

자궁경부 원발성 악성림프종 1예

한국원자력의학원 산부인과¹, 해부병리과²김명인¹ · 장시내¹ · 유상영¹ · 최석철¹ · 김문홍¹ · 김범종¹ · 이승숙²

지난 20년간 림프절 이외 원발성 림프종이 증가하였다 하여도 여성 생식기관에서의 non-Hodgkin's lymphoma(NHL)는 아직 드물다. 또한 원발성 자궁경부 림프종은 매우 드물며 아직 이에 따른 치료에 대해서 확립된 것이 없다. 자궁경부에 제한적으로 발생하는 림프종은 효과적인 예방적 세포진 검사에도 불구하고 건강한 여성에서도 증상이 없이 발견되기 때문에 발견이 어려운 것이 현실이다. 본 증례에서는 26세 여자 환자로 점상 질 출혈을 주소로 착궁 생검 소견상 자궁 경부의 원발성 악성 림프종으로 진단받고 원자력 병원에서 병기 조사와 항암 약물요법을 6회 실시하여 2007년 5월까지 39개월간 재발없이 정기적으로 관찰중인 증례를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고 하는 바이다.

중심단어 : 림프종, 자궁경부 신생물

서 론

림프종은 여성의 악성종양의 약 3.5%를 차지하며 모든 림프종의 25%는 림프절 이외 조직에서 발생하지만 가장 흔한 곳은 위장 관과 피부 부위이다.^{1,2}

수 년 동안 림프절의 조직에서 발생한 림프종이 증가하지만 여성 생식기관으로부터 기원한 림프종은 1-1.5% 정도이다.^{2,3} 자궁경부의 원발성 림프종은 모든 림프절 이외 림프종의 0.12-0.6%정도 차지한다.⁴

원발성 자궁경부 림프종은 매우 드물며 아직 이에 따른 치료에 대해서 확립된 것이 없다. 이 증례를 발표함으로써 착궁 생검 후에 진단된 원발성 자궁경부 림프종에 대하여 고찰해보고자 한다.

증 례

환 자 : 빈○○, 26세 미혼

주 소 : 점상 질 출혈

논문접수일 : 2007년 7월 2일 채택일 : 2007년 8월 22일
교신저자 : 김문홍, 139-240 서울시 노원구 공릉동 215-4
원자력의학원 산부인과
전화 : (02) 970-2157 · 전송 : (02) 973-7143
E-mail : garymh@kcch.re.kr

산과력 : 0-0-1-0

월경력 : 초경은 16세, 주기는 규칙적, 지속기간은 28일, 월경양은 중등도, 월경통은 없었다.

가족력 : 특이소견 없었다.

과거력 : 특이소견 없었다.

현병력 : 상기환자는 2004년 3월 직장 건강검진에서 소변에 염증이 있다고 들었으며 2004년 4월 방광염 치료 및 4-5일간 점상 질 출혈 있어 착궁 생검을 시행하였다. 착궁 생검 소견상 악성 림프종, DLBL (Diffuse Large B cell Lymphoma) 소견 나와 CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone) 항암화학요법 6회 시행 후 외래 추적검사 중이다.

초진소견 : 내원당시 의식상태는 명료하였으며 체중 57.9 Kg, 신장 165 cm, 혈압 120/80 mmHg, 체온 섭씨 36.4도, 맥박 분당 84회, 호흡수 분당 24회 였다. 이학적 소견상 특이소견 없었으며 내진 소견상 자궁은 정상 크기였고 자궁경부에 3×3 cm 크기의 미란성 병변이 있었으며 다른 골반 부위는 정상 소견을 보였다. 내원당시 고열, 체중 감소 등의 소견은 없었으나 야한증 소견을 보였다.

검사소견 : 일반 혈액검사상 백혈구 6,780/mm³, 혈색소 13.1 gm/dl, 적혈구 용적 36.8%, 혈소판수 228,000

/mm³, 혈액응고검사는 정상 범위였다.

VDRL과 HBsAg은 음성이었고 간 기능검사, 신 기능검사, 전해질검사 및 소변 검사는 정상이었다. 심전도 검사, 흉부 X-선 검사는 모두 정상범위였다. 또한 골수검사에서도 이상소견 발견되지 않았다. 복부 및 골반 단층촬영(Fig. 1) PET 검사 소견에서 이상소견 발견되지 않았다(Fig. 2).

병리학적 소견 : 2004년도 시행한 생검 조직에서 내자궁경부에 미분화된 중양 세포와 호중구, 형질세포가 관찰되었다. 각각의 중양세포는 현저히 커진 핵/세포질(N/C ratio)비율을 보였으며 현저한 핵인(nucleoli)과 세포분열도 여러 군데에서 관찰되었다. 면역 조직 화학 검사인 B-cell (CD20), Ki-67에 광범위 양성 소견을 보였으며, Ki-1 (CD30)에 부분적인 양성 및 T-cell, CD5, CD10, bcl-2 등에 음성 소견을 보여 조직학적 분류상 광범위 B형 대세포 림프종(DLBCL, diffuse large B cell lymphoma,)으로 진단되었다(Fig. 3, 4, 5).

경 과 : 병원에서 2004년 4월 4일 착궁 생검 소견상



Fig. 1. Cervical lesion cannot be clearly evaluated on CT.

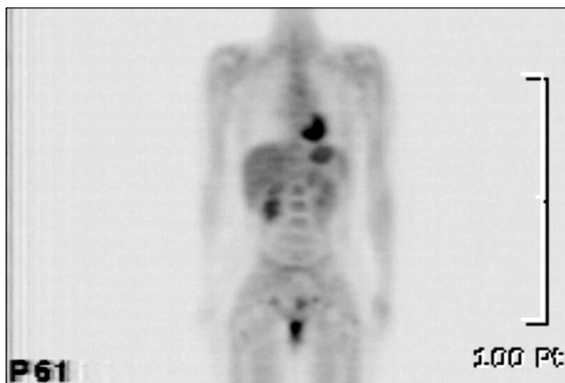


Fig. 2. Mild focal hypermetabolic lesion in uterus.

악성 림프종, DLBL (diffuse large B cell lymphoma)소견 나와 2004년 4월 25일 본원 방문하여 2004년 5월 1일부터 항암화학 약물요법(CHOP, clophosphamide 750 mg/m², adriamycin 50 mg/m², vincristine 2 mg, prednisone 100 mg)을 시작했으며, 그 후 3주 간격으로 5차에 걸쳐 동일한 항암화학약물요법을 실시했으며, 4차 항암화학약물 후 골수 억제로 인한 일시적인 백혈구 감소증이 나타나 5회째 25% 감량하여 실시했으며 5차 시행 후 6회째는 4주 간격으로 시행하였다. 시행하는 동안 다른 특이한

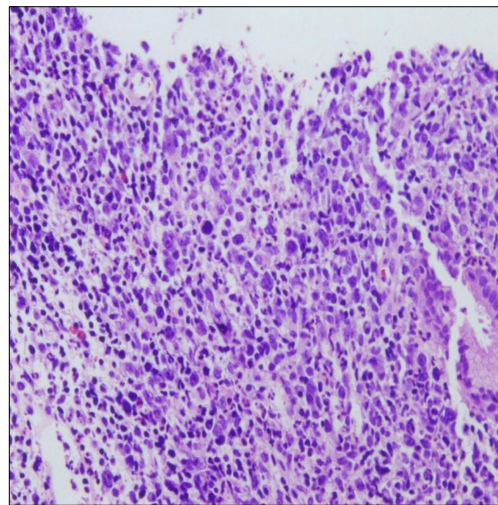


Fig. 3. Lower power view diffuse infiltration of atypical lymphoid cells, neutrophils, and plasma cells in the endocervix (x40).

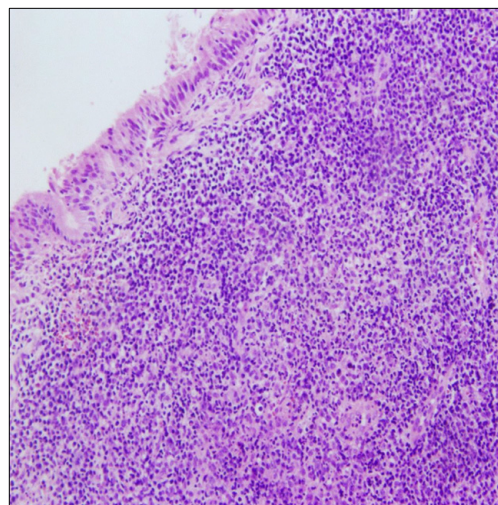


Fig. 4. High power view infiltrating tumor cells showing large irregular hyperchromatic nuclei and increased N/C ratio with non-structural formation (x400).

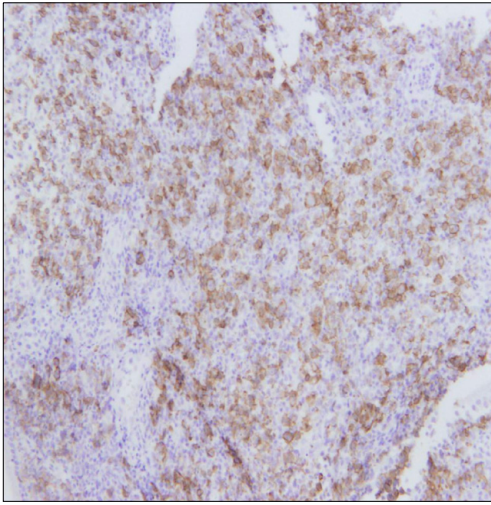


Fig. 5. B-cell, K-67 immunostaining of uterine cervix.

합병증은 나타나지 않았다. 환자 2004년 8월 2일 질 출혈로 전북대 병원에서 입원하여 이에 따른 치료 시행 받았으며 본원에서 자궁세포진 검사상 (2005년 2월 17일, 2월 24일, 4월 3일, 9월 2일) 시행하였으나 이상소견 발견되지 않았다. 2005년 11월 16일 PET (양전자 방출 단층촬영)검사상 Waldeyer's ring에 과대사 소견 보여 생검 결과 비특이적 염증 소견 보였다.

이후 현재까지 환자 더 이상의 치료 없이 정기적으로 추적 관찰 중에 있다.

고 찰

원발성 여성생식기관 림프종은 매우 드물지만 가장 빈번한 곳은 난소(49%), 자궁(29%) 그리고 난관(11%)이다.^{1,4,6} 자궁경부의 원발성 림프종으로 정의되려면 진단 당시 백혈병의 어떠한 증거나 자궁근막의 침범이 없이 자궁경부에 국한된 림프종이어야 한다.⁴ 자궁경부의 원발성 림프종은 모든 림프절 이외 림프종의 0.12-0.6%정도 차지한다.⁴

Freeman 등은 12,447예의 림프종 환자를 검토한 결과 단지 3명(0.02%)에서만 원발성 자궁경부 림프종으로 나타났다.^{2,5}

자궁경부 림프종은 호발연령이 20-80대까지 다양하나 환자의 80%가 폐경전 이었으며 다른 non-Hodgkin's lymphoma (NHL)에 비하여 젊은층에서 호발 하는 경향이 있다. 원발성 자궁경부 림프종의 가장 흔한 증상은

비정상 질 출혈이 가장 많았고(74%), 20%에서는 증상을 보이지 않았다. 증상으로는 비정상 질 출혈과 질 분비물이며 골반통과 성교 후 질 출혈 폐경 후 질 출혈, 성교통이 있을 수 있다.⁵ 전신적인 림프종과는 달리 자궁경부 원발성 림프종에서는 열, 야한증, 체중감소의 증상은 매우 드물다. 골반 검사상 자궁경부가 비대해져 있거나 자궁경부가 고정되어있거나 질과 자궁 결조직에 침범되어 있는 경우가 있을 수 있다.^{4,6} 림프종의 종류와 병변의 크기 병변의 과중정도가 중요한 예후 인자이다.² 진단 시 진찰소견은 자궁경부가 대개 커져있어 자궁경부 편평세포암과 구별하기 힘들며, 원발성 악성 림프종인 경우는 반수 이상에서 직경 4 cm 이상이고, 대부분 내장성의 형상(endophytic type)으로 나타난다.⁷ 자궁경부의 원발성 악성 림프종의 진단은 진단 시 병변이 자궁경부에 국한되어 있고 진단 이후 적절한 진단적 조치에도 불구하고 자궁 경부이외의 신체부위에서 원발 병변으로 의심할 만한 림프종을 찾아내지 못하며 골수 및 말초혈액도 말소견상 백혈병의 증거가 없을 경우에 한하여 진단 할 수 있다. Hughes 등은 대조군에 비해서 전신적 림프종 환자에서 자궁 세포진 검사상 비정상 소견을 더욱 많이 보였다고 보고 한 바 있다.⁸

그러나 자궁경부 원발성 림프종의 진단은 자궁경부 세포진 검사에서 발견될 수도 있으나 세포진 검사상 발견되는 경우는 매우 드물다. 최종 진단은 자궁경부의 조직학적 검사 및 면역조직화학적검사로 확진이 된다.^{4,6,9} 림프종의 세포학적 특징은 세포 크기는 중간이거나 크고 세포질은 작고 핵/세포질 비율이 증가되어있고, 핵인은 저명하며 불규칙적으로 뭉쳐진 염색질 또는 염색중심을 가지고 있으며, 핵에는 유두상 돌기를 가지기도 한다.

림프종의 분류는 Rappaport 분류법, Lukes-Collins 분류법, Working formation 등 여러 가지 분류법이 사용되다가 1994년 발표된 REAL 분류법이 세계적으로 통일된 분류법으로 사용되기 시작하였고 현재는 2001년 발표된 WHO 분류법이 사용되고 있다. 악성 림프종 분류 자체에 있어서는 REAL과 WHO 분류법에 큰 차이가 없으며 가장 큰 차이점은 WHO 분류법에서는 림프구 기원의 종양 뿐 아니라 골수세포, 조직구/망상세포, 비만세포 기원의 종양도 분류하였고 Clinical Advisor Committee를 구성하여 분류법 제정과정 중에 분류법의 임상적 의의를

검증했다는 점을 들 수 있다. DLBCL (Diffuse Large B cell Lymphoma)은 REAL 및 WHO 분류상의 아형으로 핵의 크기가 정상 림프구 두 배 이상이거나 정상 대식세포 핵 크기 이상인 large neoplastic B lymphoid cell이 광범위하게 증식하는 것이다. WHO 분류상 서구에서는 성인 non-Hodgkin's lymphoma (NHL)중 광범위 B형 대세포 림프종(DLBCL, Diffuse Large B cell Lymphoma)이 30-40%를 차지하며, 개발도상국에서는 더 높은 비율을 차지하고 있다. 40%정도의 환자에서 적어도 초기에는 림프절 부위에 국한된 양상을 나타낸다. 가장 흔한 림프절 이외 병변부위는 GI tract이지만 skin, CNS, bone, testis, soft tissue, salivary gland, female genital tract등을 포함한다.¹⁰

면역 표현형은 CD19, CD20, CD22, CD79a와 같은 B 세포 표현형을 나타내지만 이들 중 하나 이상이 결핍될 수 있다. 표면 또는 세포질 면역글로부린이 50-70%에서 양성이며 BCL2는 증례의 30-50%에서 양성이다.

Ki-67염색에 의해 검출되는 증식비율(proliferation fraction)은 40% 이상으로 보통 높은 편이며 증례에 따라서는 90% 이상이 되기도 한다.¹⁰

여성생식기 림프종의 조직학적 형태 중 가장 흔하게 나타나는 것은 REAL 및 WHO 분류를 기준으로 하였을 때 광범위 B형 대세포 림프종이다. 이번 경우에도 가장 흔한 광범위 B형 대세포 림프종이었다.

자궁경부 원발성 림프종의 원인은 아직 명확히 밝혀진 것은 없다. 지난 수십 년간 면역억제치료가 증가함에 따라 그리고 진단기술의 발달로 림프절 이외 림프종의 유병 율도 증가되었다.

Pham 등은 림프절 이외 림프종이 AIDS (후천성 면역 결핍증)와 관련된 림프종의 가장 중요한 특징으로 자궁경부 림프종은 단지 HIV와 연관지어서 보고하였다.¹¹ 그러나 Aozasa 등은 만성적인 염증과 자궁 림프종과의 관련성을 제기하였다.¹² 하지만 만성적인 염증이 갑상선, 유방, 위의 림프종으로 진행하는데 중요한 역할을 한다고 하여도 만성적인 염증이 자궁경부 림프종으로 진행하게 하는 명백한 증거는 없다.¹³ 일반적으로 원발성 자궁경부 악성 림프종의 병기와 조직학적 진단이 정확히 되어지고 적절한 치료, 즉 방사선 치료, 수술 요법, 항암 화학요법이 이루어질 때 좋은 예후를 보이고 있다. 그러므로 정확한 조직학적 진단과 병기 설정에 있어 과거에는 림프관 조영술, 전산단층촬영이 도움이 되었으나 지

금은 자기공명영상의 등장으로 더욱 더 정확한 병기 설정이 가능하게 되었다. 과거에 일반적으로 원발성 자궁경부 악성 림프종의 치료는 방사선 요법이 주된 치료였다.⁷ 그러나 방사선 치료는 잠재한 파종성 병변의 치료까지 다 될 수 없고, 가임연령의 여성에서는 생식기능의 파괴를 동반하기에 항암화학요법 및 수술적 치료가 대두되었다.¹⁴

수술적 치료는 Smith와 Klopp (1961)에 의해 국한된 non-Hodgkin's lymphoma에서 수술적 제거가 치유에 도움이 된다는 보고 이후에 수술적 접근을 시도하게 되었다.¹⁵ Kuo 등에 의하면 조직학적 분화도가 나쁜 경우에 항암 화학 치료 후에 수술을 시행하여 좋은 결과를 보고하였다.⁴ 이와 같이 최근에 치료는 방사선 치료요법 한 가지 이외에 다른 치료를 동반하여 잠재성 병변의 제거 및 폐경 이전 여성에서는 난소의 기능을 살리기 위해 다른 치료의 방법을 선택하고 있는 실정이다.

적절한 치료법은 아직 확립되지 않았으나 임신을 원하는 여성에서의 적절한 치료는 화학적 항암 치료가 사용될 수 있다.¹⁶ 여러 가지 보고에서도 조직 분화도가 높고, 병기가 높은 환자에 항암요법을 시행하여 좋은 예후를 보였다.¹⁷

Sandvei 등에 의하면 22세 된 미 경산부 환자에서 6회의 항암 화학적 치료 후 건강한 아이를 분만 하였으며 그 후 6년 동안 재발없이 지내왔다고 보고하였다.¹⁴ 현재 사용되고 있는 화학적 항암약물은 CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone)이 흔히 사용되고 있으며 6-8회 사용한다.¹⁸ 4차 항암치료 후에 완전 관해가 되었다면 2차례 더 시행 후 중단을 하게 되며 70% 정도의 완전 관해를 이룰 수 있고 이러한 환자에서는 50-70% 정도에서 치료가 될 수 있다.¹⁸

이에 본 증례는 원발성 자궁경부 악성 림프종 진단 받고 항암화학 치료 후 현재까지 재발없이 관찰중인 환자에 대해 간단한 문헌 고찰과 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. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-60.

3. Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The national cancer database report on non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1997; 80: 2311-20.
4. 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.
5. 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.
6. Gutman PD, Williams JP, Dveksler GS, Hoffmeister K, Cotelingam 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.
7. Rhim CC, Roh SR, Kim DJ, Song MK, Lee JS, Joo HK. A case of malignant lymphoma originated from uterine cervix. *Korean J Obstet Gynecol* 2001; 44: 1588-90.
8. Hughes RG, Colquhoun M, Eccles DM, Alloub M, Parker AC, Norval M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in lymphoma patients: a cytological and colposcopic study. *Br J Cancer* 1989; 59: 594-9.
9. 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.
10. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. WHO classification of tumors pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001. p.109-253.
11. 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.
12. 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.
13. Aozasa K, Ohsawa M, Saeki K, Horiuchi K, Kawano K, Taguchi T. Malignant lymphoma of the breast. Immunologic type and association with lymphocytic mastopathy. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 699-704.
14. 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.
15. Smith DF, Klopp CT. The value of surgical removal of localized lymphomas. II. Evaluation of roentgen ray therapy. *Am J Surg* 1961; 27: 755-8.
16. Dursun P, Gultekin M, Bozdag G, Usubutun A, Uner A, Celik NY, et al. Primary cervical lymphoma: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 484-9.
17. Komaki R, Cox JD, Hansen RM, Gunn WG, Greenberg M. Malignant lymphoma of the uterine cervix. *Cancer* 1984; 54: 1699-704.
18. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Kurt J. Isselbacher, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. The McGraw-Hill Companies; 2004. p.651-2.

A case of primary malignant lymphoma of uterine cervix

Myung In Kim¹, Si Nae Jang¹, Sang Young Ryu¹, Seok Chul Choi¹,
Moon Hong Kim¹, Beob Jong Kim¹, Seung Sook Lee²

*Department of Obstetrics and Gynecology¹, Department of Anatomic Pathology²
Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea*

Although in the past two decades there has been a sharp rise in the incidence of extranodal primary lymphomas, non-Hodgkin's lymphoma (NHL) of the female genital tract is still rare. There is still no consensus on the management of cervical lymphomas. The malignant lymphoma localized in uterine cervix is rare and characteristically symptom free expressed. A 26-year-old woman presented in March 2004 with uterine bleeding. After the patient underwent punch biopsy, primary cervical malignant lymphoma was diagnosed. Six courses of chemotherapy were administered in an adjuvant setting. Thirty-nine months (May 2007) after the diagnosis the patient was alive and without signs of recurrent disease. In this report, one case of primary cervical lymphoma diagnosed by punch biopsy is reported and associated literature is discussed.

Key Words : Lymphoma, Uterine cervical neoplasm
