

두경부에 국한된 Stage I, II, Non-Hodgkin's Lymphoma 의 방사선치료

연세대학교 의과대학 방사선과학교실

오 원 용 · 서 창 옥 · 김 귀 언

연세암센터

김 병 수

= Abstract =

Radiotherapy of Stage I and II localized Head and Neck Non-Hodgkin's Lymphoma

W.Y. Oh, M.D., C.O. Suh, M.D., G.E. Kim, M.D.

Department of Radiology, Yonsei University Medical College

B.S. Kim, M.D.

Yonsei Cancer Center

53 patients of previously untreated Stage I & II Non-Hodgkin's Lymphoma in head and neck treated with irradiation at Yonsei Cancer Center from January, 1970 to December, 1978 were retrospectively analyzed.

5 year survival rate and 5 year disease free survival rate were 51.5% and 42%. Local control rate by irradiation was 92.4% with mainly 4,000~6,000 rads. 21 patients suffered relapses after radiotherapy, 4 cases recurred within irradiated area, 4 cases at contiguous site of irradiation field, and 13 cases recurred at distant area, more commonly below diaphragm. Most cases relapsed within 1 year 6 months after treatment.

Optimum irradiation field for head and neck localized lymphoma, prognostic factors and usefulness of chemotherapy are also discussed.

서 론

Non-Hodgkin's Lymphoma(NHL)는 Hodgkin's disease와는 다르게, 임파절외 장기를 침투하는 경우가 많고¹⁾ 진단 당시 이미 전신에 침투해 있는 경향이 많기 때문에 방사선치료와 같은 국소적인 치료방법보다 전신적인 약물요법이 강조되고 있는 질환이다. 그러나 NHL의 11~20%^{2,3)}에서는 원발병소에 국한되기

때문에 국소치료만으로도 높은 생존율을 얻을 수 있는 것으로 알려져 있으며 두경부에 국한된 stage I, II, NHL는 국소적인 방사선요법만으로도 약 50~70%의 국소치료율을 갖는 것으로 보고되고 있다⁴⁾.

이에 저자들은 1970년부터 1978년까지 만 9년동안, 두경부에서 발생한 stage I, II NHL로 진단되어 연세암센터에서 방사선치료를 받았던 53예를 대상으로 생존율 및 재발양상을 분석해 보았고 분석결과와 문헌 고찰을 통하여 두경부에 국한된 stage I, II NHL의 적절한 치료방침을 모색해 보고자 한다.

* 본 논문은 연세암센터의 보조에 의해 이루어졌음.

대상 및 방법

1. 연구대상

1970년 1월부터 1978년 12월 사이에 두경부에 국한된 병기 I, II인 NHL로 진단받고 연세암센터에서 방사선치료를 받은 53예를 대상으로 하였다. 이 기간에 연세암센터에서 방사선치료를 받은 환자는 총 4,489명이었으며, 이중 악성임파종이 184명으로 전 환자의 약 4.1%였으며 NHL은 172예로 전체 악성임파종의 93.5%였다.

2. 임상검사와 병기결정(staging)

악성임파종을 진단하는데 있어서는 철저한 병력 및 이학적소견과 함께 확진을 위하여 조직생검을 시행하였다. 병리조직학적 진단을 얻은 후, 임파종의 침윤정도(staging)를 알기 위하여 혈액검사, 소변검사, 간기능검사, 신장기능검사, 신우조영촬영술, 흉부 X선검사, 위장관조영촬영술, 골수생검, 임파절조영술등을 시행하는 것을 원칙으로 하였으나, 연구의 대상이 되었던 기간중 모든 환자에서 상기한 검사를 철저히 시행하지는 못하였다. 병기는 위에 기술한 검사들의 결과를 토대로 Ann Arbor staging system에 따라 분류하였다.

3. 치 료

연구의 대상이 되었던 기간동안 진단과 병기결정후 두경부에 국한된 임파종인 경우에는 방사선치료가 우선되었고 약물요법은 방사선치료만으로는 원발병소가 완전관해되지 않거나 치료후 재발한 경우에만 시행하였다. 총 53예중 11예에서 정도의 차이는 있으나 약물요법을 받았는데 대부분이 전신상태의 악화와 경제적인 여건등으로 인하여 충분한 약물요법을 받지 못했다.

방사선치료는 Co-60원격조사장치를 사용하여 외부조사하였다. 방사선조사야는 Table 1에서 보는 바와같이 병변이 있는 부위에만 국소조사한 예로부터, Mantle field irradiation, TNI와 같이 매우 광범위하게 치료한 예까지 매우 다양하나 현재 두경부임파종의 방사선 치료에 사용되는 조사야인, Waldeyer's ring+whole neck irradiation 한 경우가 가장 많았으며, 상악동이나 비강에서 발생한 임파종인 경우는 병변부위만 국한하여 조사하였다.

방사선조사량은 대부분(47/53)이 4,000~6,000 rads

를 4주~6주(daily 200 rads, 5 times a wk)에 걸쳐서 조사받았다.

4. 추적조사

치료환자의 추적조사는 방사선치료가 끝난후 처음 2년간을 매 3개월마다, 2년후는 매 6개월마다 내원하여 검진을 받도록 권유하여 계속적으로 관찰하였으며, 정기적으로 계속 내원하지 않은 경우는 환자의 생존여부와 건강상태를 확인하기 위하여 설문서를 보내거나 전화로 확인하였으나, 이러한 방법을 통해서도 확인할 수 없었던 경우는 환자의 본적지 호적계에 서신문의하여 생존여부 및 사망 년 월일을 확인하였다.

결 과

1. 임상적 소견

1) 연령 및 성별분포(Fig. 1)

두경부에 국한된 NHL 환자는 30세에서 60세 사이에서 많이 발생하였으며, 가장 호발하는 연령층은 40대로써 전체의 28%를 차지하였다. 성별분포는 남자가 40명, 여자가 13명으로써 남녀의 성비가 3:1이었다.

2) 발병부위 및 병기별 분포(Table 2)

발병부위는 임파절에서 발생한 예(nodal presentation)가 53예중 23예였고, 임파절외 장기에서 발생한 예(extranodal presentation)가 30예로써 임파절외 장기에서 약간 더 많이 발병함을 보였다. 본 연구에서는 왜골상부임파절만 단독으로 침범되어 있는 NHL은 대상에서 제외되었다.

Ann Arbor staging system에 의하여 결정된 병기별 분포는 stage I이 25예, stage II가 28예였다. 임파절외 장기에서 발생한 30예의 원발부위를 보면,

Table 1. Irradiated Volume Using Co-60 Teletherapy Unit

Irradiated volume	Number
Involved area, only	13
Whole neck+primary site	10
Waldeyer's ring+whole neck	17
Waldeyer's ring+mantle field	6
Mantle field	6
TNI	1
Total	53

Table 2. Distribution by Primary Site and Stage

Primary Site	Stage		Total
	I	II	
Nodal	12	18	30
Extranodal	13	10	23
Waldeyer's ring Tonsil	6	10	16
Nasopharynx	2	2	4
Base of tongue	1	2	3
Nasal cavity	2	1	3
Maxillary sinus	1	1	2
Larynx	—	1	1
Soft palate	—	1	1
Total	25	28	53

Table 3. Histologic Distribution

Lymphocytic, well differentiated	6(11.3%)
Lymphocytic, poorly differentiated*	5(9.4%)
Mixed	3(5.7%)
Histiocytic	29(54.7%)
Undetermined	10(18.9%)
Total	53(100.0%)

Table 4. Local Control Rate by Radiation Dose

Dose(rads)	Numbers controlled/Numbers treated
3,000~4,000	3/4
4,000~5,000	33/34
5,000~6,000	12/13
6,000~7,000	1/2
Total	49/53(92.4%)

Waldeyer's ring 이 30례중 23례로써 대부분을 차지했고, 그외 비강(3례), 상악동(2례), 후두(1례), 연하(1례)에서 소수가 발생하였다.

3) 조직병리학적 분포 (Table 3)

Rappaport 분류법에 의한 조직병리학적 분포를 보면 1례의 nodular PDL 형을 제외한 모든 예가 diffuse form 이었으며, 이중 histiocytic type 이 가장 많은 29 예로써 전체의 54.7%를 차지하였다.

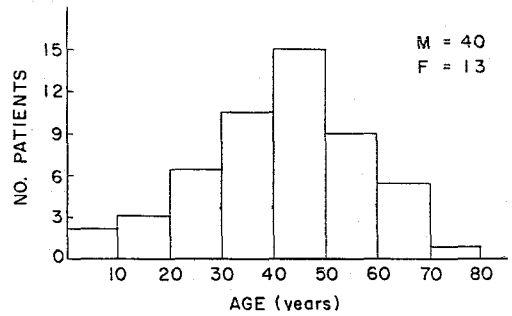


Fig. 1. Age distribution in 53 patients with stage I & II head and neck NHL.

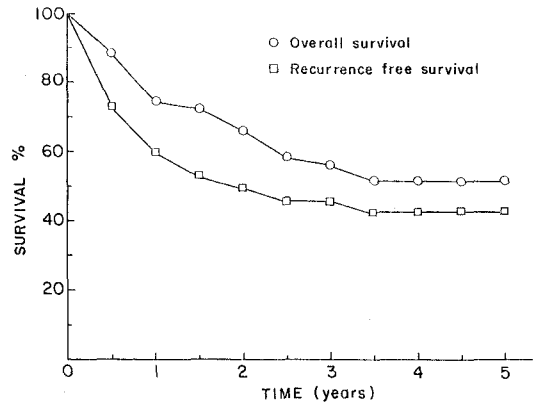


Fig. 2. Actuarial survival in stage I & II head and neck NHL.

2. 방사선치료성적 및 생존율

1) 국소치료를

이미 앞에서 언급한 바와 같이 방사선조사야는 매우 다양했지만, 방사선조사야내에서 임파종이 재발하거나, 완전관해가 되지 않았던 예는 4례로써, 92.4%(49/53)의 높은 국소치료를 보였다.

방사선조사선량에 따른 국소치료를의 차이를 평가해 보고자 하였으나, 3,000 rads에서 7,000 rads 사이 각 군에서 각각 한명씩 실패함으로써 의의를 찾아볼 수 없었고, 따라서 국소치료를에 필요한 적절한 선량을 선택할 수 없었다(Table 4).

2) 생존율

Actuarial(life table) method에 의한 전 환자 53예의 5년생존율을 산출한 결과 51.5%이었으며, 5-yr recurrence free survival rate는 42%였다(Fig. 2).

3) 원발병소에 따른 생존율(Fig. 3)

원발병소가 임파절인 23예와 원발병소가 임파절외

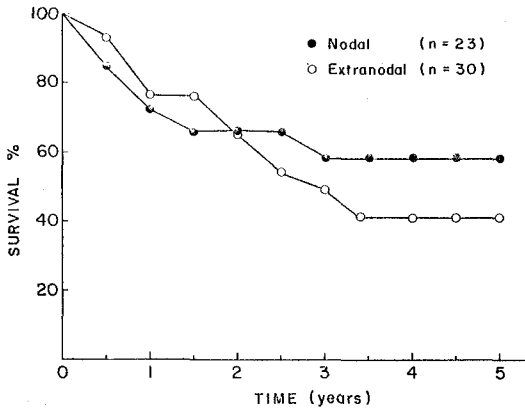


Fig. 3. Actuarial survival by nodal or extranodal presentation.

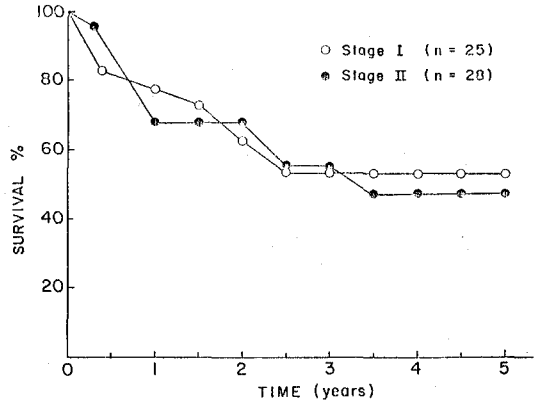


Fig. 4. Actuarial survival by stage in stage I & II head and neck NHL.

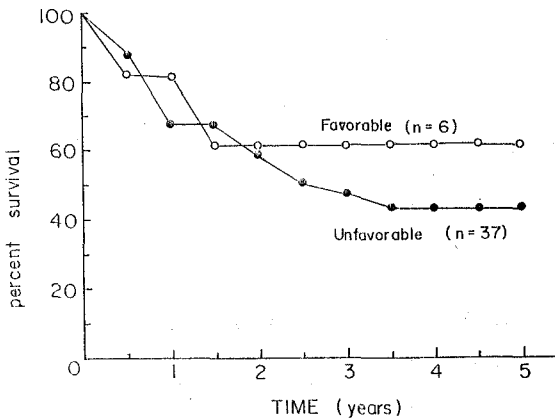


Fig. 5. Actuarial survival by Histologic group.

장기인 30예의 5년생존율을 비교해 본 결과, Nodal presentation의 5년생존율이 58.5%이고, Extra-nodal presentation이 43.6%로써 원발병소가 임파절인 경우의 생존율이 약간 더 높게 나타났다.

4) 병기에 따른 생존율(Fig. 4)

Stage I의 5년생존율이 53.7%, stage II가 47.5%로써 통계적으로 유의한 차이는 볼 수 없었다.

5) 조직병리학적 유형에 따른 생존율(Fig. 5)

Rappaport 분류법에 의한 조직병리학적 세포형을 예후가 좋은 군(Favorable histology)과 예후가 좋지 않은 군(Unfavorable histology)으로 나누어 생존율을 비교한 결과, Favorable histology group 6예의 5년생존율은 61.4%이었으며, Unfavorable histology group 37예의 5년생존율은 42.9%였다.

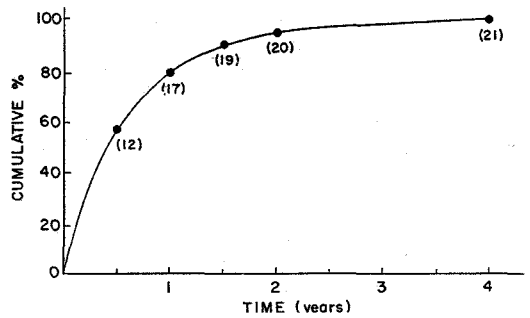


Fig. 6. Cumulative distribution of time to relapse.

3. 방사선치료후 재발양상

두경부임파종에 대한 방사선조사후 추적관찰중 총 53예의 약 40%인 21예에서 재발됨을 확인할 수 있었으며, 재발환자의 90%이상이 방사선치료후 1년 6개월 이내에 재발됨을 알 수 있었다(Fig. 6).

재발된 21예의 원발병소는 9예가 nodal origin이었으며 12예가 Extranodal origin으로 원발병소에 따른 재발율은 거의 비슷하였다. 재발부위를 보면 방사선을 조사했던 조사야내에서는 4예만 재발되어 방사선치료가 임파종의 국소치료에 매우 효과적임을 알 수 있었다. 방사선조사야의 바로 인접부위에서 재발한 예가 4예 있었는데, 2예가 병소가 있는 부위에만 국한하여 치료 하였던 경우로써 이러한 방사선조사야 인접부위 재발은 병기결정을 보다 철저히 하고 적절한 조사야를 선택함으로써 방지할 수 있으리라 생각된다. 또한 재발에 21예중 62%인 13예가 원적부위에서 재발되었고, 재발부위는 중격동, 유방, 흉벽, 뇌등 원격막상부에서

Table 5. Location of Initial Relapse

Site of Primary	Irradiated volume	Contiguous to irradiated volume	Distant			Total
			Above Diaphr	Below diaphragm		
				Nodal	Extranodal	
Nodal (23)	3	3(skull base cervical N. SCL N.)	1 (mediast.)		2 (small intest.)	9/23
Extranodal (30)	1	1	5 (mediast. breast chest wall scalp brain)	1 (inguinal)	4 (liver spleen stomach 2)	12/30
Total(53)	4	4	6	1	6	21/53

Table 6. Initial Relapse Pattern According to the Irradiated Fields

Irradiated field	Relapse site			Total
	Irradiated volume	Contiguous to irradiated volume	Distant	
Involved area(13)	1	2	7	10/13
Whole neck including primary site(10)	1	1	0	2/10
Waldeyer's ring+ whole neck(17)	0	1	4	5/17
Waldeyer's ring+Mantle(6)	1	0	1	2/6
Mantle(6)	1	0	1	2/6
TNI(1)	0	0	0	0/1
Total	4	4	13	21/53

Table 7. Result of Chemotherapy

Patient No.	Primary site	Initial stage	histology	Relapse pattern		outcome
				Site	Time	
1	Nasal cavity	I	DH			NED(7y 10m)
2	Tonsil	II	DH	Abdomen	3 yr	Expired(3y 5m)
3	Nodal	II	DH	Neck nodes	2 yr	F-U lost c̄ disease
4	Nodal	I	PDLL	Liver	4 mo.	expired(5 ml)
5	Tonsil	I	DH	Stomach	8 mo.	END(10 yo m)
6	Maxilla	I	DH	Pelvic & Inguinal N.	1 yr 5m	Expired(1y 8m)
7	Tonsil	I	DH	Breast	4 mo.	Expired(1y 8m)
8	Nodal	II	Undetermined	Neck nodes	6 mo.	Expired(2y 7m)
9	Nasopharynx	II	Undetermined	Scalp	10 mo.	F-U lost c̄ disease
10	Tonsil	II	DH	Spleen	5 mo.	Expired(8 m)
11	Nodal	II	Mixed	Mediastinum	4 mo.	F-U lost c̄ disease

5예가 재발하였고 위, 소장, 간, 비장, 복부 그리고 서혜부 임파절등과 같은 횡격막하부에서 8예가 재발됨으로써 횡격막상부보다 횡격막하부에서 더 많은 재발을 보였다(Table 5). 또 방사선조사야에 따른 재발양상을 살펴보면 원발병소부위에만 국한하여 치료하였던 13예에서는 방사선조사야내에서 1예, 조사야 인접부위에서 2예가 재발되었을 뿐만 아니라 7예가 원격부위에서 재발하였다. 그러나 방사선조사야를 원발병소 뿐만 아니라 주변 전경부임파절을 포함하거나 그 이상으로 조사범위를 넓혀서 치료하였던 예들에서는 현저히 재발이 감소함을 볼 수 있었다(Table 6).

4. 약물치료

방사선치료외에 약물요법을 받았던 예는 11예로써 이들은 대부분 방사선치료실패에 대한 구제책으로써 사용되었고, 앞에서 기술한 바와 같이 환자의 전신상태가 좋지 않거나 경제적 여건등으로 약물요법을 제대로 시행하지 못한 경우가 대부분이었고, 방사선치료후 위에서 재발하여 약물치료후 10년생존율을 보인 1예와 처음부터 약물치료를 방사선치료의 보조요법으로 사용한 1예를 제외한 9예가 모두 임파종으로 사망하였다(Table 7).

고 안

Non-Hodgkin's Lymphoma(NHL)는 임파절과 임파조직에서 발생하는 악성임파종으로서 Hodgkin's disease(HD)와는 조직병리학적 및 임상적으로 다른 특징을 가지고 있는 것으로 알려져 있다^{5,19)}. 원발병소가 98%에서 임파절인 HD는 질서정연하게 임파경로를 따라서 병변이 진행되는 반면에^{6,8)}, NHL의 원발병소는 약 4분의 3이 임파절이지만, 10~25%는 Waldeyer's ring, 위장관, 중추신경계등과 같은 임파절의 장기에서 발병하며, 또한 병변의 진행도 HD와는 다르게 변화무쌍하며 예측할 수 없는 것으로 보고되고 있다.^{1~4)}

이미 서론에서 언급한 바와 같이 NHL는 병변이 처음 발병부위에만 국한되어 있는 경우는 11~20%에 불과하며^{2,3)}, 이 가운데 약 3분의 1이 두경부에 국한되어 있는 것으로 보고되고 있는데¹⁾ 두경부에서는 주로 Waldeyer's ring에서 발생하는 것으로 알려져 있다.^{1~2)}

NHL의 조직병리학적 형태가 결절형(nodular form)이나 또는 미만형(diffuse form)이나에 따라서 예후에 영향을 미치고 있고 세포형도 임파구가 많을수록 예후가 좋으며, 조직구형으로 전환될수록 예후는 좋지 않

은 것으로 되어 있는데⁷⁾ 저자들의 결과에서는 미만성 조직구형임파종(diffuse histiocytic lymphoma)가 전 53예중 29예(54.7%)로써 가장 많은 세포형이었다. Fletcher⁹⁾와 Mill¹³⁾등은 조직구형임파종의 발생빈도를 각각 31%, 38%로 보고하고 있으며 외국의 다른 여러 문헌에서도 약 30%정도로 보고되고 있으나, 대한혈액학회의 보고에 의하면¹⁰⁾ 예후가 가장 불량한 세포형인 조직구형임파종이 57.1%로 보고되고 있어서 한국에서는 외국에 비하여 조직구형임파종이 월등히 많음을 알 수 있었다.

악성임파종은 다른 어떤 종양보다도 방사선에 예민한 반응을 보여 치료효과가 높은 것으로 알려져 있는데^{11,12)} 특히 병변이 국소적으로 두경부에 국한되어 있으며 병기 I, II인 NHL의 경우에는 방사선치료만으로도 50~70%의 국소치료를 갖는 것으로 보고되고 있다.¹⁴⁾ 그러나 NHL의 방사선치료에 있어서 치료기간과 선량과의 관계(time-dose relationship)는 종양의 성장속도가 빠른 DHL를 제외하고는 거의 중요시 되지 않는 것으로 알려져 있지만¹⁾, 방사선의 적절한 조사야와 조사선량은 아직도 논란이 많으며, 환자의 연령, 원발병소(nodal or extranodal presentation), 병기, 조직 세포형등과 같은 인자들에 따라 다른 것으로 알려져 있다.^{1,9)} 두경부에 국한된 NHL의 방사선조사야는 일반적으로 원발병소부위에만 국한하여 치료하는 방법(Involved field irradiation, IF)으로부터 원발병소와 연속되는 주변부 임파절을 포함하는 조사야(Extended Field Irradiation EF)가 가장 많이 사용되고 있고, mantle field irradiation, 더 나아가서는 TNI 등과 같은 조사야가 이용되기도 한다. Rodhey, Million¹⁾등과 같은 이는 병변이 국소적이며 병기 I, II인 lymphosarcoma의 조사야를 IF로 조사하였을 경우의 국소치료를 50~70%라고 보고하면서 조직세포형이 DHL인 경우에 침윤임파절이상의 치료범위나, 침윤된 임파절외장기와 주변 임파절을 포함하는 조사야 이상의 조사야가 생존율을 향상시켰다는 보고는 아직 없다고 했다. 또한 lymphosarcoma일 경우에는 보통 원발병소와 주변부임파절을 포함하여 치료범위로 잡고 있는데 이 조사야가 치료를 더 향상시킬 것이라는 증거는 없으나 문제시되는 주변부재발(marginal recurrence)은 감소시키고 있다고 보고하고 있다. Stanford 대학의 Glatstein과 Kaplan¹⁴⁾은 이와같이 논란이 많은 NHL의 적절한 방사선 조사야를 결정하기 위하여 stage I~III인 NHL로써 과거에 방사선치료를 받았던 234예를 분석한 바 있다. 첫째, contiguity of initial sites of involvement에

대하여 48예의 NHL 을 외과적으로 staging 을 시행한 결과, stage II에서는 87%의 contiguity 을 보여주고 있고 stage III에서는 71%의 contiguity 를 보여주므로써 병변은 원발병소뿐만 아니라 주변부에 이미 미세적인 임파종의 침윤 가능성이 높으며 둘째, stage I, II 인 63예의 NHL 를 방사선치료후 진행양상을 분석한 결과, contiguity 가 결절형 임파종에서는 33%였으며 미만형임파종에서는 30%를 보여서 전체의 약 3분 1이 이미 주변부에 퍼져있음을 알 수 있고 셋째, 재발도 방사선을 조사하지 않았던 주변부와 원적부위에 훨씬 많아 stage I에서는 재발된 11예중 10예가 방사선이 조사되지 않았던 부위에서 재발됨을 보였다. 그러므로 병변이 침윤되어 있는 원발병소에만 국한하여 방사선을 조사하는 것보다는 원발병소와 이미 병변이 침윤되어 있을 가능성이 많은 주변부임파종을 포함한 EF (Extended field irradiation)이나 TNI 등을 이용함으로써 재발을 미연에 방지할 수 있다고 결론을 맺고 있다. 본 저자들의 연구대상인 53예의 조사야는 IF로부터 TNI 까지 다양하였는데 Table 6에서 보는 것과 같이 방사선조사야와 재발양상을 서로 비교 및 분석한 결과, 오직 병변이 침윤된 부위만 조사한 13예에서는 10예가 재발되어 약 77%의 재발율을 보이고 있는 반면에 원발병소와 주변부임파종을 포함하여 치료한 예나 그 이상의 조사야로 치료했던 예에서는 현저하게 재발이 적은 것을 보아도 Waldeyer's ring 과 전경부 임파종을 포함하는 조사야나 그 이상의 치료 조사야가 경우에 따라서는 주변의 정상조직에 손상 및 합병증을 일으키는 단점이 있지만 재발율은 현저히 감소시키고 있음을 알 수 있었다.

Peters 등에 의하면¹³⁾ 악성임파종에 치료 목적으로 조사되는 방사선의 적절한 선량(optimal tumor dose)은 조직학적 유형, 종양의 크기, 방사선치료범위등과 같은 세가지 인자에 따라서 결정된다고 했다. Fuks¹⁵⁾ 등은 방사선치료를 시행한 결절성과 미만성 임파종 198예를 일정한 선량의 방사선을 조사한 후, 조직세포형과 재발과의 관계를 분석하여 종양의 치사선량(tumoricidal dose level)을 얻으려고 했다. 분석내용을 보면 보편적으로 방사선 조사선량과 재발은 서로 역비례하고 있음을 보였으며 결절성 임파종은 4,400 rad를 HEF(high dose extended field)로 조사한 결과, 재발이 거의 0%에 가까웠으나 DLL(diffuse lymphocytic lymphoma)과 DMLL(diffuse mixed lymphocytic lymphoma)는 4,400 rad를 HEF로 조사한 후 각각 재발이 15%와 12%였다. 더구나 DHL는 1,500~

6,500 rad를 조사하였음에도 불구하고 재발이 훨씬 높아 21~37%를 나타냄으로써 NLL은 4,400 rad의 선량으로 충분히 치료할 수 있으나, 그 이외의 조직세포형은 4,400 rad가 만족스러운 선량이 아님을 말해주고 있다. 또한 Bush⁴⁾등은 병변이 국소적이며 stage I, II인 NHL 186예를 lymphosarcoma와 diffuse histiocytic lymphoma로 대별하여 치료하였는데, lymphosarcoma는 2,500~3,000 rad를 조사함으로써 국소치료율이 97%인 반면에 DHL는 4,000 rad 이상을 조사하였음에도 불구하고 87%의 국소치료율을 보이므로 DHL의 경우에는 적어도 4,000 rad 이상을 EF로 조사하고 부가적으로 1,000~2,000 rad를 병변부위에만 국한하여 더 조사해야 한다고 보고하고 있다. 이와 같이 치사선량은 아직도 결정되어 있지 못하고, 이미 상기한 세가지 인자에 따라서 변화가 심하지만, 그러나 일반적으로 DHL는 4,500~5,000 rad를 4¹/₂주~5주동안에 조사하고 그 이외의 조직세포형은 3,500~4,500 rad를 3¹/₂주~4¹/₂주동안에 조사하고 있다¹³⁾. 병변이 국소적으로 두경부에 국한되어 있는 stage I, II NHL는 이와같이 방사선치료만으로도 높은 국소치료율을 보이고 있으나 추후 관찰중 방사선치료 범위내 또는 치료범위밖에서 재발되는 것이 문제시 되고 있다^{1,14)}.

Mill¹²⁾등은 두경부에 국한된 stage I, II NHL 67예에서 조직세포형이 lymphocytic type이거나 mixed lymphocytic, histiocytic type인 경우에는 4~5주동안에 3,500~4,500 rad를 조사하였으며 histiocytic type인 경우에는 6~7주동안에 5,000~5,500 rad를 조사한 결과, 재발이 전 환자의 43%인 33예였으며 이중 7예는 조사범위내에서 재발되었으며 2예는 방사선조사야 인접부위에서 그리고 24예는 원적부위(distant area)에서 재발되었다고 보고하고 있다. 또한 Peckham¹⁶⁾ 등은 재발율을 54%로 보고하고 있는데 저자들의 결과에서는 전환자 53예중 21예가 재발되어 약 40%의 재발율을 보였다. 재발된 21예의 재발기간을 보면 방사선치료후 1년 6개월이내에 90%이상인 19예가 재발됨을 보였는데(Fig. 6), Mill¹²⁾등은 재발되었던 32예의 80%가 방사선치료후 25개월이내에 재발되었다고 보고하고 있으므로 방사선치료후 1년~2년사이에 대다수가 재발되고 있음을 알 수 있다. 본 저자들의 53예중 재발되었던 21예의 재발부위를 보면 조사야내 재발(4예)이나, 조사야인접부위재발(4예)보다 원적부위재발이 13예로 가장 많음을 볼 수 있고, 횡격막상부(5예)보다도 횡격막하부(8예)에서 보다 많은 예가 재발했음을 보였

는데, Wang¹⁷⁾, Cox¹⁸⁾등도 전체 재발예중 원거리부위에서 재발될 예를 각각 43%, 55%로 보고하고 있으며 대체적으로 다른 많은 문헌보고에서도 원거리부위재발이 더 많은 것으로 보고되고 있다.

Localized NHL의 원발병소가 주변부와 원거리부위에서 재발되기까지는 두가지 경로를 밟아 진행하고 있는데¹⁴⁾ 하나는 lymphatic channel을 통하여 주변림파절로 병변이 직접 파급되고(lymphatic spread), 또 하나는 efferent lymphatics에서 thoracic duct를 거쳐서 venous channel로 파급되어 종국에는 전신적으로 파급되어 원발병소에서 원거리인 원거리부위에서 재발되는 것으로 알려져있다(extralympathic spread). Fuks¹⁵⁾ 등은 stage I, II . NHL 144예중 재발된 63예를 분석한 결과, 재발된 30예의 결절성림파종의 80%가 lymphatic spread을 하고 있는 반면에 33예의 미만성 림파종의 57%는 lymphatic spread이었으나 나머지 43%는 extralympathic spread되어 전신적으로 파급되고 있음을 알 수 있었다. 즉 결절성 림파종은 대다수가 lymphatic channel을 따라서 병변이 점차적으로 다음 단계의 림파절로 파급되고 있으나 미만성 림파종은 결절성 림파종보다 2배나 많이 extralympathic channel을 따라서 병변이 진행하고 있으므로 더 많은 예가 예견할 수 없는 원거리부위에서 재발되고 있다고 설명하고 있다. 또한 같은 미만성림파종 중에서도 조직세포형에 따라서 extralympathic spread의 확률이 다른데, DPLL는 extralympathic spread가 12%에 불과하나 DHL는 DPLL보다 두배가 많은 27%에서 extralympathic spread되어 원거리부위에 재발될 확률이 더 높은 것으로 보고되고 있다. 그러므로 DHL은 두경부에 국한되어 있는 stage I, II라고 할지라도 IF 혹은 EF로 국소병변을 치료할수는 있지만 원거리부위에서의 재발(distant relapse)을 방지할 수는 없다는 결론에 이르게 된다. 따라서 최근에는 localized histiocytic lymphoma인 경우에는 distant relapse을 미연에 방지하기 위하여 방사선치료와 더불어 약물요법의 사용이 시도되고 있다. Localized stage I, II DHL 22예를 방사선치료와 약물요법을 병용한 경우와 약물요법만 시행한 결과를 서로 비교 분석한 Miller²⁰⁾ 등의 보고를 보면 전 22예중 14예는 약물요법만 시행하였으며 나머지 8예는 약물요법과 더불어 IF로 4,500~6,000 rad를 조사하였는데, 약물요법만 시행한 14예에서는 1예가 약물요법 시행후 3개월만에 경부림파절에 1개의 재발을 보였으나, 방사선치료와 약물요법을 병용했던 8예에서는 전혀 재발됨이 없이 완전히 관해

되었다. 상기한 적은 예의 연구결과를 토대로 localized DHL의 치료는 방사선치료와 더불어 약물요법을 병용함이 재발을 감소시킬 수 있다는 결론을 내릴 수 없지만 ① rapid growth, ② 혈류를 따라서 early systemic dissemination, ③ rapid recurrence라는 localized DHL의 특징때문에, 약물치료를 먼저 하는 것이 방사선치료를 먼저하는 것보다는 더 성공적인 치료법으로 제안하고 있고, Milan group²¹⁾에서도 localized I or II, nodal or extranodal NHL에 대한 치료로 IF irradiation과 더불어 CVP을 병용한 결과 재발을 현저하게 감소시킬 수 있었다고 보고하고 있지만, Stanford Study²²⁾에서는 방사선치료와 약물요법의 병용이 방사선치료만 시행한 결과에 비하여 특별한 이점을 발견하지 못했다고 보고하고 있다. 그러나 DHL는 localized되어 있다 하더라도 이미 상기한 세가지 특징때문에 국소적 방사선치료와 더불어 보조약물요법을 시행하는 경향에 있을 뿐만 아니라⁶⁾, localized NHL의 조직세포형을 종양의 성장속도가 완만하고 재현이 늦게 나타나서, 예후가 좋은 조직세포형군(Favorable histology)과 종양의 성장속도가 신속하고 early systemic dissemination되어 재발이 빠르고 원거리전이 많아 예후가 나쁜 조직세포형군(unfavorable histology)으로 구분하여 치료법을 다르게 하려는 경향에 있다^{1,6,23,24)}. NPDL, NML, DWDL 등과 같은 Favorable histologic group을 방사선치료만으로도 국소병변을 치료할 수 있을뿐만 아니라 재발율도 현저히 적기 때문에 일반적으로 방사선치료 단독요법이 충분한 치료법으로 인정되고 있으나, DPDL, DML, DHL, DUL 등과 같은 Unfavorable histologic group의 치료는 저자들 사이에 많은 논란의 대상이 되고 있다^{23~25)}. 일반적으로 방사선치료의 사들은 방사선치료만으로도 국소병변을 충분히 치료할 수 있기 때문에 방사선치료를 먼저 시행하고 방사선치료후 발생하는 재발을 방지할 목적으로 보조약물요법의 필요성을 시인하고 있으나⁶⁾, 반면에 약물치료의 사들은 이미 언급한 Unfavorable histologic group의 세가지 특징때문에 약물요법을 먼저 시행하고 보조적으로 국소적인 방사선치료를 제안하고 있다. 본 연구에서는 11예에서 약물요법이 시행되었지만 대부분 재발된 뒤에 사용했고 또 충분한 량을 사용하지 못했던 경우가 대부분이므로 약물치료의 효과에 대하여 어떤 결론을 얻기는 힘들었고, 앞에서 기술한 바와같이 여러 문헌보고에 따라 근래에는 Unfavorable group에서 방사선치료와 약물요법의 병용요법이 시행되고 있으므로 앞으로 본 연구결과와

비교가 가능하리라 생각된다.

두경부임파종의 방사선치료 후 5년생존율은 대개 40%에서 60%까지 보고되고 있으며^{1,3,26,17)} 본 저자들의 결과도 5년생존율이 51.5%, 5 yr recurrence free survival이 42%로 다른 보고와 비슷한 결과를 보였으며, 5년생존율과 5년무병생존율이 대개 큰 차이가 없는데 이는 재발했을 때 재치료해서 관해되는율이 적기 때문으로 생각되며 앞으로 보다 효과적인 약물요법과의 병용치료가 생존율을 얼마나 향상시킬지 기대된다. 또한 방사선치료후 생존율에 영향을 미치는 예후인자로는 원발병소의 위치(nodal or extranodal) 및 종양의 크기, 병기, 조직학적 유형, 연령등을 들 수 있다. Mill¹⁾등은 두경부에 국한된 Extranodal NHL의 5년 생존율을 stage I에서는 61%, stage II에서는 53%로, 또한 relapse-free survival rate은 각각 49% 39%로 보고하였고, Reddy³⁾등도 stage I이 68.5%, stage II가 50%로 약간 차이가 있게 보고하였지만 저자들의 예에서는 stage I와 II의 생존율에 큰 차이를 찾아볼 수 없었고 병기에 따라서 예후에 큰 차이가 나는 위장관임파종에 비하여 두경부임파종에서는 병기가 I기나 II기나 예후에 큰 영향을 미치지 않는다고 생각된다. 그러나 조직학적유형은 큰 의의가 있어서 Mill¹⁾등의 보고에 의하면 67예의 extranodal NHL 중 11예의 favorable histology group의 5년생존율은 100%였으나, 54예. Unfavorable histology group에서는 5년생존율이 52%로 현저한 차이를 보이고 있다. 또한 원발병소가 임파절이나 또는 임파절의 장기나에 따라서 생존율이 달라서 대개 임파절인 경우가 약간 생존율이 높은 것으로 보고되고 있으나 이것 역시 큰 차이는 찾아볼 수 없으며, 방사선치료를 했을 때 종양의 크기에 따라 생존율에 의의있는 차이가 있다고 보고된 문헌도 있으나¹⁾, 이는 조사된 방사선조사량과 병용된 약물요법의 정도에 따라서 성적에 차이가 있을 것으로 생각되며 이러한 예후인자들은 앞으로 치료방법의 향상과 함께 예후에 미치는 영향력이 변화될 것으로 생각된다.

결 론

두경부에 국한된 stage I, II NHL 53예의 방사선치료후 생존율, 재발양상등을 분석해 본 결과와 문헌고찰을 통하여 다음과 같은 지견을 얻었다.

1. 두경부임파종은 4,500~5,000 rads 정도의 방사선 치료로써 높은 국소치료율을 얻을 수 있겠으며 방사선

조사야는 인접임파조직으로의 미세적침윤을 미리 제거함으로써 원격재발을 방지하기 위하여 Waldeyer's ring 과 전경부임파절을 포함하는 조사야이상을 선택하는 것이 바람직하다고 생각된다.

2. 두경부임파종에서는 방사선조사야내에서의 재발보다는 원격전이가 많고, 특히 Unfavorable histology에서 이런 경향이 뚜렷하므로 이러한 환자에서는 약물치료가 병용되어야 생존율을 증가시킬 수 있으리라 생각한다.

REFERENCES

1. Mill WB, et al: *Radiation therapy treatment of Stage I and II extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. Cancer* 45: 653-661, 1980.
2. Wong DS, Fuller LM, Butler JJ, Sullenberger CC: *Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. Am J Radiol* 123:471-481, 1975.
3. Reddy S, Saxena VS, Pelletiere EU, et al: *Early nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Cancer* 40:98-104, 1977.
4. Bush RS, Gasparowicz M, Sturgeon J, et al: *Radiation therapy of localized non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Treat Rep* 61:1129-1136, 1977.
5. Bitran JD, Golomb HM, Ultmann JE, et al: *Non-Hodgkin's lymphoma, poorly differentiated and mixed cell types. Cancer* 42:88-95, 1978.
6. Fletcher GH: *Radiotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. Textbook of radiotherapy: 621-636, 3rd edition, 1980.*
7. Devita VT, Hellman JS: *The natural history of the lymphoma. Cancer principles and practice of oncology: 1345-1348, 1st edition, 1982.*
8. Kaplan HS: *Contiguity and progress in Hodgkin's disease. Cancer* 31:1811, 1971.
9. Jones SE, et al: *Non-Hodgkin's lymphoma, preliminary results of radiotherapy and a proposal for new clinical trials, Radiology* 103:657-662, June 1972.

10. 李柱衡 外: 韓國의 淋巴腫에 對한 統計的 觀察, 大韓血液學會誌, 第 3卷 第 1號, p.1, 1968.
11. Peters MV, Bush RS, Brown TC, et al: *The place of radiotherapy in the control of non-Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer* 31(Suppl II): 386-401, 1975.
12. Hellman JS, Chaffey JT, Rosenthal DS, et al: *The place of radiation therapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. Cancer* 39:843-851, 1977.
13. Peters MV: *The contribution of radiation therapy in the control of early lymphoma. Am J Radiol* 90:956-967, 1963.
14. Fuks Z, Glatstein E, Kaplan HS: *Patterns of presentation and relapse in the non-Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer* 31, (Suppl II): 286-297, 1975.
15. Fuks Z, Kaplan HS: *Recurrence rates following radiotherapy for nodular and diffuse malignant lymphoma. Radiology* 108:675-684, 1973.
16. Peckham MJ, Guay JP, Hamlin ME, et al: *Survival in localized nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer* 31 (Suppl): 413-424, 1975.
17. Wang CC: *Malignant lymphoma of Waldeyer's ring. Radiology* 92:1335-1339, 1969.
18. Cox JD, Laugier AJ, Gerard-Marchant R: *Apparently localized and regionally advanced malignant lymphoreticular tumors in the adult. Cancer* 29:1043-1051, 1972.
19. Horiuchi J, et al: *Extranodal Non-Hodgkin's lymphoma in the head and neck, irritation and clinical course. Acta Radiologica Oncology* 21: 393-399, 1982.
20. Miller TP, Jones SE: *Chemotherapy of localized histiocytic lymphoma. Lancet* 1(8112): 358-360, 1979.
21. Bonadonna G, Lattuada A, Manfardina S, et al: *Combined radiotherapy-chemotherapy in localized non-Hodgkin's lymphomas: 5 year results of a randomized study. Adjuvant Therapy of Cancer*, 145-153 2nd edition, New York.
22. Glatstein E, Donaldson SS, Rosenberg SA, et al: *Combined modality therapy in malignant lymphomas. Cancer Treat Rep* 61:1199-1207, 1977.
23. Roman Q, et al: *The natural history of nodular lymphoma. Cancer* 37:1923-1927, 1976.
24. Paryan SB, Kaplan HS: *Analysis of non-Hodgkin's lymphoma with nodular and favorable histologies, Stage I and II. Cancer* 52: 2300-2307, 1983.
25. Paryani SB, Kaplan HS: *Extralymphatic involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma: Jour Clin Oncol*, Vol. 1, No. 11:682-688, 1983.
26. Brown TC, Peters MV, Bersagel DE, Reid J: *A retrospective analysis of the clinical results in relation to the Rappaport histological classification. Br J Cancer* 31:174-186, 1975.