

소 세포 림프구성 종양의 병리학적 소견

최 원 희

영남대학교 의과대학 병리학교실

Pathologic Features of Small Cell Lymphoid Neoplasms

Won hee Choi

Department of Pathology

College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

—Abstract—

The category of small sized cell lymphoid neoplasms include chronic lymphocytic leukemia (CLL) / small lymphocytic lymphoma (SLL), mantle cell lymphoma (MCL), follicular lymphoma, marginal zone lymphoma (MZL) and lymphoplasmacytic lymphoma (LDL) / Waldenstrom macroglobulinemia (WM).

The unifying feature for this group of neoplasms is their derivation from mature B cell and are indolent lymphomas mostly.

But, their morphological and immunophenotypical findings, cytogenetics and molecular genetics exhibit considerable heterogenic expression.

The recent identification about pathologic features of the small cell lymphoid neoplasms might contribute to their better understandings.

Key Words: Small cell lymphoid neoplasms, Pathologic features

서 론

소 림프구성 세포 림프종에 속하는 림프종으로는 만성림프구성백혈병/소림프구성 림프종 [Chronic lymphocytic leukemia (CLL) / small

lymphocytic lymphoma (SLL)], 외투세포림프종 [Mantle cell lymphoma (MCL)], 여포림프종 (follicular lymphoma), 변연부 림프종 [marginal zone lymphoma (MZL)], 림프구형 질세포성림프종 / 거대글로블린혈증 [Lymphoplasmacytic

lymphoma (LDL) / Waldenstrom macroglobulinemia (WMD) 등¹⁾이 있다. 이들은 성숙한 B세포 림프종으로 naive B cell에서 형질세포에 이르는 분화과정 중 유전자 결함이 있는 B 림프구가 특정 단계에서 성숙이 정지된 상태로 계속 단클론성 증식하여 종괴를 형성하는 것으로 생각되고 있다. 따라서 림프종을 구성하는 세포가 '정상림프구 분화의 어느 단계에 해당하느냐'가 B 세포 림프종 분류에 중요한 근거가 되기 때문에 정상 림프구의 분화 과정에 대한 이해가 필요하다. 또 대부분 indolent한 임상 경과를 보이기 때문에 저등급 림프종(low grade lymphoma)로 부르기도 하며, 임상소견을 참고하여 형태학 및 면역표현형 검사로 대부분 진단이 이루어지고 유전자 재배열 검사도 도움이 된다²⁾.

1. 만성림프구성 백혈병/ 소림프구성 림프종 [Chronic lymphocytic leukemia (CLL) / small lymphocytic lymphoma (SLL)]

1) 정의 및 형태학적 특징

SLL/ CLL은 대부분 말초혈액이나 primary follicle, mantle zone cell에 해당하는 naive B 세포에서 유래하는 질환으로, 작고(정상 림프구보다 약간 큰) 둥근 림프구가 증식하여 말초혈, 골수, 림프절 등을 침범하며 prolymphocyte, paraimmunoblast가 섞여서 나타난다. 백혈병처럼 나타나는 경우를 CLL, 말초혈이나 골수를 침범하지 않고 조직에 국한되어 종괴를 형성하는 경우를 SLL이라 정의한다¹⁾.

림프절과 비장은 종양세포 침윤으로 정상 구조가 소실되고, 작은 림프구가 미만성으로 침윤하는 어두운 배경에 불규칙하게 분포하는 창백한 구역, 소위 'psedofollicle (growth center,

proliferation center)을 형성하며 이 구역에서는 중간크기의 prolymphocyte와 큰 세포에 해당하는 paraimmunoblast가 많이 관찰되지만, 일반적으로 세포분열은 드물다. 비장은 주로 white pulp를 침범하지만, red pulp도 침범할 수 있다. 간혹 소림프구의 핵막이 불규칙해지는 경우 mantle cell lymphoma와 감별을 요하며 psedofollicle 존재 여부가 감별점이 된다.

말초혈액에는 핵소체가 없는 소림프구들이 출현하고 소수의 핵소체를 갖는 prolymphocyte가 관찰된다. Smudge cell 또는 basket 세포가 관찰된다. 골수에는 소림프구들이 결절성, 간질성 또는 미만성으로 침윤한다. Prolymphocyte의 수가 증가하여 55% 이상되면 prolymphocytic leukemia로 진단하고, 10% 이상 55% 미만이면 CLL/PL로 진단한다²⁾.

2) 호발부위 및 임상양상

말초혈액에서 림프구의 수가 $> 10 \times 10^9 / L$ 이상으로 증가하고 림프절, 간, 비장이 전형적으로 침범되지만 피부, 유방, 안구 주변등도 침범할 수 있다.

NHL의 6~7%를 차지하며 임상적으로는 증상이 별로 없지만 간혹 피곤하고 용혈성 빈혈이나 감염, 비장, 간장, 및 림프절 비대 등을 호소한다. 대부분 50세 이상에 발생하고 남 여비는 2:1이며, 서양인에 흔한 반면 우리나라에는 드물다.

예후는 비교적 indolent한 경과를 갖지만 완치되기는 어렵다. 임상병기에 따라 다르다. 3.5% 정도에서 High grade lymphoma로 이행되기도 한다(Richter syndrome).

3) 면역, 유전학적 특징

면역표현형은 Weak sIgM (\pm sIgD), CD5+, CD23+, CD43+, CD79a+, CD19+, CD20(weak+), CD22(weak+), CD11c(weak+), CD10-, cyclin D1-, FMC7-로 나타나며 유전학적으로 Ig heavy/light chain 재배열이 있고, 80%이상에서 Trisomy 12, (20%), del13q14(50%), del11q22~23(20%)등이 관찰된다²⁾.

2. 외투세포림프종[Mantle cell lymphoma (MCL)]

1) 정의 및 형태학적 특징

Inner mantle zone에 위치하는 mantle cell에서 유래하는 질환으로, 핵막이 불규칙한 소중 림프구(centrocyte/follicular center cell과 유사한 세포)가 균질하게 침윤 증식하는 림프종이다. Centroblasts, paraimmunoblasts 등 proliferation center는 관찰되지 않는다¹⁾.

형태학적으로는 centrocyte를 닮은 핵막이 불규칙한 균질성의 종양세포들이 미만성으로 침윤하거나, 불분명한 결절 또는 mantle zone 형태를 취하기도 한다. 종양 세포 핵의 핵질은 중등도로 흩어져있고 핵소체는 관찰되지 않으며, 초자양 변화를 보이는 작은 혈관이 흔히 존재하고, 특징적으로 상피양 조직구(epithelioid histiocyte)가 날개로 흩어져서 관찰된다. 종양 세포 사이에 소수의 follicular dendritic cell이 흩어져서 관찰되기도 하지만 malignant transformed centroblast, immunoblast, paraimmunoblast 및 이들로 구성된 proliferation center (psedofollicle)은 관찰되지 않는다. 임상적 의미를 갖는 blastoid variant로 classic과 pleomorphic 형이 있다²⁾.

2) 호발부위 및 임상양상

가장 호발하는 부위는 림프절이며, 비장과

골수를 침범하고, 위장관이나 Waldeyer's ring 및 안검에서도 발생한다.

임상양상은 NHL의 3~10%를 차지하며, 중장년층에 발생하고(중간연령 60세), 남녀 비는 2:1이다. 진단 당시 대부분 임상 병기 III-IV에 해당하여, 25% 정도에서는 말초혈액을 침범하여 polymphocytic leukemia와 유사하게 나타날 수 있다.

예후는 평균 생존 기간이 3~5년이며, 생존 곡선에서 plateau를 보이지 않는다(대부분 완치되지 않는다). 높은 세포분열, 말초혈액 침범 유전자 이상 여부 등이 예후에 관여한다.

3) 면역, 유전학적 특징

면역표현형은 CD5+, cyclin D1+, CD43+, FMC7+, strong sIgM (\pm sIgD), CD10-, CD23-/weak+, bcl6-로 나타난다²⁾.

유전학적으로 Ig heavy/light chain 재배열이 있고, cyclin D1유전자 (CCND1, PRAD1, BCL-1)과 Ig heavy chain 유전자 재배열 t(11;14)(q13;q32)이 70~75%에서 관찰된다. 또한 ATM 유전자의 이상과 blastoid variant에서는 세포 주기 조절 유전자의 이상도 관찰된다.

3. 여포림프종(Follicular lymphoma)

1) 정의 및 형태학적 특징

여포림프종은 여포중심(Germinal center) B 림프구에 해당하는 세포에서 유래하는 질환으로, 종양세포는 다수의 centrocytes와 소수의 centroblast로 구성된다¹⁾.

여포형태 혹은 미만성 증식을 보일 수 있으나, 부분적일지라도 여포형태의 증식이 -찰된다. Mantal zone은 불명확해지거나 소실되고, 여포 내부에서 탐식세포 tingible body macrophage

는 거의 관찰되지 않는다. 종양세포는 여포중심에서 관찰되는 세포인 centrocytes와 centroblast로 구성된다. 저배율 시야에서 인지 할 수 있는 여포구조의 정도에 따라서 세가지 pattern으로 나눌 수 있다 : Follicular pattern (>75% follicular), follicular and diffuse (25-75% follicular), minimal follicular (<25% follicular). 한 고배율 시야당 관찰되는 centroblast의 수에 따라 3등급(3-grade system)으로 나눌 수 있다 : Grade 1 (0-5 centroblast/HPF), Grade 2 (6-15 centroblast/HPF), Grade 3 (>15 centroblast/HPF)²⁾.

2) 호발부위 및 임상양상

가장 호발하는 부위는 림프절이며, 비장, 골수, 말초혈 및 Waldeyer's ring을 침범하며, 위장관, 연부조직, 피부 등에서도 발생한다.

임상양상은 NHL의 22~35%로 빈도가 높으나, 아시아권에서는 빈도가 조금 낮은 편이며, 주로 성인에서 발생하고(중간연령 59세), 남녀비는 1 : 1.7로 여성에 많은 편이나 20세 이전에 발생하는 경우는 남성에 더 호발한다. 진단 당시 전신 림프절 및 비장을 침범한 경우가 많고, 약 40%에서 골수 침범을 보인다. 보통 특별한 증상 없이 림프절 종대만 관찰되는 경우가 많다. 25~35%에서 diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)로 진행 할 수 있다.

5년 생존률이 50~75% (median survival 5-7년)으로 예후가 좋은 편이나 등급에 따라 다르며 Grade 3인 경우 DLBCL과 유사한 임상 경과를 보인다. 조직학적 등급(Grade), 증식 pattern(follicular > diffuse), stage, international prognostic index, 염색체이상(chromosome 6, 17), 1차 치료 실패등이 예후에 영향을 준다^{2), 4)}.

3) 면역, 유전학적 특징

면역표현형은 sIg+(IgM±IgD, IgG, rarely IgA), CD10+, BCL2+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5-, CD23-, CD43-(CD43+ in Grade 3)로 나타난다²⁾.

유전학적으로 Ig heavy/light chain 재배열이 있고, variable region 유전자가 somatic mutation 되어 follicular center cell에서 유래한 세포임을 알 수 있다. 대부분에서 Ig heavy chain 유전자와 BCL2 유전자 재배열 t(14;18)(q32;q21)이 확인되며(70~95%), 그 외에도 17번 염색체 (P53 유전자) 변이가 25~30%에서 나타나고, 6q23~36 변이가 10~40%, BCL rearrangement가 15~40%에서 관찰한다⁴⁾.

발생기전은 정상 여포중심세포에서 발견되지 않는 BCL2 단백질이 과발현되어(failure to switch off) apoptosis를 억제시켜 림프종을 일으킨다⁵⁾.

4. 변연부 B세포 림프종 (Marginal zone B cell lymphoma)

점막 관련 림프조직의 변연부 B 세포 림프종 (Extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT lymphoma)와 비장의 변연부 림프종(Splenic marginal zone lymphoma(SMZL)) 및 림프절 변연부 림프종[Nodal marginal zone lymphoma (NMZL)]의 3 subtype이 있다¹⁾.

1) 점막 관련 림프조직의 변연부 B 세포 림프종 (Extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT lymphoma)

(1) 정의 및 형태학적 특징

MALT의 post germinal center marginal zone B cell에 해당하는 세포에서 유래하는 질환으로, centrocyte-like cell, monocyte-resembling cell, 소 림프구 및 소수의 immunoblast와 centroblast-like cell로 구성되어 증식하는 림프종이다¹⁾. 형질세포 분화와 'lymphoepithelial lesion'이 관찰된다.

형태학적으로 종양세포가 marginal zone에서 시작하여 interfollicular region으로 침윤하며, 궁극적으로는 전체를 침윤하게 된다. 종양세포는 centrocyte-like cell, 즉 작거나 중간크기로 핵막이 약간 불규칙하고 핵질은 중등도로 흩어져 있으며 핵소체가 분명치 않은 세포와 세포질이 좀 더 풍부하고 창백해 보이는 monocyte와 유사한 세포(monocytoid cell)로 주로 구성되며, 소 림프구와 immunoblast 또는 centroblast를 닮은 큰 세포가 나타난다. 형질세포로의 분화가 관찰되는데 갑상선에서와 Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID)에서는 더욱 현저하다. 상피세포를 파괴하면서 종양세포가 관찰되는데 이를 'lymphoepithelial lesion'이라 한다. 상피세포는 호산성 변화를 한다. 작은 종양세포가 림프여포로 침윤하는 경우를 'follicular colonization'이라 하여 follicular lymphoma와 감별이 필요하다. IPSID인 경우 다른 MALT 림프종과 유사한데 형질세포로의 분화가 특징적이다²⁾.

(2) 호발 부위 및 임상양상

위장관에 호발하며, 폐, 두경부, 눈 주위 조직, 피부, 갑상선 그리고 유방에도 발생한다.

임상양상은 B세포 림프종의 7~8%를, 위에 발생한 림프종의 약 절반을 차지하며, 우리나라에서 비교적 흔하고 위장관에 호발한다. 병

소가 국소적인 경우가 많고, 20% 정도에서 골수 침범을 보이며, 10%정도에서는 동시에 여러 장기를 침범할 수 있다.

예후는 비교적 indolent한 경과를 갖는다. 서서히 진행하여 전신적으로 파급되어 여러장기를 동시에 침범하거나 골수를 침범하여도 예후가 나빠지지는 않는다. 위에서는 H.pylori에 대한 치료와 항생제 치료로 각각 림프종이 소실될 수도 있다. DLBCL로 전환될 수 있다⁶⁾.

(3) 면역, 유전학적 특징

면역표현형은 IgM+ (or IgA, IgG). CD20+, CD79a+, CD43, CD11c± 및 CD5-, CD10-, CD23- (MALT lymphoma에 특이적인 marker는 없음)로 나타나며 유전학적으로 Ig heavy/light chain 재배열이 있고, t(11;18) APL2/MLT, t(1;14) BCL10, t(14;18)Ig/MLT, trisomy 3 이 보고되었다⁷⁾.

발생기전은 Helicobacter pylori와 관련된 위염, Sjögren syndrome 또는 Hashimoto's thyroiditis와 같은 자가 면역성 질환, 만성장염이 원인인 IPSID와 같은 만성 염증성 질환에 이차적으로 발생한다⁶⁾.

2) 비장의 변연부 림프종[Splenic marginal zone lymphoma(SMZL)]

(1) 정의 및 형태학적 특징

비장 white pulp의 림프여포를 작은 림프구들이 둘러싸고, white pulp를 중심으로 소 림프구로 구성되는 종양세포가 여포를 둘러싸거나 mantle zone을 침윤하며 증식한다. 주변부 marginal zone에서는 transformed blasts를 포함하는 좀 더 큰 세포들 침윤이 관찰된다. 작은 세포, 큰 세포 모두 주변 red pulp를 침윤하며, 비장 문맥 림프절과 골수, 말초혈을 침범

한다. 종양세포는 작은 림프구와 transformed blast로 구성된다. 간혹 형질세포가 있을 수 있다. 골수에서는 nodular interstitial infiltration을 보이며 동양혈관내 종양세포가 관찰될 수 있다. 말초혈액에서는 short polar villi를 갖는 villous lymphocyte로 나타난다^{1), 2)}.

(2) 임상양상

비교적 드문 질환으로 연령이 많은 사람에게 주로 발생한다. 비장, 비장문맥 림프절, 골수를 주로 침범하는데 말초혈액을 침범할 수 있고 간혹 간을 침범하지만 말초 림프절은 거의 침범하지 않는다. 임상 경과가 indolent하고 비장 제거로 오래 살 수 있다⁶⁾.

(3) 면역, 유전학적 특징

면역표현형은 sIgM+, sIgD+, CD20+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, cyclinD1-, CD43-로 나타나고 유전학적으로 Ig heavy/light chain 재배열이 있고 del 7q21-32이 보고된다(40%정도)⁷⁾.

3) 림프절 변연부 림프종[Nodal marginal zone lymphoma(NMZL)]

(1) 정의 및 형태학적 특징

중간크기의 Monocytoid B cell, centrocyte-like cell, 그리고 큰세포인 centroblast 또는 immunoblast가 다양한 정도로 섞여 증식하는 림프종으로(비균질성 세포구성) 림프절 marginal B cell 에서 유래한다¹⁾. 형태학적으로 림프절 외의 장기에 생기는 MZL나 비장에 생기는 SMZL이 림프절을 침범한 경우와 유사하다.

Marginal zone과 interfollicular area가, monocytoid cell, 소 림프구와 같은 세포들에 의해 침윤된다. MALT림프종 처럼 보이는 경우와 SMZL 형태를 보이는 경우가 있다. 형질

세포로의 분화, follicular colonization, large cell transformation등이 있을 수 있다²⁾.

(2) 임상양상

예후는 일반적으로 indolent한 경과를 보이며, 평균 수명이 5년 정도이다. 말초 림프절 종대를 특징으로 하고 골수나 말초혈을 침범할 수 있다⁶⁾.

5. 림프구형질세포성 림프종 / 거대글로블린 혈증[Lymphoplasmacytic lymphoma (LDL) / Waldenstrom macroglobulinemia (WM)]

1) 정의 및 형태학적 특징

말초혈액의 B림프구가 일차 항원에 노출되어 형질세포로 분화하는 과정이나 post germinal center B 세포가 heavy chain class switch를 하지 않는 상태에서 유래한 질환¹⁾으로 소림프구, 형질세포양 림프구 및 형질세포로 구성되며, 골수, 림프절, 비장 및 말초혈을 침범하는 림프종이다. 혈청단클론성 IgM이 증가(>3 gm/dl)하여 hyperviscosity와 cryoglobulinemia (Waldenstrom's macroglobulinemia) 증상을 보인다.

림프절은 미만성이지만 sinus를 남기고 interfollicular 형태를 가질 수도 있다. 소림프구와 형질세포와 더불어 핵의 모양은 림프구와 유사한데 세포질이 풍부한 형질세포양 림프구(plasmacytoid lymphocyte)가 침윤한다. Dutcher body가 흔히 관찰된다. Immunoblast가 드물게 관찰되지만 수가 증가되면 예후가 나쁘다.

결절성 또는 간질성으로 골수에 침윤하고, 말초혈액에도 소 림프구, 형질세포양 림프구 및 형질세포가 출현할 수 있고, CLL에서 보다는 백혈구 수가 적다²⁾.

2) 호발부위 및 임상양상

골수, 림프절, 비장, 말초혈을 침범한다.

림프절 림프종의 1.5%정도로 비교적 드물고, 노인에 발생하며(평균 63세), 남자에 약간 많다(53%).

평균 생존기간은 약 5년으로 비교적 indolent한 경과를 가지나 완치는 어렵고, 증상이 있을 경우에만 치료한다. DLBCL로 전환될 수 있다²⁾.

3) 면역, 유전학적 특징

면역표현형은 surface or cytoplasmic IgM+ (rarely IgG, IgA), IgD-DC19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD38+, CD43±, CD5-, CD10-, CD23-로 나타나고 유전학적으로 Ig heavy/light chain 재배열이 있고, t(9;14)(p13;q32)PAX-5 유전자의 재배열이 50%에서 관찰된다²⁾.

참 고 문 헌

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. The WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press: Lyon 2001.
2. Knowles DM. Neoplastic hematopathology. 2nd ed., Lippincott Williams & Wilkins: 2001, p855-913.
3. Fernandez V, Hartmann E, Ott G, Campo E, Rosenwald A. Pathogenesis of mantle-cell lymphoma: all oncogenic roads lead to dysregulation of cell cycle and DNA damage response pathways. J Clin Oncol 2005 Sep 10;23(26):6364-9.
4. de Jong D. Molecular pathogenesis of follicular lymphoma: a cross talk of genetic and immunologic factors. J Clin Oncol 2005 Sep 10;23(26):6358-63.
5. Stamatopoulos K, Kosmas C, Belessi C, Stavroyianni N, Kyriazopoulos P, Papadaki T. Molecular insights into the immunopathogenesis of follicular lymphoma. Immunol Today 2000 Jun;21(6):298-305.
6. Kodama T, Ohshima K, Nomura K, Taniwaki M, Nakamura N, Nakamura S, Kohno S, Yamamoto J, Karube K, Yamasita Y, Shirakusa T, Kikuchi M. Lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract, including mantle cell lymphoma, follicular lymphoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Histopathology 2005 Nov;47(5):467-78.
7. Farinha P, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol 2005 Sep 10;23(26):6370-8.