

惡性淋巴腫의 骨髓浸襲에 關한 調查研究

A Study on the Bone Marrow Involvement of Malignant Lymphoma

서울大學校 醫科大學 臨床病理學教室

朴 贊 正 · 趙 漢 翊 · 金 相 仁

서 론

악성림프종의 골수침습 여부는 림프종의 staging을 결정하는데 꼭 필요한 것이며 그 정도에 따라 치료방법이 결정되고 예후가 달라지게 된다. 그런데 림프종의 골수침습은 림프종의 아형마다 다르고 같은 아형에서도 개체마다 다른 양상을 보여서 골수침습 여부의 판단이 쉽지 않다.

악성림프종의 골수침습에 관하여 몇몇 연구자들의 보고가 있으나 그 빈도와 침습양상을 기술하는 방법들이 보고자에 따라 다르며, 국내에서는 한국인의 악성림프종에 대한 통계적 고찰, 병리학적 검색, 면역학적 고찰, staging, 약물요법 등에 대한 보고는 있으나 골수생검으로 골수침습에 대하여 조사한 보고는 아직 없다.

1981년 1월부터 1983년 6월까지 2년 6개월동안 서울대학교병원 임상병리과에서 악성림프종의 골수침습 여부를 판정하기 위하여 골수천자와 생검을 실시한 145예에 대하여 아형에 따른 골수침습의 빈도, 골수침습의 정도와 양상, 골수섬유화의 유무, 성별, 연령별 분포, 말초혈액소견, 세포특수염색상, stage등을 분석하여 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

1981년 1월부터 1983년 6월까지 2년 6개월간 서울대학교병원 임상병리과에서 골수생검을 시행하여 악성림프종의 골수침습 여부를 판정받은 145예를 대상으로 하였다.

2. 방 법

† 1984년 7월 5일 접수

* 본 논문은 1983년도 서울대학교병원 특진연구비 보조로 이루어진 것임.

말초혈액도말표본은 란셋으로 손끝을 찔러서 얻은 말초혈액을 도말하여 Wright염색을 실시하였고, 골수천자도말표본은 오른쪽 또는 왼쪽의 후장골릉(posterior iliac crest)에서 Illinois aspiration needle로 0.2~0.3ml의 골수를 흡입한 후 도말한 것을 Wright염색 하였고, 골수생검조직절편은 골수천자부위에서 1cm 떨어진 곳을 Jamshidi biopsy needle로 생검한 후 10% 포르말린에 고정하고 탈석회한 후 hematoxylin과 eosin염색을 하였다. 필요에 따라서 말초혈액도말표본과 골수천자도말표본에 sudan black B, periodic acid schiff, acid phosphatase 및 α -naphthyl acetate esterase염색을 시행하였고 골수생검조직절편 중 골수섬유화가 의심되는 경우에는 reticulin 염색을 시행하였다.

아형별 분류는 주로 림프절의 생검소견에 의존하였는데 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma)은 변형된 Rappaport 분류법에 따랐으며 호지킨병(Hodgkin's disease)는 Rye분류법에 따랐다. 임상소견은 병력에 의존하였다.

결 과

골수생검을 실시한 전체 145예 중 51예(35.2%)에서 골수침습이 있는 것으로 판정되었으며 비호지킨림프종은 125예 중 45예(36.0%)에서 호지킨병은 20예 중 6예(30.0%)에서 골수침습이 관찰되었다.

1. 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma)

비호지킨림프종 125예를 변형된 Rappaport분류법에 의해 분류한 결과 nodular type이 8예(6.0%)이고 diffuse type이 117예(94.0%)였다. nodular type 8예에는 nodular histiocytic type이 4예, nodular lymphocytic poorly differentiated type이 3예, nodular lymphocytic well differentiated type이 1예였고 nodular type의 전예에서 골수침습을 보이지 않았다. diffuse type 117예의 아형별 골수침습 빈도는 표 1과 같다. diffuse histiocytic type이 56예 중 14예(25.0%)에서 diffuse lympho-

Table 1. Pathologic Classification and BM involvement of Non-Hodgkin's Lymphoma

Subtype	Cases		Bone Marrow involvement	
	No.	(%)	No.	(%)*
Nodular histiocytic	4	(3.2)	—	—
Nodular mixed	—	—	—	—
Nodular lymphocytic poorly diff	3	(2.4)	—	—
Nodular lymphocytic well diff	1	(0.8)	—	—
Diffuse histiocytic	56	(44.8)	14	(25.0)
Diffuse mixed	3	(2.4)	—	—
Diffuse lymphocytic poorly diff	45	(36.0)	24	(53.3)
Diffuse lymphocytic well diff	—	—	—	—
Lymphoblastic	9	(7.2)	5	(55.6)
Undifferentiated, Burkitt	3	(2.4)	1	(33.3)
Undifferentiated, non Burkitt	1	(0.8)	1	(100.0)
Total	125	(100)	45	(36.0)

* No. and(%) of bone marrow involvement in each subtype.

hocyctic poorly differentiated type이 45예 중 24예 (53.3%)에서, lymphoblastic type이 9예 중 5예 (55.6%)에서 undifferentiated, Burkitt type이 3예 중 1예 (33.3%)에서, undifferentiated non-Burkitt type은 1예에서 골수 침습이 있었다. diffuse mixed type에서는 3예 모두에서 골수침습을 보이지 않았다.

세포형태 : 골수침습이 있는 경우 골수천자와 말초혈액의 도말표본 및 골수생검조직절편에서 아형별 세포형태는 다음과 같다. Diffuse histiocytic type에서는 도말표본상 아주 다양한 세포형태를 보였다. 크게 세망세포(reticular cell)와 조직구양 세포(histiocytic cell)의 두종류로 나눌 수 있는데, 세망세포는 세포의 크기가 커서 직경이 40~50 μ 정도이고 크고 둥근 핵을 가지고 있으며 염색질 양상은 섬세한 것부터 약간 거친 것까지 있었으며 1개 또는 수개의 핵소체가 뚜렷하였으며 질은 푸른색의 풍부한 세포질을 갖고 있었다. 세포질 내에는 미세한 아주르 친화성 과립(Azurophilic granules)이 보였으며 공포(vacuoles)도 나타났다. 세포질의 경계부위가 불규칙하였고 위쪽을 보이는 경우도 있었다. 조직구양 세포는 직경이 20~30 μ 로 세망세포보다 조금 작고 핵의 염색질 양상이 조금 더 거칠었으며 핵소체가 덜 뚜렷하고 세포질의 양도 조금 적었으나 역시 세포질의 경계부위가 불규칙했으며 세포질내에 적

혈구를 탐식한 세포가 관찰되었는데 이 세포는 α -naphthyl acetate esterase에 양성을 보여서 진성 조직구(true histiocyte)로 생각되었다. 골수생검조직절편에서는 비교적 큰 세포로서 크고 둥근 핵을 갖고 있으며 뚜렷한 핵소체가 있고 풍부한 세포질을 갖고 있는 세포가 보였다.

Diffuse lymphocytic poorly differentiated type도 세포형태가 아주 다양하였다. 도말표본상 세포의 크기가 작은 것부터 큰 것까지 다양하였는데 크기가 비교적 작은 것부터 중간정도의 세포들은, 핵의 함몰(indentation) 또는 균열(cleavage)이 있었으며 염색질 양상은 과염색성(hyperchromatic)을 띠었고 약간 거칠거나 망상형태를 보였으며 핵소체가 뚜렷한 경우도 있었고 세포질은 푸른색을 띠며 비교적 양이 적었다. 크기가 비교적 큰 세포들은 둥근 핵에 역시 함몰이나 균열이 있는 것도 있었으며 염색질 양상은 주로 미세하고 핵소체가 뚜렷한 경우가 자주 있었으며 세포질의 양은 비교적 적고 푸른색을 띠었으며 세포질내에 아주르친화성 과립을 갖고 있는 것도 드물게 있었다. 골수생검조직절편에서는 비교적 균등한 모양의 미성숙 임파구들이 보였다. Lymphoblastic type의 세포는 도말표본상 중정도 내지 약간 큰 세포이며 비교적 핵이 크고, 거친 망상구조의 염색질을 갖고 있으며 덜 뚜렷한 핵소체가 1개 내지 3개까지 관찰되었다. 세포질은 푸르고 양이 적으며 불규칙한 경계를 갖고 있는 것도 있었으며 세포질 내에 아주르친화성 과립이 있는 경우가 많았다. 골수생검조직절편에서는 중간정도 내지는 약간 미성숙 임파구로 보였다.

Undifferentiated, Burkitt type 한 예에서 도말표본상 보인 세포는, 중간정도내지는 약간 크고 핵의 염색질이 거칠고 과립형이었으며 수개의 뚜렷한 핵소체를 갖고 있고 세포질은 중간정도의 양이었으며 질은 푸른색을 띠었고 세포질내에 공포가 있었다. 골수생검조직절편에서는 수개의 뚜렷한 핵소체를 갖고 있는 중간정도 내지 약간 큰 세포가 균일하게 분포되어 있었다.

Undifferentiated, non-Burkitt type의 한 예의 도말표본상 소견은 Burkitt type보다 세포의 크기와 세포질 양이 아주 다양했으며 세포질내의 공포도 더 심했고 골수생검조직절편에서는 Burkitt type과 비슷했으나 세포의 다양성이 특히 두드러졌다.

골수침습 : 골수침습의 정도는 림프종세포가 골수도 말표본에서 차지하는 백분율과 골수생검조직절편에서의 면적으로, 1) 30%이하, 2) 30%내지 70%, 3) 70% 이상 침습의 세단계로 나누었다.

골수침습의 양상은 골수생검조직절편으로 판단하였

Table 2. Bone marrow involvement of non-Hodgkin's lymphoma

Subtype	Total BM involv.* cases No. ()	Extent of BM involvement*		Pattern of BM involvement**			Fibrosis**			Tumor cells in blood**					
		≤30%	30~70%	Diffuse	Focal	Paratra-beccular	Packed	(-)	mild	mod.	severe	(+)	(-)		
Diffuse histiocytic	56	14(1)	9(64.3)	5(35.7)	—	4(30.8)	5(38.5)	4(30.8)	—	9(69.2)	2(15.4)	1(7.7)	1(7.7)	5(35.7)	9(64.3)
Diffuse lymphocytic poorly differentiated	45	24(7)	9(37.5)	4(16.7)	11(45.8)	4(23.5)	10(64.7)	2(11.8)	1(5.9)	14(82.4)	3(17.6)	—	—	16(66.7)	8(33.3)
Lymphoblastic	9	5(1)	3(60.0)	1(20.0)	1(20.0)	2(50.0)	2(50.0)	—	—	2(50.0)	1(25.0)	—	—	1(25.0)	5(100)
Undifferentiated Burkitt	3	1	—	—	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	1
Undifferentiated non Burkitt	1	1	—	—	1	—	1	—	—	—	1	—	—	—	1
Total	117	45(9)	21(46.7)	10(22.2)	14(31.1)	11(30.6)	18(50.0)	6(16.7)	1(2.8)	26(72.2)	7(19.4)	1(2.8)	2(5.6)	28(62.2)	17(37.8)

* No. of BM involvement by biopsy and (aspiration)

** No. (%) in each category of BM involvement

Table 3. Age distribution of non-Hodgkin's lymphoma with BM involvement*

Subtype	Age group							Total
	0~10	11~20	21~30	31~40	41~50	51~60	60~	
Nodular histiocytic	—/1	—	—/1	—	—/1	—/1	—	—/4
Nodular lymphocytic poorly diff.	—	—	—	—/1	—/1	—/1	—	—/3
Nodular lymphocytic well diff.	—	—	—	—	—	—	—/1	—/1
Diffuse histiocytic	2/2	2/6	4/12	2/10	2/11	1/10	1/5	14/56
Diffuse mixed	—	—	—	—	—/2	—/1	—	—/3
Diffuse lymphocytic poorly diff.	7/9	9/13	3/8	2/4	2/4	1/3	0/4	24/45
Lymphoblastic	3/3	2/6	—	—	—	—	—	5/9
Undifferentiated Burkitt	0/2	1/1	—	—	—	—	—	1/3
Undifferentiated non Burkitt	—	1/1	—	—	—	—	—	1/1
Total	12/15	15/27	7/21	4/15	4/19	2/16	1/10	45/125
% of BM involv.	75.0%	55.6%	33.3%	26.7%	21.1%	12.5%	10.0%	

* No. of bone marrow involvement/No. of total non-Hodgkin's lymphoma

는데 1) diffuse하게 골수세포 사이 사이의 간질에 림프종세포들이 침윤되어 있는 경우 2) 작은 집합(cluster) 큰 집괴(aggregate) 또는 결절(nodule)을 형성하여 focal하게 증식되어 있는 경우, 3) 뼈 주위에 paratrabecular하게 증가되어 나타나는 경우, 4) 전 골수의 공간을 꽉 채우고 있는 packed marrow의 넷으로 분류하였다. 집합, 집괴 또는 결절을 형성하면서 diffuse하게 간질 침윤을 하는 경우에는 focal하게 증가되는 양상에 포함시켰으며 diffuse 또는 focal 하게 증가되면서 뼈 주위에 증식이 있는 경우는 paratrabecular pattern으로 간주하였다.

골수섬유화는 없는 경우와 약한 경우, 중간정도의 경우, 심한 경우의 넷으로 분류하였다. 말초혈액에서의 림프종세포의 출현은 유무로만 표시하였고 뒤에서 자세히 언급 될 것이다.

골수침습의 정도, 양상, 골수섬유화, 말초혈액에서의 출현에 관한 아형별 분포는 표 2와 같다. Diffuse histiocytic type은 30% 이하의 골수침습이 많았고 70% 이상 침습된 예는 없었으며 침습양상은 diffuse하게 간질에 침윤된 것과 뼈 주위에 침윤된 것이 많았으며 일부 예에서 focal하게 작은 집합을 형성하는 것을 보였으나 큰 집괴나 결절을 형성하지는 않았다. 골수섬유화는 없는 경우가 많았고 약한 경우, 중간 정도의 경우, 심한 경우가 각각 2예, 1예, 1예씩 있었다. 말초혈액에서의 출현은 5예(35.7%)에서 있었다.

Diffuse lymphocytic poorly differentiated type은 골수침습 정도로 나눈 세단계에서 고른 분포를 보였으며 침습양상도 다양했으나 주로 큰 집괴(aggregate)와 결절(nodule)을 형성하는 예가 많았다. 골수섬유화는 거의 없었으며 있어도 약한 정도였다. 2/3(66.7%)에서 말초혈액에 림프종세포가 나타났다.

Lymphoblastic type도 골수침습정도에 있어서 세단계에 고른 분포를 보였고 침습 양상에서 뼈주위에 침윤된 양상은 보이지 않았다. 골수섬유화는 없는 것과 있는 것이 반반이었다. 전예에서 말초혈액에 림프종세포의 출현을 보였다.

Undifferentiated Burkitt type은 70% 이상의 침습 정도와 diffuse한 간질 침윤을 보였으며 골수섬유화는 없었고 말초혈액에 림프종세포가 나타났으며, non-Burkitt type도 70% 이상의 침습정도를 보였으나 침습양상은 결절을 형성하면서 focal하게 증가되었고 골수섬유화를 보였으며 역시 말초혈액에 림프종 세포가 출현하였다.

연령별 분포 : 연령별분포는 표 3과 같다. 전체적인 골수침습의 빈도는 0세부터 10세까지가 가장 높아서 75.0%이고 연령이 증가함에 따라 점차 감소하는 추세를

보이고 있다. Diffuse histiocytic type은 비교적 고른 연령분포를 나타내고 있으며 diffuse lymphocytic poorly differentiated type은 30세 이전에 증가되어 있고 연령이 적을수록 골수침습의 빈도가 높았다. Lymphoblastic type과 undifferentiated type은 20세이전에만 나타났다

성별분포 : 성별분포는 표 4와 같다. 비호지킨림프종은 남녀의 비율이 2.4대 1로 남자가 월등히 많으나 골수침습의 빈도는 남자의 경우 88예 가운데 32예(36.4%), 여자의 경우 37예 가운데 13예(35.1%)로 비슷하다.

혈액학적 소견 : 혈액학적 소견은 표 5와 같다. 심한 빈혈이 있는 경우의 81.5%, 경한 빈혈이 있는 경우의 31.0%, 빈혈이 없는 경우의 20.6%에서 골수침습이 있었고 백혈구가 감소되어 있는 경우의 76.9%, 정상 백혈구수를 보이는 경우의 27.3%, 백혈구가 증가되어 있는 경우의 50.0%에서 골수침습이 있었으며 혈소판수가 감소된 경우의 64.3%, 정상 혈소판수를 보이는 경우의 26.8%, 혈소판이 증가된 경우의 33.3%에서 골수침습이 있었다. 즉 골수침습이 없는 예들은 대부분 정상 혈액소견을 보였고 골수침습이 있는 경우에는 골수로성 과정(myelophthistic process)에 의하여 빈혈, 백혈구수감소, 혈소판수 감소를 보일 수 있으나 림프종세포가 백혈병성 발현(leukemic manifestation)을 하거나 감염등의 원인으로 백혈구수가 증가되는 경우도 있고 골수침습에 의한 골수자극으로 생가지는, 혈

Table 4. Sex distribution of non-Hodgkin's lymphoma with BM involvement

Subtype	Male %	Female %
Nodular histiocytic	—/ 2* — **	—/ 2* — **
Nodular lymphocytic poorly diff.	— —	—/ 3 —
Nodular lymphocytic well diff.	— —	—/ 1 —
Diffuse histiocytic	10/41 24.4	4/15 26.7
Diffuse mixed	—/ 3 —	— —
Diffuse lymphocytic poorly diff.	17/32 53.1	7/13 53.5
Lymphoblastic	4/ 8 50.5	1/ 1 100
Undifferentiated Burkitt	1/ 2 50.5	—/ 1 —
Undifferentiated non Burkitt	— —	—/ 1 —
Total	32/88 36.4	13/37 35.1

* No. of bone marrow involvement/No. of total non-Hodgkin's lymphoma

** percent of BM involvement

Table 5. Hemogram of non Hodgkin's lymphoma

Subtype	Bone Marrow involvement	Hemoglobin(g/dl)			White blood cell (/mm ³)			Platelet(/mm ³)			Lymphoma cells in blood(%)			
		♂ ≥ 13 ♀ ≥ 12	♂ 11-13 ♀ 10-12	♂ < 11 ♀ < 10	≥ 10000	4000~ 10000	< 4000	≥ 350 × 10 ³	150~<150 × 10 ³	< 150 × 10 ³	(-)	0~ 5	5~ 25	≥ 25
Nodular histiocytic	(-)	4	-	-	-	4	-	-	3	1	4	-	-	-
Nodular lymphocytic poorly diff.	(-)	3	-	-	1	2	-	-	3	-	3	-	-	-
Nodular lymphocytic well diff.	(-)	1	-	-	-	1	-	-	-	1	1	-	-	-
Diffuse histiocytic	{ (+)	4	4	6	3	7	4	2	9	3	9	5	-	-
	{ (-)	31	8	3	10	30	2	5	32	6	42	-	-	-
Diffuse mixed	(-)	3	-	-	1	2	-	1	2	-	3	-	-	-
Diffuse lymphocytic poorly diff.	{ (+)	7	4	13	10	8	6	3	8	13	8	8	6	3
	{ (-)	11	8	1	2	6	1	3	15	12	20	-	-	-
Lymphoblastic	{ (+)	2	1	2	3	2	-	-	4	1	1	1	1	2
	{ (-)	1	3	-	2	2	-	1	3	-	4	-	-	-
Undifferentiated Burkitt, non-Burkitt	{ (+)	1	-	1	1	1	-	-	1	1	-	-	1	1
	{ (-)	-	1	1	1	1	-	-	2	-	2	-	-	-
Total cases (No. of BM involv.)		68(14)	29(9)	27(22), 34(17)	66(8)	13(10), 15(5)	82(22)	28(18), 97(17)	(14)	(8)	(6)			
% of BM involv.		20.6%	31.0%	81.5%, 50.0%	27.3%	76.9%, 33.3%	26.8%	64.3%, 17.5%						

Table 6. Leukemic manifestation of non-Hodgkin's lymphoma

Subtype	age/sex	% of Lymphoma Cells	
		Peripheral blood	Bone marrow
• Diffuse lymphocytic Poorly diff.	13/M	40%	80%
• "	20/M	58%	87%
• "	26/M	60%	65%
• Lymphoblastic	10/M	25%	75%
• "	20/M	25%	77%
• Undifferentiated non-Burkitt	18/F	50%	70%

소판수가 증가된 예도 있었다. 골수침습이 있었던 45예 가운데 28예(62.2%)에서 말초혈액에 림프종세포가 출현하였으며 백혈구의 백분율상 5%이하로 보이는 경우가 14예(50.0%), 5%에서 25%까지 보이는 경우가 8예(28.6%), 25%이상 보이는 경우 즉 백혈병성 발현(leukemic manifestation)을 한 경우가 6예(21.4%)였다. 백혈병성 발현의 양상은 표 6과 같다.

세포특수염색 : 세포특수염색은 일부의 예에서 실시하였는데 그 결과는 표 7과 같다. periodic acid schiff (PAS) 염색에 diffuse histiocytic type의 4예와 diffuse lymphocytic poorly differentiated type의 1예에서 미세 과립성 양성(fine granular positivity)을 보였고 lym-

phoblastic type 1예와 undifferentiated non-Burkitt type 1예에서 큰 과립형태의 양성(block pattern positivity)을 보였다. sudan black B(SBB) 염색에는 diffuse histiocytic type의 1예가 미세한 과립성 양성을 보였고 다른 예는 모두 음성이었다. α-naphthyl acetate esterase (ANAE)에는 diffuse histiocytic type 중 2예가 강한 양성을 보였는데 그 중 한예에서는 림프종세포가 적혈구를 탐식하고 있는 것이 관찰되어서 진성 조직구(true histiocyte)로 생각되었고 lymphoblastic type의 1예에서도 α-naphthyl acetate esterase에 양성을 보여서 T세포 림프종으로 간주하였다. acid phosphatase는 전예에서 음성이었다.

Stage : 골수검사 당시의 stage는 표 8과 같다. stage I, II, III가 각각 19예, 24예, 25예였고 stage IV가 57예였는데 그중 골수침습이 있는 경우가 45예(78.9%)였다. Stage I, II, III에서는 A가 많으나 stage IV에서는 A와 B가 각각 15예와 42예로 B가 훨씬 많았으며 골수침습이 있는 45예 중 34예(75.6%)에서 B였다. 골수침습을 제외하고 staging을 한 경우 11예에서 stage가 바뀌는데 3예에서 stage II가 되며 8예에서 stage III가 되었다.

골수침습이 있었던 45예중 diffuse histiocytic type 5예와 diffuse lymphocytic poorly differentiated type 3예를 합한 8예(17.8%)에서는 골수침착도말표본의 백분율상에는 림프종세포로 생각되는 세포가 없거나 1%

Table 7. Special stain of non-Hodgkin's lymphoma

	PAS			SBB		ANAE		Acid phosph.	
	Block	Fine Granular	(-)	Fine Granular	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Diffuse histiocytic	—	4	2	1	2	2	4	—	4
Diffuse lymphocytic poorly diff.	—	1	4	—	5	—	5	—	5
Lymphoblastic	1	—	2	—	2	1	1	—	2
Undifferentiated non-Burkitt	1	—	—	—	1	—	1	—	1
Total	2	5	8	1	10	3	11	—	12

- PAS: periodic acid schiff
- SBB: sudan black B
- ANAE: α-naphthyl acetate esterase

Table 8. Stage of non-Hodgkin's lymphoma

Subtype	Stage	I	II	III	IV	
		No(A, B)*	No(A, B)	No(A, B)	BM(+) No(A, B)	BM(-) No(A, B)
Nodular histiocytic		3(3, —)	—	1(1, —)	—	—
Nodular lymphocytic poorly diff.		3(2, 1)	—	—	—	—
Nodular lymphocytic well diff.		—	1(1, —)	—	—	—
Diffuse histiocytic		9(5, 4)	14(10, 4)	17(8, 9)	14(2, 12)	3(—, 3)
Diffuse mixed		—	1(—, 1)	1(1, —)	—	1(—, 1)
Diffuse lymphocytic poorly diff.		3(2, 1)	6(3, 3)	3(1, 2)	24(7, 17)	8(4, 4)
Lymphoblastic		1(1, —)	2(—, 2)	1(—, 1)	5(—, 5)	—
Undifferentiated Burkitt, non-Burkitt		—	—	2(2, —)	2(2, —)	—
Total		19(13, 6)	24(14, 10)	25(13, 12)	45(11, 34)	12(4, 8)

* No. of total cases (A group, B group)

이하로 극히 드물었으나 골수생검조직절편에서 림프종세포로 생각되는 세포들이 diffuse하게 간질을 침윤하거나, 크고 작은 집합 또는 결절을 형성하고, 또 뼈주위에 침윤되는 양상과 골수 섬유화를 보였으므로 골수침습이 있는 것으로 진단하였다. 골수생검을 실시하지 않고 골수천자도말표본만으로 골수침습 여부를 판단하였던 경우는 주로 소아환자로서 16예였는데 그 가운데 뚜렷한 림프종세포가 발견되지 않아서 골수침습이 없는 것으로 판단하였던 7예 가운데 3예에서는 극히 소수의 미성숙 비정형 임파구와 깨진 세포가 있었으므로 골수생검을 하면 좀 더 정확한 침습여부를 결정할 수 있었다.

2. 호지킨병(Hodgkin's disease)

호지킨병 20예 중 6예(30.3%)에서 골수침습이 관찰되었고 Rye분류법에 의한 아형별 골수침습 빈도는 표 9와 같다.

Table 9. Pathologic classification and BM involvement of Hogkin's disease

Subtype	Cases		BM involvement	
	No.	(%)	No.	(%)*
Nodular sclerosis	4	(20.0)	1	(25.0)
Mixed cellularity	8	(40.0)	2	(25.0)
Lymphocyte depletion	3	(15.0)	1	(33.3)
Lymphocyte predominance	5	(25.0)	2	(40.0)
Total	20	(100)	6	(30.0)

*No. (%) of BM involvement in each subtype

Lymphocyte predominance type에서 비교적 높은 골수침습을 보였으며 다른 subtype에서는 대동소이하였다. 골수침습이 있는 6예 가운데 4예에서 Reed-Sternberg cell이 관찰되었는데 도말표본상에는 커다란 세포

Table 10. Bone marrow involvement of Hodgkin's disease

Subtype	Total No.	BM invol.	Pattern of BM involv.			Fibrosis			Blood involv.		
			Diffuse	Focal	Paratrabeular	(-) Mild	Moderate	Severe	(+)	(-)	
Nodular sclerosis	4	1	—	1	—	—	—	1	—	1	—
Mixed cellularity	8	2	1	—	1	2	—	—	—	1	1
Lymphocyte depletion	3	1	1	—	—	—	—	1	—	1	—
Lymphocyte	5	2	—	1	1	2	—	—	—	—	2
Total	20	6	2(33.3%)	2(33.3%)	4(66.7%),	4(66.7%)	—	2(33.3%)	—	3(50.0%)	3(50.0%)

Table 11. Age distribution of Hodgkin's disease with BM involment*

Subtype	Age Group	0~10	11~20	21~30	31~40	41~50	51~60	60~	Total
		Nodular sclerosis	—	—/2	—	—	1/1	—	
Mixed cellularity	—/1	—/1	1/1	—	—/2	—/1	1/2	2/8	
Lymphocyte depletion	—	—	—/1	—	1/2	—	—	1/3	
Lymphocyte predominance	—	1/3	—	—/1	1/1	—	—	1/5	
Total	—/1	1/6	1/2	—/1	3/6	—/1	1/3	6/20	

* No. of bone marrow involvement/No. of total Hodgkin's disease

Table 12. Sex distribution of Hodgkin's disease with BM involvement

Subtype	Male	Female
Nodular sclerosis	—/3*	1/1*
Mixed cellularity	2/7	—/1
Lymphocyte depletion	1/3	—
Lymphocyte predominance	1/3	1/2
Total	4/16	2/4
% of BM involvement	25.0%	50.0%

* No. of bone marrow involvement/No. of total Hodgkin's disease

가 둥글거나 조금 길쭉한 형태를 띠고 있고 핵이 둘로 나뉘어져서 서로 붙어 있으며 각각의 핵내에 뚜렷한 핵소체를 1개씩 갖고 있고 세포질은 푸른색으로 풍부했으며 세포질내에 아주로친화성 과립과 수개의 공포가 있었고 세포질 경계부위가 더욱 푸른색을 띠었다. 골수생검조직절편에서도 두개의 핵이 붙어 있으면서 각각에 뚜렷한 핵소체를 하나씩 갖고 있고 세포질이 풍부한 Reed-Sternberg cell이 보였다. 그리고 Reed-Sternberg cell이외에도 비슷한 형태의 커다란 단핵구들이 침윤되어 있었다.

골수침습이 있는 전에서 30%이하의 침습정도를 보였으며 골수침습의 양상, 골수섬유화 및 말초혈액에서의 세포출현에 관한 아형별 분포는 표 10과 같다. 침습양상은 diffuse, focal, paratrabeular pattern이 크게 분포되어 있으며 1/3에에서 중간정도의 골수 섬유화가 있었고 골수침습이 있는 6예중 3예의 말초혈액에서 비정상 세포가 아주 드물게 보였다.

연령별 분포는 표 11과 같다. 호지킨병은 11세부터 20세까지와 41세부터 50세까지가 각각 6예로 가장 많았는데 골수침습빈도는 41세부터 50세까지에서 50.0%로 가장 높았다.

성별분포는 표 12와 같다. 호지킨병의 남녀별 비율은 4대 1로 남자가 월등히 많으나 골수침습빈도는 오히려 여자에서 높았다.

혈액학적 소견은 표 13와 같다. 심한 빈혈이 있는 경우, 백혈구수가 감소된 경우 현소판수가 감소된 경우에 골수침습의 빈도가 높았으며 3예에서 말초혈액에 악성세포가, 백혈구 백분율상 5%이하로 드물게 관찰되었다.

골수검사 당시의 stage는 표 14와 같다. stage I, II, III가 각각 2예, 3예, 6예였고 stage IV가 9예였는데 그중 골수침습이 있는 경우가 6예(66.7%)였다. stage IV에서는 A대 B가 1대 8로 B가 거의 대부분을 차지

Table 13. Hemogram of Hodgkin's disease

	Subtype	Hemoglobin(g/dl)			White blood cell (/mm ³)			Platelet(/mm ³)			Lymphoma cells in blood(%)			
		male ≥13 female ≥12	male 11~13 female 10~12	male <11 female ∇10	≥10000	4000 -10000	<4000	≥350 ×10 ³	150 -350 ×10 ³	<150 ×10 ³	(-)	0~5	5~ 25	≥25
Bone Marrow involvement														
Nodular sclerosis	{ (+) (-)	— 2	— —	1 1	— —	— 3	1 —	— —	— 3	— —	1 —	— 3	1 —	— —
Mixed cellularity	{ (+) (-)	1 4	1 2	— —	1 —	1 6	— —	— —	1 5	1 1	1 6	1 —	— —	
Lymphocyte depletion	{ (+) (-)	— 1	— 1	1 —	— —	1 2	— —	— —	1 2	— —	— 2	1 —	— —	
Lymphocyte predominance	{ (+) (-)	2 2	— 1	— —	— 1	2 2	— —	— 1	2 2	— —	2 3	— —	— —	
Total cases (No. of BM involv.)		12(3)	5(1)	3(2)	2(1)	17(4)	1(1), 1(-)	16(4)	3(2), 17(3)	(3)	(-)	(-)	(-)	
% of BM involv		25.0%	20.0%	66.7%	50.0%	23.5%	100%	—	25.0%	66.7%	17.6%			

Table 14. Stage of Hodgkin's disease

Subtype	Stage	I	II	III	IV	
		*No(A, B)	No(A, B)	No(A, B)	BM(+) No(A, B)	BM(-) No(A, B)
Nodular sclerosis		—	—	1(1, -)	1(-, 1)	2(-, 2)
Mixed cellularity		1(1, -)	2(2, -)	3(1, 2)	2(1, 1)	—
Lymphocyte depletion		1(1, -)	—	1(-, 1)	1(-, 1)	—
Lymphocyte predominance		—	1(1, -)	1(1, -)	2(-, 2)	1(-, 1)
Total		2(2, -)	3(3, -)	6(3, 3)	6(1, 5)	3(-, 3)

* No. of total cases (A group, B group)

하고 있었다. 골수침습을 제외하고 staging을 한 경우 3예에서 stage가 바뀌었는데 1예는 stage II가 되고 2예는 stage III가 되었다. 20예 모두에서 골수생검이 실시되었는데 골수침습이 있었던 6예에서 골수도말표본과 골수생검 조직절편이 일치하는 침습조건을 보였다.

고 안

악성림프종의 staging이 치료방침을 수립하는데 중요하다는 것은, 재론의 여지가 없으며, stage IV에는 다른 어느 검사보다도 높은 검출율을 보이는 것으로 알려져 있다(Chabner 등, Ellman 등, Stein 등, 1976)

1. 비호지킨림프종

비호지킨림프종의 골수침습의 빈도에 관한 문헌상 보고는 16%에서 75%까지의 다양한 양성율을 보이고 있는데 이는 골수침자만 하는 경우, 골수생검조직절편의 크기, 골수생검을 실시한 위치, 한 환자에 대한 검

사 횟수등에 따라 달라지게 된다. 골수침자만 하는 경우, 골수에서 종양세포들의 응집력(cohesiveness)과 골수섬유화등으로 흡인이 안되는 경우가 있고 골수침습의 정도와 양상을 판단할 수가 없어서 골수생검에 비하여 20%내지 50%정도 양성율이 떨어진다는 보고가 있다. (Dee 등, Rosenberg 등, 1975) Stryker drill에 의한 개방수술생검(open surgical biopsy)의 경우 직경이 1cm이상되는 큰 조직을 관찰할 수 있고 침생검에서 Jamshidi needle을 사용하는 경우 13×2mm의 조직절편을 얻는데 비하여 Burkhardt의 myelotomy drill을 쓰면 16×4mm로 3배 정도 큰 조직절편을 관찰할 수 있다. 생검 조직의 봉매(embedding)에서도 paraffin 봉매보다 plastic 봉매의 경우 훨씬 정확한 관찰이 가능하다. 그리고 후장골릉의 좌우에서 양측성으로 실시할 경우 11%에서 22%정도로 양성율이 증가한다는 보고(Brunning 등, 1975)가 있고, 골수생검을 실시하는 위치도 최근에는 Indium으로 골수를 scintigraphy 한 후 골수생검위치를 선정하면 더욱 높은 양성율을 보인다

는 보고(Gilbert 등, 1976)도 있다. 특히 크고 작은 집합이나 결절을 이루면서 focal하게 침윤된 경우와 well differentiated lymphocytic type의 경우는 충분한 생검 조직이 필요하다고 보고 하고 있다. 이번 보고의 경우는 골수침습의 빈도가 36.0%였는데 이는, 일부소아의 경우 골수천자 도말표본으로만 침습여부를 판단하였고 골수 생검시 조직절편의 크기가 작은 Jamshidi needle을 사용하였으며 paraffin 봉매를 하였고 대부분의 예가 일축성으로 실시한 점으로 보아 높은 양성율을 기대하기 어려웠다고 생각된다.

한국에서의 비호지킨림프종의 아형별빈도를 보면 외국과 비교할 때 nodular type이 현저히 낮으며 well differentiated lymphocytic type은 거의 발생하지 않고 diffuse histiocytic type의 빈도가 높은 점들이 한국인 비호지킨림프종 발생양상의 특징으로 되어 있다(이종무 등, 1977; 신성식 등, 1983). 이와 일치하는 소견으로 이번 보고대상에서도 nodular type과 well differentiated lymphocytic type이 아주 적었으며 diffuse histiocytic type이 많았다. 아형별 골수침습의 빈도는 lymphoblastic type, undifferentiated type, diffuse lymphocytic poorly differentiated type, diffuse histiocytic type의 순서로 높았는데 외국의 보고에서도 lymphoblastic type, undifferentiated type, diffuse lymphocytic poorly differentiated type이 높고 diffuse histiocytic type이 낮은 빈도를 보여주고 있다. 한국인 비호지킨림프종의 골수침습빈도에 대하여 1977년에 일부 보고(이종무 등, 1977)가 있기는 하나 악성림프종의 일부 예에 대하여 선택적으로 골수천자만 실시 하였으므로 정확한 아형별 빈도를 반영한다고 볼 수 없겠다. 골수침습의 정도와 골수침습의 양상은 국외의 다른보고와 거의 일치하였다.

비호지킨림프종의 백혈병성 발현과 급성 임파아구성 백혈병(Acute lymphoblastic leukemia) 또는 만성 임파구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia)과의 감별진단이 무척 어려운데, 현저하게 세포의 비정형이 있거나 핵이 함몰 또는 균열(cleavage)되어 있고 골수 생검조직절편에서의 소견으로 비호지킨림프종이 의심될 경우 비호지킨림프종의 백혈병성 발현으로 생각한다는 보고(Dick 등, 1974)가 있다. 비호지킨림프종의 백혈병성 발현에 대한 진단적 기준(Come, 1980; Wintrobe, 1981)으로, 비정상적인 세포 즉 림프종세포가 말초혈액의 백혈구 백분율상 25% 이상 일때, 형태학적 이상이 없이도 말초혈액에 하나의 clonal population이 30~40%일때, 지속적인 임파구 증대가 $5.0 \times 10^6/l$ 이상일때의 세가지 기준을 들고 있다. 백혈병성 발현의 빈

도를 국외에서 lymphoblastic type, well differentiated lymphocytic type, poorly differentiated lymphocytic type의 순서로 보고하였는데 이번 보고에서도 역시 poorly differentiated lymphocytic type과 lymphoblastic type에서 백혈병성 발현을 보였다.

Bartl 등(1982)이 예후를 결정하는 요인들로서 다음과 같이 보고하고 있다. 우선 성별로서 평균생존기간(median survival)이 남자는 21개월이었고 여자는 46개월이었으며 연령별로는 50세 이전에 발병한 경우가 24개월, 50세에서 70세까지 사이에서 발병한 경우가 49개월, 70세이후에 발병한 경우가 23개월로 보고하고 있다. 빈혈과 혈소판감소가 있는 경우 예후가 나빠지며 임파절비대나 간비종대와 같은 해부학적 침습정도가 증가함에 따라 예후가 나빠지고, 칩한(night sweat), 발열(fever), 체중감소등의 B증상이 있을 경우 예후가 나빠진다고 한다. 조직학적으로는 focal한 침습이 있는 경우 예후가 좋고 diffuse한 침습과 packed marrow를 보일 경우 예후가 나빠져 골수침습의 정도가 클수록 예후가 나쁘다고 한다. 아형별로는 poorly differentiated lymphocytic type이 예후가 좋으며 그 다음으로 undifferentiated type, histiocytic type의 순서이고 lymphoblastic type이 가장 예후가 나쁘다고 한다.

비호지킨림프종의 골수침습 여부의 판단에 있어서의 기준은, 림프절에서의 악성림프종과 유사한 비정형의 세포형태를 갖는 세포들이 골수에서 diffuse, focal, paratrabecular 또는 packed marrow pattern을 보이는 것이고 골수천자도말표본과 말초혈액도말표본에서 비정형의 세포형태를 보이는 림프종세포가 발견되면 골수침습이 더욱 확실시된다.

2. 호지킨병

호지킨병은 전체 악성림프종의 20~50%를 차지한다고 하는데 우리나라와 일본의 통계에서는 악성림프종에서의 상대빈도가 낮은 것(신성식 등, 1983)으로 알려져 있다. 이번 보고에서는 악성림프종 145에 가운데 20예가 호지킨병으로 전체 악성림프종의 13.9%에 해당하였다.

호지킨병에서 골수천자시에, 골수섬유화, 육아종, patchy 또는 focal한 침습이 많으므로 무효천자(dry tap)가 되거나 골수구조가 파괴되어 골수침습 여부를 판단하기 어렵다고 한다. 따라서 골수생검을 할 경우 골수천자보다 양성율이 증가 하며(Webb 등, 1970) 개방수술생검을 할 경우에는 보다 큰 조직절편을 얻을 수 있으므로 양성율은 더욱 증가하게 된다. 부검에서 골수침습이 있었던 호지킨병 39예를 조사해보았더니 생존시의 침생검에서는 5예에서 골수침습이 없는 것으

로 보고하였다고 한다(false negative rate; 13%). 이 와같이 호지킨병은 주로 림프계를 통하여 골수에 전이를 잘 일으키는데, 골수생검등에서 골수침습이 발견되지 않은 예가 상당히 있다고 한다. 그러므로 되도록이면 큰 조직절편을 얻도록 하고 적어도 좌우의 후장골통을 포함하여 여러 위치에서 생검을 하도록 권유하고 있다.

호지킨병의 아형별 빈도는 다른 나라의 경우 nodular sclerosis, mixed cellularity, lymphocyte predominance, lymphocyte depletion의 순서로 nodular sclerosis가 월등히 많고 아형별 골수침습의 빈도는 lymphocyte depletion과 mixed cellularity가 높고 그 다음으로 nodular sclerosis, lymphocyte predominance의 순서(O'Carroll 등, 1976)인데 한국의 경우는 mixed cellularity가 가장 많고 lymphocyte depletion, lymphocyte predominance, nodular sclerosis의 순서이며 골수침습의 빈도는 아형별로 큰 차이가 없으나 lymphocyte predominance가 높은 것으로 나타났다. 그러나 조사대상이 크지 않으므로 더 많은 예를 모은 후 판단하는 것이 옳을 것 같다.

Stage III 이상 되는 경우, 전신증상 즉 B증상이 있는 경우, 혈청의 alkaline phosphatase가 증가한 경우와 설명되지 않는 혈구수의 감소가 있는 경우에는 반드시 골수생검을 실시하라는 보고(Rosenberg, 1971)가 있는데 그 근거로서 다음과 같은 다른 보고들을 열거할 수 있겠다. Stage III에서 골수침습으로 stage IV가 된 경우가 골수침습이 있는 예의 반이상이었다고 하며(Weiss 등, 1975), 호지킨병에서 발열이 있는 경우 97%가 호지킨병의 진행된 전신성 전이를 반영한다고 한다(O'Carroll 등, 1976) 그리고 호지킨병이 골수침습을 할 경우 대체적으로 빈혈, 백혈구수 감소, 혈소판수 감소를 동반한다고 하는데, 호지킨병에서의 빈혈의 원인으로서는 철분대사의 이상, 혈액내에 순환하고 있는 용혈성 항체(hemolysin)에 의한 적혈구 수명의 감소, 커진 비장에서의 파괴, 골수로성 과정(myelophthitic process) 등을 들고 있다.

호지킨병의 골수침습 여부에 관한 판단기준은 골수생검조직절편에서 Reed-Sternberg cell을 발견하는 것(Rappaport 등, Lukes, 1971; Kaplan, 1981)인데, Reed-Sternberg cell이 나타나지 않고 diffuse한 섬유화와 비정상적인 큰 단핵구들이 작은 집합(sheet)을 이루고 있는 경우도 호지킨병의 골수침습 증거가 될 수 있다는 보고(Rappaport 등, 1971; Kaplan, 1981)가 있으며 그 외에 호산구와 형질세포가 같이 나타난다는 보고(Webb 등, 1970)도 있다. 본 조사에서는 호지킨병의

골수침습이 있었던 6예 가운데 4예에서 Reed-Sternberg cell이 발견되었고 2예에서 비정상적인 큰 단핵구들이 모여 있는 소견과 골수 섬유화를 보였다.

결 론

1981년 1월부터 1983년 6월까지 2년 6개월 동안에 악성림프종의 골수침습여부를 판정하기 위하여 서울대학교병원 임상병리과에서 골수천자와 생검을 실시한 145예의 악성림프종에 대해 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 전체 악성림프종 145예중 비호지킨 림프종이 125예(86.2%), 호지킨병이 20예(13.8%)였으며 전자는 45예(36.0%), 후자는 6예(30.0%)에서 골수침습이 관찰되었다.

2) 아형별로 본 골수침습빈도는 비호지킨림프종에서는 diffuse lymphocytic poorly differentiated type이 45예중 24예(53.3%), lymphoblastic type이 9예중 5예(55.6%)로 과반수에서 골수침습이 있었고 diffuse histiocytic type은 56예중 14예(25.0%)에서 골수침습이 관찰되었다.

3) 악성림프종의 골수침습의 정도와 양상은 아형별로 다른 분포를 보이고 있으며 골수섬유화는 비호지킨림프종에서는 36예중 10예(27.8%), 호지킨 병에서는 6예중 2예(33.3%)에서 관찰되었다.

4) 말초혈액에서의 림프종세포의 출현은 비호지킨림프종에서는 골수침습이 있었던 45예중 28예(62.2%)에서 관찰되었고 6예에서는 25% 이상의 림프종 세포가 출현하여 백혈병성 발현을 보였으며 호지킨병에서는 골수침습이 있던 6예중 3예(50%)에서 관찰되었다.

5) 심한 빈혈과 백혈구 및 혈소판 수의 감소가 있는 증례의 60% 내지 80%는 악성림프종의 골수침습이 관찰되었고 전혀 빈혈이 없고 백혈구 및 혈소판수가 정상인 증례에서도 20% 내지 30%에서 악성림프종의 골수침습이 관찰되었다.

6) 악성림프종의 골수침습 여부의 판단은, 비호지킨림프종의 경우 골수생검에서 림프절에서의 림프종세포와 유사한 비정형세포가 골수를 미만성(diffuse) 한국성(focal), 골조직주변성(paratrabeular) 또는 골수강을 충만시키는 형상(packed marrow)으로 증식하는 것이고 골수천자 및 말초혈액도말표본에서 악성림프종을 의심케하는 비정형세포를 발견하면 골수침습이 더욱 확실시된다. 호지킨병은 되도록이면 큰 골수생검조직절편을 채취하여 Reed-Sternberg cell을 발견하는 것이 가장 중요하고 Reed-Sternberg cell이 없어도 diffuse한

골수섬유화와 비정상적인 단핵구들의 집합이 관찰되는 경우 골수침습이 있는 것으로 간주되었다.

—ABSTRACT—

A Study on the Bone Marrow Involvement of Malignant Lymphoma

Chan Jeoung Park, M.D., Han Ik Cho, M.D., and Sang In Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology, Seoul National University Hospital, College of Medicine, Seoul National University.

In order to detect the bone marrow involvement of malignant lymphoma, 145 cases of malignant lymphoma were examined at the Department of Clinical Pathology, Seoul National University Hospital from January, 1981 to June, 1983. The 145 cases consisted of 125 cases of non-Hodgkin's lymphoma and 20 cases of Hodgkin's disease. The 51 out of 145 cases (35.2%) showed bone marrow involvement; 45 cases of non-Hodgkin's lymphoma and 6 cases of Hodgkin's disease.

The bone marrow involvement rate was 36.0% in non-Hodgkin's lymphoma; subtypically 25.0% in diffuse histiocytic type, 53.3% in diffuse lymphocytic poorly differentiated type, 55.6% in lymphoblastic type and 33.3% in undifferentiated Burkitt type. The degree and pattern of bone marrow involvement and the presence of fibrosis was various, depending on subtypes. Malignant cells were detected in the peripheral blood in 28 cases (62.2%), and 6 cases of them illustrated the leukemic picture. The pattern of bone marrow involvement of non-Hodgkin's lymphoma was variable, that is, diffuse, focal, paratrabeular or packed. The morphology of malignant lymphoid cells in the bone marrow was quite similar to those in lymphnodes.

The bone marrow involvement in Hodgkin's disease was 30.0% (6 cases out of 20 cases). Most of the cases of bone marrow-involved Hodgkin's disease showed anemia, leukopenia, thrombocytopenia and B symptoms such as night sweat, fever and weight loss. The presence of Reed-Sternberg cells, and/or abnormal

large mononuclear cells with diffuse fibrosis in the bone marrow was considered as the diagnostic points of bone marrow involvement.

참 고 문 헌

- 신성식, 안공환, 이상국: 한국인 악성 림파종의 병리 조직학적 검색, 대한병리학회지 17(1):10-19, 1983.
- 신성식, 안공환, 이상국: 호지킨병의 병리조직학적 검색, 제10회 대한 암학회 학술대회 초록집: 18, 1983.
- 이종무, 황규석, 최규원, 강득용: 한국인의 악성 림파종, 대한혈액학회지 12(1):1-20, 1977.
- Bartle, R., Frisch, B., Burkhardt, R., Kettner, G., Mahl, G.: *Assesment of bone marrow histology in the malignant lymphoma (non-Hodgkin's): Correlation with clinical factors for diagnosis, prognosis, classification and staging. Br. J. Hema., 51:511-530, 1982.*
- Brunning, R.D., Broomfield, C.D., Mckenna, R.W., Peterson, L.: *Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. Ann. Intern. Med. 82:365-366, 1975.*
- Chabner, B.A., Johnson, R.E., Young, R.C., Canellos, G.P., Hubbard, S.P., Johnson, S.K.: *Sequential nonsurgical and surgical staging of non-Hodgkin's lymphoma. Ann. Intern. Med., 85:149-154, 1976.*
- Come, S.E., Jaffe, E.S., Anderson, J.C., Mann, R.B., Johnson, R.L., Devita, V.T., Young, R.C.: *Non-Hodgkin's lymphoma in leukemic phase: clinicopathologic correlation. Ann. J. Med., 69:667-674, 1980.*
- Dee, J.W., Valdivieso, M., Drewinko, B.: *Comparison of the efficacies of closed trephine needle biopsy, aspirated paraffine-embedded clot section, and smear preparation in diagnosis of bone marrow involvement by lymphoma. A.J.C.P., 65:183-194, 1975.*
- Dick, F., Bloomfield, C.D., Brunning, R.D.: *Incidence, cytology, and histopathology of non-Hodgkin's lymphoma in the bone marrow. Cancer, 33:1382-1398, 1974.*
- Ellman, L.: *Bone marrow biopsy in the evaluation of lymphoma, carcinoma and granulomatous disorders. Am. J. Med., 60:1-7, 1976.*
- Gilbert, E.H., Earle, J.D., Glastein, E., Goris, M.L.,

- Kaplan, H.S. Kriss, J.P.: *Indium bone marrow scintigraphy as an aid in selecting marrow biopsy sites for the evaluation of marrow element in patient with lymphoma. Cancer, 38:1560-1567, 1976.*
- Kaplan, H.S.: *Hodgkin's disease: Biology, treatment, prognosis. Blood, 57:813-822, 1981.*
- Lukes, R.J.: *Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, spleen and liver in Hodgkin's disease. Cancer Research, 31:1755-1769, 1971.*
- O'Carroll, D.I., McKenna, R.W., Brunning, R.D.: *Bone marrow manifestations of Hodgkin's disease. Cancer, 38:1717-1728, 1976.*
- Rappaport, H., Berard, C., Butler, J.J., Dorman, R.F., Lukes, R.J., Thomas, L.B.: *Report of the committee on histopathological criteria contributing to staging of Hodgkin's disease. Cancer Research, 31:1864-1865, 1971.*
- Rosenberg, S.A.: *Hodgkin's disease of bone marrow. Cancer Research, 31:1733-1736, 1971.*
- Rosenberg, S.A.: *Bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma. Br. J. Cancer, 31:261-264, 1975.*
- Stein, R.S., Vltmann, J.E., Bryne, G.E., Moran, E.M., Golomb, H.M., Oetzi, N.: *Bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma. Cancer, 37:629-636, 1976.*
- Webb, D.I.: *Importance of bone marrow biopsy in the clinical staging of Hodgkin's disease. Cancer, 26:313-317, 1970.*
- Weiss, R.B., Brunning, R.D., Kennedy, B.J.: *Hodgkin's disease in the bone marrow. Cancer, 36:2077-2083, 1975.*
- Wintrobe, M.M.: *Leukemic conversion of non-Hodgkin's lymphoma: Clinical hematology. 8th edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.*

Fig. 1. Diffuse interstitial infiltration of non-Hodgkin's lymphoma ($\times 400$)

Fig. 2. Focal infiltration (nodule formation) of non-Hodgkin's lymphoma ($\times 100$)

Fig. 3. Paratrabecular infiltration of non-Hodgkin's lymphoma ($\times 200$).

Fig. 4. Packed marrow pattern of non-Hodgkin's lymphoma ($\times 200$).

Fig. 5. Reed-Sternberg cell of Hodgkin's disease ($\times 1,000$)

Fig. 6. Fibrosis & large mononuclear cell of Hodgkin's disease ($\times 200$).

