

## 결막의 점막연관 림프조직 림프종에서 냉동요법의 장기 결과

### Long-Term Outcomes after Cryotherapy for Conjunctival Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphomas

이시은 · 김근해

Si Eun Lee, MD, Keun Hae Kim, MD, PhD

대구가톨릭대학교 의과대학 안과학교실

*Department of Ophthalmology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea*

**Purpose:** To evaluate long-term outcomes after cryotherapy for conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas.

**Methods:** We retrospectively analyzed 11 eyes of 8 patients who underwent cryotherapy with a confirmed histopathological diagnosis of conjunctival MALT lymphoma between January 2006 and December 2010 and were followed up for at least a year.

**Results:** The mean patient age was 36.8 years and the average follow-up was 4.1 years. Complete remission was achieved in 3 patients (4 eyes) and recurrence occurred in 5 patients (7 eyes) after the first cryotherapy. After the third cryotherapy, complete remission was achieved in 2 patients (2 eyes) and recurrence occurred in 3 patients (5 eyes). Therefore, 3 patients (5 eyes) underwent radiotherapy and finally achieved complete remission. After cryotherapy, significant complications were not observed except mild symblepharon in 4 patients (6 eyes).

**Conclusions:** Cryotherapy, although having a higher recurrence rate than radiotherapy, is a simple treatment modality with fewer complications for patients. In the conjunctival MALT lymphoma patients who cannot undergo radiotherapy, cryotherapy should be considered as an alternative treatment modality.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(11):1653-1660

**Key Words:** Conjunctiva, Cryotherapy, Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma

임상적으로 림프종은 림프절 또는 비장에서 기원한 림프절종양(nodal group)과 림프절 이외의 위치에서 기원한 결절외종양(extranodal group)으로 나눌 수 있다. 이 중 24-48%에 이르는 림프종이 결절외종양에 해당하는데, 결절외종양의 약 2%에서 결막, 안와, 눈꺼풀, 눈물샘 및 눈물주머니 등의 안와부속기를 침범한다.<sup>1,2</sup> 안와부속기에 발생하는 림

프종은 작고 국소적으로 발생하는 경향이 있으며 증상 없이 나타나기도 한다.<sup>3</sup> 안와부속기에 발생하는 림프종 중 B세포 형태의 점막연관 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종이 대다수를 차지하는데, 한국인에서는 그 빈도가 89.7%로 서양인(50-78%)에서보다 훨씬 더 높고 발생연령도 평균 45.3세로 더 젊다고 알려져 있다.<sup>4</sup>

안와부속기에 국한되어 발생하는 MALT 림프종은 전신으로의 전이가 드물고, 오랫동안 국소적 병변으로 남아 있기 때문에 병변에 대한 국소적인 치료만으로 완치가 가능하다고 알려져 있으며, 국소적인 방사선치료가 일차적인 치료 방법이다.<sup>5-8</sup> 그런데 방사선치료 시 조사량에 따라 전신적인 합병증 및 건성안, 백내장, 방사선 망막병증 등의 합병증이 발생할 수 있다. 안와부속기에 국한된 MALT

■ Received: 2015. 5. 22.      ■ Revised: 2015. 6. 15.

■ Accepted: 2015. 9. 4.

■ Address reprint requests to **Keun Hae Kim, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Daegu Catholic University  
Hospital, #33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472,  
Korea  
Tel: 82-53-650-4148, Fax: 82-53-623-7507  
E-mail: kimkh@cu.ac.kr

림프종에서는 비교적 저용량의 방사선을 사용하므로 그로 인한 부작용이 적은 편이지만 치료 횟수가 잦아서 병원에 여러 차례 방문해야 하므로 환자들의 번거로움이 크고 비용도 더 많이 든다는 단점이 있다.

결막에 국한되어 발생한 MALT 림프종은 예후가 좋아 전신적으로 침범하는 빈도가 20%로 다른 안와부속기에 발생한 MALT 림프종에 비해 더 낮다.<sup>3</sup> 이에 저자들은 방사선치료 자체에 대한 부정적인 인식으로 방사선치료를 원하지 않는 결막에만 국한된 MALT 림프종 환자를 대상으로 이산화탄소 가스를 이용한 냉동요법을 시행하였고 장기적인 결과를 보기 위하여 최소한 1년 이상 경과관찰이 가능한 환자들의 결과를 분석하였다.

## 대상과 방법

2006년 1월부터 2010년 12월까지 결막에만 국한된 MALT 림프종으로 확진되어 냉동요법을 시행 받고 최소한 1년 이상 장기간 경과관찰이 가능하였던 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 그리고 대상 환자들의 진단 시 나이와 성별, 단안성 유무, 종괴의 위치, 냉동요법에 대한 반응과 합병증, 재발 여부 및 이후의 후속치료에 대해 조사하였다.

냉동요법은 결막에만 국한된 MALT 림프종으로 진단된 환자에서 방사선치료를 강력히 거부한 경우에 시행하였고, 혈액검사, 두경부 및 복부골반 전산화단층촬영, 골수생검 등의 전신적 검사상 다른 부위로의 전이소견을 보였던 환자는 냉동요법 대상에서 제외하였다.

시술방법은 시술 전 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)로 점안마취 후 이산화탄소 가스를 이용한 냉동응고기를 사용하여 병변 부위를 -80℃에서 약 15초간 냉동시켜 냉동응고기 주변으로 냉동응고기 표면적의 1.5배 크기의 얼음덩어리가 형성되도록 한 후(Fig. 1) 1-2분에 걸쳐서 천천히 해동시키는 냉동해동요법을 두 번 반복(double freeze-thaw)하여 시행하였다. 냉동요법은 냉동응고기가 닿는 부위를 병변의 경계가 되도록 하여 실제로 병변 주위의 2-3 mm 정도의 정상 결막이 포함되게 하였다. 얼음덩어리가 생긴 부위까지를 경계로 하여 새로 냉동응고기를 갖다 대어 다른 얼음덩어리가 생기도록 하였으며, 앞서 시술 시 형성된 얼음덩어리가 모두 해동되기를 기다린 후 다음 시술을 시행하였다. 안구결막에 위치한 병변은 냉동을 시작하여 냉동응고기가 결막에 붙은 직후 안구에서 멀리 떨어지도록 냉동응고기를 바깥으로 약간 잡아당기면서 냉동치료하였다. 시술 후 결막구석의 유착이 발생하는 것을 방지하기 위하여 시술 후 1, 3일째 경과관찰하면서 유착이 의심되는 부분을 젖은 면봉을 이용하여 부

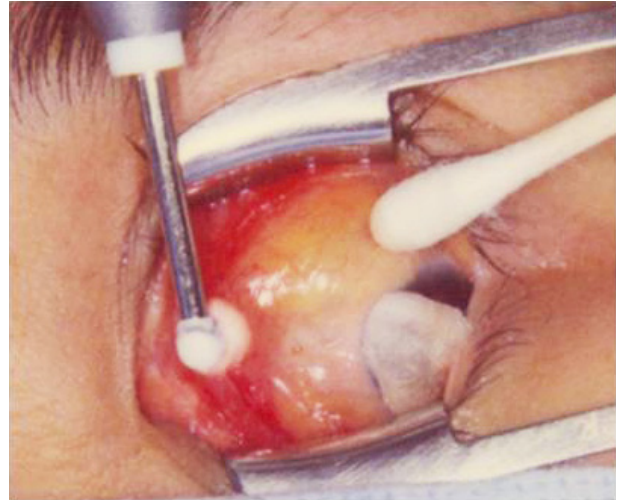


Figure 1. Carbon dioxide cryotherapy with cryoprobe. Treating the conjunctiva until the ice ball becomes 1.5 times the diameter of the cryoprobe.

드럽게 박리시켜 주었고 3일째에도 유착이 발견되면 시술 후 5, 7일째까지 같은 방법으로 치료하였다. 냉동요법 후 3일간 경구 항생제와 프레드니솔론 20 mg을 복용하고 항생제와 스테로이드 안약을 2주간 사용하도록 하였다.

치료 반응은 완치, 재발로 구분하였고, 냉동요법 후 최소한 1년간 경과관찰하면서 세극등현미경검사상 분홍색의 용기된 결막종괴(salmon patches)가 보이지 않고 조직검사상 종양조직이 없을 때 완치로 정의하였다.

첫 번째 냉동요법 후 종양이 재발된 경우 첫 번째 냉동요법과 같은 방법으로 냉동요법을 추가적으로 시행하였는데, 그 횟수는 최대한 세 차례까지로 제한하여 시행하였다. 세 차례 냉동요법 후에도 재발한 경우 방사선치료를 시행하였다.

## 결 과

대상 환자들의 평균 연령은 평균 36.8세(23-62세)였으며, 경과관찰 기간은 평균 4.1년(1-8년)이었다. 성별 분포는 남자 1명, 여자 7명으로 여자가 많았고, 단안이 5명, 양안이 3명이었다. 종괴는 모든 환자에서 아래 결막구석에 분포하였고, 7명 7안에서는 위쪽 안구결막에, 4명 5안에서는 눈물 언덕에도 같이 분포하였다.

한 차례의 냉동요법을 받은 후 3명 4안(양안 1명, 단안 2명)은 완치되었고 5명 7안(양안 2명, 단안 1명)은 재발되었으며, 재발 시기는 냉동요법 후 3-9개월 사이였다. 재발된 환자 중 단안에만 발생한 2명 2안은 이후 두 차례의 냉동요법을 추가적으로 받은 후 완치되었다. 3명 5안(양안 2명, 단안 1명)은 총 세 차례의 냉동요법을 받은 이후에도 재발되어 결국 방사선치료를 받았고 방사선치료 후에는 모두 완

**Table 1.** Demographics and clinical characteristics of patients

Case	Sex/age	Laterality	Sx/duration (months)	Sites	Frequency of cryotherapy	Follow-up (years)	Final response	Cx	Radiation
1	F/28	OU	Conjunctival swelling/3	Both inferior fornix and left superior fornix	3	4.2	NR	Mild symblepharon	+
2	F/23	OS	Foreign body sensation/1	Inferior fornix, caruncle, superior bulbar conjunctiva	3	3	CR	Mild symblepharon	-
3	M/54	OS	Lower lid swelling/36	Inferior fornix	1	1	CR	-	-
4	F/23	OU	Discharge and foreign body sense/1	Both inferior fornix and right superior fornix	1	8	CR	-	-
5	F/41	OU	Ocular discomfort/2	Both inferior and superior fornix, both caruncles	3	7	NR	Mild symblepharon	+
6	F/37	OS	Epiphora/3	Inferior fornix and superior bulbar conjunctiva, caruncle	3	5	CR	-	-
7	F/62	OS	Foreign body sensation/2	Inferior fornix and caruncle	1	1.1	CR	-	-
8	F/26	OS	Conjunctival mass/24	Inferior fornix and superior bulbar conjunctiva, caruncle	3	3.5	NR	Mild symblepharon	+

Sx = symptoms; Cx = complications; F = female; M = male; OU = oculus uterque; OS = oculus sinister; NR = no remission; CR = complete remission.

치되었다(Table 1). 냉동요법 후 4명 6안(양안 2명, 단안 2명)에서 경미한 결막불음증이 관찰되었고, 그 외에 다른 합병증은 보이지 않았다.

## 증례 2

23세 여자 환자가 수일간 좌안의 이물감이 있어 내원하였다. 시력은 양안 모두 1.0이었고 과거력상 특이 병력은 없었다. 세극등현미경검사상 우안은 특이소견이 없었으며, 좌안의 아래 결막구석, 위쪽 안구결막과 눈물언덕에서 연어반(salmon patches) 모양의 결막종괴가 관찰되었다(Fig. 2). 결막의 절개생검을 시행하였고, B세포 형태의 MALT 림프종으로 진단되었다. 안와 전산화단층촬영상 특이소견은 없었으며, 다른 부위로의 침범을 검사하기 위하여 혈액검사, 골수생검, 두경부 및 복부골반 전산화단층촬영을 시행하였으나 특별한 이상 소견은 보이지 않았다. 환자가 가임기 여성으로 방사선치료를 받는 것을 거부하였고 다른 대체치료법을 위하여 냉동요법에 대해 설명한 후 좌안에 냉동요법을 시행하였다. 냉동요법 후 중등도의 결막부종과 결막구석의 유착으로 인해 1주일간 2일마다 경과관찰하면서 젖은 면봉으로 결막이 유착되려는 부분을 박리해 주었다. 냉동요법 시행 3주 후 결막부종은 완전히 소실되었으나 눈물언덕 주변의 결막에 병변이 그대로 남아 있었다. 첫 번째 냉동요법을 시행한 지 3개월이 지난 후 눈물언덕의 잔여병변에 대한 추가적인 냉동요법을 시행하였다. 이후 경과관찰이 되지 않다가 2년이 지나서 내원하였고 세극등현미경검사서 분홍색의 결막종괴가 좌안 눈물언덕 부위에 관찰되어 결막

조직생검을 시행하였다. 그 결과 재발로 진단되어 눈물언덕 부위에 세 번째 냉동요법을 시행하였다. 마지막 세 번째 냉동요법 후 13개월까지 경과관찰하였으나 재발 없이 완치되었으며, 냉동요법으로 인한 결막불음증만 경미하게 관찰되었다(Fig. 2).

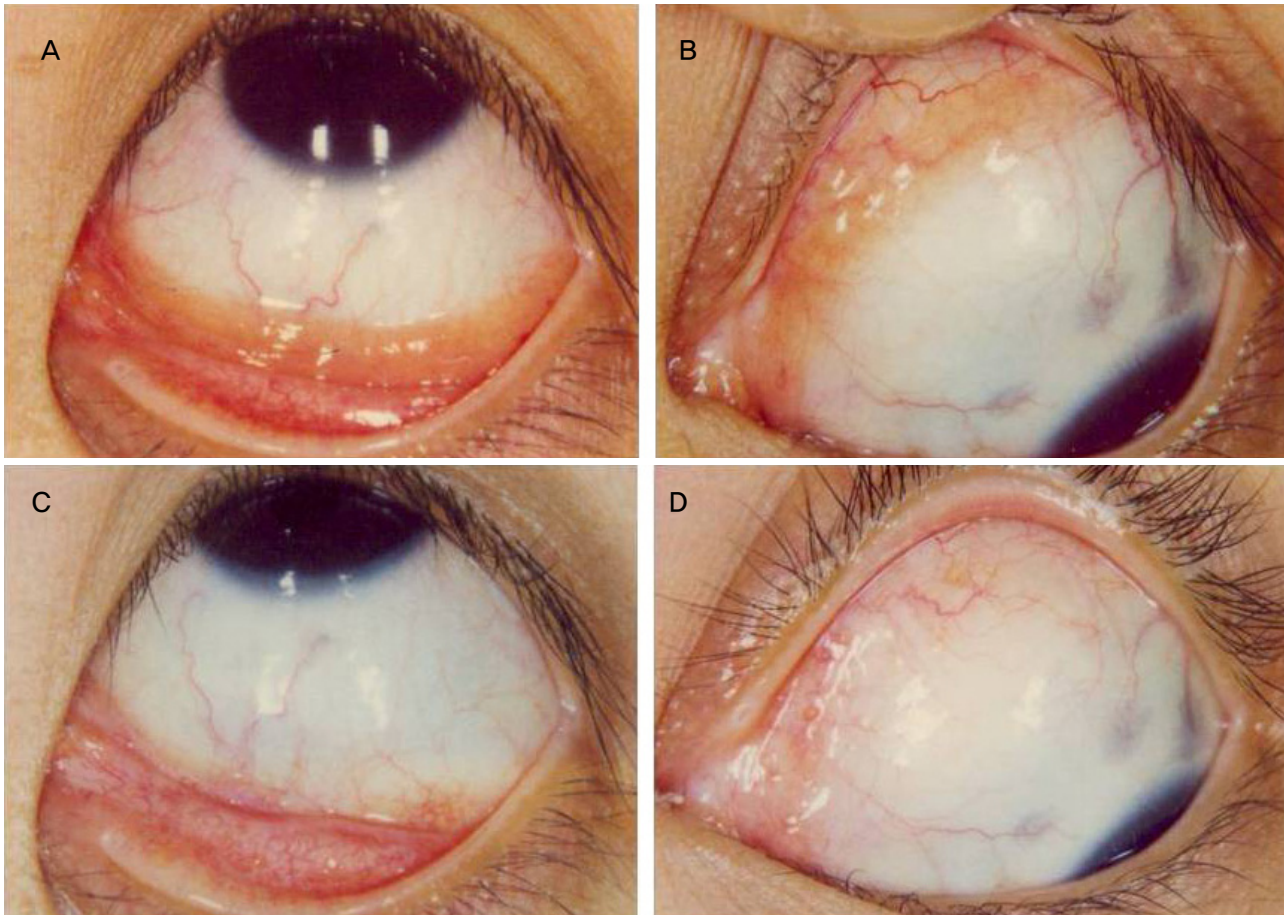
## 증례 3

54세 남자 환자가 3년 전부터 좌측 아래눈꺼풀이 붓는다고 내원하였다. 내원 당시 양안 최대교정시력은 1.0이었고, 세극등현미경검사서 좌안의 아래 결막구석에서 분홍빛을 띠며 돌출된 결막종괴가 관찰되었다(Fig. 3). 종괴 일부를 절제하여 시행한 조직검사상 B세포 MALT 림프종으로 진단되었다. 혈액검사, 두경부 및 복부골반 전산화단층촬영, 골수흡인 및 생검 등의 전신적인 검사상 다른 부위의 전이소견은 관찰되지 않아 좌안에 냉동요법을 시행하였다. 냉동요법을 시행한 후 눈꺼풀결막의 충혈과 부종이 발생하였으나 3일이 지나자 결막부종은 대부분 호전되었고 2주 후 결막충혈도 소실되었다. 냉동요법 이후 13개월간 경과관찰하였으나 특별한 합병증이나 재발 소견은 보이지 않았다(Fig. 3).

## 증례 6

37세 여자 환자가 좌안의 눈물흘림 증상으로 내원하였다. 내원 당시 양안 시력은 1.0이었고, 세극등현미경검사서 좌안의 아래 결막구석과 위쪽 안구결막에 분홍색의 침윤성 병변(salmon patches)이 관찰되었으며(Fig. 4), 경부 측





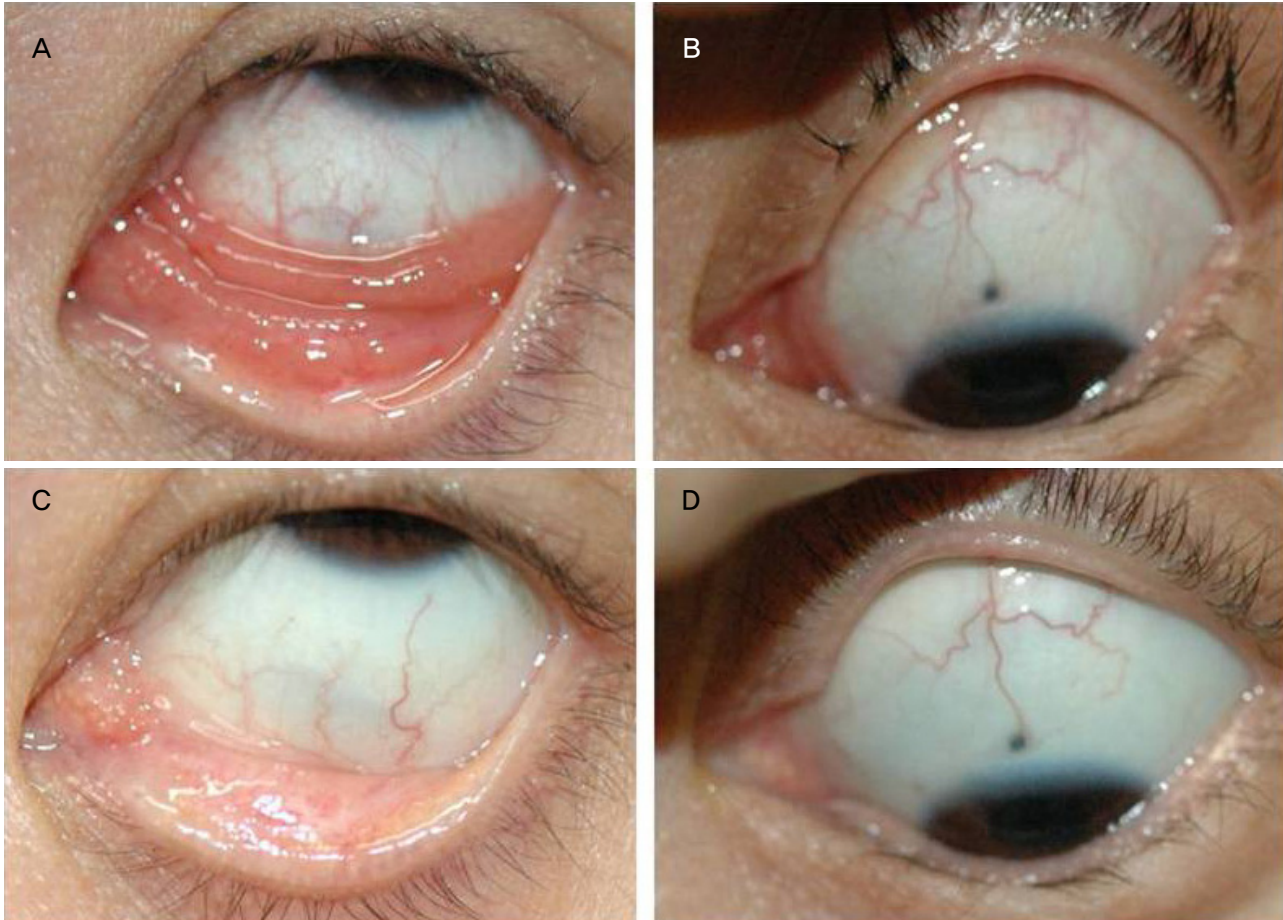
**Figure 2.** Case 2. (A, B) The left eye shows salmon-patched lesion at the lower fornical and upper bulbar conjunctiva. (C, D) The left eye shows the regression of conjunctival MALT lymphoma and mild symblepharon 13 months after third cryotherapy. MALT = mucosa-associated lymphoid tissue.



**Figure 3.** Case 3. (A) The left eye shows pinkish bulging mass at the lower fornix. (B) Photograph a week after mass excision. (C) The left eye shows the regression of conjunctival MALT lymphoma 12 months after cryotherapy. MALT = mucosa-associated lymphoid tissue.

진검사상 촉진되는 림프절 종괴는 없었다. 결막의 절개생검을 실시한 결과 저등급 B세포 림프종인 MALT 림프종으로 진단되었다. 혈액검사, 두경부 및 복부골반 전산화단층촬영, 골수흡인 및 생검 등의 전신적 검사상 다른 부위의 전이소견은 관찰되지 않았다. 환자가 가임기 여성으로 방사선치료 외에 다른 치료법을 원하였고, 냉동요법에 대해 설명한 후 좌안에 냉동요법을 시행하였다. 냉동요법 후 중

등도의 결막부종과 경미한 결막하출혈이 발생하였으며, 결막구석의 유착이 발생하는 것을 방지하기 위해 냉동요법 후 1일째와 3일째 내원하여 경과관찰하면서 유착이 의심되는 부분을 젖은 면봉을 이용하여 부드럽게 박리시켜 주었다. 냉동치료 1주일 후 결막부종은 거의 대부분 소실되었다. 냉동요법 후 1개월째 재발의 증거는 관찰되지 않았으며 결막 유착도 없었고, 단지 좌안의 눈물고임만 관찰되었다. 4년의



**Figure 4.** Case 6. (A, B) The left eye shows salmon patch appearance at the lower forniceal and upper bulbar conjunctiva and caruncle. (C, D) The left eye shows the regression of conjunctival MALT lymphoma 15 months after cryotherapy. MALT = mucosa-associated lymphoid tissue.

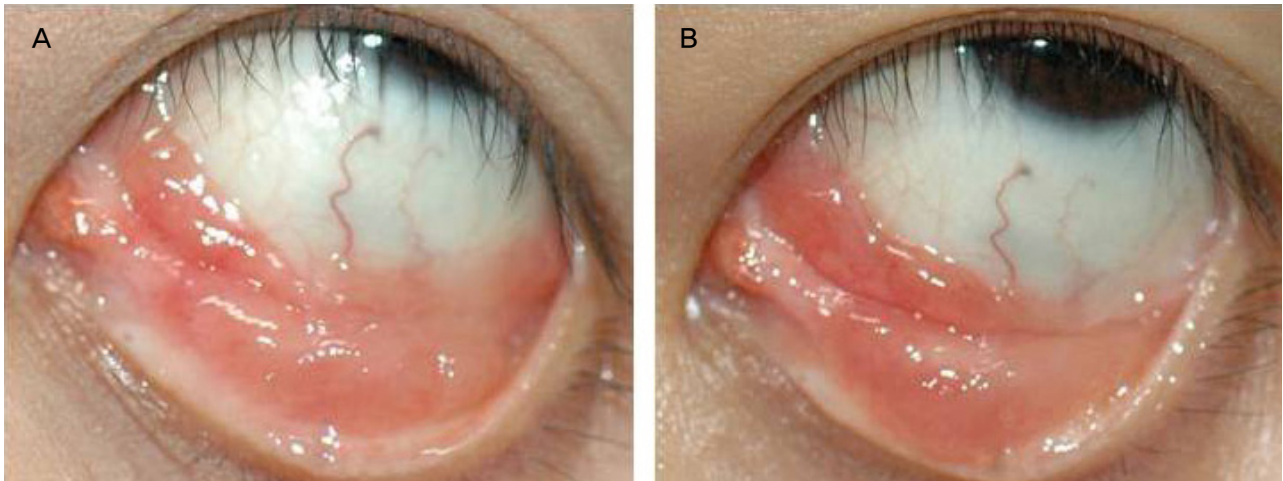
경과관찰 기간 동안 재발의 임상적 증거는 관찰되지 않았으며 특별한 합병증도 없는 상태이다(Fig. 4).

#### 증례 8

26세 여자 환자가 2년 전부터 좌안의 결막종괴가 보인다고 내원하였다. 내원 당시 양안 최대교정시력은 1.0이었고, 세극등현미경검사에서 좌안의 아래 결막구석과 위쪽 안구결막에서 분홍색의 융기된 병변(salmon patches)이 관찰되었다(Fig. 5). 결막의 절개생검을 시행하여 B세포 MALT 림프종으로 진단되었다. 혈액검사, 두경부 및 복부골반 전산화단층촬영, 골수흡인 및 생검 등의 검사상 다른 부위의 전이소견은 관찰되지 않았다. 환자가 가임기 여성으로 방사선치료를 원하지 않아 대체요법으로 냉동요법에 대해 설명한 후 좌안에 냉동요법을 시행하였다. 병변 부위가 넓은 편이어서 냉동요법을 시행한 직후 심한 안구결막부종과 함께 경미한 결막하출혈이 발생하였으며, 결막구석의 유착발생을 방지하기 위해 냉동요법 후 1, 3, 5, 7일째 경과 관

찰하면서 유착이 의심되는 부분을 젖은 면봉을 이용하여 부드럽게 박리시켜 주었다. 냉동요법 후 1주일째 좌안의 결막부종은 대부분 호전되었으나 경미한 결막불음증이 남았다. 첫 번째 냉동요법 후 1개월째 세극등현미경검사에서 분홍색 결막종괴는 보이지 않았고 초기에 병변이 심했던 아래 결막구석에 시행한 조직검사에서 종양세포는 관찰되지 않았으며, 아래 결막구석에 경미한 결막불음증만 보였다. 그러나 시술 7개월이 경과한 후 좌안의 아래 눈꺼풀결막에 다시 분홍색 결막종괴가 보여 조직검사를 시행하였고 그 결과 재발로 나타나 두 번째 냉동요법을 시행하였다. 이후 5개월이 지나자 좌안의 아래 결막구석에 병변이 다시 보여 조직검사를 시행하였고 재발이 확인되어 세 번째 냉동요법을 시행하였다. 세 번째 냉동요법 후 9개월이 지나서 다시 병변이 관찰되었고, 조직검사를 시행한 결과 종양조직이 다시 재발한 것으로 나타나서 환자에게 방사선치료를 강력히 권유하여 방사선치료를 시행하였다. 방사선치료 이후 1년째까지 재발 소견은 보이지 않았다.





**Figure 5.** Case 8. (A) The left eye shows salmon-patched lesion at the lower forniceal conjunctiva and caruncle. (B) The left eye shows recurred lesion 7 months after cryotherapy.

## 고 찰

1983년 Isaacson and Wright<sup>9</sup>가 처음으로 점막연관 림프조직(MALT) 림프종을 보고한 이후 이에 대한 질병 발생론과 분자병리학적 연구가 활발히 진행되어 왔다. 안와부속기에 발생하는 림프종은 최근 들어 빈도가 증가하는 추세이며, 이는 환경적인 요인과 생활양식의 변화와 더불어 면역조직 화학검사와 분자유전학적 분석 등의 조직병리학적 진단 방법의 발전으로 인하여 그 정확한 진단이 가능해진 것과 관련이 있다.<sup>4</sup>

안와에는 정상적으로 결막의 고유층과 눈물샘 조직에 림프구들이 존재하는데, 원발성 림프종은 조직학적 소견에 따라 양성, 비정형림프증식에서부터 악성림프종에 이르기까지 다양한 범위의 신생종물로 나타날 수 있다. 악성림프종이 결막에 발생하는 빈도는 안와부속기에 발생하는 악성림프종의 28%에 해당하며, 처음 진단 시 전신에 림프종을 20%에서 동반할 수 있고 증상이 없이 서서히 진행하기 때문에 세밀한 이학적 검진을 통해 조기진단 및 조기치료를 하는 것이 예후에 매우 중요하다.<sup>3</sup> 결막의 MALT 림프종은 세극등현미경검사에서 결막 실질조직 또는 테논낭에 미만성으로 약간 융기된 듯한 분홍색 종괴의 연어반(salmon patches)으로 나타나게 되며, 결막구석에서 가장 호발한다.<sup>3,10,11</sup> 원발성 결막 악성림프종의 조직형은 대부분 B세포 비호지킨림프종에 해당하며, 드물게 T세포 림프종도 보고되고 있다.<sup>12,13</sup>

안와에 국한된 저등급의 림프종인 경우 현재 방사선치료가 가장 효과적인 치료이며, 원발성 결막 악성림프종에 대해서는 조직학적 소견 및 악성도에 상관없이 2,000-3,000 cGY의 방사선치료(external beam radiation)로 효과적으로 종양을

제거하고 재발을 줄일 수 있다. 이때 전신 림프종이 동반되어 있는 경우 화학요법을 같이 시행해야 한다. 방사선치료 시 악성 결막 림프종은 초기 치료 효과가 좋아 90.9-100%로 보고되고 있다.<sup>14-20</sup> 방사선치료 후 악성 결막림프종의 재발률을 보면 Dunbar는 12명 중 1명이 재발하였고 전신에 침범된 림프종으로 인해 사망하였다고 보고하였으며, Jereb은 7명 중 1명이, Vitu는 14명 중 2명이 재발하였다고 보고하였다.<sup>21</sup> 이처럼 방사선치료는 결막에 국한된 MALT 림프종의 치료로써 널리 사용되고 있으나, 뇌하수체 기능저하 등의 전신적인 합병증과 결막염, 백내장, 건성안, 눈썹소실, 각막염, 각막궤양, 방사선 망막병증 등의 국소적인 합병증이 발생할 수 있어서 주의가 필요하다.<sup>8,22</sup> 방사선치료 시 합병증과 관련된 인자로는 방사선의 총 조사량, 분할선량, 조사방식, 수정체 차폐 여부, 안과적 질환 및 전신질환 여부, 약물 등이 고려되고 있으며, 방사선 조사량의 경우에는 조사량이 높을수록 합병증 발생률이 증가한다고 보고된다.<sup>15,18-20,23,24</sup> 모든 환자에게 일시적인 안구충혈이나, 눈썹소실이 나타난다고 보고된 바 있으며,<sup>14,15,18</sup> 연구마다 차이가 있지만 17-35%에서 백내장이 진행된다고 보고하고 있다.<sup>14,16,18</sup> 건성안은 방사선치료 후 나타나는 가장 흔한 합병증으로 대부분의 연구에서 방사선에 의해 술잔세포와 결막 내에 존재하는 눈물샘 부속기가 손상당하여 발생하는 것으로 알려져 있고 대개 12-41%의 발생률을 보인다.<sup>21</sup>

이 연구에서는 방사선치료를 대신할 치료 방법의 한 가지로 냉동요법의 효과에 대해 조사하였다. 현재까지 냉동요법은 악성흑색종이나 편평상피세포암 등 결막 악성신생물에서 사용되는 치료법으로 아직까지 악성림프종의 치료법으로는 흔히 이용되지는 않는다.

1994년 Eichler and Fraunfelder<sup>25</sup>는 12명의 환자에서 발

생한 42개의 결막에 발생한 림프증식성병변에 대하여 액체 질소 스프레이를 사용하여 치료하였는데, 첫 냉동요법 후 재발률이 33%에 이르렀으나 두 번째 냉동요법 후 7%, 마지막 세 번째 냉동요법 후 2%의 재발률을 보였고 이는 기존의 방사선 치료의 효과에 상응하다고 보고한 바 있다. 또한 Shields et al<sup>3</sup>은 크기가 작은 결막 림프종인 경우에는 냉동요법과 함께 국소적으로 절제할 것을 추천하고 있다. 냉동요법은 직접적인 세포손상, 허혈성 괴사, 그리고 종양 항원에 대한 면역반응 등의 복합적인 과정에 의해 종양을 치료한다고 알려져 있다. 병변을 냉동응고기로 한 차례 냉동한 후 완전히 해동시키고 다시 냉동 후 천천히 해동시키는 두 차례의 냉동해동요법(double freeze-thaw)이 세포파괴율을 높이면서도 눈 합병증 발생을 줄일 수 있는 가장 적합한 방법으로 보고되고 있다.<sup>26</sup> 그래서 본 연구에서도 이산화탄소 가스를 이용한 냉동응고기를 사용하여 결막의 림프종을 위와 같은 방법으로 -80°C에서 약 15초간 냉동시키고 1-2분에 걸쳐 천천히 해동시키는 과정을 두 번 반복하는 냉동해동방법을 사용하였다.

냉동요법 후 발생하는 합병증에는 결막염, 눈꺼풀염증, 홍반, 영구적인 눈썹소실 등이 있고, 드물게 눈꺼풀처짐, 복시 등이 발생하기도 한다. 합병증의 발생은 치료된 병변의 크기에 달려 있으며, 치료 수개월 후 대부분 소실된다고 한다.<sup>25</sup> 또한 일산화질소 가스를 이용한 냉동요법으로 결막흑색종을 치료한 증례에서 공막연화증의 발생이 보고되었는데, 이는 지나치게 저온으로 냉동요법을 시행했기 때문이었다.<sup>26</sup> 이 연구에서는 냉동요법 직후 결막부종이 일시적으로 발생하였으나 1-3주 경과한 후 저절로 호전되었으며, 시술 후 1주 동안 유착이 의심되는 부위를 젖은 면봉으로 조심스럽게 박리하였더니 경미한 결막불응증만 반수에서 남았다.

이 연구에 참여한 환자들은 결막에만 국한된 MALT 림프종에서의 일차치료는 방사선치료를 시행한다는 점 및 국소적으로 저용량의 방사선을 조사하는 경우 부작용이 적다는 점에 대해 자세한 설명을 들었으나 환자들이 방사선치료를 시행하는 것에 대한 거부감이 커서 차선택으로 냉동요법을 시행하였던 경우이다. 냉동요법 시 Eichler and Fraunfelder<sup>25</sup>와는 다르게 이산화탄소 가스를 이용하였지만 같은 방식으로 2회의 냉동해동요법을 시행하였다. 냉동요법 후 재발하기까지의 기간은 냉동요법 후 3개월에서 9개월 사이로 나타났다. 그 이후에도 재발이 되지 않는다면 재발이 없었다. 냉동요법을 시행한 8명 중 2명이 최종적으로 재발을 보여 냉동요법은 방사선치료에 비해 재발률이 높은 것으로 보였으며 냉동요법으로 치료가 안 되는 2명은 결국 방사선 치료로 치료할 수밖에 없었다는 단점이 있었다. 그러나 방

사선치료에 비해서는 부작용이 훨씬 적어서 경미한 결막불응증만 8명 중 4명에서 발생하였으며, 치료 횟수도 적어서 병원에 여러 번 방문하지 않아도 되었고 비용도 적게 들었다는 장점이 있었다. 세 차례의 냉동요법에도 재발되는 환자에서 냉동요법 후 완치된 환자와 비교하였을 때 임상적으로나 조직학적으로 특이소견은 관찰되지 않았다. 그런데 결막에만 국한된 MALT 림프종에서 냉동요법을 일차치료법으로 사용하는 경우 세 차례 냉동요법에도 재발된다면 이후에도 냉동요법 시 계속해서 재발할 가능성이 높으므로 냉동요법을 다시 시행하기보다는 본 연구에서처럼 방사선 치료를 시행하도록 권유하는 것이 완치에 도움이 될 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 환자 개인의 선택에 따라 치료법이 결정되어 대상 환자 자체의 편향이 있을 수 있고 대상 환자 수가 적으며 후향적 연구라는 점으로 향후 결막에만 국한된 MALT 림프종으로 진단 받은 다기관, 대단위 환자를 대상으로 하는 전향적 연구가 추가적으로 필요할 것이다. 그렇지만 냉동요법은 기존의 방사선치료에 비하여 합병증이 적고 결막에 국한된 MALT 림프종 환자 일부에서 종양의 완치를 유도할 수 있어서 임신 등 기타 전신질환을 이유로 방사선 치료가 어려운 경우 방사선치료를 대신하여 시행해 볼 수 있는 치료법 중 하나로 고려해 볼 수 있을 것이다.

## 참고문헌

- 1) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-60.
- 2) Lee YS, Lee MI, Park TS, Lee SY. The prognosis of ocular-adnexal lymphoproliferative lesions. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:1260-7.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Jakobiec FA, Knowles DM. An overview of ocular adnexal lymphoid tumors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989;87:420-42; discussion 442-4.
- 6) Zhou P, Ng AK, Silver B, et al. Radiation therapy for orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:866-71.
- 7) Le QT, Eulau SM, George TI, et al. Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:657-63.
- 8) Ji JY, Ahn YC, Kim YD. Radiotherapy for malignant lymphoma of orbit and ocular adnexa. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:201-14.
- 9) Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.

- 10) 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.
- 11) Johnson TE, Tse DT, Byrne GE Jr, et al. Ocular-adnexal lymphoid tumors: a clinicopathologic and molecular genetic study of 77 patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1999;15:171-9.
- 12) Shields CL, Shields JA, Eagle RC. Clinicopathologic reports, case reports, and small case series: rapidly progressive T-cell lymphoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 2002;120:508-9.
- 13) Al-Muammar A, Hodge WG, Farmer J. Conjunctival T-cell lymphoma: a clinicopathologic case report. *Ophthalmology* 2006;113: 459-61.
- 14) Dunbar SF, Linggood RM, Doppke KP, et al. Conjunctival lymphoma: results and treatment with a single anterior electron field. A lens sparing approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19: 249-57.
- 15) Jereb B, Lee H, Jakobiec FA, Kutcher J. Radiation therapy of conjunctival and orbital lymphoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:1013-9.
- 16) Vitu L, Girinsky T, Briot E, Cosset JM. Electron beam irradiation of conjunctival lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1107-8.
- 17) Bhatia S, Paulino AC, Buatti JM, et al. Curative radiotherapy for primary orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54: 818-23.
- 18) Erickson BA, Harris GJ, Enke CA, et al. Periocular lymphoproliferative diseases: natural history, prognostic factors, and treatment. *Radiology* 1992;185:63-70.
- 19) Xicoy B, Ribera JM, Arellano A, et al. Effectiveness of local radiotherapy in primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT or MALT lymphoma of conjunctiva: study of four cases. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1975-7.
- 20) Stafford SL, Kozelsky TF, Garrity JA, et al. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiation Oncol* 2001;59: 139-44.
- 21) Tsai PS, Colby KA. Treatment of conjunctival lymphomas. *Semin Ophthalmol* 2005;20:239-46.
- 22) 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.
- 23) Liao SL, Kao SC, Hou PK, Chen MS. Results of radiotherapy for orbital and adnexal lymphoma. *Orbit* 2002;21:117-23.
- 24) 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.
- 25) Eichler MD, Fraunfelder FT. Cryotherapy for conjunctival lymphoid tumors. *Am J Ophthalmol* 1994;118:463-7.
- 26) Tucker SM, Hurwitz JJ, Pavlin CJ, et al. Scleral melt after cryotherapy for conjunctival melanoma. *Ophthalmology* 1993;100: 574-7.

## = 국문초록 =

# 결막의 점막연관 림프조직 림프종에서 냉동요법의 장기 결과

**목적:** 결막의 점막연관 림프조직 림프종(Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT lymphoma)에서 냉동요법 후 장기간 경과관찰한 결과에 대해 보고하고자 한다.

**대상과 방법:** 2006년 1월부터 2010년 12월까지 결막에 국한된 MALT 림프종으로 진단 받고 냉동요법을 받은 후 최소한 1년 이상 경과 관찰하였던 8명 11안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

**결과:** 평균 연령은 36.8세였으며, 평균 경과관찰 기간은 4.1년이었다. 한 차례의 냉동요법을 받은 후 3명 4안은 완치되었고 5명 7안은 재발되었다. 2명 2안은 두 차례의 냉동요법을 추가적으로 받은 후 완치되었고, 3명 5안은 두 차례의 냉동요법을 추가적으로 받은 후에도 재발되어 방사선치료를 받고 완치되었다. 냉동요법 후 큰 합병증은 없었으며, 4명 6안에서 경미한 결막불응증만 관찰되었다.

**결론:** 냉동요법은 방사선치료에 비해 재발률은 높지만 비교적 간단히 시행할 수 있고 합병증이 거의 없는 치료 방법으로 결막에만 국한된 MALT 림프종 환자에서 방사선치료를 시행하지 못하는 경우에 대신할 수 있는 치료법으로 고려해 볼 수 있겠다.

(대한안과학회지 2015;56(11):1653-1660)