

한국인 비호지킨림프종의 백혈병성 골수침습에 대한 임상혈액학적 소견

Clinico-hematologic Findings of Leukemic Bone Marrow Involvement in Korean Patients with Non-Hodgkin Lymphoma

김지명¹ · 박찬정² · 장성수² · 지현숙² · 허주령³ · 강윤구⁴ · 서종진⁵

Ji-Myung Kim¹, Chan-Jeoung Park², Sung-Soo Jang², Hyun-Sook Chi², Joo-Ryung Huh³, Yoon-Koo Kang⁴, Jong-Jin Seo⁵

충남대학병원 진단검사의학과¹, 서울아산병원 진단검사의학과² · 병리과³ · 혈액종양내과⁴ · 소아과⁵

Department of Laboratory Medicine¹, Chungnam National University Hospital, Daejeon; Departments of Laboratory Medicine², Pathology³, Oncology⁴, and Pediatrics⁵, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background: The purpose of the present study was to investigate the clinico-hematological findings of bone marrow (BM) involvement and leukemic phase in Korean patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL).

Methods: We included 791 patients with NHL that were classified with the WHO (2008) criteria. Laboratory data, bone marrow histomorphologic features and medical records were reviewed. Leukemic phase was defined as when the proportion of neoplastic lymphoid cells comprised more than 10% of leukocytes in the peripheral blood or more than 25% of nucleated cells in the BM.

Results: We found that 21.7% (172/791) of the patients had BM involvement, and 6.2% (49/791) developed leukemic phase of the disease. NHL subtypes showing high frequencies of leukemic phase development were mantle cell lymphoma (40%), angioimmunoblastic T cell lymphoma (40%), lymphoblastic lymphoma (36.4%), and Burkitt lymphoma (26.1%). Compared to B-cell type, T-cell type of NHL showed significantly higher frequencies of BM involvement (18.6% vs 30.9%; $P=0.0004$) and leukemic phase development (4.8% vs 10.3%, $P=0.008$). Complete remission rate was significantly lower in leukemic (55.6%) than in non-leukemic (85.9%) group of patients ($P=0.0002$), whereas relapse rate was not different between the two groups. Death rate was higher in leukemic (46.9%) than in non-leukemic (30.1%) group of patients, and the 5-yr overall survival probability was significantly lower in leukemic group ($P=0.02$).

Conclusions: The incidence of leukemic phase development in NHL was lower in Korean patients than that reported for Western populations and higher in T-cell lymphoma. We confirmed that the presence of leukemic phase in NHL patients is associated with a poor prognosis.

Key Words: Leukemic phase, Non-Hodgkin lymphoma, Korean, WHO classification

서론

비호지킨림프종의 골수침습은 조직학적 아형에 따라 매우 다양하며 8-73%의 빈도로 보고되어 있다[1, 2]. 광범위한 골수침습을 보

이는 경우는 악성 림프구가 말초혈액에서 관찰되거나 백혈병성 림프 발현되기도 하며, 이러한 백혈병성 골수침습 혹은 백혈병기(leukemic phase) 발현은 비호지킨림프종의 진단시 뿐만 아니라 질병의 진행과정에서 나타나기도 한다[3]. 그러나, 그 빈도에 관한 보고는 매우 적어 한 연구에서는 전체 비호지킨림프종의 백혈병기 발현의 빈도를 14%로 보고하였으며[4] 골수침습을 나타낸 비호지킨림프종 환자의 29%에서 말초에서 비정상 림프구가 관찰되었다는 보고도 있다[5]. 골수침습과 유사하게 백혈병기 발현의 빈도도 비호지킨림프종의 아형마다 다르다. 백혈병기 발현은 버킷림프종(Burkitt lymphoma)과 림프모구림프종(lymphoblastic lymphoma)을 제외하면 high grade 림프종보다 low grade 림프종에서 더 흔하다. 또한 high grade 림프종에서 백혈병기 발현은 예후가 극히 불량하다[3].

현재까지 비호지킨림프종의 골수침습이나 백혈병기 발현을 각 아형별로 분류하여 다룬 연구[1-6]는 많지 않으며 대부분은 과거의 비호지킨림프종의 분류를 이용한 것이었다. 국내에서 림프구성

Corresponding author: Chan-Jeoung Park

Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine, 86 Asanbyeongwon-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-4508, Fax: +82-2-478-0884

E-mail: cjpark@amc.seoul.kr

Received: September 1, 2010

Revision received: February 9, 2011

Accepted: February 11, 2011

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2011, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

종양의 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류[7]에 따른 비호지킨림프종의 각 아형에서 골수침습을 조사한 보고는 매우 적어 473예의 비호지킨림프종에서 WHO 분류의 각 아형별 골수침습 및 말초에서 림프종세포의 관찰 빈도를 보고[8]한 것 외에는 전무하다.

이에 저자들은 한국인 비호지킨림프종 환자에 대해 WHO 분류에 근거하여 아형을 나누고 각 아형별로 골수침습과 백혈병기 발현의 빈도를 조사하고 백혈병기 발현을 가진 환자들의 임상혈액학적 특성을 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1997년 1월부터 2000년 12월까지 비호지킨림프종으로 진단된 791예의 환자를 대상으로 하였다. 남자 495예, 여자 296예이었으며 평균 연령은 49.2 ± 19.8 세이었고 18개월부터 84세까지의 연령 분포를 보였다. 이전에 림프종에 대한 치료력은 없었으며 비호지킨림프종 아형은 림프절이나 다른 조직에 대한 검사를 기준으로 WHO (2008) 분류체계에 의거하여 결정하였다. 모든 환자들은 진단 시 일반혈액검사, 말초혈액도말, 골수천자와 생검을 통해 병기를 평가하였으며 이후에는 매 방문시점마다 일반혈액검사와 말초혈액도말을 검사하였다. 항암치료를 받은 환자 중 골수침습이 있었던 경우는 항암치료 후 치료 효과의 판정을 위해 골수천자와 생검을 다시 시행하였고 최초 내원시 골수침습이 없었더라도 경과 중 림프종의 악화가 의심되는 경우는 골수검사를 재시행하여 골수침습 여부를 재평가하였다. 악성림프구의 세포형을 확진하기 위해 모든 비호지킨림프종은 림프절, 기타 조직, 골수에서 얻어진 천자 세포나 생검 조직을 이용하여 유세포분석이나 면역조직염색으로 세포형을 B 혹은 T 세포형으로 분류하였다. 악성림프구의 세포 형태를 바탕으로 HLA-DR, TdT, CD10, CD79 α , CD19, CD20, FMC7, cyclin D1, surface immunoglobulin G, M, A, D, lambda light chain, kappa light chain, CD3, CD5, CD7, CD43, CD45RO, CD4와 CD8의 표지자 중에서 선택하여 검사를 시행하였다.

골수침습은 골수의 응괴결편이나 생검 조직에서 미만형(diffuse type), 간질형(interstitial type), 결절형(nodular type), 방소주형(paratrabeular type)의 침습 형태를 보이거나 골수 천자에서 악성림프구가 관찰되는 것으로 규정하였고 두 명의 전문가가 독립적으로 판독하여 일치하는 경우로 하였다. 골수침습 중 악성림프구가 말초혈액에서 10% 이상[4] 혹은 골수에서 유핵세포의 25% 이상[9]을 차지하는 경우는 백혈병기로 정의하였다.

침습 여부의 진찰 시 간비대나 비장비대의 유무를 조사하였고 중추신경계 전이를 보기 위해 뇌척수액의 세포검사도 시행하였다. 진단 후 최소 1년 이상 추적관찰하였으며 1년 이내 사망한 경우는

사망 시점까지를 추적관찰 기간으로 하였고 평균 추적 기간은 18.5개월(범위 0.5-56.6개월)이었다. 골수침습을 보인 환자에 대해서는 복합항암요법 후 치료반응을 평가하기 위하여 의무기록 검토를 통해 항암요법을 시행한 경우 완전관해의 유무와 재발 여부를 조사하였다. 완전관해는 항암요법을 완료한 후 시행한 추적 검사에서 말초혈액과 골수에서 이전의 침습의 증거가 사라진 것으로 규정하였고[4] 재발은 말초혈액과 골수에서 악성림프구가 다시 출현하는 것으로 정하였다. 또한 사망 여부와 총 생존기간도 조사하였으며 총 생존기간은 최초 진단부터 사망이나 마지막 추적관찰이 이루어진 시점으로 정하였다.

통계 분석은 MedCalc Statistical Software 11.5.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)를 사용하였다. 각 비교군 간의 측정값의 비교는 Mann-Whitney U test, 빈도의 비교는 카이제곱 검정을 이용하였다. 단, 주요 아형에서 비교군 간 빈도의 비교는 Fisher exact test를 이용하였다. 생존율은 Kaplan-Meier method를 이용해 생존곡선을 그리고 log-rank test로 비교하였다. $P < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 것으로 정하였다.

결 과

1. 비호지킨림프종 아형의 분포

791예의 비호지킨림프종 환자 중 B세포림프종은 587예(74.2%)이었고 T세포림프종은 204예(25.8%)이었으며 면역표현형검사상 조직과 골수의 악성림프구의 세포 계열은 모두 일치하였다. WHO 분류에 따른 분포에서 광범위대형B세포림프종(diffuse large B cell lymphoma)이 333예(42.1%)으로 가장 흔한 아형이었으며 다음으로 MALT림프종(extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue) 144예(18.2%), 말초성T세포림프종(peripheral T cell lymphoma) 65예(8.2%), 비형림프절의 NK/T세포림프종(extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type) 59예(7.5%), 전구세포T 혹은 B 림프모구림프종(precursor T or B lymphoblastic lymphoma) 44예(5.6%), 역형성큰세포림프종(anaplastic large cell lymphoma) 37예(4.7%), 소포림프종(follicular lymphoma) 27예(3.4%), 외투층세포림프종(mantle cell lymphoma) 25예(3.2%), 버킷림프종 23예(2.9%)의 순이었다.

2. 비호지킨림프종 아형에 따른 골수침습과 백혈병기 발현의 빈도

각 세포계열별로 골수침습의 빈도는 B세포림프종 18.6% (109/587), T세포계열 림프종 30.9% (63/204)로 T세포림프종에서 골수침습의 빈도가 통계학적으로 유의하게 높았다($P = 0.0004$). 백혈병기 발현의 빈도는 B세포림프종 4.8% (28/587), T세포림프종 10.3%

(21/204)로 T세포림프종에서 의미있게 빈도가 높았다($P=0.008$).

각 아형 별 골수침습률을 분석시 50% 이상의 골수침습률을 보인 아형은 혈관면역모세포T림프종(angioimmunoblastic T cell lymphoma) 80.0%, 소림프구림프종(small lymphocytic lymphoma) 66.7%, 외투층세포림프종 64.0%, 전구세포T 및 B 림프모구림프종 61.7%, 60.0%이었다. 말초성T세포림프종(38.5%)과 버킷림프종(39.1%)은 30-50% 미만의 중등도의 골수침습의 빈도를 보였으며 역형성큰세포림프종(16.2%), 소포림프종(14.8%), MALT림프종(14.6%), 광범위대형B세포림프종(13.5%), 비형림프절외 NK/T세포림프종(10.2%)은 상대적으로 낮은 골수침습의 빈도를 나타냈다.

골수침습을 나타낸 172예 중 백혈병기 발현은 49예(28.5%)에서 관찰되었으며 각 아형 별 백혈병기 발현의 빈도는 골수침습의 빈도가 높았던 전구세포T 림프모구림프종(41.2%), 외투층세포림프종(40%), 혈관면역모세포T림프종(40.0%)에서 가장 높았으며 버킷림프종(26.1%)과 전구세포B 림프모구림프종(20.0%)는 20% 이상 이었고 역형성큰세포림프종(5.4%), 소포림프종(3.7%), 말초성T세포림프종(3.1%), 광범위대형B세포림프종(1.8%), MALT림프종(1.4%)은 낮은 빈도를 보였다(Table 1).

Table 1. Incidence of bone marrow involvement and leukemic phase in 791 patients with WHO (2008) classified non-Hodgkin lymphoma

WHO classification	N	N of cases with marrow involvement (%)	N of cases with leukemic phase (%)
Total	791	172 (21.7)	49 (6.2)
B-cell lineage	587	109 (18.6)	28 (4.8)
DLBCL	333	45 (13.5)	6 (1.8)
MALT lymphoma	144	21 (14.6)	2 (1.4)
Follicular lymphoma	27	4 (14.8)	1 (3.7)
Mantle cell lymphoma	23	16 (64.0)	10 (40.0)
Burkitt lymphoma	25	9 (39.1)	6 (26.1)
B-lymphoblastic lymphoma	10	6 (60.0)	2 (20.0)
Plasmacytoma	9	6 (66.7)	1 (11.1)
SLL	7	1 (14.3)	0 (0.0)
NMZL	7	1 (14.3)	0 (0.0)
Lymphoplasmacytic lymphoma	2	0 (0.0)	0 (0.0)
T-cell lineage	204	63 (30.9)	21 (10.3)
PTL, unspecified	65	25 (38.5)	2 (3.1)
NK/T-cell lymphoma, nasal	59	6 (10.2)	1 (1.7)
ALCL	37	6 (16.2)	2 (5.4)
T-lymphoblastic lymphoma	34	21 (61.7)	14 (41.2)
AILT	5	4 (80.0)	2 (40.0)
Enteropathic T-cell lymphoma	3	0 (0.0)	0 (0.0)
Mycosis fungoides/Sezary S	1	1 (100.0)	0 (0.0)
P value*		0.0004	0.008

*P value were determined using chi-square test, which represent the difference in frequencies of marrow involvement and leukemic phase between B-cell and T-cell lineage.

Abbreviations: DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; SLL, small lymphocytic lymphoma; NMZL, nodal marginal zone B-cell lymphoma; PTL, peripheral T cell lymphoma; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; AILT, angioimmunoblastic T cell lymphoma; S, syndrome.

3. 백혈병기 발현을 나타낸 비호지킨림프종의 임상혈액학적 소견

49예의 백혈병기 발현을 보인 비호지킨림프종 환자 중 전구세포T 림프모구림프종(14/49, 28.6%)이 가장 높은 구성을 차지하였고 다음으로 외투층세포림프종(10/49, 20.4%), 버킷림프종(6/49, 12.2%), 광범위대형B세포림프종(6/49, 12.2%)의 순이었다. 36예(73.5%)의 환자는 비호지킨림프종의 최초 진단시점에 백혈병기로 발현되었으나 나머지 13예(26.5%)는 림프종 질환의 경과 중 새롭게 백혈병기로 발현하였다(Table 2).

골수침습을 나타낸 환자를 단순침습만을 나타낸 경우와 백혈병기로 발현된 경우로 나누어 침습시의 혈구세포수를 분석했을 때 백혈병기의 환자군에서 백혈구수는 높았고($P=0.04$) 혈소판수는 낮았으며($P=0.03$) 이는 통계적으로 유의하였다. 각 아형별 비교는 가능한 환자수를 고려하여 백혈병기 환자군과 골수침습 환자군의 수가 각각 5명 이상인 비호지킨림프종 아형(광범위대형B세포림프종, 외투층세포림프종, 버킷림프종, 림프모구림프종)만 비교하였는데 외투층세포림프종에서 혈소판수의 중앙값만 의미있는 차이($82.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $216.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, $P=0.009$)를 보였을 뿐 다른 아형군에서는 의미있는 혈액학적 차이가 없었다.

백혈병기의 환자군의 말초혈액과 골수에서 관찰되는 악성림프구의 평균퍼센트는 각각 16.3%와 59.7%이었으며 49예 중 32예(65.3%)는 악성림프구가 말초혈액과 골수에서 모두 관찰되었으나 17예(34.7%)는 골수에서는 $42.4\% \pm 23.3\%$ 의 악성림프구가 관찰되었음에도 말초혈액에서는 악성림프구가 관찰되지 않았다.

간비장비대는 49예 중 23예(46.9%)에서 관찰되었는데 간비대보다는 비장비대가 보다 흔하였으며 간비장비대의 빈도는 골수침습 환자군보다 백혈병기 환자군에서 보다 높았으나($P=0.03$) 비호지

Table 2. Lymphoma subtypes and detection time of leukemic phase in 49 patients showing leukemic phase of non-Hodgkin lymphoma

Subtypes of Lymphoma	N of cases (%)	At presentation	During course
T-lymphoblastic lymphoma	14 (28.6)	11	3
Mantle cell lymphoma	10 (20.4)	7	3
Burkitt lymphoma	6 (12.2)	4	2
DLBCL	6 (12.2)	3	3
B-lymphoblastic lymphoma	2 (4.1)	2	0
ALCL	2 (4.1)	2	0
AILT	2 (4.1)	2	0
MALT lymphoma	2 (4.1)	2	0
PTL, unspecified	2 (4.1)	1	1
NK/T-cell lymphoma, nasal	1 (2.0)	1	0
Follicular lymphoma	1 (2.0)	0	1
SLL	1 (2.0)	1	0
Total	49 (100%)	36 (73.5%)	13 (26.5%)

Abbreviations: See Table 1.

Table 3. Comparison of clinicohematological findings between leukemic and non-leukemic groups in 172 non-Hodgkin lymphoma patients with bone marrow involvement

Characteristics	Leukemic group (N = 49)	Non-leukemic group (N = 123)	P value
Age (yr)	44.0 (4-79) [†]	55.0 (2-84)	0.09
Male:Female	32:17	83:40	0.93
Hemoglobin (g/dL)	10.4 ± 2.1*	10.8 ± 2.6	0.42
Platelet count (x10 ³ /μL)	107 (4-508) [†]	192 (4-605)	0.03
Leukocyte count (x10 ³ /μL)	6.8 (0.1-74.3) [†]	5.4 (0.2-28.4)	0.04
Neoplastic lymphoid cells in BM (%)	59.7 ± 23.2*	5.5 ± 7.1	0.01
Hepatosplenomegaly	23 (46.9%)	36 (29.3%)	0.04
Meningeal involvement	6 (12.2%)	3 (2.4%)	0.03
Chemotherapeutic responses			
Complete remission	25/45 (55.6%)	79/92 (85.9%)	0.0002
Relapse	10/25 (40.0%)	22/79 (27.8%)	0.37
Death	23/49 (46.9%)	37/123 (30.1%)	0.06
Overall survival (months)	11.3 (0.1-69.0) [†]	12.2 (0.5-78.8)	0.11

*Mean ± SD; [†]Median (range).

Abbreviations: PB, peripheral blood; BM, bone marrow.

킨림프종 아형별로 백혈병기 환자군과 골수침습 환자군간에 빈도를 비교했을 때는 의미있는 차이를 나타내지 않았다. 백혈병기 환자군에서 중추신경계 전이는 12.2% (6/49)에서 관찰되었으며 골수침습 환자군의 2.4% (3/123)에 비해 의미있게 높았고($P=0.01$) 각 아형별로 비교한 경우 전구세포T 혹은 B 림프모구림프종의 백혈병기 환자군(31.3%, 5/16)이 골수침습 환자군(0%, 0/12)에 비해 높은 중추신경계 전이의 빈도를 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다($P=0.06$). 골수침습을 보인 137명(백혈병기 환자군 45명, 침습 환자군 92명)에서 복합항암요법이 시행되었는데 완전관해는 백혈병기 환자군 55.6% (25/45), 골수침습 환자군 85.9% (79/92)에서 도달하였고 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.0002$). 완전관해에 도달한 후 재발의 빈도는 백혈병기 환자군 40.0% (10/25), 골수침습 환자군 27.8% (22/79)로 양 군 간 의미있는 차이를 나타내지 않았다(Table 3).

비호지킨림프종 아형별로 백혈병기 환자군과 골수침습 환자군간에 완전관해율과 재발율을 비교했을 때는 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 4).

골수침습을 보인 172예의 환자 중 추적 관찰 기간 중 60예의 환자는 사망하였으며 백혈병기 환자군의 사망률은 46.9% (23/49)로 골수침습 환자군의 30.1% (37/123)와 비교하여 높은 경향이 있었다($P=0.06$). 특히, 외투층세포림프종(70% vs 33.3%)과 전구세포T 혹은 B 림프모구림프종(50% vs 18.2%)의 백혈병기 환자군은 골수침습 환자군에 비해 높은 사망률을 보였다. 이들의 총 생존기간의 중앙값은 백혈병기 환자군 11.3개월(범위 1.0-69개월)로 골수침습 환자군의 12.2개월(범위 0.5-68.2개월)보다 짧았으나 통계학적으로 유의하지는 않았으며 각 아형별로 백혈병기 환자군과 골수침

Table 4. Comparison of therapeutic response and clinical outcome between leukemic and non-leukemic groups of bone marrow involvement in 5 WHO subtypes of non-Hodgkin lymphoma

Subtypes of Lymphoma	CR	Relapse	Death
T/B-Lymphoblastic lymphoma			
Leukemic (N = 16)	13/16 (81.3%)	6/13 (46.2%)	8/16 (50%)
Non-leukemic (N = 11)	9/11 (90%)	1/9 (11.1%)	2/11 (18.2%)
P-value	1.0	0.16	0.12
Mantle cell lymphoma			
Leukemic (N = 10)	2/9 (22.2%)	2/2 (100%)	7/10 (70%)
Non-leukemic (N = 6)	4/6 (66.7%)	0/4 (0%)	2/6 (33.3%)
P-value	0.14	0.07	0.30
Diffuse large B-cell lymphoma			
Leukemic (N = 6)	2/6 (33.3%)	1/2 (50%)	3/6 (50%)
Non-leukemic (N = 39)	26/38 (68.7%)	10/26 (38.5%)	13/39 (33.3%)
P-value	0.17	1.0	0.65
Burkitt lymphoma			
Leukemic (N = 6)	4/5 (80.0%)	1/4 (25%)	2/6 (33.3%)
Non-leukemic (N = 3)	2/3 (66.7%)	0/2 (0%)	1/3 (33.3%)
P-value	1.0	1.0	1.0
MALT lymphoma			
Leukemic (N = 2)	0/2 (0%)		1/2 (50.0%)
Non-leukemic (N = 19)	10/13 (76.9%)	2/10 (20%)	4/19 (21.1%)
P-value	0.10		0.43

Abbreviation: CR, complete remission.

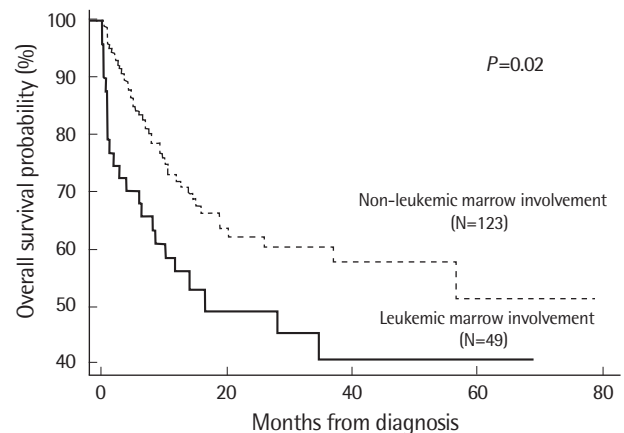


Fig. 1. Overall survival in non-Hodgkin lymphoma patients with marrow involvement according to the presence or absence of leukemic phase.

습 환자군의 총 생존기간을 비교했을 때도 백혈병기 환자군의 총 생존기간이 짧은 경향은 있었으나 의미있는 차이를 관찰할 수 없었다. 그러나, 백혈병기 발현의 유무에 따른 총 생존을 분석에서는 백혈병기 환자군이 골수침습 환자군에 비해 유의하게 낮은 5년 생존율을 나타냈다(Fig. 1).

고찰

비호지킨림프종의 WHO (2008) 분류법에 따른 각 아형별 골수침습과 백혈병기 발현의 빈도는 비호지킨림프종 아형마다 차이를

보였다. 전체 791예의 비호지킨림프종 환자에서 골수침습의 빈도는 21.7% (172/791)이었으며 특히 백혈병기로 발현된 빈도는 6.4% (49/791)이었다. 이전의 외국의 보고들은 골수침습을 Arber 등[5]은 32.5%, Conlan 등[1]은 32.2%, Crotty 등[10]은 32.4%의 빈도를 보고하였고, 백혈병기는 14%[4]로 보고하였는데 본 연구에서는 골수침습 및 백혈병기의 빈도가 이전 보고보다는 낮았다. WHO 분류에 의거한 한국인 악성림프종을 대상으로 한 국내 연구[8]에서도 비호지킨림프종의 12.5%가 골수침습을 보이고 4.4%가 말초에서 림프종세포가 관찰되었다고 보고하였는데 비록 본 연구의 백혈병기의 정의가 림프종세포의 말초혈액에서의 관찰은 아니나 말초혈액에서 림프종세포의 출현이 악성림프종의 광범위한 침습을 시사하는 소견임을 고려하여 이를 백혈병기로 본다면 한국인 비호지킨림프종의 골수침습 및 백혈병기의 빈도는 서구인에 비해 낮은 유사한 결과를 나타냈다.

골수침습의 빈도가 낮은 것은 35% 정도의 골수침습을 보인다고 알려진 소포림프종[3]이 서구에서는 전체 비호지킨림프종의 22.1%를 차지한다고 보고되어 있으나[11] 국내 연구에서는 빈도가 낮은 것에 기인할 가능성이 있다. 실제로 국내 연구[8]도 소포림프종의 빈도를 4.2%로 보고하였고 본 연구에서도 3.5%의 빈도를 보여 외국 보고와 비교해 낮았다.

이전의 국내 연구[8]의 골수침습률은 세포계열간 차이가 없었고 하였고나 본 연구는 T세포림프종에서 의미있게 높은 골수침습과 백혈병기의 빈도를 보였다. 이는 혈관면역모세포림프종과 말초성T세포림프종의 골수침습 빈도가 이전 연구보다 높게 나타났기 때문이다. 최근의 연구[12, 13]는 혈관면역모세포림프종과 말초성T세포림프종의 골수침습률을 각각 70%, 46%로 보고하여 본 연구와 유사하였다. 그러므로 한국인의 T세포림프종의 골수침습률은 이전 보고와 달리 B세포림프종보다 높을 것으로 사료된다.

비호지킨림프종의 경우 Working formulation (WF)에 의거한 연구에 의하면 low grade 림프종에서 보다 높은 골수침습의 빈도를 보이며 진단 시점에 이미 골수침습이 관찰되는 경우가 많다고 하였다[3]. 본 연구에서 일부 아형은 대상 환자수가 적은 제한점이 있기는 했으나 low grade 림프종으로 분류되는 혈관면역모세포림프종(80%), 소림프구림프종(66.7%), 외투층세포림프종(64%)이 의미있게 높은 골수침습을 보인 반면 다른 low grade 림프종(소포림프종, MALT림프종, lymphoplasmacytoid 림프종)은 골수침습의 빈도가 높지 않아 아형마다 차이가 있음을 확인할 수 있었다.

비호지킨림프종 중 high grade 림프종에 속하는 버킷림프종과 림프모구림프종은 골수침습이 흔한 것으로 알려져 있는데[3] 본 연구에서도 림프모구림프종의 골수침습은 B세포 60%, T세포 61.7%로 높았고, 특히 백혈병기로 발현되는 빈도는 T림프모구림프종에서 41.1%로 가장 높았다. 버킷림프종도 골수침습은 39.1%

(9/23)의 중등도의 빈도를 보였으며 골수침습의 66.7% (6/9)가 백혈병기로 발현되어 백혈병기의 빈도는 26.1% (6/23)로 높았다. 이는 말초혈액 침범의 비율이 두 아형에서 37.5%, 23.8%로 높았다는 국내 보고[8]와 일치하는 것이다. 반면 high grade 림프종으로 분류되는 광범위대형B세포림프종은 골수침습과 백혈병기 발현의 빈도가 다른 아형보다 낮아 차이를 보였다.

림프모구림프종은 중추신경계나 골수로의 전이로 병기가 진행된 경우 치료에 대한 반응이 불량한데[14] 본 연구에서 림프모구림프종은 중추신경계 침범이 다른 아형보다 많아 전체 환자군에서 중추신경계 침범을 보인 9예 중 5예가 림프모구림프종이었으며 림프모구림프종의 중추신경계 침범 빈도는 11.4% (5/44)로 중추신경계 침범이 관찰된 소포림프종(1/27, 3.7%), 역형성큰세포림프종(1/37, 2.7%), 광범위대형B세포림프종(2/333, 0.6%)에 비해 높았다. 골수침습도 전체 림프모구림프종의 61.4%에서 관찰되어 35.4%, 35.3%의 서구의 보고[15, 16]보다 높았다. 국내 보고[8]도 골수침습을 61.1%로 외국 보다는 높게 보고하고 있으며 중국의 한 연구[17]는 골수침습은 77.8%, 백혈병기는 55.5%로 본 연구보다 높게 보고한 것을 고려할 때 연구 대상군의 수가 많지 않은 제한점이 있으나 동아시아인에서 림프모구림프종의 높은 골수침습의 가능성이 있었다.

이를 통해 한국인의 림프모구림프종은 다른 아형보다 백혈병기 발현 및 중추신경계 침범의 빈도가 높으므로 진단 시부터 보다 강력한 치료법을 시도해야 할 것으로 사료되었다.

한국인에서 가장 흔한 비호지킨림프종은 광범위대형B세포림프종과 MALT림프종이었으며 다른 아형과 비교하여 골수침습이나 백혈병기 발현의 빈도가 낮았다. 이들은 말초혈액에서 악성림프구가 관찰되는 빈도가 낮으며 백혈병기로 발현된 경우는 생존기간은 짧다고 하였는데[4, 18] 본 연구에서도 백혈병기로 발현된 경우 완전관해율은 단순침습군에 비해 낮았으며 광범위대형B세포림프종의 총 생존기간의 중앙값은 7개월로 단순침습군의 10.1개월보다 짧은 경향이 있었다($P=0.07$). 또한 두 림프종은 백혈병기의 경우에도 악성림프구가 말초혈액에서 거의 관찰되지 않았다(16.7%, 0%). 그러나 최근의 유세포분석기를 이용하여 골수와 말초혈액에서 림프종 세포를 분석한 연구[19]는 광범위대형B세포림프종 68.7%, MALT림프종 89.7%에서 골수와 말초혈액 모두에서 림프종 세포가 관찰되었다고 하였다. 이는 현미경적 관찰이 말초혈액에서 림프종 세포를 발견하는데 한계가 있다는 것을 나타내는 것이다.

외투층세포림프종은 일반적으로 진단 시 진행된 병기로 나타나는 성숙 B세포의 종양으로 백혈구수의 심한 증가가 없는 경우에도 흔히 말초혈액과 골수에서 악성림프구가 관찰되나[20] 반면 말초성T세포림프종은 골수침습은 종종 관찰되지만 백혈병기 발현은 매우 드문 것으로 알려져 있다[3, 21]. 본 연구도 외투층세포림프

종의 골수침습 및 백혈병기 발현의 빈도는 각각 64%, 40%로 매우 높았으나 말초성T세포림프종의 골수침습은 38.5%에서 관찰되었지만 이 중 2예(3.1%)만 백혈병기 발현을 보여 이전의 보고와 일치하였다. 두 림프종 모두 백혈병기는 불량한 예후 및 항암요법에 대한 반응과 관련된다고 하였는데[21-23] 외투층세포림프종 백혈병기의 완전관해율(22.2%)은 낮고 재발률(100%)과 사망률(70%)은 매우 높았으며 말초성T세포림프종은 비록 대상 환자수의 제한점이 있지만 이들은 항암요법에 반응하지 않았고 추적관찰 중 사망하여 예후도 불량함을 확인할 수 있었다. 특히, 외투층세포림프종은 혈소판수의 감소가 백혈병기 발현을 시사하는 소견이었다.

소포림프종과 비형림프절의 NK/T 세포림프종은 이전의 동양인을 대상으로 한 연구에서 각각 64%, 23%의 골수침습의 빈도를 보고하였다[13,24]. 그러나 본 연구에서 소포림프종의 골수침습 및 백혈병기 발현의 빈도는 14.8%, 3.7%이며 비형림프절의 NK/T 세포림프종의 골수침습 및 백혈병기 발현의 빈도는 10.2%, 1.7%로 한국인에서는 두 림프종 아형의 골수침습이 많지 않았다. 이들에게서 골수침습, 특히 광범위한 침습은 불량한 예후와 관련된다고 하나[25] 본 연구에서는 환자수가 각 1예로 너무 적어 예후적 영향을 판단하는데 제한이 있었다. 그러므로 한국인 소포림프종과 비형림프절의 NK/T 세포림프종에서 백혈병기 발현의 예후를 평가하기 위해서는 다기관 연구가 진행되어야 할 것으로 사료되었다.

역형성대세포림프종은 흔히 전이된 형태로 진단되지만 골수침윤은 많지 않으며 백혈병기 발현은 매우 드물다. 최근 백혈병기 발현을 보인 anaplastic large cell lymphoma kinase (ALK) 음성 림프종이 보고되었지만 대부분의 백혈병기 발현을 보인 역형성대세포림프종은 ALK 양성이었다[26-28]. 본 연구에서도 골수침습은 37명의 환자 중 6명(16.2%)에서만 관찰되었으며 백혈병기 발현을 보인 2명은 ALK 염색에서 모두 양성 소견을 보였다.

결론적으로 한국인 비호지킨림프종의 백혈병기 발현의 빈도는 서구인에서 보고된 것보다는 낮았으며 B세포림프종보다 T세포림프종에서 높았다. 광범위한 침습인 백혈병기 발현은 단순한 골수침습보다 낮은 완전관해율 및 높은 사망률을 보였다. 또한 백혈병기 발현은 낮은 생존율과도 관련됨을 확인할 수 있었다.

요 약

배경: 본 연구의 목적은 한국인 비호지킨림프종 환자에서 골수침습과 백혈병기 발현의 임상혈액학적 소견을 조사하고자 한다.

방법: WHO (2008) 기준에 따라 분류된 791예의 비호지킨림프종 환자를 대상으로 하였다. 검사 소견, 골수의 조직형태학적 소견 및 의무기록이 검토되었다. 백혈병기 발현은 말초혈액에서 10% 이상 혹은 골수에서 25% 이상의 악성림프구가 관찰되는 경우로 정의하

였다.

결과: 골수침습은 791예 중 172예(21.7%)에서 관찰되었으며 백혈병기 발현은 49예(6.2%)이었다. 백혈병기 발현의 빈도가 높은 비호지킨림프종의 아형은 외투층세포림프종(40%), 혈관면역모세포T림프종(40%), 림프모구림프종(36.4%) 및 버킷림프종(26.1%)이었다. 골수침습 및 백혈병기 발현은 B세포림프종 (19.2%, 5.3%)보다는 T세포림프종(35.0%, 10.3%)에서 보다 빈도가 높았다($P=0.0004$, $P=0.008$). 완전 관해율은 단순 골수침습(85.9%)보다는 백혈병기 발현(55.6%)에서 낮았으나($P=0.0002$) 재발률은 양 군 간 차이가 나지 않았다. 사망률은 단순 골수침습(30.1%)보다는 백혈병기 발현(46.9%)에서 높았으며 5년 생존율은 백혈병기 발현군에서 의미있게 낮았다($P=0.02$).

결론: 본 연구는 한국인 비호지킨림프종의 백혈병기 발현의 빈도가 서구인보다 낮으며 B세포림프종보다 T세포림프종에서 높은 빈도를 나타냄을 보여주었다. 또한 비호지킨림프종의 백혈병기 발현은 불량한 예후와 관련됨을 확인하였다.

참고문헌

- Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. *J Clin Oncol* 1990;8:1163-72.
- Pittaluga S, Bijlens L, Teodorovic I, Hagenbeek A, Meerwaldt JH, Somers R, et al. Clinical analysis of 670 cases in two trials of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group subtyped according to the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a comparison with the Working Formulation. *Blood* 1996;87:4358-67.
- Bain BJ and Catovsky D. The leukaemic phase of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 1995;48:189-93.
- Come SE, Jaffe ES, Andersen JC, Mann RB, Johnson BL, DeVita VT Jr, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in leukemic phase: clinicopathologic correlations. *Am J Med* 1980;69:667-74.
- Arber DA and George TI. Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement, and discordance with other sites in 450 specimens. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1549-57.
- Lee WI, Lee JH, Kim IS, Lee KN, Kim SH. Bone marrow involvement of non-Hodgkin's lymphoma. *J Korean Med Sci* 1994;9:402-8.
- Swerdlow SH, Campo Elias, et al. eds. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th ed.

- Lyon: IARC Press, 2008:157-320.
8. Jeong SY, Chang YH, Lee JK, Hong YJ, Hong SI, Lee SS. Incidence and histologic patterns of bone marrow involvement of malignant lymphoma based on the World Health Organization Classification-A single institution study. *Korean J Lab Med* 2007;27:383-7.
9. Kroese WF, Cleton FJ, Somers R. Leukaemic progression in lymphomata *Br J Cancer Suppl* 1975;2:102-6.
10. Crotty PL, Smith BR, Tallini G. Morphologic, immunophenotypic, and molecular evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Diagn Mol Pathol* 1998;7:90-5.
11. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89:3909-18.
12. Cho YU, Chi HS, Park CJ, Jang S, Seo EJ, Huh J. Distinct Features of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with bone marrow involvement. *Am J Clin Pathol* 2009;131:640-6.
13. Tong H, Ren Y, Qian W, Xiao F, Mai W, Meng H, et al. Clinicopathological study on peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma with bone marrow involvement: a retrospective analysis from China. *Int J Hematol* 2009;90:303-10.
14. Rivera-Luna R, Cardenas-Cardos R, Martinez-Avalos A, Leal-Leal C, Ruano-Aguilar J, Meza-Coria C, et al. Lymphoblastic lymphoma in children. Poor response in advanced disease with chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Rev Invest Clin* 1994;46:369-75.
15. Subira M, Domingo A, Santamaria A, Bordes R, Romagosa V, Soler J. Bone marrow involvement in lymphoblastic lymphoma and small non-cleaved cell lymphoma: the role of trephine biopsy. *Haematologica* 1997;82:594-5.
16. Haddadin WJ. Malignant lymphoma in Jordan: a retrospective analysis of 347 cases according to the World Health Organization classification. *Ann Saudi Med* 2005;25:398-403.
17. Zhang X, Lu Z, Feng X. Report of 18 cases lymphoblastic lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 1998;19:566-8.
18. Bain B, Matutes E, Robinson D, Lampert IA, Brito-Babapulle V, Morilla R. Leukemia as a manifestation of large cell lymphoma. *Br J Haematol* 1991;77:301-10.
19. Mancuso P, Calleri A, Antoniotti P, Quarna J, Pruneri G, Bertolini F. If it is in the marrow, is it also in the blood? An analysis of 1,000 paired samples from patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *BMC Cancer* 2010;10:644.
20. Cohen PL, Kurtin PJ, Donovan KA, Hanson CA. Bone marrow and peripheral blood involvement in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 1998;101:302-10.
21. Vose JM. Peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22:997-1005.
22. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE, Gascoyne RD. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997;89:2067-78.
23. Bosch F, Lopez-Guillermo A, Campo E, Ribera JM, Conde E, Piris MA, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 1998;82:567-75.
24. Chubachi A, Miura I, Hashimoto K, Hamanaka SC, Saitoh M, Watanuki T, et al. High incidence of leukemic phase in follicular lymphoma in Akita, Japan: clinicopathologic, immunological and cytogenetic studies. *Eur J Haematol* 1993;50:103-9.
25. Romaguera JE, McLaughlin P, North L, Dixon D, Silvermintz KB, Garnsey LA, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV follicular low-grade lymphoma: a risk model. *J Clin Oncol* 1991;9:762-9.
26. Villamor N, Rozman M, Esteve J, Aymerich M, Colomer D, Aguilar JL, et al. Anaplastic large-cell lymphoma with rapid evolution to leukemic phase. *Ann Hematol* 1999;78:478-82.
27. Grewal JS, Smith LB, Winegarden JD 3rd, Krauss JC, Tworek JA, Schnitzer B. Highly aggressive ALK-positive anaplastic large cell lymphoma with a leukemic phase and multi-organ involvement: a report of three cases and a review of the literature. *Ann Hematol* 2007;86:499-508.
28. Lu Y, Zhao X, Wang E, Chen W, Huang Q. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with extensive peripheral blood and bone marrow involvements manifested as "leukemic phase". *Leuk Res* 2010;34:475-82.