

## 악하선에 발생한 미만성 거대 B세포 림프종 1예

동아대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,<sup>1</sup> 병리학교실<sup>2</sup>

박상후<sup>1</sup> · 박민경<sup>2</sup> · 이동근<sup>1</sup>

### A Case of Diffuse Large B Cell Lymphoma in Submandibular Gland

Sang Hoo Park, MD<sup>1</sup>, Min Gyoung Pak, MD, PhD<sup>2</sup>, and Dong Kun Lee, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery; <sup>2</sup>Pathology, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

#### — ABSTRACT —

Non-Hodgkin's lymphoma from salivary gland origin is rarely found. Parotid gland is the most common site because of its presence of intra glandular lymph nodes. Moreover non-Hodgkin's lymphoma from the submandibular gland is extremely rare. We report a case of diffuse large B cell lymphoma in the submandibular gland which was initially misdiagnosed as a chronic sialadenitis with fine needle aspiration biopsy. (J Clinical Otolaryngol 2020;31:111-115)

**KEY WORDS:** Submandibular gland · Non-Hodgkin's lymphoma · Diffuse large B-Cell lymphoma.

## 서 론

림프종은 림프 조직에 속하는 세포인 림프구 및 조직 구에서 발생하는 악성종양으로 크게 두 분류가 있다. 리드스틴버그 세포(Reed-Sternberg cell)를 비롯한 많은 비종양성 염증 세포의 침윤을 특징으로 하는 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma)과 병리소견, 면역형, 임상양상이 다른 비호지킨 림프종(Non-Hodgkin's lymphoma)으로 분류할 수 있다. 비호지킨 림프종은 두경부 영역에서 호지킨 림프종보다 더 많이 발생하며 림프절 외 장기의 침범을 더 잘 일으킨다고 알려져 있다. 림프절 외 장기 중 구개인두편도환(Waldeyer's ring)에서 대부분 발생

하며 그 이외에 부비동, 타액선, 구강, 후두 등에 발생할 수 있다.<sup>1)</sup> 타액선에서 발생하는 원발성 림프종은 타액선 기원 종양 중 약 1.7% 정도로 매우 드물다.<sup>2)</sup> 그 중 약 76%는 이하선에서 발생하며 악하선이 20%, 설하선이 3% 순으로 발생한다.<sup>3)</sup> 조직학적으로는 미만형 대세포성 세포 림프종(diffuse large b cell lymphoma)과 mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) 림프종이 많으며 절반 이상이 저악성으로 예후는 양호하다.<sup>4)</sup> 국내에서는 악하선에 발생한 미만형 대세포성 세포 림프종에 대한 증례가 2003년 Lee 등<sup>5)</sup>이 보고한 단 1예가 확인되었다. 이에 저자들은 49세 남자 환자의 악하선에 발생한 미만형 대세포성 세포 림프종 1예를 보고하는 바이다.

논문접수일: 2020년 3월 1일

논문수정일: 2020년 4월 14일

심사완료일: 2020년 5월 30일

교신저자: 이동근, 49201 부산광역시 서구 대신공원로 26

동아대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

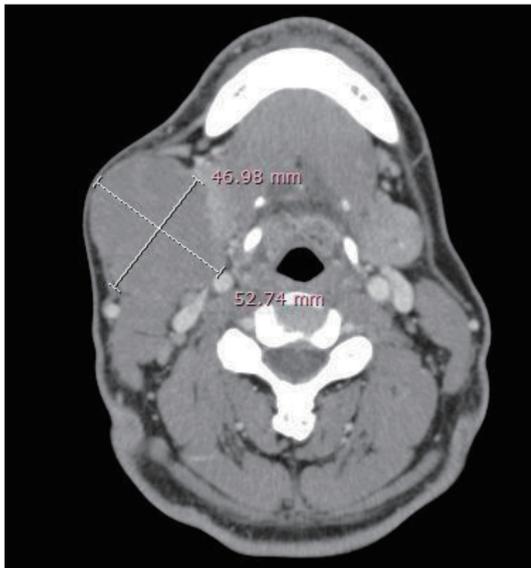
전화: (051) 240-5428 · 전송: (051) 253-0712

E-mail: chaos001@hanmail.net

## 증 례

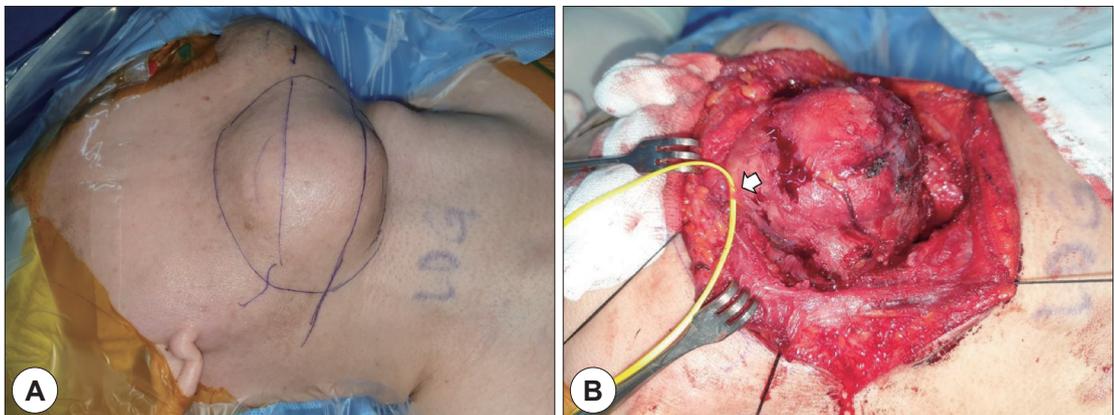
49세 남자 환자가 내원 4개월 전 처음 발견한 우측 악하선 종괴로 내원하였다. 종괴는 최근 1개월 전부터 점점 커지기 시작하였다. 환자는 쇼그렌 증후군 등의 자가면역

질환을 포함한 침샘 부위의 염증 등의 과거력 및 수술력은 없었다. 환자는 발열, 야간발한, 체중감소 등의 B 증상을 포함한 다른 증상은 호소하지 않았고 통증도 없었다. 신체 검사에서 우측 악하선에 약 5×4 cm 크기의 단단하고 주위 조직에 고정된 종괴가 촉진되었고 압통 및 안면 신경 마비 증상은 없었다. 세침흡인검사에서는 다량의 림프구와 양성 상피세포가 확인되어 병리 소견은 만성 타액선염으로 진단되었다. 경부 컴퓨터단층촬영에

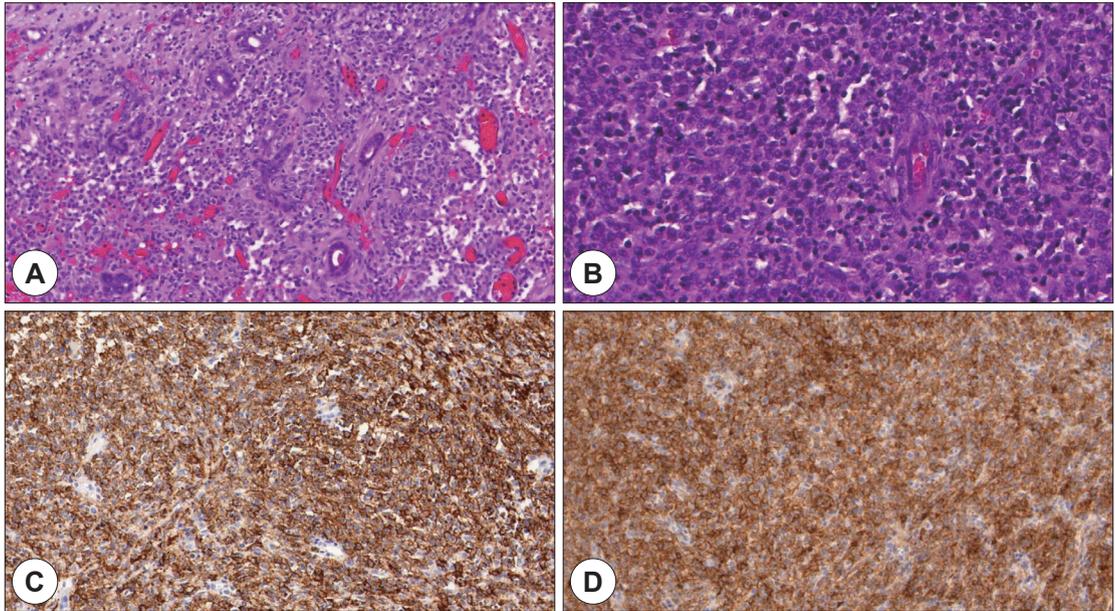


**Fig. 1.** Radiologic finding. Axial view of neck computed tomography showing enhancing mass lesion in right submandibular space

서는 우측 악하선 공간에 약 4.7×5.3×5 cm 크기의 비교적 균일하게 조영 증강되는 종괴가 확인되었으며 주위 림프절에는 특이소견이 없었다(Fig. 1). 악하선에서 기원한 둥근 모양의 종양이 피부 쪽으로 커져있는 모양이었고 하악골 침범은 없었다. 임상적으로 종괴의 크기가 크고 점점 증가하는 양상이었기 때문에 세침흡인검사 결과대로 타액선염으로 진단할 수 없었다. 양성 또는 악성 종양 등의 가능성을 배제할 수 없었기 때문에 종괴의 제거 및 정확한 진단을 위해 전신마취 후 우측 악하선 절제술을 시행하였다. 수술 중 신경 감시장치를 사용하였으며 수술은 하악뼈 2 cm 하방으로 피부를 절개하여 악하선 종괴로 접근하였다(Fig. 2A). 종양은 전체적으로 주변 연조직과 유착이 심한 상태였다(Fig. 2B). 일반적으로 악하선을 절제할 때 악하선의 피막을 보존하며 주위 조직을 박리하지만, 본 증례에서는 종양이 주위의 연조직과 상하좌우 모든 면에서 심한 유착이 있었다. 임상적으로 안면신경과 주위 조직에 심한 유착 소견은 악성 종양을 의심해야하는 소견이기 때문에 피막에 유착된 연조직까지 충분히 종양 경계면에 포함되도록 절제를 진행하였다. 안면 신경의 하악분지 중 주 분지는 종양과의 분리가 안전하게 시행되었으나 말단의 분지 일부가 종양과 유착되어 있었다. 안면신경의 하악 말단 분지를 보존하기 어렵다고 판단하여 종양과 함께 절제하였다. 수술 후 시행한 병리조직검사에서 정상 침샘 구조 사이로 종양 세포들이 침윤한 것을 확인할 수 있었고(Fig. 3A) 종양 세포는 비정형 림프구로 일정한 규칙 없이 미만성



**Fig. 2.** Gross picture. A: Conventional incision 2 cm below mandible angle. B: Tumor had severe adhesions with surrounding tissues. Distal branch of facial nerve was severely attached to the tumor (arrow).



**Fig. 3.** Pathological findings. A: Tumor cells infiltrating normal gland structure (Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$ ). B: Atypical lymphocytes 3 times larger than normal lymphocytes spreading diffusely (Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ). C: Atypical lymphocytes showing strong immunoreactivity for B-cell marker CD 20 (CD20,  $\times 200$ ). D: Atypical lymphocytes showing strong immunoreactivity for CD 30 (CD30,  $\times 200$ ).

으로 퍼져있으며 정상 림프구보다 3배 이상 커져 있어 (Fig. 3B) 비호지킨 림프종으로 진단되었다. 추가로 시행한 면역조직화학검사에서 비정형 림프구들은 B세포 표지자인 CD20에 강한 양성을 보였으며 (Fig. 3C), 표적 치료제가 개발되어 있는 CD30에 미만성 양성 소견을 보여 (Fig. 3D) 최종적으로 미만형 대세포성 세포 림프종으로 진단되었다. 수술 후 환자는 아래입술에 House brackmann grade II의 안면마비가 관찰되었다. 병기 설정을 위해 촬영한 양전자방출 단층촬영에서 원격 전이 소견은 없었고 환자는 항암치료 후 6개월간재발 소견 없이 외래 경과 관찰 중이다. 안면마비는 수술 후 3개월경 회복되었다.

## 고 찰

악성 림프종은 림프구 및 조직구에서 발생하는 악성 종양으로 타액선에서 원발하는 경우는 약 1.7~5%로 드물기 때문에 조직검사나 수술적 절제 이전에 이 병을 의심하기는 어렵다.<sup>6-8)</sup> 타액선 중 이하선에서 약 80%로 가

장 많이 발생하는데 이는 이하선이 악하선과 설하선보다 크기가 크고 이하선 내부에는 다른 타액선에는 없는 림프절이 존재하기 때문이다.<sup>2)</sup> 남녀 비는 1:2로 성인 여성에 호발하며 쇼그렌 증후군의 림프상피성 타액선염을 가진 환자에서는 발생 위험성이 44배 정도 높다고 알려져 있다.<sup>9)</sup> 엡스타인바 바이러스 감염, 인간 면역결핍 바이러스 감염 등이 위험인자로 보고되었으며 그 외 자가 면역질환, 장기간의 면역억제제 투여, 살충제, 고령 등도 위험인자로 알려져 있다.<sup>10)</sup> 림프종과 와르틴 종양의 조직학적 연관성 또한 보고된 바 있다. 와르틴 종양은 두번째로 흔한 타액선 양성종양으로 증식성 상피세포 성분과 림프 기질로 이루어져 있다. 림프 기질은 전신 림프 조직의 일부로서 림프종으로 변화할 수 있으며 악성 변화가 발생할 경우 대부분 비호지킨 림프종으로 변하게 된다.<sup>11,12)</sup> 와르틴 종양은 림프종과 무통성 경부 종물을 나타내는 임상양상이 유사하며 세침흡인생검으로 진단하기 어렵다. 경부 단층촬영을 시행할 경우 와르틴 종양은 조기에 빠른 조영 증강이 나타나고 지연기에 씻김현상이 나타나는 특징을 가지므로 림프종과 감별할 수 있다.<sup>13)</sup>

비호지킨 림프종의 가장 흔한 증상은 점점 커지거나 지속되는 무통성의 경부 림프절 종괴이며 발열, 야간발한, 체중감소 등의 B 증상이 20% 정도에서 나타날 수 있고 그 외 피로감, 권태감, 가려움증 등이 동반될 수 있다.<sup>14)</sup> 이러한 비특이적인 증상들은 타액선염 등의 염증성 질환에서도 발생할 수 있다. 타액선의 악성 종양에서 나타날 수 있는 동측 혀의 마비 및 감각 이상, 주위 피부의 괴사, 통증 등의 증상이 드물기 때문에 술 전 병력청취만으로는 감별이 어렵다. 본 증례에서도 점점 커지는 종물 이외에는 위와 같은 다른 증상을 호소하지는 않았기 때문에 처음부터 임상적으로 림프종을 의심하기는 어려웠다. 경부 종괴의 진단을 위해서 기본적으로 시행되는 세침흡입생검, 중심바늘부생검, 동결결편 검사 등은 림프종을 진단하기에는 충분하지 못한 경우가 많으며 정확한 병리조직학적 진단을 위해서는 종괴의 수술적 절제가 필요한 경우가 많다. 세침흡입생검은 전이성 암종이나 다른 악성변화와의 감별에는 유용할 수 있지만 림프종의 초기 진단으로는 부족하다.<sup>15)</sup> Frederiksen 등<sup>16)</sup>의 체계적 문헌고찰에 의하면 중심바늘부생검 또한 약 74%의 진단율을 보인다. 중심바늘부생검은 세침흡입생검 보다 높은 진단율을 보이기 때문에 본 증례에서처럼 세침흡입생검에서 종양을 감별할 수 없는 염증조건이 보일 때는 중심바늘부생검을 고려해볼 수 있다. 하지만 중심바늘부생검의 진단율이 높지는 않기 때문에 진단이 모호하거나 임상적으로 암종이 의심되면 절제 생검을 고려해야 한다. 저자들의 증례와 유사하게 세침흡입생검에서 만성 타액선염으로 진단이 되었으나 수술 후 병리조직소견에서 비호지킨 림프종이 진단된 사례가 해외에서 보고된 바 있다.<sup>17)</sup> 따라서 악하선을 비롯한 두경부 종물에서는 영상 검사와 세침흡입뿐만 아니라 신체검사와 병력 청취 등의 임상소견에서 각각의 소견이 일치하지 않거나 악성을 배제할 수 없는 경우 적극적으로 수술적 제거를 통한 진단과 치료가 필요함을 알 수 있었다. 타액선에서 발생한 림프종의 예후는 대개 양호한 편으로 전체 생존기간과 5년간 무재발 생존기간은 각각 95%, 51%로 보고되었다.<sup>18)</sup> 하지만 예후는 조직학적 형태, 병기와 큰 연관이 있으므로 병기 결정을 위해 흉부, 복부 전산화 단층촬영 및 골수생검과 양전자방출 단층촬영 스캔이 권유되고 있다. 병기는 Ann Arbor 분류를 따르고 치료

는 병기에 따라 병기 I, II기에는 수술적 치료나 방사선 치료를 시행하고, 병기 III, IV기에서는 항암화학요법을 시행하고 추가적으로 방사선 치료를 시행할 수 있다. 항암화학요법은 대부분 cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride, oncovin, prednisolone(CHOP)항암치료를 시행하거나 단일클론항체인 Rituximab을 추가한 R-CHOP 치료를 시행한다.<sup>19,20)</sup> 타액선의 림프종은 예후가 양호하고 재발하더라도 치료에 잘 반응하는 것으로 알려져 있다. 본 증례에서와 같이 악하선을 포함한 두경부 종괴를 진단할 때 세침흡입 검사에서 양성의 소견이 확인되거나 시행한 컴퓨터단층 촬영에서 종양이 명확히 의심되지 않더라도 임상적으로 크기가 점점 커지는 양상이거나 악성을 배제할 수 없는 소견이 있을 경우 적극적으로 종괴의 수술적 제거를 통해 정확한 진단을 내리고 적절한 치료가 빨리 이루어지도록 해야한다. 또한 저자들의 증례와 같이 주위의 림프절 전이가 없이 악하선 기원 종물이 발생한 경우에서도 림프종이 진단될 수 있음에 주의할 필요가 있을 것으로 사료된다.

중심 단어: 악하선 · 비호지킨 림프종 · 미만성 거대 B세포 림프종.

## REFERENCES

- 1) Eisenbud L, Sciubba J, Mir R, Sachs SA. Oral presentations in non-Hodgkin's lymphoma: a review of thirty-one cases. Part I. data analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983; 56(2):151-6.
- 2) Gleeson MJ, Bennett MH, Cawson RA. Lymphomas of salivary glands. Cancer 1986;58(3):699-704.
- 3) Schusterman MA, Granick MS, Erickson ER, Newton ED, Hanna DC, Bragdon RW. Lymphoma presenting as a salivary gland mass. Head Neck Surg 1988;10(6):411-5.
- 4) Shin SS, Sheibani K, Fishleder A, Ben-Ezra J, Bailey A, Koo CH, et al. Monocytoid B-cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study of 13 patients. Hum Pathol 1991;22(5):422-7.
- 5) Lee CH, Choi JH, Baek SK, Woo JS, Jung K. Diffuse large B cell lymphoma in submandibular gland. Korean Journal of Head & Neck Oncology 2003;19(1):67-70.
- 6) Nakamura S, Ichimura K, Sato Y, Nakamura S, Nakamine H, Inagaki H, et al. Follicular lymphoma frequently originates in the salivary gland. Pathol Int 2006;56(10):576-83.
- 7) Barnes L, Myers EN, Prokopakis EP. Primary malignant lymphoma of the parotid gland. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124(5):573-7.
- 8) Hew WS, Carey FA, Kernohan NM, Heppleston AD, Jack-

- son R, Jarrett RF. Primary T cell lymphoma of salivary gland: a report of a case and review of the literature. *J Clin Pathol* 2002;55(1):61-3.
- 9) Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjogren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978;299(22):1215-20.
  - 10) Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, Lenzi L, Chilosi M, Caromaschi P, et al. Most cases of primary salivary mucosa associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2004;126(1):43-9.
  - 11) Ozkók G, Taşlı F, Ozsan N, Oztürk R, Postacı Hİ. Diffuse large B-cell lymphoma arising in warthin's tumor: case study and review of the literature. *Korean J Pathol* 2013;47(6):579-82.
  - 12) Saxena A, Memauri B, Hasegawa W. Initial diagnosis of small lymphocytic lymphoma in parotidectomy for Warthin tumour, a rare collision tumour. *J Clin Pathol* 2005;58(3):331-3.
  - 13) Reginelli A, Clemente A, Renzulli M, Maggialetti N, Santagata M, Colella G, et al. Delayed enhancement in differential diagnosis of salivary gland neoplasm. *Gland Surg* 2019;8(Suppl 3):S130-5.
  - 14) Amritage JO, Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York; McGraw Hill; 2005. p.641-55.
  - 15) Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3046-52.
  - 16) Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C, Burack WR. Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(2):245-51.
  - 17) Soni K, Panchal V, Kathuria B, Yadav S, Sen R. Non-hodgkin's lymphoma masquerading as submandibular sialadenitis. *Indian Journal of Clinical Practice* 2014;25(7):652-4.
  - 18) Dunn P, Kuo TT, Shih LY, Lin TL, Wang PN, Kuo MC, et al. Primary salivary gland lymphoma: a clinicopathologic study of 23 cases in Taiwan. *Acta Haematol* 2004;112(4):203-8.
  - 19) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328(14):1002-6.
  - 20) Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998; 92(6):1927-32.