

급속 진행된 상악의 NK/T-세포 악성 임파종

김운규

조선대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

Abstract

RAPID SPREAD NK/T-CELL MALIGNANT LYMPHOMA OF MAXILLA

Woon-Kyu Kim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Chosun University

Natural Killer/T-cell(NK/TC) lymphoma is a rare disease of oral and maxillofacial region with an aggressive clinical course, showed unusual clinical manifestations. Prognosis is generally poor and the disease is invariably fatal after systemic dissemination.

A case of nasal NK/TC non-Hodgkin's lymphoma in the left maxilla that showed unusual clinical manifestations and a fulminant course of disease, are described with literature reviews. A 81-year-old female patient presented with rapidly growing ulceration and general malaise after extraction of right upper second premolar. NK/TC lymphoma was subsequently detected by biopsy. rapid and wide invasion from maxilla to mandible developed within 10 days and multiple metastasis to whole body was after a few weeks. Although the time relationship is not clear, local invasion and multiple metastasis could be dissemination from localized disease of NK/TC. As seen in my case, the course can be excessively aggressive and fulminant even though it first appeared as a localized ulcerative lesion. She is expired 2 months after biopsy. Positivity of immunohistochemical stain (CD56, LCA, UCHL-1, CD3), which is a specific characteristic of NK/TC, may serve as a factor showing a poor prognosis of a malignant lymphoma

Key word : NK/TC malignant lymphomas, Immunohistochemical stain

I. 서 론

구강악안면 영역의 발생한 악성임파종은 드물며, 대부분 비상피성 악성종양의 형태로 나타난다. 임파절내 발생한 것과 임파절외에 발생한 것은 임상적 및 병리적으로 약간의 차이가 있으며 발생부위에 따라 임파종의 형태도 차이가 있다¹⁻³⁾. 특히 발생양상이 염증성의 경향을 보인 경우 초기에 단순한 감염으로 인한 염증의 치료를 시행하는 경우 정확한 진단이 되지 않고 염증치료로 인하여 악성 임파종 치료가 지연될 수 있으며 치성 병변의 증상과 같은 비특이성 염증성 질환과 유사한 양태를 보이는 경우가 많기 때문에 만성 염증성 질환으로 오진되기도 한다^{2,4-6)}. 일반적인 편평상피세포암과는 다른 양상으로 인하여 두경부에 발생하는 악성 임파종은 진단에 상당한 어려움이 있다. 특히 조직병리학적으로 육종,

상피세포암 및 신경성 종양 등과의 감별 진단이 어려우며, 확진을 위한 면역화학적 검사를 시행하여야 한다⁷⁻¹⁰⁾.

악성 임파종은 임파생성계(lymphopoietic system)에서 기원되는 종양의 일종으로, 조직병리학적으로 크게 Hodgkin's 임파종과 비 Hodgkin's 임파종으로 분류하며, 각각의 임파종도 세분류를 하고 있다¹¹⁻¹⁴⁾. 임파절내 임파종과 임파절외 임파종의 형태에 따라 발생 이후 진행과정에서 차이가 있다. 서서히 진행되는 경우가 있으나 발생 이후 급속하게 진행되어 치명적인 상태로 진행되는 경우도 있으며 조직학적 형태에 따라 예후가 다르므로 조직학적인 세분류에 따른 비교가 필요하다. 임파절내 임파종의 경우는 예후가 비교적 양호하나 임파절외 점막하 임파종의 경우 예후가 아주 불량하다¹⁴⁻¹⁶⁾.

본 증례는 상악동에서 기원하여 상악전치부로 표출된

NK/T-cell 형태의 비Hodgkin's 임파종으로 발생이후 급속한 진행을 보였으며, 전신상태의 악화로 항암화학요법을 받지 못하고 방사선 치료 중 치료를 중단하고 말기동통요법과 호스피스를 시행하였다. 본 증례에서 시행한 면역조직학적 검사 중 검사 항목에 양성 반응하는 것에 따라 진단을 내리는 데 이중 CD54 등에 양성반응을 나타낼 경우 악성도가 높고, 일반적인 악성 임파종의 진행속도가 다른 종류에 비해 급속하게 진행되는 경우가 있으며, 발열이 있는 경우 종물의 급속한 확산시 나타날 수 있는 한 증거로 사료되어 이에 대한 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

II. 증례보고

2001년 3월 28일, 81세 여자환자가 상악 좌측 중절치에서 우측 견치 부위까지 통증을 동반하는 치은연의 궤양과 치조골의 노출을 주소로 본과에 내원하였다. 약 8일전 개인치과에서 국소마취하에 상악 우측 제2소구치를 발치하였으며 발치 당시 시술한 치과외과의 진술에 의하면 발치 당시에 구강내 표준 방사선 촬영상과 파노라마상 다른 특기할 만한 소견은 보이지 않다고 한다. 개인치과에서 구강 검진시 상악전치의 치은 부위의 궤양이나 부종은 없었으며 치조골이 퇴축되고 동요도가 3도 정도의 만성 치주염의 상태로 진단하고 발치를 시행하였으며 3일분의 항생제를 투약하였

다. 발치 5일 후 상악 우측 견치부위의 작은 동통성 궤양(크기 1×2cm)이 발생하고 점차 측절치와 중절치로 진행되고 8일째 본과에 내원하였다.

본과에 내원 당시 발치와는 보편적인 치유 과정의 상태를 보이고 있었으나 우측 상악 견치부위에서 좌측 중절치까지의 치근이 3~5mm 정도 노출되어 있었고 순측 치은은 창백한 색조를 띄는 궤양이 있었으며 우측 중절치와 측절치 치간사이의 치조골이 3mm 정도 노출되어 있었다(Fig. 1). 환자의 전신상태는 쇠약하였으나 활동에는 큰 지장이 없었으며, 보통 노인에서 보이는 활동성을 나타내고 있었으며, 구강내 동통성 궤양이 발생하여 음식섭취가 불편한 것 이외에는 큰 불편감을 호소하지 않았다.

환자의 정신상태는 정상적이었으며 본인의 구강내의 증상과 전신상태에 대해 뚜렷히 진술하였다. 일단 염증과는 양상이 틀린 일련의 암종을 의심하고 통증의 조절을 위해 진통제와 염증의 진행을 막기 위하여 항생제를 투약하였다. 조직검사전 이화학적 검사를 시행하였으나 일반혈액학적 검사상 백혈구 수치는 4230개/μL, 적혈구 수치는 3백10만/μL, Platelet의 수치는 416000/μL으로 정상의 범주를 보였으며, 일반화학 검사 상 정상의 범주에 있었다. 파노라마(Fig. 2) 촬영상 심한 치조골 파괴 양상과 water's view(Fig. 3)를 포함한 일반방사선 촬영상 완전히 균일한 형태의 방사선 불투과상의 병소가 나타났다. 3월 30일 국소



Fig. 1. Intraoral view of first examination.



Fig. 2. Panoramic view of malignant lymphoma.



Fig. 3. Water's view of malignant lymphoma revealed radiopacity, haziness on both maxillary sinuses and obstruction of nasal cavity.

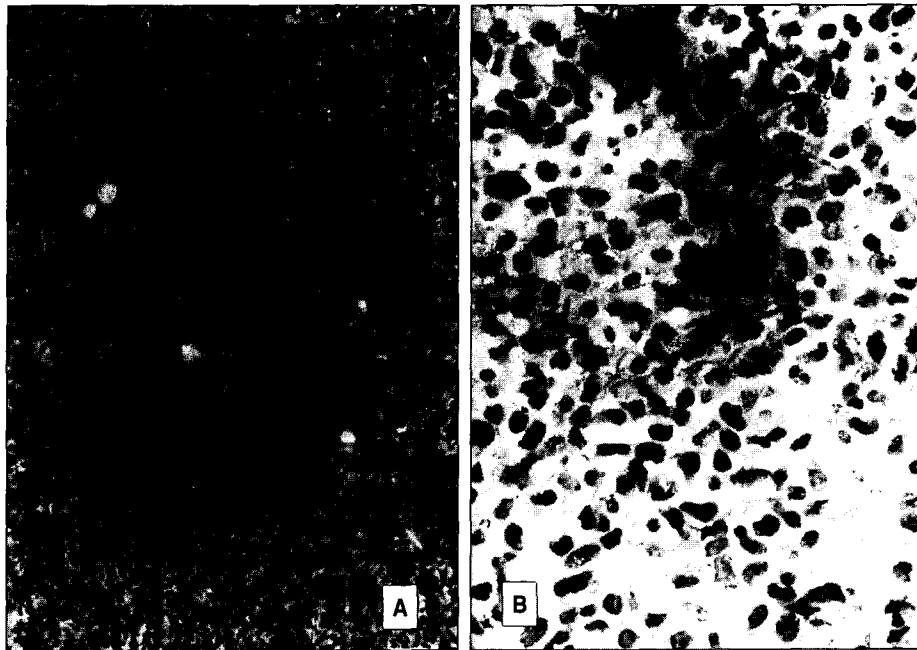


Fig. 4. Histopathologic finding of malignant lymphoma
A: Monotonous infiltrate of uniform medium-sized round lymphoid cells with wquaring of the cytoplasm and nuclei(Hemtoxylin and eosin stain, Magnification x100).
B: Higher magnification shows hyperchromatic and irregularly contoured nuclei of lymphoid cells (H/E stain, Magnification x400).

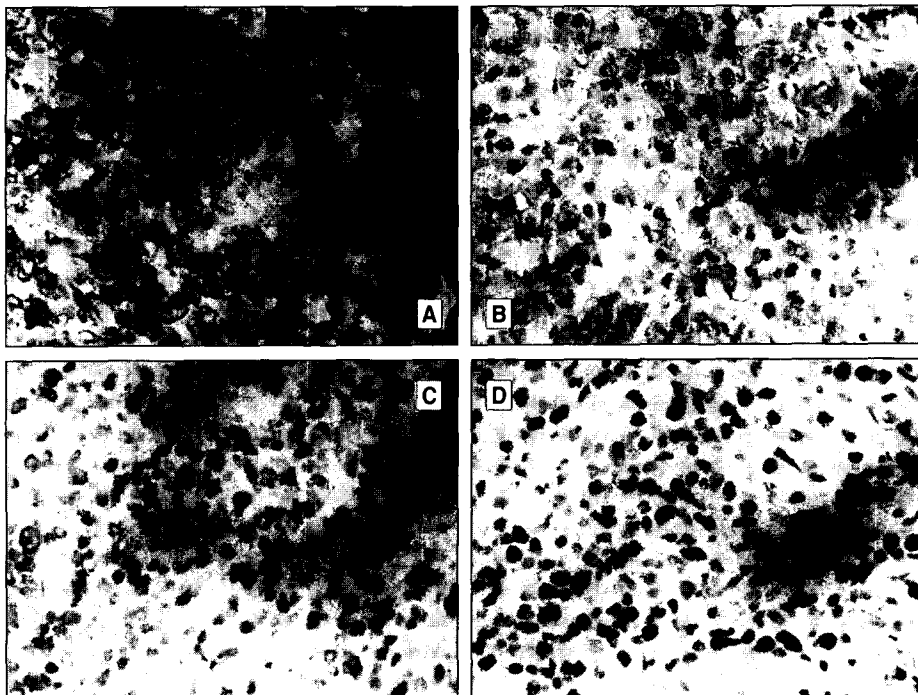


Fig. 5. Immunohistochemical finding of malignant lymphoma(Magnification x400)
A: Most of the tumor cells showed strong positivity for anti-CD56 antibody.
B: In LCA staining, postivity of tumor cell on malignant lymphoma
C: Positive staining for CD3 with a diffuse cytoplasmic pattern in infiltrating lymphoid cells.
D: In Ki-67 staining, more than 75% of the tumor cells showed positive labelling



Fig. 6. Patient was exophytic appearance of tumor mass like polyp on the right nostril and obstruction of nasal cavity.



Fig. 7. More spreaded appearance of malignant lymphoma from mandibular left tooth to first premolar after first examination.



Fig. 8. C.T. revealed that there is extension of tumor mass on both maxillary sinuses and nasal cavity.



Fig. 9. Patient was severe general malaise and difficulty of ambulation.

Table 1. Summary of immunohistochemical stain on the patient

Item	Result
CK-Pan	Negative
LCA	Positive
UCLH-1	Positive in small cells
L26	Focal Positive
CD3	Focal Positive
Ki-67	> 75% Positive
S-100	Negative
HMB-45	Negative
CD-56	Positive

마취하에 조직검사를 시행하였다. 조직검사를 위해 내원하였을 때 환자의 구강내 궤양은 더 진행되었으며 치조골이 1cm 이상 노출된 상태를 보이고, 비폐쇄가 나타났으며 상순부의 약간의 부종을 보였다. 상악 중절치와 견치 치은부 위 2군데에서 조직검사를 시행하였다. hematoxylin eosin 염색을 이용한 일반조직 검사상 약간 균일한 형태의 둥근 많은 임파구양 세포의 침윤을 보이고 있으면서 고배율상 다수의 핵분열상을 보이는 농염된 핵을 지닌 임파구양 세포가 침윤된 양상을 보였다(Fig. 4).

임파종의 세분류를 위하여 추가적인 면역화학검사를 시행

Tabel 2. The revised European-American Lymphoma (REAL) classification

-
- B-cell neoplasms
- I. Precursor B-cell neoplasms
 - Precursor B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma
 - II. Peripheral B-cell neoplasms
 - 1. B-cell chronic lymphocytic leukaemia/prolymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma
 - 2. Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma
 - 3. Mantle cell lymphoma
 - 4. Follicle centre lymphoma, follicular
 - Provisional cytologic grades: I (small cell), II (mixed small and large cell), III (large cell)
 - Provisional subtype: diffuse, predominantly small-cell type
 - 5. Marginal zone B-cell lymphoma
 - Extranodal MALT type (\pm monocytoid B cells)
 - Provisional subtype: nodal (\pm monocytoid B cells)
 - 6. Provisional entity: Splenic marginal zone lymphoma (\pm villous lymphocytes)
 - 7. Hairy cell leukaemia
 - 8. Plasmacytoma/plasma cell myeloma
 - 9. Diffuse large B-cell lymphoma
 - Subtype: primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma
 - 10. Burkitt's lymphoma
 - 11. Provisional entity: diffuse large B-cell lymphoma, Burkitt like
 - T-cell and putative NK cell neoplasms
 - I. Precursor T-cell neoplasm
 - Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia
 - II. Peripheral T-cell neoplasms
 - 1. T-cell chronic lymphocytic leukaemia/prolymphocytic leukaemia
 - 2. Large granular lymphocytic leukaemia (LGL)
 - T-cell type
 - NK cell type
 - 3. Mycosis fungoides/Sezary syndrome
 - 4. Peripheral T-cell lymphoma unspecified
 - Provisional cytologic categories: medium-sized cell, mixed medium and large cell, large cell, lymphoepithelioid cell rich
 - Provisional subtype: hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
 - Provisional subtype: subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma
 - 5. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
 - 6. Angiocentric lymphoma
 - 7. Intestinal T-cell lymphoma (\pm associated enteropathy)
 - 8. Adult T-cell lymphoma/leukaemia
 - 9. Anaplastic large cell lymphoma, CD30+, T- and null cell types
 - 10. Provisional entity: anaplastic large-cell lymphoma, Hodgkin's like
- Hodgkin's disease
- I. Lymphocyte predominance
 - II. Nodular sclerosis
 - III. Mixed cellularity
 - IV. Lymphocyte depletion
 - V. Provisional entity: lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease
-

Table 3. Relative incidence of non-Hodgkin's lymphoma (Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project)

Lymphoma type	Relative incidence(%)
Diffuse large B cell	30.6
Follicular	22.1
Marginal zone B cell of MALT type	7.6
Peripheral T cell	7.0
Small B lymphocytic	6.7
Mantle cell	6.0
Primary mediastinal large B cell	2.4
Others	17.6

하였는데 CK-Pan에는 음성 반응을 나타냈으며, LCA, UCHL-1, CD-56상에는 양성 반응을 나타냈고, L26, CD3에는 국소양성반응(focal positive reaction), Ki-67에는 75%이상에서 양성 반응을 나타내었고, S-100과 HMB-45에는 음성반응으로 나왔다(Fig. 5 및 Table 1 참조).

4월 17일 나온 조직검사 결과를 통한 진단은 T4N2bM1의 stage IV의 natural killer(NK)/T cell 형태의 악성 임파종으로 내렸다. 조직 검사 결과가 면역화학 검사의 과정으로 인해 늦게 나오는 동안 다른 검사를 위해 환자를 내원하도록 연락을 하였으나 환자는 집에서 민간요법으로 치료한다고 내원을 연기하다가 4월 24일 내원하여 치료계획을 세우기 위하여 컴퓨터 단층촬영을 시행하였다. 컴퓨터 단층촬영상 양측 비강과 상악동 내에 연조직 병소가 존재하고 bony erosive change가 보였으며 이하극(submental space)내에 1.5×2cm크기의 임파절 전이를 보였다(Fig. 6).

치료계획으로 항암 화학요법과 방사선 치료를 결정하였다. 4월26일 항암 화학요법을 위해 혈액종양내과에 의뢰하였으나 환자의 전신상태가 항암 화학요법을 받기에는 전신상태가 쇠약하고 고령으로 인하여 받을 수 없다고 회신을 받았으며, 방사선 치료를 위해 치료방사선과에 의뢰하여 주 5회 하루 180cGy씩 총 6000 cGy/33fx/6.6wks로 하기로 하고 환자의 개인사정으로 5월 2일 모의치료를 시행하기로 하였다.

5월 1일 내원시 괴양이 상악전치부에서 더 진행되어 vestibular fornix를 지나 상순까지 침범되었고 하악 좌측 중절치에서 제 1 소구치까지 치조골이 노출되는 심한 괴양으로 진행되었으며 하악 전치부까지 확산되고 비강폐쇄로 인하여 구호흡을 하였다(Fig. 7).

하악 이부에 2×3cm과 1.5×2cm 크기의 2개의 임파절 전이를 의심하는 종창이 촉지되었다. 전신상태도 심하게 쇠약하여졌으며 권태감으로 인하여 의자에 앉아있지 못하고 누워있기만 하고 거친 숨을 몰아쉬었으며 체온은 37.8~38.4°C의 범위를 보였다. 5월 2일 방사선과 모의치료를 시행하고 방사선 치료를 시작하였으나 환자의 전신상태가 급

속하게 악화되어 방사선치료를 중단하였다(Fig. 8).

5월 15일 본과에 전신상태의 호전을 위해 입원하여 영양수액제를 공급하고 말기 동통 요법을 시행하였다. 5월 17일 환자의 상태가 호전의 기미가 없다고 판단한 환자 보호자가 간호하기 좋은 집 근처 병원으로 모시겠다고 하여 퇴원하여 구강악안면외과 전공의사가 있는 병원에 입원하여 말기 암의 동통 치료와 호스피스를 시행 받았으나 퇴원 2주째 구강을 통한 객혈을 토하고 항문을 통한 하혈이 발생하여 내과로 전과시켜 후처치를 시행하였으나 환자의 구강내 병소가 발병(3월 25일)을 확인한지 76일 만에 6월 8일 사망하였다.

Ⅲ. 총괄 및 고안

임파조직으로부터 발생하는 악성종양을 일괄하여 악성 임파종이라고 한다. 악성 임파종은 임파조직의 기본세포인 임파구(Lymphocyte)나 망상세포(Reticulum cell)에서 유래되는 절내성(intranodular)과, 임파절 이외의 조직에서 발생하는 절외성(extranodular)이 있으며, 절외성 악성임파종은 감별 진단에서 어려운 점이 많다²⁾. 악성 임파종은 구강악안면 영역에서는 악하부, 상악치은, 하악치은 등에서 호발 한다고 알려져 있다. 임파종은 조직학적 분류로는 Hodgkin's 병과 비 Hodgkin 임파종으로 분류한다¹¹⁻¹⁴⁾.

Hodgkin's 병은 non-hodgkin's lymphoma보다 예후 좋으며, 다핵거대세포인 Reed-Stenberg cell과 단핵의 Hodgkin cell이 나타나고 이러한 종양세포 주위에 림파구, 형질세포, 호산구, 호중구가 침윤되고 병소부가 괴사가 일어나고 섬유화가 나타나는 육아종성 염증이 나타난다. 분류는 Rye의 분류가 광범위하게 사용되고 가장 흔한 것은 림프구 우위형(lymphocyte predominance), 결절 경화성(nodular sclerosing) 다음이 혼합세포형(mixed cellularity)과 림프구 감소형(lymphocyte depletion) 순으로 전자의 2개는 예후가 비교적 좋고 후자의 두가지는 예후가 불량하다. 비 Hodgkin 임파종은 세포의 특성 및 면역학적 분류에 따라 다양하게 분류된다. 악성임파종의 거의 70% 이상을 차지하며 림프절병증이 존재하거나 전신적 증상으로 복부나 종격(mediastinum)의 비대를 보이고 열감, 야간발한(night sweats), 체중감소가 나타난다²⁻⁴⁾.

두경부 조직의 림프절 외부의 악성 임파종은 주로 60살 이상의 성인에서 발생한다. 두경부에 발생하는 악성 임파종의 임상증상은 병소 부위의 종창 또는 종물감이 대부분이다. 병변부의 동통, 하치조신경이 침범된 경우 이부의 지각마비, 발치후 치유부전, 개구장애, 비폐쇄, 궤양, 치아동요, 비출혈, 누액낭 농양, 유루증, 복시 등의 증상이 있으며 이러한 것은 악성임파종의 특징적인 증상이 아니고 다른 종양이나 염증성 병소와 유사한 임상소견들이다. 방사선학적인

Tabel 4. The World Health Organization classification of lymphoid malignancies

B-cell neoplasms
Precursor B-cell neoplasm
B-cell lymphoblastic lymphoma/leukaemia
Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma
Prolymphocytic leukaemia*
Lymphoplasmacytic lymphoma
Mantle cell lymphoma
Follicular lymphoma
Marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type
Nodal marginal zone lymphoma with/without monocytoid B cells**
Splenic marginal zone lymphoma**
Hairy cell leukaemia
Diffuse large-cell lymphoma
Mediastinal (thymic), intravascular, * primary effusion*
Burkitt's lymphoma
Endemic, * sporadic, * immunodeficiency associated, * atypical*
Plasmacytoma
Plasma cell myeloma
T and Putative NK cell neoplasms
Precursor T-cell neoplasm
T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia
Mature T-cell and NK cell neoplasms
T-cell prolymphocytic leukaemia**
T-cell large granular lymphocytic leukaemia
Aggressive NK cell leukaemia
T/NK-cell lymphoma, nasal and nasal type***
Mycosis fungoides
Sezary syndrome
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Peripheral T-cell lymphoma unspecified
Adult T-cell lymphoma/leukaemia (HTLV-1+)
Anaplastic large-cell lymphoma, T- and null cell primary systemic types
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma**
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*
Enteropathy-type T-cell lymphoma
Hepatosplenic T-cell lymphoma*
Hodgkin's disease
Nodular lymphocyte predominance
Classical
Nodular sclerosis
Lymphocyte rich (nodular)*
Mixed cellularity
Lymphocyte depletion

* Provisional in REAL classification

** new entity

*** angiocentric lymphoma in REAL classification

검사에서도 Burkitt's Lymphoma를 제외하고는 골파괴 현상이 인지되지 않는 경우가 많으므로 일상적인 치료에 반응하지 않는 염증성 병변이나, 지각이상 등의 증상이 장기간 지속되는 경우에는 악성병소를 의심하고 조직검사를 시행하는 것이 조기진단의 열쇠라고 하겠다^{6,7,19}. 김 등⁴의 증례에서도 치성 상악동염, 안면부 봉와직염과 유사한 임상적 증상을 보였으며, 감염성 질환의 잠정적 진단하에 초기 치료가 시행되었고, 추후 생검을 통해 확실한 진단이 이루어졌다. 그러나 악성임파종의 종류 중 공격성을 띄는 종양은 급속도로 진행되어 골파괴가 나타날 수 있다. 다른 문헌에서는 치치주위염²¹, 구개부 위에 발생한 괴사성 육아염²²으로 초기 진단되었으나 이차적으로 악성 임파종으로 최종 진단된 증례들을 보고하기도 하였다. 본 증례에서는 치은조직의 괴양을 동반한 치조골노출로 일반적으로 구강내 많이 나타나는 편평상피세포암과 양상이 틀린 악성종양을 의심하였으며, 비강으로 폴립형태의 돌출성의 병변이 나타났으며 병소의 중심부의 괴양과 약간의 점액의 유출이 보였다.

악성임파종의 병리학적 분류에는 Rapport법과 Lukes-Collins분류법, 임상이용을 위한 형식(Working formulation for clinical use)의 분류법¹²이 있으나 과거 유럽의 병리학자의 대부분은 Kiel 분류를 선호하고 있었다¹⁵. 현재에는 조직면역화학적 세분화를 위한 분류에는 1991년 국제임파종연구회(international lymphoma study group, ILSG)가 제한한 유럽과 미국 임파종 분류(Revised European-American Lymphoma(REAL) classification, Table 2)와 임파계 악성종양의 국제보건기구의 분류(The World Health Organization classification of lymphoid malignancies, 1995, Table 3)등이 있다. REAL분류는 형태, 면역발현형, 유전형, 정상세포반대형태(normal counterpart), 임상양상에 따라 분류를 하였으며, 국제보건기구의 분류법은 복잡한 REAL분류보다는 임파종류를 단순하게 분류하고 임상적용이 쉽도록 하였다^{11,13}.

Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project에 따른 비 Hodgkin's 임파종의 상대적 빈도(Table 4. 참조)는 large B-cell lymphoma(30.6%), follicular lymphoma(22.1%), marginal zone lymphoma of MALT type(7.6%), lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia(6.7%), mantle cell lymphoma(6.0%)로 모든 임파종의 73% 정도를 차지한다^{13,16}.

악성 임파종의 병인은 원인은 아직 명확하지 않으나 독소나 방사선의 어떤 환경에 노출과 관련될 수도 있다. 직업적으로 가구목재공장, Nickel 세공, 가죽, 건축, 고무, 석유화학 사업, dry cleaning 등의 종사자에 큰 위험이 있을 수 있다. 환경적 요소로 대기의 오염, 바이러스 감염이 있고 장기간의 면역억제요법을 받는자, 선천적 면역결핍자, AIDS 같은 경우 높은 이환율을 나타낸다^{4,6,7}. Calder 등²⁴은 부비강

과 비강의 악성종양과 외부 대기오염의 관계를 설명하기는 어려우나 직업적 공기 화학물의 복합체(occupational aerosol complex chemical mixtures)의 발암효과에 대한 밀접한 증거가 있다고 하였다.

흡인법이 암종이나 다른 악성 질환과 임파종을 구별하는데 유용하지만²⁴ 채취부위와 술자의 숙련도에 따라 정확성이 떨어질 수 있으며 림프결절이나 병소의 생검은 조기 진단이 확실하고 임파종의 대략적인 분류 및 적절한 진단과정에 도움을 준다. 표층에서 채취된 조직편으로는 염증성 질환과 유사한 소견이 관찰되기 때문에 심부에서 채취된 표본의 생검과 수 차례의 생검이 필요할 수도 있다^{4,5,7,27}. 또한 채취된 조직편은 병리학자에 의해 세밀히 관찰되어야 하며, 필요에 따라서 특수염색, 면역조직화학적검사, 전자현미경적 검사, 면역형광현미경적 검사를 시행하여 육종, 변이성 상피암종, 흑색종 등의 다른 악성 종양 들과 감별되어야 한다^{1,5,7,9,17,23}. 그 외에 유용한 추가적인 검사법으로 일반혈액 검사(differential and reticulocyte count), alkaline phosphatase, albumin, globulin, immunoglobulin, uric acid, creatinine, LDH 등을 포함하는 일반화학 검사. 골수 생검, 컴퓨터 단층촬영 등의 특수 방사선 촬영들이 추천되기도 한다^{1,3,4,7}.

저자의 증례에서 조직면역화학적 검사를 시행하였는데 CK-Pan에는 음성 반응을 나타냈으며, LCA, UCHL-1, CD-56 상에는 양성 반응을 나타냈고, L26, CD3에는 국소 양성 반응(focal positive reaction), Ki-67에는 75%이상에서 양성 반응을 나타내었고, S-100과 HMB-45에는 음성반응으로 나왔다. CK-Pan(cytokeratin)은 type I (acidic)과 type II (basic) keratin intermediate filament protein이 동량으로 구성되어 있고, cytokeratin isoform(40-60kDa)을 확인할 수 있으며, 이러한 isoform은 상피조직에서 현저하게 발견되며 음성반응은 조직이 상피조직에서 유래한 것이 아니라는 것을 알 수 있다. LCA(monoclonal antibody CD45)는 인간의 말초혈액의 임파구나 임파양 조직에 강하게 염색되며, CD45 염색은 T나 B cell 형태의 백혈병이나 비Hodgkin 임파종에 염색되고 Hairy cell에 반응한다. 그러나 골수 또는 적혈구 기원의 종양세포에는 아주 약하게 염색된다. LCA에 음성인 종양은 carcinoma, sarcoma, melanoma 등이 있다. UCHL-1(monoclonal mouse anti-human Tcell CD45)은 대부분 thymocyte나 resting Tcell이나 mature activated T cell에 착색된다. B cell에서는 음성반응을 보이고 약하게 세포질이 염색되는 경우는 centroblastic 또는 immunoblastic lymphoma에서 볼 수 있다. CD-56(monoclonal mouse anti-CD56)은 neural cell adhesion molecule로서 신경계의 발달이 있는 경우 neuronal sprouting과 synaptic remodelling이 있는 경우 반응한다. 인간의 폐종

양의 조직형태 확인하는데 유용하며 CD56(N-CAM)은 대부분의 neuroectodermal cell과 NK cell에서 나타난다. L26(monoclonal mouse anti-human B-cell)은 anti-human B-cell이며, 이 항체는 정상 또는 종양조직의 B-cell을 정성적으로 확인할 수 있는 것으로 germinal centreblast나 B immunoblast에 특히 강하게 염색된다^{28,48}. CD3은 human T cell immunogen으로 말초혈액의 T cell과 thymocyte에 반응한다. Ki-67(monoclonal mouse anti-Ki-67)은 모든 human proliferating cell에 반응하는 것으로 cell proliferation index가 되는 것으로 예후 지표(prognostic indicator)로서 가치가 있다. 이것은 late G1, S, G2, M phase의 세포주기의 세포를 확인할 수 있는 marker이며, 편도의 centroblast나 흉선(thymus)의 cortical thymocytes에 강하게 반응한다. S-100(monoclonal mouse anti-human antibody)은 신경성 기원의 세포나 위장관조직, malignant melanoma에 강하게 반응하는 항체이다. HMB-45(monoclonal antibody to malignant melanoma)은 melanoma-specific antigen에 반응하는 항체로 melanoma cell이나 junctional nevus cell에 반응하지만 정상적인 melanocyte나 intradermal nevus cell에는 반응하지 않으며, 다른 sarcoma, carcinoma, glial tumor 등에도 반응하지 않는다. 이러한 면역화학적 반응검사를 통하여 NK/T-cell형태의 악성 임파종으로 확진할 수 있었으며 부가적인 검사는 시행하지 않았다^{23,26,27}.

NK/T-cell형태의 악성 임파종은 유럽에서는 드문 종양으로 모든 악성임파종의 10% 미만이며 NK 세포나 T세포에서 유래되는 것으로 주로 코와 부비강에서 발생하며 coagulation necrosis를 야기하는 angiocentric growth pattern을 보인다^{27,28}. 종양세포에서 CD56, CD2와 EBER 분자가 나타나며 20%에서 CD56이 CD8과 병행하여 나타난다. peripheral T-cell lymphoma는 보통 임상적으로 공격적인 양상을 보인다^{29,30}. Kwong 등³¹은 NK/T-cell형태의 악성 임파종을 임상적으로 두가지로 분류하였는데 localized disease인 소위 nasal and paranasal type의 형태의 multiorgan disease인 aggressive NK/T-cell lymphoma/leukemia로 나누었다. 전자의 경우 주로 하나의 해부학적인 부위에 국한 되어 원발병소가 나타나는 것으로 대부분 비인두부위에서 호발하면서 extranasal site에 이환되며 후자의 경우 갑작스럽게 발생하며 넓은 조직에 이환되면 localized disease에 비해 공격적인 양상을 보인다고 하였고 간기능이 변화(derangement)가 생겨 lymphoma에 의한 Fas ligand의 생성과 관계된다고 하였다. NK/T-cell lymphoma의 기원은 분명하지는 않으나 putative NK cell에서 기원되며 CD56에 양성을 보이고 TCR gene rearrangement의 결핍의 특징을 보인다고 하였다. CD56

에 양성인 NK/T-cell lymphoma의 경우 적극적인 화학요법에도 불구하고 저항성을 보이면서 공격적인 양상을 보이면 불량한 예후를 보인다고 하였다²⁷⁻³⁰. 본 증례에서도 CD56에 양성을 보이면 급속한 공격적인 양상의 진행을 보여 CD56이 불량한 예후인자로 사료되었다.

악성임파종의 치료 방법에는 방사선 요법 또는 화학적 요법을 이용하거나 이를 병행한다³²⁻³⁹. Carde 등³³의 보고에 의하면 1975년에서 1980년 사이의 stage I이나 II의 비hodgkin lymphoma의 경우 cyclophosphamide, vincristine prednisone (CVP) chemotherapy을 병행하거나 또는 병행하지 않는 방사선 치료를 시행하였다. stage I의 경우 relapse-free survival(RFS)는 CVP을 투여 받은 경우 더 높았으나 전체 생존율에는 차이가 없었다고 하였으며, RFS는 낭포성 조직형태(follicular architectural histologies)를 가진 경우보다 산재성 조직형태(diffuse)를 가진 경우에 더 낮았다고 하였다. Stage II의 경우 모든 환자에서 CVP를 투여하였으며 stage I에서와 같이 낭포형태의 임파종이 예후가 더 좋다고 하였으며 extended field irradiation과 total nodal irradiation을 비교하였을 경우 특징적인 차이가 없다고 하였다.

방사선 치료가 전통적인 방법이며 현재에도 유용하게 이용되는 치료법중의 하나이다^{33,35,37-39}. Sunaba 등³⁹의 보고에 의하면 구강내 비hodgkin lymphoma의 방사선 치료시 intermediate grade lymphoma의 경우 85%, high-grade lymphoma의 경우 14%의 5년 생존율을 보였다고 하였다. Mill 등³⁷의 보고에 의하면 76명의 stage I이나 II extranodal non-Hodgkin's lymphoma의 방사선 치료에서 primary radiation treatment후 재발율은 43%였다고 하였다. 방사선치료는 대개 종양이 국소적인 부위에 국한되어 있는 1, 2단계에서 많이 시행된다^{31,33,35,37}.

항화학요법은 진행된 3, 4단계의 종양에 사용하며, Hodgkin's lymphoma의 경우에는 MOPP (Nitrogen mustard, Vincristine, Procarbazine, Prednisolone)요법이 빈번히 사용되고, non-Hodgkin's lymphoma의 경우에는 CHOP(Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisolone)요법³⁴과 COP(Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone)요법이 사용될 수 있다^{4,32,33}. McAllister 등⁴⁰은 초기 central nervous system lymphoma 환자에서 methotrexate에 기초한 blood-brain barrier disruption(BBBD)-enhanced chemotherapy를 시행하는데 이때 5년 생존율은 42%정도였고, 평균 생존개월수는 40.7개월이었다. Daenen 등³⁶은 deoxycoformycin (DCF: 5mg/m² IV on 3days, followed by 5mg/m² IV weekly)를 이용한 증례를 보고하였다. Bapamuk 등³²은 76명의 비hodgkin's lymphoma 환자에서 화학요법을 시행한 보고에서 stage I과 II의 2년 failure-free survival

rate의 경우 82.1%이었고 stage III와 IV의 경우 53.3%이였으며 2년 전체 평균 생존률은 72.4%이었다고 하였다. Shipp 등의 보고에 의하면 불량한 예후를 가지는 공격적인 비hodgkin's lymphoma를 위한 화학요법으로granulocyte colony-stimulating factor을 병행한 high-dose cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen을 사용한 경우 초기 반응은 86%에서 일어났으며 20개월 평균 progression free 환자는 69%였다고 하였다. Josting 등⁴¹⁾은 Dexamethasone, carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan과 autologous stem cell transplantation(ASCT)을 시행한 경우 2년 치료성공률은 68%였다고 하였다. Armitage⁴²⁾는 High-dose chemotherapy와 autologous hematopoietic stem cell transplantation을 병행할 경우에 투여량을 산출할 수 있는 active chemotherapeutic agent을 사용할 경우와 dose limiting toxicity로 인한 myelosuppression이 있는 경우 장점이 있다고 하였다.

방사선 요법, 항화학요법, 혹은 병용요법에도 불구하고 예후는 주로 종양의 진행단계, 악성종양세포의 유형등에 따라 상이하게 나타난다고 하며, 특히 large cell type의 악성 임파종의 경우에 불량한 예후를 보인다는 보고도 있다^{5,18,21)}. 한편 어떤 학자들은 악성 임파종은 indolent, or low grade와 aggressive, or high grade로 분류하고 low-grade의 경우에는 적극적인 치료 유무에 상관없이 비교적 장기간의 생존률을 보이며, 일상적인 항화학요법으로 억제될 수는 있지만 완치되는 경우는 거의 드물다고 하였고, high-grade의 경우에는 치료가 시행되지 않으면 1~2년 내에 사망하고, 적극적인 치료를 시행하여 최소한 2년간의 완전 위해율을 보인다면 완치될 수도 있다고 하였다¹⁴⁾. 고 등⁵⁾은 종양세포에 의한 혈관침습성(angioinvasiveness)은 T-cell lymphoma에서 배타적으로 관찰되고 B-cell lymphoma보다 T-cell lymphoma에서 종양세포에 의해 epithelial hyperplasia, epitheliotropism과 인접의 정상조직의 광범위한 침범이 더 많이 나타난다고 하였다. T-cell lymphoma에서는 피부, 연조직, 위, 비장, 간 등으로 원격의 임파절의 확산(distant extranodal spread)을 보이고 B-cell lymphoma는 임파절에 국소화하는 경향이 있다고 하였다. T-cell lymphoma는 B-cell lymphoma보다 더 높은 stage를 보이고 전체적인 생존율도 낮다고 하였다. 예후에 영향을 미치는 인자에는 immunophenotype, monomorphic lymphoma의 조직형태, stage가 중요한 요소가 된다고 하였다.

Monti 등⁴³⁾은 비Hodgkin lymphoma를 가진 환자에서 microcalorimetry을 이용하여 악성세포의 metabolic activity를 측정하였다. 질환의 임상적인 과정동안 열이 발생되었고 종양세포에 의한 대사활동과 관계가 있다고 하였

는데 진행되고 있는 종양을 가진 환자의 세포의 열발생은 5.5pW/cell이었고, 치료에 반응하고 있는 종양의 열발생은 3.3pW/cell으로 유의성이 있었다고 하였다. 치료에 반응하는 환자에 비교해서 열발생이 높은 환자는 치료에 반응하지 않는 경우에 높았으며, lymphoma cell의 열 발생과 혈액내 임파구가 많은 경우, 예후가 불량하다고 하였다. 본 증례에서도 발열의 증후를 보여 이는 질환의 대사활동과 관계있는 것으로 급속한 확산시 나타나는 증상으로 사료되었다. Jacobs¹⁶⁾는 196명의 환자 중 peripheral T-cell lymphoma는 모든 임파종중 8%를 차지하며 평균 5년 생존률은 18%라고 하였다. Sasaki 등⁴⁴⁾은 disseminated nasal NK/T-cell lymphoma의 증례에서 double autologous peripheral blood stem cell transplantation과 화학요법을 시행하였으며, 수혈전 MCVC (high-dose ranimustine, carboplatin, etoposide [VP16], and cyclophosphamide)를 시행하고 수혈을 시행하고, modified ICE (high-dose ifosfamide, VP16, and carboplatin)을 투여하고 수혈을 시행한 경우 3년 동안 재발이 없었다고 하였다. 안 등⁴⁰⁾, Kwong 등³¹⁾과 Chan 등⁴⁵⁾의 보고에 의하면 CD56 양성 NK/T-cell lymphoma의 경우 발열이 있고 피부병소가 급속하게 진행되어 골수로 급속한 확산이 되었으며 CD56에 양성반응을 보인 경우 예후가 불량하다고 하였다. 본 증례의 경우에서도 CD56에 양성반응을 보였으며 병소가 발생한 것을 확인한 직후부터 급속한 전이 양상을 보였으며 계속적인 발열상태를 보였다. CD56에 양성을 보이는 경우 예후가 아주 공격적이고 전신확산이 일어나는 하나의 예후 인자로 사료되었으며 발열의 상태는 질환의 급속한 진행을 암시하는 인자로 생각되었다.

VI. 결 론

구강악안면부에 발생하는 악성 임파종은 초기에 염증성 병변과 상당히 유사한 임상 소견을 보여 진단이 지연되는 경우가 많고, 또한 생검을 시행하여도 부적절하게 표층에서 채취되는 경우에는 진단이 불가능한 경우가 많다. 그리고 광학현미경을 통한 조직검사에서도 다른 악성 종양들과 감별이 어려운 경우가 많으므로 면역조직화학적 검사를 통하여 확진을 하는 것이 상당히 중요하다. 악성 임파종의 경우 면역조직화학적 검사상 CD56, LCA, UCHL-1, CD3등에 양성반응을 나타내는 경우 특히 CD56에 양성인 경우 특히 악성도가 높고 급속하게 진행되는 경향을 보이고 발열의 상태는 임파종 세포의 대사활동의 확산을 의미하므로 주의를 요하며, 이러한 요인 등은 종양의 진행과 악성도를 알 수 있는 척도가 되리라 사료된다.

참고문헌

1. Bellome J, Meyers JF, McGregor DH : Non-Hodgkin's lymphoma presenting as submandibular swelling and palatal ulceration. *J Oral Maxillofac Surg.* 51:1278-1281, 1993.
2. Rog RP : Beware of malignant lymphoma masquerading as facial inflammation process. *J Oral Maxillofac Surg.* 71:415-418, 1991.
3. Yoshida S, Morii K, Watanabe M, Saito T : Characteristic features of malignant lymphoma with central nervous system involvement. *Surg Neuro.* 53:163-167, 2000.
4. Kim YK, Yeo HH, Beon WR, Cho JO : Malignant lymphoma: case report. *Kor J Oral Maxfac Surg.* 21:75-80, 1995.
5. Jelliffe AM : Malignant disease of the oropharynx. Diagnosis and assessment of non-Hodgkin's lymphomas. *J Laryngol Surg.* 94:71-76, 1980.
6. Siffernian RA, Cummings CW : Malignant lymphoma of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 101:287-292, 1975.
7. Duncavage JA, Campbell BH, Kun LE : Diagnosis of malignant lymphomas of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. *Laryngoscope.* 93:1276-1279, 1983.
8. Frierson HF, Mills SE, Innes DJ : Non-Hodgkin's lymphomas of the sinonasal region : histologic subtypes and their clinicopathologic features. *Am Clin Pathol.* 81: 721-727, 1984.
9. Ko YH, Lee JD, Kim CM, Kim IS, Lee MJ : Malignant lymphomas of the nasal cavity and Waldeyer's ring-clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Korean Med Sci.* 7:314-24, 1992.
10. Muler Hermelink HK, Stein H, Steinmann G, Lennert K : Malignant lymphoma of plasmacytoid T-cells. Morphologic and immunologic studies characterizing a special type of T-cell. *Am J Surg Pathol.* 7:849-862, 1983.
11. Kikuchi M : Malignant lymphoma: REAL classification to new WHO classification. *Nippon Rinsho.* 58:578-585, 2000.
12. Rosenberg SA, Brard CW, Braun BS : National Cancer Institute Sponsered Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer.* 49:2112-2118, 1982.
13. The current status of lymphoma classification (review). *Br J Hematology* 109:258- 266, 2000.
14. Jaffe ES : Relationship of classification of biologic behavior of non-Hodgkin's lymphomas. *Seminars in Oncology.* 13:3-4, 1986.
15. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller Hermelink HK, Vardiman J : Lymphoma classification—from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol.* 1(suppl):3-10, 2000.
16. Jacobs P : Lymphoma-histopathology in changing clinical perspective. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *S Afr Med J.* 90:135-141, 2000.
17. Su IJ, Shih LY, Kadin ME, Dun P, Hsu SM : Pathologic and immunologic characterization of malignant lymphoma in Taiwan. With special reference to retrovirus-associated adult T-cell lymphoma/leukemia. *Am J Clin Pathol.* 84:715-723, 1985.
18. Millar DG : The association of immune disease and malignant lymphoma. *Ann Int Med.* 66:507-511, 1967.
19. Birt BD, Briant TD : The management of malignant tumors of the maxillary sinus. *Otolaryngol Clin North Am.* 9:249-235, 1976.
20. Cline RE, Stenger TG : Histiocytic lymphoma (reticulum-cell sarcoma). Report of five cases. *Oral Surgery.* 43:422-26 1977.
21. Dhanrajani PJ : Malignant lymphoma presenting as pericoronitis: A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 21:295-297, 1992.
22. Kadhim AA, Victor JM : Malignant lymphoma of the palate 3 Report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 44:811-815, 1986.
23. *Immunochemistry(DAKO 2000 Catalogue) : Herrman & Fischer.* P98-139, 2000.
24. Calder GL, Delgado R, Calder GA, Meneses A, Ruiz LM, De La Garza J, Acuna H, Raab Traub N, Devlin R : Malignant neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses: a series of 256 patients in Mexico City and Monterrey. Is air pollution the missing link? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 122:499-508, 2000.
25. Hulinska D, Bruna J, Smetana K : Malignant cells revealed in fine needle punctures of lymph nodes and tumours by electronmicroscopical methods. *Cent Eur J Public Health.* 3:195-198, 1995
26. Dogan A, Bagdi E, Munson P, Isaacson PG : CD10 and BCL-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 24: 846-852, 2000.
27. Foss HD, Coupland SE, Stein H : Clinico-pathologic forms of peripheral T-and NK-cell lymphomas. *Pathology.* 21:137-146, 2000.
28. Riger T, Ichinohasama R, Ott MM, Muler Deubert S, Miura I, Ott G, Muler Hermelink HK : Peripheral T-cell lymphoma with distinct perifollicular growth pattern: a distinct subtype of T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 24:117-122, 2000.
29. Jaffe ES : Nasal and nasal-type T/NK cell lymphoma: a unique form of lymphoma associated with the Epstein-Barr virus. *Histopathology.* 27:581-583, 1995
30. Ahn SJ, Jang KA, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK : Nasal and nasal type CD56+ natural killer cell/T-cell lymphoma: a case with rapid progression to bone marrow involvement. *Br J Dermatol.* 142:1021-1025, 2000.
31. Kwong YL, Chan ACL, Liang R : CD56+ NK lymphomas : clinicopathological features and prognosis. *Br J Haematol* 97:821-829, 1997.
32. Bapamuk M, Sarioglu F, Aky C, Cevik N : Combined chemotherapy in 76 children with non-Hodgkin's lymphoma excluding Burkitt's lymphoma. *Br J Cancer.* 56:625-628, 1987.
33. Carde P, Burgers JM, van Glabbeke M: Combined radiotherapy-chemotherapy for early stages non-Hodgkin's lymphoma: the 1975-1980 EORTC controlled lymphoma trial. *Radiother Oncol.* 2:301-312, 1984.
34. Shipp MA, Neuberger D, Janicek M, Canellos GP, Shulman LN : High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding pilot study. *J Clin Oncol.* 13:2916-2923, 1995.
35. Friedenberg WR : Treatment of advanced non-Hodgkin's lymphoma in adults. *Wis Med J.* 90:676-678, 1991.
36. Daenen S, Rojer RA, Smit JW, Halie MR, Nieweg HO : Successful chemotherapy with deoxycoformycin in adult T-cell lymphoma-leukaemia. *Br J Haematol.* 58:723-727, 1984.

37. 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*. 45: 4, 653-661, 1980.
38. OBrien PC, Roos DE, Liew KH, Trotter GE, Barton MB, Walker QJ, Poulsen MG, Olver IN : Preliminary results of combined chemotherapy and radiotherapy for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG). *Med J Aust*. 165:424-427, 1996.
39. Sunaba K, Shibuya H, Okada N, Amagasa T, Enomoto S, Kishimoto S : Radiotherapy for primary localized (stage I and II) non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 47:179-183, 2000.
40. Mcallister LD, Doolittle ND, Guastadisegni PE, Kraemer DF : Cognitive outcomes and long-term follow up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery* 46:51-61.2000.
41. Josting A, Reiser M, Wickramanayake PD : Dexamethasone, carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (dexa-BEAM) followed by high-dose chemotherapy and stem cell rescue—a highly effective regimen for patients with refractory or relapsed indolent lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 37:115-223, 2000.
42. Armitage JO : High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: the lymphoma experience and its potential relevance to solid tumors. *Oncology*. 58:198-206, 2000.
43. Monti M, Brandt L, Ikomi Kumm J, Olsson H, Wadsl : Metabolic activity of lymphoma cells and clinical course in non-Hodgkin lymphoma. *Scand J Haematol*. 27:305-310, 1981.
44. Sasaki M, Matsue K, Takeuchi M, Mitome M, Hirose Y : Successful treatment of disseminated nasal NK/T-cell lymphoma using double autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 71:75-78, 2000.
45. Chan JKC, Sin VC, Wong CS : Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 89:4501-4513, 1997.

저자연락처

우편번호 501-825
광주광역시 동구 서석동 421번지
조선대학교 치과대학 구강악안면외과학교실
김 운 규

원고 접수일 2001년 7월 30일
게재 확정일 2001년 8월 8일

Reprint requests

Woon-Kyu Kim
Dept. of Oral & maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Chosun Univ.
421 Seoseok-Dong, Dong-Ku, Kwangju, 501-825, Korea.
Tel. 82-62-220-3810 Fax. 82-62-224-9172
E-mail : wkkim@mail.chosun.ac.kr

Paper received 30 July 2001
Paper accepted 8 August 2001