

International Prognostic Index Model에 근거한 Aggressive 비호즈킨 림프종의 예후인자분석

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²한림대학교 의과대학 내과학교실

류민희¹ · 박영이² · 김학균¹ · 이대호¹ · 정주영¹
김동완¹ · 나임일¹ · 김지현¹ · 이세훈¹ · 허대석¹
방영주¹ · 박선양¹ · 김병국¹ · 김노경¹

Prognostic Factor Analysis of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma Based on International Prognostic Index Model

Min Hee Ryu, M.D.¹, Young Iee Park, M.D.², Hark Kyun Kim, M.D.¹
Dae Ho Lee, M.D.¹, Joo Young Jeong, M.D.¹, Dong Wan Kim, M.D.¹
Im Il Na, M.D.¹, Jee Hyun Kim, M.D.¹, Se Hoon Lee, M.D.¹
Dae Seog Heo, M.D.¹, Yung-Jue Bang, M.D.¹, Seonyang Park, M.D.¹
Byoung Kook Kim, M.D.¹ and Noe Kyeong Kim, M.D.¹

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University
College of Medicine, Seoul;

²Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine,
Chuncheon, Korea

Purpose: International Prognostic Index Model (IPIM) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma was published and accepted generally as a better predictive model for prognosis. This study was undertaken to identify prognostic factors of aggressive non-Hodgkin's lymphoma and usefulness of IPIM in Korea.

Materials and Methods: Previously untreated, pathologically proven 226 aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients who were treated with CHOP or COP-BLAM V between 1986 and 1995 in Seoul National University Hospital were evaluated for clinical features predictive of overall survival.

Results: Complete response (CR) was reached in 76% of all patients. With a median follow-up of 62 months, 5-year disease free survival of complete responders was 67% and 5-year overall survival of all patients was 54%. In a univariate analysis, age, ECOG performance status, Ann Arbor stage, histologic subtype, bone marrow involvement, bulkiness, serum LDH level and number of extranodal involvement were significant prognostic factors for CR and survival ($p < 0.05$). Of these, by multivariate analysis, age

책임저자 : 김노경, 서울시 종로구 연건동 28, 서울대학교병원 내과, 110-744, Fax: 762-9662
이 논문은 1997년도 서울대학교병원 연구비(1-97-7) 지원에 의해 이루어진 것임.
본 논문의 요지는 1996년 제 47차 대한내과학회 추계학술대회 석상에서 발표되었음.
접수일 : 1998년 7월 20일, 게재승인일 : 1998년 9월 17일

(RR 0.4, 95% CI 0.2~0.9) alone was an independent prognostic factor for CR. For disease free survival, no independent prognostic factor was found. For overall survival, Ann Arbor stage (RR 1.7, 95% CI 1.1~2.8), age (RR 1.7, 95% CI 1.1~2.6), Histologic subtype (RR 1.7, 95% CI 1.1~2.8), serum LDH level (RR 1.7, 95% CI 1.1~2.6) and bone marrow involvement (RR 1.8, 95% CI 1.0~3.1) were independent prognostic factors. According to risk group of IPIM, 5-year overall survival rate was 72% in low risk group, 46% in low intermediate risk group, 32% in high intermediate risk group, respectively, and median survival of high risk group was 12 months (RR 1, 2.3, 4.3, 6.4 respectively). **Conclusion:** IPIM is a useful model for identifying poor prognostic groups in aggressive non-Hodgkin's lymphoma.

Key Words: Non-Hodgkin's lymphoma, Prognostic factor

서 론

Aggressive 비호즈킨 림프종은 복합화학요법의 사용으로 장기생존율이 40~50% 이상되는 것으로 보고되고 있으나(1), 일부 환자들에 있어서는 예후가 불량하여 기존 복합화학요법으로는 장기 생존율을 기대하기 어려운 것이 사실이다(1,2). 아직 이들 불량 예후군에 대해서는 적당한 치료법이 없는 것으로 되어 있어, 이들의 생존율을 향상시키기 위해 신약이나 고용량화학요법을 시도해야 한다는 주장이 있다(2). 현재까지 이들 불량 예후군을 구분하기 위하여 여러 연구들이 진행되어 왔다(2~7). 특히 1993년 발표된 International Prognostic Index Model(2)에서는 doxorubicin 포함 복합화학요법을 시행받은 2031명의 aggressive 비호즈킨 림프종 환자를 대상으로 하여 예후인자를 분석하였고, 독립예후인자로 밝혀진 연령(60세 이하 vs. 61세 이상), Ann Arbor 병기(I-II vs. III-IV), ECOG 활동도(0~1 vs. 2~4), 림프절의 침범장기의 수(0~1 vs. 2 이상), 혈청 LDH치(정상 vs. 정상 초과)의 5가지 예후인자 중에서 나쁜 예후인자가 0~1개 있을 경우 저위험군, 2개의 경우 중저위험군, 3개의 경우 중고위험군, 4~5개 있을 경우 고위험군으로 구분하여 각 위험군 사이에 완전관해율과 생존율에 현저한 차이가 있음을 보

고하였는데, 현재 비호즈킨 림프종의 예후예측모델로서 널리 받아들여지고 있는 추세이다.

본 연구에서는 서울대학교병원을 방문하여 aggressive 비호즈킨 림프종으로 진단받은 환자를 대상으로 하여 예후 인자를 확인하고 대상환자들에서 International Prognostic Index Model의 유용성과 적용가능성을 확인해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상환자의 선정조건

본 연구의 대상환자는 ① 1986년 1월부터 1995년 12월까지 서울대학교병원을 방문하여 조직학적으로 확인된 15세 이상의 비호즈킨 림프종 환자로서 NCI Working Formulation(8)에 의한 분류상 diffuse mixed small and large cell type, diffuse large cell type 또는 immunoblastic type을 포함시켰고 ② 활동도가 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 기준으로 0~4이며 ③ 이전에 치료 받은 병력이 없고 ④ 비호즈킨 림프종 이외의 다른 종양이 없으면서, ⑤ 초기 복합화학요법으로 CHOP(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) 또는 COP-BLAM V(cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bleomycin, doxorubicin, procarbazine)를 사용한 경우(9,10)로 ⑥ 골수검사, 복부전산화 단층촬영 및 혈청 LDH치 측정을 모

두 시행하여 International Prognostic Index Model(2)의 위험군 산정이 가능하고 성별, 최대장경 10 cm 이상의 bulkiness 유무, B-증상 유무에 대한 정보가 모두 확인가능한 환자만을 대상으로 하였다.

2) 연구 방법 및 통계처리

상기 환자를 대상으로 하여 환자기록부 열람을 통해 후향적으로 환자의 연령, 성별, ECOG 활동도, Ann Arbor 병기, NCI Working Formulation에 따른 조직학적 아형, 골수침범 유무, B-증상 유무, bulkiness 유무, 치료전 혈청 LDH치, 림프절의 침범장기의 수, 사용된 복합화학요법, International Prognostic Index Model(2)에 따른 해당 위험군, 완전관해율, 무병생존기간 및 생존기간을 조사하였다.

완전관해는 방사선촬영 및 임상적으로 비호즈킨 림프종의 증기가 없이 4주 이상 지속되는 경우로 정의하였다. 완전관해율에 영향을 미치는 예후인자의 단변수 및 다변수 분석으로 각각 chi-square test와 logistic regression analysis를 시행하였다.

환자의 추적조사는 환자기록부 열람, 우편 및 전화통화로 시행하였으며, 최종추적일은 1998년 2월 1일로 하였다.

생존기간은 사인에 관계없이 치료시작 시점부터 사망시까지로 하였으며, 추적에서 이탈하였거나 최종추적일(1998년 2월 1일)에 생존한 경우는 censor된 것으로 처리하였고, 완전관해군의 무병생존기간은 완전관해가 판정된 날부터 재발이 확인된 날까지의 기간으로 하였다. 생존중양치 및 5년 생존율의 산정을 위해 Kaplan-Meier법(11)을 사용하였고, 예후인자에 따른 생존율의 단변수 비교를 위해 log-rank법(12)을 적용하였다. 단변수 분석에서 생존율에 영향을 미치는 예후인자를 분석대상에 포함시켜 Cox proportional hazards regression(13)을 이용하여 다변수 분석을 시행하였다. 각 예후인자의 상대위험도(relative risk: RR)와 95% 신뢰구간(confidence interval: CI)을 산출하였고, p-value가 0.05 이하일 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1) 치료전 환자 및 종양의 특성(Table 1)

전체 환자 226명의 연령은 21~71세로 중앙치

Table 1. Clinical characteristics of 226 patients

Age			
	Median(range) - years	51	(21-71)
	> 60 years	53	(24%)
Sex			
	Male	162	(72%)
	Female	64	(28%)
ECOG performance			
	0-1	178	(79%)
	2-4	48	(21%)
Ann Arbor stage			
	I-II	122	(54%)
	III-IV	104	(46%)
Histologic subtype*			
	diffuse mixed small and large	46	(20%)
	diffuse large cell	129	(57%)
	immunoblastic	51	(23%)
Bone marrow involvement			
	absent	193	(85%)
	present	33	(15%)
B-symptoms			
	absent	143	(63%)
	present	83	(37%)
Bulky disease (largest diameter ≥ 10 cm)			
	absent	183	(81%)
	present	43	(19%)
Serum LDH level			
	normal	102	(45%)
	> normal	124	(55%)
Number of extranodal involvement			
	0-1	194	(86%)
	≥ 2	32	(14%)
International Prognostic Index Group†			
	low risk	114	(50%)
	low intermediate risk	60	(27%)
	high intermediate risk	33	(15%)
	high risk	19	(8%)
Chemotherapy			
	CHOP	124	(55%)
	COP-BLAM V	102	(45%)

*According to NCI Working Formulation

†According to International Prognostic Index Model

는 51세였고, 61세 이상이 53명(24%)이었다. 남녀 비는 남자가 162명(72%), 여자가 64명(28%)으로 2.5 : 1이었다. ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 분류에 따른 활동도는 0~1이 178명(79%), 2~4가 48명(21%)이었다. Ann Arbor 병기는 I 또는 II의 환자가 122명(54%), III 또는 IV의 환자가 104명(46%)이었다. 조직학적으로 NCI Working Formulation 분류에 따라 diffuse mixed small and

large cell type이 46명(20%), diffuse large cell type이 129명(57%), immunoblastic type이 51명(23%)이었다. 골수조직검사상 침범이 있었던 환자는 33명으로 15%를 차지하였고, B-증상은 83명(37%)에서 있었으며, 최대장경이 10 cm 이상되는 bulky disease는 43명(19%)에서 관찰되었다. 혈청 LDH치는 124명(55%)에서 정상수치(225 IU/L)를 초과하였고, 32명(14%)의 환자에서 림프절외 장기를

Table 2. Univariate prognostic factor analysis for complete response, disease free survival(DFS), and overall Survival(OS) in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma

Factors	Complete response		5-year DFS		5-year OS	
	%	p-value	%	p-value	%	p-value
Age		<0.01		0.08		<0.01
≤60 years	80		71		59	
>60 years	62		54		39	
Sex		0.84		0.48		0.27
Male	75		65		51	
Female	77		73		6	
ECOG performance		<0.01		0.07		<0.01
0~1	80		71		60	
2~4	60		49		30	
Ann Arbor stage		<0.01		<0.01		<0.01
I-II	84		76		69	
III-IV	65		54		37	
Histologic subtype*		0.18		<0.01		<0.01
diffuse mixed or large	78		72		59	
immunoblastic	69		49		37	
Bone marrow involvement		0.046		<0.01		<0.01
absent	78		74		62	
present	61		23		14	
B-symptoms		<0.01		0.13		<0.01
absent	83		72		62	
present	64		57		40	
Bulky disease		0.03		0.85		0.20
absent	79		68		56	
present	63		65		48	
Serum LDH level		<0.01		0.08		<0.01
normal	86		74		66	
>normal	67		60		45	
Number of extranodal involvement		<0.01		0.08		<0.01
0~1	79		69		59	
≥2	53		50		27	

*According to NCI Working Formulation

2군데 이상 침범하였다. International Prognostic Index Model에 따라 위험군을 구분하였을 때, 저 위험군은 114명(50%), 중저위험군이 60명(27%), 중고위험군이 33명(15%)이었고, 고위험군은 19명(8%)이었다. 초기 복합화학요법으로 124명(55%)에서 CHOP이 사용되었고, 102명(45%)에서 COP-BLAM V가 사용되었다.

2) 완전관해율 및 생존율

전체 환자 226예 중 171명(76%, 95% 신뢰구간 70~81%)의 환자에서 완전관해에 도달하였다. 전

체 환자의 추적기간은 1~136개월이었고 그 중앙치는 62개월이었으며 1998년 2월1일 현재 90%의 환자에서 추적이 가능하였다. 전체 환자의 생존기간은 1~125개월이었고, 생존중앙치는 80개월이었으며 5년 생존율은 54%였다. 완전관해에 도달한 171예 환자의 5년 무병생존율은 67%였다.

3) 완전관해율 및 생존율의 예후인자에 대한 단변수분석(Table 2)

완전관해율에 영향을 미치는 인자는 연령, ECOG 활동도, Ann Arbor 병기, 골수 침범의 유

Table 3. Independent prognostic factors for complete response, disease free survival, and overall survival in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma

Factors	Complete response			Disease free survival			Overall survival		
	p-value	RR*	95% CI [†]	p-value	RR	95% CI	p-value	RR	95% CI
Ann Arbor stage									
I-II		1			1			1	
III-IV	0.19	0.6	0.3~1.3	0.06	1.8	1.0~3.2	0.03	1.7	1.1~2.8
ECOG performance									
0~1		1			1			1	
2~4	0.33	0.7	0.3~1.5	0.67	1.2	0.6~2.3	0.09	1.6	0.9~2.6
Age									
≤60		1			1			1	
≥61	0.03	0.4	0.2~0.9	0.11	1.6	0.9~3.0	0.01	1.7	1.1~2.6
Histologic subtype [†]									
diffuse mixed or diffuse large		1			1			1	
immunoblastic	0.73	0.9	0.4~1.9	0.09	1.7	0.9~3.1	0.02	1.7	1.1~2.8
Number of extranodal involvement									
0~1		1			1			1	
≥2	0.18	0.5	0.2~1.3	0.06	2.0	1.0~4.1	0.1	1.6	0.9~2.7
Serum LDH level									
normal		1			1			1	
>normal	0.06	0.5	0.2~1.0	0.06	1.7	1.0~2.8	0.03	1.7	1.1~2.6
B-symptoms									
absent		1			1			1	
present	0.27	0.7	0.3~1.4	0.30	0.7	0.4~1.3	0.99	1.0	0.6~1.6
Bulky disease									
absent		1			1			1	
present	0.24	0.6	0.3~1.4	0.92	1.0	0.5~2.0	0.35	1.3	0.8~2.1
Bone Marrow involvement									
absent		1			1			1	
present	0.73	0.8	0.3~2.3	0.23	1.6	0.8~3.4	0.04	1.8	1.0~3.1

*Relative Risk, [†]95% confidence interval of RR, [†]According to NCI Working Formulation

무, B-증상의 유무, bulkiness 유무, 혈청 LDH치 및 림프절외 침범장기의 수임을 알 수 있었다.

완전관해군의 무병생존율에 영향을 미치는 예후인자로서 Ann Arbor 병기, 조직학적 아형 및 골수침범의 유무가 있었고, 전체생존율에 대한 단변수분석에서는 연령, ECOG 활동도, Ann Arbor 병기, 조직학적 아형, 골수침범의 유무, B-증상의 유무, 혈청 LDH치 및 림프절외 침범장기의 수가 의미있는 예후인자임을 알 수 있었다.

4) 독립 예후인자의 분석(Table 3)

단변수분석에서 완전관해율과 생존율에 영향을 미치는 것으로 밝혀진 9가지 예후인자를 분석 대상에 포함시켜 다변수분석을 시행한 결과, Ann Arbor 병기 III-IV의 경우(RR=0.4) 유의하게 완전관해율이 감소함을 관찰할 수 있었다.

완전관해군의 무병생존율에 영향을 미치는 유의한 독립예후인자는 없었다. 전체생존율에 있어서는 Ann Arbor 병기(RR=1.7), 연령(RR=1.7), 조직학적 아형(RR=1.7), 혈청 LDH치(RR=1.7)와 골수 침범의 유무(RR=1.8)가 의미있는 독립예후인자임을 알 수 있었다.

5) International Prognostic Index Model에 따른 완전관해율과 생존율(Table 4)

International Prognostic Index Model에서 제안된 각 위험군에 따른 완전관해율은 저위험군, 중저위험군, 중고위험군 및 고위험군에서 각각 89%,

73%, 52%와 47%로 유의한 차이가 있었고(p=0.001), 저위험군과 기타 위험군을 비교하였을 때 완전관해율이 0.4~0.12배로 현저하게 감소함을 알 수 있었다.

완전관해군의 5년 무병생존율은 저위험군에서 76%, 중저위험군에서 61%, 중고위험군에서 53%로 의미있는 차이를보였고(p=0.0001, Fig. 1), 저위험군과 기타 위험군을 비교하였을 때 재발에 대한 상대위험도가 2.2~4.8배까지 유의하게 증가하는 것을 관찰할 수 있었다.

전체생존율 역시 유사한 결과를 보였는데, 저위험군, 중저위험군 및 중고위험군의 5년 생존율은 각각 72%, 46%, 32%로 유의한 차이를 보였고(p=0.0001, Fig. 2), 저위험군에서 고위험군으로 갈

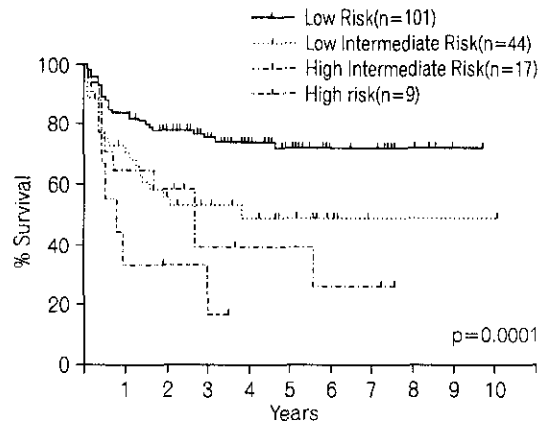


Fig. 1. Disease free survival of complete responders according to International Prognostic Index Model

Table 4. Complete response and survival according to international prognostic index model

Risk group	Complete response				Disease free survival				Overall survival			
	CR (%)	p-value	RR*	95% CI†	5-yr (%)	p-value	RR	95% CI	5-yr (%)	p-value	RR	95% CI
low	89		1		76		1		72		1	
low intermediate	73	0.01	0.4	0.2-0.80	61	<0.01	2.2	1.2-3.9	46	<0.01	2.3	1.4-3.9
high intermediate	52	<0.01	0.14	0.06-0.33	53	<0.01	2.8	1.3-5.7	32	<0.01	4.3	2.5-7.4
high	47	<0.01	0.12	0.04-0.34	—	<0.01	4.8	2.1-11	—	<0.01	6.4	3.5-12

*Relative Risk, †95% confidence interval of RR

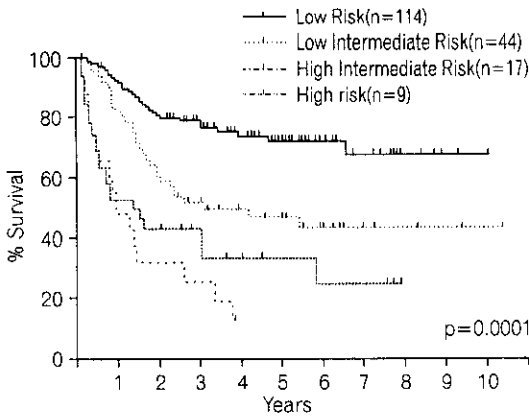


Fig. 2. Overall survival according to International Prognostic Index Model

수록 사망에 대한 상대위험도가 2.3~6.4배로 현저히 증가하는 것을 관찰할 수 있었다.

고 찰

현재까지 많은 연구들에서 aggressive 비호즈킨 림프종의 예후인자가 제시되었는데(1~7,14~17), 연령, Ann Arbor 병기, ECOG 활동도, B-증상, bulkiness, 골수침범 유무, 림프절외 침범장기의 수, 혈청 LDH치, 혈청 albumin치, 혈청 β_2 -microglobulin치, 조직아형 및 위장관침범, 간침범, 폐침범, 중추신경계 침범, 비장 침범 등의 침범장기의 종류가 생존율의 단변수분석에서 예후인자로서 거론되어 왔다. 침범 장기에 따른 생존율의 차이는 연구자마다 차이를 보이고 있는데 대상 환자가 많이 포함될수록 통계적으로 의미있는 생존율의 차이가 있는 것으로 보고되고 있어(2), 일부 보고에서 위장관, 간, 폐, 중추신경계 및 비장 침범에 따른 생존율의 차이가 관찰되지 않았던 것(4)은 포함된 환자의 수가 적었기 때문으로 판단된다. 본 연구에서는 골수 이외의 침범 장기는 그 결과를 일반화시키기 어려운 것으로 사료되어 예후인자 분석에는 포함시키지 않았다.

1980년대 말 이후 비호즈킨 림프종에 대해 여러 예후 예측모델이 제안되었는데(2~7,14), 이들

예후 예측모델은 단변수 또는 다변수 분석에서 생존율에 의미있는 영향을 미치는 것으로 판단된 중요 예후 인자를 점수화하여 위험군을 분류하였다. Swan등(3)은 86명의 large-cell 비호즈킨 림프종에서 혈청 LDH치(정상 vs. 정상 초과)와 혈청 β_2 -microglobulin치(<3.0 mg/L vs. \geq 3.0 mg/L)에 따라 두 지표가 모두 낮은 경우, 두 지표 중 한 가지만 높은 경우, 두 지표 모두 높은 경우의 세 위험군으로 나누고 각 위험군의 생존율에 현저한 차이가 있음을 보고하여 예후 예측모델로 적용 가능함을 제안하였다. Shipp등(4)은 215명의 large-cell 비호즈킨 림프종 환자에서 다변수분석에서 의미있는 예후인자로 밝혀진 활동도, 림프절외 침범장기의 수 및 bulkiness를 점수화하여 저위험군, 중등도 위험군, 고위험군으로 분류하여 이들 위험군에 따라 생존율에 현저한 차이가 있음을 확인하였다. Velasquez등(5)은 147명의 diffuse large cell type의 비호즈킨 림프종 환자를 대상으로하여 연령, 종양의 침범범위 및 혈청 LDH치가 의미있는 독립예후인자임을 확인하고, 이 중 종양의 침범범위와 혈청 LDH치에 따라 환자를 세 가지 위험군으로 분류한 바 있다. Coiffier등(6)은 737명의 중등도 비호즈킨 림프종 환자를 대상으로 bulkiness, 림프절외 침범장기의 수, Ann Arbor 병기, 혈청 LDH치 및 혈청 albumin치가 생존율에 대한 의미있는 독립예후인자임을 밝히고 혈청 albumin치를 제외한 네 가지 예후인자로 예후 예측모델을 제안하고, 미국 Nebraska 주의 155명의 비호즈킨 림프종 환자에 이 모델을 적용(validation)하였을 때 예후 예측에 유용하게 사용될 수 있음을 보고하였다. 그러나 Coiffier와 Lepage(7)는 앞서 제시된 모델을 포함하여 여러 예후 예측모델을 737명의 동일 환자군에 적용하였을 때 각 모델이 병기 또는 혈청 LDH치와 같은 기존의 예후인자보다 예후 예측이라는 측면에서 우월성이 없음을 밝히고, 중요한 단변수 예후인자를 포함하는 모델을만하고 임상적으로 사용이 편리한 예후 예측모델이 국제적으로 새로이 제시되기까지 병기 또는 혈청 LDH치와 같은 기존 예후인자로 위험군을 분

류하는 것이 타당하다고 하였다.

이 후 1993년 International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project(2)에서 2031명의 비호즈킨 림프종에 대한 예후인자분석을 시행하여 독립예후인자로 밝혀진 연령, 혈청 LDH치, 활동도, 병기 및 림프절외 침범장기의 수를 점수화하여 환자를 저위험군, 중저위험군, 중고위험군, 고위험군의 네가지 위험군으로 분류하여 완전판해율, 무병생존율과 전체생존율에 현저한 차이가 있음을 보이고, 동일 Ann Arbor 병기에서도 이들 위험군에 따라 예후가 현저히 달라질 수 있음을 관찰하여 예후 예측모델로 활용될 수 있음을 주장하였다. 이들이 제시한 예후 예측모델은 현재까지 최다수의 환자를 포함시켰다는 점과 비교적 쉽게 적용가능하다는 점, 재현성이 높다는 점, 새로운 치료법의 적용대상이 되는 예후가 나쁜 환자군을 선정하는데 용이하다는 점 등의 이유로 현재 널리 받아들여지고 있는 추세이다. 본 환자군에서도 각 위험군에 따라 생존율에 현저한 차이를 보여 예후집단의 구분에 상기 International Prognostic Index Model이 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다. 또한, 김등(15)도 International Prognostic Index Model이 우리나라 환자에 있어서 고위험군의 선별에 유용하다고 주장하여 본 연구에서와 같은 결과를 보여주었다. 본 연구에서 각 위험군의 5년 생존율이 International Prognostic Index Model에서 제시된 것보다는 낮았는데, 이는 본 연구가 후향적 연구로 2상 및 3상 연구 대상 환자들만 포함된 International Prognostic Index Model과는 달리 대상 환자군의 선정과 치료의 적용이 엄격하지 않았기 때문으로 사료된다. 본 환자군에서 Ann Arbor 병기에 따른 생존율은 제 I 병기와 제 II 병기 사이, 제 III 병기와 제 IV 병기 사이에 뚜렷한 차이가 없어 호지킨 림프종에서와는 달리 Ann Arbor 병기가 예후집단을 명확히 구분하지는 못하는 것으로 사료된다.

본 연구에서 전체생존율의 독립예후인자는 Ann Arbor 병기, 연령, 조직아형, 혈청 LDH치 및 골수침범의 유무로 상기 International Prognostic

Index Model의 독립예후인자와 일치하지는 않았는데, 이는 대상 환자의 수 및 분석 대상에 포함된 예후인자에 영향을 받은 것으로 판단되고 대체로 단변수 분석과 다변수 분석에서 International Prognostic Index Model과 예후인자가 매우 유사하여 비호즈킨 림프종의 근본적인 특성은 동일한 것으로 사료된다. ECOG 활동도와 림프절외 침범장기의 수는 본 연구에서 독립예후인자는 아니었는데, 이들 예후인자와 Ann Arbor 병기, 연령, 혈청 LDH치 사이에 매우 높은 상관성이 있어 독립예후인자로 반영되지 않은 것으로 판단된다. 국내 연구에서 생존율에 대한 독립예후인자를 살펴보면, 김등(16)은 151명의 비호즈킨 림프종 환자를 대상으로 한 연구에서 연령, B 증상 유무 및 혈청 LDH치가 전체생존율에 대한 독립예후인자라 하였고, 김등(15)은 221명의 비호즈킨 림프종 환자에서 림프절외 침범장기의 수 및 조직학적 등급이 독립예후인자라 하였으며, 한등(17)은 329명의 비호즈킨 림프종 환자에서 연령, 활동도, 조직학적 등급, 병기, 혈청 LDH치 및 β_2 -microglobulin치가 독립예후인자임을 보여주었다. 우리나라 비호즈킨 림프종의 독립예후인자를 명확히 파악하기 위해서는 더 많은 수의 환자를 포함하는 연구가 진행되어야 할 것으로 판단된다.

Rappaport의 형태학적 분류(18,19)에서 diffuse histiocytic type은 이 후 NCI Working Formulation 분류(8)에서 diffuse large cell type과 immunoblastic type으로 구분되었다가 REAL 분류(20)에서 B세포 기원의 비호즈킨 림프종에서는 두 조직형태의 구분에 재현성의 문제가 있어 diffuse large B-cell type으로 다시 합쳐졌다. 그러나 Engelhard등(23)은 immunoblastic type이 다른 diffuse large B-cell type에 비해 예후가 좋지 않음을 관찰하고, 이러한 이유로 immunoblastic type을 구분할 필요가 있음을 주장하였다. 본 연구에 포함된 세가지 조직아형 중에서 단변수분석과 다변수분석 모두에서 immunoblastic type이 다른 조직아형에 비해 생존율이 낮은 것으로 나타나, NCI Working Formulation의 개념을 유지할 필요가 있을 것으로 판단된다.

본 연구에서 중고위험군과 고위험군의 전체생존율은 매우 저조하여 Shipp등이 International Prognostic Index Model(2)에서 문제제기한 바와 같이 이들에 대해서는 기존치료법 대신 조혈모세포이식이나 신약의 임상시험을 통해 생존율을 향상시키려는 노력이 행해져야 할 것으로 판단된다. 그러나, International Prognostic Index Model이 이들 고위험군의 신별에 유용한 개념이기는 하나 몇 가지 문제점을 내포하고 있는 바, 첫째, 이들 고위험군의 치료법으로 아직 적당한 것이 없다는 점과 둘째, 동일 위험군에서도 어떠한 예후인자들의 조합이나에 따라 예후가 달라질 수 있다는 점이다. 새로운 치료법의 적용으로 조혈모세포이식을 예로 들면, 조혈모세포이식이 60세 미만과 활동도가 좋은 환자에서만 행해질 수 있다는 점을 고려하면 실제 이들 고위험군에서 조혈모세포이식이 행해질 수 있는 경우는 Ann Arbor 병기가 III-IV이고, 혈청 LDH치가 정상치를 초과하고, 림프절외 침범장기의 수가 2군데 이상이면서 활동도가 좋고 60세 미만인 환자들이다. 이런 경우는 극히 제한된 환자에 국한되어 실제 전체 고위험군 환자들의 생존율 향상에 조혈모세포이식 및 고용량화학요법이 얼마나 기여할지 의문시되며, 이와 같이 림프종의 침범이 광범위할 경우 고용량화학요법에 반응이 저조하여 그 실효성에 문제가 있다 하겠다(21,22). 아직까지 International Prognostic Index Model은 예후 분류를 위해서는 기존의 다른 예후인자에 비해 유용하다 하겠으나, 이에 따라 고위험군에 새로운 치료법 또는 고용량화학요법을 일률적으로 적용하기는 어려운 것으로 판단된다.

본 대상 환자군에서 International Prognostic Index Model의 각 위험군에 따른 완전관해율과 무병생존율 및 전체생존율은 저위험군에서 고위험군으로 갈수록 현저히 낮아지는 것이 관찰되었는데, 이는 완전관해율, 재발 및 전체생존율 모두의 예측에 있어 International Prognostic Index Model이 유용하게 적용될 수 있음을 의미한다고 하겠다. 그러나 우리나라 비호즈킨 림프종 환자

의 독립예후인자는 International Prognostic Index Model에서 제시된 것과 동일하지 않을 수 있으며, 이의 확인을 위해 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다 하겠다.

결 론

본 연구에서 aggressive 비호즈킨 림프종의 다변수분석에서 완전관해율에 대한 독립예후인자는 연령이었으며, 전체생존율에 대한 유의한 독립예후인자는 Ann Arbor 병기, 연령, 조직아형, 혈청 LDH치와 골수침범의 유무였다.

본 연구대상 환자에서 International Prognostic Index Model에서 제안된 각 위험군에 따른 완전관해율, 무병생존율 및 전체생존율은 저위험군에서 고위험군으로 갈수록 현저한 감소를 보여 International Prognostic Index Model이 완전관해율, 재발 및 생존율의 예측 모두에 있어 유용한 예후 예측모델로 적용가능한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Salles G, Shipp MA, Coiffier B. Chemotherapy of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Hematol* 1994; 31(1): 46-69.
2. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
3. Swan F Jr, Velasquez WS, Tucker S, Redman JR, Rodriguez MA, McLaughlin P, Hagemester FB, Cabanillas F. A new serologic staging for large-cell lymphomas based on initial β 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1518-1527.
4. Shipp MA, Yeop BY, Harrington DP, Klatt MM, Pinkus GS, Jochelson MS, Rosenthal DS, Skarin AT, Canellas GP. The m-BACOD combination chemotherapy regimen in large-cell lymphoma: analysis of the completed trial and comparison with the M-BACOD regimen. *J Clin Oncol* 1990; 8: 84-93.
5. Velasquez WS, Fuller LM, Jagannath S, Tucker SL, North LB, Hagemester FB, McLaughlin P, Swan F,

- Redman JR, Rodriguez MA, Cabanillas F. Stage I and II diffuse large cell lymphomas: prognostic factors and long-term results with CHOP-bleo and radiotherapy. *Blood* 1991; 77(5): 942-947.
6. Coiffier B, Lepage E. Prognosis of aggressive lymphomas: a study of five prognostic models with patients included in the LNH-84 regimen. *Blood* 1989; 74(2): 558-564.
 7. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A, Armitage JO. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 211-219.
 8. 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. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.
 9. Shipp MA, Mauch PM, Harris NL. Non-Hodgkin's Lymphoma. In: DeVita DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, 1997: 2205.
 10. Coleman M, Armitage JO, Gaynor M, McDermott D, Weisenburger DD, Adler K, Beshevkin M, Silver RT, Reisman AM, Pasmantier MW. The COP-BLAM programs: evolving chemotherapy concepts in large cell lymphoma. *Semin Hematol* 1988; 25(2): 23-33.
 11. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
 12. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163-170.
 13. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc[B]* 1972; 34: 187-220.
 14. Danieu L, Wong G, Koziner B, Clarkson B. Predictive model for prognosis in advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Cancer Res* 1986; 46: 5372-5379.
 15. 김경태, 김태유, 임영혁, 강윤구, 이창희, 곽영임, 류백렬, 성주병, 이영우, 장은정, 김재학, 장재진, 이진오, 강태웅. Aggressive 비호지킨 림프종의 예후인자분석과 고위험군 환자 선별을 위한 International Prognostic Index Model. *대한내과학회지* 1997; 53(3): 334-345.
 16. 김태원, 이정신, 최성준, 최종수, 장대영, 이제환, 김성배, 김상위, 서철원, 이규형, 김우건, 김상희. 비호지킨 림프종의 임상상과 예후인자. *대한내과학회지* 1997; 52(2): 174-183.
 17. Hahn JS, Lee S, Chong SY, Min YH, Ko YW. Eight-year experience of malignant lymphoma: survival and prognostic factors. *Yonsei Med J* 1997; 38(5): 270-284.
 18. Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB. Follicular lymphoma: A reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphomas, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956; 9: 792-821.
 19. Dorfman RF. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; 1: 1295-1296.
 20. Harris N, Jaffe E, Stein H. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
 21. Peterson FB. Autologous bone marrow transplantation for malignant lymphoma: a report of 101 cases from Seattle. *J Clin Oncol* 1990; 8: 638-647.
 22. Vose JM. Comparison of high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for T-cell and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990; 76(2): 424-431.
 23. Engelhard M, Brittinger G, Huhn D, Gerhartz HH, Meusers P, Siegert W, Thiel E, Wilmanns W, Aydemir U, Bierwolf S, Griesser H, Tiemann M, Lennert K. Subclassification of diffuse large B-cell lymphomas according to the Kiel classification: distinction of centroblastic and immunoblastic lymphomas is a significant prognostic risk factor. *Blood* 1997; 89(7): 2291-2297.