

후천성 면역 결핍증 환자에서 발생한 각결막의 편평세포암 1예

양민규 · 김보혁 · 김미금 · 위원량 · 오주연

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 안과학교실¹, 서울대학교병원 의생명연구원 인공안구센터 안면역각막재생 연구실²

목적: 후천성 면역 결핍증 환자에서 발생한 각결막 편평상피세포암의 임상적, 조직학적 소견과 치료 경과에 대해 보고하고자 한다.
증례요약: 20년 전 후천성 면역 결핍증으로 진단받은 45세 남자 환자가 한달 전 발견한 좌안의 하이측 각결막의 종괴를 주소로 내원하였다. 병변의 절제적 생검과 mitomycin C 점적 및 반복적 냉응고요법을 시행하였으며 절제부위에 양막이식술을 시행하였다. 조직학적 검사상 squamous carcinoma in situ로 확인되었고, 면역형광염색상 세포종식표지자인 p53, p16, Ki-67이 양성이었으며 특히 Ki-67은 전층에 걸쳐 양성이었다. 수술 후 8개월까지 interferon alpha 2b (IFNa 2b)를 점안하였으며 재발 소견은 없었다.

결론: 후천성 면역 결핍증 환자의 각결막 편평상피세포암은 종식 표지자의 높은 발현율을 고려할 때 수술적 절제 후에 IFNa 2b 점안과 같은 화학적 요법을 병용하며 적극적인 경과관찰하는 것이 필요할 것이다.

〈대한안과학회지 2013;54(9):1440-1444〉

증례보고

안구표면의 상피성 신생물(ocular surface squamous neoplasia; OSSN)은 1995년 Lee and Hirst¹에 의해 제시된 이래 각막 및 결막을 침범하는 편평세포 기원의 이형성 병변을 지칭하는 단어로 사용되어 왔다. 조직학적으로는 이형성(dysplasia), 상피내암(carcinoma in situ), 침윤성 암(invasive carcinoma)을 포함하며, 위험 인자로는 연령, 남성, 자외선 노출, HPV 16 감염 등이 알려졌다.^{1,2}

아프리카의 HIV (human immunodeficiency virus) 양성인 환자군에서 OSSN의 발생이 증가함이 여러 논문에서 보고되어 왔으며,³⁻⁵ 미국에서도 결막의 악성암종과 AIDS 진단 사이에 연관성이 있음이 보고되었는데,⁶ 2008년 Guech-Ongey et al⁷에 의해 발표된 연구에 의하면, AIDS 환자의 결막의 악성암종 발병에 대한 표준화발병비(standardized incidence ratio; SIRs)는 12.2였다.

본 증례에서는 후천성 면역 결핍증(AIDS)을 가진 환자에서 발생한 각결막 상피세포암을 수술 및 수술 후 화학요법을 통해 제거한 증례를 소개하고자 한다.

45세 남자 환자가 내원 한 달 전부터 시작된 좌안의 잦은 충혈을 주소로 외래 방문하였다. 환자는 약 20년 전 후천성 면역 결핍증으로 진단받고 12년 전부터 고효능 항레트로바이러스 요법(highly active antiretroviral therapy; HAART)을 지속하고 있었다. 그 동안 캔디다 아구창, 장결핵 등 수차례의 기회감염증을 앓은 병력이 있었으나 2010년 이후로는 CD3 양성 세포가 2000개 이상, CD4 양성 세포가 200개이었고 혈중 HIV RNA는 검출되지 않은 상태로 유지되고 있었다. Combivir[®] (Zidovudine+lamivudine)와 Kaletra[®] (Lopinavir/Ritonavir)을 복용하고 있었으며, 내원 3개월 전의 혈액검사상 CD 3 양성 세포 2669개, CD 4 양성 세포 345개로 측정되었고 RNA virus titer는 검출되지 않았다.

초진 당시 양안 교정시력 1.0이었으며, 안압은 정상 범위였다. 전안부 검진에서 좌안 결막의 이측에 10 mm 가량 너비의 반투명하고 편평하게 융기된 과혈관성의 병변이 발견되었으며, 3-6시의 각막 윤부와 각막 주변부를 침범하고 있었다. 여타의 전안부 검진과 안저 검진 소견은 정상이었다. 전안부 컬러 사진과 전안부 광간섭 단층촬영 소견은 Fig. 1과 같다. 이에 좌안의 각결막 편평세포암 또는 상피내암으로 진단하고 확진과 치료를 위해 절제적 생검을 시행하였다.

점안 및 MAC (monitored anesthetic care) 마취 하에

■ Received: 2012. 11. 30. ■ Revised: 2013. 4. 29.

■ Accepted: 2013. 7. 17.

■ Address reprint requests to Joo Youn Oh, MD, PhD
 Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital, #101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
 Tel: 82-2-2072-3086, Fax: 82-2-741-3187
 E-mail: jooyounoh77@gmail.com

* This study was presented as a poster at the 107th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2012.

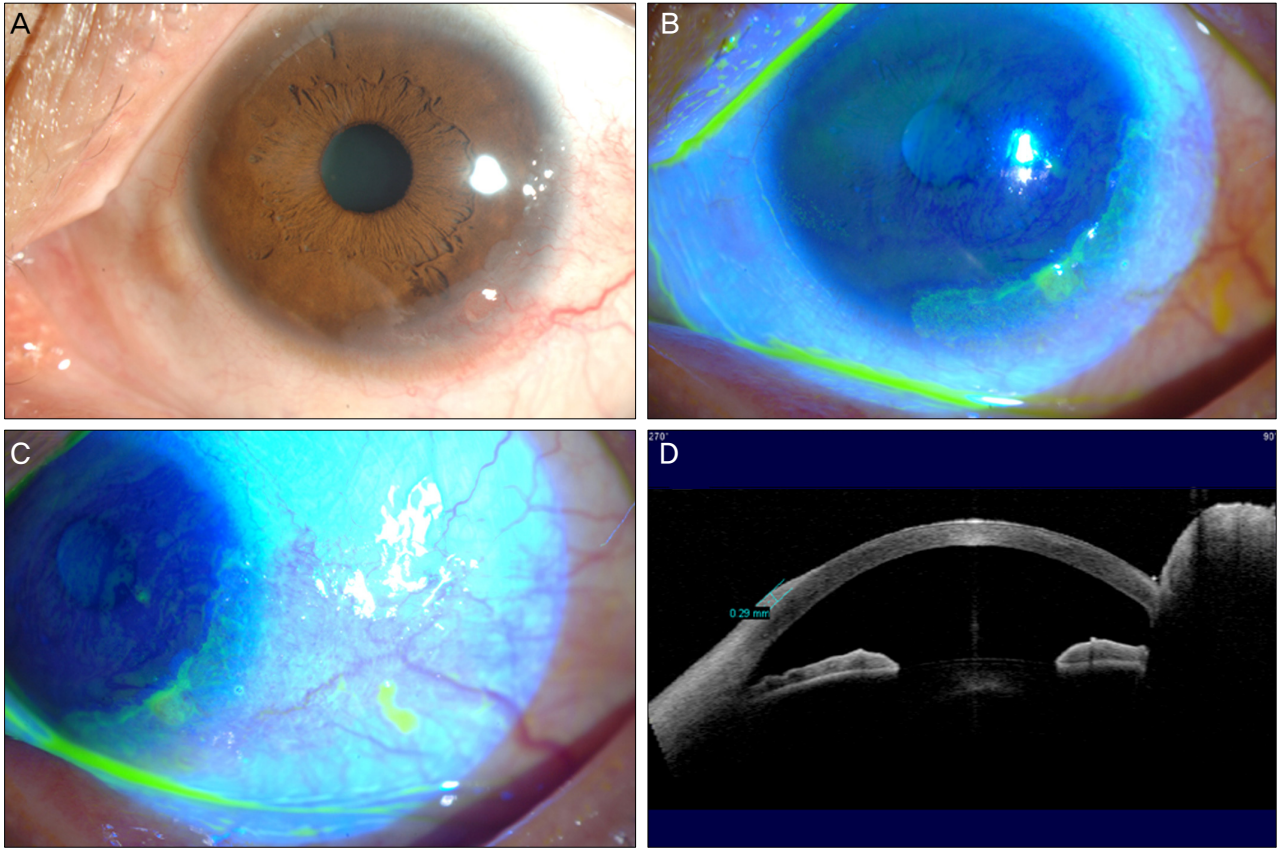


Figure 1. (A-C) Anterior segment photography showed semitranslucent hypervascular mass with irregular surface involving inferotemporal conjunctiva and cornea. (D) Anterior segment optical coherence tomography showed flat elevated lesion with 0.29 mm thickness.

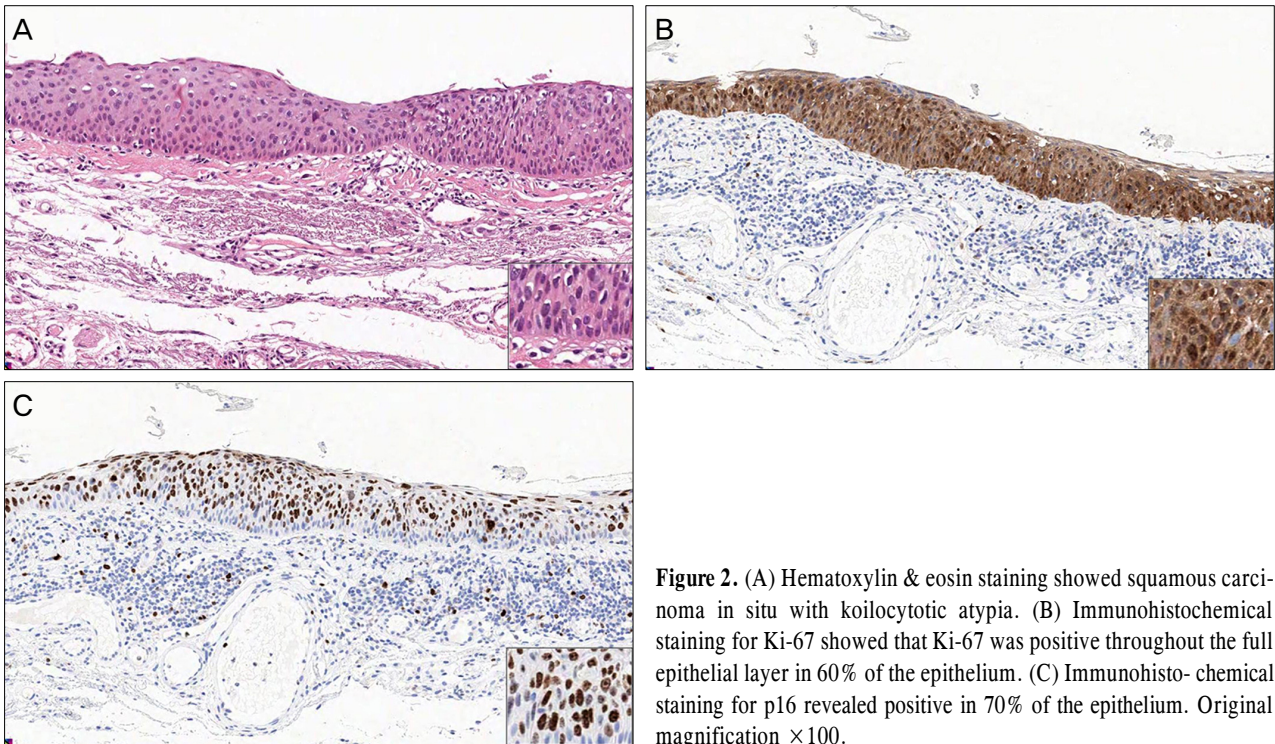


Figure 2. (A) Hematoxylin & eosin staining showed squamous carcinoma in situ with koilocytotic atypia. (B) Immunohistochemical staining for Ki-67 showed that Ki-67 was positive throughout the full epithelial layer in 60% of the epithelium. (C) Immunohistochemical staining for p16 revealed positive in 70% of the epithelium. Original magnification $\times 100$.

고 찰

각막 및 결막의 병변 경계선과 평행하게 1 mm의 여유를 두고 straight beaver blade를 이용하여 각막쪽의 병변부터 박리하여 Vannas scissors로 확대해가며 결막의 병변까지 완전히 제거하였다. 각막과 결막의 종괴는 아래 기질에 단단하게 유착되어 있었다. 1분간 0.04% mitomycin C를 점적한 후 생리 식염수로 세척하였고, 각막과 윤부 및 결막의 절제선을 따라 반복 냉응고요법(double freeze-thaw technique)을 시행하였다. 절제부위에 맞추어 재단한 양막을 10-0 nylon으로 단속 및 고정봉합하여 영구 양막이식술을 시행하였고 보호용 소프트 콘택트렌즈를 덮은 후 수술을 마쳤다. 제거한 종괴는 헤마톡실린-에오진 염색과 cell cycle 및 증식 표지자인 p16, p53, Ki-67에 대해 면역형광염색을 시행하였다. 수술 다음날부터 Cravit® (levofloxacin), Flarex® (flumetholone), interferon alpha 2b (IFNa 2b, 2 million IU/ml) 안약을 하루 4회씩 점안하였다.

외과병리학적 검사상 squamous carcinoma in situ with koilocytotic atypia로 확인되었고, 면역형광염색에서는 p16과 p53 모두 양성하였고, 특히 세포 증식률을 나타내는 지표인 Ki-67이 결막 전층에서 양성으로 관찰되었다(Fig. 2).

수술 2주 뒤 병변의 재발 소견 없이 절제된 각결막 부위에는 완전한 상피화가 진행되었으며 양막 이식 부위의 10-0 nylon 봉합사를 모두 제거하였다. 전신적인 전이 여부 확인 위해 혈액종양내과에 의뢰하였으며, 두경부 전산화 단층촬영검사 및 전신 검사에서 이상 소견 없어 지속적으로 경과관찰하기로 하였다. 수술 후 1달에도 재발 없는 상태로 Cravit, Flarex 안약은 점안 중지하고 IFNa 2b 안약은 지속적으로 점안하였으며, 가장 최근에 이루어진 수술 후 8개월 경과 관찰시 재발 소견 없어 IFNa 2b 안약 점안 중지하고 6개월 뒤 두경부 단층촬영검사 시행하며 경과관찰하기로 하였다(Fig. 3).

2002년 7월부터 2011년 12월까지 편평세포암 또는 상피내암으로 진단받았던 환자들 중 당뇨, 자궁경부암에 대한 근치적 항암방사선 치료, 두경부 림프종에 대한 근치적 방사선 치료 등 면역기능에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각되는 요인을 가진 경우를 제외한 정상 면역기능을 가진 환자 6명의 의무기록을 후향적으로 분석하여 본 증례와 비교하였다. 본 증례의 환자에서 편평상피세포암의 발병 연령은 45세로 정상면역기능을 가진 환자에서 평균 68.8세(68.8 ± 14.4 세)에 편평세포암이 발병한 경우와 비교하였을 때 보다 젊은 연령에서 발병하였다. 타문헌을 조사하였을 때 HIV 양성 OSSN 환자와 HIV 음성 OSSN 환자의 발병 연령을 직접적으로 비교한 논문은 없었지만 HIV 양성 OSSN 환자는 좀더 어린 연령에서 발생함을 보고한 논문이 있다. 예를 들어 Shields et al⁸은 HIV 양성 OSSN 환자의 발병시 평균 연령이 54세였다고 보고하였고, Mahomed and Chetty⁹는 HIV 양성 OSSN 환자의 발병시 평균 연령이 37세이며 67.5%가 50세 이전에 발병한다고 보고하였다.

연령 이외에 본 증례와 정상 면역 기능을 가진 편평상피세포암 환자 간 유의한 차이가 있는 요소로 병변의 발병 위치와 Ki-67의 발현 정도가 있었는데 본 증례의 경우 병변이 이측에 위치하여 있었고 세포의 증식률을 나타내는 지표인 Ki-67이 60%에서 양성인 데에 비해 정상 면역기능을 가진 환자에서는 83%의 병변이 비측에 위치해 있고 Ki-67 양성률은 평균 13% ($13 \pm 11.5\%$)였다. 실제로 397명의 OSSN 환자를 조사한 Kao et al¹⁰의 논문에 의하면 54%는 비측에, 42%는 이측에 위치하였고 병변이 이측에 위치한 경우 조직학적인 고등급과의 연관성이 있다고 하여, 본 증례에서 병변이 이측에 위치하고 세포의 증식 정도가 높은 소견과 관련이 있다.

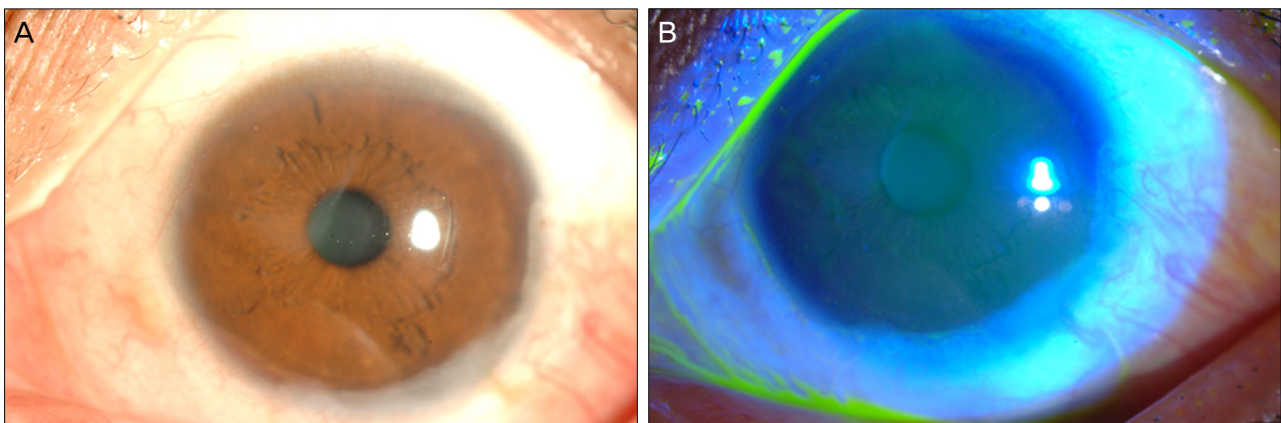


Figure 3. Anterior segment photography at 8 months after excision: Partial limbal insufficiency at the excision site was observed without recurrence of the tumor.

OSSN의 병인으로 Ultraviolet-B irradiation 등의 영향으로 윤부 줄기세포의 제어에 변화가 생겨 발생하는 것으로 생각하는 limbal stem cell theory가 제시되고 있는데^{1,2} 비슷한 기전과 요인을 갖고 있는 양성 병변인 익상편이 거의 비측에서 발생하는 점을 상기할 때 HIV 양성인 OSSN에서는 Ultraviolet-B irradiation 외의 다른 요인이 개입하여 고증식성을 가지며 이측 선호도가 높을 것이라는 가설을 수립할 수 있다. 이를 뒷받침하기 위해서는 HIV 양성인 OSSN 환자에서의 발현 위치를 좀 더 많은 환자에서 확인하는 것이 필요하며, 결과적으로는 HIV 양성인 OSSN 환자에서의 병태생리를 이해하는데 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다.

Mehomed and Chetty⁹이 흑인 40명 41안의 OSSN을 대상으로 한 연구에서 p53은 50% 이상의 세포에서, Bcl-2는 25%에서 양성으로 측정되었던 바 있다. Ki-67은 한 명을 제외하고 모두 25% 이하의 세포에서 양성 반응을 보였으며, HIV 양성인 하위 그룹에서도 동일한 결과를 보였다. 안와내용물제거술을 필요로 하였던 5명 중 3명에서도 Ki-67 양성인 세포는 50% 이하에서 관찰되었으며, 이런 관찰 결과에서 OSSN이 HIV 양성 유무에 무관하게 낮은 증식능력을 갖는 종양임을 제시하였다. 하지만 이러한 관측이 기존에 발표된 증례들을 완벽하게 설명하지는 못하였던 바, Poole¹¹에 의해 젊은 AIDS 환자에서 악성도가 심한 OSSN이 발생한 증례가 관찰된 적이 있다고 하였으며 Shields et al⁸은 HIV 양성 환자와 장기이식 수여자를 포함한 면역억제 환자군에서 발생한 OSSN에서 절제술 후 31%가 재발하였고, 23%가 안구내용물제거술이나 안와내용물 제거술을 필요로 하였다고 보고하였다. 정상면역기능을 가진 사람에서 발생한 OSSN은 대부분의 경우 단순절제술로 치유 가능하며 안구내용물제거술 등의 침습적인 추가 치료를 요하는 경우는 드물다는 점에서 HIV 양성인 세포 증식능력과 악성도를 높이는 인자로 생각해볼 수 있으며, 본 증례에서와 같은 높은 Ki-67 발현률은 그러한 가설을 뒷받침하는데 도움이 될 것으로 보인다. 실제로 Shields et al⁸은 면역억제 환자에서 발생한 OSSN의 재발률이 높으므로 수술 후 IFNa 2b 등 화학요법을 병용할 것을 권고하였다. 또한 Cheon et al¹²의 연구에서와 같이 면역기능이 정상인 환자에서도 안구표면의 편평상피세포 암종이 그 자체로 악성병변이거나 악성으로의 진행 가능성이 있기 때문에 냉동치료, 방사선치료, 화학요법 등 수술적 절제 이외에 다양한 보조요법을 적용하면서 지속적인 경과관찰이 필요하다고 하였다.

본 증례의 환자는 젊은 연령에서 편평상피세포암이 발생한 점, 높은 세포증식표지자의 발현율을 가진 점, 병변의 위치가 이측인 점 등에서 본 기관의 정상면역기능을 가진 환자 혹은 기존 문헌에 보고된 정상면역기능을 가진 환자에서 발생한 편평상피세포암의 경우와 차이를 보였다. 추후 더 많은 증례 수집과 분석을 통하여 면역기능이 정상인 환자와 억제된 환자 간 안구표면 편평상피세포암의 임상적, 조직학적 특성과 예후를 비교분석하는 추가 연구가 필요하겠다.

결론적으로 후천성 면역 결핍증 환자의 각결막 편평상피세포암은 증식 표지자의 높은 발현율을 고려할 때 수술적 절제 후에 IFNa 2b 점안과 같은 화학적 요법을 병용하며 적극적인 경과관찰하는 것이 필요할 것이다.

REFERENCES

- 1) Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995;39:429-50.
- 2) Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: A review. *Cornea* 2003;22:687-704.
- 3) Ateenyi-Agaba C. Conjunctival squamous-cell carcinoma associated with HIV infection in Kampala, Uganda. *Lancet* 1995; 345:695-6.
- 4) Waddell KM, Lewallen S, Lucas SB, et al. Carcinoma of the conjunctiva and HIV infection in Uganda and Malawi. *Br J Ophthalmol* 1996;80:503-8.
- 5) Porges Y, Groisman GM. Prevalence of HIV with conjunctival squamous cell neoplasia in an African provincial hospital. *Cornea* 2003;22:1-4.
- 6) Goedert JJ, Coté TR. Conjunctival malignant disease with AIDS in USA. *Lancet* 1995;346:257-8.
- 7) Guech-Ongey M, Engels EA, Goedert JJ, et al. Elevated risk for squamous cell carcinoma of the conjunctiva among adults with AIDS in the United States. *Int J Cancer* 2008;122:2590-3.
- 8) Shields CL, Ramasubramanian A, Mellen PL, Shields JA. Conjunctival squamous cell carcinoma arising in immunosuppressed patients (organ transplant, human immunodeficiency virus infection). *Ophthalmology* 2011;118:2133-7.e1.
- 9) Mahomed A, Chetty R. Human immunodeficiency virus infection, Bcl-2, p53 protein, and Ki-67 analysis in ocular surface squamous neoplasia. *Arch Ophthalmol* 2002;120:554-8.
- 10) Kao AA, Galor A, Karp CL, et al. Clinicopathologic correlation of ocular surface squamous neoplasms at bascom palmer eye institute: 2001 to 2010. *Ophthalmology* 2012;119:1773-6.
- 11) Poole TR. Conjunctival squamous cell carcinoma in Tanzania. *Br J Ophthalmol* 1999;83:177-9.
- 12) Cheon HC, Lee DY, Park WC, Ahn HB. Ocular surface squamous neoplasia. *Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:1920-8.

=ABSTRACT=

Clinicopathological Report of Squamous Cell Carcinoma of Conjunctiva and Cornea in a Patient with AIDS

Min Kyu Yang, MD, Bo Hyuk Kim, MD, Mee Kum Kim, MD, PhD,
Won Ryang Wee, MD, PhD, Joo Youn Oh, MD, PhD

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

Purpose: To describe the clinical and histopathological findings of corneal and conjunctival squamous cell carcinoma (SCC) in a patient with acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

Case summary: A 45-year-old Korean male who had been diagnosed of AIDS 20 years before presented with vascularized mass in the inferotemporal conjunctiva and in the cornea. The patient underwent an en bloc excisional biopsy of the mass, application of mitomycin C, and repeated cycles of freeze-thaw. Histopathology revealed dysplastic squamous epithelium in the full thickness of epithelial layer. Immunohistochemical staining for proliferation markers showed that the tumor had a high proliferation index: Ki-67 was positive throughout the full epithelial layer, and both p53 and p16 were positive. The patient had an adjuvant chemotherapy with topical interferon alpha 2b (IFN α 2b) for 8 months after surgery.

Conclusions: Given the high proliferation index of the tumor in this patient, close observation and combined adjuvant chemotherapy will be required to prevent recurrence in a patient with AIDS.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(9):1440-1444

Key Words: Acquired immune deficiency syndrome, Conjunctiva, Cornea, Squamous cell carcinoma

Address reprint requests to **Joo Youn Oh, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital
#101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 82-2-2072-3086, Fax: 82-2-741-3187, E-mail: jooyounoh77@gmail.com