

진단 당시 중추신경계 침범이 있는 소아 비호지킨림프종의 치료 경험

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스병원 소아암 전문클리닉, ¹중앙대학교 의과대학 소아과학교실

최성열 · 김남균 · 권승연 · 한정우 · 원성철¹ · 유철주

Experience of Childhood Non-Hodgkin Lymphoma with Central Nervous System Involvement at Diagnosis

Seung Yeol Choi, M.D., Nam Kyun Kim, M.D., Seung Yeon Kwon, M.D., Jung Woo Han, M.D.,
Sung Chul Won, M.D.¹ and Chuhl Joo Lyu, M.D.

Pediatric Hematology Oncology Service, Department of Pediatrics, Yonsei University College
of Medicine, ¹Department of Pediatrics, Chung-Ang University Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: Lymphoma is the third most common cancer among children and non-Hodgkin lymphoma accounts for approximately 90% of all lymphomas in children and adolescents in Korea. Central nervous system involvement at diagnosis is uncommon and treatment is not standardized. **Methods:** We retrospectively reviewed the disease characteristics and clinical course in eight patients (six males, two females) having childhood non-Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement at initial diagnosis. **Results:** There were three patients with disseminated central nervous system involvement of non-Hodgkin lymphoma. Five patients were diagnosed with primary central nervous system lymphoma. Two patients had no neurologic symptoms. One patient was false negative for cerebrospinal fluid study but positive by imaging study. Another patient was false negative by computerized tomography but positive for cerebrospinal fluid study. Three among four patients treated with high dose methotrexate were alive. Three patients treated with cranial radiotherapy were alive among four patients with primary central nervous system lymphoma. **Conclusion:** A subset of patients is asymptomatic and central nervous system involvement may be discovered during the assessment of the disease extent. Considering false negative result of studies, imaging studies and cerebrospinal fluid examination should be simultaneously carried out to confirm the central nervous system involvement. High dose methotrexate treatment was active against central nervous system involvement of non-Hodgkin lymphoma and high dose methotrexate and cranial radiotherapy were active against primary central nervous system lymphoma. (*Clin Pediatr Hematol Oncol* 2007;14:183~191)

Key Words: Central nervous system lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, High dose methotrexate, Brain radiotherapy

책임저자 : 유철주, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교 의과대학 소아과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2050, Fax: 02-393-9118, E-mail: cj@yuhs.ac

서 론

우리나라에서 악성 림프종은 소아연령에서 세 번째로 많은 종양이며, 이중 약 90%가 비호즈킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL)이다. NHL은 처음부터 전신적인 증상과 각종 실질 장기를 침범하여 발생하는 경우가 많으나, NHL를 처음 진단 받은 환자에서 중추신경계 침범은 조직형에 따라 다양하여 1.1~19%까지 보고되고 있으며 전신으로 진행될 양상을 보여 예후가 좋지 않은 것으로 보고되고 있다¹⁾. 원발성중추신경계림프종(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)은 다른 장기 침범 없이 중추신경계에 국한된 림프종이 발생한 경우로, 성인의 경우 전체 원발성뇌종양의 3.1%이고, 전체 NHL의 2~3% 정도이나 소아에서는 매우 드물다고 알려져 있다^{2,3)}. 중추신경계의 특성상 일반적인 전신항암제 투여만으로 효과적인 치료가 힘들어 고용량 메토트렉세이트(high dose methotrexate, HD-MTX), 척수강내항암용법, 방사선치료 등에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다. 이에 세브란스병원에서 NHL을 진단 받은 환자 중 처음부터 중추신경계(central nervous system) 침범이 있는 환자를 대상으로 HD-MTX와 중추신경계 방사선치료의 효과에 대하여 연구하였다.

대상 및 방법

1991년부터 2007년까지 세브란스병원에서 NHL로 진단 받은 125명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였고, 이중 진단 당시 중추신경계 침범이 있는 8명(6.4%)의 환자를 대상으로 연구하였다.

림프종의 진단과 병기 결정을 위하여 골수검사, 가슴이나 복부 CT, 전신골주사검사, 양전자방출 단층촬영술(positron emission tomography, PET) 등을 사용하였고, 중추신경계 침범여부는 컴퓨터단층촬영(computerized tomography, CT)이나 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)와 뇌척

수액(cerebrospinal fluid) 검사를 통하여 알아보았다. 예후 인자로 알려진 진단 당시 젖산탈수효소(lactate dehydrogenase, LDH)에 대하여 조사하였다. 조직학적 분류는 버키토림프종(Burkitt lymphoma), 림프모세포성림프종(lymphoblastic lymphoma), 미만성거대B세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma) 그리고 퇴행성대세포림프종(anaplastic large cell lymphoma)로 나누었다.

대상 환자에게 시행한 전신항암요법, 방사선치료와 척수강내항암요법에 대하여 알아보았고, 전신항암요법으로는 HD-MTX에 중점을 두고 조사하였다. 치료에 대한 효과는 완전관해 여부로 나누었고, 사망한 환자는 그 원인이 림프종의 진행 때문인가 아니면 감염이나 다른 원인에 의한 것인가에 대하여 알아보았다.

결 과

나이, 성별, 병력, 골수 침범여부, 진단 시 LDH, 치료의 종류에 대하여 Table 1과 Table 2에 나타내었다. 대상 환자 중 6명이 남자였고 2명이 여자였으며, 진단 시 연령은 6개월에서 14세로 평균 7.8세였다. 3명은 중추신경계와 다른 장기 침범이 있는 환자이며(patients 1~3), 5명은 중추신경계에 국한된 PCNSL이었다(patients 4~8) (Table 1). 내원 당시 증상으로 왼쪽 편마비 1명, 두통이나 구토가 4명이었다. 1명은 오른쪽 머리에 만져지는 종괴를 주소로 내원하였고, 2명은 중추신경계 이상 증상을 보이지 않았다.

대상환자 중 6명에서 MRI를 촬영하였고 나머지 2명은 두부 CT만 시행하였다. MRI를 촬영한 환자에서 수두증이 있는 환자는 없었으나 뇌신경, 기저핵, 뇌막, 뇌교, 뇌줄기 등에서 이상을 확인할 수 있었다. MRI를 시행하지 않은 환자 중에서 1명은 CSF 검사에서 이상소견 보여 머리 CT는 촬영하였으나 이상소견 없었고 MRI는 시행하지 못하였다. 다른 1명은 비인두와 시신경부위에 병변이 있던 환자로 CT를 통하여 치료에 대한 반응을 추적관찰 할 수 있었다.

Table 1. Clinical Characteristics of Eight Patients with Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma with Initial CNS Involvement

Patient No.	Sex/Age (year)	Clinical presentation	Type of CNS involvement	CSF cytology	Histologic type	MRI/CT finding
1	M/5.1	Abdominal pain	LM	+	NA	CT: no grossly abnormality
2	M/0.6	Forehead swelling	LM	NA	DLBL	MRI: enhancing mass arising from Lt sphenoid ridge
3	M/14.4	Rt. parieto-occipital area mass	LM	-	ALCL	MRI: enhancing lesion involving scalp, adjacent skull, epidural space and adjacent dura of Rt. Parietal area
4*	F/4.0	Lt. side weakness	P, C-spine	NA	NA	MRI: multiple enhanced nodular mass in cerebral hemisphere, brain stem, pons, Lt thalamic area
5*	F/118	Headache, eyeball pain	LM	-	DLBL	CT: mass compressing Lt. optic nerve
6*	M/13.4	Anorexia, nausea, vomiting	P	+	BL	MRI: lesions in bilateral deep gray matter
7*	M/7.7	Headache, nausea, vomiting	LM	+	NA	MRI: multiple cranial nerve infiltration
8*	M/5.4	Headache, vomiting, lethargy	P	+	NA	MRI: enhancing lesion in Rt. Basal ganglia, Rt. Periventricular white matter and pineal region

*primary central nervous system lymphoma.

Abbreviation: M, male; F, female; CNS, central nervous system; LM, lymphomatous meningitis; P, parenchymal; CSF, cerebrospinal fluid; DLBL, diffuse large B-cell lymphoma; ALCL, anaplastic large-cell lymphoma; BL, Burkitt lymphoma; MRI, magnetic resonance image; CT, computed tomography; NA, not available.

Table 2. Treatment and Result of Patients

Patient No	LDH (U/L)	Therapy	Chemotherapy	Response	Status	Duration of survival (months)
1	NA	Sys+IT	BACOP	NR	Death	6.8
2	756	Sys	VCR, CPM	NR	Death	1.1
3	201	Sys+IT	Modified BFM	CR	Alive	96.1
4*	135	Sys+IT+RTx	BACOP	PR	Death	11.7
5*	120	Sys+IT+RTx	BACOP	CR	Alive	114.3
6*	249	Sys+IT+RTx	Modified LMB	CR	Alive	18.9
7*	339	Sys+IT+RTx	Modified LMB	CR	Alive	6.3
8*	425	Sys+IT	Modified LMB	NR	Death	5.0

*primary central nervous system lymphoma.

Abbreviation: LDH, lactate dehydrogenase; Sys, systemic chemotherapy; IT, intrathecal; RTx, radiotherapy; BACOP, bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone; BFM, Berlin-Frankfurt-Munster non-Hodgkin lymphoma treatment protocol; LMB, France Pediatric Oncology Society non-Hodgkin lymphoma treatment protocol; CR, complete response; PR, partial response; NR, no response; NA, not available.

CSF 세포검사는 6명을 시행하여 4명에서 중앙 세포 양성이 나타났고, 환자 상태가 좋지 않아 CSF 검사를 시행하지 못한 환자와 타 병원에서 전원 된 환자 2명은 CSF 세포검사를 알 수 없었다. 4명에서 수술이나 진단적 생검을 통한 조직소견을 알 수 있었다. 진단 시 LDH는 120~756 U/L으로 평균 318 U/L이었고, 생존한 환자의 LDH는 227 U/L로 사망한 환자의 LDH는 439 U/L 보다 낮게 측정되었다(Table 2). 대상환자 중 골수전이 는 없었다.

치료는 8명 모두 전신항암요법과 척수강내항암 요법을 시행하였고, 4명에서 방사선치료를 병행 하였다. 3명은 BACOP (Bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)을 사용하는 항암요법을 시행 받았고, 1명은 HD-MTX를 포함 하는 전신항암요법을, 3명은 HD-MTX와 고용량 써타라빈(high dose cytarabine, HD Ara-C)를 포함 하는 전신항암요법을 시행 받았다. Patient 2는 진단을 위해 뇌수술 후 발생한 감염 과 급성호흡곤 란증후군으로 인하여 항암제를 vincristine, cyclophosphamide 및 rituximab을 1회만 투여 할 수 있었다. 척수강내항암요법은 patient 2를 제외한 7명 에서 시행하였고 methotrexate (MTX), cytosine arabinoside (Ara-C), hydrocortisone을 포함한 3제 요법으로 하였다. Patient 7의 경우 1차례 liposomal Ara-C를 이용한 척수강내항암요법을 시행하였다. HD-MTX를 투여 받은 환자는 모두 4명으로 중추 신경계 침범이 있는 NHL 환자 1명과 PCNSL 환 자 3명 이었고, 이중 3명에서 완전관해를 보였다. 사망한 1명은 PCNSL 환자였고, 진단 시 전신상태 가 좋지 못하여 방사선 치료를 받지 못한 환자였 다(patient 8). 방사선치료는 4명에게 시행하였고 모두 PCNSL 환자(patients 4~7)였으며, 이들 4명 중 3명에서 완전관해를 보였다.

8명의 환자의 추적관찰 기간은 1개월에서 114 개월로 중위 값은 9.3개월이다. 대상환자에서 4명 이 치료에 반응하여 완전관해를 보였으며, 이들의 추적관찰 기간은 6개월에서 114개월로 중위값은 57.5개월이다. 8명의 환자 중 5명이 PCNSL이었

고, 3명의 환자에서 완전관해를 보였고 6, 19, 114 개월째 재발없이 생존해 있다. CNS 및 다른 장기 에도 침범을 보인 3명 중 1명만이 완전관해 보였 으며 96개월째 생존해 있다. Patient 1, 4와 5는 질 환의 진행으로 사망하였고, patient 2는 뇌수술 이 후 발생한 폐혈증 및 급성호흡곤란증후군으로 사 망하였다.

고 찰

NHL에서 진단 시 중추신경계 침범이 있는 경 우 질환이 많이 진행되어 있어 예후가 좋지 않으 며, 그 중 진단 당시에 중추신경계 침범이 있는 경우에는 치료가 가능한 경우가 있는 반면, 재발 이나 치료에 반응하지 않는 림프종에서 중추신경 계 침범이 있는 경우에는 치료의 가능성이 더욱 떨어지는 것으로 알려져 있다¹⁾. 뇌수막 침범을 보 이는 환자는 뇌신경과 척추신경 이상 증상이 가 장 흔하게 나타나며, 약 30%에서 정신이상, 두통, 경련과 같은 뇌반구이상 증상 또는 두통, 오심이나 구토, 광과민반응 같은 수막염과 같은 증상이 나타나고^{1,4)}, 6~11%의 환자에서는 증상이 없는 경우 도 있다고 알려져 있다^{5,6)}. 본 연구의 대상 환자에서 중추신경계 침범이 함께 동반한 NHL 환자는 3명이었고, PCNSL 환자는 5명이었다. 중 추신경계 침범이 함께 있던 NHL 환자 3명에서는 1명은 오른쪽 머리에 만져지는 종괴를 주소로 내 원하였고, 2명은 중추신경계 이상 증상을 내원 당 시 보이지 않았으나, PCNSL 환자 5명 모두는 중 추신경계 침범에 따른 증상으로 내원하였다. 이렇 게 내원 당시 중추신경계 이상 증상이 없더라도 중추신경계 침범을 확인하기 위해 중추신경계에 대한 검사가 필요하다고 사료된다.

PCNSL은 소아에서 매우 드물다고 알려져 있으 며, 성인에서는 Epstein-Barr virus (EBV) 감염이나 인체면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염, 고형장기이식과 관련되어 최근 20년 간 높은 증가 추세를 보이고 있으며, 특히 HIV 감 염과 연관되어 PCNSL이 발생하는 것으로 보고하

고 있다⁷⁾. 본원에서 17년간 조사한 NHL 대상 환자 125명 중 PCNSL은 5명으로 4.0%였고, HIV나 EBV 감염, 이식과 연관된 환자는 없었다. 2007년 질병관리본부에서 발표한 결과에 따르면, 내국인 HIV 누적 감염자수는 모두 4,956명이며 이중 4,051명이 생존해 있다고 한다. 특히 2007년 상반기 동안 HIV에 새로 감염이 확인된 사람 376명 중 10대는 4명(1.1%)으로 유병률이 낮기 때문에 HIV 관련된 소아 PCNSL가 없었을 것으로 사료된다. 그러나 소아서는 매우 드물다고 알려진 PCNSL가 본 연구에서는 4%로 성인과 비슷한 결과를 보이고 있다. 이는 현재 나와 있는 유병률이 외국의 것을 인용한 것이기 때문에, 다른 나라와 대한민국의 유병률이 다른 가에 대한 의문을 가지게 된다. 2006년 발표된 다기관 조사에서 성인 PCNSL 환자가 1995년부터 2003년까지 모두 58명 있었으나 이에 대한 유병률은 발표하지 않았다⁸⁾. 이에 진단 시 중추신경계 침범이 있는 NHL과 PCNSL의 전국적인 유병률 조사와 위험인자에 대한 연구를 진행해야 할 것으로 보인다.

NHL에서 중추신경계 전이로 인하여 혈액뇌장벽에 이상이 발생하면 조영제와 함께 MRI를 촬영하였을 때 병변부위에 조영증강이 나타나 중추신경계 침범을 진단하고 검사하는데 효과적이다¹⁾. 본 연구의 대상 환자 6명에서 MRI를 촬영하였고 나머지 2명은 두부 CT만 시행하였다. MRI를 시행하였던 환자 모두에서 중추신경계 침범소견을 보였다. MRI를 시행하지 않은 2명 중 1명은 두부 CT에서 이상 소견을 발견 할 수 없었으나 CSF 세포검사에서 이상소견이 나왔다. 이와 같은 소견으로 미루어 볼 때, 중추신경계 침범을 검사하는 방사선학적 방법으로는 두부 CT보다는 MRI가 보다 유용하다고 판단된다.

뇌수막 침범이 의심되는 환자는 병변이 있는 가장 가까운 곳에서 CSF를 얻어야 하며, CSF 세포검사에서 양성결과를 얻기 위해 최소한 10 mL의 CSF가 필요하다⁹⁾. CSF의 현미경학적 검사는 정상림프구나 활성림프구를 잘못 판단할 수 있고, 세포가 부족한 경우에는 잘못된 결과가 나올 수

있다⁷⁾. CSF 조직검사의 민감도는 67~93%으로 높으나^{4,10,11)}, 부검 자료에 따르면 위음성을 또한 61~70%에 달한다고 한다⁹⁾. 본 연구에서의 결과를 살펴보면, 8명의 환자에서 6명이 처음 CSF 세포검사를 시행하였고, 4명에서 중앙세포 양성이 나왔다. 나머지 2명에서는 CSF세포검사상 중앙세포가 음성이 나타났으나, CT나 MRI에서 중추신경계 침범을 확인 할 수 있었다. Patient 8의 경우 진단 4개월 전 두통과 안면신경 마비로 타 병원 내원하여 두부 MRI를 시행하였으나 이상소견이 없었다. 위와 같은 소견을 종합해 볼 때, 중추신경계 침범한 NHL 혹은 PCNSL의 가능성을 고려하여야 하며, 상호보완적인 CSF 세포검사와 영상검사를 함께 시행하는 것이 반드시 필요하다고 판단된다.

NHL의 처음 진단 당시 중추신경계 침범이 있는 환자의 평균 생존기간은 5.4개월이나 재발한 환자에서 중추신경계 침범이 있는 경우 평균 생존기간은 2.6개월로 좀 더 낮게 보고되고 있다^{5,6,12)}. 다만, 두 경우 모두 중추신경계의 침범부위에 따른 생존율 차이는 없는 것으로 보고하고 있다¹³⁾. 중추신경계 침범 자체의 진행으로 사망하는 환자는 14~19%이고, 이외 대부분의 환자는 전신적인 침범과 그에 따른 질환의 진행으로 사망하는 것으로 보고되고 있다¹⁴⁾. 본 연구 대상환자 8명의 관찰기간 중위값은 9.3개월로 나타나, 이전에 보고된 연구결과 보다 높은 수치를 보이고 있다. 이는 상대적으로 예후가 좋은 PCNSL 환자가 대상 환자 8명 중 5명으로 많은 부분을 차지하기 때문으로 사료된다. 그러나 PCNSL 환자만을 대상으로 한 연구에 의하면 방사선치료와 전신항암제를 같이 투여할 경우 성인에서 평균 25~60개월까지 생존하는 것으로 보고하고 있으나, 본원의 PCNSL 환자는 2명이 5개월, 12개월째 사망하였고 3명은 6, 19, 114개월째 재발없이 생존해 있어 평균 생존기간은 11.7개월로 낮았다. 이는 PCNSL 환자의 수가 적고, 생존해 있는 2명은 발병한지 얼마 되지 않았기 때문으로 사료된다. 대한소아혈액종양학회의 연구에서 재발 시 중추신경계를 침범한 3

명의 환자를 대상으로 자가조혈모세포이식을 시행하였고, 1명의 환자에서 완전관해 후 무병생존을 보인 연구가 있었다¹⁵⁾. Hollender 등의 연구에 따르면 중추신경계 침범이 있는 성인 NHL 환자 8명에서 자가조혈모세포이식을 시행 하였고 5명 (62.5%)에서 완전관해를 보였으며, 이 중 진단 당시부터 중추신경계 침범이 있는 3명의 환자가 있었고 2명에서 완전관해를 보였다¹²⁾. 이에 대상 환자 중에는 자가조혈모세포이식을 받은 환자가 없었으나, 앞으로 중추신경계 침범이 있는 NHL 환자에서 자가조혈모세포이식에 대한 고려가 필요하다고 사료된다.

중추신경계 침범이 있는 경우 LDH가 높을수록 예후가 좋지 않다는 연구 결과가 있으며¹⁶⁾, 특히 PCNSL에서는 예후인자로 LDH와 나이, 전신상태, CSF의 단백질 그리고 중추신경계 침범 정도 등을 보고하기도 한다^{17,18)}. 8명의 환자의 평균 LDH는 318 U/L, 사망한 환자의 평균 LDH는 439 U/L이고, 생존해 있는 환자의 평균 LDH는 227 U/L로 사망한 환자의 LDH보다 낮은 수치를 보였다. 환자의 수가 적기 때문이 이에 대한 통계학적 분석은 불가능 하였으나 다른 연구와 마찬가지로 LDH가 낮은 경우 예후가 좋은 것으로 판단된다.

중추신경계 방사선치료는 전신항암요법에 반응이 없거나 중추신경계 침범으로 인한 증상이 있을 때 사용될 수 있으나, 그 이외의 경우에는 방사선치료 추가가 항암제 단독치료에 비해 완전관해를 높여주지 않는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. PCNSL의 경우에는 중추신경계 방사선조사와 HD-MTX를 사용하는 것이 현재 가장 주축이 되는 치료로 보고되고 있다²⁰⁾. 저자들이 경험한 PCNSL 5명 환자에서 4명이 방사선치료와 전신항암요법을 병행하였고, 한 명은 전신적인 상태가 좋지 못하여 방사선치료를 실시하지 못하였다. 방사선치료를 함께 시행 받은 4명의 환자 중 3명은 완전관해를 유지하고 있어 PCNSL에서 중추신경계 방사선치료가 효과적임을 알 수 있다. 그러나 중추신경계 방사선치료를 받았던 한 명의 환자에서 성장호르몬 결핍이 발생하여, 추적관찰 시 방사선조사에 따른

장기적 부작용에 주의가 필요하다고 사료된다.

전신항암요법에서 MTX의 효과는 투여용량에 따라 다르게 나타난다. 2.5 g/m²를 투여한 환자에서는 세포독성 CSF 농도가 44%에서 나타났으나, 5 g/m²를 투여한 경우 66~81%에서 나타나는 것으로 보고되었다^{25~27)}. 본 연구에서는, 대상 환자 8명 중 4명에서 HD-MTX를 사용하였고, 1명은 8 g/m², 3명은 2~3 g/m²를 투여 받았다. 여러 연구에서 중추신경계 침범이 있는 NHL의 경우 HD-MTX가 효과적인 치료약제로 보고되고 있으며, 대상환자 8명 중 4명의 환자가 HD-MTX를 포함하는 항암치료를 받았고 이중 3명의 환자가 생존해 있다. 반대로 HD-MTX를 투여 받지 않은 환자 4명에서는 1명만이 완전관해를 보였다. MTX를 8 g/m²로 투여한 환자가 한 명뿐이고 대상환자가 적어 MTX 투여용량에 따른 효과를 비교할 수는 없었지만, HD-MTX가 중추신경계를 침범한 NHL에 효과적임을 확인할 수 있었다.

현재까지 척수강내항암요법으로 MTX, Ara-C, hydrocortisone이 주로 사용되고 있으나 최근에는 liposomal Ara-C²¹⁾와 thio-TEPA²²⁾, Rituximab²³⁾, etoposide²⁴⁾에 대한 연구가 진행 중이다. 특히 liposomal Ara-C는 CSF 반감기가 141시간이며, 뇌수막 침범 소견을 보이는 환자에서 생존율 증가가 보고 되었다²¹⁾. 8명의 대상 환자 중 1명을 제외한 7명의 환자에서 MTX 단독이나 Ara-C와 hydrocortisone을 포함한 척수강내항암요법을 시행하였다. 그리고 1명에서 liposomal Ara-C를 이용한 척수강내항암요법을 시행하였고 이에 따른 급성 신경학적 부작용은 없었다. 그러나 아직까지 소아에서 liposomal Ara-C를 이용한 척수강내항암요법은 용량이나 사용에 대하여 정형화된 방법이 없어 이에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 PCNSL 환자는 모두 5명으로 앞서 이야기 되었듯 진단 당시 다른 장기 함께 중추신경계 침범이 있는 NHL 환자 보다 예후가 좋을 것으로 사료된다. 5명 중 HD-MTX와 중추신경계 방사선치료, 척수강내항암요법을 모두 시행 받은 환자는 모두 2명으로, 현재 무병생존 중이다. 그리

나 HD-MTX나 중추신경계 방사선치료 중 한 가지만 시행하였던 환자 3명은 1명만이 무병생존하고 있다. 이는 다른 연구결과와 마찬가지로 PCNSL에서 HD-MTX와 중추신경계 방사선치료가 모두 시행하는 것이 효과적임을 보여주는 결과라 사료된다²⁰. 본 연구 대상환자에서 신경학적인 증상을 보인 경우는 모두 PCNSL 환자로, 두통, 구역, 구토, 뇌신경 이상 증상 그리고 신경학적 이상이 있는 경우 PCNSL의 고려가 필요하며, 이에 대한 영상학적 검사와 CSF 검사가 필요할 것으로 사료된다.

세브란스병원에서 과거 17년간 조사한 NHL 125명의 환자 중 진단 당시 중추신경계 침범이 있는 NHL 환자는 6.4%이었고, 이중 PCNSL 환자는 4.0%로 나타났다. 이는 이전에 연구된 유병률보다 높은 것으로 대한민국의 전국적인 유병률과 위험요인에 대한 연구가 필요한 것으로 보인다. 중추신경계를 침범한 NHL환자에서 대부분은 이에 따른 신경학적 이상 증상이 나타나지만 그렇지 않은 경우도 있음을 고려하여야 한다. 특히 신경학적인 증상을 가진 환자가 내원한 경우 전신적인 문제가 없더라도 PCNSL의 가능성을 염두에 두어야 한다. 그리고 NHL에서 중추신경계 침범을 확인하기 위해서는 CSF 세포검사 및 영상검사가 동반되어야 위음성을 줄일 수 있다. NHL 환자 중 진단 당시 중추신경계 침범이 있는 경우와 특히 PCNSL에서는 HD-MTX를 포함한 전신항암제 요법과 방사선치료, 척수강내항암요법을 시행하는 것이 효과적인 것으로 사료된다.

요 약

목적: 국내에서 악성림프종은 소아연령에서 세 번째로 많은 종양이며, 이중 약 90%가 비호지킨림프종이다. 비호지킨림프종이 처음 진단부터 중추신경계를 침범하는 경우는 흔하지 않으며, 이에 대한 치료 역시 정형화 되어 있지 않다.

방법: 1991년부터 2006년까지 비호지킨림프종 환자에서 진단 당시 중추신경계 침범이 있는 환

자 8명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 8명 중 남자가 6명, 여자가 2명이었다. 5명은 원발성중추신경계림프종 환자였으며 3명은 초기 진단 당시 중추신경계 전이가 있었던 경우였다. 처음 내원 당시 신경학적 증상이 없었던 환자가 2명 있었다. 영상검사에서 중추신경계 침범이 있었던 환자 7명 중에서 2명이 뇌척수액 검사상 음성을 보였고, 뇌척수액 검사상 양성을 보였던 환자 4명 중 1명이 컴퓨터단층 촬영에서 음성 소견을 보였다. 전신항암요법으로 HD-MTX를 투여한 4명의 환자에서 3명이 병의 재발없이 생존 중이며, 원발성중추신경계림프종 환자에서 전신항암제와 방사선치료를 함께한 4명 중 3명이 병의 재발없이 생존 중이다.

결론: 비호지킨림프종 환자에서 처음 진단 당시 중추신경계 침범이 있어도 증상이 없을 수 있어, 질환이 진행된 이후에 발견될 수 있다. 이러한 경우 검사의 위음성 가능성을 고려하여 영상검사와 뇌척수액 검사가 동반되어야 할 것으로 사료된다. 중추신경계 침범이 있는 경우 HD-MTX를 포함한 전신항암요법이 생존을 향상에 도움이 되며, 특히 원발성중추신경계림프종 환자는 고용량 메토타렉세이트와 방사선치료를 함께하는 것이 효과적이라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Gleissner B, Chamberlain M. Treatment of CNS dissemination in systemic lymphoma. *J Neurooncol* 2007;84:107-17
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30
3. Central Brain Tumor registry of the United States (2005) Statistical Report : Primary Brain Tumors in the United States 1998-2002 (Year Data Collected). [<http://www.cbtrus.org/reports//2005-2006/2006report.pdf>]
4. Feugier P, Virion JM, Tilly H, Haioun C, Marit G, Macro M, et al. Incidence and risk factors for

- central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol* 2004;15:129-33
5. Zinzani PL, Magagnoli M, Frezza G, Prologo G, Gherlinzoni F, Bendandi M, et al. Isolated central nervous system relapse in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the Bologna experience. *Leuk Lymphoma* 1999;32:571-6
 6. Ersboll J, Schultz HB, Thomsen BL, Keiding N, Nissen NI. Meningeal involvement in non-Hodgkin's lymphoma: symptoms, incidence, risk factors and treatment. *Scand J Haematol* 1985;35:487-96
 7. Hochberg FH, Baehring JM, Hochberg EP. Primary CNS lymphoma. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:24-35
 8. Moon JH, Lee WS. Treatment outcomes of primary central nervous system lymphoma: multicenter retrospective study. *Korean J Med* 2006;71:654-61
 9. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29:1369-75
 10. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002;13:1099-107
 11. Teshima T, Akashi K, Shibuya T, Taniguchi S, Okamura T, Harada M, et al. Central nervous system involvement in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer* 1990;65:327-32
 12. Hollender A, Kvaloy S, Lote K, Nome O, Holte H. Prognostic factors in 140 adult patients with non-Hodgkin's lymphoma with systemic central nervous system (CNS) involvement. A single centre analysis. *Eur J Cancer* 2000;36:1762-8
 13. Bollen EL, Brouwer RE, Hamers S, Hermans J, Kluin M, Sankatsing SU, et al. Central nervous system relapse in non-Hodgkin lymphoma. A single-center study of 532 patients. *Arch Neurol* 1997;54:854-9
 14. MacKintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, Burke JS, Hoppe RT, Rosenfelt FP, et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982;49:586-95
 15. Won SC, Han JW, Kwon SY, Shin HY, Ahn HS, Hwang TJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with non-Hodgkin's lymphoma: A report from the Korean society of pediatric hematology-oncology. *Ann Hematol* 2006;85:787-94
 16. Sandlund JT, Murphy SB, Santana VM, Behm F, Jones D, Berard CW, et al. CNS involvement in children with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:3018-24
 17. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006;24:5711-5
 18. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003;21:266-72
 19. Bokstein F, Lossos A, Lossos IS, Siegal T. Central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin's lymphoma: results of treatment based on high-dose methotrexate combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2002;43:587-93
 20. Deangelis LM, Iwamoto FM. An update on therapy of primary central nervous system lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:311-6
 21. Shapiro WR, Glantz M, Miller JJ. A randomized phase III/IV study to determine benefit and safety of cytarabine liposome injection for treatment of neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2006;24:1528a
 22. Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1993;11:561-9
 23. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, Levy A, McDermott M, Damon L, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood* 2003;101:466-8
 24. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Phase II trial of intracerebrospinal fluid etoposide in the treatment of neoplastic meningitis. *Cancer* 2006;106:2021-7
 25. Millot F, Rubie H, Mazingue F, Mechinaud F, Thyss A. Cerebrospinal fluid drug levels of leukemic children receiving intravenous 5 g/m² methotrexate. *Leuk Lymphoma* 1994;14:141-4
 26. Milano G, Thyss A, Serre Debeauvais F, Laureys G, Benoit Y, Deville A, et al. CSF drug levels for children with acute lymphoblastic leukemia treated

- by 5 g/m² methotrexate. A study from the EORTC Children's Leukemia Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1990;26:492-5
27. Thyss A, Milano G, Deville A, Manassero J, Renee N, Schneider M. Effect of dose and repeat intravenous 24 hr infusions of methotrexate on cerebrospinal fluid availability in children with hematological malignancies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:843-7
-