행하였고, 세침흡인검사에서 갑상선임파종이 의심되었다. 진단을 위한 임파선 조직검사에서 조직은 갈색의 연부조직으로 이루어져 있었고, 조직학적 검사에서 경부 근섬유 주변으로 비전형적인 작은 원형의 세포들이 미만성으로 침윤하고 있었다(Fig. 2B). 면역조직화학검사에서

Table 1에서와 같이 CD20와 CD79 $\alpha$  양성으로 조직학적 검사와 종합하여 미만성 대세포성 B 세포 림프종으로 진단하였다. 환자는 Ann-Arbor stage IIIe로 CHOP 화학요법을 4차까지 시행하였으며 경과관찰에서 경부전산화단층촬영과 FDG PET/CT 스캔에서 갑상선 림프종과 주변 림프절이 모두 호전소견을 보였으나 화학요법을 힘들어하여 방사선 요법으로 전환하였다. 13회에 걸쳐 2340 cGy의 방사선 치료 후 현재 악화의 소견없이 외래에서 추적관찰 중이다.

### 증례 3

56세 남자 환자로 1달간의 전경부 비대로 내원하였다. 과거력이나 가족력에서 특이사항은 없었다. 발열, 야간발한의 증상이 동반되어 있었으나 통증은 없었다. 경부진찰소견에서 우측 갑상선에 고정되어 만져지는 약 4×3 cm의 무통성 종괴가 만져졌다. 갑상선기능검사에서

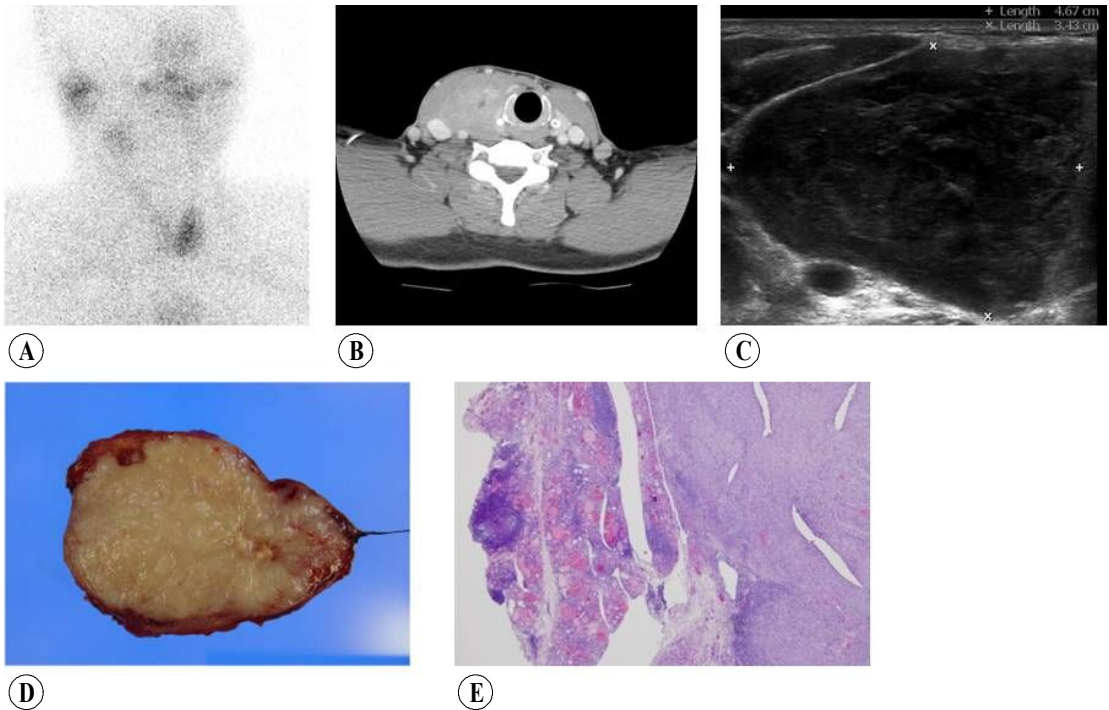


Fig. 3. A 56-year-old man who was diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma in the background of Hashimoto's thyroiditis. (A) On the technetium 99m thyroid scan, a cold defect was visualized on the right thyroid gland. (B) Neck CT demonstrates 5cm-sized diffuse hypodense mass in right thyroid gland with lymphadenopathy in right level III. (C) Transverse sonogram shows a huge, heterogenous hypoechoic mass in the right thyroid gland. (D) Cut surface of the specimen revealed white firm mass occupying nearly whole thyroid gland. (E) Microscopic finding shows diffuse large B-cell lymphoma in a background of Hashimoto's thyroiditis showing marked lymphocytic infiltration and a few reactive lymphoid follicles. (H&E stain,  $\times 20$ )

갑상선자극호르몬 3.12 mIU/L, 유리 T4 13.77 pmol/L, T3 1.41 nmol/L로 정상범위였고, 갑상선자가항체검사서 갑상선 microsomal 항체가 468.58 IU/mL로 증가된 소견을 보였으며, 티로글로불린 항체는 음성이었다. 갑상선스캔에서 우측 갑상선의 광자결손이 관찰되었고(Fig. 3A), 경부전산화단층촬영에서 갑상선 우엽의 대부분을 차지하는 약 5×3.9 cm 정도의 저음영 종괴와 우측 level III의 림프절 종대 소견을 보였다(Fig. 3B). FDG PET/CT 스캔에서 갑상선 우엽의 종괴에서 FDG 섭취증가

소견을 보였으나, 림프절의 섭취증가는 없었다. 갑상선초음파에서 우측 갑상선을 차지하는 비균일한 저에코의 거대한 종괴가 관찰되어(Fig. 3C) 세침흡인검사를 시행하였으며 비전형 림프구의 증식 소견을 보여 갑상선 임파종이 의심되었다. 확진을 위해 우측 갑상선 절제술을 시행하였고, 침범이 의심되는 주변 림프절을 같이 절제하였다. 육안적 소견상 우측 갑상선은 8.0×5.0×4.0 cm 크기로 흰색의 결절성 병변이 우측 갑상선 전체에서 관찰되었다(Fig 3D). 광학현미경소견에서 종괴의 변연부에는 정상

갑상선 실질에 많은 림프구들이 침윤하고 갑상선 여포의 위축 및 림프소포를 형성하는 하시모토 갑상선염 소견을 보였고, 종괴의 대부분은 비전형 림프구의 미만성 침윤을 보였으며 (Fig. 3E), 우측 레벨 III 림프절의 부분전이 소견이 동반되어 있었다. 면역화학검사에서 Table 1에서와 같이 CD20, Bcl-6 양성으로 갑상선 림프종에 합당한 소견을 보였다. 환자는 골수검사, 흉부 및 복부와 골반 전산화단층촬영의 특이소견이 없었으며 병기는 IIE로 술 후 R-CHOP의 화학요법을 현재 2차까지 시행하였고 외래에서 추적관찰 중이다.

## 고 찰

갑상선 원발성 림프종은 대부분 B세포 기원의 비호지킨성 림프종이며 여포 림프종이 다음으로 흔하고 호지킨성 림프종이나 T세포 림프종 등은 1~3% 정도로 드물다.<sup>8)</sup> 하시모토 갑상선염과 같은 자가면역성 갑상선염에서 흔하게 발생하며 이런 관계는 갑상선 림프종이 MALT(mucosa associated lymphoid tissue)에서 유래한 것으로 생각되면서 잘 밝혀지고 있다. 갑상선은 원래 림프조직이 없지만 하시모토 갑상선염과 같은 자가면역 질환이 있으면 후천적으로 림프구의 침윤이 생겨 림프조직이 발생하며 이 조직은 B세포가 존재하고 형질세포의 분화가 나타나는 점에서 MALT와 매우 유사한 특징을 가진다.<sup>8-10)</sup> 미만성 대세포성 B세포 림프종은 조직학적으로 둘 사이에 이행대가 존재하고, 갑상선 종괴가 급속하게 증대되는 점에서 MALT 림프종이 미만성 대세포성 B세포 림프종으로 전환하는 것으로 생각되고 있다.<sup>6, 8)</sup> 본 증례에서도 증례 1과 3에서 하시모

토 갑상선염이 동반되어 있었다. 증례 1은 갑상선 림프종 진단 전에 하시모토 갑상선염으로 진단받은 경우로 MALT에서 미만성 대세포성 B세포 림프종으로 전환된 전형적인 조직학적 검사 결과를 보여주고 있으며 증례 3의 경우 갑상선림프종 진단 당시 하시모토 갑상선염이 동반된 것이 확인되었다.

갑상선 림프종의 임상증상은 1~3개월 사이에 빠르게 커지는 갑상선 종대가 가장 흔하며 갑상선 종대로 인한 압박증상으로 연하곤란, 애성, 호흡곤란, 통증 등이 30~50%에서 있을 수 있으나 발열, 체중감소, 야간발한 등의 림프종의 전형적인 증상은 드물다.<sup>1, 6, 8)</sup>

갑상선 림프종의 진단에는 초음파검사, 세침흡인검사, 갑상선스캔, 전산화단층촬영, 자기공명 촬영, FDG PET/CT 스캔 등이 이용되고 있다. 갑상선초음파검사서 갑상선의 종괴로 관찰되거나 남아있는 갑상선 조직에 비해 저에코 영상으로 관찰되며, 스캔에서는 광자결손의 냉결절 및 반점상 흡수양상을 보일 수 있고 전산화단층촬영에서 주변 근육과 비슷하거나 약간 높게 조영증강이 되는 저밀도 음영의 갑상선 종괴로 나타난다.<sup>11-13)</sup> FDG PET/CT 스캔은 갑상선 림프종에서 FDG 섭취가 증가되지만 하시모토 갑상선염에서도 섭취증가가 일어날 수 있으므로 진단보다는 병기결정, 치료에 대한 반응 및 추적관찰시 재발여부를 판단하는데 유용하다.<sup>8)</sup> 세침흡인검사는 선별검사로서 간편하고 유용하나 시술자의 숙련도에 따라 정확도가 다르게 나타날 수 있고, MALT 림프종과 하시모토 갑상선염이 병발해 있는 경우 종양성 병변과 반응성 병변이 함께 나타나므로 감별진단이 쉽지 않으므로 확진 및 아형을 알기 위해서는 조직생검을 통한 병리조직검사와

면역조직화학검사가 필요하다.<sup>8)</sup> 면역조직화학 검사에서 미만성 대세포성 B 세포 림프종은 CD19, CD20, CD45 양성 및 대부분의 경우에 Bcl-6 양성, 절반에서 Bcl-2 양성을 보이며 MALT 림프종은 표면 면역글로블린을 발현하고 CD20, Bcl-2에서 양성 및 CD5, CD10, CD23에 음성소견을 보인다.<sup>8, 14)</sup>

갑상선 림프종의 치료는 조직학적 아형, 종양의 병기, 크기 등에 의해 결정되며 항암화학요법, 방사선 치료, 수술 및 병합요법이 있다. Stage IE의 MALT 림프종은 수술이나 방사선 단독 요법이 사용되고 있으나 아직 논란의 여지가 있으며, 미만성 대세포성 B세포 림프종의 경우는 국소 요법이 권장되지 않는다.<sup>8, 14)</sup> 하지만 갑상선 종괴가 기도를 압박하여 호흡곤란을 유발하는 경우에는 치료시간이 비교적 많이 소요되는 방사선 치료나 항암화학요법보다는 수술이 즉각적으로 증상을 해소할 수 있으므로 유리한 점이 있다.<sup>15)</sup> 갑상선 림프종의 항암화학요법은 CHOP(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) 요법이 주로 사용되고, 최근에는 미만성 대세포성 B세포 림프종과 조직학적 소견이 혼재된 경우 항암화학요법과 방사선 치료의 병합요법이 단독치료보다 효과가 좋은 것으로 보고되고 있다.<sup>8, 14)</sup>

### 요 약

저자들은 최근 원발성 갑상선 림프종으로 진단한 3예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 특히 증례 3에서와 같이 전경부 종괴로 내원한 환자에서 과거 하시모토 갑상선염의 병력이 없더라도 갑상선초음파에서 하시모토갑상선염을 의심할 수 있는 갑

상선실질의 미만성 변화를 보이고, 실질 부위와 구분되는 명확한 거대한 저에코성 종괴를 보이는 경우 갑상선 림프종을 감별 진단하여야 할 것으로 생각되며, 우선적으로 초음파 유도하 세침흡인검사를 실행하고, 확진을 위해 조직생검을 하여야 할 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Ansell SM, Grant CS, Haberman TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999 Jun;26(3):316-23.
2. Green LD, Mack L, Pasiaka JL. Anaplastic thyroid cancer and primary thyroid lymphoma: a review of these rare thyroid malignancies. *J Surg Oncol* 2006 Dec;15;94(8):725-36.
3. Cha C, Chen H, Westra WH, Udelsman R. Primary thyroid lymphoma: can the diagnosis be made solely by fine-needle aspiration? *Ann Surg Oncol* 2002 Apr;9(3):298-302.
4. Hwang YC, Kim TY, Kim WB, Shong YK, Yi KH, Shong MH, et al. Clinical characteristics of primary thyroid lymphoma in Koreans. *Endocr J* 2009 Jun;56(3):399-405.
5. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, et al. Primary lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jan;87(1):105-11.
6. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000 May;24(5):623-39.
7. Graff-Baker A, Roman SA, Thomas DC. Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1408 cases. *Surgery* 2009 Dec; 146(6):1105-15.

8. Graff-Baker A, Sosa JA, Roman SA. Primary thyroid lymphoma: a review of recent developments in diagnosis and histology-driven treatment. *Curr Opin Oncol* 2010 Jan; 22(1):17-22.
9. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985 Mar;7;312(10): 601-4.
10. Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988 Nov;19(11):1315-26.
11. Kim JN, Choi YJ, Kim DH. Primary B-cell lymphoma of the thyroid featuring the different ultrasonographic findings. *J Korean Soc Radiol* 2009 Jun;60:391-95.
12. Kim HC, Han MH, Kim KH, Jae HJ, Lee SH, Kim SS. Primary thyroid lymphoma: CT findings. *Eur J Radiol* 2003 Jun;46(3):233-9.
13. Song DW, Nam SI. A case of primary thyroid lymphoma associated with Hashimoto's thyroiditis. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2005 Jul;48(7):943-6.
14. Mack LA, Pasiaka JL. An evidence-based approach to the treatment of thyroid lymphoma. *World J Surg* 2007 May;31(5):978-86.
15. Widder S, Pasiaka JL. Primary thyorid lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2004 Aug;5(4):307-13.