

Diffuse Large B-cell Lymphomas의 예후인자로서의 혈청 $\beta 2$ -microglobulin

어완규, 신성훈

고신대학교 의과대학 내과학교실

Prognostic Value of Serum $\beta 2$ -microglobulin in Diffuse Large B-cell Lymphomas

Wan-Kyu Eo, M.D., Seong-Hoon Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: This study was undertaken to see whether serum $\beta 2$ -microglobulin (B2M) could be used as a prognostic factor or not in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Methods: One hundred and forty-six consecutive patients with previously untreated DLBCL were participated in this study between 1995 and 2004. Serum B2M was measured by a radioimmunoassay in pretreatment serum samples of patients with DLBCL. Patients were then treated with CHOP or equivalent regimens with or without radiotherapy.

Results: Serum B2M was available in 127 out of 146 patients enrolled. The median age was 54 years (15-80). Serum B2M levels greater than 2.5 mg/L were found in 27/127 (21.3%) patients. Higher serum levels were associated with old age, high serum LDH, poor performance status, increased number of extranodal site(s), advanced stage, constitutional symptom, bone marrow involvement, and high International Prognostic Index ($P=0.001$, 0.000 , 0.000 , 0.024 , 0.000 , 0.010 , 0.040 , and 0.000 , respectively). The complete response rate was 40.7% vs. 68.0% for patients with serum B2M levels greater than 2.5 mg/L vs. control ($P=0.010$). The median overall survival was 11 months vs. 74 months for patients with serum B2M levels greater than 2.5 mg/L vs. control ($P=0.0000$).

Conclusions: Serum B2M level was a good predictor of complete response and overall survival in patients with previously untreated DLBCL and could be used as a prognostic factor.

Key words : Diffuse large B-cell lymphoma, Prognosis, $\beta 2$ -microglobulin

서 론

림프종의 치료 결과를 예측할 수 있는 인자로 종양의 부하, 성별, 운동능력, 연령, B 증상 유무, Ann Arbor 병기 등의 임상 지표 외에 혈청 LDH, 혈청 thymidine kinase¹⁾, 혈청 ICAM-1²⁾, 혈청 IL-2 alpha receptor²⁾ 등을 포함한 여러 생물학적 지표들이 보고되었다. 일부 연구에서는 예후 인자들의 조합을 통해

예후 추정 모델을 개발하였는데³⁻⁸⁾, 이를 통해 예후가 불량하리라 추정되는 경우에는 고용량화학요법, 새로운 항암화학요법의 임상연구 등 비표준 치료를 고려할 수 있다.

혈청 $\beta 2$ -microglobulin(B2M)은 100개의 아미노산으로 구성된 단일 폴리펩티드로서, MHC class I 항원의 연쇄이다.⁹⁾ B2M은 모든 유핵세포의 막 표면에서 관찰되며, 세포막의 대사로 인해 혈액과 체액에서도 존재하게 된다.¹⁰⁾ B2M의 혈청수치는 HIV-1 감염을 포함한 바이러스 감염, 염증, 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환에서 증가한다. 또한 B2M은 여러 종양에서 증가한다.^{11,12)}

교신저자 : Wan Kyu Eo, M.D.
Department of Internal Medicine, Kosin University,
College of Medicine, Busan 602-703, Korea.
Tel: 051-990-6211 E-mail: wkeo@dreamwiz.com

· 본 연구는 고신대학교 의과대학 연구비 일부 지원에 의해 이루어짐

림프종에서 혈청 B2M 수치의 임상적 의의에 관한 보고는 극소수다. 호지킨병 환자에서 혈청 B2M 수치가 증가한 경우 치료에 대한 반응이 감소하고, 치료부터 치료 실패 까지의 기간(time to treatment failure, TTF)이 짧다는 보고가 있고¹³⁾, 비호지킨 림프종에서도 혈청 B2M 수치는 질환의 크기, 치료에 대한 반응, TTF, 생존율과 관련이 있다는 보고가 있다.^{1,2,14-21)} 한국인에서 발생하는 림프종은 조직아형의 분포가 서구와 뚜렷하게 차이를 보여 외국의 림프종 연구의 결론을 그대로 국내 환자에게 적용하는데 어려움이 있는데, 국내에서 비호지킨 림프종에 대한 예후 인자로서 혈청 B2M에 대한 보고는 아직 없다. 이 연구에서 저자들은 고신대학교 복음병원 혈액종양 내과에서 치료받은 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)을 대상으로 예후인자로서의 혈청 B2M의 유용성을 평가하였다.

환자와 방법

1. 연구방법

1995년 1월에서 2004년 12월까지 고신대학교 복음병원 혈액종양 내과를 방문한 비호지킨 림프종 환자 중, 이전에 항암 화학요법 치료를 받은 병력이 없고, 조직아형이 미만성 B세포 비호지킨림프종으로 진단된 환자를 대상으로 후향적 검사를 하였다. 모든 환자는 림프종 이외의 악성종양의 병력이 없는 경우로 하였다. 이들의 병기는 통상의 Ann Arbor 분류법에 따라 결정했다²²⁾. 모든 예에서 CBC, 신장과 간기능에 대한 생화학적 검사, 골수 흡인검사, trephine 생검, 흉부 X선, 복부 CT촬영을 시행하였다. 흉부 X선 촬영에서 종괴가 의심되는 경우에는 흉부 CT 촬영을 하였다. 이들 중 정상 심기능을 보유하고(좌심실 구혈율 > 50%), 혈청 creatinine 농도가 1.5 mg/dL 이하이며(creatinine clearance > 60 ml/min), 혈청 bilirubin 2.0 mg/dL 이하이고, 혈청 gamma-glutamyl transpeptidase가 상위 정상치의 두배 이하이며, B형 또는 C형 간염의 보균자라도 활동성 감염의 증거가 없는 경우 완치를 목적으로 한 화학요법을 시행하였다. 선행치료로서 방사선 치료를 받은 경우는 연구에 포함시켰다.

치료를 거부하거나 생명연장 목적의 화학요법을 한 경우에는 연구대상에서 제외하였다. 또한 활동성 감염

환자(HIV양성 환자 포함), 골 림프종, 중추 신경계 림프종, 측정 불가능한 종괴를 가진 림프종, 이차성 악성종양이 생긴 경우에도 연구대상에서 제외하였다. 전체 대상 환자 146명 중 19명은 혈청 B2M 측정이 되지 않아 제외되어 127명이 혈청 B2M의 예후인자로서의 의의에 대한 분석대상이 되었다.

2. 치료

복합화학요법은 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) 113예 (88.2%), 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 8; bleomycin 5 mg/m², day 8, vincristine 1.4 mg/m² day 8; methotrexate 120 mg/m², day 8; prednisone 60 mg/m², day 1~14) 14예 (11.8%)였다.

말초혈액 자가조혈모세포 이식의 대상이 되는 환자들은 적어도 두 주기의 화학요법 후에 이식을 실시하였다. 조혈모세포 이식의 대상이 아니거나, 환자가 이식을 원하지 않는 경우에는 항암화학요법만으로 치료했으며, 치료 후 완전 또는 부분 관해를 보이면 최대 8주기의 치료를 하였다. 항암화학요법 치료 종료 후 부분관해 또는 완전관해를 보인 환자에서 초기 종양 병변 또는 잔류 병변에 대한 추가적인 방사선 치료를 허용하였다. 적어도 2주기 이상 치료받았던 환자들이 치료반응 평가의 대상이 되었다.

3. 환자의 추적

모든 환자에서 ECOG 운동능력 측정, 체중, 키, 혈압, CBC, creatinine, BUN, bilirubin, alkaline phosphatase, glucose, electrolytes, calcium, total protein, uric acid 등 혈액화학 검사, 혈액응고 검사, 뇨분석, 심전도, 흉부 X선 촬영을 매 주기 항암화학요법 전에 시행하였다. CT scan은 매 3 주기 및 치료완료 후에 병의 진행과 항암화학요법에 대한 반응을 평가하기 위해 시행하였다. 골수 생검은 치료전 검사 결과가 양성일 경우, 3주기마다 반복하였다. 치료 종료 후 추적검사는 치료 후 첫 1년 동안은 3개월마다, 그 후에는 6-12개월마다 하였다.

완전관해는 치료 후 이학적 검사, 컴퓨터 단층촬영결과 측정 가능한 종양이 없고 종양에 수반되는 증상도 소실된 후 새로운 병변의 발생 없이 최소 4주간 유지되는 경우로 정의하였다. 조직검사가 용이치 않은 부위의 종양은 컴퓨터 단층촬영검사로 치료전과 비교하여 50% 이하로 감소되고 골수 동위원소 검사에서 정상 소견인 경우는 완전관해로 하였다. 부분관해는 측정 가능한 종양이 50% 이상 감소되고 새로운 병변의 발생 없이 최소 4주간 유지되는 경우로 하였다. 완전 관해나 부분 관해가 안된 경우와 반응을 판정하기 전 사망한 경우는 치료실패로 분류하였다

4. 혈청 $\beta 2$ -microglobulin치의 측정

혈청 B2M은 첫 번째 치료 전에 채혈하여 검사하였다. 채혈시간에 따른 오차의 발생을 줄이기 위하여 채혈은 오전 9시에 하였다.²³⁾ 혈청 B2M은 방사 면역 측정법으로 측정하였다.

5. 예후인자의 분석

연령, 혈청 LDH, 운동능력, 림프절외 전이 병변의 개수, 병기, B 증상, 골수 침범 여부, 혈청 B2M, International Prognostic Index(IPI)²⁴⁾를 인자로 하였다.

6. 통계

그룹간의 혈청 B2M 차이를 분석하기 위하여 unpaired t-test와 one-way ANOVA를 시행하였다. ANOVA 검정 후 소그룹간의 비교를 위해 Bonferroni 검정을 시행하였다. 생존기간은 치료를 시작한 시간으로부터 마지막 추적 평가 시점 또는 어떤 이유로든 사망한 시점까지 측정하였다. 생존기간은 Kaplan-Meier 방법으로 측정하였고, 독립인자에 따른 생존 기간의 차이는 log rank 방법으로 하였다. 생존기간에 영향을 주는 인자들의 다변량 분석은 Cox proportional hazard 방법으로 하였고, 단변량 분석 상 $P<0.1$ 인 인자를 분석에 포함하였다. 통계분석은 SPSS version 10.0을 사용하였고 $P<0.05$ 일 때 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 환자의 특성

분석 대상 환자 127예의 남녀 성비는 1.7:1이었다. 연령의 중앙치는 53세(범위: 17-80세)였다. 병기 분석 상 I기가 39예(30.7%), II기가 31예(24.4%), III기가 27예(21.3%), IV기가 30예(23.6%)이었다. B 증상은 44예(34.6%)에서 있었다. 골수를 침범한 경우가 11예(8.7%)였다. 혈청 B2M이 2.5 mg/L 이하인 경우가 100예(78.7%), 그 이상인 경우가 27예(21.3%)이었다(Table 1).

Table 1. Mean serum $\beta 2$ -microglobulin levels according to the clinical and laboratory features

Variable		No.	Mean of B2M*	P
Age (year)	≤ 60	84	1.83	0.000
	> 60	43	2.69	
Sex	Male	79	2.21	0.291
	Female	48	1.97	
LDH (U/L)	Normal	57	1.59	0.000
	Abnormal	70	2.55	
Performance (ECOG)	0, 1	90	1.79	0.000
	> 1	37	2.92	
Extranodal Sites (No.)	0, 1	100	1.95	0.002
	> 1	27	2.77	
Stage (Ann-Arbor)	I/II	70	1.62	0.000
	III/IV	57	2.74	
IPI (score) [†]	0 ~ 2	86	1.65	0.000
	3 ~ 5	41	3.10	
B symptom [‡]	Absent	83	1.75	0.000
	Present	44	2.81	
BM involvement [§]	Absent	116	2.03	0.008
	Present	11	3.07	
Response	CR	79	1.90	0.010
	Non-CR	48	2.49	

*: $\beta 2$ -microglobulin, [†]: international prognostic index, [‡]: systemic symptoms including fever, night sweat, and weight loss, [§]: bone marrow, ^{||}: complete response

2. 혈청 B2M과 임상 및 검사 소견과의 상관관계

남녀 성별에 따른 혈청 B2M의 차이는 없었다. 60세 이상의 고령, 450 U/L 이상의 혈청 LDH, ECOG 운동능력 3-5, 림프절외 침범 장소 2개 이상인 경우에 혈청 B2M이 높았다. Ann Arbor 병기 I, II, III, IV에서의 혈청 B2M의 평균은 각각 1.46, 1.82, 2.65, 2.81 mg/L로서, 각 병기 간에 유의한 차이가 있었다($P=0.000$)(Table 1)(Fig. 1). 병기 I과 III 또는 IV, 병기 II와 III 또는 IV 사이에는 유의한 혈청 B2M 농도의 차이가 있었다($P<0.05$).

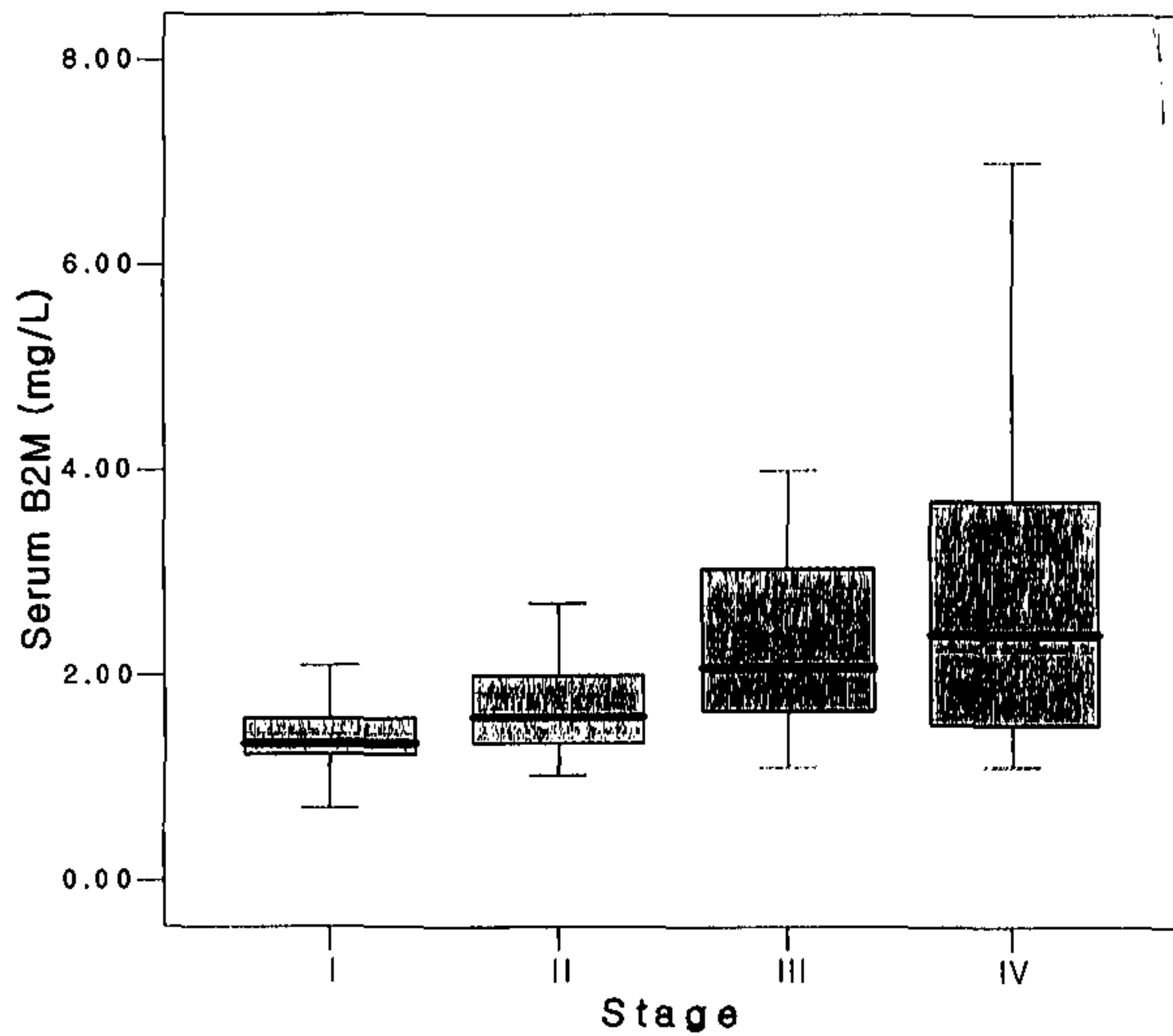


Figure 1. Mean serum β 2-microglobulin (B2M) levels according to the Ann-Arbor stages. The means of β 2-microglobulin levels between stages were significantly different ($P=0.000$).

IPI 점수 0, 1, 2, 3, 4, 5에서 혈청 B2M의 평균은 각각 1.33, 1.61, 1.99, 2.63, 3.35, 4.99 mg/L로서 각 군 간에 유의한 차이가 있었다($P=0.000$)(Table 1)(Fig. 2).

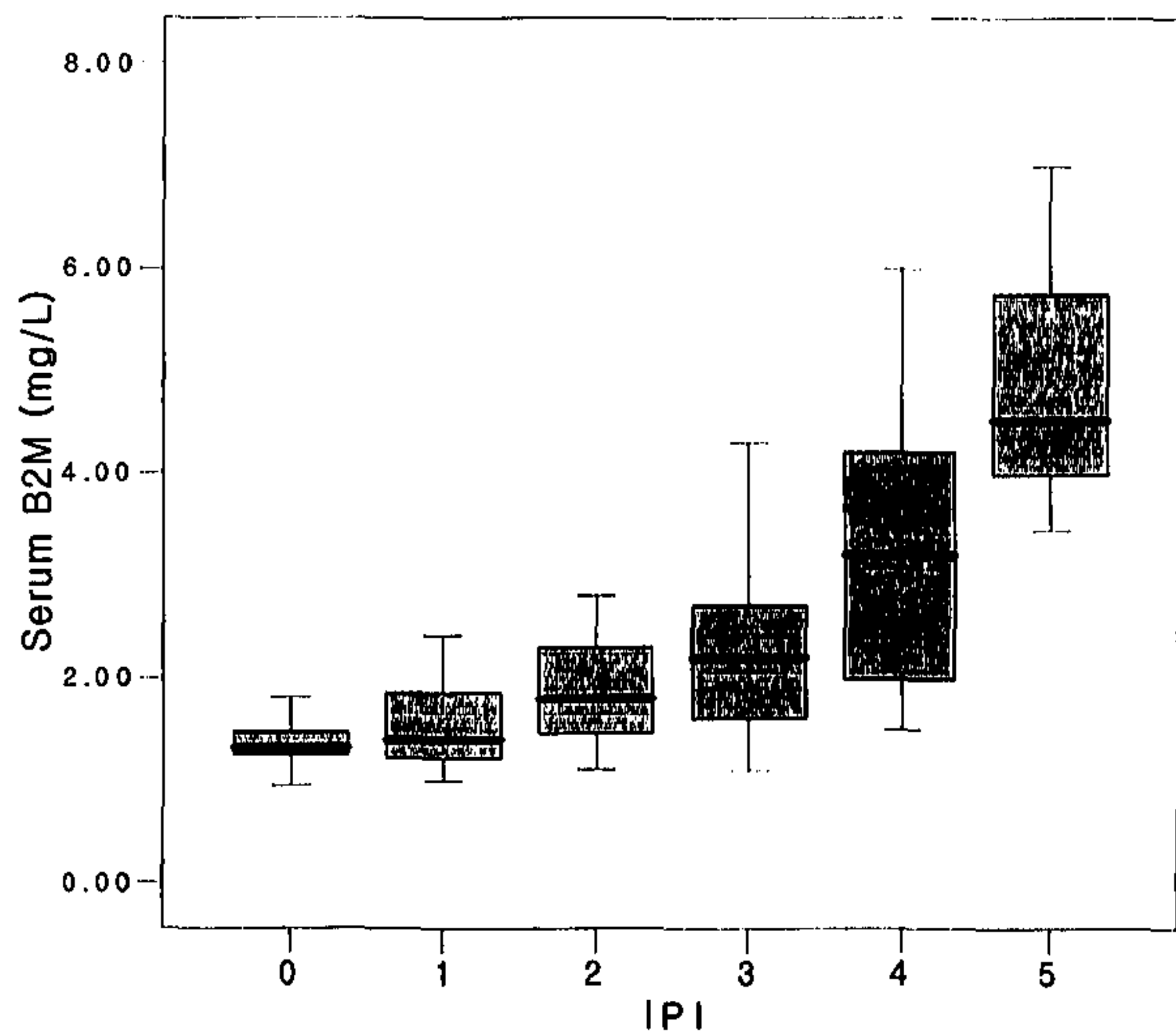


Figure 2. Mean serum β 2-microglobulin (B2M) level according to the International Prognostic Index (IPI). The means of β 2-microglobulin levels among the groups by IPI were significantly different ($P=0.000$).

IPI 0 또는 1과 3, 4, 5 사이, IPI 2와 4 또는 5 사이, IPI 3과 0, 1, 5 사이에는 유의한 차이가 있었다 ($P<0.05$).

혈청 B2M은 연령, 혈청 LDH, ECOG 운동능력, 림프 절외 침범장소의 갯수, 병기, B 증상, 골수 침범, IPI와 상관관계가 있었다(각각 $P=0.000$, 0.000 , 0.000 , 0.024 , 0.000 , 0.010 , 0.040 , 0.000)(Table 2).

Table 2. Association of clinical and laboratory parameters according to serum β 2-microglobulin levels

Variable		No.	% Patients with B2M*		P
			● 2.5	> 2.5	
Age (year)	≤ 60	84	74	10	0.000
	> 60	43	26	17	
Sex	Male	79	60	19	0.324
	Female	48	40	8	
LDH (U/L)	Normal	57	54	3	0.000
	Abnormal	70	46	24	
Performance (ECOG)	0, 1	90	81	9	0.000
	> 1	37	19	18	
Extranodal Sites (No.)	0, 1	100	83	17	0.024
	> 1	27	17	10	
Stage (Ann-Arbor)	I/II	70	65	5	0.000
	III/IV	57	35	22	
IPI [†]	0 ~ 2	86	80	6	0.000
	3 ~ 5	41	20	21	
B symptom [†]	Absent	83	71	12	0.013
	Present	44	29	15	
BM involvement [§]	Absent	116	94	22	0.055
	Present	11	6	5	
Response	CR	79	68	11	0.014
	Non-CR	48	32	16	

*: β 2-microglobulin, [†]: international prognostic index, [‡]: systemic symptoms including fever, night sweat, and weight loss, [§]: bone marrow, ^{||}: complete response

4. 치료에 대한 반응

대상 환자 127예 중 고용량 화학요법에 이은 자가조혈모세포 이식을 받은 환자는 없었다. 따라서 항암 화학요법에 대한 효과 분석만 가능하였다. 항암 화학요법 후, 112예(88.2 %)에서 관해가 이루어 졌고, 이 중 완전관해가 79예(62.2%), 부분관해가 33예(26.0%)였다. 치료실패는 총 13예(10.2%)였다.

혈청 B2M이 높은 경우에는 정상군에 비해 완전관해의 비율이 낮았다(40.7% vs. 68.0%)($P=0.010$)(Fig. 3).

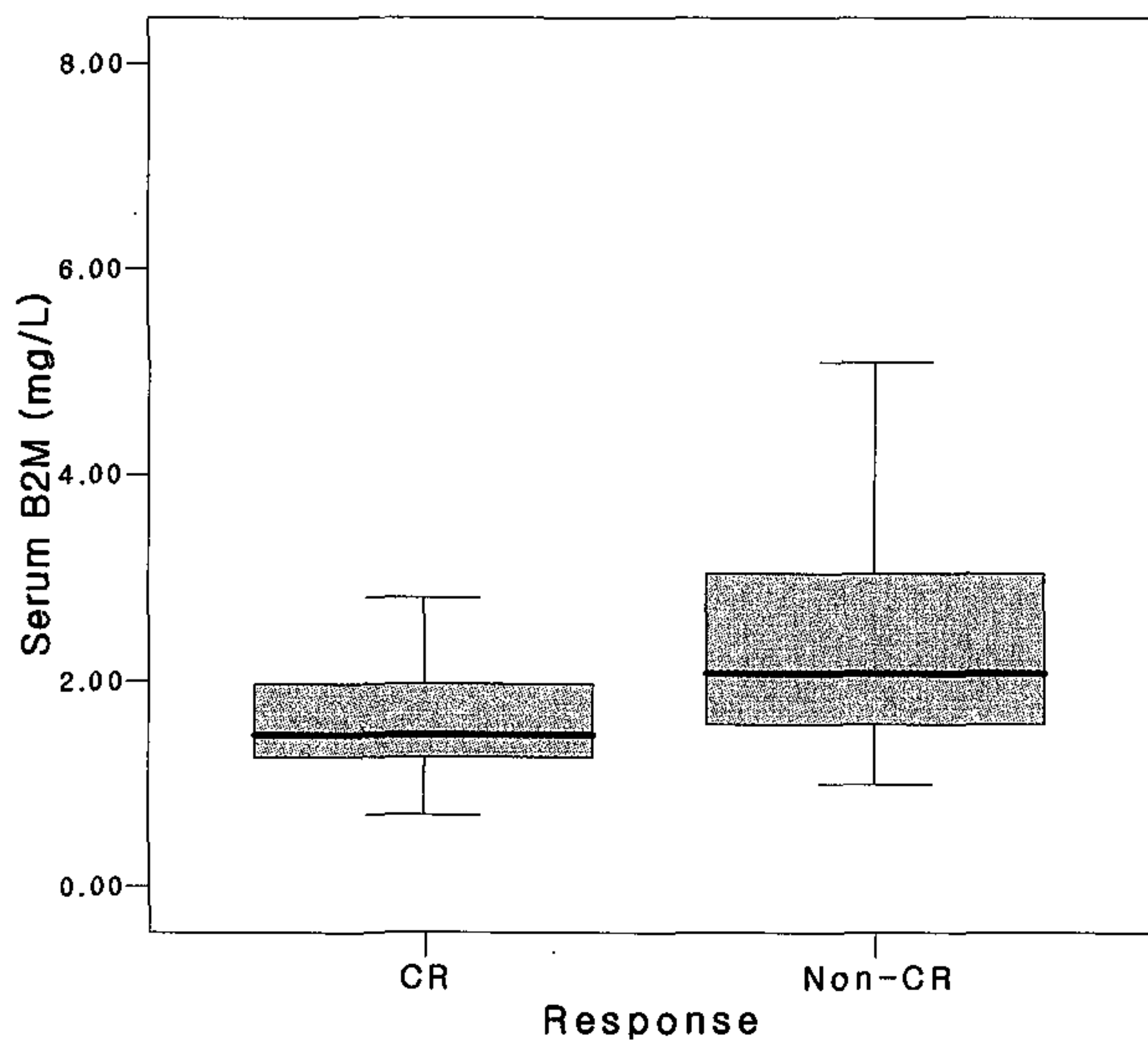


Figure 3. Serum β 2-microglobulin (B2M) levels with complete response (CR) to treatment.

5. 생존율

전체 대상환자 127례 중 126례에서 생존기간 분석이 가능하였는데, 중앙 생존기간은 54 개월이었다. 단변량 분석에서 연령, 혈청 LDH, ECOG 운동능력, 림프절의 침범, 병기, B 증상, 혈청 B2M에 따라 생존기간에 차이가 있었다. 혈청 B2M이 2.5 mg/L 이상인 경우의 생존기간의 중앙값은 11 개월로서, 그 이하에서의 74 개월 보다 짧았다($P=0.000$). 다변량 분석에서는 혈청 B2M만이 생존기간을 좌우하는 예후인자였다($P=0.001$)(Relative risk=2.559, 95% confidence interval: 1.435-4.562)(Table 3)(Fig. 4).

Table 3. Analysis of prognostic factors for overall survival

Variable		No.	Median Survival (months)	P	
				Univariate	Multivariate
Age (year)	≤ 60	83	74	0.0168	
	> 60	43	23		
Sex	Male	79	57	0.6713	
	Female	47	21		
LDH (U/L)	Normal	57	74	0.0025	
	Abnormal	69	15		
Performance (ECOG)	0, 1	90	65	0.0558	
	> 1	36	16		
Extranodal Sites (No.)	0, 1	104	57	0.0033	0.069
	> 1	26	11		
Stage (Ann-Arbor)	I/II	69	102	0.0001	0.090
	III/IV	57	14		
IPI (score)*	0 ~ 2	86	65	0.0004	
	3 ~ 5	40	12		

B symptom [†]	Absent	82	65	0.0388	
	Present	44	16		
BM involvement [‡]	Absent	11	54	0.6042	
	Present	11	57		
Serum B2M (mg/L) [§]	≤ 2.5	99	74	0.0000	0.001
	> 2.5	27	11		

Significance level $P<0.1$ for backward selection. Factors analyzed for Cox regression analysis were age, serum LDH, performance status, number of extranodal sites, Ann-Arbor stage, B symptom and serum β 2-microglobulin.

*: international prognostic index, [†]: systemic symptoms including fever, night sweat and weight loss, [‡]: bone marrow, [§]: β 2-microglobulin

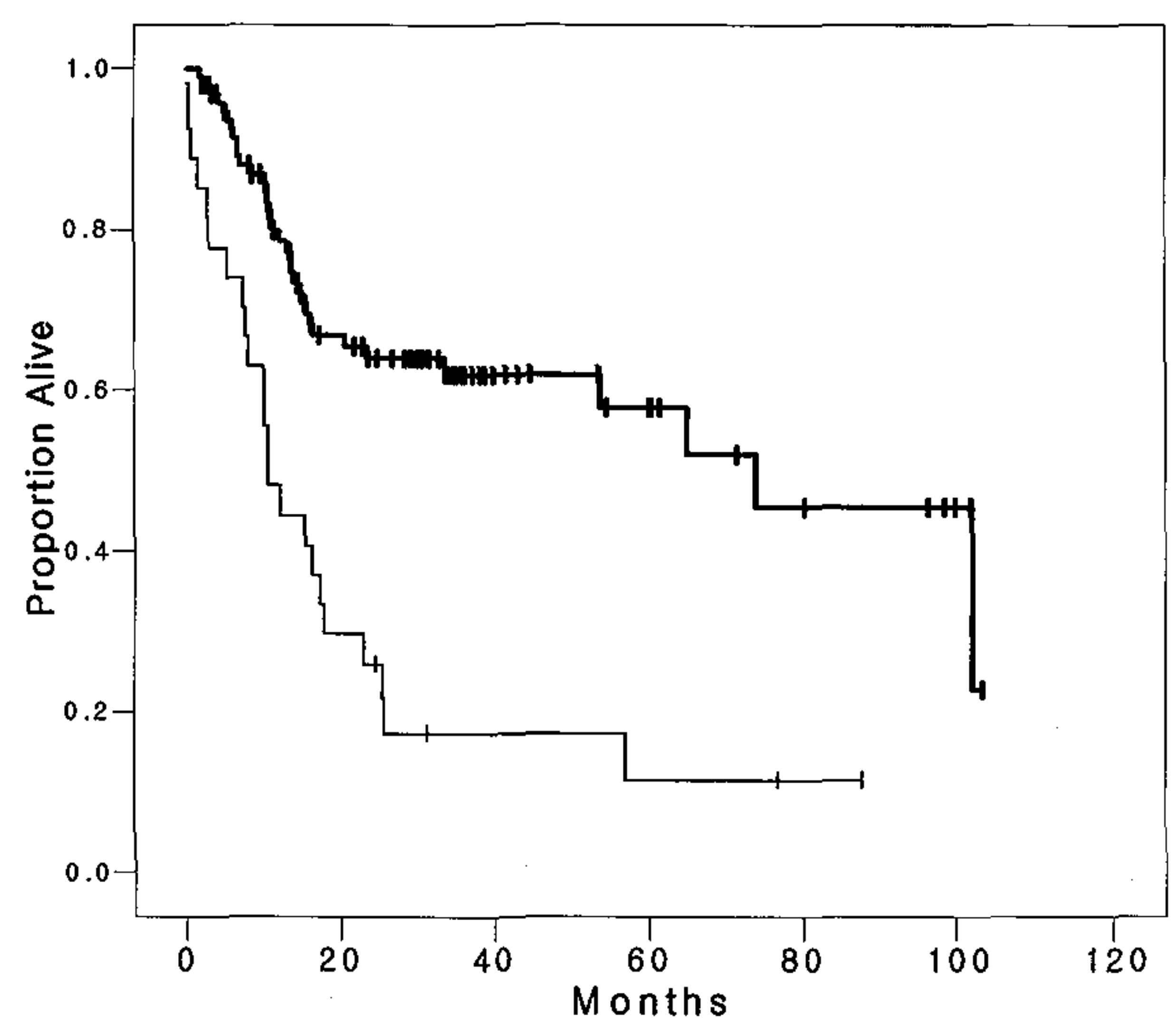


Figure 4. Overall survivals in patients with diffuse large B-cell lymphoma in relation to serum β 2-microglobulin. The thicker line means those with serum β 2-microglobulin level less than 2.5 mg/L, and the thinner line means those with serum β 2-microglobulin level more than 2.5 mg/L.

고 찰

림프종의 치료 결과에 영향을 주는 인자로서 종양의 부하, 성별, 운동능력, 연령, B 증상 유무, Ann Arbor 병기 등의 임상 지표 외에 혈청 LDH, 혈청 thymidine kinase,¹⁾ 혈청 ICAM-1,²⁾ 혈청 IL-2 alpha receptor²⁾ 등의 생물학적 지표들이 보고되었다. 또한 예후인자의 다변량 분석을 통해 여러 가지 예후 추정 모델이 개발되었는데^{3-8,24)} 예후 모델을 통해 예후가 좋은 환자에게는 비교적 독성이 적은 치료를 하고, 반대로 예후가 나쁜 경우

는 독성의 위험이 높지만 좀 더 나은 결과를 기대할 수 있는 치료를 선택할 수 있다. 따라서 예후 모델은 쉽게 측정가능하고, 예후 추정 능력이 커야한다. 가장 대표적인 것이 IPI인데, 이는 International Index Project에서 연령, 운동능력, 림프절외 장소의 개수, 병기, 혈청 LDH 등 5가지 예후인자를 조합하여 개발한 것으로,²⁴⁾ 현재 림프절 기원 비호지킨 림프종에서 비교적 광범위하게 사용되고 있다. 그러나 이 모델은 위의 림프종 등 림프절외 림프종에서 적용하기 힘들다.¹⁸⁾ 따라서 좀 더 강력한 예후 모델을 찾는 연구가 필요하다.

혈청 B2M은 100개의 아미노산으로 구성된 단일 폴리펩티드로서, major histocompatibility class I 항원의 연쇄이다.⁹⁾ B2M은 백혈구 IILA 경쇄와 비공유 결합을 하여 3차 구조를 유지한다.²⁵⁾ B2M은 모든 유핵세포의 막 표면에서 관찰되며, 세포막의 대사로 인해 혈액과 체액에서도 존재한다.¹⁰⁾ 혈청 B2M은 악성종양에서 증가하는데, 그 이유는 불명확하다. 종양에서 B2M을 유리 한다는 증거도 있으며, 이 경우 혈청 B2M은 종양 부하를 나타내는 종양표지자가 될 수 있다. 또한 혈청 B2M은 종양 부하와 관계없이 종양조직 내 종양세포 중 빠르게 증식하는 세포에 의해 증가한다. 혈청 B2M이 높을 경우 종양세포 표면에서 B2M의 표현이 감소되는 경우가 있는데, 표면의 경쇄의 구조적 이상이 분자결합의 변화를 초래하여 B2M을 혈액으로 유리하고, 반대로 B2M의 구조 변화가 있는 경우 B2M이 경쇄에 결합하는 것을 억제하여 세포 표면에서 떨어져 나가게 하기 때문이다.²⁶⁾ 이로 인해 종양표면에서 MHC가 결여되면 종양세포는 항원을 발현하지 못하여, 항종양 세포인 CD8+ T세포가 항원을 인식하기 어렵게 하여 치료에 의한 관해율이 감소한다.²⁷⁻²⁹⁾

비호지킨 림프종에서도 혈청 B2M 수치는 병변의 크기, 치료에 대한 반응, TTF, 생존율과 관련이 있다.^{1,2,14-20)} 림프종에서 혈청 B2M이 포함된 예후 모델도 보고되었는데, Suki 등¹⁾은 혈청 B2M, 혈청 LDH, thymidine kinase으로 구성된 모델을, Perez-Encinas 등²⁾은 혈청 B2M, 혈청 ICAM-1, 혈청 IL-2 alpha receptor로 구성된 모델을, Aviles 등¹⁸⁾은 혈청 B2M, 혈청 LDH로 구성된 모델을 개발하였다. 그러나 아직까지 국내에서는 혈청 B2M의 예후 인자로서의 가능성을 연구한 보고가

없는데, 국내 환자에서도 기존의 외국 보고와 같은 결과를 보이는 것은 알 수 없다. 이에 따라 저자들은 혈청 B2M의 생존관련 인자로서의 가능성을 분석하여, 국내 림프종 환자의 치료 결정 시 치료 기준으로서 사용코자 본 연구를 하였다.

본 연구에서 임상적 또는 검사 결과에 따른 혈청 B2M의 차이를 분석한 결과 연령과 혈청 B2M은 상관관계가 있었다. 고 연령에서 B2M이 높은 이유는 불명확하나 여러 연구에서 B2M은 연령과 유의한 상관관계가 있다고 하였다.^{12,30)} 본 연구에서 혈청 LDH, ECOG 운동능력, 림프절외 장소 침범, Ann Arbor 병기에 따른 혈청 B2M의 차이가 있었는데, 일반적으로 혈청 LDH, 림프절외 장소 침범, Ann Arbor 병기는 종양의 성장과 침습성의 지표로 여겨진다. 따라서, 혈청 B2M은 종양 부하에 비례하는 것으로 보인다. B 증상과, 골수침범 여부는 림프종의 예후인자로 흔히 간주되는데, 본 연구에서 이들은 혈청 B2M과 상관관계가 있었다(Table 2, 3). 본 연구에서 화학요법 후 완전관해군과 부분 또는 무반응군 간의 혈청 B2M의 유의한 차이가 있었는데, 이는 다양한 조직아형을 대상으로 한 대부분의 연구결과와 동일했다.^{1,13,16-19)} 따라서 혈청 B2M은 완전관해 여부를 예측하는데 유용한 인자였다.

생존기간에 영향을 주는 인자를 분석한 결과, 연령, 혈청 LDH, ECOG 운동능력, 림프절외 침범, 병기, B 증상에 따라 생존기간의 유의한 차이가 있었다. 이는 기존의 대규모 연구에서와 동일한 결과였다.²⁴⁾ 또한 혈청 B2M을 2.5 mg/L를 기준으로 하여 생존율을 분석한 결과 두 군간에 유의한 차이가 있었는데, 이는 기존의 대부분의 연구와 같은 결과였다.^{1,2,16-18,31)} 단변량 검사를 통해 확인된 인자들을 대상으로 하여 다변량분석을 한 결과 혈청 B2M 만이 유의한 인자였다. 본 연구에서는 혈청 B2M의 경계를 2.5 mg/L로 하였는데, B2M을 정상과 비정상의 통상적 기준인 1.9 mg/L에서 대별할 경우에는, 두 군간의 중양생존율의 차이가 없었다. Anderson 등도 혈청 B2M의 치가 1.9 mg/L 이하군과 이상군으로 나누었을 때, B2M이 생존기간을 좌우하는 인자가 아니며, 무병생존기간에 영향을 주는 인자도 아니라고 하였다.³²⁾

결론적으로, DLBCL를 대상으로 혈청 B2M의 예후인자로서의 의의를 분석한 결과 혈청 B2M은 기존의 림프

종의 중요 예후이자로 알려진 연령, 혈청 LDH, ECOG 운동능력, 림프절외 침범, 병기, B 증상, 골수침범, IPI와 상관관계가 있었다. 혈청 B2M은 완전관해 여부를 예측하는데 유용한 인자였고, 생존율을 예측하는데 가장 유용한 인자였다. 향후 비호지킨 림프종의 여러 조직아형을 대상으로 혈청 B2M의 예후인자로서의 유용성에 대한 연구가 계속 필요하리라 생각된다.

결 론

DLBCL 환자에서 혈청 B2M는 연령, 혈청 LDH, ECOG 운동능력, 림프절외 침범, 병기, B 증상, 골수침범, IPI 등의 주요 림프종 예후인자와 상관관계가 있었다. 혈청 B2M은 치료전에 완전관해와 생존율을 예측하는데 유용한 인자였다. 향후 비호지킨 림프종의 여러 조직아형을 대상으로 혈청 B2M의 예후인자로서의 유용성에 대한 연구가 계속 필요하다고 생각된다.

참고문헌

1. Suki S, Swan F Jr, Tucker S, Fritsche HA, Redman JR, Rodriguez MA, McLaughlin P, Romaguera J, Hagemester FB, Velasquez WS, et al: Risk classification for large cell lymphoma using lactate dehydrogenase, beta-2 microglobulin, and thymidine kinase. *Leuk Lymphoma* 18(1-2):87-92, 1995
2. 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(5-6):551-8, 1999
3. Danieu L, Wong G, Koziner B, Clarkson B: Predictive model for prognosis in advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Cancer Res* 46(10):5372-9, 1986
4. 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(6):757-65, 1986.
5. 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(10):1518-27, 1989
6. 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(2):551-7, 1989
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. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Agressifs. *J Clin Oncol* 9(2):211-9, 1991
8. 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(9):711-7, 1992.
9. Grey HM, Kubo RT, Colon SM, Poulik MD, Cresswell P, Springer T, Turner M, Strominger JL: The small subunit of HL-A antigens is beta 2-microglobulin. *J Exp Med* 138(6):1608-12, 1973
10. Cresswell P, Springer T, Strominger JL, Turner MJ, Grey HM, Kubo RT: Immunological identity of the small subunit of HL-A antigens and beta2-microglobulin and its turnover on the cell membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 71(5):2123-7, 1974
11. Evrin PE, Wibell L: Serum 2 -microglobulin in various disorders. *Clin Chim Acta* 43(2):183-6, 1973
12. Bethea M, Forman DT: Beta 2-microglobulin: its significance and clinical usefulness. *Ann Clin Lab Sci* 1990 20(3):163-8, 1990
13. Dimopoulos MA, Cabanillas F, Lee JJ, Swan F, Fuller L, Allen PK, Hagemester FB: Prognostic role of serum beta 2-microglobulin in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 11(6):1108-11, 1993
14. Spati B, Cooper EH, Child JA: beta 2 microglobulin in lymphoproliferative disorder. *Lancet* 2(8095):897-8, 1978.
15. Child JA, Spati B, Illingworth S, Barnard D, Corbett S, Simmons AV, Stone J, Worthy TS, Cooper EH: Serum beta 2 microglobulin and C-reactive protein in the monitoring of lymphomas: findings in a multicenter study and experience in selected patients. *Cancer* 45(2):318-26, 1980
16. Hagberg H, Killander A, Simonsson B: Serum beta 2-microglobulin in malignant lymphoma. *Cancer* 51(12):2220-5, 1983
17. Johnson PW, Whelan J, Longhurst S, Stepniewska K, Matthews J, Amess J, Norton A, Rohatiner AZ, Lister TA: Beta-2 microglobulin: a prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Cancer* 67(4):792-7, 1993
18. 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(5):297-302, 1998
19. Litam P, Swan F, Cabanillas F, Tucker SL, McLaughlin P, Hagemester FB, Rodriguez MA, Velasquez WS: Prognostic value of serum beta-2 microglobulin in low-grade lymphoma. *Ann Intern Med* 114(10):855-60, 1991
20. Aviles A, Narvaez BR, Diaz-Maqueo JC, Guzman R,

- Talavera A, Garcia EL: Value of serum beta 2 microglobulin as an indicator of early relapse in diffuse large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 9(4-5):377-80, 1993
21. Moller P, Lammler B, Herrmann B, Otto HF, Moldenhauer G, Momburg F: The primary mediastinal clear cell lymphoma of B-cell type has variable defects in MHC antigen expression. *Immunology*. 59(3):411-7, 1986.
 22. Ulmann 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* 36:333-45, 1973
 23. Kawai T, Kin K: Letter: Diurnal variation of serum beta 2 microglobulin in normal subjects. *N Engl J Med*. 293(17):879-80, 1975
 24. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329(14):987-94, 1993
 25. Parham P, Barnstable CJ, Bodmer WF: Use of a monoclonal antibody (W6/32) in structural studies of HLA-A,B,C, antigens. *J Immunol*. 123(1):342-9, 1979.
 26. Forman DT: Beta-2 microglobulin--an immunogenetic marker of inflammatory and malignant origin. *Ann Clin Lab Sci*. 12(6):447-52, 1982
 27. Trowsdale J, Travers P, Bodmer WF, Patillo RA: Expression of HLA-A, -B, and -C and beta 2-microglobulin antigens in human choriocarcinoma cell lines. *J Exp Med*. 152(2 Pt 2):11s-17s, 1980
 28. Restifo NP, Marincola FM, Kawakami Y, Taubenberger J, Yannelli JR, Rosenberg SA: Loss of functional beta 2-microglobulin in metastatic melanomas from five patients receiving immunotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 88(2):100-8, 1996
 29. Azocar J, Essex M, Watson A, Gazit E, Anderson D, Yunis EJ: Changes in the expression of HLA and beta 2-microglobulin by cultured lymphoid cells. *Hum Immunol*. 5(4):283-93, 1982
 30. Diamondstone LS, Tollerud DJ, Fuchs D, Wachter H, Brown LM, Maloney E, Kurman CC, Nelson DL, Blattner WA: Factors influencing serum neopterin and beta 2-microglobulin levels in a healthy diverse population. *J Clin Immunol* 14(6):368-74, 1994
 31. Rodriguez J, Pugh WC, Romaguera JE, Luthra R, Hagemester FB, McLaughlin P, Rodriguez MA, Swan F, Cabanillas F: Primary mediastinal large cell lymphoma is characterized by an inverted pattern of large tumoral mass and low beta 2 microglobulin levels in serum and frequently elevated levels of serum lactate dehydrogenase. *Ann Oncol* 5(9):847-9, 1994
 32. Anderson H, Scarffe JH, Swindell R, Crowther D: Serum beta 2-microglobulin in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 19(3):327-31, 1983