

## 면역억제제를 복용 중인 환자에서 안구표면 편평상피세포암의 안구 내 침범 1예

### Ocular Surface Squamous Cell Carcinoma with Intraorbital Extension in a Patient with Long-Term Immunosuppression

박은우<sup>1</sup> · 류진숙<sup>2</sup> · 광상인<sup>1</sup> · 오주연<sup>1,2</sup>

Eu Noo Bak, MD<sup>1</sup>, Jin Suk Ryu, MS<sup>2</sup>, Sang In Khwarg, MD, PhD<sup>1</sup>, Joo Youn Oh, MD, PhD<sup>1,2</sup>

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 안과학교실<sup>1</sup>, 서울대학교병원 의생명연구원 인공안구센터 안면역각막재생연구실<sup>2</sup>  
*Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea*  
*Laboratory of Ocular Regenerative Medicine and Immunology, Artificial Eye Center, Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital<sup>2</sup>, Seoul, Korea*

**Purpose:** To report a case of ocular surface squamous cell carcinoma with intraorbital extension in a patient with renal transplantation and long-term immunosuppressive therapy.

**Case summary:** A 59-year-old Korean male presented with a whitish mass in the medial limbus and conjunctiva of the right eye. The patient had undergone renal transplantation 17 years prior due to lupus nephritis and was on systemic immunosuppression with daily prednisolone (10 mg), tacrolimus (5 mg), and mycophenolate sodium (720 mg). The complete excision of the mass was performed and mitomycin C application and amniotic membrane transplantation on the excised area were combined. Histopathological examination revealed the mass was squamous cell carcinoma. There were no abnormal findings on the orbit computed tomography (CT). The patient was additionally treated with topical interferon alpha 2b 6 months postoperatively. One year later, a mass recurred at the same site in the right eye. The complete excision of the mass, mitomycin C application, cryotherapy, and amniotic membrane transplantation were performed. Orbit CT showed a 1.9 cm-sized intraorbital mass involving the medial rectus of the right eye. The orbital exenteration was performed and the intraorbital mass was histologically proven to be squamous cell carcinoma.

**Conclusions:** Ocular surface squamous neoplasia in patients with renal transplantation and long-term immunosuppressive therapy should be monitored closely for the possibility of orbital invasion.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(3):507-512

**Keywords:** Immunosuppressive therapy, Ocular surface squamous neoplasia, Orbital extension, Renal transplant, Squamous cell carcinoma

안구표면의 상피성 신생물(ocular surface squamous neo-

plasia, OSSN)은 1995년 Lee and Hirst<sup>1</sup>에 의해 제시된 이후 각막 및 결막을 침범하는 편평세포 기원의 이형성 병변을 지칭하는 단어로 사용되어 왔다. 조직학적으로는 이형성(dysplasia), 상피내암(carcinoma in situ), 침윤성 암(invasive carcinoma)을 포함한다. 위험 인자로는 고령, 남성, 자외선 노출, human papillomavirus (HPV) 16 감염 및 면역억제제가 있다.<sup>1-3</sup> 특히 신장이나 간의 고형장기이식 후 면역억제제를 복용하는 환자에서 OSSN이 발생한 경우 재발률이 높고 예

■ Received: 2015. 8. 6.      ■ Revised: 2015. 9. 16.

■ Accepted: 2015. 11. 20.

■ Address reprint requests to Joo Youn Oh, MD, PhD  
Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital, #101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea  
Tel: 82-2-2072-0836, Fax: 82-2-741-3187  
E-mail: bonzoo@medimail.co.kr

© 2016 The Korean Ophthalmological Society

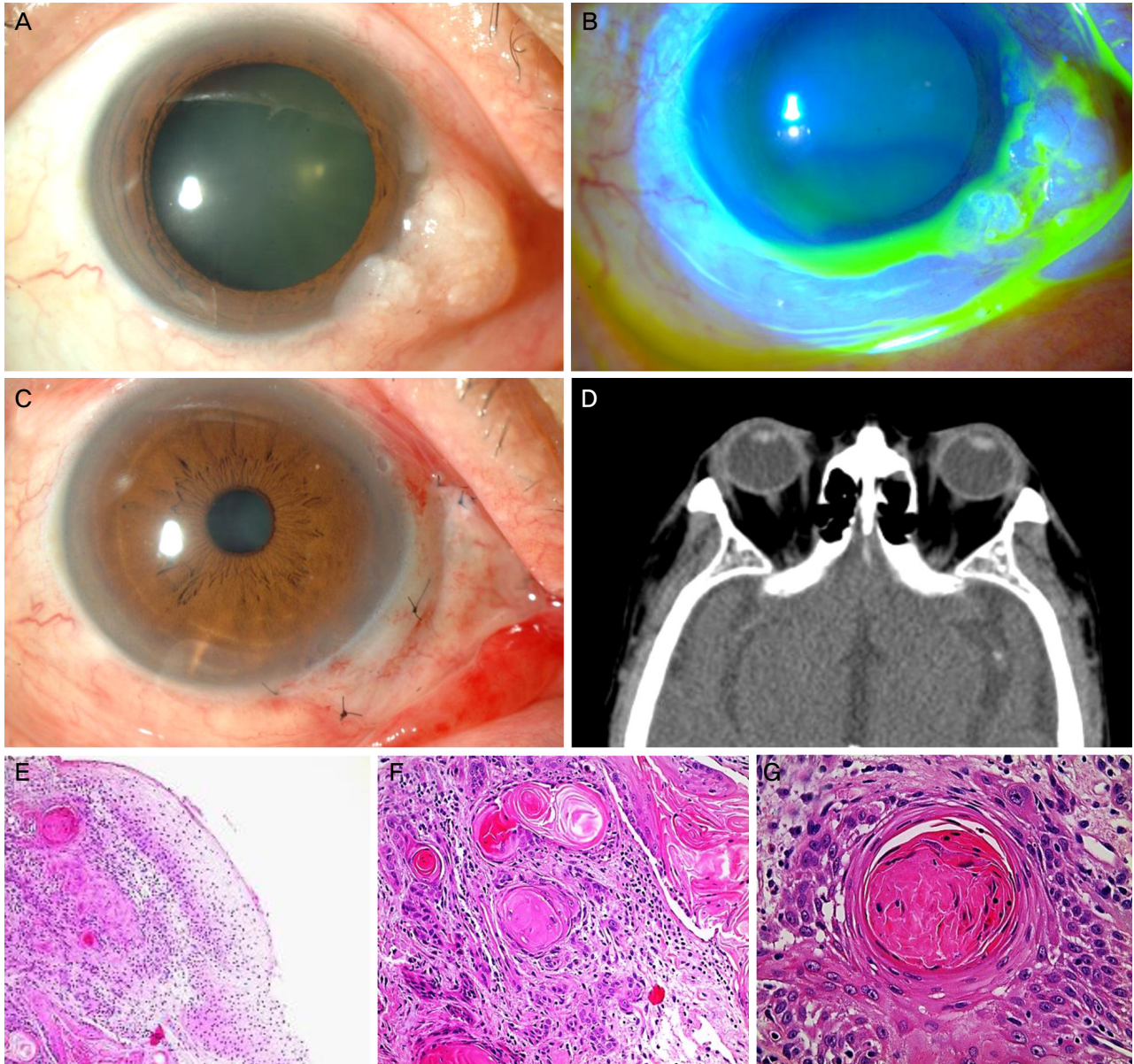
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.<sup>4,6</sup> 저자들은 면역억제제를 복용 중인 신이식 환자에서 OSSN이 재발 및 안구 내 침범을 하여 안와 내용물 제거술을 시행한 1예를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증례보고

59세 남자 환자가 여러 차례 긁어 제거한 후에도 재발하

는 우안 결막 내측의 흰색 병변을 주소로 내원하였다. 환자는 17년 전 루푸스 신염으로 신장이식을 받고 면역억제제를 장기간 복용 중이었다. 내원 당시 복용 중인 면역억제제는 Solondo® 10 mg (Prednisolone; Yuhan Medica, Cheongwon, Korea), Prograf® 5 mg (Tacrolimus; Astellas Pharma, Northbrook, IL, USA), Myfortic® 720 mg (Mycophenolate sodium; Novartis Pharma Stein AG, Stein, Switzerland)이었다. 폐렴과 진균성 부비동염을 앓은 과거병력이 있었고, 내원 2주 전 시행



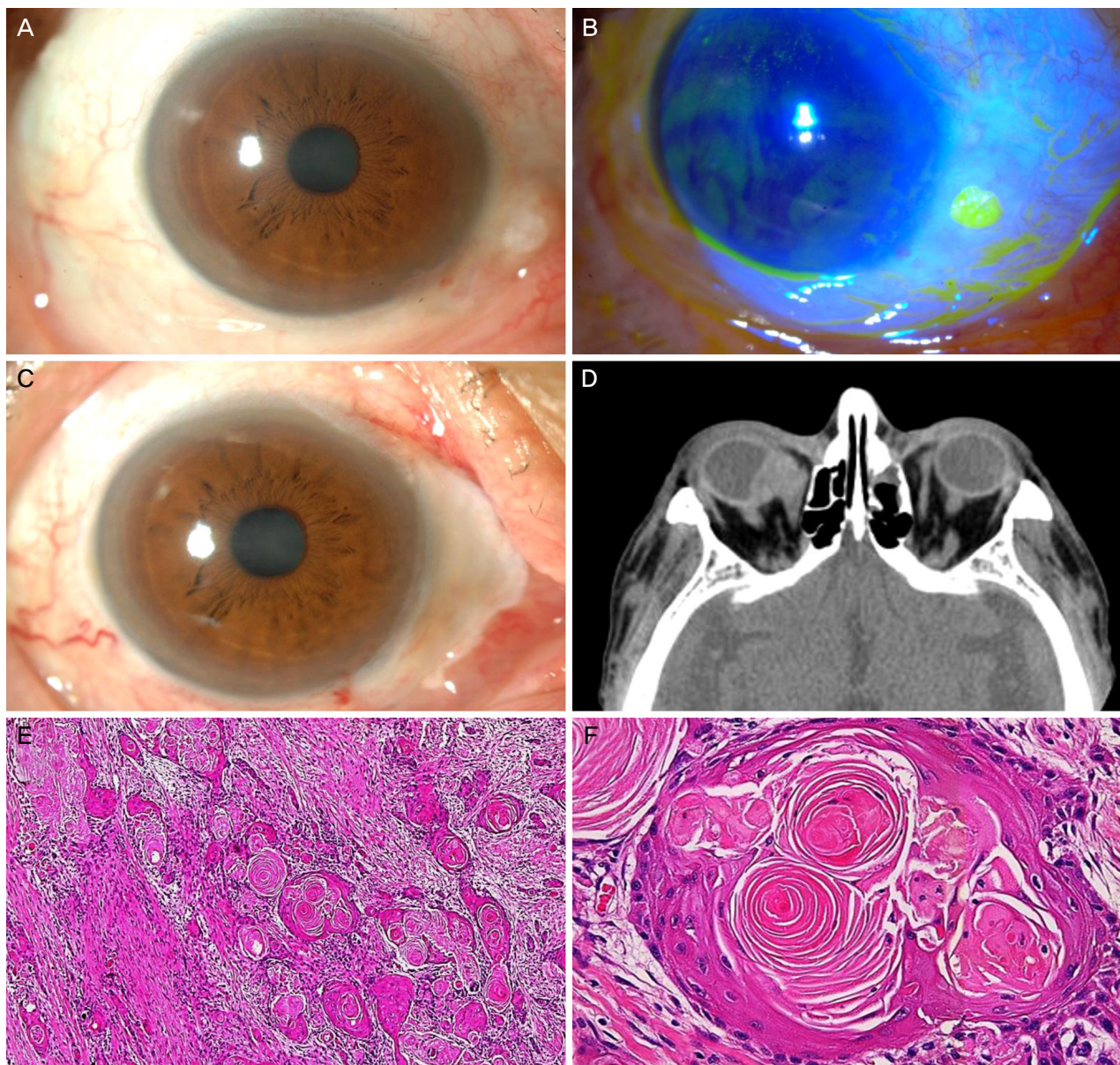
**Figure 1.** Clinical, radiological, and histological findings of the tumor at first appearance. (A, B) Anterior segment photography showed papillary mass with surface keratinization and irregular margin involving the inferomedial conjunctiva and corneal limbus. (C) Anterior segment photography taken 10 days after excision. The mass was completely removed. (D) Orbit CT showed no abnormal findings in the intraorbital area. (E-G) Histology of the excised mass revealing squamous cell carcinoma of well-differentiated type. Horn pearls and abundant keratinization were observed (Hematoxylin-eosin  $\times 100$ ,  $\times 200$ , and  $\times 400$ ). CT = computed tomography.



한 말초혈액검사상 백혈구 수 6,650/ $\mu$ L, 절대호중구수 5,234/ $\mu$ L, Tacrolimus 5.9 ng/mL였다.

초진 당시 최대교정시력 우안 0.3, 좌안 안전수지였으며, 안압은 정상범위였다. 전안부 검진에서 우안 결막의 내측에 각막윤부를 침범하는 너비 5 mm 가량의 유두모양 흰색 종괴가 관찰되었다(Fig. 1A, B). 그 외 우안의 전안부 검진과 안저 검진 소견은 정상이었다. 좌안은 23년 전 망막박리

로 레이저 치료를 받은 병력이 있으며 이후 시력이 감소하여 15년 전부터 안전수지였다. 병변의 임상적 특성상 우안 각결막의 편평세포암종 또는 유두종 의심하에 확진과 치료를 위해 절제적 생검을 시행하였다. 점안 및 monitored anesthetic care (MAC) 마취하에 각막윤부 및 결막의 병변 경계선과 평행하게 beaver blade를 이용하여 종괴를 박리하고 Wescott scissors로 각결막의 병변을 전부 제거하였다. 각막



**Figure 2.** Clinical, radiological, and histological findings of the tumor at recurrence. (A, B) Anterior segment photography taken 3 months after the first excision showed that small mass recurred in the inferomedial conjunctiva and had epithelial defect on the surface. (C) Anterior segment photography taken 8 days after the second excision. (D) Orbit CT revealed a 1.9 cm-diameter high density mass involving the medial side of the eyeball and medial rectus muscle in the right eye. (E, F) Histology of the intraorbital mass after orbital exenteration demonstrated squamous cell carcinoma composed of nests and cords of tumor cells with marked dysplasia. Tumor was well-differentiated with horn pearls and abundant keratinization (Hematoxylin-eosin  $\times 40$  and  $\times 400$ ). CT = computed tomography.

과 결막의 종괴는 아래 기질에 단단히 유착되어 있었고, 경계 및 높이가 불규칙하였으며, 표면의 비정상적인 상피화가 관찰되었다. 절제된 병변 부위에 1분간 0.02% mitomycin C (Kyowa Hakko Kirin, Tokyo, Japan)를 점적한 후 평형염액으로 세척하였고, 절제부위에 맞추어 재단한 양막을 10-0 nylon으로 단속 및 고정봉합하여 영구 양막이식술을 시행하였다(Fig. 1C). 수술 다음 날부터 Cravit® (levofloxacin; Santen, Osaka, Japan)와 Flarex® (flumetholone; Alcon laboratories Inc., Fort Worth, TX, USA) 안약을 하루 4회씩, 자가혈청안약을 두 시간마다 점안하였다. 수술 10일 후 병변의 재발 소견 없이 절제된 각결막 부위에 완전한 상피화가 진행되어, 양막 이식 부위의 10-0 nylon 봉합사를 모두 제거하였다. 안와 전산화 단층촬영검사상 특이소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1D). 제거한 종괴는 헤마톡실린-에오진 염색과 cell cycle 및 증식 표지자인 p16, p53, Ki-67에 대해 면역형광염색을 시행하였다. 외과병리학적 검사상 잘 분화된 편평상피세포암(squamous cell carcinoma, well differentiated type)으로 확인되었다(Fig. 1E-G). 추가로 Interferon alpha 2b (IFN $\alpha$  2b, 2 million IU/mL) 안약을 하루 4회씩 6개월간 점안하였다.

술 후 3개월째 경과관찰 시 우안 결막 내측에 작은 종괴가 재발하였다. 이에 IFN $\alpha$  2b 안약 점안을 지속하며 크기 변화를 관찰하였는데, 크기 감소 및 증가가 반복되고 종괴 표면에 비정상 상피화 소견이 동반되어(Fig. 2A, B), 첫 수술 후 1년째 추가적인 절제적 생검을 시행하였다. 점안 및 결막하, MAC 마취하에, 각막윤부 및 결막의 병변 경계선과 평행하게 beaver blade를 이용하여 박리하여 하비측 유두성 종괴를 완전히 제거하였다. 1분간 0.02% mitomycin C를 점적한 후 평형염액으로 세척하였고, 각막과 윤부 및 결막의 전제선을 따라 반복 냉응고요법(double freeze-thaw technique)을 시행하였다. 각막윤부 및 결막의 절제부위에 맞추어 자가결막 및 양막이식술을 시행하였다. 수술 다음 날부터 Cravit®와 Flarex® 안약을 하루 4회씩, 자가혈청안약을 두 시간마다 점안하였다. 수술 8일 후 절제된 부위에 완전한 상피화가 이루어져 이식 부위의 10-0 nylon 봉합사를 모두 제거하였다(Fig. 2C). 외과병리학적 검사상 잘 분화된 편평상피세포암(squamous cell carcinoma, well differentiated type)으로 확인되었다. 이때 시행한 안와 전산화 단층촬영검사상에서 우안 내측 및 내직근을 침범하는 1.9 cm 정도 직경의 고밀도 종괴가 관찰되었고(Fig. 2D), 산동 후 우안 안저 검진 시 망막이 비측으로 융기된 소견이 관찰되었다. 이에 우안 편평상피세포암의 안구 내 침범으로 의심하고 안와내용물제거술(orbital exenteration)을 시행하였다. 제거한 종괴의 외과병리학적 검사상 잘 분화된 편평상피세

포암(squamous cell carcinoma, well differentiated type)으로 확인되었다(Fig. 2E, F). 우안 편평상피세포암의 안구 내 침범 당시 전신 상태를 평가하기 위하여 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 수 7,400/ $\mu$ L (호중구 50%, 림프구 32%, 단핵구 18%, 호산구 0%, 호염기구 0%), 혈소판 수 138,000/ $\mu$ L였고, 생화학 검사상 총 단백 5.7 g/dL, 알부민 3.5 g/dL였으며, 혈액요소질소와 크레아티닌은 각각 46 mg/dL와 1.92 mg/dL로 약간 증가되어 있었다. Tacrolimus의 혈중 농도는 3.0 ng/mL였다. 즉 환자는 이식한 신장이 정상적으로 기능하고 면역거부반응이 오지 않은 상태로 이는 환자가 면역억제 상태임을 시사하는 소견이라 할 수 있다. 또한 흉부 전산화 단층촬영상 우측 폐에 폐렴성 침윤이 관찰되었고 심초음파에서 심남삼출액이 발견되었으며, 안와 전산화 단층촬영검사상 지속적인 면역억제 시 발생하는 진균성 부비동염 소견이 보여 이비인후과에서 내시경 경유하 사골동절제술을 시행 받았다. 당시 시행한 조직 검사상 아스페르길루스증(Aspergillosis)과 다수의 진균사가 관찰되었다. 그 외에 시행한 뇌 자기공명 영상 촬영, 뇌 전산화 단층촬영, 흉부 전산화 단층촬영, 복부 초음파, 신장 초음파, 흉부, 복부, 콩팥요관방광, 척추, 골반 단순촬영에서 전신적 전이는 관찰되지 않았다.

## 고 찰

OSSN은 결막과 각막에 발생하는, 이형성(dysplasia)부터 침투적인 편평상피세포암(squamous cell carcinoma)까지 다양한 병변을 포함한다.<sup>1,4</sup> 대부분의 OSSN은 병변에 2-3 mm의 경계를 두고 비정상적인 조직을 단순절제술로 제거하는 것으로 치유가 충분하다.<sup>1</sup> 하지만 편평상피세포암은 정상면역기능을 가진 환자보다 면역이 억제된 사람에서 더 악화된 형태로 나타날 수 있어, 이 경우 추가적인 치료가 필요하다.<sup>1,3</sup> Shields et al<sup>6</sup>은 장기이식 수여자들을 포함한 면역억제 환자군에서 발생한 OSSN에서 절제술 후 31%가 재발하였고, 23%가 안구내용물제거술이나 안와내용물제거술을 필요로 하였다고 보고한 바 있다. 따라서 면역억제 환자에서 발생한 OSSN은 재발률이 높고 침습적이므로 수술적 절제 후에도 IFN $\alpha$  2b 등 화학요법을 병용할 것을 권고하였다.<sup>6</sup>

본 증례의 환자와 같이 신장이식을 받은 후 면역억제제를 복용하고 있는 환자에서 암의 발생 빈도가 증가되는 것은 이전부터 잘 알려진 사실이다.<sup>7,8</sup> 신장이식 후 암 발생 빈도는 4.7%로 보고되고 있으며, 이는 일반인 암 발생률의 거의 100배에 해당된다.<sup>9</sup> 특히 OSSN의 경우, Vajdic et al<sup>10</sup>은 10,180명의 신장이식을 받은 환자 중 5명이 OSSN으로

진단되었다고 보고하였으며, 이러한 발생률은 정상 인구에 비해 20배 높은 값을 보고하였다. 이와 같이 장기이식 후 면역억제제 복용 환자뿐 아니라 human immunodeficiency virus (HIV) 양성 환자에서도 OSSN의 발생률이 증가하는 사실을 고려하면,<sup>11,12</sup> OSSN도 면역억제와 관련된 암종임을 알 수 있다.

면역계는 종양의 발생을 3가지 방법으로 방지한다. 첫째는 바이러스를 제거하거나 감염을 억제하는 것이고, 둘째는 전염증 환경(pro-inflammatory environment)의 생성을 예방하는 것이다.<sup>13</sup> 셋째는 종양특이항원이나 세포 스트레스 신호를 표출하는 세포를 제거하는 것으로, 암 면역편집(cancer immunoediting) 과정의 일부이다.<sup>13</sup> 암 면역편집은 종양세포 발생의 초기 단계부터 종양으로 성장 및 변환과정과 관련된 일련의 병리기전이며, 이는 제거(elimination), 평형(equilibrium), 회피(escape)의 세 가지 단계로 나뉘어진다. 면역세포가 암세포를 제거하다가 완전히 제거되지 않으면 평형상태를 유지한 후 이를 암세포가 회피하면, 암이 증식하게 된다. 예후는 cluster of differentiation 8 (CD8) 양성 T 림프구, 도움 T 림프구, cluster of differentiation 4 (CD4) 양성 T 림프구, 자연살해세포(natural killer cell, NK cell) 등 면역 세포의 양과 질 그리고 분포에 따라 달라진다. 본 증례의 환자가 복용한 면역억제제 중 prednisolone은 중성구, B세포, T세포 등의 면역세포의 수와 기능을 감소시키며, Tacrolimus는 T세포 분화를 막고, mycophenolate sodium은 T 림프구와 B 림프구의 분화에 관련되는 효소인 inosine monophosphate dehydrogenase를 억제시킨다. 그 결과 신장이식 후 암이 발생되면 감소된 면역 상태에 있는 환자의 혈류에 암 세포는 오래 존재할 수 있게 되어 본 증례의 환자에서와 같이 빠른 속도로 암세포가 번져 나가게 된다.<sup>14,15</sup> 결론적으로 이식 후 면역억제제 복용 중인 환자에서 발생한 안구표면 평평상피세포암은 빠르게 병이 진행할 수 있음을 고려할 때 적극적인 치료와 함께 주의 깊은 경과관찰

이 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) Gichuhi S, Ohnuma S, Sagoo MS, Burton MJ. Pathophysiology of ocular surface squamous neoplasia. *Exp Eye Res* 2014;129:172-82.
- 4) Tsatsos M, Karp CL. Modern management of ocular surface squamous neoplasia. *Expert Rev Ophthalmol* 2013;8:287-95.
- 5) Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
- 6) 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.
- 7) Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D, et al. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by cyclosporine regimens. *Transplantation* 1993;56:307-15.
- 8) Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl* 1998:147-58.
- 9) Penn I. The incidence of malignancies in transplant recipients. *Transplant Proc* 1975;7:323-6.
- 10) Vajdic CM, van Leeuwen MT, McDonald SP, et al. Increased incidence of squamous cell carcinoma of eye after kidney transplantation. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1340-2.
- 11) Porges Y, Groisman GM. Prevalence of HIV with conjunctival squamous cell neoplasia in an African provincial hospital. *Cornea* 2003;22:1-4.
- 12) Goedert JJ, Coté TR. Conjunctival malignant disease with AIDS in USA. *Lancet* 1995;346:257-8.
- 13) Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565-70.
- 14) Barrett WL, First MR, Aron BS, Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993;72:2186-9.
- 15) Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000;7:147-56.

= 국문초록 =

## 면역억제제를 복용 중인 환자에서 안구표면 편평상피세포암의 안구 내 침범 1예

**목적:** 면역억제제를 복용 중인 환자에서 발생한 안구표면 편평상피세포암의 안구 내 침범에 대한 임상적, 조직학적 소견과 치료 경과에 대해 보고하고자 한다.

**증례요약:** 신장이식 후 17년간 면역억제제를 복용 중인 59세 남자 환자가 재발하는 우안 결막의 하안 병변을 주소로 내원하였다. 병변의 절제적 생검 후 절제부위에 mitomycin C 점적 및 양막이식술을 시행하였다. 조직학적 검사상 편평상피세포암으로 확인되었다. 당시 시행한 안와 전산화 단층촬영검사상 특이소견은 관찰되지 않았다. 술 후 6개월간 Interferon alpha 2b 안약을 점안하였다. 술 후 1년째 우안 결막 병변이 재발하여 절제적 생검과 mitomycin C 점적, 반복적 냉응고요법, 양막이식술을 시행하였다. 같이 시행한 안와 전산화 단층촬영검사상 우안 내측에 1.9 cm의 고밀도 종괴가 관찰되어 편평상피세포암의 안구 내 침범으로 진단하고 우안 안와내용물제거술을 시행하였고, 조직학적 검사상 편평상피세포암으로 확인되었다.

**결론:** 면역억제제 복용 환자에서 발생한 안구표면 편평상피세포암은 빠르게 다른 부위로 침범할 수 있음을 고려할 때 수술적 완전 절제 후에도 적극적인 경과 관찰이 필요하다.

〈대한안과학회지 2016;57(3):507-512〉