

## 난소종양으로 재발된 급성 임파구성 백혈병

한양대학교 의과대학  
임상병리과 소아과\* 소아외과\*\*

정용호·정세윤·정화순·김춘원

김기홍·이근수\*·정풍만\*\*

### 서 론

최근에 이르러 백혈병에 대한 진단의 정확성, 화학요법의 발달, 중추신경계의 백혈병 예방을 위한 방사선 치료의 병용등으로 백혈병 환자의 생존기간이 연장됨에 따라 골수의 백혈병의 발생 빈도가 증가하고 있다.

백혈병의 골수외의 재발은 모든 장기에서 볼 수 있으나 주로 중추신경계, 고환등에 생기며 드물게 난소, 간, 신장, 눈의 전방등에 발생한다<sup>1-6)</sup>.

난소의 백혈병 침윤은 백혈병의 어느 형(型)에서나 볼 수 있으며 질병의 후반부, 화학요법의 중지 시, 화학요법으로 비교적 오랫동안 관해를 보인 환자에서 많이 발생한다. 대개의 경우 크기가 적고 임상증상이 없어 생존시 보다는 부검시에 발견되는 경우가 많다<sup>7-14)</sup>.

저자들은 11세 여자환자에서 급성임파구성 백혈병으로 진단 후 27개월간 임상적 관해 중 비교적 큰 난소 침윤으로 재발된 예를 경험하고 문헌 고찰과 아울러 보고하는 바이다.

### 증 례

환자 : 이0정 여자 11세

병력 : 환자는 27개월전 본원에서 급성임파구성 백혈병으로 진단을 받고 prednisolon 40mg/m<sup>2</sup>, Vincristine

1.5mg/m<sup>2</sup>, Daunomycin 25mg/m<sup>2</sup>로 완해요법 후, 중추신경계 예방요법으로 수강내 methotrexate 12mg/m<sup>2</sup>를 주입하고 두개방사선조사(2000rads)를 시행하였으며, 유지요법으로 6-mercaptopurine 50mg/m<sup>2</sup>, methotrexate 20mg/m<sup>2</sup>를 주입한 후 퇴원하였다.

그 후, 폐염, 장염이 합병되어 발병 3개월, 5개월에 재입원, 치료를 받았으며, 발병 15개월에 두통, 구토 등 중추신경계 백혈병 증상을 보여 수강내에 methotrexate를 15mg투여 받은 후 매 2~3개월마다 입원하여 유지요법으로 치료받아, 완해증 발병 26개월부터 좌하복부 동통과 종괴가 만져져 입원 수술하였다.

#### 이화학적 소견 :

검사소견 : 말초 혈액검사, 진단시골수검사, 뇌척수액검사는 표(Table 1,2,3)에서 보는 바와 같다.

#### 병리학적 소견 :

육안적 소견 : 적출된 난소의 크기는 8.5×6×5cm 이었고 무게는 70g이었다. 비교적 평활한 피막에 둘러싸여져 있으며 결절상을 증하고 있었다. 절단면은 비교적 두터운 섬유조직에 의하여 나누어진 둥글고 비교적 경한 적갈색의 종양으로 대치되어 있었다. 종양의 중심부에는 출혈 피사가 관찰되었다.

현미경적 소견 : 난소는 전체적으로 종양조직으로 대치되어 정상조직은 찾아 볼 수 없었고 종양의 구성세포들은 비교적 크기가 일정한 원형으로 핵은 크고 세포질은 적으며 핵염색체는 비교적 섬세하며 한개내지 두개의 크고 분명한 핵소체를 가진 임파아구 세포로 구성되어 있었다.

### 고 안

최근에 이르러 백혈병에 대한 진단이 정확해지고 이

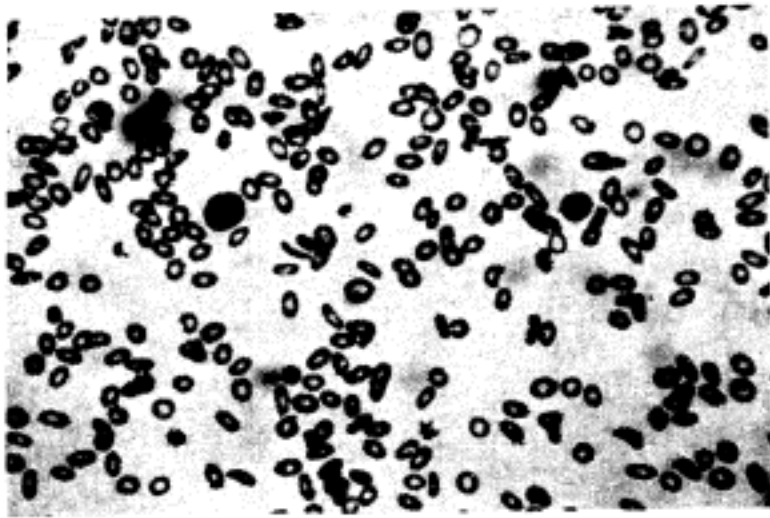


Fig. 1. Peripheral blood smear at that time diagnosed as ALL (Wright stain,  $\times 400$ )

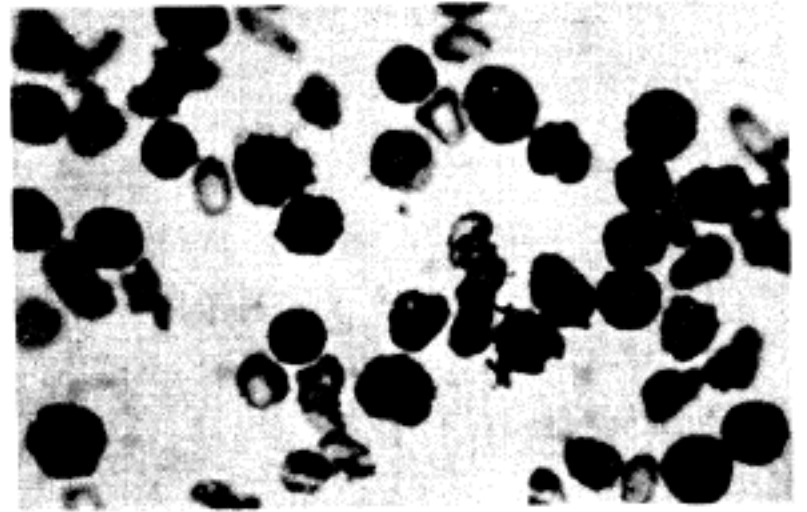


Fig. 2. Bone marrow smear at that time diagnosed as ALL. Replacement of almost leukemic cell (lymphoblast) are observed (Wright stain,  $\times 1000$ ).

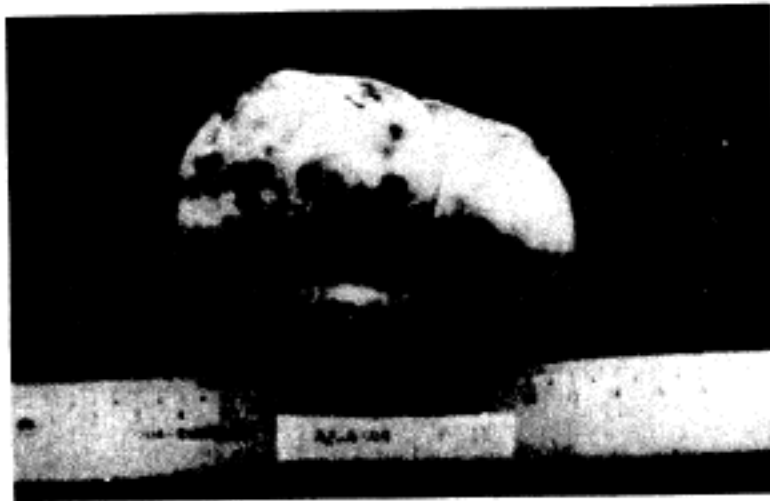


Fig. 3. The enlarged ovary which shows smooth glistening with multifocal hemorrhages on outer surface.

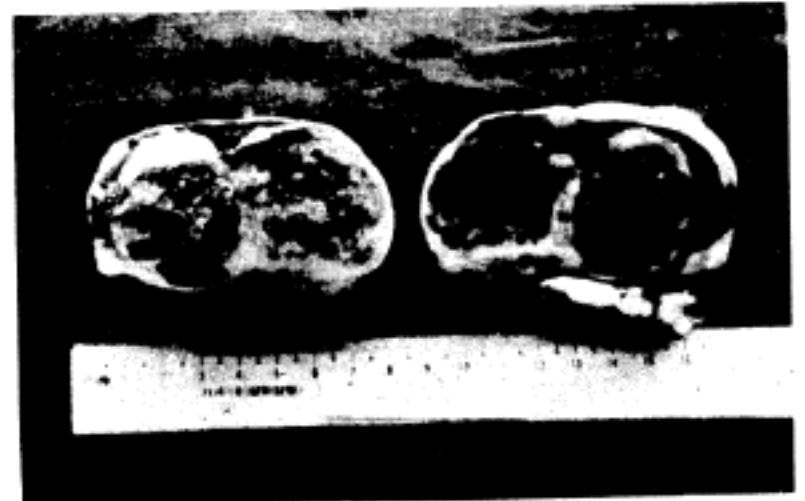


Fig. 4. The cut surface of the ovary, complete replacement by gray-white tumor mass with multifocal hemorrhage and necrosis.

에 따른 효과적인 화학요법이 대두되고 관해유지방법의 개선 및 보조요법의 발달, 특히 중추신경계 백혈병의 예방을 위한 방사선 치료의 용동으로 백혈병의 생존기간이 연장됨에 따라 골수의 백혈병의 발생빈도가 증가하고 있다.

백혈병의 골수의 침윤은 거의 모든 장기에서 볼 수 있으나<sup>14)</sup>, 주로 leukemic sanctuary area인 중추신경계, 고환등에서 관찰되며 드물게 난소, 간, 신장, 눈등을 침범하기도 한다.

이 leukemic sanctuary area는 처음 malignant transformation시 부터 전이되어 있는 leukemic cell nest라

생각되며 이 세포들은 임상적으로 관해를 유도한 화학요법제의 치료에도 불구하고 완전히 소멸되지 않고 남아있다가 증식하여 임상적으로 발견되는 것으로 생각된다<sup>15,16)</sup>.

효과적인 화학요법제의 치료에도 불구하고 sanctuaries의 백혈병 세포의 실존에 대한 이유는 확실하지 않지만 해부학적 위치, 혈관분포, 체온, 미소환경, Blood-gonad barrier, Blood-brain barrier등의 세포내 인자와 항암제에 대한 내성, seed concept등의 세포내 인자가 관여된다고 추측된다<sup>14,15,17)</sup>. 이 sanctuaries의 백혈병의 재발은 다른 골수의 장기에 재발을 가져오거

Table 1. CBC finding in patient

	80			81		82	
	5/10	5/27	10/14	8/22	2/2	8/31	
RBC	210	324	258	286	305	341	
Hb	5.9	8.6	8.7	10.4	11.0	12.9	
HCT	20	26	23.4	30.3	31.4	37.7	
WBC	4500	1900	2300	2000	2200	3400	
Stab			7	2	10	22	
Seg.	1	3	25	41	22	41	
Lympho	70	97	63	53	57	34	
Mono					1	2	
Blast	29	0	0	0	0	0	
PLT	3000	22000	59000	212000	134000	228000	
Reti. Count (%)	0.1		0.8	0.4	1.5		

Table 2. B.M. finding in patient

Myeloblast	0.8%
Promyelocyte	2 %
Myelocyte	1.5%
Lymphocyte	1.9%
Lymphoblast	92.4%
Rubricyte	0.6%
Metarubricyte	1 %

Table 3. CSF finding

	80		81		82	
	5/20	8/22	9/5	6/9		
Total protein (mg/dl)	15	12	23	18		
Suger (mg/dl)	43	38	49	103		
Chloride (mEq/l)	116	127	114	117		
WBC	0	42	1	0		
RBC	0	10	1	0		
Pressure (mmHg)	250					

나 골수내 재발을 가져오기도 한다<sup>2,18)</sup>.

Mathe등<sup>15)</sup>은 생존시 임상적 관해를 보인 환자 31명의 부검 12예에서 residual leukemic foci가 있음을 보고 했다.

급성 백혈병의 골수의 침윤은 백혈병의 경과중 어느 시기에나 나타날 수 있고 특히 혈액학적으로 오랫동안 관해가 온 환자에서 많이 발견된다. 또한 백혈병의 예후가 불량한 인자를 갖고 있었던 환자, 즉, 진단시에 나이가 어리고 말초혈액중 백혈구 수가 많고 혈소판 수가 적고, T-cell 백혈병인 경우에 많다.

골수의 백혈병의 침윤은 예후의 결정이나 치료의 중지여부를 결정하는데 중요하다.

과거의 중추신경계의 백혈병의 발생빈도는 20%이상이었으나 중추신경계 예방요법으로 단독적인 중추신경계 발병율은 5%이하로 빈도가 감소하고 고환, 신장, 간, 난소 등이 호발장기로 부각되었다<sup>1,2,5,10,21-23)</sup>.

임상적으로 임파구성 백혈병의 고환 침윤의 빈도는 8-16%<sup>2,24)</sup>이며 백혈병으로 사망한 환자의 부검시 고환 침윤의 빈도는 27-92%이다<sup>25)</sup>. 고환생검시 조직소견은 고환침윤은 주로 간질에 일어나며 Leydig 세포는 알아보기 힘들며 단자 Sertoli세포로 배열되어 있고 간혹 정자세포들이 발견되는 수가 있다. 방사선치료 후에는 심한 섬유화가 일어나기도 한다<sup>24,26)</sup>.

난소의 백혈병의 침윤은 급성 백혈병으로 사망한 부검에서는 11-50%라 보고<sup>1,25)</sup> 되었으나 임상적으로 관찰된 예는 매우 드물게 보고 되고 있다<sup>7,9,10,11-13,25,27)</sup>.

한국에서도 중추신경계<sup>28)</sup>, 피부<sup>29,30)</sup>, 고환<sup>31,32)</sup>, 시신경, 유두<sup>33)</sup>등을 침범한 보고 예는 있었으나 난소에 침범된 예는 문헌에서 찾을 수 없었다.

난소의 백혈병의 침윤은 거의 모든 형의 백혈병에서 관찰되며 질병의 후반부, 화학요법의 중지 시, 화학요법으로 비교적 오랫동안 관해를 보인 환자에서 많이 나



Fig. 5. The photomicrography shows diffuse infiltration of ovarian stroma by leukemiz cells (H&E, x400)

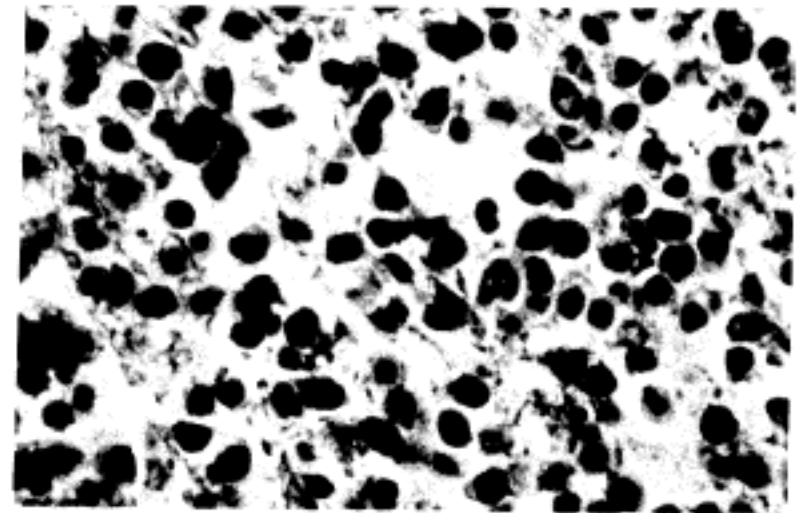


Fig. 6. High power view of the Fig 5. (H&E, x1000)

타난다. 본 환자에서도 처음 진단시 백혈구 수는 4500/mm<sup>3</sup>이었고(blast 29%) 혈소판수는 3000/mm<sup>3</sup>이었으며, 2 횡지 정도의 비장종대를 보였고, 화학요법과 중추신경요법으로 27개월간 관해를 보였었다.

난소와 고환이 부검상 백혈병침윤의 빈도가 비슷함에도 불구하고 난소의 백혈병 침윤의 임상적 보고가 적은 이유는 고환침윤에 비해 임상적 진단이 어렵다. 또한 난소와 고환의 온도차이 때문이라는 보고가 있다. 이는, 화학요법제는 더 높은 온도에서 효과적이며, 일측성, 잠복고환 환자에서, 백혈병의 침윤은 정상고환에서만 발견되며 잠복고환에는 발생하지 않았다는 보고가 뒷바침 해주었으나, 잠복고환에만 백혈병의 침윤이 있다는 보고<sup>35)</sup>도 있어 신빙성이 떨어졌다. 또 화학요법제의 영향을 들 수 있는데 아직 확실한 원인은 모르지만 현재의 화학요법이 고환침윤보다는 난소침윤을 예방하는데 더 효과적이다. 여기에는 미세환경인자, Blood-gonad barrier 같은 여러 인자가 관여한다고 추측된다. 백혈병 침윤이 안된 백혈병 환자의 난소는 난포성숙의 장애가 온다. 이 난포성숙의 장애가 질환자체 때문인지 화학요법제에 의한 것 인지는 확실하지 않다<sup>36)</sup>. 그러나 Alkylating agent는 난포의 성장을 방해하고 작은 난포체를 파괴시켜 무월경을 유발시키며<sup>37,38)</sup> cytotoxic drug<sup>39)</sup>도 성장하는 세포의 증식과 성장을 방해한다는 보고가 있다.

급성임파성백혈병이 오랫동안 관해가 온 예에서 화학요법의 중지시에는 난소에 대한 정확한 이학적 검사를 하여야 하며 난소의 초음파 검사를 시행하면 진단하는

데 도움이 된다는 보고도 있으나<sup>12)</sup> 난소의 초음파검사를 난소가 커진 증상이 없는 백혈병환자 15예에서 시행하였으나, 1예에서도 난소침윤된 예를 발견하지 못했다는 보고<sup>40)</sup>도 있어 동상점사로 시행하기에는 더 연구가 필요하다.

### 결 론

저자들은 11세 여자환자에서 급성임파구성 백혈병으로 진단 후 27개월동안 관해 중 비교적 큰 난소침윤으로 재발된 1예를 경험하고 문헌고찰과 아울러 보고하는 바이다.

### REFERENCES

- 1) Hustu Ho, Aur FJA: *Extramedullary leukemia Clin Hematol* 7:313-337, 1978
- 2) Stoffel TJ, Nesbit ME, Levitt SH: *Extramedullary involvement of the testes in childhood leukemia. Cancer* 35:1203-1211
- 3) Till MM, Hardisty RM, Pike MD: *Long survivals in acute leukemia. Lancet* 1: 534-538, 1973
- 4) Evance AE: *Central nervous system involvement in children with acute leukemia. Cancer* 17:256, 1964
- 5) Silverstein MN, Bayrd ED: *Nonmeingeal extramedullary relapse in leukemia. Arch Intern Med.* 123:401, 1969
- 6) Lucia SP, Harold Mills: *Visceral involvement in*

- primary neoplastic disease of the reticuloendothelial system. *Cancer* 12:1193, 1952
- 7) JEN-YIH Chu, Thomas V, Cradock: *Ovarian tumor as manifestation of relapse in acute lymphoblastic leukemia. Cancer* 48:377-379, 1981
  - 8) Ballon SC, Donaldson RC, Berman ML: *Myeloblastoma of the ovary. Arch Pathol Lab. Med* 102:474-476, 1978
  - 9) Obeid D, Cotter P, Sturdee DW: *Acute leukemia relapse presenting as ovarian tumor. Br J Obstet Gynecol* 86:578, 1979
  - 10) Salem OZ, TH Kim: *Leukemic involvement of the ovaries in childhood acute lymphocytic leukemia. J Pediatr* 100:422, 1982
  - 11) Chu JY, Cradock TV, Danis RK: *Ovarian tumor as manifestation of relapse in acute lymphoblastic leukemia. Cancer* 48:377, 1981
  - 12) Gayle H Bickers, Joanna J Siebert: *Sonography of ovarian involvement in childhood acute lymphocytic leukemia. AJR* 137:339, 1981
  - 13) Cecalpabo AJ, Frankel CS, Sullivan MP: *Pelvic and ovarian extramedullary leukemia relapse in young girls. Proc Am Assoc Cancer Res* 20:365, 1979
  - 14) E. Viadama, IDJ Bross, JW Pickren: *An autopsy study of the metastatic patterns of human leukemia. Oncology* 35:87-96, 1978
  - 15) Nies BA, Bodey GP Thomas LB: *The persistence of extramedullary leukemic infiltrates during bone marrow remission of acute leukemia Blood* 26:133, 1965
  - 16) Mathe G, Schwarzenberg L, Mery AM, et al: *Extensive histological and cytological survey of patients with acute leukemia in complete remission. Br Med J* 1:640, 1966
  - 17) Simone JV, Holland E, Johnson W: *Fatalities during remission of childhood leukemia. Blood* 39:759-60, 1972
  - 18) Nies BA, Bodey GP, Thomas LB, et al: *The persistence of extramedullary leukemic infiltrates during bone marrow remission of acute leukemia. Blood* 26:133, 1965
  - 19) Steinfeld AD: *Radiation therapy in the treatment of leukemia infiltration of the testes. Radiology* 120:682, 1976
  - 20) Miller DR: *Acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin Am* 27:269, 1980
  - 21) Mahroo H, Wolf WZ: *A long term study of cerebrospinal leukemia. J Pediatrics* 67:23 1955
  - 22) Audrey FE, Giulio J: *Central nervous system complication of children with acute leukemia. J Pediatrics* 64:94, 1964
  - 23) Rhomes JA, Joseph Simone H: *Central nervous system leukemia and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. Blood* 37:272, 1971
  - 24) Kuo T, Tschang T, Chu J: *Testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia during bone marrow remission. Cancer* 38:2604, 1976
  - 25) Sullivan MP, Hrgovcic M: *Extramedullary leukemia. Clin Pediatric Oncology 2ed St. Louis CV Mosby* 371:396, 1977
  - 26) Wong KY, Ballard ET: *Clinical and occult testicular leukemia in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr* 96:569, 1980
  - 27) Till MM, Hardisty RM, Pike MD: *Long survivals in acute leukemia. Lancet* 1:554, 1973
  - 34) Van Eys J, Sullivan M: *Testicular leukemia and temperature. Lancet* 2:256, 1976
  - 35) Garwicz S, Hedling L: *Testicular leukemia and temperature. Lancet* 2:630, 1976
  - 36) R. Himelstein-Braw, H Peters: *Morphological study of the ovaries of leukemic children. Br J Cancer* 38:83, 1982
  - 37) Warne GC Fairley KF: *Cyclophosphamide-induced ovarian failure. N Eng J Med* 289:1159
  - 38) Miller JJ: *Multiple late complication of the therapy with cyclophosphamide, including ovarian destruction. Am J Med* 50:530, 1971
  - 39) Spiers: *Mode of action and clinical uses of therapeutic agent in leukemia. Gunz & AG Baike Grune & Stratton New York, 561*
  - 40) Mahoney DH, Gonzales ET, et al: *Childhood acute leukemia. Cancer* 48:1964, 1981

= Abstract =

**A Case of Leukemic Involvement of the Ovary in  
Acute Lymphoblastic Leukemia**

**Yong Ho Chung, M.D., Sea Yoon Chung, M.D.,  
Wha Soon Chung, M.D., Choon Won Kim, M.D.,  
Ki Hong Kim, M.D., Poong Man Jung,\* M.D.  
and Keun Soo Lee,\*\* M.D.**

*Department of Clinical Pathology, Pediatric Surgery,\*  
Pediatrics,\*\* College of Medicine, Han Yang University,  
Seoul, Korea*

Since the advent of combination chemotherapy and central nervous system prophylaxis, more children with

acute lymphoblastic leukemia have achieved prolonged remission. Prolonged survival has had result in extramedullary leukemia being recognized more frequently in patients still in bone marrow remission. Central nervous system and the testes have been the most frequently recognized antemortem extramedullary relapse sites.

However, leukemic involvement of the ovary has received little attention, and the significance of ovarian-associated relapse in relation to the eventual outcome of the patient has not been investigated.

Recently, we experienced an 11 year-old girl with acute lymphoblastic leukemia in hematological remission in whom a large ovarian tumor developed due to leukemic infiltration. We report in this case and briefly pertinent review of literature was done.