



KR9800518

KAERI/RR-1771/97

비강/비인두 림프종에서의 CD56 표현여부 및  
Epstein-Barr virus의 발현

Expression of CD56 and Epstein-Barr virus in  
Nasal/Nasopharyngeal lymphoma

연구기관  
원자력병원

한국원자력연구소

29 - 41

# 제 출 문

한국 원자력 연구소 소장 귀하

본 보고서를 "비강/비인두 림프종에서의 CD56 표현여부 및 Epstein-Barr virus의 발현" 과제의 최종보고서로 제출합니다.

1997년 12월 31일

연구실명: 해부병리과

연구책임자: 이 승 숙

연구 원: 조 경 자

감수 위원: 홍 석 일

진 수 일

# 요 약 문

I. 제 목: 비강/비인두 림프종에서의 CD56 표현여부 및 Epstein-Barr virus의 발현

## II. 연구의 목적 및 필요성

CD56에 양성반응을 보이는 비강 및 비인두의 NK-세포 림프종은 특징적인 분자 유전학적 특성을 가진 독특한 형태의 림프종으로서 임상적으로 매우 급속한 경과를 밟으며 첫 항암화학요법에서 실패할 경우 치명적이며 그 정확한 진단이 중요함에도 불구하고 아직 그 개념이나 특성, 빈도 등에 관한 연구가 충분히 이루어지지 않아 임상 의사들에게는 생소한 질환으로 되어 있다. 더구나 우리나라에서는 비강 및 비인두의 NK-세포 림프종의 빈도가 높음에도 불구하고 이에 대한 연구가 시작단계에 불과하여, 그 정확한 빈도나 우리나라에서의 특징이 거의 알려진 바 없다. 이에 우선 우리나라에서의 비강 및 비인두 림프종의 질병빈도, 병리학적, 임상적 특징을 파악하고 Epstein-Barr virus (EBV)와의 연관성여부를 연구하고자 하였다.

## III. 연구의 내용 및 범위

원자력병원에서 1987년 1월 부터 1996년 12월 까지 10년간 생검되어 진단된 비강, 비인두 및 구개 림프종 및 polymorphic reticulosis를 대상으로 하여 T-세포, NK-세포, 및 B-세포에 관한 면역표지검사를 시행하여 면역표지 결과에 따라 CD56-positive T/NK lymphoma, CD56-negative lymphoma, 및 B-cell lymphoma로 나누었다. 각 그룹간의 병리조직소견상의 특징, EBV의 조직내 발현, 예후와의 관련성에 차이가 있는지를 조사하여 CD56-positive T/NK lymphoma를 임상적 및 병리학적으로 특성화 할 수 있는지에 초점을 맞추고, 각 그룹간에 EBV 발현정도의 차이를 분석하여 비강, 비인두 림프종에서의 EBV의 역할을 규명하고자 하였다..

## IV. 연구의 결과

10년간의 비강, 비인두, 및 구개 림프종 환자는 95명이며, 이는 이 기간 전체 림프종의 약 11%를 차지하는 것으로 extranodal lymphoma 중 가장 높은 빈도를 차지한다. 전체 95예 중 25%가 B-cell lymphoma, 75%가 T or NK type lymphoma였다. 위치 상 nasal cavity가 46예로 가장 많았고, 그 대부분인 42예가 (91%) T/NK type 이었다. T/NK lymphoma의 82%에서 CD56에 양성반응을 나타냈고, 18%에서 CD56 음성이었다. 전체 T/NK lymphoma의 89%에서 다수의 종양세포 핵에

EBER-1 양성이었다. CD56+ T/NK lymphoma의 97%가 EBER-1 발현을 보였고, 이는 CD56- T/NK lymphoma의 60%에 비해 현저히 높다. B-cell lymphoma 중 1예만이 몇 개의 세포에서 EBER-1 발현을 보였다 (5% 양성율). CD56+ T/NK lymphoma에서 nasal angiocentric lymphoma의 조직학적 특징이라고 알려진 angiocentricity와 severe necrosis가 더 현저했다. B-cell lymphoma와 전체 T/NK lymphoma간의 생존율은 통계학적으로 의미 있는 차이를 나타내지는 못하였으나 ( $p=0.2206$ ), 1년 생존율 (B; 0.909, T/NK; 0.632)과 2년 생존율 (B; 0.795, T/NK; 0.576)에 있어서 T/NK lymphoma가 B-cell lymphoma에 비해 낮은 경향이 있었다. T/NK lymphoma 중에서 CD56+와 CD56- 간에도, CD56+인 경우가 생존율이 낮은 경향은 있었고, 1년 및 2년 생존율에 있어서는 차이가 있었으나 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았다. 이와 같이 두 그룹간의 생존율 비교에 있어 의미 있는 차이를 보이지 않은 것은 본 연구에 포함된 예들 가운데 follow-up loss된 경우가 많은 것이 그 한 원인으로 생각된다.

## V. 연구개발결과의 활용계획

본 연구를 통해 CD56 면역염색과 EBV In situ hybridization의 진단적 적용이 용이해져 환자의 진단에 이용할 수 있게 되었다. 이에 이 질환의 진단에 일관성을 습득함으로써 임상 의사들과의 정확한 의사소통을 통해서 환자의 진료에 가장 적합한 치료방법을 시도할 수 있게 된다. CD56, CD3의 면역염색방법을 정착하였고, EBV in situ hybridization을 병원진료에 일반화시킬 예정이다. 비강의 T-cell lymphoma에서도 CD56 및 EBV 발현 양상을 조사하여, 임상적 병인론적 차이가 있는지 추가로 연구할 계획이다. 림프종 분야의 진단 및 연구에 있어서도 선도적인 역할을 담당하게 되었고 한국의 기초자료로 이용될 것이다.

# SUMMARY

## **I. Project Title**

Expression of CD56 and EBV in Nasal/Nasopharyngeal lymphoma

## **II. Objectives and Importance of the Project**

CD56-positive nasal/nasopharyngeal T/NK lymphoma has recently been regarded as a distinct clinicopathologic entity of peripheral T-cell lymphoma, associated with the high EBV association and aggressive clinical behavior in spite of chemotherapy. Although the specific diagnosis for CD56-positive nasal T/NK lymphoma is very important to manage patients, this entity is not well-known to most clinicians. The incidence of nasal T-cell lymphoma is relatively higher than other western countries, however, studies on this entity remains at the first step and there has been no Korean data in the literature. Therefore, we tried to study the incidence, clinicopathological characteristics and EBV association of nasal lymphoma.

## **III. Scope and Contents of the Project**

We examined malignant lymphomas and polymorphic reticulosis of nasal cavity, nasopharynx, and palate, diagnosed at Korea Cancer Center Hospital from 1987 to 1996. With immunophenotypic study, we reclassified nasal/nasopharyngeal lymphomas into three categories: CD56-positive T/NK lymphoma, CD56-negative lymphoma and B-cell lymphoma. We tried to investigate the pathologic features, EBV expression, clinical behavior and association with survival rates in each group. We have focused on the clinicopathologic characterization of CD56-positive T/NK lymphoma and the role of EBV in the pathogenesis of nasal lymphoma.

## **IV. Results and Proposal for Application**

Malignant lymphomas of nasal cavity, nasopharynx and palate were 95 patients, that comprised 11% of the total lymphoma cases, and it was the most common extranodal lymphoma. Of 95 patients, 25% were B-cell lymphomas and 75% were T or NK lymphomas. According to site, nasal cavity was the most frequent and

91% of nasal cavity lymphomas were T/NK type. CD56-positive T/NK comprised 82% of total T/NK lymphomas and CD56-negative cases were 18%. In 89% of total T/NK lymphomas, many tumor cells expressed EBER-1 in their nuclei (CD56+ T/NK lymphoma; 97% of EBV expression, CD56- T-cell lymphoma; 60%). Only one case (5%) of B-cell lymphoma showed EBER-1 positivity in a few cells. CD56+ T/NK lymphomas showed significantly more angiocentricity and severe necrosis than CD56- cases. Although it has no statistical significance, T/NK lymphomas has a tendency to lower survival rates than B-cell lymphomas at 1 year and 2 year. CD56+ T/NK lymphomas has a tendency to lower survival than CD56- T/NK lymphomas ( $p>0.05$ ).

We plan the routine application for immunohistochemical study for CD56 and EBER-1 in situ hybridization to diagnostic practice, in the background of our results. The initial accurate diagnosis of nasal T/NK lymphomas will help clinicians make a proper management for patients. Our results of this project will serve important basic materials in diagnosing and studying lymphoma.

# CONTENTS

Chapter 1	Introduction .....	1
Chapter 2	International and Domestic Situation of the Project ...	2
Chapter 3	Contents and Results of the Project .....	4
Chapter 4	Accomplishment of Objectives and External Contribution of the Project .....	11
Chapter 5	Proposal for application of the Project .....	12
Chapter 6	References .....	13

# 목 차

제 1 장	서 론 .....	1
제 2 장	국내외 현황 .....	2
제 3 장	연구수행 내용 및 결과 .....	4
제 4 장	연구개발목표 달성도 및 대외기여도 .....	11
제 5 장	연구개발결과의 활용계획 .....	12
제 6 장	참고문헌 .....	13



## 제 1 장 서 론

우리나라의 림프종의 조직아형별 분포는 미국, 유럽 등 서양의 경우와는 많은 부분에서 판이한 차이를 보이며 일본, 홍콩 등 아시아 주변국가와는 T-세포 림프종의 빈도가 서양에 비해 높다는 점에서는 공통적이지만 각 아형별 분포에 있어 어느 정도의 차이를 보인다. 특히 비강 및 비인두 등 상기도에 생기는 림프종 가운데 T-세포 림프종에서 Epstein-Barr virus가 병인에 관여하리라는 연구는 이미 활발히 진행되어 있다<sup>1-15)</sup>. 최근 홍콩의 Chan 등은 비강 및 비인두의 T-세포 림프종에 관한 활발한 연구를 진행하여 그 중 일부는 자연살해세포 (natural killer cell, NK-cell) 기원으로 CD56-양성 림프종은 그 병리조직학적, 면역표지학적 및 임상적 양상에 있어 CD56-음성 림프종과 큰 차이를 보인다는 결과를 발표하고 있다<sup>14,17)</sup>.

T-cell 혹은 NK-cell을 표현하는 nasal lymphoma는 흔히 angiocentric growth pattern을 보이는 특징으로 인해 이를 angiocentric lymphoma로 명명하여 오기도 하였다. 이 질환은 미국이나 유럽 등지에서는 드문 질환이나, 아시아에서는 상대적으로 흔한 질환으로 알려져 있다<sup>18-22)</sup>. 또한 페루<sup>1)</sup>, 과테말라<sup>2)</sup> 등 일부 남아메리카 지역의 보고들이 있고, 아메리카 원주민에서의 보고들이 있어, 이는 다분히 인종적, 지역적 차이를 갖는 질환으로 인식되고 있다. 우리나라에서의 정확한 빈도는 알려져 있지 않으나 원자력병원 해부병리과에서 분석한 림프종 통계 (1990. 1.-1996. 12.)에 따르면, nasal and nasopharyngeal area의 lymphoma는 전체의 약 10% 내외이며 그 대다수가 T-cell 혹은 NK-cell marker를 나타내어 실제 한국에서도 전체 림프종 가운데 높은 비율을 차지하는 것을 알 수 있다.

CD56에 양성반응을 보이는 비강 및 비인두의 NK-세포 림프종은 특징적인 분자유전학적 특성을 가진 독특한 형태의 림프종으로서 기존의 분류법으로는 정확하게 진단될 수 없으며 임상적으로 매우 급속한 경과를 밟으며 첫 항암화학요법에서 실패할 경우 치명적이어서 그 정확한 진단이 중요함에도 불구하고 아직 그 개념이나 특성, 빈도 등에 관한 연구가 충분히 이루어지지 않아 임상 의사들에게는 생소한 질환으로 되어 있다. 더구나 우리나라에서는 이에 대한 연구가 시작단계에 불과하여, 그 빈도나 우리나라에서의 특징이 거의 알려진 바 없다. 이에 우선 우리나라에서의 비강 및 비인두 림프종의 질병빈도를 파악하고 T-세포, B-세포 및 NK-세포 림프종의 분포와 각각의 임상적 및 병리학적 특징을 알아보고, 비강 및 비인두 림프종에서 Epstein-Barr virus (EBV)가 T-세포, B-세포 및 NK-세포 림프종 각각에 대해 어느 정도로 발현되며 어떤 연관성을 갖는지를 연구하고자 하였다.

## 제 2 장    국내의 현황

Nasal T/NK lymphoma에 관한 연구는 1987년 이후 주로 홍콩의 Chan 등이 주도적 입장에서 연구를 진행해 왔으며, 과거에는 Jaffe 등이 angiocentric immunoproliferative lesion으로 명명하여 lymphomatoid granulomatosis, polymorphic reticulosis, and angiocentric lymphoma의 spectrum으로 이해되어 온 lethal midline granuloma (LMG)가 이에 해당된다. 최근의 경향은 polymorphic reticulosis도 angiocentric lymphoma에 속하며 이는 1994년 제정된 REAL classification에서 하나의 disease entity로 분류되어 있다<sup>24,25</sup>.

최근 홍콩의 Chan 등은 비강 및 비인두의 T-세포 림프종에 관한 활발한 연구를 진행하여 그 중 일부는 자연살해세포 (natural killer cell, NK cell) 기원으로 CD56-양성 림프종은 그 병리조직학적, 면역표지학적 및 임상적 양상에 있어 CD56-음성 림프종과 큰 차이를 보인다는 결과를 발표하고 있다<sup>14,17</sup>. 1996년에 홍콩에서 전세계 병리학자들이 모여 nasal and related extranodal T/NK lymphoma에 관한 정의에 합의한 workshop이 이루어진 바 있다<sup>23</sup>. 이 때 정의된 바에 의하면 CD56의 표현, EBV의 발현, TCR gene rearrangement가 없는 점 등을 필수요건으로 들고 있다.

CD56(NK-cell marker)은 paraffin section에서 염색되는 것이 최근 상품화되어 있다. Nasal/nasopharyngeal lymphoma의 생검은 그 조직의 양이 적은 편이므로 과거에 frozen tissue에서만 CD56을 적용할 수 있었을 때에는 CD56 양성 여부의 중요한 의미를 명확히 알지 못하였을 뿐 아니라, 그 연구 및 이를 이용한 진단에 한계를 갖고 있었다. 그러나 CD56의 적용이 paraffin-embedded tissue에서도 가능하게 됨에 따라 일반 진단에는 물론 paraffin-embedded tissue를 이용한 retrospective study가 가능하게 되었다. 그러나, 서양에서는 비강 및 비인두 림프종에 생기는 T-세포 림프종의 빈도가 낮아 그 연구에 한계를 지니고 있다<sup>18-20</sup>. 이제까지 nasal T-cell lymphoma와 EBV와의 연관에 관한 연구는 주로 홍콩, 중국 등을 대상으로 이루어진 것이 대부분이며, 유럽 등 서양의 보고들은 빈도가 낮으며 대개는 nasal T-cell lymphoma에서 EBV가 높은 연관성을 가진다는 연구가 주된 내용이다. 최근 nasal lymphoma에서는 CD56에 양성을 나타내는 T/NK lymphoma에 그 관심의 초점이 맞추어지고 있으나, 홍콩에 이어 일본에서 최근 연구가 시작되고 있는 상태이며 한국에서의 결과도 아직 문헌상의 보고는 없다. 우리 나라는 비강 및 비인두 T-세포 림프종의 빈도가 높으므로 연구를 하기에 좋은 조건이며, 특히 원자력병원에 림프종 환자의 수가 다른 병원에 비해 월등히 많으므로 원자력병원에서 생검된 수년간의 병리조직 표본을 대상으로 연구하는 것은 의미있는 작업이 될 것이다. 비강

및 비인두의 NK-세포 림프종은 특징적인 분자유전학적 특성을 가진 독특한 형태의 림프종으로서 기존의 분류법으로는 정확하게 진단될 수 없으며 임상적으로 매우 빠른 경과를 밟으며 첫 항암 화학요법에서 실패한 경우 치명적이므로 임상적 의의가 큰 질환임에도 불구하고 아직 그 개념이나 특성, 빈도 등에 관한 연구가 충분치 않아서 미인두의 NK-세포 림프종에 대해서는 연구가 미미하여 그 빈도나 유서는 가장 빛 비인두의 NK-세포 림프종에 비해 거의 알려지지 않았다. 따라서, 이는 림프종 분야에서 새로운 개념이며 전세계적으로 볼 때 우리 나라에서 연구할 필요가 있는 분야로서 본 연구에서 얻어진 결과는 바로 환자의 치료 및 예후 판정에 직접적인 중요한 영향을 미치게 될 것이다.

## 제 3 장 연구내용 및 결과

### 제 1 절 연구 내용 및 연구 방법

#### 1. 연구 내용 및 방법

##### 가. 연구 내용

우리 나라에서의 비강 및 비인두 림프종의 질병빈도를 파악하고 T-세포, B-세포 및 NK-세포 림프종의 분포와 각각의 임상적 및 병리학적 특징을 알아보고, 비강 및 비인두 림프종의 T-세포, B-세포 및 NK-세포 림프종 각각에 대해 EBV가 어느 정도로 발현되며 어떤 연관성을 갖는가와, 이들 각 그룹간에 예후연관성을 조사하였다. CD56 양성인 NK lymphoma를 임상적 및 병리학적으로 특성화 할 수 있는지에 초점을 맞추었다.

##### 나. 연구대상

원자력병원에서 1987년 1월부터 1996년 12월까지 10년간 생검되어 진단된 비강, 비인두 및 구개의 림프종 및 polymorphic reticulosis를 대상으로 하였다.

##### 다. 연구방법

- 1) 면역표지검사로 T-세포, NK-세포, 및 B-세포에 관한 면역표지검사를 시행하여 각각으로 분류하여 그 분포를 파악하였다. T-cell(UCHL-1, CD3, CD43), B-cell(CD19, CD20)은 통상의 면역조직화학염색으로, NK-cell(CD56)은 autoclave 또는 microwave 전처치 방법을 사용한 면역조직화학염색을 시행하였다. 전처치는 pressure cooker에서 pH 6의 0.01M citrate buffer에서 8분간 2회 끓였고, CD56 antibody는 Zymed사 제품을 1:40으로 희석하여 실온에서 2시간 적용하였다. 면역조직화학염색 및 In situ hybridization 모두 파라핀 포매 조직에 적용하였다.
- 2) 전체 증례들을 면역표지 결과에 따라 CD56-positive T/NK lymphoma, CD56-negative lymphoma, 및 B-cell lymphoma로 나누어 각 그룹간에 병리조직소견상의 특징에 차이가 있는지를 조사하였다. Nasal lymphoma의 특징으로 알려져 있는 angiocentricity의 유무와 necrosis 등을 중심으로 관찰하였다.
- 3) EBER-1 oligoprobe를 이용한 In situ hybridization 방법으로 Epstein-Barr virus의 조직 내 발현을 검사하여 B-cell lymphoma, CD56-positive T/NK

lymphoma와 CD56-negative lymphoma간의 EBV 발현정도의 차이를 분석하여 비강, 비인두 림프종에서의 EBV의 역할을 규명하고자 하였다.

4) 일부의 예들에서 조직의 DNA를 추출하여 Polymerase Chain Reaction 방법으로 TCR-gamma, TCR-beta gene rearrangement를 검사하여 T-cell 또는 NK-cell 여부를 확인하였다.

5) 이 예들의 임상기록지를 검토하여 예후와의 관련성을 분석하였다. 각 그룹간의 생존율의 차이, 1년 생존율, 2년 생존율을 비교하였다.

(product-limit survival estimate, log-rank test로 구하였다.)

## 제 2 절 연구 결과

원자력병원에서 1987년 1월부터 1996년 12월까지의 10년간 비강, 비인두, 및 구개에서 생검되어 림프종으로 진단되었거나 polymorphic reticulosis로 진단된 환자는 95명이며, 이는 이 기간 전체 림프종의 약 11%를 차지하는 것으로 extranodal lymphoma 중 가장 높은 빈도를 차지한다.

### 1. 비강, 비인두, 구개 림프종의 위치 및 면역표지검사에 따른 분포 (Table 1)

- 전체 95예 중 24예(25%)가 B-cell lymphoma로 그 대다수(21예)가 diffuse large B-cell lymphoma였고, 71예 (75%)가 T 혹은 NK type lymphoma였다.
- 위치상 nasal cavity가 46예로 가장 많았고, 그 대부분인 42예가 (91%) T/NK type 이었고 4예 (9%) 만이 B-cell lymphoma였다. nasopharynx는 28예였고 nasal cavity와는 대조적으로 B-cell lymphoma의 빈도가 더 높았다 (17/28).
- T/NK lymphoma의 위치에 따른 분포를 살펴보면 T/NK lymphoma 총 71예 중 59% 인 42예가 nasal cavity에 위치하였고, palate, hypopharynx 및 oral cavity가 18예, nasopharynx가 11예 (16%)였다.

Table 1. Immunophenotype according to site

Site	T/NK	B-cell	Total No.
Nasal cavity	42	4	46
Nasopharynx	11	17	28
Oropharynx	3	2	5
Palate and oral cavity	15	1	16
Total (%)	71 (75%)	24 (25%)	95 (100%)

### 2. T/NK lymphoma의 CD56 발현여부에 따른 결과

- T/NK lymphoma로 분류된 71예 중 조직이 충분하여 반복염색이 가능하였던 55예를 대상으로 하였다.
- 55예의 T/NK lymphoma중 45예 (82%)에서 CD56에 양성이었다고, 10예 (18%)에서 CD56 음성이었다. 세포막에 염색된 것을 양성으로 판정하였다 (Figure 1).
- 각 site 별 CD56 발현의 차이는 현저하지 않았다.

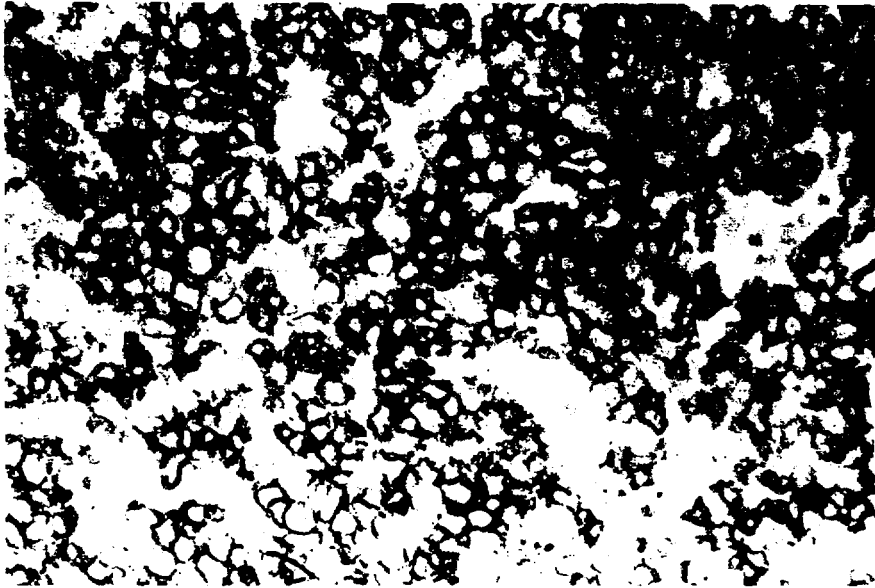


Figure 1. CD56 (NCAM) were positive in cell membrane of tumor cells

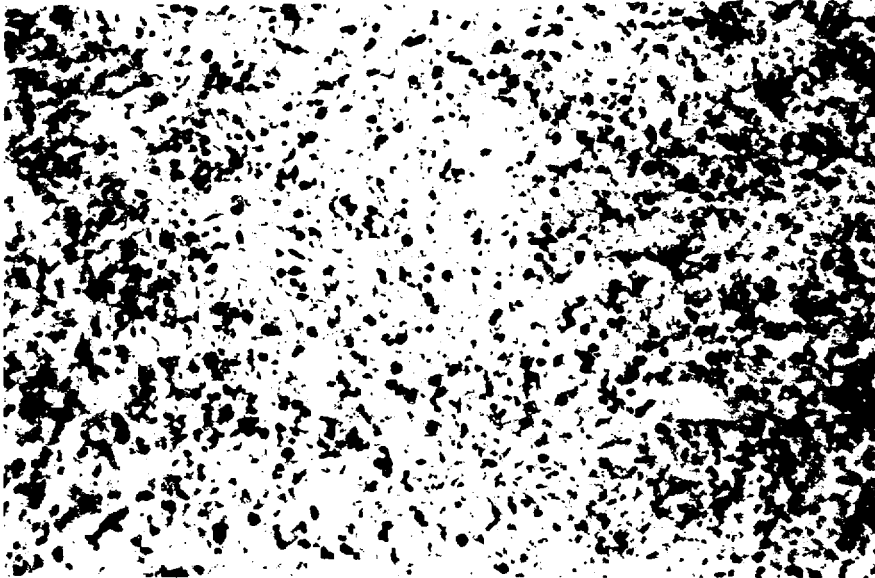


Figure 2. EBER-1 were expressed in the nuclei of T/NK lymphoma cells

### 3. EBER-1 (EBV-encoded small RNA) in situ hybridization 결과 (Table 2)

- 55예의 T/NK lymphoma 중 49예에서 다수의 종양세포 핵에 EBER-1 양성이었다 (89% 양성율) (Figure 2). 20예의 B-cell lymphoma 중 1예만이 몇 개의 세포에서 EBER-1 발현을 보였다 (5% 양성율).
- CD56+ T/NK lymphoma의 대다수에서 (97%) EBER-1 발현을 보였고, 이는 CD56- T/NK lymphoma에 비해 현저히 높다.

Table 2. EBER-1 expression according to immunophenotype

Tumor type	EBER+/Total no. of studied (%)
CD56+ T/NK lymphoma	43/45 (97%)
CD56- T/NK lymphoma	6/10 (60%)
B-cell lymphoma	1/20 (5%)

### 4. 조직학적 소견의 비교

CD56+ T/NK lymphoma에서 nasal angiocentric lymphoma의 조직학적 특징이라고 알려진 angiocentricity, severe necrosis with prominent karyorrhexis, 및 종양세포의 다형성이 더 뚜렷한 경향을 보였다(Table 3). 본 연구에 포함된 예들에서 CD56- T-cell lymphoma에서는 과거에 polymorphic reticulosis로 생각되던 예들과 같은 조직학적 pattern을 보이는 경우가 더 많아 이들 두 그룹, CD56+ T/NK lymphoma와 CD56- T-cell lymphoma 간에, 조직소견에 있어서도 차이가 있을 것으로 파악되었다. 특히 karyorrhexis를 동반하는 형태의 비교적 심한 necrosis는 주로 CD56+ T/NK lymphoma에서 관찰되었고, CD56- T-cell lymphoma에서는 necrosis가 있는 예들에서도 모두 미미한 정도의 necrosis에 불과하였다. 그러나 CD56- T-cell lymphoma의 예가 숫적으로 적어, 예후와 연관한 통계학적 의미를 살펴보기 어려웠다. 증례수를 늘려 이들 두 그룹간의 조직소견을 비교 관찰하는 것이 매우 유용하리라 생각된다.



Table 3. Histologic characteristics of nasal/nasopharyngeal lymphoma

Tumor type	Angiocentricity	Necrosis			Karyorrhexis
		++	+	total	
CD56+ T/NK lymphoma	25/31 (81%)	15/31	12/31	(87%)	22/31 (71%)
CD56- T/NK lymphoma	4/7 (56%)	0/7	3/7	(44%)	2/7 (29%)
B-cell lymphoma	0/20 (0%)	0/20	1/20	(5%)	0/20 (0%)

## 5. 임상결과

### Log-rank test for survival rate

- B-cell lymphoma와 전체 T/NK lymphoma간에 생존율의 비교에서 통계학적으로 의미 있는 차이를 나타내지는 못하였으나 (p=0.2206), 1년 생존율 (B; 0.909, T/NK; 0.632)과 2년 생존율 (B; 0.795, T/NK; 0.576)에 있어서 T/NK lymphoma가 B-cell lymphoma에 비해 낮은 경향이 있는 것을 알 수 있다. (Figure 3, Table 4)
- T/NK lymphoma 중에서 CD56+와 CD56- 간에도, CD56+인 경우가 생존율이 낮은 경향은 있었으나, 이 둘의 비교에서 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았다 (Figure 4). 이와 같이 두 그룹간의 생존율 비교에 있어 의미 있는 차이를 보이지 않은 것은 본 연구에 포함된 예들 가운데 follow-up loss된 경우가 많은 것이 그 한 원인으로 생각된다. 이들 CD56+ T/NK lymphoma환자들에 대해 전향적 연구와 철저한 추적관찰이 이루어진다면, CD56+ T/NK lymphoma와 CD56- T-cell lymphoma 간에 의미 있는 예후의 차이를 보일 것으로 추정되며, 이러한 예후차이에 따라, 조직소견의 차이를 철저히 이끌어냄으로써, 진단에 적용할 수 있으리라 생각된다.
- EBER-1 양성과 음성인 경우간에도 생존율에 있어 유의한 차이가 없었다.

Table 4. Comparison of survival curve

Survival rate	B-cell	T/NK-cell	
		CD56-	CD56+
1 Yr SR	91%	86%	63%
2 Yr SR	80%	64%	53%
5 Yr SR	64%	-	38%

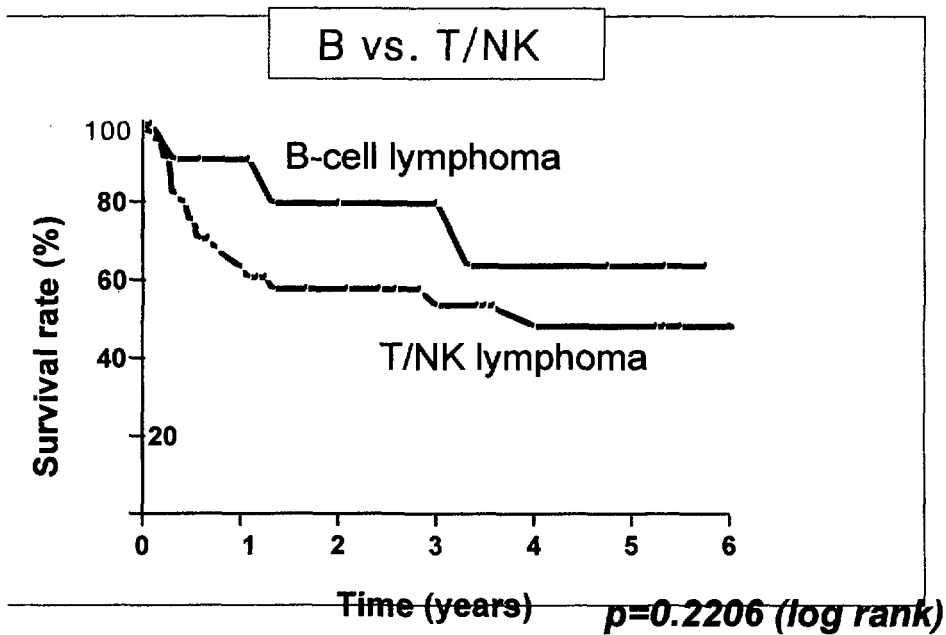


Figure 3. Comparison of survival rates between B-cell lymphoma and T/NK-cell lymphoma of nasal cavity and nasopharynx

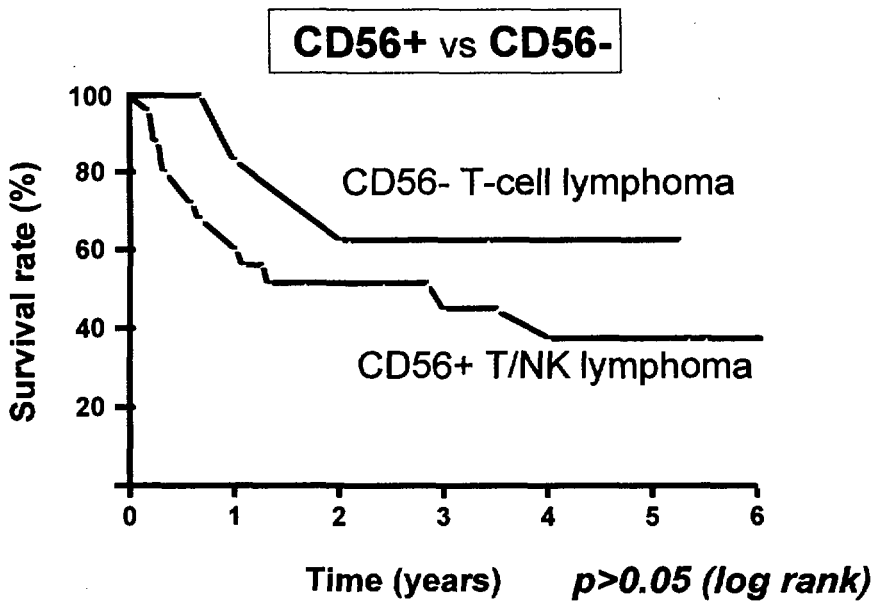


Figure 4. Comparison of survival rates between CD56+ T/NK lymphoma and CD56- T-cell lymphoma of nasal cavity and nasopharynx

## 제 4 장 연구개발목표 달성도 및 대외기여도

첫째, 원자력 병원에서 있었던 예들을 분석함으로써, 우리나라에서의 비강 및 비인두 림프종에서의 CD56-positive NK lymphoma 와 CD56-negative T-cell lymphoma의 질병빈도를 파악하고 각각의 병리학적 및 임상적 특성을 규명하며, EBV 발현 정도를 조사하여 EBV의 비강 및 비인두 림프종에서의 병인론적 인과관계를 연구하였다. 비강 및 비인두 림프종의 빈도가 한국 등 아시아권에서 높은 점을 고려해 볼 때 한국에서의 연구결과가 주목될 사항이며 이제까지 이에 대한 연구결과가 없어 본 연구의 결과는 이 분야의 연구에 있어서 기초자료로서도 중요한 의미를 가진다고 판단된다.

둘째, CD56양성인 Nasal T/NK lymphoma는 병리학적, 임상적으로 다른 림프종과는 다른 특징을 가지는 하나의 disease entity로서, 이는 감별을 요하는 다른 T-cell lymphoma에 비하여 예후가 나쁘며 그 경과도 특이하여 처음부터 치료를 달리해야 하므로 이의 올바른 진단은 환자의 치료 및 예후예측에 매우 중요하다. 원자력 병원에서 10 년간의 림프종 환자 가운데 약 8% 가량이 CD56양성인 Nasal T/NK lymphoma 였고 이들의 조직학적, 면역표지학적, 세포생물학적 및 임상적 특성을 연구 분석하고 감별을 요하는 질환들과 비교하였다. 아직 한국에서는 이에 관한 임상적-병리학적 연구가 보고된 바 없으므로 한국에서의 CD56양성 Nasal T/NK lymphoma 연구에 기초 자료가 될 것이며, 본 연구는 CD56양성 Nasal T/NK lymphoma를 진단하는 데 이용할 수 있는 방법들을 정착시켜 현실적 유용성을 확인하였고 이를 환자의 진단에 직접 사용할 수 있게 되었다는 점에서 의의가 있다.

## 제 5 장 연구개발결과의 활용계획

1. 본 연구를 통해 Nasal/Nasopharyngeal T/NK lymphoma를 CD56의 발현여부에 따라 분류하여 그 조직학적 및 임상적 특징과의 연관성을 알아보았다. 이를 통해 CD56 면역염색과 EBV In situ hybridization의 진단적 적용이 용이해져 환자의 증례진단에 이용할 수 있게 되었다. 이에 이 질환에 있어, 진단에 일관성을 습득함으로써 임상 의사들과의 communication을 통해서 환자의 진료에 가장 적합한 치료방법을 시도할 수 있게 된다. 림프종 분야의 진단 뿐 만 아니라 림프종의 연구에 있어서도 선도적인 역할을 담당하게 되었다.
2. 이번 연구를 통해 림프종조직에서는 그 염색이 통상의 면역조직화학염색으로는 잘 되지 않았던 CD56, CD3의 염색방법을 여러 가지로 시도하여 정착시킬 수 있었다. 이제까지는 통상적으로 쓰이지 않던 autoclave를 이용한 전처리 방법은 특히 좋은 결과를 가져왔으며, 앞으로 다른 어떤 연구에 있어서도 필요한 기술이 될 것이다. 또한 EBV in situ hybridization을 병원진료에 일반화시킬 예정이다. 이러한 검사들은 정확한 진단을 통해 환자의 진료에 도움을 줄 수 있을 뿐 아니라 병원 수입면에 있어서도 역할을 기대할 수 있다. 원자력 병원이 암전문 병원임을 고려할 때 암의 각 분야에 있어서의 정확하고 specific한 진단은 필수불가결의 요건이며, 병원의 위상을 유지 발전시키는 데에도 중요한 기여를 하리라고 본다.

## 제 6 장 참고문헌

- 1) Arber DA, Weiss LM, Albuja PF, Chen YY, Jaffe ES. Nasal lymphomas in Peru, high incidence of T-cell immunophenotype and Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1993;17:392-399.
- 2) van de Rijn M, Bhargava V, Molina-Kirsch H, Carlos Bregni R, Warnke RA, Cleary ML, Kamel OW. Extranodal head and neck lymphomas in Guatemala: High frequency of Epstein-Barr virus-associated sinonasal lymphomas. *Hum Pathol* 1997;28:834-839.
- 3) Tao Q, Ho FCS, Loke SL, Srivastava G. Epstein-Barr virus is localized in the tumor cells of nasal lymphomas of NK, T or B cell type. *Int J Cancer* 1995;60:315-320.
- 4) van Gorp J, Weiping L, Jacobse K, Yong-Huel L, Feng-Yuan L, Weger RA, Li G. Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas (polymorphic reticulosis /midline malignant reticulosis) in western china. *J Pathol* 1994;173:81-87.
- 5) Kanavaros P, Lescs MC, Briere J, et al. Nasal T-cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and with Epstein-Barr virus. *Blood* 1993; 81:2688-2695.
- 6) Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, et al. Epstein-Barr virus in T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 1990; 335: 128-130.
- 7) Ho FCS, Srivastava G, Loke SL, et al. Presence of Epstein-Barr virus DNA in nasal lymphomas of B and T cell type. *Heamatol Oncol* 1990; 8: 271-281.
- 8) Weiss LM, Gaffey MJ, Chen YY, Frierson HF. Frequency of Epstein-Barr viral DNA in 'Western' sinonasal and Waldeyer's ring non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 156-162.
- 9) Jaffe ES. Nasal and nasal-type T/NK cell lymphoma: a unique form of lymphoma associated with the Epstein-Barr virus. *Histopathology* 1995;27: 581-583.
- 10) Kanavaros, Briere J, Lescs MC, Gaulard P. Epstein-Barr virus in non-Hodgkin's lymphomas of the upper respiratory tract: association with sinonasal localization and expression of NK and/or T-cell antigens by tumour cells. *J Pathol*, 1996; 178: 297-302.

- 11) Chan JKC, Ng CS, Lau WH, Lo STH. Most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-cell neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 418-429.
- 12) Chan JKC, Ng CS, Ysang WYW. Nasal/nasopharyngeal lymphomas: an immunohistochemical ananalysis of 57 cases on grozen tissue [Abstract]. *Mod Pathol* 1993; 6: 87A.
- 13) Chan JKC, Yip TTC, Tsang WYW, et al. Detection of Epstein-Barr viral RNA in malignant lymphomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 938-946.
- 14) Tsang WYW, Chan JKC, Yip TTC, et al. In-situl localization of Epstein-Barr virus RNA (EBER) in non-nasal/nasopharyngeal CD56-positive and CD56-negatvie T-cell lymphomas. *Hum Pathol* 1994; 25: 758-765.
- 15) Wong KF, Chan JKC, Ng CS, Lee KC, Tsang WYW, Cheung MMC. CD56 (NHK1)-positive hematolymphoid malignancies: an aggressive neoplasm featuring frequent cutaneous/mucosal involovement, cytoplasmic azurophilic granules and angiocentricity. *Hum Pathol* 1992; 23: 798-804.
- 16) Chan JKC, Sin VC, Wong KF, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997; 89: 4501-4513.
- 17) Chan JKC, Tsang WY, Lau WH, et al. Aggressive T/NK cell lymphoma presenting as a testicular tumor. *Cancer* 1996; 77: 1198-1205.
- 18) Weiss LM, Arber DA, Strickler JG. Nasal T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 1994; 5: 39-42.
- 19) Fellbaum C, Hansmann ML, Lennert K. Malignant lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Virchows Arch* 1989; 414: 399-405.
- 20) Frierson HF Jr, Mills SE, Innes DJ Jr. Non-Hodgkin's lymphomas of the sinonasal region: Histologic subtypes and their clinicopathologic features. *Am J Clin Pathol* 1984; 81: 721-727.
- 21) Ho FC, Todd D, Loke SL, et al. Clinicopathologic features of malignant lymphomas in 294 Hong Kong Chinese patients, retrospective study covering an eight-year period. *Int J Cancer* 1984; 34:143-148.
- 22) Ng CS, Chan JKC, Lo ST, et al. Immunophenotypic analysis of non-Hodgkin's lymphomas in Chinese: A study of 75 cases in Hong Kong. *Pathology* 1986; 18:419-425.

- 23) Jaffe ES, Chan JKC, Su IJ, et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas. Definition, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 103-111.
- 24) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84:1361-92.
- 25) Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms proposed by the international lymphoma study group: A summary version. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 543-60.

# 서 지 정 보 양 식

수행기관 보고서번호	위탁기관 보고서 번호	표준보고서 번호	INIS 주제코드
KAERI/RR-1771/97			
제목 / 부제	비강/ 비인두 림프종에서의 CD56 표현여부 및 Epstein-Barr virus의 발현		
연구책임자 및 부서명	이 승 숙 (해부병리과)		
연 구 자 및 부서명	조 경 자 (해부병리과)		
발행지	서울	발행기관	한국원자력연구소 부설 원자력병원
발행일	1997. 12. 31		
페이지	22	도 표	유( o ), 무( )
크 기	26 cm		
참 고 사 항	'97 원자력병원 기본연구과제		
비 밀 여 부	공개( o ), 대외비( ), ____급 비밀	보고서 종류	연구보고서
연구위탁기관		계약 번호	
<p>원자력병원에서 1987년부터 1996년 까지 최근 10년간의 비강, 비인두 및 구개의 림프종 95예를 대상으로 면역표지결과에 따라 이를 CD56 양성T/NK 림프종, CD56 음성T/NK 림프종, 및 B-세포 림프종의 세 그룹으로 나누어 각각에서의 EBV의 발현정도와, 조직학적특징 및 생존율을 비교검토 하였다. 전체 95예 중 25% 가 B-cell lymphoma, 75%가 T/NK type lymphoma 였다. 위치상 nasal cavity가 46예로 가장 많았고, 그 대부분인 42예가 (91%) T/NK type 이었다. T/NK lymphoma의 82%에서 CD56에 양성반응을 나타냈고, 18%에서 CD56 음성이었다. 전체 T/NK lymphoma의 89%에서 다수의 중앙세포 핵에 EBER-1 양성이었다. CD56+ T/NK lymphoma의 97%가 EBER-1 발현을 보였고, 이는 CD56- T/NK lymphoma의 60%에 비해 현저히 높다. B-cell lymphoma 중 1예 만이 몇 개의 세포에서 EBER-1 발현을 보였다 (5% 양성율). CD56+ T/NK lymphoma에서 nasal angiocentric lymphoma의 조직학적 특징이라고 알려진 angiocentricity와 severe necrosis가 더 현저했다. B-cell lymphoma와 전체 T/NK lymphoma간의 생존율은 통계학적으로 의미 있는 차이를 나타내지는 못하였으나 (p=0.2206), 1년 생존율 (B; 0.909, T/NK; 0.632)과 2년 생존율 (B; 0.795, T/NK; 0.576)에 있어서 T/NK lymphoma가 B-cell lymphoma에 비해 낮은 경향이 있었다. T/NK lymphoma 중에서 CD56+와 CD56- 간에도, CD56+인 경우가 생존율이 낮은 경향은 있었고, 1년 및 2년 생존률에 있어서는 차이가 있었으나 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았다. CD56 양성 림프종은 그 발생에 있어 EBV가 연관되리라 추정되며, 비교적 특징적인 임상-병리학적 특성을 가지는 림프종으로 생각된다. CD56과 EBER-1을 이용한 정확한 진단은 환자 진료에 중요한 역할을 하게 되리라 생각된다.</p>			
주제명 키워드 (10단어 내외)	비강/비인두 림프종, CD56, EBV, EBER-1, T-세포 림프종, Angiocentric lymphoma, NK-lymphoma		



## BIBLIOGRAPHIC INFORMATION SHEET

Performing Org. Report No.	Sponsoring Org Report No.	Standard Report No.	INIS Subject Code
KAERI/RR-1771/97			
Title/Subtitle	Expression of CD56 and Epstein-Barr virus in nasal/nasopharyngeal lymphoma		
Project Manager and Dept.	Seung-Sook Lee (Dept. of Anatomic Pathology)		
Researcher and Dept.	Kyung-Ja Cho (Dept. of Anatomic Pathology)		
Pub. Place	Seoul	Pub. Org.	Dec. 31, 1997
		KCCH, KAERI	
Page	22	Fig. Table	Size
		Yes( o ), No( )	26 cm
Note			
Classified	Open( o ), Outside( ), Class	Report Type	Research Report
Sponsoring Org.		Contract No.	
<p>We examined malignant lymphomas and polymorphic reticulosis of nasal cavity, nasopharynx, and palate, diagnosed at Korea Cancer Center Hospital from 1987 to 1996. With immunophenotypic study, we reclassified nasal/nasopharyngeal lymphomas into three categories: CD56-positive T/NK lymphoma, CD56-negative lymphoma and B-cell lymphoma. Malignant lymphomas of nasal cavity, nasopharynx and palate were 95 patient, that compeised 11% of the total lymphoma cases, and it was the most common extranodal lymphoma. Twenty-five percent were B-cell lymphomas and 75% were T/NK lymphomas. According to site, nasal cavity was the most frequent and 91% of nasal cavity lymphomas were T/NK type. CD56-positive T/NK comprised 82% of total T/NK lymphomas and CD56-negative cases were 18%. In 89% of total T/NK lymphomas, many tumor cells expressed EBER-1 in their nuclei (CD56+ T/NK lymphoma; 97% of EBV expression, CD56-T-cell lymphoma; 60%). Only one case (5%) of B-cell lymphoma showed EBER-1 positivity in a few cells. CD56+ T/NK lymphomas showed significantly more angiocentricity and severe necrosis than CD56- cases. Although it has no statistical significance, T/NK lymphomas has a tendency to lower survival rates than B-cell lymphomas at 1 year and 2 year. CD56+ T/NK lymphomas has a tendency to lower survival than CD56- T/NK lymphomas (p&gt;0.05). Our results of this project will serve important basic materials in diagnosing and studying lymphoma.</p>			
Subject Keywords (About 10 Words)	Nasal T-cell lymphoma, CD56, EBV, EBER-1, NK-lymphoma, Angiocentric lymphoma, Nasal cavity, Nasopharynx, T-cell lymphoma		

## BIBLIOGRAPHIC INFORMATION SHEET

Performing Org. Report No.	Sponsoring Org. Report No.	Standard Report No.	INIS Subject Code
KAERI/RR-1771/97			
Title/Subtitle	HCV and HBV coexist in HBsAg-negative patients with HCV viremia; Possibility of coinfection in these patients must be considered in HBV-high endemic area.		
Project Manager and Dept.	DONG-SOON LEE (Dept. of Clinica Pathology)		
Researcher and Dept	DONG-SOON LEE (Dept. of Clinica Pathology)		
Pub. Place	Seoul	Pub. Org.	KAERI
			Pub. Date
			1998. 1.
Page		Fig. Table	Yes( O ), No( )
			Size
Note			
Classified	Open( O ), Outside( ), Class		Report Type
			Reaearch Report
Sponsoring Org.	Most		Contract No.
			No
Abstract (About 300 Words)	<p>Hepatocellular carcinoma(HCC) is one of the most common cancers and is highly associated with HBV infection in Korea. It has been suggested that HCV core protein may impair the polymerase activity of HBV in vitro, potentially lowering HBV titre in coinfectd patients. The Aim of this study was to confirm the coexistence of HBV viremia in HCV infected patients with HCC who have apparent HBsAg seronegativity.</p> <p>The serological profiles of HBV and HCV in 616 patients with HCC were analysed and coinfection rate of HBV and HCV investegated. Sera were obtained from 16 patients who were both anti-HCV and HCV RNA positive but HbsAg negative, and tested for HBV by PCR. As a control group, sera were obtained from 15 patients with HCC and 30 non-A abd non-B chronic hepatitis patients without HCC; both were anti-HCV, HCV-RNA, and HBsAg negaitve and tested for HBV PCR. Of 616 patients with HCC, 450(73.1%) had current HBV infection, 48(7.8%) had anti-HCV antibodies, and nine(1.5%) had viral markers of both HCV abd HBV by serological profiles. Of 27 the patients with HCV viremia and HBsAg seronegativity, 14 (51.9%) showed HBV viremia by PCR. In contrast, of the 75 patients in the control groupwho were both HCV PCR negative and HBsAg negative, five(11.1%) showed HBV viremia by PCR.</p> <p>The PCR for HBV revealed coexistent HBV viremia in HCV viremia patients, despite HBsAg negativity by EIA. In HBV-endemic areas, the possibility of coinfection of HBV in HBsAg-negative patients with HCV viremia should be considered and molecular analysis for HBV-DNA performed.</p>		
Subject Keywords (About 10 Words)	<p>Hepatitis C Virus, Hepatitis B Virus, coinfection, PCR, endemic</p>		

## 주 의

1. 이 보고서는 과학기술처에서 시행한 기관고유사업의 연구 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 과학기술처에서 시행한 특정연구개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.

비강/비인두 림프종에서의 CD56 표현여부 및  
Epstein-Barr virus의 발현

1997年 12月 日 印刷

1997年 12月 日 發行

發行人 김 성 년

發行處 韓國 原子力 研究所

大田廣域市 儒城區 德津洞 150

印刷所 東 和 社

믿는마음 지킨약속 다져가는 신뢰사회