

# Lukes 및 Collins 분류법에 의한 한국인 악성림파종의 재분류

연세대학교 의과대학 병리학교실

정우희·박찬일·이유복

= Abstract =

## Reclassification of Malignant Lymphomas in Korean Patients According to Lukes and Collins Classification

Woo Hee Jung, M.D., Chan Il Park, M.D. and Yoo Bock Lee, M.D.

*Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine*

Since Thomas Hodgkin described tumors of the lymph nodes in 1832, morphologic classification of malignant lymphoma has been studied by various approaches, and among them, the classification of Rappaport has been most widely accepted. But his approach entirely depended on morphology which failed to properly reflect the functional aspect of the component cells. With the recent development in the immunologic knowledge of the lymphoreticular system and more accurate definition of various cells by histochemical methods, Lukes and Collins initiated a new approach to the classification of the malignant lymphomas taking the functional and histochemical aspects into consideration in 1974.

For its proven usefulness in the clinical prognostication of the malignant lymphomas, this new concept has been widely disseminated. However, in Korea the old classification of Rappaport is still being used for largely technical reasons. In view of the recent trends of development in this important field, the author has made attempts at reclassification of the malignant lymphomas in Korea.

The material consists of 142 cases of malignant lymphomas examined at the Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine from January, 1975 through August, 1980.

All cases were subjected to histopathological analysis and review of the clinical records. The paraffin blocks were sectioned serially at 5 micron thickness and sections were stained with hematoxylin and eosin and methyl green pyronin(MGP), and were examined by light microscopy up to the magnification of 1000 times.

1) Among 142 cases of malignant lymphomas, 111 cases(78%) were follicular center cell type, and of the latter, 40 cases(28.2%) were "large noncleaved" type and 33 cases(23.2%) were "large cleaved" type.

2) Of the seventy-seven cases formerly diagnosed as "histiocytic" type according to Rappaport classification, 23 cases turned out to be "large cleaved" type and 22 cases, "large non-

접 수 : 1981년 12월 5일

본 연구의 연구비는 1980학년도 임상연구비 및 유한연구비로 이루어졌음.

cleaved" type. Thus 58.4% of the 77 cases proved to be of "large cell" line by the new approach.

3) There were no cases belonging to Sézary syndrome related to mycosis fungoides and small lymphocytic lymphomas in this study.

4) Of 130 cases of the malignant lymphomas in which the pattern of cell arrangement was clearly discernible, 97 cases(74.6%) demonstrated diffuse pattern of lymphomatous proliferation, and it was noted that all of the cases of plasmacytoid lymphocytic lymphomas and "small noncleaved" type, and also most of the cases of convoluted lymphocytic lymphoma, "large noncleaved" type and immunoblastic sarcoma showed this diffuse pattern.

5) Convoluted lymphocytic lymphoma predominantly occurred in adolescent and young adult male characteristically showing mediastinal mass, and the prognosis was poor because of generalized manifestation at the time of clinical diagnosis and the tendency of conversion to acute lymphoblastic leukemia.

6) While three quarters of the cases of "small cleaved", "large cleaved" and "large noncleaved" types showed partial or complete remission, most of the cases belonging to convoluted lymphocytic lymphoma and immunoblastic sarcoma resulted in poor prognosis clinically.

## 서 론

1832년 Thomas Hodgkin이 처음으로 임파선에 발생하는 종양을 기술한 이래 악성임파종에 대한 많은 병태생리학적 연구가 경주되어 왔으며, 근래에 와서는 면역학의 발전에 따라 임파조직에 대한 기능적 분류가 가능하게 되면서 임파종의 분류도 면역기능을 토대로 시도되고 있으며 그에 따른 새로운 치료법이 개발되기 시작하여 이 질환의 완치율이 높아지고 있는 것은 매우 고무적인 일이다<sup>1)</sup>.

임파조직의 증식성 질환은 동물에서는 바이러스에 의하여 초래되며, 단일질환이 아니라 여러가지 형태로 나타날 수 있는 한 증후군이라는 것이 증명되고 있으나<sup>2,3)</sup>, 사람에서는 아직도 확실한 발생기전이 밝혀진 바 없으므로 원인적 분류나 근본적 치료를 하지 못하고 있는 실정이다.

종전의 임파종의 분류는 구성세포의 형태와 배열상의 특징을 토대로 하여 왔으며 그 중 대표적인 것이 Gall 및 Mallory<sup>4)</sup>, Gall 및 Rappaport<sup>5)</sup>, Rappaport<sup>6)</sup>, Lukes 등<sup>7)</sup>, Berard<sup>8)</sup> 등의 분류였으며, 그 중에서도 Rappaport<sup>6)</sup> 분류법이 가장 널리 사용되어 왔다. 그러나 이 분류법은 전적으로 형태에 의존하여 왔으며 구성세포의 기능을 반영하지 못하던 중 근래에 와서 인체내 면역기전의 본체인 임파망상계(lymphoreticular system)세포의 면역학적 기능이 많이 밝혀지게 되고 조직화학적 방법을 이용하여 각종 임파망상계 세포의

규정이 보다 가능하게 되자 1974년 Lukes 및 Collins 등은 이러한 기능면과 조직화학적 특징을 참작하여 임파종의 새로운 분류법을 제시하였다. 이 분류는 임상적으로 보다 좋은 치료지침이 되고 예후추정에도 유효하여 그 보급이 급속히 이루어지고 있으나 한국에서는 이 새로운 분류법을 적용하는데 기술적인 어려움이 있어 아직도 Rappaport 분류법이 사용되고 있는 실정이다. 이를 고려하여 저자는 Lukes 및 Collins의 분류법에 의한 각 형태의 악성임파종의 광학현미경적 특징을 토대로 하여 한국인 악성임파종을 재검토하고자 다음과 같은 연구를 시행하였다.

## 연구재료 및 방법

### A) 연구재료

1975년 1월 1일부터 1980년 8월 31일에 이르는 만 5년 8개월간 연세대학교 의과대학 병리학교실에 의뢰되었던 생검 및 수술 적출조직중 악성임파종으로 진단되었던 총 142예를 대상으로 하였다.

### B) 연구방법

1) 악성 임파종의 병리조직학적 검색 및 Lukes 및 Collins 분류법에 의한 분류 : 병리조직학적 검색을 위하여 보관되어 있는 paraffin block 을 일률적으로 5 $\mu$  두께로 연속세절하여 일반적인 조직소견을 보기 위한 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였으며 특수염색으로는 세포질내의 RNA 함량 정도를 보기 위한 methyl

green pyronin 염색을 시행하여 광학현미경으로 검경하였다.

2) 악성 림파종의 임상적 소견조사 : 임상기록의 검토가 가능하였던 예에서는 악성림파종의 발생부위 및 진행정도, 혈액학적 소견, 연령 및 성별분포, 치료반응 및 예후에 관해서 앞서 분류한 Lukes 및 Collins의 세포학적 유형에 따라 어떤 차이를 보이는가를 분석하였다.

### 연구 결과

#### A) Lukes 및 Collins 분류법에 의한 악성림파종의 분포 및 Rappaport 분류법에 의한 결과와의 비교

총 142예의 악성림파종은 Rappaport 분류법에 의하면 "lymphocytic well differentiated"형이 22예(15.5%), "lymphocytic poorly differentiated"형이 21예(14.8%), "lymphocytic and histiocytic"형이 18예(12.7%), "histiocytic"형이 77예(54.2%)로서 "histiocytic"형이 주종을 이루었다. 이를 Lukes 및 Collins의 방법에 따라 분류하였던 바 여포중심부세포(FCC; follicular center cell)형이 111예(78%)였으며 이 가운데 "large noncleaved"형이 40예(28.2%)로 가장 많았고, "large cleaved"형이 33예(23.2%), "small cleaved"형이 31예(21.8%), "small noncleaved"형이 7예(4.9%)의 순이었다. 여포중심부세포형 이외의 유형에서는 면역백아구성 육종(immunoblastic sarcoma)이 12예(8.5%), 회선상 림파구(convoluted lympho-

cyte)형이 8예(5.6%), 형질세포양 림파구(plasmacytoid lymphocyte)형이 2예(1.4%), 조직구(histiocyte)형이 1예(0.8%)였으며, 소림파구(small lymphocyte)형과 Sézary 증후군과 연관된 mycosis fungoides는 한 예도 없었다.

중전 Rappaport 분류법에서 주종을 이루었던 "histiocytic"형은 Lukes 및 Collins 분류법에 의하면 비교적 여러가지의 유형으로 분류되었으나 77예중 23예가 "large cleaved"형이었고, 22%가 "large noncleaved"형으로서 58.4%가 여포중심부세포형중 "large cell"계열로 분류되었다(Table 1).

#### B) Lukes 및 Collins 분류법으로 본 악성림파종의 한국과 미국과의 비교

Lukes 및 Collins의 방법으로 악성림파종을 분류하여 그 분포양상을 미국의 보고와 비교해 보면 우선 mycosis fungoides와 연관된 Sézary 증후군과 만성 림파구성 백혈병의 조직형태인 소림파구형 림파종이 본 연구에서는 한 예도 없었던 것에 비해 미국의 문헌 보고에서는 각각 2.1%, 11.6%로 소림파구형이 비교적 높은 분포를 보였으며, 본 연구와 미국의 보고에서 모두 여포중심부세포형이 각각 78%, 45%로 가장 높은 분포를 보였지만 그중에서도 본 연구에서는 "large noncleaved"형 및 "large cleaved"형등의 "large cell"형이 여포중심부세포형 전체의 65.8%로서, 여포중심부세포형중 "large cell"형이 비교적 적고(24.4%), "small cell"형이 많은 미국의 보고들과 현저한 차이를 보여 주었다(Table 2).

Table 1. Distribution of malignant lymphomas by cytologic types of lukes and collins

L & C Rappaport	Convol Lympho- cytic	SMF	Small Lympho- cytic	Plasma Lympho- cytic	Follicular Center Cell				Immuno Sarcoma	Histio- cytic	Uncla- ssifi- able	Total
					S.C.	L.C.	SNC	LNC				
Lymphocytic Well Diff	2	—	—	—	6	1	4	6	1	—	2	22
Poorly Diff	2	—	—	—	7	2	1	8	1	—	—	21
Mixed	1	—	—	1	3	7	—	4	1	—	1	18
Histiocytic	3	—	—	1	14	23	1	22	7	1	5	77
Unclassifiable	—	—	—	—	1	1	—	—	2	—	—	4
Total	8	0	0	2	31	33	7	40	12	1	8	142
%	5.6	0	0	1.4	21.8	23.2	4.9	28.2	8.5	0.8	5.6	100

Convol: Convoluted  
SMF: Sézary-Mycosis Fungoides  
Plasma: Plasmacytoid

S.C.: "small cleaved"  
L.C.: "large cleaved"  
SNC: "small noncleaved"

LNC: "large noncleaved"  
Immuno: Immunoblastic  
Diff: Differentiated

**Table 2.** Comparison of the distribution of malignant lymphomas between Korea and U.S.A.

Type	Author (Korea) (%)	Lukes & Parker (U.S.A.) (%)
Convolutd Lymphocytic	5.6	9.7
Sézary-Mycosis Fungoides	0	2.1
Small Lymphocytic	0	11.6
Plasmacytoid Lymphocytic	1.4	6.8
Follicular Center Cell	78	45
Small cleaved	22	28
Large cleaved	23	5
Small noncleaved	5	7
Large noncleaved	28	6
Immunoblastic Sarcoma	9	5
Histiocytic	0.8	0.2

**C) 악성림프종의 연령 및 성별분포**

Lukes 및 Collins의 세포유형에 따른 각종 림프종의 연령 및 성별분포를 보면 회선상 림프구형은 8예중 6예가 10대, 2예가 20대로서 소아 연령과 청년층에서 호발하는 경향을 보였으며 8예 모두 남자였다. 그 외의 세포 유형에서는 2세에서 75세까지 대단히 광범위한 연령분포를 보였으나 30~50세에 비교적 호발하는 경향이였으며 악성림프종 전체의 남녀비는 2:1로서 남자에서 보다 높은 발생빈도를 보였다.

**D) Lukes 및 Collins 분류에 의한 악성림프종의 유형별 발생부위 및 진행양상**

악성림프종의 발생부위와 진행양상은 치료방법의 선정 및 병의 예후추정에 매우 중요하므로, 병의 진행 정도에 따라 다음과 같이 나누었다. 즉 (1) 한 해부학적 영역만을 침범한 국소병변(localized disease; nodal or extranodal), (2) 다발성으로 림프관절만을 침범한 경우(multiple nodal involvement), (3) 원발 병소 외에 실질장기를 침범했거나, 발열, 야한, 체중감소등의 전신증상을 동반한 경우(systemic disease)로 분류하고, 특히 예후와 치료방법 면에서 특징을 갖는 위장관 림프종과, 회선상 림프구형의 특징적인 임상소견인 종격동 종괴를 갖는 경우로 나누어 악성림프종 각 유형의 관계를 조사하였던 바 진단 당시 국소병변으로 나타났던 50예중에는 "large cleaved"형이 16예 "large noncleaved"형이 14예, "small cleaved"형이 12예였으며, "large cleaved"형과 "small cleaved"형은 각각 48%, 39%가 국소병변으로 나타나는 특징을 보였고, 다발성 림프관절 침범의 경우는 20예중 10예가 "large noncleaved"형이었다. 진단 당시 전신병변으로 나타났던 경우는 51예였으며 회선상 림프구형 8예 전부와 면역배아구성 육종 15예중 7예(58%), "small cleaved"형 35예중 13예(42%), 그리고 "large noncleaved"형 46예중 12예(30%)가 이에 속하여 비교적 일찍이 전신병변으로 나타나는 경향을 보였다.

위장관 림프종은 모두 27예였으며 이중 9예는 "large cleaved"형, 6예는 "large noneleaved"형, 3예는 면역배아구성 육종으로서 크기가 큰 세포형의 악성림프종

**Table 3.** Anatomical distribution of the involved areas by malignant lymphomas

Type Anat. Distri	Convul. Lym.	Plasma. Lym.	Follicular Center Cell				Immu. Sar.	Hist.	Unclas.	Total
			S.C.	L.C.	SNC	LNC				
Localized	—	—	12(39)	16(48)	3	14(35)	1	—	4	50(35)
Multiple nodes	—	1	1	5	—	10	1	1	1	20(14)
Systemic	8(100)	—	13(42)	5	2	12(30)	7(58)	—	3	51(36)
GI tract	—	1	5	9(27)	3	6	3(25)	—	—	27(19)
Mediastinal mass	6(75)	—	4	2	1	4	3(25)	—	—	20(14)

Anat.: Anatomical  
Distri: Distribution  
Convul.: Convolutd  
Lym.: Lymphocytic  
Unclas.: Unclassifiable

Plasma.: Plasmacytoid  
S.C.: "small cleaved"  
L.C.: "large cleaved"  
SNC: "small noncleaved"  
( ): %

LNC: "large noncleaved"  
Immu.: Immunoblastic  
Sar.: Sarcoma  
Hist.: Histiocytic

Table 4. Hematologic findings of malignant lymphomas

Type Finding	Convol. Lym.	Plasma. Lym.	Follicular Center Cell				Immu. Sar.	Hist.	Unclas.	Total
			S.C.	L.C.	SNC	LNC				
Anemia (Hb<10gm%)	3 (38)	2 (100)	5	5	1	6	6 (50)	1 (100)	—	29 (20.4)
Leukocytosis (>10000/mm <sup>3</sup> )	2	—	5	1	1	5	3	—	—	17 (12.0)
Leukopenia (<5000/mm <sup>3</sup> )	1	—	2	1	—	3	—	—	—	7 (4.9)
Thrombocytopenia (<50000/mm <sup>3</sup> )	3 (38)	—	2	2	1	5	1	—	—	14 (9.9)
A/G reverse	1	1	1	—	—	5	6 (50)	—	1	15 (10.6)
Leukemic conversion	3 (38)	1 (100)	5 (16)	2	1	5 (13)	1	—	—	18 (12.8)

Convol.: Convoluted  
Lym.: Lymphocytic  
Plasma.: Plasmacytoid  
S.C.: "small cleaved"  
L.C.: "large cleaved"  
SNC: "small noncleaved"  
LNC: "large noncleaved"  
Immu.: Immunoblastic  
Sar.: Sarcoma  
Hist.: Histiocytic  
Unclas.: Unclassifiable

Table 5. Pattern of lymphomatous proliferation

Type Pattern	Convol. Lym.	Plasma. Lym.	Follicular Center Cell				Immu. Sar.	Hist.	Unclas.	Total (%)
			S.C.	L.C.	SNC	LNC				
Nodular	—	—	2	6	—	1	—	—	—	9 (6.9)
Partly Nodular	1	—	11	6	—	4	1	—	1	24 (18.5)
Diffuse	7	2	18	21	7	33	8	1	1	97 (74.6)
Total	8	2	31	33	7	38	9	1	2	130 (100)

Convol.: Convoluted  
Lym.: Lymphocytic  
Plasma.: Plasmacytoid  
S.C.: "small cleaved"  
L.C.: "large cleaved"  
SNC: "small noncleaved"  
LNC: "Large noncleaved"  
Immu.: Immunoblastic  
Sar.: Sarcoma  
Hist.: Histiocytic  
Unclas.: Unclassifiable  
( ): %

이 많았다.

종격동 종괴 (mediastinal mass)는 회선상 림파구형의 경우 6예 (75%)에서 관찰되어 다른 유형의 림파종과 비교해 볼 때 뚜렷한 특징으로 나타났다 (Table 3).

**E) Lukes 및 Collins 분류에 의한 악성림파종의 유형별 혈액학적 소견**

혈액학적 소견중 빈혈, 백혈구 과다증, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증등과 림파종 유형과의 뚜렷한 연관성은 찾을 수 없었으나 면역배아구성 육종은 12예중 6

예 (50%)에서 albumin 대 globulin 치의 역전을 보였으며 회선상 림파구형의 8예중 3예 (38%)와 "small cleaved"형 림파종 31예중 5예 (16%) 및 "large non-cleaved"형 림파종 40예중 5예 (13%)에서 백혈병으로의 이형을 볼 수 있었다 (Table 4).

**F) Lukes 및 Collins 분류에 의한 악성림파종의 유형별 증식양상**

Rappaport 분류법으로는 각 세포유형을 다시 미만형과 결절형으로 나누었는데 이것은 Lukes 및 Collins

Table 6. Therapeutic response of malignant lymphomas(54 Cases)

Type Response	Convul. Lym.	Plasma. Lym.	Follicular Center Cell				Immu. Sar.	Hist.	Unclas.	Total
			S.C.	L.C.	SNC	LNC				
Poor Prognosis	6 (86)	1	6	5	1	5	3 (75)	1	—	28 (52)
Partial Remission	1	—	5	3	—	5	1	—	1	16 (30)
Remission	—	—	4	3	—	3	—	—	—	10 (18)
Total	7	1	15	11	1	13	4	1	1	54 (100)

Convul.: Convoluted  
Lym.: Lymphocytic  
Plasma.: Plasmacytoid  
S.C.: "small cleaved"  
L.C.: "large cleaved"  
SNC: "small noncleaved"  
LNC: "large noncleaved"  
Immu.: Immunoblastic  
Sar.: Sarcoma  
Hist.: Histiocytic  
Unclas.: Unclassifiable  
( ): %

Table 7. Lukes and collins classification of malignant lymphoma

1. U cell(undefined cell) type
2. T cell types
  - (1) Mycosis fungoides and Sézary's syndrome
  - (2) Convoluted lymphocyte
  - (3) Immunoblastic sarcoma of T cells
3. B cell types
  - (1) Small lymphocyte(PLL)
  - (2) Plasmacytoid lymphocyte
  - (3) follicular center cell(FCC) types
    - (a) small cleaved
    - (b) large cleaved
    - (c) small non-cleaved
    - (d) large non-cleaved
  - (4) Immunoblastic sarcoma of B Cells
4. Histiocytic type
5. Unclassifiable

의 분류에 의한 임파종의 각 유형과 비교해 보면 증식 양상의 검색이 가능했던 130예중 97예(74.6%)는 미만형이었고 9예(6.9%)는 결절형이었으며, 24예(18.5%)는 부분적으로 결절형성을 보이고 있었다.

결절형은 9예 전부가 여포중심부세포형이었고 부분적으로 결절형성을 보였던 24예를 합한 총 33예중에서 25예(75.8%)가 여포중심부세포 중에서도 "small cleaved"형 및 "large cleaved"형에 속하였다. 형질세포양 임파종 및 "small noncleaved"형은 전례에서 미

만형이었고 최선상 임파구성 임파종, "large noncleaved"형 및 면역배아구성 육종은 대부분이 미만형이었다(Table 5).

#### G) Lukes 및 Collins 분류에 의한 악성임파종의 유형별 치료반응 및 예후

임상적으로 예후 추정이 가능했던 총 54예를 대상으로 우선 진단 당시 전신병변으로 나타나 약물요법에도 불구하고 6개월 이내에 사망한 경우를 예후불량군(poor prognosis group)이라 하고, 일단 방사선 치료로 병소의 진행이 정지되었거나, 방사선 및 약물치료로 1년이상 생존한 경우를 부분적 관해(partial remission), 약물요법에 반응이 좋아 병변의 완전치유를 보인 경우를 관해(remission)로 분류한 결과, 최선상 임파구형의 7예 중 6예(86%)와 면역배아구성 육종의 4예중 3예(75%)가 예후불량군에 포함되었으나, "small cleaved", "large cleaved" 및 "large noncleaved"형은 각각 75, 78, 74%에서 일시적 혹은 완전관해를 보였다. 그외 다른 유형에서는 예수가 적어 뚜렷한 특징을 찾을 수 없었다(Table 6).

#### 총괄 및 고찰

악성임파종은 면역계 질환임에도 불구하고 지난 수십년간 사용되어 온 용어와 분류법은 현재 우리가 이해하고 있는 면역기전과는 특별한 연관을 갖지 못하였다<sup>10,11</sup>. 지금까지 사용되어 온 용어와 분류법은 추정되는 세포의 기원과 분화정도에 근거를 둔 것으로서

“세망육종” 혹은 “림파육종” 등의 용어는<sup>12,13)</sup> 현재 이해되고 있는 면역학적 개념으로는 설명이 곤란하며, 1966년 Rappaport는 결절형 림파종성 증식시 예후면에서 상당한 의미가 있음을 보고하였으나, 이것 역시 최근 발전되고 있는 면역학적 개념과의 연관을 찾을 수가 없다. 따라서 최근에는 악성림파종과 B 및 T림파구와의 관계<sup>10,11,14-16)</sup>, 림파구의 유약화(transformation) 과정상의 변화에 대한 연구들이 진행되고 있다. Lukes 및 Collins<sup>17)</sup>는 생체외로부터의 항원자극에 의한 여포중심부세포의 유약화과정을 통한 림파구의 형태학적 및 기능적 변화에 근거를 두고 있으며 조직화학적 방법을 이용하여 Sézary 증후군은 T림파구의 증식에 의한 것이고<sup>18-20)</sup>, 결절형 림파종은 B림파구의 증식에 의한 것이라는 사실을 밝힌 바 있다<sup>21,22)</sup>.

이와같은 새로운 연구에 의하면 악성림파종의 대부분은 림파구에서 기원한 것으로서 여포중심부세포의 유약화과정 중 어느 한단계에서의 차단(block), 혹은 탈억압(derepression)에 의하여 한단계 세포제일이 비정상적으로 과다하게 증식한 것이라고 생각되고 있다. 이와같이 림파구의 형태학적, 조직화학적 및 면역학적 기능을 고려하여 Lukes 및 Collins<sup>10,11)</sup>는 악성림파종을 다음과 같이 분류하였다(Table 7).

Lukes 및 Collins의 분류에 의한 악성림파종 각 유형의 형태학적 및 임상적 특징은 다음과 같다.

회선상 림파구성 림파종(convoluted lymphocytic lymphoma)은 Sternberg 육종<sup>23,24)</sup>이라 불리워왔으며, 1973년 Smith 등에 의하여 T세포 계열임이 증명되었다. 이 유형의 악성림파종은 다양한 크기의 원시적 세포(primitive cell)들로 구성되며 비교적 큰 세포의 핵들은 특징적인 회선상(convolucional phenomenon)을 나타내고 핵분열상도 빈번하다. 본 연구결과에서도 8예 모두 사춘기내지는 청년층 남자에 발생하여 특징적인 연령 및 성별분포를 보였으며, 전례에서 진단 당시 이미 전신병변을 나타내었고, 특히 6예에서는 종격동 종괴를 동반하였으며 3예에서는 급성 림파구성 백혈병으로의 이행이 보여 Lukes 및 Collins<sup>10,11)</sup>와 Barcos 및 Lukes<sup>25)</sup> 등의 결과와 일치하였다. 예후면에서도 8예 모두 예후불량군에 속하여 임상적으로 뚜렷한 특징을 갖는 유형임을 알 수 있었다.

형질세포양 림파구성 림파종(plasmacytoid lymphocytic lymphoma)은 주로 소림파구로 이루어져 있고 형질세포의 양상을 띠는 세포가 나타나며 이러한 세포의 핵내에는 PAS 염색에 양성인 붕입체가 보이고 반응성 여포(reactive follicle)는 나타나지 않는다. 본

연구에서는 림파절과 소장에서 각각 1예씩의 형질세포양 림파구성 림파종을 볼 수 있었으나 Kaiserling 등<sup>26)</sup>이 보고한 이상단핵혈증은 없었다.

여포중심부세포성 림파종(follicular center cell lymphoma)은 림파구 유약화과정 중 어느 단계의 차단 혹은 탈억압에 의한 한가지 세포제일의 과도한 비정상적인 증식에 기인하며<sup>10,11)</sup>, 중앙세포 핵의 크기가 정상 반응성 대식세포(reactive phagocyte)의 핵보다 작은 경우를 “small cell”, 같거나 큰 경우를 “large cell”로 나누고, 다시 핵의 분할(cleavage) 유무에 따라 “cleaved cell”과 “noncleaved cell”로 나누어 어느 세포가 대다수를 차지하느냐에 따라 네가지 세포형으로 분류가 된다. 림파구의 유약화과정상 “small cleaved”세포와 “large cleaved”세포는 비분열형(non-dividing form)이므로 비교적 결절상을 유지하면서 성장속도가 늦은데 비하여 “noncleaved”세포는 분열형으로 결절상을 이루지 않고 성장속도가 빠르며, 이러한 차이는 예후와도 연관이 크다고 한다<sup>10,11)</sup>. 따라서 “large cell”의 경우 “noncleaved”형이 부분적으로 우세하거나, 전체 세포수의 25% 이상이 되는 경우는 예후가 보다 나쁜 “large noncleaved”형이라고 하는 것이 타당하다<sup>10,11)</sup>고 생각되며 본 연구에서도 이 분류기준에 의거하였다.

여포중심부세포성 림파종 중 “small cleaved”형의 세포들은 비교적 결절형으로 밀집되어, 증식양상을 검색할 수 있었던 31예중 13예에서 결절상을 유지하고 있었으며, 핵은 치밀한 염색질을 갖고 핵소체는 뚜렷하지 않으며 핵분열상도 드물었다. 예후는 양호한 편이어서 평균 4년이상이라 하며<sup>9,10)</sup>, 본 연구에서도 완전관해된 10예중 4예(40%)가 이 세포유형으로 가장 많은 비율을 보였으나 전체적인 예수가 적어 확실한 임상적 특징을 말할 수는 없을 것 같다. 한편 본 연구결과중 13예(42%)에서 진단 당시부터 전신병변으로 나타났고 특히 5예(16%)가 백혈병으로 이행한 점은 이 유형이 세포간의 cohesiveness가 적어서 광범위한 파종이 가능하기 때문<sup>10,11)</sup>인 것 같다.

“Large cleaved”형은 세포의 크기 및 형태의 다양성이 가장 심한 유형으로서 일견 혼합성증식(mixed proliferation)의 양상을 보인다. 본 연구에서는 33예중 12예가 결절형 증식을 보여 주었으며, 이것 역시 “small cleaved”형과 마찬가지로 예후가 비교적 양호하다고 한다. 본 연구에서는 “large cleaved”형 11예중 3예가 완전관해되었고, 완전관해된 악성림파종 총 10예중 3예(30%)가 이 유형에 속하였다. 위장관 림파

중 27예 중에서는 이 유형이 9예로 가장 많았으며 그외에 "large noncleaved"형, 면역배아구성 육종이 각각 3예와 3예로서 크기가 큰 세포로 구성된 유형의 임파종이 많았던 것은 과거 위장관임파종에 "histiocytic"형의 빈도가 높았던 것과 일치하는 소견이라고 생각된다.

"Small noncleaved"형은 종양세포가 미만성으로 증식하며 핵분열상이 자주 관찰되고 반응성 대식세포의 출현으로 소위 "starry sky"양상을 보인다<sup>27)</sup>. Rappaport 방법에 의한 분류에서 undifferentiated group에 속하였던 Burkitt형과 non-Burkitt형이 이에 해당되며 예후는 "large noncleaved"형과 같이 불량하다. 본 연구에서는 7예중 3예가 위장관계에 발생하여 비교적 이 부위에 호발하는 경향을 보였고, Burkitt 임파종으로 진단되었던 예는 7예중 1예 뿐이었다.

"Large noncleaved"형은 종양세포가 미만성으로 증식하는 것으로서 methyl green pyronin 염색에 양성인 풍부한 세포질을 가지며, 염색질은 매우 미세하고 2~3개의 뚜렷한 핵소체가 핵막을 따라 부착되어 있으며 핵분열상도 빈번하다. 예후는 불량한 것으로 알려져 있다<sup>10,11)</sup>. 본 연구에서도 40예중 12예(30%)가 진단 당시 전신병변으로 나타났으며 5예(13%)가 백혈병으로 이행되는 소견을 보였으나 예후추정이 가능하였던 것이 13예에 불과하여 확실한 결론을 얻지 못하였다.

면역배아구성 육종(immunoblastic sarcoma)은 선천적 면역결핍이 있는 환자나 후천적 면역질환 즉 류마치스성 관절염, 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus), Sjögren 증후군<sup>28~31)</sup>을 가진 환자에 잘 동반되며, 장기간 면역억제제를 투여받고 있는 장기이식 수용자, 혹은 alpha heavy chain disease<sup>32)</sup>환자에서 발생한 임파종들이 여기에 속하나 본 연구에서는 이 유형으로 분류된 총 12예중 위에 언급된 질환과 동반된 예를 볼 수 없었다. 형태학적으로 보면 면역배아구성 육종은 methyl green pyronin 염색에 강양성이면서 풍부한 세포질을 가진 한가지 종류의 세포들로 구성되나 때에 따라서는 형질세포 양상을 보이기도 하고 핵은 크며 타원형이고 염색질은 미세하며 핵소체가 뚜렷하다. 본 연구에서는 면역배아구성 육종으로 분류된 12예중 7예(58%)가 진단 당시부터 전신병변으로 나타났고 예후추정이 가능하였던 4예중 3예(75%)가 예후불량군에 속하여 Lichtenstein 등<sup>31)</sup>이 지적한 바와 같이 면역배아구성 육종은 병의 진행이 비교적 빠르고 예후가 대단히 불량한 유형이라고 생각되었다. Lichte-

nstein 등<sup>31)</sup>의 보고에 의하면 44%정도에서 고감마글로불린혈증을 나타낸다고 하나 본 연구에서는 12예중 6예(50%)가 albumin 대 globulin치의 역전을 보여 주었으나 혈청내 총단백양의 현저한 증가는 없었다.

조직구 임파종(histiocytic lymphoma)은 면역배아구성 육종 및 여포중심부세포성 임파종 중 "large noncleaved"형과는 형태학적으로 감별이 매우 곤란하나 조직구 자체의 악성 증식성 질환으로서 종양세포가 조직구의 일반적인 세포학적 특징을 갖는 점과 종양세포의 세포질내에서 탐식된 물질들을 보는 것이 진단에 도움이 되며 그밖에 Leder<sup>33)</sup>의 alpha naphthol acetate esterase 등의 조직화학적 방법이 진단에 이용되기도 하나 조직구의 규정을 위한 좀 더 확실한 방법의 개발이 요청된다. Lukes 및 Parker<sup>9)</sup>는 425예의 악성임파종을 면역학적 및 조직화학적 방법으로 분류하였던 바 조직구형은 1예(0.2%) 뿐으로서 대단히 희유함을 보고하였으며, 형태학적인 분류에만 의거했던 본 연구에서도 앞서 기술한 여러 유형의 가능성을 완전히 배제한 후에야 이 진단이 가능하여 총 142예중 1예(0.8%)만이 조직구형이었다. 따라서 조직구의 악성변화인 진정한 의미의 조직구 임파종은 매우 드물며 조직구성수성 망상증(histiocytic medullary reticulosis)이 바로 이 범주에 속하는 것이 아닌가 생각하고 있다<sup>9,34)</sup>.

## 결 론

악성 임파종 총 142예를 Lukes 및 Collins 분류법으로 재분류하고 그 분포와 임상적 특징을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 악성 임파종 총 142예 중 111예(78%)는 여포중심부세포형이었으며 특히 그중 "large noncleaved"형 및 "large cleaved"형이 각각 40예(28.2%) 및 33예(23.2%)로서 전체 악성임파종 중 가장 높은 분포를 보였다.

2) 종전의 Rappaport 분류법에서 가장 많은 부분을 차지하였던 "histiocytic"형 총 77예를 Lukes 및 Collins의 방법으로 분류하면 "large cleaved"형이 23예, "large noncleaved"형이 22예로서 58.4%가 여포중심부세포의 "large cell"계열에 속하였다.

3) 본 재료에서는 Lukes 및 Collins 분류법에 의한 Sézary-Mycosis Fungoides와 소임파구형 임파종은 한례도 관찰할 수 없었다.

4) 증식양상을 알 수 있었던 악성임파종 총 130예 중 97예(74.6%)는 미만형으로 이중 형질세포양 임파구성 임파종 및 "small noncleaved"형은 전체에서 미만형



이었고, 최선상 림파구성 림파종 “large noncleaved”형 및 면역배아구성 림파종은 대부분이 미만형이었다. 결절형이었던 것은 9예였으며 이들은 모두 여포중심부 세포형이었고 부분적으로 결절상을 유지하였던 예를 합한 33예중에서는 25예가 “cleaved cell”제형이었다.

5) 최선상 림파구성 림파종은 남자, 사춘기 연령 및 청년층에 호발하고, 특징적으로 종격동 종괴를 가지며 진단 당시 이미 전신병변으로 나타날 뿐 아니라 급성 림파구성 백혈병으로의 이행이 다른 유형에 비해 현저히 많았다.

6) “Small cleaved”, “large cleaved” 및 “large noncleaved”형은 사분의 삼 가량이 부분적 또는 완전 관해를 보인 반면, 최선상 림파구성 림파종과 면역배아구성 육종은 각각 86%와 75%가 예후불량군에 속하였다.

### 참 고 문 헌

- 1) Frei E: *New approaches to the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Treat Rep* 61:1209, 1977
- 2) Miller G: *Lymphoma in cotton-top marmosets after inoculation with Epstein-Barr virus. J Exp Med* 145:948, 1977
- 3) Klein G: *Lymphoma development in mice and humans: diversity of initiation is followed by convergent cytogenetic evolution. Proc Natl Acad Sci USA* 76:2442, 1979
- 4) Gall EA, Mallory TB: *Malignant Lymphoma: A clinicopathologic survey of 618 cases. Am J Path* 18:381, 1942
- 5) Gall EA, Rappaport H: *Seminar on diseases of lymph nodes and spleen, in Proceedings of 23rd Seminar, edited by JR McDonald. Am Soc Clin Path*, 1958
- 6) Rappaport H: *Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology, sect. 3, fasc. 8, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology*, 1966
- 7) Lukes RJ, Butler JJ: *The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res* 26:1063, 1966
- 8) Berard CW: *Histopathology of lymphoma, in Hematology by William JW, Beutler E, Erslev AJ, Rundle RW. McGraw Hill Co., New York*, 1972
- 9) Lukes RJ, Parker JW: *Immunologic approach to non-Hodgkin's lymphomas and related disorders. Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. Semin Hematol* 5:322, 1978
- 10) Lukes RJ, Collins RD: *Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer* 34:1488, 1974a
- 11) Lukes RJ, Collins RD: *A functional approach to the classification of malignant lymphoma. Recent Results Cancer Res* 46:18, 1974b
- 12) Gall EA: *The reticulum cell, the cytological identity and interrelation of mesenchymal cells of lymphoid tissue. Ann NY Acad Sci* 73:120, 1958
- 13) Lukes RJ: *The pathological picture of the malignant lymphomas. Proceedings of the International Conference on Leukemia Lymphoma, Zarafonetis, Ed. Philadelphia. Lea and Febiger, 1968: p333(cited by Lukes and Collins, 1974a)*
- 14) Aisenberg AC, Long JC: *Lymphocyte surface characteristics in malignant lymphoma. Am J Med* 58:300, 1975
- 15) Jaffe ES: *Functional markers: a new perspective on malignant lymphomas. Cancer Treat Rep* 61:953, 1977
- 16) Whiteside TL, Rowlands DT Jr: *T-cell and B-cell identification in the diagnosis of lymphoproliferative disease. Am J Pathol* 88:754, 1977
- 17) Lukes RJ, Collins RD: *New observations on follicular lymphoma. Gann Monogr* 15:209, 1973(cited by Lukes and Collins, 1974a)
- 18) Brouet J, Flandrin G, Seligmann M: *Thymus-derived nature of the proliferating cells in Sézary's syndrome. N Engl J Med* 289:341, 1973
- 19) Broder S: *The Sézary syndrome: a malignant proliferation of helper T-cells. J Clin Invest*, 58:1297, 1976
- 20) Stein H, Peterson N, Gaedicke: *Lymphoblastic*

- lymphoma of convoluted or acid phosphatase type-A tumor of T cell precursor. Int J Cancer* 17:292, 1976
- 21) Jaffe ES, Shevach EM, Frank MM: *Nodular lymphoma-Evidence for origin from follicular lymphocytes. N Engl J Med* 290:813, 1974
- 22) Levine G, Dorfman R: *Nodular lymphoma: An ultrastructural study of its relationship to germinal centers and a correlation of LM and EM. Cancer* 35:148, 1975
- 23) Sternberg G: *Leukosarcomatose and myeloblasten leukamia. Beitr Pathol* 61:75, 1916
- 24) Smith JL, Clein GP, Barker CR, Collins RD: *Characterization of malignant mediastinal lymphoid neoplasm(Sternberg sarcoma) as thymic in origin. Lancet* 1:74, 1973
- 25) Barcos MP, Lukes RJ: *Malignant lymphoma of convoluted lymphocytes: A new entity of possible T-cell type. In Sinks LF, Godden JO(eds.): Conflicts in Childhood Cancer. An Evaluation of Current Management. New York: Alan R. Liss, Inc., 1975, Vol. 4, p 147(cited by Lukes and Collins 1974a)*
- 26) Kaiserling E, Stein H, Lennert K: *Ig M-producing malignant lymphomas without macroglobulinemia-Morphological and immunochemical findings. Virchows Arch(Zellpathol.)* 14:1, 1973
- 27) Berard C, O'Connor GT, Thomas LB, Torloni H: *Histopathological definition of Burkitt's tumor. Bull. W.H.O.* 40:601, 1969
- 28) Talal N, Bunim JJ: *The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. Am J Med* 36:529, 1964
- 29) Talal N, Sokoloff L, Barth WF: *Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma", macroglobulinemia). Am J Med* 43:50, 1967
- 30) Zulman J, Jaffe R, Talal N: *Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. N Engl J Med* 299:1215, 1978
- 31) Lichtenstein A, Levine AM, Lukes RJ: *Immunoblastic sarcoma. Cancer* 43:343, 1979
- 32) Seligmann M, Mihaesco E, Frangione B: *Alpha chain diseases. Ann NY Acad Sci* 190:487, 1971
- 33) Leder LD: *The origin of blood monocytes and macrophages-A review. Blut* 16:86, 1967
- 34) Warnke RA, Kim H, Dorfman RF: *Malignant histiocytosis(histiocytic medullary reticulosis). Cancer* 35:215, 1975

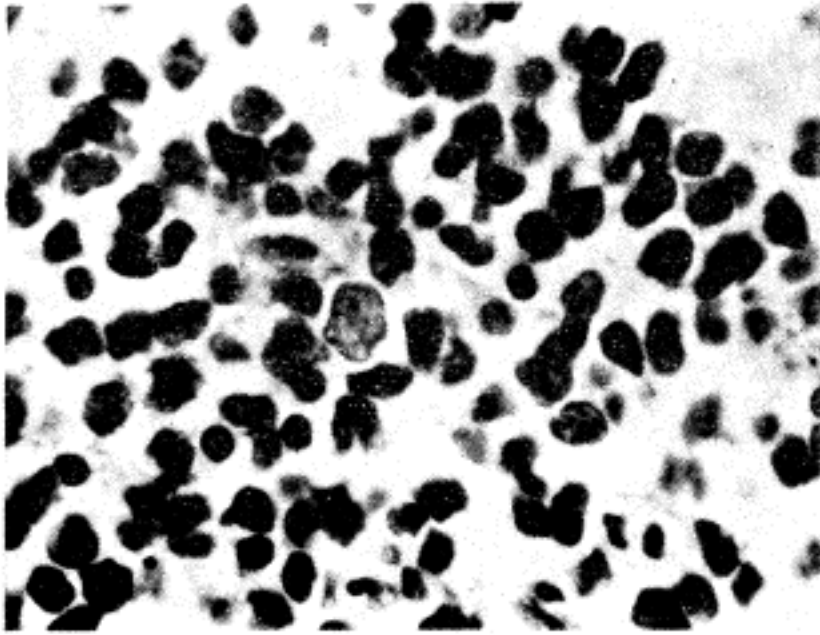


Fig. 1. 회선상 임파구성 임파종.  
(H-E 염색 × 1,000)

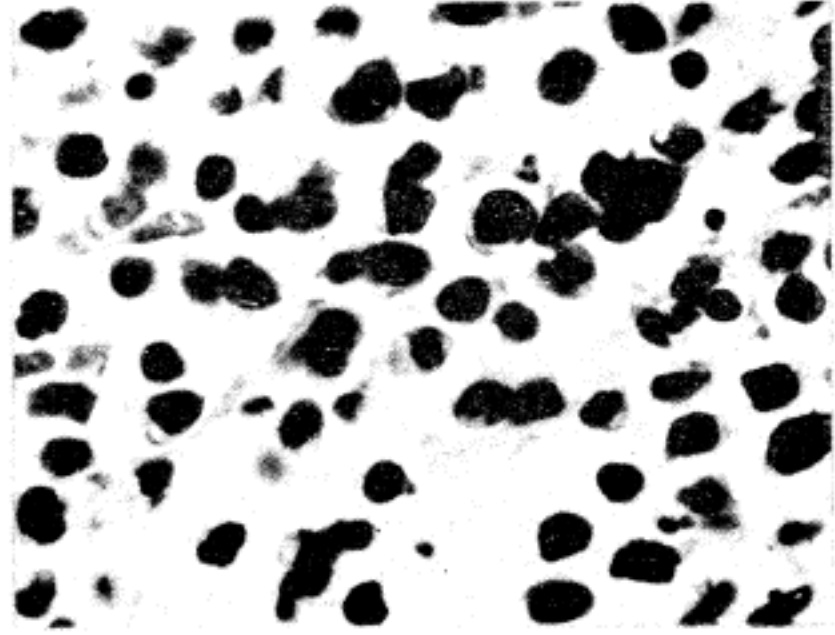


Fig. 2. 형질세포양 임파구성 임파종.  
(H-E 염색 × 1,000)

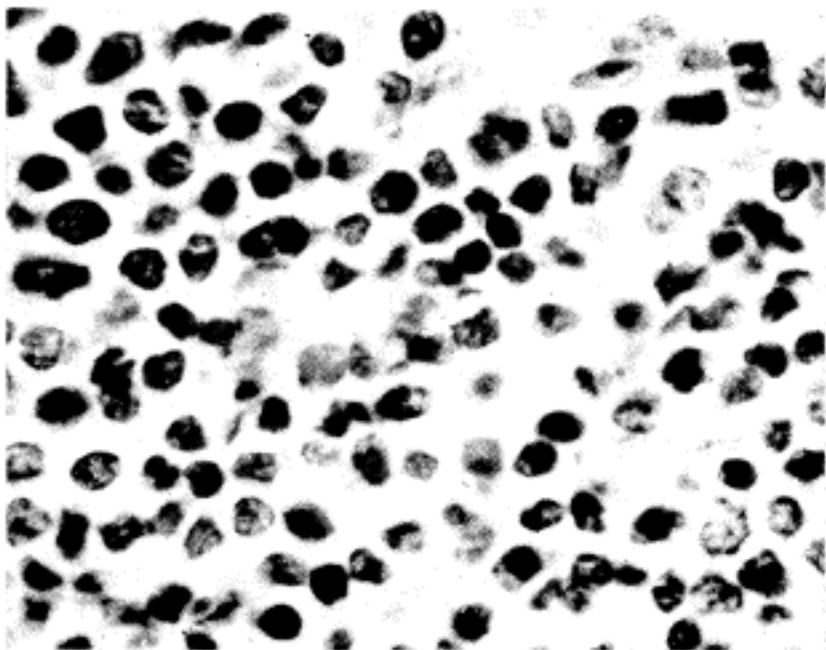


Fig. 3. 여포중심부세포성 임파종.  
"small cleaved"형.  
(H-E 염색 × 1,000)

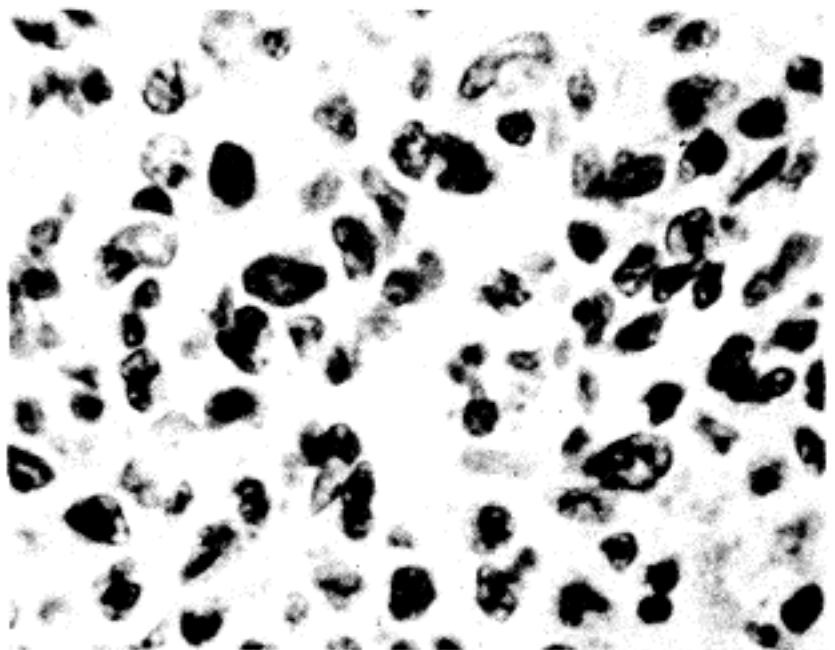


Fig. 4. 여포중심부세포성 임파종  
"large cleaved"형.  
(H-E 염색 × 1,000)

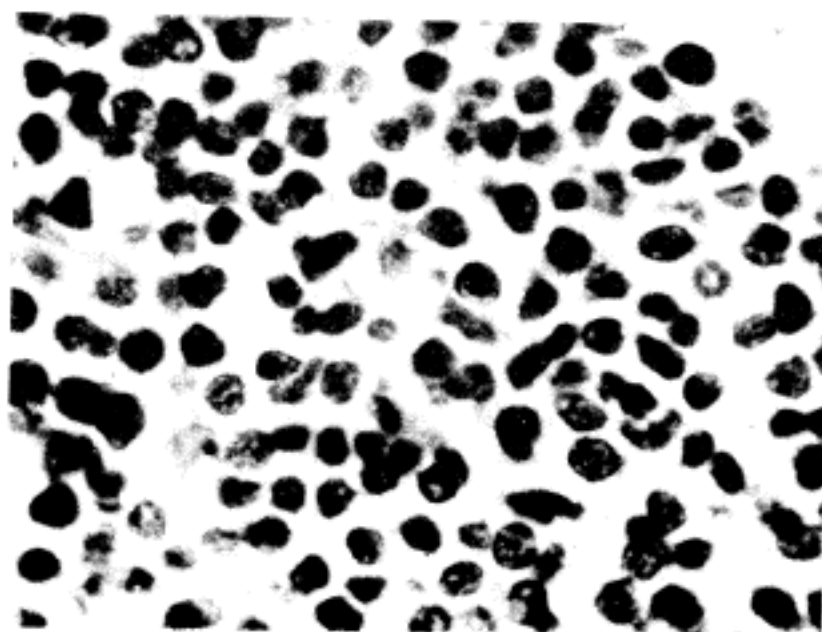


Fig. 5. 여포중심부세포성 임파종  
"small noncleaved"형.  
(H-E 염색 ×1,000)

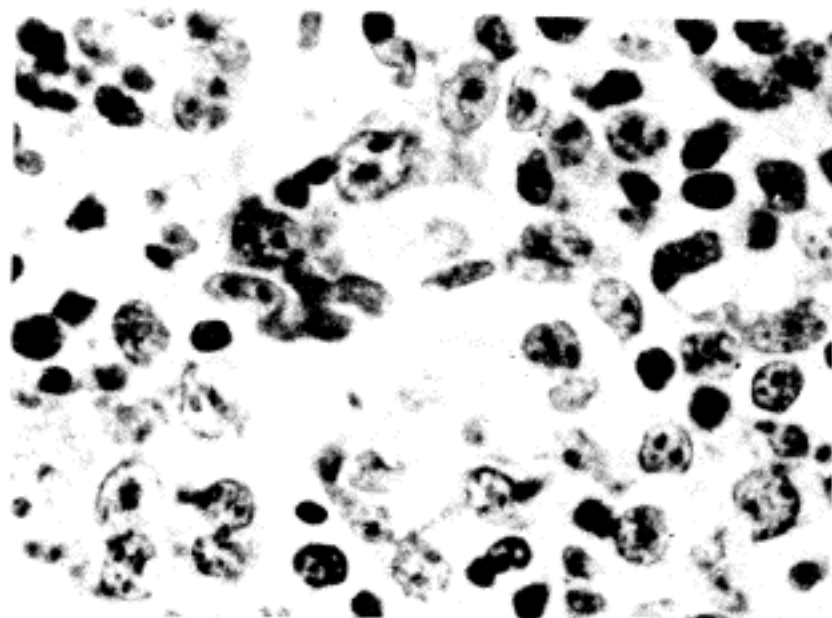


Fig. 6. 여포중심부세포성 임파종  
"large noncleaved"형  
(H-E 염색 ×1,000)

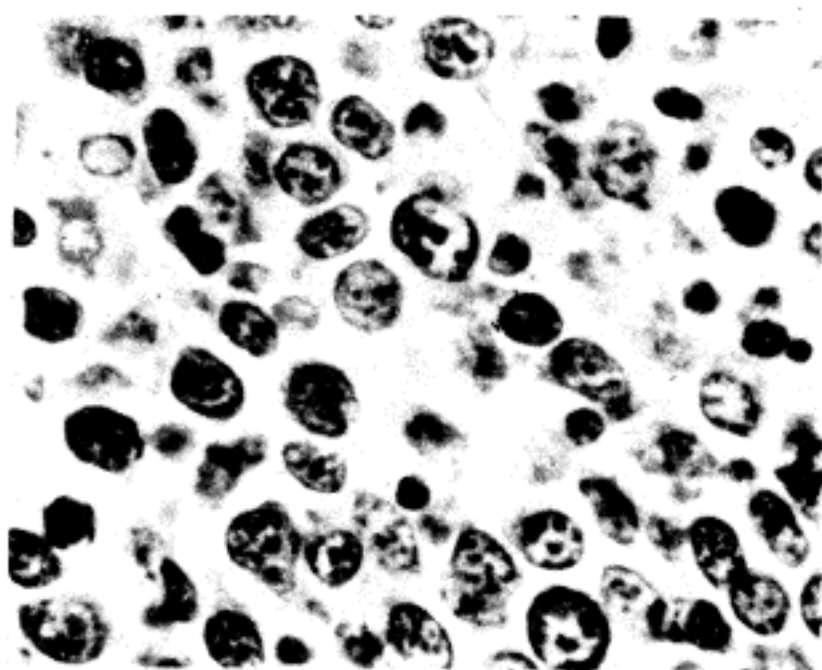


Fig. 7. 면역배아구성 육종.  
(H-E 염색 ×1,000)

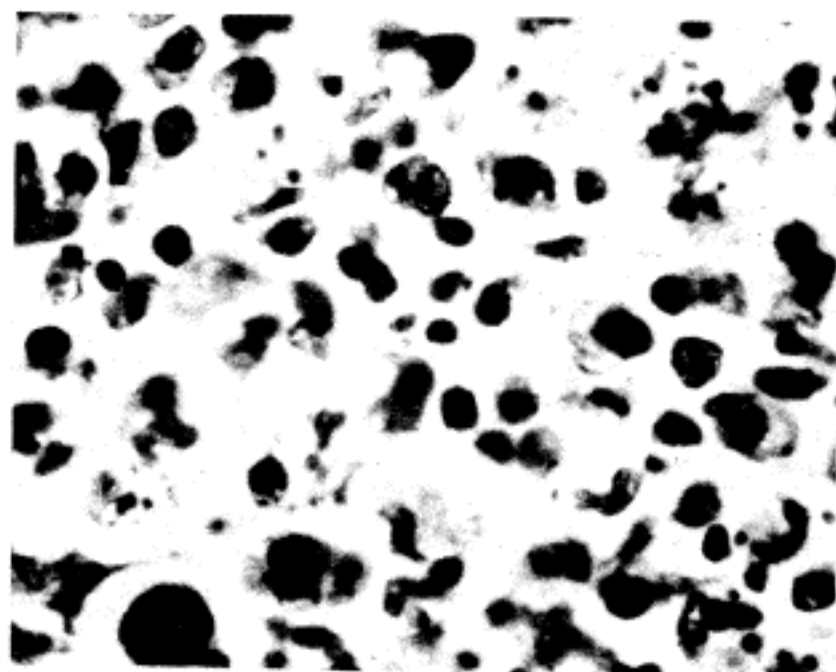


Fig. 8. 조직구성 임파종.  
(H-E 염색 ×1,000)