

망막모세포종에서 항암화학요법과 경동공온열치료의 병용치료

양희경¹ · 김정훈^{1,2} · 정호경^{2,3} · 김성준^{1,2} · 유영석^{1,2}

서울대학교 의과대학 안과학교실¹, 서울대학교병원 임상의학연구소, 서울인공안구센터², 서울대학교 보라매병원 안과³

목적: 망막모세포종에서 항암화학요법과 경동공온열치료의 병용 효과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2004년 11월부터 2007년 10월까지 망막모세포종으로 진단받고 항암화학요법과 경동공온열치료를 받았던 환자를 대상으로 하였다. 항암화학요법과 경동공온열치료 후 1개월 및 최종 관찰시 종양의 퇴행 및 재발 여부를 조사하였다.

결과: 11명 15안 59개 종양에서, 진단시 연령은 7.4 ± 6.9 개월, 진단시 평균 종양 크기는 2.2 ± 2.1 disc diameter (DD), 경동공온열치료 전 평균 종양 크기는 1.8 ± 1.7 DD, 각 종양에 대한 경동공온열치료 횟수는 1.3 ± 0.5 회였다. 22.3 \pm 10.7개월 후 항암화학요법과 경동공온열치료로 96.6%의 종양에서 완치를 보였다. 항암화학요법과 단 1회의 경동공온열치료로 완전 퇴행에 이른 경우, 그렇지 않은 경우에 비해 경동공온열치료 전 평균 종양의 크기가 유의하게 작았으며, 경동공온열치료 후 종양의 완치까지 걸린 기간은 경동공온열치료 전 초기 종양의 크기와 유의한 상관관계가 있었다.

결론: 망막모세포종에서 항암화학요법과 경동공온열치료의 병용으로 효과를 보았으며, 치료 전 종양의 크기가 작을수록 성공적이었다.

(대한안과학회지 2008;49(10):1619-1628)

망막모세포종의 치료는 다양한 치료법을 포함하고 있으며, 단일 치료 혹은 병용 치료로 좋은 효과를 거두고 있다.¹ 현재는 조기진단 및 안구적출, 전신적인 항암화학요법, 외부방사선조사와 함께 레이저 광응고 치료, 냉동요법, 경동공온열치료를 포함한 다양한 국소 치료법의 발달로, 92%의 장기 생존률이 보고되고 있으며, 안구를 보존할 수 있는 경우도 늘어나고 있다.^{1,2} 한편, 외부방사선조사의 경우, 특히 유전성 망막모세포종 환자에서 연조직 골육종 등의 이차암 발생 가능성이 높으며,^{3,4} 안와의 골성장을 저해하여 미용적 문제를 일으킬 수 있고, 백내장, 건성안, 방사선망막병증 등을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있어 치료에 따른 합병증 발생이 많다.⁵ 이렇게 외부방사선조사에서 발생할 수 있는

다양한 부작용을 피하기 위해 전신적인 항암화학요법과 함께 다양한 국소 치료법이 활발히 이용되고 있다. 최근에는 carboplatin, etoposide와 같은 효과적인 항암제의 개발로 항암화학요법 후 종양의 퇴행 및 크기 감소가 효과적으로 유발되고, 이후 남아있는 종양에 대한 국소 치료법의 효과에도 상승작용을 가져왔다.⁶⁻⁹

국소 치료법 중 하나인 경동공온열치료는, 1992년 최초로 맥락막 혈관종의 치료에 이용된 보고를 시작으로,¹⁰ 현재 맥락막 신생혈관과 함께 맥락막 모세혈관종, 맥락막 흑색종, 맥락막 전이 등과 같이 색소종이 있는 맥락막 질환의 치료에 이용되어 왔다.¹⁰⁻¹⁶ 경동공온열치료는 810 nm 적외선 레이저를 이용하여 망막에 열 에너지를 조사하는데, 기존에 사용하던 안저 광응고 레이저 기계를 변환하여, 광점의 크기, 지속시간 등을 증가시킨 것이다. 망막에 조사된 열은 광응고를 시행할 때보다 온도가 10℃ 가량 낮으며(45~60℃), 종양 세포의 치료는 광응고가 아니라 세포사에 의한 것으로 생각되고 있다.¹⁷ 토끼 실험을 통한 최근의 한 연구에서는, 경동공온열요법이 산화질소(nitric oxide)를 증가시켜 종양 신생혈관이나 맥락막 신생혈관의 폐쇄를 일으킴으로써 세포사를 유발한다고 설명하였다.¹⁸

망막모세포종에서 경동공온열치료가 처음으로 사용된 예는 1982년 Legendijk에 의해서이며, 특수 고안된

(접수일 : 2007년 12월 26일, 심사통과일 : 2007년 7월 10일)

통신저자 : 유 영 석

서울시 종로구 연건동 28

서울대학교병원 안과

Tel: 02-2072-2438, Fax: 02-741-3187

E-mail: ysyu@snu.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2006년 대한안과학회 제95회 춘계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

전자파 장치를 전체 눈에 조사하여 2명에서 종양의 퇴행을 가져왔다고 보고하였다.¹⁹ 이후 몇몇 연구에서 경동공온열치료 단독 혹은 항암화학요법과의 병용으로 망막모세포종의 효과적인 퇴행을 가져왔다는 결과들이 있으나, 현재까지 망막모세포종에서 경동공온열치료의 적용에 대한 표준화된 방법이나 적응증에 대한 통일된 견해는 없다.²⁰⁻²² 국내에서 경동공온열치료를 사용한 경우는, 맥락막모세혈관종, 망막혈관종, 흑색세포종, 전이성 맥락막종양 등 안내종양에 일부 시도한 예가 있으나, 망막모세포종 환자를 대상으로 시행한 연구는 현재까지 없었다.^{23,24}

본 연구에서는 망막모세포종 환자 11명 15안 총 59개의 종양에 대해 항암화학요법과 경동공온열치료의 병용치료를 시행한 결과를 분석하였고, 치료 후 결과에 영향을 미치는 인자 등을 알아보았다.

대상과 방법

2004년 11월부터 2007년 10월까지 망막모세포종으로 진단받고 안저의 다발성 국소 종양에 대해 항암화학요법과 경동공온열치료를 시행했던 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 환자의 진단시 연령, 가족력, 양안성, 진단 당시 Reese-Ellsworth (R-E) 분류, 종양의 좌우여부, 안저내 위치, 단안에 동반된 다발성 국소 종양의 개수, 항암화학요법 후 경동공온열치료 전 종양의 크기(직경), 경동공온열치료 외 이전에 받은 국소 치료, 매회 경동공온열치료 시작시 종양의 크기(직경), 마지막 경과 관찰시의 종양 퇴행여부 및 안구의 보존상태, 환자의 생사 여부를 조사하였다.

항암화학요법은 cisplatin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide을 병용하여, 13회 시행하는 것을 기본으로 하였고, 13회 이후 추가 항암치료가 필요할 경우 cisplatin 대신 carboplatin을 사용하였다. 기본 항암치료에 잘 반응이 없고 감염 등 부작용이 나타날 경우 소아과와 협의하여 13회를 채우지 않고 다른 약제로 변경(ifosfamide, vincristine, topotecan 등)하거나, 조기에 항암치료를 중단하기도 하였다. 한편, 치료에 반응이 좋아서 경동공온열치료와의 병합으로 종양이 일찍 퇴행한 경우에는, 조기에 항암 치료를 종료하고 정기적으로 경과 관찰하였다.

경동공온열치료는 산동된 상태에서 전신마취 하 안저검사를 시행한 후에, 국소 종양에 대해 810 nm 다이오드레이저(Iridex Corp., Oculight SLx, U.S.A.)를 연속모드(longpulse mode), 1.2 mm 직경으로, 레이저도상검안경과 20디옵터(D) 렌즈를 통해 종양에 조사하였다. 경동공온열치료는 진단 후 항암화학요법과

같이 시작하거나, 종양의 크기가 큰 경우 항암화학요법을 시행하고 나서 종양의 크기가 감소하기를 기다린 후에 추가로 시행하였다. 한달 간격으로 안저를 관찰하여, 종양의 퇴행이 충분하지 않은 경우에 경동공온열치료를 추가로 최대 3회까지 시행하였다. 치료의 적응이 된 종양은, 경동공온열치료 직전 생존 종양의 크기가 10DD 이하이면서, 종양의 위치가 적도부 혹은 더 뒤에 있어 냉동응고나 레이저가 적합하지 않은 경우를 위주로 하였으나, 경동공온열치료를 시행하는 종양과 동일한 눈에 여러 개의 종양이 적도부보다 앞에 있는 경우에도 시행하였고, 황반부 종양에 대해서는 시행하지 않았다. 임상적으로 유리체 침윤이나 전체망막하 침윤, 망막박리, 시신경 침범, 전안부 침범의 소견이 있는 경우는 제외하였으며, 방사선 치료를 받은 병력이나, 각각의 종양에 대해 레이저나 냉동 응고 등 기타 국소 치료의 병력이 있는 종양은 제외하였다.

경동공온열치료시 레이저 세기는 160~240 mW (milliwatt)범위에서 시작하여 종양의 직경, 종양의 높이(height) 및 종양의 치료 반응에 따라 조절하였다. 모든 종양에서 가능한 한 국소 종양 전체가 연한 회백색으로 변색되는 때를 치료 끝 시점으로 하였는데, 이에 도달하지 못하면 레이저 세기를 높이고, 전체 종양이 연한 회백색으로 변하는 시점까지 레이저를 조사하였다. 각 종양에 대한 치료 변수로 경동공온열치료의 횟수, 레이저 세기(mW), 총 조사 시간(second), 그리고 총 에너지(Joule)를 알아보았다.

치료 결과에 대한 평가는 국소 종양의 퇴행 여부와 재발, 그리고 치료에 대한 반응과 관련된 위험인자를 분석하였다. 경동공온열치료 후 종양의 퇴행은, 종양의 대부분이 cottage cheese appearance나 fish flesh 형태로 바뀌거나, 경동공온열치료 전에 비해 종양의 크기 및 부피가 감소하는 경우, 혹은 일부 석회화를 동반한 흉터 변화를 보이는 경우로 정의하였고, 안저 검사상 종양 전체의 95% 미만이 퇴행한 경우는 부분 퇴행, 95% 이상은 완전 퇴행으로 정의하였다. 종양의 재발은, 경동공온열치료 후 완전 퇴행했던 부위에서 활동성 병변이 다시 발생하는 경우 혹은 유리체 침윤이 발생한 경우로 정의하였다. 경동공온열치료 후 1~3개월 간격으로 관찰하면서, 종양의 퇴행 여부 및 마지막 경과 관찰 시점의 종양의 퇴행 및 재발 여부를 조사하였다.

경동공온열치료 후 치료 실패와 관련된 위험인자를 알아보기 위해, 단 1회의 경동공온열치료로 완전 퇴행에 이른 군과 그렇지 않은 군(부분 퇴행, 변화 없음, 진행한 경우)간에 환자 변수, 종양 변수 그리고 치료 변수 등에 차이가 있는지 분석하였다. 통계 분석은 SPSS 13.0을 이용하여 independent t-test, Pearson's

chi-square test, Fisher's exact test를 이용하여 각 변수에 따라 두 군간 유의한 차이가 있는지 비교하였다.

결 과

대상은 11명 15안, 총 59개의 종양이 포함되었다. 한 명을 제외하고 나머지 10명 모두 양안 망막모세포종 환아였으며, 이중 6명은 진단 후 1개월 이내에 한 눈의 안구적출을 시행하였다. 진단시 평균 연령은 7.4 ± 6.9 개월(범위 1~21)이었으며, 남자가 7명(63.6%), 여자가 4명(36.4%)이었고, 가족력이 있는 환아는 없었다(Table 1). 초진시 R-E 분류는 Ia가 1안, Ib가 1안, IIa가 2안, IIb가 5안, IIIa가 4안, IVa가 2안이었으며, 모든 환아에서 초진 당시부터 마지막 경과 관찰시 뇌 자기공명영상이나 뼈스캔에서 전이 소견은 발견되지 않았다.

환아들은 평균 10.5 ± 3.4 회(4회~16회)의 항암화학요법을 받았다. 총 11명 중 7명은 12회~16회의 항암치료를 모두 끝마치고 마지막 경과 관찰 시 재발 없이 안정적인 상태였고, 1명은 단안안구적출 후 R-E 분류 Ia 상태에서, 4회의 항암화학요법과 1회의 경동공온열치료로 종양이 완전 퇴행하여 항암치료를 4회로 종료하고 완치 후 22개월 시점까지 재발 없이 유지되었다. 나머지 3명중 2명은 마지막 경과 관찰 시 항암치료 8회째 진행중으로 활동성 병변 없이 안정적이었고, 1명(단안 망막모세포종 환아)은 8회의 항암치료와 2회의 경동공온열치료 후에도 병변이 진행하여 안구 적출을 시행하고 항암치료를 종료하였다.

10명 14안 56개 종양에 대해서는 일차로 항암화학요법을 시행하였으며, 1명 1안 3개 종양에서는 국소치

료인 경동공온열치료를 일차로 시행하였다. 일차로 항암화학요법을 시행한 종양의 경우, 부분 퇴행하거나 새로 발생한 다발성 종양에 대해 전부 경동공온열치료 시행하거나(Fig. 1), 일부 종양에 대해 경동공온열치료를 병용하였다(Fig. 2). 항암화학요법 시작 후 각 종양에 대해 경동공온열치료를 시행한 시점은 평균 3.1 ± 4.0 개월(범위 0~13) 후였다.

일차로 항암화학요법을 시행한 10명 14안 56개 종양 중에서, 35개(59.4%)는 진단시부터 존재하였으며, 24개(40.7%)는 항암화학요법을 시행하고 평균 3.6 ± 4.4 개월(범위 1~22) 후에 새로 발생하여 국소 병변에 대해 추가적인 경동공온열치료를 시행하였다. 진단시부터 존재하던 35개 종양(59.4%)의 경우, 18개(30.5%)는 항암화학요법과 동시에(한달 이내) 경동공온열치료를 시행하였고, 나머지 17개(28.8%)는 항암화학요법을 통한 종양의 크기 감소(chemoreduction)를 유도한 후에 경동공온열치료를 시행하였다.

일차적인 항암화학요법을 통한 종양의 크기 감소를 유도한 17개 종양 중에서, 항암화학요법 시행 후 3개월 이내 크기가 80% 이상 감소한 경우는 13개(13/17: 76.5%)(항암효과군), 50% 미만의 퇴행을 보이거나 오히려 종양의 크기가 증가한 경우는 4개(4/17: 33.9%)(항암비효과군)의 종양이 포함되었다. 항암치료 전 평균 종양 크기는 항암비효과군(4.8 ± 4.0 DD)이 항암효과군(1.8 ± 1.6 DD)에 비해 유의하게 컸다($p=0.01$).

치료를 받은 종양의 진단시(항암화학요법 전) 평균 종양 크기는 2.2 ± 2.1 DD (범위 0.2~10DD), 경동공온열치료 전 평균 종양 크기는 1.8 ± 1.7 DD (범위 0.2~10DD) 이었으며, 단안에서 경동공온열치료를 받은 평균 종양의 개수는 4.1 ± 3.0 개(범위 1~12개)였다.

Table 1. Patient characteristics

Total number of patients		11
Eyes		15
Gender	Male	7 (63.6%)
	Female	4 (36.4%)
Bilaterality of retinoblastoma	Bilateral	10 (90.9%)
	Unilateral	1 (9.1%)
Age at diagnosis (mo)		7.4 ± 6.9 (1-21)
Follow-up (mo) after diagnosis		22.3 ± 10.7 (7-38)
Bilaterality of thermotherapy	Bilateral	4 (36.4%)
	Unilateral*	7 (63.6%)
Status of eye	Enucleated	1 (6.7%)
	Preserved with active disease	0 (0%)
	Preserved with no active disease	14 (93.3%)
Average tumor numbers treated with thermotherapy per eye [†]		4.1 ± 3.0 (1-12)

* Of the 7 patients who were treated unilaterally, 1 patient had unilateral retinoblastoma and 6 patients had the fellow eye enucleated at the time of diagnosis; [†] At the time of initial session of thermotherapy; mo=months.

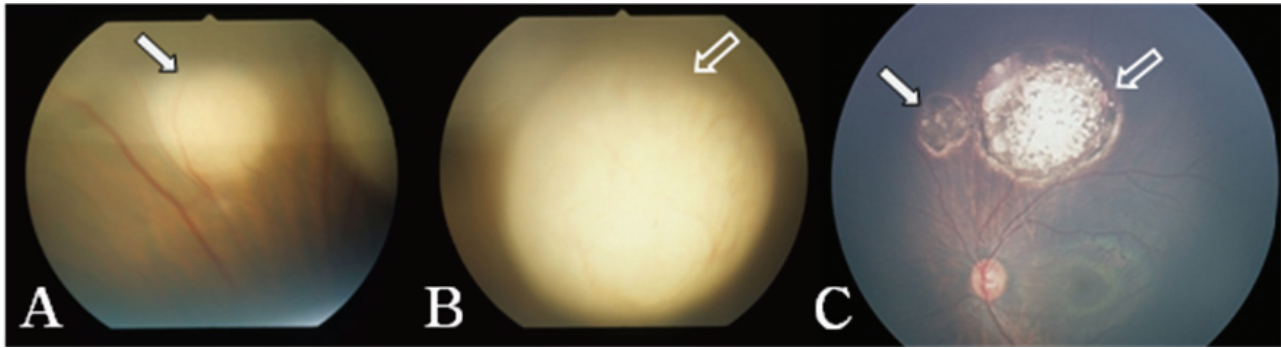


Figure 1. Multiple retinoblastomas treated with initial chemotherapy and thermotherapy for all the tumors. (A) and (B) Retinoblastomas before any treatment. Initial base diameters were 1.5DD (A, white arrow) and 4DD (B, hollow arrow). Combined chemotherapy and thermotherapy were applied to both masses. (C) One month after initial thermotherapy combined with systemic chemotherapy, both masses showed total regression; DD=disc diameter.

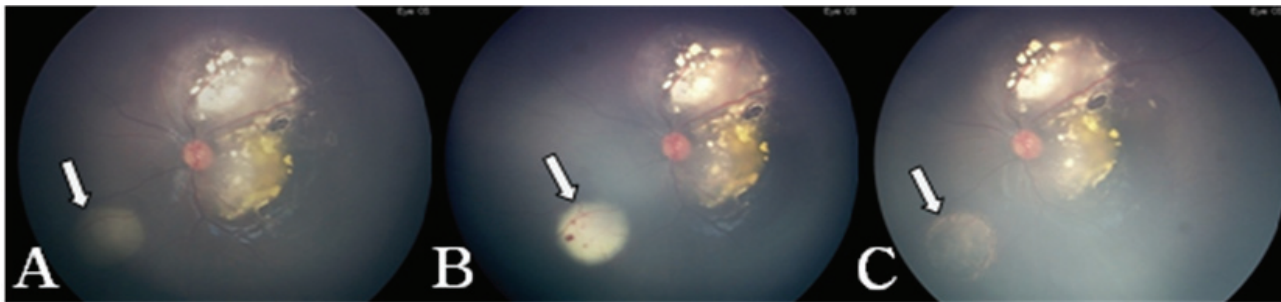


Figure 2. Multiple retinoblastomas treated with initial chemotherapy and further local thermotherapy for one tumor. (A) Two months after initial chemotherapy, showing no regression of the inferonasal 3DD mass, and partial regression of the 6DD macular mass. Thermotherapy was applied on the inferonasal mass (white arrow). (B) Immediately after thermotherapy, capillary dilatation and hemorrhage was found of the overlying vessels of the inferonasal mass (white arrow). (C) One month after thermotherapy, the inferonasal mass was much flattened down and showed nearly total regression; DD=disc diameter.

Table 2. Tumor characteristics

Total number of tumors		59
Tumor size (DD)	Initial size at diagnosis, before chemotherapy	2.2±2.1 (0.2-10)
	Initial size before thermotherapy	1.8±1.7 (0.2-10)
Thermotherapy sessions		1.3±0.5 (1-3)
Initial thermotherapy after 1st cycle of chemotherapy* (mo)		3.3±4.2 (0-13)
Time to total regression after last thermotherapy [†] (mo)		1.5±0.9 (1-5)
Follow-up after total regression of tumor [†] (mo)		12.5±9.4 (0-32)
Tumor R-E classification	I-II	22 (37.3%)
	III-IV	37 (62.7%)
Tumor laterality	Right eye	39 (66.1%)
	Left eye	20 (33.9%)
Tumor location	Superior	32 (54.2%)
	Inferior	27 (45.8%)
	Temporal	22 (37.3%)
	Nasal	37 (62.7%)
	Posterior to equator	48 (81.4%)
	Anterior to equator	11 (18.6%)

* Mean value of the 56 tumors that underwent primary chemotherapy; [†] Mean value of the 57 tumors that totally regressed at the last follow-up examination; DD=disc diameter.

종양의 위치는 39개(66.1%)가 우안, 20개(33.9%)가 좌안에 있었고, 종양의 앞뒤 위치는 7개(11.9%)가 후극부, 41개(69.5%)가 후극부-적도 사이, 11개(18.6%)가 적도-거상연 부위에 있었으며, 수직축에서 시신경을 중심으로 32개(54.2%)가 위쪽, 27개(45.8%)가 아래쪽에 있었다. 횡단면에서는 시신경을 중심으로 22개(37.3%)가 이측, 37개(62.7%)가 비측에 있었다(Table 2).

진단 후 평균 경과 관찰 기간은 22.3 ± 10.7 개월(범위 7~38개월)이었으며, 경과 관찰 중에 망막박리, 유리체 전이, 망막 혈관 폐쇄와 같은 합병증은 관찰되지 않았다. 1안에서 항암화학요법 후 종양이 퇴행하면서 종양에서 기인한 유리체출혈이 발생하였으나 2개월 내 출혈이 흡수되어 국소 종양들에 대해 경동공온열치료를 시행하였고, 4개월 뒤 치료한 국소 병변은 모두 완전 퇴행하였으나 일시적인 삼출성 망막박리가 발생하였다가 호전되었다.

마지막 경과 관찰 시 96.6% (57/59)의 종양에서 완전 퇴행을 가져올 수 있었고, 이전에 치료한 부위에서의 국소 재발은 관찰되지 않았다.

최종 경과 관찰 시점의 안구 보존 상태를 보면, 총 15안 중 1명 1안(단안 망막모세포종 환자)은 항암화학요법과 경동공온열치료에도 불구하고 빠르게 진행되는 종양의 크기 증가로 진단 후 8개월 만에 안구를 적출하였다. 나머지 14안은(93.3%)은 마지막 경과 관찰 시 국소 치료를 시행했던 종양이 모두 활동성 병변 없이 퇴행하여 안정적인 상태였다.

종양이 완전 퇴행하기까지 필요한 경동공온열치료의 평균 횟수는 1.3 ± 0.5 회(범위 1~3)였으며, 누적 퇴행률을 보면, 1회의 경동공온열치료로 완전 퇴행한 종양은 43개(72.9%), 2회의 치료로 완전 퇴행한 종양은 53개(89.8%), 3회의 치료로 완전 퇴행한 종양은 57

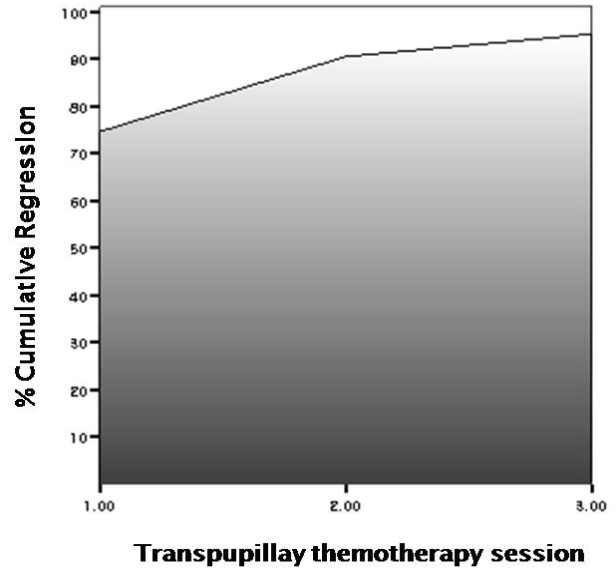


Figure 3. Cumulative regression rate after increased number of transpupillary thermotherapy sessions combined with chemoreduction. A cumulative total of 72.9% (43/59), 89.8% (53/39), 96.6% (57/59) of tumors showed total regression after 1, 2, and 3 sessions of thermotherapy combined with chemotherapy.

개(96.6%)였다(Fig. 3). 경동공온열치료의 평균 레이저 세기는 229 mW, 평균 레이저 조사 시간은 84초(1.4분), 평균 레이저 에너지는 25 J (범위 1~464)이었다. 종양의 퇴행에 필요한 경동공온열치료의 횟수가 많을수록, 진단시(항암화학요법 전) 종양의 평균 크기 및 경동공온열치료 전 종양의 평균 크기가 컸다($p=0.02$, $p<0.01$)(Table 3).

항암화학요법과 동반된 단 1회의 경동공온열치료로 완전 퇴행에 이른 군과, 2회 이상의 경동공온열치료가 필요하거나 치료에 반응하지 않은 군을 비교하였을 때,

Table 3. Power settings and durations of transpupillary thermotherapy (TTT) for increasing number of TTT sessions combined with systemic chemotherapy (CTx).

TTT	1 st session	2 nd session	3 rd session	Total
Total tumors	59	14	2	59
Tumor size (DD) before CTx*	2.2 ± 2.1 (0.2-10)	3.5 ± 2.4 (1.5-10)	6.0 ± 1.4 (5-7)	2.2 ± 2.1 (0.2-10)
Tumor size (DD) before TTT [†]	1.8 ± 1.7 (0.2-10)	3.1 ± 2.5 (1-10)	5.5 ± 0.7 (5-6)	1.8 ± 1.7 (0.2-10)
Power (mW)	236 ± 87 (80-600)	209 ± 37 (175-300)	150 ± 71 (100-200)	229 ± 82 (80-600)
Duration (sec)	89 ± 131 (4-736)	47 ± 33 (4-105)	33 ± 4 (30-36)	84 ± 120 (4-736)
Energy (J)	28 ± 68 (1-464)	9 ± 7 (1-23)	8 ± 6 (4-12)	25 ± 62 (1-464)

* Significance tested by one-way ANOVA ($p=0.02$); [†] Significance tested by one-way ANOVA ($p<0.01$); TTT=transpupillary thermotherapy; CTx=systemic chemotherapy.

1회의 경동공온열치료로 완전 퇴행한 군에서 경동공온열 치료 전 평균 종양 크기는 1.5 ± 0.8 DD (범위 0.2~3.0DD), 부분퇴행 하거나 반응하지 않은 군에서 경동 공온열치료 전 평균 종양 크기는 2.0 ± 2.6 DD (범위 0.6~10)로 유의한 차이가 있었다($p=0.01$)(Fig. 4). 항암화학요법과 1회의 경동공온열치료로 종양이 완전 퇴행하지 않을 위험인자로는, 종양의 위치가 위쪽에 있을 때($p=0.01$), 이측에 위치할 때($p<0.01$), 그리고 초기 종양의 크기가 클수록 등 이었다($p<0.01$)(Table 4).

완전 퇴행한 모든 종양에서 마지막 경동공온열치료 후에는 평균 1.5 ± 0.9 개월(범위 1~5개월) 후에 완전 퇴행을 보였다. 단 1회의 경동공온열치료 후 종양이 완전 퇴행에 이른 경우, 완전 퇴행까지 걸린 시간은 평균 2.3 ± 1.9 개월(범위 1~11개월)이었다. 경동공온열치료 전 종양의 크기가 클수록, 첫 회의 경동공온열치료 후 종양의 완치까지 걸리는 기간이 증가하였다(Pearson's correlation, $R^2=0.424$, $p<0.01$)(Fig. 5).

고 찰

망막모세포종의 치료는 환자의 임상적 상태에 따른 개별적인 접근이 필요하다. 단안 망막모세포종 환자에서는 안구 적출로 완치가 가능하며 국소 침윤이 있는 경우 추가적인 항암화학요법이나 외부 방사선 치료를 시행할 수 있으나, 종양의 전신 전이가 있는 경우는 집중적인 항암화학요법이 필요하다. 양안의 다발성 망막 모세포종 환자의 경우 다양한 접근이 가능하지만, 종양의 조기 발견과 다양한 치료법의 개발로, 치료의 목적

Table 4. Predictive variables of insufficient response after one session of thermotherapy combined with chemoreduction

Variable	p-value
Gender (Male/Female*)	0.60
Age at diagnosis	0.39
Bilaterality (Bilateral/Unilateral*)	0.48
R-E classification (III-IV/ I-II*)	0.17
Tumor location (Right/Left*)	0.79
Tumor location (Superior/Inferior*)	0.01 [†]
Tumor location (Temporal/Nasal*)	<0.01 [†]
Tumor location (Posterior/Anterior*)	0.88
Initial tumor Size	<0.01 [†]
Initial tumor numbers per eye	0.60
Initial tumor size per eye	0.06
Energy applied per 1DD ³	0.09

* Reference variable; [†] Significance tested by Pearson's chi-square test; [‡] Significance tested by independent t-test.

이 생명 보존 및 완치에 머물지 않고, 안구의 형태 및 기능 보존을 위한 보존적 접근이 시도되고 있으며, 매우 진행된 경우가 아니면 안구 적출은 마지막 수단으로 고려하고 있다. 이에 따라 치료의 기본은 항암화학요법과 여러 국소 치료를 병용함으로써 안구 적출이나 방사선 치료를 가능한 지연시키거나 피할 수 있는 방향으로 발전하고 있다.

이런 국소 치료법의 하나로 최근 들어 경동공온열치료가 망막모세포종의 치료에 있어 광범위하게 이용되고

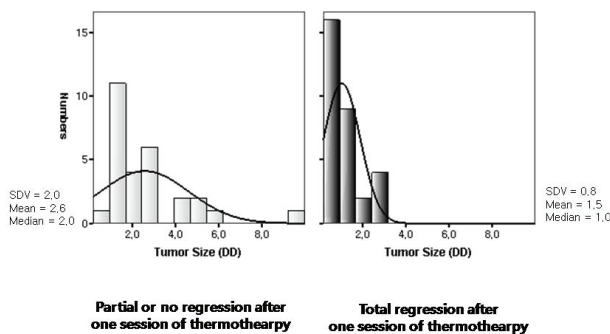


Figure 4. The distribution of initial tumor size (base diameter) before thermotherapy, according to the response pattern after one session of thermotherapy combined with systemic chemotherapy. Initial tumor size before thermotherapy was smaller in the group of tumors that showed total regression after one session of thermotherapy combined with chemotherapy ($p=0.01$); DD=disc diameter; SDV=standard deviation.

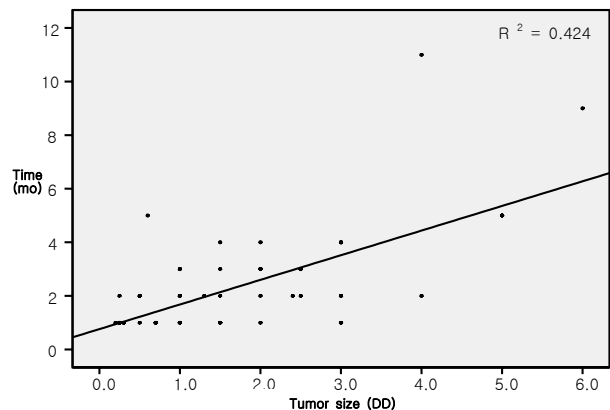


Figure 5. Scattergram showing the relationship of initial tumor size (base diameter) before thermotherapy and the time to total tumor regression after initial thermotherapy (mo). The best fit line portrays the positive correlation with statistical significance ($R^2=0.424$, $p<0.01$); DD=disc diameter; mo=months.

있으며, 특히 중간 크기 이하의 작은 국소 종양에서 성공적인 효과를 거두고 있다.^{17,25} 지금까지의 연구 결과들을 살펴보면, 망막모세포종에서 경동공온열치료를 일차 치료로 시행한 결과를 다룬 논문은 드물며,^{17,25} 대부분 일차로 항암화학요법을 시행한 후 경동공온열치료, 혹은 다른 국소 치료와의 병용 치료 효과에 대해 보고하고 있다.^{6,9,20-22,26-29} 본 연구에서도 10명 14안에서 일차로 항암화학요법을 시행하였고, 1명 1안 3개 종양에 대해서는 일차로 경동공온열치료를 시행하여 모두 효과적인 종양의 퇴행을 가져왔다.

다발성 망막모세포종에서 일차적인 항암화학요법과 국소치료의 병합은 현재 망막모세포종에서 보존적 치료의 근간을 이루고 있다.^{6,26,27,30,31} Shields et al³²에 의하면 vincristine, etoposide, carboplatin으로 구성된 항암화학요법을 시행하고 두 달 뒤, 종양의 크기가 평균 35% 감소하고 높이(두께)가 49% 감소하였으며, 46% (25/54)에서는 완전 퇴행을 보이고, 54% (29/54)에서는 부분 퇴행을 보여, 유리체 전이가 없던 모든 종양에서 안구적출 및 외부 방사선 조사를 피할 수 있었다. 또한, 저자들이 이전에 보고한 바에 따르면, 한국인의 망막모세포종에서 R-E 분류 IIb 이하의 경우, 일차적인 항암화학요법 후 86%에서 종양이 완전 퇴행하여 안구를 보존할 수 있었다.³³

한편, 항암화학요법 만으로는 종양의 완전 퇴행을 가져오기 어렵기 때문에,⁶ 우선 항암화학요법으로 종양의 감소 및 퇴행을 유발한 뒤(chemoreduction), 보존적인 국소 치료로 레이저 광응고 치료, 냉동 응고, 경동공온열치료 등을 시행함으로써 효과적인 퇴행을 가져올 수 있다.^{6,9,21,27} Shields et al⁹에 의하면 vincristine, etoposide, carboplatin 항암화학요법과 다양한 국소치료의 병용으로 R-E 분류 I-IV의 안구에서 성공적인 결과를 보았고, 5년 후 10%에서만 외부 방사선 조사 및 15%에서 안구 적출이 필요하였으나, R-E 분류 V 환자에서는 반수에서 5년 내 안구 적출이 필요하였다.

망막모세포종에서 항암화학요법과 경동공온열치료를 병용한 연구 결과를 보면 대부분 성공적인 치료 효과를 보고하고 있다.^{21,29} Shields et al²⁹은 항암화학요법과 경동공온열치료를 병용한 경우, 항암화학요법만 시행한 경우보다 4년 경과 관찰 후 국소 종양의 치료 성공률이 83% vs. 65%로 높았으며, 종양의 재발률도 항암화학요법과 경동공온열치료를 병용한 경우, 항암화학요법을 단독으로 치료한 경우에 비해 재발이 1년 내 17% vs. 25%, 4년 내 17% vs. 35%로 감소하였다고 보고하였다. Murphree et al²¹은 carboplatin, etoposide, vincristine 항암화학요법과 15~30분

간의 경동공온열치료를 동시 시행(chemothermotherapy)하는 치료를 최초로 보고하였는데, R-E 분류 I, II에 해당하는 모든 종양에서 효과적인 퇴행을 가져왔으나, 6.0 mm 미만의 종양에 대해서만 시도할 것을 권하였고, 그 이상의 크기에서는 추가적인 항암 치료 혹은 방사선 치료 등이 필요하였다. Lumbroso et al²⁰은 carboplatin 항암화학요법과 경동공온열치료의 동시 시행(chemothermotherapy)으로 평균 30개월 후 99개 종양(96.1%)에서 성공적인 퇴행을 가져왔다고 보고하였다. 본 연구에서도 항암화학요법과 경동공온열치료를 병용하였을 때, 전체 종양에서 평균 22개월 후 마지막 경과 관찰시 96.6% (57/59)에서 완전 퇴행을 가져올 수 있었고, 이전에 치료한 부위에서의 국소 재발은 관찰되지 않아 성공적인 결과를 보여주었다.

본 연구에서 항암화학요법과 경동공온열치료의 병용 방법을 보면, 대부분의 종양(10명 14안 56개)에서 일차로 항암화학요법을 시행하였다. 이중 경동공온열치료를 시행하기 전에 항암화학요법을 통한 종양의 크기 감소를 유도한 총 17개 종양 중 13개 종양은(항암효과군) 3개월 내 80% 이상의 퇴행을 보였으나, 4개 (33.9%) 종양에서는 일차적인 항암화학요법을 시행하고 평균 3.5±1.7개월 후에도 50% 미만의 퇴행을 보이거나 오히려 크기가 증가하였다(항암비효과군). 이렇게 항암화학요법이 종양의 크기 감소에 효과가 없었던 군은 진단시 종양 크기가 유의하게 컸음을 확인할 수 있었다.

한편 1명 1안 3개 종양(기저 직경: 1.0DD, 3.0DD, 3.0DD)에서는 항암화학요법을 시행하기 전에 일차로 국소적인 경동공온열치료를 시행하였는데, 진단 후 3개월 시점부터 경동공온열치료를 각각 1회, 2회, 2회 시행하여 효과적인 종양의 퇴행을 가져왔고, 31개월 후까지 국소 종양의 재발은 관찰되지 않았다. 다만 경과 관찰 중 다른 부위에서 새로운 종양이 발생하여, 추가적인 항암화학요법과 해당 부위에 경동공온열치료를 시행하였다.

경동공온열치료의 성공적인 효과를 보고한 연구 결과들을 보면, 대체로 크기가 2DD 미만의 작은 종양을 대상으로 한 것은 주목할 만 하다. Shield et al²⁵에 의하면 평균 3.0 mm 직경의 작은 종양에 대해 경동공온열치료를 단독 혹은 항암화학요법과 병용하여 시행하였을 때 85.6%에서 완전 퇴행하였으며, 종양의 크기가 3.0 mm보다 큰 경우에 그렇지 않은 경우 보다 경동공온열치료의 에너지와 조사 시간, 치료 횟수가 더 많이 요구되었다고 보고하였다. 또한 3.0 mm보다 큰 경우, 항암화학요법의 병용치료가 선행되었던 경우가 78% vs. 48%로 더 많았고, 경동공온열치료의 횟수가 증가

하면서 국소적인 홍채 위축이나 수정체 혼탁 등의 합병증이 더 많이 관찰되었다. Abramson and Scheffler¹⁷에 의하면, 평균 0.67DD (범위 0~1.5) 직경의 작은 종양을 대상으로 경동공온열치료를 단독으로 시행하였을 때, 92% (84/91)의 종양에서 완전 퇴행하였으며 추가적인 전신 혹은 국소 치료가 필요하지 않았다.

본 연구에서도 96.6%에서 마지막 경과 관찰 시점에 완전 퇴행하였으나, 퇴행에 실패한 두 개의 종양을 살펴보면, 경동공온열치료 전 종양 크기가 각각 10DD, 6DD로 전체 종양 중 가장 큰 종양에 해당하였다. 그 중 하나는 단안 망막모세포종 환자에서 진단시 및 경동공온열치료 전 크기가 10DD의 큰 종양이었고, 8개월간 8회의 항암화학요법과 2회의 경동공온열치료로 70%에서 cottage cheese appearance를 보이며 퇴행하였으나, 30%의 종양 조직이 계속 생존하고 진행하여 결국 안구 적출이 필요하였다. 나머지 한 개의 종양은 진단시 크기가 7DD, 항암화학요법 후 경동공온열치료 전 크기가 6DD인 종양으로, 12회의 항암치료 및 1회의 경동공온열치료를 시행하고 2개월 후 마지막 경과 관찰 시 종양의 80%에서 부분 퇴행하였다. 후자의 경우는 경동공온열치료 후 경과 관찰 기간이 짧아, 추가적인 항암 치료나 경동공온열치료로 완전 퇴행할 가능성도 배제할 수 없겠다.

완전 퇴행한 종양(57/59)에서 완치에 필요한 경동공온열치료의 평균 횟수는 1.3 ± 0.5 회(범위 1~3회)였으며, 마지막 경동공온열치료 후 평균 1.5 ± 0.9 개월(범위 1~5개월) 후에 완전 퇴행을 보였다. 경동공온열치료의 효과는 치료 후 1~2개월 내 나타나므로, 그 기간 이내 종양의 퇴행이 유발된 것은, 전후로 시행한 항암화학요법의 효과도 복합적으로 작용하겠으나, 보다 직접적으로 경동공온열치료의 효과가 국소 부위에 직접 작용한 것으로 생각할 수 있다.

경동공온열치료를 시행할 때 기계의 종류 및 광점의 크기, 레이저 세기(mW), 조사 시간, 총 에너지, 치료 끝 시점 및 치료의 적응증 등은 연구마다 다르고 표준화된 방법이 없다. 본 연구에서는 평균 레이저 세기 229 mW, 평균 레이저 에너지 25 J로, 기존에 경동공온열치료를 단독으로 시행한 연구에서 보고된 평균 레이저 세기 375 mW, 평균 레이저 에너지 55.6 J보다 적은 레이저 세기와 에너지로 시행하면서도 유사한 성공률을 보여, 여기에는 항암화학요법과의 병용으로 인한 효과가 있을 것으로 해석할 수도 있다.¹⁷

경동공온열치료 후 실패의 위험 인자로 현재까지 알려진 변수는 성별이 남자인 경우,^{9,17} 진행된 단계의 R-E 분류,⁹ 단안 망막모세포종,²⁶ 그리고 진단시 연령이 많은 경우, 초기 종양의 크기가 큰 경우, 종양의 위치가

아래 혹은 후극부에 위치한 경우, 유리체 전이가 있는 경우 등이 있으나 보고마다 다소 차이가 있다.^{9,17,26} 본 연구에서는 성별이나 진단시 연령에 따른 경동공온열치료 효과의 차이는 없었으나, 경동공온열치료 직전 종양의 기저 직경이 클수록, 그리고 종양의 위치가 위쪽, 혹은 시신경을 중심으로 이측에 위치하는 경우에, 단 1회의 경동공온열치료로 완전 퇴행하지 못할 가능성이 높았다. 종양의 위치와 관련된 결과의 차이는 그 해석에 있어서 주의를 요하며, 설명 가능한 원인이 명확하지 않아 추가적인 연구가 필요하겠다.

경동공온열치료의 합병증으로는 국소적인 홍채 위축(36%), 주변부의 국소적인 수정체 혼탁(24%), 망막의 견인(5%), 망막 혈관 폐쇄(2%), 그리고 일시적인 삼출성망막박리(2%) 등이 보고되었으며, 경동공온열치료의 횟수가 증가할수록 합병증 발생 빈도도 증가한다는 보고도 있다.²⁵ 본 연구에서는 1안에서 1회의 경동공온열치료 후 일시적인 삼출성 망막박리가 관찰되었으나, 안저에 다른 활동성 병변이 없이 안정적이었으며 기타 합병증은 관찰되지 않았다.

본 연구에서는 국소 종양의 퇴행 후 동일한 위치에서의 재발은 관찰되지 않았다. 그러나, 경동공온열치료와 항암화학요법의 병용으로 완전 퇴행한 후에도 국소 종양이 재발하는 경우가 20개월 후까지 보고되고 있어,²⁰ 본 연구에서와 같이 종양의 완치 후 경과 관찰 기간이 평균 12.5 ± 9.4 개월(범위 0~32개월)로 길지 않은 경우, 국소 종양의 재발 및 이차 종양의 발생 여부를 정확하게 평가할 수 없으며, 이에 대해서는 장기적인 경과 관찰이 필요하겠다.

한편, 이번 연구의 대상에는 포함되지 않았으나, 진단 후 발견된 최초 3개 종양에 대해 일차로 국소 레이저 광응고 치료를 시행하고, 한 달 후 반응이 없는 1개 종양(3DD)에 대해 경동공온열치료를 2회 추가하였을 때, 1개월 후 종양이 퇴행하는 것을 관찰할 수 있었다. 이는 경동공온열치료가 레이저 치료 등 다른 국소 치료에 잘 듣지 않는 종양에도 효과적이어서, 경동공온열치료와 기타 국소치료를 병용하는 것도 치료 효과를 높일 수 있음을 확인할 수 있었다.

본 연구는 후향적인 분석 방법, 경동공온열치료의 방법을 표준화하지 않은 점과 항암화학요법과의 병용으로 단독 효과를 평가하기 어려운 점, 대상수가 부족한 점과 경과 관찰 기간이 충분히 길지 않은 점 등에서 한계를 지니고 있으며, 보다 많은 환자를 대상으로 치료의 적응증 및 방법을 표준화하여 장기적인 경과 관찰이 필요하겠다. 한편 종양의 크기는 엄밀하게 종양의 기저 직경뿐 아니라 종양의 높이도 고려해야 하는데, 본 연구에서는 종양의 높이는 고려하지 않았다. 그러나 종양의 높이는

안저 검사만으로 정확한 측정이 불가능하고 기저 직경에 비례하는 경향이 있으며 후향적 연구 특성상 안저 사진 만으로 계측이 어려워 분석에 포함하지 않았다.

결론적으로, 다발성 망막모세포종에서 경동공온열치료 단독 혹은 항암화학요법과의 병용으로 효과적인 종양의 퇴행을 가져올 수 있었으며, 항암화학요법과 경동공온열치료 모두 치료 전 종양의 기저 직경이 작을수록 성공적인 치료 효과를 보였다. 항암화학요법의 전신적인 부작용을 고려할 때, 조기 진단으로 발견 가능한 크기가 작은 종양에 대해서는 경동공온열치료 단독 요법의 효용성이 기대되며, 이에 대해 경동공온열치료의 효과 및 적응증에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

참고문헌

- Abramson DH, Niksarli K, Ellsworth RM, Servodidio CA. Changing trends in the management of retinoblastoma: 1951-1965 vs 1966-1980. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31:32-7.
- Shields CL, Shields JA, De Potter P. New treatment modalities for retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7:20-6.
- Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998;105:573-9.
- Yu YS, Kim IH, Ahn HS. Late-onset osteosarcoma in bilateral retinoblastoma survivor. *J Korean Ophthalmol Soc* 1996;37:1349-53.
- Fontanesi J, Pratt CB, Hustu HO. Use of irradiation for therapy of retinoblastoma in children more than 1 year old: the St. Jude Children's Research Hospital experience and review of literature. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:321-6.
- Shields CL, Shields JA, Needle M, et al. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997;104:2101-11.
- Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1321-8.
- Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1339-43.
- Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 2002;133:657-64.
- Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA, Kakebeeke-Kemme HM, de Wolff-Rouendaal D. Transpupillary thermotherapy by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol* 1992;82:185-91.
- Oosterrhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1995;113:315-21.
- Tsai TH, Yang CM, Yang CH, et al. Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration in Taiwan. *Eye* 2007;21:721-6.
- Lanzetta P, Michieletto P, Pirracchio A, Bandello F. Early vascular changes induced by transpupillary thermotherapy of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2002;109:1098-104.
- Rishi P, Sharma T. Transpupillary thermotherapy for large-sized subfoveal circumscribed choroidal hemangioma. *Retina* 2006;26:974-6.
- Gündüz K. Transpupillary thermotherapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma. *Surv Ophthalmol* 2004;49:316-27.
- Subramanian ML, Reichel E. Current indications of transpupillary thermotherapy for the treatment of posterior segment diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:155-8.
- Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology* 2004;111:984-91.
- Ozdek S, Urgancioglu B, Turkcu UO, Bilgihan A. A possible mechanism for transpupillary thermotherapy: nitric-oxide-related cellular damage. *Can J Ophthalmol* 2007;42:609-12.
- Lagendijk JJ. A microwave heating technique for the hyperthermic treatment of tumours in the eye, especially retinoblastoma. *Phys Med Biol* 1982;27:1313-24.
- Lumbroso L, Doz F, Urbietta M, et al. Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2002;109:1130-6.
- Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1348-56.
- Lin HY, Lee FL, Ko YC, Hsieh YL. Multifocal retinoblastomas treated with transpupillary thermotherapy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002;65:41-4.
- Oh JW, Yun IH. Transpupillary thermotherapy in circumscribed choroidal hemangioma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:992-7.
- Kim US, Yu SY, Kim SW, Kwak HW. Five cases of transpupillary thermotherapy for intraocular tumors. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:2942-9.
- Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:885-93.
- Antoneli CB, Ribeiro KC, Steinhart F, et al. Treatment of retinoblastoma patients with chemoreduction plus local therapy: experience of the AC Camargo Hospital, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:342-5.
- Birchard B, De Bruycker JJ, De Potter P, et al. Combined chemotherapy and local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:411-5.
- Lumbroso L, Doz F, Levy C, et al. Diode laser thermotherapy and chemothermotherapy in the treatment of retinoblastoma. *J Fr Ophthalmol* 2003;26:154-9.

- 29) Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, et al. Macular retinoblastoma managed with chemoreduction: analysis of tumor control with or without adjuvant thermotherapy in 68 tumors. Arch Ophthalmol 2005;123:765-73.
- 30) Rodriguez-Galindo C, Chantada GL, Haik BG, Wilson MW. Treatment of retinoblastoma: current status and future perspectives. Curr Treat Options Neurol 2007;9:294-307.
- 31) Greenwald MJ, Goldman S, Strauss LC. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. Ophthalmology 1998;105:1579-81.
- 32) Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, et al. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol 1996;114:1330-8.
- 33) Kim JH, Yu YS, Khwarg SI, et al. Clinical result of prolonged primary chemotherapy in retinoblastoma patients. Korean J Ophthalmol 2003;17:35-43.

=ABSTRACT=

Combination of Chemotherapy and Transpupillary Thermotherapy for Retinoblastoma

Hee Kyung Yang, M.D.¹, Jeong Hun Kim, M.D.^{1,2}, Ho Kyung Choung, M.D.^{2,3},
Seong Joon Kim, M.D.^{1,2}, Young Suk Yu, M.D.^{1,2}

*Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Korea
Seoul Artificial Eye Center, Seoul National University Hospital Clinical Research Institute², Seoul, Korea
Department of Ophthalmology, Seoul National University Boramae Hospital³, Seoul, Korea*

Purpose: To evaluate the results of transpupillary thermotherapy combined with chemotherapy for the treatment of retinoblastoma.

Methods: Retinoblastoma patients treated with chemotherapy and transpupillary thermotherapy from November, 2004 to October, 2007 were retrospectively reviewed. Local tumor control was assessed in terms of regression or recurrence, at 1 month after chemotherapy and each session of thermotherapy, as well as the final follow-up period.

Result: Fifty-nine tumors were treated in 15 eyes of 11 children. Age at diagnosis was 7.4 ± 6.9 months. Mean tumor diameter at the time of diagnosis was 2.2 ± 2.1 disc diameters (DD) and mean tumor diameter at the time of initial thermotherapy was 1.8 ± 1.7 DD. Mean number of thermotherapy sessions for each tumor was 1.3 ± 0.5 . Total tumor regression was obtained for 96.6% of tumors after a mean follow-up of 22.3 ± 10.7 months. The initial tumor size before thermotherapy was significantly smaller in the group of tumors showing total regression after the first session of thermotherapy. The time required for total regression after initial thermotherapy was related to the initial tumor size before thermotherapy.

Conclusions: Transpupillary thermotherapy combined with chemotherapy is an effective modality for treating retinoblastoma, and the initial tumor diameter before treatment is a strong predictive factor of successful treatment response.

J Korean Ophthalmol Soc 2008;49(10):1619-1628

Key Words: Chemotherapy, Retinoblastoma, Transpupillary thermotherapy

Address reprint requests to **Young Suk Yu, M.D., Ph.D.**

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine

#28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 82-2-2072-2438, Fax: 82-2-741-3187, E-mail: ysyu@snu.ac.kr