

惡性 淋巴腫 末期에 急性 骨髓性 白血病으로 轉換된 1例 報告

朝鮮大學校 醫科大學 病理學敎室

田 浩 淙·李 明 姬·朴 榮 珍

= Abstract =

A Case of Malignant Lymphoma Terminating in Acute Nonlymphocytic Leukemia —A case report—

Ho Jong Chun, M.D., Myung Hee Lee, M.D. and Young Jin Park, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Chosun University, Kwang Ju, Korea

A patient with diffuse, well-differentiated malignant lymphoma later developed acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) 9 months following the diagnosis. The patient received radiotherapy and long term courses of alkylating agent therapy for the malignant lymphoma. Malignant lymphoma at the diagnosis of leukemia relapsed and developed in generalized lymph nodes, liver and spleen. The ANLL was signalled by increasing anemia and thrombocytopenia. With an intensive chemotherapy for the ANLL, however, the survival from the leukemia was one month.

A case of ANLL developing after radiotherapy and chemotherapy for a well differentiated malignant lymphoma were discussed with brief current literature review.

緒 論

最近文獻에 의하면 造血臟器에서 發生하는 惡性疾患 (白血病은 除外)의 患者中에서 이들 疾患末期에 急性 非淋巴球性白血病 (Acute NonLymphocytic Leukemia, ANLL)이 점차 增加되고 있는바¹⁾, Hodgkin's disease (HD)에서 약 100例以上²⁻⁵⁾, 多發性 骨髓腫에서는 60例以上^{6,7)}이 이들 疾患의 末期에 急性 非淋巴球性 白血病을 속발하였다는 報告가 있다. 아주 드문 例에서, Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)가 異型性, 未成熟 淋巴球의 增殖으로 發展한 소위 淋巴肉腫 細胞 白血病 (Lymphosarcoma cell Leukemia)의 報告가 있으며⁸⁾ 細網細胞肉腫 (Reticulum cell Sarcoma)末期에 急性 骨髓性 白血病으로 轉換되었다는 報告가 있다⁹⁾.

그러나 NHL末期에 ANLL이 속발하였다는 報告는 매우 稀貴하며¹⁰⁻¹⁴⁾, 이는 白血病 誘發因子 (Leukemo-

접 수 : 1981년 10월 27일

gen)를 研究하는데 도움을 주는 材料가 되기도 한다.

著者들은 16세된 男兒에서 生檢組織檢査上 NHL로 診斷되어 放射線治療 (Radiotherapy)와 化學治療 (Chemotherapy)를 接하여 施行한후 完全回復을 보였으나 NHL로 진단된 9개월後에 NHL이 再發되면서 ANLL로 發展, 強力한 抗白血病 治療를 시도하였으나 NHL 진단 10개월후, ANLL로 진단된 1개월후에 死亡한 患者 1例를 經驗觀察하였기에 簡單한 文獻考察과 함께 이를 報告하는 바이다.

症 例

患 者 : 安 燮, 16세, 男

過去歷, 家族歷 : 特別한 事項없음.

現病歷 : 入院 약 3개월 前부터 양측 頸部 淋巴節이 만져지기 시작한후 점차 빠른 速度로 커졌으며 약 1개월 前부터는 左側 鼠蹊部에서 腫瘍이 만져져서 1979년 1월 本病院 內科外來를 통하여 入院하였다. 그 期間에

發熱, 體重減少等은 없었고 그 部位에서 疼痛은 심하지 않았다.

理學的 所見 : 入院時 體重 54 kg, 키 164 cm, 體溫 36.5°C, 脈搏 120/分, 血壓 120/70 mmHg 등으로 良好하였으며 心肺聽診에서 異狀所見은 없었으며 腹部所見에서 肝이나 脾臟의 腫大는 인지할 수 없었다. 그러나 양측 頸部 淋巴節 腫大가 多發性으로 측지되었고 左側 鼠蹊部에서도 腫瘍이 多發性으로 측지되었다.

末梢血液所見 : 入院當時 血色素值 12.0 gm%, 赤血球數 420만/mm³, 白血球數 15,200/mm³(成熟 淋巴球 78%, 中性多核球 20%, 好酸球 1%, 好鹽球 1%), 血小板數 160,000/mm³이었다. 形態學的으로 非정상적인 細胞의 出現이나 未成熟細胞의 出現은 없었다.

骨髓檢查所見 : 構成細胞, 細胞形態 모두 정상범위이었다.

胸部 X線 所見 : 氣管支 양측주위에 多發性 腫瘍의 음영이 나타나 있었으며, 肺實質에서의 異狀所見은 볼 수 없었다(Fig. 1).

肉眼 및 組織學的 檢查所見 : 淋巴節은 腫大된 右側 頸部에서 生檢하였으며 크기는 2.0×1.5×1.0 cm 이었으며 軟한 硬度를 보였다. 현미경적소견은 正常的인 淋巴節構造는 거의 破壞되어 있으며 分化가 비교적 좋은 異型性 淋巴球의 增殖을 보이며 이 增殖된 淋巴球는 髓質과 皮質의 洞樣에 걸쳐 고르게 散在하여 있었다. 여포의 形成은 없었고 彌滿性으로 增殖되어 있었다. 이들 異型性 淋巴球는 皮膜에 심한 浸潤을 보이고 있었으며 淋巴球의 核은 작고 둥글며 染色質은 顆粒性을 보이며 特히 核膜에 連하여 산재해 있었다. 핵인은 뚜렷하지 않았으며 細胞質은 거의 없었으며 核分裂은 드물었다(Fig. 3~5).

治療 및 經過 : 患者는 총 5차례의 入院을 하여 放射線治療 및 化學治療를 시행하였으며 그 進行經過는 다음과 같다(Table 1).

1차入院(1979年 1月 31日~2月 28日) : 上記記述한 理學的所見 및 組織學的인 所見을 종합하여 患者는 淋巴節에서 發生한 Diffuse, well differentiated malignant lymphoma(WDLL)로 진단되었으며 治療는 放射線 및 化學治療를 시행하였다. 放射線治療는 1回 조사량 200 rads로서 1주 5회로 전체방사선 조사량(Total Nodal Irradiation)은 4,000 rads/4 weeks 이었다. 化學治療는 복합요법, COPP 養生法으로 1) Cyclophosphamide 200 mg P.O, 1,8 2) Vincristin 1 mg I.V, 1,8 3) Procarbazine 50 mg P.O 1 to 10 4) Prednisone 2.5 mg P.O, 1 to 10로 Cycle 은 28日이었다. 1차퇴원시

患者는 氣管支주위에 淋巴節을 제외한 모든 淋巴節의 腫大는 소실되었다.

末梢血液所見 : 퇴원시 血色素值 10.5 gm%, 赤血球數 420만/mm³, 白血球數 5,200/mm³(中性多核球 50%, 淋巴球 47%, 單核球 3%), 血小板數 140,000/mm³이었다.

2차入院(1979年 3月 25日~4月 5日) : 정기적인 化學療法를 받기 위하여 入院한 患者의 全身狀態 및 Vital sign 등은 良好하였다. 治療는 COPP 養生法 1) Cyclophosphamide 200 mg P.O 1,8 2) Vincristine 1 mg I.V 1,8 3) Procarbazine 50 mg P.O 1 to 10 4) Prednisone 25 mg P.O 1 to 10을 부여하였다.

末梢血液所見 : 퇴원시 血色素值 10.8 gm%, 白血球數 9,000/mm³(中性多核球 30%, 淋巴球 62%, 好酸球 1%, 好鹽球 5%, 單核球 2%), 血小板數 170,000/mm³이었다.

退院時 氣管支주위의 淋巴節에 대한 多發性 腫瘍의 陰影은 거의 消失되었음을 보여 주었다(Fig. 2).

3차入院(1979年 5月 3日~5月 12日) 化學治療의 계획에 의하여 1) Cyclophosphamide 200 mg P.O 1,8 2) Vincristine 1 mg I.V 1,8 3) Procarbazine 50 mg P.O 1 to 10 4) Prednisone 25 mg P.O. 1 to 10을 부여하였다.

末梢血液所見 : 퇴원시 患者의 血色素值 10.2 mg%, 白血球數 6,700/mm³(中性白血球 26%, 淋巴球 60%, 好酸球 3%, 好鹽球 7%, 單核球 4%), 血小板數 140,000/mm³이었다.

4차入院(1979年 6月 9日~6月 27日) 患者의 結膜은 中等度の 貧血狀態를 보였으나 特異한 所見은 찾을 수 없었다.

末梢血液所見 : 血色素值 9.8 mg%, 白血球數 3,200/mm³(中性白血球 17%, 淋巴球 71%, 好酸球 6%, 好鹽球 3%, 單核球 3%), 血小板數 140,000/mm³이었다.

患者의 血色素值가 낮은 관계로 全血 3 pints를 輸血한후 COPP 化學治療를 실시하였다. 1) Cyclophosphamide 200 mg P.O 1,8 2) Vincristine 1.0 mg I.V 1,8 3) Procarbazine 50 mg P.O 1 to 10 4) Prednisone 40 mg P.O 1 to 10. 5차, 6차에 化學治療는 患者가 本病院에 찾아오지 않았기 때문에 시행치 못하였다. 그러나 患者는 9月 24日경 부터는 심한 眩氣症과 口腔粘膜炎의 粘狀出血, 左側頸部 淋巴節腫大가 재차 坦져지 入院하였다.

5차入院(1979年 10月 1日~10月 13日) : 入院當時 理學的所見은 심한 結膜貧血과 左側頸部에 淋巴節腫大가

Table 2. Peripheral blood & bone marrow findings at the time of ANLL in a patient with a prior history of lymphoma

	5th admission ('79, 10.1~10.13)	4th admission ('79, 6.9~6.27)	3rd admission ('79, 5.3~5.12)	2nd admission ('79, 3.25~4.5)	1st admission ('79, 1.31~2.28)
Blood counts					
Hb. (gm%)	7.0	9.8	10.2	10.8	12
Platet $1 \times 10^5 / \text{mm}^3$	0.8	1.4	1.4	1.7	1.6
Leukocyte $1 \times 10^4 / \text{mm}^3$	18.2	3.2	6.7	0.9	1.52
Differential count (%)					
Neutrophil Stab.	6	—	4	4	—
Seg.	48	17	22	26	20
Eosinophil	—	6	3	1	1
Basophil	2	3	7	5	2
Lymphocyte	20	71	60	62	77
Monocyte	—	3	4	2	—
Morphology					
Myeloblast (%)	28	—	—	—	—
Hypogranular: neutroph.	+	—	—	—	—
Basophilia	+	—	—	—	—
Anisopoikilocytosis	±	—	—	—	—
Normoblast	—	—	—	—	—
Atypical platelet	+	—	—	—	—
Bone marrow Cellularity	Markedly hypercellular	Normocellular	Normocellular	Normocellular	Normocellular
% Myeloblast	58	—	—	—	—
Myeloperoxidase positive blast	+	—	—	—	—
Auer rod	—	—	—	—	—
Dyserythropoiesis	±	—	—	—	—
PAS positive erythroblast	N.D.	—	—	—	—
Ringed sideroblast	N.D.	—	—	—	—
Micromegakaryoblast	+	—	—	—	—
Bone marrow involvement with lymphoma	—	—	—	—	—
Initial diagnostic classification of ANLL	Acute Myelogenous leukemia	—	—	—	—

Table 3. Diffuse lymphoma in a patient who subsequently developed leukemia: clinical course of the lymphoma

Admission	Age	Sex	Stage	Radiation	Initial therapy	Maintenance Chemotherapy	Response at Dx of leukemia	Chemotherapy for leukemia	Response	Survival from Dx (mo)
1st admission (*79. 1. 31 ~ 2. 28)	16	M	IIIA	4,000 rads Inverted Y	COPP		C.R			
2nd admission (*79. 3. 25 ~ 4. 5)						COPP	C.R			
3rd admission (*79. 5. 3 ~ 5. 12)						COPP	C.R			
4th admission (*79. 6. 9 ~ 6. 27)						COPP	C.R			
5th admission (*79. 10. 1 ~ 10. 13)							Relapse	Diffuse LNs, Liver, Spleen	TAD	N.R 10

Abbreviations C.R = Complete remission; N.R = No response; COPP = Cyclophosphamide + Vincristine + Prednisone + Procarbazine
TAD = 6-TG + Ara-C + Daunomycin

Table 4. Acute nonlymphocytic leukemia in a patient with prior history of lymphoma

Interval Lymphoma to leukemia (mo)	Fevre/ Infection	Presenting		Symptoms & Signs Lymphadenopathy	Splenomegaly	Therapy	Response	Lymphoma at Dx of the Leukemia	Survival from disease of Leukemia (mo)
		Weakness	Petechia						
9	-	+	+	###	+	TAD	N.R	+	1

TAD = 6-TG + Ara-C + Daunomycin; N.R = No response

多發性으로 만져졌으며 右側肋骨下 3 cm 정도의 肝肥大와 左側肋骨下에서는 5 cm 정도 크기의 脾臟이 만져졌다. 胸骨部位에서 患者는 壓痛을 呼訴하였다.

末梢血液所見 : 血色素值 7.0 gm%, 血小板數 80,000/mm³, 白血球數 180,000/mm³(未成熟顆粒球 24%)을 보였다.

骨髓檢査所見 : 細胞性骨髓로써 大部分이 芽細胞와 未成熟細胞로 構成되어 있으며 백분율은 骨髓芽細胞 58%, 前骨髓細胞 19%, 骨髓細胞 4%, 後骨髓細胞 5%, 桿狀形, 2%, 中性多核球 5%, 好酸球 2%, 好鹽球 1% 淋巴球 4%이었으며 正赤芽球의 出現은 없었다(Table 2, Fig. 7, 9).

肝機能檢査上 SGOT 80 unit, SGPT 120 unit, Alkaline phosphatase 16 unit 이었다. ¹⁹⁸Au 를 이용한 肝檢査에서는 中等度の 肝·脾臟의 腫大를 볼 수 있었다.

頸部淋巴節生檢所見 : 異型性 淋巴球의 增殖을 보인 淋巴節은 여포의 형성은 없었으며 미단성으로 增殖되어 있었다. 또한 皮膚에 심한 浸潤을 보이고 있었다. 骨髓性 白血病 細胞의 침윤은 없었다.

當時 患者는 淋巴腫의 再發과 急性 骨髓性 白血病의 진단하에 強力한 抗白血病 治療를 실시하였다. 治療劑는 TAD(6-Thioguanine 100 mg P.O for 7 days, Cytosine Arabinoside 100 mg I.V every 12 hrs for 7 days, Daunomycin 60 mg I.V 5, 6, 7)를 사용하였으며 輸血(全血)을 실시하였다. 그러나 患者는 狀態가 好轉되지 않아서 퇴원하였으며 퇴원후 1개월후인 11월 17일 死亡하였다. 剖檢은 시행치 못하였다(Table 1).

治療結果 및 末梢血液, 骨髓檢査所見 : 1차入院부터 5차入院까지의 末梢血液檢査上 血色素値는 점차 減少하였으며 血小板數, 白血球數 역시 減少하는 變化를 보였다. 그러나 5차 入院時에는 血色素(7.0 gm%), 血小板은(80,000/mm³) 심한 減少를 보였으나 白血球數는 急增하여 180,000/mm³에 달하고 있었다. 이들 白血球의 構成은 骨髓芽細胞, 前骨髓細胞, 骨髓細胞, 後骨髓細胞를 포함한 未成熟果位球가 28%을 보였으며 成熟한 中性白血球에서는 低顆粒球性 白血球(Hypogranular Neutrophil)의 出現이 있었다. 또한 赤血球는 不同細胞症, 變形赤血球增多症 및 赤血球好鹽基症을 보였다(Table 2). 骨髓檢査所見上에는 急性 骨髓性 白血病의 所見을 나타내는 骨髓芽細胞, 前骨髓細胞의 과다한 增殖을 보였다.

NHL 治療는 放射線治療(1회 200 rads, 5회/주 4,000 rads/4주)와 4차례의 化學治療(Cyclophosphamide 200 mg P.O, Vincristine 1 mg IV, Prednisone 20 mg P.O,

Procarbazine 50 mg P.O)을 받았으며 이에 따르는 經過는 Table 3에 요약되어 있다.

NHL 로 진단 받은후 急性 骨髓性 白血病의 發病기간은 약 9개월이었으며 白血病의 發病當時의 臨床所見은 全身衰弱, 심한貧血, 血小板減少症, 淋巴節腫大, 口腔粘膜炎의 粘狀出血, 肝臟 및 脾臟의 腫大가 있었으며 白血病의 진단시 淋巴腫은 재발되어 있었다. 白血病에 대한 治療는 TAD(6-Thioguanine 100 mg P.O for 7 days, Cytosine Arabinoside, 100 mg I.V every 12 hrs for 7days, Daunomycin 60 mg I.V 5, 6, 7)를 사용하였으나 白血病 진단 약 1개월 후에 患者는 死亡하였다(Table 4).

考 按

HD 를 治療한後 이들 疾患의 末期에 여러 形態의 疾患 및 白血病으로 전환되었다는 報告가 많다. Kim 등¹⁶⁾은 HD 의 治療後 NHL 로 轉換, 進展한 例를 報告하였으며 白血病으로 進展한 例中에는 急性 淋巴球性 白血病^{16~20)}, 慢性 淋巴球性 白血病^{21~23)}, 慢性 骨髓性 白血病^{24~27)}, 急性 非淋巴球性 白血病等^{8, 28, 29)}으로 進展했다는 報告가 많이 있다.

특히 Cadman 등²⁹⁾은 放射線療法 및 化學治療法等이 開發되어 HD 의 治療後 그 生存期間이 더욱 연장되면서 부터 ANLL 의 發生頻度가 높아져 결국 이는 遲延性 合病症으로서 중요한 위치를 차지한다고 보고하였다. 그러나 NHL 의 治療末期에 ANLL 로 轉換, 進展한다는 報告는 극히 드물다^{10~14)}.

1961年 Rosenberg 등³⁰⁾에 의하면 NHL 의 末期에 急性 白血病으로 發達한 例는 약 0.8%에서만이 發生했다는 報告를 하였으나, 이중 急性 骨髓性 白血病으로 轉換되었다는 報告의 例는 없었다.

1960年 Hornbaker¹⁴⁾에 의하여 NHL(Giant follicular lymphoblastoma 로 名名 되었다)가 AML(Acute myelogenous leukemia, 急性 骨髓性 白血病)로 進展했다고 하는 처음의 報告가 있는後, 1970年 Gosselin¹³⁾, Weiss¹⁰⁾, Poth¹²⁾, Steigbiegel³¹⁾ Rappaport 등³²⁾ 및 Collins 등¹¹⁾은 NHL 에 대한 治療(放射線 治療, 複合化學治療)를 한後에 이들 疾患의 末期에 ANLL 로 轉換, 進展했다고 報告하였다.

이들 患者에 대한 疾患의 分類, 年齡, 性別, 治療方法, NHL 이 ANLL 로 되기까지의 期間, 發病한 白血病의 形態, 白血病에 대한 治療 및 그의 反應, 그리고 白血病으로 진단받은후 死亡까지의 生存期間等은 Table

Ref. No. (Authors)	Age	Sex	Diagnosis	Radiation	Therapy during the course of the Lymphoma Chemotherapy	Appropriate interval lymphoma to leukemia (mo)	Type of Leukemia	Therapy of Leukemia	Response	from Dx of ANLL (mo)
13(Gosselin)	50	F	Follicular Lymphoma	+	Chlorambucil	53	AML	VCR+6-MP+PRED	N.R	2
5(Steigbiegel)	53	F	PDL-N	-	Chlorambucil	96	AML*	None	-	6
5(Steigbiegel)	54	F	PDL-N	-	Chlorambucil	96	AML	Daunorubicin	N.R	6
14(Hornbaker)	43	F	Follicular Lymphoma	+	None	43	AML	6-MP+Cortisone	N.R	1
33(Ellman)	37	M	Follicular Lymphoma	+	Chlorambucil Cyclophosphamide Melfalan	252	AMML	CA+6-TG+COAP	C.R	3
11(Collins)	37	M	PDL-N	+	UM,CTX	74	AML	DN+PRED	N.R	4
11(Collins)	40	M	PDL-N	+	NM, MTX, UM COPP	162	SAML	DN+CA	N.R	5
11(Collins)	43	F	PDL-N	+	UM, PRED	120	SAML	DN+CA	C.R	14
11(Collins)	44	M	PDL-N	-	UM, PRED, COP, CVP ABCNOP	69	Dysmyelopoietic syndrome with increased blasts	None	-	3+
12(Poth)	43	M	LSA, small cell type	+	None	70	AML	Daunomycin, 6-MP, MTX, 6-TG	N.R	?
12(Poth)	53	M	PDL-N	+	Vincristine sulfate Chlorambucil	126	AML	None	-	4

Abbreviation. CR=Complete remission; N.R=No response; AML=Acute myelogenous leukemia; AMML=Acute myelomonocytic leukemia; SAML=Subacute myelogenous leukemia; PDL-N=Nodular poorly differentiated lymphocytic lymphoma; LSA=lymphosarcoma; UM=Uracil mustard; NM=Nitrogen mustard; CTX=Cyclophosphamide; MTX=Methotrexate; COPP=Cyclophosphamide + Vincristine + Procarbazine + Prednisone; COP=Cyclophosphamide + Vincristine + Prednisone; COP=Cyclophosphamide + Vincristine + Prednisone; ABCNOP=Adriamycin + Bleomycin + CCNU + Vincristine + Prednisone; PRED=Prednisone; CA=Cytosine arabinoside; DN=Daunorubicin; 6-MP=6-Mercaptopurine; 6-TG=6-Thioguanine; COAP=Cyclophosphamide + Vincristine + Cytosine Arabinoside + Prednisone

* With megaloblastoid change

5에 요약되었다.

이들 患者群에서의 연령분포는 37세에서 54세까지인데 비해서 著者 등이 觀察經驗한 例는 16세이였으며 또한 NHL로 진단된후 ANLL로 轉換, 進展한 期間은 43개월에서 부터 252개월인데 비해 本例는 9개월이였다. 또한 白血病으로 진단된후 死亡時까지의 期間은 1개월에서 14개월까지인데 비해 本例에서는 1개월이였다. 報告된 이들 患者들은 化學的 治療(Chemotherapy)와 放射線治療(Radiotherapy)를 받았는데, 化學的 放射線治療를 양쪽 다 받은 患者는 6名, 化學的 治療를 받지 않고 放射線治療만을 받은 患者는 1名, 放射線治療를 받지 않고 化學的 治療만을 받은 患者는 3名이였다(Table 5). 本例의 患者는 총 4,000 rads의 放射線治療와 化學療法 COPP(Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone, Procarbazine)治療를 받았다.

患者는 完全한 差度狀態를 보였으나 9개월後 다시 재발되었고 急性 骨髓性 白血病으로 進展되었다. 抗白血病 治療를 한後 完全한 差度를 보인 例는 2例^{11,39)}였으며 나머지 例에서는 反應을 하지 안했으며 本例에서도 抗白血病에 대한 反應은 보이지 안했다.

治療方法和 白血病發生과의 關係를 보면, 白血病은 放射線治療와 化學的 療法를 양쪽 다 받은 患者, 그리고 放射線治療만을 받은 患者, 그리고 化學的 治療만을 받은 患者의 각 경우에서 白血病이 發生하였는데, NHL이 ANLL로 轉換, 進展하는 前에는 治療의 方法, 治療의 量과의 關係가 있는지, 淋巴腫의 生存率의 증가에 기인하는지 또는 NHL의 근본성격에 연관되어 있는지는 아직까지 잘 밝혀져 있지 않으나 白血病으로의 轉換, 進展은 몇가지로 구분하여 생각할 수 있겠다.

첫째, 放射線 治療方法이 白血病 誘發因子로 作用하여 白血病을 誘發시키지 않는가에 대한 점이다. 放射線의 照射가 白血病을 誘發시킨다고 하는데 대한 報告는 1930年 Krebs等⁴⁰⁾이 쥐 實驗에서 放射線이 白血病을 誘發시킨다고 하는 사실을 실험으로 證明한뒤 1952年 Kaplan等³⁹⁾은 쥐에서 放射線의 피복양과 그 빈도가 白血病의 誘發頻도에 관련된다고 하는 것을 證明하였다. 또한 人體에서도 放射線은 放射線 從事者³⁶⁾, 放射線으로 治療한 剛直性脊椎炎(Ankylosing spondylitis) 患者³⁷⁾, 및 日本의 原爆被害의 生存者等³⁸⁾에서 白血病 發生頻도가 증가되었음이 報告되었다. 人體에 대한 放射線 피복은 3가지 변화 즉 광범위한 染色體의 변화(Extensive Chromosomal Change)³⁹⁾, 透過性 白血病 誘發因子의 放出(Transmissible Leukemic Agent)⁴⁰⁾, 그리고 放射線照射後의 淋巴球減少(T-cell

reduction)等⁴¹⁾에 의해서 白血病이 發生한다고 하는 보고이다.

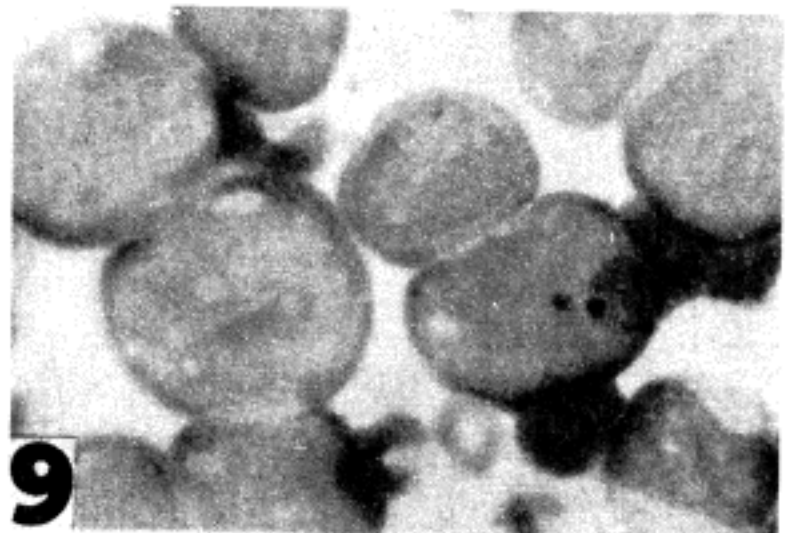
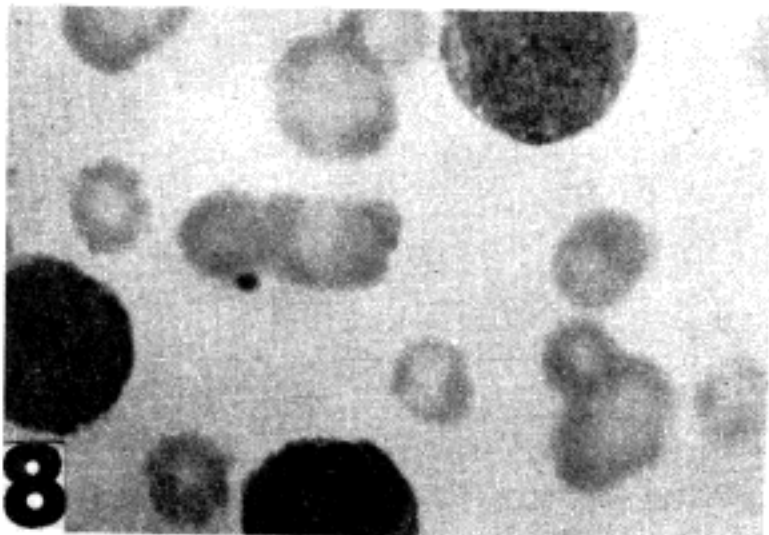
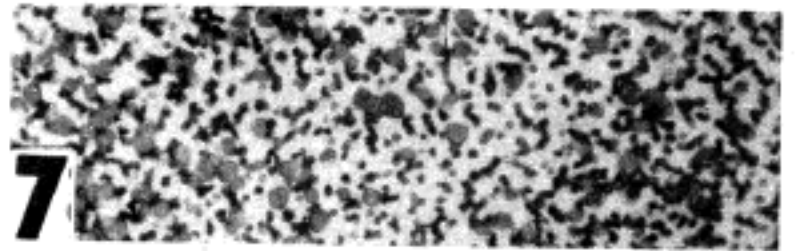
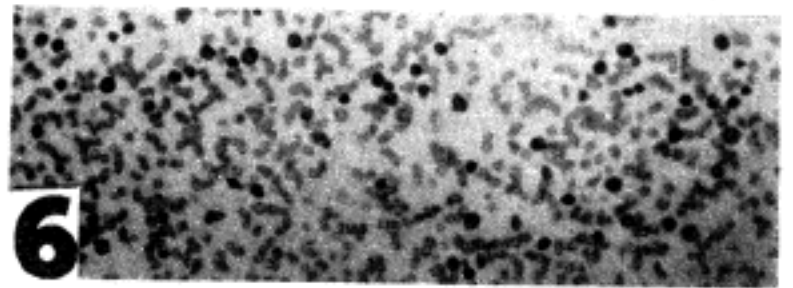
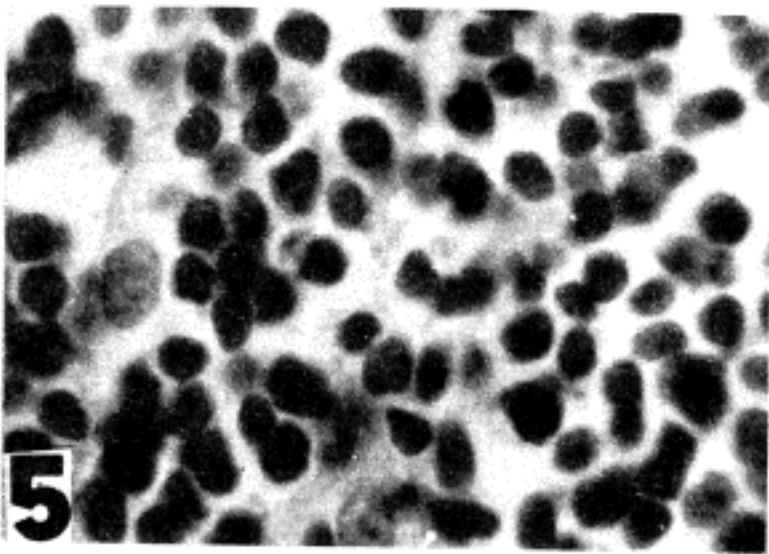
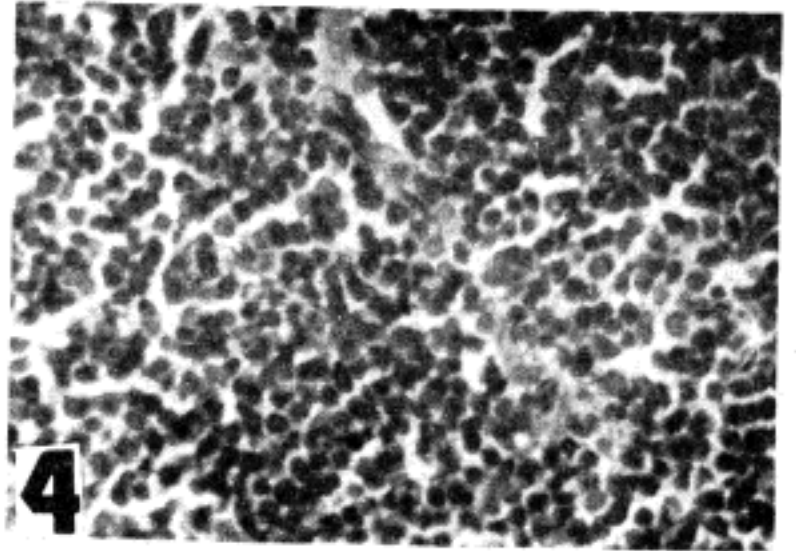
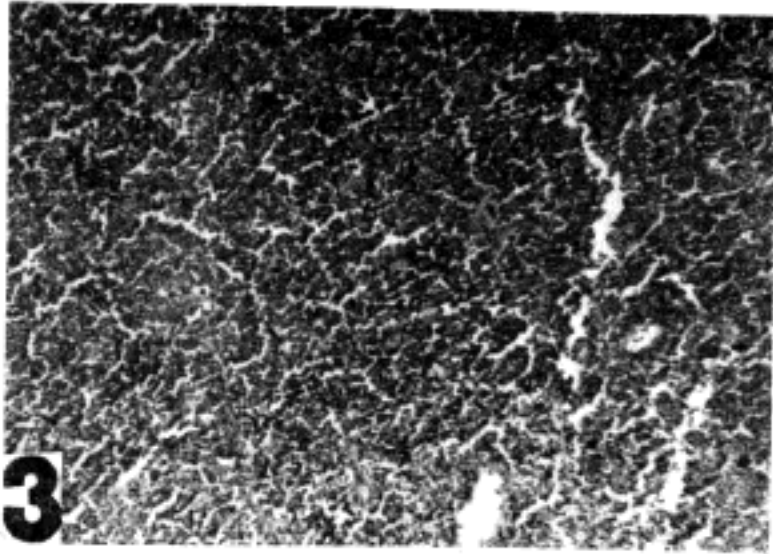
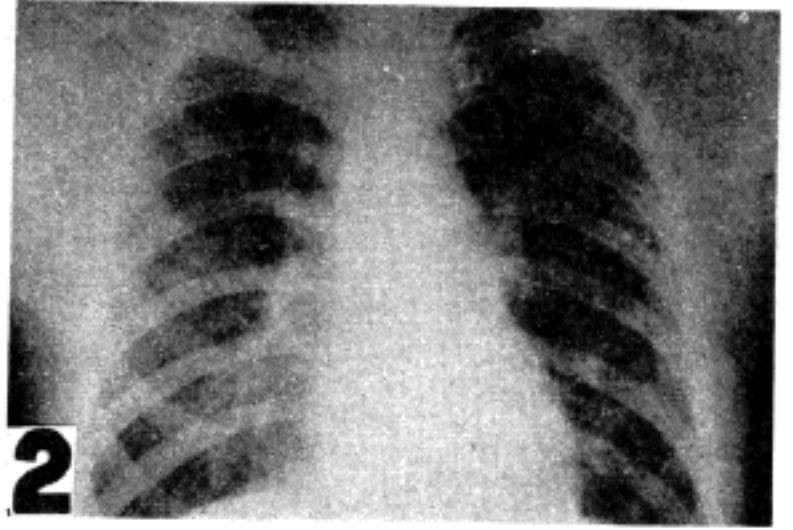
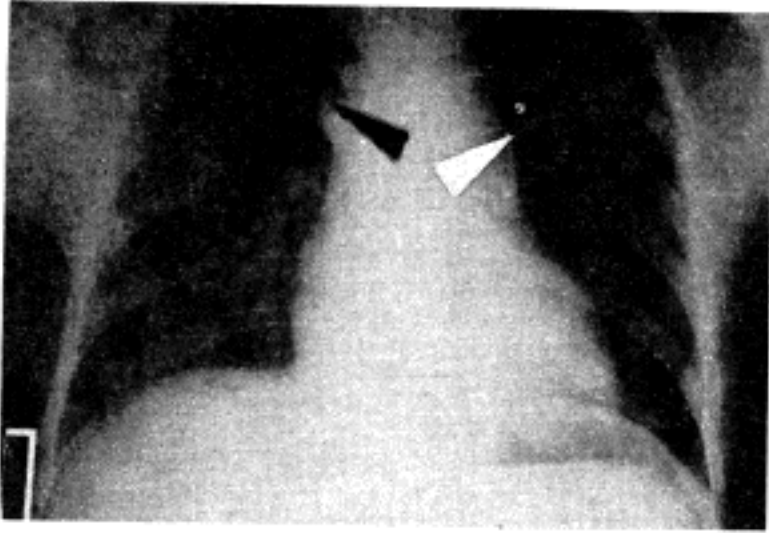
둘째, NHL로 진단받은후 放射線治療를 받지 않고 化學的 治療만을 받은 患者에서도 急性 骨髓性 白血病의 유발을 報告한 例가 있는데^{11,31)}, 이는 Alkylating Agent(Uracil mustard, Cyclophosphamide, 및 Chlorambucil)을 썼을 경우, 이들이 DNA의 Helix(螺旋線)에 붙는 성질 때문에 免疫抑制作用⁴²⁾이 있을뿐 아니라, 放射線과 마찬가지로 染色體障碍를 초래하여⁴³⁾ 白血病發生을 초래한다는 점이다. Ezdinli³²⁾ 등은 HD에서 Alkylating agent로 治療한後 急性 骨髓性 白血病으로 進展한 患者에서 異數倍數體(Aneuploidy)나 爲二倍數體(Pseudodiploidy)를 갖는 染色體異常을 報告하기도 했다. 또한 NHL以外에도 多發性 骨髓腫^{6,44)} 慢性 淋巴球性 白血病⁴⁵⁾, 卵巢腫瘍^{46,47)}, 肺腺癌⁴⁸⁾에서 Alkylating Agents(Melphalan, Cyclophosphamide, Chlorambucil, Thiotepa)를 씀으로서 急性 骨髓性 白血病을 유발시켰다는 報告가 있다.

셋째, NHL의 病理組織 形態에 따르는 白血病의 發生을 보면 10例의 報告中 PDL-N(Nodular, Poorly differentiated malignant lymphoma) 患者에서 7例, 胞狀性 淋巴腫(Follicular Lymphoma)에서는 3例, 淋巴肉芽腫의 Small cell type에서 1例가 發生하였다. 이와같이 NHL의 放射線治療, 化學治療後 AML의 發生頻도가 높은형은 PDL-N形이였으며⁴⁹⁾, 分化가 잘된 形態에서의 發生頻도는 극히 적었다.

이와같이 白血病의 轉換, 進展에 대한 原因은 上記 記述한 이유중 개개의 것들이 原因이 될 수도 있으나 3가지 原因 모두가 서로 상관되어 지리라 생각되며, HD에서는 치료를 받지 않는 환자에서도 白血病으로 轉換되었다는 報告가 있기 때문에 아직 明確한 발생기전에 대한 研究가 더 必要할 것으로 생각된다.

結 論

著者 등은 16세된 男兒에서 發生한 Diffuse, Well Differentiated Malignant Lymphoma(WDML)가 放射線治療 및 化學的 治療後 9개월만에 ANLL를 병발한 한 증례를, 報告하였다. 患者는 ANLL 病發後 抗白血病治療를 하였으나 1개월만에 死亡하였다. 惡性 淋巴腫의 治療後 發生한 非淋巴球性 白血病에 對한 文獻考察을 함께 實施하였다.



參 考 文 獻

- 1) Bloomfield CD, Brunning RD: *Acute leukemia as a terminal event in non-leukemic hematopoietic disorders. Sem Oncol* 3:297-317, 1976
- 2) Ezdinli EZ, et al: *Myeloid leukemia in Hodgkin's disease: Chromosomal abnormalities. Ann Intern Med* 71:1097-1104, 1969
- 3) Newman DR, et al: *Myelomonocytic leukemia in Hodgkin's disease. Cancer* 25:128-134, 1969
- 4) Osta S, et al: *Hodgkin's disease terminating in acute leukemia. Cancer* 26:795-799, 1970
- 5) Steinberg MH, Geary CG, Crosby WH: *Acute granulocytic leukemia complicating Hodgkin's disease. Arch Intern Med* 125:496-498, 1970
- 6) Kyle RA, Pierre RV, Bayrd ED: *Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. N Engl J Med* 283:1211-1225, 1970
- 7) Karchmer RK, Amare M, Larsen WE: *Alkylating agents as Leukemogenes in multiple myeloma. Cancer* 33:1103, 1107 1974
- 8) Schwartz DL, et al: *Lymphosarcoma cell leukemia. Am J Med* 38:773-786, 1965
- 9) Lowenbraun S, et al: *Transformation of reticulum cell sarcoma to acute leukemia. Cancer* 27:579-585, 1971
- 10) Weiss RB, Brunning RD, Kenndey BT: *Lymphosarcoma terminating in acute myelogenous leukemia. Cancer* 30:1275-1278, 1972
- 11) Collins AJ, Bloomfield CD, Peterson BA, McKenna RW: *Acute nonlymphocytic leukemia in patients with nodular lymphoma. Cancer* 40:1748-1754, 1977
- 12) Poth JL, et al: *Acute myelogenous leukemia following localized radiotherapy. Arch Intern Med* 128:802-805, 1971
- 13) Gosselin G, et al: *Apparition d'une leucémie myéloïde aiguë au cours de l'évolution d'un lymphosarcoma. Union Med Can* 99:886-890, 1970
- 14) Hornbaker JH: *Giant follicular lymphosarcoma terminating in acute myelogenous leukemia. Ann Intern Med* 53:221-227, 1960
- 15) Kim HD, Bedetti CD, Boggs DR: *The development of non-Hodgkin's lymphoma following therapy for Hodgkin's disease. Cancer* 45:2596-2602, 1980
- 16) Burns CP, Stjernholm RL, Kellermeyer RW: *Hodgkin's disease terminating in acute lymphosarcoma cell leukemia. Cancer* 27:806, 1971
- 17) Foresti M: *Linfogranuloma mediastinico ad evoluzione leucemica acuta dopo rcentifenterapia. Minerva Med* 49:182, 1958
- 18) Gill AW, McCall AJ: *Lymphadenoma and leukemia. Br Med J* 1:284, 1943
- 19) Mathé G, Tubiana M, Calman F: *Les syndromes de leucémie aiguë apparaissant au cours del evolution des hémato Sarcowes et des leucémies Chroniques. Soc Franc Hematol* 7:543, 1967
- 20) Mitrou PS, Fischer M, Martin H: *Unieifzellige leukamien in Kiankheitsverlauf des morous Hodgkin. Dtsch Med Wochenshr* 99:1596-1597, 1974
- 21) Han T: *Chronic lymphocytic leukemia in Hodgkin's disease. Cancer* 28:300-305, 1971
- 22) Lokich JJ, Moloney WC: *Hodgkn's disease and chronic lymphocytic leukemia. Oncology* 26:466, 1972
- 23) Lortholory PP, Boiron M, Ripault P: *Leucémie lymphoïde chronique secondairement associée a une reticulopathie maligne syndrcme de Richter. Rev Franc Hematol* 4:621, 1964
- 24) Canellos GP: *Second malignancy complicating Hodgkin's disease in remission. Lancet* 3:1294, 1975
- 25) Ezdinli EZ, Sokal JE, Aungst CW: *Myeloid leukemia in Hodgkin's disease: Chromosomal abnormalities. Intern Med* 71:1097, 1969
- 26) Johnson FD, Jacobs EM, Woods DA: *Hodgkin's disease terminating in chronic myeloid leukemia. Calif Med* 104:479-484, 1966
- 27) Swain WR, Windschitl HE, Doscherholmen A: *Chronic myelogenous leukemia in Hodgkin's disease: Immunofluorescence of cells. Cancer* 27:569, 1971
- 28) Crosby WH: *Acute granulocytic leukemia, a complicating therapy in Hodgkin's disease. Clin*

- Res* 17:463, 1969
- 29) Cadman EC, Capizzi RL, Bentino TR: *Acute nonlymphocytic leukemia A delayed complication of Hodgkin's disease therapy: Analysis of 109 cases. Cancer* 40:1280-1296, 1977
- 30) Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF: *Lymphosarcoma A review of 1296 cases. Medicine* 40:31-84, 1961
- 31) Steigbiegel RT, Kim H, Potolsky A, Schrier SL: *Acute myeloproliferative disorders following long term chlorambucil therapy. Arch Intern Med* 134:728-731, 1974
- 32) Rappaport AH, Cohen RJ, Castro JR: *Erythro-leukemia following total body irradiation for advanced lymphocytic lymphoma. Radiology* 115:179-180, 1975
- 33) Ellman L, Carey, RW: *Morphological disturbance in acute leukemia. Blood* 48:621, 1976
- 34) Krebs C, Rask-Nielsen HC, Wagner A: *The origine of lymphosarcomatosis and its relation to other forms of leucosis in white mice. Acta Radiol Suppl* 10:1, 1930
- 35) Kaplan HS, Brown MB: *A quantitative dose-response study of lymphoid tumor development in irradiated C57 black mice. J Natl Cancer Inst* 13:185-208, 1952
- 36) March HC: *Leukemia, in radiologists, ten years later. Am J Med Sci* 242:137-149, 1961
- 37) Court-Brown WN, Abbatt JD: *The incidence of leukemia in ankylosing spondylitis treated with X-rays. Lancet* 1:1283, 1955
- 38) Bizzozero ON, Jr, Jognson KG, Cicco A: *Radiation related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964. Distribution, Incidence and apparence time. N Engl J Med* 288:1242, 1972
- 39) Buckton KE, Jacobs PA, Court-Brown WM: *A study of the chromosome damage persisting in after Xray therapy for ankylosing spondylitis. Lancet* 2:676-682, 1962
- 40) Haran-Ghera N: *Leukemogenic activity of centrifugates from irradiated mouse thymus and bone marrow. Int J Cancer* 1:81, 1966
- 41) Stjernsward J, Jondal M, Vanky F: *Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma. Lancet* 1:1352, 1972
- 42) Boesen E, Davis W: *Cytotoxic Drugs in the Treatment of Cancer. London Edward Arnold Ltd* 1969, p 37
- 43) Arrighi FE, Bergsagel DE: *Chromosome damage in murine and human cells following cytoxan therapy. Text Rep Biol Med* 20:545, 1962
- 44) Holland JD: *Editorial Epidemic acute leukemia. N Engl J Med* 283:1165-1166, 1970
- 45) Catovasky D, Galton DAG: *Myelomonocytic leukemia supervening in chronic lymphocyte leukemia. Lancet* 1:578, 1971
- 46) Editorial: *Leukemia and cytotoxic drugs. Lancet* 1:70-71, 1971
- 47) Kaslow R, Wisch N, Glass JI: *Acute leukemia following cytotoxic chemotherapy. JAMA* 219:75-76, 1972
- 48) Davis TE: *Cecil-Loeb's textbook of Medicine, 15th ed., Saunder's company, Philadelphia-Dondon, 1979, p 1831*

Legends for figures

- Fig. 1. Chest X-Ray: Multiple mass shadow in both paratracheal area. (1st admission: '79, 1.18)
- Fig. 2. Chest X-Ray: Nearly disappeared previous paratracheal mass shadow (2nd admission: '79, 4.2).
- Fig. 3.4.5. Lymphnode biopsy reveal diffuse hyperplasia, lymphatic, loss of follicular pattern and intracapsular pathy infiltration of lymphocyte (H & E stain, ×100, ×400, ×1000).
- Fig. 6.8.: Immature cells of myeloid series with leukemic pattern in the peripheral blood finding (Wright stain, ×100, Oil immersion).
- Fig. 7.9. Hyperplastic cellular marrow with neoplastic proliferaion of blastic immature cell (Wright stain, ×100, Oil immersion).