

CASE REPORT

상행결장에 발생한 종괴형 자연살해 유사 T세포 림프종 1예

이창석, 신동훈¹, 최철웅, 김형욱, 강대환, 고경원, 지병훈, 박수범

부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 내과학교실 및 의생명융합연구소, 병리학교실¹

A Case of Fungating Type Natural Killer Like T Cell Lymphoma of the Ascending Colon

Chang Seok Lee, Dong Hoon Shin¹, Cheol Woong Choi, Hyung Wook Kim, Dae Hwan Kang, Kyung Won Koh, Byoung Hoon Ji and Su Bum Park

Department of Internal Medicine and Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Department of Pathology¹, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

Primary colorectal lymphoma is a very rare disease entity that accounts for less than 0.2-0.65% of all colon cancers. It is as an extranodal lymphoma of the colon that mainly arises from B cells and primary colorectal lymphoma that arises from T cells is very rare both in Western countries and in Korea. Colonic lymphoma can be classified endoscopically into 5 categories as follows: fungating, ulcerative, infiltrative, ulcerofungating, and ulceroinfiltrative type. The endoscopic features of primary colorectal lymphoma differ according to their cellular origin; about half of B cell lymphomas are fungating type whereas most of T cell lymphomas are of ulcerative or ulceroinfiltrative type. Mass forming primary T cell lymphoma of the colon is extremely rare. Herein, we present a case of primary natural killer like T cell lymphoma of the colon presenting as fungating type with review of literature. (*Korean J Gastroenterol* 2014;64:229-233)

Key Words: Lymphoma; T-cell; Colon

서 론

위장관은 림프절외 림프종(extranodal lymphoma)이 가장 호발하는 부위로 전체 림프종의 20% 정도가 위장관에 발생하며 위, 소장, 대장 순으로 발생한다.¹ 또한, 대장에서 원발한 악성 림프종은 전체 대장 악성 종양의 0.2-0.65%를 차지하는 드문 질환이다.² 원발성 대장 림프종은 서구 및 국내에서 거의 대부분 B 세포에서 기원하는 것으로 보고되고 있지만, 국내에서 일부 T세포 림프종에 대한 보고가 있다.^{1,3,4} B세포 림프종은 대부분 종괴형(fungating)이거나 궤양종괴형(ulcerofungating)인 반면 T세포 림프종은 궤양형(ulcerative), 궤양침윤형(ulceroinfiltrative)의 빈도가 높은 것으로 보고되며 종괴형을 보이는 T세포 림프종은 매우 드물다.³ 저자들은 혈변과 간

혈적인 설사를 주소로 내원한 환자에서 상행결장에서 기원하여 장벽을 환상으로 침범하며 종괴를 만드는 빠르게 성장하는 자연살해(natural killer, NK) 유사 T세포 림프종 1예를 경험하였기에 보고한다.

증 례

80세 남자가 하루 전부터 시작된 혈변을 주소로 응급실을 통해 입원하였다. 약 1개월 전부터 소화불량이 경하게 있었고 간간히 설사를 하였으나 심하지는 않았다. 당뇨병과 고혈압으로 치료 중이었고, 3개월 전 본원에서 급성 담낭염으로 수술 받은 과거력이 있었다. 당시 담낭 절제술 전 시행하였던 복부 전산화단층촬영에서는 다른 이상 소견이 없었고(Fig. 1A), 2

Received January 8, 2014. Revised February 13, 2014. Accepted February 26, 2014.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 박수범, 626-770, 양산시 물금읍 금오로 20, 양산부산대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Su Bum Park, Department of Internal Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 626-770, Korea. Tel: +82-55-360-1535, Fax: +82-55-360-1536, E-mail: psubumi@naver.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

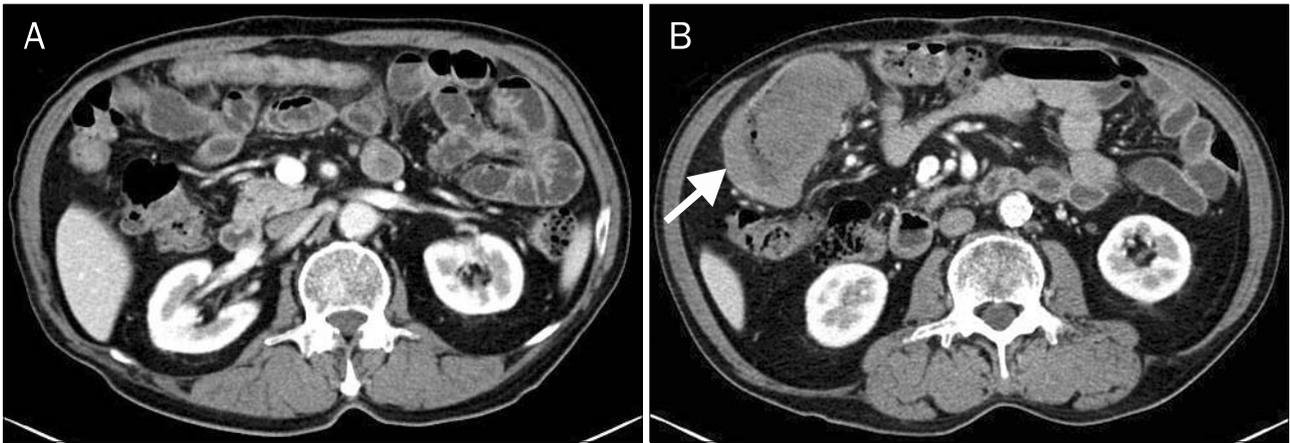


Fig. 1. Abdominal CT scan findings. (A) CT scan performed 3 months ago shows no evidence of abnormality on the hepatic flexure. (B) CT scan taken at admission shows newly developed huge mass (arrow) with pericolic fat stranding on the hepatic flexure.

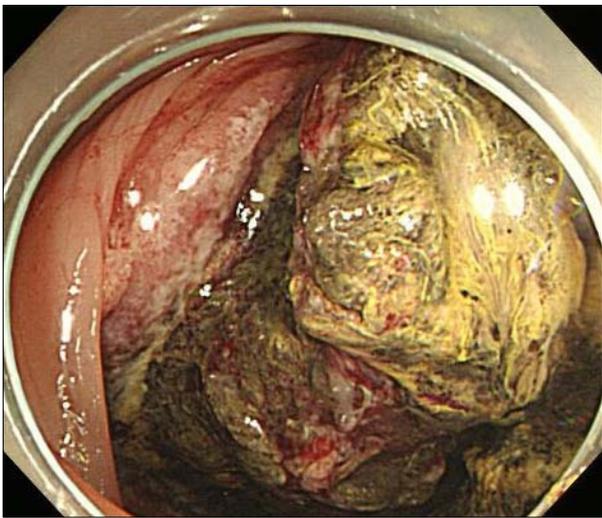


Fig. 2. Endoscopic finding. A large fungating mass is seen on distal ascending colon which almost obstructs the bowel lumen.

년 전 검진목적으로 시행한 대장내시경에서도 특이 소견은 없었다. 활력징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7°C였고 신체검진에서 급성 병색 소견을 보였으며, 경부, 액와부 및 서혜부의 림프절은 촉지되지 않았지만 우상복부에서 무통성 종괴가 촉지되었다. 체중감소, 발열, 야간 발한은 없었다.

말초혈액검사에서 백혈구 7,530/mm³ (중성구 71%), 혈색소 12.3 g/dL, 헤마토크리트 35.7%, 혈소판 272,000/mm³, C 반응성 단백질 0.38 mg/dL, 적혈구 침강속도 32 mm/hr였다. 생화학검사에서 AST 14 IU/L, ALT 14 IU/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, 총 단백질 5.3 g/dL, 알부민 4.1 g/dL였고 요검사는 정상이었다. 암표지자 검사는 CEA 0.921 ng/mL, CA 125 280.5 U/mL로 정상이었고, LDH는 242 IU/L로 정상 범위였

다. 단순 흉부촬영에서 특이 소견은 보이지 않았고 복부 전산화단층촬영에서 상행결장 원위부에 약 8 cm 크기의 표면에 궤양을 동반한 종괴형 병변과 국소 림프절 비대소견이 관찰되었다(Fig. 1B). 복부 전산화단층촬영에서 소장은 특이 소견을 보이지 않았다. 대장내시경검사에서 간만곡부에 대장벽으로 침윤하는 종괴 양상의 병변이 관찰되었다. 관찰된 병변은 직경 8 cm 크기로 내강으로 돌출된 종괴형 형태를 보였으며 종괴의 표면에는 괴사성 삼출물로 덮인 궤양이 동반되어 있었다(Fig. 2). 궤양부와 변연부에서 다발의 조직검사를 하였고 병리소견에서 괴사조직을 동반한 불규칙한 형태 및 일부 mitosis를 보이는 비특이적인 핵을 가진 림프구들이 점막하층에 침윤된 소견을 보였다(Fig. 3A). 확진 및 아형을 구분하기 위해 여러가지 표면 항체를 이용한 면역조직화학검사를 추가로 시행하였다. T세포 표면항원인 CD3 (Fig. 3B)은 양성을 보였고 그 외 CD56 (Fig. 3C) 및 CD8 (Fig. 3D)에서도 양성을 보였으나 CD5와 CD20에는 음성이었고, 세포분열을 시사하는 Ki67 index는 80% 이상을 보였다. Cytotoxic marker인 granzyme B는 음성 반응을 보였다. 또한, Epstein barr virus (EBV)에 대한 제자리 부합법 반응(*in situ hybridization*)에서 종양세포는 음성반응을 보였다. 병기 결정을 위하여 시행한 양전자방출단층촬영 검사에서는 상행결장에서 standardized uptake value (SUV) 10.8의 ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)의 섭취 증가 소견 및 장간막 주위 림프절에서 FDG의 섭취증가(SUV, 1.4)를 확인하였으며 다른 장기에서 이상 소견은 발견되지 않았다(Fig. 4). 양측 장골능선에서 시행한 골수검사에서 종양 세포의 침윤은 관찰되지 않았다. 저자들은 Dawson 등⁵이 제시한 기준을 만족하는 대장에서 원발한 NK 유사 T세포 림프종으로 진단하였다. 환자는 림프종에 대한 복합항암화학요법(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; CHOP)을 시작할 예정이었으나

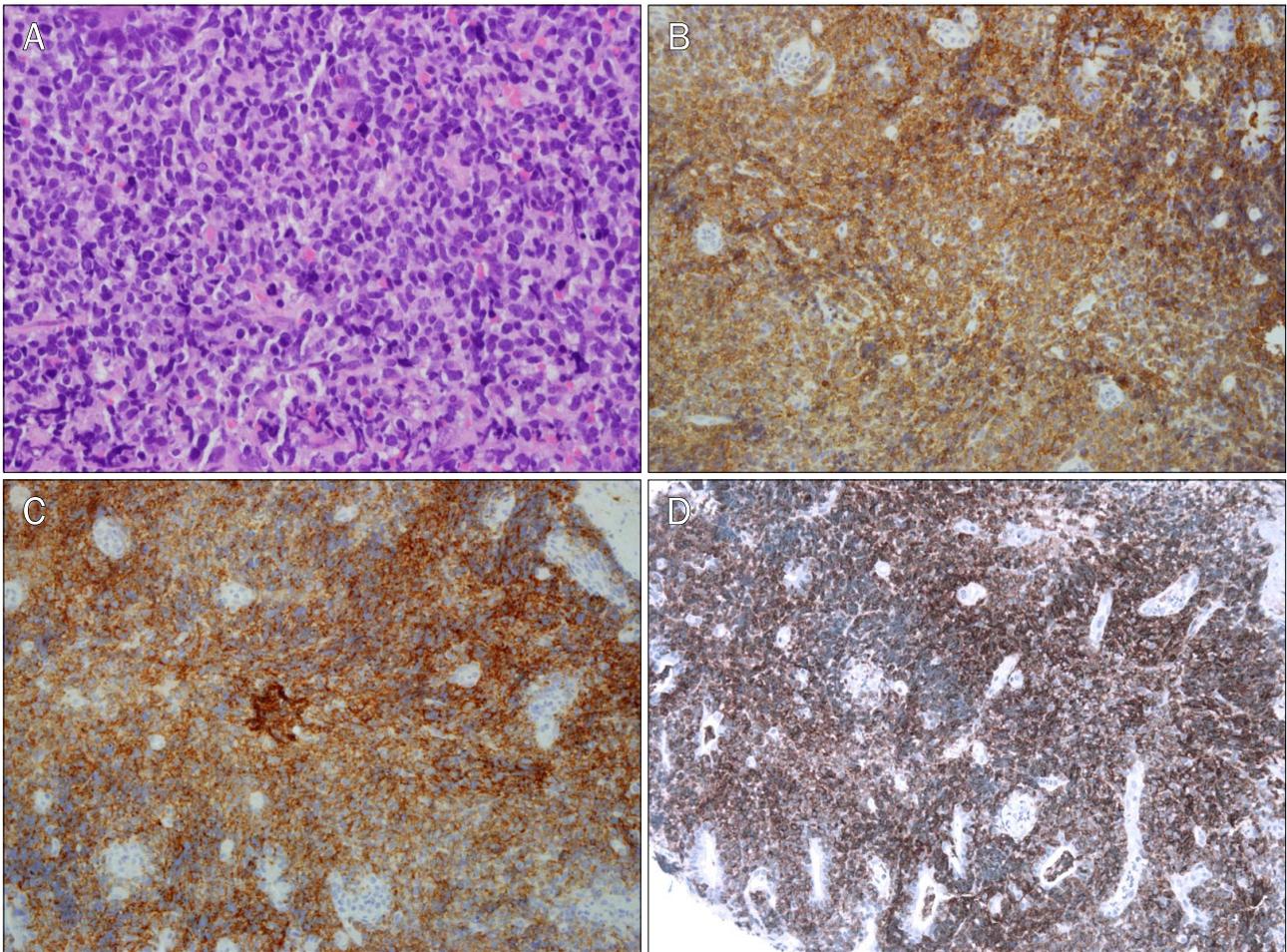


Fig. 3. Microscopic findings of the biopsy specimens from the colon mass. (A) Diffuse infiltration of medium-sized atypical lymphoid cells with irregular, pleomorphic, hyperchromatic or vesicular nuclei and many mitotic figures are observed (H&E, ×400). (B) Immunohistochemical stain shows that lymphoma cells are CD3 positive T lymphocytes (×200) that are positive for (C) CD 56 (×200) and (D) CD 8 (×200).

타병원 전원 후 임상 경과가 악화되고 치료에 반응하지 않아 진단 후 3개월 만에 사망하였다.

고 찰

림프종은 2008년 개정된 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에서 형태학적 소견, 세포의 기원(면역 표현형으로 결정)에 따라 (1) 호치킨 림프종, (2) B세포종양, (3) T세포와 NK 세포 세포종양의 범주로 구분된다.⁶ 위장관 림프종은 전이로 인해 2차적으로 발생 하는 경우가 많은데 1961년 Dawson 등⁵은 위장관에서 원발한 림프종의 진단을 위해 (1) 표재성 림프절 침범이 없고, (2) 단순흉부촬영상이 정상이고, (3) 말초혈액검사의 백혈구가 정상이고, (4) 위장관 및 이와 관련된 배액부위 림프절에 국한되고, (5) 간과 비장이 침범이 없는 다섯 가지 조건을 만족할 경우로 정의하였다.

위장관에서 발생하는 림프종 중 호치킨 림프종은 매우 드

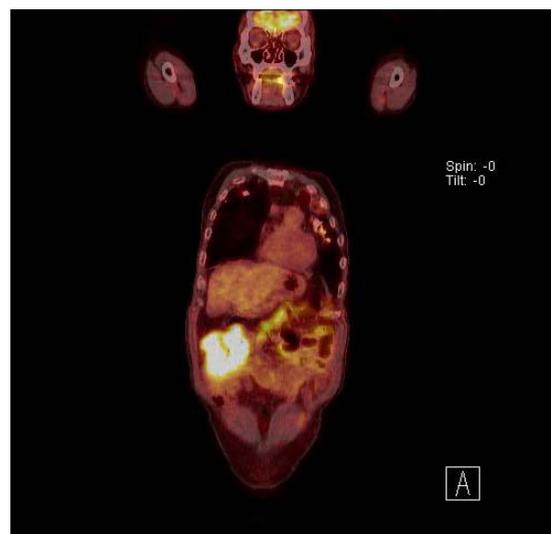


Fig. 4. PET scan finding. The mass at hepatic flexure shows intense hypermetabolism with standardized uptake value of 10.8.

물며 위장관의 비호지킨 림프종은 B세포 림프종과 T세포 및 NK 세포 림프종으로 구분하여 분류하고 있다. B세포에서 기원하는 림프종이 전체 위장관 림프종의 89-91%를 차지하며, T세포 기원의 림프종은 상대적으로 적은 것으로 알려져 있다. 국내의 한 연구에 의하면 전체 원발성 위장관 림프종 중에서 82.1%가 B세포, 17.9%가 T세포에서 기원하는 것으로 보고하였다.³ 대장 원발 림프종은 중년기 및 노년기에 호발하는 것으로 알려져 있으며, T세포 림프종에서는 좀 더 젊은 연령에서 호발한다. 임상증상은 일반적인 악성 림프종의 증상인 체중감소, 발열 및 야간발한 등이 동반될 수 있지만 특이적이지 않으며, 환자의 주소는 B세포 림프종에서 복통(87.1%), 빈혈(59%), 복부 종괴의 촉진(34.6%), 장중첩(30.8%)이 흔했던 반면, T세포 림프종에서는 혈변/흑색변(52.9%), 복통(47.1%), 설사(47.1%), 발열(35.3%), 체중감소(35.3%)가 주된 증상이었다.³ 이번 증례의 환자는 고령이었고 혈변을 주 증상으로 내원하여 간간히 설사를 호소하였으며 T세포 림프종에서는 비교적 드문 복부 종괴가 촉진되었다.

위장관에서 원발한 T세포 림프종은 2008년 개정된 WHO 분류에서 장병증과 연관된 경우 enteropathy associated T cell lymphoma (EATL)와 비강이 아닌 위장관에 발생한 기존의 비강형 NK 세포 림프종(extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type), 말초성 T세포 림프종(peripheral T cell lymphoma) 등으로 구분할 수 있다.⁶ 림프종의 진단을 위해서는 조직학적 검사가 반드시 필요하며 아분류를 구분하기 위해서 면역표현형검사가 추가되어야 한다. T세포 기원의 림프종은 CD2, CD3, CD5, CD7, CD43의 표면 항원이 양성이지만 모든 항원이 동시에 양성인 경우보다는 몇몇 항원이 음성인 경우가 있어 주로 CD3가 진단에 이용된다.⁷ 그리고, 비강형 NK 세포 림프종을 감별하기 위해 CD56 검사가 도움이 된다.⁸ CD56은 신경 접착 분자(neural cell adhesion molecule)로서 동종 결합을 통한 부착을 매개하는 역할을 하며, NK 세포에서 일관되게 발현되지만 NK 유사 T세포, 신경세포, 신경내분비 세포에서도 발현된다.⁹ Jaffe¹⁰는 CD56은 pan-NK 세포 표지자이지만 CD3 양성 T세포 중 5% 이내에서는 CD56에 양성을 보이며 이는 NK 세포와 구분되는 NK 유사 T세포 림프종으로 정의하였다. 이번 증례의 경우 CD3, CD56 모두에서 양성인 나와 NK 유사 T세포 림프종을 알 수 있었다. 또한, Tung 등¹¹은 장을 침범한 11예의 분석에서 CD56에 양성인면서 EBV가 양성인 군은 기존의 비강형 NK 세포 림프종의 원발성 위장관 침범한 군으로, EBV가 음성인 군은 NK 유사 T세포 림프종으로 EATL 범주에 들어가는 군으로 구분해야 한다고 제시하였다. 이번 증례의 경우 조직학적으로 종양세포는 다형성은 경미하고 등글거나 난원형의 핵을 가지며 세포질은 거의 없었고(Fig. 3A), CD8 양성, CD56

양성이면서 EBV가 음성으로 나와 EATL 범주에 들어가는 EBV 음성인 NK 유사 T세포 림프종에 부합하였다. 장병증과 연관된 EATL의 경우 서양에서 celiac disease 등과 연관하여 발생하는 전형적인 classic type I EATL과 이번 증례처럼 전형적인 EATL과는 구분되는 동양에서 주로 보이는 type II EATL로 구분한다.¹² 이번 증례의 경우 지방변, 체중감소, 영양결핍, 빈혈, 골감소증 등의 증상도 없었고 celiac disease를 시사할 만한 뚜렷한 임상적, 조직학적 증거가 없었다. 이러한 CD56에 양성인 NK 유사 T세포 림프종은 비강, 비인두, 피부, 위장관 등을 침범하는데, 전 세계적으로 보고가 적지만 상대적으로 동아시아에 증례보고가 많다. 질병에 대한 정확한 병인이 이해되지 않아 치료가 어렵고 예후가 불량하다.^{4,13,14}

단순 방사선검사는 대체로 진단에 도움이 되지 않고, 궤양이 있을 경우 바륨 조영에서 나타날 수 있으나 비특이적이며, 대장내시경검사에서는 궤양과 침윤이 동반될 경우 선암종(adenocarcinoma)과 감별이 힘들 수 있다.¹⁵ 특히 T세포 혹은 NK 세포 림프종은 종괴를 형성하지 않고 출혈이나 장 천공으로 발현되는 경우가 많고 대장내시경검사에서 흔히 궤양 형태로 나타나 결핵, 감염성 장염, 염증성 장질환 등의 양성 질환으로 오인되어 진단이 늦어지기도 한다.^{3,4} 내시경 소견에 따른 형태학적 분류로 종괴형(fungating), 궤양형(ulcerative), 침윤형(infiltrative), 궤양종괴형(ulcerofungating) 및 궤양침윤형(ulceroinfiltrative)으로 구분한다.^{3,16} T세포 림프종은 B세포 림프종에 비해 궤양형 또는 궤양침윤형이 많은 것이 특징이다.^{3,17} 드물게 보고되는 국내 증례들에 따르면 궤양형 또는 출혈, 천공, 누공의 합병증을 동반한 궤양침윤형이 대부분이고,^{18,19} 이는 국외 보고에서도 크게 다르지 않은데 Zheng 등¹⁷은 25예의 대장 T세포 림프종을 분석하여 궤양형 림프종이 가장 큰 비중을 차지하여 84%에 이른다고 보고하였다. 이번 증례의 환자는 대장내시경검사서 상행결장에 내강을 차지하는 종괴형의 소견을 보였다. 3개월 전 본원에서 담낭절제술 시행 전에 시행한 복부 전산화단층촬영에서 정상소견이었으나 불과 3개월만에 약 8 cm 크기의 종괴 형태로 나타난 것은 매우 빠르게 자라는 특징을 보여준다.

비호지킨 림프종은 Ann Arbor 분류를 사용하여 병기를 구분하지만 원발성 위장관 림프종의 경우에는 1989년에 개정된 modification of Ann Arbor 분류를 사용한다.²⁰ 이번 증례의 경우 병변 주변의 국소 림프절 전이가 동반되었으므로 병기상, 횡격막 이하 국소 림프절 전이가 동반된 2기에 해당되었다. 비록 치료가 확립되어 있지 않지만 CHOP와 같은 다약제 항암화학요법 및 국소 방사선 치료가 권장된다. T세포 림프종은 항암화학요법에 대한 반응률이 낮고 빨리 진행되기 때문에, 완전 관해율이 50% 미만으로 보고되며 조기 재발률이 높아 평균 생존율이 15개월인, 예후가 매우 불량한 질환이다.⁷

대장에서 발생하는 악성 종양에서 T세포 림프종은 매우 드문 질환이고 국내외 증례에서는 대부분 궤양성 또는 궤양침윤형 형태의 병변을 보고하고 있다.^{3,19} 저자들은 복부 전산화단층촬영에서 불과 3개월만에 빠르게 증식하여 신체검사에서 촉진되는 종물 및 혈변을 주소로 내원하여 대장내시경에서 종괴 형태를 보인 상행결장의 원발성 NK 유사 T세포 림프종을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

REFERENCES

1. Chan JK. Gastrointestinal lymphomas: an overview with emphasis on new findings and diagnostic problems. *Semin Diagn Pathol* 1996;13:260-296.
2. Shepherd NA, Hall PA, Coates PJ, Levison DA. Primary malignant lymphoma of the colon and rectum. A histopathological and immunohistochemical analysis of 45 cases with clinicopathological correlations. *Histopathology* 1988;12:235-252.
3. Kim YH, Lee JH, Yang SK, et al. Primary colon lymphoma in Korea: a KASID (Korean Association for the Study of Intestinal Diseases) Study. *Dig Dis Sci* 2005;50:2243-2247.
4. Kim HS, Lee DK, Baik SK, Kwon SO, Cho MY, Ko YH. Primary CD56+ T/NK cell lymphoma of the colon. *J Gastroenterol* 2002;37:939-946.
5. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961;49:80-89.
6. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:523-531.
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J* 2000;1:53-66.
8. Sarris A, Ford R. Recent advances in the molecular pathogenesis of lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1999;11:351-363.
9. Kwong YL. Natural killer-cell malignancies: diagnosis and treatment. *Leukemia* 2005;19:2186-2194.
10. Jaffe ES. Classification of natural killer (NK) cell and NK-like T-cell malignancies. *Blood* 1996;87:1207-1210.
11. Tung CL, Hsieh PP, Chang JH, Chen RS, Chen YJ, Wang JS. Intestinal T-cell and natural killer-cell lymphomas in Taiwan with special emphasis on 2 distinct cellular types: natural killer-like cytotoxic T cell and true natural killer cell. *Hum Pathol* 2008;39:1018-1025.
12. Tse E, Gill H, Loong F, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a multicenter analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Am J Hematol* 2012;87:663-668.
13. Ko YH, Cho EY, Kim JE, et al. NK and NK-like T-cell lymphoma in extranasal sites: a comparative clinicopathological study according to site and EBV status. *Histopathology* 2004;44:480-489.
14. Chim CS, Au WY, Shek TW, et al. Primary CD56 positive lymphomas of the gastrointestinal tract. *Cancer* 2001;91:525-533.
15. Zigelboim J, Larson MV. Primary colonic lymphoma. Clinical presentation, histopathologic features, and outcome with combination chemotherapy. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:291-297.
16. Lee YJ, Lee JH. Gastrointestinal lymphoma. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2012;12:158-165.
17. Zheng S, Ouyang Q, Li G, et al. Primary intestinal NK/T cell lymphoma: a clinicopathologic study of 25 Chinese cases. *Arch Iran Med* 2012;15:36-42.
18. Chun HB, Baek IH, Lee MS, et al. Jejuno-colic fistula associated with an intestinal T cell lymphoma. *Gut Liver* 2011;5:387-390.
19. Ryu SH, Cheon JH, Kim JY, et al. The early diagnostic accuracy for gastrointestinal T-cell lymphoma from a perspective of gastroenterologist. *Intest Res* 2011;9:19-26.
20. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-1636.