

자궁원발성 비호지킨 악성림프종 - 3예 보고 -

한양대학교 의과대학 병리학교실 및 산부인과학 교실*

박 찬 필 · 고 영 혜 · 이 중 달
박 문 일 · 김 경 태 · 조 삼 현*

Non-Hodgkin's Lymphoma of the Uterine Cervix - 3 cases report -

Chan-Pil Park, M.D., Young-Hyeh Ko, M.D., Jung-Dal Lee, M.D., Moon Il Park, M.D.,
Kyung Tai Kim, M.D.* and Sam Hyun Cho, M.D.*

Department of Pathology & Obstetrics and Gynecology*
Hanyang University College of Medicine

Three patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix are reported and the literature is reviewed. All the three patients in the current study presented with vaginal bleeding. They were found to have diffuse large cleaved cell lymphoma, one of which was multilobated variant with marked sclerosis. Histologically, differential diagnosis from undifferentiated small cell carcinoma, endometrial stromal sarcoma & other sarcomas was difficult and requires special stains including immunohistochemical study. Vaginal pap smears were diagnosed as 'class V; malignant lymphoma' in only one patient. Immunologically, two cases were β -cell lineage and one case was T-cell lineage. All the patients were treated with chemotherapy only and showed good responses. (Korean J Pathol 1995; 29: 368-373)

Key Words: Malignant lymphoma, Uterine cervix, Multilobated lymphoma

서 론

림프절외 장기에서 발생하는 악성 림프종은 대부분 위장관, Waldeyer환 및 피부에 호발하며 자궁 및 질에서 원발하는 경우는 매우 드물어 여성의 림프절외 림프종의 2%를 차지한다¹. 악성 림프종은 원발성 자궁종양의 0.008%를 차지할 정도로 드물고² 증상이

자궁경부에 흔한 상피성 종양과 유사하여 임상적으로 감별하기 어렵다. 병리조직학적으로도 여포성 경부염 등의 염증성 병변이나 육종과 같은 병변으로 오진될 수 있어 이 질병이 드물지만 자궁에서 발생할 수 있다는 점을 인식하고 그 특징에 대해 잘 이해하는 것이 정확한 진단과 시기 적절한 치료를 위해 중요하다. 저자들은 최근 자궁경부 및 체부에서 발생한 비호지킨 림프종 3예를 경험하여 그 임상적, 병리학적, 면역조직화학적 소견을 기술하고 문헌상에 보고된 예들과 본 증례들과의 특징을 비교하였다.

접 수: 1994년 8월 18일, 게재승인: 1994년 11월 25일
주 소: 서울시 성동구 행당동 17번지, 우편번호 133-792
한양대학교 의과대학 병리학교실, 박찬필

증례 1.

54세 여자 환자가 심한 질 출혈로 내원하였다. 과거력상 한차례 심한 질 출혈로 개인의원에 내원한 적이 있었으며 별 다른 이상없이 지내 왔었다. 검사실 소견상 혈중 헤모글로빈 2.8mg%였다. 출혈성 자궁근종 의심아래 골반 검사를 시행하였으며 자궁의 경부가 돌출되어 있었다.

자기 공명 단층 촬영상 다수의 자궁근종과 아울러, 분엽상을 보이는 거대한 종괴가 자궁의 서체부와 경부 전체를 침범하면서 질 전벽을 따라 방광 후벽까지 침윤하는 양상이며 다수의 큰 림프절이 우측 및 내측 골반 림프절(chain)을 따라 관찰되어 임상적 및 방사선학적으로 자궁경부암 FIGO stage IVa로 진단되었다.

종괴는 방광 후벽과 심한 유착을 보여 자궁 경부에서 조직생검을 시행하였다. 종양은 간질의 심한 섬유화를 보이며 작은 종양세포들이 열을 이루며 침범하는 양상이 미분화 암종이나 악성 육종을 시사하였다. 조직학적으로 이노쪽으로도 진단하기 어렵고 LCA, Vimentin, EMA를 이용한 면역조직화학염색 결과가 분명치 않아 진단을 유보하였다. 정확한 진단을 위해 질 생검을 실시하였다. 절단면상 생선살 모양의 부드러운 조직으로 출혈이나 괴사의 소견은 없었다. 현미경 소견상 종양세포들은 핵의 심한 다분엽성을 보이는 림프구들로 구성되었다. 핵은 섬세한 염색질을 소유하며 불분명한 작은 핵소체를 보였다. 세포질은 중등도의 호산성을 띠며 세포의 경계는 불분명하였다.

종양 세포들은 주위에 심한 간질의 섬유화를 동반하였고, 면역조직화학 검사에서 종양세포는 MB-2 (Bio-genex)와 L-26(CD20, Dakopatts)에 양성하였고 UCHL-1(CD45RO, Dakopatts) 및 MT-1(CD43, Biogenex)에 음성이어서 다분엽상 B세포 림프종으로 진단하였다.

종괴의 크기가 크고 방광 후벽까지의 침윤되어 있는 양상으로 수술은 불가능하여 네차례에 걸친 항암요법(Cytosan, Vincristine, Adriamycin, Prednisolone, Blcomycin)을 시행한 후 종괴의 크기가 현저히 감소하였다.

증례 2.

0-1-1-0(T-P-A-L)의 산과력을 가진 25세의 여자 환자가 질출혈 및 분비물을 주소로 내원하였다. 골반 검사상 자궁경부의 전후면에 걸쳐 점막의 비후와 결절상 종괴가 관찰되었다. 세포 도말검사서 악성림

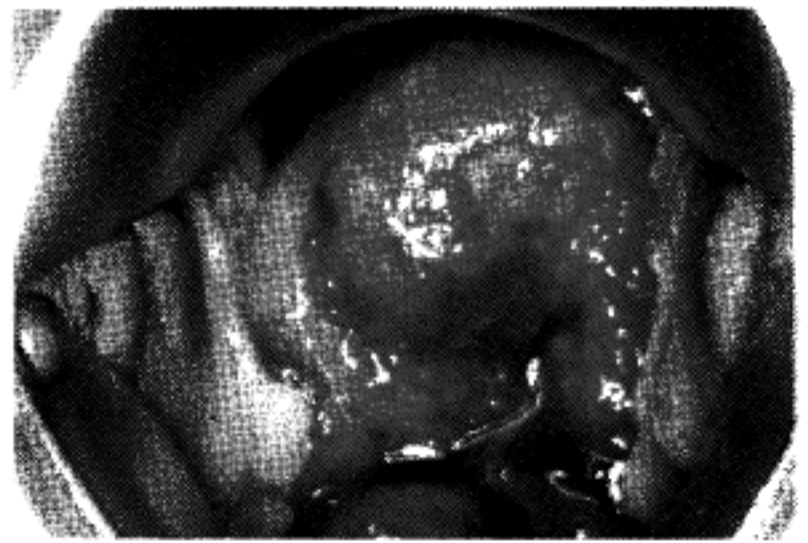


Fig. 1. Colposcopic finding of case 2. Protruding mass is located on anterior lip of the cervix. The surface shows mucosal erosion & hemorrhage.

프종으로 진단되었다. 질경검사상 자궁경부의 전면에 점막의 분홍색 변색과 함께 결절상 전막 융기가 관찰되었다. MRI 촬영 검사상 자궁경부에 국한되어 있고 주변과의 경계가 매우 좋은 5×5cm 크기의 균일한 신호강도를 나타내는 종괴가 확인되었으며 복상과 골반 강내의 림프절 종대는 없어 FIGO stage IIa로 진단되었다. 초음파검사와 골수검사상 비장, 간 종대와 골수침범은 없었다. 자궁경부의 조직생검상 자궁경부 점막선을 포위하며 파괴시키는 세포 충실도가 높은 비정형성 림프구의 침윤이 있었으며 이들은 크기가 큰 림프구로 소포성의 염색질과 불분명한 핵소체를 보였고 간질의 섬유화는 현저하지 않았다. 면역조직화학 염색상 림프구들은 MT-1(CD43)(+), UCHL-1(CD45RO)(+), MB-2(-), L26(CD20)(-) 이어서 비만성 대구형 세포 림프종, T세포형으로 진단되었다. 환자는 pro-MACE로 항암요법을 두차례 받은 후 육안적으로 관찰되었던 종괴는 거의 소실되어 추적 관찰 중이다.

증례 3.

60세 여자 환자가 한달전부터 시작된 발열, 오한, 복부 불편감과 질 분비물을 주소로 내원하였다. 질의 PAP 도말상 Class II: benign atypia로 진단되었고 복수 천자의 세포학적 검사상 비정형성의 림프구들이 관찰되었다. 복부 초음파 검사상 자궁의 크기가 11.6×6.5×3.8cm으로 약간 커져 있으며, 자궁의 우측 후부에 경계가 잘지워지지 않는 고강도의 신호가 관찰되었다. 자궁경부나 내막에 뚜렷한 종괴는 관찰되지 않았다. 자궁방조직이나 방광후벽으로의 침윤은 관찰되지 않았다. 환자는 네차례에 걸친 항암요

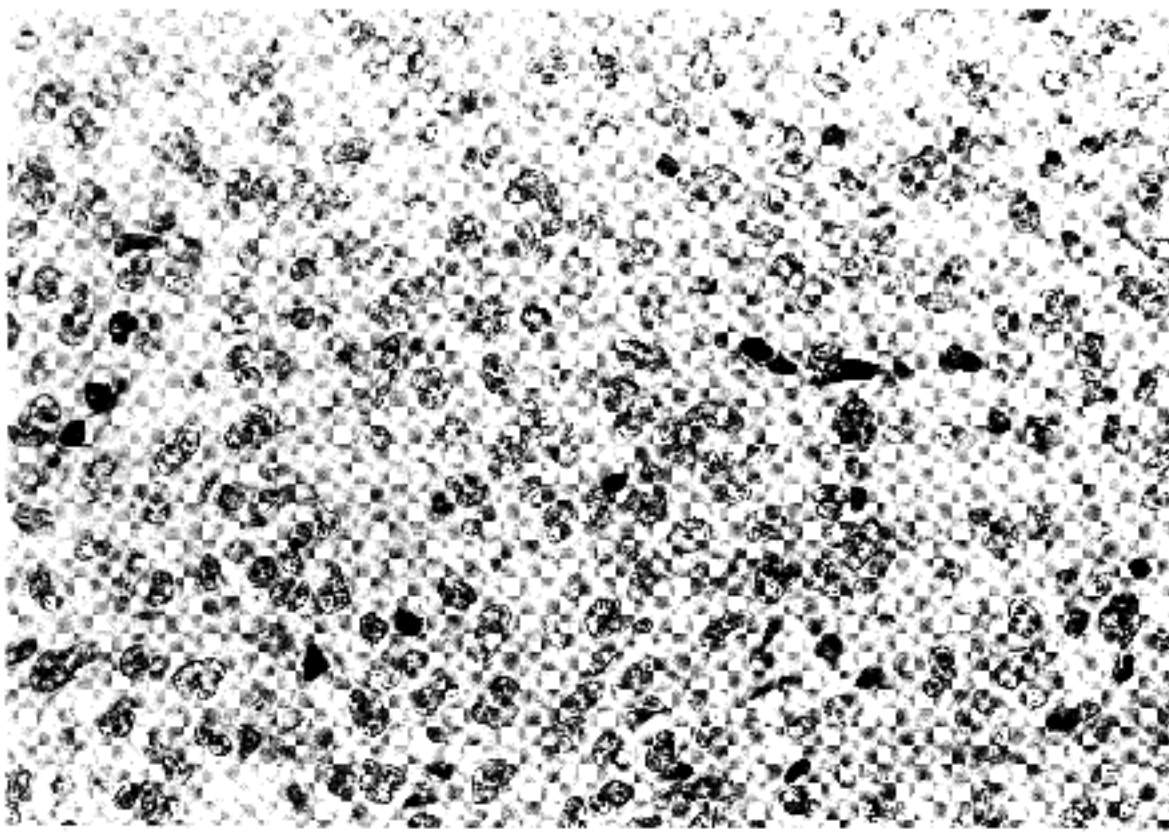


Fig. 2. Microscopic finding of case 1. The infiltrate consist of multilobated large lymphoid cells. Notice the cloverleaf & hypersegmented nuclear configuration.

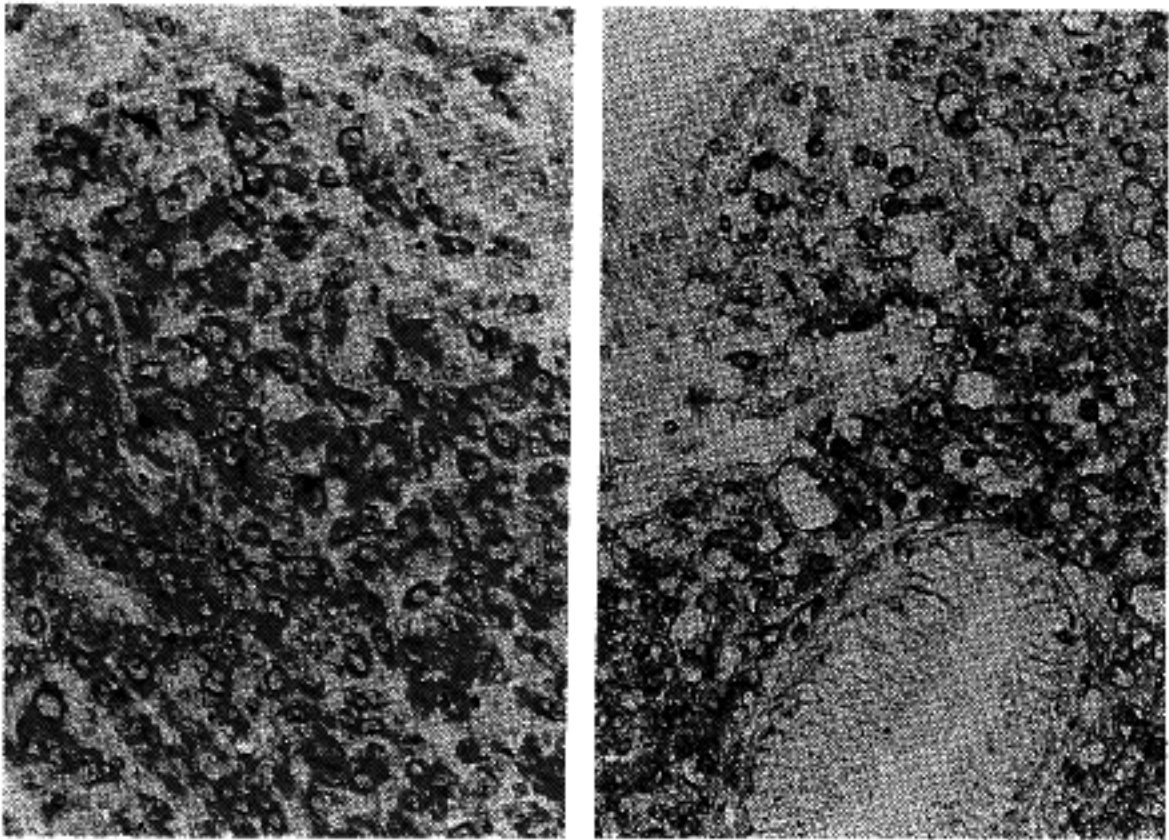


Fig. 3. Immunostain for MB2(left: case 1) and for UCHL1(CD45RO) (right: case 2).

법(ProMACE-MOPP)으로 치료후 자궁의 크기가 작아졌으며 추적 관찰중이다. 자궁경부 생검상 자궁경부 점막선을 둘러싸며 침윤하는 비정형성 림프구들의 침윤이 심하였으며 이들은 중등도로 풍부하고 창백한 세포질을 가지는 대 림프구들로 면역조직화학 염색상 MB2 및 L26(CD 20)에 강하게 염색되어 미만성대세포 림프종, B세포형으로 진단되었다.

고 안

자궁 원발성 악성 림프종은 1974년 Chorlton등이 자궁 경부에 발생한 6예와 자궁체부에 발생한 3예를 보고하면서 23예의 문헌을 고찰한 이후³ 1992년 Perren⁴이 자궁경부와 질삼부에 발생한 5예를 보고하면서 자궁경부 및 질에 발생한 악성 림프종 55예를 발췌하여 분석하였다. 현재까지 영문 문헌상 약 90예에 달하는 자궁원발성 림프종이 보고되어 있다.

단독 보고로는 1984년 Harris등⁵이 25예를 보고한 것이 가장 연구예수가 많은 것이었으며 국내에서 초록으로 1예 보고한 바⁶는 있으나 논문으로 발표된 바는 아직까지 없었다. 자궁내에서의 발생부위는 경부가 가장 흔한데 Chorlton등³의 보고에서는 경부 25예, 체부 7예였고 Harris등⁵은 경부 19예, 체부 2예, 질 4예로 보고하여 자궁경부가 약 80%를 차지한다. 자궁경부의 림프종은 병변이 주로 자궁경부에 위치하며 자궁근층의 침습이 없을때로 정의되는데⁷ 본 증례 3에 모두 적출된 자궁에 의한 표본 검색은 시행하지 못하였으나 자기공명 영상촬영상 병변이 주로 자궁경부에 위치하는 것으로 판명되었다. 자궁의 악성림프종의 빈도가 자궁경부가 가장 높으므로 이 부위에서 발생한 림프종의 임상적, 육안적 양상에 대한 소견이 잘 밝혀져 있다. 자궁경부 림프종의 가장 흔한 증상은 질 출혈로 약 70%의 환자에서¹³ 관찰되며 골반진찰상 종괴가 촉진되는 경우가 10%, 혈뇨가 약 5%의 빈도이며, 간혹 골반통을 동반할 수 있다. 자궁체부 림프종도 질출혈을 주증상으로 하며 질림프종은 종괴, 질출혈의 순서로 발현한다⁵.

발생 연령은 자궁경부가 평균 44세, 질이 평균 52세⁵로 질림프종의 발생 연령이 높다. 육안적으로 자궁경부 림프종은 미만성의 종대를 보여 때로 맥주통 모양으로 보이는 경우가 가장 많고, 점막케양이 드물고, 다발성 결절상을 보이는 것이 10%, 용종양으로 자궁경부를 통해 튀어 나오는 경우도 약 30%에서 보일 수 있다. 이상의 소견을 종합할 때 자궁림프종의 임상적 증상은 자궁암종과 유사하나 육안적으로는 비교적 특징적 소견을 보이는 바 경험 있는 산부인과 의사의 골반진찰에 의해 림프종의 의진이 가능할 것으로 생각된다. 본 예에서도 증례 1은 자궁경부 암종으로 임상적 진단을 하였으나 증례 2 및 3은 진찰소견상 자궁경부 림프종을 의심하고 조직생검을 시행하였다. 자궁 림프종은 점막의 케양이 드물며 주로 점막하 종괴로 자라므로 자궁질 도말검사상 진단율이 낮아 보고된 10예중 4예에서 양성이었다^{8,9}. 본 증례에서도 3예중 1예에서만 악성림프종으로 진단되어 세포학적 검사의 신뢰도는 낮다고 할 수 있다. 조직학적으로 자궁에 원발하는 악성림프종은 대개 비호즈킨 림프종이다. 호즈킨병이 자궁과 같은 골반장기에 국한되어 발생하는 것은 매우 드물며 과거에 보고되었던 예들도¹⁰⁻¹³ 면역조직화학염색이 시행되지 않았던 것으로 호즈킨병과 혼동하기 쉬운 말초 T세포 림프종이나 T세포 침윤을 다수 동반한 B세포 림프종이 오진되었을 가능성이 높다. 비호즈킨 림프종은 특히 자궁 경부에서 종양세포들이 간질의

섬유화에 의해 개개의 흩어지면서 열을 이루거나, 경계가 잘 지어지는 여러개의 큰 결절상으로 자라며 표면 점막상피 직하부에 띠 모양의 종양세포 침윤이 없는 구역을 보인다⁵.

비호즈킨 림프종의 조직학적 아형은 서구에서는 Working Formulation 분류상 미만성 대세포형이 51%, 면역모세포형이 17%, 여포성 림프종이 32%로 보고되었으나⁵ 여포형 림프종의 빈도가 매우 낮은 우리나라에서는¹⁴ 상대적으로 미만성 대세포형의 빈도가 더욱 높을 것으로 생각된다. 본 증례 3에도 모두 미만성 대세포형이었으며 특히 증례 1은 다분엽상 B세포종인 점이 특이하였다. 다분엽상 악성 림프종은 불규칙한 다분엽상의 핵을 소유한 림프구들이 전체 종양의 30% 이상일 경우로 정의하며 비호즈킨 림프종의 한 변형으로 알려져 있다¹⁵. 다분엽상 악성림프종은 Pinkus등¹⁶이 T세포 비호즈킨 병의 변종으로 처음 보고하면서 피부, 신경계, 골, 생식선 등의 림프절의 부위에 호발하며 비교적 예후가 좋은 종양으로 기술하였다. 면역표현형적으로 Palutke등¹⁷의 연구에서는 44%가 B세포형, 56%가 T세포형이었으나 Baarlen등¹⁵의 14예에 대한 연구에서는 T세포형 1예를 제외한 나머지가 모두 B세포형 이어서 보고자에 따라 현저한 차이가 있었으며 이것은 연구대상에 포함된 예들의 원발장기의 분포를 반영하는 것으로 생각된다. 68%가 림프절외 부위에서 발생하는데¹⁵ 국내 외 문헌에 자궁에서 원발한 예는 1예의 보고도 없으며 본 증례 중 1예가 자궁경부에서 원발한 다분엽상 림프종이라는 점 또한 아주 드물어 보고한다. 다분엽상 B세포 림프종의 기원은 여포중심세포로 이를 뒷받침하는 증거로는 B세포 표식자에 양성인 다분엽상 림프구들이 주로 증식성 편도¹⁸나 반응성 림프절의¹⁹ 여포중심에서 발견되고, 종양세포들이 중심모세포나 대중심 세포들과 혼합되어 있다는 점^{19,20}, 일부 다분엽상 림프종이 여포성 증식을 하며^{19,20}, B세포형 미만성다분엽상 림프종이 여포성 림프종에서 발생하였다는 보고들²¹이다.

본 증례 1에서도 다분엽상 림프구들과 함께 많은 중심모세포와 대중심 세포들이 혼합되어 있었으며 특기할 만한 소견은 림프구 침윤 사이의 간질이 심한 섬유화를 동반한 것이었다. Harris등²²은 간질의 섬세한 섬유화를 동반한 비호즈킨 림프종은 대부분 여포중심 기원의 림프종임을 주장하였는데 따라서 본 증례 1의 심한 섬유화는 다분엽상 림프종이 여포중심기원 림프종임을 뒷받침하는 또 다른 증거로 인정된다. 자궁경부의 미만성 대세포 림프종에서 간질의 섬유화는 매우 흔히 보이는 것으로 특히 대구열

세포종에서 특징적으로 나타난다⁵. 따라서 간질의 교원조직 혹은 섬유유의 주행을 따라 종양세포가 열을 지어 배열하므로 섬유화를 동반한 침윤성 암종과의 감별이 어렵다. 섬유화가 심한 곳에서는 대구열 세포가 섬유조직에 둘러 방추형으로 변형되고 마치 섬유모세포처럼 보이므로⁵ 병리조직학적으로 육종처럼 보인다.

본 증례 1에서도 간질의 심한 섬유화로 인하여 첫 번째에 시행한 작은 생검표본으로는 자궁내막 간질 육종, 악성 혼합 윌러리안 육종을 포함한 육종 및 미분화성 소세포암종을 의심하였으며 이어 시행된 두 번째 생검표본에 시행된 특수염색 및 면역조직화학 염색상 Grimelius 음성, chromogranin 음성, NSE 음성인 점으로 미분화성 소세포 암종을 배제하였고 LCA 양성, Vimentin 음성인 점으로 악성 림프종으로 확진하였다. 그외에도 조직학적으로 감별이 필요한 질환은 림프구 침윤이 우세한 염증성 병변으로 심한 만성 경부염, 여포성 경부염이 있다. 본 증례에서는 형태상의 단일성 및 다른 염증세포 침윤이 미미한 점이 림프종 진단을 뒷받침하였다. 여포성 경부염의 감별은 여포성 림프종인 경우 여포의 분포가 매우 조밀하며 여포중심에 starry-sky pattern이 없고, 여포에 외투층이 없는 점, 여포사이에 여포내에서 관찰되는 것과 동일한 구열 림프구들이 관찰되는 점등이다²³. 자궁원발성 림프종의 면역표현형에 대한 연구는 드문데 Aozasa 등²⁴은 3예의 자궁체부 림프종과 4예의 경부림프종이 모두 B세포형이었음을 보고하였고 그외에도 자궁경부 B세포 림프종 1예⁹, 용종으로 발현한 B세포 림프종²⁵이 보고되어 현재까지 보고된 자궁림프종 모두가 B세포 림프종으로 밝혀져 있다. 본 증례는 증례 1, 3이 B세포형, 증례 2가 T세포형이었으며 이들 사이에 육안적, 조직학적으로 별다른 차이점은 관찰되지 않았다.

자궁원발 림프종의 기원에 대하여 최근 Pelstring 등²⁶은 40세 여자에서 림프상피성 병변과 중심구양세포로 보이며 Kappa 경쇄형의 단클론성을 보여 MALT 기원의 림프종에 합당한 자궁경부림프종 1예를 보고하였다. 그러나 자궁림프종의 대부분은 대구열세포형이며 흔히 간질이 섬유화를 동반하는 것으로 보아 대다수가 여포중심 세포 기원의 림프종으로 생각된다. 자궁 림프종의 예후는 난소림프종보다 좋다^{5,27,28}. 자궁절제술 후 방사선 조사나 항암제 치료를 부가할시에 5년 생존율이 77%이며⁵ 특히 병기는 가장 중요한 생존인자로 FIGO stage 보다 Ann Arbor stage가 예후판정에 더 유용하며 Ann Arbor stage IE의 종양은 89%의 5년 생존율을 기대할 수 있는 반

면 주변 림프절에 전이가 있을 때는 현저히 생존율이 떨어진다고⁵. 본 증례들은 3예 모두 Ann Arbor stage IIE 이상으로 이미 진행된 병기로 발견되어 예후가 불량할 것으로 생각되나 아직 최종 추적조사일까지 재발을 하지 않은 상태이다.

결 론

저자들은 자궁경부에서 발생한 악성림프종 3예를 경험하고 간략한 문헌고찰과 함께 보고하였다.

참 고 문 헌

1. Freeman C, Berg JW, Cutler S. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-60.
2. Carr I, Hill AS, Hancock B, Neal FE. Malignant lymphoma of the cervix uteri: histology and ultrastructure. *J Clin Pathol* 1976; 29: 680-6.
3. 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.
4. Perren T, Farrant M, McCarthy K, Harper P, Wiltshaw E. Case Report. Lymphomas of the cervix and upper vagina: A report of five cases and a review of the literature. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 87-95.
5. 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.
6. 조갑래, 박관규, 권건영, 이상숙, 장은숙. 자궁경부의 악성림프종 -1예 보고-. *대한병리학회지* 1993; 27(suppl): A138.
7. Blaustein A. Pathology of the Female Genital Tract. Springer-Verlag, NY 1977, p201.
8. Komaki R, Cox JD, Hansen RM, Gunn WG, Greenberg M. Malignant lymphomas of the uterine cervix. *Cancer* 1984; 54: 1699-704.
9. Taki I, Aozasa K, Kurokawa K. Malignant lymphoma of the uterine cervix. Cytologic diagnosis of a case with immunocytochemical corroboration. *Acta Cytol* 1984; 29: 607-11.
10. Retikas DG. Hodgkin's sarcoma of the cervix. Report of a case. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 80: 1104-7.
11. Nasiell M. Hodgkin's disease limited to the uterine cervix. *Acta Cytol* 1964; 8: 16-8.
12. Anderson GG. Hodgkin's disease of the uterine cervix.

- Report of a case. *Obstet Gynecol* 1967; 29: 170-2.
13. Raggio ML, Bostrom SG, Harden EA. Hodgkin's lymphoma of the uterus presenting as refractory pelvic inflammatory disease. A case report. *J Reproduct Med* 1988; 33: 828-30.
 14. Kim CW, Kim IS, Ko YH, Cho HJ, Yang WI, Kwon GY, Lee DG, Moon HB, Suh CH, Juhng SW, Lee JD, Kim SH. Clinicopathologic and Immunopheno-typic Study of Non-Hodgkin's Lymphoma in Korea. *J Kor Med Sci* 1992; 7: 193-8.
 15. Van Baarlen J, Schuurman HJ, Van Unnik JAM. Multilobated Non-Hodgkin's lymphoma. A clinico-pathologic entity. *Cancer* 1988; 61: 1371-76
 16. Pinkus GS, Said JW, Hargreaves H: Malignant lymphoma. T-cell type. A distinct morphologic variant with large multilobated nuclei. With a report of four cases. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 540-50.
 17. Palutke M, Schnitzer B, Schnitzer B, Mirchandani I, Tabaczka P, Perrotta A, Eisenberg L, Nathan Jr, LE, Gorrin G. T-and B-cell lymphomas look alike. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 360-2.
 18. Said JW, Sassoon AF, Chien K, Shinaku IP, Pinkus GS. Immunoultrastructural and morphometric analysis of B-lymphocytes in human germinalcenters: Evidence for alternate pathways of follicular transformation. *Am J Pathol* 1986; 123: 390-7.
 19. Schuurman HJ, Rademakers LHPM, Kluin Ph, van Unnik JAM. Malignant lymphoma of follicle center cells with marked nuclear lobatin. *Virchows Arch (Cells Pathol)* 1984; 46: 93-107.
 20. Chan JKC, Ng CS, Tung S. Multilobated B-cell lymphoma, a variant of centroblastic lymphoma: Report of four cases. *Histopathology* 198; 10: 601-12.
 21. Jaffe ES, Strauchen JA, Berard CW. Predictability of immunologic phenotype of morphologic criteria in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Clin Pathl* 1982; 77: 46-9.
 22. Harris NL, Ferry JA. Follicular lymphoma and related disorders(Germinal center lymphomas). In Knowles DM eds. *Neoplastic hematopathology*, New York: Williams & Wilkins, 1992; 645-74.
 23. Clement PB. Miscellaneous primary tumors and metastatic tumors of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7: 228-48.
 24. Aozasa K, Saeki K, Ohsawa M, Horiuchi K, Mishima K, Tsujimoto M. malignant lymphoma of the uterus. Report of seven cases with immu-nohistochemical study. *Cancer* 1993; 72: 1959-64.
 25. Broerkmans FJ, Swartjes JM, Van der valk P, Schutter EMJ. Cases reports. Primary malignant lymphoma of the uterus: localization in a cervical polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48: 215-9.
 26. Pelstring RJ, Essel JH, Kurtin PJ, Cohen AR, Banks PM. Diversity of organ site involvement among malignant lymphomas of mucosa-associated tissues. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 738-45.
 27. Chorlton I, Norris HJ, King FM. Malignant reticuloendothelial disease involving the ovary as a primary manifestation. *Cancer* 1974; 34: 397-407.
 28. Osborne BM, Robboy SJ. Lymphomas or leukemia presenting as ovarian tumors: An analysis of 42 cases. *Cancer* 1983; 52: 1933-43.
-