

원발성 결막 악성림프종 환자의 임상분석

Clinical Analysis of Primary Conjunctival Malignant Lymphoma

양지명¹ · 이제중² · 윤경철¹

Jee Myung Yang, MD¹, Je Jung Lee, MD, PhD², Kyung Chul Yoon, MD, PhD¹

전남대학교 의과대학 전남대학교병원 안과학교실¹, 전남대학교 의과대학 전남대학교병원 혈액종양내과학교실²

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School¹, Gwangju, Korea

Department of Hemato-Oncology, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School², Gwangju, Korea

Purpose: To investigate clinical outcomes, response to treatment, and the related factors of recurrence and complication, following treatment of primary conjunctival malignant lymphoma.

Methods: The medical records of 39 patients diagnosed with primary conjunctival malignant lymphoma between January 2005 and June 2013 were retrospectively reviewed.

Results: The mean age of patients was 51.1 years old. The most common presenting symptom was hyperemia (33.3%). The most common anatomical location of the mass was the fornix (38.5%) and 25.6% patients had bilateral involvement. Histopathologically, mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma (92.3%) was the most common subtype. Every patient underwent radiotherapy (92.3%) or chemotherapy (7.7%) after surgical excision and had 100% complete remission. Local or systemic recurrence was observed in 15.4% of patients after treatment (mean 8.0 ± 3.3 months), but was completely remitted after additional radiation or chemotherapy. International prognostic index and location of tumor were significantly related factors for predicting tumor recurrence ($p < 0.01$, $p = 0.02$, respectively). Dry eye disease (DED) was the most common ocular complication (44.4%) after radiotherapy. Total radiation dosage and location of tumor were significantly associated factors for developing DED after radiotherapy (both $p = 0.04$).

Conclusions: Most conjunctival malignant lymphomas were low grade malignant MALT lymphomas that responded well to treatment but recurrence of tumor and development of DED after radiotherapy were common, therefore predicting and preparing these lymphomas is important.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(9):1298-1306

Key Words: Conjunctival lymphoma, Dry eye disease, Malignant lymphoma, Radiotherapy, Recurrence

안부속기에 발생하는 원발성 악성림프종은 결막, 안와, 안검 및 눈물샘, 눈물주머니 등에 발생하는 질환으로, 림프

절 외의 타 위치에서 기원한 모든 결절외 종양(extranodal tumor)의 8%를 차지하는 것으로 보고되었다.¹ 그중 원발성 결막 악성림프종은 안부속기에 발생하는 림프종의 28%를 차지하며, 전체 결막에 발생하는 종양의 1.5%에 해당하는 드문 질환으로 알려졌다.^{2,3}

임상적으로 결막에 발생하는 악성림프종은 결막의 실질 조직 또는 테논낭 위에 융기된 유동성의 연어색 종물(salmon-colored mass) 형태로 나타난다.^{4,5} 다른 안부속기에 발생하는 악성림프종과는 달리, 임상적으로 증상이 없이 국소적으로 서서히 발생되며, 비교적 양성 자연경과를 취

■ Received: 2014. 1. 27. ■ Revised: 2014. 4. 29.

■ Accepted: 2014. 8. 20.

■ Address reprint requests to Kyung Chul Yoon, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Chonnam National University Hospital, #42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel: 82-62-220-6741, Fax: 82-62-227-1642
E-mail: kcyoon@jnu.ac.kr

* This study was presented as a narration at the 110th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

© 2014 The Korean Ophthalmological Society

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.

하며, 전신적인 침범이 적고, 림프종에 의한 사망률도 낮아 예후가 좋은 것으로 알려졌다.^{2,5-7}

원발성 결막 악성 림프종은 사망률은 낮지만 상대적으로 재발을 많이 하기 때문에 이와 관련 있는 인자를 파악하고 재발을 예측하는 것이 중요하다.^{4,8} 그리고 치료의 합병증으로 발생할 수 있는 건성안은 상대적으로 흔하게 발생하며, 환자에게 많은 불편감을 줄 뿐만 아니라 적절하게 치료하지 않을 경우 중증의 건성안으로 발전하여 심한 경우에는 각막궤양 및 각막천공과 같은 심각한 합병증이 발생할 수 있다.^{5,9,10} 그렇기 때문에 방사선 치료 후 건성안의 발생과 관련된 인자들을 파악하여 건성안의 발생을 예측하고 치료하는 것이 중요하다.

지금까지는 대부분 결막의 악성림프종에 대한 연구가 안부속기 악성림프종의 일부로 함께 보고되는 경우가 많았지만, 임상양상, 자연경과, 치료 반응 및 예후가 다르기 때문에 다른 안부속기에 발생하는 악성림프종과 따로 구분해서 접근하는 것이 필요하다.⁵ 특히, 국내에서 안부속기의 악성림프종을 대상으로 한 연구나, 양성 림프구 과다증식을 포함한 결막의 림프구증식성 질환에 대한 연구는 보고된 바가 있으나, 결막에만 발생한 악성림프종만을 따로 분석한 연구는 보고되지 않았다.^{11,12}

이에 본 저자들은 원발성 결막 악성림프종 환자들을 대상으로 임상양상 및 경과, 치료반응, 재발에 관계된 인자, 치료 후 발생한 합병증 및 합병증과 관련된 인자들에 대하여 알아보려고 하였다.

대상과 방법

대상환자

2005년 1월부터 2013년 6월까지 조직검사를 통해 원발성 결막 악성림프종으로 진단받았으며, 6개월 이상 추적관찰이 가능하였던 39명을 대상으로 하였다. 진단 시에 결막 외에 다른 안부속기에 종양이 존재하는 경우는 대상에서 제외하였다. 의무기록을 토대로 환자의 증상, 결막 종물의 방향성 및 발생위치, 조직학적 소견, 치료 반응 및 합병증, 재발 여부 등을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 전남대학교 병원의 의학연구윤리심의위원회의 승인하에 진행하였다.

조직병리학적 진단

조직병리학적 진단 및 치료를 위해 모든 환자에서 수술적 절제 및 생검이 시행되었다. 얻은 조직에서 림프종 진단 및 분류를 위해 헤모톡실린-에오신 염색을 통한 광학현미경적 조직검사, 유세포분석을 시행하였고, 기원세포를 알기

위해 면역글로불린, Bcl-2, Bcl-6, CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, CD45, CD79, Cyclin D1, MIB-1 (K-67 antigen) 등에 대한 단클론성항체를 이용한 면역조직화학 검사를 시행하였다. 모든 원발성 결막 악성림프종은 세포 형태학적 양상과 면역형질에 따라 2008년도에 개정된 세계보건기구분류(4th edition of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues)에 따라 분류하였다.¹³

전신 검사

원발성 결막 악성림프종의 전신적 침범여부와 병기 설정을 위해, 모든 환자에 대해 전혈구 수(complete blood count, CBC), 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C 반응성 단백질(C-reactive protein, CRP), 간기능검사, 신장기능검사, 혈청단백, 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF), VDRL 검사, 항핵항체(antinuclear antibody, ANA), β 2-microglobulin, 면역전기영동법, 흉부 X선 촬영, 안와 전산화단층촬영, 복부-골반 전산화 단층촬영, 골수 생검, 전신 골스캔(bone scan)과 같은 전신 검사를 시행하였다. 병기설정 은 Ann Arbor classification에 따라 분류하였다.¹⁴

치료 및 치료반응

모든 환자에서 원발성 결막 악성림프종의 수술적 절제를 시행한 후에 추가적으로 방사선치료 또는 항암화학요법을 병행하였다. 항암화학요법은 CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 또는 R-CHOP regimen (CHOP regimen + rituximab)을 이용하였으며, 방사선치료는 2520-3440 cGy 용량의 방사선을 1회에 180 cGy의 분할선량으로 4-5주간에 걸쳐 조사하였다. 방사선 조사 시 수정체를 포함한 안구 내 조직의 합병증을 예방하기 위해, 림프종이 윤부에 가까이 위치하거나 안와의 구후부에 위치하는 경우와 같은 금기 사유가 되는 경우를 제외하고는 cornea-lens shield를 제작하여 사용하는 것을 원칙으로 하였다. 치료 완료 후 3개월 이상 추적관찰하였을 때 세극등 현미경상 결막 종물의 재발이 관찰되지 않고, 자기 공명영상 혹은 안와 전산화단층촬영과 같은 영상의학적 소견에서 종물의 소멸이 보일 때를 완전관해, 50% 이상의 감소를 보일 때를 부분관해로 정의하였다.

림프종의 재발인자 분석

원발성 결막 악성림프종의 재발과 관련된 인자를 알아보기 위해 연령, 성별, 종물의 방향성 및 위치, 처음 진단 시 림프종의 병기(stage), international prognostic index (IPI) 점수를 분석하였다. IPI는 다음과 같은 다섯 가지 기준을 평가하여 해당되는 경우 1점씩 가산하여 점수를 환산하였

으며, 0에서 1점을 저위험군으로 정의하였다: (1) 나이 >60 세; (2) 혈청 LDH가 높은 경우; (3) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status >2; (4) 2군데 이상의 림프절 외 침범; (5) Ann arbor staging상 stage III 혹은 stage IV.

치료 후 합병증

치료 후 발생할 수 있는 합병증을 조사하기 위해 세극등 검사와 안저검사 등의 안과적 정밀 검사를 정기적으로 시행하였다. 합병증으로 발생한 건성안의 진단은 3개월 이상의 건성안 증상이 있으면서, 눈물막파괴시간이 7초 이내, 눈물분비검사가 7 mm 이하, 눈물청소율이 1/8보다 덜 희석된 경우와 안구표면 염색점수가 3 이상일 때로 하였다. 방사선 치료 후 합병증으로 건성안이 발생한 군과 발생하지 않은 군으로 나누어 나이, 성별, 시력, 총 방사선 조사량과 눈물막파괴시간, 기저눈물분비량, 눈물청소율, 각막상피병증을 포함한 눈물막 및 안구표면 인자를 비교 분석하였다. 또한 방사선 치료 후 건성안의 발생과 연관성이 있는 인자들을 분석하기 위해, 나이, 성별, 총 방사선 조사량, 방사선 치료 당시 cornea-lens shield 사용 여부, 종물의 위치를 분석하였다.

통계학적 분석

치료 후 합병증으로 건성안이 발생한 군과 발생하지 않은 군을 비교 분석하는데 Mann-Whitney U-test와 Chi-square test를 이용하였다. 원발성 결막 악성림프종의 재발과 관련된 인자 및 방사선치료 후 건성안의 발생과 관련된 인자들을 평가하기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석(multivariate logistic regression)을 이용하여 분석하였다. 통계분석은 SPSS version 18.0을 사용하였으며, $p < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

임상양상 분석

원발성 결막 림프종으로 진단받은 39명의 연령은 18세에서 79세까지 다양하였고 평균 51.1세였으며, 남자 14명, 여자 25명이었다. 추적관찰기간은 6-48개월로 평균 15.1개월이었다. 단안인 경우 우안이 16명 좌안이 13명이었으며, 10명(25.6%)에서 양안에 발생하였다. 처음 내원 시에 환자들이 호소하는 임상증상은 결막충혈이 13명(33.3%)으로 가장 많았으며, 그 외에 결막종물이 10명(25.6%), 자극감이 8명(20.5%), 안구돌출이 8명(20.5%)에서 호소하였다. 증상을 호소하지 않은 경우는 한 예도 없었다. 종물의 발생 부위는 결막구석이 15명(38.5%)으로 가장 많았고, 구결막 12명

Table 1. Anatomic distribution of primary conjunctival malignant lymphoma

Conjunctival location	No. of patients (%)
Fornix	15 (38.5)
Bulbar	12 (30.8)
Limbus	5 (12.8)
Caruncle/plica semilunaris	4 (10.3)
Tarsus	3 (7.7)

Table 2. Histopathologic diagnosis of primary conjunctival malignant lymphoma according to WHO classification

Type	No. of patients (%)
MALT lymphoma	36 (92.3)
Follicular lymphoma	2 (5.1)
Small lymphocytic lymphoma	1 (2.6)
Total	39 (100.0)

MALT lymphoma = extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue.

Table 3. Analysis of predisposing factors of recurrence in patients with primary conjunctival malignant lymphoma

Parameters	OR	95% CI	p-value
Age	0.98	0.93-1.04	0.50
Sex			
Male	1		
Female	1.50	0.25-8.98	0.66
Bilaterality	1.20	0.19-7.44	0.85
Location			
Limbal	1		
Extralimbal	11.25	1.42-89.26	0.02
Stage			
Stage I	1		
Stage II-IV	1.43	0.27-7.57	0.67
IPI			
0-1	1		
≥2	17.50	2.50-122.50	<0.01

OR = odd ratio; CI = confidence interval; IPI = international prognostic index.

(30.8%), 윤부주위 결막 5명(12.8%), 눈물언덕 4명(10.3%), 눈꺼풀결막 부분이 3명(7.7%)이었다(Table 1).

조직병리학적 소견 분석

림프종의 WHO classification에 따른 조직병리학적 소견은 점막연관 림프조직형(MALT) 림프종으로 진단된 경우가 36명(92.3%)으로 가장 많았으며(Fig. 1), 2명(5.1%)이 여포성(follicular) 림프종(Fig. 2), 1명(2.6%)이 소림프구(small lymphocytic) 림프종으로 진단되었다(Table 2). 처음 진단 시 Ann arbor stage에 따른 병기는 stage I이 25명, stage II가 14명이었으며, stage III와 stage IV는 없었다.

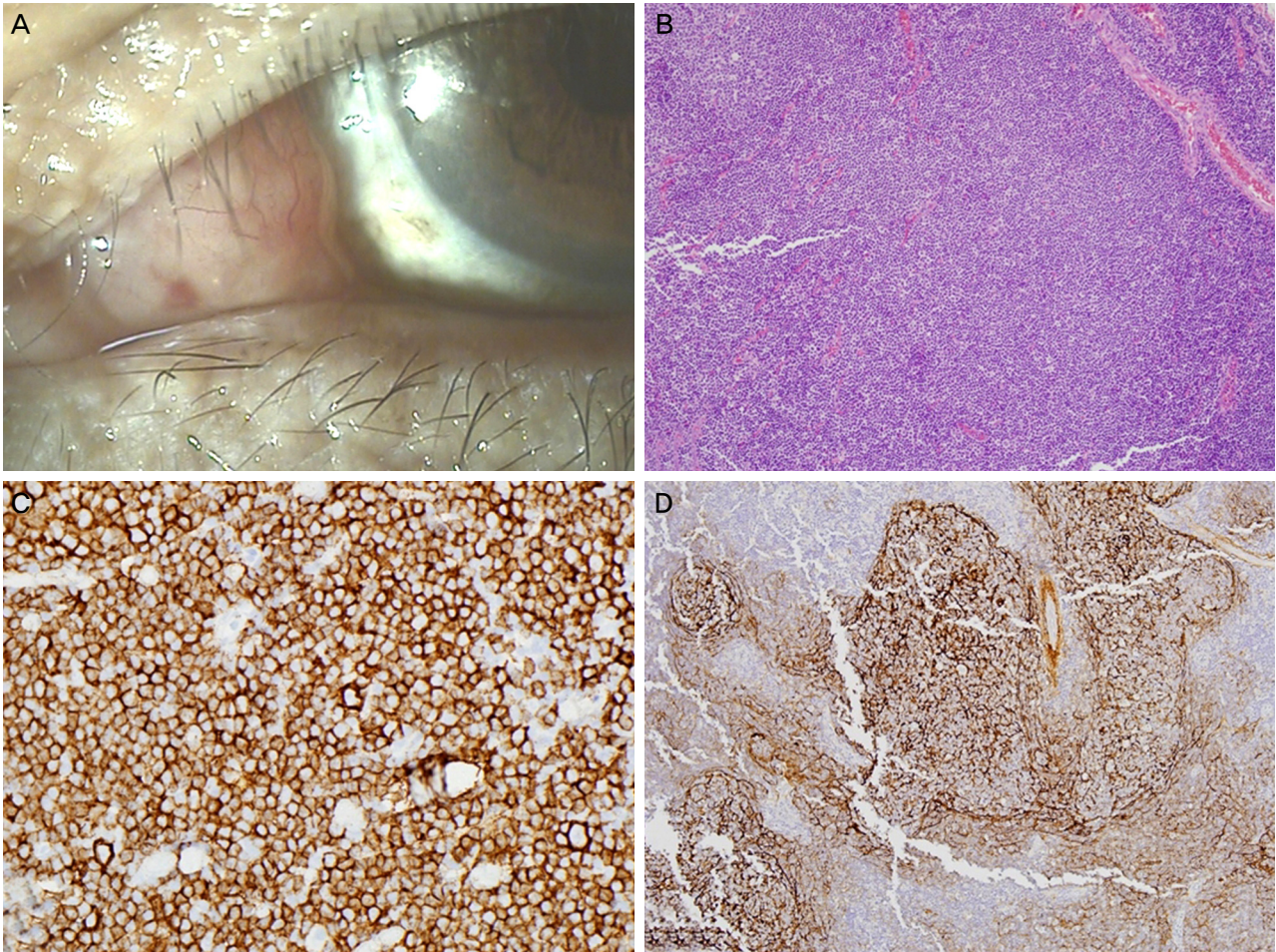


Figure 1. The representative case of the eye with extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). (A) Slit-lamp examination reveals a 'salmon-colored' conjunctival mass in caruncle. (B) Histological examination demonstrates the diffuse proliferation of lymphoid cells in the conjunctiva (Hematoxylin-eosin stain, $\times 100$). Immunohistochemical staining shows positivity of the tumor cells for (C) CD20 ($\times 400$) which is a marker for B-cells and (D) CD21 ($\times 100$) which reflects follicular dendritic cell meshwork ($\times 100$).

치료 및 치료 효과에 대한 분석

치료는 모든 예에서 수술적 절제술 및 생검을 시행하였으며, 방사선 치료는 36명, 나머지 3명은 CHOP 또는 R-CHOP regimen에 따라 항암화학요법을 시행 받았다. 모든 환자에서 치료 후 완전관해를 보였다. 방사선 치료를 받은 6명(15.4%)에서 치료가 완료된 후 평균 8.0 ± 3.3 개월 후에 림프종이 재발하였으며, 4명에서 국소적 재발, 2명에서 타 장기로의 재발이 발생하였는데 1명은 구후부 안와에서, 1명은 대장에서 발생하였다. 재발된 모든 예에서 MALT 림프종이었으며, 이차 방사선 치료 및 항암화학요법으로 종양이 완전관해되었다.

재발과 관련된 인자 분석

원발성 결막 악성림프종의 재발과 관련된 인자가 있는지 알아보기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

분석 결과, 나이, 연령, 종물의 방향성, 처음 진단 시 림프종의 병기는 유의한 상관관계가 없었지만, 윤부 밖에 위치한 종양과($OR=11.25$, 95% $CI=1.42-89.26$, $p=0.02$) 2점 이상의 높은 IPI점수가($OR=17.50$, 95% $CI=2.50-122.50$, $p<0.01$) 림프종의 재발과 유의한 상관관계가 있었다(Table 3).

치료 후 합병증에 대한 분석

치료 후 합병증은 총 21명(53.8%)에서 발생하였으며, 모두 방사선 치료를 한 군에서 관찰되었다. 방사선 치료를 한 환자 중에 건성안이 16명(44.4%)에서 가장 많이 관찰되었으며, 결막불음증(symblepharon)이 2명, 결막구석 단축(fornix shortening)이 2명, 그리고 코눈물관협착이 1명에서 관찰되었다. 건성안은 방사선 치료 후 평균 11.6개월(2-36개월) 후에 발생하였다. 건성안은 모든 예에서 0.1% sodium hyaluronate (Hyalu mini[®], Han-mi Pharm Co., Seoul, Korea)을 1일

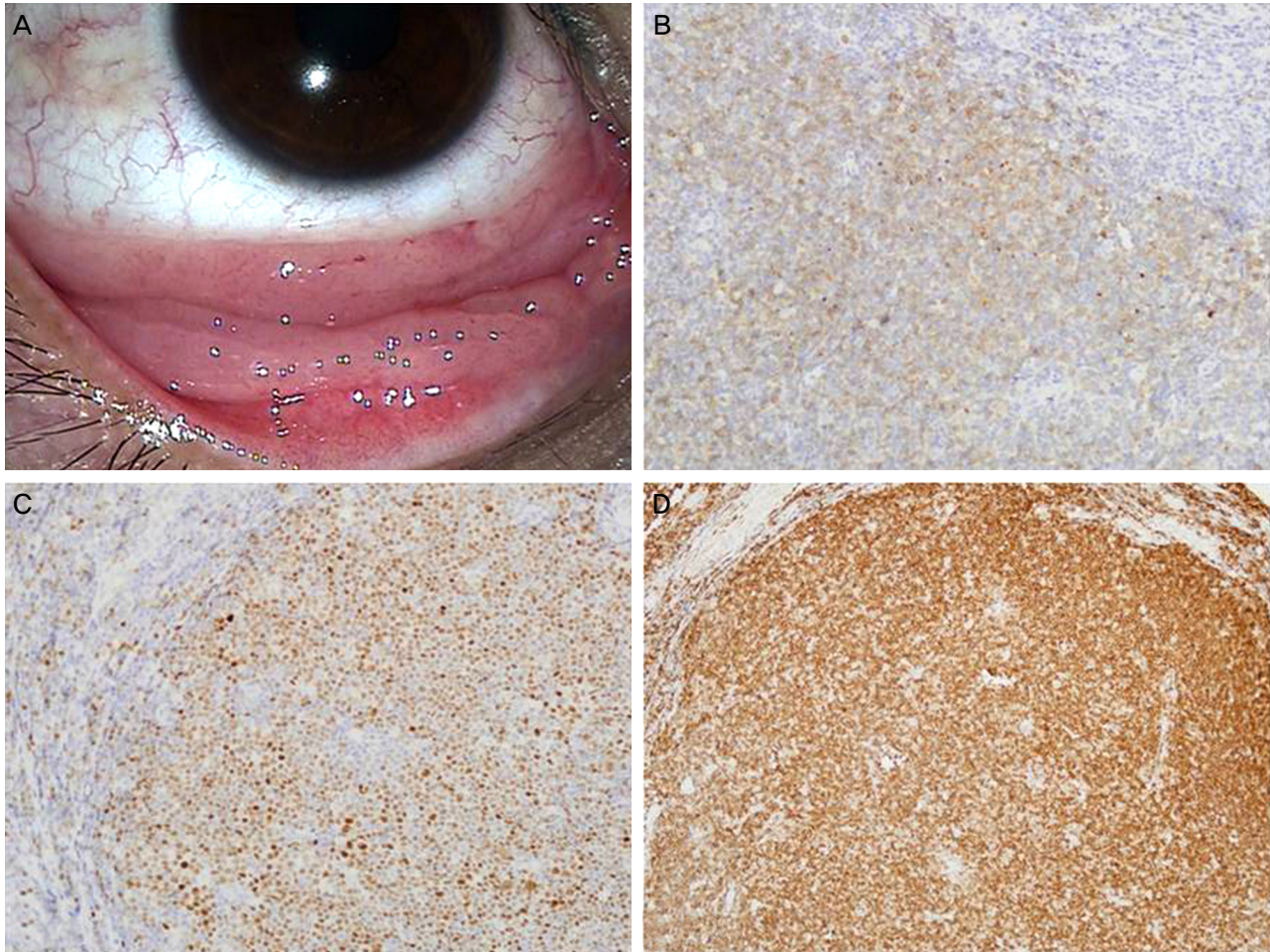


Figure 2. The representative case of the eye with follicular lymphoma. (A) Clinical photograph of the follicular lymphoma presenting classical 'salmon-colored' conjunctival mass located in the fornix. Immunohistochemical stain of (B) CD10 and (C) Bcl-6 which are markers of follicular center B-cell differentiation ($\times 200$). (D) Bcl-2 expression by the tumor cells ($\times 100$).

Table 4. Comparison between patients with dry eye disease and patients without dry eye disease after radiotherapy

	Non-DED (n = 20)	DED (n = 16)	p-value
Age (years)	49.55 \pm 15.79	53.19 \pm 16.14	0.54*
Sex (male/female)	8/12	5/11	0.59†
Total radiation dose (Gy)	30.24 \pm 2.59	32.24 \pm 2.12	0.03*
BCVA (log MAR)	0.02 \pm 0.05	0.02 \pm 0.05	0.54*
Tear parameters			
TBUT (sec)	10.10 \pm 1.48	4.31 \pm 1.01	<0.01*
Basal tear secretion (mm)	12.25 \pm 1.86	5.94 \pm 1.29	<0.01*
Tear clearance rate ([log ₂] ⁻¹)	5.40 \pm 0.60	2.94 \pm 0.68	<0.01*
Keratoepitheliopathy score	0.25 \pm 0.44	2.19 \pm 1.11	<0.01*

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

DED = dry eye disease; BCVA = best-corrected visual acuity; log MAR = logarithm of the minimal angle of resolution; TBUT = tear film break-up time.

*Comparison by Mann-Whitney U-test; †Comparison by chi-square test.

6-10회 점안하였으며, 2007년 Dry Eye Workshop¹⁵에 따른 Level 2 이상의 건성안의 경우에는 0.1% fluorometholone (Ocumetholone®, Samil, Seoul, Korea)과 0.05% cyclosporine A (Restasis®, Allergan Inc., Irvine, CA, USA)를 매

12시간마다 추가 점안하였다. 모든 경우 안과적 약물치료에 증상과 눈물막 및 안구표면인자들의 호전을 보였다. 결막불음증 2명은 결막불음증 분리 및 양막이식술을 시행 후 호전되었고, 결막구석 단축은 2명 모두 증상이 경미하여 안

Table 5. Analysis of risk factors for developing dry eye disease after radiotherapy in patients with primary conjunctival malignant lymphoma

Parameters	OR	95% CI	p-value
Age	1.02	0.97-1.06	0.49
Sex			
Male	1		
Female	1.47	0.37-5.86	0.59
Radiation dose (Gy)			
<30	1		
≥30	10.00	1.09-91.44	0.04
Location			
Inferior	1		
Superior	4.50	1.06-19.04	0.04
Cornea-lens shielding			
Yes	1		
No	1.89	0.36-10.03	0.46

OR = odd ratio; CI = confidence interval.

과적 약물치료로 경과 관찰하였다. 코눈물관협착이 발생한 1명은 지속적인 눈물흘림 증상을 호소하여 코눈물관 실리 콘관 삽입술을 2차례 시행하였으나 증상의 호전이 없어 코경유 눈물주머니코안연결술을 시행하였으며, 수술 후 증상의 호전을 보였다. 본 연구에서는 방사선치료의 장기 합병증으로 알려져 있는 백내장과 망막병증과 같은 합병증은 관찰되지 않았다.

방사선 치료 후 합병증으로 건성안이 발생한 군과 발생하지 않은 군에 대해 비교 분석하였다(Table 4). 나이, 연령, 시력은 두 군 간에 유의한 차이가 없었지만, 건성안이 발생한 군에서 유의하게 총 방사선 조사량이 많았으며($p=0.04$), 모든 눈물막 및 안구표면인자들은 두 군 간에 유의한 차이가 있었다(all $p<0.01$). 방사선 치료 후 건성안 발생과 연관성이 있는 인자들에 대한 분석은 Table 5에 정리하였는데, 나이, 성별, cornea-lens shield 사용 여부에서 통계적 유의성은 확인되지 않았으나, 30 Gy 이상의 총 방사선 조사량(OR=10.00, 95% CI=1.06-91.44, $p=0.04$)과 종양의 위치(OR=4.50, 95% CI=1.06-19.04, $p=0.04$)가 건성안의 발생과 유의성 있는 인자로 확인되었다.

고 찰

안와에는 정상적으로 결막의 고유층과 눈물샘 조직에서 림프구들이 존재하는데, 원발성으로 결막에 악성림프종이 발생하는 경우는 안와에 발생하는 악성림프종의 28%에 해당하며, 문헌마다 차이가 있지만 처음 진단 시 전신적 림프종을 20-31%까지 동반할 수 있기 때문에 조기진단 및 치료가 예후에 중요하다.^{2,4,5,16} 본 연구의 경우에는 처음 진단 시

전신적 침범이 발견되지 않았고 경과관찰 도중 2명(5.1%)에서 전신적 침범이 발생하여 기존의 연구와는 차이가 있었다.

결막에 발생하는 악성림프종은 증상이 없이 국소적으로 서서히 진행하기 때문에 세밀한 이학적 검진을 통해 초기에 의심을 하는 것이 중요하다. Shields et al⁴은 원발성 결막 악성림프종 환자들은 결막 종물, 자극감, 안검하수와 같은 경미한 증상을 호소하며, 증상을 호소하지 않는 경우도 15% 정도로 많다고 하였다. 본 연구에서는 모든 환자가 증상을 가지고 있었으며, 결막충혈(33.3%), 자극감(25.6%), 결막종물(20.5%), 안구돌출(20.5%)과 같은 경미한 증상을 호소하였다. 종양의 위치는 결막구석(38.5%)과 구결막(30.8%)에서 가장 흔하게 발생하였으며, 25.6%에서 양측성을 보였다. 원발성 결막 악성림프종은 처음 진단 시 20-38%에서 양측성을 보이는 것으로 알려져 있어 기존의 연구와 비슷한 발생률을 보였다.^{2,4,17}

원발성 결막 악성림프종의 조직형은 MALT 림프종이 92.3%에서 가장 흔하게 나타났다. 기존의 문헌에 의하면 원발성 결막 악성림프종의 조직형 중에 비교적 예후가 좋다고 알려져 있는 MALT 림프종이 가장 흔하게 발생하는 것으로 알려졌다.^{5,8,16,18-20} 안부속기 악성림프종 중 MALT 림프종이 차지하는 비율은 인종별로 차이가 있지만, 한국인을 대상으로 한 연구에 의하면 서양인에 비해 안부속기 악성림프종 중 MALT 림프종의 발생빈도가 88.2-89.7%로 현저히 높다고 알려졌으며,²¹⁻²³ 원발성 결막 악성림프종만을 대상으로 한 본 연구 결과 또한 이와 비슷한 높은 발생빈도를 보였다.

안와에 국한된 경우 악성도가 낮은 저등급 림프종에서는 방사선치료가 현재 가장 효과적인 치료이며, 원발성 결막 악성림프종에 대해서는 조직학적 소견 및 악성도에 상관없이 방사선치료가 효과적으로 종양을 제거하고 재발을 줄일 수 있는 것으로 알려졌다.^{5,8,9,18,19,21,24,25} 본 연구에서도 악성도가 낮은 저등급의 MALT 림프종이 가장 많아 주로 방사선치료(92.3%)를 시행하였다. 방사선치료를 시행한 군에서 국소 재발이 10.3%, 타장기로의 재발이 5.1% 있었으나, 모든 예에서 최종적으로 완전관해의 좋은 치료 결과를 얻을 수 있었다. Park et al²⁶은 원발성 결막 악성림프종 환자 1예에서 rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone (R-CVP)을 이용한 복합 항암화학요법을 1차 치료로 이용하여 효과적으로 치료한 결과를 발표하였다. 원발성 결막 악성림프종에서의 항암화학요법은 대표적으로 CVP 혹은 CHOP regimen을 이용하며, 진행형 병기(advanced stage)나 미만성 거대 B세포 림프종에서 rituximab을 추가하는 것이 원칙이나, MALT 림프종 및 여포성 림프종에서도 ritux-

imab을 1차 치료로 시행하여 효과적으로 치료한 결과가 보고되고 있다.^{5,11,27-30} 본 연구에서는 환자 군들이 대부분 stage I 혹은 II, T1N0M0로 낮은 병기여서 Park et al²⁶이 제시한 복합항암화학치료의 적응증에 해당되지 않았으며, 방사선치료군에 비해 복합 항암화학요법군의 수가 적어 치료 효과에 대한 비교는 어려웠다. 그러나 환자가 방사선 치료의 비적응증이 되거나, 방사선 치료 시 국소적인 안과적 합병증 발생 가능성이 높을 것으로 예상되는 환자의 경우에는 복합 항암화학요법은 좋은 1차 치료법으로 제시할 수 있다.

한국인을 대상으로 한 Woo et al²²의 연구에 따르면, 원발성 결막 악성림프종의 재발률은 71.4%에 달할 정도로 높다고 하였다. 특히, 결막의 MALT 림프종은 폐, 침샘, 안부속기의 다른 장소와 같은 결절 외 장소에서 재발을 잘하며, 이외의 장소로도 침윤 가능성이 있어 예측하기 힘들다.^{7,31} IPI는 악성도가 높은 림프종의 예후를 예측하는 유용한 지표로 널리 알려졌지만, MALT 림프종과 같은 악성도가 낮은 저등급의 림프종에서도 또한 중요한 예후 인자이며, 재발과 같은 종양의 임상경과를 예측하는 데 좋은 지표로 제시되었다.^{32,33} 안부속기의 MALT 림프종에서도 IPI가 종양의 자연경과 및 생존율을 예측할 수 있는 좋은 예후인자로 보고된 바가 있다.³⁴ 본 연구를 통해서 IPI가 1점 이하의 저위험군에서는 종양의 재발의 위험도가 상대적으로 낮음을 알 수 있었으며, 이를 통해 원발성 결막 악성림프종의 임상경과를 예측하는 데 IPI가 유용한 지표로 이용될 수 있음을 확인하였다. 기존의 안부속기 및 결막의 악성림프종을 대상으로 한 연구에서는 종물의 위치 및 방향성, 처음 진단 시 병기 등이 환자의 예후 및 림프종의 전신적 침범과 유의한 상관관계가 있는 것으로 보고되었다.^{4,7,35} 특히, Shields et al⁴에 의하면 결막 윤부에 위치하는 원발성 결막 림프종보다 윤부 밖에 위치하는 경우가 전신 침범의 위험도가 높다고 하였다. 본 연구에서도 결막 구석, 구결막과 같이 윤부 밖에 림프종이 존재하는 경우에서 종양의 재발 위험도가 유의하게 높게 나타났다.

방사선치료는 건성안, 각막염, 백내장, 망막병증 등의 눈 합병증이 발생할 수 있기 때문에 치료 시 주의를 요한다.^{21,36} 방사선치료 후 합병증으로 발생한 건성안은 문헌마다 보고되는 차이가 있어 안부속기 악성림프종의 경우 12%에서 31.5%까지 보고되지만, 본 연구에서는 41.0%로 상대적으로 높은 발생률을 보였다.^{10,37} 본 연구에서 상대적으로 높은 건성안의 발생률을 보이는 이유는, 기존의 연구에서는 단순히 안구 건조증의 증상들만으로 건성안을 진단한 경우가 많았던 것에 비해 본 연구에서는 증상뿐만 아니라, 눈물막파괴시간, 기본눈물분비량, 눈물청소율과 같은 객관

적인 지표들을 이용하여 대상을 선별하였기 때문일 것으로 생각한다. 방사선 치료의 흔한 합병증으로 알려져 있는 백내장과 망막병증은 본 연구에서는 관찰되지 않았다. 이는 모든 예에서 35 Gy 이하의 낮은 용량의 방사선을 조사하였으며, 금기증이 없는 한 대부분 cornea-lens shield를 사용하여 수정체 및 망막을 적절하게 보호할 수 있었기 때문일 것으로 생각한다.

안구에 노출되는 방사선 조사량이 증가할수록 건성안의 발생률 및 중증도가 증가하며, 34 Gy에서는 5%, 38 Gy에서는 10% 정도의 발생률을 보이며, 서서히 증가하여 60-64.99 Gy의 조사량을 받을 경우 90%까지 달하는 것으로 보고되었다.³⁸ 안부속기 악성림프종을 대상으로 한 Ji et al²¹의 연구에 따르면 35 Gy 이하의 경우 0%, 36 Gy 이상의 경우 14.8%에서 건성안이 발생한다고 보고하여 방사선 조사량과 건성안의 발생과의 밀접한 연관성을 시사하였다. 결막에 발생한 악성림프종만을 대상으로 한 본 연구에서도 방사선 치료 후 건성안이 발생한 군이 건성안이 발생하지 않은 군에 비해 유의하게 총 방사선 조사량이 많은 것으로 확인되었으며, 방사선 총 조사량이 30 Gy 이상인 경우가 30 Gy 미만인 경우에 비해 건성안이 발생할 위험도가 유의하게 높게 나온 결과를 통해, 건성안의 발생에 총 방사선 조사량이 밀접한 연관이 있음을 확인하였다. 그러나 본 연구에서는 기존의 안부속기 악성림프종의 보고와는 다르게, 모든 예에서 35 Gy 이하의 낮은 방사선 조사량에도 불구하고 건성안이 발생하였다. 방사선치료 후 발생하는 건성안은 방사선에 의해 눈물샘과 마이봄샘, 결막의 술잔세포, 안구표면이 손상되어, 눈물분비량 감소 및 눈물막의 불안정성을 유발하여 발생하는 것으로 생각한다.³⁹⁻⁴¹ 특히 결막에는 술잔세포와 뿔눈물샘이 존재하고 있으며, 치료 도중에 직접적으로 방사선에 노출되어 제거되거나 손상을 받기 쉽기 때문에 다른 안부속기 악성림프종보다 더 낮은 용량에도 건성안이 쉽게 발생할 수 있다.^{5,9,42}

또한 종양이 위쪽 결막에 위치한 경우가 아래쪽 결막에 위치한 경우보다 유의하게 방사선 치료 후 건성안이 발생할 위험도가 높았다. 눈물막을 이루는 층 중에서 수성층은 주눈물샘과 뿔눈물샘에서 분비된다. 주눈물샘은 해부학적으로 안와의 상이측에 존재하기 때문에 상부 결막에 방사선을 조사하는 경우 손상이 갈 수 있으며, 손상에 의해 분비기능에 문제가 발생할 경우 눈물 분비량의 감소에 의한 건성안이 발생할 수 있다.⁴³ 그러므로 위쪽 결막에 악성림프종을 방사선 치료하는 경우 건성안 발생에 더욱더 주의를 기울일 필요가 있다.

결론적으로, 원발성 결막 악성림프종은 악성도가 낮은 MALT림프종이 가장 많고, 치료에 대한 반응이 좋지만, 상

대적으로 재발을 잘하며, 방사선 치료 후 합병증으로 건성안이 잘 발생하기 때문에 이를 예측하고 대비하는 것이 중요하다. 본 연구는 대상 환자수가 적고 후향적 연구라는 한계가 있다. 앞으로 원발성 결막 악성림프종에 대한 전향적 연구 및 다기관, 대단위 분석과 지속적인 장기간 경과관찰이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-60.
- 2) 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.
- 3) Grossniklaus HE, Green WR, Luckenbach M, Chan CC. Conjunctival lesions in adults. A clinical and histopathologic review. *Cornea* 1987;6:78-116.
- 4) Shields CL, Shields JA, Carvalho C, et al. Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationship to systemic lymphoma. *Ophthalmology* 2001;108:979-84.
- 5) Tsai PS, Colby KA. Treatment of conjunctival lymphomas. *Semin Ophthalmol* 2005;20:239-46.
- 6) Jenkins C, Rose GE, Bunce C, et al. Clinical features associated with survival of patients with lymphoma of the ocular adnexa. *Eye (Lond)* 2003;17:809-20.
- 7) Coupland SE, Hummel M, Stein H. Ocular adnexal lymphomas: five case presentations and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2002;47:470-90.
- 8) Matsuo T, Yoshino T. Long-term follow-up results of observation or radiation for conjunctival malignant lymphoma. *Ophthalmology* 2004;111:1233-7.
- 9) Liao SL, Kao SC, Hou PK, Chen MS. Results of radiotherapy for orbital and adnexal lymphoma. *Orbit* 2002;21:117-23.
- 10) Goda JS, Le LW, Lapperriere NJ, et al. Localized orbital mucosa-associated lymphoma tissue lymphoma managed with primary radiation therapy: efficacy and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e659-66.
- 11) Lee SJ, Jung JH, Choi HY. Analysis of clinical features and prognostic factor analysis of orbital and adnexal lymphoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:12-8.
- 12) Lim DW, Im SK, Yoon KC. Clinical features and treatment results of conjunctival lymphoproliferative lesions. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:1820-6.
- 13) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th ed. Vol. 2. Lyon, France: IARC Press, 2008.
- 14) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
- 15) The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
- 16) White WL, Ferry JA, Harris NL, Grove AS Jr. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology* 1995;102:1994-2006.
- 17) Johnson TE, Tse DT, Byrne GE Jr, et al. Ocular-adnexal lymphoid tumors: a clinicopathologic and molecular genetic study of 77 patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999;15:171-9.
- 18) Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ, et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. *Ophthalmology* 1998;105:1430-41.
- 19) Abd Al-Kader L, Sato Y, Takata K, et al. A case of conjunctival follicular lymphoma mimicking mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 2013;53:49-52.
- 20) Jakobiec FA. Ocular adnexal lymphoid tumors: progress in need of clarification. *Am J Ophthalmol* 2008;145:941-50.
- 21) Ji JY, Ahn YC, Kim YD. Radiotherapy for malignant lymphoma of orbit and ocular adnexa. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:201-14.
- 22) Woo JM, Tang CK, Rho MS, et al. The clinical characteristics and treatment results of ocular adnexal lymphoma. *Korean J Ophthalmol* 2006;20:7-12.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Woolf DK, Ahmed M, Plowman PN. Primary lymphoma of the ocular adnexa (orbital lymphoma) and primary intraocular lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:339-44.
- 26) Park SJ, Lee WS, Yang JW. 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. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:1157-64.
- 27) Nückel H, Meller D, Steuhl KP, Dührsen U. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in relapsed MALT lymphoma of the conjunctiva. *Eur J Haematol* 2004;73:258-62.
- 28) Zinzani PL, Alinari L, Stefoni V, et al. Rituximab in primary conjunctiva lymphoma. *Leuk Res* 2005;29:107-8.
- 29) Kang HJ, Kim WS, Kim SJ, et al. Phase II trial of rituximab plus CVP combination chemotherapy for advanced stage marginal zone lymphoma as a first-line therapy: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Ann Hematol* 2012;91:543-51.
- 30) Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol* 1999;111:S8-12.
- 31) Suh MH, Kim JH, Yu HG. Conjunctival MALToma patient with intraocular manifestation: a case report. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:460-4.
- 32) López-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F, et al. Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1994;12:1343-8.
- 33) Troch M, Wöhrer S, Raderer M. Assessment of the prognostic indices IPI and FLIPI in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Anticancer Res* 2010;30:635-9.

- 34) Sjö LD, Heegaard S, Prause JU, et al. Extranodal marginal zone lymphoma in the ocular region: clinical, immunophenotypical, and cytogenetical characteristics. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50: 516-22.
- 35) Demirci H, Shields CL, Karatza EC, Shields JA. Orbital lymphoproliferative tumors: analysis of clinical features and systemic involvement in 160 cases. Ophthalmology 2008;115:1626-31, 1631. e1-3.
- 36) Ellis JH, Banks PM, Campbell RJ, Liesegang TJ. Lymphoid tumors of the ocular adnexa. Clinical correlation with the working formulation classification and immunoperoxidase staining of paraffin sections. Ophthalmology 1985;92:1311-24.
- 37) Avilés A, Neri N, Calva A, et al. Addition of a short course of chemotherapy did not improve outcome in patients with localized marginal B-cell lymphoma of the orbit. Oncology 2006;70:173-6.
- 38) Bhandare N, Moiseenko V, Song WY, et al. Severe dry eye syndrome after radiotherapy for head-and-neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1501-8.
- 39) Bessell EM, Henk JM, Wright JE, Whitelocke RA. Orbital and conjunctival lymphoma treatment and prognosis. Radiother Oncol 1988;13:237-44.
- 40) Smitt MC, Donaldson SS. Radiotherapy is successful treatment for orbital lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:59-66.
- 41) Letschert JG, González González D, Oskam J, et al. Results of radiotherapy in patients with stage I orbital non-Hodgkin's lymphoma. Radiother Oncol 1991;22:36-44.
- 42) Erickson BA, Harris GJ, Enke CA, et al. Periocular lymphoproliferative diseases: natural history, prognostic factors, and treatment. Radiology 1992;185:63-70.
- 43) Claus F, Boterberg T, Ost P, De Neve W. Short term toxicity profile for 32 sinonasal cancer patients treated with IMRT. Can we avoid dry eye syndrome? Radiother Oncol 2002;64:205-8.

= 국문초록 =

원발성 결막 악성림프종 환자의 임상분석

목적: 결막에만 발생한 원발성 악성림프종 환자들을 대상으로 임상양상 및 경과, 치료 반응, 재발과 관련된 인자, 치료 후 발생한 합병증에 대하여 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2005년 1월부터 2013년 6월까지 원발성 결막 악성림프종으로 진단받은 39명의 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 환자들의 평균 연령은 51.1세였으며, 가장 많이 호소하는 주증상은 결막충혈(33.3%)이었다. 종물의 위치는 결막구석(38.5%)이 가장 많았고, 25.6%에서는 종양이 양측성으로 발생하였다. 조직검사상 점막연관 림프조직형 림프종으로 진단된 경우(92.3%)가 가장 많았다. 모든 환자에서 수술적 절제술 이후 방사선 치료(92.3%) 또는 화학요법(7.7%)을 시행 받았으며, 치료 후 100% 완전관해를 보였으나, 15.4%에서 평균 8.0 ± 3.3개월 후 재발이 있었으며 추가적인 방사선 및 항암화학요법으로 완전관해를 보였다. International prognostic index ($p < 0.01$)와 종양의 위치($p = 0.02$)가 재발과 유의한 관련성을 보였다. 방사선 치료 후 발생한 합병증 중 건성안(44.4%)이 가장 많이 발생하였으며, 총 방사선 조사량($p = 0.04$) 및 종양의 위치($p = 0.04$)가 건성안의 발생과 유의한 연관성이 있는 인자였다.

결론: 원발성 결막 악성림프종은 악성도가 낮은 점막연관 림프조직형 림프종이 가장 많고, 치료에 대한 반응이 좋지만, 상대적으로 재발을 잘하며, 방사선 치료 후 합병증으로 건성안이 잘 발생하기 때문에 이를 예측하고 대비하는 것이 중요하다.

〈대한안과학회지 2014;55(9):1298-1306〉