

## 담낭에 단독으로 재발한 림프절외(Extranodal) NK/T세포 림프종 1예

순천향대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실 혈액종양내과, <sup>2</sup>병리학교실

고희자<sup>1</sup> · 양미연<sup>1</sup> · 김한조<sup>1</sup> · 윤진아<sup>1</sup> · 김현정<sup>1</sup> · 이상철<sup>1</sup> · 배상병<sup>1</sup> · 김찬규<sup>1</sup>  
이남수<sup>1</sup> · 박성규<sup>1</sup> · 이규택<sup>1</sup> · 원종호<sup>1</sup> · 홍대식<sup>1</sup> · 박희숙<sup>1</sup> · 김희경<sup>2</sup>

### A Case of Solitary Involved NK-T Cell Lymphoma on the Gallbladder

Hee Ja Ko, M.D.<sup>1</sup>, Mi Yean Yang, M.D.<sup>1</sup>, Han Jo Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jin A Yun, M.D.<sup>1</sup>, Hyun Jung Kim, M.D.<sup>1</sup>,  
Sang Cheol Lee, M.D.<sup>1</sup>, Sang Byung Bae, M.D.<sup>1</sup>, Chan Kyu Kim, M.D.<sup>1</sup>, Nam Su Lee, M.D.<sup>1</sup>,  
Seong Kyu Park, M.D.<sup>1</sup>, Kyu Teak Lee, M.D.<sup>1</sup>, Jong Ho Won, M.D.<sup>1</sup>, Dae Sik Hong, M.D.<sup>1</sup>,  
Hee Sook Park, M.D.<sup>1</sup> and Hee Kyung Kim, M.D.<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Pathology, University of Soonchunhyang Collage of Medicine, Bucheon, Korea

Extranodal NK-T cell lymphoma is a subtype of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and this most commonly affects the nasal and paranasal cavities. Primary lymphoma of the gallbladder is extremely rare and solitary relapsed extranodal NK-T cell lymphoma of the gallbladder has not yet been reported in Korea. We experienced a case of a solitary relapsed extranodal NK-T cell lymphoma of the gallbladder. One year earlier, a 55-year-old man was diagnosed with extranodal NK-T cell lymphoma of the anus, and he underwent six cycles of chemotherapy with CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone), and he achieved complete remission. The patient was admitted for right upper quadrant pain. Computed tomography (CT) performed on readmission revealed gallbladder wall thickening. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) showed hypermetabolic lesions along the gallbladder wall. The specimen obtained at cholecystectomy revealed CD3(+) and CD56(+) lymphoma, which is characteristic of NK-T cell lymphoma. (*Korean J Hematol* 2009;44:268-272.)

**Key Words:** Extranodal NK-T cell lymphoma, Gallbladder cancer, Non-Hodgkin's lymphoma

### 서 론

NK-T세포림프종은 비호지킨림프종의 하나로 매우 드문 질환이고, 림프절외 침범(extranodal involvement)이 빈번하며 주로 비강 또는 비인강을 침범한다. 림프종 환자에서 다른 병소에 발병 이후에 이차성으로 쓸개를 침범하는 경우는 일차성 보다는 흔하게 보고되고

있지만 단독으로 발생한 예는 드물고, 림프절외NK-T세포림프종에서 항암치료를 시행한 다음 완전 관해가 유도된 이후 다른 림프절이나 장기 전이 없이 단독으로 담낭에 전이된 경우는 보고된 바가 없다. 저자들은 이전에 항문의 림프절외NK-T세포림프종으로 치료 후 완전관해가 유도된 이후에 다른 장기 혹은 림프절 전이 없이 단독으로 담낭에 재발한 NK-T세포림프종 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

접수 : 2009년 7월 31일, 수정 : 2009년 12월 1일

승인 : 2009년 12월 4일

교신저자 : 박성규, 경기도 부천시 원미구 중동 1174

☎ 420-853, 순천향대학교 부천병원 내과

TEL: 032-621-5185, FAX: 032-621-5018

E-mail: skpark@schbc.ac.kr

Correspondence to : Seong Kyu Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Division of Hematology & Oncology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 1174, Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-853, Korea

Tel: +82-32-621-5185, Fax: +82-32-621-5018

E-mail: skpark@schbc.ac.kr

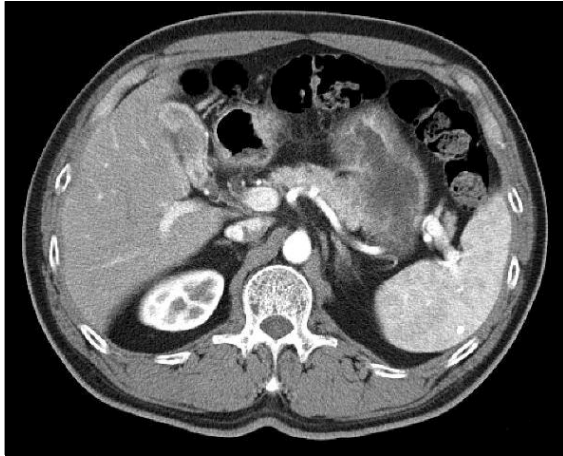


Fig. 1. Dynamic abdomen-pelvic CT scans showed that the mucosal surface of gallbladder was irregularly thickened and its lamina layer was also enhanced.



Fig. 2. Focal hypermetabolism was observed in the upper and mid-body portion of the gallbladder on FDG-PET scan (p-SUV=9.7).

## 증 례

55세 남자가 내원 10일부터 발생한 우상복부 불편감으로 내원하였다. 환자는 13개월 전 항문 통증을 동반한 항문 종괴를 주소로 내원하여 시행한 조직 검사에서 림프절외NK-T세포 림프종(extranodal NK-T cell lymphoma)을 진단 받았으며, Ann Arbor 병기는 IE로 6회에 걸쳐 CHOP (cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> on D1, adriamycin 50 mg/m<sup>2</sup> on D1, vincristin 1.4 mg/m<sup>2</sup> on D1, prednisone 100 mg on D1~D5) 항암화학요법을 받았다. 환자는 4주기 치료 후에 시행한 추적검사에서 완전관해 소견이 확인되었으며, 6회의 항암화학치료를 마친 후 9개월간 외래 통원치료 중에 있었다. 그 외에 간염의 기저력이나 약물 복용력은 없었다.

내원 당시 환자는 혈압 130/80 mmHg, 체온 36.2°C, 호흡 20회/분, 맥박 72회/분으로 측정되었으며, 공막에 황달 소견은 없었다. 우상복부 압통을 호소하였고, 간, 비장 종대는 관찰되지 않았다. 직장수지검사에서 외치핵 이외에 항문의 종괴는 관찰되지 않았으며, 양측 경부 림프절, 양측 겨드랑이 림프절, 양측 서혜부 림프절의 비대는 관찰되지 않았다.

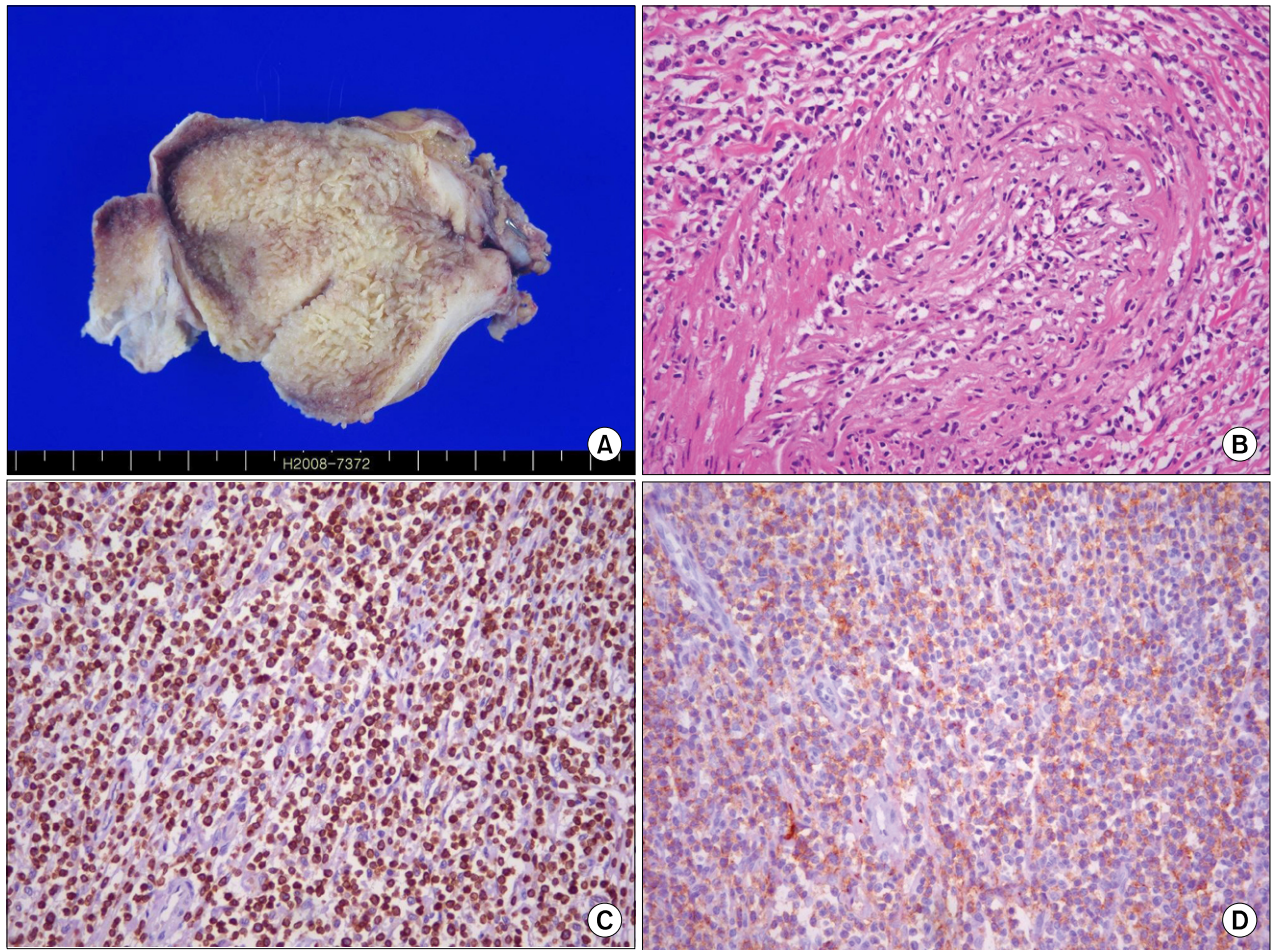
말초혈액 검사에서는 백혈구 4,300/μL(호중구 62.5%, 림프구 27.7%), 혈색소 15.3 g/dL, 혈소판 124,000/μL, 일반화학검사에서 총단백 7.2 gm/dL, 알부민 4.1 gm/dL, AST/ALT 22/32 IU/L, ALP 76 IU/L, 총 빌리루빈 1.41 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.34 mg/dL, LDH 335 IU/L, BUN 12 mg/dL, 크레아티닌 1.3 mg/dL, C-re-

active protein 0.22 mg/dL였다. 복부 컴퓨터단층촬영에서 담낭벽의 비후 소견을 보였으며, 이전의 치료하였던 직장의 비후 및 직장 주변의 림프절 비대 소견은 관찰되지 않았고, 복강 및 서혜부의 림프절 비대 소견은 없었다(Fig. 1). 양전자방출단층촬영에서 담낭의 SUV 증가 소견이 있었다(Fig. 2). 골수검사에서 골수세포 충실도는 우측 30%, 좌측 50~60%로 측정되었으며, 림프종의 침윤소견이 없는 정상 소견이었다.

환자는 일차성 혹은 전이성 담낭암의 감별진단을 위해 담낭 절제술을 시행하였고 절제된 담낭조직은 7.5 cm (길이)×5 cm (둘레)의 크기로 쓸개벽이 평균 1 cm 정도 비후되어 있었다. 조직의 단면은 섬유화(fibrotic)되어 있었고 점액층은 다수의 미란(erosion)을 보였으며, 잔기둥(trabeculated)을 형성하고 있었다. 현미경적 소견에서 혈관 침범을 동반한 비강형(nasal type)의 NK-T세포림프종이 관찰되었고, 면역조직화학염색에서 CD3과 CD56에서 양성 소견을 보여 재발성 림프절외NK-T세포림프종으로 확진하였다(Fig. 3). 그 이후 환자는 3차례 구조항암화학요법으로 mini-ICE요법(ifosfamide; 1,000 mg/m<sup>2</sup> on D1~D2, etoposide; 300 mg/m<sup>2</sup> on D1~D2, carboplatin; 150 mg/m<sup>2</sup> on D1~D2)을 시행하였으며, 완전 관해 상태에서 고용량 항암화학요법 및 자가조혈모세포이식술을 준비하고 있다.

## 고 찰

비호지킨림프종의 위장관 침범은 서구에 비해 동양에 많으며 우리나라에서는 약 20% 정도로 알려져 있



**Fig. 3.** Pathologic findings of gallbladder (A) The gallbladder was thickened diffusely and showed granular appearance. (B) An artery was infiltrated with lymphoma and destructed (H-E,  $\times 100$ ). And the lymphoma cells were stained strongly for (C) CD3 and (D) CD56 (Immunohistochemistry,  $\times 200$ ).

다.<sup>1)</sup> 비강형의 림프절외NK-T세포림프종(Extranodal NK-T cell lymphoma)은 비강, 비인강을 포함한 상기도에 호발하며 드물게 비강 외 장소인 피부, 위장관에서 발생한다. 주로 아시아인과 남아메리카 원주민에서 호발하고 여자보다 남자에서 더 많이 발생하는 것으로 보고되어 있다.<sup>2)</sup> Epstein-Barr 바이러스와 연관성이 높고 바이러스 역가는(EBV titer) 예후와 연관된다.<sup>3)</sup> 림프절외NK-T세포림프종은 다양한 임상현상을 보이며, 주로는 코 주변의 얼굴 가운데 부위에 나타나고,<sup>4)</sup> 부비동, 안와, 구강 및 피부로 확장되어 나타나기도 한다. 때로 경부 림프절을 침범하기도 하고, 전신적으로 위장관이나 골수까지 침범하기도 한다.<sup>5)</sup> 위장관 침범은 대체로 림프절외NK-T세포림프종이 진행하면서 나타나고, 일차적으로 나타나는 것은 매우 드물다.<sup>6)</sup> 위장관 중 대장이 가장 호발 장기이며, 일부에서는 십이지장을 침범하기도 한다.<sup>6)</sup> 위장관 침범의 경우에 궤양성

플라그(ulcerative plaque)와 얇은 다발성 궤양을 일으켜 복통과 혈변이 나타나기도 하며 매우 공격적인 임상경과를 보여서 대부분의 환자가 진단 후 몇 개월 이내에 사망한다.<sup>7)</sup>

위장관중 대장이나 소장 이외에 단일 장기로 담낭을 침범하는 예는 보고된 바가 없으며, 림프절외NK-T세포림프종 이외에 일차적으로 담낭을 침범하는 비호지킨림프종 또한 매우 드문 것으로 알려져 있다. Mitropoulos 등은 1970년 이후 30년 동안 발생한 11예의 일차성 담낭 비호지킨림프종을 정리한 보고에 따르면 발병 중간연령은 68세이었고 임상 증상은 복통, 오심, 구토, 발열, 체중감소, 설사, 식욕부진, 명치부 통증, 상복부 통증, 우상복부 종괴, 간비대, 복부팽만감, 황달, 백색 변(pallor stool), 짙은 소변(dark urine) 등 매우 다양하게 나타났다.<sup>8)</sup> 흥미롭게도 이중 반수에서 조직학적으로 점막연관림프조직(mucosa-associated lymphoid



tissue; MALT) 림프종 소견이 확인되었다. 이차성 담낭 림프종은 일부 증례보고를 통해 보고된 바 있으나 이 또한 매우 드물다. 대체적으로는 파종성 질환의 형태로 발견되고, 부검을 통하여 확인된 경우이다. Rosenberg 등이 발표한 부검의 증례에 의하면 이차성 담낭 림프종의 빈도는 10.8%였다.<sup>9)</sup> 이차성 림프종의 발병기전은 불분명하지만 일부 부착분자(adhesion molecules)의 활성화에 의하여 상피세포에 종양세포의 부착이 활발하게 되는 기전으로 설명하기도 한다.<sup>10)</sup> 담낭 림프종의 임상 증상은 대부분 담도계의 병적 소견을 의심하게 하는 형태로 나타나기 때문에 복부 초음파, 복부 컴퓨터단층촬영 혹은 내시경역행췌관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP) 등의 진단학적 검사방법들이 사용되나,<sup>11)</sup> 림프종을 감별하는데 비특이적이기 때문에 진단은 결국 수술 후 병리소견에 의지하게 된다. Ono 등은 일차성 담낭 림프종 환자의 병리 및 영상학적 소견을 정리하여 보고하였는데 병리학적 분류에 따른 저등급(low grade) 림프종의 경우 병리 소견에서 일정하게 얇은 담낭벽의 비후 소견을 보였고, 영상학적으로 컴퓨터단층촬영에서 균일한 담낭의 점막하 비후 소견을 보였다. 반면 고등급(high grade) 림프종에서는 병리소견에서 단단하고 두꺼운 담낭벽의 비후 소견을 보였고, 컴퓨터단층촬영에서는 담도벽의 불규칙적인 비후와 조영증강을 보고 하였다.<sup>12)</sup> 본 증례에서도 영상학적 소견에서 담낭벽의 불규칙적인 조영증강과 비후가 확인되었으며, 고등급 림프종에서의 병리소견과 같이 담낭벽이 단단하였고 섬유화를 동반하였다.

본 증례에서 저자들은 우상복부 통증의 임상증상으로 담도계의 이상을 의심하였고, 수술 전 양전자 방출 단층촬영에서 담낭벽의 비후가 악성세포의 침범에 의한 것임을 감별하였으며, 최종 진단은 수술 후 병리소견을 통해 면역학적으로 CD3, CD56의 양성 소견을 보여 재발된 림프절외NK-T세포림프종으로 진단하였다. 원발성 림프절외NK-T세포림프종의 치료는 anthracycline을 포함한 CHOP 복합항암화학요법을 시행할 수 있지만, 비강형 NK-T세포림프종의 5년 생존률은 50% 미만으로 예후가 나쁘며, 진행성 병기에서는 어떠한 항암치료에도 그 예후는 나쁜 것으로 되어 있다.<sup>13)</sup> 나쁜 예후의 원인으로는 NK-T세포림프종의 세포가 p-glycoprotein에 대한 다제 내성을 획득하는 것 등이 제시되고 있다.<sup>14)</sup> 특히 NK-T세포림프종이 위장관을 침범했을 때는 더 나쁜 경과를 보이며,<sup>7)</sup> 치료에 반응을 보이지 않는 경우가 많기 때문에 고용량 항암요법을

포함하는 새로운 치료법을 찾으려는 노력이 요구되고 있다.

본 증례는 림프절외NK-T세포림프종이 일반적으로 위장관에 나타날 때 범발성으로 여러 림프절의 침범을 통해 재발하는 양상과 달리 다른 장기나 림프절의 침범없이 단독으로 담낭에 재발한 것으로 증례보고의 필요가 있다고 판단된다.

## 요 약

림프절외NK-T세포림프종은 비호지킨림프종의 아형으로 주로 비강과 비인강에 호발하는 것으로 되어 있다. 일차성으로 담낭에 발생한 림프종은 일부 증례를 통한 보고가 있지만, 림프종의 치료 후 완전관해 상태에서 다른 장기의 전이 없이 단독으로 담낭에 재발한 림프절외NK-T세포림프종은 국내에 보고된 바가 없다. 55세 남자가 1년전 항문의 림프절외NK-T세포림프종을 진단받고 6회의 CHOP항암화학 치료를 시행받았다. 이후 환자는 완전관해에 도달하여 추적관찰 중 우상복부 통증을 주소로 내원하여 시행한 복부 컴퓨터단층촬영과 양전자 방출단층촬영에서 담낭에 림프종의 단독재발이 의심되었다. 환자는 담낭절제술을 시행받았고, 수술 후 조직검사에서 CD3(+), CD56(+)로 림프절외NK-T세포림프종으로 진단되었다. 저자들은 이전에 항문의 림프절외NK-T세포림프종으로 치료를 시행하여 완전 관해가 유도된 이후 재발한 환자에서 일반적인 재발 양상과 달리 다른 장기 혹은 림프절 전이 없이 단독으로 담낭에 재발한 림프절외NK-T세포림프종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Ko YH, Kim CW, Park CS, et al. REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. Revised European-American lymphoma. Cancer 1998;83:806-12.
- 2) AU WY, Pang A, Choy C, Chim CS, Kwong YL. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients. Blood 2004;104:243-9.

- 3) Suzuki R, Takeuchi K, Ohsima K, Nakamura S. Extranodal NK/T cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol* 2008;26:66-72.
- 4) Takakuwa T, Dong Z, Nakatsuka S, et al. Frequent mutations of Fas gene in nasal NK/T cell lymphoma. *Oncogene* 2002;21:4702-5.
- 5) Jaffe ES, Chan JK, Su IJ, et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996;20:103-11.
- 6) Sumi M, Tauchi T, Sashida G. et al. Natural killer cell lymphoma in the duodenum. *Leuk Lymphoma* 2003;44:201-4.
- 7) Ko YH, Ree HJ, Kim WS, Choi WH, Moon WS, Kim SW. Clinicopathologic and genotypic study of extranodal nasal type natural killer/T-cell lymphoma and natural killer precursor lymphoma among Koreans. *Cancer* 2000;89:2106-16.
- 8) Mitropoulos FA, Angelopoulou MK, Siakantiris MP, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the gall bladder. *Leuk Lymphoma* 2000;40:123-31.
- 9) Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:31-84.
- 10) Angelopoulou MK, Kontopidou FN, Pangalis GA. Adhesion molecules in B-chronic lymphoproliferative disorders. *Semin Hematol* 1999;36:178-97.
- 11) Tartar VM, Balfe DM. Lymphoma in the wall of the bile ducts: radiologic imaging. *Gastrointest Radiol* 1990;15:53-7.
- 12) Ono A, Tanoue S, Yamada Y, et al. Primary malignant lymphoma of the gallbladder: a case report and literature review. *Br J Radiol* 2009;82:e15-9.
- 13) Kim GE, Cho JH, Yang Wl, et al. Angiocentric lymphoma of the head and neck: patterns of systemic failure after radiation treatment. *J Clin Oncol* 2000;18:54-63.
- 14) Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, et al. Aggressive natural killer-cell leukemia revisited: large granular lymphocyte leukemia of cytotoxic NK cells. *Leukemia* 2004;18:763-70.