

비호지킨림프종에서 골수흡인 검사 결과에 따른 전체 생존율의 분석

¹고려대학교 의과대학 내과학교실 혈액종양내과, ²성균관대학교 의과대학 내과학교실 혈액종양내과

최정윤¹ · 강가원¹ · 이병현¹ · 유은상¹ · 김대식¹ · 이세련¹ · 성화정¹ · 김석진² · 최철원¹ · 김병수¹ · 박 용¹

Analysis of Overall Survival According to Bone Marrow Aspiration Results in Non-Hodgkin's Lymphoma Patients

Jung Yoon Choi¹, Ka-Won Kang¹, Byung-Hyun Lee¹, Eun Sang Yu¹, Dae Sik Kim¹, Se Ryeon Lee¹, Hwa Jung Sung¹,
Seok Jin Kim², Chul Won Choi¹, Byung Soo Kim¹, and Yong Park¹

¹*Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul;*

²*Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: The staging work-up for patients with non-Hodgkin's lymphoma includes bone marrow aspiration and biopsy. Consistent results of both procedures can clarify the diagnosis. However, no clear guidelines have been established regarding positive results for bone marrow aspiration alone. The aim of this study was, therefore, to analyze the overall survival (OS) for the clinical diagnoses of these patients using morphological methods.

Methods: We performed a retrospective analysis of patients who were consecutively enrolled in the Korea University Lymphoma Registry from 1991 to 2016. OS was compared according to the bone marrow group: without bone marrow involvement (BMA-/BMBx-), with positive results for aspiration and negative results for biopsy (BMA+/BMBx-), and with bone marrow involvement in biopsy (BMBx+). OS was assessed using the Kaplan-Meier method and multivariate analysis.

Results: Of 1,735 patients, 1,326 were analyzed and 409 were excluded. In the Kaplan-Meier survival analysis, OS was significantly worse for patients in the BMBx+ group compared with those in the BMA-/BMBx- group ($p < 0.001$). However, there was no significant difference in OS between patients in the BMA+/BMBx- group and those in other groups (vs. BMA-/BMBx-, $p = 0.163$; BMBx+, $p = 0.292$). In multivariate analysis, by adjusting survival-related variables, the BMA+/BMBx- group showed marginal significance compared to the BMA-/BMBx- group ($p = 0.081$), and showed significance in the subgroup of indolent non-Hodgkin's lymphoma patients ($p = 0.003$).

Conclusions: This study suggested that even if there are positive results in bone marrow aspiration alone in patients with non-Hodgkin lymphoma, attention to patient characteristics, involving significance as a poor prognosis for OS, is required. (Korean J Med 2019;94:182-190)

Keywords: Lymphoma, Non-Hodgkin; Biopsy; Bone marrow; Survival

Received: 2018. 3. 30

Revised: 2018. 5. 1

Accepted: 2018. 5. 16

Correspondence to Yong Park, M.D., Ph.D.

Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 73 Inchon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea

Tel: +82-2-920-6847, Fax: +82-2-920-6520, E-mail: paark76@hanmail.net

Copyright © 2019 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

림프종 질환에서 병기 설정은 연구 간 비교를 가능하게 하고 치료에 대한 반응이나 질병의 진행을 비교할 수 있는 기준선을 제공하기 때문에 중요한 과정이다[1]. 골수 침범 여부에 관한 평가는 림프종 병기에 포함되며, 림프종에 있어서 골수 침범은 병의 전신 질환에 대한 확실한 증거이며[2,3], 불량한 생존율을 시사한다[3,4]. 골수 침범 여부를 평가하기 위하여 골수흡인 검사와 골수 조직 검사의 방법을 시행하게 된다[5].

골수흡인 검사는 골수의 상태를 판단하는 가장 기본적인 방법이나 골수 외 질환의 골수 침범을 판단하는 데 있어서는 한계점이 있다. 이전 연구에 따르면, 골수 자체에서 발생하는 질환, 예를 들어 백혈병의 경우에는 골수흡인 검사와 골수 조직 검사 결과 사이의 불일치성은 크지 않으나 골수 외에서 생긴 질환의 골수 침범, 예를 들어 림프종의 골수 침범의 경우는 골수흡인 검사와 골수 조직 검사 결과 사이의 불일치가 있는 것으로 알려져 있다[6,7]. 후자의 경우, 골수흡인 검사 결과보다는 골수 조직 검사 결과가 민감도가 높은 것으로 알려져 있으며[8] 이러한 이유로 현재 가이드라인에서는 골수 조직 검사를 림프종의 골수 침범 평가에 보다 적합한 것으로 제시하고 있다[5,9,10]. 하지만 소수의 경우에서, 골수 조직 검사 결과에서는 림프종의 침범을 보이지 않지만 골수흡인 검사 결과에서 형태학적 이상 세포의 침범 소견이 보이는 경우가 있다. 이러한 경우, 림프종의 골수 침범 여부 판단에 대한 적절한 가이드라인이 없기 때문에 주의 깊은 임상적인 해석을 요한다.

본 연구에서는 골수 조직 검사 결과에서는 림프종의 침범을 보이지 않지만 골수흡인 검사 결과에서 형태학적 이상 세포의 침범 소견이 보이는 경우 림프종의 경과에 어떠한 영향이 있는지 알아보려고 대규모 환자 코호트를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다.

대상 및 방법

대상

고려대학교 의료원의 림프종 레지스트리에 1991년 1월부터 2016년 12월까지 등록된 환자를 대상으로 후향적으로 분석하였다. 환자는 나이 16세 이상, 조직학적으로 비호지킨림프종으로 확진이 된 경우, 치료 전 골수흡인 검사와 골수 조직 검사를 시행한 경우 그리고 전체 임상 정보가 있는 경우

를 등록하였다. 비호지킨림프종에는 지연성 비호지킨림프종(소포림프종, 외투세포림프종, 변연부B세포림프종), 공격성 비호지킨림프종(혈관면역모구T세포림프종, 역형성큰세포림프종, 버킷림프종, 피부T세포림프종, 광범위큰B세포림프종, 림프모구림프종, 공격성NK세포림프종, 말초T세포림프종)을 포함하였다[11]. 배경 정보로는 성별, 나이, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase), Ann Arbor 병기, ECOG 전신수행상태(Eastern Cooperative Oncology Group performance status), 림프절의 침범개수, 림프종 특성(지연성 대 공격성) 그리고 세포종류(B세포 대 T세포)에 관한 정보를 수집하였다.

골수군

골수흡인 검사에서 이상 소견은 형태학적으로 이상 세포의 침범이 관찰되는 것으로 염색질이 분산되어 뒤얽힌 불규칙한 핵과 적은 양의 세포질을 갖는 비전형적인 형태의 림프구가 관찰되는 것으로 하였다. 특히 이 중에서도 악성 림프구의 침범은 큰 핵을 가지면서 두드러진 다중 핵(cleaved nuclei), 공포(vacuolation)와 림프응집을 포함하여 육아(granulation)형성이 관찰되는 것으로 하였으며, 반응성 변화 또는 상대적인 림프구증가증은 제외하였다[12,13]. 골수 조직 검사에서 침범의 경우는 골수의 응괴절편이나 생검 조직에서 국소형-무작위(focal-random), 국소형-방소주형(focal-paratrabeular), 혈관내/사이누소이드내 형태(intravascular, Intrasinusoidal), 간질형(interstitial), 미만형(diffuse)의 침습 형태를 보이는 경우로 정의하였다[14]. 또한 골수 침범 여부를 판단하기 위하여 충분한 면역염색이 각 아형에서 시행되었다.

골수흡인 검사와 골수 조직 검사에서 이상 소견을 보였다고 보고된 경우는 2명의 독립된 혈액병리 의사로부터 다시 검토를 통하여 확인하였다. 골수 조직 검사에서 골수 침범이 없더라도 골수흡인에서 명백하게 악성 림프구의 골수 침범이 의심되는 경우는 골수 침범이 있는 것으로 판단하였지만, 그 외에도 형태학적으로 비전형적인 림프구 등이 관찰되는 형태학적 이상 소견을 보이는 경우를 골수흡인 검사 양성군에 포함하였다.

골수 조직병리 결과에 따라 환자는 크게 1) 흡인 검사와 조직 검사에서 모두 음성으로 확인된 골수비침습군(BMA-/BMBx-); 2) 흡인 검사에서만 양성이고 조직 검사에서는 음성이 나온 군(BMA+/BMBx-); 3) 흡인 검사 여부에 상관없이 조직 검사에서 골수 침범이 확인된 군(BMBx+)으로 구분하였다.

결과 평가

생존율을 분석하는데 있어서의 1차 목적은 골수 조직병리 결과에 따라 나눈 세 가지 골수군이 전체 비호지킨림프종 환자들의 전체 생존율에 영향을 주는지 판단하는 것이다. 2차 목적은 기존에 림프종 예후에 영향을 미친다고 보고된 인자들(나이, ECOG 전신수행상태, Ann Arbor 병기, 젓산탈수소 효소, 림프절의 침범개수) [9-11]에 대해서 보정한 이후의 다변량 분석에서도 각 림프종의 아형별(지연성 대 공격성)로 생존율과 연관된 예후적 유의성을 가지는지 확인하는 것으로 하였다.

전체 생존 기간은 진단일로부터 사망한 날 또는 생존한 경우 마지막 내원일까지로 정의하였다.

통계 분석

전체 생존율은 카플란-마이어 방법(Kaplan-Meier method)을 이용하여 평가하였고 그룹 간 비교는 log-rank test를 사용하여 검정하였다. 결과에 대한 예후 변수의 독립적인 효과를 평가하기 위하여 Cox proportional hazards 모델을 사용하여

단변량 및 다변량 분석을 수행하였으며 관련 요인은 backward selection 모델의 사용을 통하여 동시에 고려하였다. 또한 데이터 분석은 SPSS ver. 20.0 (for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결 과

연구 대상의 특성

분석에 포함된 환자의 순서도는 그림 1에 제시하였으며 레지스트리에 포함된 총 1,735명의 환자를 검토하여 이 중 355명(20.5%)의 환자는 골수흡인 또는 조직 검사에서 불충분한 결과로 인하여 연구 분석에서 제외하였다. 또한 54명의 환자는 본원에서의 접근 가능한 임상정보가 없어서 제외하였다. 이를 제외한 1,326명의 환자를 분석에 포함시켰고 이 중에서 20.2%의 환자는 지연성 비호지킨림프종, 79.8%의 환자는 공격성 비호지킨림프종이었다. B세포림프종은 79.6%, T세포림프종은 20.4%에 해당하였다. 전체 환자들 중 1,108명(83.6%; 지연성 vs. 공격성, 206명 vs. 902명)의 환자는 골수흡

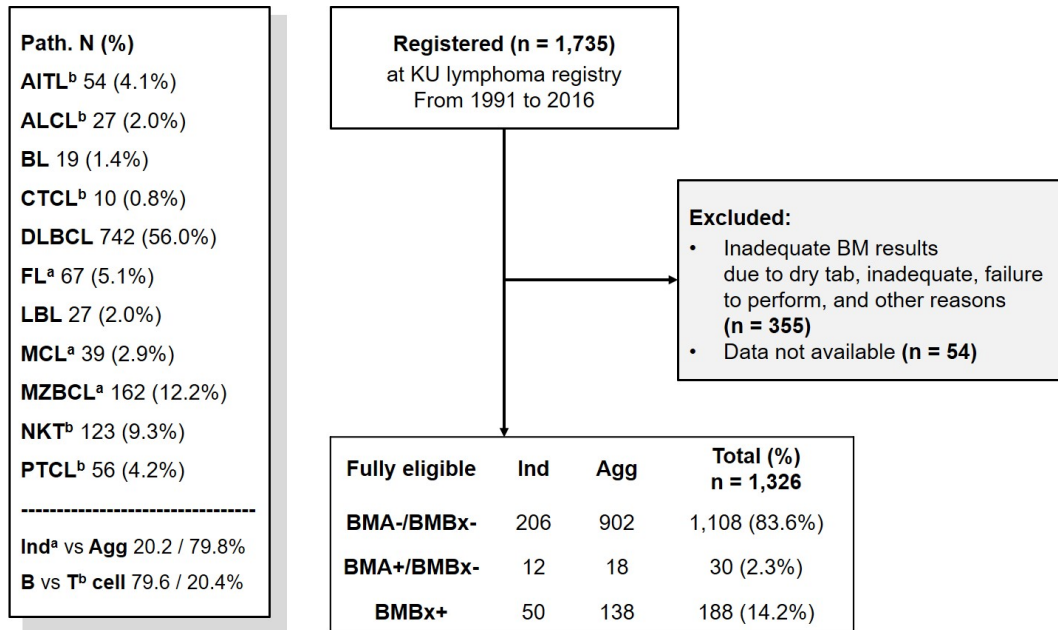


Figure 1. Flowchart of the patients included in the analyses. Among the 1,326 patients, 20.2% had an indolent non-Hodgkin's lymphoma and 79.8% had an aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Of these cases, 79.6% were B-cell lymphoma and 20.4% were T-cell lymphoma. AITL, angioimmunoblastic T cell lymphoma; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; BL, Burkett's lymphoma; CTCL, cutaneous T cell lymphoma; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; LBL, lymphoblastic lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; MZBCL, marginal zone B cell lymphoma; NKT, extranodal NK/T cell lymphoma; PTCL, peripheral T cell lymphoma; Ind, Indolent non-Hodgkin's lymphoma; Agg, Aggressive non-Hodgkin's lymphoma; KU, Korea University; BM, bone marrow; BMA, bone marrow aspiration; BMBx, bone marrow biopsy. ^aIndolent non-Hodgkin's lymphoma. ^bT-cell lymphoma.

인 검사와 조직 검사에서 모두 음성의 결과를, 30명(2.3%, 12명 대 18명)의 환자는 골수흡인 검사에서만 양성인 결과를, 그리고 188명(14.2%, 50명 대 138명)의 환자에서 골수 조직 검

Table 1. Baseline characteristics of the patients (n = 1,326)

Characteristic	Value
Sex	
Male	766 (57.8)
Female	560 (42.2)
Age	56.1 ± 15.1 (16-97)
< 60 years	720 (54.3)
≥ 60 years	606 (45.7)
ECOG PS	
0, 1	1,285 (96.9)
≥ 2	41 (3.1)
Stage	
I or II	822 (62.0)
III or IV	504 (38.0)
Lactate dehydrogenase	
≤ 1 × ULN	788 (59.4)
> 1 × ULN	538 (40.6)
No. of extranodal disease sites	
0, 1	1,039 (78.4)
≥ 2	287 (21.6)
No. of nodal sites	
≤ 4	1,145 (86.3)
> 4	181 (13.7)
Hb (g/dL)	
< 12	789 (59.5)
≥ 12	537 (40.5)
WBC (/μL)	
< 10,000	1,116 (84.2)
≥ 10,000	210 (15.8)
Lymphoma characteristics	
Indolent NHL	268 (20.2)
Aggressive NHL	1,058 (79.8)
Cell type	
B-cell	1,056 (79.6)
T-cell	270 (20.4)

Values are presented as mean ± standard deviation (range) or number (%). ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ULN, upper limit of normal; No., number; Hb, hemoglobin; WBC, white blood cells; NHL, non-Hodgkin's lymphoma.

사에서 양성인 결과를 나타내었다. 이 중 골수흡인 검사에서 음성이고 조직 검사에서 양성인 결과를 나타낸 환자는 6명(0.5%)으로 골수 침범에 대한 민감도가 높은 검사인 조직 검사에 준하여 이 환자군을 골수 조직 검사 양성군, 즉 골수 침범군에 포함시켰다.

환자들의 기본 특성에 관하여는 표 1에 제시하였다. 전체 환자들의 평균 나이는 56.1세(범위, 16-97세)였고, 남자는 57.8%에 해당하였으며 평균 추적 관찰 기간은 41개월이었다. 60세 이상에 해당하는 환자는 45.7%였으며, 정상 범위보다 높은 젖산탈수소효소를 갖는 환자는 40.6%, Ann Arbor 병기II보다 높은 병기를 갖는 경우가 38.0%에 해당하였고 3.1%의 환자가 ECOG 전신수행상태 2 이상, 그리고 21.6%의 환자가 2개 이상의 림프절외 침범을 가졌다. 또한 본 연구의 주된 연구 대상인 골수군에 대하여 림프종의 특성상 골수 조직 검사에서 양성인 골수 침범이 확정적인 군의 비율은 전체 14%로 나타났고 각 조직학적 하위집단 및 International Prognostic Index (IPI) 점수별로 이러한 골수 침범이 차지하는 비율을 보조 표 1에 제시하였다. 또한 전체 원데이터의 검증을 위하여 IPI 점수에 따라서 전체 생존율을 분석하였을 때 IPI 점수 5점인 그룹이 0점인 그룹보다 전체 생존율이 유의하게 불량함을 확인할 수 있었고 따라서 본 기관의 데이터는 신뢰할 수 있었다($p < 0.001$, Supplementary Fig. 1).

골수군 간 생존율 분석

전체 비호지킨림프종 환자를 대상으로 카플란-마이어 생존 분석에서 전체 생존율은 BMA-/BMBx-에 비하여 BMBx+가 유의하게 낮았다(평균 생존율, 157.1 ± 4.8 vs. 92.7 ± 7.7 months, $p < 0.001$). 그러나 BMA+/BMBx-와 BMA-/BMBx- 간의 전체 생존율(110.2 ± 14.0 vs. 157.1 ± 4.8 months, $p = 0.163$; Renyi type test), 그리고 BMA+/BMBx-와 BMBx+ 간의 전체 생존율에 있어서 유의한 차이는 없었다($p = 0.292$; Fig. 2).

다변량 분석은 비호지킨림프종에서 기존의 예후인자로 알려진 생존 관련한 변수들(나이, ECOG 전신수행상태, 병기, 젖산탈수소효소, 림프절외 침범개수)을 보정한 후에도 골수군 간의 차이가 유의한 인자로 남는지 확인하였다(Table 2).

Cox proportional hazards 모델에서 기존의 생존율과 연관된 인자로 알려진 인자들로 보정한 이후에도 나이($p < 0.001$), 젖산탈수소효소($p < 0.001$), 림프절외 침범 부위 개수($p = 0.038$), Hb ($p = 0.003$), 골수군($p < 0.001$), 림프종 특성(지연성 대 공격성) 그리고 B 또는 T세포 종류에 따른 분류가 전체

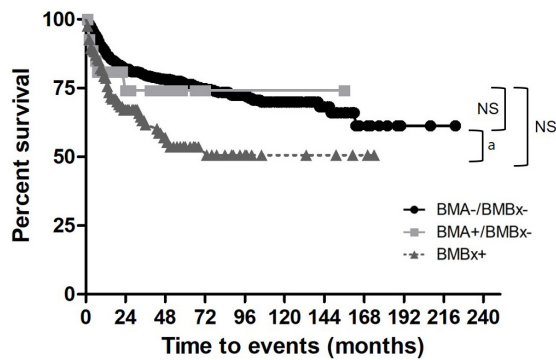


Figure 2. Kaplan-Meier curves of overall survival according to the BM groups. In the Kaplan-Meier survival analysis, overall survival was significantly lower for the patients in the BMBx+ group than for those in the BMA-/BMBx- group (mean survival: 92.7 ± 7.7 vs. 157.1 ± 4.8 months, $p < 0.001$). However, no significant difference in overall survival was found between patients in the BMA+/BMBx- group and those in the BMA-/BMBx- group (110.2 ± 14.0 vs. 157.1 ± 4.8 months, $p = 0.163$; Renyi type test), and those in the BMBx+ group (110.2 ± 14.0 vs. 92.7 ± 7.7 months, $p = 0.292$). BM, bone marrow; BMA, bone marrow aspiration; BMBx, bone marrow biopsy; NS, not significant. ^a $p < 0.05$.

Table 2. Multivariate analyses of variables associated with overall survival

Variable	Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p-value
Age ≥ 60 years vs. age < 60 years	1.828 (1.458-2.293)	< 0.001
ECOG PS ≥ 2 vs. ECOG PS 0, 1	-	
Stage III or IV vs. Stage I or II	-	
LDH $> 1 \times \text{ULN}$ vs. LDH $\leq 1 \times \text{ULN}$	2.173 (1.716-2.753)	< 0.001
No. of extranodal disease sites ≥ 2 vs. 0, 1	1.315 (1.015-1.703)	0.038
No. of nodal sites > 4 vs. ≤ 4	-	
Hb (g/dL) < 12 vs. ≥ 12	1.406 (1.119-1.768)	0.003
WBC ($/\mu\text{L}$) $\geq 10,000$ vs. $< 10,000$	-	
BM groups		0.001
BMA+/BMBx- vs. BMA-/BMBx-	1.877 (0.925-3.808)	0.081
BMBx+ vs. BMA-/BMBx-	1.681 (1.258-2.244)	< 0.001
Aggressive vs. Indolent NHL	2.084 (1.406-3.089)	< 0.001
T-cell lymphoma vs. B-cell lymphoma	1.724 (1.338-2.221)	< 0.001

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase; ULN, upper limit of normal; No., number; Hb, hemoglobin; WBC, white blood cells; BM, bone marrow; BMA, bone marrow aspiration; BMBx, bone marrow biopsy; NHL, non-Hodgkin's lymphoma.

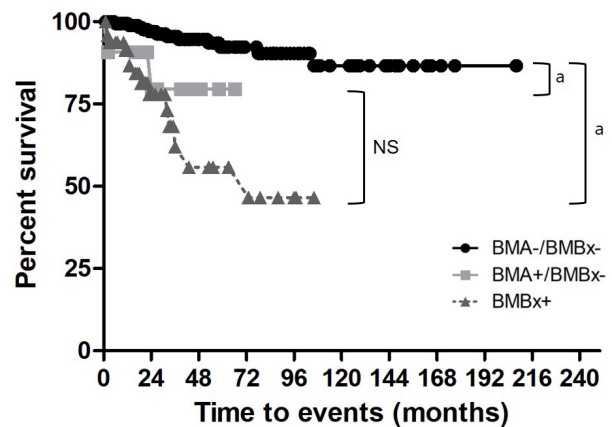


Figure 3. Kaplan-Meier curves of the overall survival of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma according to the BM groups. In the subgroup analysis for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma, the overall survival was significantly lower for the patients in the BMA+/BMBx- group than for those in the BMA-/BMBx- group ($p = 0.003$). Overall survival was significantly lower for the patients in the BMBx+ group than for those in the BMA-/BMBx- group ($p < 0.001$). BM, bone marrow; BMA, bone marrow aspiration; BMBx, bone marrow biopsy; NS, not significant. ^a $p < 0.05$.

생존율에 대한 유의한 예후인자로 남았다. 아형별 분석에 있어서 BMA+/BMBx-는 BMA-/BMBx-과 명백한 유의성을 나타내지는 못하였으나 경계선상의 유의성을 나타내었다(hazard ratio [HR], 1.9; 95% confidence interval [CI], 0.9-3.8; $p = 0.081$).

림프종 특성에 따른 하위집단 분석

추가적으로 림프종 특성(지연성 대 공격성)에 따른 분석을 시행하였다. 지연성 비호지킨림프종에 있어서 전체 생존율은 BMA-/BMBx-에 비하여 BMBx+가 유의하게 낮았으며 ($p < 0.001$) BMA+/BMBx-가 BMA-/BMBx-와 비교하였을 때도 유의하게 낮은 것을 확인할 수 있었다($p = 0.003$; Fig. 3). 이는 다른 생존율과 연관된 인자들을 보정한 다변량 분석에서도 마찬가지로 일치되게 유의성을 갖는 것으로 나타났다 (HR, 7.2; 95% CI, 2.0-26.5; $p = 0.003$, Table 3).

반면 공격성 비호지킨림프종에 있어서 전체 생존율은 BMA-/BMBx-에 비하여 BMBx+가 유의하게 낮았으나 ($p < 0.001$) BMA+/BMBx-와 BMA-/BMBx-와 비교하였을 때 유의성이 나타나지 않았다($p = 0.130$, Renyi type test; Fig. 4).

Table 3. Subgroup analyses of the multivariate analyses of variables associated with overall survival according to lymphoma characteristics

Variable	Indolent NHL		Aggressive NHL	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age \geq 60 years vs. Age < 60 years	–		1.854 (1.398-2.368)	< 0.001
ECOG PS \geq 2 vs. ECOG PS 0, 1	–		–	
Stage III or IV vs. Stage I or II	–		–	
LDH > 1 \times ULN vs. LDH \leq 1 \times ULN	2.172 (1.051-6.759)	0.087	2.237 (1.740-2.877)	< 0.001
No. of extranodal disease sites \geq 2 vs. 0, 1	–		1.340 (1.021-1.758)	0.035
No. of nodal sites > 4 vs. \leq 4	2.665 (1.051-6.759)	0.039	0.753 (0.540-1.050)	0.095
Hb (g/dL) < 12 vs. \geq 12	2.113 (0.927-4.816)	0.075	1.385 (1.091-1.758)	0.008
WBC (/ μ L) \geq 10,000 vs. < 10,000	–		–	
BM groups		0.001		0.016
BMA+/BMBx- vs. BMA-/BMBx-	7.243 (1.978-26.523)	0.003	1.438 (0.590-3.502)	0.424
BMBx+ vs. BMA-/BMBx-	3.747 (1.494-9.398)	0.005	1.576 (1.148-2.164)	0.005
T-cell lymphoma vs. B-cell lymphoma	–		1.831 (1.408-2.381)	< 0.001

NHL, non-Hodgkin's lymphoma; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase; ULN, upper limit of normal; No., number; Hb, hemoglobin; WBC, white blood cells; BM, bone marrow; BMA, bone marrow aspiration; BMBx, bone marrow biopsy.

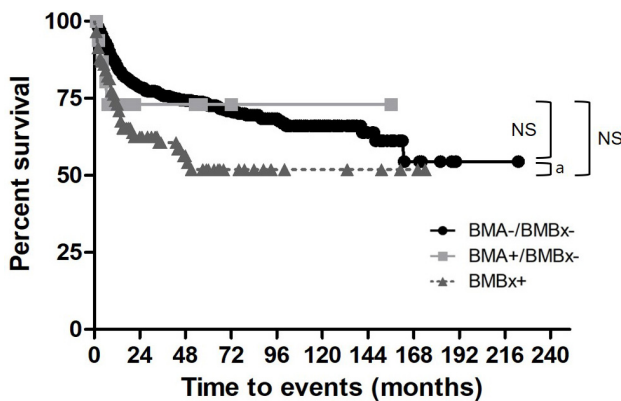


Figure 4. Kaplan-Meier curves of the overall survival of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma according to the BM groups. In subgroup analysis for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma, overall survival was not significantly lower for patients in the BMA+/BMBx- group than for those in the BMA-/BMBx- group ($p = 0.130$; Renyi type test). Overall survival was significantly lower for patients in the BMBx+ group than for those in the BMA-/BMBx- group ($p < 0.001$). BM, bone marrow; BMA, bone marrow aspiration; BMBx, bone marrow biopsy; NS, not significant. ^a $p < 0.05$.

고 찰

이번 연구를 통하여 골수 검사에서 선택 사항이던 골수흡인 검사가 전체 생존율에서 가지는 의미를 찾을 수 있었다. 골수흡인 검사에서만 양성이고 골수 조직 검사에서 음성인

BMA+/BMBx-의 경우 전체 생존율에 있어서 이와 연관된 기존의 다른 인자들을 보정한 이후로도 경계선 상의 유의성을 보였다(HR, 1.9; 95% CI, 0.9-3.8; $p = 0.081$). 특히 이는 지연성 비호지킨림프종에서 전체 생존율이 골수 침범을 하지 않은 BMA-/BMBx-에 비하여 유의하게 낮으면서 그 차이가 더욱 뚜렷하게 나타났다(HR, 7.2; 95% CI, 2.0-26.5; $p = 0.003$).

골수흡인 검사와 골수 조직 검사의 불일치성에 대해서는 일부 연구들이 진행된 바 있다[15-17]. Moid와 DePalma [6]에 의하면 66종류의 고형암과 림프종 환자에서의 골수흡인 검사와 조직 검사의 일치도를 분석한 바 있으며 이 연구에서는 전체적으로 22%의 양성 상관관계가 흡인 검사와 조직 검사 사이에 있었다. Moid와 DePalma [6]의 연구에서는 일치도가 낮기 때문에 두 가지 검사가 함께 시행되어야 함을 강조하였으나 골수흡인 검사의 역할에 대해서는 질환에 따라 다양하게 나타남을 제시하였다. 또 다른 연구에서는 다양한 골수 질환을 대상으로 골수흡인 검사와 조직 검사 간에 76.2%의 높은 일치율을 보이기도 하였다[8]. 특히 급성골수구성백혈병과 면역특발성자반증, 만성골수구성백혈병과 같은 전반적으로 파생되어 있는 골수 질환과 혈액학적 질환에 있어서는 90% 이상의 높은 일치율을 보여주었으나 특발성골수섬유화증이나 림프종, 골수 전이와 같은 침습적 골수 질환에서는 20% 미만의 낮은 상관관계를 보여주었다. 이러한 연구 결과들을 바탕으로 할 때 전반적으로 파생되어 있는 골수 질환에

서는 골수흡인 검사와 조직 검사 간의 상관관계가 높으나 림프종과 같은 골수 침습적인 질환에서는 골수흡인 검사와 조직 검사 간의 상관관계가 낮고 이에 따라 일치도가 낮음을 알 수 있다. 그러나 본 연구는 비호지킨림프종 환자에서 이러한 이전의 연구들에서 제시한 일치도보다는 높은 일치도(흡인 검사와 조직 검사 모두에서 음성으로 일치된 그룹만 83.6%)를 나타내었다.

비호지킨림프종 환자에서 골수 침범은 환자의 예후를 예측하는데 중요성을 가지며 따라서 골수 침범 여부를 확인하는 골수 조직 검사는 이러한 환자에서의 초기 병기 설정 검사에 반드시 포함된다. 반면 골수 조직 검사보다 더욱 빠르고 쉽게 결과를 확인할 수 있으며 골수 조직 검사 과정 중에 함께 진행할 수 있는 흡인 검사는 침습적인 골수 질환에서는 한계성이 있어서 National Comprehensive Cancer Network 가이드라인에 있어서도 골수 조직 검사의 보완적인 검사로서 선택적으로 병기 설정 검사에 포함되어 왔다[9,10]. 최근에 광범위큰B세포림프종 환자에서 골수흡인 검사와 골수 조직 검사로 골수 침범을 진단받는 것에 대하여 완전반응 또는 2년 생존율에 차이가 있는지 살펴보고 결과적으로 차이가 있지는 않았다[18]. 그러나 골수흡인 검사에서의 형태학적인 방법에 대해 flow cytometry 등을 적용하면 골수 조직 검사와 비교하였을 때 진단을 및 환자의 치료에 대한 반응 예측에 있어서 더욱 유용하다는 보고가 있었다[12,19-22]. 본 연구에서는 후향적 연구의 한계로 flow cytometry 결과까지 확인하지는 못하였지만 현재 임상에서 모든 케이스에 대하여 flow cytometry를 적용하기에는 비용/효과 대비 효율적이지 않을 것으로 생각된다. 추후 연구의 방향은 flow cytometry 또는 차세대염기서열 분석을 통한 면역형태학적 및 분자 수준의 골수 침범 여부를 확인하는 것이 필요하겠으나 현재까지 임상적으로 바로 적용 가능한 형태학적 분석 방법인 골수흡인 검사와 조직 검사를 통하여 연구하였다는 데 의의가 있겠다. 또한 골수흡인 검사가 생존율에 경계선 상의 유의성을 보였고 이는 특히 지연성 비호지킨림프종의 경우 뚜렷한 유의성을 보였기 때문에 골수 침범을 판단할 때 골수흡인 검사가 실제로 선택 사항인가에 대하여 재고할 필요가 있을 것으로 생각된다.

이번 연구의 제한 사항으로는 비호지킨림프종의 이질적인 각각의 세부 질병을 하나로 통합하여 분석하였다는데 있다. 그러나 이번 연구에서는 검사 과정 중 참고할 수 있는 생존율과 연관된 의의를 찾는데 있으므로 각각의 질병군별 예후

인자로 알려진 인자들을 모두 포함하여 다변량 분석을 시행하여 이를 보정하였다(IPI, Follicular lymphoma IPI, Mantle cell IPI, Prognostic index for Natural Killer cell lymphoma, Prognostic index for peripheral T cell lymphoma) [9,10].

또한 비호지킨림프종 진단시 전반적 골수 침범이 14%로 낮았다. 이는 각각의 아형별 분석에서도 가장 많은 비율을 차지한 광범위큰B세포림프종의 경우 BMA+/BMBx-군이 11예(1.5%), BMBx+군이 81예(10.9%)로 골수흡인 검사에서 이상 세포를 나타내는 군을 통합하여도 12.4%이며, T세포림프종 전체를 통합한 군(혈관면역모구T세포림프종, 역형성큰세포림프종, 피부T세포림프종, 공격성NK세포림프종, 말초T세포림프종)에서도 BMA+/BMBx군이 7예(2.6%), BMBx+군이 39예(14.4%)의 비율로 두 군을 통합하여도 17%에 해당하는 것으로 나타난 결과이다. 이는 기존의 비호지킨림프종 진단시 알려진 골수 침범의 빈도(50%)보다 낮은 수치인데[21] 이러한 이유는 이질적인 그룹 전체를 하나로 통합하여 분석하였고, 골수 침범의 빈도가 높은 소세포림프종, 말초T세포림프종보다 이보다는 골수 침범의 빈도가 낮은 것으로 알려진 광범위큰B세포림프종이 56%로 가장 많은 비율이 포함되었기 때문이며, 또한 전체 분석에서 진단시 병기 I, II가 62%로 많았고 아형별 분석에서도 광범위큰B세포림프종의 병기 I, II가 65.6%, T세포림프종의 경우는 병기 I, II가 56.7%로 절반 이상을 차지하였기 때문으로 생각된다.

본 연구는 후향적인 연구로 장기간의 추적 관찰 데이터를 바탕으로 하였음에도 불구하고 골수흡인 검사에서만 양성인 경우의 사례가 적었다는 한계가 있다. 이러한 제한점을 극복하기 위해서 생존분석에서 Log rank test 대신 Renyi type test를 사용하여 통계적인 보정을 하여 분석하였다[23]. 또한 골수흡인 검사에서 이상 소견에 대해서는 기존의 논문에서 언급하였던 이상 소견을 참고하였고 이를 바탕으로 임상 의사, 진단검사의학과 의사의 리뷰를 통하여 가능한 bias를 줄이고자 하였다. 그럼에도 불구하고 이 연구에서의 주된 연구 대상인 골수흡인 검사에서 양성이고 조직 검사에서 음성인 30명의 환자는 지연성 비호지킨림프종이 12명, 공격성 비호지킨림프종이 18명에 해당하였으며, Ann Arbor 병기 I, II에 해당하는 경우가 15명, 병기 III, IV에 해당하는 경우가 15명으로 균등하였다. 전체 환자 중에 이 군의 경우 2.3%만 차지함에도 불구하고 다른 생존율에 영향을 주는 인자들을 보정한 후에도 의미 있는 요인으로 남음으로써 실제 전체 생존율에 영향을 줄 수 확인할 수 있었다.

결론적으로 비호지킨림프종 환자에서 골수 조직 검사에서 음성이고 골수흡인 검사에서만 양성인 경우라도 이는 의미가 없는 것이 아니며 이러한 환자군은 특히 지연성 비호지킨림프종 하위 집단에서 전체 생존율에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 따라서 이러한 환자군이 드물기는 하나 이를 인지하고 주의를 기울이는 것이 중요하다 하겠다.

요 약

목적: 비호지킨림프종 환자를 위한 병기 설정 검사는 골수흡인 검사와 골수 조직 검사의 방법으로 시행하게 된다. 두 가지 검사 결과가 일치하면 골수 침범 여부가 명백하나 골수흡인 검사에서만 양성인 경우는 가이드라인이 없으며 임상적으로 논란의 여지가 있다. 따라서 본 연구에서는 이러한 환자군에 대하여 임상 적용에 필요한 생존율을 형태학적인 방법으로 비교 분석함으로써 임상적으로 고려해야 할 사안을 검토하는 것으로 하였다.

방법: 본 연구는 고려대학교의료원의 림프종 레지스트리에 1991년부터 2016년까지 등록된 환자를 대상으로 하여 대상군은 골수비침습군(BMA-/BMBx-), 흡인 검사에서만 양성이고 조직 검사에서는 음성이 나온 군(BMA+/BMBx-), 조직 검사에서 골수 침범이 확인된 군(BMBx+)으로 구분하였으며 카플란-마이어 생존분석과 다변량 분석을 사용하였다.

결과: 환자군은 총 1,735명 중에서 불충분한 결과를 가진 409명을 제외하고 1,326명을 대상으로 하였다. 카플란-마이어 생존분석에서 BMBx+군은 BMA-/BMBx-군과 비교하여 유의하게 좋지 않은 생존율을 보였으나($p < 0.001$) BMA+/BMBx-와 다른 군 간의 전체 생존율에 대한 유의한 차이는 없었다(vs. BMA-/BMBx-, $p = 0.163$; BMBx+, $p = 0.292$). 그러나 다른 생존율과 관련된 인자들을 보정한 다변량 분석에서 BMA+/BMBx-는 BMA-/BMBx-에 비하여 경계선 상의 유의성을 보여주었으며($p = 0.081$) 이는 특히 지연성 비호지킨림프종 환자의 서브그룹 분석에서는 유의한 차이를 나타냈다($p = 0.003$).

결론: 비호지킨림프종 환자에서 골수흡인 검사에서만 양성인 경우라도 불량한 예후를 시사하고 있음을 인지하고 주의를 기울이는 것이 중요하다 하겠다.

중심 단어: 림프종, 비호지킨, 조직 검사, 골수, 생존율

REFERENCES

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.
2. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-1636.
3. Webb DI, Ubogye G, Silver RT. Importance of bone marrow biopsy in the clinical staging of Hodgkin's disease. *Cancer* 1970;26:313-317.
4. Painter D, Smith A, de Tute R, Crouch S, Roman E, Jack A. The clinical impact of staging bone marrow examination on treatment decisions and prognostic assessment of lymphoma patients. *Br J Haematol* 2015;170:175-178.
5. Anderson J, Armitage JO, Berger F, et al. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of non-Hodgkin's lymphoma: a report of the Non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Blood* 1997;88:3909-3918.
6. Moid F, DePalma L. Comparison of relative value of bone marrow aspirates and bone marrow trephine biopsies in the diagnosis of solid tumor metastasis and Hodgkin lymphoma: institutional experience and literature review. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:497-501.
7. Bearden JD, Ratkin GA, Coltman CA. Comparison of the diagnostic value of bone marrow biopsy and bone marrow aspiration in neoplastic disease. *J Clin Pathol* 1974;27:738-740.
8. Aljadayeh MH, Saidat SD, Kamal N, et al. Comparative evaluation between bone marrow aspirate and biopsy morphologic findings: experience at King Hussein Medical Center. *JRMS* 2015;22:18-22.
9. NCCN B-cell lymphoma panel members, D. ZA, Gordon LI, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) : B-cell lymphomas, version 1.2017. Washington: National Comprehensive Cancer Network, 2016.
10. NCCN T-Cell lymphomas panel members, D. ZA, Gordon LI, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) : T-cell lymphomas, version 1.2017. Washington: National Comprehensive Cancer Network, 2016.
11. Guerard EJ, Bishop MR. Overview of non-Hodgkin's lymphoma. *Dis Mon* 2012;58:208-218.
12. Arima H, Maruoka H, Nasu K, et al. Impact of occult bone marrow involvement on the outcome of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone therapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54:2645-2653.
13. Dick F, Bloomfield CD, Brunning RD. Incidence cytology,

- and histopathology of non-Hodgkin's lymphomas in the bone marrow. *Cancer* 1974;33:1382-1398.
14. Park Y, Park BB, Jeong JY, et al. Assessment of bone marrow involvement in patients with lymphoma: report on a consensus meeting of the Korean Society of Hematology Lymphoma Working Party. *Korean J Intern Med* 2016;31: 1030-1041.
 15. Liao KT. The superiority of histologic sections of aspirated bone marrow in malignant lymphomas. A review of 1,124 examinations. *Cancer* 1971;27:618-628.
 16. Grann V, Pool JL, Mayer K. Comparative study of bone marrow aspiration and biopsy in patients with neoplastic disease. *Cancer* 1966;19:1898-1900.
 17. Pettet JD, Pease GL, Cooper T. An evaluation of paraffin sections of aspirated bone marrow in malignant lymphomas. *Blood* 1955;10:820-830.
 18. Hantaweeapant C, Chinthammitr Y, Khuhapinant A, Sukpanichnant S. Clinical significance of bone marrow involvement as confirmed by bone marrow aspiration vs. bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma. *J Med Assoc Thai* 2016; 99:262-269.
 19. Mahdi AJ, Elmusharaf N, Osman H, Thompson I. Atypical blood and bone marrow lymphocytes in ALK-positive anaplastic T-cell lymphoma: important lessons. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
 20. Li YP, Zhang ZH, Zhao FT. Value of multiparameter flow cytometry in diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2016;24:102-105.
 21. Crotty PL, Smith BR, Tallini G. Morphologic, immunophenotypic, and molecular evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Diagn Mol Pathol* 1998;7:90-95.
 22. Berget E, Helgeland L, Liseth K, Løkeland T, Molven A, Vintermyr OK. Prognostic value of bone marrow involvement by clonal immunoglobulin gene rearrangements in follicular lymphoma. *J Clin Pathol* 2014;67:1072-1077.
 23. Li H, Han D, Hou Y, Chen H, Chen Z. Statistical inference methods for two crossing survival curves: a comparison of methods. *PLoS One* 2015;10:e0116774.

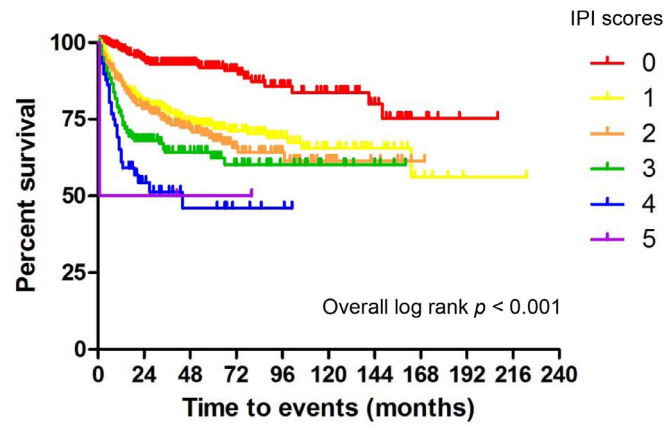
Supplementary Table 1. Proportion of positive results in bone marrow biopsy

	BMBx+	Total number	Percentage
Pathologic subgroup			
AITL	10	54	18.5
ALCL	3	27	11.1
BL	4	19	21.1
CTCL	3	10	30.0
DLBCL	81	742	10.9
FL	15	67	22.4
LBL	14	27	51.9
MCL	16	39	41.0
MZBCL	16	162	9.9
NKT	8	123	6.5
PTCL	15	56	26.8
Lymphoma characteristics ^a			
Indolent NHL	47	268	17.5
Aggressive NHL	138	1,058	13.0
Cell type ^b			
B-cell NHL	146	1,056	13.8
T-cell NHL	39	270	14.4
IPI score			
0	2	331	0.6
1	27	402	6.7
2	53	284	18.7
3	73	234	31.2
4	28	70	40.0
5	2	5	40.0
Total	185	1,326	14.0

BMBx, bone marrow biopsy; AITL, angioimmunoblastic T cell lymphoma; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; BL, Burkitt lymphoma; CTCL, cutaneous T cell lymphoma; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; LBL, lymphoblastic lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; MZBCL, marginal zone B cell lymphoma; NKT, extranodal NK/T cell lymphoma; PTCL, peripheral T cell lymphoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; IPI, International Prognostic Index.

^aIndolent NHL includes FL, MCL, and MZBCL. Aggressive NHL includes AITL, ALCL, BL, CTCL, DLBCL, LBL, NKT, and PTCL.

^bB-cell lymphoma includes BL, DLBCL, FL, LBL, MCL, and MZBCL. T-cell lymphoma includes AITL, ALCL, CTCL, NKT, and PTCL.



Supplementary Figure 1. Kaplan-Meier curves of overall survival according to the IPI scores. In the Kaplan-Meier survival analysis, overall survival was significantly lower for the patients with IPI score 5 than for those with IPI score 0 ($p < 0.001$). IPI, International Prognostic Index.