

구인두와 성문상부에 발생한 결절 외 비성 NK/T 세포 림프종 1예

백훈희¹ · 임성환¹ · 이미지² · 김승우^{1*}

중앙보훈병원 이비인후과¹, 병리과²

A Case of Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type of the Oropharynx and Supraglottis

Hun Hee Baek, MD¹, Sung Hwan Lim, MD¹, Mi Ji Lee, MD², Seung Woo Kim, MD^{1*}

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery¹ and Pathology,²
Veterans Health Service Medical Center, Seoul, Korea

= Abstract =

The extranodal nasal NK/T-cell lymphoma was formerly known as lethal midline granuloma due to its most common clinical pattern like a destructive midline facial tumor. It often spread to other extranodal sites, such as skin, soft tissue, testis, upper respiratory tract, and gastrointestinal tract etc. For this reason, the term of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type is preferred. Its disease entity may have a prominent admixture of inflammatory cells and necrotic tissues, further causing difficulty in diagnosis. A 44-year-old man was visited to our clinic with complaints of dysphagia and odynophagia during six months. He underwent three times punch biopsies and then, two times incisional biopsies. Finally, He was diagnosed as extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type involving oropharynx and supraglottis. We report an extremely rare case of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type occurred in oropharynx and supraglottis with a brief review of literature.

Key Words : Lymphoma · Extranodal NK/T-Cell · Oropharynx · Supraglottis.

서론

결절 외 비성 NK/T 세포 림프종은 주로 궤양성 또는 괴사성 병변의 형태로 나타나며, 아시아 및 중남미에서 흔하고 40대와 남성에서 3배 정도 호발한다.¹⁾ 비부비동에서 가장 흔하게 발생하며(70%), 그 외 발다이어 고리(Waldeyer's ring), 구강, 후두 및 하인두 등의 순이다.²⁾ 후두에 발생한 경우는 이제까지 영문 및 기타 언어를

포함한 검색에서 31예가 보고되었고, 이 중 구인두와 후두를 동시에 침범한 경우는 매우 드물다.^{3,4)}

저자들은 연하통을 주소로 내원한 44세 남자환자에서 구인두 및 성문상부에 발생한 결절외 비성 NK/T 세포 림프종으로 확진된 매우 드문 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

44세 남자 환자가 내원 6개월 전부터 서서히 심해지는 심한 연하통과 전신 피로 등을 주소로 내원하였다. 과거 병력에서 조절되는 고혈압 이외에 특이 소견 없었으나, 최근 1년 동안 15kg의 체중 감소가 있었다. 흡연력은 이전 흡연자로서 20갑년이었고, 음주력은 20년간 1주일에 소주 6병이었다. 신체검사상 비 정상적인 경부 림프절은 촉진되지 않았으나, 경성 후두경 검사에서 구개수,

Received: December 16, 2016

Revised: February 9, 2017

Accepted: February 10, 2017

*Corresponding author: Seung Woo Kim, MD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
Veterans Health Service Medical Center, 53, Jinhwangdo-ro
61-gil, Gangdong-gu, Seoul, Korea. 05368

Tel: +82-2-2225-1384 Fax: +82-2-2225-1385

E-mail: entzzang1020@hanmail.net

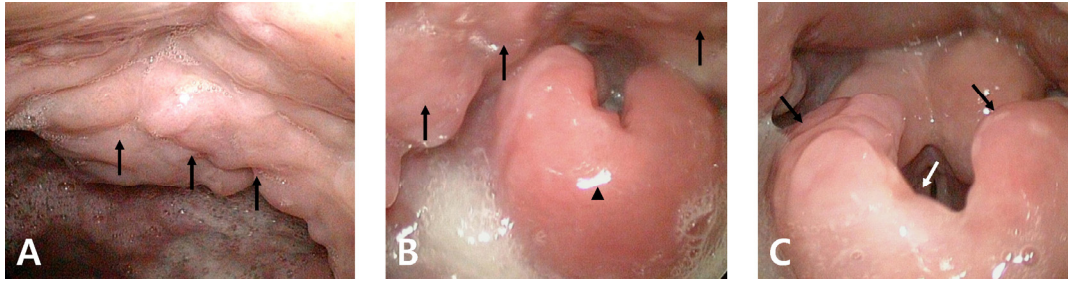


Fig. 1. The laryngoscopic findings. The rigid laryngoscopy shows swelling and papillomatous change invading the uvula, soft palate (arrows)(A), posterior pharyngeal wall (arrows) and epiglottis (arrowhead)(B) and aryepiglottic fold (arrows)(C). There are no specific findings in both vocal folds (white arrow)(C).

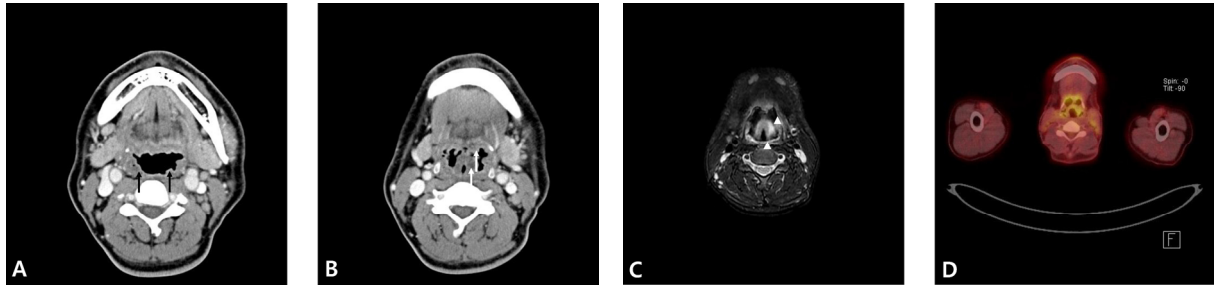


Fig. 2. The pre-treatment radiologic and nuclear images. The enhanced axial scans of neck CT show irregular mucosal swelling of the pharyngeal mucosal space (arrows)(A). And it demonstrates diffuse irregular mucosal thickening of epiglottis, tongue base and lateral pharyngeal wall (white arrows) (B). The T2-weighted MRI scan reveals high signal intensity on posterior pharyngeal wall and epiglottis (white arrowheads) (C). The 18 F-FDG Positron emission computed tomography scans demonstrated increased FDG uptake in oropharyngeal wall (standard uptake value max=4.83) and epiglottis (standard uptake value max=3.32) (D).

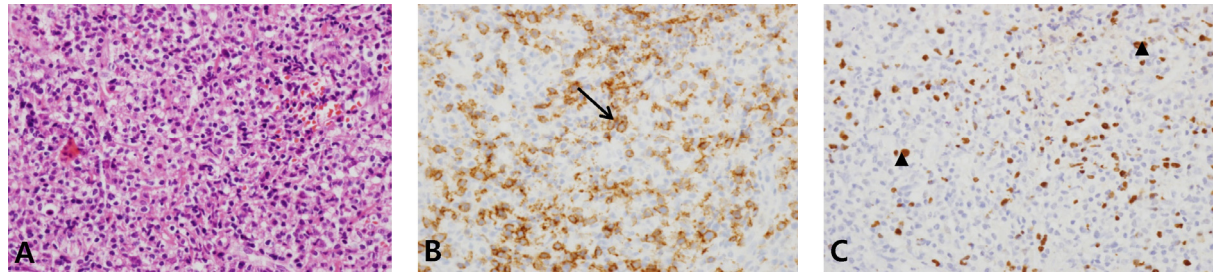


Fig. 3. Histologic and immunohistochemical findings. A dense small to medium sized polymorphous atypical lymphoid cells of a broad-pleomorphic cytological spectrum (H&E, X400)(A). The neoplastic lymphocytes are positive for anti-CD56 antibody (X400)(B). The EBER in situ hybridization shows positive cells (X400)(C).

후인두 벽, 설기저부, 후두개 및 피열 연골 등에 다발성 유두상 용기, 점막 부종 및 발적 등과 심한 타액 정체가 관찰되었다. 그러나 성문부 점막은 특이 소견 없었고, 비강 및 비인두 점막도 특이 소견 없었다(Fig. 1). 경부 전산화 단층 촬영에서 구인두 점막 및 성문상부 등에 조영 증강되며 경계가 불규칙한 연조직 병변이 관찰되었다. 자기공명 영상에서도 같은 부위에 조영 증강되는 고 신호 강도의 소견이 관찰되었고, 양전자 방출 단층촬영에서도 동일한 부위에 과대사 병변이 관찰되었다(Fig. 2). 혈액학적 검사에서는 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate)는 68 mm/hr(참고치 : 0~9 mm/hr), C반응성 단백(C-reactive protein)은 60 mg/L(참고치 : 0~3 mg/L), 백혈구는 $11.13 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (참고치 : $4.0 \sim 10.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$)으로

증가된 소견이었고, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase)는 277 U/L(참고치 : 200~400 U/L)로 정상범위였다.

이상의 결과를 종합하여 악성 림프종, 유두종, 심부 진균감염 및 베게너 육아종증 등을 의심하고 확진을 위해 국소 마취 하에 구개수와 후인두벽, 성문상부 등에서 깊게 절개 생검을 3일 연속으로 시행하였으나, 모두 만성염증 소견으로 보고되었다. 이후 환자는 경구 스테로이드 요법, 구강 청정제 및 소염제 등의 대증 요법을 시행하였다. 초기 2-3일 정도 증상 호전 이후 다시 악화되는 양상이어서, 먼저와 유사한 부위를 동일한 방법으로 2회의 절개 생검을 시행하였다. 최종적으로 면역조직화학검사인 CD 56, EBER(Epstein-Barr virus-encoded small RNAs)에 양성 소견이 관찰되어, 결절 외 비성 NK/T 세포 림프종으로

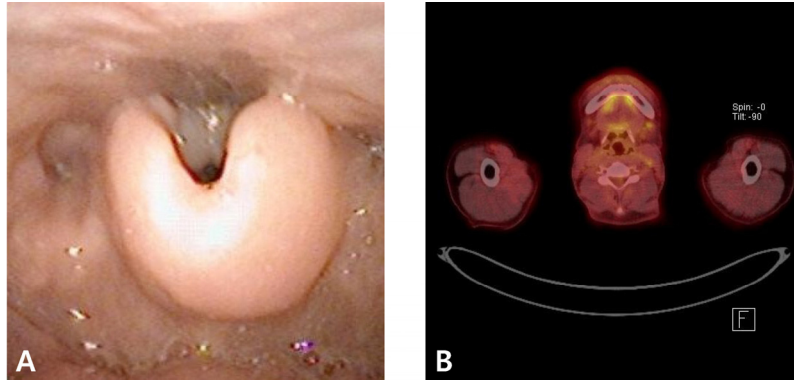


Fig. 4. The post-treatment laryngoscopic and nuclear images. It shows marked decreased mucosal swelling and papillomatous change in posterior pharyngeal wall and epiglottis (A). The 18F-FDG Positron emission computed tomography scans reveals decreased FDG uptake in oropharyngeal wall (standard uptake value max=1.37) and epiglottis (standard uptake value max=1.87) (B).

확진되었다(Fig. 3). 병기는 Ann Arbor IE기에 해당되었으며, 전신상태를 평가하는 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 활동도는 1점이었다.

환자는 관해 유도를 위해 4주 동안 cisplatin 30mg/m² 투여와 20회에 걸쳐서 총 40Gy의 방사선 용량으로 동시 항암방사선치료를 시행 후 완전 관해를 얻었다. 이후에 공고요법(consolidation therapy)으로 VIPD(Etoposide, Ifosfamide, Mensa, Cisplatin and Dexamethasone) 항암요법을 3회 계획하였으나, 환자가 1회 시행 후 추가 항암치료를 거부하였다. 항암 방사선 치료 이후 2개월째에 촬영한 양전자방출 단층촬영에서 표준 섭취값이 치료 전 구인두와 성문상부에서 각각 4.83, 3.32에서 치료 후 1.37, 1.87로 감소 소견을 보였다. 또한 후두 내시경경상 점막 부종도 현저히 감소되었다(Fig. 4). 항암치료 후 2개월째 이전보다 호전된 양상이지만, 구인두 점막의 부종이 지속되어서 시행한 3회의 조직검사서 저명한 재발 소견은 없었으며, 8개월째 외래 추적관찰 중이다.

고찰

결절 외 비성 NK/T 세포 림프종은 비호지킨 림프종의 한 종류로 세계 보건기구 분류에서 말초 T세포 림프종 중 호발 위치와 임상적인 면을 고려하여 결절 외 비성 NK/T 세포 림프종으로 분류되었다.⁵⁾ 즉 비강 내의 병변 없이 다른 부위에 발생한 경우도 “비성 NK/T 세포 림프종”으로 불린다. 두경부 전체에 발생한 림프절 외 악성 림프종 중에서 8% 정도로 드물지만, 비강 및 비인두에서 발생한 림프종의 45%를 차지한다.⁶⁾ 비부비동에 가장 호발하여 비폐색 및 비출혈 등이 주 증상이며, 발열, 체중감소 및 도한(night sweat) 등의 전신 증상은 드물다.⁶⁾ 영상학적으로 조영 증강된 전산화 단층촬영은 종양의 크기

및 경계와 주변 침범여부를 파악하는데 유용하고 자기공명영상촬영은 질병 초기에 연조직 침범에 민감도가 높으며, 두개저나 두개내 침범의 경우 감별진단에도 유용한 특성이 있다.⁷⁾

조직학적 소견은 다양한데, 병변의 위치와 상관없이 여러 크기의 비정형 세포와 종양 세포들이 혈관 주위로 배열되어 있는 혈관 중심성 병변이 관찰된다.⁸⁾ 비정형 세포들은 염증 세포들과 혼재되어 있고, 약 50-60%에서 괴사조직이 동반되어, 정확한 진단을 위해서는 반복된 조직 검사가 필요하다.⁸⁾ 조직검사의 위치는 정상 점막과 병변의 경계에서 반복적으로 시행하는 것이 진단율을 높인다.⁸⁾ 본 증례에서도 5회의 절개 생검으로 진단되었다. 면역조직화학 검사는 CD2+, CD56+, 세포 표면의 CD3-, 세포질 내 CD3 epsilon+ 등이 있고 세포독성 분자인 그랜자임B (granzyme B), TIA-1(Trypsin inhibitor activity -1), 퍼포린(perforin) 등에서도 양성을 나타낸다.⁹⁾ 그러나 CD4, CD5 등의 다른 T 세포 관련 또는 NK 세포 관련 항원들에 대해서는 보통 음성을 보이고, 매우 흔하게 Epstein-Barr 바이러스의 염기 배열이 발견된다.¹⁰⁾

결절 외 비성 NK/T 세포 림프종은 거의 모든 환자에서 Epstein-Barr 바이러스가 검출되어, 이 바이러스 감염과의 연관성이 강력하게 의심되고 있다.¹¹⁾ 감별해야 할 질환으로는 심부 진균감염, 베게너 육아종증, 삼차 매독, 다른 비호지킨 림프종, 코카인 남용 및 악성 중심성 상피 종양 등이 있다.¹²⁾ 심부 진균감염은 심한 면역 저하 상태에서 발생 하며, 베게너 육아종증에선 구강에 특징적인 딸기 치은염(strawberry gingivitis)과 함께 형광 면역 염색에서 항 중성친화성 항체(ANCA, anti-neutrophilic cytoplasmic antibody) 양성 소견이 관찰된다. 삼차 매독은 과거에 매독을 진단받았던 병력이 있거나 신체검사서 하감(chancres)이나 국소적인 림프절 증대를 발견할 수 있다.¹³⁾

결절외 비성 NK/T 세포 림프종의 치료는 아직 명확히 확립되지 않았다. 수술적인 치료는 오히려 질환의 진행을 빠르게 유도할 수 있어 수술적 절제는 진단 및 배농을 위해서만 시행하는 것이 좋으며 국한된 병변에서 완전한 절제가 가능한 경우 수술을 시행하는 것이 좋다.¹⁴⁾ Tababi 등에 의하면 Ann Arbor 병기 1, 2기에서 방사선 단독치료를 시행할 경우 완전 관해율이 40~80%이고 5년 생존율은 40~59%에 이르고, Ann Arbor 병기 3, 4기에서 복합화학요법을 시행하면 완전 관해율은 15% 미만이라고 보고하였다.⁸⁾ 본 증례는 Ann Arbor 병기 1기에서 항암방사선 치료를 계획하였는데 Guo 등의 연구에 의하면 근치적 목적으로 Ann Arbor 병기 1, 2기에서 항암방사선치료를 시행한 후 2년 생존율이 60%이라고 보고하였다.¹⁵⁾ 예후는 질환의 범위가 중요하며, 전신 증상의 존재, 젓산탈수 소효소의 증가, 그랜자임B 양성일 때 생존율이 감소한다. 또한 CD56 표지자의 증가는 전이의 위험성을 높이고, Ki-67이나 COX-2(Cyclo-oxygenase-type-2)의 과 발현도 생존율 감소에 기여한다.⁵⁾ 본 증례에서 예후와 관련된 소견으로는 체중감소, CD 56, Ki-67 표지자 증가가 있었다.

본 증례에서 병변이 발생하였던 구인두 및 후두는 모두 풍부한 림프 조직이 존재하기 때문에, 두 병변이 동시에 발생하였을 가능성뿐만 아니라, 한 곳에서 발생한 병변이 전이 되었을 가능성 모두 존재한다. 저자들은 본 증례를 통해서 구강, 구인두, 후두 등에 점막의 용기, 발적, 분비물 등의 소견과 대증 치료에 반응이 없는 국소 및 전신 증상이 지속되는 경우에는 반드시 림프종을 염두에 두고, 반복되는 조직 검사를 시행해야 한다는 교훈을 얻었다. 현재 후두 내시경에서 관찰되는 경미한 구인두 및 성문 상부의 부종 및 분비물 등은 만성 염증과 방사선 치료에 의한 섬유화 때문인 것으로 생각되나 잔존암 및 재발암 등의 가능성도 염두에 두고 지속적인 추적관찰 예정이다. 비교적 단기간의 외래 추적 관찰이지만, 드물고 교훈적인 증례로 판단되어 본 증례를 보고하고자 한다.

중심 단어 : 림프종 · 결절 외 NK/T세포 · 구인두 · 성문상부.

References

1) Oh JH, Bae KH, Ahn JH, In SM. *Extranodal NK/T Cell*

Lymphoma, Nasal Type that Occurred in Patients with Atrophic Rhinitis. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57:42-45.

2) Susarla M, Sharaf A, Faquin W, et al. *Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal type with minimal osseous involvement: Report of a case and literature review. J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(3):674-681.

3) Zhu SY, Yuan Y, Liu K, Zeng L, Zhou JM, Lu QH, et al. *Primary NK/T-cell lymphoma of the larynx: Report of 2 cases and review of the English-, Japanese-, and Chinese-language literature. Ear Nose Throat J.* 2016 ;95(4-5):E1-8.

4) Lee HJ, Kwon OJ, Woo SH. *Primary Laryngeal Lymphoma. J Korean Soc logo Phon* 2013;24:118-121.

5) Nikitakis N, Polyzois G, Katoumas K, Titsinides S, Zolota V, Sklavounou A, et al. *Extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma of the palate and paranasal sinuses. Am J Case Rep* 2012;13:79-185.

6) Jang YM, Lee JH, Lee DH, Choi CG, Suh DC, Lee HK, et al. *Imaging Features of Nasal-Type Natural Killer/T-cell Lymphomas: Frequent Involvement of Skin and Subcutaneous Tissue. Korean Radiol Soc* 2006;54:161-165.

7) Yasumoto M, Taura S, Shibuya H, Honda M. *Primary malignant lymphoma of the maxillary sinus: CT and MRI. Neuroradiology* 2000;42(4):285-289.

8) Tababi S, Kharrat S, Sellami M, Mamy J, Zainine R, Beltaief N, et al. *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: report of 15 cases. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012;129(3):141-147.

9) Wood PB, Parikh SR, Krause JR. *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Proc(BaylUniv Med Cent)* 2011;24(3):251-254.

10) Jaffe ES, Chan JK, Su JJ, Frizzera G, Mori S, Feller AC, et al. *Report of the workshop on nasal and related extranodal angio-centric T/NK cell lymphomas: definitions, differential diagnosis, and epidemiology. Am J Surg Pathol* 1996;20:103-111.

11) Mestiri S, Zeglaoui I, Sriha B, Belcadhi M, Korbi S. *T lymphomas of the nasal cavities and sinuses. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2008;125(4):188-192.

12) Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. *Oral and Maxillofacial Pathology. 3rd ed. Saunders Elsevier, St.Louis, 2009;602-604.*

13) Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. *Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. Am J Surg Pathol* 1990;14(6):555-564.

14) Yasumoto M, Taura S, Shibuya H, Honda M. *Primary malignant lymphoma of the maxillary sinus: CT and MRI. Neuroradiology* 2000;42(4):285-289.

15) Guo Y, Lu JJ, Ma X, Wang B, Hong X, Li X, Li J. *Combined chemoradiation for the management of nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: elucidating the significance of systemic chemotherapy. Oral Oncol* 2008;44(1):23-30.