

비호지킨씨 림프종에서 COPBLAM-V 복합화학요법의 치료효과

계명대학교 의과대학 내과학교실

송홍석 · 남계윤 · 정화영

서 론

비호지킨씨 림프종에서 WHO working formulation의 분류¹⁾에 따른 “intermediate-grade”는 “low-grade” 림프종에 비해 발생연령층이 광범위하며 진행이 급속하여 보다 더 악성적인 경과를 취하는데²⁾, 진행병기의 경우 1960년대는 무병생존률(disease free survival: 이하 DFS로 약함)이 불과 5%에 불과하여 치명적인 질환중의 하나였으나, 이후 복합화학요법의 발전으로 1980년대에 들어서 DFS가 30~60%에 도달하여 가장 완치가 가능한 악성질환의 하나로 바뀌게 되었다³⁾. 복합화학요법에서 3제요법에 비해 4제요법은 확실히 보다 나은 결과를 가지나, 5~8제 요법이 4제요법보다 났다는 것은 아직도 뚜렷하지 않으며 이는 아직도 논의의 대상이 되고 있다⁴⁾. 그리고 예후인자에 관한 여러 보고에서 최근의 관심사는 dose-intensity(이하 DI로 약함)에 관한 사항이다.

최근 저자들은 진행병기의 intermediate-grade 림프종 34례를 대상으로 단제화학요법으로 효능이 증명된 adriamycin과 cyclophosphamide의 단계적증량과 oncovin과 bleomycin의 계속접주 그리고 dexamethasone과 procarbazine의 6제복합화학요법(COPBLAM-V)으로 치료하여 관해율, 생존율 및 이들에 영향을 미치는 예후인자들과 dose-intensity를 평가한 바 있어 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1) 대상환자

본 연구는 1989년 3월부터 1992년 6월 사이에 계명대학교 동산의료원에서 조직학적으로 비호지킨

씨 림프종으로 확진받은 환자 중 조직적으로 intermediate-grade이고 stage II, III 및 IV를 대상으로 하여 적어도 한군데 이상 종양크기가 평가가능하고, 16세이상이며 운동능력이 ECOG 기준으로 grade 0-2이고, 치료전 백혈구수가 $3,500/\text{mm}^3$ 이상, 혈소판수가 $100,000/\text{mm}^3$ 이상, 혈색소치가 $10\text{g}/\text{dl}$ 이상, 총빌리루빈이 $1.5\text{mg}/\text{dl}$ 이하, BUN이 $25\text{mg}/\text{dl}$ 이하인 경우만을 선택하여 치료하였으며, 과거 방사선치료에 실패하였거나 화학요법후 재발한 경우도 포함하였다.

2) 치료방법 및 부작용

COPBLAM-V 복합화학요법은 adriamycin $35\text{mg}/\text{m}^2$ 과 cyclophosphamide $350\text{mg}/\text{m}^2$ 를 제1일 정맥주입하고 oncovin $2\text{mg}/\text{m}^2$ 를 48시간 계속정주하며, bleomycin $4\text{mg}/\text{m}^2$ 를 제1일 정주한뒤 매일 $4\text{mg}/\text{m}^2$ 씩 5일간 계속정주하며, dexamethasone은 1일 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 씩 5일간 정주하고 procarbazine은 1일 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 씩 5일간 경구투여하는데, 이상의 치료는 각 장기별 부작용에 따라 용량조절후 매 3주 간격으로 반복시행하는데, 특히 adriamycin과 cyclophosphamide는 골수기능저하가 없는 경우는 매 주마다 각각 $5\text{mg}/\text{m}^2$ $50\text{mg}/\text{m}^2$ 씩 증량하여 치료를 하는데, 매주 CBC와 다음 치료직전의 병력, 이학적검진 및 혈액검사로 부작용을 평가하여 WHO 기준에 따라 구분하였다.

3) 치료효과판정 및 통계처리

치료효과는 매 주마다 혈액검사와 철저한 이학적검사로 반응평가를 실시하였는데, 임상적인 완해상태가 초래된 경우는 초진시 이상부위를 다시 반복병기조사를 실시하였고 후복막림프절에 대한 평가는 복부전산화단층촬영만으로 평가하였다. 치료효과는 WHO에서 추천한 방식으로 정의하였는데, 완전판해는 모든 병변이 소실된 상태가 4주 이상 지속되는 경우, 부분적판해는 모든 측정가능병변의

* 이 논문은 1992년도 계명대학교 갑종연구비로 이루어졌음.

** 이 논문의 요지는 1993년도 제19회 대한암학회 학술대회에서 발표되었음.

최장직경과 그에 수직되는 직경의 합이 50% 이상 감소된 상태가 4주이상 지속되는 경우로 하였다. 완해가 된 뒤 다시 재발한 경우는 가급적 병리진단을 통하여 재발로 결론지웠다.

통계처리는 연령 성별 조직형 병기에 따른 완해율의 차이는 X^2 -test에 의해 비교하였고, 여러 검사실소견과 생존과의 상관관계는 1-tailed significance에 의해 그 유의성을 조사하였으며, 생존기간은 치료시작일로부터 환자가 사망하거나 혹은 1993년 3월 31일까지로 산정하였는데, 생존율과 생존기간 그리고 DFS은 Kaplan-Meier방법을 이용하여 산정하였고, 치료반응 연령 성별 조직형 병기에 따른 그 생존율의 차이는 log-rank test를 이용하여 비교하였다. 그리고 각 약제의 최대허용용량을 표준용량으로 하여 6주기 기간동안에 투여된 각 약제의 relative dose intensity(RDI)를 구한 뒤 치료반응 연령 성별 조직형 병기에 따른 그 RDI의 차이와 여러 예후인자들을 분석비교하였다.

치료독성에서 혈구감소증과 구토증은 모든 치료주기에서 그 정도를 각각 평가하였고 그 이외의 부작용은 환자개인별로 가장 심한 경우를 그 대표로 하여 평가하였다.

결 과

1) 대상환자의 임상적 특성

본 연구에 등록된 환자 34례 가운데 치료 2 cycle 후 초기에 추적소실된 5례를 제외한 총 29례에서 치료평가를 실시하였는데, 이들의 추적기간은 평균 18.6개월이었고 치료는 평균 5.4주기로 그 임상적 특성은 Table 1에서 보는 바와 같다. 즉 연령은 17세에서 73세사이로 평균 45.7세로 60대 4례, 70대 1례로 60대이상이 17%를 차지하였으며, 성별분포는 남자가 20례 여자가 9례였으며, 조직학적으로는 조직구형이 19례로 가장 많았고 병기별로는 stage II가 7례(24.1%), stage III가 10례(34.5%), stage IV가 12례(41.4%)였고 stage B는 각기 0, 2, 5례로 총 7례(24.1%)에서 동반되었으며, 비립프절조직은 소화관 19례 Waldeyer편도환 4례 늑막 3례 간 고환 1례 피부 등이 각기 2례로 빈발하였다.

2) 관해율

COPBLAM-V 복합화학요법후 관해성적은 총 29례 환자 중 18례(62.1%)에서 완전관해, 11례(37.9%)에서 부분관해로 총관해율은 100%였고, 몇가지 인

자에 따라 분석하여 보면 60세 이하군과 60세 이상군 조직구형과 비조직구형, stage II/III와 stage IV, stage A와 stage B는 각각 완해율이 66.7%:40.0%, 68.4%:50.0%, 58.8%:66.7% 54.5%:85.7%로 별 차이가 없었으나 남자와 여자는 각기 50.0%, 88.9%로 여자에서 유의하게($p<0.05$) 높은 완해율을 나타내었다(Table 2).

Table 1. Characteristics of patients

Enrolled patient	34	
Evaluable	29	
Age:	early loss 45.7±14.6 60-69 70-79	5 (17-73) 4 1
Sex:	Male/Female	20/9
Histology:	Histiocytic PDL Mixed	19 8 2
Stage:	II III IV	7(0)* 10(2) 12(5)
Extranodal:	GIT Waldeyer's ring Pleura Liver, Testis, BM, Skin	19 4 3 2
Mean follow-up	558days	
Chemotherapy:	mean 5.4 cycles	

*: Numbers of stage B

3) 생존율

대상환자의 생존율은 Table 3에서 보는 바와 같은데; 전체 대상환자의 중앙생존기간은 36.8개월이며 1년, 2년, 3년, 4년 생존율은 각기 68.0%, 68.0%, 54.4%, 40.8%였으며(Fig. 1), 치료후 완해군과 비완해군사이($p<0.01$), 남자와 여자($p<0.01$, Fig. 2), 60세이하군과 60세이상군($p<0.025$, Fig. 3), stage II, III, IV사이($p<0.01$, Fig. 4), stage A와 stage B ($p<0.001$, Fig. 5)사이는 유의한 차이를 나타내었으나, 조직구형과 비조직구형사이의 생존율은 통계학적으로 유의하지 않았다.

4) 상관도

여러 검사실소견과 RDI 그리고 생존기간의 상관관계를 보면 총립프구수와 생존 기간사이에 유의한 상관관계가 있었으나($p<0.001$), 다른 여러지표 및 RDI와 생존 기간사이에는 서로 상관관계가 없었고,

혈청 BUN과 요산($p<0.001$) lactic dehydrogenase (LDH)와 ferritin($p<0.001$) 사이에는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였으며, LDH와 일반운동능력 ($p<0.001$) 그리고 ferritin과 vincristine, dexamethasone, bleomycin, adriamycin 및 procarbazine의 RDI($p<0.01$)와는 유의한 역상관관계가 있었다(Table 4).

5) Relative dose intensity

각 약제의 RDI는 cyclophosphamide 0.722, vincristine 0.773, dexamethasone 0.785, bleomycin 0.763, adriamycin 0.720, procarbazine 0.776로 남녀

연령 조작형 병기 B증상유무와 재발유무 및 치료 반응에 따른 각 약제의 RDI의 차이는 없었다(Table 5).

6) 부작용

COPBLAM-V 복합화학요법에 따른 grade III 및 grade IV의 부작용을 보면 빈혈이 13.6%, 백혈구 감소증이 44.9%, 구토가 22.8, 탈모증이 34.5%, 그리고 간기능저하와 감염이 각기 3.4%였는데, 감염이 동반된 총 6례는 폐렴증 1례, 대상포진 3례, 칸디다증 2례였고, 이 중 폐렴증 1례가 사망하였다(Table 6).

Table 2. Clinical response rate to COPBLAM-V chemotherapy according to characteristics of patients

	Total	Number of CR(%)	P Value
Total	29		
Complete response	18(62.1%)		
Partial response	11(37.9%)		
Male	20	10(50.0)	
Female	9	8(88.9)	$p<0.05$
Age <60	24	16(66.7)	
Age >60	5	2(40.0)	NS*
Histiocytic	19	13(68.4)	
Non-Histiocytic	10	5(50.4)	NS
Stage II/III	17	10(58.8)	
IV	12	8(66.7)	NS
Stage A	22	12(54.5)	
B	7	6(85.7)	NS

*: Not significant

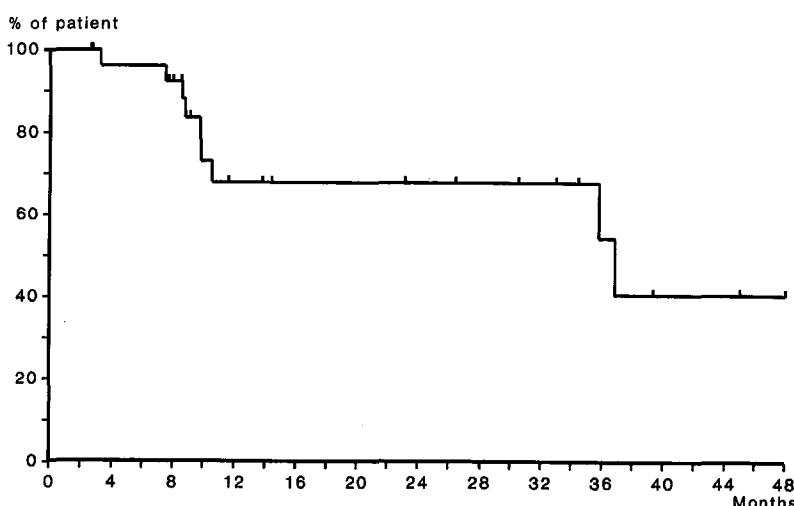


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve in overall patients from start of therapy.

Table 3. Survival rate according to characteristics of patients

	No.	1 year	2 year	3 year	4 year	P value
All patient	29	68.0%	68.0%	54.4%	40.8%	
CR	18	71.5%	71.5%	53.7%	53.7%	
PR	11	61.0%	61.0%	61.0%	0%	p<0.01
Male	20	74.2%	74.2%	74.2%	55.6%	
Female	9	53.3%	53.3%	53.3%	0%	p<0.01
Age <60	24	65.1%	65.1%	48.9%	48.9%	
Age >60	5	80.0%	80.0%	80.0%	0%	p<0.025
Histiocytic	19	66.9%	66.9%	44.6%	44.6%	
Non-Histiocytic	10	71.4%	71.4%	71.4%	35.7%	NS*
Stage II	7	83.3%	83.3%	83.3%	83.3%	
Stage III	10	72.9%	72.9%	48.6%	24.3%	p<0.01
Stage IV	12	53.5%	53.5%	53.5%		
Stage A	22	82.5%	82.5%	61.9%	41.3%	
Stage B	7	21.4%	21.4%	21.4%		p<0.001

*: Not significant

Table 4. Correlation coefficient between various parameters

	Hb	Lym	Alb	BUN	LDH	Urate	Ferrit	PS	CTX	VCR	DET	BLEO	ADR	PCZ	TS*
Hb	1.00	.19	.20	-.20	.03	.09	.28	.07	.27	.15	.06	.00	.19	.10	.25
Lymphocyte	.19	1.00	.26	-.20	-.23	-.13	.07	.25	.26	.16	.18	.04	.18	.20	.56**
Albumin	.20	.26	1.00	-.06	-.14	.08	-.13	.25	.28	.38	.28	.28	.25	.31	-.19
BUN	-.20	-.20	-.06	1.00	.05	.75**	-.18	-.23	-.15	-.12	-.14	-.12	-.14	-.12	-.16
LDH	.03	-.23	-.14	.05	1.00	-.02	.58**	-.68**	-.36	-.37	-.42	-.33	-.37	-.33	-.22
Urate	.09	-.13	.08	.75**	-.02	1.00	-.05	-.07	-.10	-.13	-.18	-.24	-.13	-.18	.09
Ferritin	.28	.07	-.13	-.18	.58**	-.05	1.00	-.41	-.35	-.49*	-.59*	-.52*	-.49*	-.54**	.11
PS**	.07	.25	.25	-.23	-.68**	-.07	-.41	1.00	.35	.38	.46	.36	.34	.40	.16
CTX+	.27	.26	.28	-.15	-.36	-.10	-.35	.35	1.00	.86**	.89**	.82**	.97**	.91**	.10
VCR+	.15	.16	.38	-.12	-.37	-.13	-.49*	.38	.86**	1.00	.95**	.91**	.89**	.93**	-.05
DET+	.06	.18	.28	-.14	-.42	-.18	-.59*	.46*	.89**	.95**	1.00	.95**	.92**	.98**	-.05
BLEO+	.00	.04	.28	-.12	-.33	-.24	-.52*	.36	.82**	.91**	.95**	1.00	.86**	.92**	-.24
ADR+	.19	.18	.25	-.14	-.37	-.13	-.49*	.34	.97**	.89**	.92**	.86**	1.00	.94**	.07
PCZ+	.10	.20	.31	-.12	-.33	-.18	-.54*	.40	.91**	.93**	.98**	.92**	.94**	1.00	-.02
Survival	.25	.56**	-.19	-.16	-.22	.09	.11	.16	.10	-.05	-.05	-.24	.07	-.02	1.00

: Total survival, # #: Performance score

+: Relative dose intensity of chemotherapeutic agents

*: p<0.01, **: p<0.001(1-tailed significance)

고 칠

Intermediate-grade 림프종은 진행병기의 경우 단제화학요법으로는 단지 5%의 완해율과 6개월미만의 반응기간을 가지는 반면에, 3제화학요법으로는 30%의 완해율과 6-14% 개월의 평균생존기간을 얻을

수 있으나 장기생존을 크게 호전시키지는 못하였다⁵⁾. 이후 완해율 및 생존율을 향상시키기 위하여 보다 강력한 복합화학요법의 개발이 급속히 진행되었으며 3제복합화학요법인 cyclophosphamide, vincristine, prednisolone(CVP)에 adriamycin, bleomycin, procarbazine, methotrexate, Ara-C 등의 약제첨가로 만들어진 4제복합화학요법은 40-75%의

Table 5. Relative dose intensity according to characteristics of patients

	No	CTX	VCR	DET	BLEO	ADR	PCZ
Total	29	0.722	0.773	0.785	0.763	0.720	0.776
CR	18	0.759	0.814	0.835	0.803	0.766	0.820
PR	11	0.661	0.706	0.704	0.698	0.645	0.703
Male	20	0.718	0.754	0.770	0.744	0.715	0.763
Female	9	0.730	0.816	0.818	0.805	0.730	0.805
Age <60	24	0.748	0.797	0.803	0.777	0.744	0.791
Age >60	5	0.598	0.656	0.700	0.696	0.604	0.702
Histiocytic	19	0.722	0.771	0.790	0.764	0.730	0.788
Non-Histiocytic	10	0.722	0.777	0.776	0.761	0.701	0.752
Stage II	7	0.755	0.795	0.802	0.741	0.757	0.799
Stage III	10	0.705	0.732	0.775	0.760	0.694	0.759
Stage IV	12	0.716	0.794	0.784	0.779	0.719	0.776
Stage A	22	0.750	0.795	0.814	0.785	0.742	0.800
Stage B	7	0.634	0.705	0.694	0.694	0.650	0.701
Relapse(+)	7	0.778	0.803	0.829	0.822	0.791	0.811
Relapse(-)	11	0.747	0.820	0.838	0.790	0.750	0.826

Table 6. Toxicity of COPBLAM-V chemotherapy

Grade	No	I	II	III	IV
Anemia	154*	62(40.3%)	43(27.9%)	14(9.1%)	7(4.5%)
Neutropenia	118*	10(8.5%)	34(28.8%)	41(34.7%)	12(10.2%)
Granulocytopenia	112*	11(9.8%)	14(12.5%)	29(25.9%)	34(30.4%)
Thromobocytopenia	138*	7(5.1%)	2(1.4%)	0	1(0.7%)
Vomiting	149*	49(32.9%)	56(37.6%)	34(22.8%)	
Oral	29	4(13.8%)	3(10.3%)	1(3.4%)	
Diarrhea	29	2(6.9%)	3(10.3%)	2(6.9%)	
Liver	29	3(10.3%)	2(6.9%)	1(3.4%)	
Neuropathy	29	9(31.0%)	4(13.8%)		
Alopecia	29	4(13.8%)	12(41.4%)	10(34.5%)	
Infection**	29	3(10.3%)	2(6.9%)	0	1(3.4%)
Fever	29	0	4(13.8%)		
Bleeding	29	1(3.4%)	1(3.4%)		
Constipation	29	0	1(3.4%)	1(3.4%)	
Cutaneous	29	0	1(3.4%)	1(3.4%)	
Pulmonary	29	0	1(3.4%)		

*: Total evaluable number of cycles,

**: Sepsis 1, Herpes zoster 3, Candidiasis 2

완해율과 20~50%의 장기생존을 가져^{6~9)} 3제요법에 비해 확실히 나은 결과를 가져왔다. 그리고 약제수를 증가시키거나 투여를 빈번히 또 교대치료의 이론이 도입되어 골수억제가 없거나 non-cross resistant 약제를 보다 빈번하게 사용하여 많은 보고에서 80% 이상의 완해율과 50% 이상의 무병장기생

존을 가져^{10~14)}, 최근은 가장 완치가 가능한 악성질환의 하나로 바뀌어졌지만, 5~8제요법이 4제요법보다 났다는 것은 아직도 논의의 대상이 되고 있으며⁴⁾, South West Oncology Group과 Eastern Cooperative Oncology Group에서 현재 진행되고 있는 CHOP, m-BACOD ProMACE-CytaBOM, MACOP-B

의 phase III 비교연구결과가 이를 대답해 줄 것이다¹⁵⁾. 이를 복합화학요법의 연구들을 분석하여 보면 large-cell 림프종의 경우 상당수의 환자에서 완치가 가능하려면 첫째로 높은 완해율을 가져야하고, 첫 단계의 치료에서 완치가 가능하고, 완치가능한 용량의 약제투여가 필수적이며 또한 완해되는 시기가 빠른 경우가 완치가능성이 높은 반면에 장기간의 지속적인 치료는 불필요하며 적극적인 치료는 독성이 큰 것으로 알려졌다¹⁶⁾. 저자들이 사용한 COPBLAM-V 복합화학요법은 New York Hospital-Cornell Medical Center에서 개발된 치료로 cyclophosphamide, oncovin, prednisone, bleomycin, adriamycin, procarbazine의 6약제를 3주 간격으로 그리고

환자의 내성한도내에서 maximal dose intensity에 이르기까지 매 주마다 cyclophosphamide와 adriamycin의 용량증강과 oncovin과 bleomycin의 계속정주방법으로 치료하는데 계속정주방법은 약제의 저항성 발현이 적은 장점이 있다¹⁷⁾.

보고성적들이 많은 차이를 보이는 이유는 불확실하나 예후인자들과 환자선택의 차이가 일부 관여할 것으로 생각되는데, 예후인자들에 대한 보고들을 보면 대체로 연령이 많은 경우는 강력한 치료를 잘 견뎌내지 못할 뿐 아니라 완해율이 낮고 재발율이 높아 예후가 불량하다^{4,12,18-22)}. 노인들은 다른 요인에 의해서도 생명에 영향을 받는데, Vose 등¹⁸⁾은 심혈관질환 뇌혈관장애 폐전색증 등으로 인한 사망이

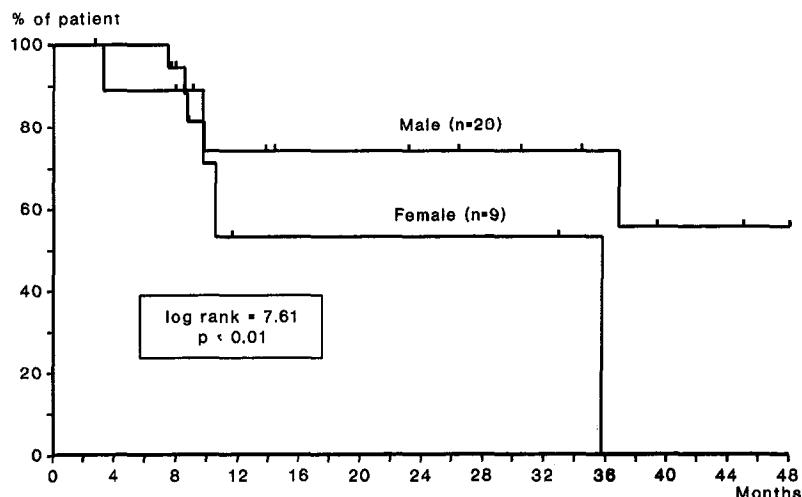


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves according to sex from start of therapy.

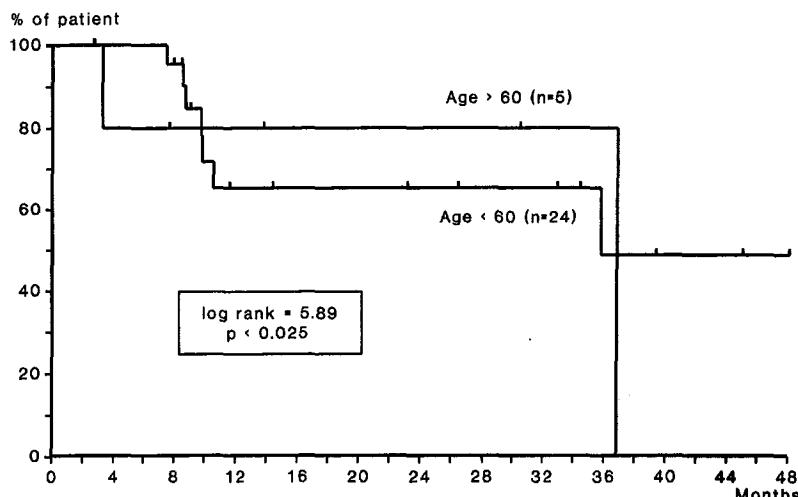


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves according to age from start of therapy.

11배나 높다고 하였다. 발열 체중감소 약한 등을 동반하는 “B” 증상과^{12,21,23,24)}, 일상운동능력이 저하된 경우는^{9,11,21,23,25-27)} 많은 보고에서 예후가 불량하게 나타난다. 그리고 진행병기^{11,21,22)} 침범된 비림프절 조직수^{11,12,24,25,27)} 골수침습^{11,21,22)} 중추신경침습²¹⁾ 거대림프절종대증^{11,23,24,27)} 혈청 LDH 증가^{4,11,13,25)} 등이 불량인자들로 보고되어 왔으나, 이들은 tumor burden과 turnover를 반영하는 것으로 Coleman 등⁵⁾은 고용량의 치료시에는 상기 예후인자들이 큰 문제가 되지는 않는다고 하였으며, el Ghamrawy 등²⁶⁾은 Ann Arbor 병기로는 생존의 차이가 없어 새로운 병기 결정방법을 추구해야 한다고도 주장하였다. 그리고 남녀사이에서 여자가 훨씬 DFS이 길며^{22,28)} Hayward

등²¹⁾은 백혈구수도 예후에 관여한다 하였다. 또한 면역형에서 T세포형은 대부분 치료결과가 좋지 못하나^{25,29)} 일부 보고에서는 차이가 없다고도 하였다³⁰⁾. 그리고 염색체이상 S-phase분획 RNA content 등도 주요한 예후인자들로 보고된다^{4,31)}.

최근에 예후인자로서 가장 중요하게 여겨지는 것은 첫째로 dose-intensity인데 DI는 통상적으로 전체 환자에서 특정 주기이상의 치료를 받았는지를 평가하는 방법과 특정환자의 치료전체를 평가하는 방법의 두가지 다른 방식이 있으며 후자의 방법이 주로 이용되는 것은 첫째로 치료기간을 계산함으로서 보다 실제적인 DI를 반영하므로 특정환자에서 비슷한 치료를 서로 비교하는데 사용될 수 있고, 둘째로 치

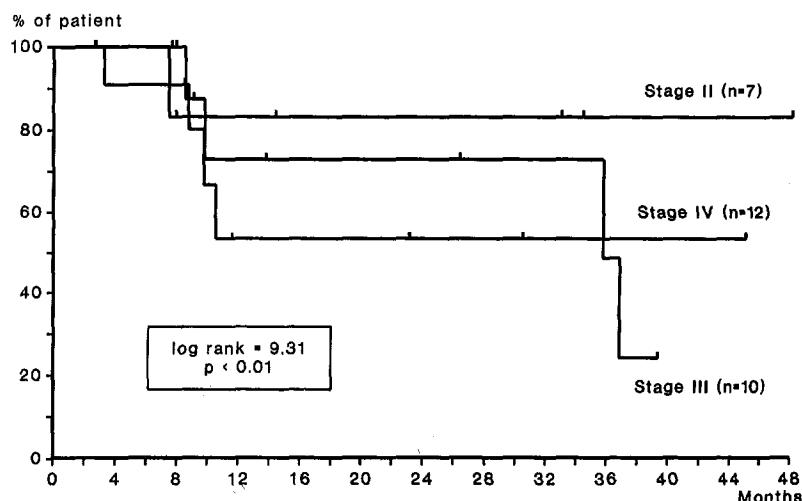


Fig. 4. Kaplan-Meier survival curves according to stage from start of therapy.

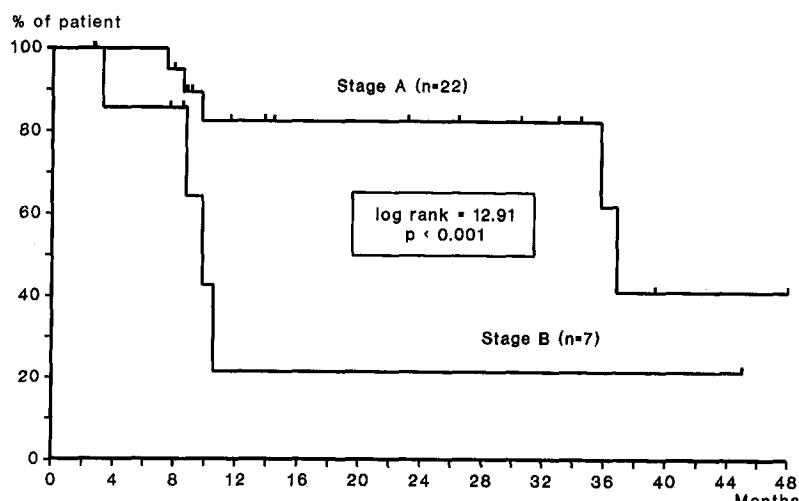


Fig. 5. Kaplan-Meier survival curves of stage A and B from start of therapy.

료과정을 수치료로 나타내므로 다른 예후인자들과 같이 환자의 치료결과에 미치는 영향을 조사할 수 있는 장점에 의한다³²⁾. 이는 일정시간에 얼마나 많은 용량의 약제($\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$)가 투여되었는가 하는 개념으로 많은 보고들은 relative dose intensity를 Hryniuk방법³³⁾으로 계산한다. 유방암 난소암 대장암 럼프종의 후향적조사에서 약제용량과 치료반응 및 생존과의 상관성이 밝혀졌으며³⁴⁾, 럼프종의 경우 최근의 여러 보고들에서 DI가 예후에 상당히 중요한 요인으로 작용하는데^{3,22,35,36)} Epelbaum 등³⁵⁾은 cyclophosphamide와 adriamycin의 RDI가 완해군에서 비완해군에 비해 훨씬 높았으며 cyclophosphamide의 RDI가 생존과 가장 큰 상관관계를 보인다 하였으며, Kwak 등³⁶⁾은 adriamycin의 RDI가 생존을 가장 잘 반영하는 지표라 하였다. 특히 노인환자의 경우 많은 환자에서 치료를 잘 견뎌내지 못하여 결과 불충분한 DI를 가지는데 다른 요인의 사망을 제외한다면 거의 젊은 환자와 같은 치료성적을 보이는데^{18,19)}, Fisher 등¹⁵⁾은 연령 일반운동능력 B증상이 각각 RDI와 역상관관계가 있었고 높은 RDI의 경우 생존기간이 길었으나, 연령과 전신운동능력에 조정을 하면 RDI 단독과 생존과는 서로 상관관계가 없었다 하였다. 그리고 치료후 완해에 도달하는 시기가 중요한데^{24,37)} 이는 치료의 강도와 종양세포의 치료에 대한 감수성이 반영되는 것으로, 완해도달시기가 빠른 경우는 재발율이 훨씬 낮아 장기생존을 가장 잘 예측하는 지표라 할 수 있다^{24,26,37)}. 저자들의 경우는 남자에서 완해율이 높았고, 치료반응 성 연령 병기 B증상 그리고 총림프구수들이 생존기간과 서로 상관관계가

있었는데, 여자와 진행병기 및 B증상동반시에 총림프구수가 유의하게 낮았으며, 진행병기와 B증상동반시에 전신운동능력이 유의하게 낮아 총림프구수가 매우 중요하게 나타났다. 그리고 각 약제의 RDI와 생존기간과는 별 상관이 없게 나타났으며, 성별 연령별 병기별 B증상유무 완해후 재발유무에 따른 RDI의 차이는 없었다.

위에 언급한 예후인자들은 대체로 치료반응의 감수성을 반영하지만 재발을 예측하기에는 민감하지 않다. 그러나 가장 중요한 것은 역시 치료감수성이며 환자가 완해후 장기간 생존을 못하는 이유는 치료독성, 다른 원인에 의한 사망, 약제에 저항하거나 보호지역내에 암세포가 잔존하는 경우들인데⁴⁾, 재발은 tumor burden과 치료후 완해에 도달하는 시기가 중요한데²⁴⁾, 최근 완해후 2년이후에 발생하는 재발이 20~40%를 차지하는 것으로 보고되는데¹⁶⁾, 저자들의 경우는 4년 DFS이 55.2%로 7례 전 예가 1년이내에 재발하였는데, 성 연령 조직형 병기 B증상 총림프구수 및 RDI는 재발유무에 따른 통계학적인 차이가 없었다.

대체로 치료에 실패하는 이유는 저항질환이 미리 존재하거나 새로 생긴 경우 그리고 치료에 관련된 독성에 의하는데, 치료에 저항하게 되는 기전과 예후인자 그리고 치료독성을 보다 이해하므로서 현재 사용되는 약제들의 적절한 적용방법과 앞으로의 치료개발에 지침이 될 것이다³⁸⁾. 현재 치료저항을 극복하는 여러 방법들 중에서 가장 기대되는 것은 dose-intensity를 증가시키는 것인데⁴⁾, 고용량치료와 골수이식술은 sensitive relapse의 경우 젊은 환자

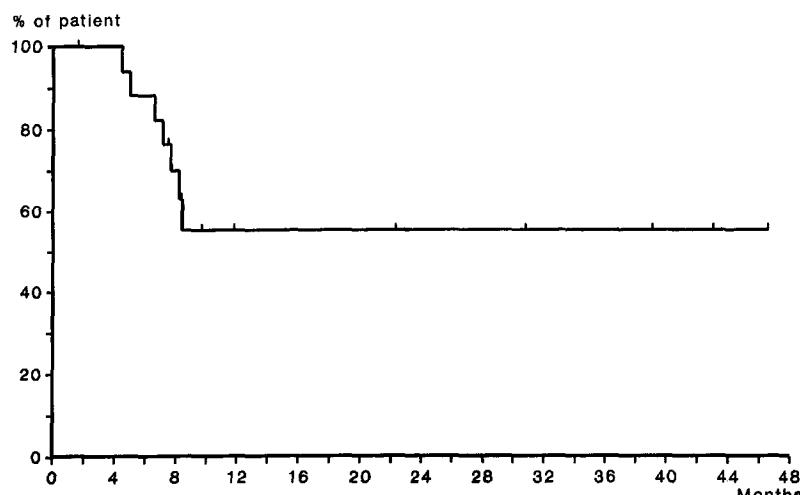


Fig. 6. Relapse-free survival in CR patients.

의 40~60%에서 장기생존을 하며^{39,40)}, 고위험군의 환자에서 1차 완해이후에 시행한 자가골수이식의 경우 3년 무병생존율이 65%로 화학요법단독에 비해 보다 나은 무병생존을 하므로 완해이후에 자가골수이식술을 선택적으로 시행할 수 있다 하였고⁴¹⁾, Haioun 등²⁷⁾은 재발이 치료실패의 주된 원인으로 질환의 초기에 자가골수이식을 시도하는 것이 합리적이다 하였다. 저자들의 경우 장기추적을 통하여 장기생존 그리고 재발에 미치는 인자들에 대한 보다 정밀한 조사가 이루어 질것으로 기대하는 바이다.

요 약

1989년 3월부터 1992년 6월사이에 계명대학교 의과대학 내과학교실에서 stage II, III 및 IV의 intermediate-grade 림프종환자 29례를 대상으로 COPBLAM-V 복합화학요법으로 치료한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

총 29례 환자 중 18례(62.1%)에서 완전관해, 11례(37.9%)에서 부분관해로 총관해율은 100%였고, 나이 조직형 병기 B증상유무에 따른 차이는 없으나 남자는 완해율 50.0%, 여자는 88.9%로 여자에서 유의하게($p<0.05$) 높은 완해율을 보였다.

전체환자의 중앙생존기간은 36.8개월로 1년, 2년, 3년, 4년 생존율은 각기 68.0%, 68.0%, 54.4%, 40.8%였고, 조직형에 따른 생존율의 차이는 없으나 남자와 여자($p<0.01$), 60세이하군과 60세이상군 ($p<0.025$), stage II III IV($p<0.001$), Stage A와 B($p<0.001$)사이는 유의한 차이를 나타내어, 여자이거나 나이가 많거나 진행병기 그리고 B증상이 동반된 경우 생존율이 낮았다.

각 약제의 RDI는 cyclophosphamide 0.722, oncovin 0.773, dexamethasone 0.785, bleomycin 0.763, adriamycin 0.720, procarbazine 0.776로 남녀 연령 조직형 B증상유무 재발유무 및 치료반응에 따른 각 약제의 RDI의 차이는 없었고, RDI와 생존기간과는 서로 상관관계가 없었으나 총림프구수와 생존기간 사이에는 유의한 ($p<0.001$) 상관관계를 나타내었다.

COPBLAM-V치료후 grade III 및 IV의 부작용은 빈혈 13.6%, 백혈구감소증 44.9%, 구토 22.8%, 탈모증 34.5% 그리고 간기능저하와 감염이 각기 3.4%에서 동반되었으며, 이 중 1례에서 폐혈증으로 인하여 사망하였다.

참 고 문 헌

- Rosenberg SA, Berard CW, Brown BW, Jr, et al: National cancer institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas; Summary and description of a working formulation for clinical usage. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.
- Hoppe RT: The non-Hodgkin's lymphomas; pathology, staging, treatment. *Curr Probl Cancer* 1987; 11: 363-447.
- DeVita VT Jr, Hubbard SM, Young RC, et al: The role of chemotherapy in diffuse aggressive lymphomas. *Semin Hematol* 1988; 25: 2-10.
- Armitage JO: Current status of therapy for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Third International Congress on the Neo-adjuvant Chemotherapy*. Paris, France, 1991, p59.
- Coleman M, Gerstein G, Topilow A, et al: Advances in chemotherapy for large cell lymphoma. *Semin Hematol* 1987; 24: 8-20.
- DeVita VT Jr, Canellos GP, Chabner B, et al: Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. *Lancet* 1975; 1: 248-250.
- Gams RA, Rainey M, Dandy M, et al: Phase III study of BCOP v CHOP in unfavorable categories of malignant lymphoma: A Southeastern Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1188-1195.
- Schein PS, DeVita VT Jr, Hubbard SH, et al: Bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vinristine and prednisone(BACOP) combination chemotherapy in the treatment of advanced histiocytic lymphoma. *Ann Intern Med* 1976; 85: 417-422.
- Gaynor EF, Ultman JE, Golomb HM, et al: Treatment of diffuse histiocytic lymphoma with COMLA(cyclophosphamide, oncovin, methotrexate, leukovorin, cytosine arabinoside): A 10-year experience in a single institution. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1596-1604.
- Boyd DB, Coleman M, Paplish SW, et al: COPBLAM III: infusional combination chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 425-433.

11. McMaster ML, Greer JP, Wolff Johnson DH, et al: Results of treatment with high intensity, brief duration chemotherapy in poor prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1991; 68: 233-241.
12. O'Reilly SE, Hoskins P, Klimo P, et al: MACOP-B and VACOP-B in diffuse large cell lymphomas and MOPP/ABV in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1991; 2: 17-23.
13. Marpicati P, Meriggi F, Zaniboni A, et al: A phase II trial of PROMACE-CYTABOM in previously untreated non-Hodgkin's lymphoma of intermediate- or high-grade histology. *Hematol Oncol* 1991; 9: 147-155.
14. Diaz-Pavon JR, Cabanillas F: Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1991; 3: 830-837.
15. Fisher RI, Dahlberg S, Miller TP, et al: Treatment of intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphomas with third generation chemotherapy regimens: analysis of Southwest Oncology Group (SWOG) phase II studies. *Fourth International Conference on Malignant Lymphoma*. Lugano, Switzerland, 1990, p47.
16. Armitage JO, Cheson BD: Interpretation of clinical trials in diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1335-1347.
17. Chabner BA, Bates S, Fojo T, et al: Drug resistance in malignant lymphoma: experience with EPOCH chemotherapy. *Ann Oncol* 1992; 3: 63.
18. Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD, et al: The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1838-1844.
19. Miller TP, Dona BW, Weick JK, et al: Southwest Oncology Group. Clinical trials for intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Hematol* 1988; 25: 17-22.
20. Solal-Celigny P, Chastang C, Herrera A, et al: Age as the main prognostic factor in adult aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1987; 83: 1075-1079.
21. Hayward RL, Leonard RC, Prescott RJ: A Critical analysis of prognostic factors for survival in intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. Scotland and Newcastle Lymphoma Group Therapy Working Party. *Br J Cancer* 1991; 63: 945-952.
22. Epstein R, Faraggi D, Ben Ari Y, et al: Survival of diffuse large cell lymphoma. A multivariate analysis including dose intensity variables. *Cancer* 1990; 66: 1124-1129.
23. Harding M, McNulty L, Paul J, et al: An alternating chemotherapy combination(MACOBLE) for intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol* 1991; 9: 93-102.
24. Guglielmi C, Amadori S, Martelli M, et al: F-MACHOP in aggressive lymphomas: long-term results and prognostic analysis including actual dose intensity. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 1099.
25. Coiffier B, Sebban C, Ffrench M, et al: Aggressive lymphomas treated by intensive chemotherapy: updated results of LNH-80 protocol with a median follow-up of 52 months. *Third International Conference on Malignant Lymphoma*. Lugano, Switzerland, 1987, p54.
26. el Ghamrawy KA, Zawam HZ, Abdel-Azim H, et al: Risk factors in intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphomas of adults: A need for a new staging system. *Anticancer Drugs* 1991; 2: 383-388.
27. Haioun C, Lepage C, Gisselbrecht B, et al: Autologous bone marrow transplantation (ABMT) vs sequential chemotherapy in first complete remission aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL): 1st interim analysis on 370 patients (LNH87 protocol). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 1071.
28. Smalley RV, Andersen JW, Hawkins MJ, et al: Alpha-interferon improves the effectiveness of induction chemotherapy in patients with prognostically unfavorable, moderately aggressive non-Hodgkin's lymphoma(NHL)-EST6484, an ECOG study. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: 945.
29. Lippman SM, Miller TP, Spier CM, et al: The prognostic significance of the immunotype in diffuse large-cell lymphoma: a comparative study of the T-cell and B-cell phenotype. *Blood* 1988; 72: 436-441.
30. Liang R, Chiu E, Chan TK, et al: Direct comparison of peripheral T-cell lymphomas with their B-cell counterpart. *Acta Haematol* 1991; 85: 179-183.
31. McLaughlin P, Osborne BM, Johnston D, et al: Nucleic acid flow cytometry in large cell lym-

- phoma. *Cancer Res* 1988; 48: 6614-6619.
32. Longo DL, Duffey PL, DeVita VT Jr, et al: The calculation of actual or received dose intensity: a comparison of published methods. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2042-2051.
33. Hryniuk W: The importance of dose intensity in outcome of chemotherapy. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds: *Important advances in oncology*. Philadelphia, Lippincott, 1983, p 121.
34. Young RC: Mechanisms to improve chemotherapy effectiveness. *Cancer* 1990; 65: 815-822.
35. Epelbaum R, Haim N, Ben Shahar M, et al: Dose-intensity analysis for CHOP chemotherapy in diffuse aggressive large cell lymphoma. *Isr J Med Sci* 1988; 24: 533-538.
36. Kwak LW, Halpern J, Olszen RA, et al: Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol* 1990; 8: 963-977.
37. Armitage JO, Weisenberger DD, Hutchins M, et al: Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma-rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol* 1986; 4: 160-164.
38. Inwards DJ, Armitage JO: Modern chemotherapeutic regimens in the management of aggressive non-Hodgkin lymphomas: Can they be improved? *Eur J Cancer* 1991; 27: 510-513.
39. Dreyfus F, Leblond V, Belanger, et al: Peripheral blood stem cell collection and autografting in high risk lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 409-413.
40. Freeman AS, Takvorian T, Anderson KC, et al: Autologous bone marrow transplantation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: very low treatment-related mortality in 100 patients in sensitive relapse. *J Clin Oncol* 1990; 8: 784-791.
41. Baro J, Richard C, Gonzalez-San Calavia J, et al: Autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for non-Hodgkin's lymphoma patients with poor prognostic features. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 283-289.

=Abstract=

COPBLAM-V Combination Chemotherapy in Advanced, Intermediate Non-Hodgkin's Lymphomas

Hong Suck Song, MD; Gai Yoon Nam, MD; Hwa Young Jung, MD

*Department of Internal Medicine, Keimyung University,
School of Medicine, Taegu, Korea*

Between March 1989 and June 1992, 29 patients with advanced stage, intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma were treated with a COPBLAM-V regimen including cyclophosphamide, oncovin, prednisolone, bleomycin, adriamycin, procarbazine. Median age was 45.7 years and 5 patients were 60 years or old. 18 patients(62.1%) achieved a complete response(CR) and 11 patients(37.9%) had a partial response. Of the 18 CRs, 7 patients(38.9%) suffered a relapse. The median survival time was 36.8 months, and 4-year survival rate was 40.8% and disease free survival for CRs was 55.2% with a median follow-up of 18.6 months. Male gender was negatively associated with response rate and age greater than 60 years, female sex, stage III and IV, B symptoms, decreased lymphocyte count significantly decreased survival rate. But relative dose intensity of drugs did not influence the outcome. Overall toxicity was acceptable with 1 treatment-related death due to sepsis. The incidence of nonfatal infection was 17.2%.

Key words: Combination chemotherapy, Dose-intensity, Non-Hodgkin's lymphoma