

공격성 비호지킨 림프종의 예후인자로서의 혈청 LDH

어완규, 이지현, 김종철*

고신대학교 의과대학 내과학교실, 비뇨기과학교실*

Serum LDH as A Prognostic Factor in Aggressive Non - Hodgkin's Lymphoma

Wan-Kyu Eo, M.D., Jee-Hyun Lee, M.D., Jong-Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, and Department of Urology*
Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Introduction: The purpose of this study was to find the prognostic factors influencing overall survival in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. **Methods:** Eighty eight patients, all diagnosed with aggressive lymphoma and treated with conventional chemotherapy, were registered in the section of hematology/medical oncology, Gospel Hospital, Busan, Korea. We analyzed the response rate and survival time by the pre-treatment several variables including age, serum LDH, performance state, number of extranodal site, stage, B-symptom, bone marrow involvement, international prognostic index (IPI), and serum beta2-microglobulin (B2M) to identify the prognostic variables in the patients. **Results:** The median age was 53 years. Forty-five (56.9%) patients achieved complete response, and 26 (32.9%) achieved partial response to conventional chemotherapy. Of the variables, serum LDH, performance status, extranodal involvement, stage, IPI, and serum B2M were predictive of complete response ($P = 0.000, 0.005, 0.022, 0.002, 0.000, 0.035$, respectively). Estimated overall survival at 5 years was 56.5%. By univariate analysis, 6 variables significantly influenced overall survival: serum LDH, performance status, stage, serum B2M, IPI, and response to chemotherapy ($P = 0.0005, 0.0022, 0.0022, 0.0161, 0.0131, 0.0000$, respectively). By multivariate analysis, only serum LDH was the significant variable ($P = 0.001$). **Conclusion:** Serum LDH appears to be a useful marker for predicting survival in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with conventional chemotherapy.

Key words : non-Hodgkin's lymphoma, prognosis, LDH

서론

Doxorubicin을 포함한 복합화학요법이 개발된 뒤에 비호지킨 림프종은 완치가 가능한 종양이 되었다. 그러나 50% 내지 70% 정도의 환자는 이 질환으로 사망한다.¹⁾ 따라서 치료전 예후를 추정할 수 있는 지표가 확립된다

면, 통상적인 치료로 예후가 불량하다고 생각되는 환자에게 고용량 항암화학요법 등의 좀 더 적극적인 치료나 실험적인 치료를 고려해 볼 수 있다.

비호지킨림프종의 예후를 예측하는데 도움을 줄 수 있는 단일 인자로는 종양의 부하, 성별, 운동능력, 연령, B 증상 유무, Ann Arbor 병기 등의 임상 지표와 혈청 LDH²⁾, 혈청 B2M³⁾, 혈청 nm23-H1⁴⁾, 혈청 bFGF (basic fibroblast growth factor)⁵⁾, 혈청 VEGF (vascular endothelial growth factor)⁵⁾, 종양의 BCL-6 표현⁶⁾, DNA 복구효소인 MGMT (methylguanine DNA methyltrans-

교신저자 : 어 완 규
주소: 부산 서구 압남동 34번지 고신대학교 복음병원 내과
전화번호: 051-990-6211, 6107

* 본 연구는 고신대학교 의과대학 연구기금의 일부 지원으로 이루어 졌음

ferase)의 promotor hypermethylation⁷⁾, 혈청 thymidine kinase³⁾, 혈청 survivin⁸⁾, 혈청 ICAM-1⁹⁾, 말초혈액 NK 활성¹⁰⁾, 혈청 IL-2 alpha receptor⁹⁾, 종양특이 S-phase 분획¹¹⁾, 종양의 CD44v6 표현¹²⁾, 종양괴사인자 308A 다형성¹³⁾, null DRB1*02 allele¹³⁾, 종양의 HGAL(human germinal center associated lymphoma) 표현¹⁴⁾, 종양의 CD40과 CD5 표현¹⁵⁾, 혈청 endostatin¹⁶⁾, 혈청 selenium¹⁷⁾을 포함한 여러 생물학적 지표 등이 보고되었다.

한편 예후인자의 다변량 분석을 통해 여러 가지 예후 추정 모델이 개발되었는데^{2,18-23)}, 2003년에 개발된 IPI가 대표적이다.²⁾ 현재 대부분의 연구에서 예후인자를 연구할 경우 IPI를 포함시켜서 연구하고 있다. 그러나 IPI가 모든 인종에서 검증 받은 것이 아니며, 모든 연구자들이 IPI를 지지하는 것은 아니다. 따라서 현재도 쉽게 측정 가능하고, 예후 추정 능력이 큰 강력한 예후 모델을 찾는 연구가 계속되고 있다.

국내 림프종은 조직아형의 분포를 포함해 특성에 있어 외국의 것과 뚜렷한 차이가 있어, 외국의 림프종 연구의 결론을 그대로 국내 환자에게 적용하는데 어려움이 있다. 이 연구에서 저자는 1995년 6월부터 2001년 12월까지 고신대학교 복음병원 혈액종양 내과에서 치료받은 공격성(aggresive) 비호지킨림프종 환자를 대상으로 완전관해 및 생존율에 영향을 주는 예후인자를 분석하였다.

대상 및 방법

1. 연구방법

1995년 6월에서 2001년 12월까지 고신대학교 복음병원 혈액종양 내과를 방문한 비호지킨 림프종 환자 중, 항암화학요법 치료를 받은 병력이 없고, REAL 분류²⁴⁾에서 공격성인 경우를 대상으로 하였다. 선행치료로서 방사선 치료를 받은 경우는 대상에 포함시켰다. 모든 환자는 림프종 외의 악성종양의 병력이 없는 경우로 하였다. 이들의 병기는 Ann Arbor 분류법에 따라 결정했다.²⁵⁾

이들 중 정상 심기능을 보유하고 (좌심실 구혈율 > 50%), 혈청 creatinine 농도는 1.5 mg/dL 이하이며

(creatinine clearance > 60 ml/min), 혈청 bilirubin 2.0 mg/dL 이하이고, 혈청 GTP는 상위 정상치의 두 배 이하며, 다른 진행중인 감염이 없는 경우, 예를 들어 B형, C형 간염의 보균자, 완치를 목적으로 한 항암화학요법을 시행하였다. 활동성 감염 환자(HIV양성 환자 포함), 골림프종, 중추 신경계 림프종, 측정 불가능한 종괴를 가진 림프종, 이차성 악성종양이 생긴 경우에는 치료반응의 평가 대상에서 제외하였다. 또한 CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) 등과 같이 완치를 위한 표준 치료로 보기 어려운 경우나, 치료 효과가 불확실한 실험적 항암화학요법으로 치료한 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 치료

88명이 연구대상이 되었는데, CHOP (cyclophosphamide 750 mg/m², day 1; doxorubicin 50 mg/m², day 1; vincristine 1.4 mg/m², day 1; prednisone 100 mg, day 1-5) 이나 유사치료 65예 (75.0%), ProMACE-CytaBOM (cyclophosphamide 650 mg/m², day 1; doxorubicin 25 mg/m², day 1; etoposide 120 mg/m², day 1; ara-C 300 mg/m², day 7; bleomycin 5 mg/m², day 7, vincristine 1.4 mg/m² day 7; methotrexate 120 mg/m², day 7; prednisone 60 mg/m², day 1-14) 22예 (25.0%), CODOX-M (cyclophosphamide 800 mg/m², day 1; cyclophosphamide 200 mg/m², day 2-5; doxorubicin 40 mg/m², day 1; vincristine 1.5 mg/m², day 1 and 8; methotrexate 1,200 mg/m² [1hr infusion], day 10; methotrexate 240 mg/m²/hr [23hr infusion], day 10; ara-C 70 mg/m² [intrathecal], day 1 and 3; methotrexate 12 mg, day 15)/IVAC (ifosfamide 1,500 mg/m², day 1-5; etoposide 60 mg/m², day 1-5; ara-C 2,000/m² bid (every 12 hr), day 1 and 2; methotrexate 12 mg/m² (intrathecal), day 5) 1예 (1.1%)였다.

치료에 반응이 있는 환자들은 적어도 2주기의 항암화학요법을 실시한 후에야 말초혈액 조혈모세포 이식을 실시할 수 있도록 하였다. 조혈모세포 이식을 거부하거나 이식이 불가능한 경우는 항암화학요법 만으로 치료했으며, 완전 또는 부분 관해를 보이는 경우 최대 8주기의 치료를 하였다. 치료 도중 진행하거나, 부분관해에 도달하지 못하는 경우에는 치료를 중단하고 구제치료를

할 수 있게 하였다. 치료반응 평가는 적어도 2주기 이상 치료받은 환자를 대상으로 하였다. 항암화학요법 치료 후 부분관해 또는 완전관해를 보인 환자에게 초기 병변 부위 또는 잔류 병변에 대한 방사선 치료가 허용되었다.

3. 치료 전 검사 및 추적검사

첫 주기의 항암화학요법 치료 전 검사로는 CBC, 신장 기능 검사, 혈청 LDH를 포함한 간기능검사, 혈청 B2M²⁶⁾, 기타 전해질 검사, 혈액응고 검사, 뇨분석, 심전도, 골수 흡인검사, 골수의 trephine 생검, 흉부 X선, 상하 복부 컴퓨터단층촬영, 갈륨 동위원소 검사를 시행하였다.

매 주기 항암화학요법 전에는 운동능력 측정, 체중, 키, 혈압, CBC, 신기능검사, 간기능검사, 혈청 B2M, 전해질 검사 등 생화학 검사, 혈액응고 검사, 뇨분석, 심전도, 흉부 X선 촬영을 시행하였다. 컴퓨터단층촬영은 매 3 주기 및 치료완료 후에 병의 진행과 항암화학요법에 대한 반응을 평가하기 위해 시행하였다. 갈륨 동위원소 검사와 골수 생검은 치료 전 검사 결과가 양성일 경우, 3주기마다 반복하였다. 추적 병기 검사는 치료 후 첫 1년 동안은 3 개월마다, 그 후에는 6-12 개월마다 하였다.

4. 치료반응의 판정

완전관해는 치료 후 이학적 검사, 컴퓨터 단층촬영 결과 측정 가능한 종양이 없고 종양에 수반되는 증상도 소실된 후, 새로운 병변의 발생없이 최소 4주간 유지되는 경우로 정의하였다. 컴퓨터 단층촬영검사로 치료전과 비교하여, 종양이 50% 이하로 감소되고 병리 조직검사상 종양의 근거가 없는 경우에도 완전관해로 판정하였다. 또한 수술적 검사가 용이하지 않아 잔여 병변 판정을 위한 병리조직검사가 불가능한 경우에, 갈륨 동위원소 검사에서 정상이라면 완전관해로 판정하였다.

부분관해는 측정 가능한 종양이 50% 이상 감소되고 새로운 병변의 발생 없이 최소 4주간 유지되는 경우로 하였다. 완전관해나 부분관해가 안된 경우와 반응을 판정하기 전 사망한 경우는 치료실패로 분류하였다.

5. 통계

완전관해에 영향을 주는 인자의 분석에는 연령, 혈청

LDH, 운동능력, 림프절외 장소 침범, 병기, B 증상, 골수 침범 여부, 혈청 B2M, IPI²⁷⁾ 등의 변수가 포함되었다. 이들의 분석은 Pearson Chi-square test로 하였다.

생존기간은 항암화학요법을 시작한 시간으로부터 마지막 추적 평가 시점 또는 어떤 이유로든 사망한 시점까지로 하였는데, Kaplan-Meier test²⁷⁾로 분석하였다. 각 인자들을 두 군으로 나누어 두 군간의 생존기간의 차이의 분석하였는데, 이는 log rank test로 하였다. 생존기간에 영향을 주는 인자들의 다변량 분석은 Cox proportional hazard 방법²⁸⁾으로 하였다. 통계분석은 SPSS version 10.1을 사용하였고 $P < 0.05$ 일 때 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 환자의 특성

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	Category	No. of patients (%)
Sex	Male	52 (59.1)
	Female	36 (40.9)
Age (years; median, 53)	≤ 60	59 (67.0)
	> 60	29 (33.0)
Pathology (REAL)	Diffuse large B-cell	57 (64.8)
	Peripheral T-cell	24 (27.3)
	Anaplastic large cell	4 (4.5)
	Burkitt	3 (3.4)
Serum LDH (U/L)	≤ 450	38 (43.7)
	> 450	49 (56.3)
Performance status(ECOG)	0 - 1	59 (67.0)
	> 1	29 (33.0)
No. of extranodal sites	0, 1	64 (72.7)
	> 1	24 (27.3)
Ann-Arbor Stage	I	20 (22.7)
	II	19 (21.6)
	III	27 (30.7)
	IV	25 (25.0)
B-symptom	Absent	47 (53.4)
	Present	41 (46.6)
Bone marrow involvement	Negative	78 (89.7)
	Positive	9 (10.3)
IPI	0-2	49 (55.0)
	3-5	38 (45.0)
Serum beta2-microglobulin	≤ 1.9	43 (49.4)
	> 1.9	44 (50.6)

IPI, international prognostic index

분석 대상 환자 88예의 남녀 성비는 52:36 (59.1%:40.9%)이었다. 연령의 중앙치는 53세였다. REAL 분류에 따른 조직아형 분석에서, 미만성 대세포성 B 림프종은 57예(64.8%)로 가장 많은 조직아형이었다. 혈청 LDH가 450 U/L 이상인 경우는 49예(56.3%)였고, 그 이하인 경우는 38예(43.7%)였다. 병기는 I-II기가 39예(44.3%), III-IV기가 49예(55.7%)이었다. B 증상은 41예(46.6%)에서 있었다. 골수를 침범한 경우가 9예(10.3%)였다. IPI가 3이상인 고위험군은 38예(45.0%)였고, 그 이하인 저위험군은 49예(55.0%)였다.²⁾ 혈청 B2M이 1.9 mg/L 이하인 경우가 43예(49.4%), 그 이상인 경우가 44예(50.6%)이었다 (Table 1).

2. 치료에 대한 반응

Table 2. Analysis of factors for complete response to combination chemotherapy

Variable	Rate (%)	P
Age (years)		
≤ 60	56.6	0.927
> 60	57.7	
Serum LDH (U/L)		
≤ 450	80.0	0.000
> 450	38.6	
Performance status (ECOG)		
0, 1	67.9	0.005
> 1	34.6	
No. of extranodal sites		
0, 1	64.4	0.022
> 1	35.0	
Ann-Arbor Stage		
I, II	75.7	0.002
III, IV	40.5	
B-symptom		
Absent	64.3	0.161
Present	48.6	
Bone marrow involvement		
Negative	58.6	0.255
Positive	37.5	
IPI		
0-2	75.6	0.000
3-5	32.4	
Serum beta2-microglobulin		
≤ 1.9	68.3	0.035
> 1.9	44.7	

IPI, international prognostic index

대상 환자 88예는 완치를 목적으로 한 치료를 받았는데, 이 중 고용량 화학요법에 이은 자가조혈모세포이식을 받은 환자는 없었다. 대상 환자 중 4예(4.5%)에서 방사선 치료가 추가되었다. 치료반응을 분석할 수 있는 79

예에서, 항암화학요법 후 완전관해는 45예(56.9%), 부분관해는 26예(32.9%)였다.

완전관해를 예측하는 치료 전 인자 분석에서, 혈청 LDH, 운동능력, 림프절외 장소 침범, 병기, IPI, 혈청 B2M 등이 유의한 인자였다 (각각 $P = 0.000, 0.005, 0.022, 0.002, 0.000, 0.035$) (Table 2).

3. 생존율

완치를 목적으로 한 치료를 받은 88예 전체에서 생존기간 분석이 가능하였는데, 전체적으로 중앙 생존기간은 생존율이 50%에 도달하지 않아 구할 수 없었고, 5년 생존율은 56.5%였다 (Figure 1).

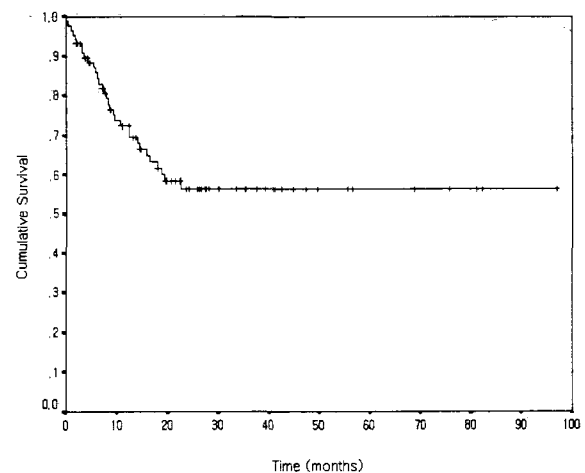


Figure 1. Overall survival of all 88 patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma.

단변량 분석에서 혈청 LDH, 운동능력, 병기, 혈청 B2M, IPI, 완전관해 유무에 따라 생존기간에 유의한 차이가 있었다 (각각 $P = 0.0005, 0.0022, 0.0022, 0.0161, 0.0131, 0.0000$). 반면 연령, 림프절외 장소 침범, B 증상, 골수 침범 여부에 따른 생존기간의 차이는 없었다 (Table 3).

단변량 분석 결과 유의한 인자로 판정된 인자인 혈청 LDH, 운동능력, 병기, 혈청 B2M 외에 연령, 림프절외 장소 침범을 포함하여 치료전 예후인자를 찾기 위한 다변량 분석을 한 결과, 혈청 LDH 만이 생존기간에 영향을 주는 유의한 인자였다 ($P = 0.001$) (Table 4).

공격성 비호지킨 림프종의 예후인자로서의 혈청 LDH

Table 3. Overall survival according to variables

Variable	Median Survival (month)	95% Confidence Interval	P
Age (years)			
≤ 60	NR	-	0.7399
> 60	NR	-	
serum LDH (U/L)			
≤ 450	NR	-	0.0005
> 450	14	5-57	
Performance status (ECOG)			
0, 1	NR	-	0.0022
> 1	14	2-27	
No. of extranodal sites			
0, 1	NR	-	0.2326
> 1	22	-	
Ann-Arbor Stage			
I, II	NR	-	0.0022
III, IV	14	6-22	
B symptom			
Absent	NR	-	0.2345
Present	19	-	
Bone marrow involvement			
Negative	NR	-	0.0668
Positive	12	0-28	
International Prognostic Index			
0-2	NR	-	0.0131
3-5	14	3-25	
Serum beta2-microglobulin (mg/L)			
≤ 1.9	NR	-	0.0161
> 1.9	19	8-30	
Response to chemotherapy			
Complete response	NR	-	0.0000
No complete response	9	5-14	

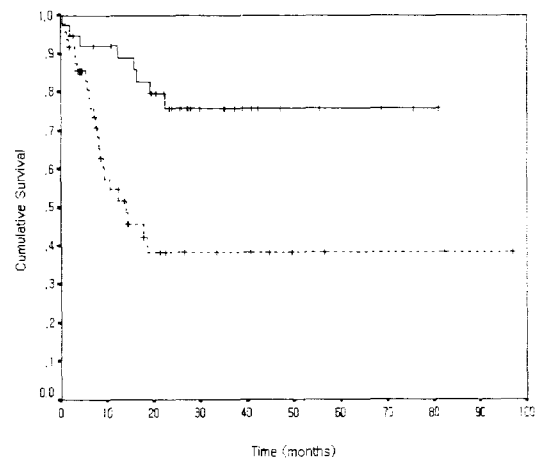
IPI, international prognostic index; NR, not reached

Table 4. Multivariate analysis of factors predicting overall survival by Cox proportional hazard model

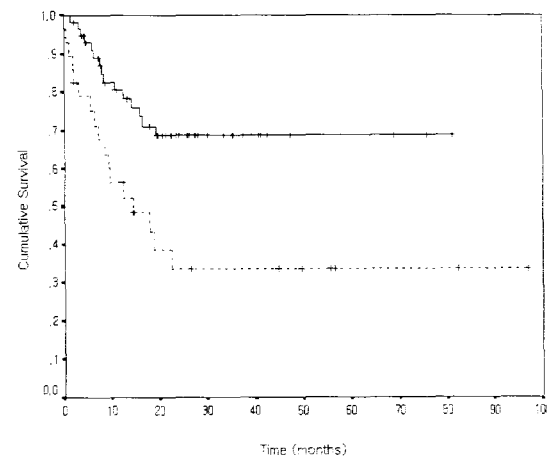
Variable	B	SE	P
Serum LDH (≤450 vs >450)	1.397	0.416	0.001

Significance level $P < 0.1$ for backward selection.

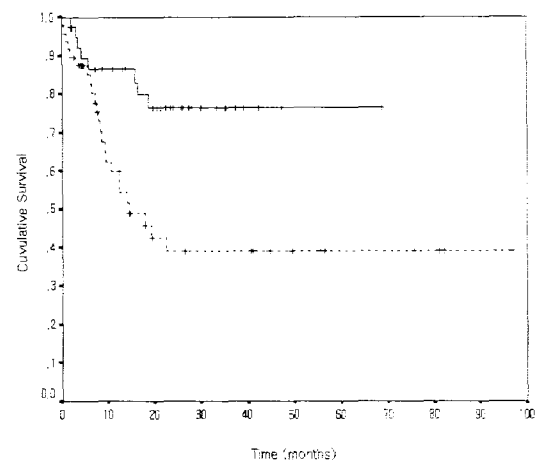
Factors analysed were age, serum LDH, performance status, number of extranodal sites, Ann-Arbor stage, and serum beta2-microglobulin.



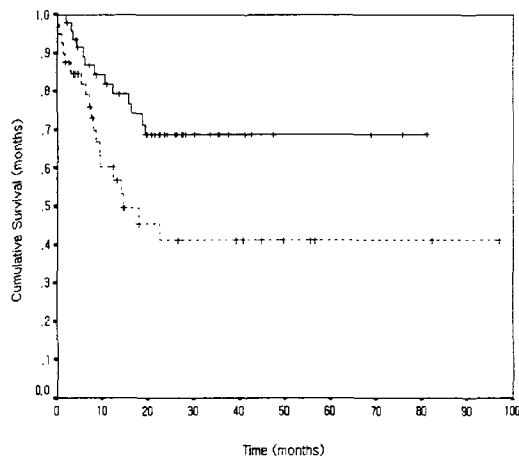
(A)



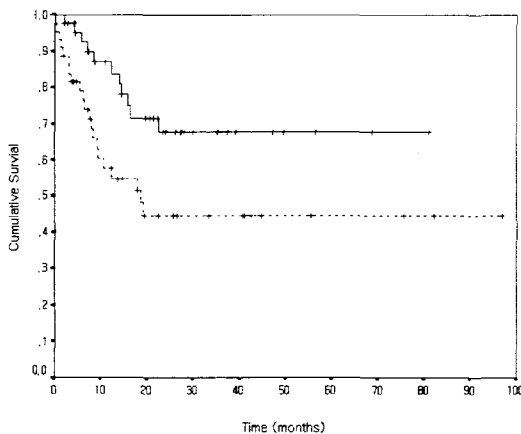
(B)



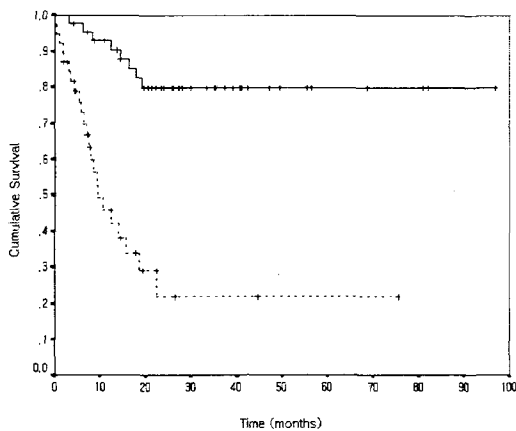
(C)



(D)



(E)



(F)

Figure 2. Overall survival of 88 patients with aggressive

non-Hodgkin's lymphoma according to serum LDH (A), performance status (B), stage (C), international prognostic index (D), serum beta2-microglobulin (E), response to chemotherapy (F).

고찰

치료 전 예후인자 분석을 통해 예후가 양호한 환자에게는 비교적 부담이 적은 치료를 하고, 반대로 예후가 나쁜 경우는 고용량 화학요법 등 용량 강도가 큰 치료나 실험적 치료를 시행해 볼 수 있다. 이런 목적을 달성하기 위해서는 예후인자는 쉽게 측정이 가능하고, 예후 추정 능력이 커야한다. 과거 10 여년 간 림프종의 치료 결과에 영향을 주는 인자에 대한 여러 가지 연구결과가 보고되었다. 이들 가운데는 종양의 부하, 성별, 운동능력, 연령, B 증상 유무, Ann Arbor 병기 등의 임상 지표²⁾ 외에 혈청 LDH²⁾, 혈청 B2M³⁾ 등의 생물학적 지표들³⁻¹⁷⁾도 예후인자로 보고되었다. 그러나 대부분의 연구결과들은 적은 대상 환자수, 다양한 병기, 다양한 치료방법, 짧은 추적관찰 기간 등의 문제점이 있다.

한편 다변량 분석을 통해 밝혀진 중요 인자를 조합한 예후 추정 모델도 개발되었다.^{2,3,18-23,29,30)} 이 중 1993년에 개발된 IPI가 대표적이다. IPI는 International Index Project에서 연령, 운동능력, 림프절의 장소 침범, 병기, 혈청 LDH 등 5가지 예후인자를 조합하여 개발한 것으로²⁾, 현재 림프절 기원 비호지킨림프종에서 비교적 광범위하게 사용되고 있다. 개발 당시 중등도 이상의 비호지킨림프종이 대상이었는데, 그 뒤 여러 다른 저자들에 의하여 국소병변³¹⁾, 특정 조직아형³²⁾ 및 2차 치료³³⁾에서도 IPI를 기초로 한 예후 모델이 연구된 바 있다. 현재도 이의 변형을 통한 예후추정 모델이 다수 개발되고 있으나 IPI가 모든 인종에서 검증 받은 것이 아니며, 모든 연구자들이 IPI를 지지하는 것은 아니다. 또한 IPI에는 흔히 중요한 예후인자로 생각되는 B증상, 골수 침범 등이 배제되어 있는 등의 문제점이 있다. IPI 외에도 여러 인자를 조합한 예후추정 모델이 개발되었는데, Suki 등³⁾은 혈청 B2M/혈청 LDH/thymidine kinase으로 구성된 모델을, Aviles 등²⁹⁾은 혈청 B2M/혈청 LDH로 구성된 모델을, Conconi 등³⁰⁾은 B2M/IPI로 구성된 모델을 개발하였다.

현재도 쉽게 측정 가능하고, 예후추정 능력이 큰 강력한 예후인자를 찾는 연구가 계속되고 있다.

본 연구에서 완전관해를 예측하는 치료 전 변수 분석에서, 혈청 LDH, 운동능력, 림프절외 장소 침범, 병기, IPI, 혈청 B2M이 유의한 인자였다. 이 중 혈청 LDH와 IPI는 단변량 분석 결과로만 본다면 가장 유의한 인자였다 ($P = 0.000$). 기존의 보고에서도 Holte 등¹¹⁾ 외 여러 보고자들^{2,30,36)}이 혈청 LDH를 완전관해에 영향을 주는 유의한 인자로 보고하였고, Blay 등³³⁾ 외 여러 보고자들^{2,11,36)}은 IPI를 유의한 인자로 보고한 바 있다.

본 연구에서는 생존율에 영향을 주는 인자의 단변량 분석에서 혈청 LDH, 운동능력, 병기, IPI, 혈청 B2M, 완전관해 여부가 생존율에 영향을 주는 인자로 밝혀졌다. 연령과 림프절외 장소 침범은 완전관해의 유의한 인자이었으나 생존율을 결정하는 인자는 아니었다. 단변량 분석에서 유의한 인자로 분석된 혈청 LDH, 운동능력, 병기, 혈청 B2M 외에 기존 연구에서 중요인자로 밝혀진 연령, 림프절외 장소 침범을 포함하여 다변량 분석을 한 결과, 혈청 LDH 만이 유의한 인자였다. 단변량 분석에서 유의한 인자로 밝혀진 IPI를 본 다변량 분석에 포함하지 않은 것은 IPI가 연령, 혈청 LDH, 운동능력, 림프절외 장소 침범, 병기 등 여러 인자들의 조합이어서, 다변량 분석 결과를 왜곡할 수 있기 때문이었다. 또한 완전관해 여부를 다변량 분석에 포함하지 않은 것은 우선 완전관해 여부가 치료전 인자가 아니기 때문이었고, 아울러 완전관해는 전술한 인자들에 의하여 영향을 받기 때문이었다.

본 연구를 통해 생존율을 가장 잘 예측하는 것으로 밝혀진 혈청 LDH는 병기와 함께 림프종의 성장과 침습성을 반영한다.²⁾ 기존의 여러 연구에서도 혈청 LDH는 생존기간을 결정하는 유의한 인자로 평가받은 바 있으며^{2-6,8,29,30,34,35)} 이 중 다수의 연구에서는 다변량 분석에서도 혈청 LDH를 생존율을 결정하는 중요한 예후인자로 보고하였다.^{2,5,6,8,30)}

결론적으로 혈청 LDH는 항암화학요법으로 치료하는 공격성 비호지킨림프종의 생존기간을 잘 예측할 수 있었다. 이를 토대로 저위험군에서는 고식적인 치료를, 고위험군에서는 고용량강도(dose intensity)의 치료 등 실험적인 치료를 하는 것도 시도해 볼 수 있을 것 같다.

결 론

혈청 LDH는 치료 경력이 없는 공격성 비호지킨림프종을 항암화학요법으로 치료한 후의 생존율을 가장 잘 예측하는 인자였다. 이를 토대로 저위험군에서는 고식적인 치료를, 고식적 치료로는 예후가 불량한 고위험군에서는 고용량화학요법 등과 같이 용량강도가 높은 치료나 실험적 치료를 시도해 볼 수 있을 것 같다.

향후 더 많은 환자를 대상으로 하여, 본 연구의 결론을 확인하는 것이 필요하다. 나아가 공격성 림프종의 특정아형의 예후인자 분석도 필요하며, 새로운 인자에 대한 계속적인 연구도 필요하다.

참고문헌

1. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328:1002-1006, 1993
2. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329:987-994, 1993
3. Suki S, Swan F Jr, Tucker S, Fritsche HA, Redman JR, Rodriguez MA, McLaughlin P, Romaguera J, Hagemeister FB, Velasquez WS: Risk classification for large cell lymphoma using lactate dehydrogenase, beta-2 microglobulin, and thymidine kinase. *Leuk Lymphoma* 18:87-92, 1995
4. Niitsu N, Okabe-Kado J, Okamoto M: Serum nm23-H1 protein as a prognostic factor in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 97:1202-1210, 2001
5. Salven P, Orpana A, Teerenhovi L, Joensuu H: Simultaneous elevation in the serum concentrations of the angiogenic growth factors VEGF and bFGF is an independent predictor of poor prognosis in non-hodgkin lymphoma: a single-institution study of 200 patients. *Blood* 96:3712-3718, 2000
6. Lossos IS, Jones CD, Warnke R: Expression of a single gene, BCL-6, strongly predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 98:945-951, 2001
7. Esteller M, Gaidano G, Goodman SN: Hypermethylation of the DNA repair gene o(6)-methylguanine DNA methyltransferase and survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 94:26-32, 2002
8. Adida C, Haioun C, Gaulard P, Lepage E, Morel P, Briere J, Dombret H, Reyes F, Diebold J, Gisselbrecht C, Salles G, Altieri DC, Molina TJ: Prognostic significance of survivin

- expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 96:1921-1925, 2000
9. Perez-Encinas M, Quintas A, Bendana A, Rabunal MJ, Bello JL: Correlation and prognostic value of serum soluble ICAM-1, beta-2 microglobulin, and IL-2alphaR levels in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 33:551-558, 1999
10. Eo WK, Kim YS, Park BC: Peripheral blood natural killer cell activity and its clinical role in lymphomas. *J Kor Cancer Asso* 27:504-509, 1995
11. Holte H, Suo Z, Smeland EB: Prognostic value of lymphoma-specific S-phase fraction compared with that of other cell proliferation markers. *Acta Oncol* 38:495-503, 1999
12. Inagaki H, Banno S, Wakit A: Prognostic significance of CD44v6 in diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 12:546-552, 1999
13. Juszczynski P, Kalinka E, Bienvenu J: Human leukocyte antigens class II and tumor necrosis factor genetic polymorphisms are independent predictors of non-Hodgkin lymphoma outcome. *Blood* 100:3037-3040, 2002
14. Lossos IS, Alizadeh AA, Rajapaksa R: HGAL is a novel interleukin-4-inducible gene that strongly predicts survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 101:433-440, 2003
15. Linderth J, Jerkeman M, Cavallin-Stahl E: Immunohistochemical Expression of CD23 and CD40 May Identify Prognostically Favorable Subgroups of Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Nordic Lymphoma Group Study. *Clin Cancer Res* 9:722-728, 2003
16. Bono P, Teerenhovi L, Joensuu H: Elevated serum endostatin is associated with poor outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 97:2767-2775, 2003
17. Last KW, Cornelius V, Delves T: Presentation serum selenium predicts for overall survival, dose delivery, and first treatment response in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 21:2335-2341, 2003
18. Danieu L, Wong G, Koziner B, Clarkson B: Predictive model for prognosis in advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Cancer Res* 46:5372-5379, 1986
19. Shipp MA, Harrington DP, Klatt MM, Jochelson MS, Pinkus GS, Marshall JL, Rosenthal DS, Skarin AT, Canellos GP: Identification of major prognostic subgroups of patients with large-cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD. *Ann Intern Med* 104:757-765, 1986.
20. Swan F Jr, Velasquez WS, Tucker S, Redman JR, Rodriguez MA, McLaughlin P, Hagemester FB, Cabanillas F: A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial beta 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 7:1518-1527, 1989
21. Velasquez WS, Jagannath S, Tucker SL, Fuller LM, North LB, Redman JR, Swan F, Hagemester FB, McLaughlin P, Cabanillas F: Risk classification as the basis for clinical staging of diffuse large-cell lymphoma derived from 10-year survival data. *Blood* 74:551-557, 1989
22. 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. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Agressifs. *J Clin Oncol* 9:211-219, 1991
23. Rodriguez J, Cabanillas F, McLaughlin P, Swan F, Rodriguez M, Hagemester F, Romaguera J: A proposal for a simple staging system for intermediate grade lymphoma and immunoblastic lymphoma based on the 'tumor score'. *Ann Oncol* 3:711-717, 1992
24. Harris NL, Jaffe ES, Stein H: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361-1392, 1994
25. Uthman JE, Moran EM: Diagnostic evaluation and clinical staging in Hodgkin's disease: usefulness and problems of the Ann Arbor staging classification in primary staging and staging in relapse. *Natl Cancer Inst Monogr* 36:333-345, 1973
26. Kawai T, Kin K: Letter: Diurnal variation of serum beta 2 microglobulin in normal subjects. *N Engl J Med* 293:879-880, 1975
27. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 53:457-466, 1958
28. Cox DR: Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 34:187-220, 1972
29. Aviles A, Narvaez BR: Beta-2 microglobulin and lactate dehydrogenase levels are useful prognostic markers in early stage primary gastric lymphoma. *Clin Lab Haematol* 20:297-302, 1998
30. Conconi A, Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Bernasconi A, Mingrone W, Pedrinis E, Cavalli F: Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 18:61-73, 2000
31. Miller T, Dahlberg S, Cassady J: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339:21-26, 1998
32. Cortelazzo S, Rossi A, Roggero F: Stage-modified international prognostic index effectively predicts clinical outcome of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). *Ann Oncol* 10:1433-1440, 1999
33. Blay J, Gomez F, Sebban C: The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood* 92:3562-3568, 1998
34. Federico M, Vitolo U, Zinzani PL, Chisesi T, Clo V, Bellesi G, Magagnoli M, Liberati M, Boccomini C, Niscola P, Pavone V, Cuneo A, Santini G, Brugiatelli M, Baldini L, Rigacci L, Resegotti L: Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases.

Intergruppo Italiano Linfomi. Blood 95:783-789, 2000

35. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, Morabito F, Martelli M, Brusamolino E, Iannitto E, Zaja F, Cortelazzo S, Rigacci L, Devizzi L, Todeschini G, Santini G, Brugiattelli M, Federico M: Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood 103(7): 2474-2479, 2004
36. Villela L, Lopez-Guillermo A, Montoto S, Rives S, Bosch F, Perales M, Ferrer A, Esteve J, Colomo L, Campo E, Montserrat E: Prognostic features and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who do not achieve a complete response to first-line regimens. Cancer 91:1557-1562, 2001