

비부비동에 발생한 NK/T 세포 림프종의 예후인자 분석

아주대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹ 연세대학교 의과대학 이비인후과학교실, 두뇌한국 21 의과학사업단²
 김동현¹ · 윤주현² · 강성욱¹ · 박정섭¹ · 홍성표¹ · 강희선¹ · 김현준¹

Prognostic Factors of Nasal NK/T Cell Lymphoma

Dong Hyun Kim, MD¹, Joo-Heon Yoon, MD², Sung Ook Kang, MD¹, Jung Sub Park, MD¹,
 Sung Pyo Hong, MD¹, HiSon Kahng, MD¹ and Hyun Jun Kim, MD¹

¹Department of Otolaryngology, Ajou University School of Medicine, Suwon; and ²Department of Otorhinolaryngology,
 Yonsei University College of Medicine, Brain Korea 21 Project for Medical Science, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Nasal natural killer T (NK/T) cell lymphomas are relatively common in Asia, but the prognostic factors are not well known. The purpose of this research was therefore to evaluate those prognostic factors. **Subjects and Method** : We reviewed and analyzed the medical records of 68 patients diagnosed as nasal NK/T cell lymphomas between 1984 and 2003 at Ajou University Hospital and at Yonsei University Hospital. Prognostic factors that include age, B symptoms, serum lactate dehydrogenase (LDH) levels, Eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status, international prognostic indices (IPI), treatment modality, and Ann Arbor tumor stages were analyzed using the methods of univariate and multivariate statistics. **Results** : The five-year overall survival rate was 43%. By univariate analysis, we found ECOG performance status, Ann Arbor tumor stages, B symptoms, and IPI to be significant prognostic factors of nasal NK/T cell lymphoma. The multivariate analysis showed that ECOG performance status and B symptoms were significant. **Conclusion** : ECOG performance status, Ann Arbor tumor stages, B symptoms, and IPI could all be prognostic factors of the nasal NK/T cell lymphoma. Among these factors, ECOG performance status and B symptoms may be regarded more useful in diagnosis of the disease than others. (Korean J Otolaryngol 2007;50:37-42)

KEY WORDS : Nasal NK/T cell lymphoma · Prognostic factor · International prognostic index.

서 론

NK/T 세포 림프종은 서구보다 아시아에서 더 흔한 질병으로 주로 50대 남성에게 호발하며, 대부분 림프절 외에서, 특히 비강 및 부비동에서 호발한다.¹⁾²⁾ 방사선요법 및 복합화학요법 등으로 치료하지만 일반적으로 극히 예후가 불량한 것으로 보고되고 있다. NK/T 세포 림프종은 비부비동이나 비인두에 발생한 경우(nasal)와 그 외에서 발생한 경우(nasal-type)로 나누어진다.³⁾⁴⁾ 그 동안 비호지킨 림프종의 예후인자를 분석하기 위하여 여러 가지 연구가 진행되어 왔다. 특히 1993년 발표된 International Prognostic Index Model(IPI)에서는 비호지킨 림프종 환자 2,031명을

대상으로 하여 예후인자를 분석하였고, 각 위험군 사이에 완전관해율과 생존율에 현저한 차이가 있음을 보고하였으며,⁵⁾ 현재까지 비호지킨 림프종의 예후 예측모델로서 널리 받아들여지고 있다. 그러나 이는 비부비동에 발생한 경우와 비부비동 외에 발생한 경우를 합친 것으로 이를 분류하여 비부비동에 발생한 NK/T 세포 림프종의 예후인자를 알아보려는 연구는 미흡하였다.

본 연구에서는 아주대학교 병원과 연세대학교 병원을 방문하여 비부비동에 발생한 NK/T 세포 림프종으로 진단 받은 환자를 대상으로 IPI의 유용성을 확인하고 관련된 다른 예후인자를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

대상 환자의 선정조건

본 연구의 대상 환자는 1984년부터 2003년까지 본원을

논문접수일 : 2006년 2월 6일 / 심사완료일 : 2006년 11월 2일
 교신저자 : 김현준, 442-791 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
 아주대학교 의과대학 이비인후과학교실
 전화 : (031) 219-5262 · 전송 : (031) 219-5264
 E-mail : ENTCHKJ@ajou.ac.kr

방문하여 조직학적으로 확인된 비부비동에 발생한 NK/T 세포 림프종 환자로서 다른 증상이 없는 몇 명의 환자를 대상으로 하였다.

방 법

상기 환자를 대상으로 하여 의무기록을 통해 후향적으로 환자의 연령, 성별, Eastern cooperative oncology group (ECOG) 활동도, Ann Arbor 병기, B 증상, 치료 전 혈청 LDH치, IPI에 따른 해당 위험군, 완전관해율, 생존기간을 조사하였다.

임상적으로 완전관해는 모든 측정 가능한 병변 및 임상 증상의 소실이 적어도 4주 이상 지속되는 경우로 정의하였다. 완전관해율에 영향을 미치는 예후인자의 단변수 분석으로 chi-square test를 시행하였으며 다변수 분석으로 cox regression test를 시행하였다. 환자의 추적조사는 의무기록, 전화통화로 시행하였으며, 최저 추적기간은 2년으로 하였다. 생존기간은 사인에 관계없이 치료시점부터 사망시점

까지로 하였으며, 생존 중앙치 및 5년 생존율의 산정을 위해 Kaplan-Meier법을 사용하였으며 log-rank법을 이용하여 분석하였다. 각 예후인자의 상대위험도(relative risk)와 95% 신뢰구간(confidence interval : CI)을 산출하였고 유의수준은 0.05를 기준으로 판정하였다.

결 과

환자 및 종양의 특성 (Table 1)

환자 연령은 13세에서 87세로 평균 50.6세였고, 60세 이상이 18명(26.5%)이었다. 남자가 39명(57%), 여자가 29명(43%)으로 성비는 1.3 : 1이었다. ECOG 활동도는 0~1이 59명(86.8%), 2~4가 9명(13.2%)이었다. Ann Arbor 병기는 I 또는 II의 환자가 46명(67.6%)이었으며, 혈청 LDH치는 검사를 시행한 31명 중 22명(71%)에서 정상수치(200 IU/L)를 초과하였다. IPI에 따라 위험군을 구

Table 1. Clinical characteristics of the 68 patients

	n	%
Age		
<60	50	74
≥60	18	26
ECOG performance status		
0-1	59	87
2-4	9	13
Ann Arbor tumor stages		
I-II	46	68
III-IV	22	32
B symptoms		
Absent	42	62
Present	26	38
Serum LDH level		
Normal	9	29
Elevated	22	71
IPI		
Low (0)	29	43
Low intermediate (1)	17	25
High intermediate (2)	13	19
High (3)	9	13
Treatment modality		
Stage I-II		
RTx	17	31
CTx and RTx	21	38
Stage III-IV		
RTx	4	7
CTx and RTx	13	24

ECOG : eastern cooperative oncology group, IPI : international prognostic index, RTx : radiation therapy, CTx : chemotherapy

Table 2. Prognostic factors for complete remission and survival in univariate analysis

	Complete remission		2 year overall survival		5 year overall survival	
	%	p	%	p	%	p
Age						
<60	66	NS	66	NS	50	NS
≥60	42		62		34	
ECOG performance status						
0-1	55	0.002	69	0.006	44	0.011
2-3	0		22		0	
Ann Arbor tumor stages						
I-II	60	0.003	73	0.025	50	0.016
III-IV	22		40		18	
B symptoms						
Absent	64	0.001	80	0.001	54	0.003
Present	23		34		16	
Serum LDH level						
Normal	55	NS	66	NS	42	NS
Elevated	45		54		22	
IPI						
0-1	62	0.002	77	0.001	51	0.005
2-3	11		36		14	
Treatment modality						
Stage I-II						
RTx	76	NS	76	NS	52	NS
CTx and RTx	59		68		27	
Stage III-IV						
RTx	25	NS	50	NS	25	NS
CTx and RTx	30		46		23	

NS : not significant, ECOG : eastern cooperative oncology group, IPI : international prognostic index, RTx : radiation therapy, CTx : chemotherapy

분하였을 때 저위험군은 29명(42%), 중저위험군이 17명(24%), 중고위험군이 13명(19%)이었고, 고위험군은 9명(13%)이었다. 방사선치료만을 시행한 환자는 21명이었고, 방사선과 항암치료를 병행하여 치료한 환자는 34명이었으며, 항암치료만을 시행 받은 환자는 13명이었다.

완전관해율과 생존율 (Table 2)

68명의 환자 중 33명(48.5%)의 환자에서 완전관해에도

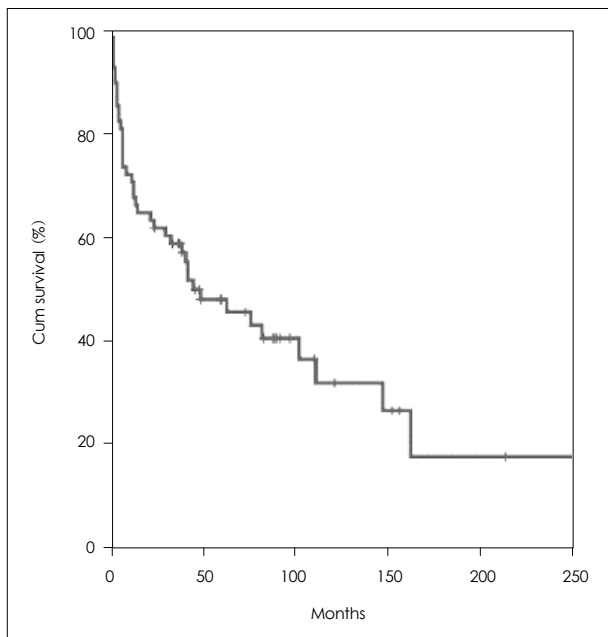


Fig. 1. Overall survival of the 68 patients.

달하였다. 전체 환자의 추적기간은 24~250개월이었고 평균 81.5개월이었다. 전체 환자의 생존기간은 1~250개월이었고, 평균 49개월이었으며 2년 생존율은 63%, 5년 생존율은 43%이었다(Fig. 1).

완전관해율과 생존율의 예후인자에 대한 단변수 분석 (Table 2)

완전관해율에 대한 단변수 분석에서 ECOG 활동도, Ann Arbor 병기, B 증상, IPI의 분류가 통계적으로 유의한 예후인자였다(Figs. 3-6). 그러나, 환자의 연령이나 혈청 LDH치, 치료방식은 완전관해율에서 의미 있는 차이가 없었다 (Fig. 2). 2년 생존율이나 5년 생존율에 대한 단변수 분석에서도 ECOG 활동도, Ann Arbor 병기, B 증상, IPI의 분류가 통계적으로 유의하였고 환자의 연령이나 혈청 LDH치, 치료방식은 차이가 없었다.

완전관해율 및 생존율의 예후인자에 대한 다변수 분석 (Table 3)

전체 생존율에 대한 다변수 분석에서 ECOG 활동도, B 증상이 통계적으로 유의하였다.

고찰

NK/T 세포 림프종은 서양에서는 매우 드물지만 아시아, 남미, 아프리카에서는 비부비동에 발생하는 악성 림프종 중

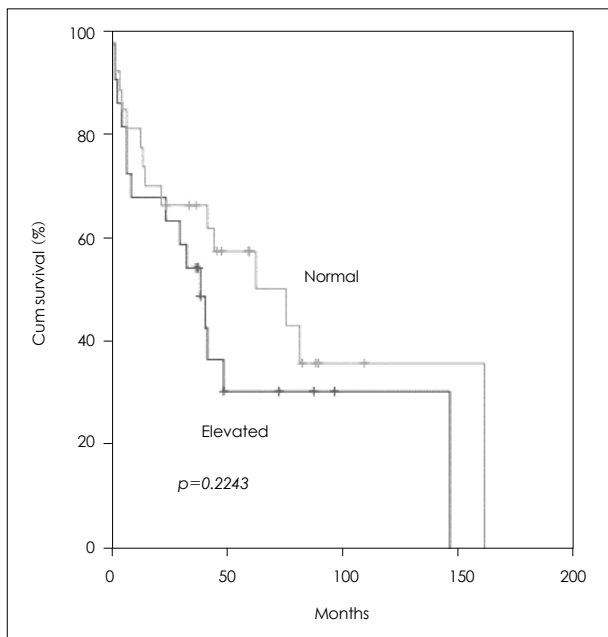


Fig. 2. Subgroup analysis of patients according to serum LDH level.

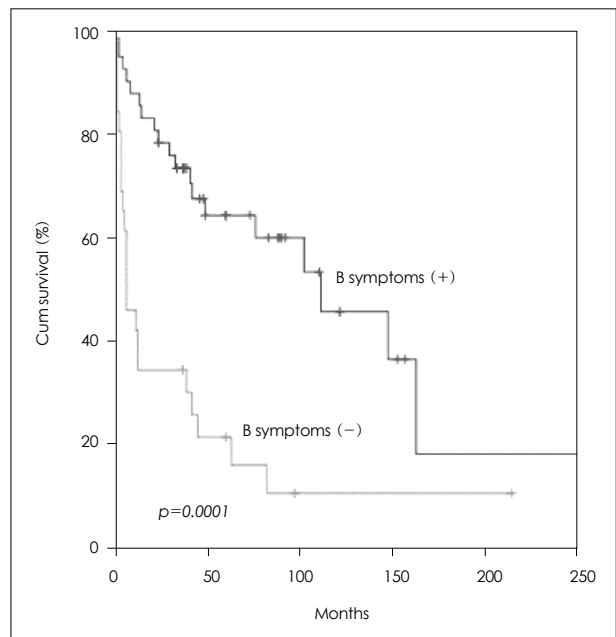


Fig. 3. Subgroup analysis of patients according to B symptoms.

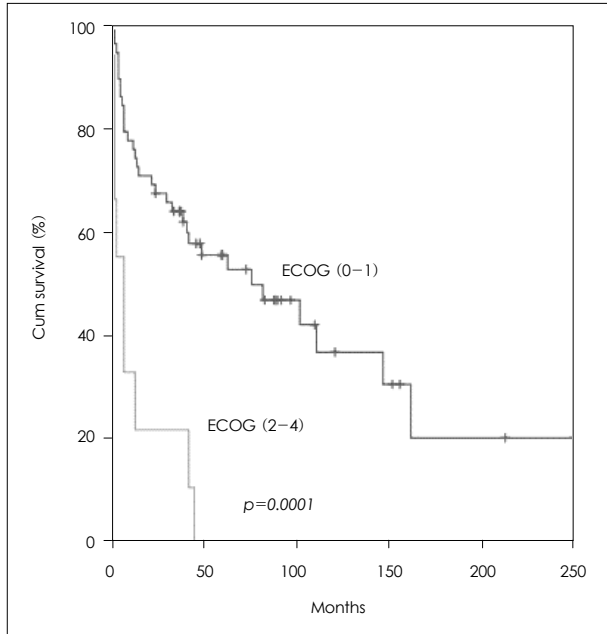


Fig. 4. Subgroup analysis of patients according to ECOG performance status.

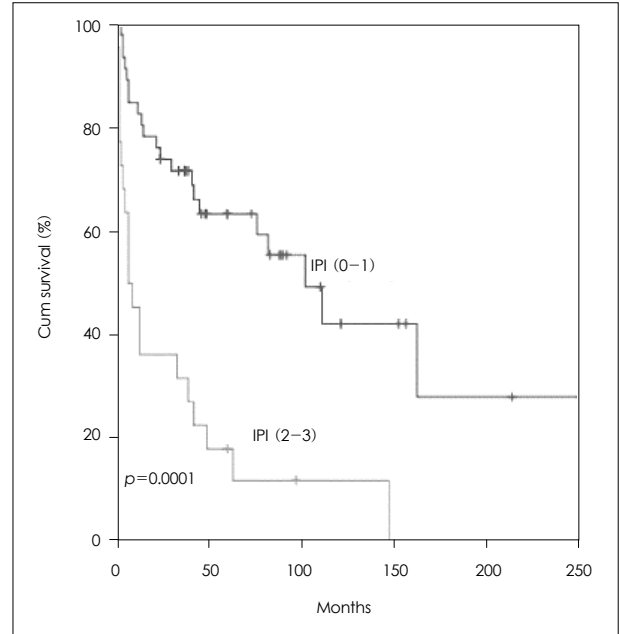


Fig. 6. Subgroup analysis of patients according to international prognostic indices.

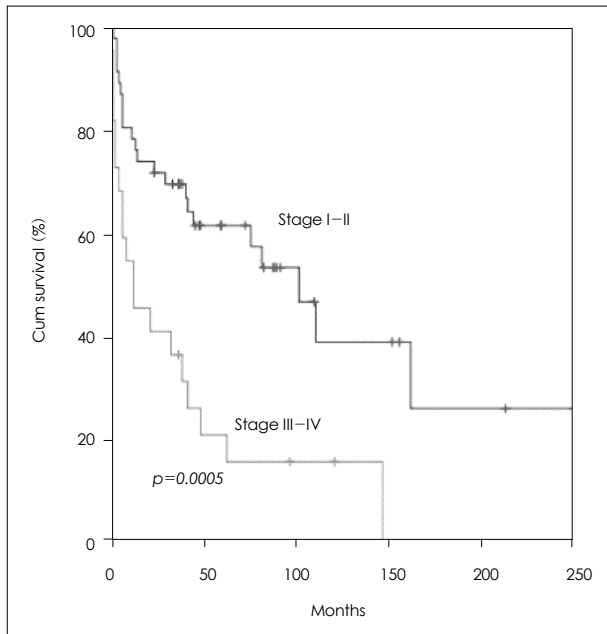


Fig. 5. Subgroup analysis of patients according to Ann Arbor tumor stages.

가장 흔한 것으로 알려져 있다.³⁾⁵⁾⁶⁾ 한국인의 비부비동에서 발생하는 NK/T 세포 림프종은 전체 비호지킨 림프종의 8.7%를 차지하며, 비강과 부비동에서 발생하는 전체 림프종 중에서는 74.1%를 차지한다.¹⁾

호발 연령과 성별 분포는 보고자에 따라 차이는 있으나, 40~50세로 보고되고 있으며, 남자가 1.2~2.5배 더 높은 것으로 보고되고 있다.⁷⁻¹⁰⁾ 본 연구에서도 남자가 1.3배가

Table 3. Prognostic factors for survival in multivariate analysis

	p	Relative risk	95% CI (low risk)	95% CI (high risk)
B symptoms				
Absent				
Present	0.023	0.447	0.223	0.896
ECOG performance status				
0-1				
2-3	0.043	0.425	0.185	0.974
Ann Arbor tumor stages				
I-II				
III-IV	0.457	0.698	0.271	1.797
IPI				
0-1				
2-3	0.307	0.586	0.210	1.636

CI : confidence interval, ECOG : eastern cooperative oncology group, IPI : international Prognostic Index

높았으며, 50.6세로 비슷한 결과를 보였다.

평균 생존기간과 5년 생존율은 각각 13~69개월, 35~65%였으며 본 연구에서는 각각 49개월, 42.6%였다.⁷⁻¹⁰⁾ 치료 방법에 따른 생존율에 대한 과거의 보고에서는, 방사선치료를 받은 환자를 대상으로 한 연구에서 Kim 등¹¹⁾은 42명의 환자에서 34.6%의 5년 생존율을 보고하였고, Chung 등¹²⁾은 100명의 환자에서 38.4%의 5년 생존율을 보였다. 방사선 단독 요법과 방사선과 화학요법의 병합요법을 비교한 연구에서 Chang 등¹³⁾은 I, II기의 환자 143명을 대상으로 5년 생존율은 38.0%였으며 두 군의 차이는 없었다고

보고하였다. 상기의 결과는 비교적 예후가 양호한 I, II기의 환자를 대상으로 하였기 때문으로 생각된다. 비호지킨 림프종의 예후인자는 많은 연구에서 제시되었는데, 연령, Ann Arbor 병기, ECOG 활동도, B 증상, 골수 침범유무, 림프절 외 장기의 수, 혈청 LDH치, 혈청 알부민치, 혈청 $\beta 2$ -microglobulin, 조직아형 및 위장관 침범, 간 침범, 폐 침범, 중추신경계 침범, 비장 침범 등의 침범장기의 종류 등이 생존율의 단변수 분석에서 예후인자로 거론되었다.⁷⁻⁹⁾ 1993년 International Non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project에서 2,031명의 비호지킨 림프종에 대한 예후인자 분석을 시행하여 독립 예후인자로 밝혀진 연령, 혈청 LDH치, ECOG 활동도, Ann Arbor 병기 및 림프절 침범 장기의 수를 점수화하여 환자를 저위험군, 중저위험군, 중고위험군, 고위험군의 네 가지 위험군으로 분류하여 완전관해율, 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.⁵⁾ 이들이 제시한 예후 예측모델은 현재까지 최다수의 환자를 포함시켰다는 점과 비교적 쉽게 적용 가능하다는 점, 재현성이 높다는 점, 새로운 치료법의 적용대상이 되는 예후가 나쁜 환자군을 선정하는 데 용이하다는 점 등의 이유로 비호지킨 림프종의 예후분석에서 현재 널리 받아들이는 추세이다. Koom 등⁸⁾은 167명의 T 세포 및 NK/T 세포 림프종 환자를 대상으로 치료실패와 예후인자의 관계를 확인한 연구에서 Ann Arbor 병기가 독립 예후인자라 하였고, Ng 등⁹⁾은 42명의 NK/T 세포 림프종 환자를 대상으로 한 연구에서 IPI가 독립 예후인자라고 하였다. 또한 Lee 등¹⁴⁾은 90명의 extranodal nasal type NK/T세포 림프종 환자를 대상으로 하여 예후인자를 분석하였는데 Ann Arbor 병기, 혈청 LDH치, IPI, ECOG 활동도, 화학치료 후 관해율 등이 관련 있다고 하였고 Lee 등¹⁵⁾은 262명의 환자를 대상으로 한 연구에서 단변수 분석에는 ECOG 활동도, Ann Arbor 병기, 혈청 LDH치, IPI, 임파선 파급 정도, 국소 침범, B 증상이 유의하고 다변수 분석에서 B 증상, 혈청 LDH치, 주변 임파선 파급 정도, Ann Arbor 병기가 관련 있다고 주장하였다. 본 연구에서는 비부비동에 발생한 NK/T 세포 림프종(nasal NK/T cell lymphoma) 환자만을 대상으로 하였고 예후에 영향을 미치는 인자는 단변수 분석에서는 ECOG 활동도, Ann Arbor 병기, B 증상, IPI였다. 환자의 연령, 혈청 LDH치와 치료방식은 통계적으로 의미가 없었다. 혈청 LDH치의 경우 연구 대상의 환자 중 일부에서만 확인하여 환자의 수가 적었으며, 그 중 대부분의 환자의 혈청 LDH치가 높은

것도 하나의 원인으로 추정된다. 치료방식에 대해서는 2000년 이전의 초기 대상 환자 중 저위험군 환자에서는 주로 방사선치료만을 시행하고, 고위험군 환자에서는 항암치료를 병행하였으나 2000년 이후에는 대부분의 환자에서 방사선치료와 항암치료를 병합하였던 점이 치료결과에 영향을 미친 것으로 보인다. 다변수 분석에서는 B 증상, ECOG 활동도가 의미 있었다. Ann Arbor 병기와 IPI는 단변수 분석에서는 의미가 있었으나 다변수 분석에서는 통계적으로 의미가 없었으며, 이는 Ann Arbor 병기 III, IV에 해당하는 환자와 IPI 고위험군에 해당하는 환자의 수가 적어, 다른 변수의 생존율에 미치는 영향을 배제하는 다변수 분석과정에서 통계적인 의미가 없게 된 것으로 보인다. 따라서 추후 다변수 분석결과에 대한 대규모의 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서 비부비동에 발생한 NK/T 세포 림프종의 예후인자에 있어 단변수 분석에서는 B 증상, ECOG 활동도, Ann Arbor 병기, IPI가 의미 있는 예후인자였고 다변수 분석에서는 B 증상, ECOG 활동도가 의미있는 예후 인자였다. 따라서 비부비동에 발생한 NK/T 세포 림프종의 예후에 IPI가 유용하게 적용될 수 있음을 확인하였으며 이 중 B 증상, ECOG 활동도가 더 유용하리라 사료된다.

중심 단어 : NK/T 세포 림프종 · 예후인자 · International prognostic index.

REFERENCES

- 1) Ko YH, Ree HJ, Kim WS, Chio WH, Moon WS, Kim SW. *Clinicopathologic and genotype study of extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma and natural killer precursor lymphoma among Koreans. Cancer* 2000;89:2106-16.
- 2) McDonald TJ. *Manifestation of systemic diseases of nose. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker AL, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 3rd ed. St. Louis: Mosby Year Book;1998. p.844-51.*
- 3) Chan JK. *The new World Health Organization classification of lymphomas: The past, the present and the future. Hematol Oncol* 2001; 19:129-50.
- 4) Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. *World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. Am J Clin Pathol* 1999;111: S8-12.
- 5) *The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med* 1993;329:987-94.
- 6) Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Ngan RK, Foo WW. *Early stage nasal NK/T-Cell lymphoma: Clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:182-90.

- 7) Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, *et al.* Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: Clinical features, tumor immunophenotype and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:70-7.
- 8) Koom WS, Chung EJ, Yang WI, Shim SJ, Suh CO, Roh JK, *et al.* Angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphomas: Radiotherapeutic viewpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1127-37.
- 9) Ng SB, Lai KW, Murugaya S, Lee KM, Loong SL, Fook-Chong S, *et al.* Nasal-type extranodal natural killer/T-cell lymphomas: A clinicopathologic and genotypic study of 42 cases in Singapore. *Mod Pathol* 2004;17:1097-107.
- 10) Hahn JS, Lee ST, Min YH, Ko YW, Yang WI, Kim GE. Therapeutic outcome of Epstein-Barr virus positive T/NK cell lymphoma in the upper aerodigestive tract. *Yonsei Med J* 2002;43:175-82.
- 11) Kim GE, Suh CO, Kim BS, Hong WP. Reevaluation of midline malignant reticulosis with systemic manifestation after irradiation. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1984;2:71-9.
- 12) Chung EJ, Kim GE, Park YN. Radiation therapy result of polymorphic reticulosis. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1993;11:83-90.
- 13) Chang SK, Kim GE, Lee SW, Park HC, Pyo HR, Kim JH, *et al.* Combined chemotherapy and radiotherapy versus radiotherapy alone in the management of localized angiocentric lymphoma of the head and neck. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2002;20:17-23.
- 14) Lee J, Suh C, Park YH, Ko YH, Bang SM, Lee JH, *et al.* Extranodal natural killer T-cell lymphoma, Nasal-type: A prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006;24:612-8.
- 15) Lee J, Park YH, Kim WS, Lee SS, Ryoo BY, Yang SH, *et al.* Extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma: Elucidating clinical prognostic factors for risk-based stratification of therapy. *Eur J cancer* 2005;41:1402-8.