

## 거짓상피종증식을 동반한 코형 NK/T세포림프종 - 1에 보고 -

오훈규 · 김정규<sup>1</sup> · 박관규

대구 가톨릭대학교 의과대학 병리학교실  
<sup>1</sup>이비인후과학교실

접 수 : 2006년 4월 17일

게재승인 : 2006년 6월 1일

책임저자 : 박 관 규

우 705-718 대구광역시 남구 대명4동 3056-6

대구가톨릭 의과대학 병리학교실

전화: 053-650-4149

Fax: 053-653-8672

E-mail: kkpark@cu.ac.kr

### Nasal Type NK/T Cell Lymphoma with Pseudoepitheliomatous Hyperplasia - A Case Report -

Hoon-Kyu Oh, Jeong Kyu Kim<sup>1</sup> and Kwan-Kyu Park

Departments of Pathology and <sup>1</sup>Otolaryngology Head and Neck Surgery, Daegu Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea

A case of prominent pseudoepitheliomatous hyperplasia (PEH), that was misdiagnosed as squamous cell carcinoma (SCC) on the frozen section occurred in the nasal mucosa of a patient suffering with nasal type NK/T cell lymphoma. To prevent misdiagnosis of this lesion, pathologists should be aware that NK/T cell lymphoma may be associated with overlying mucosal PEH, and so the physician must adhere to strict diagnostic criteria for making the diagnosis of SCC. The pathogenesis of PEH associated with NK/T cell lymphoma is not still clear, but it may be related to the production of growth factors, especially epidermal growth factor and transforming growth factor, by the underlying tumors.

**Key Words** : Pseudoepitheliomatous hyperplasia; NK/T cell lymphoma; EBV

외상, 만성자극, 궤양이 있는 병터에 침윤성 성장을 하는 상피의 재생성증식을 거짓상피종증식(pseudoepitheliomatous hyperplasia, PEH)이라 한다. 이러한 현상은 피부의 진균 감염, 취소진(bromoderma), 증식성 농피증(pyoderma vegetant), 결핵, 매독, 과립세포종양(granular cell tumor), 멜라닌세포병변(melanocytic lesion), 피부의 악성림프종 특히 말초T세포 림프종 등에서 동반되고 비강의 NK/T세포림프종에서도 종종 관찰된다.<sup>1-7</sup> 거짓상피종증식은 침윤성 성장과 침윤의 말단 부위에 세포의 비정형을 동반하여 침윤성 편평세포암종으로 오인되기도 한다.<sup>5,7-9</sup> 특히 생검 조직이 작거나, 염증이 심할 때, 혹은 조직의 배열이 잘못되어 병변을 전체적으로 확인하지 못할 때, 그리고 선행질환의 임상정보가 없을 때는 조직검사와 동결절편검사에서 감별하기 어려운 경우가 종종 있다.<sup>8,9</sup>

코형 NK/T 세포 림프종은 코, 코인두, 입인두, 입천장, 피부 등과 같은 림프절 외 부위(extranodal)에 잘 생긴다. 조직학적으로 다양한 형태의 염증세포의 침윤과 종양세포의 혈관 침윤과 파괴 그리고 광범위한 조직의 괴사를 특징으로 하며 특히 동양인에게 많이 발생한다. 코형 NK/T 세포 림프종은 EBV감염과 높은 연관성을 보이는데 EBV는 발암의 원인으로 알려져 있다.<sup>6</sup> 거짓상피종증식이 발생하는 기전은 명확하게 밝혀져 있지는 않

다. 그러나 상피세포 성장인자(epidermal growth factor, EGF)와 변형성장인자-알파(transforming growth factor- $\alpha$ , TGF- $\alpha$ ) 등과 같은 성장인자와 그 수용체들이 관여할 것으로 알려져 있다.<sup>4,5</sup>

저자들은 37세 남자 환자의 코 안에서 발생한 증식성 병변을 동결절편 검사에서 편평세포암종으로 오인한 코형 NK/T세포 림프종에 동반된 거짓상피종증식을 경험하였기에 감별진단과 거짓상피종증식의 병리기전에 대한 문헌고찰과 함께 보고한다.

### 증 례

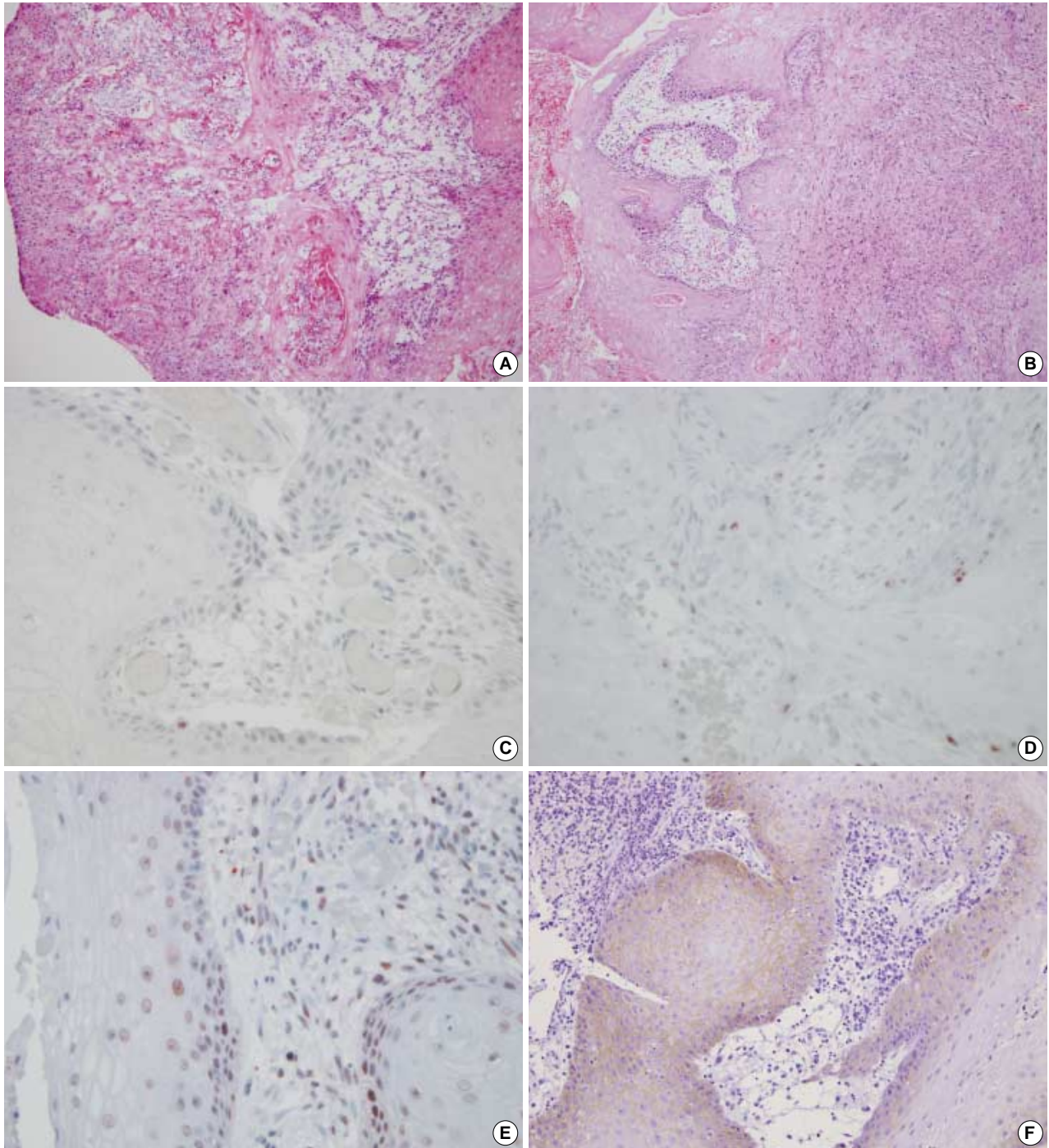
37세의 자폐증과 정신지체 병력이 있는 남자 환자가 1개월 동안 비강폐색과 농성비루로 고생하다 내원하였다.

약 2주 전부터는 우측 안면에 부종이 생겼으며, 우측 비강에는 궤양을 동반한 용종성의 종괴가 있었다. 내원 당시 실시한 부비동 전산화단층촬영결과 우측비강에서 사골동(ethmoid sinus)까지 침범하는 종괴가 우측 하비개골(inferior turbinate)과 구상돌기(uncinate process) 및 비중격에 뼈침식증(bony erosion) 소견을 동반하고 있었다. 목과 가슴, 종격동에는 커진 림프절이 없

있으며 복부 초음파 소견상 간 비종대는 없었다. 말초 혈액 검사 결과, 백혈구 수는  $9.9 \times 10^3/\mu\text{L}$  (호중구 83.9%, 림프구 7.5%, 단핵구 8.2%)로 가벼운 백혈구증다증을 보였고 적혈구침강률 (ESR)의 증가가 관찰되었다.

진단을 위해 비강 종괴에 대한 생검을 하면서 동결절편검사를 시행하였다. 절제한 조직은 여러 조각의 용종성 연회백색이며 잘 부서지는 조직으로 부분적인 괴사와 출혈을 보였다.

동결절편 검사 결과 종괴는 편평상피로 이루어진 사마귀 모양



**Fig. 1.** Frozen section of nasal mucosa shows marked inflammation and invasive epithelial cell cords with atypia (A). The permanent section shows pseudoepithelial hyperplasia of mucosa with atypical cell infiltration in the underlying stroma (B). Immunohistochemical stain of p53 (C), Ki-67 (D), and PCNA (E) shows nuclear expression in the basal layer of epithelium. EGFR (F) immunostain shows cytoplasmic and membranous expression in the hyperplastic squamous epithelium.



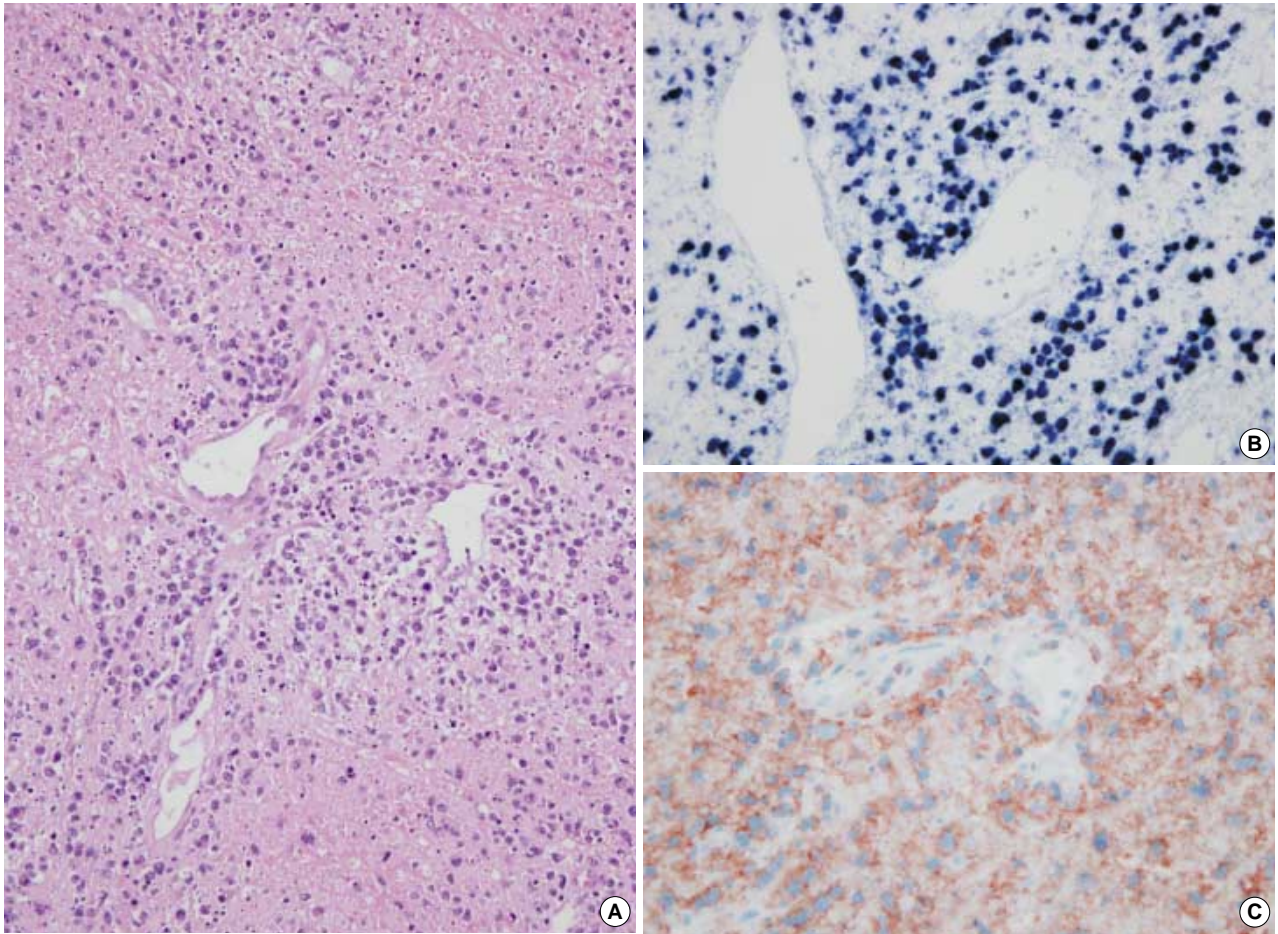


Fig. 2. Angiocentric and destructive infiltration of NK/T cell lymphoma cells with massive necrosis in surrounding tissue (A). Most lymphoma cells are positive at EBER in situ hybridization (B) and CD56 immunostain (C).

의 유두상 증식과 불규칙하게 점막하층으로 침윤성 증식을 보이며 많은 각질진주낭(keratin pearl cyst)을 형성하였고, 점막하층의 심한 염증 세포의 침윤과 하부에 괴사 소견을 보여 침윤성 편평세포암종으로 진단되었다(Fig. 1A).

그러나 남은 조직의 영구표본 조직검사에서는 점막하 조직에 혈관 침윤과 파괴 소견을 동반한 광범위한 비정형 림프구의 침윤과 넓은 부분의 괴사가 관찰되었으며(Fig. 2A) 표면점막은 궤양 및 거짓상피증증식의 소견을 보였다(Fig. 1B). 점막의 편평상피 증식은 부분적으로 유두상으로 돌출된 부위와 불규칙하며 들쭉날쭉한 침윤돌기들이 많은 각질진주낭을 보였다. 그렇지만 세포들의 극성은 비교적 잘 유지되었고, 경도의 세포 비정형성은 보였으나 비정형 유사분열상은 관찰되지 않았다. 점막상피의 기저층과 중간부위의 일부 세포에서 p53 유전자와 PCNA와 Ki-67의 핵염색이 관찰되었으며(Fig. 1C-E), EGFR의 면역염색 결과 상피세포층에서는 양성을 보이고 비정형 림프구에서는 음성 반응을 보였다(Fig. 1F). 점막하부에 침윤한 비정형 림프구들은 중간 크기로 핵이 아주 불규칙하며 길쭉했으며 과립상의 염색질을 보였다. 그리고 자멸사체와 비정형 유사분열상이 많이

관찰되었으며 다양한 호산구와 형질세포, 조직구의 침윤이 동반되었다.

면역염색 결과 비정형 림프구들은 CD3, CD30, CD56 (Fig. 2C)에 양성 반응을 보였으나, CD4, CD8, CD20에는 음성 반응을 보였고, Ki-67은 약 60%의 종양세포가 핵염색을 보였다. EBV encoded RNA에 대한 동소보합검사(EBER in situ hybridization)에서는 비정형 림프구가 핵에 많이 발현되었으나(Fig. 2B) 상피세포에서는 발현되지 않았다.

조직검사 결과 거짓상피증증식을 동반한 코형 NK/T 세포 림프종(extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type)으로 진단되었다. 환자는 복합항암요법으로 치료를 받고 10개월이 지난 현재 부분 관해(partial remission)를 보이고 있다.

## 고 찰

거짓상피증증식은 편평상피 점막이나 피부에서 종종 발생하는 침윤성 편평상피세포암종과 구별하기 어려운 편평상피의 과

도한 반응성 증식으로, 국소자극, 감염병, 그리고 여러 종류의 종양과 함께 발생한다.<sup>1</sup>

거짓상피증증식은 점막하층 또는 진피 내로 침윤하는 설상(tongue-like)의 침윤돌기들이 가늘고 길며 서로 연결된 양상을 보이며, 말단부에 염증세포가 많이 침윤되는 현상이 함께 나타나는 것이 특징이다. 각질진주낭의 형성, 침윤말단부위에서 유사분열과 경도의 세포 비정형을 보이는 것, 그리고 하부의 기질조직과의 경계가 들쭉날쭉하게 형성되는 것은 침윤성 편평상피세포암종과 구별하기 어려운 점이다. 그러나 편평상피세포암종에서는 세포의 심한 비정형 핵의 다형태 극성의 소실과 비정형 유사분열이 나타나므로, 이러한 것들이 중요한 감별점이다.<sup>8</sup> 그러나 일반적인 비강의 생검 조직은 그 크기가 작고 표층과 심부층을 한 번에 볼 수 있게 올바른 방향으로 포매하기가 어렵다. 따라서 비스듬히 잘린 단면에서는 두 병변을 감별하기가 어렵고, 특히 코형 NK/T 세포 림프종과 같이 많은 염증세포의 침윤과 여러 형태의 림프종 세포가 상피조직으로 많이 침윤되는 경우에는 동결절편 검사에서 편평상피세포암종으로 오진하기 쉽다. 이러한 오진을 예방하기 위해서는 정확한 편평세포암종의 세포학적 진단 기준을 잘 알아야 하며, 동결절편을 판독하기 전에 환자에 대한 정확한 정보를 얻는 것이 도움이 될 것이다.

Zarovnaya 등<sup>8</sup>은 p53을 이용한 두경부 생검 조직의 면역염색을 거짓상피증증식과 편평상피세포암종을 감별하는 보조적인 방법으로 사용할 수 있다고 하였다. 그러면서 편평세포암종에서는 종양세포에서 p53의 발현이 증가하고 증식세포의 전층에 걸쳐 핵에서 발현하는 데 반하여 거짓상피증증식에서는 주로 기저층의 세포에서만 발현하고 상층부의 성숙한 세포에서 발현되지 않는 것이 주요한 감별점이 된다고 하였다. 본 예의 증식성 상피병변에서 p53 면역염색은 국소적으로 기저층의 상피에서만 발현되었다(Fig. 1C). Ki-67과 PCNA는 자궁경부와 후두점막의 반응성 증식과 이형성, 암종을 감별하는 데 중요한 표식자로 쓰여지고 있으며,<sup>11-13</sup> 본 증례에서도 Ki-67과 PCNA는 증식세포의 기저층에서 주로 양성을 보여(Fig. 1D, E) 조직학적인 감별 진단에 보조 수단으로 사용할 수 있다고 생각한다.

코형 NK/T 세포 림프종은 비강을 비롯한 상기도에서 자주 발생하나 피부와 위장관 등의 부위에서도 발생한다.<sup>7,14,15</sup> 아시아와 중남미에서 많이 발생하고 우리나라에서는 비호즈킨 림프종의 8.7%를 차지하는 비교적 드물지 않은 악성 종양이다.<sup>15,16</sup> 종양세포들은 T세포 항원 및 NK세포의 대표적인 표지자인 CD56을 나타내며 대부분 EBV 감염을 보인다. EBV는 인간 감마헤르페스바이러스로 여러 가지의 암, 호즈킨스 림프종과 비호즈킨스 림프종에 연관되어 있으며, EBV의 막단백인 LMP1 (latent membrane protein 1) 유전자의 부분 결손이 발암 과정과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>14,15,17</sup> Tao 등<sup>14</sup>은 비인두암 종세포주에서 EBV LMP1의 과발현이 핵 내에 EGFR의 축적을 증가시킴으로써 종양세포의 세포주기 조절인자에 영향을 미쳐 세포증식을 일으킨다고 보고하였다. EGFR은 세포막 표면에 걸

쳐 있는 당단백의 일종으로 상피세포성장인자와 결합하여 세포내부의 티로신키나제(intrinsic tyrosine kinase)를 활성화시켜 상피세포의 변형(transformation)과 증식에 관여한다.

거짓상피증증식의 병리기전은 정확히 밝혀져 있지 않다. Courville 등<sup>4</sup>은 피부 T세포 림프종에 동반한 거짓상피증증식에서는 종양세포에서 상피세포 성장인자와 변형성장인자-알파의 발현이 증가하고 증식성 상피에서는 EGFR의 발현이 증가한다며, 종양세포가 분비한 성장인자가 상피의 EGFR의 과발현을 유도하여 거짓상피증증식을 유발한다고 하였다. 그러나 Scarisbrick 등<sup>5</sup>은 CD30 양성인 피부림프종에 동반한 거짓상피증증식에서 EGFR, EGF, TGF- $\alpha$ 의 발현이 증가하지 않았으며, 이 밖의 다른 성장인자에 의해 상피의 증식과 비정형성이 발현한다고 주장하였다. 본 증례에서는 EGFR의 면역염색이 증식성 상피에서 발현되었다. 그러나 EGFR은 정상의 피부와 자궁경부의 상피에서 중등도의 발현을 보이므로 본 증례에서 발현이 증가하였다고 단정지을 수는 없으며, 앞으로 더 많은 예에서 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

저자들은 코막힘과 콧물을 주소로 하는 37세 남자 환자의 코안의 용종성 병변에서 편평상피세포암종으로 오인한 거짓상피증증식을 동반한 NK/T세포림프종을 경험하였다. 이에 거짓상피증증식과 편평상피세포암종의 조직학적인 차이점과 보조적인 p53, Ki-67, PCNA 등의 면역염색의 유용성을 알아보고, 거짓상피증증식의 병리기전에 대한 문헌고찰과 함께 보고한다.

### 참고문헌

1. Elder BE, Elenitsas R, Johnson Jr. BL, Murphy GF. *Lever's Histopathology of the Skin*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 836.
2. Krasne DL, Warnke RA, Weiss LM. Malignant lymphoma presenting as pseudoepitheliomatous hyperplasia: a report of two cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 835-42.
3. Ferry JA, Sklar J, Zukerberg LR, Harris NL. Nasal Lymphoma: A Clinicopathologic Study with Immunophenotypic and Genotypic Analysis. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 268-79.
4. Courville P, Wechsler J, Thomine E, et al. Pseudoepitheliomatous hyperplasia in cutaneous T-cell lymphoma. A clinical, histopathological and immunohistochemical study with particular interest in epithelial growth factor expression. *Br J Dermatol* 1999; 140: 421-6.
5. Scarisbrick JJ, Calonje E, Orchard G, Child FJ, Russell-Jones R. Pseudocarcinomatous change in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous CD30+ lymphoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 6 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 239-47.
6. Tronnier M, Merz H. Anaplastic large cell lymphoma and keratoacanthoma. *Hautarzt* 2004; 55: 182-5.

7. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. WHO classification of tumors pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press, 2001; 204-7.
8. Zarovnaya E, Black C. Distinguishing pseudoepitheliomatous hyperplasia from squamous cell carcinoma in mucosal biopsy specimens from the head and neck. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 1032-6.
9. Abu-Eid R, Landini G. Morphometrical differences between pseudo-epitheliomatous hyperplasia in granular cell tumours and squamous cell carcinomas. Histopathology 2006; 48: 407-16.
10. Lee YS, Teh M. p53 expression in pseudoepitheliomatous hyperplasia, keratoacanthoma, and squamous cell carcinoma of skin. Cancer 1994; 73: 2317-23.
11. Aoyama C, Liu P, Ostrzega N, Holschneider CH. Histologic and immunohistochemical characteristics of neoplastic and nonneoplastic subgroups of atypical squamous lesions of the uterine cervix. Am J Clin Pathol 2005; 123: 699-706.
12. Mittal K. Utility of proliferation-associated marker MIB-1 in evaluating lesions of the uterine cervix. Adv Anat Pathol 1999; 6: 177-85.
13. Zidar N, Gale N, Cor A, Kambic V. Expression of Ki-67 antigen and proliferative cell nuclear antigen in benign and malignant epithelial lesions of the larynx. J Laryngol Otol 1996; 110: 440-5.
14. Kuo TT, Shih LY, Tsang NM. Nasal NK/T cell lymphoma in Taiwan: a clinicopathologic study of 22 cases, with analysis of histologic subtypes, Epstein-Barr virus *LMP-1* gene association, and treatment modalities. Int J Surg Pathol 2004; 12: 375-87.
15. 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. Cancer 1998; 83: 806-12.
16. Choi KE, Ko YH. Genotype of Epstein-Barr virus and comparative genomic hybridization analysis of NK/T cell lymphoma. Korean J Pathol 2000; 34: 541-9.
17. Tao Y, Song X, Deng X, *et al.* Nuclear accumulation of epidermal growth factor receptor and acceleration of G1/S stage by Epstein-Barr-encoded oncoprotein latent membrane protein 1. Exp Cell Res 2005; 303: 240-51.