

두경부 림프종의 화학요법

중앙대학교 의과대학 내과학교실

이 상 재

서 론

림프종은 조혈세포계 암으로 골수나 림프절 그리고 비장등의 림프기관뿐만 아니라 림프구가 머물고 있는 신체의 말초기관 또는 장기의 어느곳에서든지 발생할 수 있으며 인접부위나 타장기에 쉽게 전이를 일으킨다. 림프종은 호지킨씨 병과 비호지킨 림프종으로 나누며 이들의 성장과 치료에대한 반응은 큰 차이가 있다. 호지킨씨 병은 단일 질환으로 인정되어 병리학적 진단기준, 진행양상, 치료에대한 반응등이 예측 가능하고 진행여부에 관계없이 높은 치유성적을 얻고 있으나 비호지킨 림프종은 서서히 진행되는 경도(low grade)에서 빠른 성장속도를 보이는 중등도(intermediate grade)나 고도(high grade)의 다양한 림프종군이어서 분류도 다양하고 치료에대한 반응도 예측키 어렵다.

림프종은 두경부에서 관찰되는 가장 흔한 조혈세포계 암이며 호지킨씨 98%에서 림프절에서 발생하는데 이들 림프절의 70%가 쇄골상 림프절이나 하경부 림프절이다. 반면 비호지킨 림프종의 25% 내지 60%가 림프절외 장기에 존재하는데 이들의 반수가 위장관, 편도선, 아데노이드 및 침샘이므로 비호지킨 림프종의 림프절외 림프종의 40%가 두경부에 위치하게 된다.

병기분류

림프종 환자에서 성공적인 치료를 하기 위해서는 무엇보다도 정확한 병리학적 진단 및 분류가 이루어져야하며 이어서 빠른 병기분류 검사들을 시행하여야 한다. 현재 사용되고 있는 림프종의 병기분류는 호지킨씨 병에 적용키 위하여 1971년 발표된 Ann Arbor

병기분류이며 비호지킨 림프종에도 공히 적용되고 있다. 이후 호지킨씨 병의 중요한 예후인자들이 알려지고 새로운 영상술인 전산화 단층검사와 자기공명영상이 임상에서 보편화되므로서 과거 병기분류에서 권유된 검사법들을 대체할 수 있게 되어 1989년 Cotwolds 모임에서 만들어진 몇가지 새로운 규정들이 기존의 Ann Arbor 병기분류에 첨가하게 되었다(Table 1).

권유되고 있는 병기분류 검사는 호지킨씨 병과 비호지킨 림프종에서 각각 차이가 있으며 이는 양질환의 진행양상의 차이에 기인된다. 예를 들면 호지킨씨 병의 90%에서 침윤된 림프절의 연속성이 관찰되고 Waldeyer's ring에서 비호지킨 림프종이 밝혀지면 10~15%에서 위장침윤을 관찰하게 된다(Table 2).

예 후 인 자

위에서 밝힌 병기분류를 임상적 또는 병리적으로 마치면 림프종 환자의 예후를 짐작할 수 있는 예후인자 분석이 가능하고 이는 치료방침 결정에 중요한 위치를 차지한다.

호지킨씨 병에서 알려진 예후인자는 5가지이며 첫째 병기로서 초기일수록 예후가 좋고, 둘째 조직학적 유형중 lymphocytic predominance가 제일 좋고 nodular sclerosis, mixed cellularity 그리고 lymphocyte depletion의 순이다. 세째는 침범된 림프절의 숫자나 크기가 적을수록 예후가 좋고, 네째 전신증상 즉 체중감소, 도한증 또는 발열등이 없는 경우가 있는 경우보다 예후가 좋다. 다섯째로 연령이며 40세이전이 이후보다 예후가 좋다.

비호지킨 림프종의 예후인자는 다양하고 현재 계속 연구되고 있으며 알려진 예후인자는 다음과 같다(Ta-

Table 1. The “Cotwolds” staging classification

Stage I	: Involvement of a single lymphnode region or lymphoid structure(e.g., spleen, thymus, waldeyer’s ring)
Stage II	: Involvement of two or more lymphnode regions on the same side of the diaphragm(the mediastinum is a single site, hilar lymph nodes are lateralized). The number of anatomic sites should be indicated by a suffix(e.g., II ₃)
Stage III	: Involvement of lymphnode regions or structures on both sides of the diaphragm III ₁ ; with or without splenic hilar, celiac, or portal nodes III ₂ ; with para-aortic, iliac, mesenteric nodes
Stage IV	: Involvement of extranodal site(s) beyond that designated “E” modifying characteristics A : No symptoms B : Fever, drenching sweats, weight loss X : Bulky disease : >1/3 widening of mediastinum >10cm maximum dimension of nodal mass E : Involvement of a single extranodal site, contiguous or proximal to known nodal site CS : Clinical stage PS : Pathological stage

Table 2. Recommended procedures for staging of patient with Hodgkin’s disease and non-Hodgkin’s lymphoma

History and examination	“B” symptoms : weight loss >10% during previous 6 months, documented fever, night sweats
Radiographic procedures	: Plain chest radiograph CT thorax CT abdomen and pelvis Bipedal lymphogram
Hematology	: Complete blood count Erythrocyte sedimentation rate Bone marrow biopsy, bilateral
Biochemistry	: Tests of liver function Albumin, KDH, calcium HIV test β2-microglobulin Interleukin-2 receptor level
Special circumstances	: Laparotomy Ultrasound scanning Magnetic resonance imaging Liver-spleen scan Gallium scans Technetium bone scans Lumbar puncture with cytology Gastrointestinal endoscopy

ble 3).

호지킨씨 병의 화학요법

호지킨씨 병의 치료원칙은 모든 환자를 완치시키

고자 하는데 있다. 이 병의 완치율이 높아짐에 따라 치료후 장기간에 걸쳐 발생하는 부작용에 대해서도 익히 알려져 있으나 이러한 부작용의 발생이 근치적 치료방침 결정에 영향을 주지 못하며 호지킨씨 병 환자를 치료할 시 내과종양의와 치료방사선의가 함께

충분한 토의를 거쳐 치료방침을 결정하는 것이 좋다. 현재 호지킨씨 병의 각 병기별 권유되고 있는 치료방침은 다음과 같다(Table 4).

호지킨씨 병의 치료에 유용한 항암제는 nitrogen mustard, cyclophosphamide, chlorambucil, BCNU, dacarbazine, vincristine, vinblastine, bleomycin, doxorubicin, procarbazine, prednisone등이며 이들을 단독으로 사용시 완전관해율을 40%까지 얻을 수 있고 부분관해율을 포함한 관해율은 70%까지 이룰 수 있는 즉 호지킨씨 병은 항암제 치료에 매우 높은 반응을 보이는 암종이다. 1964년 Devita등이 4제복합항암요법인 MOPP을 개발한 후 호지킨씨 병 치료에 쓰이는 화학요법은 모두 복합화학요법이며 그 종류도 다양하나 어느 방법이 MOPP보다 더 우수하다는 근거는

Table 3. Clinical and pathological features affecting treatment in non-Hodgkin's lymphoma

Clinical features
Stage(I/II vs III/IV)
Age(<60 vs >60 years)
Performance status(ECOG 0, 1 vs 2)
B symptoms
Mass size(<10cm vs >10cm)
Bone marrow involvement
Treatment courses to CR(<3 vs >3)
Laboratory parameters
Lactate dehydrogenase(LDH)
β 2-microglobulin(B2-M)
Interleukin-2 receptor level
Biologic characteristics
Histology
Lineage(B cell vs T cell)
Proliferative rate(ki 67%)
Tumor-infiltrating T lymphocyte response(T-TIL)
Karyotype

Table 4. Scheme for treatment of Hodgkin's disease

Stage	Recommend therapy
I, II (A or B, negative laparotomy)	Subtotal lymphoid irradiation
I, II (A or B, with large mediastinal mass >1/3 diameter of the chest)	Chemotherapy followed by irradiation to involved field
II B (without laparotomy)	Chemotherapy
III A ₁ (minimal abdominal disease)	Total lymphoid irradiation
III A ₂ (extensive abdominal disease)	Chemotherapy
III B	Chemotherapy
IV (A or B)	Chemotherapy

아직껏 없다(Table 5).

Table 6에서 보이는 바와 같이 호지킨씨 병 환자에게 MOPP으로 치료 후 20년의 결과는 완전관해율 84%이며 54%의 환자들이 완전관해상태를 유지하고 있으며 치료후 완전관해상태에서 재발된 최장기간은 11년으로 진행된 호지킨씨 병에서 복합항암화학요법은 근치적 치료법임을 알 수 있다.

근치적치료 후 재발되는 호지킨씨 병의 빈도는 25~40%이며 그 시기는 첫 4년이내가 대부분이며 근치적방사선치료 후 재발된 환자의 치료는 복합항암화학요법인 MOPP 또는 ABVD를 투여하게 되고 이들의 75~90%에서 다시 완전관해를 얻을 수 있으며 4년 무병생존율이 55%에 이른다. 단 치료성적은 처음 진단시에 병기에 따라 약간의 차이를 보이며 일차방사선조사 범위에 따라 화학요법시 골수기능저하의 정도도 차이를 보인다. 근치적화학요법 후 재발된 호지킨씨 병의 경우는 재발된 시점이 중요하여 완전관해 1년 후에 재발된 경우는 일차치료법을 재차 시도하여 봄이 좋으나 일년내에 재발되거나 관해유도에 실패한 경우는 약제를 변경 시도하여도 장기생존을 기대하기 어렵다. 이 경우 고용량화학요법과 더불어 골수이식술을 시도하여 약 20~40%의 장기생존을 보고하고 있다.

호지킨씨 병 화학요법시 급성 또는 만성 부작용은 임상적으로 크게 문제되고 있지 않지만 근치율이 높아짐에 따라 장기생존자들에서 장기간에 걸쳐 발생되거나 누적되는 부작용이 임상적으로 관심대상이 되고 있다. 이중 폐렴구균성 패혈증은 20세미만의 환자에서 비장적출술을 실시한 경우 7%에서 관찰되고 남자의 경우 무정자증과 불임증이 발생하나 대부분의 경우 18개월내에 회복되며 여자의 경우 무월경 증은 estrogen 투여로 치료될 수 있다.

Table 5. Combination chemotherapy programs effective in the treatment of hodgkin's disease

Drugs	Dose mg/m ²	Days
MOPP		
Nitrogen mustard	6	1, 8
Vincristine	1.4	1, 8
Procarbazine	100	1-14
Prednisone	40	1-14
MVPP		
Mitrogen mustard	6	1, 8
Vinblastine	6	1, 8
Procarbazine	100	1-14
Prednisone	40	1-14
CHIVPP		
Chlorambucil	6	1-14
Vinblastine	6	1, 8
Procarbazine	100	1-14
Prednisone	40	1-14
ABVD		
Doxorubicin	25	1, 15
Bleomycin	10	1, 15
Vinblastine	6	1, 15
Dacarbazine	375	1, 15
MOPP/ABVD regimen alternating months of MOPP and ABVD		
MOPP/ABV hybrid regimen		
Nitrogen mustard	6	1
Vincristine	1.4	1
Procarbazine	100	1-7
Prednisone	40	1-14
Doxorubicin	35	8
Belomycin	10	8
Vinblastine	6	8

가장 문제되는 장기간 후 부작용으로는 이차적암 발생으로 급성비림프구성백혈병, 골수이형중후군, 림프종 또는 고형암등이 있으며 화학요법 후 발생하는 급성비림프구성백혈병의 10년간 누적발생율은 3.3~10%에 이르고 원인약물로는 alkylating 제제인 nitrogen mustard, cyclophosphamide chlorambucil, BCNU이며 고형암의 경우 거의 모두 방사선치료 범위내에서 발생되고 15년째 13%의 환자에서 관찰되었고 화학요법이 위험을 증가시킨다는 근거는 아직 없다.

Table 6. Twenty-year MOPP follow-up study by the National Cancer Institute

No. of evaluable patients	188
No. of complete responders	157(84%)
No. of induction failures	31(16%)
No. of relapses	56(34%)
No. continuously free of disease	101(54%)
No. died	98(52%)
of hodgkin's disease	68
free of disease	30
No. alive	90(48%)
with hodgkin's disease	2
free of disease	88

비호지킨 림프종의 화학요법

호지킨씨 병과는 달리 비호지킨 림프종의 치료는 매우 다양하여 일반적으로 권유되고 있는 치료법은 없으나 10가지의 조직학적 유형을 임상적 성장특징으로 묶어 서서히 성장하는 조직학적 유형인 SLL (small lymphocytic lymphoma), FSCL(follicular small cleaved lymphoma) 및 FML(follicular mixed lymphoma)를 경도(low grade)로, FLCL(follicular large cell lymphoma), DSCL(diffuse small cleaved lymphoma), DML(diffuse mixed lymphoma) 및 DLCL(diffuse large cell lymphoma)를 중등도(intermediate grade)로, 가장 빠른 성장속도를 보이는 IBL(immunoblastic lymphoma), LL(lymphoblastic lymphoma) 및 SNCL(small noncleaved lymphoma)를 고도(high grade)로 분류하여 경도의 비호지킨 림프종은 stage IV를 제외하고는 방사선치료가 원칙이다. 경도의 비호지킨 림프종 stage IV 경우는 근치를 기대할 수 없으므로 환자의 상황에 맞춰 방사선치료 또는 단일이나 복합화학요법을 실시하게 된다.

중등도나 고도의 비호지킨 림프종의 치료는 극히 선택된 stage I을 제외하고 모두 복합화학요법을 일차치료에 이용한다. Stage I, II의 경우 방사선치료의 성적은 다양하여 20~85%의 완치율을 보이고 임상적병기인 경우는 이 성적이 50%미만이 대부분의 보고이나 복합화학요법이 치료에 이용된 경우 완치율이 70~90%로 향상되므로 엄격히 조직학적병기로 stage I인 경우를 제외하고는 복합화학요법으로 완치를 유도하게 된다. 중등도나 고도의 비호지킨 림프종의

Table 7. Chemotherapy programs and regimens for non-Hodgkin's lymphoma

Regimen	Dose mg/m ²	Days	CR(%)	5-YRS(%)
First generation				
CHOP			44	35-40
Cyclophosphamide	750	1		
Doxorubicin	50	1		
Oncovin	1.4	1		
Prednisone	100	1- 5		
BACOP			70	50
Bleomycin	5	15, 22		
Adriamycin	25	1, 8		
Cyclophosphamide	650	1, 8		
Oncovin	1.4	1, 8		
Preddnisone	60	15-28		
Second generation				
m-BACOD			61	47
Methotrexate	200	8, 15		
Bleomycin	4	1		
Adriamycin	45	1		
Cyclophosphamide	600	1		
Oncovin	1.4	1		
Dexamethasone	6	1- 5		
CAP-BOP			65	42
Cyclophosphamide	650	1		
Adriamycin	50	1		
Procarbazine	100	1- 7		
Bleomycin	10	15		
Oncovin	1.4	15		
Prednisone	100	15-21		
Third generation				
COPBLAM- V				
Cyclophosphamide	350	1		
Oncovin	1.0/civ/d	1- 2		
Prednisone	40	1- 5		
Bleomycin	4.0/civ/d	1- 5		
Adriamycin	35	1		
Procarbazine	100	1- 5		
ProMACE/CytaBOM			86	69
Prednisone	60	1-14		
Adriamycin	25	1		
Cyclophosphamide	650	1		
Etoposide	120	1		
Cytarabine	300	8		
Bleomycin	5	8		
Oncovin	1.4	8		
Methotrexate	120	8		

복합화학요법 치료시 고려될 점은 치료의 목표는 완치이며 이를 달성기 위하여 첫째 근치적 복합화학요법을 사용하여야 되고, 둘째 완치는 일차치료에서도 달성되어야 하며, 셋째 약제의 용량은 근치적 용량을 사용하고, 넷째 완전관해에 도달되는 시점이 빠를수록 완치가능성이 높고, 다섯째 장기간의 치료나 유지요법은 필요치 않다는 것이다.

중등도 비호지킨 림프종이 복합화학요법으로 완치시킬수 있다는 최초의 보고는 1975년 Devitas등이 C-OPP으로 45%의 완전관해율 및 37%의 무병생존율을 얻은 것이다. 이후 복합화학요법에 adriamycin이 이용된 CHOP이 제 1 세대 복합화학요법의 주종을 이루다가 1979년대 후반부터 약제들의 용량과 주입시기등의 방법 변화로 제 2 세대 복합화학요법인 M-BACOD, m-BACOD, CAP-BOP등이 치료에 이용되어 완전관해율이 제 1 세대의 40~50%에서 70%로 상승케 되었다. 제 1 세대와 비교하여 제 2 세대 복합화학요법의 특징은 약제숫자의 증가와 치료기간의 단축이며 이는 골수억제제와 비골수억제제를 병용하므로써 골수보존효과를 기대하고 종양세포에대한 항암제의 non-cross resistance 효과를 얻고자 하는 것이다. 이어서 non-cross resistance 약제를 조기에 그리고 빈번히 투여하므로써 항종양효과를 상승시키는 제 3 세대 복합화학요법인 COPBLAM-V, ProMACE/CytaBOM, LNH-80/84 등이 출현하여 완전관해율이 80~85%에 도달케 되었다(Table 7).

중등도 및 고도의 비호지킨 림프종의 표준복합화학요법인 CHOP보다 완전관해율이 높게 보고된 제 2 세대와 제 3 세대 복합화학요법들이 실제로 치료효과를 증가시킬 수 있는지에 대한 연구로서 지금까지 보고된 제 3 상 임상연구결과들은 생존율과 치료실패율에서 통계적 차이를 보이고 있지않다. 완전관해율 면에서는 우수하나 생존율의 차이가 없는 점은 CHOP보다 강력한 복합화학요법들이 좀더 독성이 강하여 2년내지 3년의 생존율에는 차이가 없는 것인지 또는 대상환자군의 숫자가 다양한 비호지킨 림프종의 모든 요인들을 포함시키기에는 부족한 것인지 아직은 알 수 없으며 현재로서는 앞으로 발표될 결과를 주목하는 것이다.

두경부에 위치한 비호지킨 림프종 stage I 또는 IE의 경우 방사선치료 단독으로는 재발율이 높으므로 복합화학요법과 방사선치료를 병용하거나 복합화학요

법 단독치료를 시도하는 것이 원칙이며 결과는 95%의 완전관해율과 5년생존가능성이 80~90%에 이른다. 이때 병용요법과 화학요법단독중 어느것이 우수한지는 가늠키 어려우나 방사선치료를 부작용을 충분히 고려하여야 되고 종양의 크기가 큰 경우에도 비호지킨 림프종은 호지킨씨 병과는 달리 재발의 양상이 국소에 국한하지 않기 때문에 보조적방사선치료가 도움이 되지 못한다.

일차치료 후 완전관해를 얻은 중등도 및 고도의 비호지킨 림프종 환자의 20~40%에서 첫 2~3년 사이에 재발하게 되고 이들에게 사용되는 이차치료는 IMVP-16(ifosfamide, methotrexate, vp-16), MIME(methyl-gag, ifosfamide, methotrexate, vp-16), ESHAP(vp-16, methylprednisone, HD-cytarabine, cisplatin), DHAP(dexamethasone, HD-cytarabine, cisplatin)등의 복합화학요법이며 제 2 차완전관해율은 25~35%, 관해지속기간 1년마만으로 만족치 못하다. 이와같이 일차치료 후 재발된 경우와 10~25%에서 관찰되는 일차치료에 불응이거나 부분관해만이 유도된 경우의 환자에게 골수이식술이 시도되고 있으나 이의 결과는 현재 진행중인 제 3 상 임상연구결과에 의하여 검토되어야 할 것이다.

요 약

두경부 림프종은 두경부 림프절에 발생하는 호지킨씨 병과 림프절의 림프종이 주종인 비호지킨 림프종 두종류가 있으며 이들 모두 완치율이 매우 높은 압중에 속하므로 병리학적 진단 후 정확한 병기분류를 위하여 권유되고 있는 검사들을 빠짐없이 실시하여야 된다. 조직학적 분류 및 병기가 결정된 후 내과종양의와 치료방사선의사 사이에 충분한 의견교환을 거쳐 일차치료에의한 근치를 유도키위해 최선의 치료를 선택 실시함이 두경부 림프종 치료의 원칙이다.

Reference

- 1) Kim CW, Kim I, Ko YH, et al : *Clinicopathologic and immunophenotypic study of non-Hodgkin's lymphoma in korea. J Kor Med Sci* 7 : 193-198, 1992
- 2) Armitage JO, Cheson BD : *Interpretation of clinical in diffuse large-cell lymphoma. J Clin Oncol* 6 : 1335-1347, 1988

- 3) Armitage JO : *Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med* 328 : 1023-1030, 1993
- 4) Chou MY, Brown AE, Blevins A, et al : *Severe pneumococcal infection in patients with neoplastic disease. Cancer* 51 : 1546-1550, 1983
- 5) Coiffier B, Shipp MA, Cabanillas F, et al : *Report of the first workshop on prognostic factors in large-cell lymphomas. Ann Oncol* 2 : 213-217, 1991
- 6) DeVita VT, Canellos GP, Chabner B, et al : *Advanced diffuse histiocytic lymphoma : A potentially curable disease. Lancet* 1 : 248-250, 1975
- 7) Fisher RI, Gaynor E, Dahlberg S, et al : *Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med* 328 : 1002-1006, 1993
- 8) Freedman AS, Ritz J, Neuberg D, et al : *Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Blood* 77 : 2524-2529, 1991
- 9) Gordon LI, Harrington D, Glick JH, et al : *Randomized phase III comparison of CHOP vs m-BACOD in diffuse large cell and diffuse mixed lymphoma : Equivalent complete remission and time to treatment failure but greater toxicity with m-BACOD. Proc Am Soc Clin Oncol* 8 : 255, 1989
- 10) Gordon LI, Harrington DP, Andersen J, et al : *Comparison of a second generation combination chemotherapeutic regimen (mBACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med* 327 : 1342-1349, 1992
- 11) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al : *Report of a committee Convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease : Cotswolds meeting. J Clin Oncol* 7 : 1630-1636, 1989
- 12) Longo DL, Young RC, Wesley M, et al : *Twenty years of MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. J Clin Oncol* 4 : 1295-1306, 1986
- 13) Mauch P, Leonard R, Skarin A, et al : *Improved survival following combined radiation therapy and chemotherapy for unfavorable prognosis stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol* 4 : 1301-1308, 1985
- 14) Philip T, Chauvin F, Armitage J, et al : *Parma international protocol : Pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation, Blood* 77 : 1587-1592, 1991
- 15) Salles G, Shipp MA, Coiffier B : *Chemotherapy of non-Hodgkin's aggressive lymphomas. Semin Hematol* 31 : 46-69, 1994
- 16) Shipp MA, Harrington DP : *International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors Project : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med* 329 : 987-994, 1993
- 17) Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, et al : *Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. N Engl J Med* 318 : 76-81, 1988
- 18) Urban WJ, Longo DL : *Hodgkin's disease. N Engl J Med* 326 : 678-687, 1992
- 19) Velasquez WS, Fuller LM, Jagannath S, et al : *Stages I and II diffuse large cell lymphoma : Prognostic factors and long-term results with CHOP-Bleo and radiotherapy. Blood* 77 : 942-947, 1991