

한국의 악성 림프종에 관한 통계적 관찰

대한혈액학회

한지숙* · 고윤웅* · 민유홍* · 김노경 · 김동집 · 김민철 · 김병수
 김삼용 · 김상희 · 김준석 · 박병채 · 박승칠 · 박재후 · 박희숙
 서창인 · 선덕재 · 송홍석 · 심영학 · 오도연 · 이경식 · 이규보
 이석 · 이순남 · 이승태 · 이종화 · 전춘해 · 정현철 · 조경삼
 조군제 · 진춘조 · 최일영 · 최진혁 · 현명수

= Abstract =

Statistical Analysis of Malignant Lymphoma in Korea

J.S. Hahn, M.D., * Y.W. Ko, M.D., * Y.H. Min, M.D., * N.K. Kim, M.D.,
 D.J. Kim, M.D., M.C. Kim, M.D., B.S. Kim, M.D., S.Y. Kim, M.D., S.H. Kim, M.D.,
 J.S. Kim, M.D., B.C. Park, M.D., S.C. Park, M.D., J.H. Park, M.D., H.S. Park, M.D.,
 C.I. Suh, M.D., D.J. Sun, M.D., H.S. Song, M.D., Y.H. Shim, M.D., D.Y. Oh, M.D.,
 K.S. Lee, M.D., K.B. Lee, M.D., S. Lee, M.D., S.N. Lee, M.D., S.T. Lee, M.D.,
 J.H. Lee, M.D., C.H. Chun, M.D., H.C. Jung, M.D., K.S. Cho, M.D., K.J. Cho, M.D.,
 C.J. Jin, M.D., I.Y. Choi, M.D., J.H. Choi, M.D. and M.S. Hyun M.D.

Korean Society of Hematology

Background: The disorders classified as malignant lymphoma are increasing in frequency in Korea and there have been numerous advances in our understanding of the pathophysiology of these disorders and in their treatment. There are considerable geographic and ethnic differences in the incidence, age distribution, histopathologic types of the malignant lymphoma.

Methods: We analyzed clinical findings of malignant lymphoma patients in Korea for 5 years. Sixteen hundred and fifty-three cases of the malignant lymphoma, which were collected from the departments of internal medicine of 23 general hospitals and university hospitals and department of pediatrics of one university hospital throughout Korea, were summarized and reviewed. The data

한지숙: 120-752, 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세의대 세브란스병원 내과

Tel: (02)361-7740, Fax: (02)363-7690

본 논문은 1994년도 대한혈액학회 학술사업의 지원으로 이루어 졌으며, 1994년 11월 4일 제 35차 대한혈액학회 추계학술대회에서 발표 되었음.

* 집필대표: 한지숙 · 고윤웅 · 민유홍

collected comprised of the cases for 5 years from January 1989 to December 1993.

Results:

- 1) There were 142 cases of Hodgkin disease(8.6%), and 1,511 cases of non-Hodgkin lymphoma (91.4%) with 1:11 ratio.
- 2) The most common histopathologic type of Hodgkin disease was mixed cellularity(54.2%), and that of non-Hodgkin lymphoma was diffuse, large cell type(50.9%), respectively.
- 3) Peripheral lymphadenopathy was the most common presenting symptoms at the time of first visit to the hospital, especially in Hodgkin disease.
- 4) High proportion of lymphomas(43.1% of total cases: 12.6% of Hodgkin disease and 46.3% of non-Hodgkin lymphoma) involved the extranodal sites. The most common site was gastro-intestinal system(16.7%).
- 5) In treatment responses, the complete remission rate was 69.1% in Hodgkin disease and 55.0% in non-Hodgkin lymphoma, respectively, and 13.8% of Hodgkin disease and 22.0% of non-Hodgkin lymphoma were relapsed. We observed the statistically significant difference in survival duration between Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma.
- 6) According to multivariate analysis, age, B-symptom, stage, LDH and number of extranodal sites were the useful prognostic factors predicting survival.

Conclusion: The characteristics of malignant lymphoma in Korea differ from those in the western countries with respect to the frequency of histopathologic pattern. The epidemiologic studies are necessary for the clarification of these differences.

Key Words: Malignant lymphoma, Hodgkin disease, Non-Hodgkin lymphoma, Histopathologic type, Prognostic factor

서 론

악성 림프종은 1832년 Hodgkin이 림프절과 비장의 종대를 초래하는 질환을 처음으로 발표한 이래, 림프조직에서 발생하는 원발성 종양에 대하여 여러 가지 명칭과 분류 및 질환의 본질에 대한 논란이 계속되었다¹⁾. 본 질환은 악성 림프구의 clonal expansion, 즉 면역학적으로 활성화된 림프조직에서 기원한 세포로 구성된 다양한 면역계 종양군으로, 비록 악성이기는 하지만 화학요법 및 방사선 치료에 대한 효과가 커서 생존기간이 비교적 길다는 특징이 있다.

우리나라에서는 대한혈액학회에서 1968년과 1977

년 2회에 걸쳐 전국적으로 집계하여 보고한 바 있다^{2~4)}. 그러나 그후 1982년 National Cancer Institute (이하 NCI) working formulation에 따른 분류법이 도입되었고, 최근에는 면역조직화학 및 유세포분석기를 이용한 immunophenotyping이 시행되면서 보다 정확한 진단 및 분류가 가능하게 되었고, 치료면에서도 복합화학요법 및 방사선치료 등이 발전하면서 장기생존을 가능케 하는 대표적인 종양의 하나가 되었다^{5,6)}.

이에 저자 등은 대한혈액학회 학술사업의 일환으로써 전국적으로 최근 5년간 악성 림프종으로 진단 받은 환자를 대상으로, 한국인에 있어서의 악성 림프종의 특징 및 임상경과를 관찰하고 생존율에 미치는 예후인자를 분석하였기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상

연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 작성한 설문 조사지를 전국의 수련병원을 대상으로 하여 발송한 바 본 집계를 위해서 조사에 응한 의료기관은 총 23개 병원(1개 병원의 소아과 포함)이었으며, 이들 기관에서 1989년 1월부터 1993년 12월까지 최근 5년간 병리조직학적으로 악성 림프종의 진단을 받았던 1,653례의 환자를 대상으로 하였다(Table 1). 집계된 1,653례에 대하여 대상환자의 연령 및 성별 구성과 임상양상 및 검사소견, 치료반응, 예후지표 등에 관한 종합적인 고찰을 하였다.

Table 1. Participated Institutions

Institution	Number of cases
Catholic University	45
Chosun University	19
Chungnam University	36
Ewha University	21
Hallym University	68
Hanyang University	62
Inha University	12
Keimyung University	111
Konkuk University	2
Korea University	153
Kosin University	104
Kyunghee University	37
Kyungpook University	60
National Medical Center	47
Presbyterian Medical Center	116
Pusan University	29
Seoul University	222
Soonchunhyang University	61
Ulsan University	91
Yeungnam University	82
Yonsei University(including pediatrics)	275
Total	1,653

Observation period: Jan. 1989 - Dec. 1993

조직아형의 분류로는 호지킨병은 Rye 분류법⁷⁾, 비호지킨 림프종은 NCI working formulation 분류법⁵⁾으로 구분하였으며, 각 질환에 따른 병기 판정은 Ann Arbor staging⁸⁾에 근거하여 평가하였다.

2. 생존율 및 예후인자의 평가

생존기간은 진단당일로부터 사망일 혹은 최종 추적일까지로 산정하였고, 통계처리는 chi-square 및 student t-test를 이용하였으며, 생존기간의 분석 및 비교는 Kaplan-Meier 및 log-rank statistics를 사용하였다. 생존율에 영향을 미치는 예후인자에 관해서는 Cox-regression hazard model에 의한 다변량분석법을 이용하여 평가하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

전체 악성 림프종 1,653례 중 호지킨병 142례(8.6%), 비호지킨 림프종 1,511례(91.4%)로 약 1:11의 비율을 보였다(Table 2). 연령 분포를 보면 호지킨병의 평균 연령은 39(4~79)세, 비호지킨 림프종 50(3~94)세로 호발연령의 차이가 있었는데, 호지킨병에서는 20대에서 가장 많았고 40대에서 그 다음이었던 반면, 비호지킨 림프종에서는 50대를 중심으로 연령이 증가할수록 그 발생빈도가 많아지는 추세를 보였다(Fig. 1). 남녀 비율은 양질환 모두 2:1이었으며, 호지킨병의 nodular sclerosis형에서만 여자에서 다소 많이 관찰되었을 뿐 다른 조직형에서는 남자에서 더 많이 발생함을 알 수 있었다(Fig. 2). 양질환에서의 혈액학적 검사소견은 서로 비슷한 결과를 보여 특기할 만한 차이는 관찰되지 않았다.

2. 조직 유형

호지킨병의 경우 Rye 분류에 의한 바 mixed cellularity형이 54.2%로 가장 많았고, nodular sclerosis형은 21.1%였으며, lymphocyte depletion형은 9.9%로 가장 적은 빈도를 보였다. 비호지킨 림프종의 경우 NCI working formulation에 의해 구분한 결과 대부분 intermediate grade이었으며(78.7%), 특히 diffuse, large

Table 2. Patient Characteristics

	HD	NHL	Total
Number	142	1,511	1,653
Age(year)	39(4~79)	50(3~94)	48(3~94)
Sex(male: female)	94:48	1,004:507	1,098:555
Hemogram			
Hb(g/dL)	12.6(5.4~18.7)	12.3(5.9~19.7)	12.4(5.4~19.7)
WBC($\times 1,000/\mu\text{L}$)	9.5(0.4~98.7)	8.0(0.5~86.4)	8.2(0.4~98.7)
Lymphocyte(%)	22.1(0~57)	24(0~90)	24(0~90)
Eosinophil(%)	2(0~11)	2(0~25)	2(0~25)
Platelet($\times 1,000/\mu\text{L}$)	299(10~759)	268(30~895)	272(10~895)

HD: Hodgkin disease, NHL: Non-Hodgkin lymphoma

Values are denoted as mean. Values in the parenthesis are range.

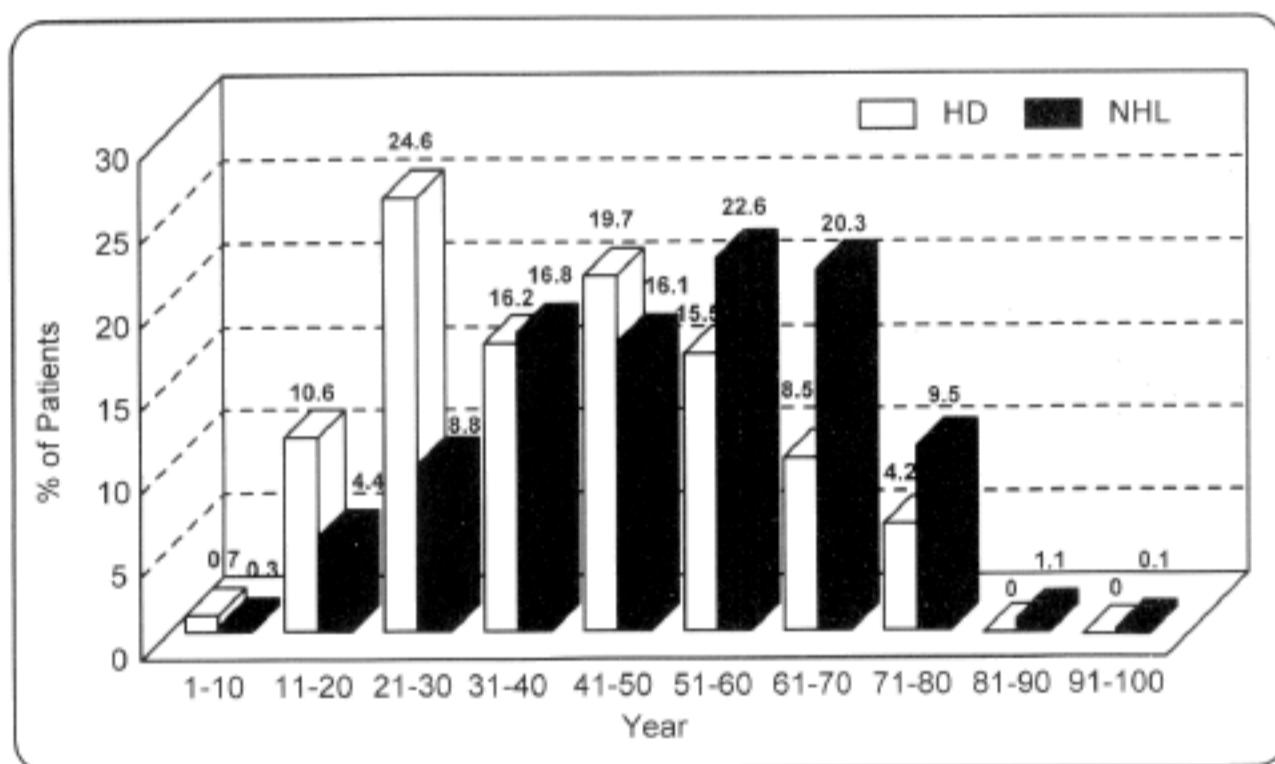


Fig. 1. Age distribution of malignant lymphoma.

cell형이 50.9%로 가장 많았고, 반면 low grade는 전체의 5.3%에 불과 하였으며, 특히 외국에서 가장 많은 유형으로 보고된 follicular, small cleaved cell형은 전체의 1.4%이었다(Table 3).

3. 임상양상 및 특성

진단당시의 임상양상은 말초 림프절증대를 주소로 한 경우가 가장 많았으며, 그 다음으로 복부 통증, 복부 종괴 순이었다. 이중 말초 림프절증대는 호

지킨병 74.6%, 비호지킨 림프종 51.0%로 호지킨병 환자군에서 더 많은 빈도를 보였던 반면($P<0.01$), 비호지킨 림프종에서는 복부 통증이 호지킨병에 비해 상대적으로 많았음을 관찰할 수 있었다($P<0.01$). B 증상은 양군에서 각각 46.5%, 33.7%로 호지킨병에서 더 빈발하였으며($P<0.01$), 그 빈도는 체중 감소, 발열, 야간 발한 순이었다. 이중 호지킨병에서는 발열증상이 33.1%로 가장 많았고, 비호지킨 림프종에서는 체중 감소가 23.6%로 가장 많았으며, 특히

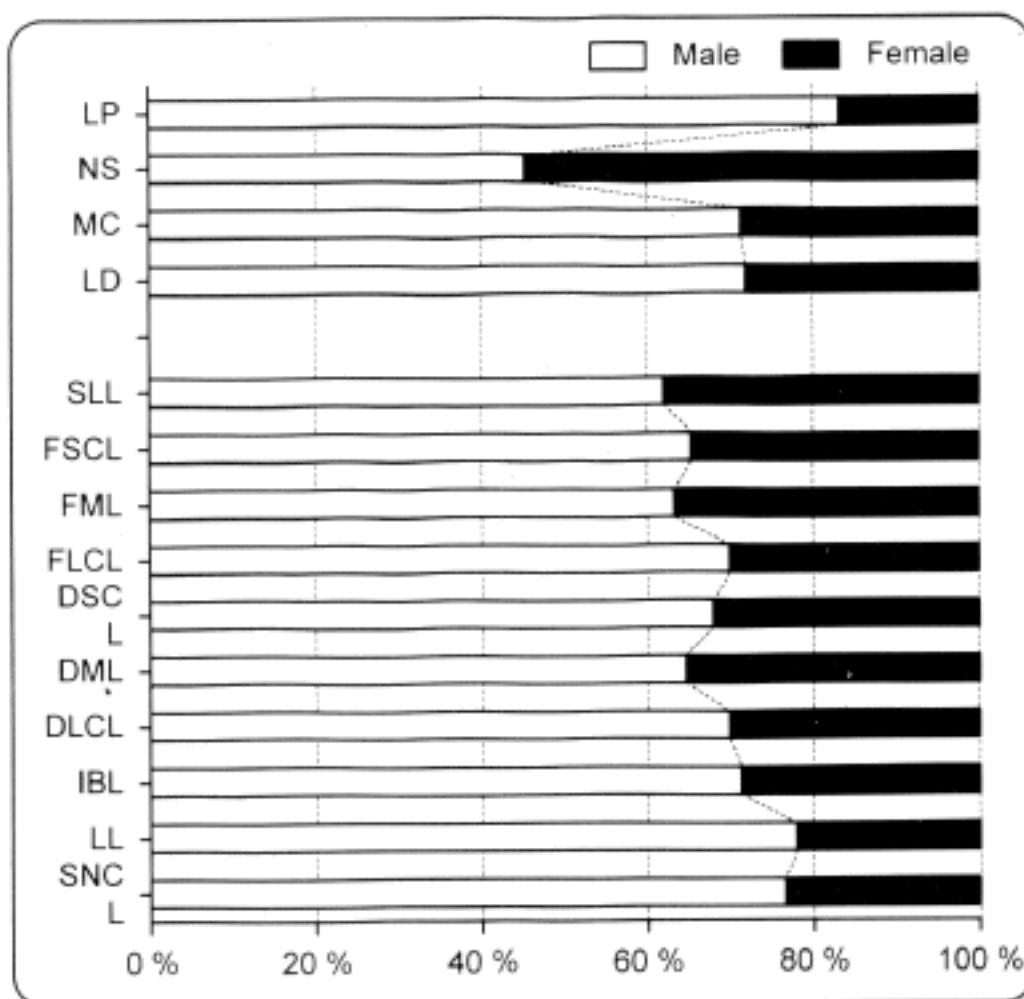


Fig. 2. Sex ratio of malignant lymphoma according to the histologic type.

발열증상은 호지킨병에서 비호지킨 림프종에 비해 더 많은 빈도를 보였다($P<0.01$)(Table 4).

림프절종대의 분포상 호지킨병과 비호지킨 림프종 모두에서 경부 림프절의 침범이 각각 78.2%, 49.7%로 가장 많았으며, 그 다음으로 대동맥주위 림프절, 서혜부 림프절, 액와부 림프절 순이었다.

이중 특히 호지킨병에서는 경부 및 종격동 림프절의 침범이 비호지킨 림프종에 비해 많았음을 알 수 있었고($P<0.01$), 그밖의 복부 및 장간막 림프절 등의 침범에 있어서의 유의한 차이는 없었다(Table 5).

림프절의 침범없이 림프절외 장기에서 발생한 경우는 전체 환자의 43.1%로, 호지킨병 12.6%, 비호지킨 림프종 46.3% 이었다. 부위별로는 주로 위장관(16.7%)과 상부호흡기계(15.3%)에서 호발하였는데, 위장관에서는 위, 소장, 대장 순이었으며, 상부호흡기계에서는 Waldeyer's ring, 비인두, 부비동, 종격동 순으로 호발함을 알 수 있었다(Table 6).

림프절에서 발생하여 림프절외 장기로 침범된 유형을 보면 골수, 비장 및 간으로의 침범이 대부분으

로 양군에서 비슷한 양상을 보였으나, 이중 골수 침범은 호지킨병과 비호지킨 림프종에서 각각 5.6%, 11.7%로 비호지킨 림프종에서 더 많은 빈도를 보였다($P<0.03$)(Table 7).

4. 병 기

Ann Arbor 병기에 따르면 병기 I, II 기의 경우 호지킨병 53.5%, 비호지킨 림프종 53.7%이었고, 양군 모두에서 병기 III 기가 각각 37.3%, 30.3%로 가장 많았다. 또한 병기가 진행될수록 B 증상의 빈도가 증가하는 경향을 보였다(Table 8).

5. 치료반응 및 생존율

전체 환자 중 1,457례에서 화학요법 혹은 방사선 치료를 시행 받았으며(Table 9), 완전관해율은 호지킨병이 69.1%, 비호지킨 림프종이 55.0%이었고, 이를 중 각각 13.8%, 22.0%에서 재발하였다(Table 10). 5년생존율은 호지킨병의 경우 72.4%, 비호지킨 림프종에서는 52.5%로 호지킨병에서 더 높은 생존율을

Table 3. Histologic Classification of Hodgkin Disease(HD) and Non-Hodgkin Lymphoma(NHL)

Subtypes	Number(%)
Rye classification of HD	
Lymphocyte predominance(LP)	21(14.8)
Nodular sclerosis(NS)	30(21.1)
Mixed cellularity(MC)	77(54.2)
Lymphocyte depletion(LD)	14(9.9)
Classification of NHL by NCI working formulation	
Low grade	
Small lymphocytic lymphoma(SLL)	42(2.8)
Follicular, small cleaved cell lymphoma(FSCL)	21(1.4)
Follicular, mixed, small cleaved and large cell lymphoma(FML)	17(1.1)
Intermediate grade	
Follicular, large cell lymphoma(FLCL)	24(1.6)
Diffuse, small cleaved cell lymphoma(DSCL)	189(12.5)
Diffuse, mixed, small and large cell lymphoma(DML)	207(13.7)
Diffuse, large cell lymphoma(DLCL)	769(50.9)
High grade	
Immunoblastic lymphoma(IBL)	130(8.6)
Lymphoblastic lymphoma(LL)	39(2.6)
Small noncleaved cell lymphoma(SNCL)	15(1.0)
Others	
Peripheral T-cell lymphoma(PTCL)	30(2.0)
Malignant medullary reticulosis(MMR)	8(0.5)
Cutaneous T-cell lymphoma(CTCL)	11(0.7)
Angioimmunoblastic lymphadenopathy(AILD)	6(0.4)
Maltoma	3(0.2)

보였다($P<0.01$)(Fig. 3).

치료약제에 따른 완전관해율 및 생존율의 차이는 양질환 모두에서 관찰되지 않았다(Table 11, Fig. 4).

병기에 따른 생존율을 보면 호지킨병에서는 병기에 따른 차이가 없었으나, 비호지킨 림프종에서는 stage I/II인 경우가 stage III/IV에 비해 높은 생존율을 보였다($P<0.01$)(Table 12, Fig. 5).

조직유형에 따른 생존율의 차이는 호지킨병과 비호지킨 림프종 모두에서 관찰되지 않았다(Table 12,

Fig. 6).

6. 사망률 및 사망원인

사망환자 288례에서 본 결과, 사망원인으로는 양군 모두에서 질환자체의 진행으로 인해 사망한 경우가 호지킨병에서는 40.9%, 비호지킨 림프종에서는 46.6%로 가장 많았고, 감염증으로 사망한 경우는 각각 50.0%, 35.3%이었다(Table 13).

7. 예후인자

생존율에 영향을 미칠 수 있는 변수로써 성별, 연령, B 증상, 조직유형, 병기, 골수침범, lactate dehy-

Table 4. Clinical Presentation

	HD(%) (N=142)	NHL(%) (N=1,511)	Total(%) (N=1,653)
Chief complaint			
Lymphadenopathy	106(74.6)*	771(51.0)	877(53.1)
Abdominal pain	12(8.5)*	402(26.6)	414(25.0)
Abdominal mass	10(7.0)	141(9.3)	151(9.1)
Sore throat	1(0.7)	66(4.4)	67(4.1)
Nasal obstruction	-	34(2.3)	34(2.1)
Fever	7(4.9)	50(3.3)	57(3.4)
Dyspnea	1(0.7)	31(2.1)	32(1.9)
Cough	5(3.6)	16(1.0)	21(1.3)
B symptom			
Fever	47(33.1)*	234(15.5)	281(17.0)
Night sweat	40(28.2)	283(18.7)	323(19.5)
Weight loss	45(31.7)	357(23.6)	402(24.3)

HD: Hodgkin disease, NHL: Non-Hodgkin lymphoma

*P<0.01(vs non-Hodgkin lymphoma)

Table 5. Incidence of Nodal Distribution

	HD(%) (N=142)	NHL(%) (N=1,511)	Total(%) (N=1,653)
Cervical	111(78.2)*	751(49.7)	862(52.1)
Axillary	37(26.1)	231(15.3)	268(16.2)
Inguinal	29(20.4)	363(22.4)	392(23.7)
Hilar	10(7.0)	66(4.4)	76(4.6)
Mediastinal	34(23.9)*	163(10.8)	197(11.9)
Celiac	11(7.7)	138(9.1)	149(9.0)
Para-aortic	38(26.8)	328(21.7)	366(22.1)
Splenic	13(9.2)	103(6.8)	116(7.0)
Mesenteric	14(9.9)	195(12.9)	209(12.6)

HD: Hodgkin disease, NHL: Non-Hodgkin lymphoma

*P<0.01(vs non-Hodgkin lymphoma)

drogenase(LDH), β_2 -microglobulin(β_2 MG), 2부위 이상 림프절외 침범 및 치료약제 등에 대하여 분석한 결과, 연령, B 증상, 병기, β_2 MG, LDH 및 2부위 이상 림프절외 침범이 생존율과 연관성이 있음을 알 수 있었으며, 이를 Cox-regression hazard model을 이용하여 다변량분석을 한 결과, 연령, B 증상, 병기,

LDH 및 2부위 이상 림프절외 침범 등이 생존율과 연관성이 있는 독립적(independent) 인자로 확인되었다(Table 14, Fig. 7).

고 찰

악성 림프종은 비교적 흔한 질환으로 미국의 경우 6번째로 흔한 악성 종양이며⁹⁾, 최근 우리나라에서도 진단방법이 보다 체계화되고 정확해짐에 따라 그 빈도가 증가하고 있는 추세이다⁴⁾. 이 질환은 림프절 및 림프조직에 존재하는 망상내피계통의 세포 및 림프세포에서 유래하며, 인체의 어느 장기에서도 발생이 가능하고 이질적인 임상양상을 보임으로써 진단시 난점을 초래하는 예가 많다^{1,6,9~12)}. 현재까지 최종적인 진단은 병리조직학적 검색에 의존하고 있는데, 이는 전형적인 경우에는 비교적 용이하나 초기의 변화를 보이는 경우에는 진단이 극히 어려우며, 특히 자주 염증성 자극을 받는 상경부와 서혜부의 림프절은 흔히 그 구조가 파괴되어 있고 반응성 증식이나 섬유화를 동반하여 구성세포의 변화를 초래하여 반응성 병소가 있는 림프절의 조직병리학적

Table 6. Primary Extranodal Distribution in Lymphoma

Site	HD(%) (N=142)	NHL(%) (N=1,511)	Total(%) (N=1,653)
Alimentary tract	5(3.5)	272(18.0)	277(16.7)
Stomach	-	136(9.0)	136(8.2)
Small bowel	3(2.1)	77(5.1)	80(4.8)
Large bowel	2(1.4)	59(3.9)	61(3.7)
Upper respiratory tract	12(8.4)	242(16.0)	254(15.3)
Waldeyer's ring	4(2.8)	124(8.2)	128(7.7)
Nasopharynx	3(2.1)	44(2.9)	47(2.8)
Para-nasal sinus	-	33(2.2)	33(2.0)
Oropharynx	-	17(1.1)	17(1.0)
Mediastinum	5(3.5)	24(1.6)	29(1.8)
CNS		30(2.0)	30(1.8)
Bone		21(1.4)	21(1.3)
Skin		18(1.2)	18(1.1)
Eye		15(1.0)	15(0.9)
Testicle		12(0.8)	12(0.7)
Lung	1(0.7)	8(0.5)	9(0.5)
Breast		8(0.5)	8(0.4)
Thyroid		8(0.5)	8(0.4)
Others		66(4.4)	66(4.0)

HD: Hodgkin disease, NHL: Non-Hodgkin lymphoma

Table 7. Incidence of Extranodal Involvement

Site	HD(%) (N=142)	NHL(%) (N=1,511)	Total(%) (N=1,653)
Bone marrow	8(5.6)*	177(11.7)	185(11.2)
Meninges	1(0.7)	8(0.5)	9(0.5)
Bone	9(6.3)	33(2.2)	42(2.5)
Skin	3(2.1)	32(2.1)	35(2.1)
Liver	8(5.6)	82(5.4)	90(5.4)
Spleen	16(11.3)	98(6.5)	114(6.9)
Others	7(4.9)	112(7.4)	119(7.2)

HD: Hodgkin disease, NHL: Non-Hodgkin lymphoma

*P<0.03(vs non-Hodgkin lymphoma)

양상이 림프종과 유사한 경우가 있어 진단시 어려울 때가 있다. 이를 보완하기 위해 최근에는 immunophenotyping, cytogenetic study 및 molecular biology가 발달하면서 면역계 종양인 악성 림프종을 구성

Table 8. Clinical Staging of Patients with Lymphoma According to Ann Arbor Classification

Stage	HD(%) (N=142)	NHL(%) (N=1,511)	Total(%) (N=1,653)
I A	17(12.0)	278(18.4)	295(17.9)
	6(4.2)	76(5.0)	82(5.0)
II A	32(22.5)	325(21.5)	357(21.6)
	21(14.8)	133(8.8)	154(9.3)
III A	20(14.1)	184(12.2)	204(12.3)
	20(14.1)	136(9.0)	156(9.4)
IV A	7(4.9)	196(13.0)	203(12.3)
	19(13.4)	183(12.1)	202(12.2)

HD: Hodgkin disease, NHL: Non-Hodgkin lymphoma

하는 증식세포의 특성을 명확하게 규명하게 되었고, 보다 정확한 진단이 가능하게 되었으며, 뿐만 아니

라 염색체 이상과의 연관성 및 예후 예측에 있어서도 많은 발전을 가져왔다^{6,13~19,21~23)}.

외국의 경우 악성 림프종의 발생빈도, 임상적 특

징 및 치료방법에 관해서 많은 체계적인 보고들이 있었던 반면^{9~12,24~28)}, 국내의 일부 보고에 의하면^{2~4)}, 한국인에 있어서 악성 림프종의 발생률은 미국에 비해 높은 경향을 보이며, 조직 유형별로는 호지킨병의 빈도가 상대적으로 낮다고 하였다.

본 연구에서는 호지킨병이 전체의 8.6%로 미국의 35~50%에 비해 낮은 빈도를 보였으나, 일본 및 국내 보고와는 유사하였다^{2~4,29)}. 성별분포는 남녀 비율이 2:1 이었으며, 연령분포는 조직유형에 따라서 차이가 있었는데, 호지킨병에서는 호발연령이 20대와 40대로 “bimodal age curve”를 보인 반면, 비호지킨 림프종에서는 주로 50대 이후에서 호발하는 양상을 보임으로써 외국 및 국내 보고와 비슷한 결과를 보였다^{2~4,9~12,24~29)}.

Table 9. Therapeutic Modalities

	HD(%) (N=142)	NHL(%) (N=1,511)	Total(%) (N=1,653)
Surgery	-	90(6.0)	90(5.4)
Radiotherapy alone	29(20.4)	88(5.8)	117(7.1)
Chemotherapy alone	77(54.3)	971(64.3)	1,048(63.4)
Radiotherapy + Chemotherapy	30(21.1)	262(17.3)	292(17.7)
Conservative only	6(4.2)	100(6.6)	106(6.4)

HD: Hodgkin disease, NHL: Non-Hodgkin lymphoma

Table 10. Treatment Response

	HD(N=136)	NHL(N=1,321)	Total(N=1,457)
Complete response(%)	94(69.1)	727(55.0)	821(56.3)
Partial response(%)	23(17.1)	366(27.7)	389(26.7)
Non-response(%)	19(13.8)	228(17.3)	247(17.0)
Relapse rate(%)	13(13.8)	160(22.0)	173(21.1)
Overall survival	60.8% at 68 months	52.5% at 70 months	51.4% at 70 months

HD: Hodgkin disease, NHL: Non-Hodgkin lymphoma

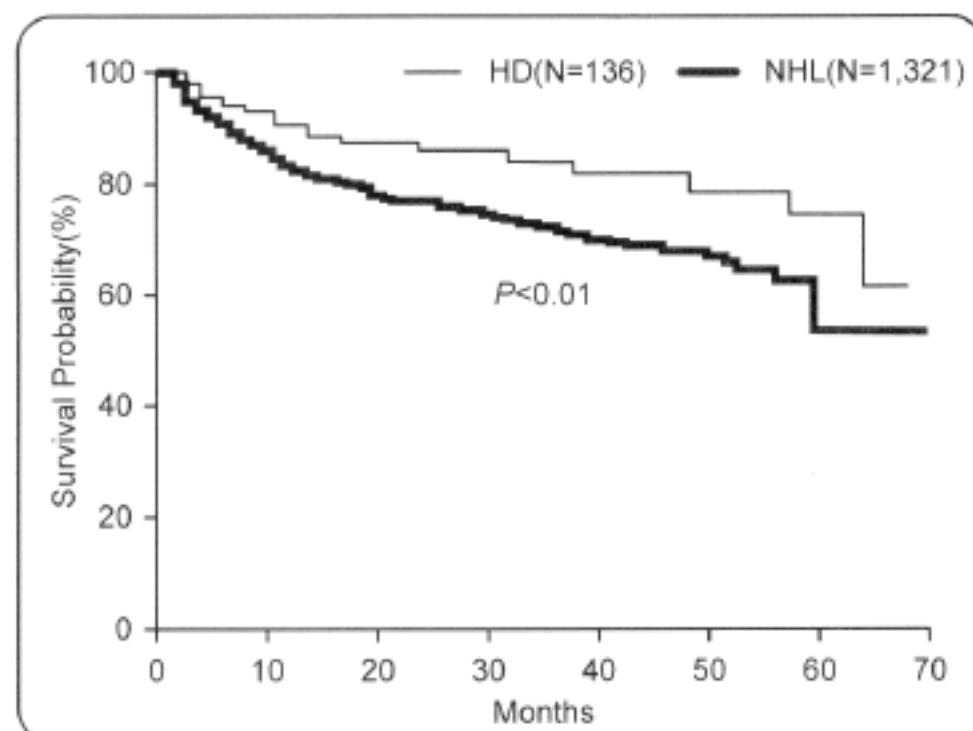


Fig. 3. Survival curves of the patients with malignant lymphoma: Hodgkin disease vs non-Hodgkin lymphoma.

Table 11. Chemotherapeutic Regimen in Patients with Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphoma

Regimen	No. of cases(%)	Complete remission(%)	Overall survival
HD			
MOPP	44(41.1)	19(43.2)	75.9% at 68 months
MOPP/ABVD	38(35.5)	25(65.8)	50.0% at 64 months
ABVD	11(10.8)	10(90.9)	85.7% at 54 months
NHL			
CHOP	345(28.0)	180(52.2)	59.4% at 68 months
COPBLAM	290(23.5)	160(55.2)	50.4% at 66 months
BACOP	174(12.5)	87(50.0)	74.0% at 61 months
MACOP-B	106(8.6)	43(40.6)	50.0% at 40 months

HD: Hodgkin disease, NHL: Non-Hodgkin lymphoma

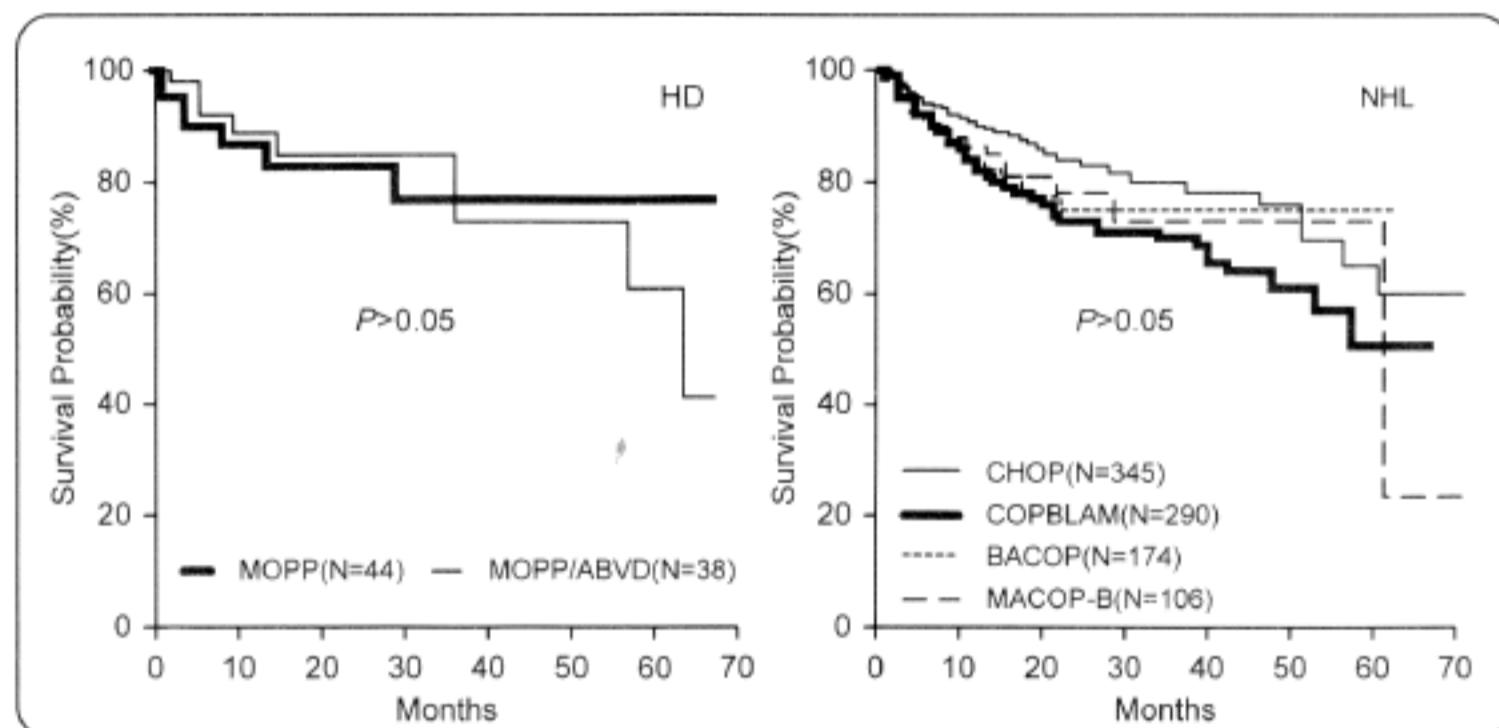


Fig. 4. Survival curves of the patients with HD and NHL according to the chemotherapeutic regimens.

임상양상을 보면 다른 보고들과 마찬가지로^{2~4,9~12,24~29}, 림프절 종대로 병원에 방문하여 악성 림프종으로 진단받은 경우가 가장 많았고, 본 질환에서 특징적으로 볼 수 있는 B 증상은 호지킨병에서 더 반발하였으며, 이중 발열증상은 특히 호지킨병에서 비호지킨 림프종에 비해 보다 많이 관찰되었다. 또한 병기가 진행될수록 B증상의 빈도가 증가하는 경향을 보였다.

발생부위로는 미국 보고에 의하면^{5,30}, 악성 림프종의 대부분이 림프절에서 발생하고 호발부위가 경

부, 액화부 및 서혜부이며, 림프절외 장기에서 발생하는 빈도는 20% 내외이었던 반면, 유립 및 극동에서는 림프절외 장기에서의 발생률이 50%이었다³¹. 이와 비교해 볼 때, 본 연구에서는 림프절외 장기에서 발생한 경우가 43.1%로 보다 많은 빈도를 보였으며, 이는 미국과는 차이가 있었으나 유럽 및 극동 지역에서의 발생률과는 유사한 결과를 보였다. 그리고 신체 어느 부위에서나 악성 림프종의 발생이 가능하지만, 주로 소화기관(16.7%)과 상부호흡기계(15.3%)에서 발생하였으며, 소화기관중에서는 특히

Table 12. Clinical Features and Survival of Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphoma According to Histologic Type

	Age(yr)*	M/F	Stage I & II (%)	Stage III & IV (%)	BM involve(%)	CR(%)	OS
HD							
LP(N=20)	43(20~75)	17:3	14(70.0)	6(30.0)	1(5.0)	13(65.0)	57% at 68 months
NS(N=28)	29(14~66)	13:15	16(57.1)	12(42.9)	2(7.1)	22(78.6)	71% at 68 months
MC(N=75)	42(14~79)	53:22	32(42.7)	43(57.3)	4(5.3)	51(68.0)	73% at 68 months
LD(N=13)	45(26~64)	9:4	6(46.2)	7(53.8)	1(7.7)	8(61.5)	51% at 68 months
NHL							
Low(N=78)	47(4~83)	50:28	36(46.2)	42(53.8)	18(23.1)	49(62.8)	70% at 70 months
SLL(N=41)	43(4~82)	26:15	23(56.1)	18(43.9)	14(34.1)	22(53.7)	64% at 54 months
FSCL(N=20)	60(29~75)	13:7	3(15.0)	17(85.0)	4(20.0)	16(80.0)	67% at 70 months
FML(N=17)	42(13~83)	11:6	10(58.8)	7(41.2)	-	11(64.7)	94% at 64 months
Intermediate(N=1,022)	51(3~94)	670:352	570(55.8)	452(44.2)	125(12.2)	589(57.6)	50% at 60 months
FLCL(N=24)	44(11~78)	17:7	13(54.2)	11(45.8)	2(8.3)	13(54.2)	50% at 15 months
DSCL(N=170)	51(14~90)	115:55	77(45.3)	93(54.7)	35(20.6)	97(57.1)	50% at 60 months
DML(N=178)	51(10~88)	114:64	103(57.9)	75(42.1)	23(12.9)	105(59.0)	67% at 68 months
DLCL(N=650)	51(3~94)	453:197	377(58.0)	273(42.0)	65(10.0)	350(53.8)	57% at 68 months
High(N=163)	46(3~71)	122:41	65(39.9)	98(60.1)	34(20.9)	71(43.6)	63% at 62 months
IBL(N=109)	49(5~86)	77:32	50(45.9)	59(54.1)	16(14.7)	55(50.5)	73% at 61 months
LL(N=39)	29(3~76)	31:8	13(33.3)	26(66.7)	13(33.3)	14(35.9)	50% at 25 months
SNCL(N=15)	37(3~76)	12:3	2(13.3)	13(86.7)	5(33.3)	3(20.0)	50% at 6 months

HD: Hodgkin disease,

NHL: Non-Hodgkin lymphoma,

CR: Complete remission, OS: Overall survival

* Values are denoted as mean(range).

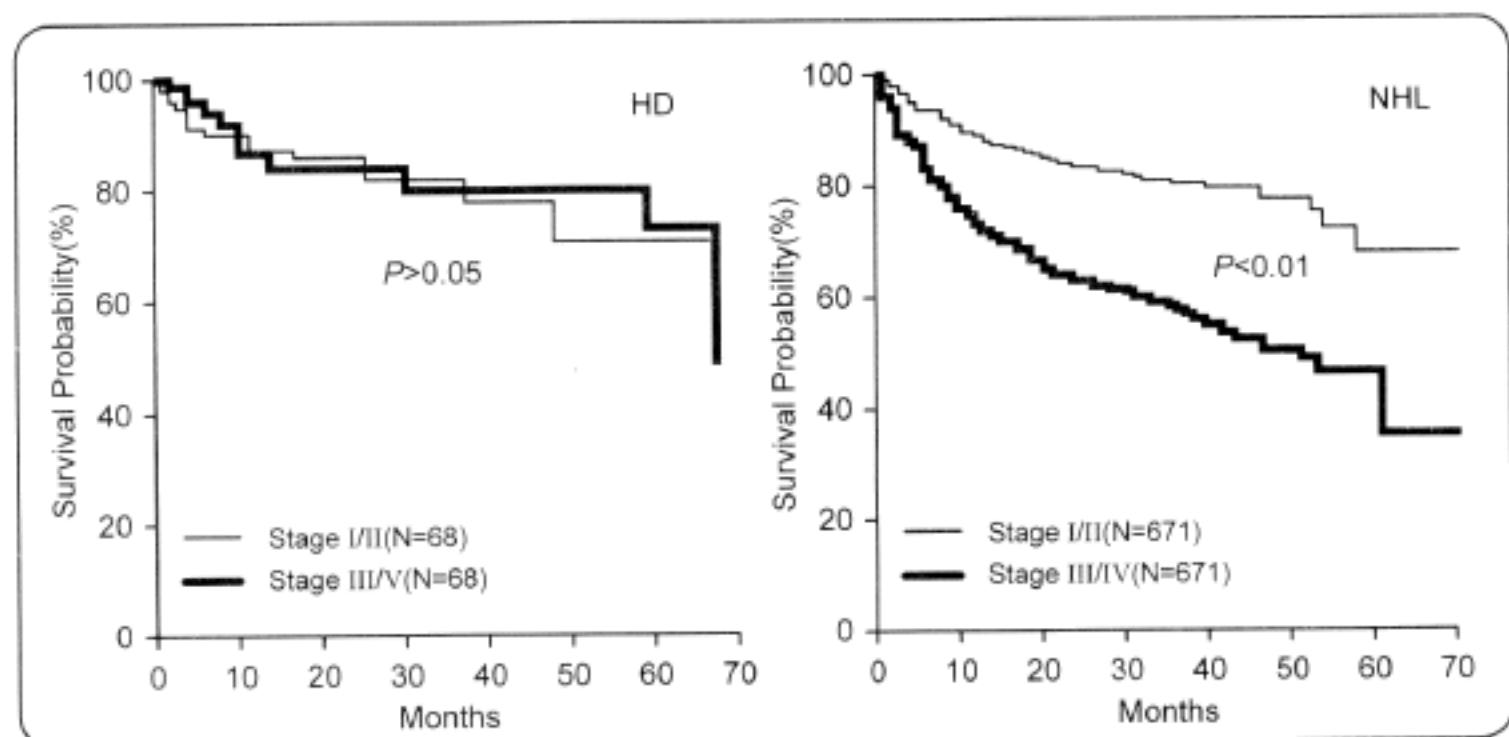


Fig. 5. Survival curves of the patients with HD and NHL according to the clinical stage.

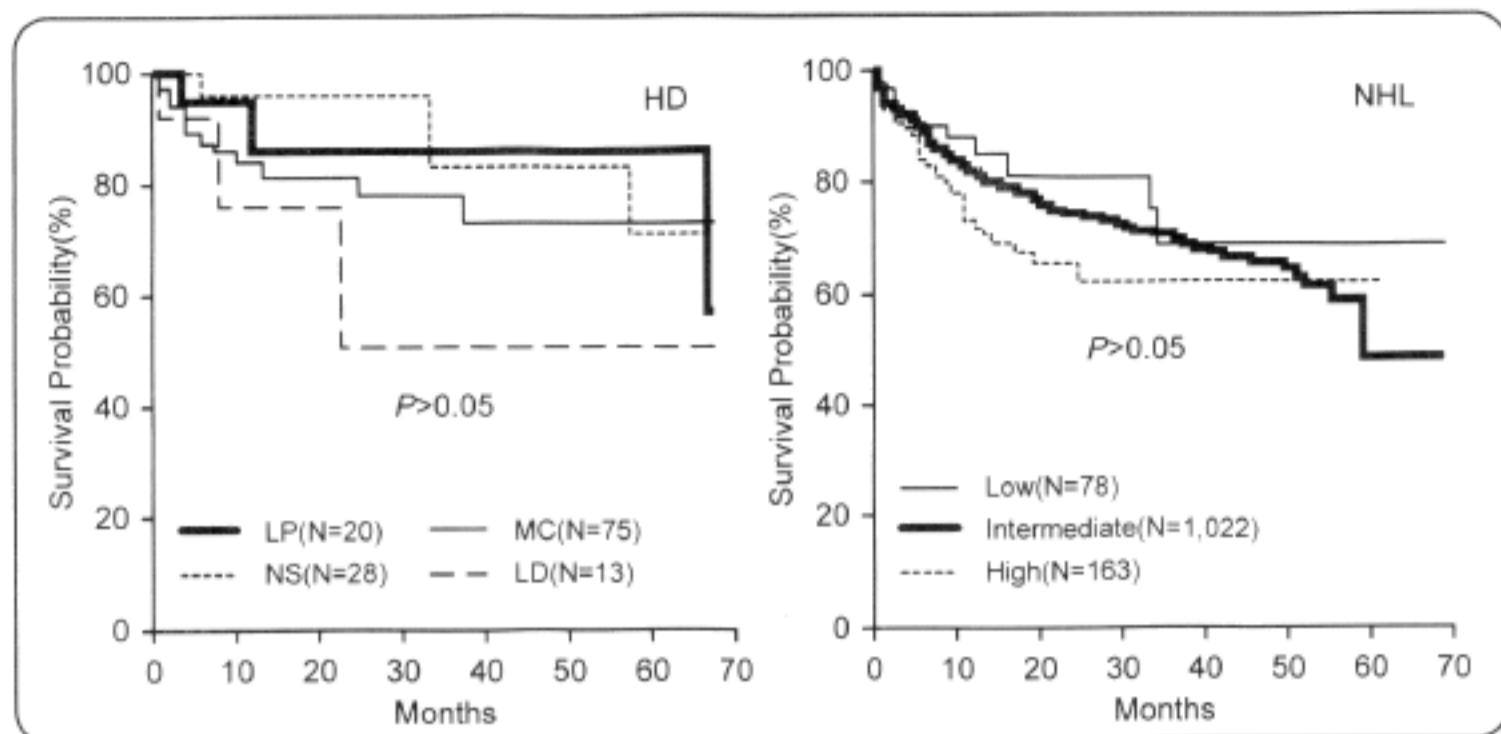


Fig. 6. Survival curves of the patients with HD and NHL according to the histologic classification.

Table 13. Cause of Death

Cause of death	HD(%) (N=22)	NHL(%) (N=266)	Total(%) (N=288)
Disease progression	9(40.9)	124(46.6)	133(46.2)
Infection	11(50.0)	94(35.3)	105(36.4)
Bleeding	2(9.1)	9(3.4)	11(3.8)
Organ failure	-	19(7.1)	19(6.6)
Disease non-related	-	12(4.5)	12(4.2)
Unknown	-	8(3.1)	8(2.8)

HD: Hodgkin disease, NHL: Non-Hodgkin lymphoma

Table 14. Prognostic Factors by Multivariate Analysis

Factors	R.R.	S.E.	P-value
Age ≥ 60(year)	1.43	0.14	0.011
B symptom	1.61	0.13	0.003
β ₂ -microglobulin ≥ 3(mg/L)	0.95	0.26	0.850
LDH ≥ 300(IU/L)	1.69	0.14	0.001
Extranodal sites ≥ 2	1.74	0.25	0.029
Bone marrow involvement	1.34	0.19	0.131
Stage ≥ III	1.68	0.17	0.002

위장에서 호발함을 알 수 있었다.

악성 림프종의 조직학적 유형의 분포는 지역 혹은 종족에 따라 차이가 있는데, 미국 보고들에 의하

면 호지킨병의 경우 nodular sclerosis형이 40~75%로 가장 흔한 형태인 것으로 알려져 있는 반면²⁹⁾, 본 연구에서는 mixed cellularity형이 54.2%로 가장 많았고 nodular sclerosis형은 21.1%를 보여, 미국과는 차이가 있었으나 일본 및 국내 보고와는 비슷한 결과를 보였다^{2~4)}. 또한 비호지킨 림프종의 경우 미국에서는 intermediate grade 38.1%, low grade 33.8%, high grade 17.1%의 분포를 보이고, 이중 조직아형으로는 follicular, small cleaved cell형이 22.5%로 가장 흔한 형태이었으며, diffuse large cell형이 그 다음이었던 반면^{6,11,29)}, 본 연구에서는 대부분이 intermediate grade (78.7%)였고 high grade와 low grade는 각각 12.2%, 5.3%에 불과하였으며, 조직아형으로는 diffuse large cell형이 50.9%로 가장 많은 빈도를 보였고 follicular, small cleaved cell형은 1.4%에 불과하여 미국과는 상당한 차이가 있었으나 일본 및 국내 보고와는 유사함을 알 수 있었다^{2~4)}.

따라서 한국인에 있어서의 악성 림프종은 미국 등 외국의 경우와 비교할 때 호지킨병의 빈도가 적고, 림프절외 장기 침범이 보다 빈번하며, 보다 불량한 조직유형을 보이는 등의 상이한 특징이 있음을 알 수 있다. 이러한 차이의 원인으로써는 지역적, 환경적 혹은 유전적 요소에 의한 영향 또한 전혀 배제 할 수 없다는 점을 생각해 볼 수 있다. 그리고 이에

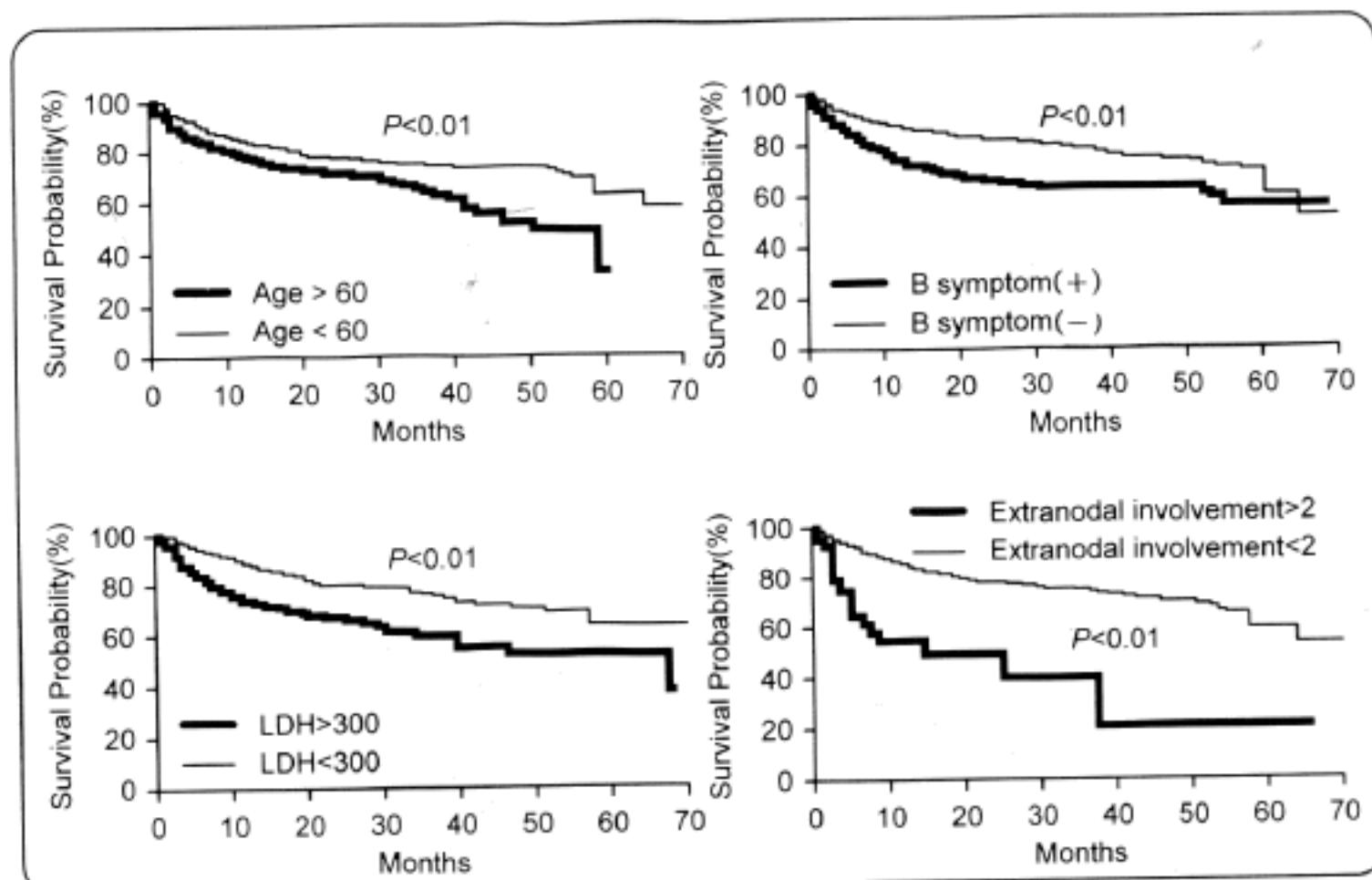


Fig. 7. Survival curves of the patients with lymphoma according to the prognostic factors.

대해 앞으로 역학적인 연구가 시행될 수 있다면, 이 질환이 갖는 이질적인 임상양상 및 병태생리학적 기전을 규명하는데 일부 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

한편 최근에는 병기 구분에 있어서 침범부위와 임상 양상만을 고려하여 결정하는 Ann Arbor system 보다는 bulky mass의 크기, 림프절외 특정부위의 침범, 전신 수행상태 및 LDH 등 불량 예후 인자들을 포함시켜 병기 결정에 반영하여 이에 의한 치료방법의 결정 및 예후를 판단하고자 하는 시도가 이루어지고 있다³²⁾. 본 연구에서는 일부 불충분한 자료로 인하여 다소 어려움은 있었으나 Ann Arbor system에 근거하여 병기 구분을 시도하였다. 앞으로 악성 림프종에서 적합한 치료방법의 모색, 치료반응의 평가 및 생존율을 높일 수 있는 방법을 제시하기 위해서는 보다 정확한 진단 및 병기 판정이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 시행된 치료방법을 보면, 환자의 연령, 전신 수행상태, 병기 및 조직유형에 따라 치료방법이 결정되었다. 이중 화학요법이 전체의 63.4%로

주된 치료 형태이었으며, 방사선요법은 7.1%에서 시행되었고, 화학요법 및 방사선요법의 병행요법을 시행한 경우는 17.7%, 보존적 치료만을 시행했던 경우는 6.4%이었다. 화학요법의 경우 외국과 마찬가지로 호지킨병에서는 C-MOPP(cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone), ABVD(doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine), C-MOPP/ABVD 병용요법을 주로 사용하였으며, 비호지킨 림프종에서는 CHOP(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone), BACOP(bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone), COPBLAM (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bleomycin, doxorubicin, procarbazine), MACOP-B(methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bleomycin) 병용요법이 주로 시행되었다.

치료에 따른 반응 및 생존율을 보면 완전관해율은 호지킨병에서는 69.1%, 비호지킨 림프종에서는 55.0%로 외국의 보고들과 비교적 유사한 결과를 보였고^{9~12, 24~27, 33)}, 5년 생존율은 호지킨병에서는 72.4%, 비호지킨 림프종에서는 52.5%로 양군간의 차이

가 관찰되었다. 본 연구에서는 각 기관에 따라 치료 반응 정도를 평가하는데 있어서 무병 생존기간을 정확히 비교하기에는 무리가 있어 전체 생존기간을 중심으로 치료 효과를 평가하였으며, 이로 인해 재발률에 있어서 외국 보고에 비해 낮게 조사되었던 것으로 생각된다. 이러한 전체 생존기간을 통해서는 전반적인 악성 림프종 환자의 생존 경향은 알 수 있으나, 이들이 대개 치료후 일정 기간이 경과하면 plateau를 형성하는 것으로 보아, 추후 생존율의 향상에 대해 비교하거나 보고하는데 있어서는 보다 체계적인 치료반응의 환정을 통한 무병 생존율의 산정이 타당할 것으로 보인다.

보다 치료성적을 높이기 위해서 초기 유도화학요법에 완전관해가 이루어지지 않은 경우나 초기 재발한 경우 및 완전관해를 보인 환자중 불량한 예후 인자를 가지고 있는 경우를 대상으로 현재 일부에서 고용량 화학요법후 골수이식 혹은 말초혈액조혈모세포이식이 활발히 시도되고 있다. 또한 완전관해율을 보다 높이기 위한 새로운 약제(예: fludarabine, 2'-deoxycoformycin, 2-chlorodeoxyadenosine) 및 면역요법(예: monoclonal antibody, IL-2±lymphokine-activated killer cells)의 임상적 시도가 있어 그 결과가 기대된다^[13,14,34~49].

예후인자에 대해서는 보고자마다 다소 차이가 있는 바 즉, 종양의 성장 및 조직내로의 침범 능력을 반영하는 LDH, β_2 MG, Ann Arbor 병기, 조직유형, 종괴의 크기(종양 직경 10cm 이상의 bulky mass), 3부위이상 림프절외 침범, 골수 침범, 중추신경계 침범등이 있고, 종양 및 치료에 대한 환자의 적응 정도를 나타내는 연령, B 증상, 전신 수행상태 등이 예후와 연관이 있는 것으로 알려져 있다^[10,24,25,33]. 본 연구에서는 예후인자로 생존율과 연관성이 있는 모든 변수에 대해 분석한 결과, 연령, B 증상, LDH, 2 부위이상 림프절외 침범 및 병기 등의 요인들이 예후인자로 관련있음이 관찰되었다. 예후와 밀접한 연관성이 있으리라 예측되었던 조직유형 및 β_2 MG, 골수 침범 등은 추후 재검토되어야 할 것으로 판단된다. 최근 면역학적 조직 화학검사에 의해 밝혀진 일부 보고에 의하면 대개 T 세포에서 기원하는 림프종의

경우, 세포표면의 HLA-DR(MHC molecule)과 β_2 MG 가 결합되어 있는 경우 불량한 예후와 연관성이 있는 것으로 알려지고 있다^[15~19]. 또한 유세포분석기를 이용한 DNA-synthesis phase에 있는 세포수를 측정하고, Ki-67 혹은 p105와 같은 핵항원을 염색하는 방법을 통해 세포증식속도를 측정함으로써 예후를 결정할 수 있다는 보고들도 있다^[20~23]. 그리고 PCR (polymerase chain reaction)과 cytogenetic study의 발달로 치료후 미세 잔존 병변을 확인할 수 있게 되었고, 또한 염색체의 전위나 증폭등으로 인한 proto-oncogene의 활성이 이 질환의 발생 기전에 미치는 영향에 대해서도 많은 보고가 이루어지고 있다^[21~23].

한국에서의 악성 림프종에 대한 인식과 치료성적은 최근 눈부신 발전이 이루어 졌음을 알 수 있었으며, 향후 악성 림프종의 서양과 다른 조직형에 대한 연구검토 및 치료성적을 보다 향상시키는 임상 및 기초분야의 연구가 활성화되기를 기대하는 바이다.

요 약

연구배경: 악성 림프종은 비교적 흔한 질환으로 미국의 경우 6번째로 흔한 악성 종양이며, 최근 우리나라에서도 진단방법이 보다 체계화되고 정확해짐에 따라 그 빈도가 증가하고 있는 추세이다. 우리나라에서는 대한혈액학회에서 1968년과 1977년 2회에 걸쳐 전국적으로 집계하여 보고한 바 있다. 최근 NCI working formulation에 따른 분류법과 면역조직화학 및 유세포분석기를 이용한 immunophenotyping이 시행되면서 보다 정확한 진단이 가능하게 되었고, 치료면에서도 복합화학요법 및 방사선치료 등이 발전하면서 장기생존을 가능케 하는 대표적인 종양의 하나가 되었다. 이에 저자 등은 대한혈액학회 학술사업의 일환으로써 전국적으로 최근 5년간 악성 림프종으로 진단받은 환자를 대상으로, 한국인에 있어서의 악성 림프종의 특징 및 임상경과를 관찰하고 생존율에 미치는 예후인자를 분석하였기에 보고하는 바이다.

방법: 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 작성한 설문 조사지를 전국의 수련병원을 대상으로

하여 발송한 바 본 집계를 위해서 조사에 응한 의료 기관은 총 23개 병원(1개 병원의 소아과 포함)이었으며, 이들 기관에서 1989년 1월부터 1993년 12월까지 최근 5년간 병리 조직학적으로 악성 림프종의 진단을 받았던 1,653례의 환자를 대상으로 연령 및 성별 구성과 임상양상 및 검사소견, 치료반응, 예후지표 등에 관한 종합적인 고찰을 하였다.

결과:

- 1) 전체 환자 중 호지킨병 142례(8.6%), 비호지킨 림프종 1,511례(91.4%)로, 호지킨병이 서구(35~50%)에 비해 적었으며, 양 질환의 비는 1:11이었다.
- 2) 조직 유형별로는 호지킨병에서는 mixed cellularity형이 54.2%, 비호지킨 림프종에서는 diffuse, large cell형이 50.9%로 가장 높은 빈도를 보였으며, 이는 서구에서의 조직유형 분포와는 차이가 있었다.
- 3) 진단당시 주소로는 말초 림프절증대가 가장 많았는데, 특히 호지킨병에서 그 빈도가 높았으며, 비호지킨 림프종에서는 상대적으로 복부 통증이 많았다. B 증상 및 그중 특히 발열증상은 호지킨병에서 더 빈발하였으며, 골수 침범은 비호지킨 림프종에서 보다 많은 빈도를 보였다.
- 4) 림프절외 장기에서 발생한 경우는 전체의 43.1%(호지킨병 12.6%, 비호지킨 림프종 46.3%)로 서구(20%)에 비해 높은 발생 빈도를 보였으며, 그중 위장관에서 발생한 경우가 16.7%로 가장 많았다.
- 5) 치료반응으로는 완전판해율은 호지킨병 69.1%, 비호지킨 림프종 55.0%이었고, 각각 13.8%, 22.0%에서 재발하였으며, 5년생존율은 호지킨병의 경우 72.4%, 비호지킨 림프종에서는 52.5%로 호지킨병에서 보다 높은 생존율을 보였다($P<0.01$).
- 6) 생존율에 영향을 미칠 수 있는 여러 변수에 대해 분석한 결과, 연령, B 증상, 병기, LDH 및 2부위 이상 림프절외 침범등이 생존율과 연관성이 있는 독립적 인자임을 알 수 있었다.

결론: 한국인에 있어서의 악성 림프종은 호지킨 병의 빈도가 적고, 림프절외 장기 침범이 보다 빈번하며, 보다 불량한 조직유형을 보이는 등 서구와는 상당한 차이가 있으며, 이에 대한 전향적 역학조사가 모색되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Hilton G: *Malignant lymphoma, classification, prognosis and treatment.* Lancet 1:283-291, 1962
- 2) 이주형, 채응석, 고운희: 한국의 림프종에 대한 통계적 관찰. 대한혈액학회잡지 3:1-16, 1968
- 3) 이광길, 이유복, 김동식: 한국인의 악성 림프종에 관한 임상적, 병리조직학적 및 조직화학적 연구. 대한병리학회지 7:13-27, 1973
- 4) 이종무, 황기석, 최규완, 강득룡: 한국인의 악성 림프종. 대한혈액학회잡지 12:1-20, 1977
- 5) Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: *National cancer institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage.* Cancer 49:2112-2119, 1982
- 6) Jaffe ES: *The role of immunophenotypic markers in the classification of non-Hodgkin's lymphomas.* Semin Oncol 17:11-18, 1990
- 7) Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, Rappaport H, Ruben P: *Report of the nomenclature committee.* Cancer Res 26:1311-1313, 1966
- 8) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M: *Report of the committee of Hodgkin's disease staging classification.* Cancer Res 31:1860-1863, 1971
- 9) Ballester OS, Moscinski L, Spiers A, Balducci L: *Non-Hodgkin's lymphoma in the older person.* J Am Geriatr Soc 41:1245-1254, 1993
- 10) DeVita VT Jr, Hubbard SM: *Hodgkin's disease.* N Engl J Med 328:560-565, 1993
- 11) Shvidasani RA, Hess JL, Skarin AT, Pinkus GS: *Intermediate lymphocytic lymphoma: Clinical and pathologic features of a recently characterized subtype of non-Hodgkin's lymphoma.* J Clin Oncol 11:802-811, 1993
- 12) Mauch PM: *Controversies in the management of*

- early stage Hodgkin's disease. *Blood* 83:318-329, 1994
- 13) Appelbaum FR: Radiolabeled monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: *Hematol Oncol Clin North Am* 5:1013-1025, 1991
- 14) Longo DL: Biologic agents and approaches in the management of patients with lymphoma: A critical appraisal. *Hematol Oncol Clin North Am* 5:1067-1087, 1991
- 15) Kwak LW, Wilson M, Weiss LM: Similar outcome of treatment of B-cell and T-cell diffuse large-cell lymphomas: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 9:1426-1431, 1991
- 16) Lippman SM, Miller TP, Spier CM, Slymen DJ, Grogan TM: The prognostic significance of the immunophenotype in diffuse large-cell lymphoma. A comparative study of the T-cell and B-cell phenotype. *Blood* 72:436-441, 1988
- 17) Coiffier B, Brousse N, Peuchmaur M: Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: A prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with the LNH-84 regimen. *Ann Oncol* 1:45-50 1990
- 18) Miller TP, Lippman SM, Spier CM, Slymen DJ, Grogan TM: HLA-DR(Ia) immune phenotype predicts outcome for patients with diffuse large cell lymphoma. *J Clin Invest* 82:370-372, 1988
- 19) Swan F, Huh Y, Katz R, Cabanillas F, Rodriguez M, Epstein J: Beta-2-microglobulin(β_2 MG) and HLA-DR cellular expression in relapsing large cell lymphomas(LCL): Relationship to survival and serum β_2 MG levels. *Blood* 76:375-379, 1990
- 20) Kim CW, Kim I, Ko YH, Cho H, Yang WI, Kwon GY, Lee DG, Moon HB, Suh CH, Juhng SW, Lee JD, Kim SH: Clinicopathologic and immunophenotypic study of non-Hodgkin lymphoma in Korea. *J Korean Med Sci* 7:193-198, 1992
- 21) Bauer KD, Merkel DE, Winter JN, Marder RJ, Hauck WW, Wallemark CB, Williams TJ: Prognostic implications of ploidy and proliferative activity in diffuse large cell lymphomas. *Cancer Res* 46:3173-3178, 1986
- 22) Grogan TM, Lippman SM, Spier CM, Slymen DJ, Rybski JA, Rangel CS, Richter LC, Miller TP: Independent prognostic significance of nuclear proliferation antigen in diffuse large cell lymphomas as determined by the monoclonal antibody Ki-67. *Blood* 71:1157-1160, 1988
- 23) Turner RR, Layfield LJ, Bishop PC, Epstein AL, Parker JW: Flow cytometric measurements of proliferation associated nuclear antigen p105 and DNA content in non-Hodgkin's lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 113:907-911, 1989
- 24) Wooldridge TN, Grierson HL, Weisenburger DD, Armitage JO, Sanger WG, Collins MM, Pierson JL, Pauza ME, Fordyce R, Purtllo DT: Association of DNA content and proliferative activity with clinical outcome in patients with diffuse mixed cell and large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 48:6608-6613, 1988
- 25) Shipp MA: Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Who has "high-risk" disease? *Blood* 83:1165-1173, 1994
- 26) Zuckerman KS: Efficacy of intensive, high-dose anthracycline-based therapy in intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 21:59-64, 1994
- 27) Straus DJ: Treatment of early stage Hodgkin's disease. *Blood Reviews* 7:34-42, 1993
- 28) Salles G, Shipp MA, Coiffier B: Chemotherapy of non-Hodgkin's aggressive lymphomas. *Semin Hematol* 31:46-69, 1994
- 29) Talvalkar GV, Sampat MB, Gangadharan P: Hodgkin's disease in Western India. Review of 1082 cases. *Cancer* 50:353-362, 1982
- 30) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29:252-260, 1972

- 31) Banbi A, Bonadonna G, Carnevali G: *Preferential sites of involvement and spread in malignant lymphomas*. *Eur J Cancer* 4:319-324, 1968
- 32) Urba WJ, Duffey PL, Longo DL: *Treatment of patients with aggressive lymphomas: an overview*. *J Natl Cancer Inst Monogr* 10:29-41, 1990
- 33) Yi PI, Coleman MC, Saltz L, Norton L, Topilow AA, Adler K, Bernhardt B: *Chemotherapy for large cell lymphoma: A status update*. *Semin Oncol* 17:60-71, 1990
- 34) Cheson BD: *New chemotherapeutic agents for non-Hodgkin's lymphomas*. *Hematol Oncol Clin North Am* 5:1027-1051, 1991
- 35) Longo DL, Duffey PL, Young RC: *Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: The low probability for cure*. *J Clin Oncol* 10:210-218, 1992
- 36) Viviani S, Santoro A, Negretti E, Bonfante V, Valagussa P, Bonadonna G: *Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease: Results in patients relapsing more than twelve months after first complete remission*. *Ann Oncol* 1:123-127, 1990
- 37) Fisher RI, DeVita VT, Hubbard SP, Simon R, Young RC: *Prolonged disease-free survival in Hodgkin's disease with MOPP reinduction after first relapse*. *Ann Intern Med* 90:761-763, 1979
- 38) Carella AM, Congiu AM, Gaozza E, Mazza P, Ricci P, Visani G, Meloni G, Cimino G, Mangoni L, Coser P, Cetto GL, Cimino R, Alessandrino EP, Brusamolino E, Santini G, Tura S, Mandelli F, Rizzoli V, Bernasconi C, Marmont AM: *High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in 50 advanced resistant Hodgkin's disease patients: An Italian study group report*. *J Clin Oncol* 6:1411-1416, 1988
- 39) Gribben JG, Linch DC, Singer CR, McMillan AK, Jarrett M, Goldstone AH: *Successful treatment of refractory Hodgkin's disease by high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation*. *Blood* 73:340-344, 1989
- 40) Jagannath S, Armitage JO, Dicke KA, Tucker SL, Velasquez WS, Smith K, Vaughan WP, Kessinger A, Horwitz LJ, Hagemeister FB, McLaughlin P, Cabanillas F, Spitzer G: *Prognostic factors for response and survival after high-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease*. *J Clin Oncol* 7:179-185, 1989
- 41) Jones RJ, Piantadosi S, Mann RB, Ambinder RF, Seifert EJ, Vriesendorp HM, Abeloff MD, Burns WH, May WS, Rowley SD, Vogelsang GB, Wagner JE, Wiley JM, Wingard JR, Yeager AM, Saral R, Santos GW: *High-dose cytotoxic therapy and bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease*. *J Clin Oncol* 8:527-537, 1990
- 42) Kessinger A, Armitage JO, Smith SM, Landmark JD, Bierman PJ, Weisenburger DD: *High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with lymphoma*. *Blood* 74:1260-1265, 1989
- 43) Philip T, Dumont J, Teillet F, Maraninchi D, Gorin NC, Kuentz M, Harousseau JL, Marty M, Pinkerton R, Herve P: *High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in refractory Hodgkin's disease*. *Br J Cancer* 53:737-742, 1986
- 44) Phillips GL, Wolff SN, Herzig RH, Lazarus HM, Fay JW, Lin HS, Shina DC, Glasgow GP, Griffith RC, Lamb CW, Herzig GP: *Treatment of progressive Hodgkin's disease with intensive chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation*. *Blood* 73:2086-2092, 1989
- 45) Vose JM, Bierman PJ, Armitage JO: *Hodgkin's disease: the role of bone marrow transplantation*. *Semin Oncol* 17:749-757, 1990
- 46) Zulian GB, Selby P, Milan S, Nandi A, Gore M, Forgeson G, Perren TJ, McElwain TJ: *High dose*

- melphalan, BCNU and etoposide with autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 59:631-635, 1989
- 47) Gulati S, Yahalom J, Portlock C: Autologous bone marrow transplantation. *Curr Probl Cancer* 15:1-57, 1991
- 48) Devereaux S, Linch DC, Gribben JG, McMillan A, Patterson K, Goldstone AH: GM-CSF accelerates neutrophil recovery after autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant* 4:49-54, 1989
- 49) Taylor KM, Jagannath S, Spitzer G, Spinolo JA, Tucker SL, Fogel B, Cabanillas FF, Hagemeyer FB, Souza LM: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hastens granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 7:1791-1799, 1989