

원발성 안와 림프종의 방사선치료 성적에 관한 후향적 분석

울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학과*, 진단병리과†, 중앙혈액내과‡

김수산* · 안승도* · 장혜숙* · 김경주* · 이상욱* · 최은경* · 김종훈* · 허주령† · 서철원† · 김성배†

목적 : 원발성 안와 림프종으로 진단 받고 방사선치료를 받은 환자들을 대상으로 치료 반응, 재발 양상, 생존률 및 치료 부작용에 대해 알아보려고 하였다

대상 및 방법 : 1991년 2월부터 2001년 4월까지 서울중앙병원에서 원발성 안와 림프종으로 진단 받고 방사선치료를 받은 31명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 성별분포는 남자가 18명, 여자가 13명이었다. 연령은 3세에서 73세까지 분포하였으며 중앙값은 44세였다. 원발 부위는 결막이 9명, 안검이 12명, 안와가 10명이었다. 병리학 적 소견은 MALT (low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type) 림프종이 28명, diffuse large B-cell 림프종이 1명, anaplastic large cell 림프종이 1명이었으며 lymphoblastic 림프종이 1명이었다. Ann Arbor staging에 따른 병기 분포를 살펴보면 1기가 31명으로 전부를 차지하였으며 각각 비장, 신장, 골수와 맥락얼기 (choroid plexus)에 병변이 있었던 환자 4명은 연구에서 제외하였다. 전체 환자 중, 양측 안와 침범이 있는 환자는 6명이었다. 방사선치료는 결막과 안검 부위는 6~16 MeV의 전자선을 이용하여 전방 1분 치료로 30 Gy/10 fractions을 조사하였고, 안와 부위는 4 MV, 6 MV의 광자선을 이용하여 썬치를 이용한 전사방 2분 치료로 20~28회에 걸쳐 총 40~50.4 Gy를 조사하였다. 특히 결막과 안검 부위는 수정체를 보호하기 위한 납차폐물이 사용되었다. 항암화학 요법은 12명의 환자에서 시행되었다. 중앙 추적 관찰기간은 53개월이었다.

결과 : 전체 환자의 5년 생존율은 90.7%이었으며, 2명이 질병과 무관하게 폐렴과 비소세포성 폐암으로 사망하여 질병관련(cause-specific) 5년 생존율은 96.0%이었으며 5년 무병 생존율은 80.0%, 5년 국소제어율은 90.5%였다. 방사선치료를 받은 31명 모두가 치료 후 6개월 이내에 완전관해를 보여 완전관해율은 100%였다. 이 중 국소 재발은 방사선치료 후 16개월과 18개월에 2명의 환자에서 보였고 구제 방사선치료 후 모두 완전관해를 보였다. 2명이 조사 영역 밖에서 재발하였고 lymphoblastic 림프종 환자가 방사선치료 후 18개월에 골수에서 재발하여 사망하였고 MALT 림프종 환자가 방사선치료 후 41개월에 폐에 재발하여 구제 방사선치료 후 완전관해를 보였다. 12명의 환자가 방사선치료 전에 항암화학요법을 받았으며 부분관해가 11명에서 나타났고 1명은 반응을 보이지 않았다. 방사선치료 당시 시력이 있었던 29명 중 5명에서 방사선유발 백내장이 발생하였으며 2명에서 안구건조증이 발생하였다.

결론 : 원발성 안와 림프종의 대부분이 MALT 림프종이었다. 방사선치료는 매우 좋은 치료 반응과 국소 제어율을 보였으며 높은 생존율을 보였다. 국소 재발한 경우에도 방사선치료가 구제치료의 역할을 할 수 있음을 알 수 있었으며 대부분의 환자에서 심각한 후유증을 보이지 않는 안전한 치료로 생각된다.

핵심용어 : 안와 림프종, 방사선치료, REAL classification

서론

원발성 안와 림프종은 전체 비호지킨씨 림프종의 약 1%를 차지하는 것으로 알려져 있는 흔하지 않은 질환이지만, 원발성 안와 종양 중 가장 흔한 악성 종양으로 알려져 있다.¹⁾ 우리 나라에서는 다른 극동지방과 마찬가지로 서구에

비해 extranodal 비호지킨씨 림프종의 발생 비율이 높은 것으로 알려져 있는데 최근 안와 림프종의 발생 건수가 증가한 것이 보고되었다.²⁾ 1983년 Working Formulation³⁾이 도입된 이후 악성 림프종의 분류와 관련된 면역 표현형 및 유전적 특성들이 밝혀지면서 1994년 the International Lymphoma Study Group (ILSG)은 새로운 REAL classification (a revised European-American classification of lymphoid neoplasms)을 제기하였다.⁴⁾ 본 연구에서는 기존의 Working Formulation과 REAL classification으로 분류된 안와 림프종 환자들을 REAL classification으로 재분류하여 원발성 안와 림프종의 조직학적 분포 및 그 특성에 대해 알아보려고 하였다.

안와 림프종은 근치적 방사선 치료만으로 높은 국소 제어

이 논문은 2001년 10월 12일 대한방사선종양학회 추계학술대회에 구연한 내용임

이 논문은 2001년 12월 1일 접수하여 2002년 5월 6일 채택되었음.

책임저자: 안승도, 울산의대 서울아산병원 방사선종양학과
Tel: 02)3010-4427, Fax: 02)486-7258
E-mail: sdahn@amc.seoul.kr

율과 생존율을 얻을 수 있는 것으로 알려져 있다.⁵⁻⁹⁾ 그러나 방사선치료는 안와 구조물들에서 심각한 부작용을 일으킬 수 있다고 보고되었다.¹⁰⁻¹³⁾ 따라서 방사선에 민감한 수정체 및 안와 구조물 등의 인접 정상조직을 보호하면서 치료하기 위해서 정교한 치료방법이 요구된다. 본 연구에서는 원발성 안와 림프종의 방사선치료 결과를 분석하고 방사선치료의 효과와 그 부작용에 대해서 알아봄으로써 원발성 안와 림프종의 치료에서 방사선치료의 역할을 규명해 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1991년 2월부터 2001년 4월까지 서울중앙병원에서 방사선 치료를 시행한 안와를 침범한 림프종 환자 35명 중, Ann Arbor 병기 I기인 원발성 안와 림프종 환자 31명을 대상으로 연구를 시행하였다. 성별 분포는 남자가 18명, 여자가 13명 이었고 연령분포는 3세에서 73세까지였으며 중앙값은 44세 였다. 모든 예에서 조직학적 진단이 이루어졌으며 병리조직 의 재검을 통해 REAL classification으로 재분류하였다. REAL classification에 따른 조직학적 소견은 low grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type (MALT) 림프종이 28명으로 대부분을 차지하였으며, anaplastic large cell 림프종, diffuse large B-cell 림프종, lymphoblastic 림프종 이 각각 1명씩이었다. 이 중 MALT 림프종으로 재분류된 28 명의 이전 조직학적 분류는 small lymphocytic 림프종 13명, pseudolymphoma 1명, MALT 림프종 10명, diffuse small cleaved cell 4명이었다(Table 1). 병기 결정은 26명에서 안와 전산화 단층촬영, 흉부 X-선 혹은 전산화 단층촬영, 복부 및 골반 전산화 단층 촬영, 골수 천자 및 생검이 이루어졌으며 골수 검사를 시행하지 않은 환자는 4명이었다. 원발부위는 결막이 9명, 안검이 12명, 기타 안와 부위가 10명이었다.

Table 1. Initial Pathologic Features of the Patients Reclassified as MALT lymphoma*

Initial pathologic diagnosis	No. of patients
small lymphocytic	13 (46%)
pseudolymphoma	1 (4%)
MALT*	10 (36%)
diffuse small cleaved cell	4 (14%)
Total	28 (100%)

*Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type.

Ann-Arbor 병기는 IE기가 31명(91%)으로 전부를 차지하였다 (Table 2).

2. 치료 방법

31명의 환자 중 6명에서 양측 안와에 침범이 있었기 때문 에 37개의 안와를 치료하였다. 원발 부위별로 살펴보았을 때, 피부에 가까운 결막이나 안검에 병변이 있는 경우 주로 전 자선을 이용하여 전방 1문 조사로 방사선치료를 시행하였다 (Table 3). 병변이 안와 후방으로 연장되어 있는 경우, 광자선 을 이용하여 wedged pair 방법이나 양측 2문 조사를 이용하

Table 2. Characteristics of 31 Patients with Primary Orbital Lymphoma

Characteristics		
Age (years)		3~73 (median 43)
Gender	Male	18 (58%)
	Female	13 (42%)
Primary site	Conjunctiva	9 (29%)
	Eyelid	12 (39%)
	Orbit*	10 (32%)
Stage†	IE	31 (100%)
Histologic type	MALT†	28 (91%)
	DLBC‡	1 (3%)
	ALC‡	1 (3%)
	LPB‡	1 (3%)

*Orbit includes retrobulbar area (5 cases), paraocular area (3 cases), and lacrimal apparatus (2 cases).

†26 patients received full staging work-ups including orbit CT, chest CT, abdomen and pelvic CT and bone marrow aspiration and biopsy.

‡Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type.

§Diffuse large B-cell lymphoma,

|| Anaplastic large cell lymphoma,

¶Lymphoblastic lymphoma

Table 3. Radiation Therapy Technique According to the Primary Sites

Primary Site	No. of treated orbit	Field arrangement			
		Anterior	Wedged pair	Bilateral	Other
Conjunctiva	14	14	0	0	0
Eyelid	13	10	2	0	1*
Orbit	10	3	5	1	1†
Total	37	27	7	1	2

*After 40 Gy by bilateral photon fields, 10 Gy boost was delivered by anterior electron field

†Irradiation of whole craniospinal axis and primary site (lymphoblastic case, 8 Gy to whole spine, 21 Gy to whole brain, 30 Gy to tumor)

Table 4. Radiation Dose According to the Histologic types

Histology	Total dose*					
	-29.9 Gy	30.0~34.9 Gy	35.0~39.9 Gy	40.0~44.9 Gy	45.0~49.9 Gy	50.0 Gy~
MALT [†]	1	19		10	2	2
DLBC [‡]		1				
ALC [§]		1		1		
LPB						
Total	1	21		11	2	2

*2.0 Gy equivalent dose

[†]Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type

[‡]Diffuse large B-cell lymphoma

[§]Anaplastic large cell lymphoma

^{||}Lymphoblastic lymphoma

여 치료하였다. 기타 부위의 경우 병변의 분포 양상에 따라 적절한 조사면을 선택하였으며 lymphoblastic 림프종의 경우 전뇌척수 영역을 조사하였다. 방사선 조사 선량은 분할 선량 1.8~3.0 Gy씩 총 20~50 Gy를 조사하였다. 중앙값은 30 Gy 이었다. 2.0 Gy equivalent로 분석한 조사선량의 분포는 Table 4와 같다. 전방 1문 조사법으로 전자선 치료를 시행한 경우에는 납함급으로 자체 제작한 수정체 차폐물을 사용하였다. 광자선을 이용하여 치료한 경우에는 hanging brass 등의 차폐물을 사용하지 않았다. 항암 화학 요법은 12명의 환자에서 시행하였다. COP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone), CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone), COMP (cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, prednisone) 등의 약제가 사용되었다. 11명이 방사선치료 전 항암화학요법에 부분관해를 보였고 1명이 반응을 보이지 않아 반응율은 91.7%였다.

3. 추적관찰

방사선치료 종료 후 3개월까지는 1개월 간격으로, 그 이후 부터는 2~6개월 간격으로 이학적 검진과 안와 전산화단층 촬영, 안와 자기공명영상 등을 이용하여 추적 관찰을 시행 하였다. 추적 관찰한 기간은 3~127개월이었으며 중앙값은 53개월이었다. Kaplan-Meier법을 이용하여 5년 국소 제어율, 5년 생존율과 5년 질병 특이 생존율(림프종 혹은 치료 부작용), 5년 무병생존율 등을 구하였다.¹⁴⁾ 방사선 유발 백내장, 안구 건조증 등의 만성 부작용을 평가하였다.

Table 5. The Response to the Radiation Therapy after Completion of Treatment

Grade	Cumulative No. of complete response after RT		
	1 month	3 months	6 months
MALT*	7	21	34
DLBC [†]	0	0	1
ALC [‡]	0	0	1
LPB [§]	0	0	1
Total	7(19%)	21(57%)	37(100%)

*Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type

[†]Diffuse large B-cell lymphoma

[‡]Anaplastic large cell lymphoma

[§]Lymphoblastic lymphoma

결 과

1. 치료반응

34개의 안와 병변 중 치료 후 1개월에는 20.6%, 3개월에는 61.8%, 6개월에는 100%의 완전관해율을 보였다(Table 5). 30 Gy/10 fractions 조사 후 1개월과 3개월에 원발 종양의 크기가 50% 이상 줄지 않은 2명에서 각각 15 Gy와 20 Gy를 추가하여 3개월 후 모두 완전관해를 얻었다.

2. 치료 실패 양상

국소 재발은 2명에서 발생하였다. 양측 안와 침범이 있어 양측 안와에 30 Gy/12 fractions, 30 Gy/10 fractions을 조사 받았던 2명의 MALT 림프종 환자가 각각 일측 안와에 치료종료 후 18개월과 16개월 재 재발하여 30 Gy/12 fractions, 30 Gy/10 fractions씩의 구제 방사선치료 후 67개월과 50개월째 무병상태로 추적관찰되고 있다.

2명이 조사영역 밖에서 재발하였다. MALT 림프종 환자는 치료 종료 후 41개월에 우측 폐에 재발하여 39.6 Gy/22 fractions의 방사선치료 후 완전관해를 얻었으나 재치료 후 6개월에, 방사선 조사영역 외부에 발생한 폐렴으로 사망하였다. lymphoblastic 림프종 환자는 중간두개우묵(middle cranial fossa)까지 침범이 있었던 환자로 개두술로 종양 아전절제술 후 COMP 항암화학요법과 함께 방사선 치료를 시행 받고 완전 관해를 보였으나 방사선치료 종료 후 18개월에 골수에 재발하여 사망하였다.

3. 생존율

질병과 관련하여 사망한 1명과 질병과 관련 없는 사망 2명을 포함하여 전체 환자의 5년 생존율은 90.7%였으며 5년

Table 6. The Characteristics of Patients who Developed Radiation-Induced Cataract

Gender/Age	Subsite	Radiation therapy				Time interval (months)
		Dose (Gy)*	Fractions	Energy [†]	Field arrangement	
M/66	Conjunctiva	44.0	22	4 MV	Anterior	21
M/58	Conjunctiva	32.5	10	4 MV	Anterior	42
M/45	Orbit	40.0	20	4 MV	Anterior	33
M/44	Orbit	44.0	22	6 MV	Wedged pair	24
M/73	Orbit	40.0	20	4 MV	Wedged pair	12

*2.0 Gy equivalent dose, [†]All photon energies

질병관련 생존율은 96.0%였다. 5년 무병 생존율은 80.0%였으며 방사선치료를 시행 받은 40개의 안와를 대상으로 5년 국소 제어율은 90.5%였다. 원발병소별로 5년 국소 제어율은 결막이 77.8%, 안검이 100%, 기타 안와 부위가 100%였으며 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.2429$).

4. 합병증

대부분의 환자들이 피부변색이나 눈부심, 경도의 안와 불편감, 안구 건조, 안와 주위 부종 등의 급성 부작용을 호소하였으나 투약을 필요로 하는 경우는 18명(58%)이었고 보존적 치료로 추적관찰 중 모두 소실되었다.

치료 전 실명상태였던 2명을 제외한 29명 중 방사선 유발 백내장은 5명에서 발생하였다(Table 6). 방사선 치료 후 6개월 만에 양측성 백내장으로 수술을 시행 받은 44세 남자 환자는, 우측 안검에만 전방 및 우전사방 2문으로 41.4 Gy/23 fractions를 조사받았으며 방사선 치료 전부터 양측성 백내장이 진행되고 있었으므로 방사선 유발 백내장에서 제외하였다. 방사선 유발 백내장 발생 환자의 연령은 45~73세까지 분포하였으며 모두 광자선으로 치료받았다. 수정체 차폐물을 이용하여 전자선으로 치료한 경우에는 백내장이 발생하지 않았다. 방사선량은 32.5~44 Gy 조사하였으며 분할선량은 2.0~3.0 Gy였다. 방사선치료 종료 후 12~42개월 후 발생하였으며(평균 26.4개월) 3명은 수술 후 시력이 회복되었으며 2명은 수술을 받지 않았다.

고 안

안와 림프종은 비교적 드문 질환이다. 비호지킨씨 림프종의 비율이 상대적으로 낮은 서양에서는 전체 비호지킨씨 림프종의 1% 정도를 차지하는 것으로 보고되었지만 안와에 발생하는 악성 종양 중 가장 흔한 것으로 알려졌다.^{1, 15)} 국내에서는 악성 림프종의 3.9%를 차지하며 최근 발생률이 증가함이 보고되었다.²⁾

서양에서 안와 림프종은 여성에서 더 흔히 발생한다고 보고되었다.^{1, 7, 8, 16~18)} 서구의 연구와는 상반되게 본 연구에서는 남녀비가 1.4:1로서 남자가 더 많았고 일본에서 발표된 Esik 등의 연구에서도 남자 환자의 비율이 높다고 보고되었다.¹⁹⁾

안와 림프종은 대부분이 low grade로서 방사선치료 단독으로 높은 국소 제어율과 생존율을 보인다.^{5~9)} 본 연구에서는 90.5%의 국소 제어율을 보였다. Reddy 등은 안와 림프종의 적절한 치료 선량으로 35~45 Gy를 권고하였으나 최근 Jereb 등과 Bolek 등이 20~25 Gy의 방사선 단독 치료로 low grade 안와 림프종 환자에서 100%의 국소 제어율을 보고한 바 있다.^{7, 17, 20)} Stafford 등은 low grade 안와 림프종의 경우 20~35 Gy의 선량을 권고하였고 Bolek 등은 20~30 Gy의 선량을 권고하였다.^{5, 7)} 그러나 아직도 30~50 Gy의 선량을 권고하는 그룹이 있다.^{9, 20~22)} 그 근거로는 30~50 Gy가 low grade 림프종에 통상 사용하는 선량이며, 받아들일 만한 치료 부작용을 나타낸다는 점을 들었다. 그리고 치료 성적이 좋은 결과들이 논문으로 발표되는 경향이 있다는 publication bias의 가능성도 제시하였다. 본 연구에서는 분할선량 2.5 Gy와 3.0 Gy 씩 30 Gy를 조사 받은 양측성 안와 림프종 환자 2명이 국소 재발하였으나 31 Gy 이상을 조사 받은 환자에서는 재발이 발생하지 않았다. 35 Gy 이상에서는 안구건조증 등의 심각한 부작용을 일으킬 수 있음이 보고되었으므로 low grade 안와 림프종의 경우 치료 선량으로는 30-35 Gy가 합당할 것으로 생각된다.^{5, 12, 23)}

본 연구에서는 16예에서 2.5-3.0 Gy의 비교적 큰 분할선량을 사용하여 30-45 Gy를 조사하였다. 이를 통상적인 분할선량(2.0 Gy, $\alpha/\beta=10$ Gy)과 비교하였을 때 32.5-48.8 Gy에 해당하였다. 분할선량이 1.8-2.0 Gy인 15예와 비교하였을 때 국소재발률의 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고($p=0.18$) 방사선 유발 백내장 발생도 유의한 차이를 보이지 않았으며 ($p=0.17$) 안구 건조증이 발생한 2예에서는 각각 1.8 Gy, 2.0 Gy의 분할선량을 사용하였다. Parsons 등은 망막 선량이

45~55 Gy 범위일 때에, 방사선 유발 망막병증의 발생이 분할선량에 영향을 받은 것으로 보고하였다.¹¹⁾ 본 연구에서와 같이 통상적으로 안와 림프종의 치료에 사용되는 30~45 Gy의 방사선량에서는 2.5~3.0 Gy의 분할선량을 사용할 경우 망막병증 등의 부작용의 발생이 증가하지 않는다고 생각된다.

Intermediate grade나 high grade 안와 림프종은 매우 드문 것으로 보고되고 있고 low grade에 비해 국소 재발이나 원격전이 발생이 잘 일어나는 것으로 알려져 있다.^{6, 8, 9, 16, 24)} 본 연구에서는 Working Formulation에 의해 분류하였을 때 intermediate 혹은 high grade로 분류되었던 7명 중 1명에서 국소재발이, high grade 환자 1명에서 원격전이가 일어났다. Diffuse small cleaved cell 림프종 환자 4명은 모두 REAL classification에 의해 MALT 림프종으로 재분류되었으며 diffuse large cell 림프종 환자 2명은 anaplastic large cell 림프종과 diffuse large B-cell 림프종으로 재분류되었다(Table 1). White 등은 원발성 diffuse large B-cell 안와 림프종이 다른 부위에 발생한 경우에 비해 예후가 좋으며 diffuse large B-cell 안와 림프종이 low grade MALT 림프종과 관련이 있다고 주장하였다.²⁵⁾ 본 연구에서는 두 명 모두 항암화학치료 및 방사선치료 병합요법으로 각각 치료 종료 40개월과 73개월 후까지 무병상태로 추적관찰되고 있다. 앞으로 좀더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

37명의 원발성 안와 림프종 환자를 대상으로 한 Esik 등의 후향적 연구에 따르면 방사선치료 단독으로 치료하였을 경우 국소제어율이 100%였고 항암화학치료 단독으로 치료하였을 경우 국소제어율이 42%였다.¹⁹⁾ Esik 등은 국한된 low grade 안와 림프종의 경우 방사선치료에 선행된 항암화학치료가 국소제어에 역할이 없고 무병생존기간에도 영향을 미치지 않으며 치료 순응율을 감소시키므로 방사선치료가 일차치료로 사용된 군에 비해서 생존율이 감소하는 경향이 있다고 보고하였다.¹⁹⁾ 본 연구에서는 low grade 안와 림프종 환자의 경우 항암화학치료를 받은 군과 그렇지 않은 군간의 치료실패양상에 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서 환자의 90%를 차지하는 MALT 림프종의 경우 항암화학요법의 역할은 없는 것으로 생각된다. 그러나 intermediate grade와 high grade 안와 림프종의 경우 높은 원격 전이율이 보고되었고 Miller 등은 국한된 intermediate grade와 high grade 비호지킨씨 림프종에서 CHOP 항암화학치료 3회 및 방사선치료가 항암화학치료 단독에 비해 생존율이 높다고 보고하였다.²⁶⁾ 본 연구에서는 REAL classification에 따라 재분류하였을 때 anaplastic large cell 림프종, diffuse large B-cell 림프종 환자는

각각 methotrexate+prednisolone, COMP 항암화학요법과 방사선 치료를 병용하여 무병상태로 추적관찰되고 있으나 lymphoblastic 림프종 환자는 COMP 항암화학요법과 방사선 치료를 병행하여 완전관해를 얻었으나 골수에서 재발하여 사망하였다. 따라서 intermediate-high grade 안와 림프종에서 원격전이를 방지하기 위한 항암화학치료의 억제와 방사선 치료와의 병용 방법 등이 앞으로 연구되어야 할 것으로 생각된다.

Smitt 등은 방사선치료가 효과적인 구제치료 수단임을 보였다.⁹⁾ 본 연구에서도 국소 재발한 2명이 모두 방사선치료로 성공적으로 구제되어 각각 37개월과 94개월째 무병상태로 추적관찰되고 있다.

양측성 안와 림프종은 대략 전체 안와 림프종의 10% 정도에서 발생한다는 보고가 있었다.^{1, 24)} 양측 안와를 침범한 경우 아직까지 병기결정이 통일되지 않은 상태이다. Kim 등과 Stafford 등은 Ann Arbor 병기 분류에 따라 횡경막 동측에 위치한 다발성 병변으로 판단하고 II기로 분류하였다.^{5, 24)} 그러나 이후 양측성 안와 림프종도 방사선 치료만으로 완치가 가능하며 예후가 일측성일 경우와 차이가 없다는 것이 알려지면서 I기로 분류하게 되었다.^{6, 9, 19)} 본 연구에서는 6명(19%)의 환자가 양측성 안와 림프종이었으며 병리조건이 모두 MALT 림프종이었다. 이 중 2명이 국소 재발하였지만 방사선 치료로 성공적으로 구제되었다. 두 명 모두 국소재발하였으며 원격전이가 없었던 점으로 보아 MALT 림프종의 원발 병소에 병변이 국한되는 특성과 귀소양상(homing pattern)을 반영하는 것으로 생각된다.

안와 림프종을 치료하는데 있어 방사선 민감 장기들이 병변과 인접해 있으므로 정상 조직을 보호하는 것이 매우 중요하다. 눈물샘에 30 Gy 이상 방사선이 조사되었을 경우 안구 건조증이 보고된 바 있고 시신경 및 망막 장애는 60 Gy 이상에서 보고된 바 있다.^{10~12)} 그리고 수정체는 방사선에 매우 민감해서 5 Gy의 적은 방사선량으로도 방사선 유발 백내장이 발생할 수 있다고 알려져 있다.¹³⁾ 이 중 안와 림프종의 치료 선량과 관련된 부작용으로는 백내장과 안구건조증이 있다. 본 연구에서는 광자선을 이용하여 치료한 6명에서 방사선 유발 백내장이 발생하였다. 수정체 차폐물을 사용할 수 있었던 전자선 치료에서는 한 명도 발생하지 않아서 수정체 차폐물이 효과적이었음을 알 수 있다. 일부 연구에서는 광자선 치료 시 수정체를 보호하기 위하여 hanging brass 등의 납 차폐물을 사용하여 치료한 결과를 보고하였다.^{9, 27)} 하지만 본 연구에서는 병변을 차폐할 수 있기 때문에 사용하지 않았다. 방사선 유발 백내장으로 인한 시력상실은 수술로 회복될 수

있으므로 환자의 동의를 구하는 과정이 필요할 것으로 생각된다. 지속적인 보존적 치료를 필요로 하는 안구 건조증의 경우 각각 40 Gy와 45 Gy를 광자선으로 조사받은 2명에서 발생하였으며 40 Gy 미만에서는 발생하지 않았다.

1983년 Isaacson 등이 mucosa-associated lymphoid tissue of the gastrointestinal tract (GALT)에서 기원한 B-cell 림프종의 독특한 형태를 기술한 이래 갑상선, 이하선, 폐, 유방, 그리고 안와에서 MALT 림프종이 보고되었다.^{25, 28, 29)} MALT 림프종은 병변이 국한되어지며, 비교적 양호한 임상 경과를 밟는다. 국소재발하거나 원격전이가 일어나더라도 MALT 림프종이 발생하는 것으로 알려진 장기에서 재발하는 것으로 알려져 있다.³⁰⁾ 본 연구에서는 방사선 치료를 시행받은 원발성 안와 림프종 환자 31명 중 28명이 MALT 림프종 환자로 대부분을 차지하였다. Ko 등은 국내에서 발생하는 악성 림프종의 병리 특성을 분석한 결과에서 extranodal 림프종의 비율이 높으며 안와 림프종의 발생률이 증가하였고 그 중 50% 이상이 MALT 림프종이라고 보고하였다.²⁾ 본 연구에서 MALT 림프종 환자의 5년 국소 제어율, 5년 생존율과 5년 질병 특이 생존율(림프종 혹은 치료 부작용), 5년 무병생존율은 각각 94.1%, 93.8%, 100%, 88.2%로서 기존의 보고와 유사한 결과를 보였으며 방사선 치료로 양호한 임상경과를 밟는 것을 확인할 수 있었다.³⁰⁾

결론

원발성 안와 림프종은 대부분이 low grade 림프종으로서 REAL classification으로 재분류하였을 때 MALT 림프종이 대부분이었다. 원발성 안와 림프종은 병변이 원발 병소인 안와에 국한되는 경향이 있었고 방사선치료만으로 높은 국소 제어율과 생존율을 얻을 수 있었다. Low grade 안와 림프종의 경우 적절한 치료 선량으로 30~35 Gy가 권고된다. 방사선치료는 재발한 안와 림프종에 있어 효과적인 구제치료 수단이다. 방사선 유발 안구 건조증 등의 만기 합병증을 예방하기 위하여 35 Gy 미만의 선량이 권고되며 전자선 치료의 경우 방사선 유발 백내장을 피하기 위하여 수정체 차폐물을 이용해야 하며 이것은 방사선 유발 백내장을 방지하는데 효과적인 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Fitzpatrick PJ, Mackoo S. Lymphoreticular tumors of the orbit. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:333-340

2. The Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. REAL classification of malignant lymphomas in the republic of Korea. *Cancer* 1998;83:806-812

3. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. The National Cancer Institute Sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description at a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-2135

4. 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;84:1361-1392

5. Stafford SL, Kozelsky TF, Garrity JA, et al. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiation and Oncol* 2001;59:139-144

6. Pelloski CE, Wilder RB, Ha CS, Hess MA, Cabanillas FF, Cox JD. Clinical stage IEA-IIIEA orbital lymphomas: outcomes in the era of modern staging and treatment. *Radiation and Oncology* 2001;59:145-151

7. Bolek TW, Moyses HM, Marcus RB Jr, et al. Radiotherapy in the management of orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:31-36

8. Chao CKS, Lin HS, Devineni VR, Smith MS. Radiation therapy for primary orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:929-934

9. Smitt MC, Donaldson SH. Radiotherapy is successful treatment for orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:59-66

10. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:755-763

11. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:765-773

12. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Severe dry-eye syndrome following external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:755-763

13. Henk JM, Whitelocke RAF, Warrington AP. Radiation dose to the lens and cataract formation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:815-820

14. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481

15. Margo CE, Mulla ZD. Malignant tumors of the orbit: Analysis of the Florida Cancer Registry. *Ophthalmology* 1998;105:185-190

16. Dunbar SF, Linggood RM, Doppke KP, Duby A, Wang CC. Conjunctival lymphoma: results and treatment with a single anterior electron field. A lens sparing approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:249-257

17. Jereb B, Lee H, Jakobiucc FA, Kutcher J. Radiotherapy

- of conjunctival and orbital lymphoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:1013-1019
18. **Letschert JG, Gonzalez Gonzalez D, Oskam J, et al.** Results of radiotherapy in patients with stage I orbital non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1991;22:36-44
 19. **Esik O, Ikeda H, Mukai K, Kaneko A.** A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary orbital non-Hodgkin's lymphomas. *Radiother Oncol* 1996;38:13-18
 20. **Reddy EK, Bhatia P, Evans RG.** Primary orbital lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1239-1241
 21. **Galièni P, Polito E, Leccisotti A, et al.** Localized orbital lymphoma. *Haematologica* 1997;82:436-439
 22. **Gordon PS, Juillard GJ, Selch MT, Parker RG, Fu YS.** Orbital lymphomas and pseudolymphomas: treatment with radiation therapy. *Radiology* 1986;159:797-799
 23. **Minehan KJ, Martenson JA Jr, Garrity JA, Kurtin PJ, Banks PM, Chen MG, Earle JK.** Local control and complications after radiation therapy for primary orbital lymphoma: A case for low-dose treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:791-796
 24. **Kim YH, Fayos JV.** Primary orbital lymphoma: a radiotherapeutic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976;1:1099-1105
 25. **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
 26. **Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al.** Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2001;339:21-26
 27. **Suh HS.** Radiation treatment of primary orbital lymphoid tumors—a case report—, *J Korean Soc Ther Radiol* 1985;3:65-68
 28. **Isaacson PG, Wright DH.** Malignant lymphoma of mucosal associated lymphoid tissue: A distinctive type of B cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416
 29. **Zinzani PL, Magagnoli M, Galièni P, et al.** Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Analysis of 75 patients. *J Clin Oncol* 1999;17:1254-1258
 30. **Le QT, Eulau SM, George TI, et al.** Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(3):657-663

Abstract

Primary Orbital Lymphoma : A Retrospective Analysis of Results of Radiation Therapy

Sussan Kim, M.D.^{*}, Seung Do Ahn, M.D.^{*}, Hyesook Chang, M.D.^{*}, Kyoung Ju Kim, M.D.^{*},
Sang-wook Lee, M.D.^{*}, Eun Kyung Choi, M.D.^{*}, Jong Hoon Kim, M.D.^{*},
Jooryung Huh, M.D.[†], Cheol Won Suh, M.D.[‡] and Sung Bae Kim, M.D.[‡]

^{*}Department of Radiation Oncology, [†]Diagnostic Pathology, [‡]Medical Oncology
Asan Medical Center, College of Medicine, Ul-San University, Seoul, Korea

Purpose: This study evaluated the treatment outcomes, patterns of failure, and treatment related complications of primary lymphoma patients who received definitive radiation therapy.

Materials and Methods: A retrospective analysis was undertaken for 31 patients with primary orbital lymphoma at the Asan Medical Center between February 1991 and April 2001. There were 18 males and 13 females with ages ranging from 3 to 73 years (median, 44 years). The involved sites were 9 conjunctivae, 12 eyelids and 10 other orbits. The histological types were 28 MALT lymphomas (low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type), 1 diffuse large B-cell lymphoma, 1 anaplastic large cell lymphoma and 1 lymphoblastic lymphoma. The Ann Arbor stages were all IE (100%). Ann Arbor stage III or IV patients were excluded from this study. Bilateral orbital involvement occurred in 6 cases. Radiation therapy was given with one anterior port of high energy electrons (6~16 MeV) for the lesions located at the anterior structures like the conjunctivae or eyelids. Lesions with a posterior extension or other orbital lesions were treated with 4 or 6 MeV photons with appropriately arranged portals. In particular, lens blocks composed of lead alloy were used in conjunctival or eyelid lesions. Twelve patients received chemotherapy. The median follow-up period was 53 months.

Results: The 5-year overall, cause-specific, and disease-free survival was 91%, 96%, and 80%, respectively. The complete response rate 6 months after radiation therapy was 100%. Local recurrences were observed in 2 patients at 16 and 18 months after completion of radiation treatment. They were salvaged with additional radiation therapy. Two patients developed distant metastases. A MALT lymphoma patient with a lung relapse was successfully salvaged with radiotherapy, but the other lymphoblastic lymphoma patient with bone marrow relapse expired. There were no severe complications but 5 patients developed radiation-induced cataracts and 2 patients developed dry eye.

Conclusion: Most primary orbital lymphomas consisted of MALT lymphomas. Radiation therapy was a successful treatment modality for orbital lymphoma without any severe complications. In cases of local relapses, radiation therapy is also a very successful salvage treatment modality.

Key Words : Orbital lymphoma, Radiation therapy, REAL classification