

의학 석사학위 논문

한국 성인에서 버킷 림프종의 특성

아주대학교 대학원

의학과

윤성민

한국 성인에서 버킷 림프종의 특성

지도교수 최진혁

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.


2005년 2월

아주대학교 대학원


의학과

윤성민

윤성민의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 최진혁 

심사위원 김호철 

심사위원 임호영 

아주대학교 대학원

2004년 12월 14일

한국 성인에서 버킷 림프종의 특성

목적: 성인 버킷 림프종(Burkitt lymphoma, BL) 은 아프리카를 제외한 다른 지역에서 매우 드문 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)으로서 국내에서는 몇몇 증례 보고와 소아과 및 병리과에서 소아와 전체 환자군을 대상으로한 보고만이 있어 성인 환자에서의 발생 빈도와 특성을 정확히 파악할 수 없다. 또한 조직 진단에 있어 세계 보건 기구(World Health Organization)가 제시한 조직 분류 기준을 사용하여 연구 대상을 정하고 진단과 관련된 면역조직화학적 염색 결과를 확인하며 Epstein-Barr Virus(EBV) 감염과의 관련성 정도를 관찰하고자 연구를 계획하였다.

대상 및 방법: 1993 년 1 월부터 2003 년 12 월까지 원자력 의학원에서 비호지킨 림프종(NHL)으로 진단된 1422 명중에서 버킷 림프종으로 진단된 26 명의 의무기록을 후향적으로 분석하였고, 면역표지자 발현 여부를 보기 위한 면역조직화학염색과 EBV 발현 여부를 알기 위하여 EBER-1 in situ hybridization(ISH) 방법을 시행하였다.

결과: 버킷 림프종은 26 예로 전체 비호지킨 림프종중 1.8%를 차지하였고, 남자가 14 명 여자가 12 명이였다. 발생 연령의 중앙 나이는 40.5 세이고 모두 혈청 HIV 항체 음성이였다. 림프절 외 장기침범은 22 명(84.6%)이며, 진단 당시 병기는 국소 병변(Ann Arbor stage I,II)이 38.5%, 진행병변(III,IV)이 61.5%이였다. IPI(International prognostic index)상 저위험군이 8 명, 중저위험군이 4 명, 중고위험군이 4 명, 고위험군이 10 명이였으며, 진단 당시

골수침범은 30.8%, 뇌척수액 침범은 11.5%이었다. B 증상은 6 명, 종양융해 증후군(TLS)은 치료 전 3 명, 치료 후에 4 명에서 발생하였다. 치료는 25 명에서 시행되었고 치료방법은 CHOMP(CHOP with ITMX)를 비롯하여 단기 고용량 화학요법 및 자가 골수이식등을 시행하여 63.6%의 완전관해를 보였다. 전체 환자의 생존기간 중앙값은 15.9 개월 (범위: 0.4-38.2 개월), 무병 생존기간은 6 개월 (범위: 3.8-8.2 개월)이었다. 면역조직화학적 염색결과 대부분 CD20(+), CD10(+), CD3(-), Bcl-2(-), CD138(-)을 보였고 증식능(Ki-67) 100%를 보였다. p53 의 종양세포 내 단백발현은 33% (7/21)였고 EBER-1 in situ hybridization 을 통해 확인한 EBV 감염과의 관련성은 25%로 낮았다.

결론: 성인 버킷 림프종은 매우 드물고 급진행하는 임상 경과를 보였으나 적극적인 치료로 완전관해를 보인 경우 좋은 예후를 나타냈다. 드문 질환으로 인하여 아직 치료에 대한 정립된 방침이 없어 향후 이에 대한 연구가 계속 이어져야 하겠다.

핵심어 : 성인, 산발형, 버킷 림프종, EBV, 면역조직화학적 염색

차 례

국 문 요 약	1
차 례	3
그 립 차 례	4
표 차 례	5
I .서 론	6
II .연 구 대 상 및 방 법	9
A. 연구 대상 환자	9
B. 병기결정.....	9
C. 병리조직학적 검사	9
1. 광학 현미경적 검사.....	9
2. 면역조직화학 염색.....	9
3. 병리학적 진단 기준.....	11
4. EBER-1 in situ hybridization(ISH) 방법.....	11
D. 치료에 대한 평가.....	12
E. 통계분석	13
III. 결과.....	14
IV. 고찰.....	29
V. 결론.....	37
참고문헌.....	38
영 문 요 약	47

그림 차례

Figure 1. Histologic features of typical Burkitt lymphoma by light microscopic examination.	19
Figure 2. Immunohistochemical study of typical Burkitt lymphoma. (A: Pan-B-cell (CD20) , B: CD10 , C: bcl-2, D: Ki-67 proliferation index)	20
Figure 3. p53 immunostaining.	21
Figure 4. EBER-1 (Epstein-Barr virus encoded small RNA) in situ hybridization	22
Figure 5. The status of patients from treatment until now	25
Figure 6. Overall survival of all patients	26
Figure 7. Event-free survival of treated patients	27

표 차례

Table 1. List of primary antibodies performed in this study	10
Table 2. Clinical characteristics	15
Table 3. Sites of extranodal involvements.....	16
Table 4. Positive rates of immunophenotypic study and EBER-1 ISH.....	17
Table 5. Immunophenotypic Results of Sporadic Burkitt lymphoma.....	18
Table 6. First line treatment regimens.....	24
Table 7. Univariate and multivariate analysis of overall survival(OS) and event –free survival(EFS)	28

I. 서론

버킷 림프종(Burkitt lymphoma, BL)은 영국의 Denis Burkitt 이 적도 지역 아프리카의 소아에서 발견하여 1958 년 처음 보고함으로 알려진 악성 림프종의 한 아형이다. 그 후 아프리카 이외의 지역에서도 발견되었고, 주로 소아에서 발생하며 하악골에 특징적인 침범을 보이는 것으로 알려져 있다. 현재까지 버킷 림프종은 크게 역학적 측면에서 지방유행형(endemic BL), 산발형(sporadic BL), 면역결핍관련형(immunodeficiency associated BL)의 세 가지 변형(variants)으로 나누어 각기 임상 양상, 조직학적 특성, 생물학적 특성 등의 차이가 거론되고 있다(Elaine 등, 2001).

아프리카 이외의 지역에서 발생하는 산발형 버킷 림프종은 성인에서는 더욱 드문 비호지킨 림프종으로서, 림프절 외 침범을 주로 하며 특히, 복부 장기 침범이 흔한 것으로 알려져 있다. 미국의 경우 전체 비호지킨 림프종 환자의 1% 미만에서 발생한다고 하나, 국내에는 아직 성인 환자를 대상으로 발표된 바가 없으며, 소아과와 병리과에서 소아와 전체 환자군을 대상으로 발생율이 알려져 있을 뿐 이다 (홍수종 등, 1998; 유건희 등, 2002; Ko TH 등, 1998).

버킷 림프종에서 *MYC* 유전자의 전위는 세포주기 및 세포자멸사(apoptosis)와 관련하여 발생에 중요한 역할을 하며, 모든 예의 버킷 림프종에서 보이는 중요한 생물학적 특징으로 알려져 있다. 가장 흔한 전위는 [t(8;14)]로 알려져 있으며, [t(2;8)]이나 [t(8;22)] 등이 적은 빈도로 보고되어 있다(Elaine 등, 2001). 하지만, 실제 환자의 진단 및 치료과정에 있어 이러한 유전자검사가 가능한 경우는 실질적으로 흔치 않다. 일상적 진료과정에서 보다 손쉬운 방법으로 정확한 진단에 접근하고자 *c-myc* 의 종양조직

내 단백발현을 시도하고 있으나, 방법론적 한계로 인하여 아직까지는 일 상진단에 적용하는데 한계를 지니고 있다. 실제 일상적인 진료단계에서 환자를 진단하는데 적용할 수 있는 실질적인 기준을 정립하고 치료하는데 도움이 될 만한 한국내의 데이터 확보가 필요한 시점으로 판단된다.

Epstein-Barr Virus (EBV)는 *MYC* 유전자변이와 더불어 버킷 림프종의 발생원인 인자로 잘 알려져 있다. 그러나 아프리카지역의 endemic 버킷 림프종 환자에서는 대부분의 종양세포에서 EBV 게놈이 존재함이 밝혀짐으로써 종양발생과 관련된 중요한 인자로 인식되는데 반하여, 아프리카 이외 지역의 산발형 버킷 림프종에서는 EBV와의 연관성이 낮아 대체로 30% 미만에서 그 발현이 관찰되는것으로 알려져 있다(Elaine 등, 2001). 아프리카 이외 지역의 산발형(sporadic) 버킷 림프종에서도 보고에 따라 지역별 차이가 있으나 지방유행형(endemic) 버킷 림프종환자에서의 중요한 연관성은 도출하기 어렵다. 한국에서의 이에 관한 데이터는 확보되어 있지 않다.

최근 수년간의 급속한 분자생물학적 및 면역학적 기술의 발전이 환자의 진단 및 치료에 적극적으로 활용되어 왔는데, 특히 림프종 분야에 있어서의 그 역할이 가장 괄목할 만하다. 그 하나의 예로 림프종의 생물학적 특징이 속속 밝혀지면서 발생 기전 및 면역학적 표지에 의해 각 림프종 아형들은 각기 다른 질병군으로 이해되게 되었고 이들 각 유형에 대한 개별적인 치료 접근을 위한 정확한 진단을 위한 면역학적 표지검사는 세계 보건 기구(World Health Organization, WHO)분류에서 기본 사항으로 정착되었다. 버킷 림프종은 처음 기술부터 매우 특징적인 조직학적 소견이 제시되어 대부분의 경우는 조직형태학적으로 진단이 가능하기도 하지만, 일부 버킷유사(Burkitt-like) 혹은 비정형 버킷(atypical Burkitt)이라는 유형이

논의되면서 기존의 전형적인 조직형태학적 특징을 벗어나지만 유전자변이나 면역표지적 동일성을 보이는 경우들이 논란을 빚어 왔고, 이러한 변형 존재의 강조로 오히려 미만성 B-형 대세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)과의 감별진단에 많은 혼선을 빚어 왔다. 최근 정립된 기준으로는 버킷 림프종에서의 CD10 양성발현과 Bcl-2 음성발현 및 거의 100% 발현되는 Ki-67 증식능이 미만성 B-형 대세포 림프종과의 감별진단에 이용되는 가장 믿을만한 기준으로 제시되고 있다. 그러나 최근의 보고들에서조차도 이 역시 100%의 기준으로 적용되지는 못하고 예외가 설정되어 있어 아직까지 한국에서의 이에 대한 분석 자료는 전무한 실정이다 (Nakamura N 등, 2002; Frost M 등, 2004).

따라서 저자는 한국인 26 명의 성인 버킷 림프종 환자를 대상으로 임상적·병리조직학적 특성을 분석하였다. 특히, 조직진단에 있어 세계 보건 기구에서 제시하는 기준을 적용하였으며, 면역조직화학적 염색을 시행하여 발현정도를 비교하였고, 이들의 유용성 여부를 검증하고자 하였으며, 환자 종양조직에서의 EBV 에 대한 관련성도 살펴보고자 하였다(Levine PH, 1982; Elaine 등, 2001; Kasper DL 등, 2004; Thompson 등, 2004).

II. 연구대상 및 방법

A. 연구 대상 환자

1993 년 1 월부터 2003 년 12 월까지 원자력 의학원에서 병리조직학적 검사를 통하여 1442 명의 성인 환자가 비호지킨 림프종으로 진단 되었다. 이 중 버킷 림프종으로 진단되었던 환자의 조직을 전문 혈액 병리 의사에 의해 세계 보건 기구(WHO)가 제시한 진단 기준을 따라 다시 분류하였고, 최종 26 명이 진단되었다. 이 환자들의 임상적 자료는 의무 기록을 통해 후향적으로 결과를 분석하였다.

B. 병기 결정

병기는 Ann Arbor 병기에 의하여 분류 하였으며, 병기 결정을 위하여 혈액 검사 와 흉부 엑스선 촬영, 흉부 및 복부 컴퓨터 단층촬영, 양쪽 골수 검사 및 뇌척수액 천자를 시행하였다.

C. 병리조직학적 검사

1. 광학 현미경적 검사

10% 중성 포르말린에 생검 조직을 고정한 후 통상적인 방법으로 파라핀 포매 후 3 μ m 두께의 절편을 만들어 헤마톡실린-에오신 염색 후 광학현미경으로 형태학적 특징을 검색하였다.

2. 면역조직화학 염색 (Immunohistochemistry)

종양세포의 면역표지자 확인, Ki-67 증식능, 암유전자 발현 여부 등을 확인하기 위하여 포르말린 고정된 파라핀 포매조직의 절편을 sialin-코팅 슬라이드에 부착하여 12 시간 이상 공기건조 후 면역염색을 시행하였다.

4 μ m 두께로 박절한 조직절편의 파라핀을 제거하기 위하여 Xylene 에 15 분간 담가 둔 후 100%, 95%, 85%, 70%의 에탄올로 수화시켰다. 흡수시킨 절편을 citrate buffer[0.01 M, pH 6.0]에 담구어 autoclave 121 $^{\circ}$ C에서 1 분간 처리하여 항원의 노출을 유도하였다. 조직절편에 15 분간 3% H₂O₂/methanol 을 점적하여 내인성 과산화효소를 비활성화시킨 후 단백질과의 비특이성 결합 억제를 위하여 15 분간 정상 양 혈청을 가하였다. 양 혈청 제거 후, 일차항체로서 CD20, CD10, CD5, CD3, CD138, Bcl-2, Bcl-6, p53, Ki-67 를 표 1 에 열거한 희석배율로 실온에서 1 시간 반응시켰다. 0.05% Tween 을 포함한 PBS buffer 로 세척한 후 biotin 이 결합된 이차항체 (Zymed, USA) 1:50 으로 30 분간 실온에서 반응시켰고 수세 후 ABC reagent (Zymed, USA)로 실온에서 30 분간 처리하였다. 완충액으로 수세 후 3'3'-diaminobenzidine 으 로 발색시킨 후 헤마톡실린으로 대조염색하여 봉입하였다. 사용한 면역표 지자 및 암유전자의 일차 항체에 관해서는 표 1 에 정리하였다.

Table 1. List of primary antibodies performed in this study

Primary antibody	Company	Clone	Dilution
CD20 (pan B-cell)	Zymed	L26	1:100
CD3 (pan T-cell)	Dako	F7.2.38	1:50
CD10	Neomarker	56C6	1:20
Bcl-2	Dako	124	1:30
Bcl-6	Santa Cruz	N-3	1:50
CD5	Novocastra	MI15	1:40
CD138	Dako	DO7	1:50
p53	Dako	7B11	1:50

3. 병리학적 진단 기준

병리학적 조직진단은 세계보건기구 WHO 에서 제시하는 진단 기준을 적용하여(Elaine 등, 2001) 다음의 조직학적 특징과 면역표지 상의 표현형 및 증식능을 종합하여 판단하였다. 조직학적 소견으로는, 비교적 동일한 중등도 크기의 둥근 림프 세포가 미만성으로 증식하며, 탐식성 대식세포 (tingible body macrophage)에 의한 특징적인 “starry sky” 양상이나 또는 핵이 부서지는 양상(karyorrhectic debris)이 관찰되는지에 초점을 두었다. 종양세포의 핵은 둥글고 핵막은 매끈하며 2-5 개의 작은 핵소체를 가지고, 세포질은 중등도의 양을 가지며 호염성을 띠는 소견을 보이는 경우를 기준으로 하였고, 세포분열 소견이 흔히 관찰되는 지에도 착안하여 버킷 림프종으로 진단하였다. 면역조직화학염색에 의한 면역표지 및 증식능은 WHO 에서 제시한 바와 같이 B-cell (CD20) 양성, T-cell (CD3) 음성, CD10 양성, Bcl-2 음성, 거의 100% 발현하는 Ki-67 증식능을 보이는 경우를 전형적인 진단기준으로 적용하였다. CD5 의 발현여부와 형질세포와의 구분을 위하여 CD138 에 대한 면역염색도 함께 시행하였다. 면역표지가 일부 다르더라도 매우 전형적인 조직형태학적 소견을 보이는 경우도 일부 포함되었다.

4. EBER-1 in situ hybridization(ISH) 방법

Epstein-Barr virus encoded small RNA (EBER-1)에 대한 in situ hybridization (ISH)은 digoxigenin-labelled oligonucleotide 를 probe 로 Rembrandt detection kit (Kreatech, Amsterdam, Nehterlands)를 사용하여 다음과 같은 순서로 시행하였다. Hybridization 을 위한 슬라이드 전처치는 파라핀 블록을 4 μ m 두께로 박절하여 50°C 에서 건조 시킨 후 탈 파라핀 과정과 함수과정을 거치고 0.1N HCL 에 pepsin digestion reagent 를 100 배 희석한 용액으로 37°C 에서

30 분 동안 RNase-free 상태로 incubation 시킨 다음 증류수로 세척하고, 70%, 95%, 100% 알코올에 각 1 분 동안 슬라이드를 탈수한 다음 공기 중에 건조 시킨 후에 hybridization 을 시행하였다. EBER 의 oligonucleotide probe 한 방울 떨어뜨린 후 커버슬립으로 덮고 37°C 항온 수조에서 2 시간 동안 반응시킨 후 커버슬립을 벗기고 TBS buffer 에서 10 분간 세척하였다. hybridization signal 을 확인하기 위하여 alkaline phosphatase 2~3 방울을 가한 후 37°C 에서 30 분간 반응시키고, TBS buffer 와 deionized water 로 각각 2 분, 1 분간 세척한 다음 발색제로서 nitroblue tetrazolium (NBT) /5-bromo-4-chloro-3-indolylphosphate (BCIP)를 37°C 에서 5-15 분간 반응시킨 후 TBS buffer 와 deionized water 로 각각 1 분간 세척하였다. 대조 염색 후 deionized water 로 세척하고 mounting 한 다음 광학현미경으로 관찰하여 종양세포의 핵에 흑갈색으로 염색된 것을 양성으로 판정하였다. 적어도 10% 이상의 종양세포에서 강한 핵 염색을 보인 것을 양성인 예로 간주하였다.

D. 치료에 대한 평가

치료효과 판정은 WHO 의 기준에 따라 완전 관해 (Complete remission, CR), 부분관해 (Partial remission, PR), 불변 (Stable disease, SD) 그리고 진행 (Progressive disease, PD)으로 나누었고, 완전관해와 부분관해는 반응이 적어도 4 주이상 지속되는 경우로 정의 하였다.치료에 대한 독성의 평가는 다양한 치료 요법과 기록의 미비로 정확한 평가가 어려워 분석에서 제외하였다. 다만 치료와 관련된 사망과 그 원인은 평가하였다.

E. 통계분석

전체 생존기간(Overall survival, OS)은 치료를 시작한 날로부터 사망한 날 또는 마지막으로 추적한 날까지의 기간으로 정하였고, 무사건 생존기간(Event-free survival, EFS)의 산정은 치료를 시작한 날로부터 병의 진행또는 기타 이유로 더 이상 치료를 할 수 없거나, 사망한 시점까지로 정의하였다. 생존곡선은 윈도우용 통계 프로그램 SPSS 11.5 버전을 사용하여 Kaplan-Meier 방식에 의해 구하였고, log-rank test 를 이용 하여 연령, 성별, 활동도, 침범된 림프절 외 부위의 개수, 골수침범 여부, bulky disease 여부 등의 변수가 생존기간 및 무사건 생존기간에 영향을 미치는지의 여부를 분석하였다. 다변량분석은 stepwise Cox regression analysis 를 이용하였고 모든 유의 수준은 two-sided P value<0.05 로 하였다.

III. 결 과

A. 환자의 임상적 특성

버킷 림프종은 26 예로 전체 비호즈킨 림프종(14422 명) 중 1.8%를 차지하였고, 남자가 14 명 여자가 12 명이었다. 발생 연령 중앙값은 40.5 세(범위: 16-67 세)이었고 모두 혈청 HIV 항체 검사상 음성을 보였다. 진단 당시 유산탈수효소(lactate dehydrogenase)는 19 명(73.1%)에서 증가되어 있었으며, 활동도(ECOG performance status)는 0 과 1 이 16 명(61.5%), 2 와 3 이 10 명 (38.5%)이었다. 림프절외 장기 침범은 2 명(84.6%)이었으며, 이중 15 명(57.7%)에서 두 군데 이상 장기 침범이 있었다. 진단 당시 병기는 국소 병변(Ann Arbor stage I, II)이 10 명(38.5%), 진행병변(III, IV)이 16 명(61.5%)이었는데, 8 명(30.8%)은 골수를 침범하였고, 3 명(11.5%)은 뇌척수액 검사상 양성 소견이었다. International prognostic index (IPI)상 저위험군(low risk group) 이 8 명(30.8%), 중저위험군(low intermediate risk group) 이 4 명(15.4%), 중고험군(high intermediate risk group)이 4 명(15.4%), 고위험군(high risk group) 이 10 명(38.5%)이었다. B 증상이 있는 사람은 6 명(23.1%)이었고, 중앙용해증후군(Tumor lysis syndrome, TLS)은 7 명(26.9%)에서 발생되었는데, 치료 전 3 명 치료 후 4 명에서 발생하였다. Bulky disease 는 7 명 (26.9%)에서만 있었다(표 2). 림프절만 침범된 4 명의 환자를 제외한 22 명에서 림프절 외 침범한 장기를 살펴보았는데, 11 명(50%)에서 복부 침범(위장관)을 하였고 이중 돌막창자부위(ileocecal region)와 복막이 가장 많았다. 이외에도 유방, 난소, 뼈에서 발생되었다(Table 3).

Table 2. Clinical characteristics

Duration of data	Jan.1989 - Dec.2003
NHL patient	1422
Butkitt lymphoma	26(1.8%)
Age (Median,Range) years	40.5(16-67)
Male : Female	14 : 12
PS (ECOG)*	
0	3 (11.5%)
1	13 (50.0%)
2	7 (26.9%)
3	3 (11.5%)
Ann-Arbor Stage	
I, II	10 (38.5%)
III, IV	16 (61.5%)
LDH	
normal	7 (26.9%)
> normal	19 (73.1%)
Extranodal involvement	22 (84.6%)
BM [†] involvement	8 (30.8%)
CSF involvement	3 (11.5%)
Bulky disease	7 (26.9%)
IPI [‡] score	
0,1	8 (30.8%)
2	4 (15.4%)
3	4 (15.4%)
4,5	10 (38.5%)
B symptoms	6 (23.1%)
HIV(+)	0
Tumor lysis syndrome	7 (26.9%)
Extranodal site	22 (84.6%)
0, 1	11 (42.3%)
≥ 2	15 (57.7%)

*performance status, ^{††} bone marrow, ^{‡‡} International Prognostic Index(IPI)

Table 3. Sites of extranodal involvements

Breast (Rt/Lt/Both)	4 (1/2/1)	Lung	2
Pleural effusion	7	Liver	2
Stomach	3	Duodenum	1
Ileocecal region	5	Colon (ascending)	2
Peritoneum	6	Kidney	1
Ovary	2	Nasopharynx	1
Skin	1	Bone(multiple)	2
Bone marrow	8	Cerebrospinal fluid	3

B. 병리학적 결과

1. 조직형태학적 소견 및 면역표지 결과

26 예 중 4 예를 제외하고는 방법에서 제시한 버킷 림프종의 진단기준에 해당하는 비교적 전형적인 세포크기와 배열양상 및 소위 starry-sky pattern 이 특징적으로 잘 관찰되는 예들이었다(Fig. 1). 나머지 4 예에서도 빠른 증식으로 인한 핵의 부서지는 양상 (karyorrhexis)이 모두 관찰되었고 이들 4 예 중 2 예는 세포크기에 있어 미미한 다양성이 있으나 면역표지상 CD10 양성, Bcl-2 음성이며 증식능에 있어서도 거의 100%를 나타내어 버킷유사 혹은 비정형 버킷 림프종의 아형에 속하는 버킷 림프종으로 판단할 수 있었다(Fig. 2).

각 면역표지 별 빈도 결과는 표 4에 요약하였다. Pan B-cell 표지로 쓰인 CD20에 대해서는 26 예 모두 강한 미만성 세포막 염색을 나타내었고, pan T-cell 표지로 쓰인 CD3 과 형질세포 표현형인 CD138에 대해서는 모두 음성임이 확인되었다. 버킷 림프종의 양성표지자인 CD10은 염색을 시행한 25 예 중 23 예 (90%)에서 세포막에 양성하였고, 버킷 림프종의 음성

표지자인 Bcl-2 는 2 예에서 미만성으로 약한 양성반응을 보였다.

버킷 림프종의 전형적인 면역표지 결과에 해당하는 CD10 양성인 동시에 Bcl-2 음성인 예는 25 예 중 21 예 (84%)였고 나머지 4 예 중 2 예는 전형적인 조직형태를 보이면서 CD10 에 미만성 양성이며, 국소적으로 Bcl-2 양성반응을 보인 경우 버킷 림프종으로 진단할 수 있었다(Table 5). 다른 2 예는 CD10 과 Bcl-2 에 모두 음성인 경우이며 이들 또한 전형적인 조직형태학적 특징을 보인 예들이었다. 이들 예외적인 4 예는 모두 전형적인 조직형태학적 특징과 더불어 Ki-67 증식능이 거의 100%인 예들로서 버킷 림프종으로 진단하는데 문제는 초래되지 않는 경우들이었다.

Table 4. Positive rates of immunophenotypic study and EBER-1 ISH

	No. of positive / total cases	Percentage of positive cases
CD20 (pan B-cell)	26/26	100 %
CD3 (pan T-cell)	0/26	0 %
CD10	21/25	84 %
Bcl-2	2/25	8 %
Bcl-6	21/25	84%
CD5	0/25	0 %
CD138	0/25	0 %
p53	7/21	33 %
EBER-1	4/16	25 %

2. p 53 과발현 양상(Table 4,5)(Fig. 3)

조직의 양이 충분한 21 예에서 p53 면역염색을 시행하였고, 그 중 7 예 (33%)에서 10% 이상의 종양세포의 핵에 강한 과발현 양상을 보였다.

3. EBV 의 조직 내 발현 양상(Table 4,5)(Fig. 4)

EBER-1 in situ hybridization 은 16 예에서 가능하였고 이 중 4 예에서 핵내 양성 발현을 보여 25%의 낮은 발현율을 보였다.

Table5. Immunophenotypic Results of Sporadic Burkitt lymphoma

	CD10+ & bcl2-	CD10+ & bcl2+	CD10- & bcl2-
	21/25 (84%)	2/25 (8%)	2/25 (8%)
p53	7/18	0/2	0/1
EBER-1	3/13	1/2	0/1

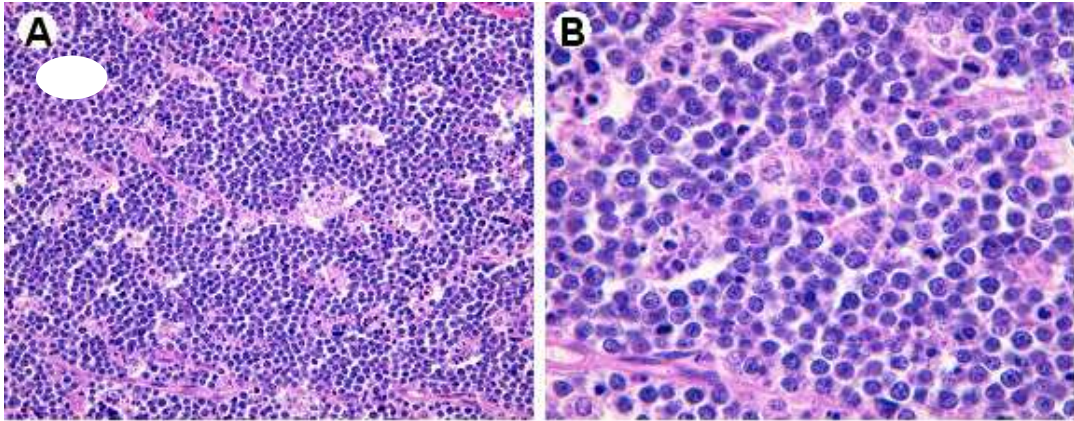


Fig. 1. Histologic features of typical Burkitt lymphoma by light microscopic examination. Medium sized cells show a diffuse monotonous pattern of infiltration showing so-called “starry-sky” pattern by tingible body macrophages in the sea of monotonous tumor cells. The tumor cells have a uniform round non-cleaved nucleus containing multiple basophilic small nucleoli. Cytoplasm is basophilic and not abundant. Mitotic figures are frequently encountered. (A; H&E, x400, B; H&E, x1000)

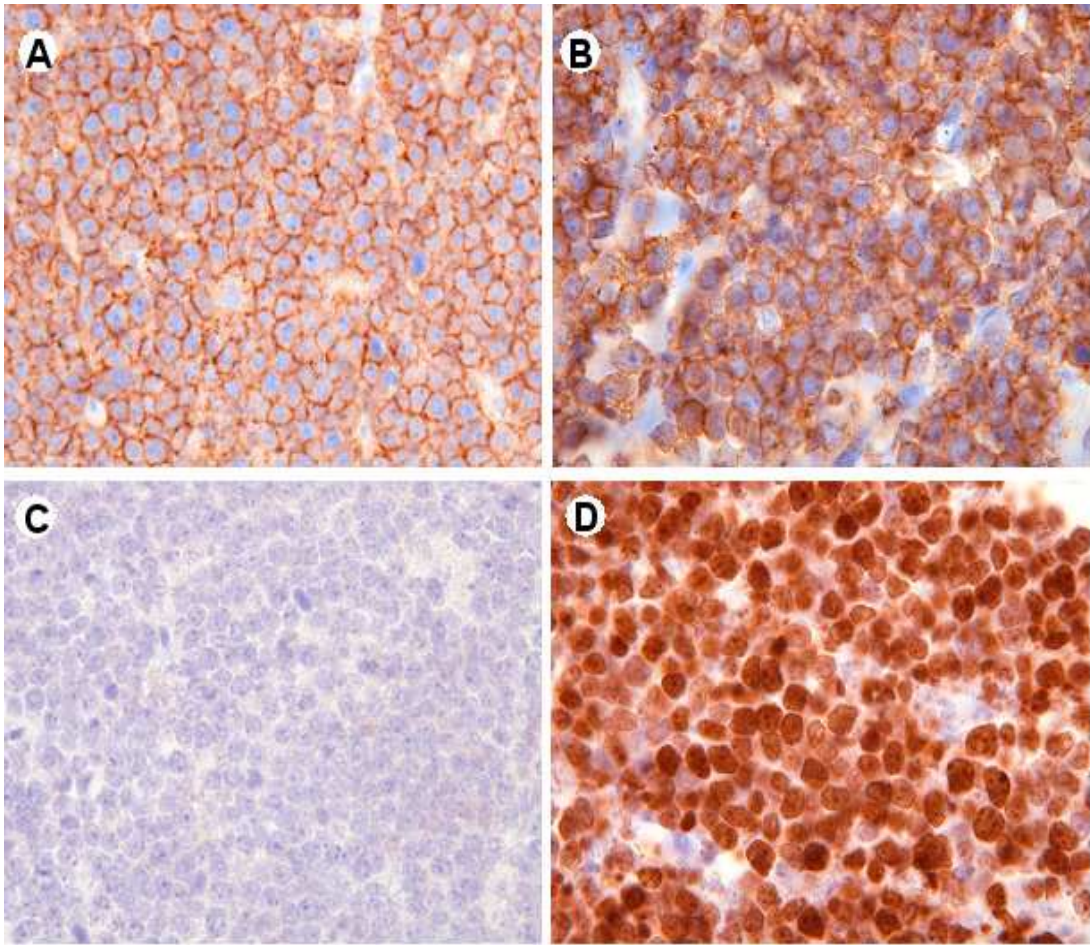


Fig. 2. Immunohistochemical study of typical Burkitt lymphoma. A: Pan-B-cell (CD20) is expressed in almost all tumor cells in cell membrane (x1000). B: CD10 immunostaining shows positive reaction on cell membrane and partly in the cytoplasm (x1000). C: bcl-2 is negative for tumor cells of Burkitt lymphoma (x1000). D: Ki-67 proliferation index is 100% in Burkitt lymphoma cells (x1000).

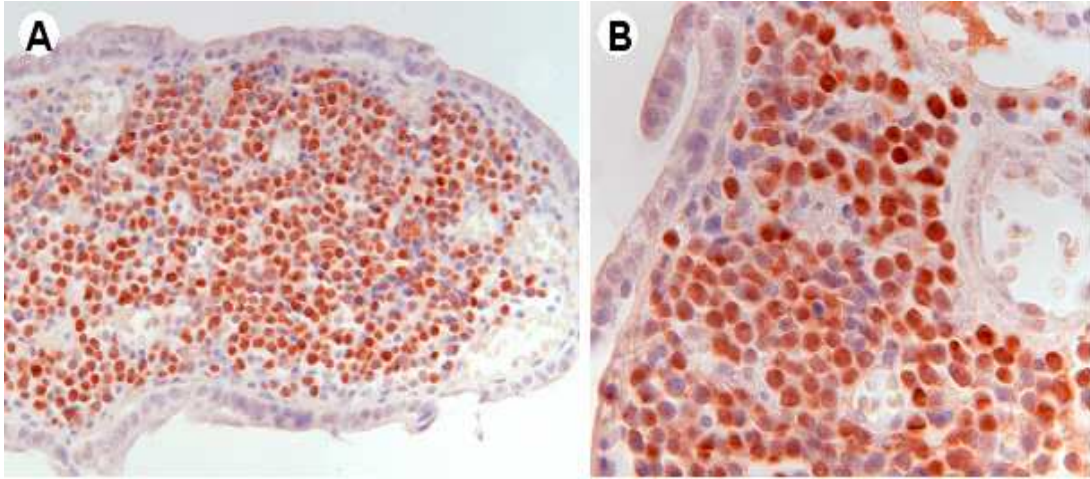


Fig. 3. p53 immunostaining reveals positive nuclear staining in some cases (7/21) of Burkitt lymphoma. In this case most tumor cells show strong positivity.

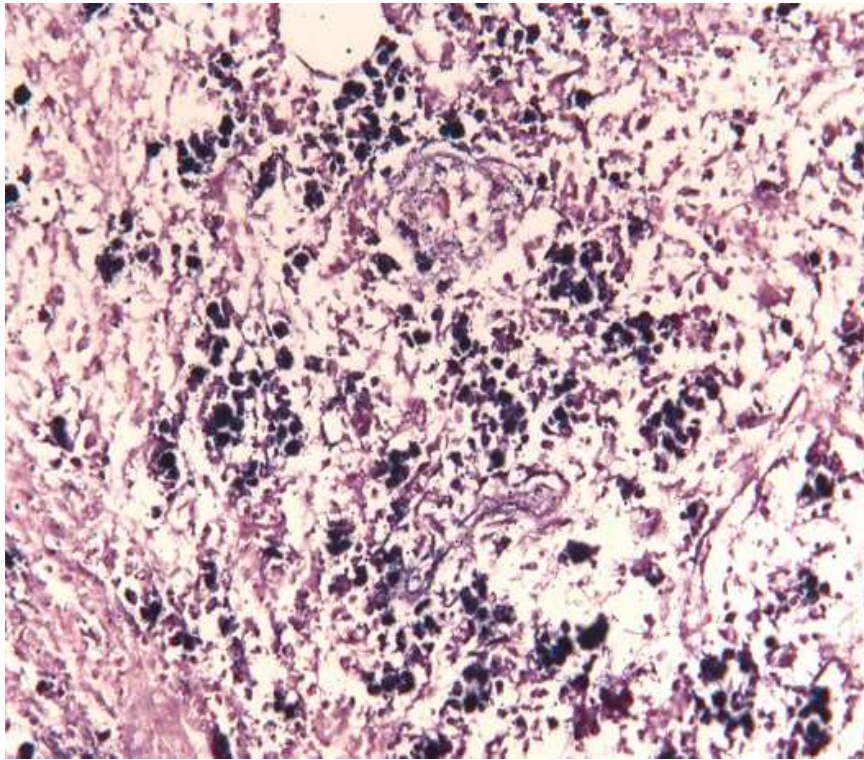


Fig. 4. EBER-1 (Epstein-Barr virus encoded small RNA) in situ hybridization. Black nuclear positivity is seen in many tumor cells of Burkitt lymphoma.

C. 치료 및 치료와 연관된 사망

26 명의 환자 중 1 명은 치료 받기 전에 상태가 악화되어 사망하였고 25 명이 치료를 받았다. 다양한 치료 방법이 사용되었는데, CHOMP 를 비롯하여 단기 고용량 항암치료 및 자가 골수이식등이 시행되었다. 버킷 림프종의 치료는 단기간 고용량 화학요법이 주로 권장되고 있는데, 소화기관 (특히, 위를 침범한 경우)과 유방에만 한정되어 국소 침범(병기 I & II 기)한 경우에는 CHOP with Intrathecal methotrexate (CHOMP)의 치료를 시행하였다.

치료방법(표 6)을 살펴보면, CHOP with ITMX (Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisone with Intrathecal methotrexate)가 11 명으로 가장 많았고 이중 예방적 중추신경계 방사선치료(Prophylactic CNS radiation)는 5 명에서만 시행하였고, EPOCH (Etoposide, Vincristine, Adriamycin, Cyclophosphamide, Prednisone)은 1 명, Vanderbilt high dose chemotherapy (CHOMP drugs with bleomycin, etoposide, and higher dose cyclophosphamide)는 3 명, 단기간 고용량 항암요법(Brief-duration High-intensity chemo therapy, CALGB 9251)은 1 명이였다.

치료와 관련된 사망은 3 명(12%)에서 있었는데, 사망 원인으로는 패혈증이 2 명, 종양 용해 증후군(Tumor lysis syndrome, TLS)이 1 명이였다.

Table 6. First line treatment regimens

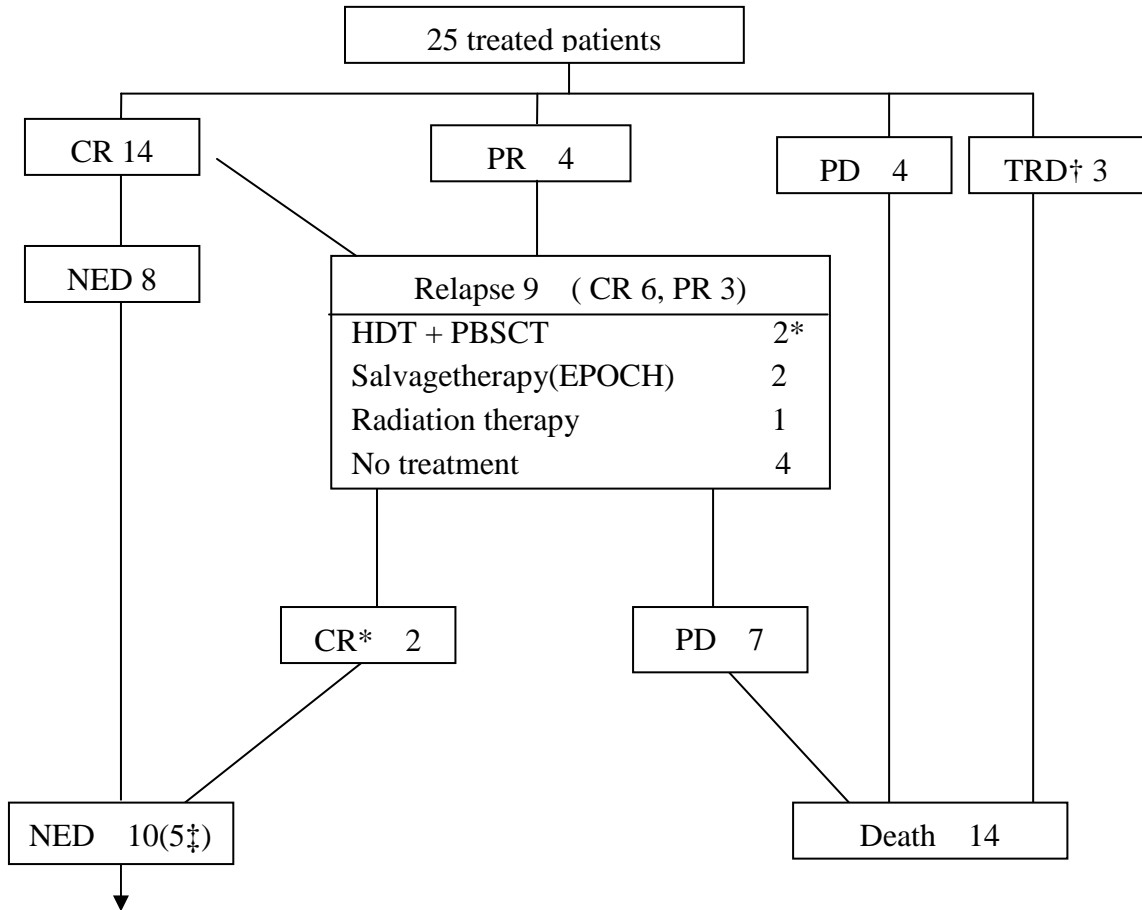
Treatment	Case(n=25)
CHOP with ITMX (and prophylactic cranial RT)	11(5)
EPOCH	1
Vanderbilt high dose chemotherapy	3
Brief-duration High-intensity chemotherapy (CALGB 9251)	1
CODOX/M-IVAC	6
CODOX/M-IVAC with ASCT	3

CHOP :Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisone ;CODOX/M- IVAC :Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Methotrexate, Cytarabine,Ifosphamide; EPOCH :Etoposide, Vincristine, Adriamycin, Cyclophosphamide, Prednisone; ITMX: Intrathecal methotrexate; RT: radiation therapy ;CALGB 9251: Lee EJ, JCO 2001 ;Vanderbilt high dose chemotherapy: McMaster, JCO 1991

D. 치료 반응과 현재까지의 병의 경과

치료를 시행 받은 25 명의 환자 중 반응평가가 가능했던 환자는 치료중 사망한 3 명을 제외한 22 명으로 이중 완전 관해에 도달한 경우는 14 명(63.6%) 이었으며, 부분 관해에 도달한 경우는 4 명(18.2%)으로 치료에 대한 전체 반응율은 81.8%이었다. 완전 관해를 이룬 14 명의 환자 중 6 명과 부분 반응을 보인 환자 중 경과 관찰이 짧은 1 명을 제외한 3 명 모두에서 재발을 하여 총 9 명이 재발 되었다. 재발된 9 명의 환자중 고용량 항암요법 및 자가골수이식(High-dose therapy with auto-transplantation)을 2 명이, 구제 항암화학요법(Salvage chemotherapy)으로 EPOCH 요법을 2 명이, 방사선 치료를 1 명이 하였는데 자가 골수 이식을 시행한 환자들만이 완전 반응을 보였고 나머지 환자는 반응 없이 병이

진행하여 모두 사망하였다. 현재 10명(40%)의 환자가 완전 관해가 유지된 상태로 경과를 관찰하고 있다(Fig. 5).



* : CR only at HDT with ASCT , †: treatment- related death

‡ Number of patients treated with HDT with ASCT

Fig. 5. The status of Patients from treatment until now

E. 생존율 및 예후인자

전체 환자의 생존 기간(Overall survival, OS) 중앙값은 15.9 개월 (95% 신뢰구간 0.4-38.2 개월)이었고, 여러 변수에 따른 생존 기간에 대한 단변량 분석을 시행하였을 때 병기, IPI, 종양 용해 증후군, 림프절 외 침범된 장기의 수가 생존율에 미치는 인자로 분석되었다(Fig. 6).

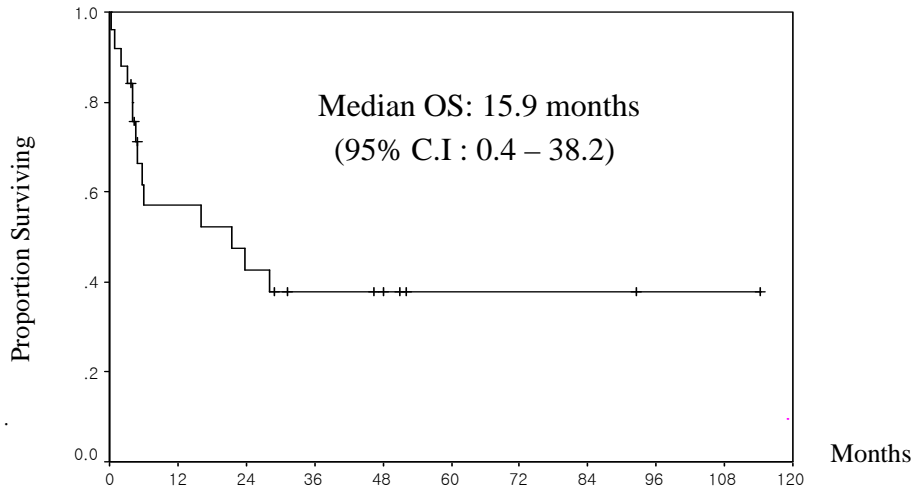


Fig. 6. Overall survival of all patients

치료를 받은 25 명을 대상으로 한 무사고 생존기간(Event-free survival, EFS)은 6 개월(95% 신뢰구간 3.8-8.2 개월)이었고, 여러 변수에 따른 EFS 대한 단변량 분석을 시행하였을 때 종양 용해 증후군, 림프절외 침범 장기의 수가 영향을 미치는 인자로 분석되었다(Fig. 7).

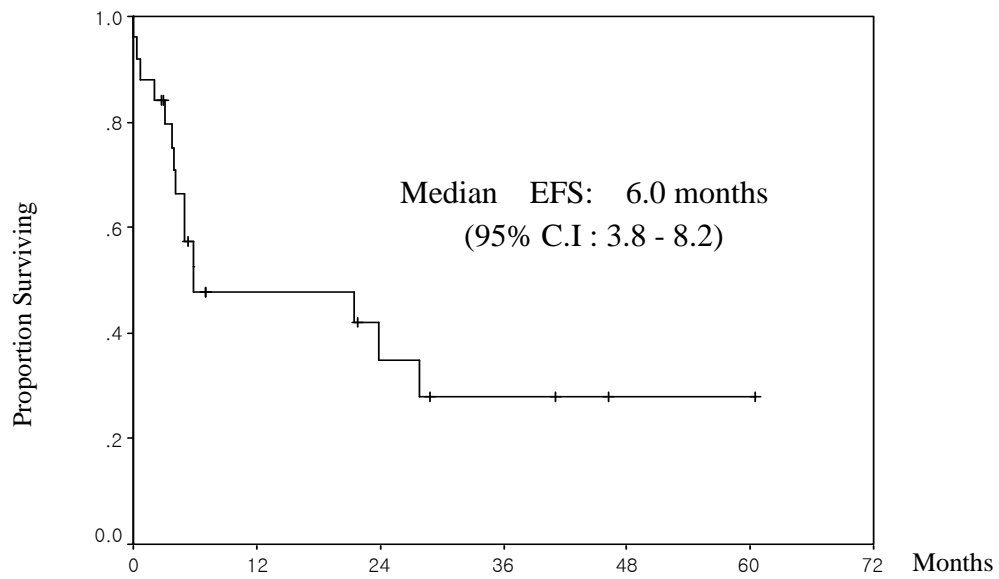


Fig. 7. Event-free survival of treated patients

단변량 분석에서 의미있게 나온 인자를 다변량 분석을 시행하였을 때, 중앙 용해 증후군만 유일하게 EFS 에 의미있는 인자로 분석되었고 나머지 인자들은 모두 통계적인 의미가 상실되었다(Table 7).

Table 7. Univariate and multivariate analyses of overall survival(OS) and event-free survival(EFS)

	OS (Month) *	Univariate- P	Multivariate- P	EFS (Month) *	Univariate- P	Multivariate- P
Stage		0.0202	0.598		0.1304	-
I & II,	40.2			9.7		
III & IV	5.0			3.1		
IPI [†] score		0.0104	0.163		0.0636	-
0 & 1	42.5			50.0		
2	23.9			18.4		
3	6.0			5.5		
4 & 5	3.9			3.9		
TLS ^{‡ ‡}		0.0088	0.219		0.0002	0.0036
(+)	3.1			3.1		
(-)	28.0			9.7		
No. of Extranodal site		0.0058	0.478		0.0013	0.099
0, 1	38.8			18.4		
≥ 2	4.5			6.0		

*Median, [†] International Prognostic Index, ^{‡ ‡} Tumor lysis syndrome

IV. 고 찰

버킷 림프종(Burkitt lymphoma,BL)은 1957 년 영국인 외과의사인 Denis Burkitt 이 아프리카 적도 지역 우간다의 Mulago 병원에서 5 세 남아의 턱에서 처음 발견하고 여러 아프리카의 병원들에서 경험한 환자들을 확인하여, 어린이들의 턱과 얼굴 뼈에 주로 침범하고 매우 빠르게 성장하며 고도의 악성 경과를 취하는 육종(sarcoma)으로 보고하였다(Burkitt, 1958). 1960 년 O'Coner 와 Davies 는 이 육종이 특징적인 병리조직학적 소견을 보이는 악성 림프종의 일종임을 확인하였고,(O'Conor 와 Davies, 1960) 1961 년 하나의 병리학적 질환으로서 정식으로 기술된 후(O'Conor, 1961), 1966 년 Rappaport classification 에 의해서 미만성의 미분화 림프종으로 분류 되었고(Rappaport, 1966) Working formulation(WF)에서는 small non-cleaved cell 림프종(SNCL)으로,(NCI, 1982) REAL 및 WHO 분류에서는 버킷 림프종으로 분류하였다(Harris 등, 1994). 처음 보고 시는 아프리카의 어린이에게서만 발생하는 풍토병이라고 생각 되었으나, 이후 아프리카 이외의 지역에서도 임상적으로나 병리조직학적으로 동일한 증례들이 발견되어 미국을 포함한 전세계에서 산발적으로 보고되었고(Martin 등,1969; Arsenear 등, 1975; Mann 등, 1976), 우리나라에서도 1972 년에 김 등(Kim YI 등, 1972)이 보고한 이후 현재까지 다수의 증례 보고(김현태 등, 1982; 최승규, 1984; 윤성준 등, 1998; 정록선 등, 2001; 최성철 등, 2003) 와 소아과에서 두 편의단일 기관 보고가 있었다(홍수종 등, 1988; 유건희 등, 2002). 1998 년 고 등(KO YH 등, 1998)이 2 년 동안 소아를 포함한 비호지킨 림프종 환자군을 대상으로 하여 보고 한 바에 따르면 버킷 림프종의 빈도는 1.1%를 보였는데,

국내에서는 성인을 대상으로 한 보고가 전혀 없어 발생 빈도와 특징을 전혀 파악할 수 없다. 2000년 그리스에서 24명의 성인 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 1.8%의 발생율을 보고하였는데(T.economopoulos 등, 2000), 본 연구의 결과와 비슷하여 비아프리카 지역에서의 발생 빈도가 2%미만이라고 본다.

버킷 림프종은 임상 양상에 따라 발생 지역을 기준으로 중앙 아프리카의 어린이에게서 주로 발생 하는 아프리카형 (지방유행형, endemic)과 북미, 남미, 유럽, 아시아 지역등지에서 발생하는 비아프리카형 (산발형, sporadic), 그리고 후천성 면역결핍증(AIDS)과 관련된 유형 (immuno-deficiency associated BL)으로 분류되고 있다.(Davi 등 , 1998; Elaine 등, 2001; Kasper 등, 2004) 이러한 분류를 하게 됨은 병리조직학적 및 면역조직화학적으로 동일한 소견을 보이나 임상적으로는 상이한 소견을 보이기 때문이다. 일반적으로 아프리카형은 평균 발생 연령이 7~8 세이며 남아에서 다소 호발되고 악골에서 가장 많이 발생된다. 한편 비아프리카형은 미국의 경우 평균 발생연령이 10~11 세이고 특히 복부 위장관에 잘 이환되며 상대적으로 악골에는 덜 발생된다고 알려져 있다. 이와 같이 버킷 림프종은 발생연령이 주로 소아로 알려져 있는데, 1998년 홍 등(홍수중 등, 1988)의 소아를 대상으로 한 국내 최초의 역학연구에 따르면 소아 비호즈킨 림프종중 버킷 림프종의 발생 빈도는 16% 로 보고하였는데, 본 연구와 비교하였을 때 10 배정도로 많아 소아에서 주로 발생하는 비호즈킨 림프종임을 알 수 있다. HIV 감염자중 1~2%에서 발생하는 비호즈킨 림프종 중 버킷 림프종은 30%정도를 차지하는 것으로 보고되어 있는데 본 연구에서는 HIV 혈청 항체 검사가 모두 음성이어서 비교 할 수 없었다.(Davi 등, 1998; Michele 등, 1998; Mwanda 등, 2001) 발생

원인은 아직까지 확실하게 규명되지 않았다. Burkitt 등은 발생 지역의 환경 요인인 기후, 고도, 습도 등이 영향을 미친다고 하였고(Burkitt, 1962) Haddow 등은 말라리아 모기를 통한 바이러스의 침입에 의하여 발생된다고 보고한 바 있다(Haddow, 1964).

Epstein-Barr virus (EBV)가 이 질환과 깊은 연관이 있는 것으로 알려져 있는데, 1964 년 Epstein 등은 전자 현미경적 연구에서 종양 세포 내에서 Herpes 와 유사한 바이러스인 EBV 를 발견하여 이것이 이 종양의 발생에 관여된다고 보고하였는데(Epstein 등, 1964),이후의 연구에서 아프리카형 환자의 90% 이상에서 EBV 감염을 확인하였으며 비아프리카형에서는 15~20%의 감염을 보여 아프리카형이 EBV 와 더욱 밀접한 관련성이 있는 것으로 보고 있고, EBV 감염은 버킷 림프종 발생의 보조 인자로 추정된다.(Epstein 등, 1964; Ziegler 등, 1976; Klein 등, 1979; Geser 등, 1978; Levine 등, 1982; Neri 등, 1991; Thompson 등, 2004; Thorley 등, 2004) 본 연구에서도 25%의 발현율을 보여 산발형의 다른 보고에서와 비슷한 결과를 나타냈다. 조직에서 EBV 의 검출은 동소교잡법 (in situ hybridization, ISH) 과 중합효소 연쇄반응 (polymerase chain reaction, PCR)을 이용하는데, 동소교잡법(ISH)은 감염된 조직이나 종양세포에 존재하는 바이러스를 정확하게 검출할 수 있어 PCR 방법보다 우수하다(이미숙 등, 1997; Gulley 와 Raab; 1993).

장기 침범도 지역에 따라 차이가 있는데, 아프리카형에서는 주로 턱에 국한된 종양으로 나타나는 반면, 미국형에서는 복부 장기, 흉막 삼출액, 골수 침범과 같은 전신 질환으로 흔히 나타난다. 본 연구에서는 특이하게도 악골을 침범 한 경우는 없었으며 산발형에서 이미 알려져

있는 대로 복부침범이 가장 많았다. 진단 시 골수 침범과 중추신경계 침범은 각각 30~38%, 13~17%로 알려져 있는데 본 연구에서도 비슷한 결과를 보였다(Elaine 등, 2001; Soussain 등, 1992).

최근 WHO 림프종 분류에서는 과거의 분류와는 달리 조직학적 및 세포형태학적 특징 뿐 아니라 면역표지 및 유전학적 요소를 진단에 필수요건으로 제시하고 있다. 이러한 추세에 따라 버킷 림프종에서도 기존에 알려져 있는 광학 현미경 소견상의 특징 (균일한 중등도 크기의 매끈한 핵을 가지는 특징적인 종양세포의 미만성 침윤과 종양세포들 사이사이에 양성 대식세포들이 분포되는 소위 starry sky pattern 및 흔한 세포분열 등) 에 추가하여, 이 종양의 기원이 Germinal center 의 B-cell 임을 확인할 수 있는 면역표지, 즉 CD10 양성인 동시에 Bcl-2 음성 확인과 Ki-67 면역염색으로 100% 발현하는 높은 증식능을 보이는 경우를 진단기준으로 제시하고 있다. 이러한 면역표지의 진단에의 적용은 아직까지 일률적으로 적용되지는 않고있으나, 지난 수 년간 비정형 버킷 또는 버킷 유사 림프종이라는 애매한 분류로부터 버킷림프종과 미만성 대세포 림프종을 구별해 내는데 중요한 역할을 하게 되었다. 종양기원세포와 연관되어 병리학적 진단 기준이 명확히 제시되는 것은 임상적으로 환자의 데이터 분석은 물론 환자의 올바른 치료방침 결정에 있어 중요한 의미를 가진다. 정확한 병리학적 진단에 근거한 임상상의 분석이 중요한 만큼 본 연구에서는 기존에 형태학적으로 미만성 대세포 림프종과 명확히 구별하기 어려워 애매했던 경우들을 면역표지로 구분해 내어 순수하게 버킷 림프종으로 정의될 수 있는 환자들을 대상으로 하여 임상적 결과를 분석한 데 의의를 둘 수 있다(Elaine 등, 2001). 또한, 한국에서의 산발형

성인 버킷 림프종의 예들을 집적한 데이터로서 향후 이들의 치료와 연구에 기본자료로서 이용될 수 있는 가치를 지닐 수 있다.

염색체 분석에서 여러 종류의 전위(translocation)가 보고되고 있는데, 세포 유전학적 연구에서 8 번과 14 번 염색체의 장완(long arm)이 전위되어 8 번 염색체 장완에 있는 암발생 유전자인 c-myc oncogene 이 전위에 의해 면역항원의 heavy light chain 으로 이동하여 암발생을 유도한다고 알려져 있다. 보고들에 따르면 [t(8;14)]의 염색체 전좌가 80%, [t(2;8)]이나 [t(8;22)] 의 전좌는 20%에서 보여 염색체 이상이 림프종 발생의 한 원인으로 생각된다(Elaine 등, 2001; Kasper 등, 2004; Blum 등, 2004).

치료는 아직까지 정립된 방침은 없으나, 항암화학요법에는 좋은 반응을 보이는 것으로 알려져 있다(Kasper 등, 2004). 지금까지 치료와 관련하여 보고된 연구들을 살펴보면, 자료가 매우 제한적인데 전체 비호즈킨 림프종의 치료에서 일부가 버킷 림프종 환자 들이 포함되어 있거나 버킷 림프종만 포함된 경우는 환자군이 매우 적어서 결정 적인 치료를 정할 수는 없는데, 대체로 중추 신경계 재발방지, 소아에서 사용된 치료요법의 적용과 동일한 치료성적(Ostronoff 등, 1992; Soussain 등, Magrath 등, 1996; Todeschini 등, 1997), 치료강도 강화, 약제 저항성을 줄이기 위한 다제 약제의 교대 투여, 치료기간의 단기화가 도움이 되는 것으로 알려져 있다(Ziegler 등, 1985; Bernstein 등, 1986; McMaster 등, 1991; Lee 등, 2001; Mead 등, 2002; Alexandra, 2002; Rizzieri 등, 2004). 버킷 림프종의 치료에 대한 보고는 1972 년에 Ziegler 등이 버킷 림프종이 cyclophosphamide 에 좋은 반응을 보인다고 발표하였고 이후 림프종의 치료에서 이 약제가 포함되는 치료방법이 표준적인 치료로 되어왔다.

1978 년 중증도(intermediate-grade) 및 고도(high-grade)의 비호즈킨 림프종에서 CHOP 요법이 표준치료로 인정된 이후 1986 년 Bernstein 이 성인 버킷 림프종 환자를 대상으로 CHOMP 요법(CHOP + ITMX)을 시행하여 78%의 완전관해를 보고하였다.(Bernstein 등, 1986) 이후 Vanderbilt regimen, Magrath regimen(CODOX-M/IVAC), CALBG9251 protocol 등과 같이 강도 높은 치료(High-intensity)를 짧은기간(brief duration) 동안 반복하고 치료를 종결하는 것이 강도가 낮은 치료를 장기간 계속하는 것보다 오히려 결과가 더 좋은 것으로 알려졌는데, 이런 치료는 독성의 빈도와 중증도가 높다는 점이 문제이다(McMaster 등, 1991; Lee 등, 2001; Mead 등, 2002; Alexandra, 2002; Rizzieri 등, 2004). 또한, 중추 신경계가 주요 재발 장소로 알려져 있는데 재발을 막기 위한 여러 치료법으로 예방적 척수강내 항암화학요법(Prophylactic intrathecal chemotherapy)와 뇌방사선조사(cranial irradiation), 혈액뇌장벽(blood brain barrier)을 통과하는 항암제의 사용이 고안되었고 적극적인 척수강내 항암화학요법(intrathecal chemotherapy)과 고용량의 전신 methotrexate(High dose systemic MTX)투여의 효과가 인정되었다. 고용량 화학요법(High dose therapy, HDT)과 자가 골수이식 (autologous stem cell transplantation,ASCT)의 시도는 1986 년 Philip 등이 화학요법 민감성 재발이거나 첫 치료 후 완전관해가 실패한 경우에 국한하여 시도될 수 있겠다고 보고하였고 이후 버킷 림프종 환자만을 대상으로 한 연구는 아직까지 보고가 없다(Sweetenham 등, 1996; Noel 등, 2004). 본 연구대상 환자들의 치료에 상기 여러 화학 요법 들이 시행되었는데 독성을 고려하여 국소침범 질환이나 고령환자, 저위험 군에서는 CHOMP 요법을 사용하였고 그 외의 환자에서는 단기간 치료강도강화 화학요법과 고용량 화학요법 및 자가 골수이식을 시행하였다(Blum 등,

2004). 재발은 완전관해 환자 14 명중 6 명에서, 부분관해 환자 중 경과 관찰이 짧은 1 명을 제외하고 모든 환자에서 재발을 하였고 이중 고용량 화학요법과 자가골수이식을 시행한 2 명 만이 완전관해를 보였고 나머지 모두 구제요법에 실패하여 사망하였다. 2003 년 Kerri 의 보고에 의하면 첫 치료에 저항성이 있거나 재발한 비호즈킨 림프종에서 modified Magrath regimen(CODOX-M/IVAC)을 시행한 pilot 연구 결과 다른 구제 요법에 비해 성적이 더 나을 바가 없고 오히려 독성이 심하다고 하였다. 치료에 대하여 정리하자면, 항암제에 매우 민감한 종양임에도 불구하고 처음 치료로 완전관해에 성공하지 못하면 이후 치료에도 반응이 떨어지고 결국 악화되므로 처음 치료에 매우 강력한 화학요법과 자가 골수이식이 고려되어야 할 것으로 판단된다.

예후는 일반적으로 불량하여 특히 골수나 뇌척수액에 전이 되면 더욱 좋지않은 것으로 알려져 있다.(Elaine 등, 2001) 본 연구에서 여러 변수에 따른 생존 기간(OS)과 무사고 생존기간(EFS)에 대한 예후인자 분석을 시행하였을 때 생존기간에서는 병기, IPI score, 종양용해증후군(TLS) 그리고 림프절외 침범한 장기수가 2 개이상인 군에서 의미있는 인자로 분석되었고, 무사고 생존 기간(EFS)에서는 종양용해증후군(TLS)과 림프절외 침범한 장기수가 2 개 이상인 군에서 의미가 있었다. 하지만, 다변량 분석에서는 EFS 에서 종양 용해 증후군만 유일하게 의미있는 인자로 분석되었고 나머지 인자들은 모두 다변량 분석에서 통계적인 의미가 상실되었다. 버킷 림프종은 종양용해 증후군이 잘 발생하는 것으로 알려져 있는데, 이것이 치료에 걸림돌이 될 수 있고 이로 인한 사망이 초래되어 환자의 예후가 극히 나쁘게 된다(Blum 등, 2004). 본 연구에서는 7 예 (26.9%)가 발생하였고 이중 1 예에서 사망하였다. 치료시

allopurinol, 소변 알칼리화등 적극적인 예방치료를 하였고 치료 기간 중에 자주 혈액 검사를 시행하여 경과를 관찰하였기 때문에 미리 발생을 막을 수 있었으며 조기에 치료하여 악화를 방지 할 수 있었다고 본다. 일부 보고에서 p53 이 예후와 연관이 있다는 보고가 있는데 본 연구에서는 통계적 의미가 없었다($p>0.05$).

V. 결 론

버킷 림프종은 한국의 성인에서도 드문 비호지킨성 림프종으로 대체로 전형적인 세포크기와 배열양상 및 소위 starry-sky pattern 이 특징적으로 잘 관찰되었고, germinal center B 세포 계열의 면역 표현형을 나타내고 Ki-67 이 암세포의 99%이상에서 양성을 보이며, EBV 감염과의 관련은 매우 낮았다. 임상적으로는 급격한 경과를 취하고 재발을 잘 하여 단기간 치료강도강화 화학요법 등 다각적인 치료에도 여전히 예후가 좋지 않으나, 고용량 화학요법 및 자가 골수 이식을 포함한 적극적인 치료로 완전관해를 얻은 환자에서 좋은 예후를 기대 할 수 있어 이에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. 김현태, 박애자, 박태수, 김용기, 김명식, 유석희, 안영락: 골수를 침범한 Burkitt 씨 임파종 3 예 보고. *대한임상병리학회지* 2:21-26, 1982
2. 유건희, 김상중, 김성혜, 유동길, 이계향, 이수현, 황수정, 성기웅, 구홍희: 소아 Burkitt 림프종의 임상적 특성 및 치료 성적. *대한소아혈액종양학회지* 9:38-45, 2002
3. 윤성준, 류인열, 이지현, 신원혁, 유종훈, 홍수희, 이정석, 최의혁, 이동윤, 이준상: 원발성 위림프종에서 전환 된 Burkitt 림프종 세포 백혈병 1 예. *대한내과학회지* 54:266-271, 1998
4. 이미숙, 전호중, 하상호, 최봉남: 한국인에서 발생한 비호지킨 림프종에서 Epstein-Barr Nuclear Antigen 의 검출에 관한 연구. *J Korean Cancer Assoc* 29:473-485, 1997
5. 정록선, 진윤태, 김용식, 허병원, 전훈재, 송치욱, 이홍식, 엄순호, 이상우, 최재현, 김창덕, 류호상, 현진해, 김인선: 성인에서 발생한소장의 Burkitt 림프종 1 예. *대한소화기내시경학회지* 22:435-439, 2001
6. 최성철, 이준행, 이혁, 김정환, 김민형, 이풍렬, 김재준, 이종철, 김기현, 고영혜, 성창욱: 성인에서 발생한 원발성 위 Burkitt 림프종 1 예. *대한소화기내시경학회지* 27:229-233, 2003
7. 최승규: 하악골에 발생한 Burkitt 임파종에 관한 연구. *대한치과의사협회지* 22:973-978, 1984

8. 홍수중, 진동규, 신희영, 안효섭, 홍창의: 소아의 버키프림프종.
소아과학회지 31:482-491, 1988
9. Alexandra M Levine: challenges in the management of Burkitt's lymphoma.
Clinical lymphoma 3 (suppl 1):19-25, 2002
10. Arseneau JC, Canellos GP, Banks PM, Berard CW, Gralnick HR, DeVita VT, :
American Burkitt's lymphoma : a clinicopathologic study and of 30 cases. *Am J Med* 58:314-321, 1975
11. Bernstein JI, Coleman CN, Strickler JG, Dorfman RF, Rosenberg SA: Combined
modality therapy for adults with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's and
non-Burkitt's types). *J Clin Oncol* 4:847-858, 1986
12. Burkitt D: Sarcoma involving jaw in African children. *Br.J.Surg* 46: 218-222,
1958
13. Burkitt D: Determining the climatic limitations of a children's cancer common in
Africa. *Br Med J* 20:1019-1023, 1962
14. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC: Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*
104:3009-3020, 2004
15. Dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J, Patterson D, Gallo RC, Croce CM: Human
c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in
Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79(24), pp.7824-7, 1982
16. Davi F, Delecluse H, Guet P, Guet P, Gabarre J, Fayon A, Gentilhomme O,
Felman P, Bayle C, Berger F, Audouin J, Bryon PA, Diebold J, Raphael M:

- Burkitt-like lymphomas in AIDS patients: characterization within a series of 103 human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 16:3788-3795, 1998
17. de-The G, Geser A, Day NE, Tukei PM, Williams EH, Beri DP, Smith PG, Dea AG, Bronkamm GW, Feorino P, Henle W: Epidemiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. *Nature* 24:756-761, 1978
18. EC Douglass, IT Magrath, EC Lee, J Whang-Peng: Cytogenetic studies in non-African Burkitt lymphoma. *Blood* 55:148-155, 1980
19. Elaine S, Nancy LH, Harald S, James WV: World health organization classification of tumors. Pathology & Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid tissues, Lyon, Washington, DC, IARC press, pp.181-185, 2001
20. Epstein MA, Achong BG, Barr YM: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 28:702-703, 1964
21. Frost M, Newell J, Lones MA, Tripp SR, Cairo MS, Perkins SL: Comparative immunohistochemical analysis of pediatric Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 121:384-392, 2004
22. Gulley ML, Raab-Traub N: Detection of Epstein-Barr virus in human tissues by molecular genetic techniques. *Arch Pathol Lab Med* 117:1115-1120, 1993
23. Haddow AJ: Age incidence in Burkitt's lymphoma syndrome. *East Afr Med J* 41:1-6, 1964

24. Harris N, Jaffe E, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC: A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361-1392, 1994
25. Kaiser-McCaw B, Epstein AL, Kaplan HS, Hecht F: Chromosome 14 translocation in African and North American Burkitt's lymphoma. *Int J Cancer* 19:482-486, 1977
26. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser, Longo, Jameson: Harrison's principles of internal medicines. 16th ed, The United States of America, McGraw-Hill Companies, Inc., pp.652, 2004
27. Kerri L. Davidson, Maureen B, Jane E. Tighe, Steven Y. Rogers, David J. Dunlop, Michael J Mackie, Ranjit V Thomas, Peter R E Johnson: A pilot study of CODOX-M/IVAC in primary refractory or relapsed high-grade non-Hodgkin's lymphoma. A Scotland and Newcastle lymphoma group study. *Journal of hematology* 88:1366-1371, 2003
28. Kim YI, Ahn GH, Sch JI, Lee SK, Lee CK: Malignant lymphoma resembling Burkitt's tumor in Korea: report of a case. *Seoul J Med* 13:15-23, 1972
29. Klein G: Lymphoma development in mice and humans: diversity of initiation is followed by convergent cytogenetic evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76:2442-2446, 1979
30. Ko YH, Kim CW, Park CS, Jang HK, Lee SS, Kim SH, Ree HJ, Lee JD, Kim SW, Huh JR: REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of

- Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. *Cancer* 83:806-812, 1998
31. Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA, Freter CE, Johnson JL, Barcos M, Frizzera G, Bloomfield CD, Peterson BA: Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol* 19:4014-4022, 2001
 32. Levine PH, Kamaraju LS, Connelly RR, Berard CW, Dorfman RF, Magrath I, Easton JM: The American Burkitt's Lymphoma Registry: eight years' experience. *Cancer* 49:1016-1022, 1982
 33. Magrath I: The pathogenesis of Burkitt's lymphoma. *Adv Cancer Res* 55:133-270, 1990
 34. Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, Neely J, Arndt C, Nieder M, Jaffe E, Wittes RA, Horak ID: Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 14:925-934, 1996
 35. Mann RB, Jaffe ES, Braylan RC, Nanba K, Frank MM, Ziegler JL, Berard CW: Non-endemic Burkitt's lymphoma, A B-cell tumor related to germinal centers. *N Engl J Med* 295:685-691, 1976
 36. Manolov G, Manolova Y: Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphomas. *Nature* 237:33-34, 1972

37. Martin H Cohen, John M Bennett , Costan W Berard, John L Ziegler, Charles L Vogel, John N: Burkitt`s tumor in the United States. *Cancer* 23:1259-1272, 1969
38. McMaster ML, Greer JP, Greco FA, Johnson DH, Wolff SN, Hainsworth JD: Effective treatment of small- noncleaved-cell lymphoma with high-intensity, brief-duration chemotherapy. *J Clin Oncol* 9:941-946, 1991
39. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Pescosta N, Guarnaccia C, Lewis MS, McKendrick J, Stenning SP, Wright D, Norbert P: UKLG LY06 collaborators: An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adults Burkitt`s lymphoma:results of United Kingdom Lymphoma group LY06 study. *Annals of oncology* 13:1264-1274, 2002
40. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, Gressin R, Lucas V, Colombat P, Harousseau JL; Groupe Ouest-Est des Leucemies et des Autres Maladies du Sang: Initial Treatment of Aggressive Lymphoma with High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem-Cell support. *N Engl J Med* 350:1287-1295, 2004
41. Miyoshi I, Hamasaki K, Miyamoto K, Nagase K, Narahara K, Kitajima K, Kimura I, Sato J. Miyoshi I, Hamasaki K: Chromosome translocations in Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 304:734, 1981
42. Mwanda WO, Christopher W: Adult Burkitt`s lymphoma in patients with and without human immunodeficiency virus infection in Kenya. *Int. J. Cancer* 92:687-691, 2001

43. Nakamura N, Nakamine H, Tamaru J, Nakamura S, Yoshino T, Ohshima K, Abe M: The distinction between Burkitt lymphoma and diffuse large B-Cell lymphoma with c-myc rearrangement. *Mod Pathol* 15:771-776, 2002 O`Conor GT, Davies JN: Malignant tumors in African children with special reference to malignant lymphoma. *J Pediat* 56:526-535, 1960
44. Neri A, Barriga F, Inghirami G, Knowles DM, Neequaye J, Magrath IT, Dalla Favera: Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma. *Blood* 77:1092-1095, 1991
45. Non-hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphoma: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 49: 2112-35, 1982
46. O`conor GT: Malignant lymphoma in African children, II. A pathological entity. *Cancer* 14:270-283, 1961
47. Ostronoff M, Soussain C, Zambon E, Ibrahim A, Bosq J, Bayle C, Pico JL, Gilles E, Moran A, Droz JP: Burkitt's lymphoma in adults: a retrospective study of 46 cases. *Nouv Rev Fr Hematol* 34:389-397, 1992
48. Philip T, Biron P, Philip I, Favrot M, Souillet G, Frappaz D, Jaubert J, Bordigoni P, Bernard JL, Laporte JP: Massive therapy and autologous bone marrow transplantation in pediatric and young adults Burkitt's lymphoma (30 courses on 28 patients: a 5-year experience). *Eur J Cancer Clin Oncol* 22:1015-1027, 1986

49. Rappaport H: Tumors of the hematopoietic system in Atlas of tumor pathology. Fascicle 8. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1966
50. Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, Lee EJ, Vardiman JW, Powell BL, Barcos M, Bloomfield CD, Schiffer CA, Peterson BA, Canellos GP, Larson RA : Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma ; final results of cancer and leukemia group B study 9251. *Cancer* 100:1438-1448, 2004
51. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, Delmer A, Rigal-Huguet F, Cambier N, Leprise PY, Francois S, Cony-Makhoul P, Harousseau JL: Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 85:664-674, 1995
52. Spina M, Tirelli U, Zagonel V, Glohini A, Volpe R, Babare R, Abbruzzese L, Talamini R, Vaccher E, Carbone A: Burkitt's lymphoma in adults with and without human immunodeficiency virus infection; a single institution clinicopathologic study of 75 patients", *Cancer* 82, pp.766-74, 1998
53. Sullivan MP, Ramirez I: Curability of Burkitt's lymphoma with high-dose cyclophosphamide-high-dose methotrexate therapy and intrathecal chemotherapy. *J Clin Oncol* 35:627-636, 1985
54. Sweetenham JW, Pearce R, Taghipour G, Blaise D, Gisselbrecht C, Goldstone AH: Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma-outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation

- in first remission or at relapse: results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 14:2465-2472, 1996
55. T.economopoulos, M.A.Dimopoulos, A,Foudoulakis, C.Nikolaidis, C.Tsatalas: Burkitt`s lymphoma in Greek adults; A study of the Hellenic co-operative oncology group. *Leukemia Reserch* 24:993-998, 2000
56. Thompson MP, Kurzrock R: Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res* 10:803-821, 2004
57. Thorley-Lawson DA, Gross A: Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 350:1328-1337, 2004
58. Todeschini G, Tecchio C, Degani D, Meneghini V, Marradi P, Balter R, Zanotti R, Ricetti M, Franchini M, Perona G: Eighty-one percent event-free survival in advanced Burkitt's lymphoma/leukemia: no differences in outcome between pediatric and adult patients treated with the same intensive pediatric protocol *Ann Oncol* 8 (Suppl 1):77-81, 1997
59. Ziegler JL, Morrow RH Jr, Fass L, Kyalwazi SK, Carbone PP: Treatment of Burkitt's tumor With Cyclophosphamide. *Cancer* 26:474-484, 1970
60. Ziegler JL, Bluming AZ: Intrathecal chemotherapy in Burkitt's lymphoma. *Br Med J* 3:508-512, 1971
61. Ziegler JL, AnderssonM, Klein G, Henle W: Detection of Epstein-Barr virus DNA in American Burkitt's lymphoma. *Int J Cancer* 17:701-706, 1976

- ABSTRACT-

**Sporadic Burkitt Lymphoma in Adults; Clinico-pathologic
Characteristics and Immunohistochemical Study**

Seong Min Yoon

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Associate Professor Jin-Hyuk Choi)

Purpose : The purpose of this study was to evaluate the clinico-pathologic features, immunohistochemical stains and treatment outcome of patients with sporadic Burkitt lymphoma (BL) in adults.

METHODS: A survey of 1,422 NHL patients who had been diagnosed at Korea Institute of Radiological & Medical Sciences between 1993 and 2003 identified 26 patients with BL (1.8%). All these cases were reviewed by experienced hematopathologist. The clinical data of these 26 patients were analyzed retrospectively. We did immunohistochemical stains for immunophenotype determination and EBER-1 in situ hybridization (ISH) for evaluation of relationship between EBV infection and BL.

RESULTS: Among the 26 patients, there were 14 men and 12 women (median age: 40.5, range: 16-67 years). All patients were HIV-negative. The ileo-cecal region represented the most frequent site of involvement (42.3%). Bulky disease was 26.9%(7/26). Bone marrow and Cerebrospinal fluid involvement were 30.8%(8/26) and 11.5%(3/26), respectively. Twenty-five patients were treated with chemotherapy. Chemotherapy regimens included CHOMP, CODOX/IVAC, and high intensity chemotherapy with brief duration. Among these, three patients were treated with high dose chemotherapy(HDT) with auto-transplantation(ASCT). Response rate to initial chemotherapy was 81.8%(CR 63.6%, PR 18.2%). We experienced treatment-related deaths in 3 patients. The median overall survival and event-free survival were 15.9months(95% C.I.: 0.4-38.2) and 6.0 months (95% C.I.: 3.8-8.2), respectively. Characteristic immunophenotype illustrated by immunohistochemistry was CD20(+), CD10(+), CD3(-), Bcl-2(-), CD138(-), Ki67(+,100%). EBER-1 in situ hybridization(ISH) showed positive results at 25% of studied patients.

CONCLUSION: We demonstrated that BL is a rare disease among adults in Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and a highly aggressive malignancy in spite of the initial good response. However, patients with complete reponse after aggressive treatment have good prognosis with long-term survival. Further investigation to identify biologic feature and treatment modality with more patients should be continued.

Key words: Adult, sporadic, Burkitt lymphoma, EBV, immunohistochemical stains