

## 노령층 비호지킨 림프종 환자의 치료성적 및 예후

연세대학교 의과대학 내과학교실

한지숙 · 조재용 · 이승태 · 정소영 · 민유흥 · 고윤웅

### Therapeutic Outcome and Prognosis in Elderly Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma

Jee Sook Hahn, M.D., Jae Yong Cho, M.D., Seung Tae Lee, M.D.  
So Young Chung, M.D., Yoo Hong Min, M.D. and Yun Woong Ko, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** The prognosis of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in elderly patients seems to be poorer than that in patients aged less than 60 years. This may be due to the lower tolerance for combination chemotherapy in the elderly. Aggressive combination chemotherapy, which is the treatment of choice in intermediate and high grade NHL of adulthood, may be associated with unpredictably severe and lethal toxicity and worsened quality of life in the elderly. We investigated the treatment responses, toxicities and prognostic factors of NHL in elderly patients treated with combination chemotherapy.

**Material and method:** We treated 116 elderly ( $\geq 60$  yrs) patients with NHL between January 1986 and June 1996 with adriamycin-containing regimens, such as CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone), BACOP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone), and mBACOP (methotrexate, bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone). Patients in this study ranged from 60 to 81 (median 67) years of age. Fifty-five percent of patients were in stage I or II and the rest (45%) were in stage III or IV. The histologic grade was predominantly (91%) of intermediate and high grade type.

**Results:** The treatment responses were complete (CR) in 55% and partial (PR) in 25%. The median duration of CR was 32 (3~132) months. The CR rate was significantly higher in patients treated with RDI (relative dose intensity)  $\geq 75\%$  than that in the patients treated with RDI  $< 75\%$  ( $p=0.003$ ), but there was no significant difference in CR rate between treatment regimens ( $p=0.38$ ). At a median follow up of 48-months (range, 12 to 132 months), the estimated 5-year overall survival was 46%. Ann Arbor Stage (I, II vs III, IV), ECOG performance (0~1 vs 2~3), RDI ( $\geq 75\%$  vs  $< 75\%$ ) and the treatment response were important prognostic factors in the univariate analysis, and the treatment response (CR vs

---

책임저자 : 한지숙, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실, 120-752

Tel: 361-5418, Fax: 393-6884

접수일 : 1998년 8월 5일, 게재승인일 : 1998년 11월 5일

non-CR) was the only independent prognostic parameter in the multivariate analysis. The most frequent and severe toxicity associated with chemotherapy was infection with or without neutropenia. The rate of severe infection was significantly decreased in the patients supported with G/GM-CSF but not in the dose-reduction group (RDI < 75% vs. ≥ 75%). **Conclusion:** Our data suggests that achievement of the CR after combination chemotherapy is the most important prognostic factor in the elderly patients with NHL. Suboptimal chemotherapy (RDI < 75%) reduced the complete remission rate without reducing the likelihood of developing severe toxicities. Optimal chemotherapy with supportive cares involving the use of hematopoietic growth factors may be needed to improve the treatment response and the survival in the elderly patients with aggressive NHL.

**Key Words:** Non-Hodgkin's Lymphoma, Elderly, Therapeutic outcome, Prognosis

## 서 론

사람에서 발생하는 종양의 50% 이상이 60세 이상의 노령층에서 발생하며 이중 1/3 이상은 70세 이상에서 발생한다(1). 비호지킨 림프종도 노령층에서 그 발생빈도가 높아 전체 림프종 환자의 17.7%~38.5%가 노령층 환자인 것으로 보고되어 있으나 적정 치료요법은 아직 확립되어 있지 않다(2~4).

연령은 중등도 및 고도의 비호지킨 림프종 환자의 예후에 독립적으로 영향을 미치는 인자이며, 특히 70세 미만 환자를 대상으로 한 국제 비호지킨 림프종 예후인자 연구에서 연령이 가장 중요한 예후인자임이 보고되었다(5). 노령층 비호지킨 림프종 환자의 생존율이 비노령층 환자에 비해 저조한 중요한 원인은 노령층 환자의 항암화학요법에 대한 내약력(tolerance)의 감소일 것이다. 또한 노령층과 비노령층 림프종 내인의 생물학적 특성이 서로 다른 것이 한 원인일 수도 있으나 이에 관한 보고는 드물다(6~7).

성인 비호지킨 림프종의 표준 치료로 시행되고 있는 복합화학요법을 노령층을 대상으로 시행할 경우 치명적인 독성의 발생과 삶의 질이 현저히 감소되는 경우가 빈번하다. 특징적인 예로 doxorubicin에 의한 심독성, bleomycin에 의한 호흡기

독성 및 vincristine에 의한 신경독성이 노령층에서 증가되며, 이러한 약제들을 병용투여할 경우 약제들 간의 상호작용으로 독성은 더욱 증가하게 된다. 이러한 이유로 많은 임상의들은 노령층 비호지킨 림프종 환자들을 대상으로 한 표준적인 항암화학요법을 주저하게 된다. 또한 심혈관계 및 호흡기 등의 질환이 동반된 경우가 많아 적정 용량의 항암제 투여가 더욱 어려우며, 그 결과 치료반응이 감소되는 경우가 대부분이다(7~12).

최근 강화된 고용량 화학요법과 적극적인 지지요법으로 노령층 환자에서 높은 완전판해율이 보고되고 있으며(13~15), 특히 화학요법 후 rhG/GM-CSF 등의 조혈촉진인자를 투여하여 과립구 감소 기간을 단축시킴으로써 항암제의 증량투여가 가능하여 치료반응이 향상되고 있다(16).

본 연구는 화학요법에 따른 치료반응과 독성을 투여된 항암제의 용량에 따라 평가하고, 생존율에 영향을 미치는 예후 인자를 분석하여, 노령층 비호지킨 림프종 환자의 치료 지표를 정립하고자 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상

1986년 1월부터 1996년 6월까지 연세의대 세브란스 병원에서 치료받은 60세 이상의 노령층 비

호지킨 림프종 환자는 160예로서, 이중 추적관찰이 되지 않은 8예, CVP(cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) 요법과 ProMACE-CytoBOM (prednisolone, adriamycin, cyclophosphamide, etoposide, cytarabine, bleomycin, vincristine, methotrexate) 요법으로 치료한 12예, 그리고 방사선치료만을 단독으로 시행한 24예는 제외되었다.

따라서 본 연구에서는 CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone)과 BACOP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) 및 mBACOP (methotrexate, bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) 요법을 시행받은 후 치료반응이 평가 가능하며, 적어도 1년이상 추적관찰이 가능하였던 116예(CHOP 요법 52예, BACOP 요법 54예, mBACOP 요법 10예)를 대상으로 하였다.

임상양상은 후향적으로 조사하였고, 병리조직학적 아형은 NCI Working Formulation에 따라 분류하였으며, 임상 병기는 Ann Arbor 법을 사용하였다. 운동수행능력은 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)를 기준으로 분류하였으며, 항암화학요법의 부작용은 WHO 분류를 기준으로 평가하였다. 치료종료후 반응정도를 파악하기 위해서 림프종 침범부위에 대한 평가를 하였고, 질병이 진행된 모든 환자에 대해서는 재발부위를 기록하였다.

## 2) 치료

병기 I, II의 저도(low grade)의 림프종 환자에서는 35~40 Gy의 방사선을 15~20회에 나누어서 조사하였으나, 방사선치료만을 단독으로 시행한 환자는 본 연구에서 제외하였다. 병기 I, II의 중등도(intermediate grade) 또는 고도(high grade)의 림프종 환자는 복합화학요법 6주기 시행을 원칙으로 하였으며, 이후 치료 반응에 따라 24예에서는 방사선치료가 추가되었다. 이중 8예는 복합화학요법 6주기 완료 전에 방사선치료가 시행되었다.

CHOP 요법은 cyclophosphamide  $750 \text{ mg/m}^2$ , adriamycin  $50 \text{ mg/m}^2$  및 vincristine  $1.4 \text{ mg/m}^2$ (총용량

$2.0 \text{ mg}$ )를 제1일에 정주하고 prednisolone  $60 \text{ mg/m}^2$  을 제1~5일 동안 경구 투여하였다. BACOP 요법은 cyclophosphamide  $650 \text{ mg/m}^2$ , adriamycin  $25 \text{ mg/m}^2$ , 및 vincristine  $1.4 \text{ mg/m}^2$ 를 제1일과 제8일에 정주, bleomycin  $5 \text{ mg/m}^2$ 를 제15 및 제21일에 정주, 그리고 prednisolone  $60 \text{ mg/m}^2$ 을 제15~29일간 경구 투여하였다. mBACOP 요법은 adriamycin  $45 \text{ mg/m}^2$ , cyclophosphamide  $600 \text{ mg/m}^2$ , 및 vincristine  $1 \text{ mg/m}^2$  을 제1일에 정주, prednisolone  $50 \text{ mg/m}^2$ 을 제1~10일간 경구 투여, bleomycin  $6 \text{ mg/m}^2$ 와 methotrexate  $200 \text{ mg/m}^2$ 을 제2일에 정주, 그리고 folinic acid  $10 \text{ mg/m}^2$ 을 methotrexate 투여후 24시간 후부터 매 6시간 간격으로 8회 경구 투여하는 것을 1주기로 매 3~4주 간격으로 반복 시행하였다.

매 치료직전에 말초혈액검사를 실시하여 백혈구수  $2,000 \sim 3,000/\mu\text{l}$ 이거나 혈소판수  $50,000 \sim 75,000/\mu\text{l}$ 이면, 골수억제제인 adriamycin, cyclophosphamide의 용량을 25% 감량하였고, 백혈구수가  $2,000/\mu\text{l}$  미만 혹은 혈소판이  $50,000/\mu\text{l}$  미만인 경우는 항암화학요법을 1주일 연기하여 다시 말초혈액검사를 확인후 시행하였으며, 백혈구수가  $1,000/\mu\text{l}$  미만이거나 절대 과립구수가  $500/\mu\text{l}$  인 경우 rhG/GM-CSF  $50 \sim 100 \mu\text{g/m}^2$ 를 백혈구수  $3,000/\mu\text{l}$  이상 될 때까지 매일 펴하주사하였다. WHO 독성 기준으로 grade 3 이상의 신경독성, 폐독성 및 점막염 발생시는 vincristine, bleomycin 및 methotrexate를 제외하였으며, grade 2의 독성이 나타날 경우 용량을 감량 투여하였다.

## 3) Relative dose intensity(RDI)의 측정

환자에게 투여된 항암제의 용량 강도(dose intensity)는 환자에게 투여된 각각의 항암제 총량을 체표면적으로 나눈 다음, 이를 다시 환자의 총 치료 기간의 주(week) 수로 나누어 계산하였다. 각 항암제 용량 강도의 총합을 투여된 항암제의 수로 나누어 환자가 투여받은 평균 항암제 용량 강도를 계산하였으며, RDI는 환자의 치료요법에 따라 용량의 감량없이 투여를 계획하였던 계획양에 대한 실제 투여된 항암제 용량의 비를 계산한 것

으로 이 값이 100%일 경우 계획된 용량의 항암제가 용량의 증감과 치료 주수의 변화없이 환자에게 투여된 것을 뜻한다(17~19). 본 연구에서는 각 요법에 사용된 항암제의 용량 강도를 측정하였으며 계획된 용량에 대한 실제 환자에게 투여된 용량의 비를 측정하여 RDI를 측정한 후, 이에 따른 치료반응과 독성을 비교하고 생존율에 미치는 영향을 평가하였다. 또한 용량 측정을 위해 화학요법의 전체 및 각 주기의 주수의 측정을 병행하였다.

#### 4) 평가 및 통계

완전관해율, 관해유지기간, 생존기간, 용량 강도 및 치료연관 독성을 분석하였는데, 치료효과의 판정은 WHO의 기준에 따라 완전관해(complete remission, CR), 부분관해(partial remission, PR), 불변(stable disease, SD) 그리고 진행(progressive disease, PD)으로 나누었으며, 완전관해 및 부분관해인 경우 반응이 적어도 4주 이상 지속된 경우로 정의하였다. 관해유지기간은 관해가 확인된 날로부터 재발이 확인된 날 또는 마지막 추적일로 산정하였으며, 생존기간은 진단일로부터 사망일 혹은 마지막 추적일까지로 하였다.

자료는 모두 중앙값으로 처리하였으며, 각 임상적 특징에 따른 완전관해율은 Chi-square test로 분석하였다. 생존기간과 관해유지기간은 Kaplan-Meier법으로 산정하였고 각 임상적 특징에 따른 생존곡선의 차이는 log-rank법을 통한 단변량 분석을 하였으며, 다변량 분석은 Cox proportional hazard 모델을 사용하여 비교하였다. 검증 표준 5%, 신뢰계수 95%로 판정하였다.

## 결 과

### 1) 대상 환자의 특징

대상 환자의 남녀비는 1.7:1로 남자가 많았으며, 중앙 연령은 67(60~82)세였다. 진단시 병기는 국소병변(Ann Arbor stage I, II)이 55%, 진행병변(III, IV)이 45%였으며, 조직형은 91%에서 중등도 및

Table 1. Clinical characteristics

Characteristics	No (%)
Sex	
Male	73 (63)
Female	43 (37)
Age (years)	
Median (Range)	67 (60-82)
60 - 65	44 (38)
66 - 70	47 (40)
71 -	25 (22)
An Arbor Stage	
I	23 (20)
II	41 (35)
III	22 (19)
IV	30 (26)
Histology, WF grade	
Low	11 (9)
Intermediate	83 (72)
High	22 (19)
No. of extranodal sites	
None	66 (57)
1 site	38 (33)
> 1 site	12 (10)
Dimension of largest tumor	
< 10 cm	87 (75)
≥ 10 cm	29 (25)
Performance status	
0	20 (17)
1	40 (34)
2	37 (32)
3	19 (17)
Comorbid diseases	
Pulmonary	14
DM	11
Cardiovascular	6
Hepatic	5
B symptoms	
Absent	59 (51)
Present	43 (37)
Unknown	14 (12)
Serum LDH	
≤ normal (140 IU/L)	60 (52)
> normal	40 (34)
unknown	16 (14)
Serum $\beta_2$ -microglobulin	
≤ normal (2.0 $\mu$ g/L)	71 (61)
> normal	25 (22)
unknown	20 (17)

고도형이었고, 9%에서 저도형으로 대부분 예후가 불량형(unfavorable)이었다. 36예(31%)에서 동반질환이 있었으며, 이중 만성 호흡기질환이 14예로 가장 많았으며 그밖에 당뇨, 심혈관 질환 및 간질환 순이었다. 그외 대상 환자의 임상적 특징은 Table 1과 같다.

## 2) 치료반응 및 생존율

전체 환자의 치료반응은 완전관해 64예(55%), 부분관해 29예(25%)로 80%였으며, 완전관해를 보인 환자의 중앙 관해유지기간은 32개월(3~132)이었다. RDI에 따른 치료후 완전관해율은 RDI 75% 이상 투여된 환자 55예 중 40예(73%)에서 완전관

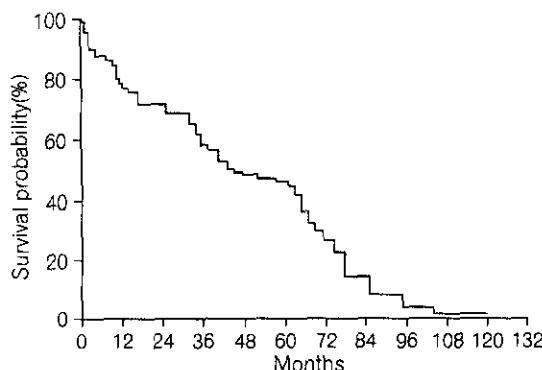


Fig. 1. Overall survival of the entire elderly NKL patients

Table 2. Treatment response according to relative dose intensity (RDI)

Type of response	RDI		
	≥ 75% (n=55)	< 75% (n=61)	Total (n=116)
Complete remission*	40 (73)	24 (39)	64 (55) <sup>†</sup>
Partial remission	8 (14)	21 (35)	29 (25)
No change or progression	7 (13)	16 (26)	23 (20)
Response rates (CR+PR)	48 (87)	45 (74)	93 (80)

\*p<0.001

<sup>†</sup>Median duration of complete remission: 32 (3-132) months

Table 3. Univariate and multivariate analysis of patients survival

Characteristics	Overall survival		P value
	5-yr Rate (%)	univariate analysis	
Tx response			
CR	64	<0.001	<0.001
non CR	31		
Ann Arbor Stage			
I or II	54	0.014	NS
III or IV	37		
Performance status			
0 - 1	54	0.005	0.001
2 - 3	34		
RDI			
≥ 75	51	0.009	0.003
< 75	36		
Sex			
Male	46	NS	NS
Female	43		
Extranodal site			
≤ 1 site	55	NS	NS
> 1 site	52		
Dimension of largest tumor			
< 10 cm	51	NS	NS
≥ 10 cm	49		
B symptom			
Absent	52	NS	NS
Present	51		
Serum LDH			
≤ normal	58	NS	NS
> normal	51		
Serum β <sub>2</sub> -microglobulin			
≤ normal	56	NS	NS
> normal	62		
Treatment cycle			
< 6	50	NS	NS
≥ 6	48		
Regimen			
CHOP	52	NS	NS
BACOP	57		
Combined radiotherapy			
Yes	57	NS	NS
No	55		

해를 보인 반면, 75% 미만 투여된 환자 61예 중 24 예(39%)만이 완전판해를 보여 RDI와 완전판해율 간에는 서로 유의한 관계가 있었다( $p<0.001$ ) (Table 2).

전체 환자의 5년 생존율은 46%, 중앙 생존기간은 52개월이었다(Fig. 1). 생존율에 영향을 미치는 예후인자를 다변량 분석한 결과, 완전판해군과 비완전판해군의 5년 생존율이 각각 64%, 31%로 완전판해군에서 생존율이 의의있게 높아 완전판해군이 독립적으로 생존율에 영향을 미침을 알 수 있었다( $p<0.001$ )(Table 3). 완전판해인자를 제외한 다음, 다변량 분석을 시행한 결과 운동 수행능력(ECOG 0-1 vs 2-3  $p=0.001$ )과 용량 강도인자가

유의한 인자로 작용하였다( $p=0.003$ , Table 3, Fig. 3). 운동 수행능력의 경우 동반질환으로 인하여 운동수행능력이 감소된 환자들(ECOG 2-3, 27예)을 제외하면 5년 생존율은 61%로 증가됨이 관찰되었으며(Fig. 4), 용량 강도 인자의 경우 RDI 75% 이상 투여된 군의 5년 생존율은 51%, 75% 미만 투여된 군은 36%로 RDI 75% 이상 투여된 군이 유의하게 생존율이 높았다.

### 3) 용량 강도와 예후인자와의 상관성

116예 중 97예(84%)에서 평균 한 치료 주기의 기간이 3주 이상이었으며, 치료 주기의 중앙값은 28(19~62)일이었다. 전체 환자의 투여된 cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, 및 prednisolone의 용량 강도는 각각 82%(56~100), 74%(38~100), 84%(45~100), 및 90%(54~100)이었으며, bleomycin 및 methotrexate를 투여한 환자들의 용량 강도는 각각 81(48~100) 및 81(54~100)으로 adriamycin의 용량 강도가 가장 낮았다. 전체 환자들의 RDI는 82%(38~100)이었다(Table 4).

RDI는 환자의 운동수행능력이 양호한 ECOG grade 0-1 환자에서 ECOG grade 2-4인 환자에 비하여 유의하게 높았으며( $p<0.001$ ), 동반질환이 있는 환자에서 동반질환이 없는 환자에 비하여 유의하게 낮았다( $p=0.005$ ). 완전판해군의 용량강도가 비완전판해군에 비하여 용량 강도가 유의하게

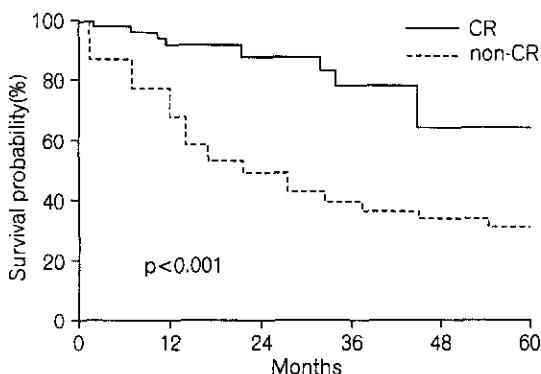


Fig. 2. Overall survival of the elderly NHL patients according to treatment response

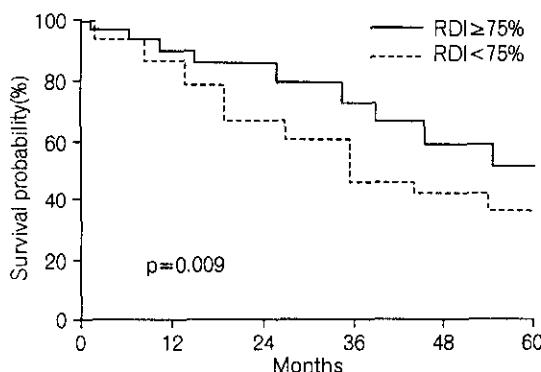


Fig. 3. Overall survival of the elderly NHL patients according to the RDI

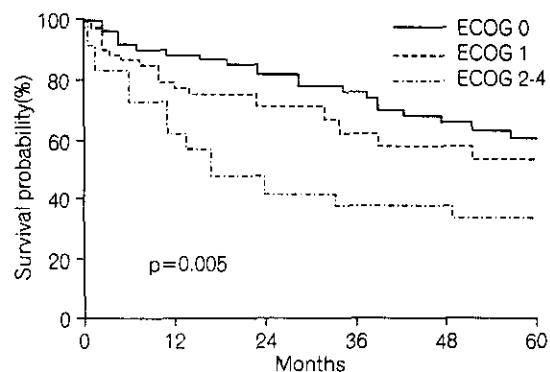


Fig. 4. Overall survival of the elderly NHL patients according to the ECOG performance status

Table 4. Dose intensity of each chemotherapeutic agent and relative dose intensity

Variable	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Median (Range)
Cyclophosphamide (%)	93	84	82	79	76	76	82 (56-100)
Adriamycin (%)	88	84	75	72	65	60	74 (38-100)
Vincristine (%)	95	90	85	81	79	75	84 (45-100)
Prednisolone (%)	95	93	90	88	86	86	90 (65-100)
Bleomycin (%)	90	88	84	78	75	72	81 (48-100)
Methotrexate (%)	92	86	84	80	74	70	81 (54-100)
Cycle duration (day)	25	26	27	29	29	30	28 (19-62)
RDI							82 (38-100)

Dose intensity is expressed as a percentage of the designed dose.

높았으며( $p=0.003$ ), 백혈구 감소와 중증의 감염발생 빈도의 경우 투여된 RDI에 따른 유의한 차이는 없었다(Table 5).

#### 4) 독성 및 사망

전체 환자중 63예가 추적관찰시 사망하였다. 사망의 원인으로는 악성 림프종의 진행이나 재발로 사망한 경우가 34예(54%)로 가장 많았으며, 중증 감염으로 인한 경우가 19예, 동반된 심장, 폐 및 간질환의 악화로 인한 사망이 10예였다.

WHO 기준으로 화학요법에 따른 독성을 분석한 결과, grade III 이상의 백혈구 감소와 중증 감염이 38예로 가장 빈번히 발생하였으며, 이중 19예는 사망하여 치료 연관 독성에 의한 조기사망의 대부분을 차지하였다. G/GM-CSF를 투여한 군과 투여하지 않은 군을 비교한 결과 G/GM-CSF를 투여한 군에서 백혈구 감소와 이에 따른 중증 감염의 발생 빈도가 유의하게 감소되었으며( $p=0.001$ ,  $p=0.003$ ), 중증 감염 환자중 사망한 예수도 G/GM-CSF를 투여한 경우 4예(40%)가 사망하였으며 투여하지 않은 경우 15예(56%)가 사망하여 중증 감염에 의한 환자들의 조기사망률이 G/GM-CSF를 투여한 군에서 감소되는 경향을 보였다( $p=0.056$ ). 그외 오심 및 구토, 발열, 첨막염, 신경독성도 흔히 발생하였으나 이들은 비교적 가역적이었다. RDI 75% 이상 항암제가 투여된 군과 75% 미만으

Table 5. RDI and age, performance status, stage, toxicity, response, and comorbid disease

Characteristics	No. of patients		P-value
	RDI ≥ 75%	RDI < 75%	
Age			
60-65	21 (49)	22 (51)	NS
≥ 65	34 (47)	39 (53)	
Performance status			
0-1	36 (60)	24 (40)	<0.001
2-3	19 (34)	37 (66)	
Stage			
I-II	29 (45)	35 (55)	NS
III-IV	26 (50)	26 (50)	
Grade 4 hematologic toxicity			
Yes	24 (55)	20 (45)	NS
No	31 (43)	41 (57)	
Grade 4 infection			
Yes	12 (55)	10 (45)	NS
No	43 (46)	51 (54)	
CR			
Yes	40 (63)	24 (27)	0.003
No	15 (29)	37 (61)	
Comorbid disease			
Yes	14 (39)	22 (61)	0.005
No	41 (51)	39 (49)	

**Table 6.** Incidence of severe toxicity according to RDI and G/GM-CSF use

Type of toxicity	RDI		G/GM-CSF use	
	≥75 (n=55)	<75 (n=61)	No	YES
Anemia	13	10	—	—
Leukopenia	39	33	17	6*
Thrombocytopenia	21	17	—	—
Nausea and vomiting	17	14	—	—
Infection (Grade III/IV)	22	16	28	10†
Fever	18	16	19	15
Genitourinary	4	3	—	—
Hepatic	4	2	—	—
Mucositis	8	7	—	—
Cardiac	2	1	—	—
Pulmonary	4	4	—	—
Neuropathy	7	5	—	—

\*: p=0.001, †: p=0.003

로 투여된 군을 비교한 결과, 양군간에 중증 독성의 발생빈도는 유의한 차이가 없었다(Table 6).

## 고 찰

연령은 비호지킨 림프종 환자의 예후에 영향을 미치는 중요한 인자로 보고되고 있으며(5), 본원에서 8년간의 악성 림프종 환자를 대상으로 치료반응과 생존율을 분석한 결과, 60세 미만의 환자의 5년 생존율은 63%인데 비하여 60세 이상의 노령층 비호지킨 림프종 환자의 5년 생존율은 46%로 노령층 비호지킨 림프종 환자의 생존율이 유의하게 낮았으며, 완전판해율도 노령층의 경우 55%로 비노령층의 65%에 비해 유의하게 낮은 결과를 보였다(20). 이는 연령이 비호지킨 림프종의 중요한 예후 인자로 작용하는 것을 시사한다.

Armitage와 Potter등은 70세 이상의 비호지킨 림프종 환자를 대상으로 CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 요법으로 용량의 감량 없이 치료한 결과, 패혈증 등의 치료연관 독성으로 30%의 환자들이 사망하여 노령층 환

자의 화학요법시 용량의 감량이 필요하다고 하였다(21). Tirelli등은 노령층 비호지킨 림프종 환자를 대상으로 보존적 치료(하나 혹은 두종류의 항암제를 사용하거나 국소 방사선 요법 만을 시행한 경우)와 적극적인(aggressive) 치료(다약제 화학요법 및 광범위 방사선 치료)를 시행한 결과 치료반응은 두 군간에 유의한 차이가 없는 반면, 치명적인 치료연관 독성이 적극적인 치료를 시행한 환자에서 현저히 높게 발생함을 보고하였다(22). 이후 노령층 비호지킨 림프종 환자를 대상으로 저용량의 항암제를 투여하는 요법이 시행되었으나, 이러한 치료 요법들은 독성을 감소시키는 효과는 있었지만, 치료 반응이 감소되어 생존율의 향상에는 도움을 주지 못하였다(23~25).

반면 Dixon등은 307예의 림프종 환자를 각 연령별로 나누어 생존율을 비교한 결과, 노령층 환자중 운동수행능력이 양호하여 충분한 용량의 항암제를 투여받은 환자는 완전판해율과 생존율이 비노령층과 동일함을 보고하였고, 따라서 노령층 환자의 치료반응과 생존율이 감소하는 것은 항암제 용량을 감량 투여하는 것과 연관이 있다고 하였다(26).

본 연구에서 노령층 비호지킨 림프종환자의 예후인자를 다중 변수분석한 결과 치료후 완전판해률을 획득하는 것이 생존율에 영향을 미치는 가장 중요한 인자로 나타났다. 전체환자의 복합화학요법 후 완전판해율은 55%로, Vose등이 CAP/BOP 요법으로 치료하여 보고한 완전판해율 61%에 비하여 낮은 결과를 보였다(10). 또한 O'Reilly등이 노령층 환자를 대상으로 저용량 ACOP-B (doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, bleomycin, prednisolone)요법으로 40예를 치료하여 보고한 완전판해율 65%에 비하여도 낮은 치료반응을 보였다(27). 완전판해에 영향을 미치는 인자를 분석한 결과 치료요법(regimen)에 따른 완전판해율의 차이는 없었으며, RDI 75% 이상으로 투여된 환자군에서 75% 미만 투여된 환자에 비하여 완전판해율이 유의하게 높았다. 이는 노령층 비호지킨 림프종 환자의 치료반응은 비노령층과 마찬가지로 용

량 강도가 중요한 인자임을 보여주는 결과로 사료된다. 본 연구 결과 RDI는 82%(38~100)로 계획 용량에 비하여 20% 이상 감량 투여되었으며, 특히 adriamycin의 용량 강도는 74%(38~100)로 25% 이상 감량 투여되어 완전관해율이 높지 않은 것으로 생각된다. 따라서 노령층 비호지킨 환자의 치료반응의 향상을 위해서는 강화된 화학요법이 필요하다 하겠다.

항암제의 용량 강도를 결정하기 위하여는 약제의 독성이 고려된다. 실제로 약제의 독성 등에 의한 조기사망률이 노령층 비호지킨 림프종 환자에서 비노령층 환자에 비하여 높기 때문에 노령층 비호지킨 림프종 환자의 생존율이 낮은 것으로 보고되기도 하였다(7,9,10). 본 연구 결과 치료와 관련된 사망의 원인으로 백혈구 감소와 이에 따른 폐렴 등의 중증 감염이 가장 많았으며, 특히 G/GM-CSF 등의 조혈촉진인자가 사용되지 않은 시기에 빈도가 높았다. 그러나 최근 조혈촉진인자를 사용한 환자군에서 종종 감염의 빈도가 유의하게 감소되었으며, 감염에 의한 사망의 빈도도 감소되는 추세를 보였다. 따라서 조혈촉진인자의 투여는 노령층 림프종 환자의 조기사망률 감소와 적정 용량의 항암제 투여에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 노령층 환자에게 조혈촉진인자의 투여만으로 다른 주요 장기들의 독성을 증가시키지 않고 적정 용량의 항암제를 투여할 수 있을지는 아직 명확하지 않으며 이에 관한 연구가 필요하다고 하겠다.

항암제의 용량강도와 독성 발생과의 관계를 분석한 결과, RDI 75% 이상 투여된 환자와 75% 미만 투여된 환자간에는 부작용의 발생빈도는 유의한 차이가 없었다. 이는 노령층에서 발생하는 치료연관 독성 및 조기사망률은 운동수행능력, 동반질환 유무 등의 원인이 중요하며, 용량을 감량하여 투여하여도 전신 상태가 나쁜 경우 독성 발생 위험이 높다는 것을 의미한다. 따라서 환자의 운동수행능력 및 동반질환 유무를 정확히 평가하여 용량강도를 결정하는 것이 치료성적에 중요한 영향을 미친다고 할 수 있다.

동반질환이 있는 노령층 비호지킨 환자에서 복합화학요법을 시행하는 경우 급작스런 원인 불명의 사망의 위험이 있으며, 본 연구에서도 동반질환이 있는 환자에서 용량강도가 유의하게 낮게 투여되었음에도 불구하고 9예(25%)에서 사망하였다. 따라서 이들을 대상으로 복합화학요법을 시행하여야 할 경우 독성의 감소와 조기사망을 예방할 수 있는 요법이 필요하다고 하겠다. 특히 심장질환이 동반된 노령층 비호지킨 림프종 환자를 화학요법으로 치료할 때 adriamycin 심독성의 가능성을 유의해야 하며, 심독성이 적은 약제로 대체하여 투여하거나 심장 기능을 측정하면서 용량을 결정하는 것이 이의 예방에 도움을 줄 수 있겠다(20,28).

Vose등의 보고에 의하면 치료 및 병의 진행과 연관된 사망률은 노령층과 비노령층에서 차이가 없는 반면, 치료와 관련 없는 사망률이 노령층에서 높게 발생하였다. 이들은 치료와 관련없는 사망을 제외하면 노령층과 비노령층의 생존율은 유의한 차이가 없다고 하였다(10). 본 연구에서도 운동수행능력이 양호하며, 동반질환이 없는 환자들의 생존율을 분석하면 5년 생존율이 61%로 증가되었다. 이는 노령층 환자의 치료 성적은 동반질환이 없고 운동수행능력이 양호하여 적정 용량의 화학요법을 투여받은 군과 동반질환이 있거나 운동수행능력이 감소되어 적정한 화학요법을 시행하지 못한 군이 분리되어 평가되어야 함을 의미한다. 또한 임상 연구를 계획하기 위한 목표로 전자의 경우에는 비노령층과 유사한 완치율을 얻을 수 있는 강화된 화학요법의 계획이 필요하며, 후자의 경우에는 독성을 감소시키고 조기사망을 예방할 수 있는 치료요법이 필요하다고 사료된다. 현재 운동수행능력이 양호한 노령층 비호지킨 림프종 환자들을 대상으로 ProMACE-CytoBOM 요법을 용량의 감량 없이 투여하며 조혈촉진인자를 공급하는 치료가 진행중이며, 이 결과는 노령층 환자들의 치료요법 결정에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

## 결 론

노령층 비호지킨 림프종 환자의 생존율은 복합화학요법후 완전관해를 유도하는것이 가장 중요 한 인자임이 관찰되었으며, RDI 75% 미만의 항암제 투여는 독성 감소에 유의한 영향 없이 치료반응만 감소된 결과를 보였다. 따라서 운동수행능력이 양호한 환자의 경우 G/GM-CSF 등의 보존적 치료를 강화하면서, 약제들을 적정 용량 투여하는 것이 노령층 비호지킨 림프종 환자의 치료반응 및 생존율을 향상시키는 중요한 인자로 사료되며, 심폐 독성이 적은 약제들을 병합한 새로운 요법의 개발이 동반질환이 있거나 운동수행능력이 불량한 노령층 환자의 치료에 도움을 줄 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Exton-Smith AN. Epidemiological studies in the elderly: Methodological considerations. Am J Clin Nutr 1982; 35: 1273-1279.
2. Elias L. Differences in age and sex distribution among patients with non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1979; 43: 2540-2546.
3. Goh KO, Williams TF. Non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients. J Am Geriatric Soc 1983; 31: 704-709.
4. Hoerni B, Sotto KK, Eghbali H. Non-Hodgkin's lymphomas in patients older than 80. Cancer 1988; 61: 2057-2059.
5. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR. A predictive model for aggressive NHL: The international Non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. N Engl J Med 1993; 329: 987-994.
6. Ansell SM, Falkson G, Van der Mere R, Uys A. Chronological age is a multifactorial prognostic variable in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 1992; 3: 45-50.
7. Dixon DO, Neilan B, Jones SE. Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma. J Clin Oncol 1986; 4: 295-305.
8. Gaynor ER, Dahlberg S, Fisher RI. Factors affecting reduced survival of the elderly with intermediate and high grade lymphoma. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1994; 13: A1250.
9. Armitage JO, Potter JF. Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly: Increased complications with advancing age. J Am Geriatr Soc 1984; 32: 269-273.
10. Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD. The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1988; 6: 1838-1844.
11. Zagonel V, Tirelli U, Carbone A. Combination chemotherapy specifically devised for elderly patients with unfavorable non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Invest 1990; 8: 575-580.
12. Kennedy BJ. Needed clinical trials for older patients. J Clin Oncol 1991; 9: 718-720.
13. Skarin AT, Canellos GP, Rosenthal DS. Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high-dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOD). J Clin Oncol 1983; 1: 91-98.
14. Fisher RI, DeVita VT, Hubbard SM. Diffuse aggressive lymphomas: Increased survival after alternating flexible sequences of ProMACE and MOPP chemotherapy. Ann Intern Med 1983; 98: 304-309.
15. Sonneveld P, Michiels JJ. Full dose chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma: A feasibility study using a mitoxantrone containing regimen. Br J Cancer 1990; 62: 105-108.
16. Zagonel V, Babare R, Merola MC. Costbenefit of granulocyte stimulating factor administration in older patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with combination chemotherapy. Ann Oncol 1994; 5: 127-132.
17. Hryniuk WM, Goodyear M. The calculation of received dose intensity. J Clin Oncol 1990; 8: 1935-1937.
18. Skipper HE. Dose intensity versus total dose of chemotherapy: an experimental basis. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Important advances in oncology 1990 philadelphia: J.B. Lippincott, 1990: 43-64.
19. Longo DL, Duffey PL, DeVita VT Jr, Wesley MN, Hubbard SM, Young RC. The calculation of actual or received dose intensity: A comparison of published methods. J Clin Oncol 1991; 4: 2042-2051.
20. Hahn JS, Lee S, Chong SY, Min YH, Ko YW. Eight-year experience of malignant lymphoma: survival and prognostic factors. YMJ 1997; 38(5): 270-

- 284.
21. Armitage JO, Potter JF. Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly: Increased complications with advancing age. *J Am Geriatr Soc* 1984; 2: 269-273.
  22. Tirelli U, Zagonel V, Serraino D. Non-Hodgkin's lymphomas in 137 patients aged 70 years or older. A retrospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1708-1713.
  23. McMaster ML, Johnson DH, Greer JP. A brief duration combination chemotherapy for elderly patients with poor prognosis non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1991; 67: 1487-1492.
  24. Stewart WP, Crowther D, McWilliam LJ. Maintenance chlorambucil after CVP in the management of advanced stage, low-grade histological type non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1988; 61: 441-447.
  25. Dixon DO, Neilan B, Jones SE. Effect of age on outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1986; 4: 295-305.
  26. Solal-Seligny P, Chastanh C, Herrera A. Age as the main prognostic factor in adult aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1987; 83: 1075-1079.
  27. O'Reilly SE, Connors JM, Howdle S, Hoskins P, Klasa R, Klimo P, Stuart DS. In search of an optimal regimen for elderly patients with advanced stage diffuse large cell lymphoma: Results of a phase II study of P/DOCE chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2250-2257.
  28. Silver RT, Case DC, Wheeler RH. Multicenter clinical trial of mitoxantrone in non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1991; 9: 754-761.