

자궁 경부에서 발생하여 자궁 내막으로 전이된 원발성 악성 림프종 1예

한양대학교 의과대학 산부인과학교실
이 원 무 · 이 정 은 · 황 정 혜

림프절외 장기에서 발생하는 악성 림프종 중 여성 생식기에서 원발하는 경우는 매우 드물다. 이 중 자궁 경부에서 발생하는 경우가 80%정도를 차지하는데 이 경우 이상 질출혈을 호소하는 경우가 가장 많으며, 혈뇨나 골반통을 호소하기도 한다. 그러나, 자궁 경부에서 원발한 악성 림프종의 경우 대개 점막하 조직으로 자라기 때문에 파파니콜로 바른 표본상에서 정상 소견을 보이는 경우가 많아 조기 발견이 힘든 실정이다. 저자들은 이상 질출혈을 주소로 내원하여 시행한 자궁 내막 조직 검사상 악성 림프종 소견을 보인 환자를 경험한 바 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

중심단어 : 악성 림프종, 자궁 경부, 자궁 내막

서 론

일차적으로 여성 생식기에서 기원하는 림프종은 매우 드물다. 자궁 체부나 경부, 그리고 질에서 발생하며 대개는 자궁 경부에서 발생한다. 특히 자궁 경부에 국한적으로 발생하는 림프종은 효과적인 예방적 파파니콜로 바른 표본 검사에도 불구하고, 건강한 여성에서 증상이 없이 발현되기 때문에 발견이 어려운 것이 현실이다. 저자들은 질출혈을 주소로 내원한 환자에게서 자궁 소파술을 시행한 후 발견된 자궁경부에서 기원하여 자궁 내막으로 전이된 악성 림프종 증례 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 강○옥, 42세

주 소 : 질출혈

현병력 : 환자는 2003년 7월, 내원 2주 전부터 시작된 질출혈을 주소로 본원 산부인과 외래 방문 후 입원하였

다. 질출혈은 하루에 패드 7장 정도를 적시는 양이었으며 당시 어지럼증을 호소하고 있었다. 입원 후 다음 날 소파술을 시행하였으며 이후 더 이상의 질출혈 없어 퇴원하였다. 이후 조직 검사 상 악성 림프종 의심되어 혈종내과 협진 의뢰 후 복부 컴퓨터 단층 촬영 시행하였으나, 특이소견 없었으며 암 표지인자(AFP)는 1.7 ng/ml로 정상 소견이었다. 이후 외래 추적 관찰 중 다시 질출혈 발생하여 전자궁 적출술 위해 재입원하였다.

산과력 : 3-0-2-3

월경력 : 초경은 16세, 주기는 30일로 규칙적이었으며 지속일은 7-8일 정도로 보통 양이었고 마지막 생리일은 8월 26일이었다.

가족력 : 특이소견 없음.

과거력 : 환자는 과거에 폐결핵을 앓고 치료받은 뒤 완치 판정을 받았으며, 1983년 자궁외 임신으로 좌측 난관 절제술 받았으며, 2000년 당뇨와 고혈압 및 경도의 지방간을 진단 받고 현재 약을 복용 중이다.

진찰소견 : 내원당시 환자의 의식상태는 명료하였으며, 신장 154 cm에 체중 85 kg로 비만이었으며 생체징후는 체온 36.2°C, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분, 혈압 130/80 mmHg로 정상소견이었다. 복부 진찰 및 외관상 정상소견이었으며, 목, 겨드랑이, 사타구니 등 림프절이 존재하는 곳에 비정상 종괴는 촉진되지 않았다. 내진소

논문접수일 : 2005년 8월 25일

교신저자 : 황정혜, 133-792 서울시 성동구 행당동 17

한양대학교 의과대학 산부인과학교실

전화 : 02) 2290-8408 · 전송 : 02) 2296-8472

E-mail : hwangjh@hanyang.ac.kr

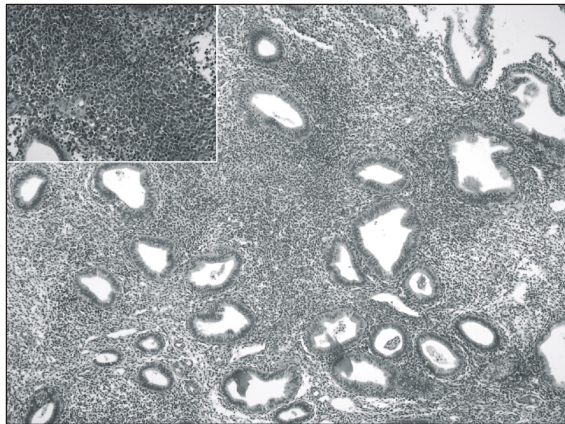


Fig. 1. The endometrial curettage revealed dense infiltration of large atypical lymphocytes in the stroma (Hematoxylin and Eosin, $\times 100$; Insert $\times 400$).

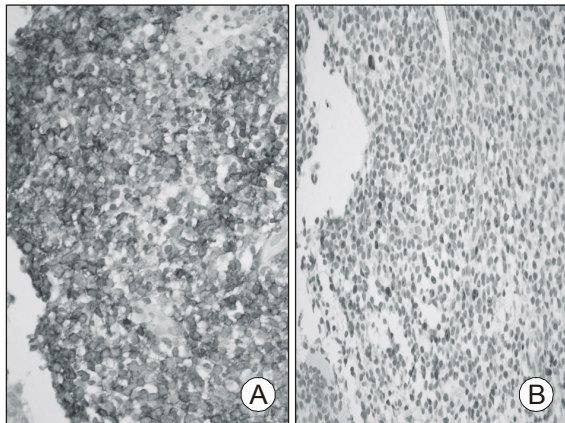


Fig. 2. On immunohistochemistry, these cells were diffusely positive for B-cell marker (L-26, $\times 400$) (A) and showed increased Ki-67 labeling index in comparing with adjacent normal appearing stroma, indicating increased cell proliferation ($\times 400$) (B).

견상 자궁 경부는 비후되어 있었으며, 자궁은 임신 3개월 크기로 커져 있었으며, 양측 부속기에 만져지는 종괴는 없었다.

검사소견 : 혈액소 수치 11.8 g/dl, 적혈구 용적 33.5%, 혈소판 $271,000/\text{mm}^3$ 으로 일반 혈액검사는 정상이었다. 이전의 복부 컴퓨터 단층 촬영상 이상 소견 관찰되지 않아 골수 검사 시행하려 하였으나 이는 환자가 거부하였다. 이외에 전해질, 간기능 검사, 소변 검사, 심전도 및 흉부 X-ray 상 모두 정상 소견이었다. 자궁경부 파파니콜로 바르토프본 검사 상 양성 이형성증이 관찰되었다.

초음파소견 : 질초음파상 자궁내막은 5.1 mm로 측정

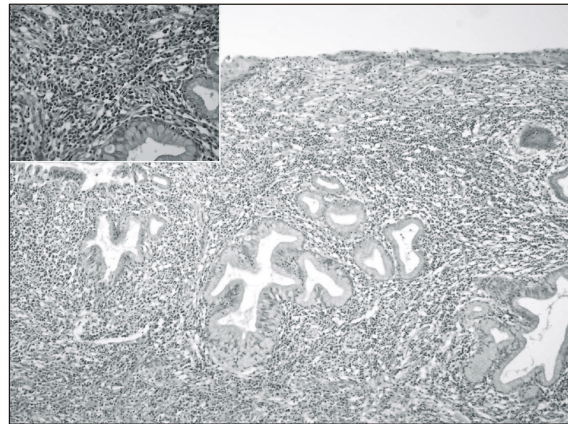


Fig. 3. The cervix showed areas of infiltration of atypical lymphocytes in the stroma that was basically identical to those of endometrium. Typical lymphoepithelial lesions were also seen in the endocervical glands (Hematoxylin and Eosin, $\times 100$; Insert $\times 400$).

되었으며, 자궁선근증 소견 외에 특이 소견은 없었다.

입원 후 경과 : 환자는 내원 후에도 질출혈 계속되어 내원 2일째 자궁 소파술을 다시 시행하였으며 조직 검사 상 미만성 대형 B 세포 림프종 확진 되어 내원 4일째 전자궁 적출술 및 양측 부속기 절제술 시행하였다.

수술소견 : 자궁의 크기는 8×7 cm 크기였고, 양측 난소는 정상 소견이었다. 복강내 다른 장기 및 림프선 중 비정상적으로 만져지는 종괴는 없었다.

병리조직학적 소견 : 자궁내막의 조직검사 상 대형 비정형 림프 세포의 간질 침윤이 관찰되며(Fig. 1), 면역조직검사에서도 B 세포의 표지인자인 L-26 (CD 20)에서 양성 반응을 보였으며 주변 정상 간질 조직과 비교하였을 때, Ki-67의 염색 정도가 증가하였다(Fig. 2). 또한 자궁 내막의 일부 조직에서 cytokeratin 염색에서 LE (Lymphoepithelial lesion)가 관찰되며, 이는 변연대 B세포 림프종(marginal zone B-cell lymphoma)의 특징적인 소견이다. 이상의 병리조직학적 소견과 면역조직학적 소견을 보았을 때, 자궁 내막조직은 변연대 B세포 림프종(marginal zone B-cell lymphoma)에서 미만성 대형 B세포 림프종으로 변이되는 소견이다. 또한 자궁 적출술 후 시행한 조직검사 상 자궁경부에서도 자궁 내막조직에서 보인 것과 동일한 비정형 림프 세포의 간질 침윤이 관찰되었다(Fig. 3).

경과 : 환자는 2003년 9월 수술 이후로 2004년 1월부터 4주 간격으로 4차례에 걸쳐 항암화학요법(cyclopho-

sphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisone; CHOP)을 실시했으며, 그 후 외래 추적관찰 중이며, 현재까지 재발의 증거는 관찰되지 않고 있다.

고 찰

림프종은 림프절 및 림프조직에 존재하는 망상내피 계통의 세포 내지 림프 세포에서 유래되는 악성 종양으로 림프절의 장기에서 발생하는 경우는 25% 정도이며, 대부분 위장관, Wdayer 환 및 피부에 호발한다. 이 중, 자궁경부에서 발생한 원발성 악성 림프종은 매우 드문 질환으로 림프절의 장기에서 발생한 악성 림프종 중에서도 1% 이하에서 발생한다.¹ 2003년 보고에 의하면 여성 생식기기관에서 원발하는 림프절의 기관의 악성 림프종은 175명 중 1명에게서 발생하며,²¹ 우리나라에서도 1992년 전체 174명의 환자 중 자궁 경부에서 원발한 경우가 2명으로 약 1% 정도를 차지한다고 보고 된 바 있다.⁸

자궁 원발성 악성 림프종은 1974년 Chorlton 등이 자궁경부에 발생한 6예와 자궁 체부에 발생한 3예를 보고 하면서 23예의 문헌을 고찰한 이후,³ 꾸준히 보고되고 있으며, 여성 생식기기관중 자궁 경부가 가장 흔하게 원발하는 부위이며, 난소는 악성 림프종의 전이가 가장 많이 일어나는 것으로 알려져 있다.⁴ Harris 등은 경부 19예, 체부 2예, 질 4예로 보고하여 자궁경부가 약 80%를 차지한다고 하였다.⁵ 우리나라의 경우, 1995년 한양대학병원에서 B 세포형 2예 및 T 세포형 1예를 보고한 이후,⁶ 1997년 계명대학병원에서 B 세포형 1예,⁷ 2001년 가톨릭대학병원에서 B 세포형 1예를 보고한 바 있다.⁸

여성 생식기에 발생하는 원발성 림프종은 임상적으로 자궁에 국한된 양상으로 나타난 것을 처음 진단하고, 자궁을 제외하고는 어느 곳에서도 질환의 증거가 없음을 완전히 평가해야하며, 혈액 소견상 백혈병의 증거가 없다는 것을 보여주는 것이 중요하다.² 특히 자궁 경부의 림프종은 병변이 주로 자궁 경부에 위치하며 자궁 근층의 침습이 없을 때로 정의한다.⁶ 그러나, 자궁 경부 림프종은 육안적으로 미만성 종대를 보여 때로 맥주통 모양으로 보이는 경우가 가장 많고 점막궤양이 드물며 주로 점막하 종괴로 자라므로, 파파니콜로 바른표본 검사에서 진단율이 낮아서,¹¹ 10-40% 정도로 보고하고 있다.¹²

호발연령은 20-80대로 다양하나 40대에 가장 많았고, 폐경 전에 발생한 경우가 77%를 차지한다. 자궁경부 림프종의 가장 흔한 증상은 이상 질 출혈로 약 70%의 환자에서 관찰되며,^{1,3} 혈뇨가 약 5%, 간혹 골반통을 호소할 수 있다. 자궁 체부 림프종도 질출혈을 주증상으로 하며 질 림프종은 종괴, 질출혈의 순서로 발현한다.³ 저자들이 경험한 증례의 경우 42세 폐경 전의 환자였으며, 주 증상 역시 이상 질출혈이어서 지금까지 보고된 바와 같은 경우를 보인다 하였다.

악성 림프종의 조직학적 아형은 서구에서는 Working formation 분류상 미만성 대세포형이 51%, 면역모세포형이 17%, 여포성 림프종이 32%로 보고되었다.⁵ 그러나, 여포성 림프종의 빈도가 낮은 우리나라에서는 상대적으로 미만성 대세포형의 빈도가 높은 것으로 보고되었다.¹⁰ 본 증례에서도 미만성 대세포형의 조직학적 형태를 보였다.

정확한 감별진단을 위해서는 면역조직화학 검사인 LCA (Leukocyte common antigen) 혹은 B, T 세포 항원, cytokeratin 등이 도움이 된다.¹³ 본 증례에서는 B 세포 표식자인 L26에 양성이었으며, cytokeratin-1 (CK-1) 염색에서 LE (Lymphoepithelial) 부위가 관찰되었다. 이는 변연대 B세포 림프종(Marginal zone B cell lymphoma)의 특징 소견인데, 이는 미만성 대형 B 세포 림프종으로 변이할 수 있다는 것을 감안할 때,¹⁴ 본 증례는 자궁 경부에서 기원한 변연대 B세포 림프종에서 미만성 대형 B세포 림프종으로 변환하여 자궁 내막으로 퍼져 나간 것으로 여겨진다.

여성 생식기에서 원발한 악성 림프종은 다른 미분화성 종양이나 편평 상피암, 소세포 암, 그리고 반응성 염증 부위 등과 감별 진단해야 하며, 드물지만 림프성 침윤을 지니고 있는 자궁 근종이나, 염증성 가성 종양, 그리고 임신 기간 동안 자궁 경부 간질의 탈락막 변환과도 구분해야 한다.^{4,15}

일반적으로 자궁 경부 원발성 악성 림프종의 병기와 조직학적 진단이 정확히 이루어지고 적절한 치료, 즉 방사선 치료, 수술 요법, 항암화학요법이 이루어질 때 좋은 예후를 보이고 있다.⁹ 최근 들어서는 자기 공명 영상(MRI)이 컴퓨터 단층 촬영(CT) 보다 병변의 성질이나 종양의 파급정도를 알아보는 데 더욱 우월하다고 보고하고 있다.¹⁶

Table 1. The Ann Arbor staging system for extranodal lymphoma

Stage	Description
Stage IE	Involvement of a single extralymphatic organ or site.
Stage IIE	Localized involvement of extralymphatic organ or site, and of 1 or more lymph node regions on the same side of the diaphragm.
Stage IIIE	Localized involvement of extralymphatic organ or site, and of lymph node regions on both sides of the diaphragm.
Stage IVE	Diffuse or disseminated involvement of 1 or more extralymphatic organs or tissues with or without associated lymph node involvement.

과거에는 일반적으로 자궁 경부 원발성 악성 림프종의 치료는 방사선 요법이 주된 치료였다. 그러나 방사선 치료는 잠재한 파종성 병변까지 치료가 다 될 수 없고, 가임 여성에서는 생식기능 파괴를 동반하기 때문에 항암 화학 요법 및 수술적 치료가 대두되고 있으며,¹¹ 최근 들어서는 수술 전 선행 항암화학 요법이 많은 주목을 끌고 있다.¹⁷ 자궁 절제술 후 방사선 조사나 항암제 치료를 부가할 시 5년 생존율이 77%이며,⁵ 생존율에 영향을 끼치는 가장 중요한 인자는 조직학적 유형보다는 병기로 알려져 있다. 병기는 FIGO stage보다 Ann Arbor stage (Table 1)가 예후 판정에 더 유용하며, Ann Arbor stage IE의 종양은 89%의 5년 생존율을 기대할 수 있는 반면 주변 림프절에 전이가 있을 때는 현저히 생존율이 떨어진다.⁵

현재 1세대 복합 항암 화학 요법인 CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisone)이 중등도 또는 고도의 진행된 악성 림프종 환자들에게서 50% 가까이 여전히 효과를 보이고 있으며, 전신에 퍼진 악성 림프종 환자들 중 55%에서 65% 가량이 3세대 복합항암 화학 요법제제인 m-BACOD (low-dose methotrexate with leucovorin rescue, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and dexamethasone), ProMACE-Cyta-BOM (prednisone, doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide, followed by cytarabine, bleomycin, vincristine, and methotrexate with leucovorin rescue), MACOP-B (methotrexate with leucovorin rescue, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, and bleomycin) 등으로 치료 효과가 우수한 것으로 보고되고 있다.^{18,19} 그러나 3세대 항암 화학요법과 비교를 해 보았을 때 1세대 항암화학요법 제제가 호흡기 및 혈액 합병증 그리고 감염률이 낮아진

행된 악성 림프종 환자들에게서 더 유용할 것으로 보고 있다.²⁰ 본 증례에서는 수술적 치료 후 4차례의 항암화학 요법(CHOP)을 시행하였으며 현재까지 약 2년간 재발의 증거는 관찰되지 않고 있다.

자궁 경부에서 원발한 악성 림프종은 매우 드문 경우이며, 점막하 종괴로 자라 자궁 경부 파파니콜로 바른표본 검사에서도 발견하기 어려운 실정이다. 저자들은 정상 자궁경부 파파니콜로 바른표본 검사 소견을 가지고 있으면서 이상 질출혈을 주소로 내원한 뒤, 자궁 내막 조직 검사에서 악성 림프종 소견 보여 수술적 치료 후 항암화학요법까지 성공적으로 끝마친 뒤 외래 추적 중인 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-60.
- Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p.700-6.
- Chorlton I, Karnei RF, King FM, Norris HJ. Primary malignant reticulo-endothelial disease involving the vagina, cervix, and corpus uteri. *Obst Gynecol* 1974; 44: 735-48.
- 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.
- Harris NL, Scully RE. Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina: a clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1984; 53: 2530-45.
- Park CP, Ko YH, Lee JD, Park MI, Kim KT, Cho SH. Non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix: 3 cases report. *Korean J Pathol* 1995; 29: 368-73.
- 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.
8. Rhim CC, Roh SR, Han GT, Lee JK, Lee JM, Namkoong SE. A case of malignant lymphoma originated from uterine cervix. Korean J Obstet Gynecol 2001; 44: 1558-61.
9. 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.
10. Kim CW, Kim IS, Ko YH, Cho HJ, Yang WI, Kwon GY, et al. Clinicopathologic and immunophenotypic study of non-Hodgkin's lymphoma in Korea. J Kor Med Sci 1992; 7: 193-8.
11. Sandvei R, Lote K, Svendsen E, Thunold S. Successful pregnancy following treatment of primary malignant lymphoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 1990; 38: 128-31.
12. Quattrini M, Del Nonno F, Pacetti U, Visca P, Atlante M, Brenna A, et al. Rapid modification of aggressiveness of a primary non-Hodgkin lymphoma of uterine cervix. J Exp Clin Cancer Res. 2003; 22: 633-5.
13. Matsuyama T, Tsukamoto N, Kaku T, Matsukuma K, Hirakawa T. Primary malignant lymphoma of the uterine corpus and cervix. Report of a case with immunocytochemical analysis. Acta Cytol 1989; 33: 228-32.
14. Rooney N, Dogan A. Gastrointestinal lymphoma. Curr Diagn Pathol 2004; 10: 69-78
15. Clement PB, Scully RE, Neal FF. Pathology of uterine sarcoma. In: Coppleson M, editor. Gynecologic Oncology. 2nd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1992. p.803-25.
16. Kim YS, Koh BH, Cho OK, Rhim HC. MR imaging of primary uterine lymphoma. Abdom Imaging 1997; 22: 441-4.
17. Szantho A, Balega JJ, Csapo Z, Sreter LL, 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.
18. Gabriele A, Gaudiano L. Primary malignant lymphoma of the cervix. A Case report. J Reprod Med 2003; 48: 899-901.
19. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 328: 1002-6.
20. Elisabetta G, Gianluca T. Serena M, Nicolletta P, Maurilio P, Luigi F, et al. Primary stage I-II 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 originated from uterine cervix and extended to endometrium: A case report

Won-Moo Lee, Jung-Eun Lee, Jeong-Hye Hwang

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Primary malignant lymphoma arising from the female genital tract is extremely rare. Most genital lymphomas arise in the Corpus and cervix of uterus and vagina. Patients usually present with bleeding, abdominal or pelvic discomfort but very infrequently the tumors are discovered as a result of a routine examination. We present a case of non-Hodgkin's malignant lymphoma originated from uterine cervix and extended to endometrium, and review the relevant literature.

Key Words : Malignant lymphoma, Uterine cervix, Endometrium
