

두경부 혈관중심성 T세포 림프종의 발생주위 및 병기별 치료결과

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

최종욱 · 김정준 · 유찬기 · 팽재필 · 김형진 · 정광윤 · 최 건

= Abstract =

Optimal Treatment Results of Angiocentric T Cell Lymphoma in Head and Neck according to the Subsites and Stage

Jong Ouck Choi, M.D., Jeong Joon Kim, M.D., Chan Ki You, M.D., Jae Pil Paeng, M.D.,
Hyung Jin Kim Oh, M.D., Kwang Yoon Jung, M.D., Geon Choi, M.D.

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Objectives : Angiocentric T-cell lymphoma of the head and neck is an angiocentric and angiodestructive lymphoreticular proliferative disorder. It has been treated with various treatment modalities, but its prognosis is poor and the treatment modality is controversial. We performed this study to suggest a treatment modality with improved results.

Materials and Methods : We studied 40 cases of pathologically confirmed angiocentric T-cell lymphoma from July 1984 to December 1996, 35 cases of which showed complete response after initial treatment. All the patients were divided into two groups according to treatment modality. 15 cases received radiotherapy alone (Group I) and 20 cases received radiotherapy after five cycles of CHOP-Bleo chemotherapy(Group II). We analyzed the subsites of tumor, stage, treatment modality and treatment outcome and causes of failure for each group, and compared the three-year no evidence of disease(NED) between the two groups.

Results : The three-year NED of a combined chemoradiotherapy was higher than that of a radiotherapy alone ($p=0.0478$). The three-year NED according to groups and stage were as follows : Group I=6/15(40.0%), stage IE=5/10(50.0%), stage IIE=1/5(20%), Group II=13/20(65.0%), stage IE=9/13(69.2%), stage IIE=4/7(57.1%). Radiotherapy alone is not well effective for the nasal cavity lymphoma extended to paranasal sinus and the palate.

Conclusion : We are unable to provide clear guidelines for treatment, but recommend the initial treatment with oral alkylating agents and steroids followed by radiotherapy for Ann Arbor stage II tumors and stage I of the palate lymphoma and the nasal cavity lymphoma extended to paranasal sinus.

KEY WORDS : Angiocentric T-cell lymphoma · Radiotherapy · Chemoradiotherapy.

서 론

두경부에 발생한 말초성 T세포 림프종은 다형형 세망증

교신저자 : 최종욱, 425-020 경기도 안산시 고잔동 516
고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (0345) 412-5176 · 전송 : (0345) 401-4365
E-mail : kuahent@ns.kumc.or.kr

(polymorphic reticulosis), 중심성 악성 세망증(midline malignant reticulosis) 등으로 명명됐던 상부 소화호흡기의 파괴와 괴사를 일으키는 질환으로 조직학적 다양성으로 인해 진단이 어렵고, 초기 치료 후 관해율은 좋으나 장기적인 예후가 불량하여 치료에 어려움을 주는 암종이다. Ann Arbor III, IV 병기에는 주된 치료로 전신적 화학요법이 선택되나 I, II 병기에서는 화학요법이 이환율이 높고, 병기와

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	No.	%
Age : median years	44.5	
Sex		
Male	26	65 %
Female	14	35 %
Primary site		
Nasalecavity/paranasal	21	52.5%
Nasopharynx	7	17.5%
Palate	6	15.0%
Oropharynx	4	10.0%
Tonsil	2	5.0%
Ann Arbor Stage		
IE	25	62.5%
IIE	15	37.5%
B symptoms : positive	6	15 %
Working Formulation		
Low grade	8	20.0%
Intermediate grade	19	47.5%
High grade	2	5.0%

병소에 따라 치료반응이 달라 병기, 병소별 치료선택에 어려움이 많다.

고식적으로 방사선에 반응이 우수하여 방사선 단독치료가 흔히 이용되어 왔는데 치료결과를 보면 치료종결시 국소 제어율이 90% 이상이나, 5년 생존율이 20~50% 정도로 보고되었고, 주된 실패원인이 국소실패와 원격전이였다¹⁾²⁾³⁾. 초기치료 후 전신재발로 실패한 경우가 많아 복합화학요법이 시행되었으나 국소 제어율과 5년 생존율에 있어 개선된 효과를 보이지 못하였다⁴⁾. 이에 치료결과를 향상시키기 위하여 복합화학요법과 방사선요법을 사용하는 병합요법을 시행하였고, 치료종결시 국소 제어율이 95%, 생존율이 50%로, 최근 주된 치료방법으로 선택되고 있다⁵⁾. 그러나, 연구결과가 저자마다 생존율에 많은 차이를 보여 아직까지도 어떤 방법이 최선의 치료방법인지에 대해 논란이 많다.

이에 저자들은 두경부에 국한된 말초성 T세포 림프종으로 진단받은 Ann Arbor 병기분류 I과 II에 해당하는 환자를 대상으로 방사선 단독치료와 병합요법의 치료결과를 비교하여, 병기, 병소별 치료방법의 선택에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

1985년 1월부터 1996년 12월까지 고려대학교 이비인후-두경부외과학교실에서 경험한 두경부에 국한된 말초성 T세포 림프종으로 진단한 43례 중 Ann Arbor 병기분류 III과 IV병기를 제외한 40례를 대상으로하여 초기 치료를 시행한

후 완전관해를 보인 35례에 대해 3년 무병생존율을 조사하였다. 원발병소는 비강이 21례로 가장 많았고, 비인강 7례, 구개 6례, 구인강과 편도가 각각 4례, 2례였다. 병기는 Ann Arbor 분류를 따랐고, IE가 25례 IIE가 15례였다(Table 1). B 증상은 6례에서 있었다. 모든 환자의 전신상태는 Eastern Cooperative Oncology Group HO였고, 대상군의 평균연령은 44.5±16.2세, 성별분포는 남성 26례, 여성 14례였고, 평균 추적관찰 기간은 24.3개월이었다.

2. 방 법

성별, 나이, 조직병리결과, 일차치료방법, 추적관찰기간, 재발을 등을 환자의무기록을 토대로 후향적으로 분석하였다. 진단은 이학적검사와 전산화 단층촬영으로 병변의 형태, 위치 및 범위를 확인한 후 조직검사에서 혈관중심성, 혈관과괴성, 조직괴사 및 비정형림프구를 확인하고 면역조직검사를 시행하여 CD56양성, CD45Ro(UCHL1)양성, CD20(L26)음성, CD3음성을 확인하여 혈관중심성 T세포 림프종으로 진단하였다⁶⁾. 병기를 위하여 흉부단층촬영, 복부초음파검사, 복부전산화단층촬영 및 전신골주사를 시행하였다. 치료로는 18례에서는 방사선 단독치료를 시행하였고, 22례에서는 병합요법을 시행하였다. 방사선치료는 6-MeV X-선을 주 5회, 4내지 5주간 원발병소에 48~65Gy를 조사하였고, 15례인 대부분이 55Gy 이상이었다. 전경부에는 경부림프절 전이와 관계없이 50~60Gy를 조사하였다. 병합요법은 초기치료로 CHOP-Bleo(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, bleomycin) 복합화학요법을 5회 시행후 원발병소에 45~55Gy를 조사하였다. 경부림프절 전이가 없는 경우에는 전경부에 예방적인 방사선 치료를 시행하지 않았다. CHOP-Bleo는 Cyclo-phosphamide 750mg/m² for 1day, Vincristine 1.4mg/m² for 1day, Epirubicin 60mg/m² for 1day, Prednisone 100mg PO/day for 5days, Bleomycin 5mg/m² for 1day 용법을 3주 간격으로 6회 사용하였다. 치료 후 3개월째 원발병소 전산화단층촬영을 35례에서 시행하였으며 3개월마다 추적관찰 하였다. 이학적 검사와 일부 환자에서는 전산화 단층촬영이 추가되었으며, 부분관해를 보이거나 재발이 의심되는 경우 조직검사 후 재발이 확진되면 병기를 재판정한 후 구제치료로 ESHAP(etoposide, solumedrol, vincristine, adriamycin, cisplatin) 복합화학요법을 3회이상 시행하였다. ESHAP Solumedrol 500mg/day for 5days, VP-16 40mg/m²/day for 4days, Ara-C 2000mg/m²/day at fifth day, Cisplatin 25mg/m²/day for 4days를 3주마다 4회 투여하였다. 전체 40례 중 완전관해를 보인 35례를 대상으로 추적관찰결과를 비교하였다.

방사선 단독치료를 한 15례를 제 1군으로 병합요법을 한

Table 2. Comparative results of radiotherapy alone and combined chemoradiotherapy

Response	RT(%)		3-yr NED(%)	CT+RT(%)		3-yrNED(%)
	CR	PR		CR	PR	
Stage I	10/11(90.0)	1/11(9.0)	5/10(50.0)	13/14(92.8)	1/14(7.1)	9/13(69.2)
Stage II	5/7(71.4)	2/7(28.5)	1/5(20.0)	7/8(87.5)	1/8(12.5)	4/7(57.1)
Total	15/18(83.3)	3/18(16.6)	6/15(40.0)	20/22(90.9)	2/22(9.0)	13/20(65.0)

CT : chemotherapy RT : radiotherapy CR : complete response PR : partial response NED : No evidence of disease

Table 3. The three year NED of treatment according to the subsites

Subsites	Radiotherapy alone	Chemoradiotherapy
Nasal cavity		
PNS(-)	2/4	5/7
PNS(+)	1/6	2/4
Palate	0/3	2/3
Nasopharynx	2/3	2/4
Oropharynx	1/1	2/3
Tonsil	0/1	0/1

20례를 제 2군으로 나누어 각 군간의 무병 생존율을 Kaplan-Meier법을 이용하여 구하였고, 각 군과 병기별 비교는 유의 수준이 95%인 log-rank test를 이용하여 시행하였다.

결 과

치료에 대한 반응은 방사선 단독치료를 한 18례에서는 치료종결 후 완전관해가 83.3%(15/18)였고, 병기별로는 I기에서 71.4%(5/7)였다. 병합요법을 한 22례에서는 완전관해가 90.9%(10/11), II기에서 71.4%(5/7)였다. 병합요법을 한 22례에서는 완전관해가 90.9%(20/22)로 병기별로는 I기에서 92.8%(13/14), II기에서 87.5%(7/8)였다. 완전관해를 보인 35례에서 3년 무병 생존율은 1, 2군이 각각 40.0%(6/15), 65.0%(13/20)였다. 두 군간의 3년 무병 생존율을 비교하면 병합요법을 받은 군에서 더 높았다($p=0.0478$). 병기별로는 방사선 단독치료시 I, II병기에서 3년 무병 생존율이 각각 50.0%(5/10), 20.0%(1/5)로 II병기에서 결과가 좋지 않았고, 병합요법은 I, II병기에서 각각 69.2%(9/13), 57.1%(4/7)로 모든 병기에서 방사선 단독치료보다 좋은 결과를 보였으나 통계학적으로 의의는 없었다(I병기 : $p=0.0782$, II병기 : $p=0.0897$)(Table 2). 진단 후 초기치료한 40례에서 병소별 치료 반응은 제 1군에서 병소가 비강인 10례 중 3례가, 이 중 부비동을 침범한 6례 중 1례만이 치료에 반응을 하였다. 구개를 침범한 3례는 모두 국소 재발로 실패하였다(Table 3).

완전 관해 후 치료 실패양상은 방사선 단독치료시 9례로 국소재발 6례, 원격전이 3례였다. 이 중 국소재발 5례와 원격전이 2례에 대해서 복합화학요법을 시행하였고 국소 재

발된 1례만이 완전관해를 보였으나 6개월 후 재발하였고 나머지 6례에서는 치료 중 병의 진행과 내과적 질환으로 사망하였다. 2례는 더이상 치료를 하지 않았고, 추적관찰이 불가능하였다. 병합요법의 사용시는 재발된 경우가 7례로 국소재발이 4례, 원격전이가 3례였고, 재발된 5례에 대해서 ESUAP화학요법으로 3~4회 치료하였고, 1례에서는 전신 상태악화로 치료를 포기하였다. ESUAP으로 치료한 5례에서 3례는 치료 중 백혈구 감소증과 패혈증으로 2례는 전신 상태악화로 인해 치료를 중단하였다. 2례는 완전관해를 보였으나 2개월 후 재발하였다.

고 찰

두경부에 발생한 말초성 T세포 림프종은 Eichel 등⁷⁾이 다형성 세망증(polymorphic reticulosis)이라 부른 후 다양한 이름으로 불리워진 종양으로 악안면 중심부의 상부 소화호흡기의 파괴와 괴사로 치료에 대한 반응이 좋지 않아 예후가 불량한 암종이다. 예후에 영향을 미치는 중요 인자로는 연령과 병기가 알려져있다⁸⁾.

치료로는 전통적으로 방사선 치료를 사용하였다. 원발부위와 경부 림프절에 조사하나 원발부위가 비강이나 부비동 일때는 예방적인 전경부 방사선 조사는 시행하지 않았다. 4~6MeV X-선 30~75Gy를 조사하였고, 국소 제어율이 90%정도의 좋은 효과를 보였으나, 5년 생존율이 20~50% 정도로 결과는 상당히 불량하였다. 좋은 국소 제어율에도 불구하고 생존율이 낮은 이유는 완전 관해 후 국소재발과 원격전이가 많기 때문으로 본 연구에서도 실패한 9례 중 국소전이가 5례, 원격전이가 4례를 차지하였다. 병소별로도 Coucke 등⁹⁾은 부비동을 침범한 비강내 림프종은 방사선 국소치료로는 효과가 좋지않아 화학요법이 필요하다고 하였다. 본 연구에서도 부비동을 침범한 비강내 종양에 대한 국소치료시 6례 중 1례만이 치료에 성공하였다. 방사선 조사량에 대해서도 의견차이가 있어, Sakada 등¹⁰⁾은 국소제어율(in-field control)을 위해서는 최소 50Gy 이상의 용량을 조사해야 한다고 했으나, Chen HH 등¹¹⁾은 50Gy 이상 조사하여도 생존율에 영향을 미치지 않으므로 40~50Gy 정도가 적당하다고 하였다. 본 연구에서는 모든 경우에 55Gy 이상을 조사하였고, 대부분이 60Gy 이상을 조사

하였다.

복합화학요법은 방사선 단독치료시 낮은 생존율을 보임에 따라 방사선 단독치료시 주된 실패원인이 원격전이인점과 국소제어율의 향상을 위하여 사용되었다. 약제로는 alk-elating agent와 prednisone에 바탕을 둔 CHOP-Bleo, MACOP-B 등이 주로 사용되었다¹²⁾. 결과는 만족스럽지 못하여 완전관해율이 40~80%정도, 생존율이 15~50%로 보고되었고, 이는 방사선 단독치료보다 우위를 점하지 못하였다. 화학요법은 원발병소의 괴사로 인한 출혈과 면역기능저하로 인한 폐혈증 등의 독성으로 인하여 치료 우선순위 선택에 어려움을 준다.

두 방법 모두 만족할 만한 결과를 얻지 못하여 각 방법의 장점을 취하고자 병합요법의 필요성이 인식되어 최근 주된 치료방법으로 선택되고 있다. 많은 연구는 이루어지지 않았으나 어느 방법을 초기치료로 사용하든지 생존율이 50%정도로 기존의 단독치료보다 유의한 치료결과 향상은 보이지 않았다. 본 연구에서는 3년 무병생존율이 65%로 좋은 결과를 보였으나, 병기별로 볼 때 I병기에서는 방사선 단독치료와 큰 차이를 보이지 않았다. 그러나, 본 연구는 Ann Arbor I과 II병기에 해당하는 적은 인원을 대상으로 하였고, 추적관찰기간이 3년 이내로 과거 연구와 비교하기에는 무리가 있다.

결론적으로 세가지 치료법 중 어느 방법이 최선의 방법인지에 대해서는 아직도 논란이 많으며, 좀더 많은 대상을 통한 장기간의 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

두경부에 국한된 말초성 T세포 림프종 40례중 초기치료에 완전관해를 보인 35례에 대해서 방사선 단독치료와 병합요법의 치료 결과를 후향적으로 분석하였다. 3년 무병생존율이 방사선 단독치료시 40.0%(6/15), 병합요법시 65.0%(13/20)로 병합요법시 유의한 치료성적의 향상을 보였다($p=0.0478$). 병기별로 볼 때 I병기에서는 두 군데에서 큰 차이를 보이지 않아 방사선 국소치료로도 좋은 결과를 보였고, II병기에서는 방사선 단독치료보다 병합요법이 더 나은 치료결과를 보였으나 통계적으로 의미를 갖진 못하였다. 병소가 부비동을 침범한 비강이나 구개인 예에서는 병합요법인 경우 국소제어에 좋은 결과를 보였다.

본 연구는 대상 환자수가 적고, 추적기간이 짧으며, 나이, 종양의 크기, 원발부위, B증상 등의 다른 예후인자를 고려하지 않은 점과 후향적 분석으로 인해 명확한 결론을 내리

기는 어려우나, 두경부에 국한된 말초성 T세포 림프종의 치료시 발생부위 및 병기별 선택적인 치료방법을 제시하고자 한다.

References

- 1) Davison SP, Habermann TM, Strickler JG, DeRemee RA, Earle JD, McDonald TJ : *Nasal and nasopharyngeal angiocentric T-cell lymphomas. Laryngoscope.* 1996 ; 106 : 139-143
- 2) Yu KH, Yu SC, Teo PM, Chan AT, Yeo W, Chow J : *Nasal lymphoma : Results of local radiotherapy with or without chemotherapy. Head Neck.* 1997 ; 19(4) : 251-259
- 3) Gwi Eon Kim, Won Pyo Hong, Jae Kyung Roh, Byung Soo Kim : *Angiocentric lymphoma of the head and neck : Patterns of systemic failure after radiation treatment.* 2000 ; 18(1) : 54-63
- 4) Raymond L, David T, Shee LL, Damon C. *Nasal lymphoma : A retrospective analysis of 60 cases. Cancer.* 1990 ; 66(15) : 2205-2209
- 5) Logsdon MD, Ha CS, Kavadi VS, Cabanillas F, Hess MA, Cox JD : *Lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses : Improved outcome and altered prognostic factors with combined modality therapy. Cancer.* 1997 ; 80(3) : 477-488
- 6) Morishige T, Minoru A, Koichi O, Junji S, Masahiro U, Takashi O : *Angiocentric immunoproliferative lesions of the lymph node. Hematopathology.* 1996 ; 106(1) : 69-77
- 7) Eichel BS, Harrison EG, Devine KD, et al : *Primary lymphoma of the nose including a relationship to lethal midline granuloma. Am J Surg.* 1996 ; 112 : 597-605
- 8) Lee PY, Freeman NJ, Khorsand J, Weinstock MA : *Angiocentric T-cell lymphoma presenting as lethal midline granuloma. Int J Dermatol.* 1997 ; 36(6) : 419-427
- 9) Couke PA, Li JY, Zhou LQ, Mirimanoff RO, Hung YR, Li YX : *Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity : Prognostic significance of paranasal extension and the role of radiotherapy and chemotherapy. Cancer.* 1998 ; 83(3) : 449-456
- 10) Sakada K, Hareyama M, Ohuchi A, Sido M, Nagakura H, Morita K : *Treatment of lethal midline granuloma type nasal T-cell lymphoma. Acta Oncol.* 1997 ; 36(3) : 307-311
- 11) Chen HH, Fong L, Su IJ, Ting LL, Hong RL, Leung HW : *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) : 1-6
- 12) Pedro SC, Abelardo M, Paulino A, Juan PB, Jaime A, Eduardo ER : *Radiotherapy compared to chemotherapy as initial treatment of angiocentric centrofacial lymphoma(Polymorphic reticulosis). Acta Oncologica.* 1993 ; 32(1) : 69-72