

Extranodal Lymphomas and Recent Progress in Treatment Nasal NK/T-Cell Lymphoma : Treatment

연세대학교 의과대학 연세암센터 방사선종양학교실

김 귀 언

과거 midline malignant reticulosis(MMR), polymorphic reticulosis(PMR) 또는 angioimmunoproliferative lesions (AIL) 등, 다양한 병명으로 일컬어지던 angiocentric lymphoma는 한때는 Wegener's granulomatosis와 같은 혈관성 질환과의 감별도 용이하지 않고 또 pulmonary involvement가 많은 lymphomatoid granulomatosis와도 동일 질환이 아니냐는 학설이 제기되는 등, 지금까지도 진단명에서부터 병인론에 이르기까지 많은 부분에서 혼선이 지속되고 있으나 REAL classification에서는 peripheral T-cell and NK cell neoplasms의 범주에 속하는 malignant lymphoma group으로 구분하고 있다. 서양에 비해 동양 권에서 빈발하는 이 질환은 mature T-cell antigen을 express하는 immunophenotypic 특성 때문에 T-cell lymphoma로 간주되어 왔으나 최근 immunohistochemical studies 및 genetic analysis를 통해 TCR gene expression이 없고 CD56+, CD2+, membrane CD3-의 NK cell의 immunophenotypic 특성을 나타내는 환자 군은 말초성 T-형 림프종보다 NK/T 형 림프종이라는 용어가 더 적절하다는 견해가 설득력을 얻고 있어서, 질환 자체가 상당히 heterogeneous 한 그룹으로 구성되어 있는 것으로 인정되고 있다. 특히 NK cell의 대표적 표지자로 알려진 neural cell adhesion molecule (NCAM), CD56이 발현된 subgroup은 EBV의 연관성이 높고 또 T-cell lymphoma subgroup에 비해 more aggressive한 tumor behavior와 함께 불량한 예후를 나타내는 것으로 알려지고 있다.

Nomenclature 및 histogenesis 뿐만 아니라 적절한 치료 modality에 관한 연구도 현재까지는 많은 혼선이 야기되고 있다. 전통적으로 방사선 반응이 매우 양호하여 병소가 상기도에 국한되어 있는 경우 involved-field irradiation이 가장 적절한 치료법으로 광범위하게 적용되어 왔으나 지금

까지 보고된 방사선치료 성적들을 보면 5년 생존율이 15~65%에 불과할 만큼 치료 결과가 상당히 불량한 편이다. 특히 tumor behavior, 즉 자연사(natural history)에 대한 연구들에서 방사선 단독으로 치료받은 약 20-30%의 환자에선 다양한 양상의 systemic relapse 소견을 나타내고 있기 때문에 많은 저자들이 systemic treatment의 중요성을 역설하고 있다. 그러나 실제로 doxorubicin-containing regimens을 이용한 chemotherapy의 치료 성적 역시 방사선 치료보다 우수하다는 연구 결과가 아직까지 보고되지 않고 실제 임상에서 경험하듯이 B-cell lymphoma 처럼 약제에 예민한 반응을 보이지도 않기 때문에 많은 임상가들을 상당히 곤혹스럽게 하고 있다. 따라서 다채로운 변화 양상을 나타내는 이 질환에서 면역 조직화학적 연구를 통해 혈관 중심의 림프종의 면역학적 분류를 재조명할 필요가 있고 또 etiologic factor의 하나로 대두되고 있는 EBV 역할에 대한 연구도 활발히 이루어져야 하겠지만 치료 방침에 따른 치료 성적 및 예후를 파악할 수 있는 전향적 연구가 절실히 요구되고 있다. 이에 본 저자는 항 후 보다 적극적인 치료 방침의 설정에 이용하고자 임상 자료를 수집, 질병의 자연사를 이해하고 새롭게 진단될 환자의 일정 양식의 기본들을 제시함과 동시에 필요성이 절감되고 있는 전향적 연구를 위한 기초 자료를 제공하고자 그간의 임상 경험과 문헌 고찰을 통해 얻어진 식견을 간단히 review해 보고자 한다.

방사선 치료 성적

현재까지의 문헌 보고에 따르면 방사선 치료가 가장 적절한 치료법으로 선택되고는 있으나 NK/T cell lymphoma에서 방사선 치료의 역할은 아직까지 확실히 정립되지 않고 있다. 지금까지의 문헌 보고에서 서양 data의 경우 이 질환의 희귀성 때문인지 산발적인 보고 마저 소수 환자에 한정되어 있는 경우가 많아 표준 데이터로 인용하는데는 많은 문제점이 있고 상당수의 환자를 대상으로 한 동양 권의 경

*This study was supported in part by a grant from the Korea Health 21 R&D project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HMP-00-B-21200-0037).

Table 1. Summary of clinical data on angiocentric lymphoma treated with RT alone

	Kim et al 서울대 JKSTR (1991)	Cheung et al Hong Kong JCO (1998)	Smalley et al Mayo Clinic IJROBP (1994)	Aviles et al Mexico Hema Oncol (1992)
Total No. of Pts	33	62	32	23
Study periods	1979-1987	1977-1994	1938-1983	1980-1982
Stage distribution				
Stage I	-	48	-	-
Stage II	-	14	-	-
Systemic B symptoms	16 (48%)	-	20 (62%)	19 (82%)
Radiation dose (Gy)				
Median	49.5	50	40.3	-
Range	35-60	30-67	20-53.1	45-50
CR rates (%)	60%	66%	-	-
Patterns of failure				
Local failure	46 (50%)	-	16 (50%)	N-A*
Regional failure	10 (11%)	-	4 (12%)	1 (4%)
Systemic failure	23 (25%)	-	9 (25%)	23 (100%)
5-Year Survivals	47%	35%	67%	16 months

우라도 대부분이 retrospective study이고 기관에 따라 또 저자마다 확실한 방사선 치료 원칙이 확립되지 않고 있어서 임상적 가치를 부여하기는 어려운 실정이다. 대체적인 경향을 살펴보면 Table 1에서 보는 바와 같이 방사선 단독으로 치료받은 혈관중심위 림프종 환자의 치료 성적은 60% 이상의 high CR rate에도 불구하고 local recurrence rates가 높고 5년 생존율은 35~65%에 불과할 만큼 상당히 저조하다.

연세암센터에서도 과거 20여년 간 전통적 방법으로 방사선 치료를 받은 두경부에서 발생한 angiocentric lymphoma 환자 100예의 방사선 치료 기록을 검토, 후향적 분석에 의한 치료 반응 정도, 실패 양상 및 생존율을 평가한 바 있는데 65%의 괄목할 만한 CR rates에도 불구하고 55%의 환자가 local failure component를 나타내고 있어서 가장 predominant한 patterns of failure임을 알 수 있었고 16%의 환자에서 regional failure를 그리고 29%의 환자에서는 systemic failure 소견을 관찰할 수 있었다. 또한 5년 생존율은 38.4%로서 과거의 문헌 보고와 거의 유사한 치료 결과를 보여 주었다.

그러나 아직까지도 적절한 방사선 치료 범위나 방사선량은 잘 규명되지 않고 있다. 방사선량에 있어서 소량의 방사선량을 권고하는 저자도 있지만 Smalley 등은 42Gy 이하의 선량에서 국소 재발율이 더 높다고 보고하였고, Chen 등은 50Gy 이상 higher dose가 부여된다 해도 treatment outcome을 improve시키지 못했다고 하고 있어서 대개는 40~50 Gy를 적당한 방사선 치료 선량으로 생각하고 있다. 국내의 Kim 등도 방사선량이 낮을 경우 in-field failure가

유의하게 많았고 RT field가 넓을 경우에는 marginal failure가 적었다는 보고를 하고 있어서 병소가 없지만 재발 가능성이 높은 인접 장기에 대해서는 generous margin을 가지는 RT field로 치료하는 것이 좀더 바람직하다고 권고한 바 있다.

항암요법과 방사선의 병합치료 성적

Itami, Smalley, Aviles, Kim 등, 많은 연구자들이 RT alone으로 치료받은 환자의 patterns of failure analysis 결과, systemic relapse 빈도가 상당히 높다는 것을 관찰하고 systemic treatment의 필요성과 당위성을 역설하였지만 아직까지 systemic chemotherapy 자체가 systemic relapse의 incidence를 감소시키면서 생존율을 향상시킨다는 보고는 아직 없다. 또한 흥미로운 것은 widespread dissemination을 보이는 NK/T cell lymphoma 환자의 상당수에서 systemic relapse의 unusual site라 할 수 있는 brain, lungs, liver, GI tract, testes 혹은 skin과 같은 NCAM-positive nerve endings이 풍부한 장기에 predilection을 갖고 있다는 점이다. 또한 다양한 각가지 systemic manifestations를 동반할 수도 있다. EBV virus infection과 연관하여 lymphoma cells에서 release되는 systemic histiocytic activation에 따라 hemophagocytic syndrome을 동반하기도 하고 sepsis, intractable hemorrhage, 그리고 때로는 secondary non-lymphoid malignancies의 evolution 등이 이러한 환자들에서 cause of death 가 되기도 한다.

Table 2. Treatment results in stage I-II angiocentric lymphoma : RT with or without CT

	Kim et al YCC Green (2001)	Liang et al Hong Kong JCO (1995)	Chen et al Taiwan Rad. Oncol (1994)	Pedro et al Mexico Acta Oncol (1993)
CR				
RT alone	72/104 (69%)	29/39 (74%)	63/72 (88%)	15/19 (79%)
CT + RT	26/ 39 (67%)	21/28 (75%)	-/20 (? %)	4/10 (40%)
DFS				
RT alone	32.4%	50%*	-	-
CT + RT	26.9%	53%*	-	-
OS				
RT alone	42.5%	41%	60%	70% (5YSR)
CT + RT	40.4%	56%	58%	15% (1YSR)

*DFS of CR patients

따라서 Grange 등이나 Sorbrevilla-Calvo 등은 rapid한 fatal outcome을 가져오는 hemo-phagocytic syndrome 이나 second primary cancer의 incidence를 systemic chemotherapy가 감소시킬 수 있는지 의문이고 오히려 neutropenia나 thrombocytopenia가 동반된 환자에서는 septicemia 내지 intractable hemorrhage를 조장하는 결과를 보일 수도 있기 때문에 이와 같은 환자에서 chemotherapy의 사용을 justify하기는 매우 어렵다는 systemic chemotherapy의 무용론을 제기한 바도 있다.

항암 효과가 잘 입증되어 있는 두경부 malignant B-cell lymphomas와는 달리, angiocentric lymphoma의 치료에서 전통적인 combination chemotherapy는 relapsed lesions의 salvage treatment에서는 물론이고 initial treatment에서도 역시 efficacious하지 않다는 것이 동양권에 있는 많은 연구자들의 공통된 견해이다. 본 저자도 RT alone으로 치료받은 104예와 chemotherapy and radiation으로 치료했던 39예의 치료 성적 및 예후를 후향적 비교 분석을 시도한 바 있는데 Table 2에서 보는 바와 같이 chemotherapy의 addition에 의해 response rate, disease-free survival, overall survival 모두 향상되지 않고 있음을 보여주고 있다. 그밖에 Hong Kong의 Liang 등이나 Taiwan의 Chen 등도 우리 성적과 거의 대동소이한 결과를 보고하고 있다.

그러나, 왜 이처럼 angiocentric lymphoma 환자 들에서 doxorubicin-based chemotherapy에 대해 민감한 반응을 나타내지 않는지 그 이유는 분명하지 않다. 다만 최근 연구에서 환자의 상당 수에서 multidrug resistance(MDR) gene과 P-glycoprotein(P-gp), the product of multidrug resistant gene 1이 발현되고 있고 이러한 현상이 chemorefractory한 원인이 아닌가 추측되고 있다.

결 론

확실히 involved-field RT 만으로 NK/T cell lymphoma 환자의 survival rate를 향상시키는데는 어느 정도 한계가 있음이 분명하다. 그러나, doxorubicin-based combination chemotherapy를 병용해도 사실상 이러한 환자의 치료에서 특이한 benefit를 기대하기는 어렵다. 따라서 systemic treatments가 요구되는 이런 환자에서 doxorubicin-based combination chemotherapy regimens 대신에 carboplatin, 또는 cyclosporin A이나 calcium channel blockers와 같은P-gp/MDR1 unrelated drugs, 즉 P-gp/MDR1 modulators가 이러한 환자의 치료에서 새로운 돌파구가 될지 모른다. 또한 more effective chemotherapy regimens이 새로이 개발되지 않는다면 gene therapy나 bone marrow transplantation과 같은 more intensive therapy가 하나의 investigational strategy로 추천될 수도 있을 것이다.

References

- 1) Smalley SR, Cupps RE, Anderson JA, et al. *Polymorphic reticulosis limited to the upper aerodigestive tract: Natural history and radiotherapeutic considerations. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15:599-605.
- 2) Lipford EH, Margolick JB, Longo DL et al. *Angioimmunoproliferative lesion: A clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferation. Blood.* 1988;72:1674-1681.
- 3) Medeiros LJ, Peiper SC, Elwood L, et al. *Angiocentric immunoproliferative lesions: A molecular analysis of eight cases. Hum Pathol.* 1991;22:1150-1157.
- 4) Ko YH, Kim CW, Park CS, et al. *REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea. Cancer.* 1998;83:806-812.
- 5) Itami J, Itami M, Mikata A, et al. *Non-Hodgkin's lymphoma*

- confined to the nasal cavity: Its relationship to the polymorphic reticulosis and results of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;20:797-802.*
- 6) Aviles A, Rodriguez L, Guzman R, et al. *Angiocentric T-cell lymphoma of the nose, paranasal sinus and hard palate. Hematol Oncol. 1992;10:141-147.*
 - 7) Chung EJ, Kim GE, Park YN. *Radiation therapy result of polymorphic reticulosis. J Korean Soc. Ther Radiol. 1993;11:83-90.*
 - 8) Kim JS, Ahn YC, Yun HG, Park CI. *Primary radiation therapy result of polymorphic reticulosis. J Korean Soc Ther Radiol. 1991;9:111-116.*
 - 9) Campo E, Cardesa A, Alos L, et al. *Non-Hodgkin's lymphomas of nasal cavity and paranasal sinuses-An immunohistochemical study. Am J Clin Pathol. 1991;96:184-190.*
 - 10) Jaffe ES, Chan JKC, Su JJ, Frizzera G, Mori S, Feller AC, et al. *Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas: Definitions, differential diagnosis and epidemiology. Am J Surg Pathol. 1996;20:103-111.*
 - 11) Chan JKC, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WYW, Chan CH, et al. *Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: A clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. Blood. 1997;89:4503-4613.*
 - 12) Sobrevilla-Calvo P, Meneses A, Alfaro P. *Radiotherapy compared to chemotherapy as initial treatment of angiocentric centrofacial lymphoma (polymorphic reticulosis). Acta Oncol. 1993;32:69-72.*
 - 13) Liang R, Todd D, Chan TK, et al. *Treatment outcome and prognostic factors for primary nasal lymphoma. J Clin Oncol. 1995;13:666-670.*
 - 14) Chen HHW, Fong L, Su JJ, et al. *Experience of radiotherapy in lethal midline granuloma with special emphasis on centrofacial T-cell lymphoma: a retrospective analysis covering a 34-year period. Radiother Oncol. 1996;38:1-6.*
 - 15) Grange C, Cabane J, Dubois A et al. *Centrofacial malignant granuloma. Medicine 1992;71:179-196.*
 - 16) Kim GE, Cho JH, Yang WI, et al. *Angiocentric lymphoma of the head and neck: Patterns of systemic failure after radiation treatment. J Clin Oncol 2000;18:54-63.*
 - 17) *Society for hematology program. Am J Surg Pathol 1997;21:114-121.*
 - 18) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. *World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting-Airlie house, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999;17:3835-3849.*
 - 19) Yamaguchi M, Kita K, Miwa H, et al. *Frequent expression of P-glycoprotein/MDR1 by nasal T-cell lymphoma cells. Cancer. 1995;76:2351-1256.*
 - 20) Drenou B, Lamy T, Amiot L, et al. *CD3-CD56+ non-Hodgkin's lymphoma with an aggressive behavior related to multidrug resistance. Blood. 1997;89:2966-2974.*