

## Lymphoma - clinical questions

아주대학교병원 혈액종양내과

김 호 철

### Abstract

Lymphoma is a group of neoplastic disease of lymphoid tissues, which can be classified into categories of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma(NHL). Prognosis of lymphoma depends on the extent of disease(staging) especially in Hodgkin's disease, but also depends on the histologic make up in non-Hodgkin's lymphoma. Although non-Hodgkin's lymphoma is a neoplastic transformation of lymphoid cell it is a collection of disease with morphologically and immunologically diverse make up. Consequently the classification of NHL has changed frequently and evolved according to the progress of immunologic and molecular knowledge added to the original morphologic classification. Lymphoma is a disorder sensitive to chemotherapy which often leads to cure of the disease even in advanced stage, while many other patients die from the progression of disease. Therefore, better understanding in newer classification and sensitive imaging technique, such as PET, in lymphoma will likely lead to the improvement of survival rate.

(Korean J Nucl Med 2002;36:32-36)

### 서 론

림프종은 림프구에서 시작되는 악성 종양으로 크게 호지킨병과 비호지킨 림프종으로 나뉘며 그들의 예후는 병기에 의해서도 좌우되지만 조직형에 따라 결정된다.

진행된 경우에도 적극적인 치료로 완치를 가져올 수 있을 정도로 림프종은 항암치료에 예민한 반응을 보이는 암으로서 근래의 복합항암요법의 실효성 가설을 증명하는 암의 프로토타입으로도 사용되어 왔다. 따라서 림프종에서는 정확한 조직형 진단법과 아울러 병기 진단방법이 중요한 논점으로 대두되어 왔으며 PET Scan의 응용이 림프종의 진단 및 치료 결과의 평가에 많은 공헌 하리라 예상된다.

### 호지킨병과 비호지킨 림프종의 비교

림프종은 림프구의 악성질환으로 크게는 호지킨 병과 비호지킨 림프종으로 나누며 두 악성림프종의 차이점을 간략히 고찰한다.(Table 1)호지킨병은 병

리학자인 호지킨씨에 의해 처음 기술 되었으며 악성세포는 Reed-Sternberg 세포의 존재가 특징적이며 이의 근원은 B cell 기원의 종양으로 인정되며 Epstein-Bass virus가 발생기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 암세포의 전이는 한 림프절에서 다른 림프절 전이시 지속적인 양상이 비호지킨 림프종과 분류된다. 따라서 치료도 초기 병기시 (1,2기)에는 림프절에 국한된 방사선 치료로도 90% 이상에서 완치를 보이므로 호지킨병에는 정확한 병기진단이 치료방침 및 예후에 가장 중요한 역할을 한다.

비호지킨 림프종은 호지킨병이 아닌 그 외 모든 악성림프종을 일컬으며 따라서 우리 몸의 림프조직에서 발생하는 암이지만 하나의 질병이 아니라 형태학적 및 면역학적으로 다양한 자연경과를 가지는 여러 가지 림프종의 집합체이다. 악성세포의 근원은 B cell 이 80%, T cell이 15%, Null cell이 5%라고 하나 한국에서는 특징적으로 T 및 Null cell 근원이 서구에 비하여 많은 것이 특이하며 전체 림프종의 30%를 차지한다.<sup>(1)</sup> Mode of spread도 호지킨병과 달

**Table 1.** Comparison of Hodgkins disease (HL) vs. Non-Hodgkins disease (NHL)

	HD	NHL
Origin of Malignant cells	Reed-Sternberg cell ?Monocyte-Macrocyte line ?Consortium of lymphocytes	Lymphocytes B cell (80%) T cell (15%) Null cell (5%)
Mode of spread	Lymphangitic	Lymphangitic & Hematogenous
Extent of stage at presentation	2/3 of patients Early stage ( I /II)	2/3 of patients- Advanced stage (III/IV)
Prognostic factor	Extent of disease: Ann Arbor staging	Histology: Rapaport Working Formulation Int Lymphoms Study Grp (ILSG)

리 Lymphangitic 이외에도 hematogenous route를 한 전이가 수월하기 때문에 첫 진단시 진행성인 경우가 많고 따라서 림프질의 전이도 계속적이지 않고 산발적일 수 있다. 치료 또는 예후는 병기나 병의 정도 보다는 암의 조직형에 크게 좌우된다.

**림프종의 병기조직학적 분류**

1970년대 까지 림프종의 분류는 Rappaport가 주를

이루었고, 이의 특징으로는 nodular type이 diffuse type보다 예후가 좋고, 소세포형(Lymphocytic)이 대세포형(Histiocytic) 보다 예후가 좋다는 림프종 진단의 형태학적 rule of thumb이 적용되어 왔다.(Table 2,3) 그후 면역학적 방법이 발달함에 따라 nodular type은 정상 germinal center에서 유래된 암이며 histiocytic은 large lymphocytic임이 밝혀졌다. 1983년에는 미국 NCI의 Working Formulation이 적용되

**Table 2.** Non-Hodgkins Lymphoma Classification by working Formulation for Clinical Usage (1982)

<b>Low-Grade</b>
Small lymphocytic
Follicular, predominantly small cleaved cell
Follicular, mixed small and large cell
<b>Intermediate-Grade</b>
Follicular, predominantly large cell
Diffuse small cleaved cell
Diffuse mixed small and large cell
Diffuse large cell
<b>High-Grade</b>
Large cell immunoblastic
Lymphoblastic
Small noncleaved cell

**Table 3.** NCI Clinical Schema of Malignant Lymphomas

Histologic Parameters	Clinical behavior	Median survival without treatment
Low	Indolent	Years
Intermediate	Aggressive	Months
High	Hghly aggressive	Weeks (leukemia-like)

었는데 이는 임상예후에 따라 3등급으로 묶어 임상 의에게 편의를 주었다.

최근 도입된 REAL 및 WHO 분류는 이전의 Rappaport 및 NCI WF에 비해 새로운 아형을 정의 하고 면역표현형을 포함하는 것이다.(Table 4) 가장 중요한 특징은 비호지킨 림프종을 크게 B- 및 T-cell 군으로 나눈 점이고, 이미 많은 보고에서 T-cell군이 B-cell군 보다 예후가 비교적 좋지않음은 보고된 바 있다. 그러나 분류의 복잡성 때문에 치료의 일반적 인 결정은 NCI의 WF이 임상 의들에게 널리 이용되 고 있다.<sup>(2)</sup>

**병기에 따른 고려**

림프종의 병기는 호지킨병과 마찬가지로 Ann Arbor Classification을 따른다. 호지킨병은 병기가 예후 및 치료에 중요하나 NHL은 실질적으로 전신

질환으로 간주되며 따라서 Staging laparotomy는 사 용하지 않으며 오히려 영상진단이 병기 결정에 큰 부분을 차지하며 복강내 침범 여부를 측정하기 위하 여는 abdominal CT 검사와 PET검사가 필요하다. 골 수침범 여부는 골수검사를 시행한다.

**예후인자의 고려**

일반적으로 다음과 같은 자각증상이 있을시 B symptom이라 하고 예후가 좋지않다.

- 최근 6개월간의 체중감소
- 원인불명 발열
- night sweats

다른 예후에 영향을 주는 인자들을 International Prognostic Index (IPI)라하여 IPI score가 높을수록 예후가 좋지 않으며 처음부터 완치를 위한 공격적 인 치료를 요한다.(Table 5)<sup>(3)</sup>

**Table 4.** Proposed New World Health Organization Classification of Neoplastic Disease of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues (2000)

<b>B-cell neoplasms</b>
Precursor B-cell neoplasm
Precursor B-lymphoblastic leukemia / lymphoma
Mature (periphera) B-cell neoplasms
B-cell chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma
Lymphoplasmacytic lymphoma
Splenic marginal zone lymphoma (+/- villous lymphocytes)
Hairy cell leukemia
Plasma cell myeloma / plasmacytoma
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type
Nodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type
Follicular lymphoma
Mantle cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma
Burkitt lymphoma / Burkitt cell leukemia

**T and NK-cell neoplasms**

Precursor T-cell neoplasm  
 Precursor T-lymphoblastic lymphoma / leukemia  
 Mature (peripheral) T-cell neoplasms  
 Adult T-cell lymphoma / leukemia (HTLV+)  
 Extranodal NK / T-cell lymphoma, nasal type  
 Enteropathy-type T-cell lymphoma  
 Hepatosplenic T-cell lymphoma  
 Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma  
 Mycosis fungoides / Sezary syndrome  
 Anaplastic large cell lymphoma, T/null cell, primary cutaneous type  
 Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise characterized  
 Angioimmunoblastic T-cell lymphoma  
 Anaplastic large cell lymphoma, T/ null cell, primary, systemic type

**Hodgkins lymphoma (Hodgkins disease)**

Nodular lymphocyte predominance Hodgkins lymphoma  
 Classical Hodgkins lymphoma  
 Lymphocyte-rich classic Hodgkins lymphoma  
 Mixed cellularity Hodgkins lymphoma  
 Lymphocyte depletion Hodgkins lymphoma

**Table 5.** International NHL Prognostic Factors Project (International Prognostic Index)

Risk factors	
age	<60 yr vs. >60 yr
stage	I/II vs. III/IV
no. of extranodal sites	0,1 vs. ≥ 2
performance status	0,1 vs. 2,3,4
LDH	normal vs. > normal
Risk category	
	No. of risk factors
Low	0,1
Low-intermediate	2
High-intermediate	3
High	4,5

**치료원칙**

Indolent course를 보이는 low grade 비호지킨 림프종은 aggressive한 combination 항암요법을 시도해도 반응이 별로 뚜렷하지 않으며 완전관해율도 비교적 낮다. 따라서 증상이 없으면서 완만한 경과이면 치료없이 관찰만으로 족하며, 증상이 있는 경우 치료를 할 수 있으며 국소적인 경우 방사선 치료,

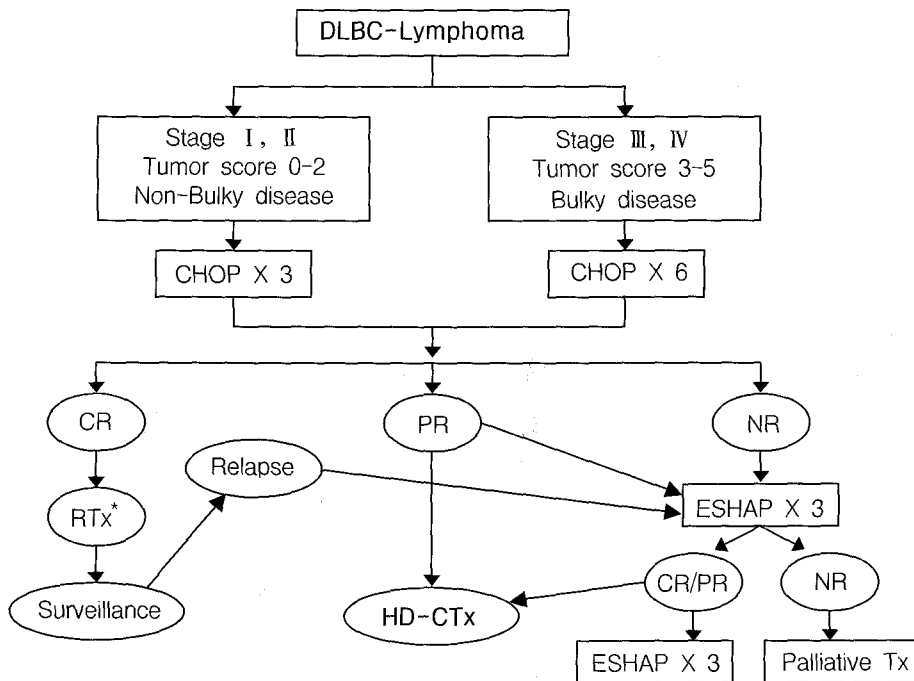
전신인 경우 항암요법을 고려할 수 있다.

Aggressive lymphoma (Intermediate 과 high grade lymphoma) 경우 CHOP 복합항암요법을 시도하며 involved field radiotherapy를 추가함으로 durable remission을 기대할 수 있다.(Fig. 1)<sup>(4)</sup> 이러한 1세대 복합항암요법으로 60% 정도의 완전관해율과 35% 전후의 장기무병생존율을 관찰할 수 있고 B cell 림프종에 존재하는 CD20항원에 대한 단클론항체

(rituximab)를 추가함으로써 치료성적을 향상시키는 보고가 있다.<sup>(5)</sup> 일부 환자군에서 자가 조혈모세포 이식을 이용한 고용량 항암요법의 효과가 보고되고 있어 림프종치료의 새로운 돌파구가 시도되고 있다.<sup>(6)</sup>

**참고문헌**

1. Ko YH et al. REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: Incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. Society of Pathologists. Revised European-American Lymphoma. Cancer 1998, 83:806-812
2. The non-Hodgkin's lymphoma classification project: A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997, 89:3909-3918
3. The International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. New England Journal of Medicine 1993, 329:987-994
4. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al.: Comparison of standard regimen(CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. New England Journal of Medicine 1993, 328:1002-1006
5. Mc Laughlin P, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998, 16:2825
6. Stiff PJ, Dahlberg S, Forman SJ, et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed a refractory diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Value of augmented preparative regimens-a southwest oncology group trial. J Clin Oncol 1998, 16:48-55



\* RTx : stage I/II or Bulky disease

Fig. 1 Treatment Scheme for Aggressive lymphoma