혀뿌리에 발생한 림프절외 NK/T 세포 림프종 1예

하정호¹ · 한재호² · 장전엽^{1*}

아주대학교 의과대학 이비인후과학교실¹, 병리학과교실²

A Case of Extranodal NK/T-cell Lymphoma at the Base of Tongue

Ha Jung Ho, MD¹, Jae Ho Han, MD, PhD², Jeon Yeob Jang, MD, PhD^{1*}

Department of Otolaryngology¹ and Pathology²,
Ajou University School of Medicine, Ajou University Hospital, Suwon, Korea

= Abstract =

Extranodal Natural Killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type, is a subtype of non-Hodgkin lymphoma, strongly associated with Epstein-Barr virus. Extranodal NK/T-cell lymphoma mostly affects the nasal cavity and there has been no report of the disease's occurrence at the base of tongue. Here we report a case of 43-year-old man who presented with a diffuse ulcerative lesion at the base of tongue. Because the patient had oral bleeding, tracheostomy and lingual artery ligation was performed via a transcervical approach to control bleeding and protect the upper airway. We performed a deep biopsy through the lateral pharyngotomy approach, and finally, the patient was diagnosed with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. We report this rare case of extranodal NK/T cell lymphoma at the base of tongue with a literature review.

Key Words : Non-Hodgkin lymphoma · NK-T-cell lymphoma · Base of tongue

서론

두경부에서 발생하는 악성 림프종은 우리나라 전체 악성 종양의 3%, 두경부에서 발생하는 전체 종양 중에서 5.4%로 보고되고 있으며 크게 호지킨병과 비호지킨 림프종으로 나누어진다.¹⁾ 림프절외 NK/T 세포 림프종(Extranodal NK/T cell lymphoma)은 비호지킨 림프종의 한 종류로 주로 비강에서 발생하며, Epstein-Barr virus 감염과의 연관성이 잘 알려져 있다.²⁻⁴⁾ 비강 외에 발다이어 고리(Waldeyer's ring), 후두, 피부, 연조직, 구강 등에 발생하기도 하지만

극히 드물게 보고되고 있다.^{5,6)} 일반적인 증상은 원발부위에 따라 비특이적이며 종양의 크기가 증가하면서 궤양, 괴사성 병변과 화농성 분비물을 동반하지만 증상은 침범부위에 따라 다양하게 나타날 수 있고 감염이나 출혈을 동반하기도 한다.⁶⁾ 따라서 진단의 어려움을 가지고 있으며 혈관중심성-혈관파괴성(angiocentric-angiodestructive) 성장을 특징으로 하여 충분한 조직 검사가 진단에 필요하다.⁷⁾

저자들은 설근부 통증 및 광범위한 궤양을 주소로 내원한 환자에서 조직검사 결과 최종적으로 코형 림프절외 NK/T 세포 림프종으로 진단된 증례를 경험하였다. 이와 관련하여 기도확보 및 출혈 합병증 예방을 위한 치료 및 감별진단을 위하여 주의할 점이 있다고 판단하여 이를 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

Received: June 23, 2020

Revised: October 19, 2020

Accepted: October 20, 2020

*Corresponding author: Jeon Yeob Jang, MD, PhD

Departments of Otolaryngology, Ajou University School of Medicine, 164 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon, Gyeonggi-do, Korea

Tel: +82-31-219-5138, Fax: +82-31-219-5264

E-mail: manup1377@gmail.com

증례

43 세 남환 2 개월 전부터 설근부 통증이 지속되어 내원하였으며 체중감소, 발열, 야간발한, 전신 무력감 등의 소견은 없었으며, 특이 과거력 및 가족력 없었다. 시행한 후두 내시경 검사에서 좌측 설근부의 광범위한 괴사성 궤양을 동반한 병변 확인되었다(Fig. 1A). 구인두 전산화 단층촬영에서 좌측 설근부의 괴사성 조직을 포함한 3.5×3.5 cm 크기의 경계가 불분명하고 불규칙하게 조영 증강되는 광범위한 궤양성 병변이 관찰되었다(Fig. 1B). 출혈 위험성이 있다고 판단되어 당일 입원하여 비위관을 통한 식이를 시작하였다. 진단을 위해 시행한 조직검사 결과 비전형 상피세포 증식 소견을 보였다. 혈액검사상 WBC 11600, CRP 2.50 mg/dL로 상승소견 외에 특이사항은 없었다. 항생제 6일간 유지 후 재시행한 구인두 전산화 단층촬영 상 괴사성 조직들은 줄어들었으나 궤양성 병변 크기는 다소 증가하였으며 설동맥에 근접해있는 양상이었다(Fig. 1C). 설근부 통증은 지속되었고 입원 6 일째 비위관에서 흑갈색 액체 및 bloody sputum 보여 시

행한 후두내시경 검사상 좌측 설근부의 활동성 출혈은 없으나 혈종이 관찰되어 기도확보를 위해 응급기관절개술을 시행하였다. 경구강을 통한 조직검사를 시행하려 하였으나 현수후두경을 통한 병변의 시야확보가 어려워 불가능하였다. 기관 절개술 시행 다음날 다량의 구강 내 출혈이 발생하여 응급수술을 시행하였다. 경구강 접근법으로는 지혈을 위한 시야확보가 어려워 경정부 접근법을 통해 설동맥 결찰을 시행하였으며(Fig. 2A, 2B) 외측 인두 절개술을 통해 설근부의 조직검사 및 주변부 전기소작술을 시행하였다(Fig. 2C). 출혈 이후 Hb 8.8 g/dL로 감소하여 수혈 진행하였으며 이후 출혈 없이 안정적이었다.

병리검사 결과 광학 현미경 소견상 풍부한 창백한 세포질과 불규칙한 핵 경계를 가진 중간 크기의 비정형 세포가 관찰되었으며 면역조직화학 염색에서 CD3 양성, cytotoxic molecules인 granzyme B 양성 뿐만 아니라 EBV-encoded RNA (EBER) *in situ* hybridization 에도 양성 소견을 보여 코형 림프절외 NK/T 세포 림프종으로 진단되었다(Fig. 3). 림프종 병기 결정을 위해 시행한 구인두 자기 공명영상, 양전자방출 단층 촬영(PET-CT)에서 수술 부

Fig. 1. (A) Preoperative image of necrotic lesion of base of tongue. (B) Axial, contrast-enhanced Oropharynx CT scan, CT scan shows large ulcerative lesion involving base of tongue (arrow). (C) Axial, contrast-enhanced Oropharynx CT scan, CT scan shows that the ulcerative lesion are close to the lingual artery (arrowhead).

Fig. 2. (A) The lingual artery (arrow) was exposed through transcervical approach. (B) Ligation of the lingual artery was performed for hemostasis. (C) Electrocauterization of the base of tongue and biopsy of the necrotic lesion were performed through lateral pharyngotomy approach.

위의 액체저류 및 염증 소견 동반한 궤양성 병변 소견 (Fig. 4A) 보였으며 해당 병변의 FDG 섭취증가 및 좌측 경부(level II)의 임파선 섭취증가가 관찰되었다(Fig. 4B). 두경부 외 다른 림프절의 종대는 발견되지 않았으며 병

기는 Ann Arbor Stage IIEA였다. 혈청 젖산 탈수소 효소는 214 IU/L (정상범위:100-200IU/L)로 증가되어 있었으며 EBV real-time PCR 결과 1896.0 IU/L 었다. 본 환자는 Prognostic Index of Natural Killer Cell Lymphoma with

Fig. 3. The immunostain findings. The tumor is composed of medium sized atypical cell with abundant pale cytoplasm and irregular nuclear borders (H&E stain, x200) (A). Diffuse positive for CD 3 is shown (CD3, x200) (B). Diffuse positive for Granzyme B (Granzyme B, x200) (C). Positive for EBER (EBER, x200) (D).

Fig. 4. (A) Axial, contrast-enhanced Oropharynx MR. MR scan shows large ulcerative mass involving the base of tongue. (B) PET/CT scan. PET/CT scan shows increased FDG uptake at the base of tongue (SUXmax=13.1).

Fig. 5. (A) Post-chemotherapy image of base of tongue. (B) PET/CT scan. PET/CT scan shows decreased FDG uptake at the base of tongue and left level II lymph node (SUXmax=5.9) as compared to baseline PET scan.

EBV DNA (PINK-E)에 따른 예후 인자로 고려 할 때 low risk group에 속하였다.

환자는 중앙혈액내과로 전과하여 항암약물치료(SMILE regimen - dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, asparaginase and etoposide) 2주기 시행하였다. 수술 후 2개월 후 외래에서 시행한 신체검사 상 좌측 설근부의 괴사성 조직은 보이지 않으며 수술부위는 회복된 상태였다 (Fig. 5A). 경과 확인을 위해 시행한 PET-CT에서는 이전 영상에서 보이던 설근부의 섭취증가 병변은 대부분 소실되었으며 우측 경부(level II) 섭취는 부분적으로 감소 (SUXmax=11.1→5.9) 하였다(Fig. 5B). EBV real-time PCR 결과 또한 1176.5 IU/L 로 감소하였으며 부분관해 상태로 이후 방사선치료 5주기 5500 cGy/ 25 fr으로 계획하여 진행 중에 있다.

고찰

코형 림프절외 NK/T 세포 림프종(extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type)는 비호지킨 림프종의 한 종류로 한국을 비롯한 홍콩, 중국, 일본 등의 극동 아시아와 남미에서 더 호발하며 비호지킨 림프종의 7-10%를 차지하는 것으로 보고되고 있다.⁸⁾ 코형 림프절외 NK/T 세포 림프종은 주로 발생 부위인 비강 뿐만 아니라 발다이어 고리(Waldeyer's ring), 구강, 하인두, 후두에서 궤양, 괴사성 병변을 동반하여 발생하는 것으로 알려져 있으며 부비동, 안와, 구강 및 피부와 같은 인접한 조직으로 천천히 침범하기도 한다. 또한 경부 림프절 뿐만 아니라 위장관, 피부, 고환 및 골수와 같이 전신으로 침범하기도 하지만 그 빈도가 매우 낮은 것으로 알려져 있다.^{2,5,9)} 코형 림프절외 NK/T 세포 림프종이 비강을 제외하면 혀나 연구개에 발생한 증례가 보고된 바^{3,10,11)} 있으나 본 증례와 같이

설근부에 발생한 림프절외 NK/T 세포 림프종 증례는 아직 보고된 바가 없었다.

본 증례에서는 지속되는 인후통을 주訴로 내원하여 시행한 신체검사 상 설근부의 광범위한 괴사성 병변을 확인하였다. 설근부의 궤양성 병변에 대한 감별진단으로는 괴사성 궤양 구내염(Necrotizing ulcerative stomatitis), 편평세포암종(Squamous cell carcinoma), 림프종, 진균성 궤양, 만성궤양을 동반한 결핵 등을 고려할 수 있으며 그 외에 베게너 육아종증(Wegener's Granulomatosis)과 같은 전신성 혈관염 등을 감별해야 한다.^{2,10,11)}

영상의학적으로 종양의 국소침범 양상과 병기 결정을 위해 전산화 단층 촬영, 연조직 침윤 확인을 위한 자기 공명 영상 및 양전자방출 단층 촬영 시행이 필요하며 골수검사를 필요로 하기도 한다.¹⁾ 본 증례 환자에서 시행한 경부 전산화 단층촬영 상 광범위한 괴사를 동반한 경계가 불분명하고 불규칙적으로 조영증강되는 궤양성 종괴가 관찰되었으며 괴사로 인해 좌측 설동맥(lingual artery) 노출의 의심되는 소견이 관찰되어 다량 출혈로 이어질 수 있는 다소 위험한 상황으로 판단되었다. 입원 후 7일째 소량 출혈 증상이 있어 이를 sentinel sign으로 판단하였고 향후 발생 가능한 대량 출혈 시 aspiration으로 인한 호흡곤란을 방지하기 위하여 기관절개술을 응급으로 시행하였다. 수술 1일 후 구강내 다량출혈이 발생하였으며 경부접근법을 통해 설동맥 결찰술을 시행하였다. 이와 같이 코형 림프절외 NK/T 세포 림프종은 괴사성 병변과 함께 화농성 분비물을 동반하기도 하며 이외의 증상은 침범영역에 따라 다양하며 출혈도 드물지 않게 발생하기도 한다.¹¹⁾

림프절외 NK/T 세포 림프종의 진단은 조직병리 검사와 면역조직화학 검사를 통해 이루어지며 혈관 중심성-혈관과괴성 성장을 할뿐만 아니라 괴사조직으로 인해

여러 부위의 반복적인 조직검사가 필요할 수 있다고 알려져 있다.^{7,11)} 특징적인 면역 조직학적 표현형은 CD2양성, CD56 양성, cytoplasm CD3양성이 있으며 그 외에 세포독성 분자(cytotoxic molecule)인 perforin, T-cell intracellular antigen 1 (TIA-1), granzyme B 등이 양성을 나타내기도 한다.^{7,12)} 림프절의 NK/T 세포 림프종의 세포 내에서 Epstein-Barr virus (EBV)는 잠복 클론성 에피솜(latent clonal episome)의 형태로 존재하며 이것은 종양의 병인기전과 연관성을 시사한다. EBV에 대한 검사는 EBV early RNA의 in situ hybridization (EBER) 로 시행된다.^{8,13,14)} 본 증례에서는 병변부위가 설근부의 함몰성 궤양으로 심부조직검사를 위한 접근이 어려운 면이 있었다. 외래에서 시행한 조직검사는 궤양부분의 정확한 접근을 통한 심부조직검사가 힘들었으며 후두미세현미경 수술을 통한 접근을 시도하였으나 현수후두경이 시야를 가려서 접근이 불가능하였다. 따라서 경부접근법을 통한 외측인두절개를 통하여 심부조직검사를 시행하였으며 그 결과 EBER, granzyme B, CD3 양성 소견으로 코형 림프절외 NK/T 세포 림프종으로 진단되었다.

국소적으로 발생한 코형 림프절외 NK/T 세포 림프종은 *mdr* 유전자를 높게 발현하여 anthracycline을 포함한 항암치료에 대해 내성이 많이 관찰되며 CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) 같은 항암 치료에 반응이 떨어지는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ Ifosfamide, methotrexate와 같이 P-glycoprotein의 영향을 받지 않거나 EBV 관련 Lymphoproliferative disorder의 치료에 효과적인 etoposide가 주로 사용되며, L-Asparaginase 또한 불응성이거나 재발한 경우에 반응이 좋아 주 약제로 쓰이고 있다.¹⁶⁾ 병변이 국한적이고 1, 2기 림프종인 경우 방사선 단독치료를 시도하기도 하나 국소 또는 전신 재발 가능성이 높아 항암약물요법과 방사선치료 병행이 1차 치료로 시도되고 있다.^{16,17)} 코형 림프절외 NK/T 세포 림프종은 병기가 높을수록 예후가 좋지 않으며 5년 생존율은 37.9%에서 45.3% 정도로 알려져 있다.²⁾ Prognostic Index of Natural Killer Cell Lymphoma with EBV DNA (PINK-E)에 해당하는 예후 인자로는 Age>60years, EBV load, distant lymph node involvement, non-nasal type disease 및 Ann Arbor Staging Classification (stage III or IV)가 있으며 이에 따라 low (0-1), intermediate (2), high risk group (≥ 3)으로 나눌 있다. 각 군의 3년 생존율은 81%, 55%, 28%로 보고되고 있다.¹⁸⁾

본 증례의 환자의 경우는 설근부 및 경부 림프절전이 동반되었던 상태로 Sequential chemoradiotherapy 진행을 하였으며 SMILE regimen 후 방사선 치료를 진행하였

다. Kwong 등은 SMILE regimen을 이용한 치료를 통하여 완전 관해율 66%, 부분 관해율 15%의 성적을 보였으며 50%의 5년 생존율을 보고하였다.¹⁵⁾

주로 발생하는 비강 외에도 혀의 외측부나 연구개에 발생한 코형 림프절외 NK/T 세포 림프종 증례는 보고된 바가 있지만 설근부에 광범위한 괴사와 출혈을 동반하며 발생한 경우는 아직 보고된 바가 없다. 본 증례에서는 광범위한 괴사로 인한 출혈로 기관절개술을 시행하여 기도확보를 하였으며 미세후두경수술을 통한 조직검사에서 진단되지 않아 이후 외측 인두절개를 통한 조직검사 진행을 하여 코형 림프절외 NK/T 세포 림프종을 진단하였다. 향후 설근부의 괴사성 병변에 대해서는 코형 림프절외 NK/T 세포 림프종도 감별 진단으로 염두에 둘 필요가 있을 것으로 사료되며 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Tae K, Lee HS, Seo IS, Lee YS, Cho SH, Choi JH, et al. *Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma of Head and Neck. Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2003;46:324-330.
- 2) Al-Hakeem DA, Fedele S, Carlos R, Porter S. *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Oral oncology.* 2007;43(1):4-14.
- 3) Cho K-J, Cho S-G, Lee D-H. *Natural killer T-cell lymphoma of the tongue. Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 2005;114(1):55-57.
- 4) Hanna E, Wanamaker J, Adelstein D, Tubbs R, Lavertu P. *Extranodal lymphomas of the head and neck: a 20-year experience. Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 1997;123(12):1318-1323.
- 5) Li Y-X, Fang H, Liu Q-F, Lu J, Qi S-N, Wang H, et al. *Clinical features and treatment outcome of nasal-type NK/T-cell lymphoma of Waldeyer ring. Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2008; 112 (8):3057-3064.
- 6) Li Y-X, Liu Q-F, Fang H, Qi S-N, Wang H, Wang W-H, et al. *Variable clinical presentations of nasal and Waldeyer ring natural killer/T-cell lymphoma. Clinical Cancer Research.* 2009;15(8):2905-2912.
- 7) Tse E, Kwong Y-L. *The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. Journal of hematology & oncology.* 2017;10(1):85.
- 8) Au W-y, Weisenburger DD, Intratumorachai T, Nakamura S, Kim W-S, Sng I, et al. *Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2009;113(17):3931-3937.
- 9) Wu X, Li P, Zhao J, Yang X, Wang F, Yang Y, et al. *A clinical study of 115 patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma.*

- phoma, nasal type. Clinical Oncology. 2008;20(8):619-625.*
- 10) Azad FJ, Delavarian Z, Hatami M, Rahimi H, Abdolvahed MR. *Extranodal NK/T cell lymphoma with destruction of the uvulae: a case report. Iranian journal of otorhinolaryngology. 2017; 29(91):101.*
 - 11) Tlholoe MM, Kotu M, Khammissa RA, Bida M, Lemmer J, Feller L. *Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: 'midline lethal granuloma.' A case report. Head & face medicine. 2013;9 (1):4.*
 - 12) Li S, Feng X, Li T, Zhang S, Zuo Z, Lin P, et al. *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a report of 73 cases at MD Anderson Cancer Center. The American journal of surgical pathology. 2013;37(1):14-23.*
 - 13) Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD, Project N-HsLC. *Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Annals of oncology. 1998;9(7):717-720.*
 - 14) Cheung MM, Chan JK, Wong K-F. *Natural killer cell neoplasms: a distinctive group of highly aggressive lymphomas/leukemias. Seminars in hematology; 2003. Elsevier. p.221-232.*
 - 15) Kwong Y-L, Kim WS, Lim ST, Kim SJ, Tang T, Tse E, et al. *SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2012;120(15): 2973-2980.*
 - 16) Kim SJ, Yoon SE, Kim WS. *Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: a systematic review. Journal of hematology & oncology. 2018;11(1):140.*
 - 17) Kim GE, Lee S-w, Chang SK, Park HC, Pyo HR, Kim JH, et al. *Combined chemotherapy and radiation versus radiation alone in the management of localized angiocentric lymphoma of the head and neck. Radiotherapy and Oncology. 2001;61(3):261-269.*
 - 18) Horwitz SM, Ansell SM, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Choi M, et al. *NCCN guidelines insights: T-cell lymphomas, version 2.2018. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2018; 16(2): 123-135.*