

진행된 소아 비호지킨림프종에 대한 단일 기관 치료 성적

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실

송준섭 · 윤희수 · 임호준 · 김태형* · 문형남 · 서종진

Treatment Outcome and Prognostic Factors for Children with Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma at a Single Institution

Joon Sup Song, M.D., Hoe Soo Youn, M.D., Ho Joon Im, M.D., Thad Ghim, M.D.*, Hyung Nam Moon, M.D. and Jong Jin Seo, M.D.

Division of Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplantation, Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) accounts for over 80% of pediatric malignant lymphoma in Korea; the event free survival (EFS) of advanced stage NHL has been reported to be 60 to 70%. We accessed the outcome of advanced stage pediatric NHL at a single institution.

Methods: Pediatric patients who were diagnosed as stage 3 or 4 with NHL from May 1991 to June 2004 at Asan Medical Center were analyzed for outcomes according to histopathology, gender, age at present, involvement of bone marrow or central nervous system (CNS), and serum level of lactate dehydrogenase (LDH).

Results: Sixty-three patients were enrolled in this study. The head and neck were the most common primary site. The five-year EFS and overall survival (OS) were 68% and 78%, respectively. Five-year EFS for lymphoblastic, Burkitt, anaplastic large cell and diffuse large B cell lymphoma were 62%, 86%, 74% and 63%, respectively. Five-year EFS and OS for patients with LDH ≤ 500IU/L were 85% and 100%, while those with LDH > 500IU/L were 64% and 72% (P=0.04). There was no significant difference in EFS or OS with regard to other factors. Sixteen out of the 63 patients relapsed, and the five-year OS for those who relapsed was 44%.

Conclusion: The outcome of patients with advanced stage NHL treated at our institution was comparable with previous reports. High serum level of LDH at diagnosis proved to be a poor prognostic factor. New effective treatment regimens are needed to improve the outcome of pediatric patients with relapsed NHL. (*Korean J Hematol 2006;41:157-166.*)

Key Words: Non-Hodgkin's lymphoma, Advanced stage, Outcome, Prognostic factor, Children

접수 : 2006년 7월 20일, 수정 : 2006년 8월 2일
승인 : 2006년 8월 17일
교신저자 : 서종진, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1
☎ 138-736, 서울아산병원 소아과
Tel: 02-3010-3383, Fax: 02-473-3725
E-mail: jjseo@amc.seoul.kr

*현재 국립암센터 소아종양클리닉에서 근무하고 있음.

Correspondence to : Jong Jin Seo, M.D.
Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine
388-1, Pungnap-2 dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3383, Fax: +82-2-473-3725
E-mail: jjseo@amc.seoul.kr

*Presently working at Pediatric Hematology-Oncology Center, Korean National Cancer Center, Goyang-si, Gyeonggi-do, Korea

서 론

소아에서 악성림프종은 백혈병, 중추신경계종양 다음으로 3번째 빈도를 보이고 있으며, 악성림프종은 호지킨림프종(Hodgkin's lymphoma)과 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma)으로 분류된다. 미국에서는 비호지킨림프종이 60%, 호지킨림프종이 40%의 발병률을 보인다고 알려져 있으나,^{1,2)} 국내에서는 유 등³⁾이 비호지킨림프종이 호지킨림프종에 비해 8배 정도 빈도가 높다고 보고하였다. 비호지킨림프종은 임상적 공격성(clinical aggressiveness)에 따라 저도(low-grade), 중도(intermediate-grade), 고도(high-grade) 림프종으로 분류된다. 소아에서는 90% 이상이 고도 림프종이다.²⁾ 소아의 비호지킨림프종은 National Cancer Institute (NCI)의 Working-Formulation 분류법에 따라 소비균열세포림프종(small non-cleaved cell lymphoma, SNCCCL), 림프모구성림프종(lymphoblastic lymphoma, LL)과 대세포림프종(large cell lymphoma, LCL)으로 나누는데 조직아형에 따라 각기 다른 치료법을 사용하고 있다.⁴⁾

소아 비호지킨림프종의 치료 성적은 1950년대에는 10%, 1960년대에는 20%로 낮았으나, 1970년대에는 70%, 현재는 80% 이상으로 괄목할 만한 향상을 이루었고⁵⁾ 특히 국한된 병변의 비호지킨림프종(Murphy stage I과 II)의 치료 성적은 80~90%에 이르고 있다. 조직아형에 따라 차이는 있지만 진행기(advanced stage)의 림프종인 경우에는 1970년대 후반까지 50% 미만의 치료 성적을 보였으나 cyclophosphamide와 고용량 methotrexate가 사용된 이후에 60~70%의 무병생존율을 보이고 있다.⁶⁾ 국내에서는 유 등³⁾이 전체 림프종 환아에 대한 역학 조사와 더불어 치료 성적을 발표하였고, B세포 림프종에 대한 치료 성적을 두 기관에서 발표하였다.^{7,8)} 하지만 지금까지 국내에서 진행기의 소아 비호지킨림프종의 치료 성적 및 예후인자를 분석하여 치료 성적 향상에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1991년 5월부터 2004년 6월까지 서울아산병원 소아종양혈액골수이식과에서 비호지킨림프종으로 진단되

어 치료받은 환자는 총 93예였다. 이 중 골수검사서 림프모세포(lymphoblast)가 25% 이상으로 백혈병으로 전환된 환아는 급성림프구성백혈병 치료요법을 사용하였기 때문에 제외하였다. 이들을 제외한 3기 혹은 4기의 비호지킨림프종 환아 63예를 대상으로 후향적으로 분석하였다.

2. 분류

조직아형의 분류는 NCI Working-Formulation 분류법을 주로 사용하여 LL, SNCCCL, LCL로 분류하였고 WHO 분류법도 병용하여 LCL을 광범위B형대세포림프종(diffuse large B cell lymphoma, DLBL)과 역형성대세포림프종(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)으로 분류하였다. 각 림프종의 병기는 Murphy 분류법을 사용하여, 3기는 횡격막 양측에 두 개의 종괴, 횡격막 양측에 두 개 혹은 그 이상의 림프절 침범, 흉곽 내 종괴, 복강 내 커다란 원발 종괴가 있을 때(절제 불가능할 때), 척추열(paraspinal)이나 경막외(epidural) 종괴가 있을 때로 정의하였고, 4기는 상기 장소와 더불어 중추신경계나 골수에의 침범 시로 정의하였다.

3. 예후인자

생존율에 영향을 미치는 예후인자를 알아보려고 진단시의 나이를 10세 이하, 그리고 10세가 넘는 환아로 나누어 분석하였고, 진단 시 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH)가 예후에 미치는 영향을 알아보고자 혈청 LDH가 500IU/L를 넘는 군과 그 이하인 군으로 나누었다. 또한 골수 또는 중추신경계 침범 여부가 예후에 미치는 영향을 분석하였고, 병기와 조직아형에 따른 각 군의 치료 성적도 분석하였다.

4. 항암화학요법

버킷림프종(Burkitt lymphoma, BL)의 치료는 3예가 LMB 89 요법, 5예가 LMB 96 요법, 1예가 POG 9219 요법, 그리고 3예가 POG 9317 요법을 사용하였고, LL의 치료는 9예가 CCG 1901 요법, 1예가 CCG 106B 요법, 9예가 LSA₂L₂ 요법, D-COMP와 POG 9317 요법이 각각 3예씩이었으며, POG 9404 요법이 2예, CCG 1882와 POG 9315 요법이 각각 1예 사용되었다. DLBL의 치료는 POG 9315 요법이 3예, COMP 요법이 3예, 그리고 CCG 5941 요법이 1예 사용되었고, ALCL의 치료는 CCG 5941 요법 4예, POG 9315와 D-COMP 요법이 각각 2예, 그리고 COMP 요법이 1예 사용되었다.

Table 1. Characteristics of pediatric patients with advanced stage non-Hodgkin's lymphoma

Variables	No. of patients with stage 3 (n=33)	No. of patients with stage 4 (n=30)	Total (n=63)
Age (years)			
Median	9.1	5.7	8
Range	1.1~15.9	1.4~14.2	1.1~15.9
Gender (male:female)	20:13	20:10	40:23
Initial serum LDH			
≤500 IU/L	5	10	15
>500 IU/L	22	23	45
Metastasis			
BM (-)/CNS (-)	33	7	40
BM (+)/CNS (-)	0	15	15
BM (-)/CNS (+)	0	6	6
BM (+)/CNS (+)	0	2	2
Histopathology			
Lymphoblastic	12	17	29
Burkitt	7	7	14
Diffuse large B cell	4	4	8
Anaplastic large cell	8	1	9
Other	2	1	3

Abbreviations: LDH, lactate dehydrogenase; BM, bone marrow; CNS, central nervous system.

5. 통계처리

Kaplan-Meier 방법을 사용하여 총 환아들의 무병 생존율과 전체생존율을 산출하였고, 예후인자에 따른 생존율도 산출하였다. 생존율에 미치는 예후 인자의 분석에는 log-rank test를 사용하였다.

결 과

1. 대상 환아의 특성

전체 대상 환아 63예 중 3기는 33예, 4기는 30예였다. 정중 연령은 8세였으며 범위는 1.1세에서 15.9세였다. 추적 관찰 기간의 중앙치는 3.8년(1개월~13.6년)이었다. 남아가 40예로 여아 23예에 비해서 많았으며, 진단 시 혈청 LDH 검사를 시행하지 않았던 3예를 제외한 60예에서 LDH≤500IU/L인 환아는 45예였고, >500IU/L인 환아는 15예였다. 골수와 중추신경계를 모두 침범한 환아는 2예였고 중추신경계만 침범한 경우는 6예, 골수 침범만 있는 경우는 15예였으며, 모두 침범하지 않은 경우는 40예였다. 조직아형은 LL이 26예(47%)로 가장 많았고 BL, ALCL, DLBL 순이었다(Table 1).

Table 2. Presenting manifestations at diagnosis in pediatric patients with advanced stage non-Hodgkin's lymphoma

Clinical manifestations	No. of patients (%)
Palpable mass	16 (26%)
Fever	14 (23%)
Lymph node enlargement	9 (14%)
Abdominal pain	7 (11%)
Abdominal distention	4 (6%)
Dyspnea	4 (6%)
Nasal obstruction	4 (6%)
Weight loss	2 (3%)
Cough	2 (3%)
Petechiae, anemia	1 (2%)

2. 임상증상과 증양의 원발부위

임상증상은 종괴촉지(palpable mass)가 16예(26%)로 가장 많았고, 다음으로 발열(23%), 림프절종대(14%), 복통(11%) 순이었다. 그 외에 복부팽만, 호흡곤란, 코막힘, 체중감소, 기침, 점상출혈 등의 증상을 동반하였다(Table 2). 림프종의 원발부위는 두경부가 전체 환아 중 24예(36%)로 가장 빈도가 높았고 복부 14예(22%), 종격동 13예(21%), 말초 림프절 10예(16%), 기타 2예

Table 3. Primary site of pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma at diagnosis

Primary site	No. of patients (%)
Head and neck	24 (36)
Abdomen	14 (22)
Mediastinum	13 (21)
Peripheral lymph node	10 (16)
Other	2 (3)

Table 4. Incidence of pediatric patients with advanced stage non-Hodgkin lymphoma by histopathology

Histopathology	No. of patients (%)
Lymphoblastic lymphoma	29 (48)
Burkitt lymphoma	14 (24)
Anaplastic large cell lymphoma	9 (15)
Diffuse large B cell lymphoma	8 (13)
Total patients	60

(3%) 순이었다(Table 3).

3. 조직아형에 따른 발생 빈도

전체 63예의 환자 중 말초T세포림프종(peripheral T cell lymphoma, PTCL) 2예와 소세포와 대세포가 혼합된 림프종 1예를 제외한 60예에서 LL이 29예(48%)로 가장 높은 발생 빈도를 보였으며, 다음으로 BL이 14예(24%), ALCL이 9예(15%), DLBL이 8예(13%)였다(Table 4).

4. 전체생존율, 무병생존율

비호지킨림프종이 발생한 전체 환자 63예의 5년 무병생존율은 67.7±6.0%였고 전체생존율은 77.5±5.3%였다(Fig. 1).

5. 예후인자

진단 시 나이에 따른 5년 무병생존율은 10세 이하인 환자에서는 74.6±7.0%였고 10세가 넘는 환자에서는 55.8±10.5%로 10세 이하인 환자들에서 높은 생존율을 보였지만 유의한 차이는 없었다($P=0.17$). 5년 전체생존율도 두 군에서 각각 77.2±6.7%와 78.3±8.6%로 유의한 차이는 없었다($P=0.88$). Murphy 분류에 따른 5년 무병생존율은 3기 환자에서 74.9±7.8%, 4기 환자에서 60.0±8.9%로 유의한 차이가 없었으며($P=0.22$), 전체

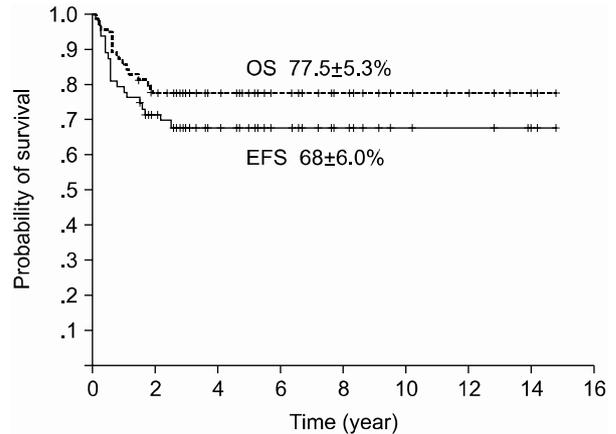


Fig. 1. Five-year event free survival (EFS) and overall survival (OS) of total pediatric patients with advanced stage non-Hodgkin's lymphoma. The estimates are means±SE.

생존율도 3기 84.9±6.2%와 4기 70.0±8.4%로 유의한 차이가 없었다($P=0.17$). 63예의 환자 중, PTCL 2예와 혼합된 형태의 조직 소견을 보였던 1예를 제외한 60예에서 조직아형에 따라 생존율을 비교하였다. 조직아형에 따른 5년 무병생존율은 BL에서 85.7±9.4%로 LL 61.7±9.1%, DLBL 62.5±17.1%, 그리고 ALCL 74.1±16.1%에 비해 높았으나 유의한 차이는 없었고($P=0.42$), 전체생존율도 BL 85.7±9.4%, LL 75.5±8.1%, DLBL 62.5±17.1%, 그리고 ALCL 100%로 유의한 차이는 없었다($P=0.20$). 골수와 중추신경계 침범 유무에 따른 생존율의 비교는 모두 침범된 경우가 2예로 대상 환자수가 너무 적어 비교에서 제외하였으며, 나머지 61예에서 모두 침범이 없었던 경우는 5년 무병생존율이 77.1±6.7%였고 골수만 침범된 경우는 93.3±6.4%, 중추신경계만 침범된 경우는 50.2±20.0%로 유의한 차이가 없었다($P=0.12$). 5년 전체생존율도 각각 77.1±6.7%, 93.3±6.4%, 50.2±20.0%로 차이가 없었다($P=0.12$)(Table 5). 진단 시 혈청 LDH 값에 따른 5년 무병생존율은 500IU/L 이하인 경우 85.1±9.7%, 500IU/L가 넘는 경우는 63.6±7.1%로 차이가 없었으나($P=0.15$), 5년 전체생존율은 500IU/L 이하인 경우는 모두 생존하였고 500IU/L가 넘는 경우는 72.2±6.6%였다($P=0.04$)(Fig. 2).

6. 재발 환자의 생존율

63예의 환자 중 16예에서 재발하였으며 재발은 치료 시작 2개월에서 7.2년 사이(정중 기간 7개월)에 발생하였고 재발 후 정중 추적 기간은 2.5년이었고 범위는 5개월에서 107개월이었다. 재발된 환자 중 1예만 자가

Table 5. Five-year event free survival (EFS) and overall survival (OS) of pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma according to factors

Factor	No. of patients	5-year EFS			5-year OS		
		%	SE (%)	P	%	SE (%)	P
Age at diagnosis				0.17			0.88
≤10-year	40	74.6	7.0		77.2	6.7	
>10-year	23	55.8	19.5		78.3	8.6	
Stage				0.22			0.17
3	33	74.9	7.8		84.9	6.2	
4	30	60.0	8.9		70.0	8.4	
Histopathology				0.42			0.20
LL	29	61.7	9.1		75.5	8.1	
BL	14	85.7	9.4		85.7	9.4	
DLBL	8	62.5	17.1		62.5	17.1	
ALCL	9	74.1	16.1		100	—	
Serum LDH level				0.15			0.04
≤500 IU/L	14	85.1	9.7		100	—	
>500 IU/L	47	63.6	7.1		72.2	6.6	
CNS/BM involvement				0.12			0.12
CNS (-)/BM (-)	40	77.1	6.7		77.1	6.7	
CNS (-)/BM (+)	15	93.3	6.4		93.3	6.4	
CNS (+)/BM (-)	6	50.0	20.0		50.0	20.0	

Abbreviations: SE, standard error; LL, lymphoblastic lymphoma; BL, Burkitt lymphoma; DLBL, diffuse large B cell lymphoma; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; CNS, central nervous system; BM, bone marrow.

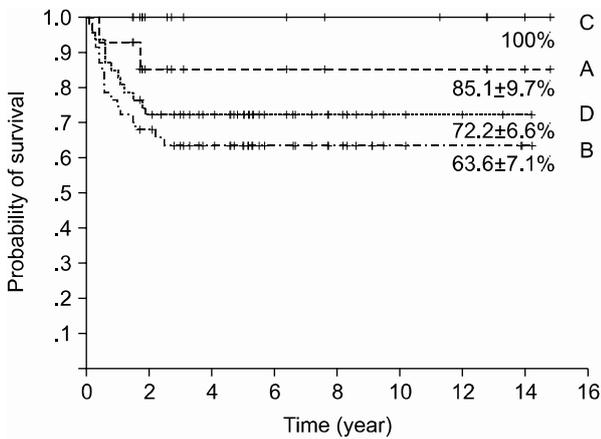


Fig. 2. Five-year event free survival (EFS) and overall survival (OS) of pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma according to serum lactate dehydrogenase (LDH) level. A: EFS at 5 years for pediatric patients with serum LDH ≤500 IU/L, B: EFS at 5 years for pediatric patients with serum LDH >500 IU/L; P=0.15, C: OS at 5 years for pediatric patients with serum LDH ≤500 IU/L, D: OS at 5 years for pediatric patients with serum LDH >500 IU/L; P=0.04. The estimates are means±SE.

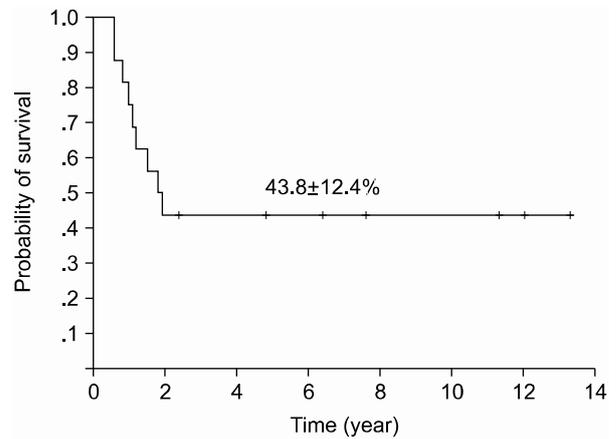


Fig. 3. Five-year overall survival (mean±SE) of pediatric patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma.

조혈모세포이식을 하였으며 재발 후 5년 전체생존율은 43.8±12.4%였다(Fig. 3).

고 찰

비호지킨림프종은 림프조직에서 발생하는 악성종양

이지만 림프조직이 존재하는 부위는 어느 곳이라도 발생한다. 소아에서 비호지킨림프종은 서구와 비교하여 우리나라에서는 더 높은 비율로 발생하며 유 등³⁾에 의한 역학 조사 결과 100만 명당 4.2명으로 호지킨림프종보다 8배 정도 발생률이 높다.

미국에서는 BL이 소아 비호지킨림프종 중 가장 많은 빈도를 보이고 다음으로 T세포 LL, LCL 순의 발생 빈도를 보이고 있다.²⁾ 우리나라에서는 BL, DLBL, LL, ALCL, 기타 순으로 발생빈도가 높았으나³⁾ 본 연구에서는 LL이 비호지킨림프종의 47%를 차지하였고 다음으로 BL, ALCL, DLBL, 기타 순이었다. 이런 조직아형 분포의 차이는 특별한 이유가 있기보다는 단일 기관에서의 분포 차이일 뿐이라고 생각한다.

비호지킨림프종의 진단 시의 임상소견은 조직아형, 병기, 원발부위에 따라 다르나 림프절종대가 가장 많고 다음으로 발열, 복통, 복부종괴 순이었다.^{2,3)} B 증상은 호지킨림프종과는 달리 적게 발생하여 24%에서만 동반되며,³⁾ 조직아형에 따라 임상증상의 차이를 보인다. BL을 포함한 B세포림프종은 복통 등의 소화기 증상이 가장 많은 증상이고⁸⁾ LL의 경우에는 대부분 종격동과 두경부에 발생하여 종괴나 림프절종대가 주된 증상으로 나타난다. 본 연구에서는 종괴촉지가 가장 많은 임상증상이었고 다음으로 발열, 림프절종대, 복통, 복부팽대의 순이었다. 국내 역학 조사와 발생 부위의 빈도가 다른 이유는 본 연구가 진행기의 환아들을 대상으로 하였기 때문에 보다 종괴가 커진 상태 또는 전이된 상태에서 진단되었고 LL이 전체의 절반을 차지하기 때문에 종양의 원발부위도 두경부와 종격동이 57%를 차지하였다. 그리고 제한된 대상의 단일 기관 성적이기 때문에 이와 같은 결과가 나왔을 것으로 생각된다.

소아 비호지킨림프종의 치료는 수십 년 전부터 미국을 중심으로 한 Children's Cancer Group (CCG), Pediatric Oncology Group (POG), 독일을 주축으로 하는 Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Group, 프랑스의 Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique (SFOP)와 영국의 United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG)으로 나뉘어 연구를 진행해 왔으며 여러 임상결과를 바탕으로 1990년대부터 괄목할 만한 치료 성적의 향상을 보이고 있다.^{4,6,9,10-15)} 조직아형에 따라 치료가 조금씩 다르지만 B세포가 주성분인 비림프모구성림프종(non-lymphoblastic lymphoma, NLL)은 COMP (cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, prednisolone)/CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, pre-

dnisolone)를 근간으로 하는 항암화학요법을 사용하며, T세포가 주성분인 LL의 경우에는 LSA₂L₂를 바탕으로 하는 치료법을 발전시켜 왔다.⁵⁾ 소아 비호지킨림프종의 치료 성적은 연구자들마다 약간의 차이가 있지만 70~90%의 무병생존율을 보이고 있으며,^{4,6,9-15)} 진행기의 비호지킨림프종의 경우는 무병생존율이 39~86%까지 다양한 치료 성적을 보이고 있다.^{5,10,13-22)} 본 연구의 5년 전체생존율과 무병생존율은 각각 78%와 68%로 기존의 연구들과 부합되는 성적을 보였으며, 4기의 5년 무병생존율은 57%로 다른 연구 결과와 비슷한 성적을 보여 조직아형과 관련없이 비교적 높은 치료 성적을 보였다. 본 연구에서 조직아형에 따라 다양한 항암화학요법이 사용되었는데, 그 이유는 장기간의 연구기간 중 항암화학요법의 발전에 따라 치료법의 변화가 있었으며, 또한 기간 중 POG 치료법의 일부 도입에 기인한다.

BL은 고용량 methotrexate, cytarabine, vincristine을 사용한 HiC-COM에서는 2년 무병생존율이 75%였으며,¹⁶⁾ BFM 요법에서는 5년 무병생존율이 81%,¹⁸⁾ CCG 551에서는 50%,²¹⁾ 그리고 CCG 552에서는 39~86%였다.¹⁷⁾ LMB의 치료 성적은 77~80%,²³⁾ POG 86 연구는 65%의 무병생존율을 보였고²⁰⁾ Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Protocol의 결과는 3기 80%, 4기 63%²⁴⁾로 단기간의 강화된 항암화학요법인 LMB의 치료 성적이 좋아 현재는 CCG, UKCCSG, SFOP와 AIEOP가 이 요법을 사용하고 있다. 국내의 치료 성적은 유 등⁷⁾의 연구에서 CCG 106B와 Hi-COM 요법을 사용하여 5년 무병생존율을 93%라고 보고하였고, 임 등⁸⁾은 LMB 89, LMB 96, POG 9,315, 그리고 POG 9,317를 사용하여 치료한 경우 2년 무병생존율이 94%라고 보고하였으나, 진행기인 경우는 87%, 중추신경계 침범이 있거나 골수에서 모세포(blast)가 70% 이상인 경우는 63%로 낮은 생존율을 보고하였다. 본 연구에서도 BL의 치료에는 대부분 LMB 요법을 사용하였으며 5년 무병생존율은 85%로 매우 좋은 성적을 보였다. 이 치료법은 관해를 달성하기 위해 고용량의 methotrexate를 사용하는 이유로 대부분의 환아들에서 호중구감소성 발열이 발생하였으나 치료 관련 사망은 없었다. 기타, 종양용해증후군의 발생은 저자들의 이전 연구⁸⁾에서 발표하였듯이 혈액투석 및 urate oxidase를 사용하여 치료를 하였고, 모든 환아에서 신부전으로 인한 후유증은 없었다. 최근 지지요법의 발달로 인해 이와 같은 부작용은 매우 감소한 상태이다.

LL는 T세포 기원이 많지만 치료는 면역표현형에 따라 B와 T세포로 분류하여 급성림프구성백혈병 치료 요법을 사용하여 왔다. LSA₂L₂를 사용한 장기간의 치료 성적이 최근 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)에서 보고되었는데 20년의 추적 기간에서 1과 2기의 무병생존율과 전체생존율은 각각 87%, 3기에서는 85%와 90%였으며, 4기에서는 73%와 79%였다.⁵⁾ 지금까지 보고된 가장 좋은 치료 성적은 BFM 90요법으로 90%의 무병생존율을 보였다.²⁵⁾ 저자들은 LL의 치료를 면역표현형에 따라 대부분 시행하였으며, 5년 무병생존율은 62%로 다른 연구²¹⁾와 비슷한 치료 성적을 보였다. LL의 면역표현형은 72%가 T세포로 다른 연구의 결과와 부합되었으며 치료에는 LSA₂L₂, CCG 106B, 그리고 CCG 1,901요법의 치료가 주로 사용되었고, 급성림프구성백혈병 치료 요법을 포함한 기타 요법도 사용되었다. CCG 106B와 CCG 1,901요법의 5년 무병생존율은 79%로 LSA₂L₂의 56%보다 높은 생존율을 보였으나 대상 환아수가 적었기 때문에 유의한 차이는 없었다. 따라서 CCG 1,901요법에 대한 치료 성적 분석이 앞으로 계속 시행되어야 할 것이며 LL의 치료에 보다 효과 있는 단일화된 요법이 필요하다고 생각한다.

LCL은 NCI Working Formulation 분류를 따를 경우, 소아 비호지킨림프종의 15~20%를 차지하여 3번째의 발생 빈도를 보이나,²⁾ 이 림프종의 이질성(heterogeneity) 때문에 WHO 분류에서는 형태학적 분류뿐만 아니라 면역표현형을 고려해 분류하고 있다.²⁵⁾ LCL은 DLBL과 ALCL로 크게 나뉘며, DLBL의 치료는 SFOP, CCG와 UKCCSG 등은 BL의 치료에 사용하는 단기간의 강력한 B세포 요법(B cell protocol)을 사용한다. 이 요법은 좋은 성적을 보여 3기의 림프종에서의 5년 무병생존율이 80~85%로 보고되었다.²⁶⁾ 이와는 달리 POG에서는 LCL의 치료에 면역표현형에 상관없이 APO 요법을 사용한다.¹⁵⁾ POG 요법의 DLBL 치료성적은 4년 무병생존율과 전체생존율이 각각 64%와 70%였다.^{4,15)} 저자들은 DLBL의 치료에 COMP 요법과 Laver 등⁴⁾이 사용한 요법과 같은 POG 9,315요법을 사용하였고 5년 무병생존율이 63%로 기존 연구와 비슷한 치료성적을 보였다. 하지만 대상 환아수가 적어 정확한 비교는 어려울 것으로 생각된다. ALCL은 소아 비호지킨림프종의 10~15%를 차지하는 종양으로 BFM, POG, SFOP와 UKCCSG에서는 B세포 요법을 사용하고 CCG에서는 T세포 요법을 사용하고 있다.¹³⁾ BFM 90요법에서의 진행된 림프종의 5년 무병생존율은 73~79%로 보고되었

으며,¹³⁾ POG에서는 72%의 무병생존율을 보고하였다.⁴⁾ 본 연구의 5년 무병생존율도 74%로 다른 연구 결과와 비슷한 결과를 보였으며 모든 환아가 생존하고 있다. 이와 같은 결과를 종합하여 보면, 조직아형에 따라 치료 성적에 차이는 있지만 소아 비호지킨림프종은 항암화학요법에 잘 반응하며 병이 진행된 상태라도 효과적인 항암화학요법과 지지요법을 받으면 높은 치료 반응을 보일 것으로 생각한다.

진단 시 혈청 LDH가 비호지킨림프종의 예후인자라는 것은 이미 여러 연구에서 보고되었다.^{6,12,17,18,24,27)} 그러나 BFM 90 결과¹³⁾에서는 LDH가 예후인자가 아닌 것으로 보고하였으며 MSKCC의 LSA₂L₂ 결과⁵⁾와 최근 POG와 UKCCSG 보고^{10,15)}에서도 관련이 없다고 하였다. 항암화학요법이 강화되면서 혈청 LDH 값이 예후인자인가에 대해서는 논란이 있지만, 진단 시 종양의 크기나 범위를 추측하게 하는 인자인 것은 사실이다. 본 연구에서도 LDH 값에 따른 무병생존율의 유의한 차이는 없었지만, 전체생존율에는 예후인자로 작용하였다. 따라서 진단 시 LDH 값은 종양의 크기를 짐작하게 하는 지표로 사용할 수 있으며 높은 값을 보이는 경우에는 보다 강력한 항암화학요법이 필요할 것으로 사료된다. 기타 예후인자로 Gururangan 등²⁸⁾은 SNCCCL에서 중추신경계와 골수에의 침범이 나쁜 예후인자로 보고하였지만, 저자들은 이런 인자들에 기인한 생존율의 유의한 차이를 발견하지 못하였다. 이런 결과는 현재 사용하고 있는 치료 요법이 중추신경계 예방에 효과가 있다는 것을 의미하며, 골수에의 침범이 예후인자가 아닌 것은 골수에서 모세포가 25% 미만인 경우만 포함시켰기 때문에 예후에 영향을 주지 않은 것으로 생각되며 급성림프구성백혈병 치료 요법의 사용도 영향이 있었을 것으로 생각한다.

비호지킨림프종의 재발은 조직아형에 따라 차이가 있지만 대개 진단 후 2년 내에 발생한다. Laver 등⁴⁾의 연구에서는 치료 1년 안에 40%, 나머지 45%가 2년 안에 발생한다고 보고하였다. 재발한 LL의 생존율은 자가조혈모세포나 동종조혈모세포이식을 한 경우에 30~50%로 보고되고 있으며²⁹⁾ BL에서는 자가조혈모세포이식 후 49~57%의 5년 생존율을 보였다.³⁰⁾ ALCL의 경우도 5년 무병생존율이 44%였고,³¹⁾ DLBL의 경우는 대부분 salvage 치료 후에 자가조혈모세포를 시도하고 있다.^{32,33)} 본 연구에서 재발된 환아들의 5년 전체생존율이 44%로 1예만 자가조혈모세포이식을 받았고 나머지 환아는 항암화학요법을 받았다. 이런 성적은 기존 연구와 비교해 비슷한 치료 성적을 보이지만 항암화학요법만

으로 비슷한 결과가 나왔다는 것은 의미가 있을 것 같다. 하지만 재발된 환자들에서 이러한 결과들에 대한 분석은 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 진행된 비호지킨림프종의 치료 성적은 다른 연구와 비슷한 생존율을 보였고, 진단 시 혈청 LDH 값은 치료의 강도를 결정하는 중요한 인자로 생각된다. 하지만 재발된 비호지킨림프종의 치료 성적은 아직도 낮은 상태로 추후 새로운 항암화학요법의 적극적인 도입 등 효과적인 치료 요법의 개발이 필요하다고 생각한다.

요 약

배경: 한국에서 비호지킨림프종은 소아 악성림프종의 80% 이상을 차지하며 진행기인 경우 무병생존율이 60%에서 70%까지 보고되고 있다. 저자들은 단일 기관에서 진행된 비호지킨림프종 환자의 치료 성적과 이와 관련된 예후인자들을 알아보고자 하였다.

방법: 1991년 5월부터 2004년 6월까지 서울아산병원 소아과에서 3기 혹은 4기의 비호지킨림프종으로 진단된 환아를 대상으로, 조직아형과 병기, 성별, 진단 시 나이, 골수와 중추신경계 침범 여부 및 lactate dehydrogenase (LDH) 등에 따른 5년 생존율을 후향적으로 분석하였다.

결과: 대상 환아는 63예였으며, 두경부가 가장 많은 원발부위였다(24예, 38%). 5년 무병생존율은 68%였으며, 전체생존율은 78%였다. 조직아형에 따른 무병생존율은 lymphoblastic 62% (n=29), Burkitt 86% (n=14), anaplastic large cell 74% (n=9), 그리고 diffuse large B cell 63% (n=8)였다. 진단 시, 혈청 LDH에 따른 5년 무병생존율은 ≤500IU/L인 경우(n=14)가 85%, >500 IU/L인 경우(n=47)가 64%로 유의한 차이가 없었으나 5년 전체생존율은 ≤500IU/L인 경우가 100%였으며, >500IU/L인 경우(n=47)가 72%로 유의한 차이가 있었다(P=0.04). 진단 시 나이, 성별, 골수와 중추신경계 침범 여부에 따른 생존율은 유의한 차이가 없었다. 재발된 16예의 환자 중 1예만 조혈모세포이식을 시행하였고, 재발 후 전체생존율은 44%였다.

결론: 진행된 비호지킨림프종의 치료 성적은 다른 연구와 비슷하게 높은 생존율을 보였고, 진단 시 LDH 값은 예후인자이며 치료의 강도를 결정하는 중요한 인자로 생각한다. 하지만 재발된 비호지킨림프종의 치료 성적은 아직도 낮은 상태이다. 추후 새로운 항암화학요법의 도입 등 효과적인 치료 요법의 개발이 필요하

다고 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004;23:6524-34.
- 2) Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996;334:1238-48.
- 3) Lyu CJ, Kang IJ, Koo HH, et al. Epidemiology and clinical outcome in children with malignant lymphoma in Korea. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2004; 11:153-63.
- 4) Laver JH, Kravaka JM, Hutchison RE, et al. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO Regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:541-7.
- 5) Mora J, Filippa DA, Qin J, Wollner N. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA₂L₂ protocol: the 30-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2003;98:1283-91.
- 6) Brecher ML, Schwenn MR, Coppes MJ, et al. Fractionated cyclophosphamide and back to back high dose methotrexate and cytosine arabinoside improves outcome in patients with stage III high grade small non-cleaved cell lymphomas (SNCCCL): a randomized trial of the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:526-33.
- 7) Yoo KH, Kim SJ, Kim SH, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of pediatric patients with Burkitt lymphoma. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2002;9:38-45.
- 8) Lim YJ, Kim YJ, Song JS, et al. Treatment outcome of childhood B-cell lymphoma and L3 acute lymphoblastic leukemia from a single institution. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2005;12:28-39.
- 9) Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001;97:3699-706.
- 10) Atra A, Imeson JD, Hobson R, et al. Improved outcome in children with advanced stage B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL): results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCC SG) 9002 protocol. *Br J Cancer* 2000;82:1396-402.
- 11) Sposto R, Meadows AT, Chilcote RR, et al. Compari-

- son of long-term outcome of children and adolescents with disseminated non-lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma treated with COMP or daunomycin-COMP: a report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:432-41.
- 12) Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999;94:3294-306.
 - 13) Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001;97:3699-706.
 - 14) Williams DM, Hobson R, Imeson J, et al. Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on The United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimens. *Br J Haematol* 2002;117:812-20.
 - 15) Laver JH, Mahmou H, Pick TE, et al. Results of a randomized phase III trial in children and adolescents with advanced stage diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leuk Lymphoma* 2002;43:105-9.
 - 16) Schwenn MR, Blattner SR, Lynch E, Weinstein HJ. HiC-COM: a 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9:133-8.
 - 17) Finlay JL, Anderson JR, Cecalupo AJ, et al. Disseminated nonlymphoblastic lymphoma of childhood: a Children Cancer Group Study, CCG 552. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:453-63.
 - 18) Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage-a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol* 1995;13:359-72.
 - 19) Patte C, Philip T, Rodary C, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991;9:123-32.
 - 20) Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996;14:1252-61.
 - 21) Anderson JR, Jenkin RD, Wilson JF, et al. Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA₂L₂ therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 1993;11:1024-32.
 - 22) Patte C, Philip T, Rodary C, et al. Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol* 1986;4:1219-26.
 - 23) Yaniv I, Fischer S, Mor C, et al. Improved outcome in childhood B-cell lymphoma with the intensified French LMB Protocol. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:8-12.
 - 24) Pillon M, Di Tullio MT, Garaventa A, et al. Long-term results of the first Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology protocol for the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma (AI EOP LNH92). *Cancer* 2004;101:385-94.
 - 25) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000;95:416-21.
 - 26) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
 - 27) Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97:3370-9.
 - 28) Gururangan S, Sposto R, Cairo MS, Meadows AT, Finlay JL. Outcome of CNS disease at diagnosis in disseminated small non cleaved-cell lymphoma and B-cell leukemia: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:2017-25.
 - 29) Levine JE, Harris RE, Loberiza FR Jr, et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2003;101:2476-82.
 - 30) Ladenstein R, Pearce R, Hartmann O, Patte C, Goldstone T, Philip T. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: a report from the European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Regi-

- stry. *Blood* 1997;90:2921-30.
- 31) Brugieres L, Quartier P, Le Deley MC, et al. Relapse of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children-a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ann Oncol* 2000;11:53-8.
- 32) Kung FH, Harris MB, Krischer JP. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE), an effective salvaging therapy for recurrent malignant non-Hodgkin lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group phase II study. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:225-6.
- 33) Sandlund JT, Bowman L, Heslop, et al. Intensive chemotherapy with hematopoietic stem-cell support for children with recurrent or refractory NHL. *Cytotherapy* 2002;4:253-8.
-