

한국 소아 악성림프종의 빈도와 치료 성적에 대한 후향적 연구

대한소아혈액종양학회

유철주 · 강임주 · 구홍희 · 국 훈 · 김순기 · 김태형 · 김학기 · 김황민 · 김흥식
문형남 · 박경덕 · 박경배 · 박병규 · 박영실 · 박상규 · 박재선 · 박준은 · 박현진
서종진 · 성기웅 · 신희영 · 안효섭 · 양창현 · 유건희 · 유경하 · 유은선 · 유철주
이건수 · 이광철 · 이순용 · 이영호 · 임영탁 · 장필상 · 정낙균 · 정대철 · 정혜림
조 빈 · 최용묵 · 하정옥 · 한정우 · 황태주

Epidemiology and Clinical Outcomes in Children with Malignant Lymphoma in Korea: Retrospective Study

Chuhl Joo Lyu, M.D., Im Joo Kang, M.D., Hong Hoe Koo, M.D., Hoon Kook, M.D.
Soon Ki Kim, M.D., Thad T. Ghim, M.D., Hack Ki Kim, M.D., Hwang Min Kim, M.D.
Heung Sik Kim, M.D., Hyung Nam Moon, M.D., Kyung Duk Park, M.D., Kyung Bae Park, M.D.
Byung Kiu Park, M.D., Sang Gyu Park, M.D., Young Sil Park, M.D., Jae Sun Park, M.D.
Joon Eun Park, M.D., Hyeon Jin Park, M.D., Jong Jin Seo, M.D., Ki Woong Sung, M.D.
Hee-Young Shin, M.D., Hyo-Seop Ahn, M.D., Chang Hyun Yang, M.D., Keon Hee Yoo, M.D.
Kyung-Ha Ryu, M.D., Eun Sun Yoo, M.D., Chuhl Joo Lyu, M.D., Kun Soo Lee, M.D.
Kwang Chul Lee, M.D., Soon Yong Lee, M.D., Young Ho Lee, M.D., Young Tak Lim, M.D.
Pil-Sang Jang, M.D., Nak Gyun Chung, M.D., Dae Chul Jeong, M.D., Hye Lim Jung, M.D.
Bin Cho, M.D., Yong Mook Choi, M.D., Jeong Ok Hah, M.D.
Jung Woo Han, M.D. and Tai Ju Hwang, M.D.

The Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology

Purpose: Malignant lymphoma is the primary malignant tumor derived from lymphoid organs. It is composed of Hodgkin's disease and non-Hodgkin lymphoma. Recently, survival rate is on the rise due to improved combination chemotherapy, radiotherapy and high dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. In South Korea, no epidemiologic studies concerning malignant lymphoma in the pediatric age group has been performed. Therefore, the Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology retrospectively analyzed the incidence, pathologic subtypes, treatment strategies, and survival rates of pediatric malignant lymphomas in South Korea. **Method:** Questionnaires were made and sent to a group of training hospitals, with a return of 580 questionnaires from 24 hospitals. Among them, 517 reports were suitable for analysis. **Results:** Among the 517 cases, Hodgkin's disease accounted for 58 cases and non-Hodgkin's lymphoma for 459 cases. Male to female ratio for malignant lymphoma was 2.7. Mean age at diagnosis was 8.3 years. Among the pathologic subtypes, mixed cellularity was the most frequent subtype for Hodgkin's disease. Most

책임저자 : 안효섭, 서울시 종로구 연건동 28, 서울대학교 어린이병원 소아과, 110-744

Tel: 02-760-3625, Fax: 02-743-3455, E-mail: hsahn@snu.ac.kr

본 연구는 "2003년 한국백혈병어린이재단 연구비"로 이루어졌음.

대한소아혈액종양학회지

제 11권 제 2호 2004

153

(70.7%) cases of non-Hodgkins lymphoma belonged to high grade NHL. Burkitt lymphoma accounted for 102 cases, and lymphoblastic lymphoma was found in 58 cases. Peripheral lymphadenopathy was the most common presenting sign upon diagnosis. B symptoms were significantly more frequent in Hodgkin's disease patients than in non-Hodgkin lymphoma patients. The Complete response rate was 62.1% for non-Hodgkin's lymphoma, and 82.8% for Hodgkin's disease. Overall 5 year survival rate was 60.0% in non-hodgkin's lymphoma, and 84.8% in Hodgkin's disease. **Conclusion:** The annual incidence of malignant lymphoma in Korea is 4.7 per million. In cases of chemotherapy-sensitive, refractory or relapsed malinant lymphoma, high dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation is vital for improved survival. For more systematic analysis of epidemiology on malignant lymphomas, better surveillance mechanisms on the occurrence of malignant lymphomas are crucial, and establishment of standardized treatment protocol for malignant lymphoma is required. (*Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2004;11:153~163)

Key Words: Malignant lymphoma, Hodgkin's disease, Non-Hodgkin lymphoma, Epidemiology, Incidence

서 론

악성림프종(Malignant lymphoma)은 1832년 호지킨(Hodgkin)이 림프절과 비장의 종대를 초래하는 질환을 처음으로 기술한 이래 림프 조직에서 발생하는 원발성 종양에 대한 여러 가지 명칭과 분류 및 질환의 본질에 대한 논란이 계속되어 왔다. 호지킨병(Hodgkin's disease; HD)은 1898년 Sternberg, 1902년 Reed가 R-S 세포라는 특징적인 세포를 발견하였고^{1,2)}, 이후 감염병 또는 자가면역 질환의 일종으로 의심하였다가 Sief와 Spriggs가 세포유전학적 분석으로 악성세포의 근원이라고 확인한 이후 악성종양으로 분류되었다³⁾. 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma; NHL)은 임상증상, 경과, 병태생리, 치료방법에 있어서 완전한 차이가 있어 별개의 질환으로 취급하게 되었다. 미국에서는 호지킨병이 40%, 비호지킨림프종이 60%이며 남아가 여아보다 2~3배 많다고 보고되고 있으나^{4~6)}, 국내에서는 대부분이 비호지킨병으로 알려져 왔다⁷⁾. 이들 질환의 예후는 병형에 따라 매우 다르지만 병기가 진행된 경우에도 60~80%의 생존율을 보이는 것으로 알려져 있다^{8,9)}.

이에 대한소아혈액종양학회에서는 국내에서 악

성림프종의 역학을 실질적으로 조사해보고자 지난 10년 간의 림프종 증례들을 모아 후향적으로 분석하고, 이 결과를 바탕으로 국내 소아 악성 림프종의 치료 방향을 설정하고 타 연구의 기초로 삼기위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1991년 1월 1일부터 2000년 12월 31일까지 10년간 악성림프종으로 진단된 환아를 대상으로 하였다. 전국의 전공의 수련병원에서 근무하는 소아혈액종양 담당 의사에게 설문지를 배포하고 의무기록을 열람, 기록하는 후향적 조사를 시행하였다.

조직아형의 분류는 비호지킨림프종의 경우는 NCI working formulation 분류법 및 WHO 분류법을 병용하였으며, 호지킨 림프종은 Rye 분류법을 사용하였다. 각 질환의 병기는 Ann Arbor 병기법에 근거하여 판정하였다.

설문지에 대한 응답은 모두 24개 수련병원에서 보내졌으며 580개의 증례가 모였으나, 이중 중복되는 증례, 진단명이 확실하지 않은 증례, 조사기간에 해당하지 않는 증례 등을 제외하고 총 517례의 증례에 대하여 분석이 가능하였다. 1991년부

터 2000년까지의 소아연령에 대한 인구자료는 통계청에서 발표된 자료를 근거로 산출하였다.

2) 생존율 및 예후인자의 평가

생존기간은 진단 당일로부터 사망일 혹은 최종 추적 일까지로 산정 하였고, 통계처리는 student's *t*-test와 chi-square test를 이용하였으며, 생존기간의 분석 및 비교는 Kaplan-Meier 방법을 사용하였다.

결 과

1) 대상환자의 특성

전체 악성림프종 517례 중 호지킨병 58례, 비호

지킨림프종 459례로 1 : 7.9의 비율을 보였다. 연령 분포를 보면 호지킨병 평균 9.4세(0~16.5), 비호지킨림프종 평균 8.7세(0.3~16.5)였다. 남녀 비율은 비호지킨림프종 2.7 : 1, 호지킨병 3.1 : 1이었다(Table 1). 1991년부터 2000년까지 매년 10만 명당 평균 0.47명(0.35~0.62)이 새 증례로 진단되었다(Fig. 1).

2) 조직 유형

비호지킨림프종의 경우 NCI working formulaion에 따르면, 대부분(70.7%)이 high grade였으며, lymphoblastic lymphoma형이 58례(58.6%)로 가장 많았다(Table 2). WHO 분류법에 따르면 Burkitt

Table 1. Clinical Data at Diagnosis

	NHL	HD	Total
Number of cases	459	58	517
Age (years old)	8.2 (0~15.9)	9.2 (0.3~15.6)	8.3 (0~15.9)
Sex (male:female)	335 : 124	44:14	379 : 138
Hb (g/dL)	11.2 (3.1~16.6)	11.4 (6.4~14.1)	11.3 (3.1~16.6)
WBC (X1,000/ μ L)	10.5 (0.4~40.4)	7.5 (1.6~35.0)	10.2 (0.4~40.4)
Lymphocyte (%)	34.0 (2~98)	30.9 (5~62)	33.6 (2~98)
Eosinophil (%)	3.1 (0~41)	3.9 (0~27)	3.2 (0~41)
Platelet (X1,000/ μ L)	314 (3~947)	323 (40~552)	315 (3~947)

HD, Hodgkin's disease; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; Values are denoted as mean. Values in the parenthesis are range.

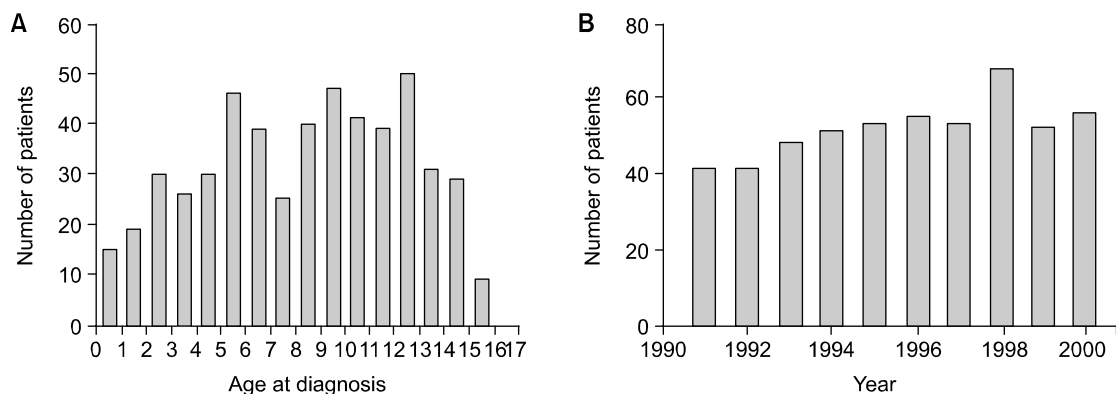


Fig 1. Distribution of the age of the children with malignant lymphoma. Table A show the distribution of the age of the patients at diagnosis and Table B shows the total number of patients diagnosed with lymphoma by year.

lymphoma형이 102례(28.3%), diffuse large B-cell lymphoma가 99례(27.4%)였고 subcutaneous panniculitis like T-cell lymphoma가 2례 있었으며, 세분되지 않은 B-cell, T-cell lymphoma가 각각 6례(1.7%)와 25례(6.9%)였다(Table 3). 호지킨병의 경우 Rye 분류에 따라 mixed cellularity형이 29례로 50.0%였으며, nodular sclerosis형은 14례로 24.1%, lymphocyte predominant형은 9례로 15.5%, lymphocyte depleted형은 6례로 10.3%였다(Table 4).

Table 2. Histologic Classification of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) by NCI Working Formulation and 5 Year Overall Survival Rate

	NCI working	%	5-year survival
FLCL	2	2.0	NA
DSCL	12	12.1	71.6 ± 14.0
DML	12	12.1	55.6 ± 14.9
DLCL	2	2.0	NA
IBL	12	12.1	40.0 ± 14.6
LBL	58	58.6	39.2 ± 6.6
SLL	1	1.0	NA
Total	103	100.0	

3) 임상양상 및 특성

진단 당시의 임상양상은 비호지킨림프종의 경우는 말초 림프절종대를 주소로 내원한 경우가 172례(38.6%)로 가장 많았으며, 발열, 복통, 복부 팽만의 순이었다. 호지킨병의 경우는 말초 림프절종대를 주소로 내원한 경우가 50례(87.7%)로 가장 많았으며, 발열, 야간발한의 순이었다. 말초 림프절종대와 B 증상의 일종인 야간발한 및 체중감소는 호지킨병의 경우에 유의하게 높게 관찰되었으며 복통의 경우에는 비호지킨 림프종의 경우에

Table 4. Histologic Classification of Hodgkin Disease by NCI Working Formulation and 5 Year Overall Survival Rate

Subtypes	Number	Number (%)	5-year Survival
LP	9	15.5	64.8 ± 16.5
NS	14	24.1	92.3 ± 7.4
MC	29	50.0	92.3 ± 5.2
LD	6	10.3	62.5 ± 21.4
Total	58	100.0	

LP, lymphocyte predominant; NS, nodular sclerosis; MC, mixed cellularity; LD, lymphocyte depleted.

Table 3. Histologic Classification of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) by WHO Classification and 5 Year Overall Survival Rate

WHO	Number	%	5-year survival
Precursor B lymphoblastic lymphoma	42	11.6	53.2 ± 8.4
Diffuse large B-cell lymphoma	99	27.4	63.5 ± 5.1
Burkitt lymphoma	102	28.3	66.9 ± 4.7
Thymic large B cell lymphoma	4	1.1	
Precursor T cell lymphoblastic lymphoma	39	10.8	51.8 ± 9.0
Anaplastic large cell lymphoma	36	10.0	75.0 ± 7.9
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	6	1.7	50.0 ± 20.4
Subcutaneous panniculitis like T-cell lymphoma	2	0.6	
B-cell	6	1.7	83.3 ± 15.2
T-cell	25	6.9	62.0 ± 10.0
Total	360	100.0	

유의하게 높게 관찰되었다(Table 5).

림프절종대의 분포를 보면 비호지킨림프종의 경우는 경부 림프절(194례, 53.0%), 종격동 림프절(110례, 30.1%), 장간막 림프절(93례, 25.4%)의 순이었고, 호지킨병의 경우는 경부 림프절(51례, 89.5%), 대동맥주위 림프절(9례, 15.8%), 종격동 림프절(7례, 12.3%)의 순이었다. 경부 림프절의 경우 호지킨병에서의 침범률이 유의하게 높았고, 종격동 림프절 및 장간막 림프절의 경우 비호지킨림프종에서의 침범률이 유의하게 높았다(Table 6).

림프절의 장기 침범의 분포를 보면 비호지킨림

프종의 경우는 상부 호흡기계(종격동포함, 128례, 36.9%), 골수(117례, 33.7%), 위장관(75례, 21.6%), 뼈(68례, 19.6%)의 순이었고, 호지킨병의 경우는 비장(8례, 38.1%), 간(6례, 28.6%), 상부 호흡기계(5례, 23.8%)의 순이었다(Table 7). 상부 호흡기계(종격동포함), 골수, 위장관, 뼈의 침범의 경우 모두 비호지킨림프종의 경우에 침범률이 유의하게 높았다.

4) 병기

Ann Arbor 병기법에 따르면 비호지킨림프종의 경우는 III, IV기의 진행된 경우가 많았고, 호지킨병의 경우는 I, II기의 경우가 많았다. 병기가 기록되지 않은 증례는 통계에서 제외하였다(Table 8).

5) 치료반응 및 생존율

완전관해율은 비호지킨림프종의 경우 62.1%, 호지킨병의 경우 82.8%였다. 이들 중 비호지킨림프종 18.3%, 호지킨병 8.6%에서 재발하였다(Table 9). 5년 생존율은 비호지킨림프종의 경우 $60.0 \pm 2.4\%$, 호지킨병의 경우 $84.8 \pm 5.0\%$ 였다(Fig. 2). 치료 방법으로 약물치료만을 사용한 경우는 비호지킨림프종 330례(71.9%), 호지킨병 32례(55.2%)였으며, 약물치료와 방사선치료를 병용한 경우는 비호

Table 5. Clinical Presentation at Diagnosis

	NHL (N=459) %		HD (N=58) %	
B Symptom	108	24.2	23*	40.4
Fever	84	18.8	12	21.1
Night sweat	13	2.9	6*	10.5
Weight loss	11	2.5	5*	8.8
Lymphadenopathy	172	38.6	50*	87.7
Abdominal mass	67	15.0	3	5.3
Abdominal pain	81*	18.2	2	3.5
Dyspnea	63	14.1	2	3.5
Cough	60	13.5	5	8.8
Others	112	25.1		
Total		100.0		100.0

* $P < 0.01$

Table 6. Incidence of Nodal Distribution

	NHL (N=459)		HD (N=58)	
Cervical	194	53.0	51*	89.5
Inguinal	45	12.3	3	5.3
Axillary	48	13.1	3	5.3
Mediastinal	110*	30.1	7	12.3
Paraortic	41	11.2	9	15.8
Mesenteric	93*	25.4	4	7.0
Others	23	6.3	3	5.3
Total	366		57	

* $P < 0.01$

Table 7. Primary Extranodal Distribution in Malignant Lymphoma

	NHL	%	HD	%
Bone marrow	117*	33.7	3	14.3
Bone	68*	19.6	2	9.5
Liver	45	13.0	6	28.6
Spleen	39	11.2	8	38.1
CNS	35	10.1	1	4.8
GI tract	75*	21.6	2	9.5
Respiratory tract	128*	36.9	5	23.8
Skin	12	3.5	0	0
Others	53	15.3	3	5.4
Total	347		21	

* $P < 0.01$

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

		NHL	%	5-yr survival	HD	%	5-yr survival
I	A	59	12.9	71.7±6.1	17	29.8	87.5±8.3
	B	4	0.9		2	3.5	
II	A	73	16.0	78.7±4.8	15	26.3	86.5±8.9
	B	9	2.0		2	3.5	
III	A	127	27.8	59.7±4.4	10	17.5	76.9±11.7
	B	12	2.6		4	7.0	
IV	A	145	31.7	45.8±3.9	7	12.3	85.7±13.2
	B	28	6.1		0	0.0	
5-year survival				60.0±2.4	84.8±5.0		

Table 9. Treatment Response

	NHL	%	HD	%	Total	%
Complete response	285	62.1	48	82.8	333	64.4
Partial response	154	33.6	8	13.8	162	31.3
No response	20	4.4	2	3.4	22	4.3
Relapse	84	18.3	5	8.6	89	17.2

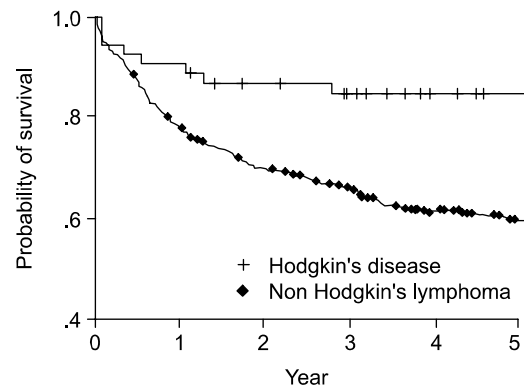
지킨림프종 120례(26.1%), 호지킨병 23례(39.7%)였다. 방사선치료만을 사용한 경우는 비호지킨림프종 2례(0.4%), 호지킨병 1례(1.7%)였다(Table 10).

약물 치료는 비호지킨림프종의 경우, CCG 140례(31.1%), COMP 116례(25.8%), LSA₂L₂ 47례(10.4%)가 사용되었으며, 호지킨병의 경우는 MOPP-ABVD hybrid가 18례(32.7%), ABVD가 12례(21.9%), C-MOPP가 11례(20.0%) 사용되었다(Table 11).

병기별 5년 생존율은 비호지킨 림프종의 경우 I기 71.7%, II기 78.7%, III기 59.7%, IV기 45.8%였으며 호지킨병의 경우 I기 87.5%, II기 86.5%, III기 76.9%, IV기 85.7%였다.

고 찰

악성림프종은 림프 조직의 고형 종양이며 호지킨병과 비호지킨림프종으로 구분된다. 비호지킨림프종은 과거 20년 동안 발생률 증가를 보여왔

**Fig 2.** Comprison of overall survival rate in malignant lymphoma.

으나 원인은 아직 불분명하며, 림프구에서 유래한 다양한 세포로 이루어져 있다. 그 분류법은 WHO (World Health Organization)에 의해 채택된 분류법을 따르고 있으며¹⁰⁾, 이 분류법은 1994년 제시된 R.E.A.L. (the Revised European-American Classifi-

Table 10. Therapeutic Modalities

	NHL	%	HD	%	Total	%
RT	2	0.4	1	1.7	3	0.6
Chemo + RT	120	26.1	23	39.7	143	27.7
Chemo	330	71.9	32	55.2	362	70.0
Conservative only	7	1.5	2	3.4	9	1.7
Total	459		58		517	

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

	NHL	%	5-year survival	HD	%	5-year survival
COMP	116	25.8	62.8±4.6	2	3.6	NA
CHOP	6	1.3	50.0±20.4			
BACOP	38	8.4	63.3±8.5	2	3.6	NA
MACOP-B	14	3.1	33.7±14.3			
LMB	21	4.7	81.0±8.6	1	1.8	NA
BFM	13	2.9	61.0±13.8			
LSA2L2	47	10.4	54.8±7.5			
POG	21	4.7	65.2±10.8	2	3.6	NA
CCG	140	31.1	61.4±4.3	6	10.9	NA
C-MOPP	2	0.4	NA	11	20.0	62.3±15.0
ABVD	3	0.7	NA	12	21.9	90.9±8.7
MOPP-ABVD			NA	18	32.7	94.1±5.7
Others	29	6.4	50.9±9.5	1	1.8	NA
Total	450			55		

cation of Lymphoid Neoplasms) 분류법을 개정하여 발표되었다. 호지킨병은 Reed-Sternberg 세포로 특징지어지는 림프 조직의 악성 종양이며, 1947년 Jackson과 Parker에 의해 첫 번째 분류가 행해진 후 1966년 Rye가 이 분류법을 개정하였다. 림프조직은 자주 염증성 자극을 받아 그 구조가 흔히 파괴되어 있고 구성 세포의 변화가 있기 때문에 병리조직학적 검색으로는 분류의 한계가 있으며, 이를 보완한 면역표현형, 세포유전학, 분자생물학 등의 기술을 이용해 분류하고 있다.

비호지킨림프종은 미국의 경우 5번째로 흔한 악성 종양이며, 매년 10만명 당 19명의 새로운 증례가 진단되고 있다¹¹⁾. 백인에서 흔하며, 남자가

여자보다 50%정도 많다. 1973년부터 1990년대 중반까지 미국에서는 발생률이 매년 3~4%씩 증가하였다. 특히 1980년 이래로 비호지킨림프종의 증가는 HIV의 유행과도 관련이 있다¹²⁾. 호지킨림프종은 15~34세, 60세 이상에서 발생 연령의 bimodal peak을 이루며 10만명 당 6명의 새로운 증례가 진단되고 있다. 아시아 인종에서는 증례가 적다고 알려져 있다¹³⁾.

소아 연령에서의 보고를 보면, 미국에서는 매년 호지킨병이 100만명 당 4.3명, 비호지킨림프종이 100만명 당 6.3명 진단되는 반면, 일본에서는 매년 호지킨병이 100만명 당 0.7명, 비호지킨림프종이 100만명 당 12.5명 진단되는 것으로 알려져 있

어, 서양에서 현저하게 호지킨병의 비율이 높으며, 동양에서는 비호지킨림프종이 현저히 많다¹³⁾. 동서양 공히 소아 연령에서의 전체 암에 대한 악성림프종의 발생 순위는 백혈병, 중추신경계종양 다음의 3번째를 차지하고 있다. 본 연구는 국내에서 시행된 최초의 소아연령에서의 악성림프종 역학조사로서 발병빈도는 100만명당 4.7명이었으며, 비호지킨림프종이 4.2명으로 호지킨병에 비하여 7.9배 많아 서양과는 다른 결과를 보였다. 외국에 비해 전체적인 발생률은 낮았으며, 호지킨병이 비호지킨병에 비하여 상대적으로 적은 것은 아시아 지역의 통계와 비슷하였다.

임상양상에 대해서는 기존의 보고들에서 70% 이상의 환자에서 지속적이고 무통성의 말초 림프절종대를 주소로 방문하여 진단받는 경우가 가장 많았으며, B 증상은 호지킨병에서 더 흔하였고 비호지킨림프종에서 B 증상이 발현되는 경우는 20% 이하였다. 본 연구에서는 말초 림프절종대를 주소로 내원한 경우가 전체의 43% (222/517)이었으며 특히 호지킨병에서는 전체의 87.7%를 차지할 정도로 높았다. B 증상, 특히 체중감소와 야간발한은 호지킨병에서 나타난 확률이 유의하게 높았다.

발생부위를 보면 미국에서의 보고에 따르면 악성림프종 대부분이 림프절에서 발생하고, 호발 부위는 경부, 액와부 및 서혜부이며, 림프절외 장기에서 발생하는 빈도는 20% 내외였다. 비호지킨림프종의 경우는 흉부, 복부 림프절종대가 많았으며, 호지킨병의 경우는 종격동 림프절이 침범된 경우가 많았다. 호지킨병의 경우 대략 반수에서 경부 및 쇄골상부 림프절종대가 관찰되며, 60%에서 지속적인 종격동림프절 종대가 관찰된다^{14,15)}. 본 연구에서는 비호지킨림프절의 경우 경부, 종격동, 장간막 림프절종대가 관찰되었으며, 액와부와 서혜부 림프절종대는 각각 13.1%와 12.3%에서 나타났다. 비호지킨림프종에서 호지킨병에 비하여 흉부 및 종격동, 복부 및 장간막 림프절의 종대가 유의하게 더 많았으며 이는 기존의 연구와 비슷하였다. 호지킨병에서는 기존의 연구와 같이 경부 림프절 침범이 89.5%로 매우 높게 나타났고, 종격

동 림프절은 12.3% 불과하여 기존의 연구와 다른 결과를 나타내었다.

악성림프종의 조직학적 유형의 분포는 지역 혹은 종족에 따라 차이가 있는데, 미국 보고들에 의하면 nodular sclerosis형이 40~75%로 가장 흔한 형태로 되어있다. 비호지킨림프종의 경우는 미국에서는 intermediate grade 38.1%, low grade 33.8%, high grade 17.1%이며, follicular, small cleaved cell 이 22.5%였다^{16,17)}.

치료에 따른 반응 및 생존율을 보면 비호지킨림프종의 경우 병형에 따라 차이가 있으나 T-cell 형태의 림프종은 대개 5년 생존율이 25%, Anaplastic large cell lymphoma 77%, 기타 B-cell 형태의 림프종은 40~75%를 나타내고 있다^{18,19)}. 소아에게 있어서는 B-cell 형태의 림프종은 LMB group에서 79~96%, BFM group에서 76~98%, POG group에서 65~88%에 이르는 5년 생존율을 보여주고 있다^{20,21)}. 호지킨병의 경우는 국한된 질환일 경우 90%이상 생존율을 보이며, 진행된 질환일 경우에는 전신 증상이 있을 때 50~75%, 전신 증상이 없을 때 75% 이상의 생존율을 보인다²²⁾. 소아 연령의 경우에는 병기에 따라 차이가 있지만 대체로 85% 이상의 높은 생존율을 보였다²³⁾. 본 연구에서는 외국의 연구에 비하여 전반적인 생존율이 약간 낮게 나타났으나, 병형에 따라서는 외국의 자료와 같이 Anaplastic large cell lymphoma에서 75.0%의 높은 5년 생존율을 나타내었고, T cell 형태의 림프종은 50.0~51.8%의 낮은 5년 생존율을 나타내었다²⁴⁾. 병기별로 보면 I, II 기의 경우는 71.7~78.7%로 높게 나타났으나 외국의 자료에 비하여는 낮았고, III, IV 기의 경우는 45.8~59.7%였다. 호지킨병의 경우는 전반적으로 외국의 자료에 비하여 생존율이 동등 또는 그 이상으로 확인되었으며, 76.9~87.5% 정도의 5년 생존율을 보였다. 비호지킨 림프종의 I기의 생존율이 II기의 생존율보다 낮은 것, 호지킨병의 III기의 생존율이 IV기의 생존율보다 낮은 것은 각 기관마다 사용하는 치료 방법이 표준화되지 않은 사실, 증례수가 적은 사실 등에서 원인을 찾을 수 있겠다.

본 연구에서 시행된 치료방법을 보면, 환자의 연령, 전신 수행 상태, 병기 및 조직유형에 따라 치료방법이 결정되었다. 대부분 항암 약물 치료를 기반으로 하였으며, 방사선 요법만을 시행한 경우는 3례(0.6%)에 불과하였다. 호지킨병에서는 MOPP-ABVD, C-MOPP, ABVD 병용 요법이 시행되었으며, 비호지킨림프종에서는 CCG (Children's Cancer Group)의 protocol과 COMP, LSA2L2 등이 사용되었다.

본 연구에서 각 기관에 따라 치료 반응 정도를 평가하는데 있어 무병 생존 기간을 정확히 비교하기에는 무리가 있어 전체 생존기간을 중심으로 치료 효과를 평가하였다.

보다 치료 성적을 높이기 위하여 초기 유도화학요법에 완전 관해가 이루어지지 않은 경우나 조기 재발한 경우 및 완전관해를 보인 환자 중 불량한 예후인자를 가지고 있는 경우를 대상으로 현재 고용량 화학요법 후 골수이식 혹은 말초혈 조혈모세포이식이 활발히 시도되고 있다^{25,26}. 1995년 Philip 등은 재발되거나 항암제에 반응이 없는 악성림프종 환아에 있어서 고식적인 항암요법에 비하여 자가조혈모세포 이식이 전체 생존을 및 무병 생존율을 증가시킨다고 보고하였고, 이후 항암제에 반응이 있는 재발된 intermediate grade 또는 high grade 림프종에 있어서 자가조혈모세포이식은 확실한 효과가 있음이 입증되었다. 1991년부터 2000년까지 국내 악성림프종 환아에서 시행된 조혈모세포이식례를 살펴보면 총 9개 병원에서 35례의 이식이 시행되었으며, 비호지킨림프종이 31례, 호지킨병이 4례였다. 병기별로 보면 대부분 III, IV기에 속하였고, 진단 당시 I 기였던 2례는 재발되었기 때문에 시행되었다. 총 35례 중 25례가 무병생존 증으로 비호지킨림프종의 5년 생존율은 $64.4 \pm 10.1\%$, 호지킨병의 5년 생존율은 100%였고, 고식적인 치료를 시행했을 때보다 현저한 생존율 향상을 보여 향후 진행된 악성림프종에서의 치료 전망을 밝게 하였다.

본 연구는 국내 최초의 소아 연령에서의 악성림프종에 대한 통계로서 의의를 가진다. 기존의

동양에서의 보고와 마찬가지로 비호지킨림프종이 대부분을 차지하였으며, 거의 모든 경우 intermediate grade 또는 high grade 림프종이었다. 치료 성적은 기존에 외국에서 발표된 내용에 비하여 약간 낮거나 동등한 수준이었다. 항암제 감수성이 있는 재발된 악성림프종의 경우는 조혈모세포이식이 치료적 대안으로 효과가 있다. 그러나 참여한 병원이 제한되어 있고, 후향적인 분석을 하였으며, 설문지 작성에 미비한 사항이나, 오래된 의무기록의 기록 부실, 비체계적인 추적 관찰, 치료 방침의 비표준화 등 여러 가지 문제점이 있어 본 연구의 제한점으로 작용되었으며, 향후 이를 개선하여 보다 나은 통계적 분석이 이루어져야 할 것으로 보인다.

요 약

목적: 악성림프종은 림프 조직에서 발생하는 원발성 종양으로 호지킨병과 비호지킨림프종으로 구분되며 항암화학요법, 방사선요법 및 조혈모세포이식술을 통해 치료율의 향상이 이루어지고 있는 바, 그러나, 아직 국내에서는 소아 연령에서의 악성림프종의 통계적 관찰이 체계적으로 이루어지지 않고 있으며, 이에 대한소아혈액종양학회에서는 1991년 1월부터 2000년 12월까지 전국의 27개 수련병원을 대상으로 악성림프종의 역학과 치료 성적을 분석하고자 하였다.

방법: 설문지를 각 수련병원에 배포하여 의무기록을 후향적으로 조사한 후 수거하였다. 설문에 대해 회신받은 580례 중 분석 가능한 517례를 대상으로 조사하였다. 환아의 연령, 증상, 징후 등 임상적 양상과 병형, 조직형, 치료 성적 등을 통계적 분석하였다.

결과: 전체 악성림프종 517례 중 호지킨병 58례, 비호지킨림프종 459례로 비율은 1 : 7.9였다. 진단시 연령은 평균 8.3세였다. 남녀비는 2.7 : 1이었다. 조직형은 호지킨병의 경우 mixed cellularity 형이 가장 많았다. 비호지킨림프종의 경우 대부분 (70.7%) high grade에 속하였다. Burkitt림프종이

102례, lymphoblastic lymphoma 형이 58례로 가장 많았다. 진단당시 주소는 말초 림프절종대가 가장 많았으며, B 증상은 호지킨병에서 유의하게 높게 나타났다. 림프절외 장기침범 양상은 비호지킨림프종은 상부호흡기, 골수, 위장관의 순으로, 호지킨병은 비장, 간 순으로 침범되었다. 완전관해율은 비호지킨림프종은 62.1%, 호지킨병은 82.8%였다. 5년 생존율은 전체적으로 호지킨림프종 60.0%, 호지킨병 84.8%였다.

결론: 국내 소아 악성림프종의 발생 빈도는 매년 100만명 당 4.7명으로 나타났다. 기존의 항암 화학요법 및 방사선요법으로 치료되지 않은 환자들의 경우 조혈모세포이식을 시행함으로써 생존율을 높일 수 있겠다. 더 체계적인 통계를 위하여 집중적인 환자 발생 감시체계 및 치료 방침의 표준화가 필요하다.

참여병원

가톨릭대학교 의과대학(성모병원, 성모자애병원), 경북대학교 의과대학(경북대학병원), 경희대학교 의과대학(경희대학병원), 계명대학교 의과대학(동산병원), 고려대학교 의과대학(안암병원), 고신대학교 의과대학(고신대학병원), 대구파티마병원, 동아대학교 의과대학(동아대학교병원), 부산대학교 의과대학(부산대학병원), 서울대학교 의과대학(어린이병원), 성균관대학교 의과대학(삼성서울병원, 강북삼성병원), 순천향대학교 의과대학(천안병원), 아주대학교 의과대학(아주대학병원), 연세대학교 원주의과대학(원주기독병원), 연세대학교 의과대학(세브란스병원, 영동세브란스병원), 영남대학교 의과대학(영남대학병원), 울산대학교 의과대학(아산병원, 울산병원), 이화대학교 의과대학(목동병원), 인제대학교 의과대학(부산백병원), 인하대학교 의과대학(인하대학병원), 전남대학교 의과대학(전남대학병원), 충남대학교 의과대학(충남대학병원), 충북대학교 의과대학(충북대학병원)

참 고 문 헌

1. Sternberg C. Uber eine Eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukemie verlaufende Tuberculose des lymphatischen. Apparates Z Heilkd 1898;19:21-32
2. Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relation to tuberculosis. Johns Hopkins Hosp Rep 1902;10:133-9
3. Kaplan HS, Gartner S. 'Sternberg-Reed' giant cells of Hodgkin's disease: cultivation in vitro, heterotransplantation, and characterization as neoplastic macrophages. Int J Cancer 1997;19:511-8
4. Gruggerman SL, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin's disease. Epidemiol Rev 1984;76:235-42
5. Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: A Review. Hematol Oncol 2004;22:11-26
6. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Oncogene 2004;23:6524-34
7. Hahn JS. Statistical analysis of malignant lymphoma in Korea. Korean J Hematol 1995;2:197-214
8. Hutchinson RJ, Fryer CJH, Davis PC. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group phase III trial. J Clin Oncol 1998;16:897-905
9. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M. 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
10. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting. J Clin Oncol 1999;17:3835-49
11. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50:7-33
12. Hansen H. Viruses in human cancers. Science 1991; 254:1167-73
13. Macfarlane GJ, Evstifeeva T, Boyle P. International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males. Int J Cancer 1995;61: 165-169
14. Sandlung J, Magrath IT. Therapy of lymphoblastic lymphoma. In: Magrath IT, ed. The non-Hodgkin's lymphomas, 2nd ed. London. Edward Arnold, 1997:813-28
15. Banbi A, Bonadonna G, Carnevali G. Preferential sites

- of involvement and spread in malignant lymphomas. *Eur J Cancer* 1968;4:319-324
16. Shivdasani 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* 1993;11:802-11
17. Talvalkar GV, Sampat MB, Gangadharan P. Hodgkin's disease in western India. Review of 1082 cases. *Cancer* 1982;50:353-62
18. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has 'high risk' disease? *Blood* 1994;21:59-64
19. Salles G, Shipp MA, Coiffier B. Chemotherapy of non-Hodgkin's aggressive lymphomas. *Semin Hematol* 1994;31:46-69
20. Weiner MA, Leventhal B, Bretcher ML. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total nodal radiation therapy in the treatment of stage IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2769-79
21. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-6
22. Urbani WJ, Longo DL. Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1992;326:678-87
23. Hauke RJ, Armitage JO. A new approach to non-Hodgkin's lymphoma. *Intern Med* 2000;39:197-205
24. Yi PI, Coleman MC, Saltz L, Norton L, Topilow AA, Alder K, Bernhardt B. Chemotherapy for large cell lymphoma: A status update. *Semin Oncol* 1990;17:60-71
25. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D. Autologous BMT as compared with salvage chemotherapy in relapse of chemotherapy sensitive NHL. *N Engl J Med* 1995;333:1540-5
26. Vose JM, Bierman PJ, Armitage JO. Hodgkin's disease: the role of bone marrow transplantation. *Semin Oncol* 1990;17:749-57