

# B세포림프종의 임상적 악성도 표지자로서 혈청 Thymidine Kinase 1의 유용성

## Usefulness of Serum Thymidine Kinase 1 as a Biomarker for Aggressive Clinical Behavior in B-cell Lymphoma

김혜진<sup>1</sup> · 강혜진<sup>2</sup> · 이진경<sup>1,3</sup> · 홍영준<sup>1,3</sup> · 홍석일<sup>1,3</sup> · 장윤환<sup>1,3</sup>

Heyjin Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hye Jin Kang, M.D.<sup>2</sup>, Jin Kyung Lee, M.D.<sup>1,3</sup>, Young Jun Hong, M.D.<sup>1,3</sup>, Seok-II Hong, M.D.<sup>1,3</sup>, Yoon Hwan Chang, M.D.<sup>1,3</sup>

한국원자력의학원 원자력병원 진단검사의학과<sup>1</sup> · 내과<sup>2</sup> · 과학기술연합대학원대학교 방사선종양학과<sup>3</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine<sup>2</sup>, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul; Radiological & Medico-Oncological Sciences<sup>3</sup>, University of Science and Technology, Daejeon, Korea

**Background:** The cell cycle-dependent enzyme thymidine kinase 1 (TK1) is known to increase during cancer cell proliferation and has been reported as a prognostic marker for various hematologic malignancies and solid tumors. This study aimed to determine the reference interval in Korean healthy controls and to evaluate the usefulness of TK1 as a biomarker for aggressive clinical behavior in B-cell lymphoma patients.

**Methods:** We enrolled 72 previously untreated patients with B-cell lymphoma and 143 healthy controls. Serum TK1 levels were measured by chemiluminescence immunoassay (Liaison<sup>®</sup>, DiaSorin, USA). We established the reference intervals in healthy controls. The diagnostic performance of serum TK1 was studied using receiver operating characteristic (ROC) analysis, and the correlation between the cutoff level for serum TK1 and clinical characteristics of B-cell lymphoma was evaluated.

**Results:** The reference range (95th percentile) of serum TK1 in healthy controls was 5.4-21.8 U/L. There was a clear difference in TK1 levels between patients with B-cell lymphoma and healthy controls ( $40.6 \pm 68.5$  vs.  $11.8 \pm 4.4$  U/L,  $P < 0.001$ ). The area under the curve of serum TK1 for the diagnosis of B-cell lymphoma was 0.73 (cutoff, 15.2 U/L; sensitivity, 59.7%; specificity, 83.2%). An increased TK1 level ( $\geq 15.2$  U/L) correlated with the advanced clinical stage ( $P < 0.001$ ), bone marrow involvement ( $P = 0.013$ ), international prognostic index score ( $P = 0.001$ ), lactate dehydrogenase level ( $P = 0.001$ ), low Hb level ( $< 12$  g/dL) ( $P = 0.028$ ), and lymphocyte count ( $P = 0.023$ ).

**Conclusions:** The serum TK1 level could serve as a useful biomarker for aggressive clinical behavior in B-cell lymphoma patients.

**Key Words:** Thymidine kinase 1, B-cell lymphoma, Serum biomarker

## 서론

악성종양의 발생과 진행은 주로 세포 증식과 세포 주기 조절의

**Corresponding author:** Yoon Hwan Chang

Department of Laboratory Medicine, Korea Cancer Center Hospital,  
75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 01812, Korea  
Tel: +82-2-970-1283, Fax: +82-2-973-7143, E-mail: cyhlabo@kcch.re.kr

Received: November 5, 2014

Revision received: June 17, 2015

Accepted: July 28, 2015

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2016, Laboratory Medicine Online

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

기능 이상에 의한 것으로 알려져 있다. Thymidine kinase (TK)는 세포 주기의 중요한 조절인자 중의 하나로서, TK1과 TK2 두 가지의 동위효소가 있다. 이 중에서 TK1은 세포 분열이 예상될 때만 세포 포질에 존재하는 세포 주기 의존성(cell cycle-dependent)을 보이며, DNA 합성과 복구 및 세포 증식에 관여하는 것으로 알려져 있다[1-3]. 1980년대 이후로 악성림프종을 진단하는 데 있어서 처음으로 TK1의 임상적 유용성이 발표된 이래 다수의 논문에서 급성 백혈병, 림프종과 같은 혈액종양과 다양한 고형암에서 진단 또는 치료 후 모니터링과 예후 예측에 중요한 표지자로 보고되어 왔다[3-13]. 하지만, 당시에 TK1은 방사성 동위원소를 이용한 검사법이 주종을 이루었기 때문에 진단검사의학과 검사실에서는 널리 사용되지 못하였다. 최근 화학발광면역측정법(chemiluminescence immunoassay, CLIA)을 이용하여 자동화 장비에서 측정이 가능해짐

으로써 다시 종양표지자로서의 TK1에 대한 임상 연구가 활발히 진행되고 있다.

성숙B세포종양의 대부분을 차지하는 림프종은 주로 병리학적 조직검사와 영상검사 및 골수검사에 의해 진단 및 병기결정이 이루어진다. 림프종에 대한 국제예후지표(international prognosis index, IPI)에는 연령, 수행도(performance status), 임상 병기, 림프절 외 병변의 개수, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LD) 활성도가 포함된다. 따라서, B세포림프종과 관련하여 일상검사(routine test)로 활용되는 검사종목들로는 LD,  $\beta$ 2-microglobulin, 혈청 유리형 면역글로불린 경쇄(free immunoglobulin light chain) 등이 있고, 기타 예후인자로서 종양부하량, 세포유전자이상, BCL-2 단백질 발현, p53 유전자변이 등이 있다 [14]. B세포림프종의 진단 및 모니터링 과정 중 영상검사로 확인하기 어려운 아형들이 있는데, 이러한 아형들은 상대적으로 분열지수가 낮고 증상의 진행이 빠르지 않으며 침습적인 형태로 진행되는 것이 특징이다. 이러한 B세포림프종 아형의 조기발견 및 예측의 중요성이 부각되고 rituximab과 같은 표적치료제의 도입 이후 광범위B형대세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 환자의 예후가 많이 향상됨에 따라 기존 예후인자 외의 부가적 예후인자의 발굴이 필요하게 되었다. 본 연구에서는 한국인에서 화학발광면역측정법을 이용한 혈청 TK1 정량분석을 통하여 건강인의 혈청 TK1 참고치를 설정하고자 하였다. 또한 병기결정을 위해 골수검사를 시행한 B세포림프종 환자를 대상으로 다양한 임상 지표들과의 상관성을 비교하고, 임상적 악성도 표지자로서 혈청 TK1 검사의 유용성을 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2008년 10월부터 2013년 5월까지 한국원자력의학원 원자력병원에서 B세포림프종을 진단받고 골수검사를 시행한 환자들 중 한국원자력의학원 국가방사선혈액자원은행에 입고된 72명의 환자 검체를 대상으로 하였다. 모든 검체는 항암화학요법이나 방사선 요법 등의 치료 이전에 초기 진단 및 병기설정을 위한 골수검사 시행 시 후향적으로 수집된 혈청검체였다. 총 72명의 환자(남자 36명, 여자 36명) 중에 광범위B형대세포림프종이 54명으로 가장 많았다 (Table 1).

또한, 건강대조군 143명(20세 이상)의 혈청검체는 한국원자력의학원 국가방사선혈액자원은행에서 43검체, 경상대학교병원 인체 자원단위은행에서 100검체를 각각 분양받았다. 본 연구는 한국원자력의학원 기관생명윤리위원회의 심의를 통과하였다.

**Table 1.** Baseline characteristics of healthy controls (N=143) and patients with B-cell lymphoma (N=72)

Variables	B-cell lymphoma patients (%)	Healthy controls (%)
Age (yr)		
Median	63	45
Range	14-86	28-79
Sex		
Male	36 (50)	85 (59)
Female	36 (50)	58 (41)
Ann Arbor stage		
I	27 (38)	
II	18 (25)	
III	5 (7)	
IV	22 (31)	
Bone marrow involvement		
With involvement	11 (15)	
Without involvement	61 (85)	
Histology		
DLBCL	54 (75)	
MALT lymphoma	11 (15)	
Follicular lymphoma	3 (4)	
Others*	4 (6)	

\*Include small lymphocytic lymphoma, splenic B cell lymphoma, DLBCL associated with low-grade MALT lymphoma, and pediatric nodal marginal zone lymphoma. Abbreviations: DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; MALT lymphoma, extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue.

### 2. 측정방법

B세포림프종 환자와 건강대조군의 혈청검체에서 화학발광면역 측정법으로 혈청 TK1 농도의 정량값이 측정되었고, 모든 과정은 제조사의 프로토콜에 따라 시행되었다(Liaison®, DiaSorin, Stillwater, MN, USA).

### 3. TK1의 참고범위의 설정 및 B세포림프종 감별의 TK1 기준치 설정

건강대조군의 참고범위를 설정하기 위해 전체대상, 성별, 연령군 별로 나누어 분석하였을 때 비정규분포를 이루었으므로 측정된 혈청 TK1은 95 percentile의 참고구간을 설정하였다. 또한, 전체 215명의 혈청검체(B세포림프종 환자군 72명, 건강대조군 143명)의 혈청 TK1 수치를 이용하여 Receiver Operating Characteristic (ROC) 곡선분석을 시행하였다.

### 4. 통계학적 분석

정규분포의 확인에는 Komogorov-Smirnov test, 자료는 평균 값 ± 표준편차 혹은 중앙값(범위)으로 나타내었다. TK1 수치에 따른 비교 대상군 간 연속변수의 비교는 Student *t*-test나 Mann-Whitney U-test를 사용하였고, 빈도 비교는 chi-square test와

Fisher's exact test를 이용하였다. B세포림프종의 진단을 위한 건강대조군과의 혈청 TK1 수치의 감별력을 평가하기 위해 ROC 곡선 분석을 시행하여 기준치를 설정하였으며 민감도, 특이도, 곡선하 면적(area under curve, AUC)을 구하였다.  $P$ 값이 0.05 미만인 것을 통계적으로 유의하다고 판단하였고, 통계분석에는 SPSS (version 19.0, IBM, Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

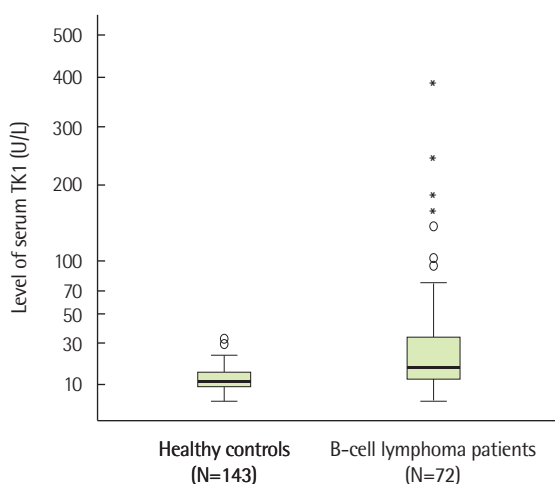
## 결 과

### 1. 참고범위

143명의 건강대조군(남성 85명, 여성 58명)이 참고범위 설정에 포함되었으며, 나이의 중앙값은 45세(28-79세)였다. 혈청 TK1의 평균은 성별과 연령에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.119$ ,  $P=0.707$ ). 전체 건강대조군의 혈청 TK1의 95 percentile에 따른 참고범위는 5.4-21.8 U/L였다.

### 2. 건강대조군과 B세포림프종 진단 시의 환자 혈청 TK1 수치의 비교

B세포림프종과 건강대조군의 혈청 TK1 수치의 평균  $\pm$  표준편차는 각각  $40.6 \pm 68.5$  U/L (범위: 4.6-465.5)와  $11.8 \pm 4.4$  U/L (범위: 4.5-32.4)로 나타나 두 군 간에 유의한 차이를 보였다( $P<0.001$ ) (Fig. 1). 이 결과를 이용하여 ROC 분석을 한 결과 B세포림프종 환자를 선별할 수 있는 혈청 TK1 기준치로 15.2 U/L를 설정하였다 (민감도 59.7%, 특이도 83.2%, AUC 0.73) (Fig. 2).



**Fig. 1.** Comparison of serum thymidine kinase 1 (TK1) levels between healthy controls and patients with B-cell lymphoma. The upper and lower ends of the boxes and the box inner lines correspond to the 3rd and 1st quartiles and median values, respectively. Error bars denote minimum and maximum values, and circles and stars indicate outlier values.

### 3. 혈청 TK1 수치와 임상적 및 검사적 특징의 연관성

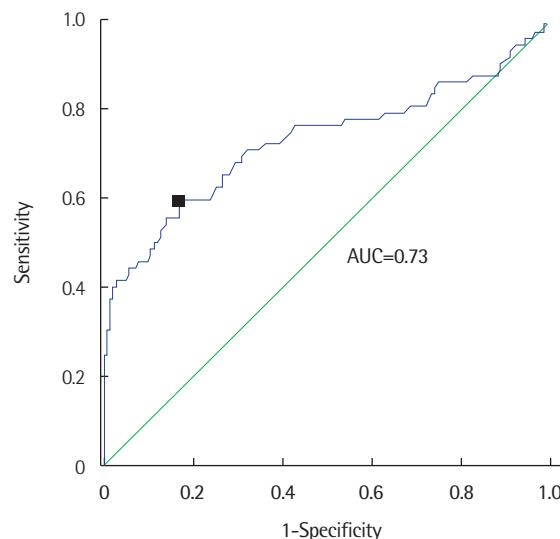
혈청 TK1 기준치(15.2 U/L)에 의해 나눈 두 그룹에서 혈청 TK1의 기준치 이상( $\geq 15.2$  U/L)은 병기, 골수침범, IPI 점수, LD 수치, 낮은 Hb 값( $<12$  g/dL), 림프구 수와 상관성을 보였지만, 나이, 성별, 병리학적 B세포림프종 아형, 전신증상의 유무, 생존기간, 생존유무, 염색체 이상의 유무, 백혈구 수, 혈소판 수에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 2). 또한, B세포림프종 환자에서 일상검사로 활용되는 가장 보편적인 예후지표 인자 중의 하나인 LD치와 혈청 TK1치에서 유의한 상관성이 확인되었다(Pearson's correlation test;  $N=69$ ,  $R=0.704$ ,  $P<0.001$ ). 두 그룹 간에 LD 치에서 유의한 차이가 있었지만( $P=0.001$ )  $\beta_2$ -microglobulin과 C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP)에서는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

### 4. 혈청 TK1 수치와 생존율의 연관성

2년 미만의 짧은 관찰기간으로 인해 중앙 전체 생존기간은 설정할 수 없었으며 혈청 TK1 수치에 의해 나눈 두 그룹 간의 비교에서 생존기간 및 생존유무의 차이를 확인할 수 없었다( $P=0.095$  and  $P=0.200$ ) (Table 2).

## 고 찰

혈청 TK1은 DNA의 합성과 수선에 관여하는 피리미딘 구제경로(salvage pathway)의 한 효소이다. TK1의 활성도는 휴지기의 세포에서는 아주 낮거나 존재하지 않고, G1 후기에서 시작하여 S기에



**Fig. 2.** Receiver operating characteristic (ROC) curve of serum thymidine kinase 1 (TK1) levels in patients with B-cell lymphoma. The area under the curve (AUC) of serum TK1 for the diagnosis of B-cell lymphoma was 0.73 (cutoff, 15.2 U/L) with its 95% confidence interval.

**Table 2.** Correlation between serum thymidine kinase 1 (TK1) levels and clinical characteristics of 72 patients with B-cell lymphoma

Characteristics	TK1 $\geq 15.2$ U/L (N=49)	TK1 $< 15.2$ U/L (N=23)	P value
Age	59.4 $\pm$ 16.6	57.2 $\pm$ 14.4	0.360
Sex			0.800
Male	25	11	
Female	24	12	
Clinical stage			0.004
I	13	14	
II	11	7	
III	5	0	
IV	20	2	
Limited (I+II)	23	21	<0.001
Advanced (III+IV)	26	2	
BM involvement			0.013
With involvement	11	0	
Without involvement	38	23	
Histologic type			0.348
DLBCL	39	15	
MALT	5	6	
Follicular	2	1	
Others*	3	1	
IPI score			0.001
0	13	12	
1	11	10	
2	12	0	
3	9	0	
4	4	1	
Low (0+1+2)	36	22	0.029
High (3+4)	13	1	
Systemic symptoms			0.422
Absent	42	22	
Present	7	1	
Survival duration (day)	829.3 $\pm$ 451.4	1,014.0 $\pm$ 385.0	0.095
Survival state			0.200
Death	12	2	
Survival	37	21	
LD (U/L) (N=69)	630.7 $\pm$ 573.6	361.9 $\pm$ 177.7	0.001
Chromosomal aberration (N=64)			0.309
Normal karyotype	41	19	
Abnormal karyotype	4	0	
$\beta_2$ -Microglobulin (g/L)	2.2 $\pm$ 0.9 (N=14)	1.1 $\pm$ 0.5 (N=6)	0.170
CRP (mg/dL)	3.0 $\pm$ 2.5 (N=22)	2.8 $\pm$ 1.8 (N=3)	0.889
Hb level (g/dL)			0.028
Low Hb (< 12 g/dL)	24	5	
Normal Hb ( $\geq 12$ g/dL)	25	18	
WBCs ( $\times 10^9$ /L)	7.00 $\pm$ 3.40	6.65 $\pm$ 2.10	0.767
Lymphocytes ( $\times 10^9$ /L)	1.54 $\pm$ 6.84	1.84 $\pm$ 6.47	0.023
Platelets ( $\times 10^9$ /L)	261 $\pm$ 105	247 $\pm$ 48	0.437

\*Include small lymphocytic lymphoma, splenic B cell lymphoma, DLBCL associated with low-grade MALT lymphoma, and pediatric nodal marginal zone lymphoma. Abbreviations: CRP, c-reactive protein; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; Hb, hemoglobin; IPI, international prognosis index; LD, lactate dehydrogenase; MALT lymphoma, extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue; WBCs, white blood cells.

증가하였다가 분열기(mitosis)에 사라진다[2, 3]. G2/M기에 특이적으로 나타나는 TK1 활성의 소멸은 유비쿼틴-프로테아좀 경로에 의한 것으로 여겨지고 있다[15]. 이는 TK1의 활성 또는 농도가 세포의 증식성과 밀접한 연관성을 가진다는 것을 의미한다. 정상세포들은 G1기에 사멸하는 반면 대부분의 암세포들은 세포주기의 G2기에 사멸하기 때문에 TK1 농도는 암환자에서 훨씬 더 높게 측정된다. 현재까지 다수의 연구에서 혈청학적 TK1 활성도 또는 농도를 이용하여 혈액종양뿐만 아니라 다양한 고형암에서 진단적 또는 치료반응의 표지자로서 유용성을 보고하였다[13, 16-18]. B세포 림프종은 다양한 임상적 경과와 단클론성 림프구증식을 특징으로 하며, 초기 림프종의 진단 시 병기결정 및 치료에 따른 예후 예측이 필요하다. 현재 B세포림프종 환자들의 치료제의 개발로 생존율이 많이 향상되었지만, 관찰 기간 동안 이용할 수 있는 혈청 표지자가 제한적이다.

이전 대부분의 연구에서 혈청 TK1 활성도(또는 농도)의 측정은 방사효소측정법(radio-enzymatic assay, REA) 또는 방사수용체측정법(radio-receptor assay, RRA)을 사용하였고, B세포림프종 환자에서 병기설정 및 치료반응에 대한 표지자로서 TK1 활성도(또는 농도)의 유용성을 제시하였다[4, 6, 7]. 하지만, 그러한 검사법들은 방사성 동위원소의 이용에 따른 고비용, 짧은 유효기간, 인체 유해성, 상대적으로 장시간의 검사시간 소요 등과 같은 검사 방법의 제한점으로 인해 국내에서 임상검사로서의 유용성은 아직까지 연구되지 않았다.

본 연구에서는 화학발광면역측정법으로 가능해진 혈청 TK1 정량측정을 진단검사의학과 검사실에 도입하기 위해 한국인에서의 참고치 설정 및 B세포림프종 환자군에서의 임상적 악성도 표지자로서의 유용성 평가를 시행하였다. 한국인에서의 혈청 TK1의 참고범위는 5.4-21.8 U/L로, 제조사가 제시한 참고치(2.0-7.5 U/L)보다 더 높게 측정되었다. 그 이유로는 민족적 차이, 생활양식 차이 등을 생각해 볼 수 있겠으나, 최근 Szánthó E 등이 발표한 연구에서 동일한 검사방법을 사용하여 암, 대사성 질환, 염증성 질환 환자를 제외한 건강인의 참고치를 설정한 결과, 본 연구와 유사하게 제조사가 제공한 참고치보다 훨씬 높은 것으로 관찰되었다[19]. 이미 보고된 여러 논문과 마찬가지로 본 연구에서 B세포림프종 환자의 혈청 TK1 수치의 평균은 건강인보다 유의하게 높았다. 또한, 건강인과 B세포림프종 환자의 선별을 위해 설정한 혈청 TK1의 기준치와 B세포림프종 관련 인자들과의 상관성을 조사하였더니 병기, 골수 침범, IPI 점수, LD 수치, 낮은 Hb (< 12 g/dL), 림프구 수와 상관성을 볼 수 있었다. 이와 같은 결과로부터 B세포림프종의 임상적 악성도 표지자로서 혈청 TK1의 유용성을 확인할 수 있었다.

많은 암표지자는 한 가지 암에만 특이적이지는 않다. 1980년대 이후로 혈액종양에서의 종양성장관련 표지자(tumor-growth-re-



lated marker)로서의 TK1의 가치가 보고되어 왔고, 현재 혈청 TK1은 특정 암종과 관련 없이 조기 암진행의 표지자로서의 가능성도 제시되고 있다[20, 21]. 특히, 영상검사에서 잘 관찰되지 않는 병변을 가진 환자나 영상검사에 대한 순응도가 떨어지는 환자의 일상 검사에서 보완적 표지자로 유용하게 사용될 수 있을 것이다[12].

본 연구의 제한점으로는 첫째, 후향적 연구라는 특성상 건강대조군에서 혈청 TK1 수치의 일시적 증가에 영향을 미칠 수 있는 급성질환(감염, 염증) 또는 생리학적 변화(수혈, 수술, 월경) 등의 존재여부에 대한 조사가 이루어지지 않았다는 점을 들 수 있다. 둘째, 전체 B세포림프종 환자들 중 높은 병기의 환자 수, 림프종의 골수침범을 나타낸 환자 수가 상대적으로 적었다는 점이다. 추후 연구에서 더 많은 환자 수와 함께 TK1 값의 상관성 조사가 필요하다. 또한, B세포림프종 환자에서 혈청 TK1의 추적검사가 이루어지지 않아 치료 전후의 모니터링 기간 동안의 혈청 TK1의 유용성 평가가 이루어지지 않았고, 관찰기간이 2년 미만으로 짧아 2년간 전체 생존율과 TK1 수치의 상관성을 구할 수 없었다는 점도 제한점이다. 하지만 화학발광면역측정법을 이용한 국내 최초의 연구이고 한국인에게 적용 가능한 정상 참고치를 설정하였다는 점에서 그 의미가 크다고 할 수 있겠다.

TK1과 B세포림프종 환자의 생존율을 연구한 일부 논문에서 혈청 TK1 수치가 높은 환자들에서 생존율이 의미 있게 감소하였다고 보고하고 있다[9, 18]. 국내 B세포림프종 환자에서 TK1 수치가 임상적 악성도뿐만 아니라 예후 관련 표지자로서도 유용하게 사용되기 위해서는 향후 장기간의 추적조사가 필요할 것으로 생각된다. 결론적으로 본 연구결과 B세포림프종 환자에서 화학발광면역측정법을 이용한 혈청 TK1 정량측정이 환자의 병기와 골수침범 등과 관련된 임상적 악성도 표지자로서의 유용함을 확인할 수 있었다. 또한, 앞으로 다양한 혈액종양 및 고형암 환자에서도 유용한 암표지자 검사로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

**배경:** Thymidine kinase 1 (TK1)은 세포 주기의 중요한 조절 효소로 암세포의 증식 시에 증가하는 것으로 알려져 있으며, 현재까지 혈액종양과 다양한 고형암에서 진단 또는 치료 후 모니터링과 예후 예측에 중요한 표지자로 보고되고 있다. 본 연구에서는 한국인에서 혈청 TK1 정량분석을 통하여 건강인의 혈청 TK1 참고치를 설정하고자 하였으며 B세포림프종 환자를 대상으로 임상적 악성도 표지자로서 혈청 TK1 검사의 유용성을 평가하고자 하였다.

**방법:** 72명의 B세포림프종 환자와 143명의 건강대조군의 혈청검체에서 화학발광면역측정법으로 혈청 TK1 농도를 측정하였다. 건강대조군에서 혈청 TK1의 참고치를 설정하였고, 환자군과 건강대조

군에서 측정된 혈청 TK1 결과를 이용해 ROC 분석을 통한 기준치를 구하여 상대적으로 높은 혈청 TK1 정량값과 B세포림프종의 임상 지표들과의 상관성을 비교하였다.

**결과:** 전체 건강대조군의 혈청 TK1의 95 percentile에 따른 참고범위는 5.4-21.8 U/L였다. B세포림프종 환자군과 건강대조군의 혈청 TK1 수치 비교에서 평균  $\pm$  표준편차는 각각  $40.6 \pm 68.5$  U/L와  $11.8 \pm 4.4$  U/L로 나타났으며 두 그룹 간에 유의한 차이를 보였다 ( $P < 0.001$ ). ROC 분석 후, 혈청 TK1 수치 15.2 U/L를 이용하였을 때 민감도 59.7%, 특이도 83.2%, AUC 0.73을 보여 B세포림프종 환자를 선별할 수 있는 기준으로 설정하였다. 상대적으로 높은 혈청 TK1 수치( $\geq 15.2$  U/L)는 병기, 골수침범, IPI 점수, LD 수치, 낮은 Hb ( $< 12$  g/dL), 림프구 수와 상관성이 있는 것으로 나타났다.

**결론:** B세포림프종 환자에서 측정되는 혈청 TK1 수치는 B세포림프종의 임상적 악성도 표지자로서 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

## 감사의 글

본 연구는 2012년 한국원자력의학원 방사선중개연구활성화지원사업 연구비(50466-2012) 지원에 의하여 수행된 것입니다.

본 연구에 사용된 인체자원은 한국원자력의학원 국가방사선혈액자원은행과 경상대학교병원 인체자원단위은행에서 제공받았습니다.

## REFERENCES

1. Sherley JL and Kelly TJ. Regulation of human thymidine kinase during the cell cycle. *J Biol Chem* 1988;15;263:8350-8.
2. Munch-Petersen B. Enzymatic regulation of cytosolic thymidine kinase 1 and mitochondrial thymidine kinase 2: a mini review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2010;29:363-9.
3. Aufderklamm S, Todenhöfer T, Gakis G, Kruck S, Hennenlotter J, Stenzl A, et al. Thymidine kinase and cancer monitoring. *Cancer Lett* 2012;316:6-10.
4. Gronowitz JS, Hagberg H, Källander CF, Simonsson B. The use of serum deoxythymidine kinase as a prognostic marker, and in the monitoring of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1983;47:487-95.
5. Rehn S, Glimelius B, Sundström C. A comparative study of proliferation-associated parameters in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 1991;9:287-98.
6. Hallek M, Emmerich B, Strohmeyer S, Busch R, Reichle A, Senekowitsch R. Activity of serum thymidine kinase in non-Hodgkin lym-

- phoma: relationship to other prognostic factors. *Klin Wochenschr* 1988;66:718-23.
7. Hallek M, Wanders L, Strohmeyer S, Emmerieh B. Thymidine kinase: a tumor marker with prognostic value for non-Hodgkin's lymphoma and a broad range of potential clinical applications. *Ann Hematol* 1992;65:1-5.
8. Ellims PH, Eng Gan T, Medley G, Van Der Weyden MB. Prognostic relevance of thymidine kinase isozymes in adult non- Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1981;58:926-30.
9. Pan ZL, Ji XY, Shi YM, Zhou J, He E, Skog S. Serum thymidine kinase 1 concentration as a prognostic factor of chemotherapy-treated non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:1193-9.
10. Sadamori N, Ichiba M, Mine M, Hakariya S, Hayashibara T, Itoyama T, et al. Clinical significance of serum thymidine kinase in adult T-cell leukaemia and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1995;90:100-5.
11. O'Neill KL, Buckwalter MR, Murray BK. Thymidine kinase: diagnostic and prognostic potential. *Expert Rev Mol Diagn* 2001;1:428-33.
12. Svobodova S, Topolcan O, Holubec L, Treska V, Sutnar A, Rupert K, et al. Prognostic importance of thymidine kinase in colorectal and breast cancer. *Anticancer Res* 2007; 27:1907-9.
13. O'Neill KL, Abram WP, McKenna PG. Serum thymidine kinase levels in cancer patients. *Ir J Med Sci* 1986;155:272-4.
14. The Korean Society of Hematology. Non-Hodgkin lymphoma. In: the Korean Society of Hematology. *Hematology*. 2nd ed. Seoul: PanMun, 2011:381-94.
15. Ke PY and Chang ZF. Mitotic degradation of human thymidine kinase 1 is dependent on the anaphase-promoting complex/cyclosome-CDH1-mediated pathway. *Mol Cell Biol* 2004;24:514-26.
16. Chen Y, Ying M, Chen Y, Hu M, Lin Y, Chen D, et al. Serum thymidine kinase 1 correlates to clinical stages and clinical reactions and monitors the outcome of therapy of 1,247 cancer patients in routine clinical settings. *Int J Clin Oncol* 2010;15:359-68.
17. Di Raimondo F, Giustolisi R, Lerner S, Cacciola E, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Retrospective study of the prognostic role of serum thymidine kinase level in CLL patients with active disease treated with fludarabine. *Ann Oncol* 2001;12:621-5.
18. Konoplev SN, Fritsche HA, O'Brien S, Wierda WG, Keating MJ, Gornet TG, et al. High serum thymidine kinase 1 level predicts poorer survival in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 2010;134:472-7.
19. Szánthó E, Bhattoa HP, Csobán M, Antal-Szalmás P, Újfalusi A, Kappel-mayer J, et al. Serum thymidine kinase activity: analytical performance, age-related reference ranges and validation in chronic lymphocytic leukemia. *PLoS One* 2014;9:e91647.
20. Xu XH, Zhang YM, Shu XH, Shan LH, Wang ZW, Zhou YL, et al. Serum thymidine kinase 1 reflects the progression of pre-malignant and malignant tumors during therapy. *Mol Med Rep* 2008;1:705-11.
21. Chen ZH, Huang SQ, Wang Y, Yang AZ, Wen J, Xu XH, et al. Serological thymidine kinase 1 is a biomarker for early detection of tumours--a health screening study on 35,365 people, using a sensitive chemiluminescent dot blot assay. *Sensors* 2011;11:11064-80.