대한내과학회지 : 제 59 권 제 1 호 2000

원발성 피부 림프종의 치료성적과 생존율

연세대학교 의과대학 내과학교실, 치료방사선과학교실*, 피부과학교실†

김진석 · 한지숙 · 강태수 · 장준호 · 민유홍 · 고윤웅 · 서창옥* · 이민걸†

=Abstract=

Treatment outcome and survival rate of primary cutaneous lymphomas

Jin Seok Kim, M.D., Jee Sook Hahn, M.D., Tae Soo Kang, M.D.,
Joon Ho Jang, M.D., Yoo Hong Min, M.D., Yun Woong Ko, M.D.,
Chang Ok Suh, M.D.* and Min-Geol Lee, M.D.†

Departments of Internal Medicine, Radiation Oncology, and Dermatology†,*
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Primary cutaneous lymphomas are very rare type of malignant lymphomas. They represent a heterogeneous group of T-cell and B-cell lymphomas with considerable variations in clinical presentation, histopathology, immunophenotype, and prognosis. In this report, we evaluated the clinical characteristics of primary cutaneous lymphoma according to their clinical stages and histopathologic types.

Methods : From January, 1985 to Jun, 1999, 23 patients with histopathologic diagnosis of primary cutaneous lymphoma were evaluated retrospectively.

Results : The mean age was 48.5 years at the time of diagnosis of primary cutaneous lymphomas, and the most frequent form of cutaneous involvement was nodule(35%). The average duration from the occurrence of cutaneous lesion to the diagnosis of primary cutaneous lymphoma was 29.8 months. There were 20 cases(87%) of primary cutaneous T cell lymphomas, whereas primary cutaneous B cell lymphomas were seen in 3 cases(13%). The patients with stage I were 9 cases(39%), whereas the patients with stage IV were 10 cases(43%). Complete remission rate was 29% and partial remission rate was 57%. Median disease-free survival duration was 7 months and median overall survival duration was 33 months. One-year overall survival rate was 63.3% and 3-year overall survival rate was 56.3%.

Conclusion : Primary cutaneous lymphomas were usually diagnosed at a far-advanced stage, and showed poor treatment results. Therefore early diagnosis is important to improve the survival rate. There should be carefully follow-up and repeated tissue diagnosis of the skin lesions which had a suspicion of primary cutaneous lymphoma and had not responded to conservative treatment.(Korean J Med 59:47-58, 2000)

Key Words : Skin neoplasm; Lymphoma: Survival rate

• 접 수 : 1999년 10월 7일
• 통 과 : 2000년 3월 21일
• 교신저자 : 한지숙, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)

서 론

원발성 피부 림프종은 주로 50대 이후에 발생하는 매우 드문 형태의 악성 림프종으로[1,2], 질환 자체가 갖고 있는 면역표현형, 임상양상 및 예후에 있어서의 이질적인 특성 때문에 최근까지도 적합한 조직병리학적 분류에 따른 정의 및 치료 방침에 대하여 논란이 계속되고 있다. 원발성 피부 림프종은 진단시 상존하는 피부 외 침범이 없어야하고, 같은 조직학적 특징을 가지는 원발성 림프절 림프종과는 다른 임상적 특징과 예후를 보인다[3-5]. 원발성 피부 림프종은 대부분 만성 경과를 취하나 진행된 병기의 경우 치료에 잘 반응하지 않고 감염증 및 림프종의 전신 장기 침범으로 사망하게 된다[6]. 저자 등은 본원에서 원발성 피부 림프종으로 진단 받은 환자를 대상으로 원발성 피부 림프종에 대한 임상적 특징 및 조직병리학적 분류와 병기에 따른 치료성적과 생존율 및 예후인자에 대하여 검토하고자 하였다.

대상 및 방법

1985년 1월부터 1999년 6월까지 세브란스병원에서 피부 조직병리학적 검사상 원발성 피부 림프종으로 확진된 23예를 대상으로 연령, 성별, 피부 병변의 형태, 피부 병변이 발생한 후에 원발성 피부 림프종으로 진단 받기까지의 기간, 조직병리학적 구분, 병기, 각 환자의 치료 및 치료반응을 의무기록을 통하여 후향적으로 조사하였고, 추적관찰이 안된 환자들은 관공서를 통해서 생존기간을 조사하였다.

원발성 피부 림프종의 정의는 피부에 발생한 악성 림프종으로 진단 당시 피부 이외에는 병이 없어야 하고 또한 진단 후 6개월간 피부 외 병변이 발생하지 않아야 함을 전제로 하였다[5]. 조직병리학적 분류는 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer, 1997) 분류법[5]에 근거하여 시행하였으며, 병기는 1979년에 NCI Workshop[7]에서 제시한 TNM (Tumor-Node-Metastasis) 병기법에 의하여 결정하였다. 피부 병변의 발생부위는 머리(목 포함), 몸통, 상지, 하지로 분류하였으며, 또한 피부 병변이 발생한 뒤 원발성 피부 림프종으로 진단 받기까지의 기간을 조사하였다.

치료는 국소적 요법으로 수술적 병변 절제술, 자외선 치료(PUVA, photochemotherapy with psoralen plus ultraviolet A light)나 국소 방사선조사(local radiotherapy)를 사용하였고, 전신적 요법으로는 전신 방사선조사(전신피부전자선치료, total skin electron-beam radiation therapy, TSEB) 및 항암화학요법을 사용하였으며 치료 반응과 생존율을 추적 관찰하였다.

치료반응은 임상적으로 관찰된 병변이 완전히 소실된 경우를 완전 관해, 병변의 범위와 정도가 50%이상 감소한 경우를 부분 관해, 병변의 범위와 정도가 25%이하 증가하거나 50%이하 감소한 경우를 안정상태(stable disease), 병변의 범위와 정도가 25% 이상 증가한 경우를 진행상태(progressive disease)로 정의하였다[8]. 그리고, 부분 관해 이상을 치료에 반응을 보였다고 정의하며, 적어도 4주 이상 상태가 지속되어야 하며, 2명 이상의 동의에 의해서 진단하였다[9].

총 23예 중 치료를 받은 21예의 예후인자와 총 생존기간과의 관계를 SPSSWIN program을 이용하여 분석하였다. Kaplan-Meier 통계법을 사용하여 생존곡선을 그렸으며, 단변량분석법으로 log-rank test를 이용하여 성별, 연령, 조직검사로 원발성 피부 림프종으로 진단받을 당시의 피부 병변의 형태, 피부 병변의 위치, 피부 병변이 발생한 후에 원발성 피부 림프종으로 진단 받기까지의 기간, 병기, 조직병리학적 구분, lactate dehydrogenase(LDH), β2-microglobulin에 따른 총 생존기간의 차이를 분석하였으며, 다변량 분석법으로 단변량 분석법에서 의미있는 예후인자들과 총 생존기간과의 상관관계를 Cox-회귀분석법으로 분석하였다. 통계적 의의는 $p<0.05$로 하였다.

결 과

1. 성별 및 연령

원발성 피부 림프종 23예 중 남자가 14예(61%), 여자가 9예(39%)로 남녀 비는 1.55 : 1로 남자가 많았다 (Table 1). 원발성 피부 림프종으로 진단받을 당시의 평균 연령은 48.5세(16-76세)였으며, 30대가 7예(30%)로 가장 많았고, 60세 이후의 고연령층이 8예(35%)로 높은 빈도를 보였다.

2. 피부 병변 및 악성림프종 발생까지의 기간

피부조직검사로 원발성 피부 림프종을 진단할 때의 피부 병변으로는 결절(nodule)이 8예(35%)로 가장 빈번한 피부 병변의 형태를 보였고, 다음으로 종양(tumor)과

Table 1. Clinical and laboratory characteristics in patients with primary cutaneous lymphomas

No. Case	Sex /Age	Skin lesion*	Initial diagnosis	Site	Duration † (mo)	Histopathology	Stage	Treatment	Response	DFS/ OS(mo)	Cause of death
1	M/60	Patch	Neurodermatitis	trunk,U/E	120	CTCL(MF)	IB	PUVA	PR	0/37	Alive
2	M/37	Tumor	Psoriasis	trunk,U/E	120	CTCL(MF)	IIB	TSEB + PUVA	CR	1/171	Alive
3	M/26	Erythroderma	Neurodermatits	trunk,L/E	12	CTCL(MF)	IIB	No Tx	no Tx	0/-	Lost to follow-up
4	M/39	Erythroderma	Psoriasis	trunk	12	CTCL(MF)	IVA	TSEB + CTx(BACOP)	PR	0/53	Lymphoma
5	M/60	Plaque	ND	head,trunk,U/E,L/E	0.5	CTCL(MF)	IVB	TSEB + CTx(BACOP)	PR	0/3	Lymphoma
6	F/63	Patch	Eczema	trunk	4	CTCL(MF)	IB	TSEB + Excision	CR	46/155	Alive
7	M/51	Erythroderma	Psoriasis	head,trunk,U/E,L/E	7	CTCL(SzS)	IVA	TSEB	PR	0/50	Alive
8	M/37	Erythroderma	Psoriasis	trunk,U/E	48	CTCL(SzS)	IVB	TSEB + CTx(BACOP)	PR	0/8	Suicide
9	M/42	Tumor	Behcet's disease	L/E	4	CTCL(large cell)	IA	Excision + Local RTx + CTx(CVP) + TSEB	PD	0/7	neuro-Behcet's disease
10	M/76	Nodule	ND	trunk,L/E	18	CTCL(large cell)	IIA	Local RTx	PR	0/4	Lymphoma
11	M/37	Nodule	ND	trunk	0.75	CTCL(large cell)	IVB	CTx(ProMACE-CytaBOM)	PR	0/5	Lymphoma
12	M/45	Nodule	ND	head	0.5	CTCL(large cell)	IVB	No Tx	no Tx	0/1	Sepsis
13	M/67	Tumor	ND	head	4	CTCL(large cell)	IVB	CTx(ProMACE-CytaBOM)	PR	0/16	Lymphoma
14	F/34	Nodule	ND	L/E	1.5	CTCL(large cell)	IA	CTx(BACOP)	PR	0/120	Alive
15	F/55	Erythroderma	Psoriasis	U/E,L/E	120	CTCL(large cell)	IIA	CTx(CHOP) + Local RTx	PD	0/5	Lymphoma
16	F/70	Plaque, Tumor	Melanoma	head	10	CTCL(large cell, Ki-1 positive)	IA	Local RTx	CR	6/32	Alive
17	F/39	Tumor	Granulomatous papulosis	L/E	96	CTCL(large cell, Ki-1 positive)	IVA	CTx(MACOP-B)	PR	0/1	Alive
18	F/32	Erythroderma	Behcet's disease	head,trunk	17	CTCL (pleomorphic ‡)	IVB	CTx(m-BACOP)	PR	0/15	Alive
19	F/16	Tumor	ND	trunk	2	CTCL (pleomorphic ‡)	IVB	Excision + CTx(ProMACE-CytaBOM)	PD	0/3	Sepsis
20	F/42	Nodule	ND	head	3	CTCL(SPTL)	IA	CTx(MACOP-B) + Local RTx	PR	0/4	Alive
21	M/55	Nodule	Pseudolymphoma	L/E	76	CBCL(large cell)	IA	Local RTx	CR	8/10	Alive
22	M/71	Nodule	Lipoma	U/E	6	CBCL(large cell)	IA	Local RTx	CR	11/33	Alive
23	F/62	Nodule	Dermatofibroma	head	4	CBCL(large cell)	IA	Local RTx	CR	4/7	Alive

* Skin characteristics of the skin biopsy site which confirmed primary cutaneous lymphoma.
† Duration from the development of cutaneous lesions to the diagnosis of primary cutaneous lymphoma.
‡ Cutaneous T cell lymphoma, pleomorphic small/medium-sized.
MF; Mycosis fungoides, SzS; Sezary's syndrome, CTCL; Cutaneous T cell lymphoma, CBCL; Cutaneous B cell lymphoma, SPTL; Subcutaneous panniculitis T cell lymphoma, PUVA; Photochemotherapy with psoralen plus ultraviolet A light, TSEB; Total skin electron-beam radiation therapy, CTx; Chemotherapy, RTx; Radiotherapy, CR; Complete remission, PR; Partial remission, PD; Progressive disease, Tx; Treatment, U/E; Upper extremities, L/E; Lower extremities, DFS; Disease free survival, OS; Overall survival, ND; No clinical diagnosis until confirmed as primary cutaneous lymphoma

홍피증(erythroderma)이 각각 6예(26%)이었고, 반점(patch)과 판(plaque)이 2예(9%)씩 있었다. 원발성 피부 림프종으로 진단 받기 전까지 특별한 진단을 하지 못한 경우가 8예(35%), 건선이 5예(22%), 베체트병이 2예(9%), 신경성 피부염이 2예(9%), 습진, 흑색종, 가성림프종, 지방종, 피부섬유종, 육아종양 구진증(granulomatous papulosis)으로 진단받고 치료받고 있었던 경우가 각각 1예씩(4%) 있었다. 피부 병변이 발생한 후에 원발성 피부림프종으로 진단 받기까지의 기간은 평균 29.8개월이었다(Table 1). 피부 병변이 위치한 부위는 몸통이 12예(52%)로 가장 많았으며 하지가 9예(39%), 머리가 8예(35%), 상지가 7예(30%)이었다.

3. 조직병리학적 분류

전체 23예의 환자중 원발성 피부 T 세포 림프종은 20예로 87%를 차지했고, 원발성 피부 B 세포 림프종은 3예로 13%이었다. 원발성 피부 T 세포 림프종 20예 중 균상식육종이 6예(30%), Sezary 증후군이 2예(10%)이었으며 Ki-1(CD30) 음성 거대세포형이 7예(35%), Ki-1 양성 거대세포형이 2예(10%), 다형태의 소-중세포형(pleomorphic small/medium-sized)이 2예(10%), 그리고 피하 지방층염 T 세포 림프종(subcutaneous panniculitis T cell lymphoma)이 1예(5%)이었다. 한편 원발성 피부 B 세포 림프종은 3예에서 모두 거대세포형을 보였다(Table 1).

4. **병기**

원발성 피부 T 세포 림프종의 NCI Workshop7)에서 제시한 TNM 병기법에 의한 병기는 I기가 9예(39%), II기가 4예(17%), IV기가 10예(43%)이었다. IV기 중 다른 장기에 전이를 보인 경우(IVB기)가 7예가 있었으며 이 중 골수전이가 가장 많아서 5예(71%)에서 관찰되었고, 이외에 간, 비장, 뼈에 전이를 보인 경우가 있었다. 균상식육종의 경우 6예 중 2예가 I기(33.3%), 2예가 II기(33.3%), 2예가 IV기(33.3%)이었다. 원발성 피부 B 세포 림프종의 병기는 3예 모두 I기이었다(Table 1).

5. **치료 및 치료반응**

원발성 피부 림프종 환자들의 치료는 국소적 치료로 병변 절제술이 3예, PUVA 치료가 2예, 국소 방사선조사가 8예 있었으며, 전신적 치료로는 전신 방사선조사가 7예, 복합 항암화학요법은 12예이었으며 특별한 치료 없이 대증적인 치료만 받은 경우가 2예 였다. 복합 항암화학요법 단독치료는 5예에서 시행되었고 방사선 치료만 시행한 경우는 6예(국소 방사선조사 5예, 전신 방사선조사 1예) 였다. 그리고, 방사선 치료와 복합 항암화학요법의 병합요법을 받은 경우가 6예 였다(Table 1). 방사선 조사량은 20-40Gy였으며, 복합 항암화학요법에서 사용된 약제의 조합은 BACOP(bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)이 4예, ProMACE-CytaBOM(prednisolone, adriamycin, cyclophosphamide, etoposide, cytarabine, bleomycin, vincristine, methotrexate)이 3예, MACOP-B(methotrexate, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, bleomycin)가 2예, CHOP(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone)이 1예, CVP(cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)가 1예, m-BACOP(methotrexate, bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)이 1예가 있었다(Table 1). 병기별 치료는 원발성 피부 T 세포 림프종 중 I기 6예에서는 국소 방사선조사 1예, PUVA치료 1예, 병변 절제술과 전신 방사선조사 1예, 복합 항암화학요법 1예, 복합 항암화학요법과 국소 방사선조사가 1예, 병변 절제술, 국소 및 전신 방사선조사, 복합 항암화학요법을 모두 사용한 경우가 1예가 있었다. 원발성 피부 B 세포 림프종에서는 I기 3예에서 모두 국소 방사선조사만 시행하였다. 원발성 피부 T 세포 림프종 중 IV기 10예에서는 전신 방사선조사와 복합 항암화학요법을 병행한 경우가 3예, 복합 항암화학요법으로만 치료한 경우가 4예, 전신 방사선조사가 1예, 병변 절제술과 복합 항암화학요법을 병행한 경우가 1예 있었으며 치료를 받지 않은 경우가 1예 있었다.

치료에 대한 반응은 치료를 받은 21예 중 완전 관해를 보인 경우가 6예(29%)이었고, 부분 관해를 보인 경우가 12예(57%)이었으며, 치료에 반응이 없이 진행한 경우도 3예(14%)가 있었다. 완전 관해를 보인 6예 중 3예는 원발성 피부 B 세포 림프종이었다. 그리고 완전 관해를 보인 6예 중 5예는 I기이었으며, 1예는 II기이었다(Table 2).

Table 2. Treatment response in patients with primary cutaneous lymphomas

Response	Stage I	Stage II	Stage IV	Total
CR(complete remission)	5	1	0	6(29%)
PR(partial remission)	3	1	8	12(57%)
PD(progressive disease)	1	1	1	3(14%)
Total	9(43%)	3(14%)	9(43%)	21(100%)

Table 3. The overall survival rate in patients with primary cutaneous lymphomas

	Stage I	Stage II	Stage IV	Total
Total number	9(42.9%)	3(14.3%)	9(42.9%)	21(100%)
The number of survival patients	8(88.9%)	1(33.3%)	3(33.3%)	12(57.1%)
Median survival durations(months)	32	5	8	33
1-year overall survival rate	87.5%	33.3%	50.0%	63.3%
3-year overall survival rate	87.5%	33.3%	33.3%	56.3%

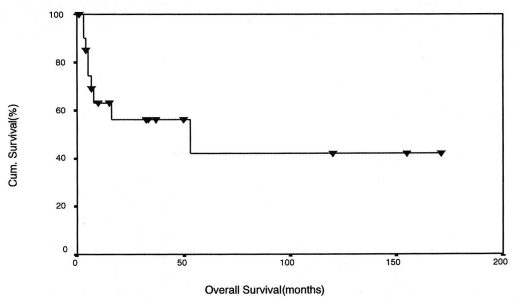

Figure 1. Kaplan-Meier survival estimates of 21 primary cutaneous lymphoma patients.

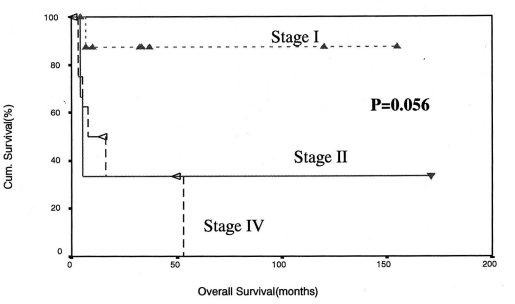

Figure 2. Kaplan-Meier survival estimates of 21 primary cutaneous lymphoma patients according to the stage.

6. 중앙 생존기간과 생존율

1999년 6월까지 치료를 받고 추적된 21예를 대상으로 무병 생존기간과 총 생존기간을 조사하였다(Table 3). 1999년 6월까지 12예가 생존했으며 이들의 중앙 총 생존기간은 33개월이었으며, 완전 관해를 보인 6예의 중앙 무병 생존기간은 7개월, 중앙 총 생존기간은 9개월이었다. Kaplan-Meier 생존곡선에서 이들 21예의 1년 생존율은

Table 4. Univariate analysis of predictive variables for overall survival duration

Predictive variables	OS(N=21)
Sex(male vs female)	NS
Age(≥60 vs <60 year)	NS
Skin lesion	
Tumor lesion vs others	NS
Erythroderma lesion vs others	NS
Involved site	
L/E involved vs others	NS
Trunk involved vs others	NS
U/E involved vs others	NS
Head involved vs others	NS
Duration*(≤1, 1 2, 2 3, 3 4, 4 5, >5 year)	NS
Stage(IA-IVB)	0.006
I vs II vs IV	NS
I vs II	0.031
I vs IV	0.017
II vs IV	NS
Histopathology	
Cell lineage(CTCL vs CBCL)	NS
CTCL	
MF vs other CTCL	NS
SzS vs other CTCL	NS
Large vs other CTCL	NS
Ki-1 vs other CTCL	NS
LDH(normal vs > normal)	0.037
β2-microglobulin(normal vs > normal)	NS

* Duration from the development of cutaneous lesions to the diagnosis of primary cutaneous lymphoma.
OS; Overall survival, U/E; Upper extremities, L/E; Lower extremities, CTCL; Cutaneous T cell lymphoma, CBCL; Cutaneous B cell lymphoma, MF; Mycosis fungoides, SzS; Sezary's syndrome, Large, CTCL(large cell, CD30 negative); Ki-1, CTCL(large cell, Ki-1 positive), SPTL; Subcutaneous panniculitis T cell lymphoma, NS; No significance

63.3%이었고, 3년 생존율은 56.3%이었다(Figure 1).

병기별 생존기간 및 생존율을 치료를 받고 추적된 21예를 대상으로 조사하였다(Table 3). 이들 환자들의 생존율은 병기에 따라 통계적으로 유의한(p=0.006) 생존율의 차이를 보였으나, 병기를 I, II, III, IV기의 4개군으로 분류한 경우는(Figure 2) 통계적으로 유의한 생존율의 차이는 보이지 않았다(p=0.056). I기 9예의 중앙 총 생존기간은 32개월이었으며, I기 9예 중 신경 베체트병으로 사망한 1예를 제외하고는 모두 1999년 6월까지 생존해 있었고 Kaplan-Meier 생존곡선에서 1년 생존율과 3년 생존율은 각각 87.5%이었다. II기 3예의 중앙 총 생존기간은 5개월이었으며, 1년과 3년 생존율이 각각 33.3%이었다. IV기 9예의 중앙 총 생존기간은 8개월이었으며, 1년 생존율은 50%, 3년 생존율은 33.3%이었다. 병기 중 I기와 IV기의 생존율만 비교한 경우 통계적으로 유의한(p=0.017) 생존율의 차이를 보였으며, I기와 II기의 생존율을 비교한 경우도 통계적으로 유의한(p=0.031) 생존율의 차이를 보였다(Table 4).

7. 예후인자와 생존율

치료를 받고 추적 관찰된 21예의 원발성 피부 림프종 환자의 성별, 연령, 피부 병변의 형태, 피부 병변의 위치, 원발성 피부 림프종으로 진단 받기까지의 기간, 병기, 조직병리학적 구분, LDH, β2-microglobulin을 측정하여 총 생존기간과의 관계를 SPSS program을 이용하여 분석하였다.

단변량 분석법으로 log-rank test를 이용한 결과는 병기에 따른 생존율은 통계적으로 유의한(p=0.006) 차이를 보였다. 그리고, 진단당시의 LDH값이 증가한 경우가 정상범위인 경우보다 생존율이 통계적으로 유의하게 (p=0.037) 낮았다(Table 4).

다변량 분석에서는 LDH 값만 통계적으로 의미있는 결과를 보였다(Table 5).

Table 5. Multivariate analysis of predictive variables for overall survival duration

Predictive variables	OS(N=21)
Stage	NS
LDH	< 0.001

OS; Overall survival, NS; No significance

고 찰

1862년 Bazin에 의해 균상식육종이 처음 기술되고 분류된 이래 원발성 피부 림프종은 정확한 정의와 분류에 많은 혼란을 가져왔던 질환으로 Willemze 등[5]의 1997년 보고에 의하면 연간 발병률이 10만명 당 0.5-1명으로 매우 드문 질환이다. 원발성 피부 림프종은 원발성 위장관계 림프종 다음으로 많은 림프절 외 비호지킨 림프종으로 보고되고 있으나[5], 국내 보고에 의하면 전체 비호지킨 림프종의 1.2%로[10] 국외 보고의 약 2%에 비하여 그 빈도는 적다[9]. 이 질환은 주로 남자에서 잘 생기고 50대 이후 발병률이 높다고 보고되고 있다[9]. 저자들의 예에 의하면 남자에서 여자보다 1.55배 많이 발생하였고 환자의 평균연령은 48.5세 이었으며 60세 이후에 발생한 경우가 8예로 35%를 차지하였다.

Willemze 등[5]은 진단 받을 당시 상존하는 피부 외 침범이 없어야 하며 매우 특징적인 임상적, 병리학적 양상과 예후를 보이며 진단 후 6개월간 피부 외 병변이 발생하지 않음을 전제로 하여 원발성 피부 림프종을 정의하였다. 단, 균상식육종에서의 말초 림프절 종대나 Sezary 증후군에서의 말초 혈액 침범은 피부 외 병변에서 예외로 하였다. 또한 원발성 피부 림프종에서는 특정 암유전자의 발현이나 특징적인 염색체의 전좌 등도 관찰되므로, 원발성 피부 림프종은 임상적으로 뿐 아니라 생물학적으로도 원발성 림프절 림프종의 이차적 피부 침범과는 구별된다. 원발성 피부 T 세포 림프종은 원발성 피부 림프종의 약 80%를, 원발성 피부 B 세포 림프종은 약 20%를 차지한다고 보고되고 있으며[5], 저자들의 고찰에서도 원발성 피부 T 세포 림프종은 87%, 원발성 피부 B 세포 림프종은 13%이었다. 원발성 피부 T 세포 림프종 중 균상식육종이 54%정도로 가장 많다고 알려져 있으나[5] 저자들의 예에서는 Ki-1(CD30) 음성 거대세포형이 7예(35%)로 가장 많았으며, 균상식육종은 6예(30%)이었다. 원발성 피부 B 세포 림프종 중에는 거대세포형이 30-40%로 가장 많은 것으로 알려져 있으며 본 고찰에서도 전예가 거대세포형을 보였다.

원발성 피부 림프종의 원인과 병인은 아직 정확히 알려져 있지 않다. 화학약품이나 약제에의 노출, Epstein-Barr virus(EBV), Human T-lymphocyte virus-1 (HTLV-1), *Borrelia burgdorferi* 등의 감염 등이 원발성 피부 림프종의 원인으로 생각되고 있다[11]. 이외에 특

이 항원에 의한 T 세포 수용체의 활성[12], 세포 매개성 면역계나 클론의 변화 등[13]으로 원발성 피부 림프종의 원인을 설명하고 있으나 아직 확실하지는 않다.

원발성 피부 림프종의 임상경과는 매우 점진적이며, 초기에는 여러 비특이적인 피부 병변으로 나타나므로 초기에 원발성 피부 림프종으로 진단하기는 쉽지 않다. 원발성 피부 T 세포 림프종의 피부 병변은 그 진행에 따라 보통 반(홍반), 판, 종양(결절), 홍피증으로 나타난다. 초기부터 종양의 형태를 보이는 경우도 5-10%에서 관찰되나, 초기의 피부 병변은 보통 반의 형태를 나타내며 접촉성 피부염, 신경성 피부염, 건선, 아토피성 피부염, 화폐상 습진 혹은 약물에 의한 발진 등과 감별을 필요로 하며, 판의 형태 역시 건선이나 습진과 감별을 필요로 한다[14]. 저자들의 예에서도 원발성 피부 림프종으로 진단받기 전까지 건선, 베체트병, 신경성 피부염, 습진, 흑색종, 가성림프종, 지방종, 피부섬유종 등으로 15일에서 10년까지 치료를 받았으며, 이 중 건선이 5예(22%)로 가장 빈도가 높았다. 원발성 피부 림프종은 대부분 만성 경과를 취하며 균상식육종의 경우 피부병변이 I기인 전식육종기(홍반기)에서 진행하지 않고 수년에서 수십년간 지속된다는 보고도 있으나[15], 원발성 피부 림프종은 그 임상경과를 예측하기가 어려우며 진행된 경우 치료에 잘 반응하지 않고 불량한 예후를 보이므로[7] 조기에 적절한 치료를 해야만 한다.

진단은 결국 피부 조직검사를 통해 확진하게 되는데 의심되는 피부 병변이나 대증적인 치료에 반응하지 않는 피부 병변에 대해서는 반복적인 피부 생검과 주기적인 병변 관찰이 반드시 요구된다. 피부 조직의 조직병리학적 관찰로 75%에서 원발성 피부 림프종의 진단이 가능하며, 나머지 25%정도에서만 진단을 위해서 면역학적인 검사가 추가로 필요하다고 알려져 있다[9]. 저자들의 21번째 예에서도 6년 동안 추적관찰 하면서 가성림프종으로 3회 진단 받았으나 4번째 시행한 피부 조직검사상 원발성 피부 B 세포 림프종(I기)으로 진단 받았고, 국소방사선 치료만으로 완전 관해가 되었다. 최근에는 조직병리학적 관찰과 면역학적 검사로 확진이 어려운 조기 병변의 원발성 피부 T 세포 림프종의 확진을 위해서 T 세포 수용체 유전자 재배열 분석법(T-cell receptor gene rearrangement analysis)이 사용된다[14].

원발성 피부 림프종의 병기는 기존의 원발성 림프절 림프종의 병기와는 구분되는 방법을 사용하며, 1979년 NCI Workshop에서 제시한 TNM 병기법을 사용한다[7]. 균상식육종에서 병의 진행양상이 대부분 피부 병변으로 나타나기 때문에 피부 병변의 육안 소견에 따라 전식육종기 또는 홍반기(premycotic, erythematous, patch phase), 판기(plaque phase), 종양기(tumor phase), 전신홍피증기(erythrodermic phase)로 구분하였다[14, 15]. 그러나 이 병변은 동시에 중복해서 나타나거나 선행병변 없이 진행된 피부 병변으로 나타날 수도 있다[14]. 그리고, 종양의 형태가 불량한 예후와 관련이 있다는 보고[16]가 있으나 피부 병변의 형태가 진행함에 따라 항상 불량한 예후를 보이는 것은 아니며, 저자들의 고찰에서는 피부 형태에 따른 생존율의 차이는 보이지 않았다(Table 4). 저자들의 16번째와 19번째 예에서도 피부 병변은 모두 종양이었으나 각각의 병기는 림프절 침범유무에 따라 I기와 IV기로 차이를 보였고, 치료결과도 I기인 경우에 완전 관해를 보였고 IV기의 경우는 진행하여 사망하였다. 그러므로, TNM 병기법에 의해서 병기를 결정하는 것이 예후를 예측하는데 더 적절한 방법이라 생각되며, 저자들의 고찰에서도 병기에 따른 생존율은 통계적으로 유의하게 차이가 있었다. NCI에서는 TNM분류에 림프절 조직소견을 추가하여 병기를 나누었으며 림프절 침윤 정도가 심해짐에 따라 생존기간이 단축됨을 보고하였다[17].

원발성 피부 림프종의 치료는 연령, 병기, 조직병리학적 분류 및 환자의 전신상태를 고려하여 결정하게 되는데[6, 14], 이 질병의 양상이 다양하고, 특히 원발성 피부 림프종의 악성 세포는 전이가 림프선을 따라 전이하는 것이 아니고 혈액을 통해 피부, 림프절, 비장 등으로 전이되므로[14] 국소요법의 치료방법을 선택할 경우에는 전이병변의 유무를 확실히 검사해야 할 것이다.

치료로는 크게 국소요법과 전신요법으로 나눌 수 있는데, 국소요법으로는 국소항암제 도포가 있으며 mechlorethamine(HN2)와 carmustine(BCNU)가 사용된다[14]. Mechlorethamine은 원발성 피부 T 세포 림프종의 낮은 병기의 치료에 추천되는 약제로 균상식육종의 홍반기나 판기에는 완치율이 70%에 이르나 종양기 등 보다 진행된 경우에는 반응율이 적은 것으로 알려져 있다[18]. 자외선 치료(PUVA)는 원발성 피부 T 세포 림프종의 I기와 IIA기에 먼저 사용되는 치료이며[14], Herrmann 등[19]에 의하면 낮은 병기의 균상식육종에서 95%의 반응율과 65%의 완전 관해율을 보고하였으며 국소항암제 도포보

다 더 효과적이며 부작용이 적어서 낮은 병기의 균상식육종에서 뿐만 아니라 진행된 병기에서도 보존적 치료로 사용할 수 있다고 하였다. 그리고, 국소 요법으로 국소 방사선 조사가 있으며 IIB기의 원발성 피부 T 세포 림프종이나 종양기의 균상식육종에서 자외선 치료와 함께 사용되는 치료이며 71%의 환자에서 완전 관해를 보고하였고 국소 방사선 조사에 반응이 없는 경우에는 복합 항암화학요법을 사용해야 한다고 하였다[14].

전신요법으로는 광분리반출법(photopheresis) 또는 체외순환 광화학요법이 있는데, III기의 원발성 피부 T 세포 림프종이나 전신홍피증기의 균상식육종에서 사용되며[14], 다른 요법에 반응하지 않고 재발하는 원발성 피부 T 세포 림프종의 치료에 안전하고 효과적인 치료법으로 추천되고 있다[20]. 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았으나 적은 부작용으로 50%에서 부분 관해 이상의 반응을 보였으며[20] 생존기간을 연장하는 것으로 보고하였다[14, 21]. 진행된 원발성 피부 T 세포 림프종에서 광분리반출법 단독 치료를 한 경우와 Interferone-α(IFN-α)을 광분리반출법과 함께 치료한 경우를 비교할 때 후자에서 보다 높은 반응을 보여서 광분리반출법은 단독 뿐 아니라 복합요법으로도 효과적인 치료 방법으로 보고되고 있다[20, 21]. IFN-α, 특히 IFN-α 2a는 광분리반출법에 반응이 없는 III기의 원발성 피부 T 세포 림프종에서 효과적인 단일 화학요법으로 사용된다[14, 22]. 항암 기전으로는 암세포에 직접 및 간접적인 작용을 나타내는데, 직접적인 작용으로는 악성 CD4 세포에 대한 항증식효과, 세포독성작용 및 암세포의 표면 항체 발현을 증가시켜 면역체계에 보다 더 노출을 시키는 효과를 나타내고, 간접적인 작용으로는 식균세포, 단핵구, T 세포, NK 세포의 활성을 증가시키고 항체생성을 증가시킨다[13, 23, 24]. Olsen 등[23]은 IA-IVB기의 원발성 피부 T세포 림프종에서 IFN-α 2a에 대한 반응은 완전 관해 21%를 포함해서 53%이며, 치료에 대한 반응은 4-6주 후에 나타나고 평균 5개월이 소요된다고 하였다. Stadler 등[25]에 의하면 I, II기의 원발성 피부 T세포 림프종에서 IFN-α plus PUVA의 병용치료가 70%의 완전 관해를 보여서 IFN-α plus retinoids(완전 관해 38.1%)에 비하여 더 높은 완전 관해율과 더 빠른 반응을 보였다.

전신피부전자선치료(total skin electron-beam radiation therapy, TSEB)는 균상식육종의 치료에 그 효과가 증명되어 있으며, 자외선 치료에 반응이 없는 경우에 사용한다. 그러나, 재발율이 높으므로 전신피부전자선치료 종료 후에 자외선 치료를 추가로 하는 것이 권장되고 있다[14]. Van Vloten 등[26]에 의하면 전신피부전자선치료는 원발성 피부 T 세포 림프종에서 87.5%의 완전 관해율을 보였으나 평균 4개월에 52%에서 재발하였다. 전신피부전자선치료에 반응이 없는 경우에는 retinoids plus PUVA 또는 IFN-α plus PUVA의 병용치료를 권장하고 있다[14]. 또한 원발성 피부 림프종의 치료에 thymopentin(TP-5, 합성 pentapeptide)의 사용으로 Sezary 증후군에서 부분 관해 이상이 75%로 보고되고 있다[27].

Knobler 및 Edelson[16]에 의하면 항암화학요법중 cyclophosphamide, chlorambucil, methotrexate 등의 단독 항암화학요법은 20-25%에서 완전 관해를 유도하고, 유지기간은 평균 6개월 이하라고 보고하였으나, Zackheim 등[8]은 전신 홍피증기의 원발성 피부 T 세포 림프종에서 저용량 methotrexate(5-125mg)를 매주 투여시 반응율 58%(완전 관해 41%, 부분 관해 17%)와 무병생존기간 31개월, 중앙 생존기간 8.4년을 보고하여서 낮은 병기나 중간 병기의 원발성 피부 T 세포 림프종에서 가장 먼저 사용할 수 있는 좋은 치료약제라고 하였다.

복합 항암화학요법은 II-IV기의 균상식육종에서 40-60%의 완전 관해를 포함하여 80-100%의 반응을 보이며, 단독 항암화학요법에 비해 반응율이 높고 관해 유지기간이 연장된다고 보고하였다[28]. 그리고, VICOP-B (etoposide, idarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bleomycin) 복합 항암화학요법은 진행된 병기의 균상식육종 환자에서 84%의 반응율을 보였으며[29], EPOCH(etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, adriamycin) 복합 항암화학요법은 여러 치료방법에 실패한 진행된 병기의 원발성 피부 T 세포 림프종에서 50% 환자에서 반응율을 보였다[9]. 그러므로, 임상적으로 진행되는 경과를 취하는 환자나 IV기의 원발성 피부 T 세포 림프종에서는 복합 항암화학요법이 우선적으로 고려되어야 한다고 하였다[14]. 저자들의 고찰에서도 복합 항암화학요법만 받은 원발성 피부 T 세포 림프종 5예 전예에서 부분 관해를 보여 100%의 반응율을 보였다. 그러나, 표준 복합 항암화학요법의 조합은 아직 정립되어 있지 않으며[14], 복합 항암화학요법만으로는 피부 내 약물농도가 충분치 않아 피부 병변을 완전히 제거하는데 어려움이 있다. 그리고, 복합 항암화학요법은 균상식육종 및 Sezary 증후군 환자에서 70-80% 이상의

반응율을 보이지만 의미있는 생존율의 증가는 보이지 않았다[9, 29]. 또한 균상식육종의 초기에도 T 세포 클론이 피부에 국한되어 있지 않고 비록 적은 양이지만 말초 혈액에 존재한다는 것이 증명되었고[30], I기와 II기의 환자에서도 전신피부전자선치료 후에 복합 항암화학요법으로 치료한 경우가 전신피부전자선치료만 사용한 경우에 비해 반응율이 현저히 증가하였으며, 비록 통계적 의의는 없으나 생존기간도 연장되어서 낮은 병기에서도 병용요법이 추천되고 있다[30]. 그러나, 병용요법이 고용량 전신피부전자선치료 단독과 비교할 때 생존기간의 유의한 연장이 없으며, 낮은 병기에서 처음부터 방사선치료와 복합 항암화학요법으로 치료하는 경우가 국소 치료만 하는 경우에 비하여 예후를 증가시키지 못한다는 보고도 있다[31]. 그러므로, I, II기의 원발성 피부 T 세포 림프종에서는 국소요법에 반응이 없는 경우에 전신피부전자선치료나 단독 또는 복합 항암화학용법등의 전신요법을 추가로 시행하는 병용요법을 사용하며, III기의 원발성 피부 T 세포 림프종에서는 광분리반출법이나 IFN-α에 반응이 없을 경우에 복합 항암화학요법등의 전신요법과의 병용요법을 사용하게 되며, IV기에서도 복합 항암화학요법에 충분한 반응을 보이지 않거나 항암제의 부작용으로 더 이상 항암화학요법을 할 수 없는 경우에 병용요법으로 방사선 치료, 자외선 치료, IFN-α등을 추가하여 사용하는 것이 적절하다고 생각된다.

원발성 피부 B 세포 림프종의 치료는 T 세포에서 유래된 피부 림프종과는 구별되는데 방사선치료가 가장 먼저 적용되는 치료 방법으로 추천되고 있다. Rijlaarsdam 등[32]에 의하면 림프절이나 원격전이가 없는 I-III기의 소포중심세포성 림프종 55예 중 방사선 치료만 받은 40예 전예에서 완전 관해, 89%의 5년 생존율을 보였고, CHOP/COP 복합 항암화학요법을 받은 15예 중 14예에서 완전 관해를, 93%의 5년 생존율을 보고하였으며, 국한된 피부 병변을 가진 경우에는 방사선치료를 하고, 다발성 피부 병변을 가진 경우나 진행된 병기 및 방사선치료 후 재발한 경우에는 복합 항암화학요법을 사용하는 것이 적절하다고 하였다. 그리고, 피부 병변이 하지에 있는 경우 낮은 생존율과 높은 재발율을 보여 피부 병변의 위치를 예후인자로 사용할 수 있다고 하였다[32, 33]. 방사선 치료에 있어서 재발방지를 위해서는 정상 피부조직을 2cm 이상 치료 범위에 추가시키고, 결절과 종양부위 뿐만 아니라 홍반성병변도 포함시켜야 한다고 주장하였다[32, 34]. 저자들의 예에서도 거대세포형 원발성 피부 B 세포 림프종 3예가 모두 국소 방사선 치료만으로 완전 관해를 보였다.

원발성 피부 림프종, 특히 진행된 병기에서는 완전 관해를 보이더라도 재발율이 높아 예후는 불량하다. 병기에 따른 원발성 피부 림프종의 중앙 생존기간은 IA-IIA기, IIB-III기, IVA-B기에서 각각 10-12년 이상, 5년, 2년 이하로 보고되고 있다[9]. 저자들의 고찰에서도 I기의 중앙 총 생존기간은 32개월, 1년과 3년 생존율은 각각 87.5%으로 같았으나, IV기의 중앙 총 생존기간은 8개월, 1년 생존율은 50%, 3년 생존율은 33.3%로 3년 생존율이 1년 생존율보다 낮았으며 통계적으로 유의하게(p=0.017) I기의 생존율이 IV기보다 높았다. 최근에는 생존기간에 따라 원발성 피부 T 세포 림프종 환자를 3개의 위험군으로 분류하였는데 고위험군(IVA-B)은 장기침범이 있거나 완전히 림프절을 침윤한 경우, 중간위험군(IIB-III기)은 피부 병변이 판, 종양, 홍피증의 형태를 보이면서 림프절이나 혈액침범은 있으나 장기침범은 없는 경우, 저위험군(IA-IIA기)은 피부 병변이 반이나 판의 형태를 보이며 림프절, 혈액, 장기침범이 없는 경우로 분류하였으며, 각 군의 중앙 생존기간은 각각 2.5년, 5년, 12년 이상이었다[14, 15].

원발성 피부 림프종의 조직병리학적 분류에 따른 예후는 원발성 피부 T 세포 림프종 중 균상식육종과 CD30 양성 거대세포형이 예후가 좋아서 5년 생존율이 각각 87%, 90%로 보고되고 있으며, Sezary증후군과 CD30 음성 거대세포형은 5년 생존율이 각각 11%, 15%로 예후가 불량하다고 보고되고 있다. 피하지방층염 T 세포 림프종 역시 예후가 불량한 것으로 알려져 있다. 반면 원발성 피부 B 세포 림프종 중 연변층 B 세포 림프종(marginal zone B cell lymphoma)과 소포중심세포성 림프종(follicular center cell lymphoma)은 예후가 좋아서 5년 생존율이 각각 100%, 97%인 반면, 거대세포형은 5년 생존율이 58%로 보고 되고있다[5]. 저자들의 예에서는 균상식육종 5예의 중앙 총 생존기간은 53개월, 3년 생존율은 80%이었으며, CD30 음성 거대세포형 6예의 중앙 총 생존기간은 6개월, 3년 생존율은 17%이었다. 조직병리학적 분류에 따른 생존율은 통계적으로는 차이가 없는 것으로 나왔으나(Table 4), 통계적 고찰을 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 한 분석이 필요할 것으로 생각된다. 저자들의 고찰에서는 성별, 연령, 피부 병변의

형태, 피부 병변의 위치, 피부 병변이 발생한 뒤 원발성 피부 림프종으로 진단 받기까지의 기간, 조직병리학적 구분, β2-microglobulin에 따른 생존율은 차이가 없는 것으로 나타났으며, 진단당시의 LDH값과 병기에 따른 생존율만 통계적으로 유의한 차이를 보여서 원발성 피부 림프종에서는 병기와 진단당시의 LDH값이 중요한 예후인자임을 알 수 있었다. 그러나, 다변량 분석에서는 LDH값만이 통계적으로 유의한 결과를 보이므로, 병기를 단독적인 예후인자로 사용할 수 있음을 보여주기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로한 연구가 시행되어야 할 것이다.

결론적으로 원발성 피부 림프종은 병기에 따라 생존율의 차이를 보이나 대개의 경우 진행된 병기에서 진단되어 치료에 잘 반응하지 않고 빈번한 재발로 불량한 예후를 보이므로 조기 진단만이 이 질환의 생존율을 향상시킬 수 있다고 생각된다. 그러므로 원발성 피부 림프종이 의심되는 피부 병변이나 대증적인 치료에 반응하지 않는 피부 병변은 반드시 반복적인 피부 조직검사와 지속적인 추적관찰을 통하여 진단에 세심한 주의를 기울여야 하겠다.

요 약

목적 : 원발성 피부 림프종에 대한 국내에서의 임상적 보고가 적은 바, 이에 저자 등은 본원에서 원발성 피부 림프종으로 진단 받은 환자를 대상으로 원발성 피부 림프종에 대한 임상적 특징 및 조직병리학적 분류와 병기에 따른 치료성적과 생존율 및 예후인자에 대하여 검토하고자 하였다.

방법 : 1985년 1월부터 1999년 6월까지 세브란스병원에서 피부 조직병리학적 검사상 원발성 피부 림프종으로 확진되었던 23예를 대상으로 후향적으로 조사하였다.

결과 : 원발성 피부 림프종으로 진단받을 당시의 평균연령은 48.5세(16-76세)였으며 진단받을 당시의 피부 병변은 결절이 8예(35%)로 가장 빈번하였고, 피부 병변이 발생한 뒤 원발성 피부 림프종으로 진단받기까지의 기간은 평균 29.8개월이었다. 원발성 피부 T 세포 림프종은 20예로 87%를 차지했고, 원발성 피부 B 세포 림프종은 3예로 13%이였다. I기가 9예(39%)이었고, IV기가 10예(43%)이었다. 치료에 대한 반응은 치료를 받은 21예 중 완전 관해를 보인 경우가 6예(29%), 부분 관해를 보인 경우가 12예(57%)이었다. 중앙 무병 생존기간은 7개월, 중앙 총 생존기간은 33개월이었다. 원발성 피부 림프종을 진단 받고 치료받은 21예의 1년 생존율은 63.3%, 3년 생존율은 56.3%이었다. 진단당시의 LDH값이 증가한 경우가 정상범위인 경우보다 생존율이 통계적으로 유의하게 낮았다.

결론 : 원발성 피부 림프종은 병기에 따라 생존율의 차이를 보이나 대개의 경우 진행된 병기에서 진단되어 치료에 잘 반응하지 않고 빈번한 재발로 불량한 예후를 보이므로 조기 진단만이 이 질환의 생존율을 향상시킬 수 있다고 생각된다. 그러므로 원발성 피부 림프종이 의심되는 피부 병변이나 대증적인 치료에 반응하지 않는 피부 병변은 반드시 반복적인 피부 조직검사와 지속적인 추적관찰을 통하여 진단에 세심한 주의를 기울여야 하겠다.

REFERENCES

1) Weinstock MA, Horm JW. *Mycosis fungoides in the United States: Increasing incidence and descriptive epidemiology. J Am Med Assoc 260:42-46, 1988*
2) Evans HL, Winkelmann RK, Banks PM. *Differential diagnosis of malignant and benign cutaneous lymphoid infiltrates: a study of 57 cases in which malignant lymphoma had been diagnosed or suspected in the skin. Cancer 44:699-717, 1979*
3) Burke JS, Hoppe RT, Cibull ML, Dorfman RF. *Cutaneous malignant lymphoma: a pathologic study of 50 cases with clinical analysis of 37. Cancer 47:300-310, 1981*
4) Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJ. *Classification of primary cutaneous T-cell lymphoma. Histopathology 24:405-415, 1994*
5) Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten WA, Meijer CJ. *EORTC Classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the european organization for research and treatment of cancer. Blood 90:354-371, 1997*
6) Vonderheid EC, Micaily B. *Treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Dermatologic Clinics 3:673-687, 1985*
7) Bunn PA Jr, Lamberg SI. *Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. Cancer Treat Rep 63:725-728, 1979*
8) Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. *Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous*

T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. J Am Acad Dermatol 34:626-631, 1996

9) Demierre MF, Foss FM, Koh HK. *Proceedings of the international consensus conference on cutaneous T-cell lymphoma(CTCL) treatment recommendations. J Am Acad Dermatol 36:460-466, 1997*

10) **한지숙, 고윤웅, 민유홍, 김노경, 김동집, 김민철, 김병수, 김삼용, 김상희, 김준석, 박병채, 박승철, 박재후, 박희숙, 서창인, 선덕재, 송홍석, 심영학, 오도연, 이경식, 이규보, 이 석, 이순남, 이승태, 이종화, 전춘해, 정현철, 조경삼, 조군제, 진춘조, 최영일, 최진혁, 현명수. 한국의 악성 림프종에 관한 통계적 관찰. 대한혈액학회지** *30:197-214, 1995*

11) Abd-el-Baki J, Stefanato CM, Koh HK, Demierre MF, Foss FM. *Early detection of cutaneous lymphoma. Oncology 12:1521-1534, 1998*

12) Heald P, Edelson R. I*mmunology of cutaneous T-cell lymphoma. J Natl Cancer Inst 83:400-404, 1991*

13) Rook AH, Gottlieb SL, Wolfe JT, Vowels BR, Sood SS, Niu Z, Lessin SR, Fox FE. *Pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma: implications for the use of recombinant cytokines and photopheresis. Clin Exp Immunol 107:16-20, 1997*

14) Dalton JA, Yag-Haward C, Messina JL, Glass LF. *Cutaneous T-cell lymphoma. Int J Dermatol 36:801-809, 1997*

15) Lorincz AL. *Cutaneous T-cell lymphoma(mycosis fungoides). Lancet 347:871-876, 1996*

16) Knobler RM, Edelson RL. *Cutaneous T-cell lymphoma. Med Clin North Am 70:109-138, 1986*

17) Sausville EA, Worsham GF, Matthews MJ, Makuch RW, Fischmann AB, Schechter GP, Gazdar AF, Bunn PA Jr. *Histologic assessment of lymph nodes in mycosis fungoides/Sezary syndrome(cutaneous T-cell lymphoma): clinical correlations and prognostic import of a new classification system. Hum Pathol 16:1098-1109, 1985*

18) Ramsay DL, Meller JA, Zackheim HS. *Topical treatment of early cutaneous T-cell lymphoma. Hematol-Oncol Clin North Am 9:1031-1056, 1995*

19) Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, Rademaker AW, Rosen ST. *Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. J Am Acad Dermatol 33:234-242, 1995*

20) Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, Kinney MC, Shyr Y, Wilson DC, King LE Jr. *Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 35:935-945, 1996*

21) Lim HW, Edelson RL. *Photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol-Oncol Clin North Am 9:1117-1126, 1995*

22) Bunn PA Jr, Foon KA, Ihde DC, Longo DL, Eddy J, Winkler CF, Veach SR, Zeffren J, Sherwin S, Oldham R. *Recombinant leukocyte A interferon: an active agent in advanced cutaneous T-cell lymphomas. Ann Intern Med 101:484-487, 1984*

23) Olsen EA, Bunn PA. *Interferon in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. Hematol-Oncol Clin North Am 9:1089-1107, 1995*

24) Ross C, Tingsgaard P, Jorgensen H, Vejlsgaard GL. *Interferon treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Eur J Haematol 51:63-72, 1993*

25) Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kühl P, Zwingers T, Sterry W. *Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon* α*-2a plus acitretin versus interferon* α*-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stage I and II. Blood 92:3578-3581, 1998*

26) Van Vloten WA, de Vroome H, Noordijk EM. *Total skin electron beam irradiation for cutaneous T-cell lymphoma(mycosis fungoides). Brit J Dermatol 112:697-702, 1985*

27) Bernengo MG, Appino A, Bertero M, Novelli M, Fierro MT, Doveil GC, Lisa F. *Thymopentin in Sezary syndrome. J Natl Cancer Inst 84:1341-1346, 1992*

28) Rosen ST, Foss FM. *Chemotherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Hematol-Oncol Clin North Am 9:1109-1117, 1995*

29) Fierro MT, Doveil GC, Quaglino P, Savoia P, Verrone A, Bernengo MG. *Combination of etoposide, idarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone and bleomycin (VICOP-B) in the treatment of advanced cutaneous T-cell lymphoma. Dermatology 194:268-272, 1997*

30) Mielke V, Staib G, Sterry W. *Systemic treatment for cutaneous lymphoma. Rec Results Cancer Reser 139:403-408, 1995*

31) Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, Glatstein EJ, Schechter GP, Phelps RM, Foss FM. *A randomized trial comparing combination electron beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. N Engl J Med 321:1784-1790, 1989*

32) Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OW, Noordijk EM, Willemze R. *Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. J Clin Oncol 14:549-555, 1996*

33) Fierro MT, Quaglino P, Savoia P, Verrone A, Bernengo MG. *Systemic polychemotherapy in the treatment of primary cutaneous lymphomas: a clinical follow-up study of 81 patients treated with COP or CHOP. Leuk Lymphoma 31:583-588, 1998*

34) Piccinno R, Caccialanza M, Berti E, Baldini L. *Radiotherapy of cutaneous B cell lymphoma: our experience in 31 cases. Int J Rad Oncol Biol Phys 27:385-389, 1993*