

## 선행항암화학요법으로 치료된 자궁경부의 악성 림프종 1예

충남대학교 의과대학 산부인과학교실

황순호 · 김보연 · 박진희 · 이경은 · 이민아 · 이기환 · 노흥태 · 손성경

자궁경부에 발생하는 악성 종양 중 비호지킨 림프종은 매우 드문 질환으로 비림프질 림프종의 약 0.12-0.6% 정도이다. 증례들이 회귀하여 아직까지 치료방법과 예후에 관해서는 확립된 가설이 없다. 이전의 치료방법들은 방사선 치료, 수술 또는 항암화학요법과 이들의 다양한 병합요법이다. 이 증례는 자궁경부의 미만성, 대형 B세포 비호지킨 림프종 환자로 항암 화학요법으로 CHOP를 시행한 후 자궁적출술과 양측 난소난관절제술을 시행하였고 치료 시작 후 20개월이 경과한 후에도 재발이 없었던 경우였다. 저자들은 비정상 자궁경부 세포검사 소견으로 내원하여 선행항암화학요법과 수술적 치료를 시행한 자궁경부의 악성 림프종 환자 1예를 경험하였기에 간략한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심단어** : 림프종, 자궁경부 림프종, 선행항암화학요법

### 서 론

림프종은 여성에서 모든 악성 종양 중 3.5%를 차지하고 있다. 림프종은 림프절 및 림프조직의 신체 내 분포가 광범위하기 때문에 신체 어느 장기에서도 발생할 수 있다. 이런 림프종의 약 25%는 림프선 외의 조직에서 발생하는데 대부분 위장관계와 피부에서 발생한다.<sup>1,3</sup> 최근 수십년간 림프선 외에서 발생하는 림프종의 빈도가 증가하고 있지만, 여성생식기에서 발생하는 비율은 0.12-0.6% 정도이다.<sup>4</sup> Non-Hodgkin's 림프종은 여성 생식기에 전이가 잘 되는 편으로써, Rosenberg 등에 따르면 non-Hodgkin's 림프종 여성들을 부검한 결과 약 40%에서 전이가 있었다는 보고가 있다.<sup>5,6</sup>

임상증상은 비정상 질출혈, 성교통, 회음부 통증, 골반 진찰에서 자궁경부의 비대 등으로 자궁경부 편평상피세포암과 유사하다. 자궁경부 림프종은 점막이 아닌 기질에서 발생하기 때문에 세포 도말 검사는 민감한 선별 도구가 되지 못하며, 조직학적으로는 다른 부위에서 발생하는 림프종과 유사하다.<sup>7,8</sup>

이렇게 드물게 발생하는 자궁경부 림프종은 많은 수의 환자를 다룰 수 없고, 아직까지 치료에 대한 정확한 가설이 확립되어 있지 않아 여러 가지 방법을 병용하여 치료하고 있는 실정이다.

저자들은 비정상 자궁경부 세포검사를 통해 내원하여 조직학적으로 Non-Hodgkin's 림프종으로 진단되어 2005년 7월 15일부터 선행항암화학요법(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednison)을 시행한 후 복강경하 자궁 적출술과 양측 난소난관 절제술을 시행한 자궁경부의 악성 림프종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**환 자** : 김○옥, 45세

**주 소** : 특이 소견 없음.

**출산력** : 2-0-0-2

**월경력** : 17세 초경, 38세 폐경

**기왕력** : 20세 때 충수돌기 절제술, 2005년 3월에는 1달 동안 5차례의 항문 출혈이 있었다가 현재는 호전된 상태로 평소 땀을 많이 흘리며 1년 전부터 우측 서혜부에 좁쌀 크기의 종괴가 만져진다고 하였다.

**가족력** : 특이 소견 없음.

논문접수일 : 2007년 4월 16일 채택일 : 2007년 5월 10일

교신저자 : 손성경, 301-721 대전시 중구 대사동 640

충남대학교병원 산부인과

전화 : (042) 280-7938 · 전송 : (042) 280-7264

E-mail : gustohwang@hanmail.net

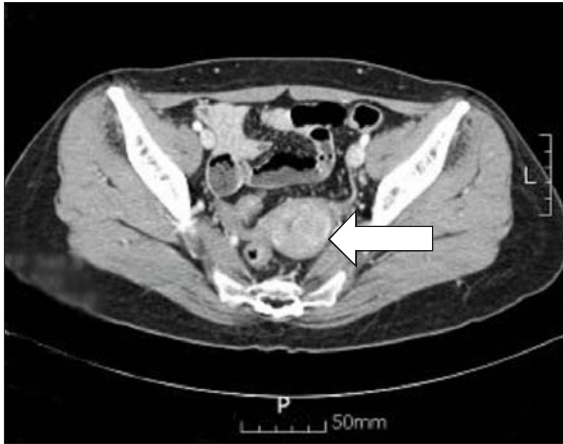


Fig. 1. Pelvic CT shows a ill defined, subtle enhanced mass (2.6 cm) in left side uterine fundus with compression of endometrial cavity (indicated by arrow). Multiple small lymph nodes enlargement in right lower mesentery.

**현병력** : 환자는 2005년 6월에 종합 검진에서 시행한 자궁 경부 세포검사(PAP smear)에서 비확정 비전형 선 세포(atypical glandular cells of undetermined significance; AGUS)로 나오고 초음파 검사에서 자궁근종이 있어 정밀 검사 위해 산부인과 외래를 방문하였다.

**전신 소견** : 환자의 전신 상태와 의식 상태는 명료하였다, 신장은 148 cm, 체중은 53.3 kg이었다. 혈압, 맥박, 호흡수, 체온은 정상이었고, 이학적 소견에서 복부 종괴나 압통, 팽만 등의 소견은 보이지 않았다.

**내진 소견** : 자궁은 전굴이고, 크기가 작았으며, 양쪽 부속기에는 특별히 촉진되는 것은 없었다. 자궁경부는 자궁입구 주위가 경도로 부식되어 있었다. 외음부에는 이상 소견이 없었다.

**검사 소견** : 혈액 소견은 혈색소 14.1 g/dl, 적혈구 용적 40.5%, 백혈구 8,300/uL, 혈소판 266,000/uL이었다. 간기능 수치는 AST/ALT 36/45 IU/L로 정상 소견 보였으며,

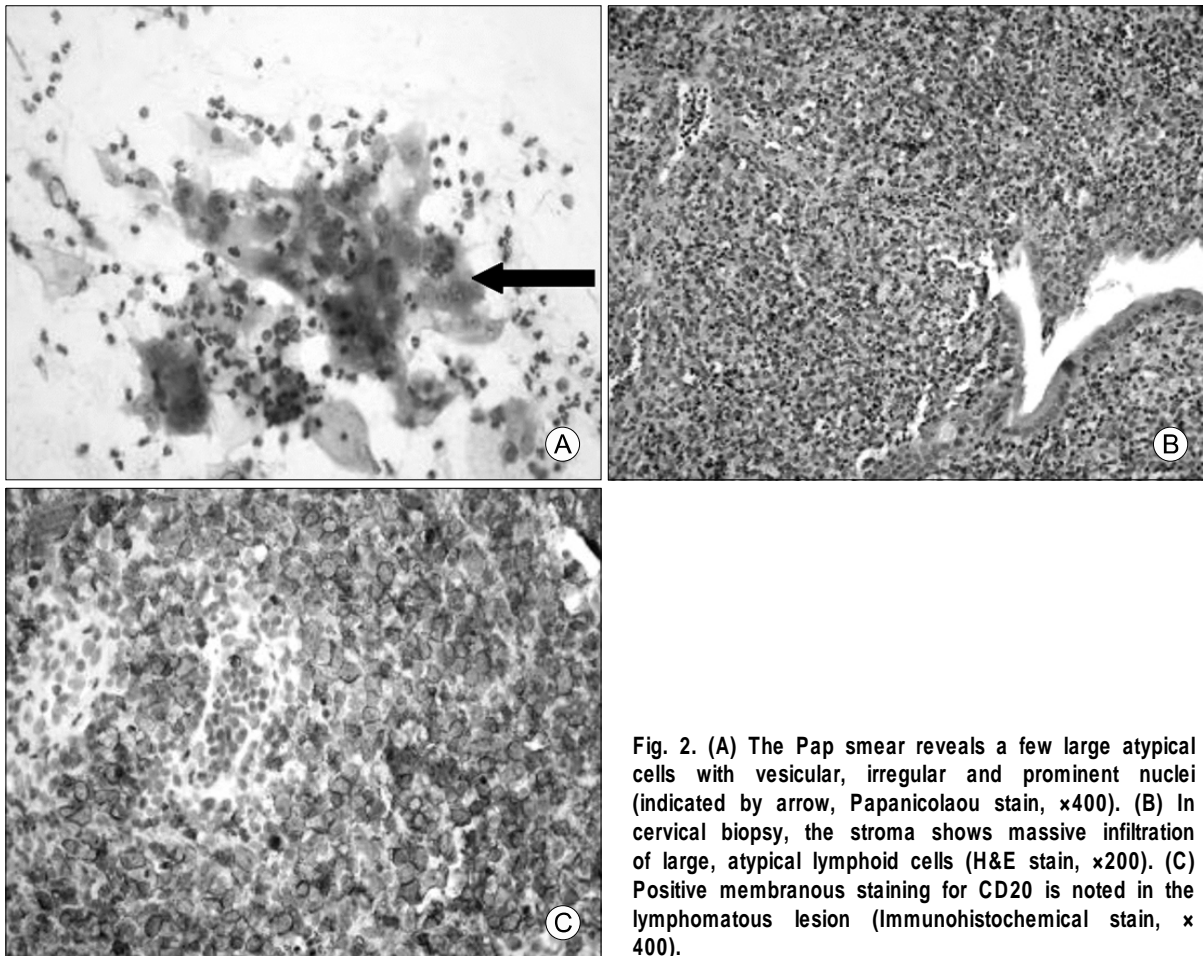


Fig. 2. (A) The Pap smear reveals a few large atypical cells with vesicular, irregular and prominent nuclei (indicated by arrow, Papanicolaou stain,  $\times 400$ ). (B) In cervical biopsy, the stroma shows massive infiltration of large, atypical lymphoid cells (H&E stain,  $\times 200$ ). (C) Positive membranous staining for CD20 is noted in the lymphomatous lesion (Immunohistochemical stain,  $\times 400$ ).

그 외 일반적인 검사에서도 특이 소견 보이지 않았다. 심전도 검사 및 흉부 X선 검사도 정상이었다.

**영상 소견 :** 초음파 검사에서 자궁 내에 1.8×1.1 cm의 고음영의 병변이 보였으며 양측 부속기에는 특별한 이상 없었다. 2005년 7월 12일 시행한 골반 단층 촬영 결과 자궁의 좌측으로 경계가 불명확한 고음영의 종괴가 2.6 cm 정도 보였고, 자궁강 내를 누르고 있는 상태였고, 우측 하부 장간막에 다수의 작은 림프선이 커져있는 상태였다(Fig. 1). 경부 단층 촬영에서도 양측 목에 작은 크기의 림프선들이 약간 커져 있는 상태였다. 뇌 자기공명영상에서는 특이 소견 없었다.

**병리학적 소견 :** 처음 내원할 당시의 자궁경부 세포도말검사서 불규칙한 형태의 소포성 핵을 갖는 비정형 세포들이 보였다(Fig. 2A). 자궁 목의 간질 조직 내에 세포 밀도가 높은 변형된 림프구의 침윤이 현저하였으며, 내경관의 상피세포에도 침윤되어 있었다. 변형된 림프구 사이에는 형질세포, 호산구 및 호중구의 침윤도 동반되었다. 변형된 림프구는 림프구 크기의 3배 정도로 커졌으며, 핵막은 불규칙하였고, 한 개 이상의 핵인이 관찰되었다. 핵은 소포성으로 존재하였으며, 세포 분열도 관찰되었다(3-4/10HPF). Apoptotic body도 흔히 관찰되었다(Fig. 2B). 면역조직화학적 염색에서 이들 세포들은 CD20에 양성이었다(Fig. 2C). Cytokeratin (CK), Epithelial membrane antigen (EMA)은 음성이었다. 주변의 작은 림프구들의 일부에서 CD3에 양성 반응을 보였다. 이러한 소견으로 미만성의 비호지킨 대 세포 림프종(diffuse large B-cell Non-Hodgkin's lymphoma)으로 진단하였다.

**경 과 :** 2005년 7월 15일부터 2006년 2월 8일까지 항암화학요법 CHOP (1일째 cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> IV, adriamycin 50 mg/m<sup>2</sup> IV, vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> IV, 1일에서 5일째까지 prednisone 100 mg/m<sup>2</sup> PO)을 4주 간격으로 8차례에 걸쳐 동일한 항암화학요법을 시행하였으며 다른 특이한 합병증 없이 항암화학요법을 마쳤다. 치료 후 시행한 골반 단층 촬영에서 우측 하부 장간막에 커져있던 다수의 림프선들과 경부의 림프선들이 현저히 크기가 감소하였다. 2006년 3월 28일 복강경하 자궁 적출술과 양측 난소난관 절제술을 시행하였다. 수술소견과 수술 후 조직 검사에서 자궁 및 자궁 부속기, 골반 내에는 특이한 소견은 없었다. 환자는 더 이상의 치료 없이 정기적으로 추적 관찰 중에 있다.

## 고 찰

여성생식기의 2차적인 림프종은 전이된 림프종의 40%에서는 보일 수 있지만, 원발성 생식기 림프종은 매우 드물며 대부분은 난소(49%), 자궁(29%), 난관(11%)에 국한되어 있다.<sup>9,11-14</sup> 악성 림프종의 발생은 약 10만 명당 6명 정도이고, 자궁경부에 발생하는 것은 Non-Hodgkin's 림프종의 0.12-0.6% 정도이다.<sup>13</sup> 자궁경부의 원발성 림프종은 진단 시 병변이 자궁경부에 국한되어 있고 진단 이후 적절한 진단적 조치에도 불구하고 자궁경부 이외의 신체부위에서 원발 병변으로 의심할 만한 림프종을 찾아내지 못하며 골수 및 말초혈액도 말 소견상 백혈병의 증거가 없을 경우에 한하여 진단할 수 있다.<sup>12,15</sup> 이 증례는 자궁경부의 원발성이라기 보다는 복부의 장간막과 경부의 림프선 증대 소견이 관찰되므로 이차성 림프종이라 할 수 있다.

자궁경부 림프종의 호발연령은 20-80대까지 다양하나 폐경 전이 80%였고, 다른 Non-Hodgkin's 림프종과 비교하였을 때 더 젊은 연령에서 발생하였다.<sup>8</sup> 증상은 비정상 질출혈이 가장 많았고, 회음부 통증, 성교통, 폐경 후 출혈, 성교 후 출혈 등이 있으며, 다른 림프종에서 보이는 발열, 야한증, 체중감소와 같은 증상들은 자궁경부 림프종에서는 드물었다. 골반 내진에서 자궁경부-자궁의 확대, 고정된 자궁경부, 질내와 근육층 주변으로의 침입 등을 촉진할 수 있다.<sup>10-14</sup> 본 증례에서 경험한 환자는 48세의 폐경 후 환자였고, 특별한 증상이 없었기 때문에 위의 결과와는 조금 달랐다.

자궁경부 림프종의 원인은 정확히 알려져 있지 않다. 지난 10년간 림프선 외의 림프종이 증가한 것이 면역억제 치료, HIV 감염, 환경 독소의 증가로 인한 것인지 진단기술의 발달로 인해 증가한 것인지 여러 요인들이 의심되고 있다.<sup>4</sup> 림프선외의 림프종이 AIDS와 연관된 자궁경부 림프종으로 발생한 경우도 있었고,<sup>14</sup> 자궁경부의 용종에서 발생한 경우,<sup>15</sup> 임신 39주의 산모에게서 진단된 경우도 있었다.<sup>13</sup> 다른 한편으로, 몇몇 학자들은 만성 염증과 자궁경부 림프종과의 연관성에 대해 언급하였지만,<sup>16</sup> 아직까지 알려져 있는 증거는 없다.

여성 생식기에서 가장 흔하게 발견되는 림프종의 유형은 조직학적 분류상 미만성 대형세포(diffuse large cell

lymphoma)가 가장 많다. 본 증례에서도 가장 많은 미만성 대형 세포성 악성 림프종이었다. 악성 림프종의 가장 흔한 유형은 Ann Arbor Staging Classification에 따른 IE가 가장 많다.<sup>9</sup> 진단 시 진찰소견은 자궁경부가 대부분 커져 있어 자궁경부 편평상피 세포암과 구별하기 힘들며, 원발성 악성 림프종의 경우는 반 수 이상이 직경이 4 cm 이상이고 대부분 내장성의 형상(endophytic type)으로 나타난다.<sup>8</sup> 보통 세포 도말검사에서 림프종이 자궁경부 기질에서 발생하기 때문에 진단하기 힘들어 신뢰할 만한 도구로 인정받지 못하고 있다. 그러나 이 증례에서는 자궁경부는 약간의 미란이 있었고 세포 도말검사에서 불규칙한 형태의 세포성 핵을 갖는 비정형 세포들이 보였다. 육안적 소견으로는 암종이나 육종과 감별이 어렵기 때문에 정확한 진단을 위해 조직학적 진단과 면역조직화학 검사를 시행한다. 또한 컴퓨터 단층 촬영이나 자기공명영상(MRI)도 진단 및 병기 설정에 도움을 줄 수 있다.

면역조직화학 검사에는 specific phenotypic marker들을 이용하는데 여기에는 LCA, L26, BCL2, BCL6, CD3, CD20, CD30 등과 증식 지수인 Ki-67 그리고 p53, hMSH1, hMSH2, pRb1, p16<sup>INK4A</sup> 등을 이용하여 종양의 발달에 연관된 유전자 메커니즘을 파악할 수 있다.<sup>17,18</sup>

다른 림프종에서는 질환의 병기와 등급에 따라 치료 방침이 결정되지만, 여성 생식기 림프종에서는 적은 환자 수와 경험이 제한되어 있어 뚜렷한 치료 방침이 정해져 있지 않다. 일반적으로 림프종이 자궁경부에 국한되어 있고 다른 장기에 침범하지 않은 경우는 방사선 단독요법이나 항암화학요법, 광범위 전자궁 적출술과 림프선 절제술을 시행하기도 한다.<sup>9</sup> 병변이 더 광범위한 경우나 조직학적 분화도가 나쁜 경우 최근에는 항암화학요법과 같이 동시에 방사선 치료요법을 시행하기도 한다.<sup>15</sup> Szantho 등에 의하면 최근에는 종양을 적출하기 위한 자궁적출술 이전에 선행항암화학요법을 시행할 것을 제안하고 있다.<sup>9,18</sup> 본 증례에서도 이 방법을 선택하였다.

여러 연구에서처럼 본 증례에서도 선행항암화학요법은 종양의 크기에 의미 있는 감소를 가져왔고, 완전한 조직학적 관해를 보였다. 방사선 치료 대신에 항암화학요법을 사용하면 난소의 기능을 보전할 수 있으며 종양의 미세전이를 막을 수 있다고 주장하고 있다.<sup>19</sup> 현재 가장 많이 사용하고 있는 항암 약물은 CHOP 약물요법을

사용하고 있으며 부작용도 적은 장점이 있다. 사용방법은 1일째 cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> IV, adriamycin 50 mg/m<sup>2</sup> IV, vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> IV, 1일에서 5일까지 prednisone 100 mg/m<sup>2</sup> PO로 한다.<sup>18-20</sup> 항암화학요법은 낮은 병기의 자궁경부 림프종 치료에 반응을 잘하여 뛰어난 생존율을 보이고 있으며, 치료 후 임신을 원하는 젊은 여성에게도 도움을 줄 수 있다.<sup>12</sup>

결론적으로, 자궁경부 림프종은 림프선 외의 림프종이 증가하는 데에 비하여 아주 드문 임상적, 병리학적 질환이며, 거의 모든 예에서 조직병리학적 면역화학적 평가로만 진단이 가능하다. 자궁경부 림프종의 치료는 아직까지 명확한 치료법이 정립되지는 않았다. 비록 이 증례가 1예이지만, 더 이상 임신을 원하지 않는 여성의 자궁경부 악성림프종 치료로서 미세전이를 막고 종양의 크기를 감소시킬 수 있는 선행항암화학요법과 그에 따른 수술적 치료가 신뢰할 만한 치료 방법이라고 생각된다.

저자들은 비정상 자궁경부 세포 도말 검사를 주소로 내원하여 조직학적으로 Non-Hodgkin's 림프종으로 진단되어 CHOP 항암화학요법(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone)을 시행한 후 자궁적출술, 양측 난소관절제술을 시행하여 치료한 자궁경부의 악성 림프종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. Olde Scholtenhuis MA, Bakker RW, Blaauwgeers JL. Non-Hodgkin lymphoma of the female genital tract. A five case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104: 49-51.
2. Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, Dijk van JAAM. Incidence of cancer in the Netherlands, 1997. Ninth report of Netherlands Cancer Registry 2001; 43: 26-7.
3. Kwon SH, Cho CH, Park SK, Bae JM, Cha SD. A case of primary malignant lymphoma of the uterine cervix. *Korean J Obstet Gynecol* 1997; 40: 1306-10.
4. Trenhaile TR, Killackey MA. Primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 717-20.
5. Huang WT, Chuang SS, Eng HL, Huang CC. Synchronous CIN 3 and cervical lymphoma: A case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 521-5.
6. Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF. Lymphosarcoma: A review of 1269 cases. *Medicine* 1961; 40: 31-84.
7. Perren T, Farrant M, McCarthy K, Harper P, Wiltshaw E.

- Lymphomas of the cervix and upper vagina: A report of five cases and a review of the literature. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 87-95.
8. Muntz HG, Ferry JA, Flynn D, Fuller AF Jr, Tarraza HM. Stage IE primary malignant lymphomas of the uterine cervix. *Cancer* 1991; 68: 2023-32.
  9. Kuo HC, Chou CY, Chang CH, Liu MT, Tzeng CC, Huang KE. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix shows favorable response to neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 408-10.
  10. Gutman PD, Williams JP, Dveksler GS, Hoffmeister K, Cotelilingam JD. T-cell-rich B-cell lymphoma and Epstein-Barr virus infection of the uterus in a postmenopausal patient with an intrauterine contraceptive device in place for over 20 years. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 288-92.
  11. Fox H, More JR. Primary malignant lymphoma of the uterus. *J Clin Pathol* 1965; 18: 723-8.
  12. Rhim CC, Roh SR, Kim DJ, Song MK, Lee JS, Joo HK, et al. A case of malignant lymphoma originated from uterine cervix. *Korean J Obstet Gynecol* 2001; 44: 1558-61.
  13. Wang PH, Chao KC, Lin G, Chao HT, Yuan CC, Ng HT. Primary malignant lymphoma of the cervix in pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1999; 44: 630-2.
  14. Pham DC, Guthrie TH, Ndubisi B. HIV-associated primary cervical non-Hodgkin's lymphoma and two other cases of primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 204-6.
  15. Lee KM, Seah ES, Sethi VK. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix: Case report of long-term survival of two patients treated with surgery and radiotherapy. *Austral Radiol* 1998; 42: 126-7.
  16. Aozasa K, Saeki K, Ohsawa M, Horiuchi K, Mishima K, Tsujimoto M. Malignant lymphoma of the uterus. Report of seven cases with immunohistochemical study. *Cancer* 1993; 72: 1959-64.
  17. Bourgain C, Serreyn R. Primary lymphoma of the uterine cervix: A diagnostic challenge. Report of two cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 36-8.
  18. Szantho A, Balega J, Csapo Z, Sreter L, Matolcsy A, Papp Z. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix successfully treated by neoadjuvant chemotherapy: Case report. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 171-4.
  19. Awwad JT, Khalil AM, Shamseddine AI, Muffarij AA. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix: Is radiotherapy the best therapeutic choice for stage IE? *Gynecol Oncol* 1994; 52: 91-3.
  20. Garavaglia E, Taccagni G, Serena M, Nicoletta P, Maurilio P, Luigi F, et al. Primary stage I-IIe non-Hodgkin's lymphoma of uterine cervix and upper vagina: Evidence for a conservative approach in a study on three patients. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 214-8.

## Malignant lymphoma of the uterine cervix treated by neoadjuvant chemotherapy

Soon-Ho Hwang, Bo-Yeon Kim, Jin-Hee Park, Kyung-Eun Lee,  
Min-A Lee, Ki-Hwan Lee, Heung-Tae Noh, Sung-Kyong Son

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea*

---

Non-Hodgkin's lymphoma presented as a malignancy of the uterine cervix is exceedingly rare disease and accounts for approximately only 0.12-0.6% of extranodal lymphomas. There is no consensus on the management and prognosis of the disease because of its extreme rarity. Previously, treatment of this disease has been radiation therapy, surgery or chemotherapy either alone or in combination. We present the case of a 45-year-old woman diagnosed with diffuse, large B-cell non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix. We administered neoadjuvant chemotherapy according to CHOP protocol (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone) followed by hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. The patient is alive 20 months after the initial diagnosis. We report the case with a brief review of literature.

**Key Words :** Lymphoma, Cervical lymphoma, Neoadjuvant chemotherapy

---