

## 원발성 종격동 림프종의 임상상 및 치료 성적

연세대학교 의과대학 내과학교실, 해부병리학교실<sup>2</sup>, 방사선종양학교실<sup>3</sup>

문용화 · 한지숙 · 이승태 · 노재경 · 양우익<sup>2</sup> · 서창옥<sup>3</sup>

=Abstract=

### Clinical characteristics and treatment outcome of primary mediastinal lymphoma

Yong Wha Moon, M.D., Jee Sook Hahn, M.D., Seung Tae Lee, M.D.,  
Jae Kyung Roh, M.D., Woo Ick Yang, M.D.<sup>2</sup> and Chang Ok Suh, M.D.<sup>3</sup>

*Departments of Internal Medicine, Pathology<sup>2</sup> and Radiation Oncology<sup>3</sup>,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background** : The primary mediastinal lymphoma (PML) is defined as the non-Hodgkin's lymphoma that presents primarily within the mediastinum, and primary mediastinal diffuse large B cell lymphoma (PMLBL) is defined as primary mediastinal lymphoma of which histology shows diffuse large B cell lymphoma. There is no available clinical study yet about the clinical characteristics and treatment outcome of PMLBL in Korea. Here the authors report our experience of 21 cases of PML including 11 cases of PMLBL.

**Methods** : The authors reviewed retrospectively medical records of 21 cases with PML from January 1992 to January 2003, and analyzed clinical characteristics, response to induction therapy, and survival. The authors subsequently performed subset analysis in 11 cases with PMLBL. Median follow-up period was 16 months (range, 4~80 months).

**Results** : Male to female ratio was 8:13 and the median age of 21 PML cases was 33.5 years. Of 21 PML cases, histology of most cases was diffuse large B cell lymphoma (11/21) and lymphoblastic lymphoma (8/21). Cell lineage was B cell in 13 cases (61.9%). Thirteen cases (62.0%) were in stage I and II. Initial induction therapy was chemotherapy alone in 19 cases, combined chemoradiotherapy in 1 case and no treatment in remaining 1 case. Response rate to initial therapy was 70% in 20 PML cases (complete response [CR] 50%, partial response 20%) with CR of 50% in 10 PMLBL. Median progression-free survival and overall survival for 11 PMLBL cases were 11 months and 16 months, respectively.

**Conclusion** : Incidence of PML showed slight predominance in female and in relatively young age with median age of less than 40 years. Most patients presented with a chief complaint of superior vena cava syndrome including dyspnea. The most common histology of PML was diffuse large B cell lymphoma. PMLBL represented low complete response rate to conventional chemotherapy, low progression-free and overall survival rates compared with peripheral diffuse large B cell lymphoma by historical review. (Korean J Med 68:417-426, 2005)

**Key Words** : Mediastinum, Non-Hodgkin's lymphoma

- 
- 접수 : 2004년 8월 9일
  - 통 과 : 2004년 10월 18일
  - 교신저자 : 한지숙, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)  
E-mail : medi@yumc.yonsei.ac.kr

## 서 론

악성 림프종은 림프 조직에서 기원하는 세포-림프구, 조직구 및 그 전구 세포들의 악성 증식을 특징으로 하는 혈액암의 하나로 미국의 경우 6번째로 흔하게 발생하는 악성 종양의 하나이다<sup>1)</sup>. 악성 림프종은 대개 림프절이나 비장, 흉선 및 발다이어환으로 대변되는 림프 조직에 발생하나 병이 진행되는 경우 이차적으로 주위 장기 및 조직을 침범하게 된다. 이처럼 병의 진행에 따라 말초에 존재하던 림프종이 종격동을 이차적으로 침범할 수 있으며 이에 비하여 원발성 종격동 림프종(primary mediastinal lymphoma, PML)은 비호지킨 림프종이 병의 시초에 종격동 림프절에서 시작되어 종격동에 종괴를 형성하는 림프종을 일컫는다. 원발성 종격동 림프종 중에서 원발성 종격동 미만성 대세포성 B세포 림프종(원발성 종격동 B세포 림프종; primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMLBL)은 흉선의 B세포에서 기원하는 미만성 대세포성 B세포 림프종으로 1994년 *Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms (REAL)*에서 미만성 대세포성 B세포 림프종의 아형으로서 독특한 임상적, 병리학적 그리고 생물학적 특성을 갖는 하나의 질환군으로 분류되었다<sup>2)</sup>. 이는 말초 미만성 대세포성 B세포 림프종(peripheral diffuse large B cell lymphoma)에 비해 예후가 좋지 않으며, 적절한 치료법이 확립되어 있지 않다. 서구에서는 원발성 종격동 B세포 림프종의 생물학적, 병리학적 특성에 대한 연구<sup>3)</sup> 및 더 효과적인 항암요법을 찾기 위한 연구<sup>4)</sup> 등이 이루어지고 있으나 국내에서는 아직 이에 대한 연구가 거의 없는 상태로 저자들은 원발성 종격동 B세포 림프종의 임상적 특성, 치료에 대한 반응 그리고 예후를 분석해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1992년 1월부터 2003년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에 내원하여 비호지킨 림프종으로 진단받은 만 14세 이상의 환자 중에서 원발성 종격동 림프종의 기준에 합당한 총 21예를 대상으로 하였다. 원발성 종격동 림프종은 악성 림프종의 진단 당시 쇄골상 림프절이나 액와 림프절의 유무에는 상관없이 흉곽외로의 림프종 침범이 없으며 종격동에만 종괴가 국한되어 있는 경

우로 하였으며<sup>5)</sup>, 단 진단시 흉곽외 전이가 있더라도 주 증상이 종격동 종괴로 인해 유발되었고, 주된 종괴가 종격동에 존재하는 경우는 원발성 종격동 림프종에 포함시켰다.

### 2. 방법

21예의 원발성 종격동 림프종 및 그 아형인 11예의 원발성 종격동 B세포 림프종을 대상으로 임상적 특성, 조직형, 유도 치료에 대한 반응을, 무진행 생존 기간(progression-free survival), 총 생존 기간(overall survival)을 후향적으로 분석하였다. 병기는 Ann Arbor 병기 체계를 사용하였으며 병기결정을 위해 전신 컴퓨터 단층촬영(경부, 흉부, 복부-골반), 전신 골주사, 갈륨주사 혹은 양전자 방출 단층촬영 및 양측 골수검사를 시행하였다.

치료 반응 평가는 WHO 기준을 따랐다<sup>6)</sup>. 임상적으로 관찰된 모든 병변이 완전히 소실되어 최소 4주간 유지되는 경우 완전 반응, 측정 가능한 모든 병변의 두 수직 최장경의 곱의 합계가 50% 이상 감소되어 최소 4주간 유지되고, 새로운 병변이나 진행된 병변이 없는 경우를 부분 반응으로 정의하였다. 측정 가능 병변의 수직 최장경의 곱의 합계가 50% 미만 감소하거나 25% 미만 증가한 경우를 안정 상태로 정의하였으며, 측정 가능 병변에서 수직 최장경의 곱의 합이 25% 이상 증가하거나, 복수나 흉수가 발생할 경우 세포학적 확인이 되거나, 새로운 병변이 나타나는 경우에는 진행으로 정의하였다. 무진행 생존 기간은 완전 반응의 경우는 치료 시작 후부터 재발 또는 사망할 때까지, 부분 반응, 안정 상태 그리고 진행 상태의 경우는 치료 시작 후부터 진행 또는 사망할 때까지의 기간으로 하였다. 총 생존 기간은 사망한 경우는 진단 당시부터 사망일까지로 하였으며 현재까지 생존한 경우는 마지막 추적관찰일까지의 기간으로 하였다. 원발성 종격동 림프종 21예의 추적관찰기간의 중앙값은 16개월(범위, 4~80)이었다.

### 3. 통계 분석

통계처리는 SPSS Windows version 11.0 (SPSS Inc., USA)를 이용하였다. *p* 값은 양측으로 검정하였고, *p*가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 하였다. 생존 곡선은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

1992년 1월부터 2003년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에 내원하여 비호지킨 림프종으로 진단 받은 만 14세 이상의 환자는 총 981예이고, 남자는 581예(59.2%), 여자는 400예(40.8%)였으며 이 중 원발성 중격동 림프종 환자는 총 21예(발생빈도 2.0%), 남자는 8예(남자 581예 중 1.4%), 여자는 13예(여자 400예 중 3.0%)으로 전체 악성 림프종은 남자에서 발생 빈도가 높

은데 비하여 원발성 중격동 림프종은 여자에서 높은 발생 빈도를 나타내었다. 원발성 중격동 림프종 21예 중 WHO 분류에 따른 조직형은 미만성 대세포성 B세포 림프종 11예(52.3%), 림프아구성 림프종 8예(38.1%; T세포 5예, B 세포 1예, 미상 2예), 퇴행성 대세포형 B세포 림프종 1예(4.8%), 말초성 T세포 림프종 1예(4.8%)였으며, 세포계는 B세포형이 13예(61.9%), T세포형이 6예(28.6%) 그리고 세포형 미상 2예(9.5%)였다. 대상 환자 21예의 임상 병기는 병기I, II, III, IV가 각각 2예(9.5%), 11예(52.3%), 1예(4.8%), 6예(33.4%)였으며, 국제 예

Table 1. Characteristics of patients

	Primay mediastinal lymphoma		Primary mediastinal large B-cell lymphoma	
	n	%	n	%
No. of patients	21		11	
Age (years) : median	33.5		39	
range	14~73		17~64	
Female	13	61.9	9	81.8
Performance status (ECOG)				
0	0	0	0	0
1	12	57.1	7	63.6
2	8	38.1	4	36.4
3	1	4.8	0	0
Stage				
I	2	9.5	0	0
II	11	52.5	6	54.5
III	1	4.8	1	9.1
IV	7	33.2	4	36.4
Histology (WHO classification)				
diffuse large B cell	11	52.3	11	100
lymphoblastic	8	38.1	-	-
peripheral T cell	1	4.8	-	-
anaplastic large B cell	1	4.8	-	-
Cell lineage				
B cell	13	61.9	11	100
T cell	6	28.6	-	-
unknown	2	9.5	-	-
International Prognostic Index				
low (0, 1)	10	47.6	4	36.4
low-intermediate (2)	6	28.6	5	45.5
high-intermediate (3)	4	19.0	2	18.1
high (4, 5)	0	0	0	0
unknown	1	4.8	0	0

후 지표 점수로 구분해 보면 low 10예(47.6%), low-intermediate 6예(28.6%), high-intermediate 4예(19.0%) 그리고 high 0예, 미상 1예였다(표 1).

원발성 종격동 B세포 림프종 11예의 연령의 중앙값은 39세(범위, 17~64)였으며, 원발성 종격동 림프종 환자에서와 같이 여자의 비율이 81.8% (여:남, 9:2)로 남자보다 더 높았다. 임상 병기는 병기 II가 6예(54.5%)로 가장 많았고, 국제 예후 지표 점수 구분상 low 및 low-intermediate가 각각 4예(36.4%), 5예(45.5%)로 대다수를 차지하였다(표 1).

## 2. 진단시의 임상양상

전체 21예의 내원 당시의 주소는 호흡곤란 7예, 상대정맥 증후군 7예(안면 부종, 홍조, 경정맥 확장, 상완 또는 경부의 부종 등 상대정맥 폐쇄로 인한 직접적인 증상만으로 국한함), 기침 또는 객담 6예, 노작성 호흡곤란 4예, 흉부 불편감 2예, 목구멍의 이물감 2예 그리고 그 외 전흉벽 종괴 1예, 액와부 종괴 1예, 옆구리 통증 1예, 전신 소양감 1예이었다(표 2). 증상이 생겨서 내원할 때까지 기간의 중앙값은 4주(범위, 1~20)였고, 내원 당시 응급으로 방사선 치료를 4예에서 시행하였고, 1예에서 응급 종괴 절제 및 혈관 내 스텐트 삽입술을 시행하였다.

Table 3. Initial induction regimens

PMLBL (N=11)		Non-PMLBL (N=10)	
CHOP	3 (CR2, PR1)	Hyper CVAD	3 (CR2, PR1)
R-CHOP	1 (CR1)	Stanford	2 (CR2)
BACOP	1 (CR1)	CAVOP	1 (CR1)
ProMACE-CytaBOM	1 (CR1)	CAVOP-B	1 (CR1)
CAVOP	1 (PR1)	ProMACE-CytaBOM	1 (Ref1)
CEOP	1 (Ref1)	CHOP	1 (Ref1)
MACOP-B	2 (Ref2)	CEOP-B	1 (Ref1)
Refuse	1		

Autologous PBSCT for consolidation was performed in 1 case.

PMLBL, primary mediastinal large B-cell lymphoma; CR, complete response; PR, partial response; Ref, refractory. CHOP, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone; R-CHOP, Rituximab-CHOP; BACOP, bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone; ProMACE-CytaBOM, cyclophosphamide, adriamycin, etoposide, prednisolone, cytarabine, bleomycin, vincristine, methotrexate; CAVOP, cyclophosphamide, adriamycin, VP-16, vincristine, prednisolone; CEOP, cyclophosphamide, epirubicin, vincristine, prednisolone; MACOP-B, methotrexate, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, bleomycin; Hyper CVAD, cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, dexamethasone; Stanford, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone, L-asparaginase, methotrexate, cytarabine, intrathecal methotrexate, VP-16; CAVOP-B, CAVOP-bleomycin; CEOP-B, CEOP-bleomycin.

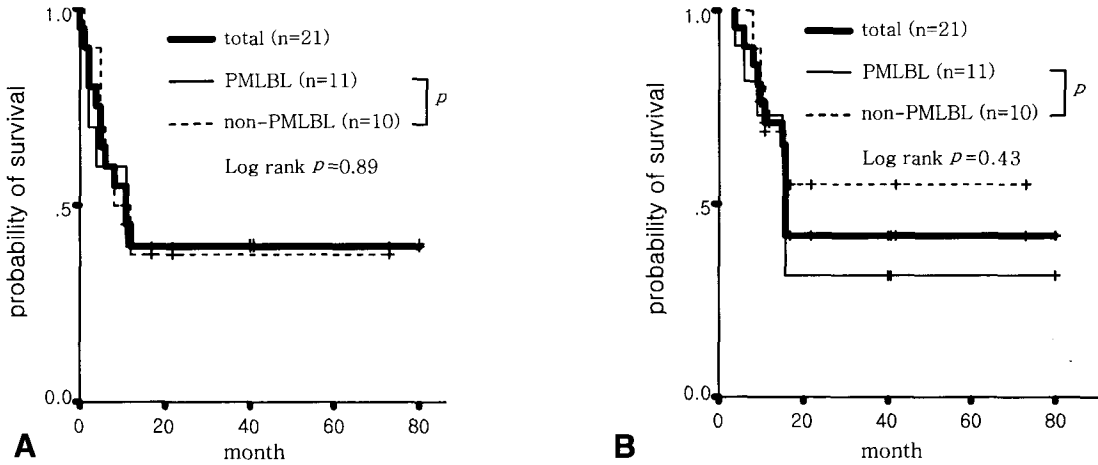
## 3. 초기 치료 및 치료 결과

원발성 종격동 림프종 21예 중 유도 항암화학요법은 19예에서 유도 항암화학요법과 방사선 병합요법(방사선 선량 3,060 cGy)은 1예에서 시행하였고, 1예는 치료를 거부하였다. 유도 항암화학요법은 hyperfractionated CVAD 및 CHOP가 각각 3예로 가장 많았고(표 3), 초기 치료에 대한 반응은 완전 반응 10예(50%), 부분 반응 4예(20%), 안정 상태 3예 (15%) 그리고 진행 상태가 3예(15%)였다.

Table 2. Presenting symptoms and signs

Symptoms/signs	No. of case
Dyspnea	7
SVC syndrome	7
facial edema	5
flushing	2
neck vein engorgement	1
arm or neck swelling	2
Cough or sputum	6
Dyspnea on exertion	4
Chest discomfort	2
Foreign body sensation in the throat	2
Others*	4

SVC, superior vena cava; \*Others include chest wall mass, axillary mass, flank pain, and generalized itching sensation.



**Figure 1.** Progression-free survival (A) and overall survival (B). PMLBL, primary mediastinal large B cell lymphoma.

원발성 종격동 B세포 림프종 11예 중 유도 항암화학요법을 시행한 10예의 완전 반응율은 50%이었으며, 완전 반응을 유도한 병합요법은 다음과 같았다: CHOP, 2/3; R-CHOP, 1/1; BACOP, 1/1; ProMACE-CytaBM, 1/1(표 3).

**4. 불응성 및 재발 증례의 치료 및 치료 결과**

원발성 종격동 림프종 21예 중 1차 치료에 반응이 없었거나 재발한 10예 중에서 더 이상의 치료를 거부한 1예를 제외하고 9예에서 구제 항암치료를 시행하였는데 1예는 방사선 치료(3,060 cGy)를, 8예는 약제를 변경하여 병합 항암요법을 시행하였으나 ICE 항암요법(ifosfamide, carboplatin, etoposide)을 시행한 1예를 제외하고 모두 질병의 진행 양상을 나타내었다.

**5. 사망 원인**

전체 대상 환자 21예 중에서 추적관찰기간에 사망한 환자는 11예로 림프종으로 사망한 예는 7예(63.6%), 치료 중 감염으로 사망한 예는 4예(36.4%; 폐렴 3예, 뇌농양 1예)이었다.

**6. 무진행 생존 기간과 총 생존 기간**

원발성 종격동 림프종 21예의 중앙 무진행 생존 기간 및 총 생존 기간은 각각 11개월(95% 신뢰구간, 4~18), 16개월(95% 신뢰구간, 15~17)이었으며, 원발성 종격동

B세포 림프종 11예의 중앙 무진행 생존 기간 및 총 생존 기간은 각각 11개월(95% 신뢰구간, 0~22), 16개월(95% 신뢰구간, 15~17)이었다(그림 1).

원발성 종격동 B세포 림프종 11예 중 사망한 7예는 모두 16개월 내에 사망하였고, 생존한 4예 중 60개월 이상 장기 생존한 환자는 1예(표 4의 2번 예; 80개월)이고, 2예는 각각 40개월(표 4의 9번 예), 41개월(표 4의 10번 예) 동안 생존하고 있고, 1예(표 4의 11번 예)는 추적관찰기간의 중앙값에 도달하지 못했다.

원발성 종격동 B세포 림프종과 비 B세포 림프종(non-PMLBL) 간에 무진행 생존 기간 및 총 생존 기간은 차이가 없었다(그림 1).

조직학적으로 동일한 질병군인 원발성 종격동 B세포 림프종 11예에서 단변량 예후인자 분석을 시행하였다. 나이, 성별, B 증상, 종격동 종양의 크기, 림프절 외 침범 부위의 수, 국제 예후 지표 점수, 병기, 내원시까지의 시간, 상대적 백혈구 증후군 유무, 흉막액 유무, 심낭액 유무, 혈청 lactate dehydrogenase (LDH), 혈청  $\beta_2$ -microglobulin, 빈혈, 저알부민혈증 그리고 유도 치료에 대한 완전 반응 여부 중에서 저알부민혈증이 없을 때( $p=0.018$ )와 유도 치료에 대해 완전 반응을 나타낼 때( $p=0.007$ ) 총 생존 기간이 연장되었다.

**고 찰**

원발성 종격동 비호지킨 림프종은 주 종괴가 종격동

**Table 4. Clinical course of PMLBL patients**

Case No.	Year	Sex /age	Stage	Treatment	Response to CTx	PFS (mon.)	OS (mon.)	Present status
1	'92	F/22	IIEA	CHOP->PR ->VP16/adriamycin/bleomycin/methotrexate ->SD->VP16/ifosfamide/cisplatin->PD	PR	11	4	lymphoma, dead
2	'96	F/40	IIEB	CHOP->CR->consolidation RT*	CR	80	80	relapse-free, alive
3	'96	F/19	IVA	CEOP->PD	PD	0	6	lymphoma, dead
4	'97	F/59	IIA	Refusal of treatment->loss of follow-up	-	-	16	lymphoma, dead
5	'98	F/48	IIEA	MACOP-B->PD->brain abscess	PD	2	4	brain abscess, dead
6	'98	F/46	IVB	MACOP-B->PD->MiCMA	PD	2	9	pneumonia, dead
7	'00	F/24	IIEA	ProMACE-CytaBOM->CR->relapse during processing of PBSCT	CR	11	16	lymphoma, dead
8	'01	M/39	IIEB	CHOP-VP-16->PR->RTx->PD	PR	4	16	lymphoma, dead
9	'01	F/20	IIIB	CHOP->CR->PBSCH->refusal of PBSCT	CR	40	40	relapse-free, alive
10	'01	M/64	IVB	BACOP->CR->consolidation RT*	CR	41	41	relapse-free, alive
11	'03	F/17	IVA	R-CHOP->CR->PBSCT->consolidation RT*	CR	12	12	relapse-free, alive

Median dose of \*consolidation RT: 3,060cGy (range, 3,060~4,050)  
 CTx, induction chemotherapy; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; PBSCT, peripheral blood stem cell transplantation.

에 위치하는 림프종을 의미하며 1973년 Jones<sup>7)</sup>, Chabner<sup>8)</sup>, Patchefsky<sup>9)</sup> 등이 한 질환군으로 분류하면서 연구되기 시작하였다. 원발성 종격동 림프종은 연구자마다 약간의 개념의 차이를 두고 있다. 1) 종격동 종괴가 커지면서 생기는 증상을 주소로 내원한 환자에서 종격동내에 주로 종괴가 존재하는 경우<sup>10)</sup> 2) 종격동과 주변 구조에만 종괴가 국한되어 있는 경우<sup>11)</sup> 3) 주 종괴는 종격동에 있으면서 연속된 림프절(폐문부 림프절, 쇄골상 림프절) 또는 주변 구조로 직접적인 침범을 한 경우<sup>5)</sup>로 정의한 선행 연구자들이 있으며 본 저자들은 세번째의 정의를 따랐다. 단 진단시 흉곽외 전이가 있더라도 주 증상이 종격동 종괴로 인해 유발되었고, 주된 종괴가 종격동에 존재하는 경우는 원발성 종격동 림프종에 포함시켰다. 원발성 종격동 림프종의 개념을 처음 도입할 때 Lichtenstein 등<sup>10)</sup>, Levitt 등<sup>11)</sup>은 발생빈도를 6~9%로 보고하였으며 반면에 성인 비호지킨림프종 환자 중에서 원발성과 이차성을 합하여 15~25% 정도가 종격동을 침범하는 것으로 알려져 있다<sup>7,9)</sup>. 따라서 보고자마다 원발성 종격동 림프종에 대한 정의가 조금씩 차이가 있고 이차

성 종격동 침범을 원발성으로 오인하는 경우가 있을 수 있기 때문에 발생률 보고에 차이가 있다. 본 연구에서는 원발성 종격동 림프종의 발생 빈도가 2%로 낮은 빈도를 보이고 있다.

원발성 종격동 림프종의 가장 흔한 두 가지 조직형은 미만성 대세포성 B세포 림프종과 림프아구성 림프종으로 알려져 있으며<sup>12)</sup> 본 연구의 결과와도 일치한다. 원발성 종격동 림프종 중에서도 원발성 종격동 B세포 림프종은 1994년 REAL 분류에서 독특한 임상적, 병리학적 그리고 생물학적 특성을 갖는 하나의 질환군으로 분류되었으며, 원발성 종격동 림프종 중 다른 조직형에 비해서 비교적 많은 연구가 이루어지고 있다. 원발성 종격동 B세포 림프종은 대부분의 연구<sup>3,13-16)</sup>에서 중앙 발병 연령이 40세 이하로 전체 미만성 대세포성 B세포 림프종에 비해서 발병 연령이 낮으며, 전체 미만성 대세포성 B세포 림프종이 남성에서 55%로 약간 발생빈도가 높음에 비하여, 여성에서 발생 빈도가 더 높은 것으로 보고하고 있으며, 본 연구에서도 발병 연령이 낮으며, 여성에서 발생 빈도가 더 높았다. 본 연구에서는 대부분에서 국제

예후 지표 점수가 0점에서 2점으로 낮게 나타났으며 이것은 미만성 대세포성 B세포 림프종에서 말초성보다 원발성 종격동 림프종이 국제 예후 지표 점수가 낮게 나타난다는 보고와 유사하며<sup>3)</sup>, 이는 원발성 종격동 B세포 림프종의 발병 연령이 젊은 층이며, 흉곽내 종괴로 인해 조기에 증상이 발현되어 병기가 낮은 상태에서 진단되는 점에 기인하는 것으로 보인다. 원발성 종격동 B세포 림프종은 전체 미만성 대세포성 B세포 림프종의 3~7%를 차지하며 초기 유도치료에 반응율이 낮고 예후가 좋지 않다<sup>17)</sup>. 본 연구에서도 원발성 종격동 B세포 림프종의 완전 반응율은 동일 기관에서 한 등<sup>18)</sup>이 보고한 전체 미만성 대세포성 B세포 림프종 145예의 완전 반응율인 61.4%보다 낮았고, 5년 총 생존율도 한 등<sup>18)</sup>이 보고한 전체 미만성 대세포성 B세포 림프종의 5년 총 생존율인 65.7%보다 낮았다. 이러한 점은 원발성 종격동 및 말초 림프종 사이에 조직학적으로 동일하더라도 세포생물학적 특성의 차이가 존재할 가능성을 시사하며 원발성 종격동 B세포 림프종에 대한 면역화학검사상 CD21이 음성이고 class I, II 항원의 부재, 유전자 검사상 bcl-2 유전자 재배열 및 bcl-6 유전자의 돌연변이의 부재, mal 유전자의 과발현이 나타나는 등 말초 림프종과는 다른 생물학적인 특성의 차이가 있음이 밝혀졌다<sup>3)</sup>.

원발성 종격동 B세포 림프종에 대해 복합 항암약제는 북미에서는 CHOP을 일차 약제로 유럽에서는 MACOP-B를 일차 약제로 권장하고 있다. CHOP은 완전 반응율을 45~80%로 MACOP-B는 10~95%로 보고하고 있어 연구자마다 상당한 반응율 성적의 차이를 보이고 있는데 이는 원발성 종격동 림프종의 대상 환자로 어떤 환자를 포함시킬지에 대한 대상군의 차이에 기인한다<sup>3)</sup>. 유럽에서 공격형 림프종을 대상으로 다기관 공동으로 시행되었던 GELA 연구팀<sup>19)</sup>은 74예의 원발성 종격동 림프종을 대상으로 ACVBP 군(adriamycin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin, prednisolone)과 NCVBP 군(mitoxantrome, CVBP)으로 무작위 배정하여 유도 치료를 하고, 완전 반응 예를 대상으로 공고요법을 시행하여 3년 무병 생존율, 3년 총 생존율을 각각 73%, 60%로 보고하였다. Lazzarino 등<sup>16)</sup>은 106예를 대상으로 34%의 예에서 CHOP을 나머지는 MACOP-B, VACOP-B (VP-16, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, bleomycin), CHOP (제 2일째 adriamycin을 재투여), CHOEP (CHOP plus etoposide), hCHOP (CHOP with cyclophosphamide

1,200 mg/m<sup>2</sup>) 또는 VIM (VP-16, ifosfamide, methotrexate, prednisolone)으로 유도치료를 하였고, 관해 유도 이후에는 공고 방사선 치료를 시행하여 50%의 3년 생존율을 보고하였다. 최근 원발성 종격동 B세포 림프종 138예를 대상으로 유럽에서 시행된 다기관 연구의 결과, 완전 반응율(51.1% versus 80.0%) 및 재발율(22.7% versus 9.2%)의 측면에서 CHOP보다 MACOP-B/VACOP-B가 더 우수하였다<sup>4)</sup>. 그러나 본 연구에서는 CHOP과 MACOP-B를 각각 3예, 2예에서 시도하였으나 완전 반응은 CHOP에서만 2예가 있었다. 완전 반응율은 50%로 동일 기관에서 한 등<sup>18)</sup>이 보고한 말초성 미만성 대세포성 B세포 림프종의 완전 반응율인 61%보다 낮았으며, 서양에서 보고된 미만성 대세포성 B세포 림프종의 완전 반응율인 50~75%보다도 낮은 경향을 나타내었다<sup>20)</sup>. 따라서 완전 반응율을 향상시키기 위해 더 효과적인 병합요법을 찾기 위한 연구가 많은 예에서 필요하리 하겠다.

공격적 비호지킨 림프종에서 병기 I, 비종괴성 병기 II의 경우에 3~4주기의 항암치료 후 방사선 치료를 시행한 경우가 6~8주기의 항암치료만 시행한 경우보다 성적이 더 우수하거나 동등함이 입증되었으나<sup>13)</sup>, 원발성 종격동 B세포 림프종에서는 방사선 치료를 시행한 군과 시행하지 않은 군간에 흉곽내 재발률이 차이가 나지 않는다는 보고<sup>16, 21)</sup>와 항암제로 부분 반응을 나타낸 환자에서 방사선 치료를 했으나 더 이상의 치료 반응이 없었는 보고<sup>22)</sup> 등이 있어 관해 유도시 방사선 치료의 역할은 정립되어 있지 않다. 본 연구에서는 1예에서 항암화학요법으로 부분 반응을 얻은 후 방사선 치료를 추가하였으나 더 이상의 반응이 없이 병이 진행하여서 16개월에 사망하였다(표 4의 8번 예). 관해 유도 목적의 항암화학요법과 방사선 병합요법에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요하다.

완전 반응을 얻은 후 재발율을 줄이는 것 또한 장기 생존을 위해 필요하다. Sehn 등<sup>23)</sup>, Nademanee 등<sup>24)</sup>은 각각 12예, 13예의 첫 관해 환자에서 자가 조혈모세포 이식을 시행하여 각각 83%의 무병 생존율, 92.3%의 장기 생존율을 보고하였다. 본 연구에서는 완전 반응 5예 중 1예에서 자가 말초 조혈모세포 이식을 시행하여 12개월째 무병 생존하고 있으며, 조혈모세포 이식을 시행하지 않은 완전 반응 4예 중 1예만 4개월 만에 조기 재발하여 사망하였고, 나머지 3예는 재발없이 40개월 이상(각 40개월, 41개월, 80개월) 장기 생존하고 있어서, 첫

관해서 자가 조혈모세포 이식이 생존율을 향상시키는지는 확실하지 않으며 향후 추가적인 연구가 필요하다. 유도 화학요법으로 완전 반응을 얻은 후의 공고 방사선 치료에 대한 연구의 결과에도 이견이 있다. 원발성 종격동 B세포 림프종에 대한 연구에서 MACOP-B로 치료한 후 Ga 주사상 남아있는 gallium 섭취가 방사선 치료 후 음전되었고, 재발도 감소하였다는 보고가 있으나<sup>14, 15)</sup> 효과가 없다는 보고들도 있다<sup>16, 21)</sup>. 본 연구에서는 항암화학 치료로 완전 반응을 나타낸 5예 중 공고 방사선 치료를 시행한 3예는 모두 무병 생존하고 있고 공고 방사선 치료를 시행하지 않은 2예 중 1예는 4개월만에 조기 재발하여 사망하였고, 나머지 1예는 무병 생존하고 있어서 제한적인 연구의 결과이기는 하지만 공고 방사선 치료를 하는 것이 재발을 줄일 가능성을 시사하였다.

본 연구에서 불응성이나 재발한 경우의 구제 치료에는 1예를 제외하고 반응을 보이지 않았다. 여러 연구에서 구제 치료로서 방사선 치료는 효과가 없는 것으로 나타났다<sup>16, 21)</sup>. 불응성 질환 및 재발한 원발성 종격동 B세포 림프종에서 구제 치료로 고용량 항암치료 및 자가 조혈모세포 이식을 시행하여 장기 무병 생존율이 각각 58%, 27%이었다는 보고<sup>23)</sup>가 있어서 이를 시행해 볼 수도 있다. 최근에는 진행성 악성 림프종 20예에서 골수 비과피 동종 조혈모세포 이식을 시행한 결과, 1년 총 생존율 및 무진행 생존율이 70%라는 보고도 있어서 본 원발성 종격동 B세포 림프종에서도 골수 비과피 동종 조혈모세포 이식술의 시도가 필요하다고 하겠다<sup>25)</sup>.

van Besien 등<sup>3)</sup>이 원발성 종격동 림프종의 예후인자에 대해 시행한 메타분석 결과에 의하면 운동수행능력이 낮을 때, 심낭 침범시, 초기 치료에 반응이 안 좋을 때, 치료 후 갈륨스캔에서 양성일 때는 대부분의 연구에서 예후가 좋지 않다고 하였고, 병기, 나이, LDH, 림프절 외 침범 부위의 수, 종격동 종괴의 크기(10 cm 기준), 흉막액, 용량 강화 항암요법 또는 2~3세대 요법의 사용여부가 예후에 영향을 주는지에 대해서는 연구자마다 상이한 보고를 하고 있다<sup>3)</sup>. 본 연구에서는 단변량 분석상, 초기 치료에 완전 반응을 나타내었는지 여부 및 저알부민혈증 유무가 유의한 예후인자였으나 이러한 분석을 일반화하기에는 증례수가 너무 적다.

결론적으로 원발성 종격동 B세포 림프종에서 완전 반응을 이루기 위해 보다 효과적인 복합항암요법에 대한 연구, 초기 유도치료시 방사선 치료 추가 여부, 완전

반응 후 공고 방사선 치료나 자가 조혈모세포 이식의 추가적 시행 여부 및 동종 조혈모세포 이식의 역할 등에 대한 진향적 연구가 필요하다 하겠다.

## 요 약

**목적 :** 원발성 종격동 림프종(primary mediastinal lymphoma)은 병의 시초에 종격동 림프절에서 시작되어 종격동에 주된 종괴를 형성하는 림프종을 일컫는다. 그 중 조직형이 미만성 대세포성 B세포 림프종을 원발성 종격동 B세포 림프종(primary mediastinal large B-cell lymphoma)으로 정의한다. 국내에서는 원발성 종격동 B세포 림프종의 치료성과 예후인자에 대한 연구가 전무한 상태로 저자들은 11예의 원발성 종격동 B세포 림프종을 포함하여 21예의 원발성 종격동 림프종의 치료 경험을 보고하고자 한다.

**방법 :** 1992년 1월부터 2003년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에서 진단받은 원발성 종격동 림프종 21예의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 전체 원발성 종격동 림프종 및 그 아형인 11예의 원발성 종격동 B세포 림프종을 대상으로 임상적 특성, 유도 치료에 대한 반응율, 생존율을 분석하였다. 중앙 추적관찰기간은 16개월(범위, 4~80개월)이었다.

**결과 :** 원발성 종격동 림프종 21예의 남녀비는 8:13이었고, 나이의 중앙값은 33.5세였다. 조직형은 대부분이 미만성 대세포성 B세포 림프종(11/21)과 림프아구성 림프종(8/21)이었다. 세포계는 B세포형이 13예(61.9%)였다. 대상 환자 21예의 임상 병기는 병기 I과 II가 13예(62.0%)였다. 초기 유도 치료로는 19예에서 유도 항암화학요법을 1예에서 유도 항암화학요법과 방사선 병합요법을 시행하였고, 1예는 치료를 거부하였다. 유도 치료를 시행한 원발성 종격동 림프종 20예의 초기 치료에 대한 반응율은 70% (완전 반응, 50%; 부분 반응, 20%)였고, 원발성 종격동 B세포 림프종 10예의 완전 반응율은 50%였다. 원발성 종격동 B세포 림프종 11예의 무진행 생존 기간 및 총 생존 기간의 중앙값은 각각 11개월과 16개월이었다.

**결론 :** 원발성 종격동 림프종은 여성에서 많고, 중앙값 40세 이전의 비교적 젊은 나이에 발생하며, 대부분이 호르몬란을 포함한 상대정맥 증후군으로 인하여 내원하였으며, 낮은 Ann Arbor 병기에서 발견되는 경우가 많았다. 가장 흔한 조직형은 미만성 대세포성 B세포 림프



종이었으며, 원발성 종격동 B세포 림프종은 문헌고찰상의 말초성 미만성 대세포성 B세포 림프종에 비해 낮은 완전 반응을 나타내었고 무진행 생존율 및 총 생존율이 낮았다.

## REFERENCES

- 1) 한지숙, 고윤웅, 민유홍, 김노경, 김동집, 김민철, 김병수, 김삼용, 김상희, 김준석, 박병채, 박승철, 박재후, 박희숙, 서창인, 선택재, 송홍석, 심영학, 오도연, 이경식, 이규보, 이석, 이순남, 이승태, 이종화, 진준해, 정현철, 조경삼, 조근제, 진춘조, 최일영, 최진혁, 현명수. 한국의 악성 림프종에 관한 통계적 관찰. *대한혈액학회지* 30:197-214, 1995
- 2) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the international lymphoma group. *Blood* 84:1361-1392, 1994
- 3) van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol* 19:1855-1864, 2001
- 4) Todeschini G, Secchi S, Morra E, Vitolo U, Orlandi E, Pasini F, Gallo E, Ambrosetti A, Tecchio C, Tarella C, Gabbas A, Gallamini A, Gargantini L, Pizzuti M, Fioritoni G, Gottin L, Rossi G, Lazzarino M, Menestrina F, Paulli M, Palestro M, Cabras MG, Di Vito F, Pizzolo G. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer* 90:372-376, 2004
- 5) Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Boveri E, Morra E, Brusamolino E, Kindl S, Rosso R, Astori C, Buonanno MC, Magrini U, Bernasconi C. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol* 11:2306-2313, 1993
- 6) Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47:207-214, 1981
- 7) Jones SE, Fuks Z, Bull M, Kadin ME, Dorfman RF, Rosenberg SA, Kim H, Kaplan HS. Non-Hodgkin's lymphoma: IV. clinico-pathologic correlation in 405 cases. *Cancer* 31:806-823, 1973
- 8) Chabner BA, Johnson RE, Young RC, Canellos GP, Hubbard SP, Johnson SK, DeVita VT Jr. Sequential non-surgical and surgical staging of non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Intern Med* 85:149-154, 1976
- 9) Patchefsky AS, Brodovsky HS, Menduke H, Southard M, Brooks J, Nicklas D, Hoch WS. Non-Hodgkin's lymphomas: a clinico-pathologic study of 293 cases. *Cancer* 34:1173-1186, 1974
- 10) Lichtenstein AK, Levine A, Taylor CR, Boswell W, Rossman S, Feinstein DI, Lukes RJ. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med* 68:509-514, 1980
- 11) Levitt LJ, Aisenberg AC, Harris NL, Linggood RM, Poppema S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mediastinum. *Cancer* 50:2486-2492, 1982
- 12) Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, Gillies McKenna W. *Clinical oncology*. 3<sup>rd</sup> ed. p. 1771-1772, Philadelphia, Elsevier Inc., 2004
- 13) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339:21-26, 1998
- 14) Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, Pescarmona E, Scaramucci L, Palombi F, Bendandi M, Martelli MP, Ascani S, Orcioni GF, Pileri SA, Mandelli F, Tura S. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by <sup>67</sup>gallium scan in 50 patients. *Blood* 94:3289-3293, 1999
- 15) Bieri S, Roggero E, Zucca E, Bertoni F, Pianka S, Sanna P, Pedrinis E, Bernier J, Cavalli F. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: the need for prospective controlled clinical trials. *Leuk Lymphoma* 35:139-146, 1999
- 16) Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Strater J, Klersy C, Gianelli U, Gargantini L, Rousset MT, Gambacorta M, Marra E, Lavabre-Bertrand T, Magrini U, Manegold C, Bernasconi C, Moller P. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. *J Clin Oncol* 15:1646-1653, 1997
- 17) Trump DL, Mann RB. Diffuse large cell and undifferentiated lymphomas with prominent mediastinal involvement. *Cancer* 50:277-282, 1982
- 18) Hahn JS, Lee S, Chong SY, Min YH, Ko YW. Eight-year experience of malignant lymphoma. *Yonsei Med J* 38:270-284, 1997
- 19) Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, Ferrant A, d'Agay MF, Baumelou E, Beriere J, Blanc M, Gaulard P, Biron P, Schlaifer D, Diebold J, Audouin J. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphoma, a GELA

- Study. Am J Surg Pathol 20:877-888, 1996*
- 20) Yi PI, Coleman MC, Saltz L, Norton L, Topilow AA, Adler K, Bernhardt B. *Chemotherapy for large cell lymphoma: a status update. Semin Oncol 17:60-73, 1990*
- 21) Kim D, Mauch P, Shaffer K, Pinkus G, Shipp MA, Kaplan WD, Tung N, Wheeler C, Beard CJ, Canellos GP, Shulman LN. *Large-cell and immunoblastic lymphoma of the mediastinum: prognostic features and treatment outcome in 57 patients. J Clin Oncol 11:1336-1343, 1993*
- 22) Haioun C, Gaulard P, Roudot-Thoraval F, Divine M, Jouault H, Lebourgeois JP, Kuentz M, Farcet JP, Reyes F. *Mediastinal diffuse large cell lymphoma with sclerosis: a condition of poor prognosis. J Clin Oncol 12:425-429, 1989*
- 23) Sehn LH, Antin JH, Shulman LN, Mauch P, Elias A, Kadin ME, Wheeler C. *Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: outcome following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. Blood 91:717-723, 1998*
- 24) Nademanee A, Molina A, O'Donnell MR, Dagsis A, Snyder DS, Parker P, Stein A, Smith E, Planas I, Kashyap A, Spielberger R, Fung H, Wong KK, Somlo G, Margolin K, Chow W, Sniecinski I, Vora N, Blume KG, Niland J, Forman SJ. *Results of high-dose therapy and autologous bone marrow/stem cell transplantation during remission in poor-risk intermediate and high-grade lymphoma: international index high and high-intermediate risk group. Blood 90:3844-3852, 1997*
- 25) Tanimoto TE, Kusumi E, Hamaki T, Yuji K, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, Kami M, Kanda Y, Ando T, Yoshihara S, Masuo S, Kim SW, Nakai K, Tobinai K, Tanosaki R, Mineishi S, Takaue Y, Muto Y. *High complete response rate after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens in advanced malignant lymphoma. Bone Marrow Transplant 32:131-137, 2003*