

안와 부속기 MALT 림프종 환자에서 R-CVP 복합 항암 화학 요법의 치료 효과

박성진¹ · 이원식³ · 양재욱^{1,2}

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실¹, 안신생혈관질환 치료기술 개발센터², 인제대학교 의과대학 부산백병원 내과학교실³

목적: Ocular Adnexal MALT Lymphoma (OAML) 환자에서 Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone (R-CVP) 항암 요법의 치료효과를 보고하고자 한다.

대상과 방법: 2012년 1월부터 2012년 12월까지 OAML로 확진된 7명에게 R-CVP 복합 항암 화학 요법을 시행하였다. R-CVP는 3-4주 간격으로 총 6주기를 실시한 후 Rituximab[®]을 3주 간격으로 2회 추가 투여하였다. 반응 평가는 3주기 R-CVP 종료 3주 후에 1차 중간 종양 평가를 시행하고, 6주기 R-CVP 종료 후 3주에 2차 중간 종양 평가를 시행하며 2차 Rituximab 투여 후 3주에 최종 종양 반응 평가를 실시하였다.

결과: R-CVP 환자 7명(8안) 모두에서 1차 중간 종양 평가에서 증세의 호전 및 안와 CT와 MRI 상에서 종양의 크기가 현저하게 줄어들었으며, 6명의 환자에서 임상적으로 완전반응, 1명의 환자에서 부분 반응에 도달하였다. 항암 요법 투여 중 호중구감소증 및 면역 글로불린 감소 등의 혈액학적 변화는 없었으며, 심각한 감염은 발생하지 않았다.

결론: OAML 환자에서 R-CVP 병합 항암 화학 요법은 고식적 국소 방사선 치료와 단독 항암 화학 요법의 한계점을 극복하고 관해율을 높일 수 있는 효과적이고 안전한 치료법으로 고려해 볼 수 있다.

〈대한안과학회지 2013;54(8):1157-1164〉

안와의 악성 림프종은 전체 비호지킨림프종의 1-2%, 림프절 외 림프종의 8%를 차지하고 있는 질환이다.¹ WHO 분류법에 의하면, 안와림프종 중 MALT 림프종은 가장 흔한 조직학적 유형이며,² 특히 한국인에 있어서는 서양인에 비해 전체 안와림프종 중 MALT 림프종이 차지하는 비율이 높은 것으로 알려졌다.³⁻⁶

안와 MALT 림프종의 예후는 비교적 양호하지만, 높은 임상적 병기, 비결막성, 림프절 침범, 진단 당시 양측성인 경우 등은 나쁜 예후와 관계가 있다.¹ 한편 안와 MALT 림프종의 예후가 전체적으로 양호한 것으로 평가되더라도 기존에 사용되는 국소 방사선 치료 후의 재발률은 0-33%까지 다양하게 보고되고 있다.⁷⁻¹¹

재발의 위험성이 높은 경우, 구후나 안와에 근접한 경우, 또는 외안근을 직접 침범하여 충분한 양의 방사선을 조사할 수 없는 경우에는 국소적 방사선 치료보다 항암 화학 요법이 선호될 수 있다.¹¹

Rituximab은 mouse/human 키메라 IgG-kappa 단일 클론 항체로 정상적인 그리고 악성 B 림프구 표면에 있는 CD20 항원을 공격한다. 이와 같은 원리를 바탕으로 근래 CD20 양성 악성 림프종에 대한 항암 화학 요법의 치료 성적은 기존 항암 화학 요법에 Rituximab을 추가함으로써 많은 향상을 보여왔다.¹²

따라서 본 연구에서는 CVP 항암 화학 치료에 Rituximab을 추가한 R-CVP 복합 항암 화학요법의 유효성을 알아보고자 하였다.

■ Received: 2012. 12. 29. ■ Revised: 2013. 3. 26.

■ Accepted: 2013. 6. 25.

■ Address reprint requests to **Jae Wook Yang, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Busan Paik Hospital, #75
Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea
Tel: 82-51-890-8710, Fax: 82-51-890-6329
E-mail: oculoplasty@gmail.com

* This study was presented as a narration at the 108th Annual Meeting of the Korean Ophthalmology Society 2012.

* This study was supported by a grant from the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare Affairs, Republic of Korea (Grant NO. H112C0005).

대상과 방법

R-CVP 대상군은 2012년 1월부터 2012년 12월까지 AJCC (American Joint Committee on Cancer) 안와 림프종 TNM staging에서 T1N0M0가 아닌 Ann Arbor 제1병기, Ann Arbor 제2병기, 양측 결막에 침범한 bT1N0M0에 해당하는 총 7명(8안)의 환자를 대상으로 하였고, 그 중 양측 결막에 침범한 T1b staging이 1명, 안와를 침범한 T2

staging이 4명, 눈꺼풀을 침범한 T3 staging이 2명이었으며, 림프절의 침범과 전이는 없었다.

대상 환자의 선정 조건은 WHO 분류에 따라 조직학적으로 확인된 안와 MALT 림프종 환자 중 선행하는 치료를 받지 않은 만 18세 이상, ECOG performance criteria: 0, 1, 2에 해당하는 적절한 조혈기능, 적절한 간기능, 적절한 신장기능을 가지며 생존기대치(life expectancy)가 최소한 6개월 이상, 폐경 후 2년 이내 혹은 가임기 여성의 경우, 혈청 및 뇨 임신반응 검사에서 음성, 자필 고지 동의서(written informed consent)에 동의한 자로 하였다.

대상 환자의 제외 조건은 MALT 림프종 이외의 안와 림프종, Ann Arbor stage III 또는 IV인 환자, 중추 신경 림프종 환자, 임신부 또는 수유 중인 환자, 간 기능 이상, 신장 기능 이상, 심각하거나 조절이 되지 않는 내과적 질환을 동반한 환자, 현성 감염 환자, Non-melanoma skin tumor 또는 stage 0 (in situ) cervical carcinoma를 제외한 악성 종양을 갖고 있거나 병력이 있는 환자, 이미 알고 있는 임상 시험 약제에 대한 과민 반응을 가진 환자로 하였다.

R-CVP 요법은 3-4주 간격으로 6회 실시하고 6주기 R-CVP 투여 후 3주, 6주 후 Rituximab 단독 요법을 2회 추가 실시하였다. 반응 평가는 3주기 항암 치료 이후 3주에

1차 중간 종양 평가를 시행하고, 6주기 항암 치료 이후 3주에 2차 중간 종양 평가를 시행하며, 3주 간격으로 2회 Rituximab 투여 후 3주 후에 최종 반응 평가를 실시하였다. 또한 시기와 상관 없이 질환의 진행이 의심되는 경우에 평가하였다. 치료 기간 중 모든 방문은 3일내 시행하였다. 이후 재평가 및 추적 관찰은 최종 반응 평가 후 3, 6, 9, 12, 16, 20, 24, 30, 36개월째 시행하였다. 진단 후 항암 화학요법은 다음과 같이 시행하였다. Rituximab은 정맥 주사로 375 mg/m^2 , Cyclophosphamide는 정맥 주사로 750 mg/m^2 , Vincristine은 정맥 주사로 1.4 mg/m^2 , Prednisolone은 경구로 60 mg/m^2 의 용량으로 투여하였다.

전체반응률은 Cheson et al¹³에 따라 평가된 완전 반응(complete remission, CR) 또는 부분 반응(partial remission, PR), SD (stable disease), PD (progressive disease) 환자의 비율로 정의하였다(Table 1).

결 과

남녀의 비는 남자 6명, 여자 1명의 비율을 보였다. 평균 나이는 43.9세였으며, 증상 발현까지의 평균 기간은 2개월이었다. 양측 결막에 침범한 T1b staging이 1명, 안와를 침

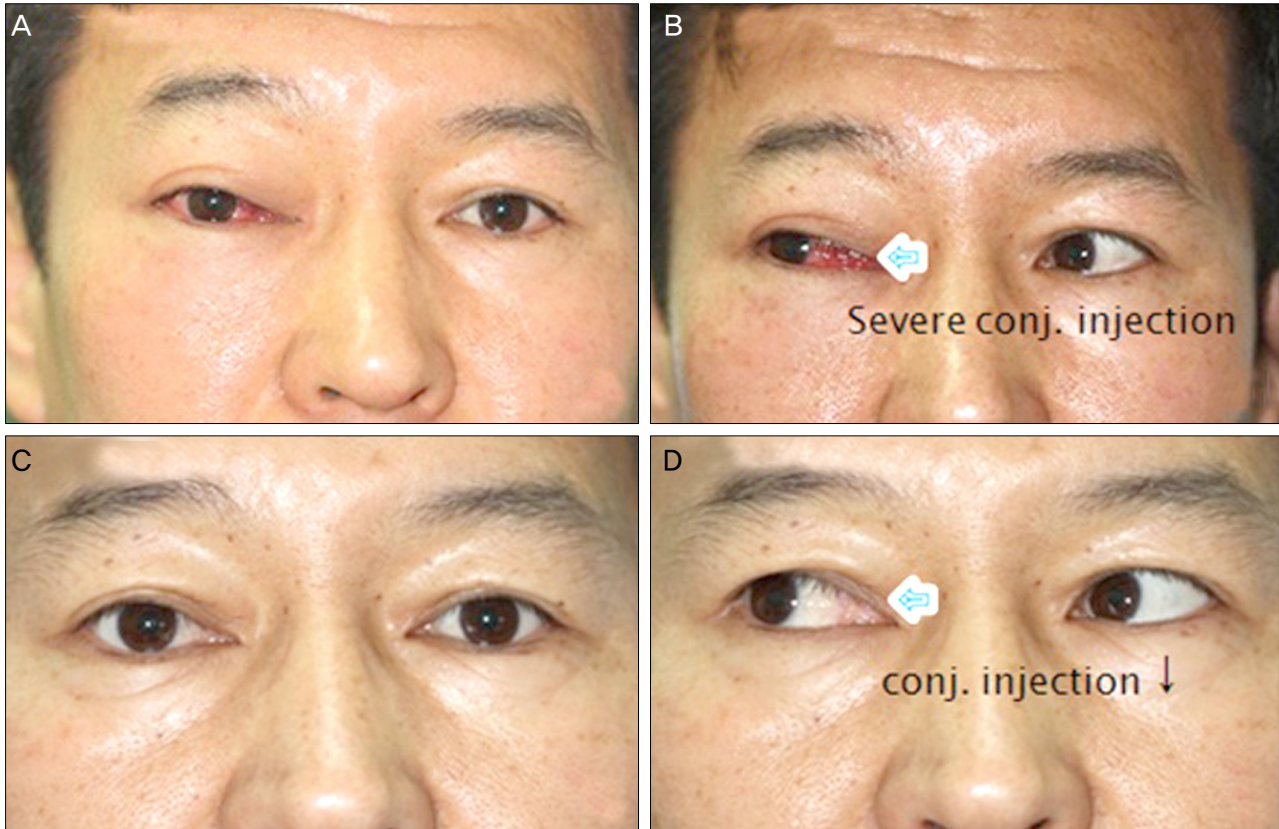


Figure 1. Right eye shows upper lid swelling, proptosis, conjunctival injection and chemosis (A, B). Upper lid swelling, proptosis, conjunctival injection and chemosis, medial gaze limitation in right eye have markedly decreased after R-CVP infusion (C, D).

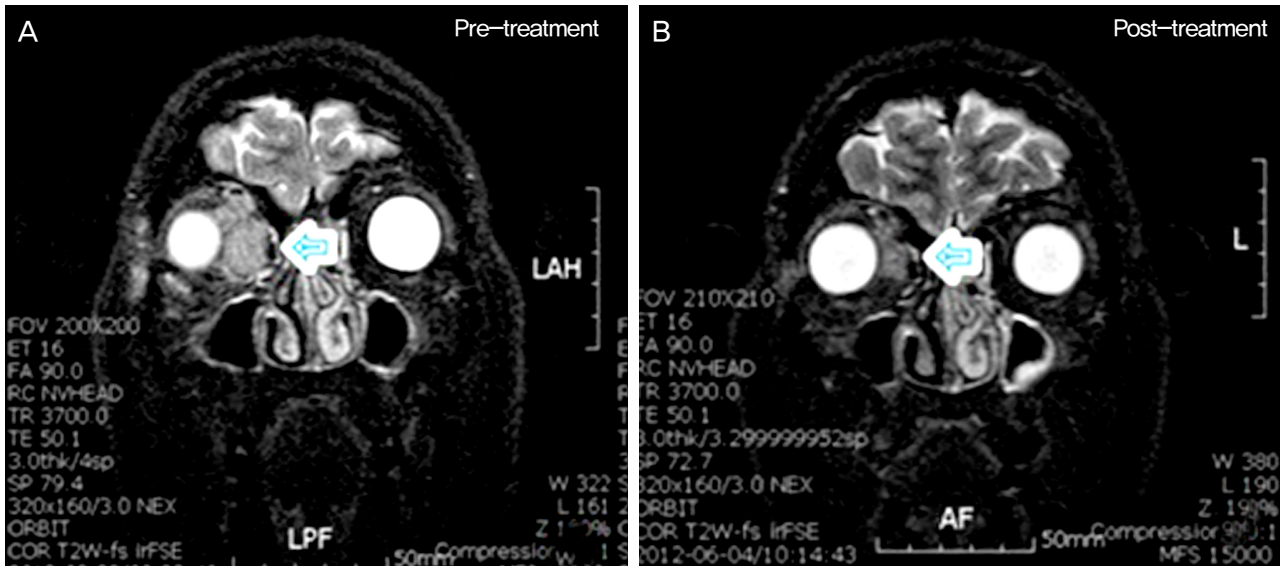


Figure 2. Coronal MRI scans show enhancing mass in medial aspect (involving conal/intraconal/extracanal spaces) of right orbit (postseptal location). (A) It extends to orbital apex, but there is no evidence of tumor invasion into right optic canal or intracranial extension. After R-CVP infusion, size and enhancement of known orbital MALT lymphoma in right postseptal medial area have moderately decreased. (B) In CT scans no enhancing mass was detected (figure not shown).

범한 T2 staging이 4명, 눈꺼풀을 침범한 T3 staging이 2명이었으며, 림프절의 침범과 전이는 없었다. T2 staging이 57.1%로 가장 많은 비율을 차지하였으며, 그 다음이 28.6%의 T3 staging이었다. 반면 T1 staging은 14.3%로 상대적으로 예후가 더 불량한 T2, T3 staging이 전체의 85.7%를 차지하였다. 양측성으로 침범한 경우는 양측 결막에 침범한 1명이었다. 평균적인 경과 관찰 기간은 6개월이었고, 8안 모두에서 재발을 보이지 않았다. 특징적으로 각각의 증례 모두에서 OAML 발생 부위가 다를 수 있었다.

복합 항암 화학 치료에도 불구하고 호중구 감소증 및 면역 글로불린 감소 등의 혈액학적 합병증이나 심각한 감염은 발생하지 않았다.

증례 1

43세 남자가 4개월 전부터 발생한 우안 안구 돌출을 주소로 내원하였다. 특이 병력은 없었으며, 세극등 현미경 검사에서 우안 상안검 부종과 안구 돌출을 동반하고 결막 충혈 및 부종이 심하였다. 최대 교정 시력은 우안 0.8, 좌안 1.0이었으며, 우안 안압은 24 mmHg였고, 3 mm 안구 돌출이 있었다. MRD1 (Margin Reflex Distance 1)이 +2 mm, 우안 내측에 -3의 안구 운동 장애가 있었고 복시는 없었다. 안와 자기 공명 영상 촬영에서 조영 증강되는 우안 안구 후측의 근원추 내, 외를 포함하는 내측의 종괴가 관찰되었고, 근육만을 침범하고 시신경을 침범하는 소견은 없었다. 전신 검사를 통해 안와 이외엔 침범이 없음을 확인하였다. 절제 생검을 통

해 extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT Lymphoma로 확진 후 R-CVP 항암 치료를 시작하였다. 투여 후 1차 중간 종양 평가에서 우안 상안검 부종 및 안구 돌출, 결막 충혈 및 부종이 매우 호전되었으며, 추적 안와 자기 공명 영상 촬영에서 조영 증강되는 종괴의 크기가 상당히 감소하였다. 임상적으로 CR state에 이르렀다(Fig. 1, 2).

증례 2

43세 남자가 1개월 전부터 발생한 우안 안구 돌출과 결막 충혈을 주소로 내원하였다. 특이 병력은 없었으며, 세극등 현미경 검사에서 우안 안구 돌출과 결막 충혈과 부종을 동반하였다. 최대 교정 시력은 우안 0.8, 좌안 1.0이었으며, 우안 안압은 19 mmHg였고, 5 mm 안구 돌출이 있었고, 우안 하측에 -2, 외측에 -1의 안구 운동 장애가 있었고 복시는 없었다. 안와 전산화 단층 촬영에서 중등도의 균일하게 조영 증강되는 우안 안구 후측의 분명하게 경계 지어진 높은 음영의 종괴가 관찰되었고, 시신경, 뼈 등 주변 조직을 침범하는 소견은 없었다. 전신 검사를 통해 안와 이외엔 침범이 없음을 확인하였다. 절제 생검을 통해 extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT Lymphoma로 확진 후 R-CVP 항암 치료를 시작하였다. 투여 후 1차 중간 종양 평가에서 우안의 안구 돌출, 결막 충혈 및 부종이 매우 호전되었으며, 추적 안와 전산화 단층 촬영에서 조영 증강되는 종괴의 크기가 상당히 감소하였다. 임상적으로 CR state에 이르렀다(Fig. 3, 4).

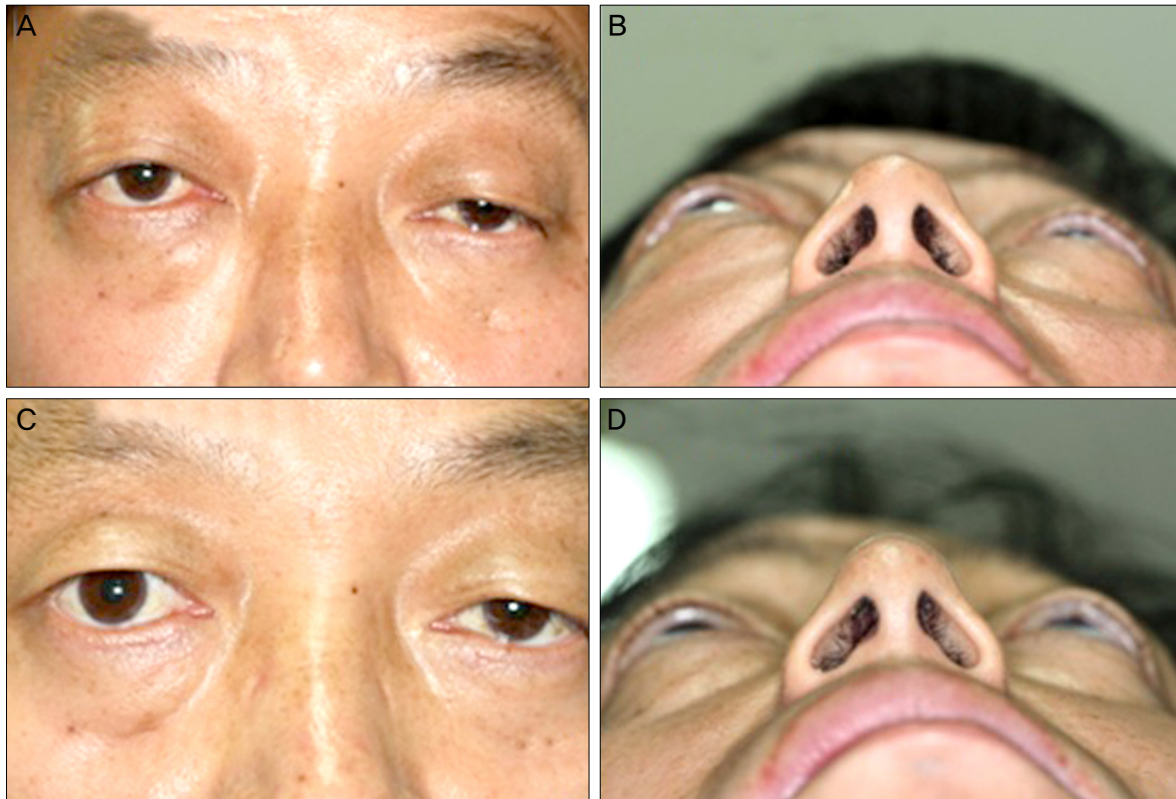


Figure 3. Right eye shows proptosis, conjunctival injection and chemosis. Down and lateral gaze limitation of right eye is prominent (A, B). Proptosis, conjunctival injection and chemosis, down and lateral gaze limitation in right eye have markedly decreased after R-CVP infusion (C, D).

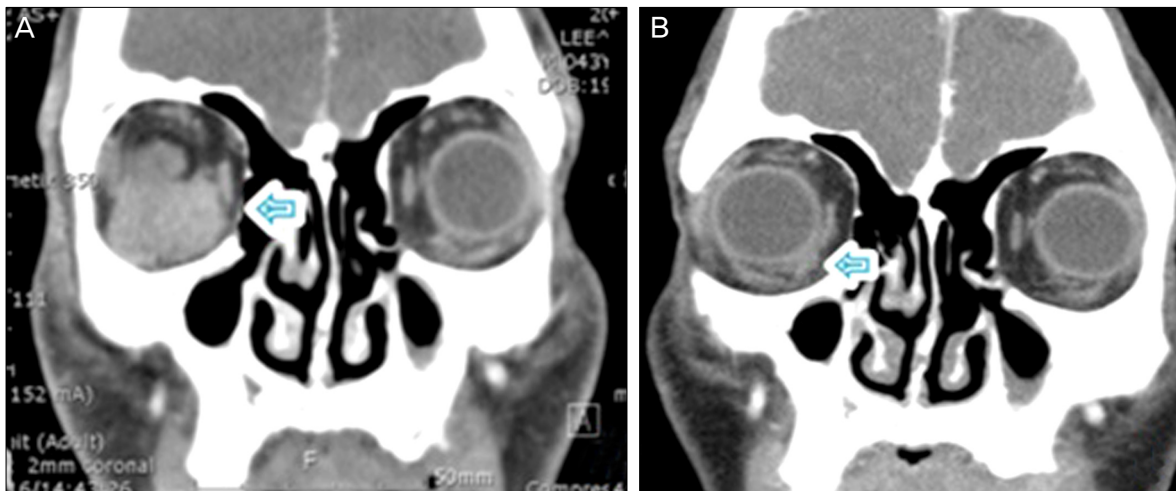


Figure 4. Coronal CT scans show sharply defined high density mass with moderate homogenous enhancement in retrobulbar space of right orbit (A). No evidence of adjacent bony erosion or intracranial extension. After R-CVP infusion, markedly decreased extent of homogenous enhancing mass in retrobulbar space of right orbit has seen (B).

증례 3

31세 남자가 정확한 발생 시기를 알 수 없는 우안 눈물 언덕 부위와 양안 아래 눈꺼풀 결막 충혈과 부종을 주소로 내원하였다. 특히 병력은 없었으며, 세극등 현미경 검사에

서 우안 눈물 언덕 부위와 양안 아래 눈꺼풀 결막 충혈과 부종을 동반하였다. 최대 교정 시력은 우안 1.0, 좌안 1.0이었으며, 안와 전산화 단층 촬영에서 우안의 전중격과 근원추 외, 하사근의 전하측 구역에 종괴가 관찰되었고, 시신경, 뼈 등 주변 조직을 침범하는 소견은 없었다. 전신 검사

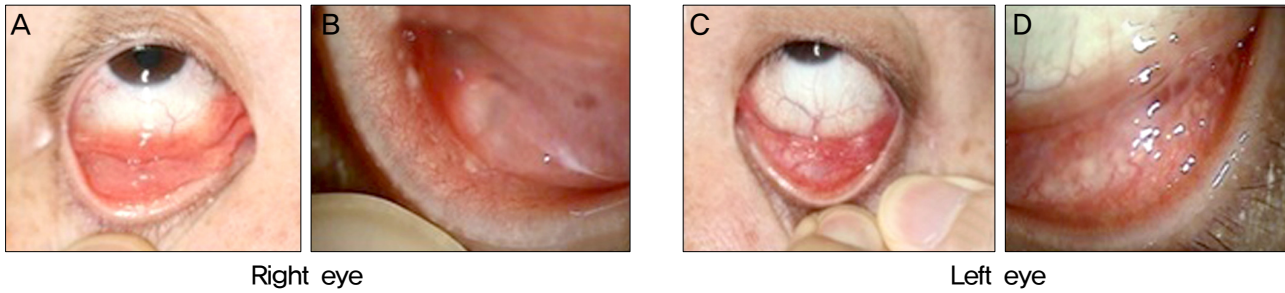


Figure 5. Both eyes show lower conjunctival injection and salmon patch appearance mass-like lesion (A, C). Lower conjunctival injection and chemosis in both eye have markedly decreased after R-CVP infusion. In CT and MRI scans, no visualization of discrete mass lesion in both orbits and periorbital (B, D).

Table 1. Demographics and clinical characteristics in patients treated with R-CVP diagnosed with ocular adnexal MALT lymphoma

Case	Sex/ Age	Clinical manifestations	Laterality	Site (lesions)	Median period between symptom appearance and first clinic visit (month)	Staging	Final response	Complications	Follow up (month)
1	M/39	Lower lid swelling Conjunctival injection	OS	Orbit	1	II	CR	Peripheral neuropathy (tingling sensation)	9
2	M/43	Proptosis, (3 mm) Upper lid swelling EOM limitation : -3 at medial	OD	Eyelid	4	III	CR	URI Sx	7
3	M/43	Proptosis, (5 mm) EOM limitation : -2 at down, -1 at lateral	OD	Eyelid	1	III	CR	Peripheral neuropathy (tingling sensation)	8
4	M/51	Lower lid swelling Conjunctival injection	OS	Orbit	1	II	CR	-	5
5	M/31	Lower conjunctival injection Lower lid swelling	OS	Orbit	3	II	CR	URI Sx	4
6	F/53	Upper lid drooping and swelling	OU	Conjunctiva	3	I	CR	-	6
7	M/47	Upper lid swelling EOM limitation : -1.5 at up, -1 at medial	OD	Orbit	1	II	PR	-	3

EOM = extraocular muscle; CR = complete remission; PR = partial remission; URI = upper respiratory infection.

를 통해 안와 이외엔 침범이 없음을 확인하였다. 절제 생검을 통해 extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT Lymphoma로 확진 후 R-CVP 항암 치료를 시작하였다. 투여 후 1차 중간 종양 평가에서 우안 결막 충혈 및 부종이 매우 호전되었으며, 추적 안와 전산화 단층 촬영에서 조영 증강되는 종괴의 크기가 상당히 감소하였다. 임상적으로 CR state에 이르렀다(Fig. 5).

고 찰

비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)은 40%에서 림프절 외에서 발생하며 그 중 5-14%가 안와에 발생한다.¹⁴ 안와의 종양 중 10-20% 이상이 림프구성이며 이중 림프종이 가장 흔하다.¹⁵ 안와와 안와 부속기 비호지킨림프

종의 대부분은 extranodal marginal zone B-cell lymphoma (EMZBL) of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT)이다. 안와 부속기 MALT 림프종은 눈꺼풀, 안와, 눈물샘 또는 결막에서 기원하여 서서히 커지는 병변으로 나타나며, 일반적으로 통증을 동반하지 않고, 안검 하수, 안구 돌출, 복시 등을 일으킬 정도로 크기가 커지지 않는 이상 시력 저하를 야기하지는 않는다.^{14,16} 전신적 침범없이 국소적이며, 무증상의 경과를 보이며 안와에 국한되었을 때 국소 방사선 치료로 충분히 조절될 수 있고, 이는 장기간의 효과와 함께 높은 국소적 조절 능력을 제공하였다.¹¹ 그러나 방사선 치료는 흔히 중등도의 피부반응과 결막염, 안구 건조증 등의 급성 안과적 독성 반응뿐만 아니라 백내장, 허혈성 망막병증, 녹내장, 각막 궤양, 코눈물길 폐쇄 등의 후기 합병증 또한 일으키며, 환자들의 50%에서 백내장이,

20-40%에서 안구건조증이 발생했다는 보고가 있었다.^{11,17} 본원에서 시행했던 국소 방사선 치료에 대한 연구에서도 급성 합병증으로 경미한 피부염이 가장 흔하게 발생(36명) 하였으며, 안구 건조증(10명), 각막 미란(5명) 등도 생겼다. 또한 만성 합병증으로 안구 건조증(28명), 눈물 소관 폐쇄(17명), 백내장(8명), 망막병증(4명), 눈썹 소실(1명) 등이 발생하였는데, 특히 눈물 소관 폐쇄는 눈물 흘림을 유발하여 2차적인 눈물길 수술이 필요할 수 있으며, 짧은 시기에 빠르게 진행되는 백내장, 망막병증으로 인한 시력 소실 등은 환자의 삶의 질을 저하시키는 매우 심각한 합병증으로 볼 수 있다. 그에 비해 R-CVP 군에서는 이러한 급성 또는 만성 합병증의 발생이 적었고, 이를 통해 R-CVP의 치료 효과를 확인할 수 있었다. 그 동안의 연구들은 Ann Arbor staging system을 바탕으로 하고 있는데, 이에 따르면 안와 림프종 환자들의 3분의 2가 모두 stage IE에 속하기 때문에 해부학적인 위치, 주변 조직으로의 침습 여부, 다발성, 양측성 등에 기초한 예후를 정확하게 평가할 수 없었다.¹⁸ 그 결과 방사선 치료 후 재발률은 논문에 따라 0-33%, 6-50%까지 다양하게 보고되고 있으며 특히 파종성 재발이 17%의 환자에서 보고된 경우가 있었다. 본원 연구의 경우 평균 4500 cGy의 국소 방사선 치료 후 28.6%의 재발률을 보였고, 또한 비결막 조직에 침범한 경우는 재발이 높고 예후가 불량한 것으로 보고되고 있다.¹⁹ 방사선 치료의 재발은 높은 침범도를 가진 경우, 구후나 안와에 근접한 경우, 또는 외안근을 직접 침범하는 등 특히 국소적인 고용량의 방사능 조사가 힘든 경우에 높게 발생하는 것으로 나타났다. 이에 비해 R-CVP 군에서는 재발을 보이지 않았다. 파종성 또는 고위험성 안와 부속기 림프종은 대부분 단독 약제 또는 세포 독성 복합 항암 화학 요법으로 치료되고 있다.¹⁹ 그러나 몇몇 시도되고 있는 항암 요법은 저위험성 안와 부속기 림프종 환자의 단지 적은 일부에게만 제한되어 사용되었다.¹⁹⁻²¹ 2008년 Song et al²²의 발표에 의하면 국소적인 안와 부속기 EMZBL의 1차 치료로 cyclophosphamide, vincristine, prednisolone (CVP)의 병합 항암 화학 요법으로 66.7%의 관해율을 보였다. 이 결과는 OAML 환자 치료의 새로운 방향성을 제공하였고, 방사선 치료를 대신하여 병합 항암 화학 요법이 1차 치료로 대두될 수 있는 가능성을 제시하였다. 그러나 2011년 Paik et al²³은 24명의 비결막성 OAML 환자를 대상으로 3종류의 병합 항암 화학 요법과 방사선 치료와의 병합 및 비교 연구를 통해 항암 화학 요법의 결과가 방사선 치료보다 우수하나 화학 요법만으로는 재발이 발생하므로 새로운 치료법에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 하였다. 또한 Jakobiec and Knowles²⁴는 적절한 치료에도 불구하고 OAML의 발생 부위에 따라 결막, 안와,

눈꺼풀에서 각각 20%, 35%, 67%의 재발률을 보인다고 발표하였다.^{24,25} 이를 비롯한 여러 연구에서 항암 화학 요법 단독으로는 국소적 재발이 흔하게 발생하였고, 재발하는 경우 추가적인 방사선 치료가 요구되는 한계점이 있었다.

Rituximab은 보체와 항체 의존적 세포 독성 효과를 가져 세포 사멸을 유도하는 것으로 보인다. 표준적 항암 요법과 비교하였을 때 Rituximab은 특히 혈액학적 합병증과 감염 등이 적게 발생한다. 투약과 연관된 반응들은 대부분 경미하며, 투약 횟수가 늘어날수록 줄어든다. Rituximab은 다양한 indolent^{26,27} 또는 aggressive B-cell NHL^{12,28,29} 그리고 B-cell chronic lymphocytic leukemia³⁰⁻³⁴에서 효과를 증명하였다. 또한 항암 요법과의 병합을 통해 aggressive NHL 환자의 생존률을 향상시키는 결과를 보였다.^{35,36} Conconi et al³⁷은 MALT type의 ENMZL에서 Rituximab의 임상적 활동성에 대해 발표하였으나, 이 연구에는 결막의 림프종은 포함되지 않았다. 본 연구에서는 이 결과를 바탕으로 결막 림프종을 포함시켰으며, 관해율을 높이기 위해 CVP 항암 화학 요법과 Rituximab과의 병합 요법을 활용하였다.

R-CVP 환자 7명(8안) 모두에서 1차 중간 종양 평가에서 증세의 호전 및 안와 전산화 단층 촬영과 자기 공명 영상 촬영에서 종양의 크기가 현저하게 줄어 들었으며, 6명의 환자에서 임상적으로 완전 반응, 1명의 환자에서 부분 반응에 도달하였다. 항암 요법 투여 호중구감소증 및 면역 글로불린 감소 등의 혈액학적 변화는 없었으며, 심각한 감염은 발생하지 않았다.

R-CVP 복합 항암 화학 요법의 치료 효과 및 장점에도 불구하고 이번 연구는 몇 가지 제한점을 가진다. 첫째, 방사선 치료군에 비해 R-CVP 군의 환자수가 적고, 그 경과 관찰 기간이 짧아서 환자수가 늘어날 경우나 경과 관찰 기간이 길어질 경우 재발 발생의 가능성을 배제할 수 없다는 점이다. 둘째, R-CVP 군의 선정 조건에서 양측 결막에 침범한 경우를 제외하고는 T1N0M0 staging의 환자를 제외시켰다. 이는 방사선 치료군에서는 포함되었으며, 가장 많은 비율을 차지하는 staging이었기 때문에 방사선 치료군과 R-CVP 군의 staging에 따른 치료 효과의 정확한 비교가 어려울 수 있다.

이와 같은 한계점에도 불구하고 R-CVP 병합 요법을 1차 치료로 제시할 수 있는 것은 고식적 방사선 치료의 한계와 재발, 합병증의 발생과 기존의 항암 화학 요법의 재발 등의 이유 때문이다. 또한 이전의 연구와는 다르게 본 연구에서는 결막의 림프종까지 포함하였으며, OAML 환자에서 Rituximab과 CVP의 병합 항암 화학 요법을 새로운 1차 치료법으로 제시하고자 하였다.

이를 토대로 R-CVP 병합 항암 화학 요법은 고식적 국소

방사선 치료와 단독 항암 화학 요법의 이러한 한계점을 극복하고 합병증과 재발을 줄이며 관해율을 높일 수 있는 효과적이고 안전한 1차 치료법으로 고려해 볼 수 있다.

REFERENCES

- 1) Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood* 2009;114:501-10.
- 2) Cho EY, Han JJ, Ree HJ, et al. Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas: Extranodal marginal zone B-cell lymphoma constitutes the vast majority of ocular lymphomas among Koreans and affects younger patients. *Am J Hematol* 2003;73:87-96.
- 3) Ko YH, Kim CW, Park CS, et al. REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. *Revised European-American lymphoma. Cancer* 1998;83:806-12.
- 4) Pittaluga S, Bijnens L, Teodorovic I, et al. Clinical analysis of 670 cases in two trials of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group subtyped according to the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a comparison with the Working Formulation. *Blood* 1996;87:4358-67.
- 5) Sweetenham JW, Smartt PF, Wilkins BS, et al. The clinical utility of the Revised European-American Lymphoma (R.E.A.L.) Classification: preliminary results of a prospective study in patients with non-Hodgkin's lymphoma from a single centre. *Ann Oncol* 1999;10:1121-4.
- 6) Yoon JS, Ma KT, Kim SJ, et al. Prognosis for patients in a Korean population with ocular adnexal lymphoproliferative lesions. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2007;23:94-9.
- 7) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
- 8) Lee SW, Suh CO, Kim GE, et al. Role of radiotherapy for primary orbital lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25:261-5.
- 9) Martinet S, Ozsahin M, Belkacemi Y, et al. Outcome and prognostic factors in orbital lymphoma: a Rare Cancer Network study on 90 consecutive patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:892-8.
- 10) Raderer M, Streubel B, Woehrer S, et al. High relapse rate in patients with malt lymphoma warrants lifelong flow-up. High relapse rate in patients with malt lymphoma warrants lifelong flow-up. *Clin Cancer Res* 2005;11:3349-52.
- 11) Uno T, Isobe K, Shikama N, et al. Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: a multiinstitutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer* 2003;98:865-71.
- 12) Coiffier B. Immunotherapy: the new standard in aggressive non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Semin Oncol* 2003;30(1 Suppl 2):21-7.
- 13) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244.
- 14) Nutting CM, Jenkins CD, Norton AJ, et al. Primary orbital lymphoma. *Hematol J* 2002;3:14-6.
- 15) Bairey O, Kremer I, Rakowsky E, et al. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1994;73:2395-9.
- 16) Volpe NJ, Gausas RE. Optic nerve and orbital tumors. *Neurosurg Clin N Am* 1999;10:699-715, ix-x.
- 17) Ejima Y, Sasaki R, Okamoto Y, et al. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2006;78:6-9.
- 18) Coupland SE, White VA, Rootman J, et al. A TNM-based clinical staging system of ocular adnexal lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1262-7.
- 19) Decaudin D, de Cremoux P, Vincent-Salomon A, et al. Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options. *Blood* 2006;108:1451-60.
- 20) Ben Simon GJ, Cheung N, McKelvie P, et al. Oral chlorambucil for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the orbit. *Ophthalmology* 2006;113:1209-13.
- 21) Lee JL, Kim MK, Lee KH, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue-type of the orbit and ocular adnexa. *Ann Hematol* 2005;84:13-8.
- 22) Song EK, Kim SY, Kim TM, et al. Efficacy of chemotherapy as a first-line treatment in ocular adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2008;19:242-6.
- 23) Paik JS, Cho WK, Lee SE, et al. Ophthalmologic outcomes after chemotherapy and/or radiotherapy in non-conjunctival ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Hematol* 2012;91:1393-401.
- 24) Jakobiec FA, Knowles DM. An overview of ocular adnexal lymphoid tumors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989;87:420-42.
- 25) Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L, Burke JS. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol* 1990;21:959-73.
- 26) Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4261-71.
- 27) McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-33.
- 28) Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998;92:1927-32.
- 29) Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin DJ, et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:3266-74.
- 30) Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2003;21:1746-51.
- 31) Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:1326-31.
- 32) Keating MJ, O'Brien S, Albitar M. Emerging information on the use of rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2002;29:70-4.

- 33) Lin TS, Lucas MS, Byrd JC. Rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2003;30:483-92.
- 34) Montserrat E. Rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2003;30(1 Suppl 2):34-9.
- 35) Coiffier B. Rituximab in combination with CHOP improves survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2002;29(2 Suppl 6):18-22.
- 36) Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al. Treatment of patients with lowgrade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:268-76.
- 37) Conconi A, Martinelli G, Thiéblemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003;102:2741-5.

=ABSTRACT=

The Effect of Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisolone (R-CVP) Chemotherapy in Patients with Ocular Adnexal Extranodal Marginal Zone B Cell Lymphoma of the Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma

Sung Jin Park, MD¹, Won Sik Lee, MD, PhD³, Jae Wook Yang, MD, PhD^{1,2}

Department of Ophthalmology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹, Busan, Korea

Ocular Neovascular Disease Research Center², Busan, Korea

Department of Internal Medicine, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine³, Busan, Korea

Purpose: To report the effectiveness of rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (R-CVP) combination chemotherapy in patients with ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma (OAML).

Methods: R-CVP chemotherapy was performed in 7 patients (8 eyes) with a confirmed histopathological diagnosis of OAML from January 2012 to December 2012. A total of 6 cycles were administered at a 3-4 week interval and 2 cycles of rituximab were added at the third week. Response evaluation was performed 3 times, with the first evaluation 3 weeks after the third cycle, the second 3 weeks after the sixth cycle, and the last after the second rituximab cycle.

Results: In all 7 patients (8 eyes) with R-CVP, symptoms were improved, and the mass was markedly resolved based on orbit CT and MRI scan at first response evaluation. Clinically complete remission (CR) was achieved in 6 patients and partial response (PR) in 1 patient. At final response assessment, there was no detectable mass on orbit CT or MRI. There were no severe infections or hematologic adverse effects including neutropenia or decreased immunoglobulin during the follow-up period.

Conclusions: In OAML, R-CVP combination chemotherapy is considered an effective, safe and important therapeutic approach, reducing the limitations of classic localized radiotherapy and combination chemotherapy and improving the remission rate.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(8):1157-1164

Key Words: Ocular Adnexal MALT Lymphoma, Radiotherapy, R-CVP

Address reprint requests to **Jae Wook Yang, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Busan Paik Hospital

#75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea

Tel: 82-51-890-8710, Fax: 82-51-890-6329, E-mail: oculoplasty@gmail.com