미만성 거대 B세포 림프종의 중추신경계 재발 후 장기 생존한 2예

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김성규 · 배성화 · 류현모

Successful Salvage Treatment for Isolated Brain Parenchymal Relapse due to Diffuse Large B Cell Lymphoma

Seong Gyu Kim, Sung Hwa Bae, and Hun Mo Ryoo

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

A central nervous system (CNS) relapse is a rare but mostly fatal complication in patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). CNS involvement can occur as an isolated event or can be combined with progression of systemic disease. There are limited data on treatment outcomes of patients with DLBCL and secondary CNS involvement. We report the clinical data, treatments, and outcomes of two DLBCL patients with isolated CNS relapses involving the brain parenchyma. Isolated CNS disease involving the brain parenchyma may be potentially treatable as the initial relapse site after complete remission from systemic treatment. (Korean J Med 2015;88:218-223)

Keywords: Diffuse large cell lymphoma; Central nervous system; Relapse

서 론

미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma)은 가장 흔한 형태의 비호지킨성 림프종이며 전체 림프종의 3분의 1 정도를 차지한다. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone에 rituximab을 추가한 R-CHOP 요법의 시행 이후 노인 및 젊은 연령의 저위험도 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서 유의한 생존율 증가를 보였다[1-3]. 그러나 미만성 거대 B세포 림프종의 전반적인 치료 성적이 향상되

었음에도 불구하고 3분의 1의 환자에서 재발 혹은 불응성 경과를 경험하게 된다[1-3]. 특히 중추신경계 재발이 있는 경우 예후가 불량한 것으로 알려져 있으나 정립된 치료법이 없는 실정이며 예방 효과에 대해서도 논란이 있다[4-7]. 저자들은 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서 R-CHOP 치료 후 뇌실질에 침범한 고립 중추신경계 재발 환자에서 구제 치료 후 장기간 관해 상태를 유지하는 2예를 경험했기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 2014. 5. 6

Revised: 2014. 6. 16

Accepted: 2014. 7. 8

Correspondence to Sung Hwa Bae, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea

Tel: +82-53-650-4388, Fax: +82-53-622-6062, E-mail: sunghwa@cu.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증례

증례 1

주 소: 40세 남자가 두통으로 내원했다.

현병력: 내원 1년 전 3주간의 우상복부 통증을 주소로 내원하여 미만성 거대 B세포 림프종을 진단받았다. 당시 시행한

전산화 단층촬영(computer tomography, CT) 및 양전자 컴퓨터 단층 검사(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)에서 췌장 체부에 10 × 5 cm 크기의 다엽성 종괴, 비장의 다발성 종괴, 복강동맥과 작은 그물막, 복부대동맥 주변 여러 곳의 림프절 비대 소견이 있었다(Fig. 1). 비장 종괴에 대해 조직 검사를 시행한 결과 lactate dehydrogenase (LDH)

Figure 1. Abdominal computed tomography and positron emission tomography scans show a 10 × 5 cm sized pancreatic mass, involving the body and tail portion, multiple splenic masses, and multiple lymphadenopathy along the celiac trunk, lesser omentum, and abdominal aorta at diagnosis.

Figure 2. Brain magnetic resonance imaging findings of case 1. (A) Brain magnetic resonance imaging shows a 2.2 cm sized mass at diagnosis of the central nervous system relapse. (B) Follow-up brain imaging after treatment shows complete remission.

는 744 IU/L (정상 범위: 218- 472 IU/L)로 증가되어 있었고 골수 침범은 없었다. 환자는 2기로 진단했으며 국제예후지표(Revised-International Prognostic Index, R-IPI)는 좋은 예후에 해당되었다. 환자는 6주기의 R-CHOP 시행 후 완전 관해 상태에서 busulfan (3.2 mg/kg, D-7-D-5), etoposide (400 mg/m², D-5, D-4), cyclophosphamide (500 mg/kg, D-3, D-2)로 전치치 후 D0에 자가 조혈모세포 이식을 시행했다. 이식 시 CD34 양성 세포 수는 $2.84 \times 10^6/\text{kg}$ 이었고 성공적으로 생착되었다.

내원 2개월 전부터(이식 3개월 후) 두통을 호소했고 발열과 오심이 동반되었다. 신경학적 검사상으로는 특이소견이 없었다. 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서 우측 두부에 림프종의 뇌실질 침범을 시사하는 2.2 cm 크기의 조영 증강된 종괴가 주변부의 광범위한 부종과 동반되어 있었다(Fig. 2A). 재병기 설정에서 다른 장기에서는 이상이 없었고 뇌실질에 고립되어 나타난 중추신경계 재발로 진단했다.

치료 및 경과: 환자는 고용량 methotrexate (3.5 g/m², D1), vincristine (1.4 mg/m², D1), procarbazine (100 mg/m², D1-D7)을 투여 받았다. 1주기 구제 항암 요법 후 두통을 비롯한 증상은 호전되었으나 중증 호중구 감소성 발열과 구내염으로 항암 화학 요법은 중단하고 4주간의 전뇌 방사선 조사(whole brain radiotherapy)를 시행했다. 전뇌 방사선 조사는 180 cGy 씩 하루에 한 번 시행했고 전체 4,500 cGy의 치료를 했다. 전 뇌 방사선 조사 1개월 후 추적 검사한 뇌 자기공명영상에서

관해 소견을 보였다(Fig. 2B). 구제 항암 요법 후 88개월째 환자는 관해 상태로 생존하고 있다.

증례 2

주 소: 35세 남자가 간헐적인 두통으로 내원했다.

현병력: 내원 15개월 전 한 달 동안 우측 턱 밑에서 만져지는 3 cm가량의 무통성 덩어리가 있어 시행한 조직 검사에서 미만성 거대 B세포 림프종을 진단받았다. 당시 CT와 PET-CT에서 우측 경부 2번 구역에 6 cm, 4번 구역에 3 cm 크기의 종괴가 있었다(Fig. 3). LDH는 401 IU/L로 정상 범위였다. 환자는 1기로 진단되었으며 R-IPI는 매우 좋은 예후에 해당되었다. 환자는 3주기의 R-CHOP 이후 시행한 반응 평가에서 완전 관해에 도달했고 3주기의 R-CHOP을 더 시행했다.

내원 3개월 전(치료 종결 6개월 후)부터 환자는 간헐적 두통을 호소했다. 신경학적 검사상 특이소견이 없었지만 두통이 악화되어 시행한 뇌 자기공명영상에서 우측 두정엽에 4.5 cm 크기의 조영 증강되는 종괴가 있었으며 미만성 거대 B세포 림프종의 중추신경계 침범이 의심되었다(Fig. 4A). 뇌 이외의 부위에서 전이나 재발은 없었다. 뇌척수액 검사상에서 비정상 세포는 관찰되지 않았다.

경과 및 치료: 고용량 methotrexate (3.5 g/m², D1), cytarabine (3 g/m², D2-D3)과 leukovorin을 투여하였다. 3주기의 항암 치료 동안 환자는 중증의 출혈, 점막염, 호중구 감소성 발열을 경험했다. 3주기 후 추적 MRI에서 부분 관해 소견을 보여

Figure 3. Computed tomography and positron emission tomography scans show two nodal masses (3.2 and 2.3 cm) in the right side of the neck at the diagnosis of diffuse large B cell lymphoma.

Figure 4. Brain magnetic resonance imaging findings of case 2. (A) Brain magnetic resonance image (MRI) shows a 4.5×4.3 cm-sized enhancing solid mass in the right parietal lobe, suggesting central nervous system involvement of malignant lymphoma. (B) Follow-up MRI after treatment reveals a cystic encephalomalatic change in the involved lesion.

추가로 3주간 총 3,750 cGy의 전뇌 방사선 조사를 시행했다. 항암 치료와 방사선 치료 후 두 번째 완전 관해에 도달했다 (Fig. 4B). 34개월의 추적 관찰 중 환자는 두 번째 완전 관해를 유지하며 신경학적 부작용 없이 생활하고 있다.

고 찰

미만성 거대 B세포 림프종의 중추신경계 침범은 진단 당시에는 흔하지 않지만 중추신경계에서의 재발은 병의 경과 중에 발생할 수 있으며 발생률이 2%에서 7%까지 보고되고 있다[4-6]. 급성 림프모구백혈병/림프종과 Burkitt 림프종 같은 고악성 림프계 종양에서는 예방적 접근이 없을 경우 중추신경계 재발이 30-50%에 이른다. 이런 집단에서 중추신경계에 대한 직접적인 예방 전략은 초기 중추신경계 재발의 발생을 낮추고 생존율을 향상시켰다[8]. 그러나 이런 질환과 달리 미만성 거대 B세포 림프종에서 중추신경계 예방 요법의 역할은 명확히 정립되어 있지 않다. 대다수의 전문가들은 중추신경계 단독 재발이 드물고 예방이 효과적이라는 근거가 부족하며 부작용의 가능성 때문에 모든 미만성 거대 B세포 림프종 환자를 대상으로 한 상용적인 중추신경계 예방을 반대하고 있다[7]. 하지만 중추신경계 재발의 가능성이 높은 고위험군을 대상으로는 척수강 내 methotrexate 투여 등을 적

극적으로 고려해야 한다. 미만성 거대 B세포 림프종에서 중추신경계 재발의 위험인자는 60세 이상의 고령, 높은 병기, LDH 상승, 불량한 전신 활동도, B 증상 유무, R-IPIS 나쁜 예후군, 두 개 이상의 림프절 외 침범 등이 보고되고 있다 [4-6]. 증례 1의 경우 진단 당시 LDH 상승이 중추신경계 재발의 위험인자에 해당되었지만 중추신경계 예방 요법을 시행하지 않았다. 증례 2에서는 해당되는 위험인자가 없었다.

증례 1에서는 중추신경계 재발의 위험인자가 하나 있긴 하였으나 조혈모세포 이식 3개월 후 증례 2에서는 위험인자가 없음에도 불구하고 6주기의 R-CHOP 치료 종결 6개월 후 중추신경계 재발이 있었다. 치료 종결 후 길지 않은 기간 만에 재발되어 저위험군이라 하더라도 두통, 어지러움과 같은 신경계 증상이 있을 때에는 반드시 중추신경계를 감별할 필요가 있다. 미만성 거대 B세포 림프종의 중추신경계 재발은 대부분 치료 중이나 치료를 마친 6개월 이내 발생한다[4-7]. 이에 대한 이유는 분명치 않지만 진단 당시 임상적으로 발견되지 않은 미세 병변이 중추신경계에 있었을 가능성과 미만성 거대 B세포 림프종의 치료에 사용되는 R-CHOP이 혈액장벽(blood-brain barrier)을 통과하지 못하는 점에 기인했리라 추정하고 있다[7].

림프종의 중추신경계 침범의 진단은 조직학적 검사에 바탕을 두어야 하지만 본 보고에서 2예 모두에서 중추신경계

재발을 영상학적 검사만으로 진단하였다. 영상학적으로 미만성 거대 B세포 림프종의 중추신경계 침범 소견이 잘 부합되었고 미만성 거대 B세포 림프종 치료 종결 후 짧은 기간 만에 재발했으며 증상의 악화로 조직 검사는 시행하지 못하고 치료를 우선 진행했다.

중추신경계 침범을 동반한 미만성 거대 B세포 림프종 환자의 중간 생존 기간은 6개월 전후이다[4-7]. 중추신경계 침범은 단독 혹은 전신 질환의 진행과 동반되어 발생할 수 있다. 다른 부위에서 병의 진행과 동반된 중추신경계의 침범이 있는 경우 대부분 치료에 잘 반응하지 않는다. 고립 중추신경계 재발은 재발 당시 중추신경계 이외의 부위에서 림프종이 발견되지 않는 것으로 정의한다. 고립 중추신경계 재발은 전체 비호지킨 림프종 환자 중 1%에서 발생한다[9]. 이는 뇌 실질과 연수막 침범으로 나눌 수 있다. Doolittle 등[9]의 보고에 의하면 뇌실질에 국한된 중추신경계 재발은 뇌 어느 부위에서든 발생할 수 있으며 38%의 환자에서 의식 변화, 보행 장애, 평형 장애, 두통, 말초신경 증상, 뇌신경 마비, 경련 등의 신경학적 증상이 하나 이상 동반되었다. 항암 치료 후 69%의 환자가 사망했고 그 중 74%가 병의 진행으로 사망했으며 치료 독성으로 인한 사망도 12%나 되었다[9]. 하지만 methotrexate를 근간으로 치료를 한 군은 중간 생존 기간이 2.6년, 대조군에서는 0.6년으로 생존 기간의 증가가 보고되었다[9]. 국내에서도 Kim 등[10]의 보고에서 고립 중추신경계 재발에서 고용량 methotrexate로 치료한 경우의 중간 생존 기간이 13.93개월로 다른 치료를 한 군의 5.63개월보다 길었다. 이런 근거로 2예에서 고용량 methotrexate 치료를 하였으나 증례 1에서는 1차 치료 후 생명을 위협하는 심각한 조혈 부작용으로 고용량 methotrexate 치료를 유지할 수 없었고 증례 2에서는 3차 화학 요법 후에도 추적 자기공명영상에서 부분 반응을 보여 전뇌 방사선 조사를 추가하였다. 중추신경계 재발 후 치료로 전뇌 방사선 조사의 역할에 대해서는 분명하지 않으나[9] 백색질뇌증(leukoencephalopathy) 같은 신경 독성이 문제가 된다. 하지만 본 증례에서와 같이 항암 화학 요법 중 중대한 부작용을 경험하거나 항암 화학 요법 후에도 완전 관해에 도달하지 못한 경우에는 전뇌 방사선 조사가 선택 사항이 될 수 있을 것으로 보인다.

미만성 거대 B세포 림프종의 고립 중추신경계 재발에서 치료인자는 methotrexate의 사용, 항암 화학 요법으로 치료한 경우와 관련이 있고 환자인자로는 비교적 젊은 나이가 생존

과 관련 있다[9]. 본 증례에서는 비교적 젊은 나이, 좋은 전신 활동도, 진단 당시의 낮은 병기가 다른 장기에 진행 없이 발견된 중추신경계 재발 후에도 치료에 좋은 결과를 보여준 원인으로 작용했을 것이다. 저자들은 미만성 거대 B세포 림프종의 중추신경계 재발 후 치료에 성공적인 결과를 보인 2예를 보고하나 향후 더 많은 증례들이 수집되고 가능한 전향적 연구들이 진행되어 미만성 거대 B세포 림프종의 중추신경계 재발에 대한 적절한 예방과 치료 방법들이 확립되어야겠다.

요 약

미만성 거대 B세포 림프종 환자에서 중추신경계 재발은 드물지만 치명적인 합병증이다. 병의 진행과 동반된 중추신경계 재발은 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있으나 중추신경계 단독 재발의 경우 적극적인 치료로 장기 생존할 가능성이 있다. 저자들은 미만성 거대 B세포 림프종 환자에서 뇌실질 단독 재발에서 고용량 methotrexate를 근간으로 한 구제 항암 화학 요법 및 전뇌 방사선 조사 후 장기 생존한 2예를 경험하여 보고하는 바이다.

중심 단어: 미만성 거대 세포 림프종; 중추신경계; 재발

REFERENCES

1. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116:2040-2045.
2. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12: 1013-1022.
3. Kwak JY. Treatment of diffuse large B cell lymphoma. *Korean J Intern Med* 2012;27:369-377.
4. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma-a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study

- Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2007;18:149-157.
5. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009;113:3896-3902.
 6. Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, et al. Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci* 2012;103:245-251.
 7. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011;12:1258-1266.
 8. Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Kantarjian HM. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;86:2091-2097.
 9. Doolittle ND, Abrey LE, Shenkier TN, et al. Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: an international primary CNS lymphoma collaborative group report. *Blood* 2008;111:1085-1093.
 10. Kim SJ, Oh SY, Kim JS, et al. Secondary central nervous system (CNS) involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a therapeutic dilemma. *Ann Hematol* 2011; 90:539-546.