

한국 소아 청소년기 림프종의 아형별 분포 및 특성

이승숙 · 김진만¹ · 고영혜² · 허주영³
강창석⁴ · 김철우⁵ · 강윤경⁶ · 고재향⁷
김민경⁸ · 김완섭⁹ · 김윤정¹⁰ · 김현정¹¹
김희경¹² · 남종희¹³ · 문형배¹⁴ · 박찬금¹⁵
박태인¹⁶ · 오영희¹⁷ · 이동화¹⁸ · 이종실¹⁹
이주희²⁰ · 이혜경²¹ · 임성철²² · 장규윤²³
장희경²⁴ · 전윤경²⁵ · 정혜리²⁵ · 조민선²⁶
차희정²⁷ · 최석진²⁸ · 한재호²⁹ · 홍숙희³⁰
김인선³¹
대한병리학회 혈액병리연구회

원자력병원, ¹충남의대, ²서울삼성병원
³서울아산병원, ⁴가톨릭의대, ⁵서울의대
⁶서울백병원, ⁷단국의대, ⁸강북삼성병원
⁹건국의대, ¹⁰서울보훈병원, ¹¹상계백병원
¹²부천순천향병원, ¹³전남의대, ¹⁴원광의대
¹⁵한양의대, ¹⁶경북의대, ¹⁷한양대구리병원
¹⁸순천향의대, ¹⁹경상의대, ²⁰경희의대
²¹을지의대, ²²조선의대, ²³전북의대
²⁴고신의대, ²⁵계명대의대, ²⁶이화의대
²⁷울산의대, ²⁸인하의대, ²⁹아주의대
³⁰동아의대, ³¹고려의대 병리학교실
대한병리학회 혈액병리연구회

접 수 : 2009년 8월 3일
게재승인 : 2009년 10월 20일

책임저자 : 김 인 선
우 136-705 서울시 성북구 안암동 5가 126-1
고려의대 안암병원 병리과
전화: 02-920-6373
Fax: 02-953-3130
E-mail: iskim@korea.ac.kr

*대한병리학회 연구회 지원사업(2007)에 의해 지원되었음.

Korean Pediatric/Adolescent Lymphoma - Incidence and Pathologic Characteristics -

Seung-Sook Lee · Jin-Man Kim¹ · Young-Hyeh Ko² · Jooryung Huh³
Chang Suk Kang⁴ · Chul Woo Kim⁵ · Yun Kyung Kang⁶ · Jai Hyang Go⁷
Min Kyung Kim⁸ · Wan-Seop Kim⁹ · Yoon Jung Kim¹⁰ · Hyun-Jung Kim¹¹
Hee Kyung Kim¹² · Jong Hee Nam¹³ · Hyung Bae Moon¹⁴ · Chan-Kum Park¹⁵
Tae In Park¹⁶ · Young-Ha Oh¹⁷ · Dong Wha Lee¹⁸ · Jong Sil Lee¹⁹ · Juhie Lee²⁰
Hyekyung Lee²¹ · Sung-Chul Lim²² · Kyu Yun Jang²³ · Hee-Kyung Chang²⁴
Yoon Kyung Jeon²⁵ · Hye Ra Jung²⁵ · Min-Sun Cho²⁶ · Hee Jeong Cha²⁷ · Suk Jin Choi²⁸
Jae Ho Han²⁹ · Sook Hee Hong³⁰ · Insun Kim³¹ · Hematopathology Study Group of
the Korean Society of Pathologists

Department of Pathology, Korea Cancer Center Hospital, Seoul; ¹Chungnam National University, Daejeon; ²Samsung Medical Center; ³Ulsan University Asan Medical Center; ⁴Catholic University of Korea; ⁵Seoul National University; ⁶Seoul Paik Hospital; ⁷Dankook University; ⁸Kangbuk Samsung Hospital; ⁹Konkuk University; ¹⁰Seoul Veterans Hospital; ¹¹Sanggye Paik Hospital, Seoul; ¹²Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon; ¹³Chonnam National University, Gwangju; ¹⁴Wonkwang University, Iksan; ¹⁵Hanyang University, Seoul; ¹⁶Kyungpook National University, Daegu; ¹⁷Hanyang University Guri Hospital, Guri; ¹⁸Soonchunhyang University Hospital, Asan; ¹⁹Gyeongsang National University, Jinju; ²⁰KyungHee University, Seoul; ²¹Eulji University Daejeon Hospital, Daejeon; ²²Chosun University, Gwangju; ²³Chonbuk National University, Jeonju; ²⁴Kosin University, Busan; ²⁵Keimyung University, Daegu; ²⁶Ewha Womans University, Seoul; ²⁷Ulsan University, Ulsan; ²⁸Inha University, Incheon; ²⁹Ajou University, Suwon; ³⁰Dong-A University, Busan; ³¹Korea University Medical College, Seoul, Korea

Background: The Hematopathology Study Group of the Korean Society of Pathologists conducted a nation-wide retrospective analysis of Korean pediatric lymphoma, to provide pathologic data on pediatric/adolescent lymphoma subtypes and features. **Methods:** All lymphoma cases of all age groups were collected during a recent 2 year-period (2005-2006) from 32 institutes in Korea. Among 3,686 lymphoma patients, 142 who were age 18 or less were classified according to the World Health Organization (WHO) classification. **Results:** Among 142 pediatric/adolescent lymphoma patients, Hodgkin lymphoma accounted for 21 (14.8%) and non-Hodgkin lymphoma (NHL) for 121 (85.2%). Hodgkin lymphoma appears to be more common in the pediatric/adolescent age group than in the all-ages group (14.8% vs 4.4%). T- and natural killer cell-NHL was more common in the pediatric/adolescent age group than in the all ages group (46.3% vs 22%). The majority of Korean pediatric/adolescent NHL cases was composed of Burkitt lymphoma, T- or B-lymphoblastic lymphoma, anaplastic large-cell lymphoma, and diffuse large B-cell lymphoma. For lymphoma patients under the age of 6 years, most had B-lymphoblastic or Burkitt lymphoma, which commonly presented at extranodal sites. **Conclusions:** The distribution of lymphoma subtypes in the pediatric/adolescent age group is quite different from the distribution of adults, but it was quite similar to distribution in Western countries.

Key Words : Pediatric lymphoma; Incidence; Korea; Lymphoma

소아 청소년기의 림프종은 백혈병, 뇌종양에 이어 소아 악성 종양 발생 중 3위를 차지하는데, 이는 동서양과 한국의 보고가 거의 동일하다.¹⁻⁵ 소아 청소년기의 림프종은 성인에게서 발생하는 림프종과는 호발 아형에 있어 큰 차이를 보인다. 소아 청소년기의 림프종은 거의 대부분이 Burkitt lymphoma, lymphoblastic lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), primary systemic type anaplastic large cell lymphoma (ALCL)가 차지하고 있는데, 이는 동서양 공히 제시되고 있다.⁶⁻⁹ 성인의 림프종은 동서양 지역 간 아형별 빈도 차이를 보이는 것이 특징의 하나인데 반하여, 소아 청소년기의 림프종은 지역 간의 차이가 없이 유사한 분포를 보이고 있다. 또한 소아 청소년기의 림프종은 대부분이 고등급 림프종으로서, 최근 20년간 현격한 치료법의 발전으로 80% 이상의 생존율이 보고되는 등 괄목할 만한 향상을 이루었다.^{10,11} 특히 림프종은 각 아형이 개개의 독립적인 질환으로 간주되어 각기 다른 치료법이 적용되므로 정확한 진단이 치료 결과에 매우 중요한 요소가 된다. 따라서 소아 청소년기 림프종의 특성에 관한 전반적인 이해가 정확한 진단에 필수적이라 하겠다.

한국에서 소아 청소년기 림프종의 아형별 빈도에 관한 보고는 주로 단일 기관에 의해 이루어졌다.^{6,12-14} 2004년 대한소아혈액종양학회와 다기관 연구에 의한 보고가 있기는 하지만, 이는 임상적 관점의 생존율 분석이 주를 이루는 2000년 이전 증례들의 결과⁷에 불과해 전국적 범위에서 소아 청소년기 림프종의 병리학적 보고가 이루어진 바가 없어 한국 소아 청소년기의 림프종 자료를 이용하는 데는 부족함이 많다.

따라서 대한병리학회 혈액병리연구회에서는 다기관 연구를 통해 전국적 범위로 한국 림프종의 아형별 분포 및 특성을 조사하여 발표해왔다. 1992년 Working Formulation에 의한 림프종 분류와 1998년 REAL 분류에 의한 분석^{15,16}에 이어, 다시 새로운 World Health Organization (WHO) 분류(2001)¹⁷를 적용, 최근 2년간 32개 기관에서 이루어진 림프종 진단 자료를 후향적으로 수집하여 분석 중에 있다. 본 연구는 이 자료 중에서 18세 이하의 소아 청소년에게 발생한 림프종을 따로 분석하여, 소아 청소년기 림프종의 WHO 분류에 의한 아형별 빈도 및 관련 특징을 보고하고자 한다. 특히 전국적 규모의 다기관 병리 자료 분석을 통해 한국의 소아 청소년기 림프종의 분포 및 특성을 대변하는 기본 자료를 만들어 공유하고자 하는 데 본 연구의 목적이 있다.

재료 및 방법

전국적으로 32개 의료기관 병리과의 혈액병리사가 참여하여, 2005년 1월부터 2006년 12월까지 만 2년간 조직 검사상 림프종으로 진단된 3,856명의 환자 중 18세 이하 142명을 대상으로 후향적 조사를 시행하였다. 이때 환자의 이름, 나이, 성별, 주민번호 앞자리 7개 등 환자의 인적 사항에 근거하여 중복된 환자를

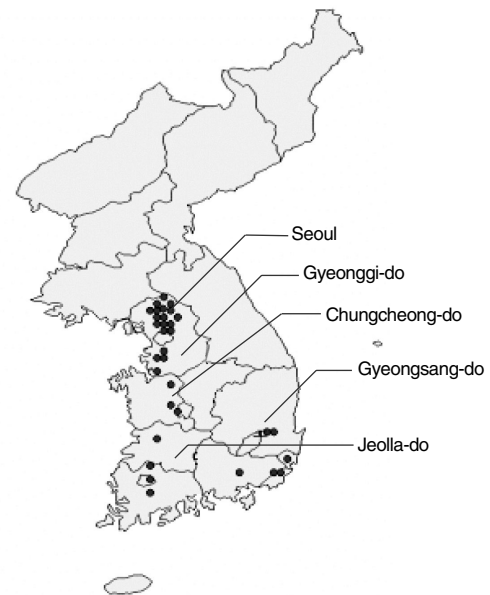


Fig. 1. Geographic distribution of 32 participating institutes among Korea.

제외하였고, 조직 검사 부위, WHO 분류에 의한 병리 진단 및 면역 염색 결과의 자료를 수집하였다. 참여 기관의 전국적 분포는 Fig. 1에서와 같이 서울 15기관, 경기도 4기관, 충청도 3기관, 전라도 4기관, 경상도 6기관이 포함되었다.

방법은 림프종의 WHO 분류 진단 기준¹⁷에 근거하여, 조직 소견, 임상 소견, 면역 염색 결과와 각 기관에서 제시한 진단을 종합하여 림프종을 재분류하였다. 특히 lymphoblastic lymphoma의 경우, 골수에서만 진단된 경우는 통계에서 제외시켰다. 또 WHO 분류에 따른 림프종 유형별 빈도를 구하고, 각 유형별로 남녀 비, 나이 분포에 따른 빈도 및 발병 부위별 빈도를 조사하였다.

결 과

전체 림프종 중 소아 청소년기 림프종의 비율

성인을 포함한 전체 림프종 환자 3,856명 중 18세 이하의 142명으로서 전체의 3.7%에 해당되었다. 또 성인을 포함한 전체 비호지킨 림프종 3,685명 중 121명(3.3%)이 18세 이하의 소아 청소년기 비호지킨 림프종에 해당되었으며, 소아 청소년기의 호지킨 림프종은 21명으로서 같은 기간 전체 171명의 호지킨 림프종 중 12.3%를 차지하였다.

소아 청소년기 림프종의 분포

18세 이하의 소아 청소년기 림프종 환자 142명 중 호지킨 림

프종이 14.8% (21명), 비호지킨 림프종이 85.2% (121명)를 차지하였다(Fig. 2). 이는 같은 기간 한국 전체 림프종 중 호지킨 림프종의 비율이 4.4%인데 비하여, 소아 청소년기 호지킨 림프종의 비율이 상대적으로 높다(전체 4.4% vs 소아 14.8%).

또한 소아 청소년기 비호지킨 림프종 중 B-세포 표지형이 63명(52.1%), T- 혹은 natural killer (NK)-세포 표지형이 56명(46.3%)이며 구별하지 못한 예가 2명 있어(Table 1) 성인을 포함한 전체 림프종과 비교해 볼 때 소아 청소년기의 T- 및 NK-세포 표지형의 비율이 상대적으로 높다(전체 21.5% vs 소아 46.3%)는 것을 알 수 있다.

한편 비호지킨 림프종의 타입별 빈도는 Burkitt lymphoma가 비호지킨 림프종의 19.0% (23/121)로서 가장 높은 빈도를 보

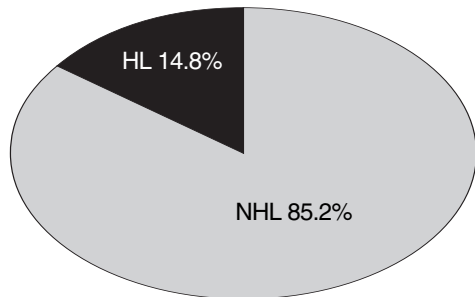


Fig. 2. Relative frequency of non-Hodgkin lymphoma (NHL) and Hodgkin lymphoma (HL) among pediatric/adolescent lymphoma patients in the Korean population (0-18 yr old).

였고, T-lymphoblastic lymphoma는 17.4% (21/121), B-lymphoblastic lymphoma 15.7% (19/121), DLBCL과 ALCL이 각각 12.4% (15/121)씩 차지하여 외국의 분포와 유사한 결과를 나타냈다. DLBCL에는 primary mediastinal large B-cell lymphoma 2예도 포함되었다. 그밖에 peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS) 9예(8.2%), subcutaneous panniculititic T-cell lymphoma 4예(3.3%), nasal type NK/T-cell lymphoma 4예(3.3%), nodal marginal zone B-cell lymphoma 3예, 그리고 extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT lymphoma) 2예가 있었으며, follicular lymphoma, mycosis fungoides, hepatosplenic T-cell lymphoma 가 각각 1예씩 있었다(Table 1).

호지킨 림프종 21예 중 classical Hodgkin lymphoma가 20예로 대부분을 차지하였고, nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma는 1예에 불과하였다. Classical Hodgkin lymphoma 20예 중에서는 nodular sclerosis가 14예로 가장 많았고, mixed cellularity가 5예, lymphocyte rich Hodgkin lymphoma는 1예에 불과하였다. 그리고 lymphocyte depletion 형은 없었다(Table 2).

성별 및 나이에 따른 분포

소아 청소년기 비호지킨 림프종의 전체 남녀 비율은 1.6:1로 남자가 우세하였으며, B-세포 림프종의 경우는 남녀 비가 1.7:1

Table 1. Distribution of pediatric/adolescent non-Hodgkin lymphoma by WHO classification

WHO classification	No. of patients (%)	No. of patients				
		M : F	Age distribution (yr)			
			0-5	6-10	11-15	16-18
B-cell lymphoma	63 (52.1)	40 : 23	15	15	18	15
B-lymphoblastic lymphoma	19 (15.7)	10 : 9	7	5	5	2
Burkitt lymphoma	23 (19.0)	16 : 7	7	8	6	2
Diffuse large B-cell lymphoma	15 (12.4)	9 : 6	1	2	6	6
Follicular lymphoma	1	1 : 0				1
MALT lymphoma	2	1 : 1				2
Nodal marginal zone B-cell lymphoma	3	3 : 0			1	2
T-cell lymphoma	56 (46.3)	32 : 24	3	19	16	18
T-lymphoblastic lymphoma	21 (17.4)	13 : 8	2	5	6	8
Anaplastic large cell lymphoma	15 (12.4)	6 : 9	1	7	3	4
PTCL-NOS	9 (8.2)	8 : 1		2	5	2
NK/T-cell lymphoma, nasal or nasal type	4 (3.3)	2 : 2		1		3
Subcutaneous panniculititic T-cell lymphoma	4 (3.3)	1 : 3		2	2	
Hepatosplenic T-cell lymphoma	1	0 : 1		1		
Mycosis fungoides	1	1 : 0				1
T-cell lymphoma, unclassified	1	1 : 0		1		
Unclassified	2 (1.6)	2 : 0	1	1		
Total (%)	121 (100)	74 : 47 (1.6 : 1)	19 (16)	35 (29)	34 (28)	33 (27)

WHO, World Health Organization; M, male; F, female; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; PTCL-NOS, peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified; NK, natural killer.

이었고, T- 혹은 NK-세포 림프종에서는 1.3:1이었다. 호지킨 림프종에서도 남녀 비가 2:1로 남자의 우세가 두드러졌다. 아형별로는 ALCL과 subcutaneous panniculititic T-cell lymphoma에서 여자가 강세인 점이 다른 아형의 림프종과 차이를 보였다(Table 1).

나이에 따른 분포는 Fig. 3에서 보는 바와 같이 전체 소아 청소년기에 걸쳐 고르게 발생되었지만, 10세 이후 빈도가 증가하는 추세이며, 호지킨 림프종의 경우는 6세 이하에서의 발생은 없고 사춘기 이후의 발생이 대부분이었다. 비호지킨 림프종을 B-세포 계열과 T- 및 NK-세포 계열로 구분해보았을 때, Fig. 4에서 보는 바와 같이 5세 이하에서는 대부분 B-세포 림프종인데 반하여 13세 이후엔 T- 혹은 NK-세포 림프종이 대세임을 알 수 있었다. 또 lymphoblastic lymphoma를 T-세포와 B-세포 기원에 따라 나이 분포를 비교해 보면, 7세 이전의 lymphoblastic lymphoma는 대부분이 B-lymphoblastic lymphoma인데 반해 그 이후에는 T-lymphoblastic lymphoma가 상대적으로

Table 2. Distribution of pediatric/adolescent Hodgkin lymphoma (HL) by WHO classification

WHO classification	No. of patients (%)	No. of patients				
		M : F	Age distribution (yr)			
			0-5	6-10	11-15	16-18
Nodular lymphocyte predominant HL	1 (4.7)	0 : 1			1	
Lymphocyte rich classical HL	1 (4.7)	1 : 0				1
Nodular sclerosis classical HL	14 (66.7)	8 : 6		6	8	
Mixed cellularity classical HL	5 (23.8)	5 : 0	3			2
Lymphocyte depletion classical HL	0					
Total (%)	21 (100)	14 : 7	0	3	7	11
			(14)	(33)	(52)	

WHO, World Health Organization; M, male; F, female.

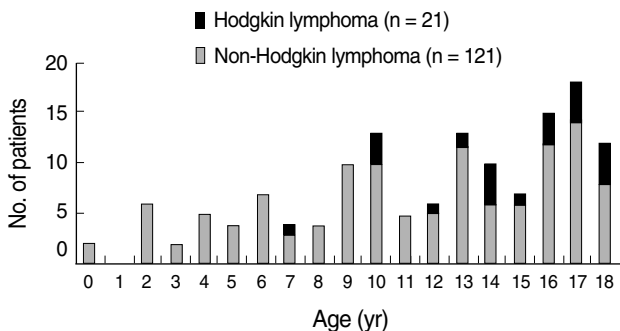


Fig. 3. Age distribution of pediatric/adolescent lymphoma from a nation-wide study by the Hematopathology Study Group of the Korean Society of Pathologists between January 2005 and December 2006.

로 많음을 알 수 있었다(Fig. 5). 한편 5세 이하의 유소아기에 발생한 림프종은 주로 B-lymphoblastic lymphoma와 Burkitt lymphoma였으며(Table 1), 그밖에 소아 청소년기에 발생할 것으로 예상되지 않는 follicular lymphoma, MALT lymphoma, nodal marginal zone B-cell lymphoma 등은 대부분 17-18세 환자들에게서 발생했다(Table 1).

소아 청소년기 B-세포 림프종의 대부분이 Burkitt lymphoma, B-lymphoblastic lymphoma, DLBCL로 국한되는 데 반하여, T- 혹은 NK-세포 림프종은 T-lymphoblastic lymphoma, ALCL 이외에도, PTCL-NOS, subcutaneous panniculititic T-cell lymphoma, NK/T-cell lymphoma, mycosis fungoides, hepatosplenic T-cell lymphoma 등 다양한 타입이 다양한 연령층에 있었다(Table 1).

발생 부위별 빈도

호지킨 및 비호지킨 림프종 전체에서 림프절과 종격동에서의 조직 생검은 142예 중 78예로서 56%에 달하였다. 특히 호지킨 림프종은 포함된 21예 모두가 림프절과 종격동에서 진단되었고,

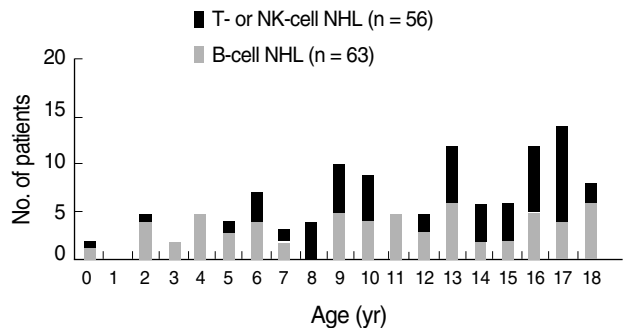


Fig. 4. Age distribution of pediatric/adolescent non-Hodgkin lymphoma according to B- or T-cell immunophenotype from nation-wide study by hematopathology Study Group of Korean Society of Pathologists between January 2005 and December 2006.

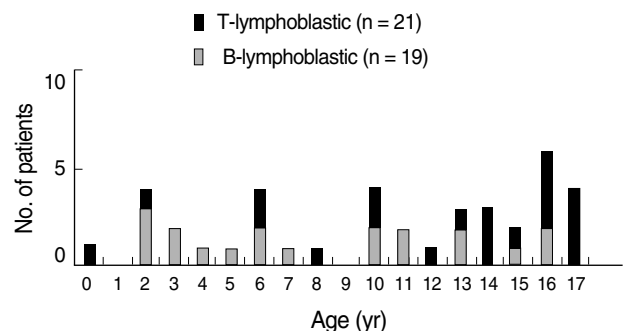


Fig. 5. Age distribution of lymphoblastic lymphoma according to T- or B-cell immunophenotype, from nation-wide study by hematopathology Study Group of Korean Society of Pathologists between January 2005 and December 2006.

비호지킨 림프종에서도 이 두 부위에서의 발생이 48%를 차지하였다. 그 다음으로는 피부, 뼈, 소장, Waldeyer's ring 등이었다. 각 장기별 분포는 Table 3에 상세히 제시하였다.

림프절에서 진단된 41예의 비호지킨 림프종의 아형별 분포는 ALCL이 11예, T-lymphoblastic lymphoma가 9예, DLBCL이 6예, B-lymphoblastic lymphoma가 5예, Burkitt lymphoma가 3예, nodal marginal zone lymphoma가 3예, PTCL-NOS가 2예, follicular lymphoma가 1예 그리고 T-cell lymphoma unclassified가 1예였다. 또 소아 청소년기 비호지킨 림프종 1위인 Burkitt lymphoma가 림프절에서 진단된 경우는 23예 중 3예에 불과하였다(Table 4).

한편 소아 청소년기 림프종 중 소장에서 발생한 7예는 모두

Burkitt lymphoma였으며, 종격동에는 T-lymphoblastic lymphoma (10예)와 DLBCL (5예)이 대부분이었고, PTCL-NOS 2예가 포함되었다. 뼈의 경우는 B-lymphoblastic lymphoma가 4예로 가장 많았고, 그 다음으로 ALCL 2예, Burkitt lymphoma 1예가 차지하였다(Table 4). MALT lymphoma 2예는 모두 눈(eye)에서 발생한 경우였다.

고 찰

림프종의 분류는 최근 20년간 큰 변화를 겪었다. REAL 분류의 혼돈이 WHO 분류로 정착되면서 이제는 WHO 분류가 전세계적인 공통 언어로 사용되고 있는데, 이 공통 언어는 각 아형의 림프종에 대한 기전 연구, 치료 실적 및 치료 개발 등으로 이어져 괄목할 만한 성장을 이루고 있다. 림프종은 그 특성상 지역적 차이가 있으므로 한국 고유의 자체적인 데이터 정립이 그만큼 중요하다. 이에 대한병리학회 혈액병리연구회에서는 정기적으로 국내 림프종의 분포 및 특성에 관한 연구를 통해 데이터를 제공하고 있다.^{15,16} 그러나 이러한 연구들 가운데 불행히도 소아 림프종에 대한 분석은 따로 이루어질 기회를 갖지 못하였다. 따라서 2008년에 32개 기관의 자발적인 참여로 이루어진 2005-2006년 만 2년간의 전국적인 림프종의 데이터 중에서 18세 이하 소아 청소년기 림프종을 따로 분석하여 그 자료를 공유하고자 하였다

본 연구의 결과로 한국 소아 청소년기 림프종의 특성은 다음의 몇 가지로 요약될 수 있다. 첫째, 한국의 성인 림프종이 동서양 간 분포의 차이를 보이는데 비하여, 소아 청소년기 비호지킨 림프종의 타입, 나이, 성별, 지역별 분포는 서양이나 다른 동양권 국가들과 유사하여 소위 호발 5종(Burkitt lymphoma, T-lymphoblastic lymphoma, B-lymphoblastic lymphoma, ALCL, DLBCL)이 대다수를 차지한다는 점이다. 둘째, 호지킨 림프종의 비율이 성인보다 훨씬 높다는 점이며, 셋째, T-혹은 NK-세포 림프종이 비호지킨 림프종의 약 46% 가량으로 성인에 비하여 상대적으로 높은 비율을 차지한다는 점이다.

Table 3. Distribution of biopsy sites in pediatric/adolescent lymphoma

Site	No. of patients (%)	
	NHL	HL
Lymph node	41 (33.9)	19 (90.5)
Mediastinum	16 (13.2)	2 (9.5)
Skin	10 (8.3)	
Waldeyer's ring	7 (5.8)	
Intestine	7 (5.8)	
Bone	7 (5.8)	
Bone marrow	5 (4.1)	
Abdominal cavity	4 (3.4)	
Soft tissue	4 (3.4)	
Nasal cavity, paranasal sinus	4 (3.4)	
Testis	3 (2.5)	
CNS	2 (1.6)	
Eye	2 (1.6)	
Kidney	2 (1.6)	
Liver	2 (1.6)	
Spleen	1 (0.8)	
Other	3 (2.5)	
Total	121 (100)	21 (100)

Values are presented as number (%).
 NHL, non-Hodgkin lymphoma; HL, Hodgkin lymphoma; CNS, central nervous system.

Table 4. Distribution of biopsy sites in major subtypes of pediatric/adolescent NHL

Major subtype	Site (cases among all NHL)						
	LN (n = 41)	Mediastinum (n = 17)	Skin (n = 10)	Waldeyer's ring (n = 7)	Intestine (n = 7)	Bone (n = 7)	Other
Burkitt lymphoma (n = 23)	3	0	0	4	7	1	Kidney 2, abdominal 2, CNS 1, PNS 1, nasal 1, oral 1
T-lymphoblastic (n = 21)	9	10	0	1	0	0	BM 1
B-lymphoblastic (n = 19)	5	0	3	0	0	4	BM 3, testis 2, soft tissue 1, liver 1
DLBCL (n = 15)	6	5	0	0	0	0	Testis 1, soft tissue 1, retroperitoneum 1, other 1
ALCL (n = 15)	11	0	1	0	0	2	Liver 1

NHL, non-Hodgkin lymphoma; LN, lymph node; CNS, central nervous system; PNS, paranasal sinus; BM, bone marrow; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; ALCL, anaplastic large cell lymphoma.

호지킨 림프종

본 연구에서 소아 청소년기 림프종 중에서 호지킨 림프종은 14.8%를 차지하여, 같은 기간 성인을 포함한 전체 림프종에서의 호지킨 림프종 4.4%에 비하여 상대적으로 높은 비율이다. 이는 국내 다른 결과와 유사한 현상이며, Lyu 등⁷의 보고에서의 11.2%에 비해서도 상대적으로 높은 편이지만, 미국의 최근 통계³에서 소아에서 호지킨 림프종이 비호지킨 림프종보다 높은 빈도(54.5%)를 보이는 것과는 크게 비교된다. 이는 한국에서 전체적으로 호지킨 림프종의 빈도가 서양에 비해 현저히 낮은 것과 관련이 있을 것이며, 서양에 비하여 동양권 여러 나라의 호지킨 림프종 빈도가 낮은 것에 대해서는 유전자적 저항성이 논의되고 있다.¹⁸

소아 청소년기 호지킨 림프종 21예는 모두 림프절 혹은 종격동 생검으로 진단되었으며(Table 3), 이 중 nodular sclerosis 형이 전체의 67%를 차지했다(Table 2). 이는 1991년부터 2000년까지 사례를 분석한 결과, mixed cellularity형이 50%로 가장 흔한 형태라고 보고했던 Lyu 등⁷의 연구와는 비교되는 결과이다. 또한 이는 성인에게서도 mixed cellularity형이 가장 높은 비율을 차지했던^{15,16} 과거의 자료와 관련, 이번 연구의 같은 기간 동안 성인을 포함한 전체 림프종에서도 nodular sclerosis형이 호지킨 림프종 중 가장 흔한 형태인 것에도 연관된다고 볼 수 있다. 서양의 보고에서 nodular sclerosis가 가장 흔하며 아형별 빈도가 본 연구 결과와 유사한 점을 감안해볼 때,¹⁹ 이는 한국의 호지킨 림프종이 선진국형으로 빈도 변화를 보이는 것일 가능성이 있다.²⁰

비호지킨 림프종

한국의 소아 비호지킨 림프종 역시 기존의 동서양 결과와 마찬가지로 Burkitt lymphoma, T-lymphoblastic lymphoma, B-lymphoblastic lymphoma, ALCL, DLBCL의 소위 '호발 5종'이 대다수를 차지하며, 그 분포 또한 동서양 여러 국가의 데이터와 유사하다.^{8,9} 본 연구 결과를 유소아기와 청소년기로 구분하여 볼 때, 유소아기에는 주로 Burkitt lymphoma와 B-lymphoblastic lymphoma가 대다수이고 나머지는 청소년기에 더 많이 발생했다(Table 1). 따라서 B-세포 비호지킨 림프종은 유소아 청소년기에 걸쳐 고르게 분포되는데 비하여 T- 혹은 NK-세포 림프종은 비교적 10대 이후에 많은 분포를 보인다는 것을 알 수 있다(Fig. 2).

Burkitt lymphoma

Burkitt lymphoma에서 특기할 점은 전체 소아 청소년기 림프종 중 소장에서 진단된 림프종 7예가 모두 Burkitt lymphoma이며, Burkitt lymphoma 23예 중 30%를 차지하여 이곳이 가장 호발한 부위라는 점이다(Table 4). 또한 림프절 외 장기

(extranodal)에서의 발생이 대부분을 차지하며, 남자의 강세가 두드러졌는데(Tables 1, 4), 이는 기존 보고들과 일치하는 소견이다.^{17,21}

B-lymphoblastic lymphoma

일반적으로 lymphoblastic lymphoma 중 약 10% 가량이 B-세포 계열로 알려져 있는데,⁹ B-lymphoblastic lymphoma는 성인에서보다 유소아기에 더 호발한다.^{17,22} 본 연구에서도 전체 B-lymphoblastic lymphoma의 반수 가량이 소아 청소년기 환자였다. 본 연구에서 B-lymphoblastic lymphoma는 유소아 청소년기에 걸쳐 비교적 고른 분포를 보이는데, 특히 유소아기에서의 발생 빈도가 더 높다(Table 1, Fig. 5). 소아기의 B-lymphoblastic lymphoma는 성인에서보다, 또 T-lymphoblastic lymphoma보다 예후가 좋은 것으로 보고되고 있다.^{17,22}

한편 T-lymphoblastic lymphoma가 주로 림프절과 종격동에서 나타나는 반면 B-lymphoblastic lymphoma는 림프절 외 장기에서의 발생이 더 흔하여 림프종 이외의 종양으로 오진되기도 한다.^{17,22-24} 본 연구에서도 장기 분포에 있어서는 이에 합당한 결과가 나타났는데, 특히 B-lymphoblastic lymphoma 19예 중 4예가 뼈(bone)에서 발생하였다. 소아기 골종양(bone tumor)의 다수는 육종인데, 특히 조직 소견 및 면역 염색 소견의 유사성으로 인해 유잉육종으로 오진되기 쉽다.^{23,25} 이는 세포 모양의 유사성 이외에도 일반적으로 사용되는 B-세포 표지자인 CD20에 대해 B-lymphoblastic lymphoma가 흔히 음성을 보일 수 있고, 반수 이상에서 leukocyte common antigen이 음성으로 나오기 때문에^{17,23-25} 감별진단에서 림프종을 배제하게 되어 오진에 이르는 이유가 된다. 또 lymphoblastic lymphoma의 표지자로 쓰이기도 하는 CD99가 유잉육종의 표지자로 잘 알려져 있기 때문에 lymphoblastic lymphoma에서의 CD99의 발현 또한 유잉육종으로의 오진을 부추기는 요소가 된다. B-lymphoblastic lymphoma의 B-세포 표현을 보기 위해서는 다른 B-세포 표지자인 PAX5가 가장 추천되는 항체이며, CD79a도 CD20보다는 흔한 발현을 보이는 것으로 알려져 있다.¹⁷ 따라서 소아의 뼈에 발생한 소세포 악성종양(small round cell malignancy)의 감별진단에 있어 TdT와 CD43을 추가하여 B-lymphoblastic lymphoma를 놓치지 않도록 할 필요가 있다.

T-lymphoblastic lymphoma

작거나 중간 크기의 세포로 구성된 고등급의 소아 림프종의 감별 대상 중에서 B-lymphoblastic lymphoma와 Burkitt lymphoma가 림프절 외 발생이 흔한데 반하여 T-lymphoblastic lymphoma는 대부분이 림프절과 종격동에서 발생하여 대조를 이루었다(Table 4). 특히 B-lymphoblastic lymphoma에 비하여 유소아보다 사춘기 이후에 흔히 발생하는 경향을 보였는데(Fig. 5),

이는 기존의 보고¹⁷와도 일치하는 결과이다.

Anaplastic large cell lymphoma

이는 전형적인 경우, 특이한 세포 소견을 보이므로 CD30 면역 염색의 도움으로 비교적 진단이 용이하다. 소아 청소년기의 ALCL은 anaplastic lymphoma kinase (ALK)가 양성인 경우가 대부분인데, 본 연구에서도 ALK 발현 조사가 이루어진 12예 중에서 10예가 ALK 양성, 2예가 ALK 음성 소견을 보였다. ALCL의 lymphohistiocytic 형은 소 림프구와 조직구가 다수여서 쉽게 종양으로 인지되지 못하고 염증성 혹은 반응성 병변으로 오인되기 쉽다. 이는 CD30의 면역 염색을 통해 CD30 양성 세포를 확인하고, ALK 염색에서 양성 세포를 관찰함으로써 확인에 이를 수 있다. 또한 ALCL 중 lymphohistiocytic형은 ALK 양성률이 100%에 달하는 것으로 보고되어 있어,²⁶ 이러한 질환의 존재를 인식하고 있다면 CD30과 ALK의 면역 염색을 통해 진단할 수 있다.

기타 림프종

본 연구에서는 소아 청소년기의 '호발 5종'을 제외한 비호지킨 림프종의 비율이 21.5% (26/121예)에 달했다. 이 중 B-세포 계열 림프종에서는 nodal marginal zone B-cell lymphoma 3예, 눈에 생긴 MALT lymphoma 2예 그리고 follicular lymphoma 1예 뿐이었다. 이들 중 1예를 제외하고는 모두 17-18세 환자로서, 과거 소아과를 15세 이하로 정하였을 때는 포함되지 않았을 예들이다. 이에 반해 T-세포 림프종 중 '호발 5종'에 속하는 T-lymphoblastic lymphoma와 ALCL을 제외한 나머지 타입이 20예나 되는데, 이들 중에는 7세가 최소 연령이며, 대부분이 10세 이상에서 다양한 분포를 보이고 있다. 이들은 PTCL-NOS를 제외하고는 대체로 발생 부위의 특이성으로 인하여 진단 접근이 비교적 용이했다.

한편 말초 T-세포 림프종 중 subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma는 청소년기에 호발하는 것으로 알려져 있는데, 본 연구 결과에서도 성인을 포함한 전체 22예의 subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma 중에서 4예(18%)가 9세에서 15세 사이에 분포되어 있었다. 이는 소아 청소년기의 비호지킨 림프종이 전체의 3.3%에 불과한 것과 비교할 때, 상대적으로 높은 비율을 차지하는 것이다.

소아 림프종의 감별진단

소아 청소년기 림프종의 호발 아형을 고려하여 림프종의 조직 진단 시 CD3, CD20 등 기본적인 면역 염색 이외에도, TdT, CD10, bcl-2, CD30의 적용이 반드시 필요하다. B-lymphoblastic lymphoma의 경우, CD20 B-세포 항원의 발현이 안 되는 경

우가 많으나, TdT와 CD10의 발현 시 다른 B-세포 항원을 이용하여 진단에 이를 수 있다.

CD10의 쓰임은 Burkitt lymphoma와 DLBCL의 감별에 있어서도 중요한 항목으로, CD10 양성, bcl-2 음성이면서 Ki-67 증식능이 100%에 달하면 Burkitt lymphoma로 진단하고, CD10의 발현 여부와 관계없이 TdT 음성, bcl-2 양성 발현의 B-세포 비호지킨 림프종은 DLBCL로 진단하게 된다.¹⁷

ALCL 또한 T-세포 항원의 발현이 없는 경우가 반수 이상이므로 CD30이 진단에 매우 중요한데, 특히 lymphohistiocytic ALCL의 경우 상대적으로 소수에 불과한 종양 세포의 인지에 도움이 되어 양성 병변으로의 오진을 피할 수 있다.

본 연구의 대상이 142예에 불과하여 통계적 의의에 부족함이 있으나, 일정 기간 전국적 규모의 다 기관 자료를 분석한 것이므로 본 보고가 한국의 소아 청소년기 림프종의 분포 및 특성을 대변하는 자료로 쓰일 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Yang MH, Eun SH, Park CS, *et al.* A study of the survival rate of childhood cancer in Korea. *Cancer Res Treat* 2001; 33: 191-8.
2. Kim HS, Gong SH, Kim SY, Shin HJ, Kim JY, Ahn DH. Analysis on the childhood cancers based on cancer registry program in Korea in the recent 5 years. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2003; 10: 170-6.
3. Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, *et al.* Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1033-40.
4. Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A. Survival rates of childhood cancer patients in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 50-4.
5. Bao PP, Zheng Y, Wang CF, Gu K, Jin F, Lu W. Time trends and characteristics of childhood cancer among children age 0-14 in Shanghai. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 13-6.
6. Song JS, Youn HS, Im HJ, Ghim T, Moon HN, Seo JJ. Treatment outcome and prognostic factors for children with advanced non-Hodgkin's lymphoma at a single institution. *Korean J Hematol* 2006; 41: 157-66.
7. Lyu CJ, Kang JJ, Koo HH, *et al.* Epidemiology and clinical outcomes in children with malignant lymphoma in Korea: retrospective study. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2004; 11: 153-63.
8. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334: 1238-48.
9. Cairo MS, Raetz E, Lim MS, Davenport V, Perkins SL. Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 753-69.
10. Cairo MS, Gerrard M, Spoto R, *et al.* Results of a randomized inter-

- national study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 2007; 109: 2736-43.
11. Mora J, Filippa DA, Qin J, Wollner N. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol: the 30-year experience at Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2003; 98: 1283-91.
 12. Park SH, Shin SS, Kim CW, Chi JG. Malignant lymphoma in children. *Korean J Pathol* 1990; 24: 137-47.
 13. Kim CW. Histopathologic characteristics of pediatric malignant lymphoma by REAL classification. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 1998; 5: 9-13.
 14. Hwang IG, Yoo KH, Lee SH, *et al.* Clinicopathologic features and treatment outcomes in malignant lymphoma of pediatric and young adult patients in Korea: comparison of Korean all-ages group and Western younger age group. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; 7: 580-6.
 15. Kim CW, Kim I, Ko YH, *et al.* Clinicopathologic and immunophenotypic study of non-Hodgkin's lymphoma in Korea: Lymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. *J Korean Med Sci* 1992; 7: 193-8.
 16. Ko YH, Kim CW, Park CS, *et al.* REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features: Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. *Revised European-American lymphoma. Cancer* 1998; 83: 806-12.
 17. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
 18. Glaser SL, Hsu JL. Hodgkin's disease in Asians: incidence patterns and risk factors in population-based data. *Leuk Res* 2002; 26: 261-9.
 19. Krasin MJ, Rai SN, Kun LE, *et al.* Patterns of treatment failure in pediatric and young adult patients with Hodgkin's disease: local disease control with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8406-13.
 20. Clavel J, Steliarova-Foucher E, Berger C, Danon S, Valerianova Z. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2037-49.
 21. 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.
 22. Maitra A, McKenna RW, Weinberg AG, Schneider NR, Kroft SH. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: a study of nine cases lacking blood and bone marrow involvement and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 868-75.
 23. Ozdemirli M, Fanburg-Smith JC, Hartmann DP, *et al.* Precursor B-Lymphoblastic lymphoma presenting as a solitary bone tumor and mimicking Ewing's sarcoma: a report of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 795-804.
 24. Lin P, Jones D, Dorfman DM, Medeiros LJ. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: a predominantly extranodal tumor with low propensity for leukemic involvement. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1480-90.
 25. Hsiao CH, Su IJ. Primary cutaneous pre-B lymphoblastic lymphoma immunohistologically mimics Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 193-7.
 26. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, *et al.* ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood* 1999; 93: 2697-706.