

일차성 중추신경계 림프종의 경막 내 Rituximab 치료 2예

¹인제대학교 의과대학 상계백병원 내과, ²인제대학교 의과대학 일산백병원 내과

장용호¹ · 하태환¹ · 김덕희¹ · 김성록¹ · 유영진¹ · 손병석¹ · 이해란²

Two Cases of Treatment with Intrathecal Rituximab for Primary Central Nervous System Lymphoma

Yong Ho Jang¹, Tae Hwan Ha¹, Deok Hee Kim¹, Sung Rok Kim¹, Young Jin Yuh¹, Byeong Seok Sohn¹, and Hye Ran Lee²

¹Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul,

²Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is an aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL), usually composed of diffuse large B-cells. Although rituximab is known for its curative effect on B-cell NHL, data on the use of intrathecal rituximab for PCNSL are limited. In this report, we present two patients showing relapsed PCNSL with lymphomatous meningitis. Both patients were refractory to conventional methotrexate-based intrathecal chemotherapy. However, after intrathecal rituximab with or without conventional intrathecal chemotherapy, both patients showed stable disease on magnetic resonance brain imaging and cerebrospinal fluid analysis. There were no serious adverse events during each of 3 and 6 cycles with intrathecal rituximab immunotherapy. (Korean J Med 2014;87:224-228)

Keywords: Primary CNS lymphoma; Intrathecal immunotherapy; Rituximab; Lymphomatous meningitis

서 론

일차성 중추신경계 림프종(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)은 뇌, 연질뇌척수막, 눈, 척수를 침범할 수 있는 고도 림프종으로 광범위큰B세포 기원이 대부분이며, 비호지킨림프종의 1.1-10.4%, 모든 뇌종양의 3.1%를 차지한다. PCNSL에 대한 최적의 치료법으로 정립된 것은 없

으나 대부분 고용량의 methotrexate 정맥 주입을 근간으로 하는 유도화학요법을 일차치료로 시행하고 있다[1,2].

PCNSL은 치료하지 않았을 경우 빠르게 악화되며 수술 단독 시행의 경우 1-4개월 정도의 생존율을 보이나 전뇌방사선요법을 받은 경우 12-18개월, 단독 항암화학요법 또는 방사선 병합 항암화학요법을 받은 경우 대략 46-55개월 정도 까지 생존율이 향상되는 것으로 보고되고 있다[1-3]. 그러나

Received: 2013. 8. 12

Revised: 2013. 10. 1

Accepted: 2013. 10. 30

Correspondence to Young Jin Yuh, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Dongil-ro 1342, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea

Tel: +82-2-950-1114, Fax: +82-2-950-1429, E-mail: yjyuh@paik.ac.kr

Copyright © 2014 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.

대부분의 PCNSL 환자에서 재발 및 뇌연수막 전이 소견을 보이게 되고[4], 이에 대한 구체요법이 필요하게 된다.

Rituximab은 CD20을 표적으로 하는 키메라(chimeric) 면역 글로블린 G1의 단클론항체로, B-세포 비호지킨림프종 치료에 효능이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 PCNSL의 대부분이 광범위큰B세포 기원이므로 PCNSL의 rituximab 치료에도 높은 치료 효과가 기대되나[5] 정맥 투여를 통한 전신화학요법의 경우 rituximab의 뇌-혈류 장벽 통과가 어려워 충분한 약물 농도 유지가 어렵다는 문제가 있다[3,6].

저자들은 rituximab의 뇌-혈류 장벽을 극복하기 위한 방법으로 rituximab 경막 내 투여를 시행하였으며 이 치료를 통해 부분 관해 및 호전의 소견 보인 PCNSL 뇌연수막 전이 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

환 자: 44세 남자

주 소: 전신 마비 및 복시 악화 소견

현병력: 특이 병력 없던 자로 한 달 동안 지속되는 두통, 어지럼, 복시로 내원 후 뇌자기공명영상에서 제4뇌실의 바닥 부위에 2.4 cm 크기의 종괴가 발견되어 두개절제술 및 뇌종양 제거술을 시행하였고 CD 20 양성인 광범위큰B세포림프종 소견 보여 항암화학요법 및 방사선요법 시행하였다. 이후 복시 이외 다른 증상 없이 10개월 가량 완전 관해 상태를 유지하던 환자로 약 2개월 전부터 전신마비와 복시가 심해지는 양상을 보여 PCNSL 재발 및 뇌연수막 전이 진단받고 요추천자 통한 경막 내 항암화학요법(methotrexate 15 mg, hydrocortisone 26 mg, cytarabine 54 mg)을 7차에 걸쳐 시행하였다.

과거력: 특이 소견 없었다.

진찰 소견: 신경학적 검사상 왼쪽 수평안진, 운동실조 소견 및 손가락코 검사, 빠른 반복 운동을 수행하지 못하였으나 이외 신경학적 특이 소견 없었고 운동, 감각 기능은 정상 소견 보였다. ECOG 수행도는 1점이었다.

검사실 소견: 혈액 검사상 특이 소견 없었고, 8차 경막 내 항암화학요법 이후 시행한 뇌척수액 검사상 RBC 3개, WBC 18개, glucose 48 mg/dL, protein 61 mg/dL 소견을 보였다.

영상학적 소견: 뇌실외벽, 시상하부, 오른쪽 4번째 뇌실, 중

뇌 부위에 뇌실막 밑으로 림프종의 진행 소견을 보였다(Fig. 1A-1C).

치료 및 경과: 요추 천자 통한 경막 내 항암화학요법을 7차에 걸쳐 시행한 이후 치료에 대한 반응이 부분 관해 이상을 획득하지 못해 8, 9, 10 주기에 rituximab 20 mg을 추가로 경막 내 항암화학요법과 함께 병용 투여하였다. 경막 내 rituximab 투여를 3주기 병합한 이후 뇌자기공명영상 검사(Fig. 1D-1F) 및 척수액 검사(Fig. 2)에서 안정 병변(stable disease)의 소견을 보였다. 환자의 경제적인 사정으로 10주기까지 경막 내 rituximab을 병용 투여하였고 이후 5주기의 경막 내 항암화학요법을 더 시행한 후 질병 진행 양상을 보여 보존적인 치료를 하였다.

증례 2

환 자: 56세 남자

주 소: 의식변화

현병력: 특이 병력 없는 남자가 지속되는 두통으로 내원하여 CD 20 양성 광범위큰B세포림프종의 PCNSL 진단 후, 7주기 동안 methotrexate를 근간으로 하는 항암화학요법(methotrexate, cytarabine) 및 전뇌방사선요법을 시행하고 3년 동안 부분 관해 소견을 보였다. 이후 왼쪽 두정엽 부위 종양 재발 및 뇌연수막 전이 소견 보여 3개월에 걸쳐 6주기의 고용량 methotrexate를 근간으로 하는 항암화학요법 및 정위적 방사선 수술 시행 후 뇌종양 크기 감소 및 두통, 언어장애 증상은 호전을 보였다. 이후 경과관찰 중 의식변화의 소견으로 내원하여 뇌연수막 전이 소견으로 ommaya 수조를 통해 5주기 동안 경막 내 methotrexate 항암화학요법 시행 이후에도 증상의 호전을 보이지는 않았다.

과거력: 특이 소견은 없었다.

진찰 소견: 기면 상태 이외에 다른 특이 신경학적 검사상 이상소견은 보이지 않았다. 의식 저하로 인해 소뇌 기능 검사 등은 시행하지 못하였으며 ECOG 수행도는 3점이었다.

검사실 소견: 혈액 검사상 특이 소견은 없었고 5차 ommaya 수조 통한 경막 내 항암화학요법 이후 시행한 뇌척수액 검사는 RBC 2개, WBC 3개, glucose 50 mg/dL, protein 294 mg/dL였다.

영상학적 소견: 왼쪽 측두-두정엽 부위에 림프종 재발 소견 및 오른쪽으로 뇌 중심선 이동 소견 보였다(Fig. 3A-3C).

치료 및 경과: 5주기 동안 경막 내 methotrexate 항암화학

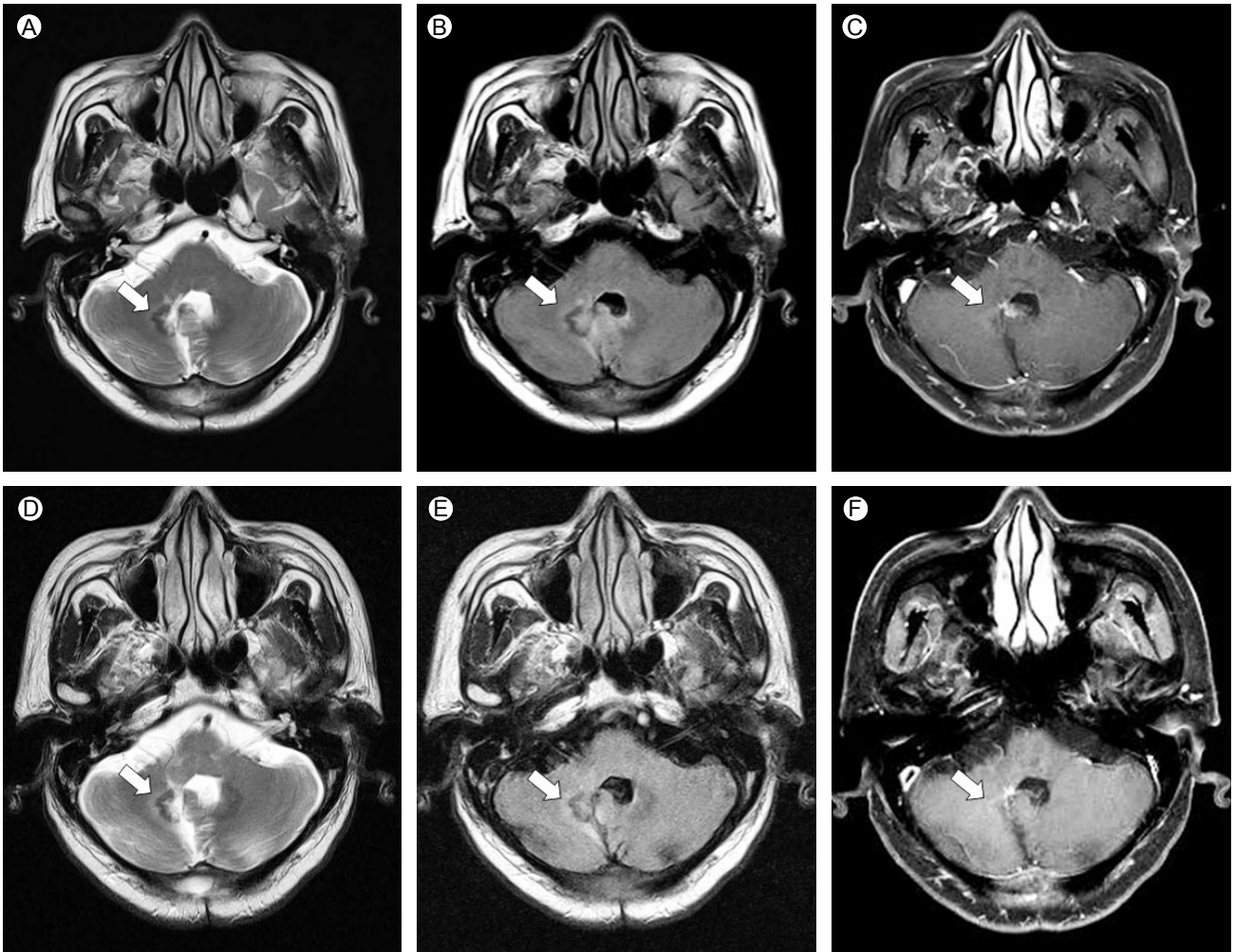


Figure 1. (A) T2, signal changes near right side of 4th ventricle (arrow) before rituximab intrathecal therapy, (B) Flare image, primary CNS lymphoma lesion (arrow), (C) T1 with Gd-DTPA, enhancing lesion near right side of 4th ventricle (arrow), (D) T2, signal changes near right side of 4th ventricle (arrow) after rituximab intrathecal therapy, (E) Flare image, primary CNS lymphoma lesion (arrow), (F) T1 with Gd-DTPA, enhancing lesion near right side of 4th ventricle (arrow).

요법 치료를 시행하였으나 의식 변화의 호전 및 종양 호전 반응을 관찰할 수 없어 ommaya 수조를 통한 rituximab 단독 화학요법(rituximab 20 mg, solu-cortef 15 mg)을 시행하였다. 6주기 동안 rituximab 단독 경막 내 주입을 시행한 이후, 추적 뇌자기공명영상 검사(Fig. 3D-3F)와 뇌척수액 검사(Fig. 4)에서 안정 병변 상태의 소견을 보였다.

고 찰

PCNSL는 고용량 methotrexate를 근간으로 하는 항암화학요법 이후 완전 관해가 되더라도 뇌실질에 재발 및 뇌연수

막 전이 소견을 보이는 경우가 많고 뇌연수막 전이는 유도 화학요법 통해 성공적으로 치유된 환자에서 재발 및 이에 따른 불량한 예후, 생존율에 가장 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[1,2,4]. 재발한 환자에서 특히, 림프종수막염을 보이는 경우, 표준 치료로 정립된 것은 없으며[6], 현재 rituximab 및 liposomal cytarabine의 경막 내 주입에 대한 임상적인 시도가 이루어지고 있다.

대부분의 PCNSL의 경우 B세포종양으로 세포 표면에 CD 20의 발현이 있어 rituximab의 병용 사용에 대한 관심이 많았지만, 정맥 내 주입 이후 뇌척수강 내의 도달 농도는 치료적 혈청 농도의 0.1% 정도로 낮게 유지되어 rituximab의 유효성

을 높이기 위해 뇌척수강 내 주입에 대한 연구가 지속적으로 있어왔다[5,7-9].

특히, Rubenstein 등[7]은 rituximab 주입 이후의 뇌척수액 농도, 약물 역동학, 독성 평가를 시행한 1상 시험에서 10-25

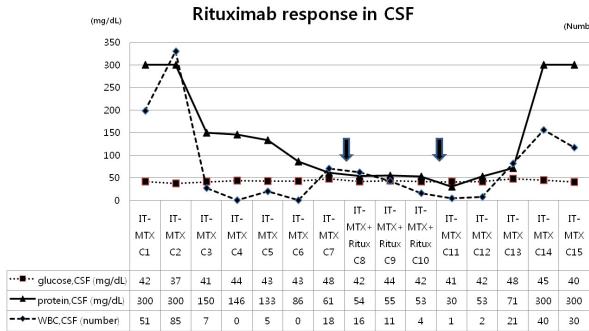


Figure 2. Serial follow-up for spinal fluid analysis in patient 1. The CSF protein level remarkably decreased during IT rituximab therapy. IT, intrathecal MTX, methotrexate Ritux, Rituximab C, cycle.

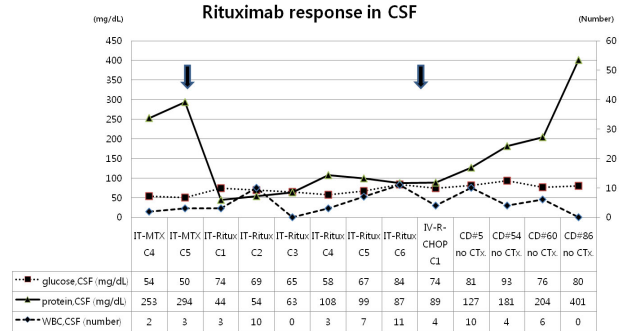


Figure 4. Serial follow-up for spinal fluid analysis in patient 2. The CSF protein level remarkably decreased during IT rituximab therapy. CD, chemo-day; CTx, chemotherapy.

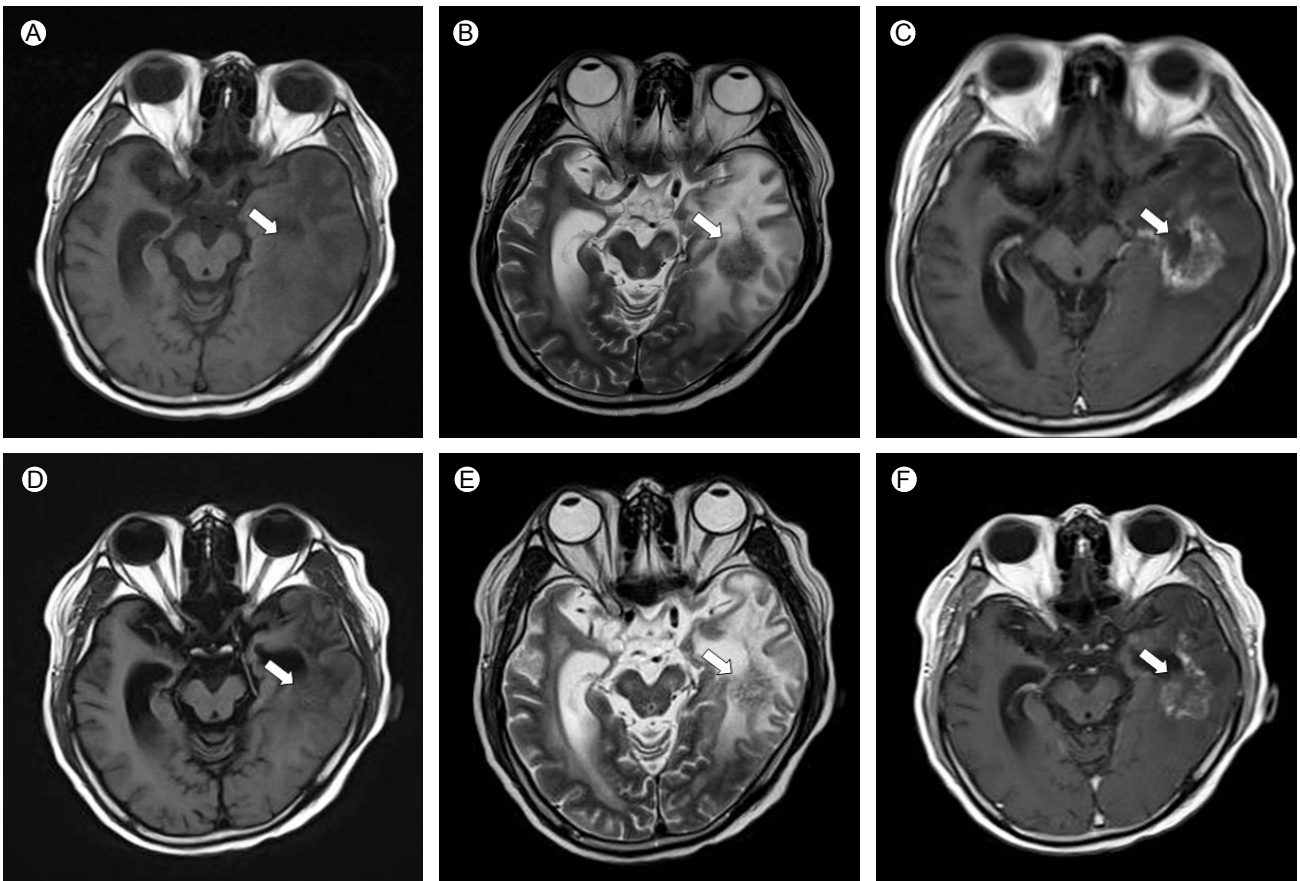


Figure 3. (A) T1, signal changes at left insular cortex (arrow) before rituximab intrathecal therapy, (B) T2, primary CNS lymphoma lesion (arrow), (C) T1 with Gd-DTPA, enhancing lesion at left insular cortex (arrow), (D) T1, signal changes at left insular cortex (arrow) after rituximab intrathecal therapy, (E) T2, primary CNS lymphoma lesion (arrow), (F) T1 with Gd-DTPA, enhancing lesion at left insular cortex (arrow).

mg 경막 내 투여 시 내약성이 좋은 것으로 보고하였고, 50 mg 투여 시에는 3등급의 오심, 구토, 복통 등의 독성 반응을 관찰하여 25 mg을 최대 내약 용량으로 결정하였고 이 용량에서 이전 선행 항암 화학 치료를 다수 받은 환자에서 종양에 대한 활성과 임상적인 유용함을 보고하였다.

Schulz 등[8]은 rituximab 경막 내 단독 주입이 뇌척수액 악성 세포 완전 제거를 가능하게는 하나 뇌실질병변에는 minor response 이상의 치료반응을 보이지 않았다고 하였고, Rubenstein 등[9]은 총 6명의 뇌실질병변을 가진 환자 중에서 1명만이 뇌실질병변의 소실이 관찰되었다는 보고를 하였다. 본 증례에서도 경막 내 단독 rituximab 투여를 한 환자보다는 methotrexate, cytarabine과 병합하여 경막 내 rituximab 투여를 한 환자에서 안정 병변 소견이기는 하지만 뇌실질의 종양 크기가 다소 감소하는 양상이 관찰되어 rituximab 단독 경막 내 주입보다는 전통적인 항암 화학 치료와 병행하는 것이 치료적인 면에서 좀 더 우월할 개연성이 있겠다.

또한 국내에서도 Hong 등[10]은 자가줄기세포구조 포함한 고용량화학요법 이후 rituximab 뇌실 내 주입을 통해 신경독성 없이 오랜 기간 동안 부분관해 이상을 보인 1예를 보고 하였으며 본 증례에서는 이전의 연구와 마찬가지로 고용량 methotrexate 중심의 화학요법 및 전뇌방사선치료 이후 재발된 PCNSL에 대해 각각 3주기 및 6주기의 경막 내 rituximab 병용 항암화학요법을 시행하였고 두 증례 모두에서 치료 중 신경독성을 포함한 특별한 3등급 이상의 부작용 없이 안정 병변 상태의 기간 연장을 보이고 있어 선행 항암 화학 치료에 의해 신체 활동도 저하 및 추가 항암 화학 치료에 대해 어려움이 예상되었던 환자에게 적용하여 임상적인 효과를 보였다. 현재까지 재발 및 치료 불응성 CD 20 양성 PCNSL에 대해 표준적인 치료가 정립이 되어 있지는 않으며 따라서 이전 많은 선행 항암 치료 이후 신체 활동도 저하 등으로 추가 항암 화학 치료의 독성 반응이 우려되는 환자에 있어서는 림프종수막염 치료에 대한 또 다른 선택으로 rituximab의 경막 내 투약법이 대안이 될 가능성이 있겠고 이에 대한 추가적인 임상 연구가 필요하겠다.

요 약

일차성 중추 신경계 림프종(PCNSL)은 완전 관해 이후에도 재발이 흔하고 대부분 뇌연수막 전이에 의해 불량한 예

후를 나타내는데 rituximab 경막 내 투여를 통해 PCNSL의 안정 병변 기간 연장 및 부작용은 거의 나타나지 않은 임상 증례 2례를 경험하여 보고하며 rituximab 경막 내 투여에 대한 임상 시험 및 연구가 좀 더 필요할 수 있겠다.

중심 단어: 일차성 중추신경계 림프종; 경막 내 항암화학요법; Rituximab; 림프종 수막염

REFERENCES

1. Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011;118:510-522.
2. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1281-1288.
3. Dietlein M, Pels H, Schulz H, et al. Imaging of central nervous system lymphomas with iodine-123 labeled rituximab. *Eur J Haematol* 2005;74:348-352.
4. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003;21:266-272.
5. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood* 2003;101:466-468.
6. Rubenstein JL, Rosenberg J, Damon L. High-dose methotrexate plus rituximab (anti-CD20) monoclonal antibody in the treatment of primary CNS lymphoma: Society for NeuroOncology Fourth Annual Meeting. 1999 [Abstract].
7. Rubenstein JL, Li J, Chen L, et al. Multicenter phase 1 trial of intraventricular immunochemotherapy in recurrent CNS lymphoma. *Blood* 2013;121:745-751.
8. Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I, Zeelen U, Germing U, Engert A. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haematologica* 2004;89:753-754.
9. Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1350-1356.
10. Hong SJ, Kim JS, Chang JH, et al. A successful treatment of relapsed primary CNS lymphoma patient with intraventricular rituximab followed by high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue. *Yonsei Med J* 2009;50:280-283.