

## 국소성 두경부 악성 임파종의 임상적 특징 및 치료 성적 분석

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실·이비인후과학교실\*  
진단방사선과학교실\*\*·치료방사선과학교실\*\*\*

한지연·최병길\*\*·김민식\*·장홍석\*\*\*·김훈교·홍영선·이경식  
김동집·박영학\*·조승호\*·서병도\*·윤세철\*\*\*·최규호\*\*

= Abstract =

### The Evaluation of the Clinical Features and the Results of Treatment of Localized Head and Neck Malignant Lymphoma

Ji-Youn Han, M.D., Byung-Gil Choi, M.D.,\*\* Min Sik Kim, M.D.,\*  
Hong Seok Jang, M.D.,\*\*\* Hoon-Kyo Kim, M.D., Young Sun Hong, M.D.,  
Kyung Shik Lee, M.D., Dong Jip Kim, M.D., Young Hak Park, M.D.,\*  
Seung Ho Cho, M.D.,\* Byung Do Seo, M.D.,\*  
Sei Chul Yoon, M.D.,\*\*\* Kyu-Ho Choi, M.D.\*\*

*Department of Internal Medicine, ENT-Head and Neck Surgery,\* Diagnostic radiology\*\* &  
Therapeutic radiology,\*\*\* Catholic University Medical College, Seoul, Korea*

Localized non-Hodgkin's lymphomas of head and neck are generally treated with radiation therapy with or without chemotherapy and the results of treatments are favorable, but the recurrences in the primary site or distant sites are a major contributor to failure. We experienced 19 cases of localized non-Hodgkin's lymphomas for 4-year period and retrogradely analyzed them. We treated patients with Ann Arbor stage I and low grade histology in Working formulation with radiation therapy and patients with Ann Arbor stage II, moderate to high grade histology or extensive tumor size with combination chemotherapy. The complete responses were occurred in 15 of 19 patients (radiation therapy, 5/6 (83.3%) ; chemotherapy 10/13(76.9 %)). 3 relapses were occurred ; 2 were in local relapses and 1 was in distant leptomeningeal relapse and the counter-therapeutic modalities were successful in 2 cases. Our results suggest that Ann Arbor stage is significant prognostic factor and appropriate staging with extensive methods is important to improve the results of treatment.

**KEY WORDS :** Lymphoma · Head and Neck.

서 론

두경부에 발생하는 악성종양중 악성임파종은 3%를

차지하며 특히 Waldeyer's ring에 호발한다<sup>1-5)</sup>. 오랜 기간 동안 국소성 두경부 악성임파종의 치료에는 방사선 단독요법이 이용되어 왔으며, 그 결과로 발생

되는 재발의 형태 및 예후인자의 분석등을 통하여 방사선 단독요법의에 다른 치료방법을 모색하게 되었고 따라서 항암화학-방사선 병합요법이나 항암화학단독요법등의 치료 방법의 효능이 관찰되어지고 있다<sup>1)5-11)</sup>. 저자들은 강남성모병원에 입원하여 치료 받았던 국소성 두경부 악성임파종환자 19명을 대상으로 치료 성적을 분석하였으며 이를 통하여 국소성 두경부 악성임파종환자의 임상적 특징 및 예후인자를 알아보고 향후 치료 방침을 설정코자 하였다.

## 대상 및 방법

1991년 1월부터 1994년 12월까지 강남성모병원에 내원하였던 악성임파종 환자중 두경부에 국소성 병

**Table 1.** Demographic data of patients' characteristics

No. of patients	19
Male : Female	12 : 7
Age(year)	
Range	25-77
Median	48
Stage I	9
Stage II	10
Extensive disease (>5cm in one diameter)	7/19
Primary sites	
Tonsil	10
Nasal cavity	3
Base of tongue	2
Cervical lymph node	2
Parotid gland	1
Lacrimal gland	1
Histology(Working formulation)	
Low grade	1
Small lymphocytic	1
Intermediate grade	15
Diffuse small cleaved	3
Diffuse mixed	3
Diffuse large	9
High grade	1
Immunoblastic	1
Miscellaneous	2
Angiocentric	1
Unclassified	1

변을 보였던 Ann Arbor 병기 제 1 기와 제 2 기인 환자 19명을 대상으로 하였다. 병기 진단을 위하여 병력 청취, 간접 후두경을 포함한 이학적 검사, 말초혈액 도말검사, 혈청 생화학검사, 흉부 단순 X선 검사, 골수조직검사 및 복부 단층 촬영을 모든 환자에서 실시하였다. 치료방법으로 방사선치료나 항암화학요법이 각각 단독으로 이용되었으며, 확고한 치료원칙의 설정은 없었으나 Ann Arbor병기 제 1 기인 경우에는 방사선 단독요법을, Ann Arbor병기 제 2 기이거나 조직학적 분류상 불량한 형태인 경우에는 항암화학요법을 실시하였다. 방사선치료의 경우 치료범위는 원발병소와 주변의 국소 임파절을 모두 포함한 광범위 치료를 실시하였고, 총 방사선량은 40~50Gy(중앙용량 40Gy)였다. 항암화학요법으로는 MACOP-B2<sup>12)</sup>나 CHOP(cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisone)요법을 사용하였다. 치료에 대한 반응은 간접 후두경을 사용한 이학적 검사와 병변부위 단층 촬영상 병변이 완전히 소실되고 1개월 이상 유지되는 경우를 완전반응, 50% 이상 감소하고 1개월 이상 유지되는 경우를 부분반응, 50% 미만의 반응을 보이는 경우를 치료의 실패로 평가하였다. 중앙 관찰 기간은 23개월(6~69개월)이었다.

## 통계처리

각군에 대한 유의정도는 Fisher's Exact Test로 검정하였으며 유의 수준은 5% 이하로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 특성

대상환자 19명중 남자 12명, 여자 7명이었으며 중앙나이는 48세였다. Ann Arbor병기 제 1 기가 9명, 제 2 기가 10명이었고 원발 병소로는 Waldeyer's ring이 15예로 가장 많았으며, Working formulation에 의한 조직학적 분류상 중등도 형이 15예로 이중 diffuse large cell형이 9예로 가장 많았다(Table 1).

### 2. 치료 결과

일차치료로 6명에서 방사선치료를, 13명에서 항암화학요법을 받았으며 각 치료군 환자의 특징은 Table 2와 같다. 방사선 치료군 6명중 5명이 완전반응을, 항암화학요법군 13명중(MACOP-B2 11예, CHOP 2

명) 10명 (MACOP-B2 10명)에서 완전반응을 관찰할 수 있었고 통계적 유의성은 관찰할 수 없었다(P=0.75).

일차치료인 항암화학요법에 부분반응을 보였던 1예와 실패를 보였던 1예는 방사선요법의 추가로 완전반응을 유도할 수 있었다. 항암화학요법에 실패를 보였던 예는 70세의 고령으로 항암제의 용량을 25~50% 감소한 CHOP 항암화학요법을 실시한 경우로 방사선치료를 이용한 구제요법으로 완전반응을 유도할 수 있었다. 항암화학요법에 실패를 보인 다른 1예는 원발병소가 이하선으로 약 8cm×4cm의 거대한 이하선의 종괴를 주축으로 성형외과 내원하여 이하선 적출술을 시행하여 diffuse small cleaved형의 악성임파종으로 진단되어 내과로 전과하여 악성임파종의 병기 진단을 위해 흉부 단순 방사선 촬영, 복부 단층 촬영, 골수조직검사를 실시한 후 Ann Arbor 병기 IE로 진단되어 CHOP 항암화학요법을 시행하였으나 2회 실시 후 중추신경계의 전이를 보여 경수막내 항암화학요법과 방사선치료를 시행하던 중 사망하였다(Fig.

1).

방사선 단독요법에 실패한 예는 Ann Arbor 병기 제 2기에, 병변크기가 직경 7cm 이상으로 상당히 크고, 조직학적으로도 diffuse large cell형인데 불구하고 기존의 간경화증으로 인하여 항암화학요법을 시행하지 못하고 방사선 치료 시행하던 중 액와 임파절에 재발을 보였던 경우로 재발시 구제 치료로 용량을 감소시킨 항암화학요법을 실시하여 완전반응을 관찰할 수 있었다.

전체 환자중 3명에서 경과 관찰중 재발을 보였는데, 방사선 단독요법의 경우가 1예, 항암화학요법의 경우가 2예였다. 재발부위는 2예가 제한된 국소 임파절 재발, 1예가 원발부위의 재발로 연수막 전이를 보였다 (Table 3). 치료 방법에 따른 부작용은 항암화학요법군의 경우 구내염 4예, 감염증 3예(폐결핵 2예, 구내 칸디다증 1예), 중증의 백혈구 감소증이 1예였고, 방사선 단독요법군의 경우 1예에서 무후각증이 발생하였다.

처음 진단 당시 부터 마지막 경과 관찰시기까지의

**Table 2.** Characteristics & results of the primary treatment

	Radiation therapy (CR)	Chemotherapy (CR)	CR rate(%)
Total No. of patients	6	13	
Stage I	4 (4)	5 (4)	88.9
II	2 (1)	8 (6)	70.0 (P=0.582)
Histology Low	1 (1)	0	
Intermediate	4 (3)	11 (9)	80.0
High	1 (1)	2 (1)	66.7 (P=1.00)
Extensive Tumor (one diameter >5cm)	1 (1)	6 (4)	71.4
Complete response	5 (83.3%)	10 (76.9%)	(P=0.76)

CR : complete response

<p><b>* Radiation therapy</b>            6 5 CR            1 Failure → salvage chemotherapy → CR</p> <p><b>* Chemotherapy</b>            13 10 CR            1 PR → salvage XRT → CR            1 Failure → salvage XRT → CR            1 parotid gland origin, postop. chemotherapy → leptomeningeal relapse</p>
---

CR : complete response, XRT : radiation therapy

**Fig. 1.** Results of the salvage treatment for the failure with primary treatment.

**Table 3.** Characteristics of the relapse-pattern

Prior treatment	No. of patients	Primary site	Relapse site
Chemotherapy	2	tonsil	Regional
		parotid gland	Distant
XRT	1	tonsil	Regional

Regional : cervical lymph nodes  
Distant : leptomeninges

전체 생존 기간은 6~69+개월이었고, 중앙값은 23개월이었다. 첫번째 완전반응부터 첫번째 재발까지의 무병생존기간은 3~66+개월이었고, 중앙값은 14개월이었다. 전체 환자중 사망수는 2명으로 1예는 일차치료에 완전반응을 이루지 못한 상태로 연수막 전이로, 1예는 기존의 간경화증의 악화로 인한 간부전증으로 사망하였다.

## 고 찰

악성임파종이 임파절이외의 부위에 발생하는 빈도는 25%이며, 부위별 빈도는 소화기관이 가장 많고, 그 다음이 두경부로 특히 Waldeyer's ring(편도, 비인강, 설저부 등)에서 호발하며, 발생빈도가 7~16%로 전체 임파절외 악성임파종의 1/3을 차지한다. 그외 두경부에 임파절외 악성임파종이 호발하는 부위는 이하선, 부비동, 구강, 후두 등이다. 원발병소에 따른 차이가 있으나 두경부 악성임파종의 가장 호발 부위인 편도의 경우 Working formulation의 조직학적 분류상 중등도 이상의 불량한 형의 발생빈도가 60~90%이며 이중 diffuse large cell형이 가장 많이 발생한다<sup>1,4)</sup>. 본 연구에서도 발생부위별 빈도는 편도가, 조직학적 빈도는 diffuse large cell형이 가장 높았다.

두경부 악성임파종의 예후인자는 Working formulation에 의한 조직학적 분류, Ann Arbor 병기, 원발병소의 크기, 그리고 원발 병소등이다. 첫째 Working formulation에 의한 조직학적 분류로 중등도 이상의 불량한 조직형인 경우에 예후가 불량하고<sup>1)3)6)7)9)10)</sup>, 둘째 Ann Arbor 병기 분류상 제 2기가 제 1기에 비해 의의있게 예후가 불량하므로 적절한 치료 지침의 설정을 위하여 철저한 병기분류가 우선 되어야 할 것이다<sup>1)10)11)13)14)</sup>. 국소성 두경부 악성임파종의 병기 분류 방법으로 간접 후두경과 비인강경을 포함한 이비인후과적 검사, 골수 조직검사, 복강내 임파절 관

찰을 위한 임파절 조영술이나 복부 단층 촬영등이 필수적이고, 두경부 단층 촬영은 특히 부비동이나 비인강 악성임파종인 경우에 유용하고, Waldeyer's ring이나 임파절에서 발생한 악성임파종의 경우 특히 소화기관의 재발이 빈번하므로 상부 위장관 및 소장 조영술이 반드시 필요하겠다<sup>2)6)13)14)</sup>. 요추 천자는 조직형이 lymphoblastic이나 undifferentiated와 같이 불량한형이거나, 부비동, testicular, 또는 골수를 침범한 경우와 같이 중추 신경계 재발률이 높은 경우에 필요하다<sup>13)</sup>. 셋째 예후인자는 원발병소의 크기로 보고에 따라 다소 차이는 있으나 Waldeyer's ring과 임파절에서 발생한 경우에 특히 의의가 있다고 보고되었고<sup>15)</sup>, 비강이나 부비동에서 발생한 경우도 Ann Arbor병기 분류법에 비해 병기 크기를 다른 AJCC의 TNM 병기 분류법이 더욱 의의 있다는 보고도 있다<sup>16)</sup>. 넷째로 원발 병소에 따른 예후의 차이를 관찰할 수 있는데, 국소성 두경부 악성임파종의 가장 호발부위인 Waldeyer's ring의 경우 다른 부위에 비해 양호한 예후를 보이나 60~90%에서 불량한 조직형을 나타내고, 소화기관의 재발이 빈번하여 대개는 악성임파종의 진행으로 사망하는 경우가 흔하다<sup>13-15)17)</sup>. 부비동이나 비강의 악성임파종은 심각한 증상이 늦게 나타나 상당히 병기가 진행된후에 발견되는 경우가 많고, 대부분 원격 부위의 재발이 빈번하여 예후가 상당히 불량하다. 타액선의 악성임파종은 대부분의 임파절 조직이 이하선에 집중되어 있어 이곳의 발생이 가장 호발한다. 조직학적으로 양호한 형이 많고, 75% 정도가 Ann Arbor 제 3 또는 4기로 진단되지만 상당히 양호한 예후를 보인다<sup>13)</sup>. 그외에 나이, 성별, 방사선 치료 범위나 총용량등은 예후에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 보고되고 있다<sup>14)17)</sup>.

국소성 두경부 악성임파종은 방사선치료에 예민하여 방사선 단독요법이 표준치료이며 높은 국소질환 조절률을 보인다<sup>15-11)</sup>. 그리고 원발부위의 조직학적 면에서 살펴보았을때 Waldeyer's ring, 부비동, 그리고 갑상선과 같이 점막과 관련된 입과 조직(mucosal associated lymphoid tissue)이나 이하선과 같이 입과선이 풍부한 부위에서 발생한 악성임파종은 상당히 오랜기간 동안 국소부위에 머물러 있기 때문에 방사선 요법이 더욱 적합하다는 인상을 준다<sup>1)</sup>. 그러나 국소성 두경부 악성임파종에서 방사선 단독요법 시행시 국소 혹은 원격부위의 재발이 빈번하여 흔히 치료 실패의

원인이 되고 있다<sup>1)5-11)</sup>. 이와 같은 결과는, 불량한 예후인자를 지닌 경우에 더욱 그러하다. 본 연구의 대상에서 방사선 단독치료를 받았던 6명중 5명은 Ann Arbor 병기 제 1 기였고, 병변의 크기는 직경 5cm 미만이었으나 조직학적으로 Working formulation상 중등도의 불량한 형태였고, 원발병소부위도 다양하였다. 그러나 5명 모두 중앙 관찰기간인 11개월간 재발 없이 무병상태를 보였다. Ann Arbor병기 제 2 기였으나 기존의 간경변증으로 항암화학요법을 실시하지 못하고 방사선 단독요법을 실시하였던 1예는 방사선 치료중 재발을 보였다. 위의 결과로 Ann Arbor병기 제 1 기인 경우는 방사선 단독요법으로 완전 반응과 장기간의 무병생존기간을 유도할 수 있었으므로 방사선 단독요법의 결정시에는 철저한 병기분류로 Ann Arbor병기 제 1 기를 분류하는 것이 우선 되어야겠고, Ann Arbor병기분류가 중요한 예후인자임을 관찰할 수 있었다.

국소성 두경부 악성임파종에서 항암화학요법은 부작용이 크다는 이유로 우선적 치료로 시도되지 않고 방사선치료와 병합하여 방사선 단독요법후 재발로 인해 치료실패율이 높은 Ann Arbor 제 2 기나 조직학적으로 불량한형일때 시도되어왔으나 그 결과는 아직 논란의 소지가 있다<sup>5-11)</sup>. 저자들은 MACOP-B2 요법<sup>12)</sup>을 주로 사용하여 Ann Arbor 병기 제 2 기이거나 병변의 크기가 상당히 크거나, 또는 조직학적으로 불량한 형인 경우에 일차치료로 시행하였다. 항암화학요법을 시행하였던 13명중 MACOP-B2요법을 시행한 10명에서 모두 완전반응을 유도할 수 있었고 중앙 관찰 기간인 23개월간 재발 없이 무병상태를 보였다. 그리고 항암화학요법에 의한 부작용도 경미하였다. 항암화학요법에 부분반응이나 실패를 보였던 3예중 2예는 방사선치료로 전환하여 완전 반응을 이루었다. 실패를 보인 1예는 월발병소가 이하선으로 성형외과에 내원하여 이하선 적출술을 시행한후 악성임파종, Ann Arbor 병기 IE로 진단되어 내과로 전과하여 CHOP 항암화학요법을 시행하였으나 2회 실시후 중추신경계의 전이를 보여 경수막내 항암화학요법과 방사선치료를 시행하였으나 사망하였다. 본 예의 치료 실패의 가능성으로 악성임파종 조직에 항암화학요법이 시행되기 전에 먼저 수술적 처치가 시행되어 항암화학요법이 늦게 시행되므로써 저항성 클론이 발생하였을 가능성을 고려할 수 있고,

아울러 이하선 적출술이 이 경우에는 적절한 치료가 아님을 알 수 있었다. 또다른 가능성으로는 처음 진단 당시 병기분류상의 오류로 처음 진단 당시 요추 천자를 실시하지 않고 골수조직검사만으로 중추신경계의 악성임파종 침범을 배제하므로써 중추신경계에 대한 치료를 처음부터 실시하지 않았던 점이다. 그러므로 비록 양호한 예후를 지니는 이하선의 악성임파종의 경우도 처음부터 중추신경계를 포함하는 제 4 기의 발생이 흔하므로 처음 병기 진단시 요추천자법을 포함하는것이 바람직할 것으로 생각된다.

대상환자중 일차 치료에 실패하였던 경우 대부분 서로 상반되는 구제 요법으로, 즉 방사선치료 실패시 항암화학요법으로, 항암화학요법 실패시 방사선치료로 다시 완전 반응을 유도할 수 있었던 것을 관찰할 수 있었다.

## 결 론

두경부 악성임파종의 바람직한 치료 방침은 이상의 예후인자를 모두 고려하였을 때, Ann Arbor병기 제 1 기이고 Working formulation상 양호한 조직형인 경우 방사선 단독요법이 우선의 치료방법으로 생각되며, 단, 철저한 병기 분류방법에 의한 병기 판정이 반드시 고려되어야 하고, 원발병소에 따라서 재발이 흔한 부위의 방사선학적 경과 관찰 및 예방적 치료가 필요하리라고 생각된다. Ann Arbor 병기 제 2 기이거나, 불량한 조직형, 또는 원발병소가 상당히 큰 경우에는 일차적으로 항암화학요법이 고려되어야 하며 일차치료의 실패시 서로 상반되는 구제 치료 방법의 선택을 고려해야 할 것으로 생각된다.

## Reference

- 1) Wallace C, Ramsay AD, Quiney RE : *Non-Hodgkin's extranodal lymphoma : A clinico-pathologic study of 24 cases involving head and neck sites. Journal of Laryngol Otol* 102 : 914-922, 1988
- 2) Makepeace AR, Fermont DC, Bennent MH : *Non-Hodgkin's lymphoma of the tonsil ; Experience of treatment over a 27-year period. The Journal of Laryngol Otol* 101 : 1151-1158, 1987
- 3) Albada J, Hordijk GJ, Marie van Unnik JA, Dekker AW : *Non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring.*

- Cancer* 56 : 2911-2913, 1985
- 4) Morton RP, Sillars HA, Benjamin CS : *Incidence of 'unsuspected' extranodal head and neck lymphoma. Clin Otolaryngol* 17 : 373-375, 1992
  - 5) Mill WB, Lee FA, Franssila KO : *Radiation therapy of stage I and II extranodal non-Hodgkin's lymphoma of head and neck. Cancer* 45 : 653-661, 1980
  - 6) Raijs CDM, Dekker AW, Loes van Kempen-Harteveld M, et al : *Treatment of localized non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck. Cancer* 74 : 703-707, 1994
  - 7) Cabanillas F, Bodey GP, Freireich EJ : *Management with chemotherapy only of stage I and II malignant lymphoma of aggressive histologic types. Cancer* 46 : 2356-2359, 1980
  - 8) Ikeda H, Inoue T, Teshima T, et al : *Treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma localized in the head and neck. Am J Clin Oncol* 16 : 72-76, 1993
  - 9) Miller TP, Jones SE : *Initial chemotherapy for clinically localized lymphomas of unfavorable histology. Blood* 62 : 413-418, 1983
  - 10) Nissen NI, Ersboll J, Hansen HS : *A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. Cancer* 52 : 1-7, 1983
  - 11) Jones SE, Miller TP, Connors JM : *Long-term follow-up analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. J Clin Oncol* 7 : 1186-1191, 1989
  - 12) 강진형 · 진종률 · 이종욱 · 문한림 · 박석영 · 홍영선 · 민우성 · 박종원 · 김훈교 · 김춘추 · 이경식 · 김동집 : *MACOP-B2 treatment in the patients with intermediate and high grade Non-Hodgkin's lymphoma. 대한내과학회학술대회 초록집* 105( #210), 1994
  - 13) Jacobs C, Hoppe RT : *Non-Hodgkin's lymphomas of head and neck extranodal sites. Int J Radiation Oncology Biol Phys* 11 : 357-364, 1985
  - 14) Goldwein JW, Coia LR, Hanks GE : *Prognostic factors in patients with early stage non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck treated with definitive irradiation. Int J Radiation Oncology Biol Phys* 20 : 45-51, 1991
  - 15) Shirato H, Tsujii H, Arimoto T, et al : *Early stage head and neck non-Hodgkin's lymphoma ; The effect of tumor burden on prognosis. Cancer* 58 : 2312-2319, 1986
  - 16) Robbins KT, Fuller LM, Vlasak M, et al : *Primary lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. Cancer* 56 : 814-819, 1985
  - 17) Shigematsu N, Kondo M, Mikata A : *Prognostic factors of stage I and II non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck : The value of the working formulation and need for chemotherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys* 15 : 1111-1118, 1988