

원발성 외음부 악성 림프종 발생 1예

아주대학교 의과대학 산부인과학교실·해부병리학교실*
윤종혁·박영한·장기홍·유희석·이정필·한재호*·오기석

=Abstract=

Primary non-Hodgkin's lymphoma of the vulva

Jong Hyuck Yoon, M.D., Young Han Park, M.D., Ki Hong Chang M.D.,
Hee Sug Ryu M.D., Jung Pil Lee, M.D.,
Jae Ho Hahn M.D.*, Kie Suk Oh, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Department of anatomy of pathology,
Ajou University Medical College, Suwon, Korea*

Malignant lymphomas of the female genital tract are rare. When it involves the female genital tract, information in the literature regarding the classification, treatment and diagnosis of malignant lymphoma are few. Non-Hodgkin lymphomas (NHL) of the female genital tract occurs primarily in the ovary (49%), uterus (11%), vagina (7%), and vulva (4%). The vulva as the primary location is a very rare occurrence. However, autopsy studies have shown that about 40% of women who die of non-Hodgkin's lymphoma had involvement of the uterus or ovaries.

There have been many cases of high-stage lymphomas presenting as secondary involvement of the female genital tract, but when the primary involvement site is the vulva, the stage of lymphoma was most commonly stage IE or IIE. Therefore, physicians should keep in mind the possibility of the presence of a malignant neoplasm when the suspected Bartholin's gland tumor does not respond to treatment. The authors propose that thorough gynecological evaluation should be conducted as a routine screening method in female patients with suspected lymphoma.

We represent a case of primary non-Hodgkin's lymphoma patient who was relatively young in age and who was consequently determined to be of a high stage.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma(NHL), vulva mass

I. 서론

여성 생식계에 생기는 악성 림프종은 매우 드문 것으로 나타나있다. 따라서, 악성 림프종이 여성 생식기계를 침범한 경우 그 분류나 치료성적, 다른 진단방법의 유용성에 대한 정보들이 아직 부족하다. 여성 생식기계에 발생하는 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma(NHL))의 비율을 보면 난소

(49%), 자궁(11%), 질(7%), 외음부(4%)라고 보고된 바 있다.¹ 그러나, 이것이 악성 림프종이 여성 생식기계를 잘 침범하지 않는다는 것을 의미하는 것은 아니다. 악성 림프종으로 사망한 환자의 부검결과에서는 약 40%의 환자에서 여성생식기계를 침범하였다는 보고가 있다.^{2,3}

지금까지의 보고에 의하면, 처음 진단당시 이차적으로 외음부를 침범한 경우 high-stage인 경우가 많으나, 원발성 병소인 경우 대부분 stageIE 내지는

IIE이었다.⁴ 따라서 이차적으로 여성 생식기계, 특히 외음부를 침범한 악성 림프종의 경우는 예후가 불량하다고 보고하고 있다.^{4,5} 우리는 비교적 젊은 여성에서 발생한 원발성 외음부 악성 림프종 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

II. 증 례

환 자: 모O자 41세 기혼

주 소: 우측 외음부 주위에 촉지되는 종괴

과거력: 갑상선종(goiter)이 촉지되어 1999년 6월 30일 본원 내분비 내과 방문하여 검사하였으나 이상소견 없어 외래 추적 검사중이었고, 심방세동으로 본원에서 매일 digoxin 0.25mg 1회, astrix 100mg 2회, isoket 40mg 2회로 약물복용중이었다.

본만력: 2회 임신중 1회 출산 및 1회 유산 경력

가족력: 특이 사항없음

현병력: 환자는 1995년부터 외음부 주위에 촉지되는 종괴가 있었다. 그러나, 특별한 치료없이 지내던 중 1999년초부터 종괴의 크기가 커지고 분비물을 동반하여 개인의원방문하여 치료하였으나 별호전 없었다. 1999년 9월 8일 본원으로 전원되어 Bartholin 농양 및 자궁경부염 의심하에 농양 제거술 시행예정이었지만 환자 사정상 세침흡인술만 시행하였다. 이때 흡인된 내용물은 별로 없었다. 그후 종괴 크기의 변화 보이지 않고 분비물이 점점더 심해지면서 서혜부쪽의 압통을 동반한 작은 종괴가 만져져서 수술 위해 1999년 10월 10일 본원에 입원하였다.

이학적 소견: 우측 외음부에 약 5×4×3 cm크기의 종괴가 촉지되었으며, 이 종괴는 딱딱하였으며 압통은 없었고, 노란색의 분비물이 있었다. 자궁경부는 커져있었으며, 많은 노란색의 분비물이 관찰되었다. 자궁이나 양측 난소는 특이사항 보이지 않았다.

검사소견: 혈액검사상 혈색소 11.4g/dl, 혈소판 수는 232,000개/ul, 백혈구 수는 5,100개/ul 이었고, 간기능 검사상 특이소견 없었으며, 갑상선 기능 검사상 T3 83.3 ng/dl, T4 5.33ng/dl, TSH(thyroid stimulating hormone) 2.23 uIU/ml이었고, free T4 0.78 ng/dl로 약간 감소되어 있었다. 혈액응고 검사 및 요검사

상 특이 소견은 없었다. 자궁경부 세포 도말 검사는 내원 두달전에 시행한 결과에서 특이 소견 보이지 않았다고 한다. 흉부 X선 검사상 우측 중엽에 무기폐 소견 보이고 있었으며, 호흡기내과에서 시행한 기관지경하의 조직검사상 악성세포는 발견되지 않았고, 결핵균 및 그람염색 검사상 특이 소견보이지 않았다.

수술소견: 우측 처녀막안쪽에서 종괴를 포함해 피부를 수직으로 절개하였으나 낭종소견은 보이지 않았고, 실질로 충만된 종괴였다. 따라서, 종괴를 포함해 표피하조직까지 절제술을 시행하였다. 크기는 약 6×4×3cm 크기였으며, 육안소견상 불규칙하게 갈색 및 회색을 보였으며, 절개한 종괴의 내부 단면은 비교적 균일하고 흰색의 부드러운 종괴였다.

병리소견: 육안소견상 상피층 밑으로 경계가 불분명하고 균일하게 흰색을 띠는 종괴였으며, 이는 전체 진피층을 차지하고 있었고, 표피하층으로 침습되는 소견을 보였다(Fig. 1). 현미경상에서는 다양한 크기와 형태를 가진 임파세포들이 미만성(diffuse)으로 침습하고 있는 소견을 보였다(Fig. 2)

면역조직화학 염색소견에서는 모든 백혈구에 존재하는 LCA(Leukocyte Common Antigen)는 양성, T세포와 연관되어 나타나며 주로 흉선세포 및 말초 T세포와 NK(natural killer) 세포에서 나타나는 CD3(Cluster of cell Differentiation)는 양성, 모든 T세포 및 약간의 B세포에서 나타나는 CD5는 양성, 골수에서 전구 B세포 및 성숙된 B세포에서 나타나는 CD20은 음성, 활성화된 B세포, T세포, 단핵세포에서 나타나는 CD30은 음성, 대표적인 간세포(stem cell)의 표식자인 CD34는 음성의 결과를 나타내었다. 이는 말초 T세포 림프종(peripheral T cell lymphoma)에 부합되는소견이었다. 따라서, 최종진단명은 비호지킨림프종, 말초 T세포 림프종이었다.

병기결정: 복부전산단층촬영결과 림프종이 자궁경부, 질, 양측 신장을 침범하였으며, 위주변(perigastric), 췌장주변(peripancreatic), 복강동맥 체강(celiac trunk), 부대동맥(paraaortic), 장간막(mesentery), 양측 내외측 장골(both external and internal iliac), 양측 서혜부(both inguinal area)의 임파결절비대(lymphadenopathy) 및 우측에 약간의 흉수가 발견되었다.(Fig. 3, 4)

흉부전산단층촬영결과 앞쪽 종격동(anterior

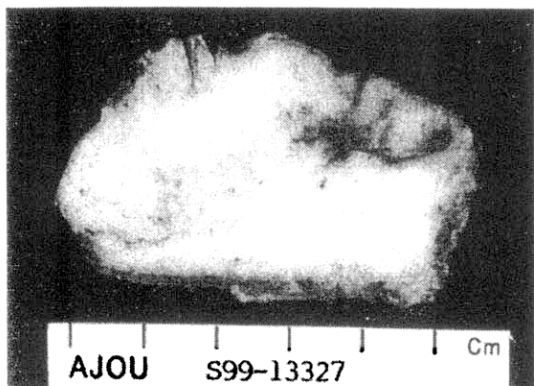


Fig 1. Gross finding of the vulvar lesion
: Illdefined, homogenous creamy white solid mass beneath the epidermis occupies entire dermis and infiltrates to the subcutaneous tissue.

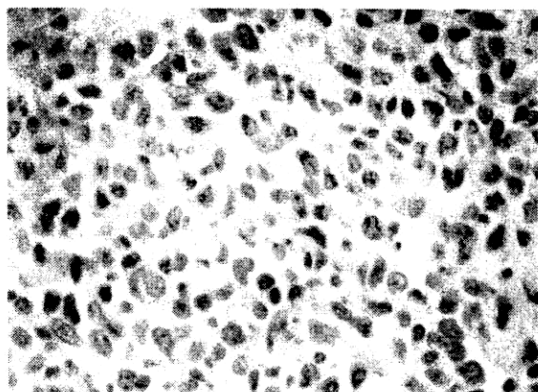


Fig 2. Microscopic finding of the mass
: diffusely infiltrating, variable sized, pleomorphic lymphoid cells.

mediastinum), 우측 부기도(paratracheal area), 우측 겨드랑이 및 좌측 폐문(hilar area)의 임파결절비대가 관찰되었다.(Fig. 5)

1999년 10월 21일 시행한 골수검사상 비호지킨림프종의 침범이 확인되었다. 이 결과로 Ann Arbor classification상 비호지킨림프종 stageIV로 결정되었다.

경과: 병기 결정후 1999년 10월 27일부터 CHOP (Cyclophosphamide 120mg, Adriamycin 80mg, Vincristine 120mg, Prednisone 100mg) regimen으로 항암 화학요법을 시작하였으며, 수술후 11일째 창상열개

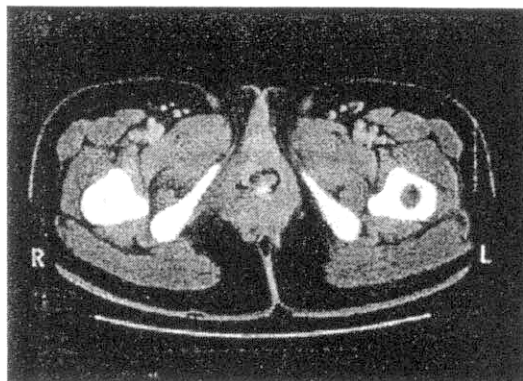


Fig 3. NHL involving vagina and cervix

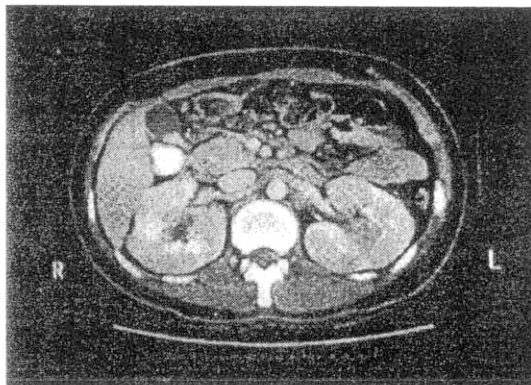


Fig 4. NHL involving both kidneys and paraaortic and Mesenteric area.

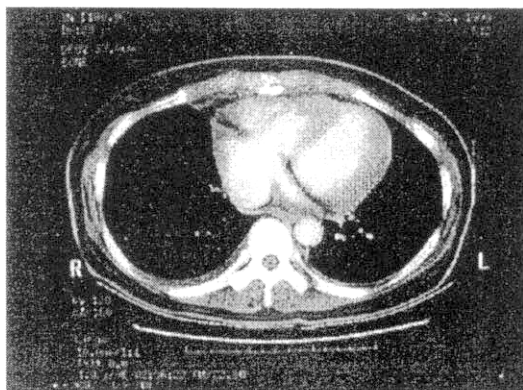


Fig 5. Lesion in anterior Mediastinum and rigut Lesion Paratracheal area

(wound dehiscence)되었으며, 세균동정 검사상 *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecium*이 동정되어 매일 penbrex 500mg 4회 및 하루두차례 상처 소독후 20일뒤 2차 봉합을 시행하였다. 그후 CHOP regimen으로 4주간격으로 3차례 항암치료 시행후 외래에서 추적검사하던중 2000년 2월 8일 두통 및 시력감소를 주소로 내원하여 뇌척수액검사에서 임파종세포가 발견되어 초내의 항암 화학요법(intrathecal chemotherapy)으로 ara-C 30mg씩 매일 4회 및 매일 200cGy씩 뇌의 방사선 치료를 10일 동안 시행하였다. 그후 2000년 3월 28일 부터는 BBB(Blood Brain Barrier)를 통과하는 항암약물로 조합된 mini-BEAM (BCNU 57mg, Etoposide 120mg, Cytosan 160mg, Mephalan 48mg) regimen으로 바꾸어 항암치료 시행 후 2000년 4월 25일 검사상 골수기능 저하(혈색소 8.8g/dl, 혈소판 수는 107,000/ul, 백혈구 수는 2,500/ml)가 있어 Mephalan을 제외한 항암치료를 시행하였다.

2000년 11월 11일 두통 및 오심, 구토를 주소로 내원하였으며, 내원 당시 혈색소 10.7g/dl, 적혈구용적 31.3%, 혈소판 34,000개/ul, 백혈구 9,600개/ml였다. 매일 혈소판을 수혈하였으나, 회복되지 않았다. 11월 29일부터 체온 상승하여, 혈액배양 검사를 시행하여 E.coli가 발견되었다. 이후 항생제 치료를 계속 하였으나 1월 3일부터는 감염이 조절되지 않고, 백혈구 900개/ul, 혈소판 9000개로 감소되었고, 2001년 1월 14일 패혈성 속으로 사망하였다.

III. 고 찰

악성 림프종은 전체 신생물중 약5%를 차지하고 있다고 보고되고 있으며, 그중 비호지킨림프종이 약 40%를 차지하고 있다. 이 종양은 비교적 여러부위에서 발생하며, 주위로의 파급이 많이되고, 임상적으로 발견당시 림프관외(extra-lymphatic location)에서 발생하고 있다는 점에서 호지킨 림프종과는 차이가 있으며, 가장 흔히 발생하는 곳은 위장관계인 것으로 보고되고 있다.⁶ 여성생식기계에 발생하는 악성 림프종의 경우 대부분이 비호지킨림프종이다.⁷

골반에서 기원한 악성 림프종의 경우 Emmet 등

은 12,000명의 악성 림프종 환자에서 단지 16명의 환자만이 골반에서 기원하였다고 보고할 정도로 매우 드문 것으로 알려져 있다. 그들중 약 80%는 난소나 자궁을 침범하며, 외음부의 원발성 병변은 그들중에서도 약 4%만을 차지하고 있다.⁷ 따라서, 여성생식기계를 침범한 악성 림프종의 분류 및 그 치료에 대한 정보가 부족한 실정이다. 1987년에 발표한 국내 보고에 의하면, 림프관외에 위치한 경우가 전체 457명의 비호지킨림프종환자에서 53%를 차지하였으며, 대부분은 위장관계, 편도 및 비구강이었으며, 4중례에서만 난소와 질을 침범한 경우가 있었다.⁸ 그러나, 이것이 악성 림프종이 여성생식기계를 거의 침범하지 않는다는 것을 의미한다고 볼 수 없다. 즉, 1952년 Lucia 및 1961년에 Rosenberg 등이 발표한 보고에서는, non-Hogkin's lymphoma로 사망한 여성들의 부검연구 결과, 약 40%에서 자궁 내지는 난소를 침범하였다고 보고하였다.^{2,3} 최근 여성에서 발생하는 악성 림프종이 증가하는 것으로 보고되고 있다. Crisp에 의하면 미국에서 해마다 약 1,500명의 새로운 악성 림프종 환자들이 발생하게 되는데, 백인여성에게 있어서 폐암 다음으로 높은 발생율의 증가를 보인다고 보고하였다.⁹ 따라서 부인과 의사도 악성 림프종의 여성생식기계 침범가능성에 대해 고려를 해야한다. 악성 림프종의 흔한 증상 및 증후를 살펴보면, 가장 흔한 것이 통증 없는 림프결절비대이다. 비호지킨림프종의 경우에는 림프관외의 위치에서 촉지되는 종괴를 주소로 내원하게 되고, 드물게는 상대정맥 증후군, 척수 압박 및 요관 폐쇄등의 응급증상을 가지고 내원하게 된다. 비호지킨림프종의 발생이 외음부 및 여성생식기계에 흔히 발생하지 않기 때문에, 만성 염증반응에 림프구의 침윤이 있는 정도로 진단을 하거나 다른 종류의 종양으로 혼동하기 쉽다. Robert 등이 보고한 것을 보면, 하부 여성생식기계 특히 자궁경부의 악성 림프종을 단순히 염증반응으로 오진하기가 쉬우며, 임상외에 의한 육안 소견이 이의 진단에 매우 중요한 단서가 될 수 있다고 설명하고 있다.¹⁰ 즉, 자궁경부에 생기는 악성 림프종의 경우 술통형 모양(barrel-shape)의 자궁경부의 모습 혹은 종양을 의심할 수 있는 점막하부의 종괴 등을 부인과 의사들이 기술할 때 병리학자들에 의한 올바른 진단을 높일 수 있다고 주장하고 있다. 즉 부인과 의사와 병리의사간의 상호 긴

밀한 의사소통이 이루어질 때 진단율을 높일수 있다. 본 증례에서도 림프종이 자궁경부를 침범하였음에도 불구하고, 자궁경부의 세포도말검사에서는 특이사항이 없었으나 수술후 병기결정과정에서 이것을 발견한 것은 그 일례라 할 수 있다.

대부분의 악성 림프종은 B 세포의 형태로 치료에 좀더 반응을 잘한다. 반면 T 세포는 좀더 침습적이고 치료에 잘 반응하지 않는다. 최근에는 면역학적으로 특이적인 반응을 이용한 분류 방법이 이용되고 있는데, Dorfman의 변형된 Rappaport분류에 의하면 악성 림프종을 크게 결절성(nodular)과 미만성(diffuse)로 나누고 있는데 미만성 임파종이 좀더 흔히 발생하고, 결절성 임파종이 예후가 좋다고 보고하고 있다.¹¹ 그렇지만, 대세포형(larger cell type)은 종양의 형태에 관계없이 예후가 불량하다고 보고하였다. 외음부를 침범한 비호지킨림프종인 경우 대부분 외음부의 종괴로 나타나게 되며, 임상적으로 매우 악성이며, 병리학적으로는 대개 diffuse large B cell lymphoma(DLBL)가 많다.⁴

치료는 복합 항암 화학요법에 의하여 치료하는 것이 원칙이며, 복합 항암치료시 70-80%의 관해율을 보이고 있으며, 완전관해율도 대략 35%를 기대하고 있다. 그러나, 완전관해를 보였더라도 재발이 되는 경우가 많으며, 특히 중추신경계를 침범한 경우 매우 치명적이며 초관내의 항암 화학요법(intrathecal administration)도 시도되고 있다.⁵ 최근에는 자가 이식술(autologous trasplantation), 고용량 항암치료 등의 새로운 시도가 이루어지고 있다.¹² 또한, Amichetti 등이 보고한 바에 따르면 여성생식기계를 침범한 악성 림프종의 경우에는 항암치료와 함께 골반의 방사선치료가 생존율을 높인다고 주장하고 있다.¹³ Amichetti는 NHL, stage IAE인 8명의 환자(5: cervix, 2: vagina, 1: vulva)를 대상으로, 5명의 환자에서 항암치료와 함께 골반의 방사선치료를 병행한 후 8-126달의 추적관찰한 결과 완전관해된 상태로 현재 모두 살아있다고 보고하였다. 그러나, 방사선치료의 효과에 있어서는 아직 완전히 정립되지 않았으며, 국소적으로 진행된 악성임파종, 즉 stage IA 혹은 IE에서만 그 효과가 입증된 상태이다.¹⁴ 수술적 처치는 대부분 진단을 목적으로한 국소 절제술만이 시행되고 있을뿐이며, 광범위 절제술은 적응증이 되고있지 않다.

악성 림프종의 예후인자로를 보면, 남성, 발열 및 체중감소, 초기 진단시의 병기, 골수 침범, 복강내 10cm이상의 종괴, 간의 침범, 혈색소 수치 12gm/dl 미만, 혈장 LDH 250IU를 넘는 경우 예후가 불량하다고 알려져 있다. 그러나, 골반의 악성 림프종의 생존율은 위의 예후인자와는 상관없이 다른 곳에서 발생한 것과 비교하여 더 나쁜 것으로 보고되고 있다.¹⁵ Woodruff 등은 악성 림프종이 난소를 침범한 35명의 환자에 대한 보고에서 5년생존율은 약 6%라고 하였다.¹⁶ 특히 Armed Forces Institute of Pathology에서 발표한 보고에 의하면 외음부의 악성 림프종의 경우 unicentric nodal 또는 extranodal localization인 경우라도 중앙 생존율(median survival)이 1년을 넘지않는다고 보고하고 있다.⁵

결론적으로, 저자들은 외음부에서 발생한 high stage의 악성 림프종을 보고하면서 논문들을 고찰한 결과, 초기 여성생식기계의 종괴를 주소로 내원한 여성에게 있어서 병리학적 진단의 정확성을 위해 부인과 의사의 육안 소견에 관한 상호 의사전달이 중요하고, 아울러 치료에 잘 반응하지 않는 Bartholin선의 종괴에 대해서는 악성 신생물의 가능성을 고려하여야 하며, 악성 림프종으로 진단된 여성의 경우 여성생식기계의 침범가능성을 조사해야 한다. 이를 토대로 여성생식기계를 침범한 악성 림프종의 분류체계를 확립하고, 조기 진단 및 치료방법을 발전시켜나가야 된다고 생각한다.

- 참고문헌 -

1. Bgella MP, Fadda G, Cherchi PL. Non-Hodgkin lymphoma. A rare primary vulvar location. Eur J Gynecol Oncol 1990; 11(2): 153-6.
2. Lucia SP, Mills H, Lowenhaupt E, Hunt ML. Visceral involvement in primary neoplastic disease of the reticuloendothelial system. Cancer 1952; 5: 1193-200.
3. Rosenberg SA, Diamond HD, Carver LF. Lymphosarcoma. a review of 1269 cases. Medicine 1985; 40: 31-5.
4. Russell Bng, Jeffrey Medeiros, Anais malpica. Non-Hodgkin's lymphoma involving the vulva. Int J of Gynecological Pathology 2000; 19 : 236-42.
5. Chalton I, Norris HJ, King FM. Malignant reticuloendothelial disease involving the ovary as a primary

- manifestation. *Cancer* 1974; 34: 397-407.
6. Farreras P, Rozman C. *Medicina interna*. 10th ed. Barcelona Editorial Martin SA 1982; 2 :371-5.
 7. Lathrop JC. Views and reviews. Malignant pelvic lymphomas. *Obstet Gynecol* 1967;137-45.
 8. Chi JG, Kim CW, Cho KJ. Malignant lymphomas in Korea. *J Kor Mid Sci* 1987; 2 : 231-7
 9. Crisp WE, Surwit EA, Grogan TM, Freedman MF. Malignant pelvic lymphoma. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 69-74.
 10. Roberrt H. Young, Philip B. Malignant lesions of the female genital tract and peritoneum that may be underdiagnosed. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1995; 12 :1 : 14-29.
 11. Grogan, TM, Hicks, MJ, Jolly C. Immunologic and cytochemical characteristics of lymphoreticular malignancies. *Ariz. Med* 1981; 38: 524.
 12. Fisher RI. Diffuse large-cell lymphoma. *Annals of Onc* 2000; 11: S29-33.
 13. Amichetti M, Chiappe E, Mussari S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the female genital tract. *Oncol Rep* 1999 ; 6 : 651-4.
 14. Jones, S. E. Changing concepts in treating malignant lymphoma. *Mediguide Oncology* 1981; 1: 11.
 15. Fisher RI, Hubbard SM, De Vita VT. Factors predicting long-term survival in diffuse mixed histiocytic or undifferentiated lymphoma, *Blood* 1981: 58: 45.
 16. Woodruff JD, Nolicastallo, Novak ER. Lymphoma of the ovary-A study of 35 cases from the ovarian tumor or registry of the american gynecologic society. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 85: 912-8.
 17. Cristina M, Luis M, Jose JE. Primary non-Hodgkin lymphoma of the vulva. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71 : 298-300.
 18. Joo-Hyun N, Man-Chul P, Kyung-Hee L. Primary Non-Hodgkin's Malignant Lymphoma of the vulva. *J of Korean Medical Science* 1992; 7: 3 : 271-5.
 19. Tuder RM, Young RH. Vulva destruction by malignant lymphoma. *Gynecol Oncol* 1992 ; 45 : 52-7.

= 국문 초록 =

여성 생식계에 생기는 악성 림프종은 매우 드문것으로 나타나있다.

따라서, 악성 림프종의 여성 생식기계를 침범한 경우 그 분류나 치료성적, 다른 진단방법의 유용성에 대한 정보들이 아직 부족한 상태이다. 여성 생식기계에 생기는 비호지킨림프종 의 비율을 보면 난소(49%), 자궁(11%), 질(7%), 외음부(4%)라고 보고되고 있다.¹ 그러나, 이와 같은 사실이 악성 림프종이 여성 생식기계를 잘 침범하지 않는다는 것을 의미하는 것은 아니다. 악성 림프종으로 사망한 환자의 부검결과에서는 약 40%의 환자에서 여성생식기계를 침범하였다는 보고가 있다.^{2,3}

처음 진단당시 이차적으로 침범된 경우 high-stage인 경우가 많으나 원발성 병소인 경우 대부분 stageI 내지는 IIE였으며⁴, 저자등은 이 논문에서 비교적 젊은 여성에서 high-stage의 악성 림프종 증례를 보고하면서 초기 외음부 및 기타 하부 여성생식기계의 종괴에 있어서 부인과 의사의 육안소견이 병리학자들에게 전달될 수 있도록 긴밀한 상호 연락의 중요성을 강조함과 동시에 자주 재발하는 Bartholin선 종양인 경우 악성 신생물의 가능성을 고려해야 한다고 생각한다. 아울러 악성 림프종 특히 비호지킨림프종의 경우 여성생식기계의 선별검사 필요함을 제안하는 바이다.

중심단어: 악성 림프종, 외음부 종괴