

의학석사학위 청구논문

안 부속기

림프구증식성 질환의 예후.

The Prognosis of ocular-adnexal
lymphoproliferative lesions.

2002년 5월

연세대학교 대학원

의학과(안과학)

이 윤 선

의학석사학위 청구논문

안 부속기

림프구증식성 질환의 예후.

The Prognosis of ocular-adnexal
lymphoproliferative lesions.

2002년 6월

지도교수 이 상 렐

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

이 논문을 이 윤 선의 석사학위 논문으로 인정함

2002년 6월

주심 _____

부심 _____

부심 _____

목 차

국 문 요 약	i
영 문 요 약	iii
I. 서론	1
II. 방법	4
III. 결과	6
IV. 고찰	10
참고문헌	19

국 문 요 약

안 부속기 림프구증식성 질환의 예후

목적 : 안부속기에서 발생한 림프구증식성질환의 임상적인 고찰을 통하여 이 질환의 치료결과, 재발여부, 그리고 전신림프종과의 연관성 등의 예후에 관해 알아보고자 하였다.

대상과 방법 : 본원 안과에서 조직검사상 안부속기 림프구증식성 질환으로 진단 받고 12개월 이상 추적관찰이 가능하였던 환자 55명(68안)을 대상으로 후향적 조사를 통하여 조직학적 분류와 발생부위 별로 예후와 전신동반 림프종의 발생여부를 분석하였다.

결과 : 평균발생 연령은 53 ± 4 세이었고, 평균 추적관찰 기간은 62 ± 9개월이었다. 병변이 결막에서 발생한 경우가 18안(26.5%), 안와에 발생한 경우가 49안(72.1%), 안검에 발생한 경우가 1안(1.5%)이었으며, 조직병리학적으로는 49명, 62안(91.2%)이 MALT림프종(extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue)이었고, diffuse large B-cell 림프종이 2안(2.9%), 양성림프구 증식이 4안(5.9%)이었다.

최종 추적관찰 시 관해는 총 60안에서 얻어졌다. MALT림프종은 7안에서 재발하였는데, 결막에서 발생한 3안과 안와에서 발생

한 4안에서 재발하였다. 재발률은 림프종의 발생 부위별로는 결막 16.7%, 안와 8.2%로 유의한 차이를 나타내지는 않았으나 ($p>0.05$), 진단 당시에 양안성으로 발생한 경우는 23.1%로 단안성인 경우의 4.8%에 비하여 유의하게 높은 재발률을 나타내었다 ($p=0.045$).

전신적인 림프종이 발생한 경우가 4예로, 진단초기에 동반된 경우가 1예, 추적관찰 기간 중 발생한 경우가 3예이었다. 전신림프종은 안와에서 발생한 MALT림프종에서만 발생하였다.

결론 : 한국인에서 안부속기 림프구 증식성질환은 안와에 가장 많은 빈도로 발생하였으며 조직학적으로는 악성도가 낮은 MALT 림프종이 91.2%의 높은 빈도로 발생하였다. 대부분 수술적인 제거와 방사선치료로 좋은 결과를 보였지만, 재발은 초기병변이 양안성인 경우에서 많았고, 전신적인 림프종의 동반은 안와에서 발생한 MALT림프종의 경우에서만 관찰되었다. 따라서 MALT 림프종이라 할지라도 안와에 발생한 경우에는 방사선치료 후 지속적인 추적관찰이 필요한 것으로 생각되며, 결막에 발생한 경우에는 전신적인 림프종의 동반비율이 낮은 것으로 나타나 추적관찰 계획을 수립하는 데 있어 적절한 조절이 필요할 것으로 생각된다.

영 문 요 약

The Prognosis of ocular-adnexal lymphoproliferative lesions.

Background : Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa were analyzed to examine the final outcome, recurrence and extraorbital spread.

Methods : The biopsies and clinical follow up data for 55 patients (68 eyes) with ocular adnexal lymphoproliferative lesions were reviewed retrospectively and analyzed according to the WHO classification.

Results : The subjects collective consisted of patients with an age range of 26-78years (average 63years). Mean follow up was 48 months. The ocular-adnexal lymphoproliferative lesions were located as follows : orbit in 49 eyes(72.1%), conjunctiva in 18 eyes(26.5%), eyelid in 1 eye(1.5%). The three main subtypes of lymphoma according to the WHO classification were extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue(MALT-lymphoma)(91.2%), diffuse large B-cell

lymphoma(2.9%), and benign lymphoid hyperplasia(5.9%). Remission was achieved at 60eyes(88.2%). Recurrence was occurred in 7eyes(orbit:4, conjunctiva:3) of MALT-lymphoma cases. Location of lymphoma at presentation was not a predictor for recurrence(conjunctiva 16.7%, orbit 8.2%; $p>0.05$), but bilaterality at presentation was predictive values for recurrence by a statistically significant difference(bilateral 23.1%, unilateral 4.8%; $p=0.045$). Extraorbital spread of lymphoma was found in 4 orbital MALT-lymphoma patients.

Conclusion : Most common ocular adnexal lymphoma in Korea was MALT- lymphoma(91.2%). Following appropriate therapy, final outcome was good. Bilaterality has a predictive values on recurrence, and extraorbital spread was found only in orbital MALT-lymphoma. It is suggested that orbital MALT- lymphoma should be treated with excisional biopsy and subsequent low dose radiotherapy and followed up indefinity. But in conjunctival MALT-lymphoma, the final outcome was so favorable as being eligible for refining current close follow up schedules.

표 목 차

Table 1. B세포 기원 림프조직종양의 WHO분류	23
Table 2. 안부속기 림프구증식성 질환의 발생위치별 초진시 증상	24
Table 3. 안부속기 림프구증식성 질환의 WHO classification에 따른 발생위치와 분포	24
Table 4. 안부속기 림프구증식성 질환의 최종추적관찰시 결과	25
Table 5. 안부속기 림프종 환자의 전신림프종 동반양상	25
Table 6. 방사선치료의 합병증	26

I. 서론

안부속기에서 발생하는 림프구증식성 질환(ocular-adnexal lymphoproliferative lesions)은 전체 결절외(extranodal)림프종의 약 2%를 차지하며¹⁾, 대부분이 비호지킨성 B 세포 림프종(non-Hodgkins B-cell lymphoma)으로 조직학적으로는 양성림프구 증식(benign lymphoid hyperplasia)에서 악성림프종(malignant lymphoma)까지 광범위한 spectrum을 갖고 있다.

확진된 악성림프종의 경우 전신림프종이 발생할 가능성은 매우 높아서 보고에 따라 5년 안에 60%까지 보고되기도 하며²⁾, 악성도가 높은 경우(high grade)에 이 비율은 더 높다고 한다³⁾. 반면, 양성림프구성증식으로 진단된 경우에서도 20-25%의 높은 비율로 전신림프종이 발생한다는 보고도 있어⁴⁾ 조직학적 type에 관계없이 전신적 림프종에 대한 검사가 필요한 것으로 알려져 있다. 또한 발생위치에 따라서도 예후가 달라 결막에서 발생하는 경우의 대부분은 양성림프구성증식으로 진단되며 90%이상에서 전신동반 이 없다고 보고된 바 있다⁵⁾. 그러나 임상적으로는 양성과 악성의 구분이 쉽지 않으며, 전신적인 림프종으로 진행할 지 여부를 예측하기가 어렵다고 보고되고 있다.

안부속기 림프종으로 진단된 환자의 약 30-35%에서 전신림프종이 발견되고, 많게는 약 32%에서 림프종과 관련된 치사율이 보고

되고 있다⁶⁾. 따라서 안부속기에서 발생하는 림프종을 발견하였을 때 임상적으로 가장 중요한 것은 전신적 림프종의 동반 혹은 향후 발생가능성 여부를 발견하고 예측하는 것이라 할 수 있다.

예후에 관계된 인자로는 발생위치, 세포형, 및 초기병기 등이 거론되고 있으나, 이전의 대부분의 연구가 조직병리학적인 측면에 국한되어 있었고, 임상적인 면에서의 전신림프종과의 연관성에 대한 정보는 상대적으로 부족한 설정이었다. 특히 MALT림프종과 같이 주변조직으로의 침윤이 적고 진행속도가 느리며 전신동반 림프종의 발생이 적다고 알려진 경우에 있어서 과연 얼마동안이나 추적관찰을 하여야 하는지에 대한 논의가 부족하다고 할 수 있다.

또한, 현재 사용되고 있는 림프종의 분류방법인 세계보건기구분류(WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues)는 기존의 Revised European American classification of Lymphoid neoplasm(REAL)분류방법을 그대로 도입하여 사용하고 있다. REAL은 임상형태학적 뿐만 아니라 면역조직화학적 검사와 유전자적 분석을 포함한 분류법으로 1994년 발표된 이후 현재까지 널리 사용되고 있는 검사법이다. 그러나 림프종의 예후에 대한 보고들은 대부분 WHO classification의 개념이 도입되기 이전에 보고된 것들이며, 따라서 WHO classification의 분류에 의한 안부속기 림프구증식성질환의 장기간 추적관찰 결과에 대한 보고는 많지 않은 실정이다^{7),8),9)}.

따라서 저자는 WHO classification에 의해 분류한 안부속기 림

프구증식성질환에서 장기간 추적관찰에 의한 예후 및 전신림프종
과의 연관성에 대한 임상적인 고찰을 통하여 예후에 관계된 인자
를 찾아봄으로서 향후 안부속기 림프종의 적절한 추적관찰 계획
을 세우는데 도움이 되고자 본 연구를 진행하였다.

II. 방법

1991년 7월부터 2001년 3월까지 본원 안과로 내원하여 조직검사상 안부속기 림프구 증식성 질환으로 진단 받고 전신적인 림프종의 동반에 대한 내과적 추적관찰이 가능하였던 환자 62명, 77안을 대상으로 후향적 분석을 하였는데, 추적관찰기간이 12개월 미만인 7명을 제외하여 총 55명, 68안을 대상으로 하였다.

모든 환자에서 조직생검 및 부분절제를 시행하였고, 림프종의 진단은 임상형태학적, 그리고 생검조직의 면역조직학적 특성에 근거하였으며, 림프종의 분류는 WHO classification(table 1)에 따랐다.

종양의 위치와 범위는 임상적, 그리고 안와 전산화단층촬영 혹은 자기공명영상을 통해 판단하였다. 조직생검으로 림프구증식성질환으로 진단된 직후에 종양의 전신적인 침범 여부와 초기병기를 알기 위하여 본원 혈액종양내과에서 혈액검사, 두경부 및 복부골반 전산화단층촬영과 흉부x-ray 촬영 및 골수생검, 전신골주사스캔을 시행하였다. 병기결정은 Ann Arbor classification을 따랐다¹⁰⁾.

치료는 생검 및 부분절제 후 방사선치료만 시행한 경우가 49안이었고, 생검 후 항암치료만 시행한 경우가 2안 이었으며, 항암치료와 방사선치료를 병행한 경우가 12안이었다. 방사선치료를 권유하였으나 환자가 원하지 않아 경과관찰만 한 경우가 5안이었다.

모든 환자에서 임상적으로 종양이 소실될 때 까지 매월 추적관찰

하였고, 필요한 경우 안와 전산화단층촬영을 실시하여 종양의 크기 변화를 확인하였다. 종양이 임상적으로 완전히 소실된 상태를 관해 라고 판정하였고, 관해 된 이후에는 년 2회 재발 및 전신적인 침범 여부에 대하여 추적 관찰하였다.

III. 결과

안부속기 림프구증식성질환이 발생한 평균연령은 53 ± 4 세였고, 남자 28명 여자 27명에서 나타났다. 평균 추적관찰기간은 62 ± 9 개월이었다.

초진시 임상증상은 table 2에 나타내었는데, 전체적으로는 안와의 무통성종물을 주소로 내원한 경우가 가장 많았으며(32.6%), 결막에 발생한 경우는 결막종물로 인한 자극감과 충혈을 주소로 내원한 경우가 가장 많았다. 안 증상의 시작에서 내원까지의 기간은 평균 16.2 ± 3 개월이었다.

종양의 조직학적 분류와 발생 위치에 따른 분포를 table 3에 나타내었다. 결막에 발생한 경우가 18안(26.5%), 안와에 발생한 경우가 49안(72.1%), 안검에 발생한 경우가 1안(1.5%) 이었다. 또, WHO classification에 따라 분류하였을 때 가장 많은 번도로 관찰된 것이 MALT림프종이었고(62안, 91.2%), 이중 결막에서 발생한 경우가 17안(27.4%), 안와에서 발생한 경우가 44안(71.0%), 안검에 발생한 경우가 1안(1.6%)이었다. 그외 diffuse large B-cell 림프종이 2안(2.9%), 양성림프구 증식이 4안(5.9%)이었다.

Table 4에 최종 추적관찰시의 결과를 나타내었다. 68안 중 60안에서 관해를 이루었다(88.2%). 최종 추적관찰시 관해를 이루지 못한 경우는 MALT림프종이 6안, 양성림프구성 증식이 2안이었고, 관해를 이루지 못한 8안중 5안은 생검 후 방사선치료를 권유하였으나 환자가 원하지 않아 방사선치료를 시행하지 않고 경과관찰만 한 경우였다.

재발한 경우가 7안(10.3%)에서 있었는데(평균추적관찰기간 92.4±9개월), 모두 MALT림프종으로 결막에서 발생한 경우는 18안 중 3안에서(16.7%), 안와에서 발생한 경우는 49안 중 4안에서(8.2%) 재발하였다. 초기발병이 양안성인 경우가 3예, 단안성인 경우가 2예 였으며, 양안성인 3예 중 2예에서는 재발시 단안에서만 재발하였고, 1예에서는 양안에서 모두 재발한 경우였다. 또, 단안성인 2예 중 1예는 초기 단안성으로 시작하였으나 재발시 양안성인 경우였다. 재발률은 발생부위별로는 유의한 차이를 나타내지 않았으나 ($p>0.05$) , 초기 양안성인 경우는 단안성인 경우에 비하여 유의하게 높은 재발률을 나타내었다($p=0.045$). 재발까지의 평균기간은 51±5개월이었다. 재발한 모든 예에서 방사선 추가치료를 시행한 결과 7안 중 5안에서 관해를 이루었으며, 2안에서는 치료후에도 관해를 이루지 못하고 추적관찰중이다. 재발한 모든 예에서 추적관찰기간 중 전신림프종의 동반은 없었다.

전신적인 림프종이 발견된 경우가 4예 있었는데 이중 1예는 진

단초기에 발견되었으며 3예는 추적관찰 도중에 발견되었다. 전신 림프종의 발생은 결막림프종에서는 나타나지 않았고 모두 안와 MALT리프종에서 나타났는데, 4예 중 3예에서 누선을 침범하는 림프종이었다. 전신리프종의 동반된 양상은 table 5에 나타내었다. 1예에서는 안리프종의 관해 27개월 후 폐리프종이 발생하여 항암 치료와 방사선치료를 시행받았으나 사망하였다. 1예에서는 흉복부의 전신리프종이 발병초기 동반되어 있었고, 1예에서는 경부리프 절과 골수로의 전이가 초기진단 후 30개월 째에 발견되었으나 두 경우 모두 방사선치료 후 전신적인 관해를 이루었다. 그리고 1예에서는 관해를 이룬 10개월 후 어깨에 피하결절이 생겨 외과적 절제술을 시행하고 소실된 경우였다. 피하결절은 조직검사결과 MALT리프종으로 판명되었다.

전신적인 림프종은 안리프종의 진단 후 평균 22.4개월에 발생하였고, 적절한 치료로 전신리프종의 관해를 이룬 후 평균 27.3개월 간의 추적관찰에서는 재발이 없었다.

양성리프구 증식으로 진단 받은 4안중 2안에서는 방사선 치료 후 평균 50.5개월 추적관찰시 전신동반 림프종이 발생하지 않았고, 2안에서는 치료없이 평균 43개월 추적관찰한 결과 관해를 보이지는 않았으나 재발이나 진행은 없었다.

방사선치료 후 발생한 합병증을 table 6에 나타내었는데, 건성 안을 호소하는 환자가 가장 많았고, 방사선망막증이 발생한 예는 없었으며, 방사선 치료 후 백내장의 발생으로 인한 시력 감소로 1

예에서는 수술적 치료가 필요하였다.

IV. 고찰

안부속기림프종은 결막, 안와, 안검 및 누선, 누낭 등에 원발성 혹은 속발성으로 발생하는 림프조직 종양으로서 대개 50-60대에 발생하며, 대부분이 국소적으로 국한되어 발생하는 질환이다¹¹⁾.

안부속기에서 발생하는 림프종은 일반적으로 양성림프구증식에서 악성림프종 까지의 spectrum으로 생각되고, 악성림프종에서도 양성림프구증식에서 관찰되는 small monomorphic 림프구의 침윤이 관찰되고 예후도 좋아서 양성과 악성의 구별이 쉽지 않으며 그 구분도 명확하지 않다⁷⁾. 림프종의 분류로는 Rappaport 분류와 Working formulation, Kiel classification등이 있지만 기존의 분류 체계는 림프절의 세포조직의 형태학적인 특성에만 근거한 분류로서, 이를 림프절이 없는 구조인 안부속기 림프종과 같은 결절외림프종의 분류에 적용하는 테는 부적절하였다. 결절외 림프종은 전체 림프종의 24-48%정도로 보고되는 비교적 혼한 림프종으로 이에 대한 적절한 분류체계는 꼭 필요한 것이라 할 수 있다. 이에 따라 1994년 international lymphoma study group에서 세포의 조직학적 특성 뿐 아니라 임상적, 면역 조직화학적, 분자유전학적 특성을 고려한 새로운 분류체계인 Revised European American classification of Lymphoid neoplasm(REAL)¹²⁾을 제시하였는데, 이 분류방법은 결절성림프종 뿐만 아니라 결절외림프종을 분류할 수

있는 유일한 체계이다. 최근 발표된 세계보건기구 분류체계(World Health Organization(WHO) classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues)는 림프종과 myeloid 종양의 분류에 대하여 REAL분류체계를 그대로 도입한 분류법으로 현재로는 이 분류법을 따르고 있다.

WHO분류¹⁴⁾에 의하면 안부속기에서 발생한 림프종 중에서 가장 많은 것이 MALT림프종(extranodal marginal zone B-cell lymphoma or lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue)으로^{7),8)} 약 50-73%정도로 보고되고 있고, 전체 림프종 중에서도 10-33%를 차지한다고 하였다¹⁵⁾. 그밖에도 diffuse large B-cell 림프종이 8-30%, diffuse lymphoplasmacytic/lymphoplasmacytoid 림프종이 4-24%, follicle center 림프종이 2-11%, mantle cell 림프종이 2-4%정도로 보고되는 것과 같이 서양의 경우 안부속기에서 발견되는 림프종의 분포는 매우 다양하게 나타나고 있다^{6),16)}. 반면에, Manhami 등¹⁷⁾은 2001년에 일본에서의 안부속기 림프종은 86%가 MALT림프종으로 관찰된 것으로 보고하여 이는 본 연구의 결과와 유사하였다. 이로 보아 동양인에서는 서양인에 비해 안부속기 림프종에서는 MALT림프종의 빈도가 높은 것으로 생각되며, 반면에 서양의 경우에는 림프종이 더 다양하게 발생한다고 할 수 있겠다.

MALT림프종은 1983년 Isaacson 등에 의해 mucosa-associated lymphoid tissue(MALT)의 marginal zone에서 발생하는 결절외 림프종으로 위(stomach)의 점막조직에서 처음으로 기술되었고, 그 외에도 이 특징적인 조직학적 소견은 폐와 침샘 그리고 갑상선조

직에서도 발견되었다¹⁸⁾. 분류체계의 발달과 적절한 면역조직화학 염색법의 발달로 인해 최근 MALT림프종의 진단 기준이 더 세분화 됨에 따라 조직학적으로 MALT와 유사한 원발종양이 안와 등의 점막조직이 없는 곳에서도 발생하는 것이 관찰되었다. 안부속 기를 침범하는 MALT림프종은 점막조직이 존재하는 결막과 누선 조직 뿐 아니라 안검과 안와등의 정상적으로 점막조직이 없는 부위에서도 발생한다⁷⁾¹²⁾. MALT림프종으로 분류할 수 있는 조직학적 진단 기준으로는 (1) marginal zone 세포의 존재(세포질이 비교적 풍부하고 핵의 모양이 불규칙한 모습의 특징적인 중심세포양 세포(centrocyte-like cell)), (2) 형질세포의 분화, (3) 정상 림프조직에서 볼 수 있는 여포와 (4) 중심세포양 세포가 상피조직을 침범한 형태인 림프상피(lymphoepithelial)병변 등이 있다. Kappa 또는 lambda 사슬의 monoclonality로 이상의 진단을 뒷받침 할 수 있다.

본 연구에서는 MALT림프종이 결막에서 발생한 경우보다 안와에서 발생한 경우가 더 많았는데(각각25.4%,74.6%), 안와 연부조직에는 결막에 비해 내인성 림프조직이 훨씬 적게 분포하는 점을 감안할 때 매우 특이한 소견이라 할 수 있겠다¹⁹⁾. 이렇게 결막 림프종의 상대적으로 낮은 빈도는 결막의 충혈이나 이물감을 호소하는 많은 경우에서 림프종으로 의심하지 않고 만성결막염이나 알러지성 결막염으로 오진되었을 가능성이 있다고 보고된 바 있다²⁰⁾.

최근의 안부속기 림프구 증식성 질환의 치료에 있어서 많은 진

보가 이루어진 것은 이러한 MALT림프종과 non-MALT림프종의 구별이 가능해 진 것에 기인한다. 안부속기 MALT림프종은 저악 성도(low-grade)의 림프종으로 보통 진단시에 안 부속기 조직에 국한된 양상을 보이고(stage I), non-MALT 림프종보다 그 진행이 느리고 주위조직으로의 전파가 느리며, 방사선치료에 잘 반응하는 것으로 알려져 있다. 특히, 결막에서 발생한 MALT림프종은 이전에 시행되던 것보다는 훨씬 더 보존적이고 보수적인 방법으로 치료하는 것이 좋은 것으로 알려지고 있다.

본 연구에서도 결막에서 발생한 MALT림프종의 경우에는 52.2 ± 5개월의 추적관찰에서 전신적인 림프종이 발견되지 않았다. 특히, 1년 이상 관해가 유지된 경우에는 87%의 평생관해율이 보고된 바 있고^{3),5)}, 1990년, Knowles와 Jakobiec 등³⁾은 MALT림프종은 발병 후 대개 6개월 간격으로 5년간 임상 추적 후에도 재발이 관찰되지 않으면 완치로 생각할 수 있다고 하였다. 또한 추적관찰 시에도 임상적으로 종물이 관찰되거나 암증상이 있는 경우와 림프절의 종창 및 전신적인 증상이 있는 경우에만 전신동반 및 재발여부에 대한 추가적인 검사를 시행하고 있는 실정을 고려 해 본다면, 결막에서 발생한 MALT림프종의 경우에는 관해를 이룬 후 6개월 간격으로 시행하고 있는 현재의 추적관찰 일정이 좀 더 완화되어도 좋을 것이라 생각된다. 그러나 Shields 등²¹⁾은 결막에서 원발성으로 발생한 림프종환자 101명을 대상으로 한 연구에서 전신림프종의 발생이 1년 후에는 7%, 2년 후에는 12%, 5년 후에는 15%, 그리고 10년 후에는 28%로 증가하는 것으로 보고하였고,

Jenkins 등¹⁶⁾은 림프종과 연관된 사망가능성은 수년이 지나도 여전히 지속되는 것으로 보고한 바 있어, 장기적인 추적관찰은 필수적이라는 주장도 무시할 수 없는 의견이라 생각된다. 전신림프종의 발생에 대한 이와 같은 차이는 이들의 연구가 80개월 이상의 장기적인 추적관찰이었다는 점과도 연관이 있을 것으로 보여 본 연구에서 더 오랜기간의 추적관찰 결과가 추가되어야 할 것으로 생각된다. 또한, MALT조직이 존재하는 다른 장기에서 재발하는 경향도 있어 평생 추적관찰은 필요하다는 보고도 있다²²⁾. 이러한 MALT림프종의 전형적인 전파방식은 아마도 MALT림프종의 림프구와 MALT조직의 high-endothelial venule 사이의 특이적 ligand-receptor 간의 상호관계로 인해 생긴 림프구의 MALT조직으로의 homing pattern 때문인 것으로 생각된다¹⁸⁾.

안부속기 림프종에서 전신림프종의 발생은 5년안에 20-25%정도인 것으로 보고되어 있으므로^{3),5)} 안와에서 발생한 경우는 MALT림프종이라 할지라도 조직검사 후 방사선치료를 반드시 시행하고 5년 이상의 경기적인 추적관찰이 필수적인 것으로 생각된다. 본 연구에서도 안와에서 발생한 경우에는 51 ± 3 개월의 추적관찰 중 4안(9.1%)에서 전신림프종이 발생하였지만 이전에 보고된 것과 비교하면 낮은 비율을 나타내었다.

안 부속기 MALT림프종 환자의 림프종과 연관된 사망률은 9%(6/67)¹⁶⁾, 13%⁶⁾ 등으로 보고되고 있으나, 최근, Shields 등²²⁾이 결막에서 발생한 MALT림프종 101예 중 1예에서만 림프종으로 인해 사망하였다고 보고하여 1% 미만의 사망률을 보고하였는데, 이

는 본 연구와도 유사한 결과이다(1/68안). 이전의 비교적 높은 사망률을 보고한 연구는 관해율이 40~50%정도이었고, 진단 초기에 전신림프종이 동반된 예가 많았던 반면, Shields등과 저자들의 경우에는 80%를 상회하는 관해율을 보이고, 또한 초기병기가 낮은 경우가 대부분이었다는 점 등이 이러한 사망률의 차이를 설명할 수 있을 것으로 생각한다.

Diffuse large B-cell 림프종(DLBL)은 MALT림프종에 이어 안부속기 림프종 중 두번째로 많은 비도를 차지하는 림프종으로 알려져 있다⁶⁾. 본 연구에서는 안와에서 발생한 2예만 보고되었고, 평균 26개월의 추적관찰에서 전신림프종의 발생이나 재발이 발견되지 않았다. 최근의 한 연구에서 DLBL은 초기에 안부속기에 국한된 경우이더라도 약 1/3에서 평균 85개월 추적관찰 중 전신림프종이 발생했다는 보고가 있어, DLBL의 경우는 안부속기에 국한된 경우에도 방사선치료 후 지속적인 추적관찰이 필요하다고 하였다⁶⁾. 본 연구에서는 WHO분류에 의해 악성도가 높은 것으로 (high grade) 분류되는 DLBL에서 항암치료와 방사선치료를 병용하여²³⁾ 좋은 성적을 얻을 수 있었던 것으로 생각되며, 비교적 짧은 추적관찰(26개월)로 인한 요인도 배제할 수 없어 이에 대한 더 오랜 기간의 추적관찰이 필요할 것이다.

1990년, Knowles등³⁾은 안부속기림프종 108예에 대한 분석을 하였는데, 병변의 발생위치와 조직병리적 양상이 전신림프종의 발생

을 예측하는 중요한 인자라고 하였다. 그들은 결막에 발생한 림프 종의 경우에 전신림프종의 발생은 20%로 안와에서 발생한 경우의 35%와 안검의 67%에 비해 현저히 낮게 보고하였고, 또 small and intermediate lymphocytic lymphoma가 다른 세포형태의 림프 종에 비해 전신림프종의 발생비율이 낮음을 보고하였다. 1999년에 Johnson 등²⁴⁾은 광범위한 면역학적 혹은 분자생물학적 분석은 안 림프종에서 전신림프종의 발생을 예측하는 데는 별로 도움이 되지 않는다고 보고한 바 있다.

본 연구에서 전신림프종의 발생은 안와에 발생한 MALT림프종의 경우에서만 관찰되었고 조직병리적 분류에 따른 결과 예측은 전체적으로 MALT림프종이 대부분을 차지하는 대상군의 한계로 명확히 알 수 없었으며, 악성도가 높은 것으로 보고된 diffuse large B-cell 림프종에서 예후가 좋았던 것은 항암요법과 방사선 치료를 동반한 적절한 치료를 조기에 시행하였기 때문인 것으로 생각된다.

안 부속기 림프종의 치료에 대해 Baldini 등⁹⁾은 stage I 림프 종에서 방사선치료로 좋은 결과를 보고하였고, Haedrich 와 Coupland 등⁶⁾은 치료방법에 상관없는 좋은 결과를 보고하면서, 외과적 절제술만 단독으로 시행한 경우에는 방사선 치료를 병행한 경우에 비해 재발률이 높다고 하였다. 본 연구에서는 치료방법에 따른 결과를 비교하지는 않았지만, 조직검사 후 방사선치료를 시행하지 않고 추적관찰만 한 경우에는 관해율이 낮은 양상을

보여 방사선치료의 병용이 외과적 절제술만 단독으로 시행한 경우보다는 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 전체적으로 적절한 치료로 관해율 88.2%의 좋은 성적을 얻을 수 있었다.

실제로 안부속기 림프종에 있어서 양성과 악성을 구분하는 것이 상당히 어렵기 때문에 양성으로 판정된 경우에서조차도 낮은 용량의 방사선치료를 권하고 있는 설정이다¹⁾. 그러나 방사선조사로 인한 morbidity를 고려할 때 치료의 결정에 어려움이 있다. 본 연구에서 방사선치료는 2000-3000cGy의 낮은 용량의 방사선을 4-8주간 조사하였고, 양성림프구 중식 중 3예에서도 방사선 치료를 시행하였다. 방사선치료 후 1예에서 백내장으로 수술적 치료가 필요하였을 뿐, 안구에 국한된 방사선조사로 인한 심각한 합병증은 관찰되지 않았다.

결론적으로 본 연구는 안부속기 림프구중식성질환 68안을 WHO classification에 따라 분류하여 고찰한 연구로서 한국인에서 MALT림프종의 높은 유병률을 보였으며, 대부분의 경우 외과적 절제술과 방사선치료로 좋은 결과를 보였다. 초기병변이 양안성으로 발생한 경우에서 재발율이 더 높은 것으로 나타났고, 전신적인 림프종의 동반은 안와에서 발생한 MALT림프종의 경우에 다른 부위에 발생한 경우보다 높은 비율로 관찰되었다. 따라서, MALT 림프종이라 할지라도 안와에 발생한 경우에는 외과적 절제술과

방사선치료를 시행하고 5년 이상의 장기적인 추적관찰이 필요한 것으로 사료되며, 결막에 발생한 경우에 있어서는 현재의 추적관찰 일정보다 좀 더 완화시켜서 시행해도 좋을 것으로 생각 해 볼 수 있겠다.

참고문헌

1. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-60.
2. Jakobiec FA, Mclean I, Font RL. Clinicopathologic characteristics of orbital lymphoid hyperplasia. *Ophthalmology* 1979;86:948-960.
3. 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 1977-1987. *Hum Pathol* 1990;21:959-973.
4. Knowles DM, Jakobiec FA . Orbital lymphoid neoplasm: A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1980;46:576-589.
5. Jakobiec FA, Knowles DM. An overview of ocular adnexal lymphoid tumors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989;87:420-444.
6. Haedrich CA, Coupland SE, Kapp A, et al. Long term outcome of ocular adnexal lymphoma subtyped according to the REAL classification. *Br J Ophthalmol* 2001;85:63-69.
7. White WL, Ferry JA, Harris NL, et al. Ocular adnexal

lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology* 1995;102:1994-2006.

8. Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ, et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. *Ophthalmology* 1998;105:1430-41.
9. Baldini L, Blini M, Guffanti A, et al. Treatment and prognosis in a series of primary extranodal lymphomas of the ocular adnexa. *Ann Oncol* 1998;9:779-81.
10. Smithers D. Summary of papers delivered at the Conference on staging in Hodgkin's disease(Ann Arbor). *Cancer REs* 1971;31:1869-70.
11. Ellis JH, Banks PM, Campbell RJ,et al. Lymphoid tumors of the ocular adnexa. Clinical correlation with the working formulation classification and immunoperoxidase staining of paraffin sections. *Ophthalmology* 1985;92:1311-24.
12. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International lymphoma study group. *Blood* 1994;84:1361-92.
13. Lymphoma classification-from controversy to consensus: the REAL and WHO classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000;11 suppl 1:3-10
14. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW(editors).

World Health Organization classification of tumors: tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC press: 2001.

15. Liesegang TJ. Ocular adnexal lymphoproliferative lesions.[review]. Mayo Clinic Proc 1993;68:1003-10.
16. Jenkins C, Rose GE, Bunce C, Wright JE, et al. Histological features of ocular adnexal lymphoma(REAL classification) and their association with patient morbidity and survival. Br J Ophthalmol 2000;84:907-913.
17. Mannami T, Yoshino T, Oshima K, Takase S, et al. Clinical, histopathological, and immunogenetic analysis of ocular adnexal lymphoproliferative disorders: characterization of malt lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia. Mod Pathol 2001;14(7):641-9
18. Isaacson PG. Lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue(MALT). Histopathology. 1990;16:617-619.
19. Petrella T, Bron A, Foulet A, et al. Report of a primary lymphoma of the conjunctiva: A lymphoma of MALT origin? Pathol Res Pract 1991;187:78-84
20. 이광주, 고철호, 강윤경, 이도형. 알리지성 결막염으로 오진 된 양측성 결막 악성 림프종 1례. 한안지 1999;40:2313-8.
21. Shields CL, Shields JA, Carvalho C, Rundle P et al. Conjunctival lymphoid tumors: Clinical analysis of 117 cases

and relationship to systemic lymphoma. *Ophthalmology* 2001;108:979-984

22. Cahill MT, Moriarty PA, Kennedy SM. Conjunctival MALToma with systemic recurrence. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:7-99.
23. Peterson K, Gordon KB, Heinemann M-H, et al. The clinical spectrum of ocular lymphoma. *Cancer* 1993;72:843.
24. Johnson TE, Tse DT, Byrne GE jr, et al. Ocular-adnexal lymphoid tumors :A clinicopathologic and molecular genetic study of 77 patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 15:171-179,1999.

Table 1. B세포 기원 림프조직종양의 WHO분류

B-cell Neoplasms

Precursor B-cell neoplasm

Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (precursor
B-cell acute lymphoblastic leukemia)

Mature(peripheral) B-cell neoplasms

B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic
lymphoma

B-cell prolymphocytic leukemia

Lymphoplasmacytic lymphoma

Splenic marginal zone B-cell lymphoma

Hairy cell leukemia

Plasma cell myeloma/plasmacytoma

Solitary plasmacytoma of bone

Extraosseous plasmacytoma

Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa
-associated lymphoid tissue (MALT-lymphoma)

Nodal marginal zone B-cell lymphoma

Follicular cell lymphoma

Mantle cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma

Mediastinal(Thymic) large B-cell lymphoma

Intravascular large B-cell lymphoma

Primary effusion lymphoma

Burkitt lymphom/leukemia

Table 2 . 안부속기 림프구증식성 질환의 발생위치별 초진시 증상

초진시 증상	결막	안와	안검	total(명)
안검부종	5	14		19
안구돌출		14		14
안와의 무통성 종물	4	24	1	29
결막종물 및 충혈	16			16
안검하수		7		7
눈물흘림		1		1
안통		3		3

단위 : 명

Table 3 . 안부속기 림프구증식성 질환의 WHO classification에 따른 발생위치와 분포

REAL classification에 의한 분류	발생위치				total(안)
	결막	안와	안검		
MALT 림프종	17	44	1	62	
Diffuse large B-cell 림프종		2		2	
양성 림프구성 증식	1	3		4	
total(안)	18	49	1	68	

단위: 안

Table 4. 안부속기 림프구증식성 질환의 최종추적 관찰시 결과

최종추적 관찰시 결과	MALT 림프종			non-MALT 림프종		
	결막	안와	안검	결막	안와	
비관해	2(안)	4(안)		1(안)	1(안)	
재발	3(안)	4(안)				
전신림프종 발생		4(명)				

Table 5. 안부속기 림프종 환자의 전신림프종 동반양상

나이/성별	발생부위	초기증상	전신림프종의 발생			치료	치료결과
			초진시 동반	주식관찰 중 발생(개월)			
1 42/남	안와	안와증물		경부림프절과 골수로 전이(+)(30)	방사선치료	관해	
2 60/남	안와	안와증물 흉부, 복부림프절로 전이(+)			방사선치료	관해	
3 64/남	안와	안구돌출		폐림프종(27)	항암치료+방사선치료	사망	
4 45/여	안와	안검부종		피부MALT림프종(10)	외과적 절제술	관해	

Table 6. 방사선치료의 합병증

합병증	빈도(안)
건성안	10
백내장	7
누관폐쇄	2
눈물흘림	2
안검하수	2
경도의 색소침착	1
이명 (tinnitus)	1