

국소적 위장관 악성 림프종의 치료성적 및 예후인자 분석

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 연세 암센터

오영택 · 서창옥 · 김귀언

= Abstract =

Treatment Results and Prognostic Factors in Localized Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma

Young Taek Oh, M.D., Chang Ok Suh M.D., Gwi Eon Kim, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine, Yonsei Cancer Center

Purpose: The primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma(GI-NHL) is the most common extranodal NHL. Surgery with postoperative radiotherapy or chemotherapy was tried with some success, but proper management guidelines have not been established in localized GI-NHL due to its rarity and the lack of randomized trials. So we designed this study to evaluate treatment results and the lack of randomized trials. So we designed this study to evaluate treatment results and prognostic factors in localized GI-NHL, and to assess proper treatment modality after surgical resection according to risk factors by survival analysis.

Method: Seventy three patients who received surgical resection due to localized GI-NHL from Jan. 1976 to Apr. 1991 were reviewed in this study. Prognostic factors were analyzed by multivariate analysis program including postoperative treatment methods, and treatment results were compared according to prognostic factors and treatment modalities.

Results: Overall 5-year survival rate was 62.3% for all patients. The 5-year survival rate was 86.0% for patients with stage I GI-NHL and 45.7% for those with stage II. Chemotherapy or not, stage and residuum or not after surgical resection were significant independent prognostic factors. Postoperative adjuvant treatments showed significant survival benefit. In patients with high risk factors such as stage II or residuum after surgical resection, postoperative combined chemotherapy and radiotherapy showed better survival than those treated with single modality.

Conclusions: Chemotherapy or not, stage, and residuum or not were important prognostic factors of patients with localized GI-NHL after surgical resection. Either chemotherapy or radiation therapy alone after surgical resection is recommended for patients without high risk factors(stage II or residuum after surgical resection) but the postoperative combined chemotherapy and radiotherapy seems to be beneficial for patients with high risk factors.

Key Words : Gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma, Radiotherapy, chemotherapy

서 론

위장관에서 발생한 악성 림프종은 전체 위암의 1-10%, 소장암의 18-24% 그리고 대장암의 0.2-0.4% 정도를 차지하는 비교적 드문 종양이나 전체 림프종의 약 4-18%를 차지하고 있으며, 원발성 림프절의 악성 림프종중에서는 30% 이상을 차지하여 가장 높은 빈도를 보이고 있다¹⁻¹²⁾.

국소적 위장관 악성 림프종이라함은 일반적으로 일차적으로 위장관에서 발생한 악성 림프종으로서 진단 시 위장관과 복강내 림프절에 국한되어 있는 경우를 지칭하며 원발성 위장관 악성 림프종의 76-96% 정도를 차지하는 것으로 보고되고 있다^{6,16,17)}. 이러한 국소적 위장관 악성 림프종은 전신적인 질환으로 간주되어 약물치료가 중요시되는 다른 림프종과는 달리 비교적 오랜 기간동안 복강내에 국한되는 특성때문에 국소적인 치료가 중요시되어 왔다. 따라서 수술과 방사선 치료 등의 국소적인 치료방법이 우선적으로 사용되어 왔으나, 최근에는 효과적인 약물치료의 등장으로 치료 방법이 더욱 다양해졌다. 따라서 짧은 기간동안에 치료 방법의 변천이 많았고, 환자수가 많지 않아 체계적인 전향적 연구가 어려운 점 등으로 아직 치료방법이 정립되어 있지 않다. 특히 내시경적 진단율의 향상과 효과적인 약물치료의 등장으로 위장관, 특히 위에 국한되어 있는 악성 림프종에서 일차적인 치료(first-line treatment)로서 외과적인 접근이 꼭 필요한가 하는 점과 외과적인 절제술후에 어떤 보조치료를 할 것인가 하는 점이 현재 논란의 쟁점이 되고 있다¹⁰⁻²⁵⁾. 또한 예후인자에 대해서도 문헌상 많은 연구 보고들이 있으나 대부분이 오랜 기간동안 제한된 수의 환자를 대상으로 한 후향적 연구이고, 다양한 치료방법을 사용했기 때문에 치료방법이 중요한 예후인자로 작용하는 림프종의 특성상 일관된 예후인자를 찾기 어려웠으며, 많은 예후인자들이 서로간에 연관되어 있기 때문에 그 결과도 서로 일치하지 않고 있다^{4,5,7-9,13,26-35)}.

그러나 국소적 위장관 악성 림프종에서 일차적인 외과적 접근이 일반적이며 내시경적인 진단율이 향상되었다고 해도 많은 경우에서 진단을 위해 외과적인 접근이 불가피하다. 따라서 본 저자들은 위장관에 국한된 악성 림프종의 치료성적을 분석하여 의의있는 예후

인자를 찾고, 그에 따른 생존 분석을 통하여 외과적인 절제술후의 치료방침을 세우는데 도움이 되고자, 본원에 내원하여 치료받은 국소적 위장관 악성 림프종 환자를 대상으로 후향적으로 그 치료성적 및 예후인자를 분석 고찰하였다.

대상 및 방법

대상 환자

대상 환자는 1976년 1월 부터 1991년 4월까지 15년 4개월동안 본원에서 치료받은 Ann Arbor 병기³⁶⁾ I, II기의 위장관 악성 림프종 환자로 외과적인 접근을 통해 조직 병리학적으로 확진되고, 병기 결정을 위한 제반 검사가 완전히 시행된 환자를 대상으로 하였으며 속발성이 의심되는 환자는 제외하였다. 일차적인 위장관 악성 림프종의 진단범주를 Lewin 등이 사용한 정의대로³⁷⁾ 위장관의 증상을 주소로 내원하여 악성 림프종으로 진단받고 종양이 위장관에만 국한되어 있거나 위장관의 병변이 확실하게 우세한 경우로 하였을 때 이에 해당되는 환자는 총 178명이었다. 이중 조직 병리학적인 진단이 명확하지 않거나, 병기 결정을 위한 검사가 불충분하거나, 과거력상 림프종의 병력이 있는 경우를 제외하여 총 73명의 환자를 대상으로 본 연구를 진행하였다.

대상 환자의 임상적인 특성은 연령이 3세에서 79세까지로 다양하였으며 성비는 2.3:1 정도로 남성이 많은 양상이었다. 주 증상은 주로 복통, 복부 종괴, 그리고 소화불량 등의 순이었으며 B 증상을 나타낸 경우가 20에 있었다. 발생 부위별로는 위에서 발생한 경우가 25예, 장에서 발생한 경우가 48예 였으며 이중 회맹부에서 발생한 경우가 30예로 가장 많았고 공장이 4예, 회장이 8예, 대장이 2예 그리고 여러 위장관부위에 동시 발생한 경우도 4예 있었다. 수술소견과 조직 병리학적인 소견을 토대로 Ann Arbor 병기를 결정하였는데 병기 I 이 34예, 병기 II가 39예였으며, 병기 II를 다시 Musshoff의 제안에³⁸⁾ 따라 인접 림프절에 연속적으로 제한된 경우를 II-1E로, 그 이상을 벗어나 복강내 림프절을 침입한 경우를 II-2E로 나누었을때 병기 II-1이 28예, 병기 II-2가 11예였다. 장막을 침범한 경우가 48예 있었으며 인접 장기를 침입한 경우가 9예 있었다. 외과적인 절제술후

Table 1. Patients' Characteristics

Treatment Modality	OP	OP+RT	OP+CT	OP+RT+CT	Total
AGE(year)					
Range/Median	3-74/45	5-65/45	54-79/62	5-72/45	3-79/50
SEX(Male/Female)	17/4	7/4	9/7	18/7	51/22
B SYMPTOM(Yes/No)*	4/17	4/7	5/11	7/18	20/53
SIZE(cm)					
<5	11	4	3	8	26
5-10	6	5	9	14	34
10<	4	2	4	3	13
SITE					
Stomach	9	4	4	8	25
Intestine	12	7	12	17	48
jejunum	2	-	-	2	4
ileum	2	-	3	3	8
ileocecum	7	5	8	10	30
large bowel	-	1	-	1	2
multiple	1	1	1	1	4
KIEL CLASSIFICATION					
Low Grade	11	9	7	10	37
High Grade	10	2	9	15	36
SEROSA INVASION (Yes/No)	12/9	6/5	11/5	16/9	45/28
ADJACENT STRUCTURE INVASION(Yes/No)	0/21	2/9	5/11	2/23	9/64
STAGE I	10	6	5	13	34
II	11	5	11	12	39
II-1	10	3	6	9	28
II-2	1	2	5	3	11
RESIDUUM					
No	15	7	9	21	52
Yes	6	4	7	4	21
Microscopic	5	1	5	3	14
Gross	1	3	2	1	7
TOTAL	21	11	16	25	73

OP: operation; RT: radiotherapy; CT: chemotherapy

*B symptoms as defined by the Ann Arbor Staging System³⁷⁾

에 잔류암을 남긴 경우가 21예 있었는데 그중 미시적인 경우가 14예였으며 육안적인 잔류암을 남긴 경우도 7예 있었다. 병리학적인 분화도는 Kiel 분류법³⁹⁾ 따라 나누었는데 저등급(low grade)이 37예, 고등급(high grade)이 36예로 서로 비슷하였다. 치료방법을 보면 80년대 초반까지는 주로 수술 단독 혹은 수술후 방사선치료가 시행되었으며 최근에는 수술후 방사선치료와 약물치료를 병합하여 치료한 예가 많았다. 수술은 위에서 발생한 경우 선암에 준하는 근치적 위절제술이 시행되었으며 장에서 발생한 경우에는 분절 절제술(segmental resection)과 국소 림프절 박리술(regional lymph node dissection)이 시행되었

다. 수술 후 방사선치료는 주로 복부 전체를 조사야로 18-24Gy 조사후 국소적인 조사야로 치료하여 총 18-48Gy(평균 35Gy)의 방사선량이 조사되었으며, 위에서 발생한 림프종의 경우에는 국소적인 조사야로만 치료한 경우가 총 12예중 9예에서 있었다. 약물치료는 주로 CHOP(Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisone), BACOP(Bleomycin, Adriamycin, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) 또는 m-BACOD(Methotrexate with leucovorin, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Dexamethasone) 약제가 주로 사용되었고, 대부분이 6회 시행되었다.

Table 2. Overall 5 year Survival Rates by Treatment and Stage

Treatment*	Stage I	Stage II
S. alone (N=21)	66.7	27.3
S.+RT (N=11)	100.0	40.0
S.+CT (N=16)	100.0	43.6
S.+RT+CT (n=25)	84.6	66.7
Total (N=73)	86.0	45.7

*S.: Surgical resection, RT: Radiation Therapy, CT: Chemotherapy

Table 3. Overall 5 year Survival Rates by Treatment and Residuum

Treatment*	Residuum(-)	Residuum(+)
S. alone	51.2	16.7
S.+RT	85.7	50.0
S.+CT	70.0	42.9
S.+RT+CT	81.0	50.0
Total	73.5	40.9

*S.: Surgical resection, RT: Radiation Therapy, CT: Chemotherapy



Fig. 1. Overall survival rates for total patients (N=73)

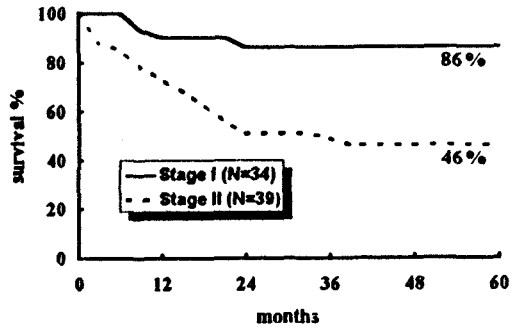


Fig. 2. Overall survival rates by Stage

약물치료와 방사선치료가 병합된 경우에는 약물치료 3회후 방사선치료가 시행되고 그 후 약물치료가 시행되는 경우가 많았다. 방사선치료 환자군에는 치료 시작시 계획했던 방사선량이 모두 조사된 환자만을 포함하였고 약물치료의 경우는 2회 이상 시행된 환자만을 포함시켰다. 수술만이 단독으로 시행된 환자군이 21예, 수술후 방사선치료만이 시행된 환자군이 11예, 수술후 약물치료만이 시행된 환자군이 16예 그리고 수술후 방사선 치료와 약물치료가 병합된 경우가 25예였으며 각 환자군은 환자 특성상 큰 차이를 보이지 않았다(Table. 1).

통계적 분석

통계분석은 생존여부를 기준으로 Kaplan-Meier법을 사용하였고 그간 알려진 예후인자들에 치료방법을 포함하여 log-rank 검사법으로 단일 변량에 따른 예후인자를 분석하고 그에 따라 유의있었던 예후인자와 연령, 성별, Kiel 분류 및 치료방법을 포함하여 Cox proportional hazards regression model에 따라 다

변량 분석을 시도하였다. 다변량 분석에서 유의있게 밝혀진 예후인자에 따라 환자군을 나누고 각 환자군에서 치료방법에 따른 생존률의 차이를 분석하였다. 생존 분석은 BMDP-1L, -2L 프로그램을 사용하였다. 이들의 중앙 추적조사 기간은 68개월이었고 최소 추적기간은 30개월, 사망하거나 분석 시점까지 추적 조사된 비율은 93.3%였다.

결 과

전체 5년 생존율을 보면 전체 환자군에서 62.3%였으며 병기별로 보면 병기 I 이 86.0%, 병기 II가 45.7%로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Fig. 1, 2). 또한 발생 부위별로 전체 5년 생존율을 보면 위에 발생한 환자군이 70.0%, 장에 발생한 경우가 58.7%로 관찰되었고 이는 통계적으로 유의한 차이를 보여주지 못하였다(Fig. 3). 병기에 따라 각 치료방법별로 전체 생존율을 살펴보면 I기에서는 수술후 보조요법이 시행된 환자군에서 수술 단독군에 비해 통계적으로 유의한 생존율의 차이가 있었고 II기에서는 수술 후 방사선치료와 약물치료가 병합 시행된 경우가 타군

Table 4. Relapse Patterns by Treatment Modality

Modality	Intra-abdomen	Disseminated	Total(%)
S. alone	6	1	7/21(33)
S.+RT	0	1	1/11(9)
S.+CT	2	3	5/16(31)
S.+RT+CT	2	4	6/25(24)
Total	10	9	19/73(26)

*S.: Surgical resection, RT: Radiation Therapy, CT: Chemotherapy
 **Relapse Time after Initial Treatment: 3-38 months (median: 14 months)
 ***Salvage Rates: 15.8%(3/19)

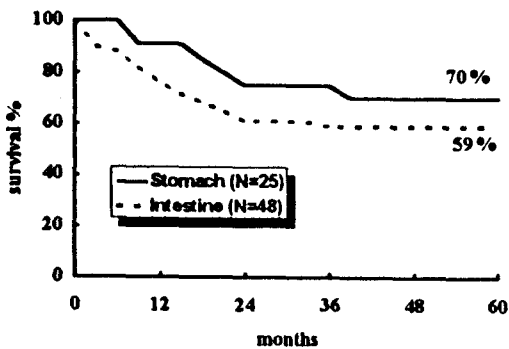


Fig. 3. Overall survival rates by primary site

에 비해 통계적으로 유의한 생존율의 차이를 보여주었다(Table 2). 또한 수술후 잔류암 유무에 따라 나누어 보았을 때도 두군 모두에서 수술후 보조요법을 시행한 경우에 생존율이 좋은 양상을 나타내었다(Table 3).

재발하는 양상을 보면 모두 19예에서 재발하였는데 처음부터 전신적인 산재성 재발을 한 경우가 9예였으며 국소 재발한 경우가 10예였고 국소 재발한 10예 중 3예는 다른 위장관에서 재발한 경우였다. 원발 병소별로 보면 원발병소가 장인 경우가 14예로 많았으며, 병기별로 보면 I기에서 7예, II-1기에서 12예였으며 II-2기에서는 5예였다. 치료방법별로 보면 수술 단독군이 7예, 수술후 방사선치료군에서 1예, 수술후 약물치료군에서는 5예, 그리고 수술후 방사선치료 및 약물치료후 재발한 경우는 6예였다. 원발병소, 병기, 그리고 치료방법에 따른 재발 양상의 차이는 없었으며 국소 재발하였더라도 구제치료에 반응하지 않은 경우에는 결국 전신적인 산재 양상을 나타내었다. 이들의 재발까지의 기간은 3-38개월이었고(중앙값;

Table 5. Significant Prognostic Factors by Univariate Analysis

Factors	p-value	Factors	p-value
Stage(I / II)	0.01	Kiel class.	N.S.
Residuum	0.03	Serosa invasion	N.S.
CT*	0.05	Adjacent organ	N.S.
Sex	N.S.	Multifocal	N.S.
Site	N.S.	RT**	N.S.
B symptom	N.S.	Modality	N.S.
Size	N.S.	CT regimen	N.S.

*CT: Chemotherapy
 **RT: Radiation Therapy

Table 6. Significant Prognostic Factor by Multivariate Analysis

Factors	Relative Risk	p-value
CT(yes/no)*	3.1059	0.001
Stage(I / II)	2.8957	0.001
Residuum(yes/no)	2.2431	0.02
Site	2.1497	N.S.
RT(yes/no)**	1.3818	N.S.
Age(years)	1.0210	N.S.
Sex(M/F)	0.6293	N.S.

*CT: Chemotherapy
 **RT: Radiation Therapy

14개월), 국소 재발의 경우에 그 기간이 전신 재발한 경우에 비해 짧았다(중앙값 9.8개월 대 16.1개월). 구제치료가 3예에서 성공하여 구제치료율은 15.8%였다(Table 4).

의의있는 예후인자를 찾기 위해 치료방법을 예후인자로서 포함하여 시행한 분석에서 일변량 분석상 병기, 수술후 잔류암 유무, 그리고 약물치료의 시행 여부가 통계적으로 유의하였으며 원발병소, 연령, 성별, B 증상 유무, 종괴의 크기, 조직 병리학적인 소견 등은 통계적 유의성을 찾을 수 없었다(Table 5). 그리고 일변량 분석에 근거하여 시행한 다변량 분석에 의하면 약물치료의 시행 여부와 병기가 가장 중요하였고 수술후 잔류암 유무도 통계적으로 유의하였다(Table 6).

병기가 II인 경우 또는 수술후 잔류암이 있는 경우를 위험인자로 보았을 때 위험인자가 없는 환자군에서는 수술후 보조요법이 시행된 환자군에서 보조요법의 종류에 상관없이 통계적으로 유의한 생존율의 차이가 있었으며, 위험인자를 가지고 있는 고위험 환자군에서는 수술 단독군에 비해 수술후 보조요법이 시행된 환

Table 7. Overall 5 year Survival Rates by Treatment and risk Factor*

Treatment**	Stage I and Residuom(-)	Stage II or Residuom(+)
S. alone	66.7	27.3
S.+RT	100.0	50.0
S.+CT	100.0	48.6
S.+RT+CT	84.6	66.7
Total	84.9	48.3

*risk factor: stage II or residuum after surgery
 **S.: Surglcal resection, RT: Radiation Therapy, CT: Chemotherapy

자군에서 통계적으로 유의한 생존율의 향상을 보여주었다. 특히 수술후 방사선치료 및 약물치료가 병합 시행된 경우에서 가장 양호한 생존율을 나타내었다. 이는 수술후 방사선치료 또는 약물치료가 단독으로 시행된 환자군과 비교하였을 때 통계적으로 유의있는 차이를 나타내지 못하였으나(P=0.06) 수술 단독군을 포함하여 비교하였을 때는 유의한 생존율의 차이를 보여주어 가장 우위의 치료방법이었다(Table 7).

고 찰

악성 림프종은 림프절의 침입이 비교적 흔한 종양으로 그 중에서도 위장관을 침범하는 경우가 가장 많은 것으로 알려져 있다. 그러나 일차적으로 위장관에서 발생하는 경우는 다른 위장관의 악성 종양과 비교하여 보았을 때 그 빈도가 상대적으로 낮다¹⁻⁷⁾. 일반적으로 위에서 발생하는 경우가 가장 흔한 것으로 알려져 있으며^{8, 11, 12)} 예외적으로 중동과 지중해 연안 국가에서 많이 발생하고 있는 소위 지중해 림프종(Mediterranean lymphoma)으로 불리는 면역 증식성 소장 질환(Immunoproliferative small intestinal disease; IPSID)이 특징적으로 소장에서 많이 발생하고 있으나 이는 독특한 질병 양상을 갖는 병으로 그 조직 병리학적인 양상과 임상 증상등이 다르며⁴⁰⁾ 본 연구에서는 그 예가 없었다. 발생부위는 위에서 절반이상으로 가장 많이 발생하는 것으로 보고되고 있으나, 본 연구에서는 회맹부가 가장 많았고 그 다음이 위에서 발생한 경우로 그 발생 빈도는 좀더 오랜기간의 관찰이 필요할 것으로 생각 된다. 조직 병리학적으로 보면 Working formulation에⁴¹⁾ 다른 미만성 대세포형

(Diffuse Large cell type)이 가장 많은 것으로 보고 되고 있으며, 본 연구에서도 미만성 대세포형이 많았다. 그러나 다른 연구와는 달리 중등급(intermediate grade)에서 고등급(High grade)까지 비교적 고른 분포를 보여 주었고 위장관 악성 림프종에서 예후를 인지하는데 유용하다고 알려진 Kiel 분류법에 따라 나누어 보았을 때는 저분화도와 고분화도가 서로 비슷한 빈도를 나타내었다. 그러나 과거에 주로 위성림프종(pseudolymphoma)으로 진단 되었던 GALT(Gut Associated Lymphoid Tissue) 또는 MALT(Mucosa Associated Lymphoid Tissue)근원의 저등급 림프종(low grade lymphoma)은 본 연구에서는 발견되지 않았으며 모두가 B 세포형 이었다. 본 연구에서는 위장관에서 발생한 악성 림프종의 정의를 Lewin등이 사용하였던 정의를 그대로 사용하였으나 그 정의중 확실하게 위장관에 우세한 경우는 일부 예에서 애매하며 자의적인 해석이 가능하고, 일차성 위장관 악성 림프종의 범위를 좁히는 경향이 있어 조직 병리학적인 소견이 가미된 조금 더 구체적이고 명확한 정의가 필요하리라 생각된다. 또한 조직 병리학적으로는 Kiel 분류법을 사용하였으나 그 조직 병리학적인 분류도 위장관의 악성 림프종은 다른 악성 림프종과는 임상적인 경과에서 차이가 있고 형태학적으로도 다른 양상을 보이므로 조금 더 독립적이고 체계적인 분류법이 필요할 것으로 믿는다.

위장관 악성 림프종의 치료는 다른 악성 림프종과는 달리 외과적인 접근이 중요시 되어 왔는데 이는 정확한 조직 병리학적인 진단과 더불어 질병의 진행상태를 정확히 평가할 수 있으며, 국소적인 경우에는 완전 절제를 통해 완치를 기대할 수 있다는 점 때문이다. 따라서 수술 방법도 완전 절제가 가능한 경우 국소 림프절을 포함하여 절제를 시행하고 다른 복강내 림프절을 살펴보아 커져있는 경우 조직 생검을 시행할 것을 권고하고 있다⁴²⁾. 이처럼 외과적인 접근이 진단 및 치료에 중요한 역할을 가지고 있으나 최근 내시경적인 진단기술의 향상과 효과적인 약물치료의 개발로 일차적인 치료(first-line treatment)로서 외과적인 절제술이 꼭 필요한가 하는 의문이 제기되었으며, 실제로 Maor 등^{14, 43)}은 위에 국한된 악성 림프종 환자를 대상으로 외과적인 절제술 없이 내시경 진단하에 방사선치료와 약물치료를 병합하여 68%의 무재발 생존율을

연음과 동시에 일반적인 근치적 위 절제술에 비해 낮은 합병증 발생율을 보고하였으며 Burgers 등¹⁵⁾도 이와 유사한 결과를 보고하였다. 그러나 일차적인 치료로서 수술을 선호하는 이유는 내시경적인 진단에 비해 조직 병리학적 진단이 용이할 뿐만 아니라 그 신뢰성도 높고, 정확한 병기 및 질병 상태를 파악할 수 있으며, 절제되지 않은 종양이 방사선치료나 약물치료에 반응하면서 생길수 있는 천공이나 출혈과 같은 합병증을 피할수 있다는 점이다^{4, 8, 10, 18, 28, 29)}. 본 저자들도 서로 비슷한 생존율과 합병증 발생율을 보인다면 내시경적인 접근으로 조직 병리학적인 진단이 내려진 위장관 악성 림프종의 일차적인 치료로서 방사선치료와 약물치료의 병합 요법이 하나의 치료 방법으로서 정당화될 수 있다고 생각하나 정확한 조직 병리학적인 진단이 중요한 악성 림프종의 특성을 고려할 때 외과적인 절제가 우선되어야 한다는 견해에 동의한다.

또한 근치적인 외과적 절제술 후에 생존율이 높다는 사실에^{9, 28, 29)} 근거하여 외과적 절제술 단독으로 환자를 완치시킬수 있다는 가능성을 제시하며 적극적인 외과적 접근을 주장하는 보고도 있고^{10, 21)} 장막내에 국한되어 있으면서 국소 림프절을 침범하지 않은 경우에서 외과적 절제술 후에 재발없이 91%의 생존율을 얻었음을 보고하며 이런 경우에는 외과적인 절제술만을 시행하는 주장도 있다¹²⁾. 그러나 수술 단독으로 완치가 가능한 환자군이 존재하는 것은 사실이나 빈도수가 낮은 종양에서 그러한 환자군을 정의하기란 쉽지 않으며, 직접적으로 비교할 수는 없으나 수술후 보조요법이 시행된 경우에 비교적 나은 치료성적을 보이므로 체계적인 전향적 무작위 비교 연구가 해답을 주기 전까지는 수술 후 보조 요법을 시행하는 것이 타당하다고 생각한다. 실제로 Gospodarowicz 등²⁰⁾은 수술 후 잔류암을 남기지 않은 경우라도 수술후 방사선치료를 시행함으로써 생존율이 향상됨을 보고하며 장에서 발생한 병기 II의 경우에는 병합요법을 시행할 것을 주장하였고, Shepherd 등²²⁾은 완전한 외과적 절제술 후에 방사선치료 없이 약물치료만을 시행하여 다른 보고의 수술 단독 또는 수술후 방사선치료에 비해 우위의 성적을 얻었음을 보고하였다. 본 연구에서도 전체 환자에서의 생존율은 62.3%로 다른 보고들과 유사한 결과를 나타내며 수술후 방사선치료 또는 약물치료가 시행된 환자군에서 통계적으로 유의한 생존율의 향상

을 볼 수 있었다. 이처럼 상반된 주장이 상존하고 있는 외과적 절제술후의 치료방침을 결정하기 위해서는 우선 재발 양상 및 환자의 예후 및 질병상태를 특징지어줄 수 있는 예후인자에 대한 이해가 필요하다.

재발 양상을 보면 일반적으로 재발의 50% 이상이 원격 재발이며 먼저 국소 재발한 경우라도 구제치료에 반응하지 않는 경우 곧 전신적인 재발 양상을 나타내므로^{16, 17, 34, 37)} 수술후 약물치료의 시행을 주장하며 수술후 약물치료를 시행함으로써 원격 전이를 현저히 줄이고 국소 제어율도 높였다는 보고가 있다^{16, 28, 30)}. 완전 절제후 방사선치료가 시행된 환자군에서는 원격 재발율이 낮음을 보고하며 완전 절제가 되지 않거나 종양이 큰 경우에는 오히려 국소제어가 중요하다는 주장도 있다²⁰⁾. 본 연구에서는 국소 재발과 전신적인 재발이 거의 비슷한 빈도를 보였으며, 수술 단독군에서 가장 재발 빈도가 높았으나 치료방법에 따른 재발 양상의 유의있는 차이는 없었고, 다른 보고와 마찬가지로 구제치료율은 낮았으며 재발 양상에 따른 재발 후 생존기간의 차이는 없었다. 그러나 공통적으로 수술후 보조요법이 시행된 환자군에서 재발율이 낮았다.

예후인자를 보면 그동안 연령, 성별, 원발 병소, 임상적인 병기, 조직 병리학적인 진단, 종양의 크기, 인접 장기로의 침범 여부, 다발성, 완전 절제 여부, 방사선치료 여부, 약물치료 여부, 그리고 완전관해 여부등이 예후인자로서 제시 되었으나^{4-5, 7-9, 26-35)} 이러한 예후인자들은 보고마다 서로 상반된 결과를 보여주고 있다. 그러나 다변량 분석이 시행되었거나 전향적인 연구들을 중심으로 보면 임상적인 병기, 완전 절제 여부, 주위 장기로의 침범 여부, 그리고 종양의 크기는 일관되게 유의있는 예후 인자였으며 대부분이 임상적인 병기 또는 완전 절제 여부를 가장 중요한 예후인자로 제시하고 있고^{9, 27-29, 31, 32, 37)} 외과적 절제술이 시행된 환자만을 대상으로 한 본 연구에서도 역시 중요한 예후인자였다.

그러나 본 연구에서는 다른 연구와는 달리 약물치료의 시행 여부가 가장 중요한 예후인자로 분석되었는데 이는 약물치료에 주로 사용된 CHOP, BACOP 또는 m-BACOD 약제가 위장관에 국한된 악성 림프종에서도 다른 림프종과 마찬가지로 효과적이었기 때문으로 생각되며 또한 약물치료의 역할이 확실하지 않은 Working formulation상 저등급이 적었고, 오랜 기간

동안의 환자를 대상으로한 경우 치료 후반기의 성적이 더 좋듯이³²⁾ 80년대 중반부터 이들 약물치료가 주로 시행된 점도 영향을 미쳤으리라 생각된다.

임상적인 병기는 전술하였듯이 다른 많은 연구에서도 중요한 예후인자로 제시되었으며 특히 진단시에는 가장 중요한 예후인자로 알려져 있다^{17,28,32)}. 특히 병기를 Musshoff modification에 따라 II-1기와 II-2기로 나누어 분석하였을 때 II-1기와 II-2기 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있음이 보고 되었으나 본 연구에서는 이러한 분류가 의의있는 예후인자로서 생존율의 차이를 나타내지 못하였는데 이는 II-2인 경우 대부분의 환자에서 효과적인 약물치료가 시행된 것이 그 이유가 아닌가 생각된다.

또 한가지 중요한 예후인자인 수술후 잔류암 유무도 역시 많은 연구에서 중요한 예후인자로 제시된 것으로^{9,10,18,21,29,30)} 본 연구에서도 중요한 예후인자였으나 그 의의는 상대적으로 낮았는데 이는 미시적인 잔류암이 남은 경우 수술후 방사선치료나 약물치료를 부가하는 경우 의의있는 생존율의 차이가 없는데^{12,16)} 치료방법을 하나의 예후인자로서 분석함과 동시에 상대적으로 예후가 나쁜 육안적인 잔류암을 남긴 경우가 적었기 때문으로 생각된다.

치료후 완전 관해 여부는 그 자체가 생존율에 너무 직접적인 영향을 미치지 때문에 통계 분석에서는 제외 하였으나 몇몇 보고에서 분석하였듯이 치료 종결 이후로는 가장 중요한 예후인자일 것이다²⁸⁻³⁰⁾. 발생 부위는 위에서 발생한 경우가 장에서 발생한 경우에 비해 생존율이 나은 양상이었으나 통계적인 유의성은 찾을 수 없었으며 이러한 생존율의 차이는 다른 연구^{30,32)}에서와 마찬가지로 장에서 발생한 경우에서 나쁜 예후인자를 갖은 환자가 많이 포함되었기 때문으로 생각되며 실제적으로 위에서 발생한 경우에는 병기 I이 상대적으로 많았으며 수술후 잔류암을 남긴 경우가 거의 없었으며 더우기 육안적인 잔류암을 남긴 경우는 1예도 없었다.

이러한 예후인자 분석에 근거하여 대상 환자를 위험인자의 유무에 따라 나누어 보았을때 위험인자를 가지고 있지 않은 병기 I이면서 완전 절제가 시행된 환자군에서는 방사선치료 또는 약물치료 중에서 어느 한가지만 시행되어도 충분하였으나, 위험인자를 가지고 있는 병기 II이거나 수술후 잔류암이 남은 환자군에서

는 수술후 방사선치료와 약물치료가 같이 시행된 환자군에서 가장 양호한 치료 성적을 보여 주었다.

결론적으로 외과적 절제술후의 병기, 잔류암 유무, 약물치료의 시행 여부가 통계적으로 유의한 예후인자였으며, 위장관에 국한된 악성 림프종에서 외과적 절제술후에 위험인자가 없는 경우에는 수술후 방사선치료 혹은 약물치료중 한가지가 시행되는 것이 바람직하며 위험인자를 가지고 있는 경우에는 방사선치료와 약물치료가 병합되는 것이 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Allen AW, Donaldson G, Sniffen RC et al: Primary malignant lymphoma of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 140:428-437, 1954
2. Bush RS, Ash CL: Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. *Radiology* 92:1349-1354, 1969
3. Contreary K, Nance FC, Becker WF: Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 191:593-597, 1989
4. Hande KR, Fisher RI, DeVita VT et al: Diffuse histiocytic lymphoma involving the gastrointestinal tract. *Cancer* 41:1984-1989, 1977
5. Hermann R, Panahon AM, Barcos M et al: Gastrointestinal involvement in Non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 46:215-222, 1980
6. Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B et al: Lymphosarcoma: A review of 1269 cases. *Medicine* 40:31-84, 1961
7. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29: 252-260, 1972
8. Loehr WJ, Mujahed Z, Zahn D et al: Primary lymphoma of the gastrointestinal tract: A review of 100 cases. *Ann Surg* 170:232-238, 1969
9. Dragosics B, Bauer P, Radaszkiewicz T: Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: A retrospective clinicopathologic study of 150 cases. *Cancer* 55:1060-1073, 1985
10. Fleming ID, Mitchell S, Dilawari RA: The role of surgery in the management of gastric lymphoma. *Cancer* 49:1135-1141, 1982
11. Hockey MS, Powell J, Crocker J, et al: Primary gastric lymphoma. *Br J Surg* 74:483-487, 1987
12. Shimm DS, Dosoretz DE, Anderson T, et al:

- Primary gastric lymphoma: An analysis with emphasis on prognostic factors and radiation therapy. *Cancer* 52:2044-2048, 1983
13. **Mohamed BA, Michel HA, Philippe R et al:** Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 64:1208-1217, 1989
 14. **Maor MH, Maddux B, Osborne, et al:** Stage IE and IIE non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Cancer* 54:2330-2337, 1984
 15. **Burgers JMV, Taal BG, van Heerde P, et al:** Treatment results of primary stage I and II non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Radiother Oncol* 11:319-326, 1988
 16. **Shiu MH, Nisce LZ, Pinna A, et al:** Recent results of multimodal therapy of gastric lymphoma. *Cancer* 58:1389-1399, 1986
 17. **Weingrad DN, DeCosse JJ, Sherlock P, et al:** Primary gastrointestinal lymphoma: A 30 year review. *Cancer* 49:1258-1265, 1982
 18. **Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC et al:** Curability of gastrointestinal lymphoma with combined surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 3:495-500, 1983
 19. **Miller TP, Jones SE:** Initial chemotherapy for clinical localized lymphomas of unfavorable histology. *Blood* 62:413-418, 1983
 20. **Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Clark RM, et al:** Outcome analysis of localized gastrointestinal lymphoma treated with surgery and postoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1351-1355, 1990
 21. **Rosen CB, Van Heerden JA, Martin JK et al:** Is an aggressive surgical approach with gastric lymphoma warranted? *Ann Surg* 205:634-640, 1987
 22. **Shepherd FA, Evans WK, Kutas G et al:** Chemotherapy following surgery for stage IE and IIE non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 6:253-260, 1988
 23. **Rao AR, Kagan AR, Potyk D et al:** Management of gastrointestinal lymphoma. *Am J Clin Oncol* 7:213-219, 1984
 24. **List AF, Greer JP, Cousar JC, et al:** Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: An analysis of clinical and pathologic features affecting outcome. *J Clin Oncol* 6:1125-1133, 1988
 25. **Filippa DA, Lieberman PH, Weingrad DN, et al:** Primary lymphomas of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Path* 7:363-372, 1983
 26. **서창옥, 김귀연, 박창윤 등:** 원발성위장관림프종의 방사선치료. *대한 치료방사선과학회지* 2:93-100, 1984
 27. **Parlier Y, Najman A, Lecompte D et al:** A prospective study of the treatment of primary digestive non-Hodgkin's lymphoma. *Gastroenterol* 9:922-928, 1985
 28. **Herrera A, Soral-Celigny P, Gaulard P et al:** Primary lymphomas of the gastrointestinal tract: Results of treatment in a series of 35 cases. *Gastroenterol* 8:407-413, 1984
 29. **Steward WP, Harris M, Wagstaff J et al:** A Prospective study of the treatment of high grade histology non-Hodgkin's lymphoma involving the gastrointestinal tract. *Eur J Cancer* 21:1195-1200, 1985
 30. **Sheridan WP, Medley G, Brodie GN:** Non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: A Prospective pilot study of surgery plus chemotherapy in early and advanced disease. *J Clin Oncol* 3:495-500, 1985
 31. **Papadimitriou CS, Papacharalampous NX, Kittas C:** Primary gastrointestinal malignant lymphomas: A morphologic and immunohistochemical study. *Cancer* 55:870-879, 1985
 32. **Aozasa K, Ueda T, Kuruta A et al:** Prognostic value of histologic and clinical factors in 56 patients with gastrointestinal lymphomas. *Cancer* 61:309-315, 1988
 33. **Leonard RCF, Cuzick J, MacLennan ICM et al:** Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphoma: The importance of symptomatic stage as an adjunct to the Kiel histopathological classification. *Br J Cancer* 47:91-102, 1983
 34. **Tubiana M, Carde P, Burgers JMV et al:** Prognostic factors in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:503-514, 1986
 35. **Akerman M, Brandt L, Jhonson A et al:** Mitotic activity in non-Hodgkin's lymphoma: Relation to the Kiel classification and to prognosis. *Br J Cancer* 219-223, 1987
 36. **Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al:** Report of the committee non-Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31: 1860-1861, 1971
 37. **Lewin KJ, Ranchord M, Dorfman RF:** Lymphomas of the gastrointestinal tract: A study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* 42:693-707, 1977

38. **Musshoff K:** Klinische Stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome. *Strahlentherapie* 153:218-221, 1977
39. **Lennert K, Mohri N, Stein H et al:** The histopathology of Malignant lymphoma. *Br J Haematol* 31(suppl 1); 193-203, 1975
40. **Salem P, El-Hashimi L, Anaissie E et al:** Primary small intestinal lymphoma in adults: A comparative study of IPSID versus non-IPSID in the Middle East. *Cancer* 59:1670-1676, 1987
41. **The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphoma:** Summary and description of a Working formulation for clinical usage. *Cancer* 49:2112-2135, 1982
42. **Mentzer SJ, Osteen RT, Pappas TN et al:** Surgical therapy of localized abdominal non-Hodgkin's lymphomas. *Surgery* 103:609-614, 1988
43. **Maor MH, Velasquez WS, Fuller LM et al:** Stomach conservation on stage IE and IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 8:266-271, 1990

국문초록 =

국소적 위장관 악성 림프종의 치료성적 및 예후인자 분석

오영택 · 서창욱 · 김창욱

목적: 일차성 위장관 악성 림프종은 가장 흔한 림프절외 림프종으로서 치료 방법으로 주로 수술과 수술후 방사선치료 또는 약물치료가 시행되어 왔다. 그러나 빈도수가 낮을뿐만 아니라 체계적인 무작위 비교 연구가 없어 수술후의 치료방침에 대해서는 아직 확립되어 있지 않다. 이에 본 저자들은 위장관에 국한된 악성 림프종의 치료성적 및 예후인자를 분석 고찰하고 그에 따른 생존 분석을 통하여 외과적 절제술후의 적절한 치료방침을 세우는데 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 1976년 1월부터 1991년 4월까지 본원에서 국소적 위장관 악성 림프종으로 진단받고 외과적인 절제술을 시행받은 73명의 환자를 대상으로 치료방법을 포함하여 다변량 예후인자 분석을 시행하고, 치료방법과 예후인자에 따른 치료성적을 비교 분석하였다.

결과: 전체 환자의 5년 생존율은 62.3%였으며 Ann Arbor 병기 I에서는 86.0%, 병기 II에서는 45.7%였다. 외과적 절제술후에 약물치료를 시행 여부, 병기, 잔류암의 유무가 통계적으로 유의한 독립 예후인자였다. 또한 수술후 방사선치료 또는 약물치료가 시행된 경우에 통계적으로 유의한 생존율의 향상을 나타냈으며 병기 II이거나 수술후 잔류암이 남은 위험군에서는 수술후 방사선치료와 약물치료가 병행 시행되는 경우 가장 좋은 생존율을 보여 주었다.

결론: 약물치료 여부, 병기, 수술후 잔류암 유무가 중요한 예후인자였으며 병기 II 또는 수술후 잔류암이 남은 경우를 위험인자로 보았을 때 위험인자가 없는 경우에는 수술후에 방사선치료 또는 약물치료중 어느 한가지만이 시행되어도 충분하며 위험인자를 가지고 있는 경우에는 방사선치료와 약물치료를 병합 시행하는것이 필요하다고 생각된다.

중심 단어: 위장관 악성 림프종, 방사선치료, 약물치료