

비호즈킨 림프종환자에서 ProMACE-CytaBOM 복합화학요법의 치료효과

계명대학교 의과대학 내과학교실

송 흥 석 · 이 춘 식

ProMACE-CytaBOM Combination Chemotherapy in Stage II/III/IV Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma

Hong Suk Song, M.D. and Chun Sik Lee, M.D.

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

Background : CHOP regimen is four-drug, first-generation combination chemotherapy that has been the standard treatment for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma for the last 20 years. The second- and third-generation regimens have been developed in an attempt to improve the treatment outcome, but recent randomized studies failed to demonstrate an advantage of these regimens compare to the first-generation CHOP regimen. So, we performed clinical study of 8-drug combination chemotherapy, ProMACE-CytaBOM regimen for patients with non-Hodgkin's lymphoma to evaluate the response rate, overall survival, and toxicity.

Methods : Between November 1992 and Feb. 1997, previously untreated stage II/III/IV intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma patients were treated with a ProMACE-CytaBOM regimen including cyclophosphamide 650 mg/m^2 IV on day 1, adriamycin 25 mg/m^2 IV on day 1, etoposide 120 mg/m^2 IV on day 1, cytosine arabinoside 300 mg/m^2 IV on day 8, bleomycin 5 mg/m^2 IV on day 8, vincristine 1.4 mg/m^2 IV on day 8, methotrexate 120 mg/m^2 IV on day 8, and prednisone 60 mg/m^2 PO on day 1 to day 14 with 3 weeks interval.

Results : Twenty eight patients (87.5%) were evaluable. Patient characteristics include: Median age 57.5 years (17-75) and 15 patients were 60 years or old; clinical stage II in 12 patients (37.5%), stage III in 7 patients (21.9%), and stage IV in 13 patients (40.6%). Objective response were 22 CR, 4 PR, 2 PD with 92.8% response rate. The complete response rate was associated with the International Prognostic Index (low risk 100%; low intermediate risk 70%; high and high intermediate risk 50%, $P<0.05$), but age did not influence the response rate. The median survival time was 23.6 months, and 1-year, 3-year, 5-year total survival and relapse-free survival rate were 75.0% 52.0% 34.7%, 84.4% 84.4% 54.3%, respectively. International Prognostic Index was correlated well with survival time (1-year 3-year 5-year survival : Low risk 91.7% 91.7% 91.7% vs low intermediate risk 80.0% 41.1% 27.4% vs high and high intermediate 33.3% 16.6% 0%, $P<0.005$), however age was negatively associated with survival time (1-year 3-year 5-year survival : Below the 60 years 81.3% 75.0% 37.5% vs age greater than 60 years 66.7% 34.3% 22.9%, $P<0.05$). Grade 3/4 toxicities were anemia in 28.6%, neutropenia in 64.3%, thrombocytopenia in 14.3%, vomiting in 35.7%, oral mucositis in 14.3%, alopecia in 25.0%, increased AST in 3.6% and

접수 : 1997년 12월 5일, 승인 : 1998년 8월 20일

책임저자 : 송홍석, 대구시 중구 동산동 194 계명대학교병원 내과

Tel : 053)250-7436, Fax : 053)250-7434

infection in 17.9%.

Conclusion : The ProMACE-CytaBOM combination chemotherapy was not better than first-generation CHOP regimen, with higher treatment-related death due to infection. Therefore, ProMACE-CytaBOM combination chemotherapy is not routinely recommended to treat the patients with non-Hodgkin's lymphoma.

Key Words : ProMACE-CytaBOM, Combination chemotherapy, Non-Hodgkin's lymphoma

서 론

비호즈킨 림프종에서 WHO Working Formulation의 분류¹⁾에 따른 중등도 및 고도는 저도의 림프종에 비하여 진행이 급속하여 보다 더 악성적인 경과를 취하는데,²⁾ 진행병기의 경우 1960년대는 무병생존율이 5%에 불과한 치명적인 질환 중의 하나였으나, 이후 복합화학요법의 발전으로 1980년대에 들어서 무병생존율이 65%에 도달하여 가장 완치가 가능한 악성 질환의 하나로 바뀌게 되었다.³⁾ 복합화학요법에서 3제요법에 비해 4제요법은 확실히 보다 나은 결과를 가지나, 현재까지 가장 널리 사용되고 있는 제1세대의 4제요법인 CHOP치료에 비하여 보다 많은 약제들을 사용하는 제2, 제3세대의 치료법들이 더 우월하다는 것은 아직도 뚜렷하지 않아 논의의 대상이 되고 있다. 따라서 저자들은 국내 악성 림프종의 대부분을 차지하는 단계 II/III/IV의 중등도 및 고도의 비호즈킨 림프종을 대상으로 하여 8제화학요법인 ProMACE-CytaBOM(cyclophosphamide, adriamycin, etoposide, prednisone, cytosine arabinoside, bleomycin, vincristine, methotrexate) 복합화학요법으로 치료관해율, 생존율, 부작용들을 분석하여 ProMACE-CytaBOM 복합화학요법이 1세대의 표준적인 치료법보다 우수한지를 연구하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 1992년 11월부터 1997년 2월사이에 계명대학교 동산의료원에서 조직학적으로 비호즈킨 림프종으로 확진받은 환자 가운데 결절성 대세포형, 미만성 소분할세포형, 미만성 혼합형, 미만성 대세포형 혹은 면역아구세포형이고 단계 II, III 및 IV이며 적어도 한군데 이상 종양크기의 평가가 가능한 병소

가 있으면서, 16세 이상이고 운동능력이 ECOG기준으로 0~3이고, 치료전 백혈구수가 $4,000/\mu\text{L}$ 이상, 혈소판수가 $100,000/\mu\text{L}$ 이상, 혈색소치가 10g/dL 이상, 총빌리루빈이 2.0mg/dL 이하, BUN이 20mg/dL 이하이고, AST가 정상 상한선의 2배 이하이고, 심장기능검사상 좌심실박출계수가 45% 이상인 경우만을 선택하여 치료하였으며, 과거 방사선치료나 화학요법을 실시한 경우는 제외하였다.

2. 치료방법 및 부작용

ProMACE-CytaBOM 복합화학요법은 cyclophosphamide $650\text{mg}/\text{m}^2$ 와 adriamycin $25\text{mg}/\text{m}^2$, etoposide $120\text{mg}/\text{m}^2$ 을 제1일에, cytosine arabinoside $300\text{mg}/\text{m}^2$, bleomycin $5\text{mg}/\text{m}^2$, vincristine $1.4\text{mg}/\text{m}^2$, methotrexate $120\text{mg}/\text{m}^2$ 를 제8일에 정맥주입하고, prednisone $60\text{mg}/\text{m}^2$ 을 제1일부터 14일간 경구투여하며, bactrim을 전치료기간동안 예방적으로 경구투여하였다. 이상의 치료를 각 장기별 부작용에 따라 약제의 용량을 조절한 후 매 3주 간격으로 반복 시행하였으며, 매주 혈액검사와 다음 치료직전의 병력, 이학적 검진 및 혈액검사로 부작용을 평가하여 WHO 기준에 따라 구분하였다.

3. 치료효과 판정 및 통계분석

치료효과는 매 주기마다 혈액검사와 철저한 이학적 검사로 반응평가를 실시하였는데, 임상적인 관해상태가 초래된 경우는 초진시의 이상부위를 다시 반복병기조사를 실시하였고 후복막림프절에 대한 평가는 복부전산화단층촬영으로 평가하였다. 치료효과는 WHO에서 추천한 방식으로 정의하였는데, 완전관해는 모든 병변이 소실된 상태가 4주 이상 지속되는 경우, 부분적관해는 모든 측정가능병변의 최장직경과 그에 수직되는 직경의 곱의 합이 50% 이상 감소된 상태가 4주 이상 지속되는 경우로 하였다. 관해가 된 뒤 다시 재발한 경우는 가급적 병리적으로 확

진을 하는 것을 원칙으로 하였다.

통계분석은 International Prognostic Index⁴⁾ 및 연령에 따른 관해율의 차이는 χ^2 -test에 의해 비교하였고, 생존기간은 치료시작일로부터 환자가 사망하거나 혹은 1997년 11월 30일까지로 산정하였는데, 생존율과 생존기간 그리고 무병생존기간은 Kaplan-Meier 방법으로 산정하였으며, 연령 및 International Prognostic Index에 따른 생존율의 차이는 log-rank test를 이용하여 비교하였다. 그리고 치료독성은 각각의 환자에서 가장 심하게 나타났을 때를 그 대표로 하여 평가하였다.

결 과

1. 임상적 특성(Table 1)

연령은 17세에서 75세 사이로 평균 57.5세였으며, 성별분포는 남자가 19례 여자가 13례였으며, 조직학적으로는 미만성 조직구형이 21례(65.6%)로 가장 많았으며 병기별로는 단계 II가 12례(37.5%), 단계 III가 7례(21.9%), 단계 IV가 13례(40.6%)였고 B증상은 단계 II가 5례, 단계 III이 2례, 단계 IV가 7례로 총

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Total No. of patients		32		
Age(year)	median	57.5		
	range	17-75		
Sex(M/F)		19/13		
Histology	Diffuse small cleaved	6		
	Diffuse mixed	1		
	Nodular large	2		
	Diffuse large	21		
	Immunoblastic large	2		
Stage	II	12(5)*		
	III	7(2)		
	IV	13(7)		
Extranodal		24		
	bone marrow	5		
	ileum	4		
	duodenum	4		
	tonsil	3		
	stomach	3		
	liver	3		
	nasopharynx	2		
	uterus	2		

*Numbers of B symptom

14례(43.8%)에서 동반되었으며, 비림프절조직은 24례(85.7%)에서 침습되었는데, 골수 5례, 회장 4례, 십이지장 4례, 편도 3례, 위 3례, 간 3례 그리고 비인후 및 자궁이 각각 2례에서 침습되었다(Table 1).

2. 관해율

ProMACE-CytaBOM 복합화학요법의 관해율은 총 28례에서 평가가 가능하였는데, 완전관해 22례(78.6%), 부분관해 4례(14.3%)로 총관해율은 92.8%였으며, International Prognostic Index에 따른 저위험군의 완전관해율은 100%, 저중등도위험군은 70%, 고중등도 및 고위험군은 50%의 완전관해율로 통계적으로 유의한 결과를 얻었으며($P<0.05$), 60세 이하군은 87.5%, 60세 이상군은 66.7%로 연령에 따른 완전관해율의 통계적인 차이는 없었다(Table 2).

3. 생존율

전체 환자의 추적기간은 평균 23.7개월이고 최장 추적기간은 61.8개월인데, 대상환자의 생존율은 Table 3에서 보는 바와 같다. 1년, 3년, 5년 전체 생

Table 2. Response rate of ProMACE-CytaBOM chemotherapy

	CR	PR	PD	RR (%)	P value
Total	22	4	2	92.8	
Low risk	12	0	0	100.0	
Low intermediate risk	7	2	1	90.0	$P<0.05$
High intermediate & high	3	2	1	83.3	
Age(year) : >60	8	3	1	91.7	$P>0.1$
≤60	14	1	1	93.8	

CR : complete remission, PR : partial remission
PD : progressive disease, RR : response rate

Table 3. Survival rate of ProMACE-CytaBOM chemotherapy

	No.	1 year (%)	3 years (%)	5 years (%)
All patients	28	75.0	52.0	34.7
Low risk	12	91.7	91.7	91.7
Low intermediate	10	80.0	41.1	27.4
High intermediate & high	6	33.3	16.6	0
Age(year) : >60	12	66.7	34.4	22.9
≤60	16	81.3	75.0	37.5
Relapse free survival	22	84.4	84.4	54.3

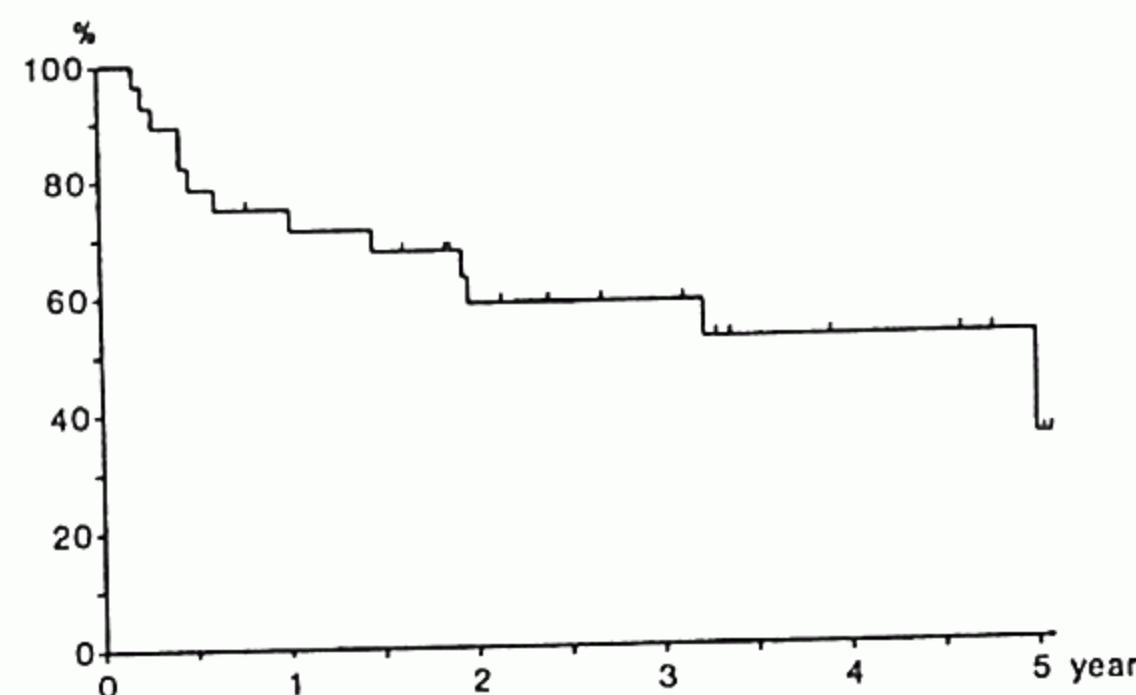


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve of overall patients.

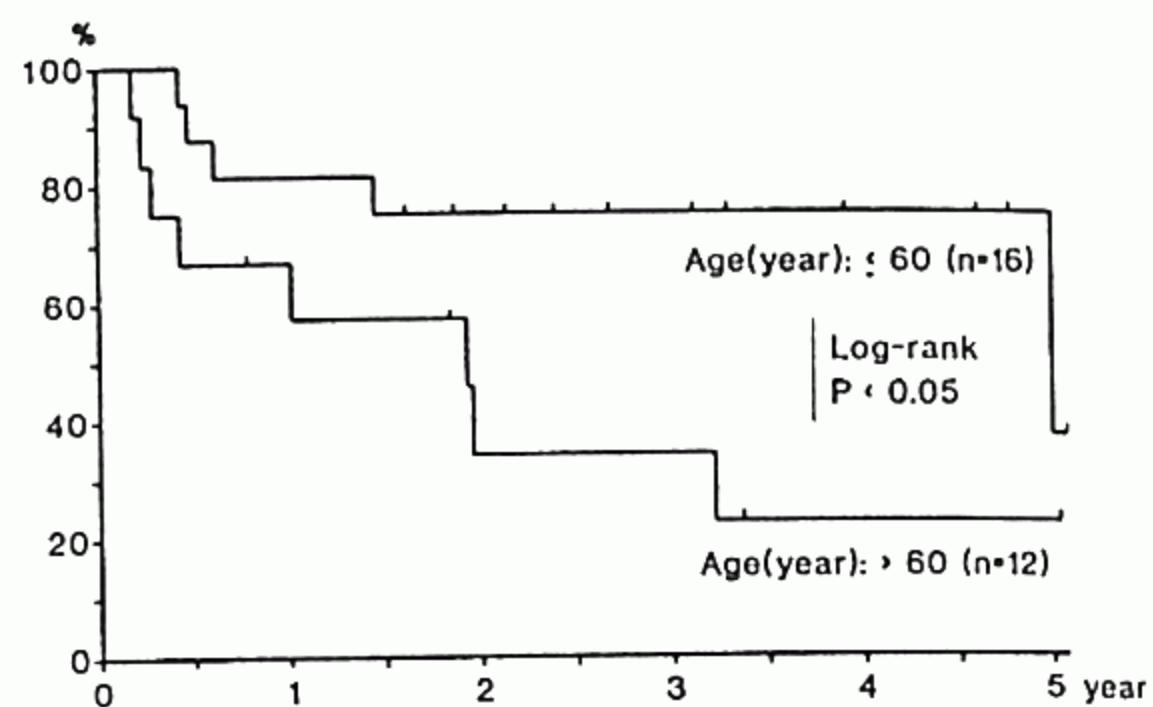


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves according to age.

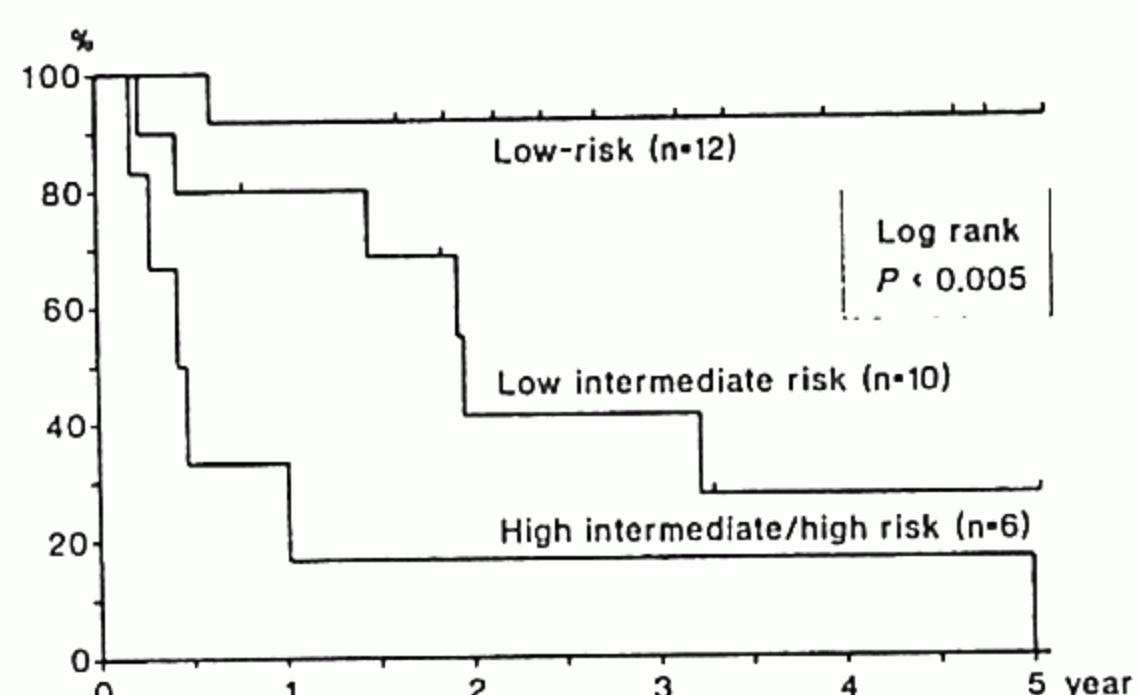


Fig. 2. Overall survival curve according to the International Prognostic Index.

존율은 75.0%, 52.0%, 34.7%였으며(Fig. 1), 저위험군, 저중등도위험군, 고중등도 및 고위험군의 1년 3년 5년 생존율은 각각 91.7% 91.7% 91.7%, 80.0% 41.1% 27.4%, 33.3% 16.6% 0%로 고위험군에 갈수록 생존율이 유의하게 낮았으며($P<0.005$)(Fig. 2), 60세 이하군과 60세 이상군의 1년, 3년, 5년 생존율은 각각 81.3 75.0% 37.5%, 66.7% 34.3% 22.9%로 통계적으로 유의하게 나타났다($P<0.05$)(Fig. 3). 완전관해 22례의 1년, 3년, 5년 무병생존율은 각기 84.4%, 84.4%, 54.3%로 나타났다(Fig. 4).

4. 부작용

ProMACE-CytaBOM 복합화학요법은 총 157주기(평균 5.6주기)가 실시되었는데, III 및 IV도의 부작용을 보면 빈혈이 28.6%, 백혈구감소증이 64.3%, 혈소판감소증이 14.3%, 구토증이 35.7%, 구내점막염이 14.3%, 탈모증이 25.0%, 그리고 AST 증가가 3.6%였으며, 감염이 17.9%로 이 중 폐렴 1례, 패혈증 2례

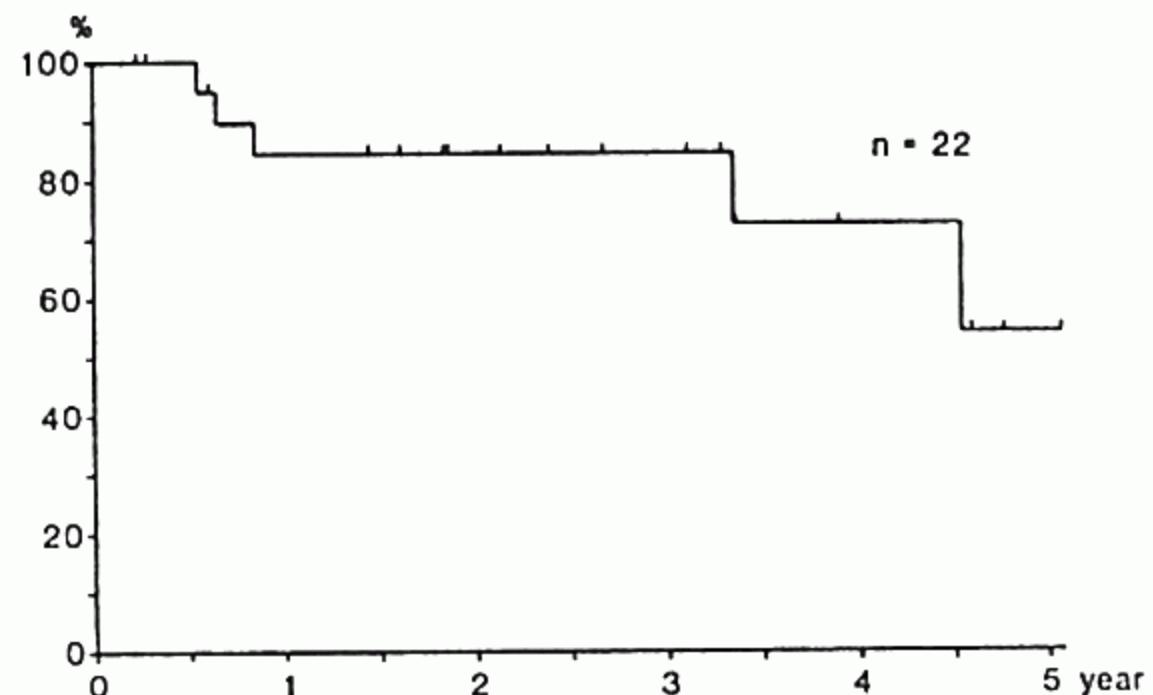


Fig. 4. Relapse-free survival curve of the complete response patients.

및 복막염으로 인한 패혈증 1례에서 치료와 관련하여 사망하였다(Table 4).

고 찰

중등도 및 고도의 림프종은 진행병기의 경우 단일제제화학요법으로는 단지 5%의 관해율과 6개월 미만의 반응기간을 가지는 반면에, 3제화학요법으로는 30%의 관해율과 6~14개월의 평균생존기간을 얻을 수 있으나 장기생존율을 크게 호전시키지는 못하였다.⁵⁾ 이후 관해율 및 생존율을 향상시키기 위하여 보다 강력한 복합화학요법의 개발이 급속히 진행되었으며 3제복합화학요법인 cyclophosphamide, vincristine, prednisolone(CVP)에 doxorubicin, bleomycin, procarbazine, methotrexate, cytosine arabinoside 중의 한가지 약제를 첨가한 4제복합화학요법은 40~75%의 관해율과 20~50%의 장기생존율을 가져 3제화학요법에 비해 확실히 우수한 결과를 가져왔다.^{6~8)} 그

Table 4. Toxicity of ProMACE-CytaBOM chemotherapy

Toxicity \ Grade	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
Anemia	4 (14.3)	6 (21.4)	6 (21.4)	2 (7.1)
Neutropenia	2 (7.1)	5 (17.9)	8 (28.6)	10 (35.7)
Granulocytopenia	3 (10.7)	4 (14.3)	8 (28.6)	11 (39.3)
Thrombocytopenia	5 (17.9)	1 (3.6)	4 (14.3)	0
Vomiting	5 (17.9)	7 (25.0)	10 (35.7)	0
Oral mucositis	3 (10.7)	8 (28.6)	4 (14.3)	0
Diarrhea	4 (14.3)	2 (7.1)	0	0
Increased AST	2 (7.1)	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Increased bilirubin	1 (3.6)	0	0	0
Alopecia	4 (14.3)	7 (25.0)	7 (25.0)	0
Neuropathy	12 (42.9)	1 (3.6)	0	0
Infection	2 (7.1)	3 (10.7)	1 (3.6)	4 (14.3)
Bleeding	0	1 (3.6)	0	0
Fever	3 (10.7)	5 (17.9)	0	0
Pain	2 (7.1)	0	0	0

리고 약제수를 증가시키거나 투여를 빈번히 또는 교대치료의 이론이 도입되어 골수억제가 없거나 교차내성이 없는 것으로 알려진 약제를 보다 빈번하게 사용하는 제 2 및 제 3세대의 치료법들은 많은 보고에서 80%이상의 관해율과 50% 이상의 무병장기생존율을 나타낸다고 보고하였다.^{9~11)} 이들 중에서 ProMACE-CytaBOM 복합화학요법은 림프종에 유효한 8가지 약제를 조기에 투여하여 dose-intensity를 증강시키는 치료법으로, Longo 등¹⁰⁾은 86%의 완전관해율과 무병생존율 73%로 제2세대치료법인 Pro-MACE-MOPP보다 관해율(74%) 및 무병생존율(59%)이 통계적으로 의미있게 우수하다고 하였다. 이와 같이 중등도 및 고도의 림프종은 최근에 가장 완치가 가능한 악성 질환의 하나로 바뀌어졌지만, 실제로 5~8제화학요법이 4제화학요법보다 우수하다는 것은 아직도 논의의 대상이 되고 있다. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)는 CHOP 복합화학요법과 제 2세대치료법인 m-BACOD 복합화학요법을 4년간 추적관찰한 결과 완전관해율 및 전체생존율은 차이가 없고, 오히려 m-BACOD 복합화학요법이 폐감염증이 심하고 혈액학적 독성이 크기 때문에 CHOP 복합화학요법이 보다 더 우월하다고 하였다.¹²⁾ Spanish Cooperative Group에서는 CHOP 복합화학요법과 ProMACE-CytaBOM 복합화학요법을 비교하여, 양군사이에 치료반응률(CHOP치료군 83.5%, ProMACE-CytaBOM치료군 88%)이나 5년 전체

생존율(CHOP치료군 42%, ProMACE-CytaBOM치료군 42 %)의 차이가 없으며, 예후인자들에 따른 구분에서도 치료반응률이나 생존율의 차이가 없었으며, 치료독성도 차이가 없어 CHOP치료가 여전히 표준적인 치료법이라고 하였다.¹³⁾ 그리고 최근에 SWOG (Southwest Oncology Group)과 ECOG는 합동연구로 치료의 기왕력이 없는 bulky 단계 II, 단계 III 및 단계 IV의 림프종환자를 대상으로 CHOP치료와 m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, MACOP-B 등의 제3세대 치료법과의 제3상 비교임상시험을 실시하였는데, 등록된 1,138례 가운데 899례(79%)에서 평가가 가능하였는데, 4군간에 관해율의 차이는 없었고, 49개월의 추적기간동안에 3년 무병생존율은 CHOP 41%, m-BACOD 46%, ProMACE-CytaBOM 46%, MACOP-B 41%로 통계적 차이가 없었고, 3년 전체 생존율이 CHOP 54 %, m-BACOD 52%, ProMACE-CytaBOM 50%, MACOP-B 50%로 4군사이에 통계적 유의성이 없었으며, 치명적인 독성은 CHOP 1%, m-BACOD 5%, ProMACE-CytaBOM 3%, MACOP-B 6%로 나타나, CHOP치료법이 비용이 적게 들고 심한 부작용이 적으로, 아직은 제 1세대요법인 CHOP이 진행병기의 중등도 및 고도의 림프종의 표준적인 치료법이며, 보다 치료성적을 올리기 위해서는 새로운 치료전략이 필요하다 하였다.¹⁴⁾ 최근의 관심은 자가조혈모세포이식술을 통한 고용량 화학요법으로 dose-intensity를 증강시키는 치료법인데, 초기에는 일차치

료에서 재발하였거나 실패한 경우를 대상으로 치료한 제3상 임상시험에서 항암제에 반응성인 재발의 경우에 완해율과 전체 생존율이 호전됨이 확인되었으나,¹⁵⁾ 이후 고위험군을 대상으로 초기에 고용량화학요법을 시행하거나 혹은 완전관해후 공고요법으로 고용량화학요법을 시행하였을 때는, 전향적 무작위 연구결과 무병생존율이나 전체 생존율이 고식적인 화학요법과 별 차이가 없었다.^{16, 17)} 한편 Gianni 등¹⁸⁾은 교차내성이 없는 약제들을 최대허용용량으로 연속적인 치료를 통하여 43개월의 추적결과 완전관해율 94% 무병생존율 73% 전체 생존율 73%로 좋은 보고를 하게 되어, ECOG에서 Gianni 등의 연구와 같은 방법으로 전향적 무작위 연구가 현재 진행되고 있다.

예후인자들에 대한 보고들을 보면 대체로 연령이 높은 경우는 강력한 치료를 잘 견뎌내지 못할 뿐 아니라 관해율이 낮고 재발률이 높아 생존율이 낮다 하였는데^{19~21)} 저자들의 경우에는 관해율은 통계적으로 별 차이가 없었으나 60세 이상군에서 재발률이 높아 생존율이 유의하게 낮게 나타났다. 그리고 치료와 관련된 예후인자들로 dose-intensity와 치료반응 속도를 들 수 있는데, 저자들의 경우에서 dose-intensity 및 치료반응속도와 전체생존율 사이에는 유의한 연관성을 관찰할 수 없었다. 그리고 최근 International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor Project에서 개발된 International Prognostic Index의 모델²²⁾은 저자들의 경우에서도 이 모델의 위험정도가 관해율과 전체 생존율에 매우 비례하여 앞으로 치료방침을 선택하는데 있어 좋은 지표가 될 것으로 생각된다.

결론적으로 저자들의 ProMACE-CytaBOM 복합화학요법은 치료반응률 92.8%, 3년 전체 생존율 52.0%로, 1985년과 1988년사이에 치료한 dose-intensity가 제1세대와 유사한 modified COPBLAM 복합화학요법의 치료반응률 80%, 3년 생존율 48.2%²³⁾ 그리고 1989년과 1992년사이에 치료한 COPBLAM-V 복합화학요법의 치료반응률 100% 3년생존율 54.4%에²⁴⁾ 비교할 때 별 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러나 ProMACE-CytaBOM 복합화학요법은 위의 두가지 치료법에 비하여 3 및 4도의 심한 감염증의 빈도가 높게 나타났으며(COPBLAM 6.7%, COPBLAM-V 3.4%, ProMACE-CytaBOM 17.9%) 감염으로 인한 치료관련

사망례가 가장 높게 나타났다(COPBLAM 0/30, COPBLAM-V 1/29, ProMACE-CytaBOM 4/28). 그리고 완전관해된 환자에서 2년이후에 발생하는 재발이 전체 재발의 20~40%를 차지하며, 2년간 완해가 유지되는 경우에는 70~90%의 완치율을 가지는데,²⁵⁾ 저자들의 경우에 재발이 확인된 5례 중 3례가 3년이후에 재발이 되어 림프종의 치료결과는 적어도 5년 이상의 추적기간이 필요할 것으로 생각된다.

요약

배경 : 중등도 및 고도의 림프종의 치료에서 현재까지 가장 널리 사용되고 있는 제1세대의 4제요법인 CHOP치료에 비하여 보다 많은 약제들을 사용하는 제2, 제3세대의 치료법들이 보다 더 우월하다는 것은 아직도 뚜렷하지 않은 실정이며, 논의의 대상이 되고 있다. 따라서 저자들은 1992년 11월부터 1997년 2월사이에 조직학적으로 비호즈킨 림프종으로 확진받은, 치료 기왕력이 없는 단계 II, III 및 IV의 중등도 및 고도의 림프종환자를 대상으로 ProMACE-CytaBOM 복합화학요법으로 기존의 1세대 치료법에 비하여 치료반응률을 호전시킬 수 있는지를 보고자 하였다.

방법 : ProMACE-CytaBOM 복합화학요법은 cyclophosphamide $650\text{mg}/\text{m}^2$, adriamycin $25\text{mg}/\text{m}^2$, etoposide $120\text{mg}/\text{m}^2$ 을 제1일에 정맥주입하고, cytosine arabinoside $300\text{mg}/\text{m}^2$, bleomycin $5\text{mg}/\text{m}^2$, vincristine $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 을 제8일에 정맥주입하고, prednisone $60\text{mg}/\text{m}^2$ 을 제1일부터 14일간 경구투여하며, bactrim을 전치료기간동안 예방적으로 복용하는데, 이상의 치료는 각 장기별로 부작용에 따라 용량조절후 매 3주 간격으로 반복시행하였다.

결과 : 전체 환자 32례 중 28례에서 치료에 대한 반응의 평가가 가능하였다. 평가가 가능한 28례 중 22례(78.6%)에서 완전관해, 4례(14.3%)에서 부분적관해로 총관해율은 92.8%였고, International Prognostic Index에 따른 완해율은 저위험군 100%, 저중등도위험군 70.0%, 고중등도 및 고위험군은 50%로 통계적으로 유의하였으며($P<0.05$), 60세 이하군은 87.5%, 60세 이상군은 66.7%로 연령에 따른 완해율의 통계적인 차이는 없었다. 전체 환자의 평균생존기간은 23.6개월이었고, 1년, 3년, 5년 전체 생존율은 75.0%,

52.0%, 34.7%였으며, 저위험군, 저중등도위험군, 고중등도 및 고위험군의 1년, 3년, 5년 생존율은 각기 91.7% 91.7%, 80.0% 41.1% 27.4%, 33.3% 16.6% 0%로 고위험군에 갈수록 생존율이 유의하게 낮았으며($P<0.005$), 60세 이하군과 60세 이상군의 1년, 3년, 5년 생존율은 각기 81.3 75.0% 37.5%, 66.7 % 34.3% 22.9%로 통계적으로 60세이하군에서 유의하게 높았다($P<0.05$). 완해된 22례의 1년, 3년, 5년 무병생존율은 각기 84.4%, 84.4%, 54.3%로 나타났다. ProMACE-CytaBOM 복합화학요법에 따른 3 및 4도의 부작용은 빈혈이 28.6%, 백혈구감소증이 64.3%, 혈소판감소증이 14.3%, 구토증이 35.7%, 구내점막염이 14.3%, 탈모증이 25.0%, 그리고 ALT 증가가 3.6 %였으며, 감염이 17.9%로 이 중 폐렴 1례 패혈증 2례 및 복막염으로 인한 패혈증 1례에서 치료와 관련하여 사망하였다.

결 론 : ProMACE-CytaBOM복합화학요법은 다른 1세대치료와 유사한 치료성적을 나타내었지만, 부작용 특히 감염으로 인한 사망률이 높아 표준적인 치료보다 나은 것이 없었다.

참 고 문 헌

- 1) The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project : 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* 49:2112-2135, 1982
- 2) Hoppe RT : The non-Hodgkin's lymphomas; pathology, staging, treatment. *Curr Probl Cancer* 11:363-447, 1987
- 3) DeVita VT, Jr, Hubbard SM, Young RC, Longo DL : The role of chemotherapy in diffuse aggressive lymphomas. *Semin Hematol* 25:2-10, 1988
- 4) The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factor project : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329:987-994, 1993
- 5) Sarna GP, Kagan AR : Non-Hodgkin's lymphomas. In Haskell CM, ed. *Cancer treatment*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders company, 1985, pp789-828
- 6) Gams RA, Rainey M, Dandy M, Bartolucci AA, Silberman H, Omura G : Phase III study of BCOP vs CHOP in unfavorable categories of malignant lymphoma : A Southeastern Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 3:1188-1195, 1985
- 7) Schein PS, DeVita VT Jr, Hubbard SH, Chabner BA, Canellos GP, Berard C, Young RC : Bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone(BACOP) combination chemotherapy in the treatment of advanced histiocytic lymphoma. *Ann Intern Med* 85:417-422, 1976
- 8) Gaynor EF, Ultman JE, Golomb HM, Sweet DL : Treatment of diffuse histiocytic lymphoma with COMLA(cyclophosphamide, oncovin, methotrexate, leukovorin, cytosine arabinoside) : A 10-year experience in a single institution. *J Clin Oncol* 3:1596-1604, 1985
- 9) O'Reilly SE, Hoskins P, Klimo P, Connors JM : MACOP-B and VACOP-B in diffuse large cell lymphomas and MOPP/ABV in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2:17-23, 1991
- 10) Longo DL, DeVita VT Jr, Duggey PL, Wesley MN, Ihde DC, Hubbard SM, Gilliom M, Jaffe ES, Cossman J, Fisher RI, Young RC : Superiority of ProMACE-CytaBOM over Pro-MACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: Results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 9:25-38, 1991
- 11) Diaz-Pavon JR, Cabanillas F : Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 3: 830-837, 1991
- 12) Gordon LI, Harrington D, Andersen J, Colgan J, Glick J, Neiman R, Mann R, Resnick GD, Barcos M, Gottlieb A, O'Connell M : Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen(m-BACOD) with a standard regimen(CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 327: 1342-1349, 1992
- 13) Montserrat E, Garcia-Conde J, Vinolas N, Lopez-Guillermo A, Hernandez-Nieto L, Zubizarreta A, Maldonado J, Alcalá A, Faura MV, Llorente A, Blade J, Fontanillas M, Estape J : CHOP vs ProMACE-CytaBOM in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Long-term results of a multicenter randomized

- trial(PETHEMA: Spanish Cooperative Group for the study of hematological malignancies treatment, Spanish Society of Hematology). Eur J Haematol 57:377-383, 1996*
- 14) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP: A phase III comparison of CHOP vs M-BACOD vs ProMACE-CytaBOM vs MACOP-B in patients with intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: Results of SWOG-8516(Intergroup 0067), the national high-priority lymphoma study. Ann Oncol 5 (suppl 2):91-95, 1994
- 15) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn J, Harousseau J, Coiffier B, Biron P, Mandelli F, Chauvin F: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 333:1540-1545, 1995
- 16) Verdonck LF, van Putten WLJ, Hagenbeek A, Schouten HC, Sonneveld P, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Raemaekers JMM, van Oers RHJ, Haak HL, Schots R, Dekker AW, de Gast GC, Lowenberg B: Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 332:1045-1051, 1995
- 17) Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Coiffier B, Bosly A, Tilly H, Morel P, Nouvel C, Herbrecht R, D'Agay MF, Gaulard P, Reyes F: Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission. A study of 464 patients. J Clin Oncol 12:2543-2551, 1994
- 18) Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F, Gandola L, Tarella C, Pileri A, Stern A, Valagussa P, Bonadonna G: 5-year update of the Milan Cancer Institute randomized trial of high-dose sequential(HDS) vs MACOP-B therapy for diffuse large-cell lymphomas. Proc Am Soc Clin Oncol 13:373, 1994(Abst)
- 19) Solal-Celigny P, Chastang C, Herrera A, Desaint B, Renoux M, Gaulard P, Bernard J, Brousse N, Boivin P: Age as the main prognostic factor in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 83:1075-1079, 1987
- 20) Hayward RL, Leonard RC, Precott 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 63:945-952, 1991
- 21) Epelbaum R, Faraggi D, Ben-Arie Y, Ben-Shahar M, Haim N, Ron Y, Robinson E, Cohen Y: Survival of diffuse large cell lymphoma. A multivariate analysis including dose intensity variables. Cancer 66:1124-1129, 1990
- 22) The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factor project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 329:987-994, 1993
- 23) 윤병현, 권기영, 송홍석: 비호지킨씨 림프종에서 COPBLAM 복합화학요법의 치료효과. 대한암학회지 22:151-161, 1990
- 24) 송홍석, 남계윤, 정화영: 비호지킨씨 림프종에서 COPBLAM-V 복합화학요법의 치료효과. 계명의대 논문집 12:209-219, 1993
- 25) Armitage JO, Cheson BD: Interpretation of clinical trials in diffuse large-cell lymphoma. J Clin Oncol 8:1335-1347, 1988