

횡경막상부에 국한된 임상적 병기 1-2기 호지킨병에서 치료 결과와 예후 인자의 분석

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 내과학교실*, 연세암센터

박 원 · 서창욱 · 정은지 · 조재호 · 정현철* · 김주항* · 노재경* · 한지숙* · 김귀연

The Analyses of Treatment Results and Prognostic Factors in Supradiaphragmatic CS I-II Hodgkin's Disease

Won Park, M.D., Chang Ok Suh, M.D., Eun Ji Chung, M.D.,
Jae Ho Cho, M.D., Joo Hang Kim, M.D.*, Hyun Cheol Chung, M.D.*,
Jae Kyung Roh, M.D.*, Jee Sook Hahn, M.D.*, and Gwi Eon Kim, M.D.

Departments of Radiation Oncology and Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,
Yonsei Cancer Center, Seoul, Korea*

Purpose : The aim of this retrospective study is to assess the necessity of staging laparotomy in the management of supradiaphragmatic CS I-II Hodgkin's disease. Prognostic factors and the usefulness of prognostic factor groups were also analyzed.

Materials and Methods : From 1985 to 1995, fifty one patients who were diagnosed as supradiaphragmatic CS I-II Hodgkin's disease at Yonsei Cancer Center in Seoul, Korea were enrolled in this study. Age range was 4 to 67 with median age of 30. The number of patients with each CS IA, II A, and IIB were 16, 25, and 10, respectively. Radiotherapy(RT) was delivered using 4 or 6 MV photon beam to a total dose of 19.5 to 55.6Gy (median dose : 45Gy) with a 1.5 to 1.8Gy per fraction. Chemotherapy(CT) was given in 2-12 cycles(median : 6 cycles). Thirty one patients were treated with RT alone, 4 patients with CT alone and 16 patients with combined chemoradiotherapy. RT volumes varied from involved fields(3), subtotal nodal fields(18) or mantle fields(26).

Results : Five-year disease-free survival rate(DFS) was 78.0% and overall survival rate(OS) was 87.6%. Fifty patients achieved a complete remission after initial treatment and 8 patients were relapsed. Salvage therapy was given to 7 patients, 1 with RT alone, 4 with CT alone, 2 with RT+CT. Only two patients were successfully salvaged. Feminine gender and large mediastinal adenopathy were significant adverse prognostic factors in the univariate analysis for DFS. The significant adverse prognostic factors of OS were B symptom and clinical stage. When patients were analyzed according to European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC) prog-

이 논문은 1996년 12월 6일 접수하여 1997년 3월 3일 채택되었음.

책임저자: 서창욱, 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 치료방사선과학교실

nostic factor groups, the DFS in patients with very favorable, favorable and unfavorable group was 100, 100 and 55.8% ($p < 0.05$), and the OS in each patients' group was 100, 100 and 75.1% ($p < 0.05$), respectively. In very favorable and favorable groups, the DFS and OS were all 100% by RT alone, but in unfavorable group, RT with CT had a lesser relapse rate than RT alone. The subtotal nodal irradiation had better DFS than mantle RT in patients treated with RT.

Conclusion : In present study, the DFS and OS in patients who did not undergo staging laparotomy were similar with the results in the literatures of which patients were surgically staged. Therefore, we may suggest that staging laparotomy would not influence the outcome of treatments. In univariate analysis, gender, large mediastinal adenopathy, B symptoms and clinical stage were significant prognostic factors for the survival rate. We confirm the usefulness of EORTC prognostic factor groups which may be a good indicator to select the treatment modality.

Key Words : Staging laparotomy, Hodgkin's disease, Radiotherapy

서 론

1950년 Peters에 의해 조기 호지킨병이 방사선치료로써 완치될 수 있다고 보고된 후, 이 질환의 성질과 조직학적 유형에 대한 이해가 증대되고 방사선치료의 기술이 향상됨에 따라 조기 호지킨병의 완치율이 80% 이상에 이르고 있다.¹⁻⁵⁾ 호지킨병에서 방사선치료가 효과적인 이유중의 하나는 이 질환이 원발 병소에서 주변 림프절로 순차적으로 퍼져 나가는 성질을 가지고 있기 때문이다. 따라서 시험개복술로 병기를 결정하고 수술적 병기 IA, II A 환자에서는 전림프절방사선치료(Total Lymphoid Irradiation)나 부분적림프절방사선치료(Subtotal Lymphoid Irradiation)와 같이 광범위하게 방사선치료를 하는 것이 기본적인 치료 방침이었다. 그러나 항암화학요법을 사용하게 되고 또 치료에 따른 후유증을 경험하면서 질병에 의한 사망율을 증가시키지 않는 범위 내에서 만성 후유증을 감소시킬 수 있는 치료 방법에 대한 연구들이 진행되어 왔다.^{3, 6-11)} 이 과정에서 병기 결정을 위한 개복술의 필요성이 논란의 대상이 되었고, 예후 인자에 따라 최적의 치료 방법이 모색되고 있다. 즉 예후 인자 분석을 통하여 시험개복술을 할 필요가 없이 방사선치료만으로 치료할 수 있는 환자군, 항암화학요법을 병행해야 하므로 역시 시험개복술이 불필요한 환자군, 시험개복술을 통한 병기 결정 후 치료 방침을 결정해야 할 환자군으로 선별하고 있으며 치료 방법으로는 방사선치료 범위를 줄이는 방법, 항암화학요법 단독, 항암화학요법의 강

도를 줄이면서 방사선치료를 병합하는 방법 등이 시도되고 있다.¹²⁻²³⁾

이에 본 연구에서는 시험개복술을 시행하지 않은 임상적 병기 1기, 2기의 횡경막상부 호지킨병에서 치료 결과를 분석함으로써 시험개복술의 필요성을 재검토하고자 하였다. 또한 예후 인자를 분석하고, 예후 인자군의 유용성을 평가하여 각 군에 따른 적절한 치료 방법을 결정하고, 방사선치료시 적절한 치료 범위를 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

1985년부터 1995년까지 연세의료원에서 호지킨병으로 진단 받은 환자는 81례였다. 본 연구는 81례중 진단후 치료를 받지 않은 5례, 시험개복술을 시행한 5례, 임상적 병기 3-4기인 20례를 제외하고 임상적으로 횡경막상부에 국한된 호지킨병으로 진단받은 51례의 환자를 대상으로 하였다. 원발 병소의 조직병리 검사를 통해 호지킨병으로 확진된 모든 환자에게 문진, 이학적 검사, 혈액검사, 간기능검사, 흉부 X선 검사를 시행하였고, 병변이 의심되는 부위와 복부·골반의 컴퓨터 단층촬영을 시행한 후 Cotswolds 병기 체계²⁴⁾에 따라 임상적으로 병기를 결정하였다.

대상 환자들의 연령 분포는 4세부터 67세까지였고 중앙값은 30세였다. 20대, 30대가 전체 환자의 64.7%였고, 50세 미만이 44례로 전체의 86.3%를 차지하였다. 병기 IB는 한 예도 없었고 IA, II A, II B가 각각 16례, 25례, 10례였다. B증상(진단 6개월 이전의

체중이 10% 이상 감소하거나 진단 전 한달 이내에 지속되거나 재발하는 38°C 이상의 발열, 또는 흠뻑 젖을 정도의 발한이 10례에서 있었고, 병리학적으로 lymphocyte depletion(LD)형이 제일 적었고 나머지 유형은 비슷한 빈도를 보였다. 병변이 발현된 곳이 4곳 이상인 경우가 13례였고, 흉부 X선 검사상 종격동의 종괴가 흉곽의 가장 긴 가로축의 3분의 1 이상(M/T ratio ≥ 0.35)을 차지하는 거대 종격동 림프선비대가 있었던 예가 4례였다(Table 1).

방사선치료는 환자의 병기, 전신 상태, 항암화학요법의 병행 유무, 항암화학요법에 대한 반응, 다른 질환의 유무 등을 고려하여 involved field 방사선치료(한 개의 림프절을 포함하는 영역이나 주위 림프절을 포함; 이하 IFRT로 줄임), 맨틀방사선치료(횡경막상부의 림프절을 포함), 부분적림프절방사선치료(맨틀방사선치료와 대동맥주위림프절과 비장 포함)가 시행되었는데 선형가속기의 4MV나 6MV 광자선을 이용하여, 원발 병소부위에 19.5Gy에서 55.6Gy까지(중앙값: 45 Gy) 조사되었다. 항암화학요법은 MOPP(mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone) 제제나 ABVD(doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine)를 사용하였고 방사선치료 전 후에 2-12회(중

양값: 6회) 시행되었다. 병기 IA에서 14례는 방사선치료 단독으로 치료하였고 2례는 항암화학방사선병용요법이 시행되었다. 병기 IIA는 방사선치료 단독, 항암화학방사선병용요법, 항암화학요법 단독이 각각 16례, 6례, 3례에서 시행되었고, 병기 IIB에서는 8례가 항암화학방사선병용요법으로 치료하였고 방사선치료 단독, 항암화학요법 단독으로 치료한 예는 각 1례였다.

계획된 치료가 끝난 후 치료에 대한 반응을 판정하기 위하여 이학적 검사, 흉부엑스선촬영, 병소 부위의 컴퓨터 단층촬영을 시행하였다. 치료에 대한 반응은 임상적, 방사선학적으로 처음의 병소가 완전히 소실된 경우를 완전 관해, 병변의 가장 큰 직경의 감소가 50% 이상이거나 B 증상이 사라진 경우를 부분 관해로 나누었다. 치료 후 2년간은 3개월마다, 3년째는 4개월마다, 4-5년째는 6개월마다 외래를 통한 정기 검진을 하였고, 재발의 진단은 이학적 검사와 방사선학적 검사 그리고 조직학적 검사를 종합하여 판단하였다. 추적관찰 시점은 진단후 처음 치료가 시작된 때부터이고, 외래 방문을 하지 않은 환자에 대해서는 전화 연락이나 생존 확인 엽서를 통하여 생존 여부와 질환의 유무를 확인하였다. 추적관찰 기간은 2-131개월(중앙값: 56개월)로, 51례중 41례(80.3%)가 3년 이상 또는 사망 때까지 추적관찰 되었다.

무병 생존율과 전체 생존율, 생존율에 영향을 주는 예후 인자들을 분석하였고 European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC) Lymphoma Cooperative Group의 예후인자군²¹⁾(very favorable: (이하 VF군이라 줄임): 임상적 병기 1기인 40세 미만의 여성으로 B 증상이나 거대 종격동 림프선비대가 없고 ESR이 50mm 미만이며 lymphocyte predominance나 nodular sclerosis 형인 경우; unfavorable 군(이하 U군이라 줄임): 연령이 50세 이상이거나 B 증상이 없더라도 ESR이 50mm 이상이거나 B 증상이 있고 ESR이 30mm 이상이거나 병변이 4곳 이상 침범되었거나 거대 종격동 림프선비대가 있는 경우; favorable 군(이하 F군이라 줄임): VF군이나 U군에 속하지 않는 경우)에 따른 생존율과 각 군에서 치료 방법에 따른 생존율을 알아보기로써 예후 인자군의 효용성을 평가하고자 하였다. 또한 방사선치료 단독으로 치료할때 적절한 방사선치료 범위를 알아보았다. 이를 위한 생존율의 통계학적 분석은 Kaplan-Meier method를 이용하였고 예후 인자의 유의성 검증은 log-rank test로 하였다.

Table 1. Patients Characteristics in CS I-II Supradiaphragmatic Hodgkin's Disease

Age (years)	median : 30	
	0-19	: 7(13.7%)
	20-29	: 18(35.3%)
	30-39	: 15(29.4%)
	40-49	: 4(7.8%)
	50-59	: 3(5.9%)
	60-69	: 4(7.8%)
Gender	male	: 28(54.9%)
	female	: 23(45.1%)
Pathology		
	Lymphocyte predominance	: 13(25.5%)
	Nodular sclerosis	: 18(35.3%)
	Mixed cellularity	: 17(33.3%)
	Lymphocyte depletion	: 3 (5.9%)
Clinical Stage		
	I A	: 16(31.4%)
	II A	: 25(49.0%)
	II B	: 10(19.6%)
B symptoms		
	Yes	: 10(19.6%)
	No	: 41(80.4%)
Number of involved site		
	<4 sites	: 38(74.5%)
	≥4 sites	: 13(25.5%)
Large mediastinal adenopathy		
	Yes	: 4(7.8%)
	No	: 47(92.2%)

결 과

1. 치료에 대한 반응

총 51례중 50례가 치료후 완전 관해되었다(완전 관해율: 98%). 부분 관해를 보였던 1례는 경부림프절과 흉벽에 병변이 있는 임상적 병기 II B로 항암화학요법 6회 시행 후 맨틀방사선치료로 원발 병소부위에 55.5Gy를 조사하였으나 병변이 완전히 소실되지 않았다.

2. 재발 양상 및 구제 치료

추적 관찰 기간 중 총 8례가 재발되었다(Table 2). 재발한 8례중 6례(75%)가 3년 이내에 재발하였는데 림프절만 재발한 경우가 4례, 간이나 폐 또는 비장에서 재발한 경우가 3례, 림프절과 간에 동시에 재발된 경우가 1례였다. 림프절에서 재발되었던 5례는 모두 처음에 방사선치료 단독으로 치료하였는데 이 중 3례가 방사선치료 범위 안에서 재발하였다. 재발한 8례중 치료를 거절한 1례를 제외한 7례에서 구제 치료가 시행되었는데 항암화학요법 단독이 4례, 방사선치료 단독이 1례, 항암화학방사선병용요법이 2례에 시행되었다. 초기 치료시 방사선치료만 시행받고 쇄골상부림프절과 폐에서 각각 재발하여 방사선치료 단독, 항암화학방사선병용요법으로 치료받은 2례만 구제 치료가 성공하여 구제 치료율은 28.6%였다. 부분 관해를 보였던 1례는 방사선치료후 항암화학요법을 계속하였으나 병이 더 진행되어 초기 치료 시작 후 8개월만에 사망하였다.

3. 생존율 및 예후 인자 분석

5년 전체 생존율은 87.6 %, 무병 생존율은 78.0% 였다(Fig. 1). 무병 생존율에 영향을 주는 예후 인자를 알아보기 위한 단변량 분석에서는 연령이 50세 이상, B 증상, 임상적 병기가 높거나 병변이 4곳 이상 침범된 경우에 무병 생존율이 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 여성이 남성보다 재발이 많았는데 그 이유는 거대 종격동 림프선비대가 있었던 4례 모두가 여성이었고 상대적으로 남성보다 여성에서 B 증상을 가지고 있는 경우가 더 많았기 때문이며, 거대 종격동 림프선비대가 있으면 없을 때보다 유의하게 재발이 많았다. 전체 생존율에 영향을 주는 예후 인자를 알아보기 위한 단변량 분석에서는 B 증상이 있거나 임상적 병기가 높을수록 의미있게 생존율이 감소하였다(Table 3).

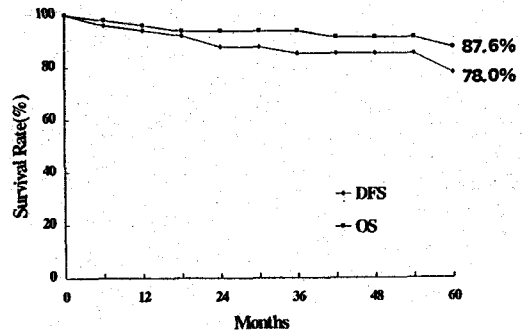


Fig. 1. Five-year disease-free survival rate(DFS) and overall survival rate(OS) in supradiaphragmatic CS I - II Hodgkin's disease.

Table 2. Characteristics of Patients Relapsed after Treatment in CS I-II Supradiaphragmatic Hodgkin's Disease

Age/ Sex	Stage	Histology	Chemotherapy (cycles)	RT field	RT dose (Gy)	Relapse site	Relapse duration (months)	Salvage Treatment	Follow up (months)	Status
30/F	IA	NS	-	Mantle	21.6	lung	15	CT+RT	37	NED
18/F	IIA	NS	-	STNI	48	right SCL	20	RT	53	NED
30/F	IIA	MC	-	Mantle	45	liver, spleen	55	CT	64	AWD
58/F	IIA	LP	-	Mantle	39	PALN, left femoral	12	CT	17	DOD
34/F	IIA	NS	12	Mantle	50	left axilla	33	RT+CT	120	DOD
24/F	IIA	LP	12	-	-	lung	21	CT	37	DOD
60/F	II B	LP	-	Mantle	38.8	left inguinal	3	-	5	DOD
30/F	II B	MC	6	Mantle	38	mediastinum, liver	60	CT	82	DOD

LP: lymphocyte predominance, NS: nodular sclerosis, MC: mixed cellularity, CT: chemotherapy, RT: radiotherapy, Mantle: mantle field irradiation, STNI: subtotal nodal irradiation, SCL: supraclavicular lymph node, PALN: paraaortic lymph node, AWD: alive with disease. DOD: died of disease. NED: no evidence of disease

Table 3. Univariate Analysis of Prognostic Factors in 5 year Disease-Free Survival Rate and Overall Survival Rate

Variables	5 year DFS(%)	Statistical Significance*	5 year OS(%)	Statistical Significance
Age(years)				
<50	79.6		90.5	
≥50	71.4	NS	68.6	NS
Gender				
male	95.7		88.7	
female	53.0	p<0.05	86.4	NS
Pathology				
LP	75.0		75.0	
NS	74.7		94.4	
MC	80.8		90.9	
LD	100.0	NS	100.0	NS
Clinical stage				
I A	93.3		100.0	
II A	74.7		89.1	
II B	53.3	NS	80.0	p<0.05
B symptoms				
Yes	53.3		80.0	
No	82.2	NS	89.6	p<0.05
Number of involved site				
<4 sites	86.2		91.7	
≥4 sites	55.1	NS	77.9	NS
Large mediastinal adenopathy				
Yes	25.0		75.0	
No	84.7	p<0.05	86.8	NS

*: log-rank test, NS: not significant
 DFS: disease free survival rate OS: overall survival rate

4. 임상적 병기에 따른 재발 양상

병기 I A에서는 방사선치료만 시행받은 1례가 재발하였고, 병기 II A에서는 방사선치료만 시행된 경우에 3례, 항암화학방사선병용요법이나 항암화학요법만 시행하였던 군에서 각각 1례씩 재발하여 각 치료 방법간에 뚜렷한 차이를 볼 수 없었다. 병기 II B에서는 방사선치료만 시행받았던 1례가 재발하였고, 항암화학방사선병용요법을 시행받은 8례중 완전 관해되었던 7례중 1례가 재발하였는데 각 치료방법에 따른 수가 작아 역시 치료 방법에 따른 뚜렷한 차이를 알 수 없었다(Table 4).

5. EORTC 예후 인자군에 따른 분석

EORTC 예후 인자군에 따라 분류하였을 때 VF군이 2례(3.9%), F군이 23례(45.1%), U군이 26례(51.0%)였다. VF군은 모두 방사선치료만으로 현재까지 무병 생존중이며 F군은 주로 방사선치료만 시행되었으나 항암화학방사선병용요법, 항암화학요법 단독도 시행되었는데 이중 한 예도 재발하지 않고 모두 무병 생존중이다. 재발했던 8례는 모두 U군으로 항암화학

Table 4. Relapse Rate by Clinical Stage and Treatment Modalities in CS I-II Supradiaphragmatic Hodgkin's Disease

Stage	Treatment modality			Total
	RT alone	CT+RT	CT alone	
Stage I A	1/14	0/ 2	0/0	1/16
Stage II A	3/16	1/ 6	1/3	5/25
Stage II B	1/ 1	1/ 7	0/1	2/ 9
Total	5/31	2/15	1/4	8/50

RT: radiotherapy
 CT: chemotherapy
 *: excluded one patient who responded partial remission after initial treatment

방사선병용요법을 시행한 경우 재발율이 낮은 경향을 보였으나 무병 생존율은 다른 치료 방법과 차이가 없었는데 그 이유는 항암화학방사선병용요법군에서 상대적으로 추적관찰 기이 짧았기 때문으로 생각된다 (Table 5). EORTC 예후 인자군에 따른 5년 무병 생존율은 VF군, F군, U군이 각각 100%, 100%, 55.8%, 5년 전체 생존율은 100%, 100%, 75.1%로 통계적으로 의미있는 차이를 보여주었다.

Table 5. Results According to EORTC Classification System in CS I-II Supradiaphragmatic Hodgkin's Disease

Treatment modality	Number of Patients	Disease-free survival rate (%)	Relapse rate(%)	Salvage rate (%)
<i>Very favorable group</i>	2	2(100)		
RT alone	2	2(100)		
<i>Favorable group</i>	23	23(100)		
RT alone	17	17(100)		
CT+RT	5	5(100)		
CT alone	1	1(100)		
<i>Unfavorable group</i>	26	17(65.4)	8(30.8)	2/7(28.6)
RT alone	12	7(55.7)	5(41.7)	2/4(50.0)*
CT+RT	11	8(53.0)†	2(18.2)	0/2(0.0)
CT alone	3	2(50.0)	1(33.3)	0/1(0.0)

RT : radiotherapy

CT : chemotherapy

* : excluded one patient who refused salvage treatment

† : included a case of persistant lesion after initial curative chemoradiotherapy

Table 6. Five-year Disease-Free Survival Rate by Radiation Treatment Volume in CS I-II Supradiaphragmatic Hodgkin's Disease

RT volume	Treatment modality		Total (%)
	RT alone(%)	CT+RT(%)	
Involved field	3/ 3(100)		3/ 3(100)
Mantle field	9/13(76.9)	10/13(53.9)	19/26(64.1)
STNI	14/15(92.9)	3/ 3(100)	17/18(94.1)
Total	26/31(82.0)	13/16(68.2)	39/47(79.2)

RT : radiotherapy, CT : chemotherapy

STNI : subtotal nodal irradiation

6. 방사선치료 범위에 따른 분석

방사선치료만 시행된 경우 대부분 맨틀방사선치료나 부분적립프절방사선치료가 시행되었는데 맨틀방사선치료 보다 부분적립프절방사선치료를 시행받은 경우에 무병 생존율이 높았으나 통계적 의의는 없었다 ($p=0.18$). 항암화학방사선병용요법을 받은 환자군에서는 부분적립프절방사선치료를 받은 경우 한 예도 재발하지 않았고 맨틀방사선치료보다 무병 생존율이 현저히 높았으나 통계적 의의는 없었다($p=0.26$). IFRT가 시행된 3례는 모두 상부 두경부에 국한된 단일 림프절 병변만을 가지고 있었으며, EORTC 예후 인자군중 VF군인 1례와 F군인 2례로 현재까지 무병 생존중이다(Table 6).

고안 및 결론

횡경막상부에 국한된 임상적 병기 1-2기 호지킨병에서의 치료 원칙은 방사선치료만 했을 때 재발하기 쉬운 거대 종격동 림프선비대나 B 증상 등의 위험 인자가 있어서 항암화학요법을 병행해야 하는 경우를 제외하고는 시험개복술을 거처서 수술적 병기 1-2기임을 확인한 후 방사선치료 단독으로 치료하는 것이었다. 그러나 시험개복술후 수술에 따른 후유증이 생기고 드물게 사망하는 경우도 있으며^{7-9, 25-27} 또 시험개복술을 하지 않고 치료했던 연구 결과들의 성적이 좋았기 때문에 임상적인 예후 인자 분석으로 치료 방법을 결정하는 시도가 있다.^{9, 11, 16-22}

EORTC group은 횡경막상부에 국한된 조기 호지킨병을 가진 환자를 대상으로 시험개복술에 따른 치료방법의 변화가 생존율에 주는 영향에 대한 전향적, 무작위적 연구(H6F)를 시행하였다.^{9, 11, 20, 21} H6F 연구는 거대 종격동 림프선비대가 없고 병변이 2곳 이하에 국한되어 있으며, B 증상이 있고 ESR이 30mm 미만이거나, B 증상이 없고 ESR이 50mm 미만인 양호한 예후 인자를 가진 환자만을 대상으로 하였다. 시험개복술을 시행하지 않고 임상적으로 병기를 결정된 경우는 비장을 포함하여 부분적립프절방사선치료를 시행하였고, 시험개복술을 시행하여 횡경막하부에 병변의 침윤이 없으면 조직병리적 소견에 따라 맨틀방사선치료나 부분적립프절방사선치료를 시행하였고 시험개복술상 횡경막하부에 병변의 침윤이 있는 경우에는 항암화학요법(MOPP나 ABVD regimen) 3회 시행후 맨틀방

사선치료를 시행하고 다시 항암화학요법을 3회 시행하였다. 시험개복술을 시행하지 않았을 때와 했을 때의 6년 무병 생존율은 각각 78%와 83%($p=0.27$), 전체 생존율은 93%와 89%($p=0.24$)로 의미있는 차이가 없었다.

임상적으로 횡경막상부에 국한된 1-2기 호지킨병에서 알려진 예후 인자는 보고된 문헌마다 약간씩 다르고 다양하지만 병변이 침범한 곳이 3개 이상일 때, B 증상이 있을 때, ESR이 증가할 때, 남성, mixed cellularity(MC)나 LD형, 40-50세 이상, 거대 종격동 림프선비대가 있을 때 재발이 많으며 전체 생존율이 낮다고 보고하였는데, 이런 예후 인자들을 갖고 있는 경우에 상대적으로 복강내 병변의 침윤 가능성이 높기 때문으로 생각된다.^{16, 18, 20, 28, 30)} 본 연구에서도 무병 생존율과 전체 생존율이 ESR과 성별을 제외하고 앞의 예후 인자들을 가지고 있는 경우 낮은 경향을 보였다. 특히 거대 종격동 림프선비대가 있으면 무병 생존율이 의의있게 낮았고 B 증상을 갖고 있으면 전체 생존율이 유의하게 낮았다. ESR은 대부분의 환자에서 시행되지 않아서 그 의의를 알 수 없었고, 성별 측면에서는 다른 문헌의 보고와 달리 여성이 좋지 않은 생존율을 보여 주었는데 이는 상대적으로 여성이 예후에 좋지 않은 영향을 주는 다른 인자를 많이 가지고 있었기 때문으로 생각된다.

Gospodarowicz는 임상적 병기 1-2기 호지킨병을 대상으로 한 연구에서 5년 무병 생존율을 68.8%, 전체 생존율을 85.1%로 보고하였는데 본 연구에서도 비슷한 결과를 나타냈다.¹⁷⁾ 방사선치료 단독과 항암화학 방사선병용요법시 10년 무병 생존율은 각각 65.8%와 75.3%로 의의있는 차이를 보여주었으나 전체 생존율은 77.6, 78.2%로 두 치료 방법간 차이가 없었다. 또한 B 증상이 없고 50세 미만이며 조직병리상 lymphocyte predominance(LP)형이나 nodular sclerosis(NS)형, ESR이 40mm 미만, 거대 종격동 림프선비대나 림프절외 병변이 없는 F군은 방사선치료 단독으로 치료하였을 때 5년 무병 생존율이 74.5%, 전체 생존율이 92.8%로 좋은 결과를 보여주었고 U군인 경우에 방사선치료만으로 무병 생존율과 전체 생존율이 각각 33.3%와 39.6%로 낮은 결과를 보였다. 결론적으로 임상적으로 횡경막상부에 국한된 초기 호지킨병에서 예후 인자들을 바탕으로 치료 방법을 결정할 수 있고 F군인 경우에는 부분적림프절방사선치료를 시행하여 좋은 결과를 기대할 수 있다고 하였다. EORTC Group이 시행한 H5U 보고에서는 임상적 병기 1-2기 초기 호지킨병중 U군에서 전림프절방사선치료나 항암

화학방사선병용요법(3 MOPP-RT-3 MOPP)을 시행하여 9년 무병 생존율이 각각 66%와 83%($p<0.001$)였고 전체 생존율은 73%와 88%($p=0.06$)로 항암화학 방사선병용요법이 더 좋은 결과를 보여주었으나 40세 이하에서는 두 치료방법간 생존율의 차이가 없었다.¹⁹⁻²¹⁾ 그러나 본 연구에서는 U군의 5년 무병 생존율과 전체 생존율이 각각 55.8%와 75.1%로 H5U 보다 낮은 결과를 보여 주었는데, 그 이유는 방사선치료나 항암화학요법만 시행받은 환자가 U군의 58%나 차지하기 때문이라 생각된다. EORTC H7 보고에서는 임상적으로 횡경막상부에 국한된 1-2기 호지킨병에서 VF군인 40례는 맨틀방사선치료만 시행하였고 9례가 재발하였으나 구제 치료가 잘 되었다고 보고하였다. 254례의 F군에서는 130례는 부분적림프절방사선치료를 시행하였고 124례는 항암화학요법을 EBVP 제제(epirubicin, bleomycin, vinblastine, prednisone)로 6회 시행후 IFRT 36Gy를 시행하였는데 6년동안 재발율이 항암화학방사선병용요법군에서 의의있게 낮았으나(각각 19%와 10%; $p=0.019$), 방사선치료 단독군에서 구제 치료가 잘되어 6년 전체 생존율은 96%와 98%로 두 군간에 차이가 없었다($p=0.15$). U군은 EBVD나 MOPP/ABV 제제를 6회 시행후 초기 병변 부위에 방사선치료를 36Gy 시행하였는데 6년 재발율이 MOPP/ABV 제제가 의의있게 낮았으나(각각 21%와 7%; $p<0.001$) 6년 전체 생존율은 82%와 89%로 의의있는 차이가 없었다($p=0.09$).^{22, 31)} 본 연구에서는 비록 환자 숫자는 적지만 VF군인 경우 방사선치료만으로 한 예도 재발하지 않았고 F군에서도 방사선치료만 시행한 경우나 항암화학방사선병용요법을 시행한 경우 모두 한 예도 재발하지 않았다. 이처럼 임상적으로 횡경막상부에 국한된 1-2기 호지킨병에서 예후 인자군이 치료 방법을 결정하는데 유용하게 이용될 수 있으며 VF군이나 F군인 경우에는 방사선치료만으로 좋은 결과를 기대할 수 있으나 U군인 경우에는 항암화학방사선병용요법을 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

그러면 방사선치료시 적절한 치료 범위는 어디까지인가? Rosenberg는 시험개복술 후 병기 1-2기 호지킨병 환자에게 부분적 또는 전림프절방사선치료를 시행하거나 IFRT를 시행하였는데 IFRT시 무병 생존율이 현저히 낮음을 보고하였으며,³²⁾ Fuller는 임상적 병기 1-2기 호지킨병에서 부분적림프절방사선치료가 IFRT 보다 높은 무병 생존율을 보고하였다.³³⁾ 그리고 Gospodarowicz는 임상적으로 횡경막상부에 국한된 1-2기 호지킨병에서 방사선치료 범위가 무병 생존과

전체 생존에 유의있는 예후인자라고 하였는데,¹⁶⁻¹⁸⁾ 10년 무병 생존율이 IFRT시 50.5%, 맨틀방사선치료시 65.5%, 부분적림프절방사선치료시 75.8%로 유의있는 차이를 보였고 특히 favorable group인 경우에 맨틀방사선치료가 IFRT 보다 유의있게 높은 10년 무병 생존율을 나타냈으나(IFRT, 80.0%; 맨틀방사선치료, 48.7%; $p < 0.0005$), 부분적림프절방사선치료는 맨틀방사선치료와 비슷한 결과를 보여주었다(부분적림프절방사선치료, 87.1%; $p = 0.53$). EORTC group 연구에서는 시험개복술을 시행하여 횡경막상부에 국한된 호지킨병중 F군에서 맨틀방사선치료나 부분적림프절방사선치료를 시행하였는데 무병 생존율과 전체 생존율에 유의있는 차이가 없었다. 그리고 시험개복술을 시행하지 않은 CS 1-2기 호지킨병에서 VF군에서는 맨틀방사선치료만 시행한 결과 68%의 무병 생존율과 97%의 전체 생존율을 보고하였다. F군에서는 부분적림프절방사선치료를 시행하거나 항암화학요법후 IFRT를 시행했을 때 두 군간 무병, 전체 생존율에서 뚜렷한 차이가 없었고, U군에서는 방사선치료 단독보다는 항암화학요법후 IFRT를 병용하는 것이 좋은 결과를 보여주었다.^{20-22, 31)} 이처럼 시험개복술을 시행하여 횡경막하부에 병변이 없고 양호한 예후 인자만 갖고 있을 때에는 맨틀방사선치료만으로 충분하다고 생각된다. 그러나 시험개복술을 시행하지 않고 방사선치료만 시행할 때는 상부 두경부에만 국한된 임상적 병기 IA, LP형인 경우에는 맨틀방사선치료만으로 충분하나^{16, 34)} 그 외의 F군에서는 부분적림프절방사선치료가 적절하다고 생각된다.

임상적으로 횡경막상부에 국한된 호지킨병에서 무병 생존율과 전체 생존율, 이차성 암종(백혈병, 악성림프종, 고형암 등)의 위험성, 치료에 의한 합병증(심장독성, 불임 등)을 고려하여 방사선치료만 시행할 것인가 항암화학요법을 병용해야 할 것인가, 또 항암화학요법의 적정 횟수, 방사선치료의 적절한 조사 범위에 대해서는 아직 논란의 여지가 있으며 몇몇 전향적 연구가 진행중에 있다.³⁵⁾ EORTC H8 연구에서 F군은 항암화학요법의 횟수를 줄일 수 있는지 알아보기 위해 MOPP/ABV 제재를 3회만 시행후 IFRT한 경우와 항암화학요법은 시행하지 않고 부분적림프절방사선치료만 시행된 경우를 비교하는 연구가 진행중이며, U군에서는 적절한 항암화학요법의 횟수와 방사선치료의 범위를 알아보고자 MOPP/ABV 제재 6회 후 IFRT를 시행하는 군, MOPP/ABV 4회 후 IFRT를 시행하는 군, MOPP/ABV 4회후 부분적림프절방사선치료군으로 나누어 전향적 연구가 진행중에 있다.³¹⁾

결론적으로 본 연구에서 횡경막상부에 국한된 임상적 병기 1-2기 호지킨병에서 87.6%의 5년 전체 생존율과 78.0%의 무병 생존율을 보였는데 이는 시험개복술을 시행하고 치료한 문헌 보고와 비슷한 결과를 보임으로써 시험개복술이 치료 방침 결정에 꼭 필요한 것은 아님을 알 수 있었다. 성별, 거대 종격동 림프선 비대가 무병 생존율에 영향을 주는 유의한 예후인자였고, B 증상, 임상적 병기는 전체 생존율에 영향을 주는 중요한 예후 인자임을 알 수 있었으며, EORTC 예후 인자군에 따른 분류가 무병 생존율과 전체 생존율에 의미있는 차이를 보임으로써 그 효용성을 확인할 수 있었다. 또한 앞으로 EORTC 예후 인자군이 적절한 치료 방법을 결정하는 데 좋은 지표가 될 수 있다고 생각한다. 즉, 예후 인자군 중 VF군과 F군은 방사선치료만으로 충분하며 방사선치료 단독시 맨틀방사선치료보다는 부분적림프절방사선치료가 적절하며 U군에서는 방사선치료 단독보다는 항암화학요법을 병용하는 것이 재발을 낮추고 생존율을 더 높일 수 있다고 생각한다. 그러나 향후 전향적이며 오랜 기간 추적 관찰을 통하여 각 예후 인자군마다 생존율, 합병증, 이차 암종의 발생 등을 고려하여 항암화학요법을 병용해야 할 것인가, 아니면 방사선치료만 시행해야 할 것인가 그리고 적절한 항암화학요법의 횟수와 방사선치료의 범위에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Peters MV. A study in survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. *Am J Roentgenol* 1950; 63:299-311
2. Peters MV, Middlemiss KCH. A study of Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am J Roentgenol* 1958; 79:114-121
3. Mauch P, Larson D, Osteen R, et al. Prognostic factors for positive surgical staging in patients with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990; 8:257-265
4. Hoppe RT, Coleman CN, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS. The management of stage I-II Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy: The Stanford experience. *J Am Soc Hemat* 1982; 59:455-465
5. DeVita VT, Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. *Ann Intern Med* 1980; 92:587-594
6. Glatstein E, Guernsey JM, Rosenberg SA, et al. The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer* 1969; 24:709-

718

7. **Taylor MA, Kaplan HS, Nelsen TS.** Staging laparotomy with splenectomy for Hodgkin's disease: The Stanford experience. *World J Surg* 1985; 9:449-460
8. **Kaiser CW.** Complications from staging laparotomy for Hodgkin's disease. *J Surg Oncol* 1981; 16:39-325
9. **Tubiana M, Hayat M, Henry-Amar M, et al.** Five-year results of the E.O.R.T.C. randomized study of splenectomy and spleen irradiation in clinical stage I and II of Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1981; 17:355-363
10. **Askergren J, Bjorkholm M, Holm G, et al.** Prognostic effect of early diagnostic splenectomy in Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1980; 42:284-291
11. **Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al.** Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early stage Hodgkin's disease: The H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11:2258-2272
12. **Jones SE, Coltman CA, Grozea PN, DePersio EJ, Dixon DO.** Conclusions from clinical trials of the southwest oncology group. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:847-853
13. **Nissen NI, Nordentoft AM.** Radiotherapy vs. combined modality treatment of stage I and II Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:799-803
14. **Anderson H, Crowther D, Deakin D, Ryder WD, Radford JA.** A randomized study of adjuvant MOPP chemotherapy after mantle radiotherapy in pathologically staged IA-II B Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1991; 2(Suppl.2):49-54
15. **Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, Young RC, Hubbard SM, Urba WJ.** Radiation therapy vs. combination chemotherapy in the treatment of early stage Hodgkin's disease: Seven year results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 1991; 9:906-917
16. **Sutcliffe SB, Gospodarowicz DE, Bergsagel DE, et al.** Prognostic groups for management of localized Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985; 3:393-401
17. **Gospodarowicz DE, Sutcliffe SB, Bergsagel DE, Chua T.** Radiation therapy in clinical stage I and II Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1841-1846
18. **Gospodarowicz DE, Sutcliffe SB, Clark RM et al.** Analysis of supradiaphragmatic clinical stage I and II Hodgkin's disease treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:859-865
19. **Carde P, Burgers MV, Henry-Amar M, et al.** Clinical stage I and II Hodgkin's disease: A specifically tailored therapy according to prognostic factors. *J Clin Oncol* 1988; 6:239-252
20. **Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al.** Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* 1989; 73:47-56
21. **Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al.** The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1847-1850
22. **Noordijk EM, Carde P, Mandard AM, et al.** Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Oncol* 1994; 5(suppl.2):107-112
23. **DeVita VT, Mauch PM, Harris NL.** Hodgkin's disease. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Co. 1997; 2242-2283
24. **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* 1989; 7:1630-1636
25. **Brogadir S, Fialk MA, Coleman M, et al.** Morbidity of staging laparotomy in Hodgkin's disease. *Am J Med* 1978; 64:429-433
26. **Kaiser CW.** Complications from staging laparotomy for Hodgkin's disease. *J Surg Oncol* 1981; 16:319-325
27. **Leibenhaut MH, Hoppe RT, Efron B, Halpern J, Nelsen T, Rosenberg SA.** Prognostic indicators of laparotomy finding in clinical stage I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989; 7:81-91
28. **Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, et al.** Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer* 1984; 54:885-894
29. **Tubiana M, Henry-Amar M, van der Werf-Messing B, et al.** A multivariate analysis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:23-30
30. **Pavlovsky S, Maschio M, Santarelli MT, et al.**

- Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy for stage I-II Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:1466-1473
31. **Cosset JM, Henry-Amar M, Noordijk EM, Carde P.** The EORTC trials for adult patients with early stage Hodgkin's disease: A 1997 update. In proceedings of 39th Annual Scientific Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), Orlando, Florida, October 16-20, 1997
 32. **Rosenberg S, Kaplan H.** The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 5-22
 33. **Fuller L, Hutchison G.** Collaborative clinical trial for stage I and II Hodgkin's disease: Significance of mediastinal and nonmediastinal disease in laparotomy- and non-laparotomy- staged patients. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:775-787
 34. **Russell KJ, Hoppe RT, Colby TV, et al.** Lymphocyte predominant Hodgkin's disease: Clinical presentation and results of treatment. *Radiother Oncol* 1984; 1:197-205
 35. **Jones E, Mauch P.** Limited radiation therapy for selected patients with pathological stages IA and IIA Hodgkin's disease. *Sem Rad Oncol* 1996; 6:162-171

국문 초록 =

횡경막상부에 국한된 임상적 병기 1-2기 호지킨병에서 치료 결과와 예후 인자의 분석

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 내과학교실*, 연세암센터

박 원 · 서창욱 · 정은지 · 조재호 · 정현철* · 김주항* · 노재경* · 한지숙* · 김귀언

목적 : 시험개복술을 시행하지 않은 임상적 병기 1기, 2기 횡경막상부 호지킨병에서 후향적으로 치료 결과를 분석함으로써 시험개복술의 필요성을 재검토하였고 예후 인자를 분석하고, 예후 인자의 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법 : 1985년에서 1995년까지 연세의료원에서 횡경막 상부에 국한된 임상적 병기 1-2기 호지킨병으로 진단받고 치료를 받았던 51례를 대상으로 하였다. 연령은 4-67세까지였으며 중앙값은 30세였고 병기별로는 IA, IIA, IIB가 각각 16례, 25례, 10례였다. 방사선치료는 4, 6 MV 광자선으로 매일 1.5-1.8Gy씩 19.5Gy에서 55.6Gy(중앙값: 45Gy)가 조사되었으며, 항암화학요법은 방사선치료 전후에 2-12회(중앙값: 6회) 시행되었다. 방사선치료 단독, 항암화학방사선병용요법, 항암화학요법 단독이 각각 31례, 16례, 4례에 시행되었고 방사선치료는 involved field 방사선치료가 3례, 맨틀방사선치료가 26례, 부분적립프절방사선치료가 18례에서 시행되었다. 생존율 분석은 Kaplan-Meier method, 유의성 검증은 log-rank test를 이용하였다.

결과 : 5년 전체 생존율은 87.6%, 무병 생존율은 78.0%였다. 완전 관해된 50례 중 림프절만 재발한 경우가 4례, 간이나 폐 또는 비장에서 재발한 경우가 3례, 림프절과 간에 동시에 재발된 경우가 1례 있었다. 재발한 8례중 구제 치료가 항암화학요법 단독, 방사선치료 단독, 항암화학방사선병용요법이 각각 4례, 1례, 2례에서 시행되어 이중 2례만 구제되었다. 여성이거나 거대 종격동 림프선비대가 있는 경우에 재발이 의미있게 많았고 전체 생존율은 B 증상이 있거나 임상적 병기가 높을수록 의미있게 낮았다. EORTC 예후 인자군에 따른 5년 무병 생존율은 very favorable군(VF군), favorable군(F군), unfavorable군(U군)이 각각 100, 100, 55.8%, 5년 전체 생존율은 100, 100, 75.1%로 통계적으로 의미있는 차이를 보여주었다. VF군과 F군은 방사선치료만으로도 100%의 생존율을 보였으나 U군에서는 항암화학방사선병용요법시 방사선치료 단독보다 적은 재발율을 보였으나 생존율은 비슷하였다. 방사선치료를 받았던 경우에 맨틀방사선치료보다 부분적립프절방사선치료를 받은 경우에 무병 생존율이 높았다.

결론 : 횡경막상부에 국한된 호지킨병에서 시험개복술을 시행하지 않고도 좋은 치료 결과를 보여주었다. 성별, 거대 종격동 림프선비대가 무병 생존율에 의미있는 영향을 주었고 B 증상, 임상적 병기는 전체 생존율에 영향을 주는 중요한 예후 인자였다. 그리고 EORTC 예후 인자군에 따른 분류가 예후 예측과 치료 방법을 결정하는데 유용함을 확인할 수 있었다.