

두경부 림프종의 병리

서울대학교 의과대학 병리학교실

김 철 우

서 론

두경부는 경부림프절군과 편도등을 비롯한 림프조직이 풍부하게 위치하고 있는 부위로서 림프증식성 질환도 드물지 않게 발생할 수 있는 장소이다.

최근 면역학과 분자생물학의 발전에 힘입어 악성림프종에 대한 개념도 과거 형태학적 지식수준에서 벗어나 종양세포의 기능을 추가시킨 새로운 분류들 (Table 1)이 제시되고 있어 이에 대한 기본적인 이해가 필요하다.

본고에서는 우선 경부림프절이 악성림프종 원발 장소로서 매우 중요하기 때문에 한국인에서 발생하는 악성림프종의 특성에 대하여 간단히 소개하고 두경부의 특성상 편도, 비강, 타액선등 부위에 따라 호발할 수 있는 특정 유형의 림프증식 질환에 대해 간단히 기술하고자 한다.

1. 한국인에서 악성림프종의 특성

악성림프종은 세계적으로 지역에 따라 발병유형이

다른 대표적 종양 중 하나이다. 1992년도 대한병리학회내 림프망내 연구회 보고에 따르면 한국인에서 악성림프종 발생 유형이 서구지역의 통계와 매우 다르고 일본 및 대만등 극동지역의 통계와 유사성을 보인다(Fig. 1, 2, Table 2, 3).

1) 호지킨 림프종의 비율이 낮다(한국 : 7%, 서구 지역 : 30~35%)

2) 여포성 림프종의 빈도가 낮다(한국 : 5%, 서구 지역 : 30%)

3) 림프절외 림프종(extranodal type)의 상대적 빈도가 높다(한국 : 50~55%, 서구지역 : 30% 미만).

4) 면역표지형에 따른 분류상 T 세포형이 상대적으로 많이 발생한다(한국 : 35%, 서구지역 : 20%).

*Percent는 악성림프종 전체에 대한 비율

한국인 253예의 비호지킨 림프종을 조직유형과 면역표지형에 따른 분류를 시행한 결과 B세포형 : T 세포형이 58.5% : 35.2% 이었고 조직형으로는 미만성 대세포형, 혼합세포형 그리고 면역아세포형 등의

Table 1. Working Formulation and Rappaport classification for clinical usage

Working Formulation	Rappaport Classification
Low-Grade	
A. Small lymphoid	Lymphocytic, well differentiated
B. Follicular, predominantly small cleaved cell	Nodular, poorly differentiated lymphocytic
C. Follicular, mixed small cleaved and large cell	Nodular, mixed lymphocytic and histiocytic
Intermediated-Grade	
D. Follicular, predominantly large cell	Nodular, histiocytic
E. Diffuse, small cleaved cell	Diffuse, poorly differentiated lymphocytic
F. Diffuse, mixed small and large cell	Diffuse, mixed lymphocytic and histiocytic
High-grade	
H. Large cell, immunoblastic	Diffuse histiocytic
I. Lymphoblastic	Lymphoblastic lymphoma
J. Small noncleaved cell	Undifferentiated, Burkitt's and non-Burkitt's
Miscellaneous	

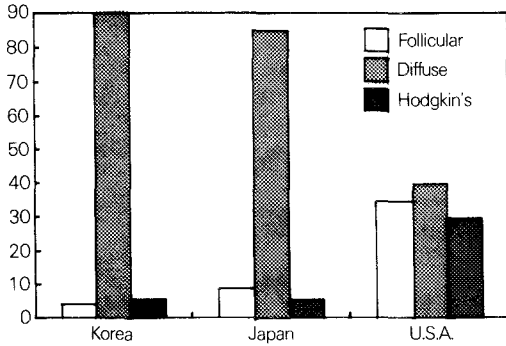


Fig. 1. Relative incidences of malignant lymphomas in Korea, Japan and the United States.

순으로 발생빈도가 낮아짐을 볼 수 있다.

따라서 한국인의 악성림프종은 서구지역과 비교하여 악성도가 높은 유형이 상대적으로 많이 발생함을 알 수 있다. 또한 림프절의 부위에서 악성림프종이 호발하는 장기들을 살펴보면 두경부내의 편도, 비인후강, 타액선, 안와등이 포함됨을 알 수 있다(Table 4).

대표적으로 편도와 비인후강에서 발생하는 림프종의 면역표지형에 따른 분류를 참고하여 보면 편도에서는 B세포 림프종이 36예중 21예로 58%를 차지한 반면 비강에서는 T세포 림프종이 18예중 11예로 61

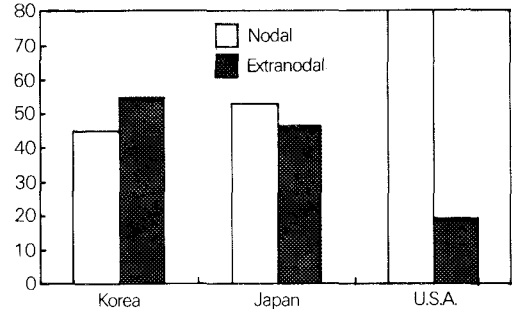


Fig. 2. Nodal and extranodal lymphomas in Korea, Japan and the United States.

%를 점유하고 있다(Table 5, 6).

결국 서로 인접부위임에도 불구하고 악성 림프종의 발생 양상은 매우 다름을 확인할 수 있다.

2. 부위에 따른 악성림프종 발생 양상

그림과 같이 두경부내의 각 부위별로 악성림프종의 발생양상은 사뭇 다르다. 림프종이 가장 호발하는 경우에는 대부분 림프절 기원 종양으로서 위에 기술한 모든 유형의 림프종이 발생할 수 있고 호지킨 림프종도 드물게 발생될 수 있다(Fig. 3).

편도는 림프절형 림프종과 비림프절형 림프종이 모두 발생할 수 있는 부위이고 여포의 활동이 왕성

Table 2. Distribution of non-Hodgkin's lymphoma by histology and immunophenotype

Histology	Phenotype				Total
	B-cell	T-cell	Histiocyte	Unclassified	
Small lymphocytic	10				10
Follicular	10				10
Diffuse, small cleaved	4	1		1	6
Diffuse, mixed	11	40	1	5	57
Diffuse, large	81	20		8	109
Immunoblastic	23	8		1	32
Lymphoblastic		17			17
Small noncleaved	9	1			10
Mycosis fungoides		2			2
Total	148	89	1	15	253

Table 3. Distribution of non-Hodgkin's lymphoma by immunophenotype and site

Phenotype	Site		Total
	Nodal	Extranodal	
B-cell	65	83	148 (58.5)
T-cell	33	56	89 (35.2)
Histiocyte	0	1	1 (0.3)
Unclassified	6	9	15 (6.0)
Total	104 (41.1)	149 (58.9)	253 (100.0)

Table 4. Distribution of extranodal sites of involvement in non-Hodgkin's lymphoma

Sites	No. of Cases(%)
Tonsil	36 (20.7)
Stomach	35 (20.1)
Colon and small intestine	28 (16.1)
Skin and soft tissue	22 (12.6)
Nasal cavity	18 (10.3)
Oropharynx	8 (4.6)
Central nervous system	7 (4.0)
Orbit	7 (4.0)
Bone	3 (1.7)
Testis	2 (1.1)
Ut. cervix and vagina	2 (1.1)
Breast	1
Mediastinum	1
Muscle	1
Kidney	1
Liver	1
Retroperitoneum	1
Total	174 (100.0)

하여 B세포 림프종 특히 여포중심세포기원의 종양이 호발할 수 있다.

비강에서는 과거 다형세망증(polymorphic reticulosis)으로 진단되던 증례들이 angiocentric immunoproliferative lesion(AIL) 개념이 제시되면서 T림프구 종양군으로 분류되었고 이들 병변이 Epstein-Barr virus와 깊은 관련이 있음이 알려지고 있다.

타액선, 갑상선 등에서는 Sjögren 증후군, Hashi-

Table 5. Non-Hogkin's lymphoma in tonsil

	B	T	U	N.D.	Total
Follicular	1				1
D. small	1	1			2
D. mixed	1	5		2	8
D. large	15	3	2	1	21
Immunoblastic	3				3
Lymphoblastic		1			1
Table	21	10	2	3	36

D : Diffuse B : B-cell T : T-cell U : Unclassified
ND : Not-done

Table 6. Non-Hogkin's lymphoma in nasal cavity

	B	T	U	N.D.	Total
S.L.L.	1				1
D. mixed		8	2		10
D. large	3	3		1	6
Immunoblastic				1	1
Table	4	11	2	1	18

SLL : Small lymphocytic lymphoma D : Diffuse
B : B-cell T : T-cell U : Unclassified
ND : Not-done

moto 갑상선염등과 병발하여 B세포 림프종이 발생될 수 있는데 mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) 기원 림프종의 개념이 제시되면서부터 이 종양군의 발생기전등이 점차 밝혀지고 있다.

한편, 안와 및 안부속기에서 발생하는 B세포 림프종은 과거에 가성림프종(pseudolymphoma)으로 진단되었던 증례중 대다수가 면역기법이나 분자생물학적 기법에 의해 단클론성 증식임이 확인되어 이제는

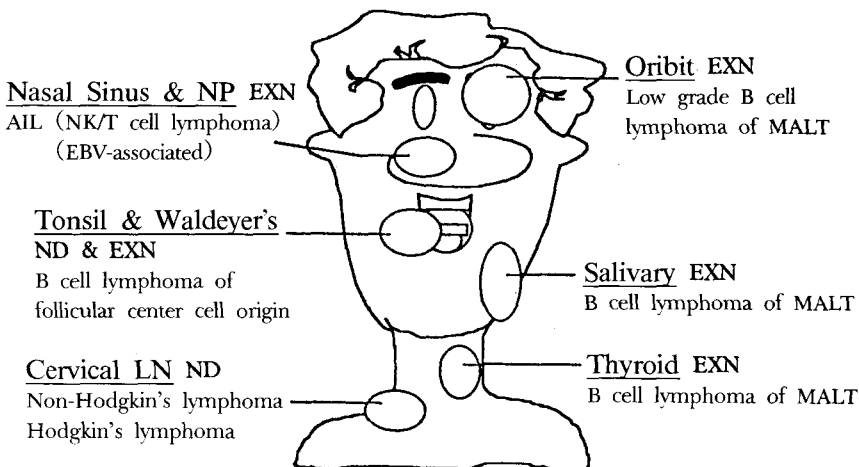


Fig. 3. Subtypes of malignant lymphoma of head and neck areas.

저악성도의 B세포 림프종으로 분류될 수 있으며 발암기전은 역시 MALT 기원 종양과 유사할 것으로 이해되고 있다.

3. 비강의 림프증식성 병변

비강의 lethal midline reticulosis 질환군은 임상 및 병리의들에 의해 혼돈을 일으키기 쉬운 몇개 질환의 총칭이었다고 볼 수 있다. 즉, Wegener's granulomatosis, polymorphic reticulosis, malign. lymphoma 등의 병변들이 유사한 임상상 및 조직소견을 나타냄으로서 혼선을 초래하였다.

Jaffe 등은 1985년에 폐, 피부, 상기도, 비강, 뇌, 소화기관, 신장등에서 발생하는 혈관중심성 혹은 혈관 파괴성 림프증식질환들로서 과거 polymorphic reticulosis, lymphomatoid granulomatosis, 그리고 angiocentric lymphoma 등이 동일 spectrum이며, 다만, 시기에 따라 표현양상이 다른 질환군으로 간주하여 angiocentric immunoproliferative lesion(AIL)이라는 개념을 제시하였고 이 질환군을 T 림프구의 종양성 질환으로 정의하였다.

Grade 1 : Polymorphous cytologic composition, without cytologic atypia : no large or bizarre lymphoid cells(lymphocytic vasculitis)

Grade 2 : Polymorphous : some cytologic atypia in small lymphoid cells : infrequent large atypical cells(lymphomatoid granulomatosis, polymorphic reticulosis)

Grade 3 : Monomorphous cytologically malignant cells(angiocentric lymphoma)

그들은 AIL을 이와같이 3군으로 구분하였고 grade 1과 2 증례에는 low grade lymphoma에 준하는 치료방침을 제시하였으나 임상 의들에게 널리 지지 받는 못한듯하다.

AIL의 종양세포는 성숙형 T 세포로 주장되었지만 간혹 증례에 따라 종양세포에서 NK 세포 표현형인 CD56 분자가 양성이고 T cell receptor의 gene rearrangement가 음성인 예도 자주 관찰되었다. 또한 Epstein Barr virus(EBV)가 흔히 관련되었다.

최근 홍콩의 Chan 등에 의해 nasal type의 NK/T lymphoma가 제시되었는데 이들의 연구결과에 의하면 비강 혹은 비인후강에서 발생하는 T 세포 림프종 44

예중 30예(68%)가 CD56에 양성이고 T 세포 표현형인 CD3는 6예(14%)에서만 양성이었다고 한다. CD56 양성인 종양은 간혹 세포질내에서 CD3를 표현하여 NK 계열 혹은 T 세포의 미성숙 계열을 모두 생각해 볼 수 있겠다.

이들 종양의 특징을 살펴보면 동양, 멕시코, 남미 등지에서 호발하는 경향이 있고 lethal midline granuloma 유형의 임상상을 보인다.

초기에는 국소적으로 나타나지만 피부, 소화기관, 고환등으로 전이될 수 있다. 말초혈액이나 골수침침은 드문편이고 종양세포외에 다양한 염증세포들이 혼재할 수 있다. 자주 혈관을 파괴하고 종양과 그 주변 정상조직에 응고성괴사가 일어날 수 있다. TCR gene rearrangement는 대개 음성이고 EBV 관련성은 약 85%로 매우 높다.

결국 Jaffe가 정의한 AIL과 Chan 등이 주장한 NK/T lymphoma는 상당부분 공통적인 특징을 가지고 있어 향후 이들 질환을 보다 잘 정립하고 치료의 기준등을 확정하기 위하여 각 증례별로 다음 항목들을 확인하는 작업이 뒤따라야 할 것 같다.

- 1) Lineage - T cell(CD56 -/+)
- putative NK cell
- 2) Morphology - polymorphic
- monomorphic
- 3) Angiocentricity - Present
- Absent
- 4) EBV status - present(quantitation)
- absent

4. MALT 기원의 B 세포 림프종

Isaacson 등이 1983년 제안한 low grade B cell lymphoma of MALT(mucosa-associated lymphoid tissue)는 종양구성형태가 소화기관의 Peyer's patches와 유사함에서 비롯된 개념이다. 하지만 최근에는 다양한 원인에 의한 polyclonal lymphoid hyperplasia(pseudolymphoma)가 배경으로 존재할 수 있는 여러 림프절의 장기들에서 발생하고 있어 접막이 관여하건 혹은 관여하지 않건간에 extranodal 기원 B-cell lymphoma의 특이한 발생양태로 해석되고 있다.

이 종양의 특징을 살펴보면 위장관을 비롯하여 타액선, 갑상선, 폐, 신장, 안와 및 부속기관등 림프절외 장기에서 발생하며 조직학적으로도 "centrocyte-like cell"(여포중심세포를 닮은 memory B cell로 생각됨)

과 “monocytoid B cell”이 주요 종양세포이고 반응성 여포와 형질세포의 혼재가 관찰된다. 또한 상피세포 군을 종양성 B 세포가 침범하여 “lymphoepithelial lesion”을 형성한다.

종양의 배경으로는 타액선의 Sjögren 증후군, 갑상선의 Hashimoto 염, 위장의 Helicobacter pylori 감염증 등이 잘 알려져 있다. MALT 림프종의 초기에는 현미경적 소견으로 종양의 존재를 인지하기 매우 힘들어 면역조직화학 염색, gene rearrangement, flow cytometry 등의 방법으로 단클론성을 확인하는 것이 중요하다.

림프절 기원의 저악성 소세포형 림프종(small lymphocytic lymphoma) 또는 여포성 림프종(follicular lymphoma) 등과의 감별진단은 Table 7과 같다. 타

액선의 림프종 환자중 Sjögren 증후군이 있었던 증례는 6~14%로 보고되고 있지만 대부분 여러 형태의 lymphocytic sialadenitis가 악성림프종 기원의 배경이 된다는 것에는 이의가 없다. Lymphocytic sialadenitis가 lymphoepithelial lesion을 동반한 MESA(myoepithelial sialadenitis)로 이행되었다가 단클론성증식이 진행되어 MALT 기원 림프종으로 전환되는 것으로 추정한다.

한편, 갑상선에서도 만성림프구성 갑상선염-저악성도 MALT 림프종-고악성도 림프종의 발생양태가 보고되고 있다. 갑상선염 환자는 일반인에 비해 악성림프종 발생 빈도는 67배나 높다고 알려져 있다.

5. 안와 및 부속기 기원 림프종

안와 및 안 부속기 발생 종양중 10~25%가 림프

Table 7. Differential diagnosis among the low grade lymphomas by immunophenotype(modified from Harris')

	Small lymphocytic (CLL/SLL)	Centrocytic (IDL/PDL)	Follicular small cell (NPD)	Malt lymphoma (IDL/PDL)
slg	IgM, D	IgM or G	IgM or G	IgM
CD 5	+	+	-	-
CD 23	+	-	+	-
CD 43	+	+	-	-
CD 10	-	Occasional	+	-

Malt : Mucosa associated lymphoid tissue sIg : Surface immunoglobulin CD : Clusters of differentiation
 CLL : Chronic lymphocytic leukemia SLL : Small lymphocytic lymphoma
 IDL : Intermediate differentiated lymphocytic lymphoma
 NPD : Nodular poorly differentiated lymphoma

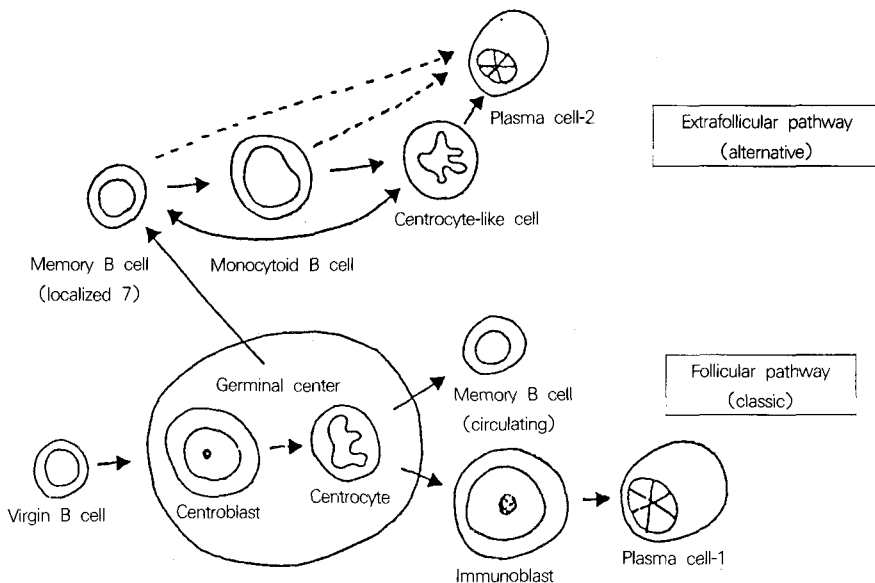


Fig. 4. Hypothetical view of extrafollicular and follicular plasmacytic differentiation.

증식성 병변이다. 이 부위의 종양은 비교적 초기에 발견될 수 있어 다른 부위의 림프종 병변에 비하여 양성질환(pseudolymphoma)과의 감별에 특히 어려운 점이 있다.

림프증식성 질환 중 40% 이상은 경계영역병변(borderline)으로 진단되었다가 이중 상당수는 후에 저악성 B 세포 림프종으로 진행됨이 보고되고 있다. 이 림프종들도 MALT 기원 림프종 spectrum 중 가장 저악성형으로 이해하는 것이 좋을 듯하다. 종양세포의 발생기원을 Fig. 4와 같이 추정해 볼 수 있다.

즉, 상기그림에서 B 림프구의 활성화단계를 두가지 pathway로 나눌수 있는데 림프절 기원종양세포는 주로 classic path상의 특정시기에 단클론증식을 일으키는 반면 림프절외 기원 종양은 alternative path의 어느시기에 종양성 증식이 발생하는 것으로 생각된다.

안와의 림프종은 국소적으로 서서히 증식하는 저악성 림프종이므로 과거에 pseudolymphoma 개념으로 치료하던 경우에서도 간혹 재발하는 이외에 특별한 문제를 야기하지 않았던 것도 이해될 수 있다.

결 론

지금까지 기술한 바와 같이 두경부에 원발성으로 발생하는 악성림프종은 부위에 따라 발암기전, 종양세포 유형, 조직학적 유형, 악성도 등에서 매우 상이한

다양한 질병군이 혼합됨을 알 수 있다.

따라서 림프절 기원 림프종을 대상으로 한 기존 분류법들—Rappaport, NCI working formulation 등—만의 적용으로 이들 질환군을 충분히 이해하고 치료에 적용하는데는 무리가 있을 수 있다.

향후 한국인에서 발생하는 두경부의 림프종의 특성을 보다 정확히 알기 위해서는 면역표지검색, gene rearrangement 기법 적용, 그리고 bcl-1, bcl-2, c-myc 등 암유전자 검색등이 시행되고 분자 수준에서의 발암 과정을 확인하는 작업도 일반적인 진단에 병행되어야 하리라고 본다.

Reference

- 1) 김철우·김인선·고영혜 등 : *Clinicopathologic and immunophenotypic study of non-Hodgkin's lymphoma in Korea. J Kor Med Sci*; 7 : 193-198, 1992
- 2) Jaffe ES : *Surgical pathology of the lymph nodes and related organs. 2nd edition. MPP series 16. WB Saunders, Philadelphia, 1994*
- 3) Chan JKC : *Peripheral T cell lymphoma in Eastern and Western. Workshop in International Association of Pathology Meeting in Hong Kong, 1994*
- 4) 김철우·명나혜·지제근 : 안와 및 결막의 림프증식성 병변. *대한병리학회지* 27 : 152-163, 1993