

## 자가조혈모세포이식 및 Rituximab 유지요법으로 치료한 Mantle Cell Lymphoma 1예

포천중문의과대학교 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>방사선종양학과  
오소연<sup>1</sup> · 장문주<sup>1</sup> · 장세경<sup>2</sup> · 오도연<sup>1</sup> · 정소영<sup>1</sup>

### A Case of Mantle Cell Lymphoma Treated with Autologous Stem Cell Transplantation and Rituximab

So Yeon Oh, M.D.<sup>1</sup>, Moon Ju Jang, M.D.<sup>1</sup>, Sei Kyung Chang, M.D.<sup>2</sup>,  
Doyeon Oh, M.D.<sup>1</sup> and So Young Chong, M.D.<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Radiation Oncology, Pochon CHA University College of Medicine, Seongnam, Korea

Mantle cell lymphoma is a subtype of aggressive non-Hodgkin's lymphoma and usually presents in advanced stages. When treated with a regimen such as CHOP, the median survival is about three years. More aggressive front-line therapy with the hyper-CVAD regimen or high-dose therapy with stem cell support has shown encouraging results in several trials. The addition of rituximab to the chemotherapy regimens, or high-dose therapy, increased the response and survival rates in patients with mantle cell lymphoma. We report a case of mantle cell lymphoma that was successfully treated with aggressive front-line treatment strategies. The patient achieved complete remission with initial hyper-CVAD regimen, and was consolidated with autologous stem cell transplantation and subsequent rituximab. (*Korean J Hematol* 2006;41:215-219.)

**Key Words:** Mantle cell lymphoma, Hyper-CVAD, Rituximab, Autologous stem cell transplantation

#### 서 론

Mantle cell lymphoma (MCL)는 악성림프종의 약 5%를 차지하며, 공격적인 임상양상을 보인다. 이 질환은 60세 정도의 남자에서 호발하며, 대부분 진단 시 전신적인 림프절종대를 보이며, 위장관을 비롯한 림프절 외 침범이 흔하고, 70~90%에서 골수침범이 있는 것으로 알려져 있다. 면역표현형검사서 CD5+, CD19+, CD20+, CD23-, CD10±, CD43+, Cyclin D1+, FMC7+와 같은 소견을 보이고, 환자의 70~75%에서 발견되는

염색체 전위 t(11;14)(q13;q32)가 진단에 도움이 된다. 이러한 염색체 전위는 cyclin D1의 과발현을 일으켜 세포주기 조절에 이상을 가져와 종양 발생에 기여하는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup>

Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP)을 기본으로 한 치료를 시행한 경우 반응률은 약 70% 정도이나 완전관해율은 낮으며, 재발률이 높아 중앙생존기간은 3년 정도로 매우 불량한 예후를 보인다.<sup>2)</sup> 최근 hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone과 고용량 methotrexate와 cytarabine을 교대로 사용하는 hyper-CVAD

접수 : 2005년 10월 31일, 수정 : 2006년 6월 7일  
승인 : 2006년 6월 9일  
교신저자 : 정소영, 경기도 성남시 분당구 야탑동 351번지  
☎ 463-712, 포천중문의과대학교 내과학교실  
Tel: 031-780-5154, Fax: 031-780-5219  
E-mail: sychong@cha.ac.kr

Correspondence to : So Young Chong, M.D.  
Department of Internal Medicine, Pochon CHA University  
College of Medicine  
351, Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea  
Tel: +82-31-780-5154, Fax: +82-31-780-5219  
E-mail: sychong@cha.ac.kr

요법을 MCL의 일차치료로 사용했을 경우 완전관해를 68%, rituximab을 병용할 경우 완전관해를 90%를 보임으로써 용량-증강 항암화학요법이 MCL의 일차치료로서 주목 받고 있다.<sup>3,4)</sup> 특히 hyper-CVAD를 일차치료로 시행한 후 고용량 치료와 자가말초혈액조혈모세포이식을 시행한 경우 5년 생존율 77%, 무사건생존율 43%의 고무적인 결과가 보고되었다.<sup>5)</sup> 저자들은 4주기의 Hyper-CVAD 요법 후 완전관해 상태에서, 공고요법으로써 고용량요법 및 자가말초혈액조혈모세포이식을 시행하고, rituximab 유지요법을 사용하여 치료한 MCL 1예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 김○○, 48세, 남자

**주소 및 현병력:** 2개월 전부터 진행된 좌상복부 종괴와 6kg의 체중 감소.

**과거력:** 없음.

**신체검사 소견:** 내원 당시 활력 징후는 안정적이었고, 의식도 명료하였다. 결막은 창백하지 않았고, 공막에 황달 소견도 없었다. 흉부 청진상 이상 소견은 없었고, 복부 진찰상 비장이 약 2횡지 정도로 만져졌으며, 압통은 없었다. 경부와 액와부 및 서혜부에 림프절은 만져지지 않았고 그 외 특이소견은 관찰되지 않았다.

**검사 소견:** 말초혈액검사상 백혈구  $19,700/\text{mm}^3$ , 혈색소  $10.5\text{g/dL}$ , 혈소판  $79,000/\text{mm}^3$ 이었으며 미성숙세포가 32% 관찰되었다. 혈청생화학검사상 BUN  $11.1\text{mg/dL}$ , Creatinine  $0.7\text{mg/dL}$ , 총 bilirubin  $0.45\text{mg/dL}$ , AST  $20\text{IU/L}$ , ALT  $18\text{IU/L}$ , 총 단백  $6.9\text{g/dL}$ , 알부민  $4.4\text{g/dL}$ ,

나트륨  $144\text{mEq/L}$ , 칼륨  $4.4\text{mEq/L}$ 로 정상이었으며, LDH가  $572\text{ U/L}$ 로 상승되어 있었다. B형 간염 항원, C형 간염 항체, 인간면역결핍바이러스 항체, 매독혈청 검사 모두 음성이었다. 흉부 방사선 사진과 심전도 및 심장초음파 검사도 정상이었다.

**방사선검사 및 위장관검사:** 복부-골반 전산화단층촬영에서 최대 장경 16cm의 비장종대가 관찰되었고, 문맥대정맥 림프절 및 복강동맥 림프절들이 관찰되었으며, 다른 부위의 림프절 종대는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 전신 양전자방출 단층촬영에서는 심한 비장종대와 함께 비장에 미만성으로 fluorodeoxyglucose (FDG)의 섭취가 증가되어 있었으며, 이외의 비정상 FDG 섭취 증가소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2). 위내시경 및 대장촬영에서 위장관 침범은 발견되지 않았다.

**골수검사 소견:** 골수조직검사서 세포충실도는 90%였으며, 골수는 균일한 모양을 가진 작거나 중간 크기의 림프구와 유사한 모양을 갖는 종양세포가 미만성으로 침윤되어 있었다(Fig. 3). 종양세포들은 면역조직화학염색상 Cyclin D1 양성이었으며, 면역표지자검사상 CD3(-), CD10(-), CD23(-)였으며 FMC7(+), CD5(+), CD19(+), CD20(+), lambda(+)로 MCL로 진단하였다(Fig. 4). 염색체 검사상 정상 핵형(46, XY)을 보였다.

**항암화학법과 자가조혈모세포이식:** 환자는 2004년 8월 MCL, 병기 IVB, International prognostic index 저-중등도군으로 진단 받고 hyper-CVAD 화학요법을 시행하였다. 4주기 치료 후 골수검사와 복부-골반 전산화단층촬영 소견에서 완전관해가 확인되었다. 독성의 평



Fig. 1. Abdomen-pelvic CT shows massive splenomegaly.

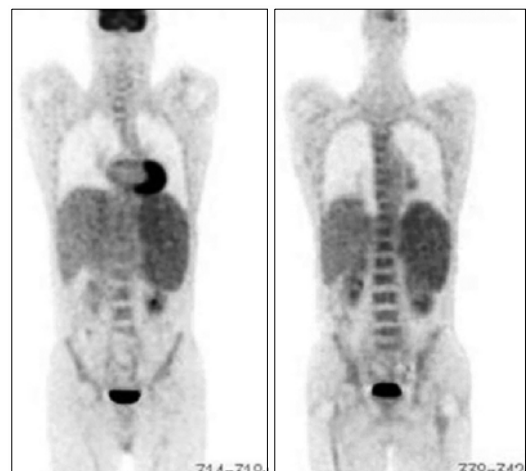
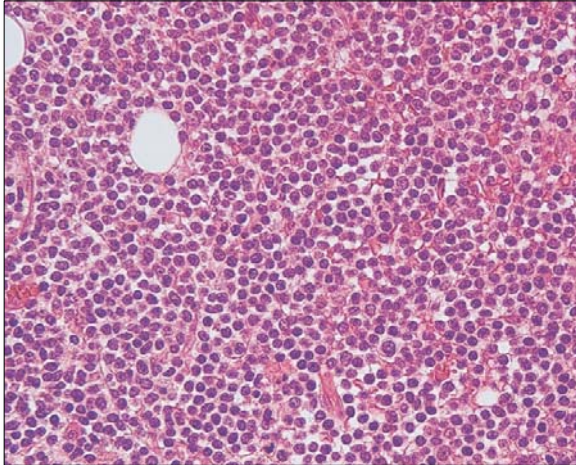


Fig. 2. Positron emission tomography shows marked splenomegaly and diffusely increased uptake of FDG at spleen.



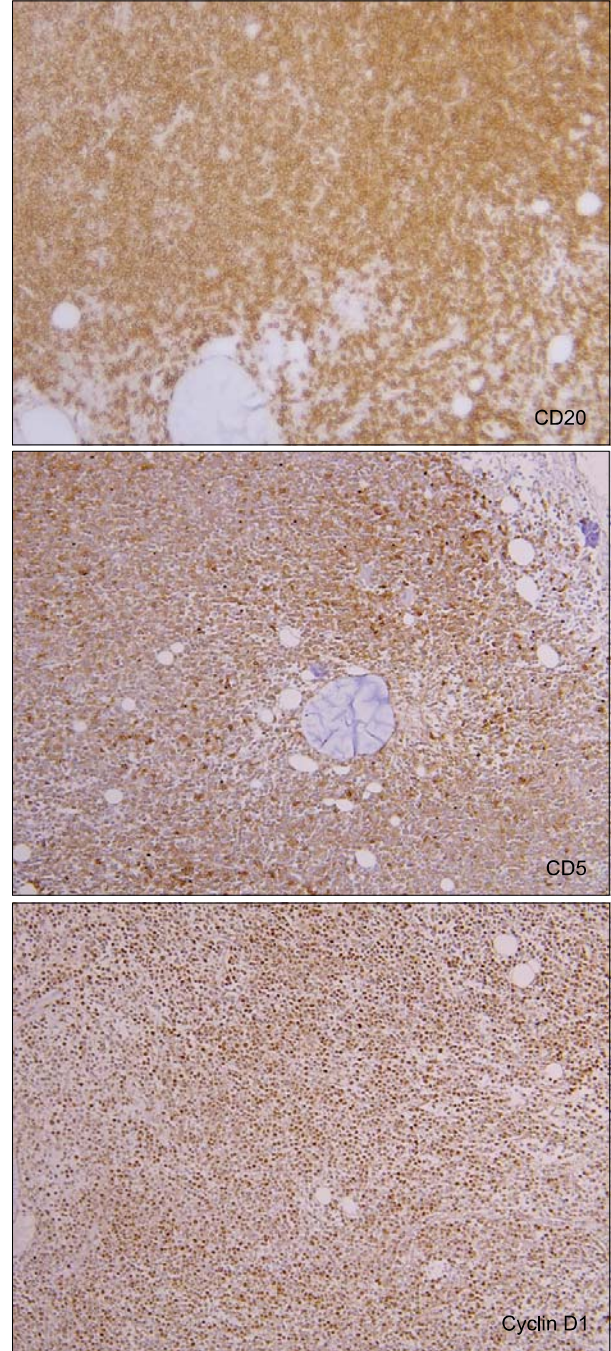
**Fig. 3.** Bone marrow biopsy (H&E stain, ×400). Bone marrow is packed with uniform, small to medium sized lymphoid cells with irregular margin.

가는 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0을 근거로 하였으며, hyper-CVAD 4주기를 시행하는 동안 나타난 3/4등급 이상의 혈액학적 독성은 백혈구감소증이 2회, 호중구감소증 2회, 빈혈 3회, 혈소판 감소증 3회 나타났으며, 이로 인하여 항암치료가 3주기와 4주기 사이에 1주 지연되었으나 감염이나 호중구감소성 발열, 출혈은 발생하지 않았다. 1차 완전관해 상태에서 rituximab ( $375\text{mg}/\text{m}^2$ , D1), cyclophosphamide ( $4,000\text{mg}/\text{m}^2$ , D2) 및 G-CSF ( $5\text{mcg}/\text{kg}$ )를 투여하여 말초혈액조혈모세포를 가동화하였으며, 5회의 백혈구분반술로  $3.32 \times 10^6/\text{kg}$ 의 CD34+ 세포를 채집하였다. 2005년 1월 전신방사선조사( $12\text{Gy}$ )와 cyclophosphamide ( $60\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ , 2일간)로 전처치 후 자가말초혈액조혈모세포이식을 시행하였다. 환자는 이식 후 8일째 과립구가 생착되어 14일째에 퇴원하였다.

**이식 후 경과:** 이식 후 2개월 및 7개월째 시행한 골수 검사 및 복부-골반 전산화단층촬영에서 지속적인 완전관해 상태가 확인되었고, 이식 후 3개월째 및 7개월째 rituximab을  $375\text{mg}/\text{m}^2$  용량으로 1주 간격으로 4회씩 투여하였다. 현재 자가말초혈액조혈모세포이식 15개월째로 특별한 이상 없이 경과 관찰 중이다.

## 고 찰

MCL의 치료에서 기존의 CHOP을 근간으로 한 복합항암요법은 완전관해율이 13~51% 정도로 낮고, 중앙무실패생존기간이 15~18개월에 지나지 않는다.<sup>6,7)</sup> 이와 같이 고식적인 항암요법으로는 MCL에서 완전관해



**Fig. 4.** Tumor cells are CD20(+), CD5(+) and cyclin D1(+).

와 장기간의 생존을 기대하기 어려우므로, 면역치료 및 분자표적치료나 용량-증강 항암화학요법 또는 고용량요법 및 자가조혈모세포이식에 대한 관심이 증가되어 왔다.

면역치료의 방법으로 CD20에 대한 단클론 항체인 rituximab을 이용하는 치료들이 시도되어 왔다. MCL에서 rituximab 단독투여에 대한 반응률은 30% 정도로,

이전 치료 여부에 관계없이 효과가 있는 것으로 보고 되었으며,<sup>8,9)</sup> 복합항암요법에 rituximab을 병용하여 반응률과 생존율의 향상이 보고되었다. 48명의 진행성, 불응성 MCL 환자들을 대상으로 fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM)에 rituximab을 병용하였을 때 FCM 단독에 비해 반응률은 46%에서 58%, 완전관해율은 0%에서 29%로 증가하였으며, 2년 전체생존율도 35%에서 65%로 향상됨이 관찰되었다.<sup>10)</sup> 일차치료시 rituximab을 항암화학요법에 병용한 연구들에서도 치료성적이 향상되었다. 이전에 치료 받지 않은 40명의 MCL 환자를 대상으로 한 연구에서는 CHOP과 병용(R-CHOP)하여 환자에게 6주기 투여하였을 때 반응률 96%, 완전관해율 48%로 향상되었으나 무진행생존율은 16.6개월로 이전의 CHOP유사 항암요법의 성적과 비슷하였다.<sup>11)</sup> 그러나 German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)의 전향적 무작위 연구에서는 치료 받지 않은 122명의 환자를 대상으로 R-CHOP 또는 CHOP을 시행하며 18개월간 추적 관찰하였을 때, 반응률 각각 94%와 75%, 완전관해율 34%와 7%로 R-CHOP이 더 우수하였으며, 치료 실패까지의 기간도 21개월과 14개월로 R-CHOP군에서 연장되었다고 하였다.<sup>12)</sup>

용량-증강 항암화학요법의 방법으로 hyper-CVAD를 일차치료로서 시행한 후 자가말초혈액조혈모세포 이식을 시행한 경우 5년 전체생존율 77%, 무사건생존율 43%로 좋은 결과가 보고된 바 있다.<sup>5)</sup> 용량-증강 항암화학요법에 면역치료를 병용함으로써 반응률과 생존율을 연장시키고자, Romaguera 등은 97명의 처음 진단 받은 환자를 대상으로 hyper-CVAD와 rituximab을 병용하는(R-hyper-CVAD) 치료를 8주기 시행하였다.<sup>4)</sup> 반응률 97%, 완전관해율 87%였고 3년 무실패생존율이 64%, 전체생존율이 82%로, 이전의 보고들보다 현저히 향상된 반응률과 생존율을 보여주었다. 독성은 주로 혈액학적 독성이며 예측 가능하였지만, 치료연관사망이 8%에서 발생하였고 이는 주로 고령 환자에서 발생한 것이어서 65세 이상에서는 주의를 요할 것으로 생각된다.

고용량 항암화학요법 및 자가말초혈액조혈모세포 이식에 대해 최근 Dreyling 등이 대규모 무작위 대조 연구의 결과를 발표하였다.<sup>13)</sup> CHOP유사 항암치료에 부분관해 이상의 반응이 있었던 122명의 환자를 대상으로 62명은 Dexamethasone-BEAM (dexamethasone, BCNU, melphalan, etoposide, cytarabine) 후 자가조혈모세포이식을, 60명은 Interferon- $\alpha$  유지요법을 시행하였다. 조혈

모세포이식군과 interferon 유지군에서 무진행생존기간은 각각 39개월과 17개월, 3년 전체 생존율은 83%와 77%로, 조기에 고용량항암치료와 자가조혈모세포이식을 이용한 공고요법을 시행하는 것이 생존율을 연장할 수 있는 방법으로 제시되었다. Rituximab을 고용량요법/자가조혈모세포이식 과정에서 이식 전 *in vivo* purging으로서 투여하거나 이식 후 유지요법으로도 사용할 수 있으며, 한 연구에서는 MCL에서 rituximab 유지요법을 시행하여 3년 무진행생존율이 89%, 전체생존율 88%로 우수한 성적을 보였다.<sup>14)</sup>

본 증례에서는 용량-증강 항암화학요법으로 hyper-CVAD를 4주기 시행한 후 완전관해가 되었으며, 이후 말초혈액조혈모세포 가동화를 위한 항암화학요법시 rituximab을 병용하였고, 공고요법으로 고용량방사선화학요법에 이은 자가말초혈액조혈모세포이식을 시행하고, 이후 rituximab 유지요법을 시행하였다. 치료과정 중 심각한 부작용은 발생하지 않았으며, 환자는 이식 후 15개월째 완전관해 상태로 생존하고 있다.

최근, MCL에 대한 치료적 접근 방법으로, 이전에 치료 받지 않은 이식 가능한 환자인 경우 R-CHOP이나 R-hyper-CVAD로 관해유도를 시행하고 R-CHOP으로 완전관해에 이르거나 R-hyper-CVAD 후 반응이 있는 경우 자가조혈모세포이식을 시행하고, 초기 R-hyper-CVAD로 완전관해에 이를 경우 경과 관찰하는 방법이 제시된 바 있다.<sup>15)</sup> 이는 초기 R-CHOP으로 완전관해 후 자가조혈모세포이식을 시행하는 경우와 R-hyper-CVAD로 완전관해 후 관찰하는 경우가 생존율이 비슷하며, 치료연관사망율과 이차성 골수이형성증의 발생을 역시 비슷하기 때문이다. 현재까지 제한적으로 이용되고 있는 <sup>90</sup>Y-ibritumomab 이나 <sup>131</sup>I-tositumomab을 이용한 방사선면역치료 또는 동종골수이식을 이용한 치료도 향후 많은 임상 결과가 축적된다면 치료 방법으로 고려해 볼 만 할 것이다.<sup>15)</sup>

저자들은 진행성 MCL환자에서 hyper-CVAD 항암화학요법을 사용하여 완전관해가 된 후, 자가말초조혈모세포이식을 시행하고, rituximab 유지요법으로 무병생존을 유지하고 있는 증례를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

## 요 약

Mantle cell lymphoma는 공격성 비호지킨림프종으로 일반적인 항암화학요법으로는 예후가 매우 불량하나 면역화학요법, 용량-증강 항암화학요법, 고용량 요



법 및 자가조혈모세포이식 등의 적극적 치료로 생존율이 향상되고 있다. 저자들은 4주기의 hyper-CVAD 요법 후 완전관해에 도달한 MCL 환자에서 공고요법으로 고용량 방사선회화학요법 및 자가조혈모세포이식을 시행하고, 이식 후 rituximab 유지요법으로 치료한 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Lenz G, Dreyling M, Hiddemann W. Mantle cell lymphoma: established therapeutic options and future directions. *Ann Hematol* 2004;83:71-7.
- 2) Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;221-36.
- 3) Romaguera JE, Khouri IF, Kantarjian HM, et al. Untreated aggressive mantle cell lymphoma: results with intensive chemotherapy without stem cell transplant in elderly patients. *Leuk Lymphoma* 2000;39:77-85.
- 4) Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-23.
- 5) Khouri IF, Saliba RM, Okoroji GJ, Acholonu SA, Champlin RE. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of  $\beta 2$ -microglobulin and the tumor score. *Cancer* 2003;98:2630-5.
- 6) Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans JC, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. J Clin Oncol* 1995;13:2819-26.
- 7) Hiddemann W, Unterhalt M, Herrmann R, et al. Mantle-cell lymphomas have more widespread disease and a slower response to chemotherapy compared with follicle-center lymphomas: results of a prospective comparative analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1922-30.
- 8) Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European Phase II Study of Rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:317-24.
- 9) Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005;23:705-11.
- 10) Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-71.
- 11) Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002;20:1288-94.
- 12) Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-92.
- 13) Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-84.
- 14) Mangel J, Leitch HA, Connors JM, et al. Intensive chemotherapy and autologous stem - cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis. *Ann Oncol* 2004;15:283-90.
- 15) Witzig TE. Current treatment approaches for mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6409-14.