

재발성 원발성중추신경계림프종 환자에서 고용량 Cytarabine과 Etoposide 항암화학요법 후 자가 조혈모세포 이식 3예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

구자은 · 류민희 · 손희정 · 강혜진 · 김우건 · 서철원 · 이정신 · 강윤구

Three Cases Treated with High-dose Cytarabine and Etoposide followed by Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Primary CNS Lymphoma

Ja Eun Koo, M.D., Min-Hee Ryu, M.D., Hee-Jeong Shon, M.D.,
Hye-Jin Kang, M.D., Woo-Kun Kim, M.D., Cheolwon Suh, M.D.,
Jung-Shin Lee, M.D. and Yoon-Koo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

The treatment outcomes with conventional second-line chemotherapy or radiotherapy are generally very poor for patients with relapsed primary CNS lymphoma (PCNSL). We treated three relapsed PCNSL patients with high-dose cytarabine plus etoposide (CYVE) chemotherapy, and this was followed by autologous stem cell transplantation (ASCT). The salvage CYVE chemotherapy consisted of cytarabine 2g/m²/d on days 2 to 5 in a 3-hour infusion and 50mg/m²/d on days 1 to 5 in a 12-hour infusion, and etoposide 200mg/m²/d on days 2 to 5 in a 2-hour infusion. After two cycles of CYVE chemotherapy, two patients achieved a complete response (CR), and one patient achieved a partial response (PR). All three patients experienced febrile neutropenia and grade 4 thrombocytopenia with the CYVE chemotherapy. However, the hematologic toxicities were well managed without any complications. The conditioning regimen for ASCT consisted of BCNU 300mg/m² on day -7, etoposide 100mg/m² on days -6 to -3, cytarabine 100mg/m² on days -6 to -3, and cyclophosphamide 35mg/kg on days -6 to -3 (BEAC). After ASCT, the patient who initially showed a PR with CYVE chemotherapy then achieved a CR. At the time of this report, one patient remained alive in CR for 41 months after CYVE chemotherapy. The remaining two patients experienced relapse 5 months and 4 months after ASCT, respectively, and they ultimately died of disease progression 18 months and 8 months after ASCT, respectively. In our cases, the CYVE chemotherapy+ASCT was well tolerated, and this induced the complete disappearance of the tumor, and one patient showed prolonged disease-free survival. CYVE chemotherapy+ASCT could be a treatment option for relapsed PCNSL. (*Korean J Hematol* 2005;40:172-176.)

Key Words: Autoimmune hemolytic anemia, Waldenstrom macroglobulinemia, Fludarabine

접수 : 2005년 3월 28일, 수정 : 2005년 9월 12일
승인 : 2005년 9월 12일
교신저자 : 강윤구, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1
☎ 138-736, 서울아산병원 내과
Tel: 02-3010-3210, Fax: 02-3010-6961
E-mail: ykkang@amc.seoul.kr

Correspondence to: Yoon-Koo Kang, M.D.
Department of Internal Medicine, University of Ulsan College
of Medicine, Asan Medical Center
388-1 Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3210, Fax: +82-2-3010-6961
E-mail: ykkang@amc.seoul.kr

서 론

원발성중추신경계림프종(primary cerebral nervous system lymphoma, PCNSL)은 뇌, 척수, 뇌막 또는 안구에 발생하는 비호지킨 림프종으로 선천성 혹은 후천성 면역결핍과 관련된 경우가 많으나 최근에는 면역 적격자에서도 빈도가 증가하는 추세이다.¹⁾ PCNSL는 뇌혈관장벽을 통과하지 않는 통상적인 항암화학요법에는 잘 반응을 하지 않는다. 이러한 이유로 뇌혈관장벽을 통과하는 methotrexate를 근간으로 하는 항암화학요법과 방사선 치료의 병행이 시도되었고, 이를 통해 생존율이 향상이 관찰되었다.^{2,3)} 그러나 methotrexate를 포함하는 항암치료를 시행한 경우에도 초기에 완전관해를 획득한 환자의 50% 이상이 재발하는 것으로 알려져 있고, 2차 항암요법의 치료 성적은 매우 불량하다.²⁾ 중추신경계 이외의 비호지킨 림프종 환자에서 재발할 경우에는 구제 항암화학요법을 시행하고, 이에 반응을 보일 경우 고용량 항암화학요법 및 자가 조혈모세포 이식을 시행하는 것이 현재 표준 치료방법으로 인정되고 있다.⁴⁾ 최근 Soussain 등은 기존 항암화학요법에 반응이 없거나, 항암화학요법 후 재발한 PCNSL 환자에서 고용량 cytarabine과 etoposide (CYVE)로 구제 항암화학요법 후 고용량 항암화학요법 및 자가 조혈모세포 이식을 시행함으로써 생존율의 향상을 보고한 바 있다.⁵⁾ 저자들은 항암화학요법 후 재발한 PCNSL 환자 3예를 대상으로 CYVE 구제 항암화학요법과 고용량 항암화학요법 및 자가 조혈모세포 이식을 시행하였고, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 증 례 1

33세 여자 환자가 4개월 전부터 시작된 두통과 어지러움을 주소로 2000년 12월 내원하였다. 뇌 자기공명 촬영에서 좌측 측두엽에 직경 3cm의 종양이 발견되었다(Fig. 1). 정위생검(stereotactic biopsy)을 시행하였으며 조직학적으로 diffuse large B cell lymphoma로 진단되었다. HIV 혈청검사는 음성이었고 흉부 전산화 단층촬영, 복부-골반 전산화 단층촬영, 골수조직검사, 뇌척수액검사, 안과 검사는 모두 정상이었다. 항암화학요법으로는 methotrexate ($8.4\text{g}/\text{m}^2$), vincristine ($1.4\text{mg}/\text{m}^2$), thiotepa ($35\text{mg}/\text{m}^2$)를 사용하였고, 제1일부터 5일까지 dexamethasone ($24\text{mg}/\text{일}$)을 경구 투여하였다(이하 MTV 항암화학요법).⁶⁾ 3주 간격으로 총 5회 상기 항암화학요법 후 완전반

응이 관찰되었다. 2001년 10월 환자는 두통과 어지러움을 재호소하였고, 뇌 자기공명 촬영에서 터키안 상부에 제 3뇌실을 침범하는 직경 2cm의 종양이 발견되었다. 구제 항암화학요법으로 CYVE 요법(제1일부터 5일까지 cytarabine $50\text{mg}/\text{m}^2$ 12시간 정주, 제2일부터 5일까지 cytarabine $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ 3시간 정주, 제2일부터 5일까지 etoposide $200\text{mg}/\text{m}^2$ 정주)을 사용하였다.⁷⁾ 1차 CYVE 요법 중 자가 조혈모세포 채집을 시행하였는데, 단구는 $8.74 \times 10^8/\text{kg}$, CD34 세포는 $9.18 \times 10^6/\text{kg}$ 이었다. 2차 CYVE 항암화학요법 후 부분 반응이 관찰되었다. CYVE 항암화학요법 중 발열성 호중구 감소증과 4도의 혈소판 감소증이 관찰되었다. 2002년 2월 고용량 항암화학요법으로 BEAC (BCNU $300\text{mg}/\text{m}^2$ on day -7, etoposide $100\text{mg}/\text{m}^2$ on days -6 to -3, cytarabine $100\text{mg}/\text{m}^2$ on days -6 to -3, cyclophosphamide $35\text{mg}/\text{kg}$ on days -6 to -3)을 시행하였고, 자가 조혈모세포 이식을 하였다. 파립구 생착($>0.5 \times 10^9/\text{L}$)은 이식 후 제13일에 이루어졌으며, 혈소판 생착($>50 \times 10^9/\text{L}$)은 제22일에 이루어졌다. 호중구 감소기간 동안 원인 불명의 발열이 있었으며 항균제와 항진균제로 조절하였다. 자가 조혈모세포 이식 후 시행한 뇌 자기공명 촬영에서 병변은 관찰되지 않았다(Fig. 2). 환자는 재발 후 41개월이 지난 현재까지 무병 상태로 생존해 있다.

2. 증 례 2

57세 여자 환자가 2주 전부터 시작된 두통과 구토를 주소로 2000년 11월 내원하였다. 뇌 자기공명촬영에서

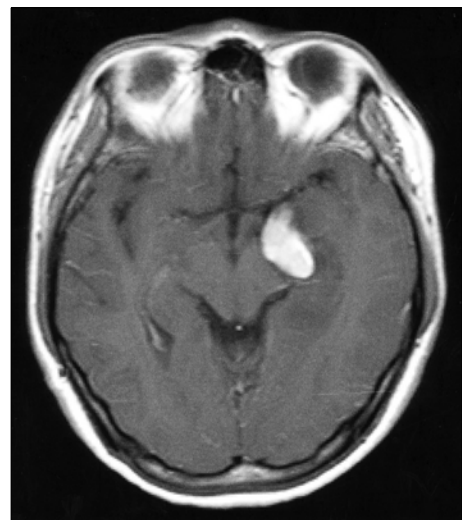


Fig. 1. PCNSL of left temporal lobe demonstrated on T2 weighted magnetic resonance image at diagnosis.

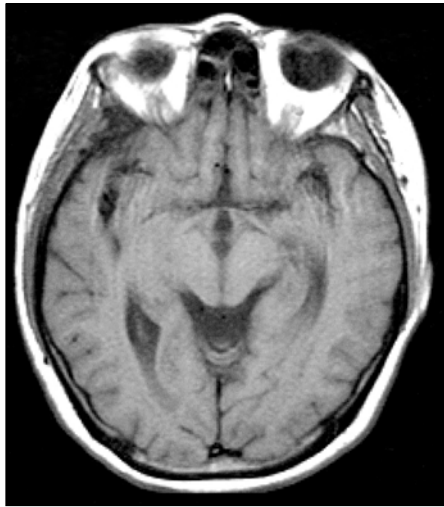


Fig. 2. Disappeared PCNSL on T2 weighted magnetic resonance image after ASCT.

우측 측두엽에 직경 3cm의 종양이 발견되었다. 정위생검을 시행하였으며 조직학적으로 diffuse large B cell lymphoma로 진단되었다. HIV 혈청검사는 음성이었고 흉부 전산화 단층촬영, 복부-골반 전산화 단층촬영, 골수 조직검사, 뇌척수액검사, 안과 검사는 모두 정상이었다. MTV 항암화학요법을 3주 간격으로 5차례 시행하였다. 이후 시행한 뇌 자기공명 촬영에서 병변은 관찰되지 않았다. 2001년 12월 환자는 우측 시력 장애를 호소하였다. 뇌 자기공명 촬영과 뇌척수액 검사는 정상 소견이었다. 안과 검진에서 우측 유리체 혼탁 소견을 보였으며, 세포진 검사에서 비정형 림프구가 관찰되었다. PCNSL의 재발로 판단하여 CYVE 항암화학요법을 시행하였고, 항암요법 중 자가조혈모세포 채집을 시행하였다. 단구 $10.85 \times 10^8/\text{kg}$, CD34 세포는 $36.3 \times 10^6/\text{kg}$ 를 채취하였다. 2차 CYVE 요법 후 유리체 혼탁은 소실되었다. CYVE 항암화학요법 중 발열성 호중구 감소증과 4도의 혈소판 감소증이 관찰되었다. 2002년 3월 BEAC 항암화학요법과 자가조혈모세포 이식을 시행하였다. 과립구 생착은 이식 후 제17일에 이루어졌으며, 혈소판 생착은 제22일에 이루어졌다. 호중구 감소기간 동안 원인 불명의 발열이 있었으며 항균제와 항진균제로 조절하였다. 자가 조혈모세포 이식 후 안과검진과 뇌자기공명 촬영을 시행하였으며 이상소견은 관찰되지 않았다. 환자는 자가 조혈모세포 이식 5개월 후 우측 편 마비가 발생하였다. 뇌 전산화 단층촬영에서 우측 전두엽과 측두엽에 다발성 종양이 관찰되었으며, 방사선을 전년에 총 45Gy를 조사하였다. 방사선 조사 후 시행한 뇌 자기공명 촬영에서 완전 반응이 관찰

되었으나, 2003년 5월 연수막 파종으로 재발하였고, 2003년 8월 사망하였다.

3. 증 례 3

48세 남자 환자가 1개월 전부터 시작된 좌측 편 마비와 기억력 장애를 주소로 1999년 11월 내원하였다. 뇌전산화 단층 촬영에서 우측 두정엽에 직경 5cm의 종양이 발견되었다. 정위생검을 시행하였으며 조직학적으로 diffuse large B cell lymphoma로 진단되었다. HIV 혈청검사는 음성이었고 흉부 전산화 단층촬영, 복부-골반 전산화 단층촬영, 골수조직검사, 뇌척수액 검사, 안과 검사상 모두 정상이었다. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) 프로토콜에 따라 ommaya reservoir를 삽입하고 방사선 치료 전에 1주마다 2회에 걸쳐 MTX $1.0\text{g}/\text{m}^2$ 를 정맥주사하고, ommaya reservoir를 통해 척추강 내에 MTX 12mg을 주 2회 3주간 총 6회 투여하였다.²⁾ 방사선은 전년에 총 40Gy를 조사하였다. 이후 환자는 폐렴 발생으로 인공호흡기 치료를 받았고 전신상태가 좋지 않아 원발병소에 추가 방사선 치료와 고용량 cytarabine 투여 예정이었으나 시행하지 못하였다. 이후 뇌 자기공명 촬영에서 병변은 관찰되지 않았다. 2002년 9월 환자는 의식혼탁을 호소하였고, 뇌 자기공명 촬영에서 좌측 측두엽에 4cm의 종양이 발견되었다. 항암화학요법으로 CYVE요법을 2차례 시행하였으며 완전반응이 관찰되었다. CYVE 항암화학요법 중 발열성 호중구 감소증과 4도의 혈소판 감소증이 관찰되었다. 이후 자가 조혈모세포 채집을 하였으며 단구 $10.39 \times 10^8/\text{kg}$, CD34 세포는 $7.45 \times 10^6/\text{kg}$ 를 채취하였다. 2003년 1월 BEAC 요법과 자가 조혈모세포 이식을 하였다. 과립구 생착은 이식 후 제15일에 이루어졌으며, 혈소판 생착은 제26일에 이루어졌다. 환자는 자가 조혈모세포 이식 3개월 후 우측 편 근력 저하를 호소하였고, 뇌 자기공명 촬영에서 좌측 측두엽에 다발성 종양이 관찰되었다. MTV 항암화학요법을 2차례 시행하였으나 진행하였고, 환자는 2003년 8월 사망하였다.

고 찰

PCNSL는 방사선 치료가 도입됨에 따라 수술만으로는 4개월에 불과했던 중앙 생존치가 12~18개월로 향상되었다.⁷⁾ 또한 최근에는 뇌혈관장벽을 통과할 수 있는 항암제인 methotrexate와 cytarabine을 근간으로 하는 항암화학요법과 방사선 치료를 병행함으로써 생존율의 향상을 가져오게 되었다. DeAngelis 등²⁾은 31명의 환자들을 대상으로 방사선 치료 전에 고용량의 methotrexate와 방사

선 치료 후에 고용량의 cytarabine을 병합 사용함으로써 42.5개월의 중앙 생존치를 얻었다. 그러나 방사선 치료 후 특히 고령에서 치매, 운동실조와 같은 지연 신경독성의 발생이 증가함에 따라 항암화학요법 단독 치료가 시도되었다.^{2,8)} Freilich 등⁶⁾은 50세 이상 환자 13명을 대상으로 고용량 methotrexate를 근간으로 하는 항암화학요법 단독 치료를 시행하였으며 92%의 반응률과 30.5개월의 중앙 생존치를 얻었고, 단 한 명의 환자에서만 지연신경독성이 발생하였다. 따라서, 최근에는 특히 고령환자에서는 PCNSL의 초 치료로 항암화학요법 단독 치료가 선호되고 있다.⁹⁾ PCNSL는 고용량 methotrexate를 근간으로 하는 항암치료에 대한 반응률이 좋은데 반해, 완전 반응을 획득한 환자의 절반 이상이 재발하고 그것도 대부분 초기에 발생한다. 재발할 경우 구제 항암화학요법을 시행하여도 중앙 생존율이 6~10개월 정도로 예후가 매우 불량하였다.^{2,3,5)} Soussain 등⁵⁾은 치료에 반응이 없거나 치료 후 재발한 65세 미만 22명을 대상으로 고용량 cytarabine+etoposide (CYVE)로 구제 항암화학요법 후 자가 조혈모세포 이식술을 시행하였으며 41개월간 추적 관찰한 결과 60%의 3년 생존율과 53%의 무병생존율을 보고하였는데, 이는 기존 구제 항암화학요법에 비해 월등히 좋은 성적이었다. 저자들도 재발한 PCNSL 환자를 대상으로 CYVE 구제 항암화학요법을 시행하였고 항암화학요법에 반응이 있는 환자들을 대상으로 자가 조혈모세포 이식을 시행하였다. 증례 1 환자는 재발 후 41개월째 무병상태로 생존하고 있고, 증례 2 환자와 증례 3 환자는 각각 21개월, 11개월 생존하여 기존 구제 항암요법보다는 좋은 치료 효과를 관찰할 수 있었다. 본 증례들에서는 초기 치료로 methotrexate를 사용하였기 때문에, methotrexate 이외의 약제로서 뇌혈관장벽을 통과할 수 있는 cytarabine이 포함된 CYVE 요법이 구제 항암요법으로 적절한 선택이었다. 재발한 PCNSL환자에서 고용량의 cytarabine을 이용하여 생존율의 향상을 보고한 연구가 있으며,¹⁰⁾ Soussain 등⁵⁾의 연구에서도 구제 항암화학요법으로 CYVE를 시행 받은 14명의 환자들 중 8명에서 완전 반응이, 4명에서 부분반응이 관찰되었다. 그들은 CYVE의 우수한 성적으로 인하여 PCNSL의 초기 치료로 고용량 methotrexate를 이용한 관해 유도 항암화학요법 후 관해 유지 항암화학요법으로 CYVE를 이용하는 것에 대해 제안하기도 하였다.⁵⁾

본 증례에서 3명의 환자 모두 1차 CYVE 항암화학요법 후 중증도의 혈소판 감소증(platelet $<20 \times 10^9/L$)과 중증도의 과립구 감소증(absolute neutrophil count $<0.5 \times 10^9/L$)를 경험하였으며 3명의 환자 모두 호중구 감소성

발열(neutropenic fever)을 경험하였다. CYVE를 사용한 외국의 논문에서 골수독성에 특별한 언급이 없는 것으로 보아 중증의 골수독성을 경험한 환자들이 적은 것으로 생각한다.^{5,7)} 그러나 동양인이 서양인에 비해 체질량지수(body mass index)가 낮고 체지방의 분포율(percentage of body fat)이 높기 때문에 항암화학요법의 독성이 빈번한 점을 고려하여,¹¹⁾ CYVE 항암화학요법도 한국인에 알맞은 용량조절이 필요할 것으로 생각한다. 본 증례들에서도 1차 CYVE 항암화학요법 시부터 cytarabine을 25% 감량하여 투여하였다.

재발한 PCNSL 환자에서 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포 이식을 시행함으로써 우수한 성적을 보임에 따라 최근에는 초 치료로 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포 이식을 이용함으로써 치료성적을 향상시키고, 방사선치료에 따른 지연 신경 독성을 줄이려는 시도들이 이루어지고 있다. Cheng 등¹²⁾은 예후가 불량한 7명의 환자들을 대상으로 고용량의 methotrexate를 이용한 유도 항암화학요법 후 thiotepa, busulfan 및 cyclophosphamide을 이용한 고용량 화학요법과 자가 조혈모세포 이식술을 시행하였다. 7명 중 1명은 치료와 관련되어 사망하였고 나머지 6명은 모두 완전관해를 획득했으며, 이들 중 5명은 보고 당시 생존해 있었고 생존기간은 진단 후 5~42개월이었다. Abrey 등¹³⁾은 14명의 환자들을 대상으로 초기 치료로 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포 이식을 시행하였으며 28개월간 추적 관찰한 결과 14명 중 6명(43%)이 무병생존하고 있음을 보고하였다.

본 증례들을 통해 재발한 PCNSL 환자에서 CYVE 항암요법 후 자가 조혈모세포 이식을 하나의 치료 방법으로 선택할 수 있음을 확인할 수 있었다. 특히 증례 1에서는 CYVE 구제 항암요법으로 부분반응만 관찰된 상태에서 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포 이식을 시행함으로써 완전반응을 추가적으로 획득할 수 있었다. 혈액학적 독성은 지지요법을 통해 회복 가능하였다. 재발한 PCNSL에서 CYVE 항암요법과 자가 조혈모세포 이식을 시행함으로써 관해가 유지되는 환자에서는 방사선치료의 지연형 신경독성을 피할 수 있을 것으로 판단된다.

요 약

재발성 PCNSL의 예후는 극히 불량하며 현재까지 표준 치료가 없는 실정이다. 저자들은 methotrexate를 사용한 초 치료 후 재발한 3예의 PCNSL환자에서 CYVE 구제 항암화학요법 및 자가 조혈모세포 이식술의 치료성적과 경과에 대해 보고하는 바이며, 본 증례의 경험을 토대로 했

을 때, CYVE 구제 항암요법 및 자가 조혈모세포 이식이 재발성 PCNSL환자에 있어 가능성 있는 치료 방법으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Ferreri A, Reni M, Villa E. Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Cancer Treat Rev* 1995;21:415-46.
- 2) DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1992;10:635-43.
- 3) Blay JY, Bouhour D, Carrie C, et al. The C5R protocol: a regimen of high-dose chemotherapy and radiotherapy in primary cerebral non-Hodgkins lymphoma of patients with no known cause of immunosuppression. *Blood* 1995;86:2922-9.
- 4) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared to salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkins lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-5.
- 5) Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:742-9.
- 6) Freilich RJ, Delattre JY, Monjour A, DeAngelis LM. Chemotherapy without radiotherapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients. *Neurology* 1996;46:435-9.
- 7) Patte C, Leverger G, Perel Y, Auperin A, Michon J, Behrendt H. Updated results of the LMB86 protocol of the French Pediatric Oncology Society (SFOP) for B-cell non-Hodgkins lymphoma (B-NHL) with CNS involvement (CNS+) and B-ALL. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:406.
- 8) DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastasis. *Neurology* 1989;39:789-96.
- 9) DeAngelis LM, Adilia Hormigo. Treatment of primary central nervous system lymphoma. *Semin Oncol* 2004;31:684-92.
- 10) Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:859-63.
- 11) Ma B, Yeo W, Hui P, Ho WM, Johnson PJ. Acute toxicity of adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide for early breast cancer- a retrospective review of Chinese patients and comparison with an historic Western series. *Radiother Oncol* 2002;62:185-9.
- 12) Cheng T, Forsyth P, Chaudhry A, et al. High-dose thiotepa, busulfan, cyclophosphamide and ASCT without whole-brain radiotherapy for poor prognosis primary CNS lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:679-85.
- 13) Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intensification-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2003;22:4151-6.