

임신 중 발견된 뇌전이를 동반한 유방의 원발성악성림프종 1예

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 ¹내과학교실, ²진단방사선과학교실임재윤¹ · 최유경¹ · 김익성¹ · 문종태¹ · 오기근² · 조재용¹

A Case of Primary Breast Lymphoma with Brain Metastasis Detected during Pregnancy

Jae Yun Lim, M.D.¹, You Kyung Choi, M.D.¹, Ek Seong Kim, M.D.¹, Jong Tae Moon, M.D.¹, Ki Keun Oh, M.D.² and Jae Yong Cho, M.D.¹Departments of ¹Internal Medicine, ²Diagnostic Radiology, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Primary breast lymphoma (PBL) is a rare clinical presentation of localized non-Hodgkin's lymphoma (NHL), and it makes up 0.04~1.1% of all breast tumors and it is 0.38~0.7% of all NHLs. The prognosis and patterns of relapse of PBL are still not clearly defined. The clinical features of PBL are different from those of breast carcinoma and the usual form of lymphoma. These features are a rapidly enlarging breast mass, multiple lesions, the absence of nipple discharge and retraction, and softer axillary lymph nodes as compared to the metastatic lymph nodes from breast carcinoma. B symptoms are unusual in PBL. A 30-year-old pregnant woman was admitted due to dysarthria and right side weakness that she had experienced for 7 days. She had several medical problems: intrauterine pregnancy at 34 weeks, some neurologic deficits and enlargement of both breasts. A biopsy from the breast and a brain magnetic resonance image (MRI) revealed diffuse large B cell lymphoma and multiple brain metastases, respectively. After delivery of a healthy, premature infant by Cesarean section, whole brain radiation therapy and combination chemotherapy (rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone) were started. She showed good response to therapy. We report here on this unusual case and we review the related literature. (*Korean J Hematol* 2006;41:194-198.)

Key Words: Primary breast lymphoma, Pregnancy, Brain metastasis, Chemotherapy

서 론

유방의 원발성림프종은 매우 드문 질환으로 전체 유방암의 0.04~1.1%, 비호지킨림프종의 0.38~0.7% 정도에서 발생한다.¹⁾ 대부분 무통의 유방 종괴를 가지며 30대부터 70대에 호발하고 평균 진단 연령은 55세이며 15%에서는 임신 또는 수유하는 가임기 여성에서 발생

한다.²⁾ 임상적으로 유방의 원발성림프종은 일반적인 유방암과 달리 성장속도가 빠르고 유루나 유방 피부에 함몰이 없고 다발성 병변 부위가 있으며 일반적인 림프종과 달리 체중감소, 발열과 같은 B symptom이 드물다고 알려져 있다. 타 부위에서 발생하는 비호지킨림프종에 비해 예후가 좋지 않고 중추신경계로의 전이 또는 재발이 높은 비율로 발생한다. 국내에 유방에 발생한 원발성 림프종에 대한 보고들은 있으나 임신으로

접수 : 2006년 4월 11일, 수정 : 2006년 5월 22일

승인 : 2006년 6월 20일

교신저자 : 조재용, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92

☎ 135-720, 영동세브란스병원 내과

Tel: 02-2019-3297, Fax: 02-3463-3882

E-mail: chojy@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to : Jae Yong Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

146-92, Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3297, Fax: +82-2-3463-3882

E-mail: chojy@yumc.yonsei.ac.kr

인하여 유방증대를 조기에 악성 종양으로 인식하지 못하고, 뇌전이로 인한 신경학적인 이상이 나타난 후에야 진단된, 뇌전이를 동반한 원발성유방림프종 예는 국내에 보고된 바가 없어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 장○○, 30세, 여자

주 소: 구음장애, 우측 상하지 무력, 우측 유방증대

현병력: 입원 당시 34주의 정상 임신 상태로, 입원 2개월 전부터 우측 유방이 커지기 시작했으나 임신에 의한 정상적인 신체변화로 보고 특별한 검사하지 않고 타 병원 산부인과에서 산전 검진만 받고 지내다가 입원 1개월 전 구음장애가 시작되고 입원 7일 전 이후로는 우측 상하지의 무력증이 생기며 구음장애가 악화되었다. 입원 1일 전 유방증대에 통증과 열감이 동반되어 있어 유방농양 의심하에 타 병원 외과 방문, 우측 유방의 절개 및 배농 시행 후 신경과적인 평가 위하여 본원에 응급실 경유하여 전원되었다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 입원 당시 체온 36°C, 맥박 68회/분, 호흡수 20회/분, 혈압 109/70mmHg였으며 우측 유방은 단단하게 확대되어 있고 열감이 있으며 동통을 호소하였다. 각성된 정신상태를 보였으나 지남력, 계산, 판단 능력은 장애를 보였고 구음장애도 보였다. 신경학적 검사상 우측 상, 하지의 운동능력은 3등급으로 감소되었고 감각능력도 좌측의 절반 정도로 감소되었다. 산부인과 초음파 검사상 임신 34주 상태로 태아에게 특이

이상 소견은 보이지 않았다.

검사소견: 말초혈액소견은 혈색소 11.2g/dL, 적혈구 용적 33.4%, 백혈구 8,240/mm³, 중성백혈구 6,650/mm³, 림프구 1,020/mm³, 혈소판 365,000/mm³, 적혈구 침강 속도 55mm/hr였고 혈청생화학적 검사상 혈중요소질소/크레아티닌 6.8/0.6mg/dL, AST/ALT 44/14 IU/L, 총 단백/알부민 5.2/2.9g/dL, 혈중 칼슘/인/요산 9.2/4.1/5.3 mg/dL였고 LDH 1,533 IU/L, beta-2 microglobulin 4.14 mg/L로 증가 소견을 보였다.

방사선학적 검사: 유방 초음파 검사상 양측 유방 특히 우측에 혈류가 증가된 침윤성, 미만성 종괴가 보였고 피부 부종과 림프관 확장이 있었다(Fig. 1). 양측 액와의 림프절은 뚜렷하지 않았다. 뇌 자기공명영상의 T2강조 영상에서 양측 뇌백질, 좌측 시상과 기저핵에 다발성의 신호 증가된 병변이 보였고 확산영상에서는 뇌실질에 중등도로 증가된 확산변화가 산재되어 있었다(Fig. 2). 환자의 전신 상태가 좋지 않고 각성된 정신상태를 보이지 않아 양전자방출단층촬영과 유방 자기공명영상은 시행할 수 없었고, 임신 중인 상태였기 때문에 흉부 및 복부 전산화 단층 촬영 역시 시행하지 않아 정확한 병기를 알 수는 없었다. 흉부 엑스선 촬영상 특이 소견은 없었다.

병리조직학적 검사: 유방에서 채취한 조직은 저배율에서 비교적 균질한 종양세포들이 미만성 침윤을 보였다(Fig. 3A). 종양세포의 세포질 양은 적었고, 핵은 크고 소포성을 보였으며 뚜렷한 핵소체를 가졌다. 분열형은 흔하게 보였다(Fig. 3B).

면역조직학적 검사: 종양세포는 LCA (leukocyte common antigen) 양성, B cell marker인 CD20에 미만성

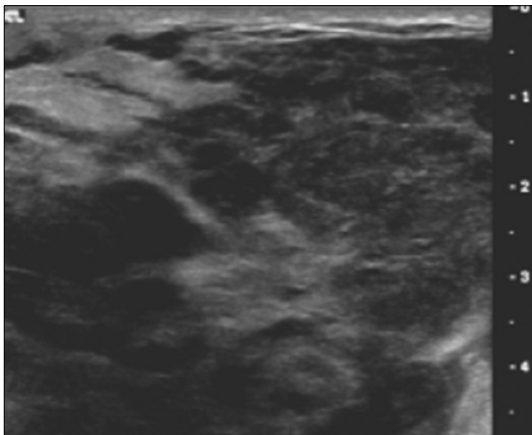


Fig. 1. Breast ultrasonogram shows diffuse infiltrative mass forming lesions.

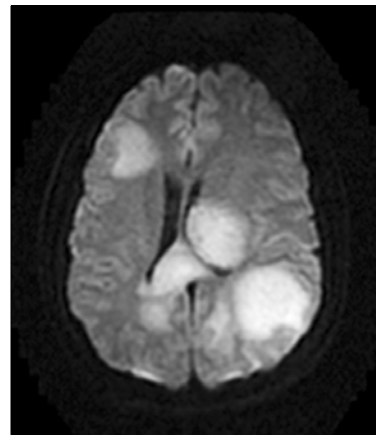


Fig. 2. Brain diffusion MRI shows multiscattered diffuse inflammatory reactive change in near entire brain parenchyme.

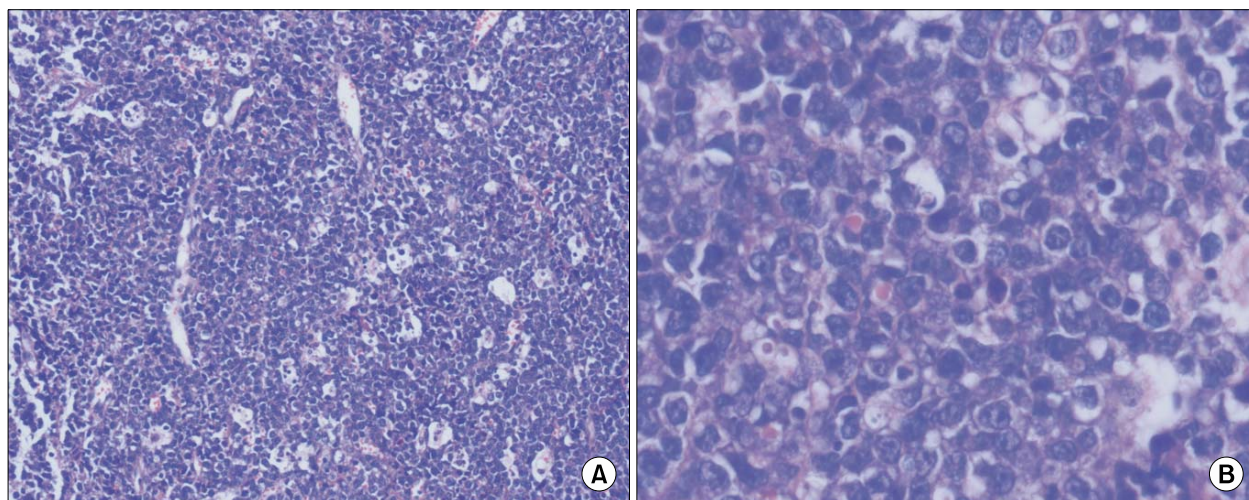


Fig. 3. (A) Biopsy specimen of breast shows diffuse infiltration of relatively uniform tumor cells with starry-sky pattern (H&E stain $\times 100$). (B) The tumor cells have scanty cytoplasm and large, vesicular nucleus with small distinct nucleoli (H&E stain $\times 400$).

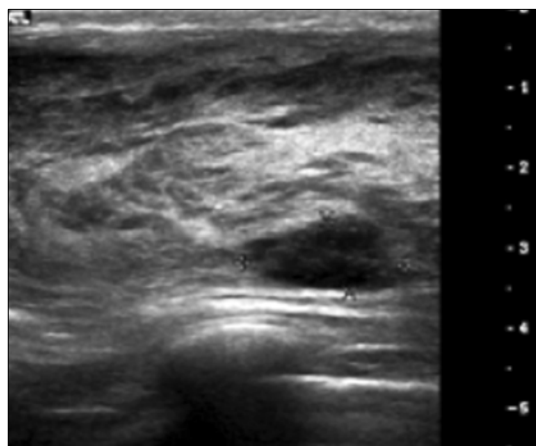


Fig. 4. Breast ultrasonogram shows multiple low echoic masses.

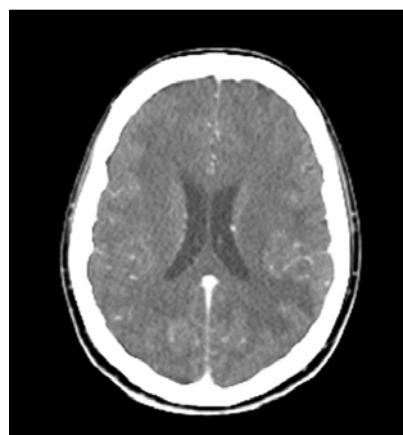


Fig. 5. Brain CT scan shows no definite previously noted lesions.

양성소견을 보였고 T cell marker인 CD3에는 음성 소견을 보였다.

치료 및 경과: 입원 후 신경학적 소견은 더 악화되어 우측 상, 하지를 자발적으로 움직일 수 없는 근력등급 1의 상태와 실어증을 보였다. 입원 4일째에 응급제왕 절개술을 시행하였고, 2.48kg의 특이 이상소견 없는 34주 4일된 미숙아를 분만 후 입원 7일째에 전뇌방사선치료를 시작하였다. 입원 15일째에 1차 복합항암화학요법인 R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone) 시행 후 유방 초음파 검사상 1~2cm 크기의 다발성의 저에코성 병변들이 보였으나 전반적인 유방 크기는 감소되었다(Fig. 4).

뇌 전산화 단층 촬영상 뇌실질의 병변들은 더 이상 보이지 않았다(Fig. 5). 근력등급은 3으로 회복되었고 경한 구음장애만을 보였다. 이후 2, 3차 R-CHOP을 시행하였으며 특이 부작용, 합병증은 없었고 지속적인 항암약물치료를 시행할 예정이다.

고 찰

유방에서 발생하는 원발성악성림프종은 매우 드문 질환으로 역학적으로 의미 있는 정보를 얻기가 어려워, 정형화된 표준 치료법과 재발양상 등에 대해 알려진 바가 많지 않다. 임상적으로 유방증대속도가 빠르

고 유루나 유방함몰이 없고 병소가 다발성이고 전이성 림프절은 부드럽다는 면에서 원발성유방암과 구분이 되고, 림프절 외의 부분에서 발생하는 비호지킨림프종과는 체중감소나 발열 같은 B symptom이 없다는 것으로 감별이 된다.¹⁾ 유방에서 원발성으로 발생하는 악성 림프종의 병리조직학적 소견은 대부분 미만성 대세포이며 B 세포 기원이다.³⁾ 원발성유방림프종에 대한 연구에서, 기관에 따라 중추신경계로의 재발 또는 동반율이 39~50%로 비교적 높고 이러한 경우 그렇지 않은 경우에 비해 좋지 않은 예후를 보이고 있어 중추신경계에 예방적 치료를 하는 것이 예후를 향상시키는 데 도움이 될 것으로 보이나 전향적인 연구가 필요하다.^{4,5)} 유방림프종과 동시에 뇌의 림프종 소견이 보인 경우는 뇌의 림프종이 다른 부위로 전이되는 경우는 매우 드물기 때문에 원발부위는 유방이라고 볼 수 있다.⁶⁾ 본 환자의 경우 발병 초기에는 임신 중으로, 유방의 증대가 임신에 의한 정상적인 신체변화로 생각되어 정밀검사가 지연되었고, 발병 후기에는 유방증대와 함께 동통과 열감을 호소했기 때문에 유방농양이 더 의심되었고 유방에 대한 절개와 배농을 시행한 당시에도 괴사된 실질이 보이는 것 외에 다른 질환을 의심할 소견은 없었다. 입원 당시의 유방초음파 소견으로도 명확하게 림프종이나 유방암을 의심케 하는 소견은 없었다. 문헌상으로도 원발성유방림프종을 초음파 소견상 유방 내 종괴가 없고 미만성 저에코성 병변이 보여 급성유방염으로 오진한 경우가 보고되고 있다.⁷⁾ 1996년 헝가리에서 임신 중에 원발성으로 유방에서 Burkitt 림프종이 진단된 경우도 보고되었는데 제왕절개로 미숙아를 분만하고 복합 항암화학요법을 시행하였으나 곧 사망하여 치료효과를 판정할 수는 없었으며, 부검상 유방 외에도 난소, 뇌, 간, 신장 심장근육 등 신체 전반적으로 림프종이 산재되어 있음이 밝혀진 바 있다.⁸⁾ 원발성유방림프종은 비교적 초기인 1, 2병기에 진단되었거나 international prognostic index (IPI)가 낮더라도 림프절 외 비호지킨림프종에 비해 매우 안 좋은 예후를 가지고 중앙생존기간은 12~45개월 정도로 보고되고 있다.⁹⁾ 예후에 영향을 주는 것은 종양 크기, 병기, 반대편 유방전이 등이 있다.^{9,10)} 이전에는 원발성유방림프종의 표준치료가 광범위한 수술적 제거 후 방사선 또는 항암화학치료를 하는 것으로 여겨졌으나 치료경험이 증가하면서 재발률이 48%로 비교적 높고 3년 평균생존율 70%, 5년 평균생존율 56%로 낮은 편으로 알려짐에 따라 최근에는 조직검사 시행 후 주로 R-CHOP 또는 CHOP으로 복합항암화학요법과 방사선요

법을 병행하는 것이 더 효과적이라고 되어있다.^{9,11)}

본 환자의 경우 유방 증대가 서서히 진행되었고 뚜렷한 종괴가 촉진되지 않아 임신에 의한 변화로 오인되었으며 이후 농양으로 생각되어 치료를 할 정도로 종양에 의한 가능성을 생각하기 어려웠다. 따라서 임신 시 산전 검사를 시행할 때 유방에 관한 검진을 병행하여 적절한 진단과 치료가 필요하다고 생각된다. 또한 뇌전이에 의한 일반적인 증상들이 임신에 의하여 간과될 수 있음을 본 환자를 통하여 알 수 있고 두통, 오심, 구토 등이 있을 경우 뇌 실질내 특이 병변이 없는지 주의깊게 관찰하고 필요 시 검사를 진행하는 것이 환자의 예후에 도움이 될 것이다.

요 약

유방의 원발성림프종은 매우 드문 질환으로 전체 유방암의 0.04~1.1%, 비호지킨림프종의 0.38~0.7% 정도에서 발생한다. 임상양상은 일반적인 유방암, 림프종과는 차이를 보인다. 유방증대속도가 빠르고 유루나 유방함몰이 없고 병소가 다발성이고 전이성 림프절은 부드럽으며 체중감소, 발열 등의 B symptom은 드물다. 본원에 30세 임신부가 구음장애와 우측 상하지 무력을 주소로 내원하였는데, 환자는 임신 34주 상태였고, 유방의 증대, 몇 가지 신경학적 이상소견들을 보였다. 유방의 조직검사상 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종 소견과 뇌 자기공명영상 소견상 림프종의 뇌전이 소견을 보였다. 저자들은 응급제왕절개술로 조산아를 분만 한 후 전뇌방사선치료와 복합항암화학요법(rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone)을 시행한 환자가 양호한 반응을 보여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Jung TH, Chung KS, Kim WM, et al. A case of primary breast lymphoma. Korean J Hematol 1992; 27:409-13.
- 2) Gholam D, Bibeau F, El Weshi A, Bosq J, Ribrag V. Primary breast lymphoma. Leuk Lymphoma 2003; 44:1173-8.
- 3) Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD, Pinkus GS, Canellos GP. Lymphomas of the breast: primary and secondary involvement: primary and secondary involvement. Cancer 2002;94:6-13.
- 4) Ryan GF, Roos DR, Seymour JF. Primary non-Hodg-

- kin's lymphoma of the breast: retrospective analysis of prognosis and patterns of failure in two Australian centers. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:337-41.
- 5) Yamazaki H, Hanada M, Kitada M, et al. Four cases of central nervous system involvement of breast malignant lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:399-403.
- 6) Wara WM, Bauman GS, Sneed PK, Larson D, Karlsson U. Brain, brain stem, and cerebellum. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology*. 3rd ed. Philadelphia and New York: Lippincott-Raven, 1998:817-20.
- 7) Grubstein A, Givon-Madhala O, Morgenstern S, Cohen M. Extranodal primary B-cell non-Hodgkin lymphoma of the breast mimicking acute mastitis. *J Clin Ultrasound* 2005;33:140-42.
- 8) Illes A, Banyai A, Jenei K, et al. Bilateral primary lymphoma of the breasts detected in pregnancy. *Orv Hetil* 1996;137:1315-7.
- 9) Park YH, Kim SH, Choi SJ, Ryoo BY, Kang YK, Lee SS. Primary malignant lymphoma of the breast: clinicopathological study of nine cases. *Leuk Lymphoma* 2004;45:327-30 .
- 10) Uesato M, Miyazawa Y, Gunji Y, Ochiai T. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast: report of a case with special reference to 380 cases in the Japanese literature. *Breast Cancer* 2005;12:154-8.
- 11) Liu MT, Hsieh CY, Wang AY, et al. Primary breast lymphoma: a pooled analysis of prognostic factors and survival in 93 cases. *Ann Saudi Med* 2005;25: 288-93.