

원발성 중추신경계 림프종 23예의 치료 결과 분석*

연세대학교 의과대학 신경외과학교실

이완수 · 김은영 · 장진우 · 박용구 · 이규성 · 최중언 · 정상섭 · 이규창

= Abstract =

Primary Central Nervous System Lymphoma(PCNSL) : Treatment Result of 23 Cases

Wan Su Lee, M.D., Eun Young Kim, M.D., Jin Wu Chang, M.D.,
Yong Gou Park, M.D., Kyu Seong Lee, M.D., Jung Uhn Choi, M.D.,
Sang Sup Chung, M.D., Kyu Chang Lee, M.D.

Department of Neurosurgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The authors report below a clinical study of 23 patients bearing 31 primary central nervous system lymphomas diagnosed between January 1985 and December 1994. The cohort included 13 men and 10 women whose mean age was 46 years, ranging from 28 to 61 years. No patient had antecedent of human immunodeficiency virus positivity but one had a past history of rheumatoid arthritis. The duration of symptom was less than 8 weeks in 52% of the patients. Symptom groups included increased intracranial pressure(78%), focal neurological deficit(52%), neuropsychiatric symptoms(43%), and seizures(13%). The histopathological diagnoses were done in 19 cases(10 cases by resective surgery, 9 cases by open or stereotactic biopsy). The others were diagnosed by the typical clinical course such as rapid disappearance of lesions after steroid therapy, and/or radiological findings. Histological subtypes(National Cancer Institute Working Formulation) was confirmed in 8 patients including 3 cases of diffuse large cell type. Phenotype was determined in 7 patients : 4 were B-cell type and 3 were T-cell type. One patient committed suicide during the radiation therapy and was therefore excluded from the survival analysis. All but two patients received radiation therapy. Five patients received chemotherapy. The over-all Kaplan-Meier survival rate was 46% at 2 years and 15.5% at 5 years. On univariate analysis, statistically significant prognostic factor associated with survival was not found but the higher Karnofsky score and single lesion were found to be favorable to the long-term survival. In the statistical analysis of the patients who received radiation therapy, surgical resection did not significantly influence the survival.

KEY WORDS : Brain Neoplasm · Lymphoma · Radiation therapy · Chemotherapy.

서 론

대상 및 방법

원발성 중추신경계 림프종(Primary Central Nervous System Lymphoma : PCNSL)은 비교적 드물게 발생하는 중추신경계의 악성 종양으로, 전체 원발성 뇌종양의 0.85~2.0% 를 차지한다¹⁾²⁰⁾. 현재에 이르기 까지 수술, 방사선 치료와 항암화학요법이 시도되고 있으나 장기 생존율은 낮은 것으로 알려져 있다⁹⁾¹³⁾²⁰⁾. 본 연구에서는 지난 10년간 원발성 중추신경계 림프종으로 치료 받은 환자의 임상적 특징과 치료성적, 생존 기간을 고찰하였다.

*본 논문의 요지는 1995년 4월 8일 대한신경외과 춘계학술대회에서 발표되었음.

1985년 1월부터 1995년 1월까지 본원 신경외과에서 원발성 중추신경계 림프종으로 진단되어 치료하였던 23명의 환자를 대상으로 하였다. 23예중 19예는 뇌조직 생검 또는 종양 적출술 후 병리 조직학적으로 확진 되었고, 나머지 4예는 방사선학적 소견과 코르티코스테로이드 투여후 뇌병변의 반응 정도를 보고 진단하였다. 23예중 후천성 면역 결핍증과 관련된 경우는 없었다. 환자의 연령 및 성별 분포, 신경학적 증상과 증후, 뇌 전산화 단층 촬영 또는 자기 공명 촬영 소견, 조직학적 소견, 각 환자의 치

료 방법과 반응등을 조사하였다. 각 환자의 재발시 까지의 기간 및 생존 기간을 조사하였고, Kaplan-Meier 생존 곡선을 통하여 2년 생존율과 5년 생존율을 계산하였으며, log-rank test를 이용하여 임상적, 방사선학적 소견과 치료 방법에 따라 생존율에 유의한 차이가 있는지 조사하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포와 임상 소견

대상 환자 23명중 13명은 남자, 10명은 여자였으며 연령 분포는 28세에서 61세까지로 평균 46세였다. 23예중 18예(78%)에서 두개강 내압 항진 소견이 있었고, 12예(52%)에서 국소 신경학적 증상이 있었다. 고위 피질성 기능 장애가 10예(43%), 전신 경련 발작은 3예(13%)에서 나타났다. 진단되기 전 까지 증상 지속 기간은 4주~8주가 12예로 가장 많았다. 초진시 Karnofsky

score는 정상 생활이 가능했던 경우가 7예, 일상 생활에 보조가 필요한 경우가 9예였고 입원하지 않고는 일상생활이 불가능한 경우가 7예였다.

2. 방사선학적 소견

23예중 18예에서 전산화 단층 촬영 또는 자기 공명 영상에서 병변 주위에 부종을 동반하고 균질한 조영 증강을 보이는 고립성, 또는 다발성 두개강내 결절을 보였다. 2예에서 공동성(cavitary) 조영 증강을 보였고, 2예에서 비균질성 조영 증강을 보였다. 다른 1예에서는 특이하게 양쪽 대뇌 반구에 걸친 미만성, 침윤성 병변을 보였고 조영 증강도 보이지 않았다. 12예에서 뇌심부 구조를 침범하였고, 13예가 뇌실 주위에 위치하여 뇌실막과 연결하였다. 자기 공명 촬영은 8예에서 가능하였고 T1WI에서는 7예에서 주위 뇌실질보다 같거나 낮은 신호 강도를 보였고, T2WI에서는 모두 중등도 또는 높은 신호 강도를 보였다. 20예

Table 1. CT scan and MRI findings

patient no.	location	size(mm) of lesion	CT scan		MRI			edema	periventricular involvement
			precontrast density	enhancement pattern	T1WI signal	T2WI signal	Gd enhancement pattern		
1	L.F & P	30	iso	homogeneous				+	-
2	R.P	45	iso	homogeneous				+	+
3	CN	20	iso	homogeneous				+	+
4	callosum & L.P	35	iso	homogeneous				+	+
5	R.P	40	iso	homogeneous				+	-
6	L.T & suprasellar	50	iso	homogeneous				+	-
7	L.P & BG	30	iso	homogeneous				+	+
8	L.T	60	iso	homogeneous				+	+
9	L.cbll	20	iso	irregular				+	-
10	L.T & P	35	iso	homogeneous				+	-
11	L.thalamus	30	high	homogeneous				+	+
12	CMJ	10	iso	homogeneous	low	high	homogeneous	minimal	-
13	L.thalamus	40	iso	homogeneous				+	+
14	callosum	65	iso	homogeneous				+	+
15	seller	20	iso	homogeneous	iso	high	inhomogeneous	-	-
16	L.F	40	iso	homogeneous				+	+
17	L.F & thalamus	20	high	cavitary	low	high	cavitary	+	+
18	R.T & L.P	60	iso	homogeneous	low	interm.	homogeneous	minimal	+
19	Diffuse	-	iso	-				+	-
20	L.T	25	iso	homogeneous	low	interm.	homogeneous	+	+
21	CN & L.thalamus	20	iso	homogeneous	high	interm.	homogeneous	+	+
22	R.T	50	iso	cavitary	iso	high	cavitary	+	-
23	L.cbll	30	iso	homogeneous	iso	high	homogeneous	+	-

F : frontal, P : parietal, T : temporal, CN : caudate nucleus, BG : basal ganglia, CMJ : cervicomedullary junction, cbll : cerebellum, interm. : intermediate signal.

가 천막상부에, 3예가 천막하부에 위치하였고, 1예에서는 송과체 결절과 함께 제 10 흉수 이하 경막을 따라 조영 증강을 보였고 뇌척수액에서 종양 세포가 확인되었다(Table 1).

3. 병리 조직학적 소견

20예에서 병리 조직학적인 검사가 이루어졌고 이중 19예가 원발성 중추 신경계 림프종으로 진단되었으며 1예는 만성 비특이성 염증 소견을 보였다. 8예에서 광학 현미경 소견상 Working Formulation Classification 에 따른 분류가 가능하였고 이중 3예가 diffuse large cell type으로 가장 많았다. 11예에서는 subtype의 분류가 되지 않았다. 면역 조직 화학적 검사는 9예에서 이루어졌으며 4예는 B-세포 림프종으로, 3예는 T-세포 림프종으로 진단되었고, 2예에서는 정확한 감별이 곤란하였다(Table 2).

4. 치료 방법과 치료에 대한 반응

10예에서 부분 또는 전적출술이 시도되었고, 이중 1예(환자 6)는 수술후 뇌실질내 혈종으로 1.5개월후 사망하였다. 다른 10예에서는 뇌조직 생검만 시행되었다. 방사선치료는 21예에서 시행되었고 이중 1예(환자 12)는 선형 가속기를 이용한 뇌정위적 방사선 수술과, 다른 2예(환자 17, 23)는 감마 나이프 수술과 함께 시행되었다. 방사선 조사량은 전뇌 영역(whole brain field)에 1800 cGy 부터 4980 cGy 까지 평균 4160 cGy가 조사되었고, 원발 병소에 1800 cGy-7400 cGy, 평균 5350 cGy가 조사되었다. 1예(환자 10)에서 재발 당시 뇌척수액에서 종양 세포가 발견되어 C3-T11 부위에 1200 cGy, T12-Sacrum 부위에 2400 cGy 가 조사되었다. 처음 진단시 뇌수막과 뇌척수액을 침범하였던 1예(환자 18)에서는 전척수영역(whole spine field)에 3600 cGy, T10 이하 부위에 4500 cGy가 조사되었다.

항암제 투여는 5예에서 시행되었다. 이중 3예(환자 1, 3, 4)는 methotrexate가 수막강내로 여되었고, 1예(환자 21)는 BACOP (bleomycin, adriamycin, cytoxan, vincristine, prednisolone) regimen으로, 다른 1예(환자 22)는 PVC(prednisolone, vincristine, cytoxan) regimen으로 항암 화학 요법을 시행하였다.

23예중 16예에서 치료에 대한 완전 반응(complete response)이 있었으며, 4예에서 부분 반응(partial response)을 보였고, 2예에서는 치료에도 불구하고 병이 진행되었다(progressive disease). 1예(환자 20)는 방사선 치료도중 자살하였다. 각 환자의 치료 방법과 이에 대한 반응 및 결과를 도표에 요약하였다(Table 3).

5. 재발까지의 기간과 재발시의 병소 위치

총 13명의 환자가 재발로 인하여 사망하였고 이중 방사선학적 소견으로 확인된 예는 8명이었다. 처음 진단시점에서 재발시 까지의 평균 기간은 15.7 개월이었다. 재발 병소가 확인된 8예중 2예

Table 2. Histopathological findings

Finding	No. of cases
Light microscopy	20
unclassified(Diffuse Histiocytic)	11
diffuse large cell	3
diffuse small cell	2
diffuse mixed	1
small cell lymphocytic	1
anaplastic	1
chronic nonspecific inflammation	1
Immunohistochemistry	9
B cell	4
T cell	3
unclassified	2

(환자 12, 17)는 원발 병소에 재발하였고, 2예(환자 1, 23)는 두개강내 원격지에 재발하였다. 다른 1예(환자 11)에서는 원발 병소와 두개강내 원격지에 다발성 재발 병소가 있었고, 3예(환자 7, 8, 10)에서는 각각 늑골, 초자체, 뇌척수액내에 재발이 있었다.

6. Kaplan-Meier 생존 곡선과 생존율

방사선 치료도중 자살하였던 1예를 제외한 22예의 2년 생존율은 46%, 5년 생존율은 15.5%였고 중앙 생존 기간은 20.3개월이었다(Fig. 1). 2년 및 5년 progression-free survival rate는 각각 38%, 16%였다(Fig. 2).

임상적, 방사선학적 소견과 치료 방법에 따른 생존율 분석에서 통계적으로 유의있는 예후인자는 없었으나 초진시 Karnofsky score와 병소의 다발성 여부가 생존 기간에 비교적 큰 변수로 작용함을 알 수 있었다. 부분적출 또는 전적출술후 방사선 치료를 시행하였던 군과 방사선 치료만 시행하였던 군 사이에 생존율의 유의한 차이는 없었고, 항암제 사용 여부도 생존 기간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

고 찰

중추 신경계 림프종(Primary Central Nervous System Lymphoma : 이하 PCNSL로 약함)은 치료하지 않을 경우 평균 생존 기간이 1.5 개월에 불과하고⁹⁾¹⁰⁾, 방사선 치료로 생존 기간의 의미있는 연장을 기대할 수 있으나, 결국 종양이 재발하여 사망하게 된다¹³⁾. 최근 항암화학요법이 방사선치료와 함께 adjuvant therapy로 시도되고 있고, 방사선 조사만 하였던 군에 비해 좋은 성적을 얻었음을 보고하고 있으나 장기간의 관해 (remission)나 생존은 얻지 못하고 있다¹⁴⁾⁵⁾¹⁷⁾.

PCNSL과 연관된 위험 인자로는 장기피이식자¹¹⁾, AIDS 환자³⁾¹⁹⁾, 선천성 면역 결핍증⁵⁾등이 보고되고 있다. 이외에도 전신

Table 3. Initial treatment and survival of 23 patients

patient no.	sex/age	surgery	radiotherapy field/dose(Gy)	chemotherapy or radiosurg.	initial response	survival time(mo.)	current status
1	F 50	SB	WB/36	TMTX	CR	19.1	DOD
2	M 41	P	WB/40, Loc/50	-	PR	1.1*	lost to follow up
3	M 31	-	WB/40, Loc/60	ITMTX	CR	9.1	DOD
4	M 58	-	WB/40, Loc/74	ITMTX	CR	40.8	DOD
5	F 58	P	WB/44.2, Loc/58.2	-	PR	20.3	DOD
6	F 43	P	-	-	PD	1.5	op mortality
7	F 44	SB	WB/39.6, Loc/59.6	-	CR	34.5	DOD
8	F 56	P	WB/45, Loc/59	-	CR	14.5	DOD
9	F 28	P	WB/45, Loc/54	-	CR	5.2*	lost to follow up
10	M 33	B	WB/45, Loc/57.6	-	CR	9.5	DOD
11	F 33	-	WB/40, Loc/54	-	CR	54.2	DOD
12	F 52	B	Loc/45	-	PR	33.6	DOD
13	M 53	SB	WB/45, Loc/65.4	LINAC	CR	64.5*	NED
14	M 52	P	WB/45, Loc/59.4	-	CR	58.0*	NED
15	F 34	P	WB/45, Loc/54	-	CR	44.7*	NED
16	F 61	P	WB/45, Loc/60	-	CR	10.0	DOD
17	M 32	P	WB/58.95	GKS	CR	15.7	DOD
18	M 42	B	WB/49.8, Loc/58.8 SPINE/36	-	CR	6.2	DOD
19	M 54	B	-	-	PD	3.4	DOD
20	M 51	P	WB/32.4	-	-	-	suicide
21	M 46	B	Loc/18	BACOP	PR	11.6*	alive with recur
22	M 54	SB	WB/45, Loc/54	PVC	CR	9.4*	NED
23	F 43	SB	WB/45, Loc/55.8	GKS	CR	34.5*	alive with recur

SB : stereotactic biopsy, B : biopsy only, P : partial resection, WB : whole brain RT, Loc : localized field RT, ITMTX : intrathecal methotrexate, LINAC : linear accelerator, GKS : Gamma knife surgery, BACOP : bleomycin, adriamycin, cytoxan, vincristine, prednisolone, PVC : prednisolone, vincristine, cytoxan, DOD : death of disease, NED : no evidence of disease, * : last follow up period
CR : complete response, PR : partial response, PD : progressive disease.

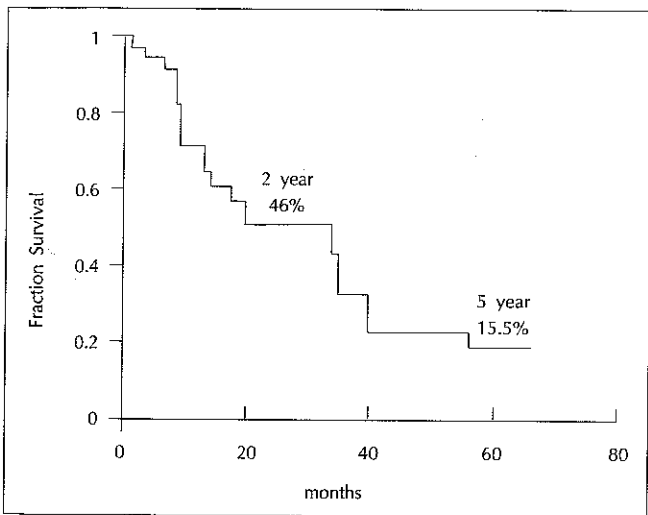


Fig. 1. Kaplan-Meier product limit estimate of over-all survival time in 22 cases of primary central nervous system lymphoma. The 2-year and 5-year survival rates were 46% and 15%, respectively.

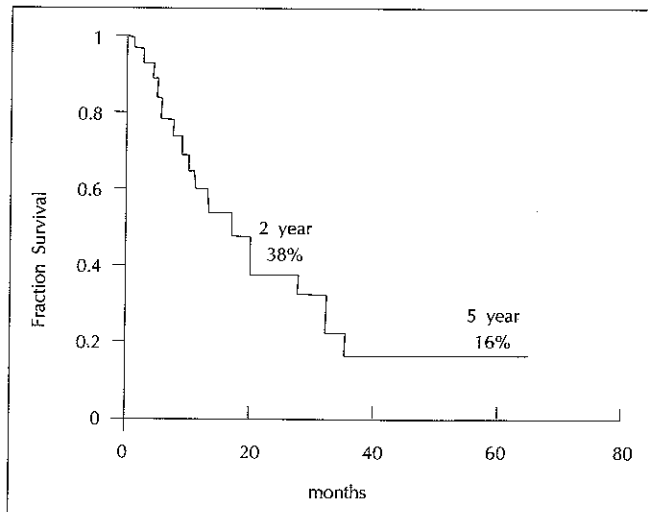


Fig. 2. Kaplan-Meier product limit estimate of progression-free survival time in 22 cases of primary central nervous system lymphoma. The 2-year and 5-year survival rates were 38% and 16%, respectively.

Table 4. Summary of variables related to estimated survival time

variable	no.(%)	mean survival(mo.)	log rank p-value
clinical characteristics			
Age			0.416
> 45 yrs	12(55)	33.7	
< 45 yrs	10(45)	26.1	
Gender			0.754
male	12(55)	33.1	
female	10(45)	29.9	
Karnofsky score			0.066
70 - 100	14(64)	37.0	
- 70	8(36)	19.6	
Duration of symptoms			0.654
< 6 weeks	14(64)	29.9	
> = 6 weeks	8(36)	32.4	
Increased intracranial pressure			0.785
yes	17(77)	30.0	
no	5(23)	32.6	
Neuropsychiatric symptom			0.160
yes	10(45)	21.5	
no	12(55)	35.8	
Seizure			0.349
yes	3(18)	21.3	
no	19(82)	31.9	
Focal deficit			0.253
yes	12(55)	34.1	
no	10(45)	23.8	
Lesion			
Multiple lesion			0.066
yes	9(41)	19.6	
no	13(59)	37.0	
Maximal dimension of lesion			0.976
< 40mm	12(55)	31.1	
> = 40mm	10(45)	27.2	
Periventricular involvement			0.620
yes	12(55)	32.3	
no	10(45)	24.5	
Treatment *			
Resection			0.781
yes	8(40)	29.3	
no	12(60)	32.0	
Whole brain radiation dose			0.658
< 4500 cGy	8(40)	30.1	
> = 4500 cGy	12(60)	32.2	
Tumor radiation dose			0.251
< 5800 cGy	7(35)	41.7	
> = 5800 cGy	13(65)	27.9	
Adjuvant chemotherapy			0.569
yes	5(25)	25.8	
no	15(75)	32.6	

*2 patients who did not receive radiation therapy were excluded.

성 흥반성 낭창¹²⁾, 류마티스양 관절염⁷⁾과 같은 교원 혈관성 질환 또는 항암화학 치료에 의한 이차적인 면역 기능 저하²⁾도 연관이 있다. 본 연구 대상 환자들 중에는 1예(환자 19)에서 류마티스양 관절염의 과거력이 있었고, 다른 위험인자를 가진 환자는 없었다.

대부분의 PCNSL은 뇌전산화 단층 촬영이나 자기 공명 영상에서 고립성 또는 다발성, iso-혹은 high density 의 결절이 뇌실 주위, 뇌기저핵, 시상, 뇌량체에 위치하고 경계가 분명한 조영 증강을 보이며^{5,9)} 이들의 특징적인 방사선학적 소견은 진단적 가치가 매우 크다. 문헌에 따르면 다발성 병소는 12%~45%를 차지하고^{9,10)}, 천막 상부와 허부에 위치한 병소의 비율은 1.1:1~9.5:1로 다양하게 보고되었다^{6,9)}. 본 연구에서는 23예중 22예에서 강한 조영 증강을 보이는 결절을 보였고 이중 35%에서 다발성 병소를 보였다. 천막상부와 허부에 위치한 병소의 비율은 5.7:1로 이전 보고와 비슷하였다.

다른 악성 뇌종양과 마찬가지로 PCNSL은 병리조직학적 소견상 육안적인 경계보다 더 멀리 정상 조직에 침투되어 있으며 혈관 주위 공간(perivascular space)을 따라 진행된다(perivascular cuffing)⁹⁾. 또한 특징적으로 침범된 혈관 기저막의 증식(multiplication)이 나타나 악성 신경교종이나 전이성 종양과는 달리 혈관내피세포의 증식은 별로 없다⁹⁾. 림프종의 Working Formulation classification 으로 구분하여 볼때 대부분의 PCNSL 은 intermediate 또는 high grade에 속하며⁵⁾ 이중에서도 diffuse large cell인 경우가 50%~72%를 차지한다^{8,22)}. 본 연구에서는 병리조직학적 검사상 subtype이 구분된 8예 중 3예가 diffuse large cell type 으로 이전 보고에 비해 그 빈도가 상대적으로 적었다. Subtype이 구분되지 않은 11예중 5예에서 혈관 주위에 종양 세포의 침윤을 보였고 높은 세포 밀도를 보이는 부위는 없었는데 이는 수술전 스테로이드 투여에 의한 것으로 해석할 수 있다. 만성 비특이성 염증 소견을 보인 나머지 1예도 같은 설명이 가능하다. DeAngelis²⁾에 의하면 PCNSL 세포는 전신적인 스테로이드 투여후 48시간내에도 cell lysis가 일어날 수 있다고 하였다. 따라서 스테로이드 투여 후 조직학적 검사를 시행하면 PCNSL이 양성 신경교종이나 신경교증(gliosis) 또는 비특이성 염증으로 진단될 수 있음을 시사하였다. 한편 스테로이드에 대한 이와같은 반응은 다른 두개강내 종양에서는 찾아볼수 없는 것으로, PCNSL 에 특이한 진단적 가치가 있을것으로 생각된다²⁾. 최근까지 조직병리학적 type과 임상 양상, 예후는 연관 관계가 밝혀진 바 없으며^{9,20,22)} 이에 대한 연구가 필요한 상태이다.

1970년대 이후 PCNSL 에 대한 면역조직화학적 검사가 이루어지면서 이 종양이 주로 B 임파구에서 기원한 것임이 알려졌고²³⁾, Socie²¹⁾에 따르면 T 임파구성 PCNSL은 극히 드물어 1990년이전 까지 5예만이 발표되었다고 하였는데 이는 이전까지

면역조직화학적 검사가 부분적으로 시행되었기때문에 T 임파구성 PCNSL의 빈도가 적게 나타났을 것으로 생각된다. 최근 Tomlinson²²⁾은 PCNSL 89예중 66예를 면역조직화학적 방법으로 분류하여 63예의 B 임파구성 림프종과 3예의 T 임파구성 림프종을 구분하였다. 본 연구에서는 9예에서 면역 조직 화학적 검사가 이루어졌고, 이중 3예(30%)가 T 세포 림프종으로 진단된 것은 이전 보고에 비추어 보아 매우 특이한 소견이다.

본 연구에서 중앙 생존 기간이 20.3 개월이었으며 2년 및 5년 생존률은 각각 46%, 15.5% 였다. 지금까지의 보고들에 의하면 1년 생존율은 50%~70%, 2년 생존율은 16%~30% 였으며, 중앙 생존 기간은 13.5 개월에서 24개월까지로^{9,20)} 본 연구 결과와 큰 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서 23예중 13예가 재발로 인해 사망하였고 재발까지의 평균 기간은 15.7 개월이었으며 이전 보고와 큰 차이가 없었다^{20,21)}. 재발 병소는 척수를 포함한 전 중추 신경계 어디에나 올 수 있으나 주로 두개강내 재발 병소가 많았고, 드물게 초자체나 녹골등 중추 신경계 외의 병소도 발견되었다.

현재까지 보고된 문헌들에 따르면 PCNSL에 대한 적극적인 외과적 절제술(부분 또는 전적출)은 환자의 예후에 도움이 되지 않는 것으로 알려져있다. 그 원인은 이 종양이 다발성인 경우가 많고 경계가 불분명하며 스테로이드와 방사선 치료로 초기 치료 반응이 좋기 때문일 것으로 보인다¹⁶⁾. 따라서 최근에는 PCNSL 에 대한 초기 진단 목적으로 뇌정위적 조직 생검이 주로 이루어지고 있다^{21,7,18)}.

PCNSL은 방사선 치료에 잘 반응하여 환자의 임상 증상 호전과 방사선 검사상 종양의 완전 소실 또는 부분 감소를 보일수 있으나 완치되는 경우는 드문 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 본 연구에서는 수술적 적출을 시행하지 않고 방사선 치료를 받은 6예의 중앙 생존 기간이 30.5 개월이었고 수술적 적출후 방사선 치료를 시행한 8예에서는 29.4개월로 두 군사이에 생존 기간의 유의있는 차이가 없었으며 수술적 적출이 생존기간을 연장 시킬 수 없음이 확인되었다. 이 종양이 비교적 드물기 때문에 방사선 조사량에 따른 생존율을 연구하기 어려우나 Radiation-Therapy Oncology Group에 따르면 whole brain에 4000 cGy, 원발 병소에 2000cGy를 조사하여 60세 미만의 환자에서 23.1 개월의 중앙 생존 기간을 얻어 본 연구와 비슷한 결과를 보고하였다¹⁴⁾.

항암화학치료는 전신적인 림프종의 치료에서 비교적 성공적인 것으로 평가되고 있으며 PCNSL의 치료에도 시도되고 있다. 처음으로 시도된 약물은 스테로이드로서 30%~70%에서 초기 반응(initial response)을 얻을 수 있으나 반응하는 기간이 짧아 장기적인 생존 기간의 연장은 기대할수 없다²⁾. 전신 약물 치료의 이론상 제한점은 투여된 약물이 뇌혈관 장벽을 효과적으로 통과하지 않는다는 점이다. 이를 극복하기 위하여 Neuwelt¹⁵⁾은

mannitol과 같은 고삼투압제로 뇌혈관 장벽을 열고 cy-clophosphamide, methotrexate, procarbazine을 투여하였고 5000 cGy의 방사선 치료를 추가하여 44.5개월의 중앙 생존 기간을 얻었다. 또한 DeAngelis등²⁾은 methotrexate를 정맥내와 Ommaya reservoir를 통해 투여하여 뇌척수액내로의 약물 농도를 높였고 whole brain에 4000 cGy, 중앙 발생 국소 부위에 1440 cGy의 방사선을 조사하여 42.5개월의 중앙 생존 기간을 얻었다. 그러나 아직까지 PCNSL의 약물 치료에 대한 확립된 regimen은 없는 상태이며 보다 많은 환자를 대상으로 하는 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다³⁾.

본 연구에서는 3예에서 수막강내로 methotrexate 가 투여되었고 2예에서 전신 림프종에서 쓰이는 병합 화학 치료(BACOP, PVC)가 시행되었으며 모두 방사선 치료가 추가되었다. 3예의 수막강내 methotrexate 단독 투여는 연구 대상 기간 초기에 시행되었으며 2예에서 delayed leukoencephalopathy가 발생되어 더 이상 시도되지 않았고 최근 시행된 병합 화학 치료는 장기간의 추적 관찰이 필요하다.

PCNSL은 침윤성 종양으로 뇌정위적 방사선 수술의 좋은 적응은 아니지만 크기가 작고 국소적 뇌실부 병변일 경우에는 원발 병소의 빠른 치료 효과를 얻기 위해, 또는 방사선 치료의 추가조사(booster)로서 이용될 수 있다.

결 론

본 신경외과학 교실에서는 최근 10년간 23예의 원발성 중추신경계 림프종 환자를 치료하여 중앙 생존 기간 20.3개월을 얻었고, 2년과 5년 생존율은 각각 46%, 15.5%였다. 생존율에 영향을 미치는 예후 인자를 분석한 결과 통계적으로 유의한 인자는 없었으나 Karnofsky score가 높은 경우와 단독 고립성 결절이었던 경우가 생존율이 높은 경향을 보였다.

스테로이드 투여로 인해 단기간내에 종양이 소실될 수 있으므로, 방사선학적 소견상 PCNSL이 의심될 경우 정확한 조직학적 진단을 위하여 뇌조직 생검전에는 스테로이드를 투여하지 않아야 한다. 병합 항암 화학 치료는 앞으로 장기간의 추적 관찰이 필요하며 이에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

- 논문접수일 : 1995년 8월 19일
- 심사완료일 : 1995년 10월 20일

References

- 1) Chamberlain MC, Levin VA : Primary central nervous system lymphoma : a role for adjuvant chemotherapy. *J Neuro-oncol* 14 : 271-275, 1992
- 2) DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, et al : Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 10 : 635-643, 1992
- 3) Forsyth PA, Yahalom J, DeAngelis LM : Combined mortality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology* 44 : 1473-1479, 1994
- 4) Glass J, Gruber ML, Cher L, et al : Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma : long-term outcome. *J Neurosurg* 81 : 188-195, 1994
- 5) Grant JW, Issacson PG : Primary central nervous system lymphoma. *Brain Pathology* 2
- 6) Helle TL, Britt RH, Colby TV : Primary lymphoma of the central nervous system : clinicopathological study of experience at Stanford. *J Neurosurg* 60 : 94-103, 1984
- 7) Hirabayashi S, Kasai S, Tsukahara T, et al : Basal ganglia mass lesion in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Neurol* 7 : 141-143, 1991
- 8) Hobson DE, Anderson BA, Carr I, et al : Primary lymphoma of the central nervous system : Manitoba experience and literature review. *Can J Neurol Sci* 13 : 55-61, 1986
- 9) Hochberg FH, Miller DC : Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 68 : 835-853, 1988
- 10) Jellinger K, Radaskiewicz TH, Slowk F : Primary malignant lymphomas of the central nervous system in man. *Acta Neuropathol Suppl* 6 : 95-102, 1975
- 11) Johnson BL : Intraocular and central nervous system lymphoma in a cardiac transplant recipient. *Ophthalmology* 99 : 987-992, 1992
- 12) Lipsmeyer EA : Development of malignant cerebral lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression. *Arthritis Rheum* 15 : 183-186, 1972
- 13) Loeffler JS, Ervin TJ, Mauch P, et al : Primary lymphomas of the central nervous system : patterns of failure and factors that influence survival. *J Clin Oncol* 3 : 490-494, 1985
- 14) Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al : Non-Hodgkin's lymphoma of the brain : can high dose, large volume radiation therapy improve survival? report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *International J Radia Oncol, Biol, Phys* 23 : 9-17, 1992
- 15) Neuwelt EA, Goldman DL, Dalhborg SA, et al : Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption : prolonged survival and presentation of cognitive function. *J Clin Oncol* 9 : 1580-1590, 1991
- 16) Medenhall NP, Thar TL, Agee OF, et al : Primary lymphoma of the central nervous system computerized tomography scan characteristics and treatment results for 12 cases. *Cancer* 52 : 1993-2000, 1983
- 17) Pitman KB, Olweny CL, North JB, et al : Primary central nervous system lymphoma. a report of 9 cases and review of the literature. *Oncology* 48 : 184-187, 1991
- 18) Pollack IF, Lunsford LD, Flickinger JC, et al : Prognostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous sys-

- tem lymphoma. Cancer 63 : 939-947, 1989*
- 19) Russell DS, Marshall AHE, Smith FB : *Microgliomatosis : a form of reticulosis affecting the brain. Brain 71 : 1-15, 1948*
 - 20) Selch MT, Shimizu KT, De Salles AF, et al : *Primary central nervous system lymphoma. results at the university of California at Los Angeles and review of the literature. American J Clinical Oncol 17 : 286-293, 1994*
 - 21) Socie G, Piprot-Chauffat, Schlienger M, et al : *Primary lymphoma of the central nervous system. Cancer 65 : 322-326, 1990*
 - 22) Tomlinson FH, Kurtin PJ, Suman VJ, et al : *Primary intracerebral malignant lymphoma : a clinicopathological study of 89 patients. J Neurosurg 82 : 558-566, 1995*
 - 23) Yasuto K, Kazuo T, Rinkichi O, et al : *Primary central nervous system lymphoma. J Neurosurg 62 : 522-527, 1985*