

고등급 림프종으로 형질전환된 원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종 - 1예 보고 -

김주현 · 강동욱 · 박미자 · 김진만¹

을지대학교 의과대학 병리학교실
충남대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2003년 1월 25일
게재승인 : 2003년 7월 7일

책임저자 : 김진만
우 301-131 대전광역시 중구 문화1동 6
충남대학교 의과대학 병리학교실
전화: 042-580-8237
Fax: 042-581-5233
E-mail: jinmank@cnu.ac.kr

High-grade Transformation of Primary Nodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma - A Case Report -

Joo Heon Kim, Dong Wook Kang, Mee Ja Park and Jin Man Kim¹

Department of Pathology, Eulji University School of Medicine; ¹Department of Pathology,
Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma (MZBCL) is recognized as a rare and distinct entity. The rate of histologic transformation into diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) seems lower than the rate of transformation in follicular lymphoma. We herein report a rare case of nodal MZBCL showing transformation into DLBCL. The patient was a 73-year-old female with cervical lymphadenopathy. On the initial biopsy, the lymph node architecture was diffusely effaced with an extensive interfollicular and parafollicular infiltrate of monocytoid B-cells. There were scattered large blastic B-cells without formations of compact sheets. The diagnosis of nodal MZBCL was made. The patient did not receive chemotherapy and was treated with a conservatively supportive regimen. Forty two months later, the patient developed a new cervical lymphadenopathy and a biopsy was performed. Histologically, the lymph node revealed diffuse sheets of transformed large B-cells showing prominent nucleoli. The diagnosis of DLBCL transformed from nodal MZBCL was made. The patient was treated with 3 cycles of combined CHOP chemotherapy and she showed clinical improvement. These observations suggest that an untreated primary nodal MZBCL may undergo high-grade transformation.

Key Words : Lymphoma, B-Cell-Transformation-Lymphoma, Large-Cell, Diffuse

원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종(Primary Nodal Marginal Zone B-cell Lymphoma)은 Sheibani 등¹에 의하여 단구양 B-세포 림프종(monocytoid B-cell lymphoma)으로 처음 보고되었으며, 최근의 세계보건기구(World Health Organization: WHO) 분류에서 다른 장기에 종양이 없이 림프절 내에서 원발성으로 발생한 림프종으로 정의하고 있다.² 이 종양의 조직학적 특징은 림프절 내에서 단구양 B-세포를 닮은 종양성 림프구들이 림프동 주위, 혈관 주위 그리고 림프여포 주위로 침윤하는 것이다.

최근 발표된 문헌들에 의하면 원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종은 전체 비호즈킨 림프종들 중에서 약 1.8%로 낮은 발생 빈도를 차지하며, 이들 중 약 20%에서 형태학적으로 고등급의 림프종으로 형질전환되었다고 보고하였다.^{2,3} 국내의 경우에는 아직 보고된 것이 없었다. 다만 한 등⁴이 11예의 원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종의 조직학적, 면역학적 및 임상적 특징을

분석하여 보고하였다.

저자들은 73세의 여자 환자에서 처음에 원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종으로 진단된 후 별다른 치료를 하지 않고 42개월이 경과된 다음 고등급의 미만형 대형세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)으로 형질전환된 예를 경험하고 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

73세 여자가 경부 림프절이 커져서 병원에 왔으며, 그 림프절의 크기는 장경 1 cm이었다. 병원에 왔을 당시 생검한 림프절의 조직학적 검색에서 종양세포들은 림프동 주위, 혈관 주위, 그리고 림프절 전반에 걸쳐 미만성으로 침윤하고 있었으며 부분적

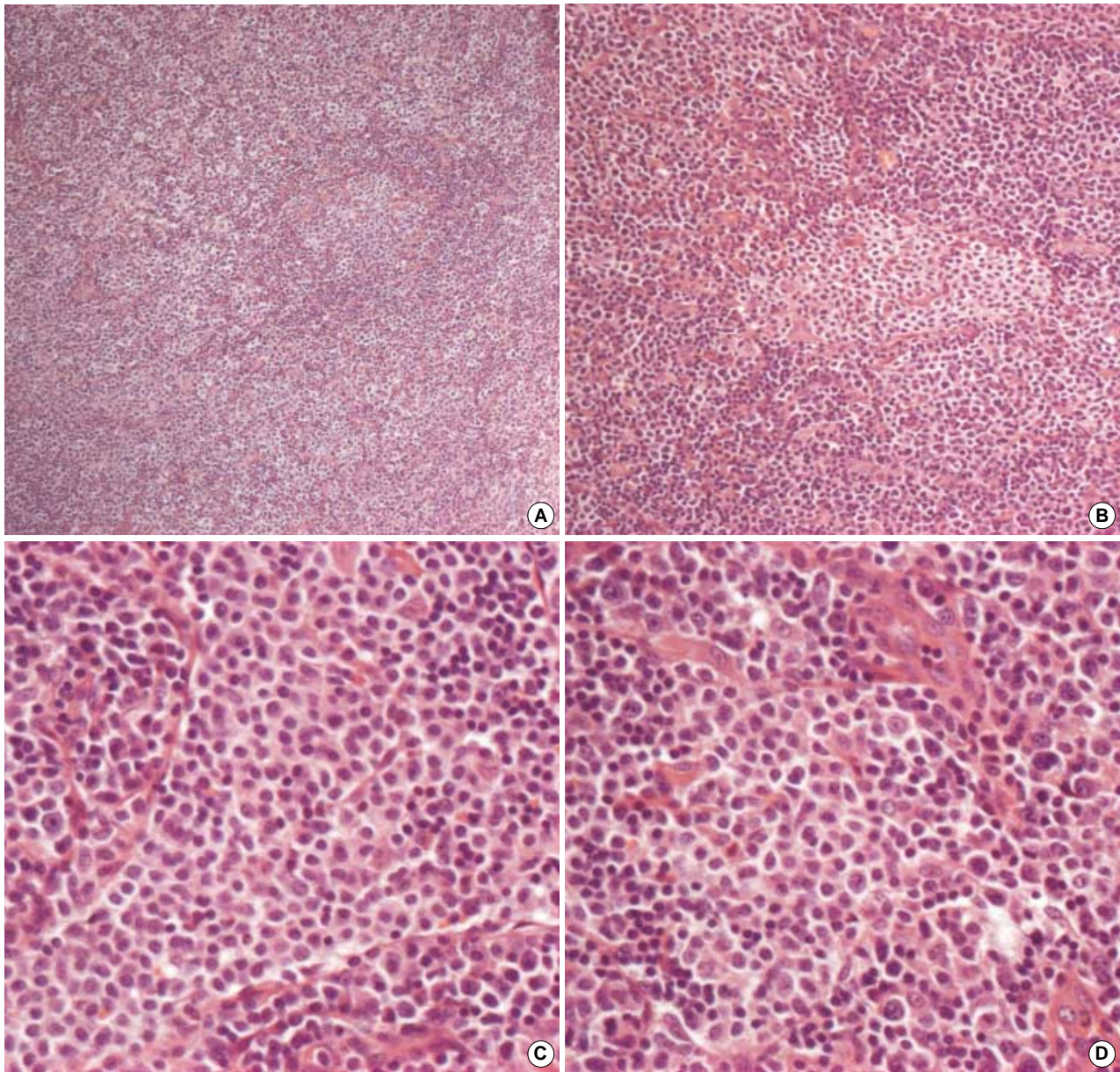


Fig. 1. (A) Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma in the cervical lymph node shows a parafollicular infiltration of monocytoid tumor cells. There is a well-defined mantle area between the tumor cells and the residual germinal center. (B, C) The monocytoid cells extend into interfollicular area with sinusoidal involvement. (D) There are scattered blastoid cells without sheet formation.

으로 위축된 림프여포 구조가 관찰되었다(Fig. 1A). 종양세포들은 작거나 중간 크기의 단구양 세포로 구성되어 있었으며 비교적 투명하고 풍부한 세포질을 가지고 있었고, 여포 사이 그리고 림프동 주위로 침윤하였다(Fig. 1B, C). 면역조직화학 염색은 CD20 (Dako, Glostrup, Denmark)에 양성하였고, CD3 (Dako, Glostrup, Denmark)에 음성이었다. 그 외에 Bcl-2, Bcl-6, Ki-67에 대한 염색은 시행되지 않았다. 이러한 조직학적 소견들은 원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종에 해당하였다. 중심모세포(centroblast)와 유사한 대세포들이 간혹 관찰되었지만 판 또는 집단을 형성하지는 않았으며 종양세포의 10% 미만

이었다(Fig. 1D). 환자는 림프절 종대 이외에 별다른 소견을 보이지 않았으며, 일시적인 임상증상 치료 이외에 항암치료는 받지 않았다. 42개월 후 환자는 갑작스럽게 발생한 2-3 cm 크기의 경부 림프절 종대 때문에 다시 병원에 왔으며 진단 목적으로 림프절 생검을 받았다. 저배율에서 '밤하늘의 별' 양상(starry-sky pattern)을 보이는 종양세포들의 미만성 침윤을 보였으며, 이들은 3-4개의 크고 뚜렷한 핵소체를 갖는 큰 핵들로 구성되어 있었다(Fig. 2A, B). 많은 세포분열상이 관찰되었으며 국소적으로 투명한 세포질을 갖는 단구양 세포들도 관찰되었다. 종양세포들은 림프절 피막 주위로의 침윤과 부분적인 섬유화 소견을 보였

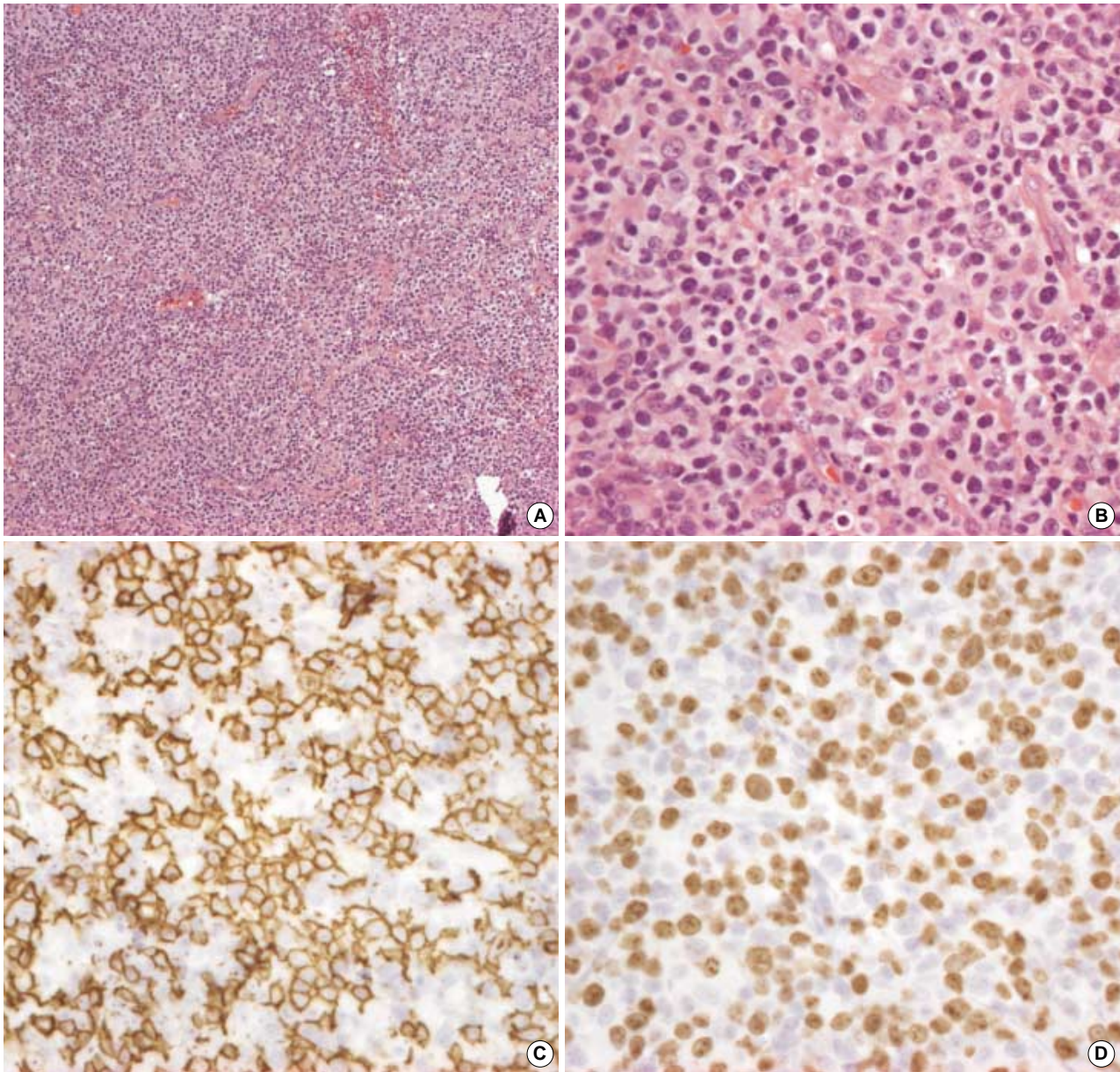


Fig. 2. (A, B) The photomicrograph shows a diffuse large cell lymphoma in which the blasts have dispersed chromatin and prominent nucleoli. (C, D) Immunohistochemical staining findings of diffuse large cell lymphoma reveal neoplastic B-cells with high proliferation rate (C: CD20, D: Ki-67).

다. 면역학적 검색에서 종양세포들은 CD19 (Dako, Glstrup, Denmark), CD20 (Dako, Glstrup, Denmark)(Fig. 2C), bcl-2 (Dako, Glstrup, Denmark)에 양성이었으며, CD3 (Dako, Glstrup, Denmark), CD5 (Dako, Glstrup, Denmark), CD30 (Dako, Glstrup, Denmark), cyclin D1 (Dako, Glstrup, Denmark), bcl-6 (Santa Cruz Biotechnology Inc. CA, U.S.A.)에는 음성이었다. p53 (Dako, Glstrup, Denmark)에 대한 염색은 5% 미만의 세포에서만 양성이었고 대부분의 종양세포에서는 음성이었다. Ki-67 (Dako, Glstrup, Denmark)에 대한 면역조직화학 염색에서 미만성으로 분포된 대형세포들은 80%

이상에서 강양성 소견을 보였다(Fig. 2D). 종양세포의 골수 침범은 관찰되지 않았으며 임상적 병기는 Ia이었다. 환자는 3번의 화학적 항암치료(CHOP)를 받은 후 별다른 합병증 없이 5개월째 추적 관찰 중이다.

고 찰

원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종의 기원세포로 추정되는 단구형 B-세포는 일반적으로 림프절의 림프동을 따라 분포하며

비교적 풍부한 세포질과 크고 작은 다양한 크기의 핵을 가지는 림프구로서, 면역학적으로 세포표면 IgM 양성(드물게는 IgA 또는 IgG 양성), IgD 음성, CD20 양성, bcl-2 음성 소견을 보인다.⁵ 이러한 단구양 B-세포들로 구성된 반응성 림프증식성 질환이나 림프여포의 확장된 변연부 띠를 형성할 수 있는 악성 림프종들의 경우, 원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종과의 감별 진단에 유의하여야 한다.

변연부 B-세포 림프종은 세계보건기구(WHO)에서 원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종(nodal marginal zone B-cell lymphoma), 림프절외 변연부 점막 관련 림프조직형 림프종(extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type), 그리고 비장형 변연부 B-세포 림프종(splenic marginal zone B-cell lymphoma)으로 분류하며, 이들은 발생 위치와 관계없이 유사한 형태학적 및 면역학적 소견을 공유한다.² 그러나 원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종은 발견 당시 진행된 임상병기와 낮은 5년-생존율을 보이는 등 저분화 점막 관련 림프조직형(low-grade MALT type) 림프종과 비교하여 임상적으로 더욱 나쁜 생물학적 악성도를 보여 하나의 독립된 질환으로 구분하고 있다.²

Campo 등⁶은 원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종을 조직학적 및 면역학적 차이점을 기준으로 비장형(splenic type)과 점막 관련 림프 조직형(MALT type)으로 세분하였다. 본 예의 경우는 림프동 주위, 혈관 주위, 그리고 여포 주위를 따라 침윤하는 비교적 특징적인 소견을 보이는 점막 관련 림프 조직형에 해당하였다. 한 등⁴은 Campo 등이 제시한 비장형과 점막 관련 림프 조직형의 진단 기준을 이들의 분류에 적용할 때 정확하게 일치되지 않는 한계점이 있을 수 있다는 점을 지적하였다. 그리고 비장형과 점막 관련 림프 조직형에 대한 조직학적, 면역학적 차이점과 종양의 생물학적 악성도에 대한 연관성에 대한 추가적인 연구가 이루어져야 할 것으로 제안하였다.

원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종에서도 여포성 림프종(follicular lymphoma), 만성 림프구 백혈병(chronic lymphocytic leukemia) 및 림프절외 변연부 점막 관련 림프조직형 림프종 등과 같이 저등급에서 고등급의 악성 림프종으로 형질전환이 일어날 수 있다.^{7,8} 형질전환은 하나 이상의 잘 발달된 대세포 판 또는 집단이 관찰되거나 대세포가 종양세포의 20% 이상을 구성하고 있을 경우로 정의되고 있다. 그러나 형질전환 시 진행되는 세포학적 또는 유전학적 연구 결과를 찾아보기 어려우며, 좀더 명확한 진단적 조직 소견이나 임상적 의의에 대한 경험이 필요하다.^{7,8} Lai 등⁹은 정상 또는 반응성 단구양 B-세포는 bcl-2 단백질에 대하여 음성소견을 보이나 원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종의 62%에서 양성반응을 보인다고 하였다. 미만형 대형세포 림프종으로 형질전환된 본 예의 경우 bcl-2에 미만성 양성 반응을 보였으며, bcl-6의 경우 음성이었으나 원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종에서 고등급의 미만형 대형세포 림프종으로의 형질전환 시 bcl-6의 발현 양상에 대한 문헌 자료는 찾을 수가 없었다.

본 증례에서는 최초의 조직검사에서 종양세포가 대부분 작거

나 중간 크기의 단구양 B-세포로 구성되어 있었다. 간혹 대세포들이 산재하여 관찰되었지만 판 또는 집단을 형성하지는 않았으며 종양세포의 10% 미만이었으므로 저등급 림프종에 해당된다. 42개월 후의 생검에서는 뚜렷한 핵소체를 갖는 종양세포들의 미만성 침윤을 보였고, 많은 세포분열상이 관찰되었으며 국소적으로 단구양 세포들도 관찰되었으므로 저등급의 림프종에서 고등급의 림프종으로 형질전환된 것임을 알 수 있다. 또한 Ki-67에 대한 면역조직화학 염색에서 고등급의 악성 림프종으로 형질전환된 조직에서 미만형으로 80% 이상의 강양성의 소견을 보였다. 본 예와 더불어 한 등⁴이 보고한 바와 같이 대부분의 비장형이 긴 임상 병력, 낮은 병기, 그리고 낮은 Ki-67 양성도를 보인 반면에, 점막 관련 림프 조직형 중 합병증으로 사망한 증례에서 Ki-67 양성도가 높았다는 점으로 미루어 보아 Ki-67에 의한 종양증식도 검사는 림프종의 진단과 환자의 예후를 판정하는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

저자들은 원발성 림프절 변연부 B-세포 림프종에서 고등급의 미만형 대형세포 림프종으로 형질전환된 1예를 경험하고 조직학적 및 면역학적 소견을 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참고문헌

1. Sheibani K, Sohn CC, Burke JS, Winberg CD, Wu AM, Rappaport H. Monocytoid B-cell lymphoma. A novel B-cell neoplasm. *Am J Pathol* 1986; 124: 310-8.
2. Isaacson PG, Harris NL, Nathwani BN, *et al.* Nodal marginal zone B-cell lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *Pathology & Genetics. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumours*; Lyon: IARC Press, 2001; 161.
3. The Non-Hodgkin's lymphoma classification project: A Clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-18.
4. Han JJ, Ko YH, Cho EY, Kim MK, Kim NH, Ree HJ. Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: Clinicopathologic analysis of splenic and mucosa-associated lymphoid tissue type. *Korean J Pathol* 2001; 35: 470-6.
5. Hernandez AM, Nathwani BN, Nguyen D, *et al.* Nodal benign and malignant monocytoid B-cells with and without follicular lymphomas: A comparative study of follicular colonization, light chain restriction, bcl-2, and t(14:18) in 39 cases. *Hum Pathol* 1995; 26: 625-32.
6. Campo E, Miquel R, Krenacs L, Sorbara L, Raffeld M, Jaffe ES. Primary nodal marginal zone lymphomas of splenic and MALT type. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 59-68.
7. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, *et al.* Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated

- lymphoid tissue types. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2486-92.
8. Nathwani BN, Drachenberg MR, Hernandez AM, Levine AM, Sheibani K. Nodal monocytoid B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 1999; 36: 128-38.
9. Lai R, Arber DA, Chang KL, Wilson CS, Weiss LM. Frequency of bcl-2 expression in non-Hodgkin's lymphoma: A study of 778 cases with comparison of marginal zone lymphoma and monocytoid B-cell hyperplasia. *Mod Pathol* 1998; 11: 864-9.