

## 안와부속기의 덮개 세포 림프종과 MALT 림프종의 비교

### Comparison of Ocular Adnexal Mantle Cell Lymphoma and MALT Lymphoma

이종주<sup>1</sup> · 김민수<sup>1</sup> · 최희영<sup>2</sup> · 박근성<sup>3</sup> · 이성복<sup>1</sup>

Jong Joo Lee, MD<sup>1</sup>, Min Su Kim, MD<sup>1</sup>, Hee Young Choi, MD, PhD<sup>2</sup>, Keun Sung Park, MD, PhD<sup>3</sup>,  
Sung Bok Lee, MD, PhD<sup>1</sup>

충남대학교 의과대학 안과학교실<sup>1</sup>, 부산대학교 의학전문대학원 안과학교실<sup>2</sup>, 대전 눈사랑안과<sup>3</sup>

Department of Ophthalmology, Chungnam National University, School of Medicine<sup>1</sup>, Daejeon, Korea

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine<sup>2</sup>, Busan, Korea

Eyelove Eye Center<sup>3</sup>, Daejeon, Korea

**Purpose:** Mantle cell lymphoma (MCL) is known to have systemic dissemination with poor prognosis, but very few cases have been reported in Korea. Therefore, we analyzed clinical features and prognosis of MCL by comparing 3 cases of ocular adnexal MCL and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma.

**Methods:** The medical records of patients with ocular adnexal MALT lymphoma and MCL from Chungnam National University Hospital and Pusan National University Hospital from January 1999 to April 2014 were retrospectively reviewed. Immunohistochemical examination was selectively used to diagnose lymphoma subtypes. Systemic dissemination, treatment response, and recurrence were identified using radiological testing and bone marrow aspiration.

**Results:** This study included 39 patients with ocular and ocular adnexal MALT lymphoma and 1 patient with MCL from Chungnam National University Hospital and 53 patients with MALT lymphoma and 2 patients with MCL from Pusan National University Hospital. All 3 (100%) patients diagnosed with ocular adnexal MCL were over 60 years of age. However, 28 of 92 (30.4%) patients diagnosed with MALT lymphoma were over 60 years of age. In MALT lymphoma, 3 of 92 patients presented with systemic dissemination and most patients recovered with radiotherapy. Conversely, all 3 patients with MCL showed systemic dissemination and recurrence after radiotherapy or chemotherapy, therefore, additional chemotherapy was required.

**Conclusions:** Contrary to MALT lymphoma, ocular and ocular adnexal MCL usually presented with systemic dissemination and complete remission was difficult even though many regimens of chemotherapy were attempted. Because MCL can be misdiagnosed as MALT lymphoma, careful evaluation should be performed.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(6):815-822

**Key Words:** MALT lymphoma, Mantle cell lymphoma, Ocular adnexal lymphoma

■ Received: 2014. 10. 2.      ■ Revised: 2015. 1. 16.

■ Accepted: 2015. 5. 12.

■ Address reprint requests to **Sung Bok Lee, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Chungnam National University  
Hospital, #282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea  
Tel: 82-42-280-7604, Fax: 82-42-255-3745  
E-mail: sblee@cnu.ac.kr

\* This study was presented as a poster at the 112th Annual Meeting  
of the Korean Ophthalmological Society 2014.

원발성 안와부속기에 발생하는 림프종은 원추내지방, 원추외지방, 눈물샘, 외안근, 눈물주머니, 눈꺼풀, 결막 등에서 다양하게 나타날 수 있으며, 약 80-90%는 점막 관련 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)에 의한 림프절 외 변연부 B세포 림프종인 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 1992년 International Lymphoma Study Group에서 병명을 지정한 이후로 덮개 세포 림프종(mantle cell lymphoma, MCL)에 대한 임상적, 조직학적 연구가 있었다.<sup>2</sup> MCL은 악성림프종의 흔하지 않은 유형으로 전체 비호지킨림프종의

3-5%로 보고되어 있다.<sup>3</sup> 안와부속기에 발생하는 MCL은 나이가 많은 남자에서 호발하는 것으로 알려져 있고, 특히 진단 당시 대부분 광범위한 전이를 보여 임상적으로 예후가 좋지 않은 것이 특징이다.<sup>4,5</sup>

지금까지 MCL은 적은 수의 증례만이 보고되었는데, 특히 국내에서는 결막에 원발성으로 발생하여 수술 및 방사선 치료 후에 재발 없이 예후가 좋았던 1예가 유일하게 보고된 바 있다.<sup>6</sup> 하지만 이 증례는 국외에서 보고된 대부분의 MCL과는 임상 양상과 치료 결과가 달라 국내에서 발견되는 MCL의 일반적인 양상이 아닌 것으로 생각된다. 이에 저자들은 2개 대학병원에서 진단된 안와 및 안와부속기의 MALT 림프종과 MCL 3예를 비교하여 국내에서의 MCL의 임상 양상과 예후에 대하여 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

1999년 1월부터 2014년 4월 사이에 충남대학병원과 부산대학교병원에서 안와 및 안와부속기 MALT 림프종과 MCL로 진단 받은 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

대상 환자들의 성별, 연령, 내과적 과거력, 병원을 방문하게 된 첫 증상과 징후, 종괴의 위치, 초기 진단된 병리학적 소견, 전신 침범 여부와 그에 따른 병기(Ann Arbor stage), 초기 치료와 추가 치료, 총 추적관찰 기간에 대하여 조사하였다. MCL로 진단되고 전신적인 침범이 확인된 환자 중에 치료를 거부하여 추적관찰이 되지 않았던 환자는 본 연구에서 제외하였다.

환자들은 안와 불편감, 통증 및 종물 등의 안와부속기 증상 또는 서혜부 종물과 같은 안와의 증상으로 내원하였다.

**Table 1.** Characteristics of 95 patients with MCL and MALT lymphoma

| Characteristics                | MCL<br>(n = 3) | MALT lymphoma<br>(n = 92) | All patients<br>(n = 95) |
|--------------------------------|----------------|---------------------------|--------------------------|
| Age                            |                |                           |                          |
| Mean age                       | 67.7           | 50.4                      |                          |
| ≥60                            | 3 (100.0)      | 28 (30.4)                 | 31 (32.6)                |
| <60                            | 0 (0.0)        | 64 (69.6)                 | 64 (67.4)                |
| Gender (n, %)                  |                |                           |                          |
| Male                           | 2 (66.7)       | 35 (38.0)                 | 37 (38.9)                |
| Female                         | 1 (33.3)       | 57 (62.0)                 | 58 (61.1)                |
| Laterality (n, %)              |                |                           |                          |
| Unilateral                     | 1 (33.3)       | 74 (80.4)                 | 75 (78.9)                |
| Bilateral                      | 2 (66.7)       | 18 (19.6)                 | 20 (21.1)                |
| Location (n, %)                |                |                           |                          |
| Orbit                          | 1 (33.3)       | 12 (13.0)                 | 13 (13.7)                |
| Conjunctiva                    | 1 (33.3)       | 53 (57.6)                 | 54 (56.8)                |
| Lacrimal gland                 | 0 (0.0)        | 8 (8.7)                   | 8 (8.4)                  |
| Eyelid                         | 1 (33.3)       | 17 (18.5)                 | 18 (19.0)                |
| Sclera                         | 0 (0.0)        | 2 (2.2)                   | 2 (2.1)                  |
| Ann Arbor stage (n, %)         |                |                           |                          |
| I                              | 0 (0.0)        | 84 (91.3)                 | 84 (88.4)                |
| II                             | 0 (0.0)        | 2 (2.1)                   | 2 (2.1)                  |
| III                            | 0 (0.0)        | 3 (3.3)                   | 3 (3.2)                  |
| IV                             | 3 (100.0)      | 3 (3.3)                   | 6 (6.3)                  |
| Bone marrow involvement (n, %) |                |                           |                          |
| Involvement                    | 3 (100.0)      | 2 (2.2)                   | 5 (5.3)                  |
| No involvement                 | 0 (0.0)        | 90 (97.8)                 | 90 (94.7)                |
| Metastasis (n, %)              | 3 (100.0)      | 3 (3.3)                   | 6 (6.3)                  |
| Overall treatment (n, %)       |                |                           |                          |
| Radiotherapy only              | 0 (0.0)        | 49 (53.3)                 | 49 (51.6)                |
| Chemotherapy only              | 2 (66.7)       | 12 (13.0)                 | 14 (14.7)                |
| Radiotherapy + chemotherapy    | 1 (33.3)       | 11 (12.0)                 | 12 (12.6)                |
| Observation                    | 0 (0.0)        | 14 (15.2)                 | 14 (14.7)                |
| Recurrence (n, %)              | 3 (100.0)      | 5 (5.4)                   | 8 (8.4)                  |
| Follow-up period (months)      | 76.0           | 37.6                      | 38.8                     |

Values are presented as n (%).

MCL = mantle cell lymphoma; MALT = mucosa-associated lymphoid tissue.

림프종의 진단은 조직 생검을 통해 확인하였고, 다른 형태의 림프종과의 감별을 위하여 CD3, CD5, CD10, CD20, L26, cyclin D1, bcl-2, Ki-67 index 등의 표지자 중 일부를 선택하여 면역조직화학검사를 시행하였다.

대상 환자는 각각 림프종으로 진단 이후 각 병원의 혈액종양내과와 협진하였다. 전신 침범 여부와 병기설정을 위해 흉부 X선 촬영, 안와 자기공명영상, 경부 컴퓨터 단층촬영, 흉부 컴퓨터 단층촬영, 복부 단층촬영, 양전자 방출 단층촬영, 골수천자를 시행하였다. 전신적인 침범이 확인된 후에 해당 병원에서 시행하는 항암화학요법에 따른 전신적인 치료와 방사선 치료를 받았으며, 치료 후에는 정기적인 외래 추적관찰과 영상학적 검사를 통해 치료에 대한 반응을 알아보았다.

## 결 과

1999년 1월부터 2014년 4월까지 충남대학교병원과 부산대학교병원 안과에서 안와부속기 MALT 림프종과 MCL로 진단 받은 환자들의 의무기록을 모두 조사하였다. MCL로 진단 받은 후 환자가 자의로 치료를 거부한 예는 본 연구에서 제외하였다.

충남대학교병원 환자는 총 40명이었고, 이 중 MALT 림프종이 39명, MCL은 1명이었다. 부산대학교병원의 환자는

총 55명이었고, MALT 림프종이 53명, MCL은 2명이었다. 두 병원의 MALT 림프종 환자는 총 92명이었고, 이 중 남자가 35명(38.0%), 여자는 57명(62.0%)이었다. 연령은 19세에서 86세까지였고, 평균연령은 50.4세였으며, 60세 이상은 28명(30.4%), 60세 미만은 64명(69.6%)이었다. 평균 추적관찰 기간은 37.6개월이었다. 74명(80.4%)은 단안, 18명(19.6%)은 양안에 발생하였으며, 림프종의 위치로는 결막이 53명(57.6%)으로 가장 많았고, 눈꺼풀은 17명(18.5%), 눈물샘은 8명(8.7%), 안와에 12명(13.0%), 공막에 2명(2.2%)이 발생하였다. 병기 설정에서는 Ann Arbor stage에 의해 stage I이 84명(91.3%)으로 가장 많았고, stage II는 2명(2.1%), stage III는 3명(3.3%), stage IV는 3명(3.3%)이었다. 3명의 stage IV 환자에서 2명은 골수침범 소견을 보였고, 1명은 림프관 침범 소견을 보였다. MALT 림프종 환자에서 단독 방사선 치료만 한 경우는 49명(53.3%)이었고, 단독 항암화학요법은 12명(13.0%), 방사선 치료와 항암화학요법을 모두 시행한 경우는 11명(12.0%), 방사선 치료와 항암화학요법을 모두 시행하지 않은 경우는 14명(15.2%), 치료하지 않고 추적관찰되지 않거나 타 병원으로 전원된 환자는 6명(6.5%)이었다. 치료 후 재발하여 추가적인 치료가 필요했던 환자는 5명(5.4%)이었고, 81명(88.0%)은 재발 없이 치료되었다(Table 1).

두 병원의 MCL 환자들은 총 3명이었고, 남자가 2명, 여

**Table 2.** Clinical features of 3 patients with mantle cell lymphoma

| Case no.                  | 1   | 2  | 3   |
|---------------------------|---|--|---|
| Sex/age (years)           | M/79  | M/60   | F/64  |
| Initial symptom           | Both conjunctival mass<br>Both foggy vision   | Inguinal mass                                  | Both conjunctival mass                                  |
| Initial diagnosis         | Low grade marginal zone lymphoma of MALT  | Mantle cell lymphoma                           | Diffuse mixed small and large cell type B cell lymphoma |
| Initial treatment         | CVP #8  | R-CHOP #8                                      | CHOP #6   |
| Primary orbital site      | Conjunctiva   | Orbit  | Eyelid  |
| Immunohistochemistry      | CD20, cyclin D1, bcl-2(+)<br>CD3, CD5(-)  | CD20, CD5, cyclin D1(+)<br>CD3, bcl-6, CD10(-) | CD20, cyclin D1, Bcl-2(+)<br>CD3, CD5(+)                |
| Final diagnosis           | Mantle cell lymphoma  | Mantle cell lymphoma                           | Mantle cell lymphoma                                    |
| Site of metastasis        | Both parotid gland left thyroid gland<br>cervical, thoracic, abdominal lymph node bone marrow | Cecum, bone marrow, orbit                      | Nasopharynx, endometrium, bone marrow                   |
| Additional treatment      | FC #4<br>Bortezomib #6  | IEOX #6<br>IVIG + rituximab #4<br>ESHAP #4     | HyperCVAD + MA #6<br>ESHAP #5<br>MINE #1                |
| Follow-up period (months) | 60  | 132  | 36  |

MALT = mucosa-associated lymphoid tissue; CVP = cyclophosphamide, vincristine, prednisolone; R-CHOP = rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisolone; CHOP = cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisolone; FC = fludarabine, cyclophosphamide; IEOX = ifosfamide, etoposide, oxaliplatin, mesna; IVIG = intravenous immunoglobulin; ESHAP = etoposide, cisplatin, high dose cytarabine, methylprednisolone; HyperCVAD = hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; MA = methotrexate/cytarabine; MINE = mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide.

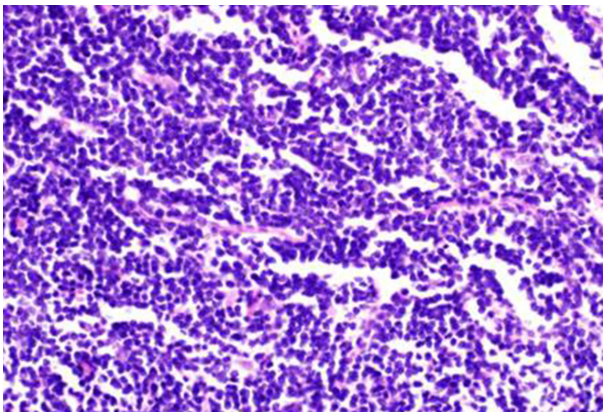
자가 1명이었다. 연령은 60세에서 79세까지였고, 평균 연령은 67.7세였으며, 3명 모두 60대 이상이였다. 추적관찰 기간은 평균 76.0개월이었으며, 2명은 현재 추적관찰되고 있지 않고, 1명은 현재 치료 중이다. 1명(33.3%)은 단안, 2명(66.6%)은 양안에 발생하였고, MCL의 위치로는 결막, 눈꺼풀, 안와에 1명씩이였다. 병기는 3명 모두 골수 침범을 보여 stage IV였다. 전신 침범과 안와부속기의 침범시기는 증례마다 차이가 있었다. 환자들은 양안 결막 종물과 서혜부 종물을 주소로 병원에 처음 내원하였고, 최초 진단으로 MCL로 진단 받은 경우는 1예였고, 나머지 2예에서는 MALT의 저등급 변연부 B세포 림프종과 미만성 혼합세포형의 악성 림프종으로 진단하였다. 3명 중 2명의 환자는 MCL 진단 후 단독 항암화학요법으로 치료하였고, 1명은 단독 방사선 치료하였으나 모두 재발하여 추가적인 항암치료가 필요하였다(Table 2).

#### 증례 1

79세 남자 환자가 양안 아래눈꺼풀속말림으로 내원하였다가 결막 종물이 발견되어(Fig. 1) 양안 윗눈꺼풀과 아래눈꺼풀에서 결막 절개생검을 시행하였다. 조직검사(Fig. 2) 및 면역조직화학검사에서 CD20 양성, CD3, CD5 음성, Ki-67



**Figure 1.** The photograph shows the both lower palpebral conjunctival mass.



**Figure 2.** High-power photomicrograph shows a monotonous proliferation of small to medium sized lymphocyte with irregular, hyperchromatic nuclei, and scant cytoplasm. There are hyalinized vessels in the background (H&E;  $\times 400$ ).

index 40%로 점막 관련 림프조직의 저등급 변연부 B세포 림프종(low grade marginal zone lymphoma of MALT)으로 진단하였다. 혈액종양내과와 협진하여 경부 단층촬영검사, 흉부 단층촬영검사, 복부-골반 단층촬영검사, 양전자 방출 단층촬영검사, 골수검사를 시행하였다. 그 결과 양안 결막 이외에도 양쪽 이하선, 좌측 갑상선 및 주위 조직, 경부, 흉부, 복부림프절 종대, 비장종대를 보이고, 골수 침범 소견이 있어서 Ann Arbor stage IV로 분류되어 7개월간 cyclophosphamide, vincristine, prednisolone (CVP) 요법을 이용한 전신항암화학요법을 8회 시행하였으나 정체반응을 보였다. 이에 면역조직화학검사를 다시 시행하였고, CD20, cyclin D1, bcl-2 양성과, CD3, CD5 음성소견을 보여 MCL로 최종진단하였다(Fig. 3). 진단 후 4개월 동안 fludarabine, cyclophosphamide (FC) 요법으로 4회 치료하였으나 4개월 뒤 시행한 경부, 흉부, 복부 전산화단층촬영에서 진행반응을 보여 bortezomib으로 약제를 바꾸어 6회 시행 후 완전관해를 보였다. 하지만 4개월 뒤 우안 윗눈꺼풀 부종으로 다시 내원하였고, 림프종 재발 소견을 보여 bortezomib으로 추가 치료 중이다.

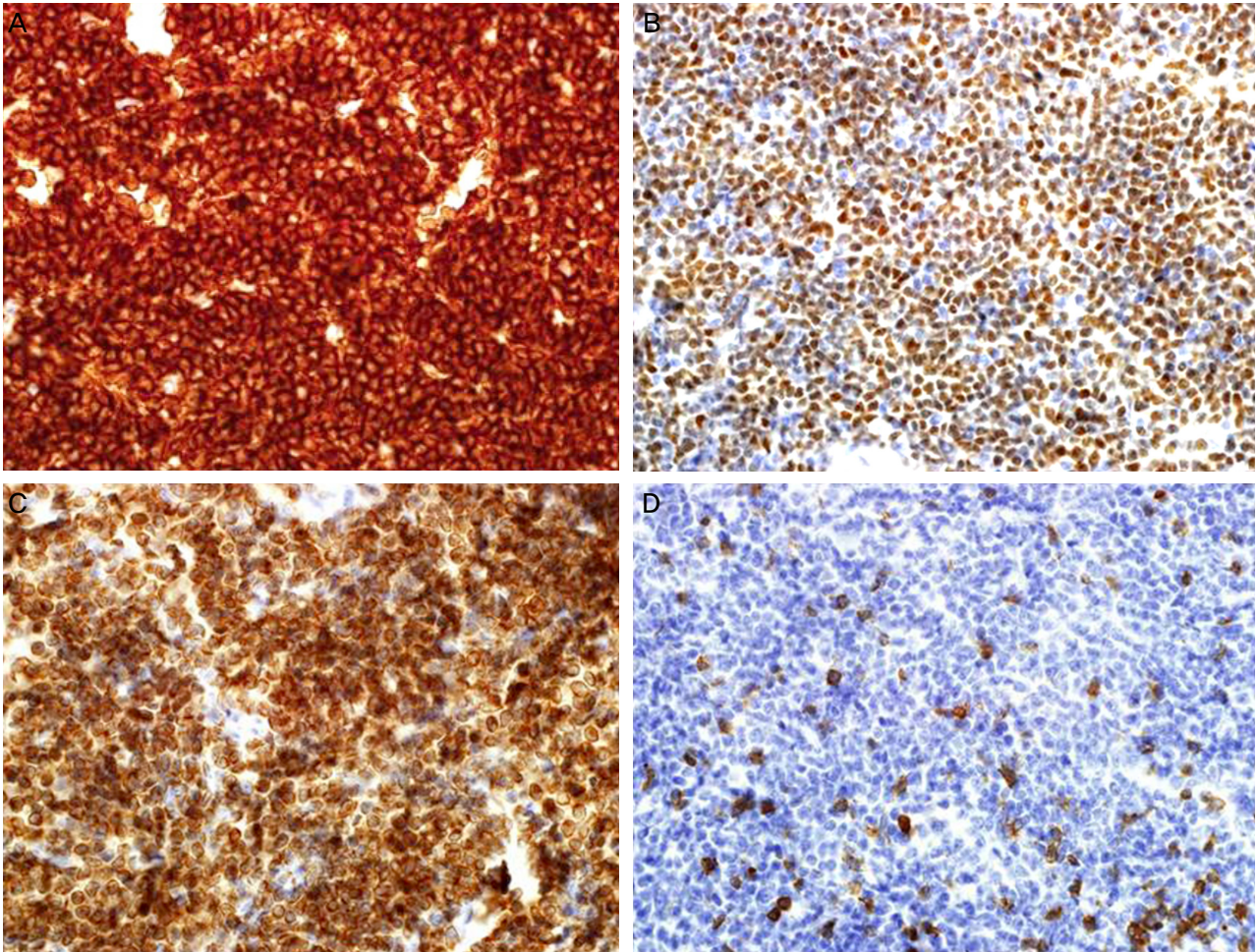
#### 증례 2

60세 남자 환자가 서혜부종물을 주소로 내원하여 시행한 조직검사에서 MCL로 진단되었다. 전신 검사에서 서혜부 림프절 이외에 맹장, 골수 침범 소견을 보여 Ann Arbor stage IV로 분류되었고 rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisolone (R-CHOP) 요법을 이용한 전신항암화학요법 8회 시행 후 부분 관해되었다. 이후 6개월 뒤 시행한 양전자 방출 단층촬영검사에서 재발 소견을 보여 ifosfamide, etoposide, oxaliplatin, mesna (IEOX) 요법으로 6회 시행 후 7개월 뒤 자가줄기세포이식을 하였고, 2개월 뒤 다시 시행한 양전자 방출 단층촬영검사에서 완전관해가 확인되었다. 이후 생존율 증가를 위한 유지치료 요법으로써 7개월 동안 정맥 내 면역글로블린과 rituximab을 4회 투여하였다. 2년 뒤 다시 오른쪽 서혜부 종물과 안와주위 부종을 주소로 내원하여 시행한 안와 단층촬영에서 발견된 안와종물에 대하여 조직검사 및 면역조직화학검사를 시행하였고, CD20, CD5, cyclin D1에서 양성 소견을 보이는 안와부속기를 침범한 MCL로 진단하였다. etoposide, cisplatin, high dose cytarabine, methylprednisolone (ESHAP) 요법으로 4회 시행 후 추적관찰되지 않았다.

#### 증례 3

64세 여자 환자가 좌안의 아래눈꺼풀 종물이 재발하여 내원하였다. 환자는 7년 전 양안 아래눈꺼풀 결막 종물을





**Figure 3.** Immunohistochemistry showing positive nuclear staining for CD20 (A), cyclin D1 (B), bcl-2 (C), and negative nuclear staining for CD5 (D), respectively.

주 소로 안과로 내원하여 시행한 검사에서 만성혼합세포형의 악성림프종(chronic mixed small and large cell lymphoma)을 진단 받았다. 당시 혈액종양내과와 협진 결과 골수 침범이 확인되어 Ann Arbor stage IV로 분류되었고, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisolone (CHOP) 요법을 이용한 전신항암화학요법 6회 시행 후 완전 관해된 과거력이 있었다. 재발한 좌안의 아래눈꺼풀 종물에 대하여 조직검사 및 면역조직화학검사를 시행하였고 CD3, CD5, CD20, cyclin D1, bcl-2에서 양성을 보이는 MCL로 진단되었다. 전신적인 재발은 관찰되지 않아 좌안 방사선 치료를 시행하였고, 이후 특이 소견을 보이지 않았다. 1년 3개월 뒤 비인두강 내에서 시행한 조직검사에서도 다시 MCL로 진단되었고, 전신 검사에서 골수와 자궁내막에 림프종이 관찰되어 전신적인 침범을 동반한 MCL로 진단되었다. 6개월 동안의 hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone (HyperCVAD)과 methotrexate/cytarabine (MA) 요법으로 6회 치료 후에 완전

관해를 보였으나 10개월 뒤 말초림프절비대로 내원하여 시행한 검사에서 골수 침범을 보이는 재발 소견을 보였다. 이후 ESHAP 요법으로 4회 치료하였으나 진행반응을 보여 mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide (MINE) 요법을 시행하였고, 1차 치료 이후에 변화가 없어 다시 ESHAP 5회 시행 후 추적관찰되지 않았다.

## 고 찰

안와부속기는 결막, 눈꺼풀, 눈물샘, 안와 연부조직을 포함한다. 안와부속기 림프종은 전체 림프종의 약 2%,<sup>7</sup> 비호지킨 림프종의 약 2-5%<sup>8</sup>에서 발생하여 그 빈도가 낮지만 대부분 악성 신생물이다.<sup>9</sup> 또한 모든 안와종물의 11%, 모든 안와 악성 종양의 34-55%에서 안와부속기 림프종으로 나타난다는 보고가 있다.<sup>10</sup> 일반적인 안와부속기 림프종의 70-90%에서는 내원 당시 전신적인 침범이 동반되지 않는 원발성인 경우가 대부분이며,<sup>5</sup> 전신적인 침범을 동반할 경

우 원발성보다 높은 재발률과 낮은 생존율을 보인다.<sup>9</sup> 이러한 안와부속기 림프종의 대부분은 비호지킨 B세포 림프종이며, 그 중에서도 점막 관련 림프조직의 저등급 변연부 B세포 림프종(low grade marginal zone lymphoma of MALT)이 가장 많은 부분을 차지하는 것으로 알려져 있고, 미만성 큰 B세포 림프종, 여포 세포 림프종, 형질 세포종, 림프구형질세포의 림프종, MCL, 털세포백혈병 같은 형태의 림프종과 조직학적으로 예후가 좋지 않은 다른 형태의 림프종은 그 수가 적다고 보고되고 있다.<sup>9,11</sup>

Oh and Kim<sup>12</sup>은 한국인에서 발생하는 안와부속기 림프종에서 MALT 림프종이 75.0%로 가장 많은 부분을 차지한다고 보고하였는데, 이 연구에 따르면 림프종은 대부분 결막에 발생하였고, 예후에 중요한 인자로는 림프종이 발생하는 원발 위치가 관련이 있었으며, 그 중 결막에서 발생한 림프종이 가장 예후가 좋고, 눈꺼풀에 발생할 경우 예후가 좋지 않다고 하였다. 또한 MALT 림프종의 93.8%가 stage IE였고, 평균 추적관찰 기간은 22.5개월, 재발은 10.4%의 환자에서 발생하였으며, 이는 다른 림프종에 비해서 낮은 재발률을 보인 것이라고 했다. 본 연구에서도 MALT 림프종 환자 중 원발 위치가 결막인 경우가 57.6%로 다른 림프종에 비하여 많은 비율을 차지하였고, 눈꺼풀 17명(18.5%), 안와 12명(13.0%), 눈물샘 8명(8.7%), 공막 2명(2.2%)이었다. 또한 MALT 림프종 환자 92명 중 84명(91.3%)은 stage I이었고, 전신적인 전이를 보인 환자는 3명(3.3%)이었다. 평균 추적관찰 기간은 37.6개월이었고, 재발률은 5.4%로 모든 환자에서 재발을 보였던 MCL에 비하여 상대적으로 낮아 기존의 보고와 일치함을 알 수 있었다. 하지만 Jenkins et al<sup>5</sup>은 MALT 림프종을 포함한 안와부속기 림프종에서 치료 후 63개월 동안 장기 추적관찰한 결과에 대해서 보고하였는데, MALT 림프종은 진단 당시 18%에서 전신적인 침범을 보였고, 5년 동안 경과관찰 후에 다른 림프종에 비하여 빈도는 낮게 나타났지만 47%의 높은 재발률을 보였다고 하였다. Oh and Kim<sup>12</sup>의 보고와 본 연구의 재발률은 10.4%, 5.4%였으며, 이것은 추적관찰 기간이 Jenkins et al<sup>5</sup>이 보고한 것에 비하여 짧았기 때문으로 생각된다. 따라서 MALT 림프종에서도 장기적인 추적관찰이 필요함을 알 수 있었다. 하지만 MCL의 경우에는 3예 모두 완전관해 후에 재발하였고, 완전관해 후 평균 11.3개월(4개월-24개월)에 재발을 보여 MALT 림프종의 재발과는 양상이 다른 것을 알 수 있었다.

MCL은 B세포 림프종의 흔하지 않은 형태로 비호지킨 B세포 림프종의 3-5%를 차지하는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 주로 나이가 많은 남자에게 호발하고 진단 당시 전신적인 침범이 있으며 평균 생존 기간은 36개월로 임상적으로 예후

가 좋지 않다.<sup>5,13,14</sup> 안와 및 안와부속기에 발생하는 MCL은 같은 곳에 발생하는 다른 형태의 림프종에 비하여 나쁜 예후를 보이며, 80%에서 Ann Arbor stage III, IV에 해당하고, 평균 전체 생존기간은 57개월로 알려져 있다.<sup>5</sup> Rasmussen et al<sup>15</sup>은 안와 및 안와부속기에 발생하는 MCL은 여자에 비해 남자에게 더 많이 나타났고, 전신적인 MCL에 비해 남자에서 더 높은 비율로 발생하는 것으로 보고하였다. 또한 원발성으로 안와부속기에 발생한 MCL이 속발성으로 안와부속기에 발생한 MCL에 비하여 양안으로 오는 경우가 더 많고, 전체 생존 기간도 더 짧다고 하였다.<sup>15</sup> 본 연구에서도 MCL 3예 모두 60세 이상의 고령에서 발생하였고, 진단 당시 골수를 포함한 전신적인 침범을 동반한 Ann Arbor stage IV였으며, 이는 기존의 보고와 일치함을 알 수 있었다. 하지만 평균 생존기간에 있어 1예는 60개월간 추적관찰 후 생존하고 있으며, 2예는 각각 132개월, 36개월 이후 더 이상 추적관찰이 되지 않았다. 증례의 수가 적기 때문에 평균 생존기간을 비교하기 어렵지만, 최근에는 새로운 약제를 이용한 항암치료가 지속적으로 시도되고 있기 때문에 기존의 보고에 비해서는 생존기간이 더 길다고 생각된다.

MCL의 조직학적 소견으로는 전형적으로 CD5와 더불어 CD19, CD20과 같은 B세포 항원을 표현하고 CD10, CD23은 음성으로 나타는 것으로 알려져 있으며,<sup>16</sup> 또한 특징적인 염색체 전위인 t(11;14) (q13;q32)와 cyclin D1 (bcl-1) 유전자로 인한 cyclin/bcl-1 암 단백질의 과표현을 보이며, 이러한 면역 조직 화학 검사를 통한 bcl-1의 발견은 MCL 진단에 높은 특이도를 나타낸다고 보고되었다.<sup>16,17</sup> 하지만 Liu et al<sup>18</sup>은 CD5가 음성이고, bcl-1이 양성인 MCL 25예를 보고하면서 MCL이 의심되는 환자에서 CD5가 음성인 경우 bcl-1에 대한 평가가 필요하다고 보고하였다. 본 연구의 3예는 공통적으로 CD20과 cyclin D1이 모두 양성이었으며, CD3의 경우 1예에서는 양성, 2예에서는 음성이었고, CD5는 2예에서는 양성, 1예에서는 음성이므로 CD20과 cyclin D1에 비하여 CD3, CD5가 진단에 특이적인 소견은 아닌 것으로 생각된다.

MCL은 이전까지만 해도 치료가 매우 제한적이었으며, 치료는 대부분 anthracycline, alkylating antineoplastic agent를 이용한 고식적인 방법이었다.<sup>19,20</sup> 최근 전신적인 침범을 동반한 MCL 환자에게 CHOP과 함께 anti-CD20 agent인 rituximab을 이용한 방법이 치료에 이용되면서 생존율이 증가하였다는 보고가 있다.<sup>15</sup> 본 연구의 3예로는 증례 수가 적고 추적관찰이 충분하지 않아 생존율을 명확히 알 수는 없었으나 모두 CVP, CHOP, R-CHOP 요법을 이용한 적극적인 항암화학치료를 시행하였다. 하지만 모두 재발 소견을 보여 추가적인 항암화학치료가 필요하여 예후가 좋지 않음

을 간접적으로 알 수 있었다. 이는 본 연구 및 다른 연구에서 보고한 것처럼 대부분의 환자에서 방사선 치료로만 치료가 가능하였던 MALT 림프종과 차이가 있었다. 또한 이전에 우안 결막 종물을 주소로 내원한 57세 남자 환자에서 발생한 MCL에서 전신적인 침범을 동반하지 않고, 방사선 치료에 의해 재발 없이 완치되었던 Lee et al<sup>6</sup>의 국내 보고와 차이가 있음을 알 수 있었다.

본 연구의 제한점으로는 의무기록의 후향적인 분석을 통한 방법과 연구된 환자의 수가 적었다는 점이 있다. 특히 MCL은 원발성과 속발성에 따라 임상양상과 치료, 예후가 다를 수 있는데, 증례 수가 적어 이러한 특징을 구분하여 분석할 수 없었다. 그리고 2명의 MCL 환자는 끝까지 추적 관찰이 되지 않았다는 점과 상대적으로 다른 보고들에 비하여 전체적인 평균 추적관찰이 짧았다는 점이 있다. 또한 단일 병원이 아닌 두 대학병원의 환자를 대상으로 하였기 때문에 MALT 림프종과 MCL의 진단이나 치료 방법이 달랐다는 점을 들 수 있다. 따라서 향후 더 많은 환자를 대상으로 장기적으로 추적관찰하면서 병의 진행 경과와 치료 결과에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 안와 및 안와부속기 MCL은 MALT 림프종과는 달리 진단 당시 연령이 많고, 전신적인 침범이 흔하며, 치료에도 잘 반응하지 않아 재발이 많은 것을 알 수 있었다. 따라서 다른 림프종과의 감별을 위해 초기에 적절한 면역조직화학염색과 세포유전학 등의 방법을 이용하여 정확한 진단을 내리는 것이 필요하며, 빠르고 정확한 치료가 중요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Cahill M, Barnes C, Moriarty P, et al. Ocular adnexal lymphoma-comparison of MALT lymphoma with other histological types. *Br J Ophthalmol* 1999;83:742-7.
- 2) Swerdlow SH, Williams ME. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades. *Hum Pathol* 2002;33:7-20.
- 3) Andersen NS, Jensen MK, de Nully Brown P, Geisler CH. A Danish population-based analysis of 105 mantle cell lymphoma patients: incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors. *Eur J Cancer* 2002;38:401-8.
- 4) Looi A, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Mantle cell lymphoma in the ocular adnexal region. *Ophthalmology* 2005;112:114-9.
- 5) Jenkins C, Rose GE, Bunce C, et al. Histological features of ocular adnexal lymphoma (REAL classification) and their association with patient morbidity and survival. *Br J Ophthalmol* 2000;84:907-13.
- 6) Lee JS, Song SW, Kim MS. A case of primary mantle cell lymphoma on the conjunctiva. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:2010-4.
- 7) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-60.
- 8) Bairey O, Kremer I, Rakowsky E, et al. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkins lymphoma. *Cancer* 1994;73:2395-9.
- 9) Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ, et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. *Ophthalmology* 1998;105:1430-41.
- 10) Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, Part 1. *Ophthalmology* 2004;111:997-1008.
- 11) Nola M, Lukenda A, Bollmann M, et al. Outcome and prognostic factors in ocular adnexal lymphoma. *Croat Med J* 2004;45:328-32.
- 12) Oh DE, Kim YD. Lymphoproliferative diseases of the ocular adnexa in Korea. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1668-73.
- 13) Looi A, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Mantle cell lymphoma in the ocular adnexal region. *Ophthalmology* 2005;112:114-9.
- 14) Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemister FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003;97:586-91.
- 15) Rasmussen P, Sjö LD, Prause JU, et al. Mantle cell lymphoma in the orbital and adnexal region. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1047-51.
- 16) Weisenburger DD, Armitage JO. Mantle cell lymphoma-an entity comes of age. *Blood* 1996;87:4483-94.
- 17) A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89:3909-18.
- 18) Liu Z, Dong HY, Gorczyca W, et al. CD5- mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2002;118:216-24.
- 19) Witzig TE. Current treatment approaches for mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6409-14.
- 20) Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, et al. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003805.

---

= 국문초록 =

## 안와부속기의 덮개 세포 림프종과 MALT 림프종의 비교

**목적:** 덮개 세포 림프종(mantle cell lymphoma, MCL)은 전신적인 침범을 동반하여 예후가 나쁜 것으로 알려져 있으나 국내에서의 보고는 매우 드물다. 안와부속기 MCL로 진단 받은 3명의 환자와 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 림프종으로 진단 받은 환자 간의 비교를 통해 MCL의 임상양상과 예후에 대하여 알아보하고자 한다.

**대상과 방법:** 1999년 1월부터 2014년 4월까지 충남대학교병원과 부산대학교병원에서 안와 및 안와부속기 MALT 림프종과 MCL을 진단 받은 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 면역조직화학검사를 선택적으로 사용하여 림프종을 진단하였으며, 영상학적 검사와 골수천자 등을 통한 전신적인 침범과 치료반응 및 재발 여부를 확인하였다.

**결과:** 충남대학교병원에서 안와 및 안와부속기 MALT 림프종이 39명, MCL은 1명이었다. 부산대학교병원에서는 MALT 림프종이 53명, MCL은 2명이었다. MCL 3명은 모두 60세 이상이었고, MALT 림프종은 92명 중 28명이 60세 이상이었다. 전신적인 침범은 MCL 환자 3명 모두에서 발견되었으나 MALT 림프종은 92명 중 3명에서만 발견되었다. 대부분 방사선치료로 완치되었던 MALT 림프종과 달리 MCL에서는 방사선 치료 또는 항암화학치료 후에도 3명 모두 재발하여 추가적인 단독 항암화학치료가 필요하였다.

**결론:** 안와 및 안와부속기의 MCL은 MALT 림프종과는 달리 전신적으로 침범한 경우가 흔하고 여러 가지 항암화학요법을 시도해도 완전관해를 얻기 어렵고 재발이 흔했다. MCL은 초기에 MALT 림프종으로 오진되는 경우도 있으므로 이에 대한 주의가 필요하겠다. <대한안과학회지 2015;56(6):815-822>

---