

원발성 비뇨생식기 림프종

연세대학교 의과대학 내과학교실, 방사선종양학교실*, 해부병리학교실†

방승민 · 한지숙 · 이정은 · 김귀언* · 양우익†

=Abstract=

Primary lymphoma of genitourinary tract

Seungmin Bang, M.D., Jee Sook Hahn, M.D., Jung Eun Lee, M.D.,
Gwi Eon Kim, M.D.* and Woo Ick Yang, M.D.†

Departments of Internal Medicine, Radiation Oncology* and Pathology,†
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : The primary lymphoma of genitourinary tract is very rare and reported sporadically in Korea. Therefore the aim of this study is to evaluate the clinical characteristics with therapeutic outcome in 15 cases of primary lymphoma of genitourinary tract.

Methods : Reviewed retrospectively medical records of 15 cases with primary lymphoma of genitourinary tract who had been diagnosed from January, 1990 to May, 2002, we analysed the clinical characteristics, stage, disease free survival and overall survival.

Results : There were 8 cases of lymphoma of testis, 3 cases of uterine cervix and body, 1 case of ovary, 1 case of vagina, and 2 cases of kidney. The histologic types were all diffuse large B cell, except 5 cases (3 cases T/NK cell, 1 case low grade MALT lymphoma, and 1 case precursor B cell lymphoblastic lymphoma). The median survival duration of all cases is 8.0 months, showing the similarity to that of testis lymphoma (7.0 months).

Conclusion : In comparison with the prognosis of the lymphomas in uterine body and cervix, it was worse for the testicular and renal lymphoma, even though 3 cases of T/NK cell lymphoma impacted on the prognosis of testicular lymphoma. Therefore, with simultaneous elucidation of the prognostic factors systemically, therapeutic strategy must be continuously sought.(Korean J Med 64:567-575, 2003)

Key Word : Lymphoma, Urogenital system, Testis

서 론

악성 림프종은 림프 조직에서 기원하는 세포-림프구, 조직구 및 그 전구 세포들의 악성 증식을 특징으로 하는 혈액암의 하나로 미국의 경우 6번째로 흔하게 발생하는 악성 종양의 하나이다¹⁻⁴. 악성 림프종은 대개 림프절이

나 비장, 흉선 및 발다이어환으로 대변되는 림프 조직에 발생하나 병이 진행되는 경우 이차적으로 주위 장기 및 조직을 침범하게 된다.

반면에 악성 림프종은 림프절 및 림프 조직 이외의 장기에도 발생하는데, 이러한 원발성 림프절외 림프종의 빈도는 10~58%로 보고 되고 있다⁵⁻⁷.

• 접수 : 2002년 12월 23일
• 통과 : 2003년 1월 23일
• 교신저자 : 한지숙, 서울특별시 서대문구 신촌동 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)
E-mail : Teodoro@kornet.net

원발성 림프절의 림프종의 발생 장기는 다양하며 국내 보고에 의하면 위장관 및 상부 호흡기계가 주된 침범 장기로 알려져 있으며 중추 신경계, 골격계의 순으로 호발하며, 비뇨생식기의 원발성 림프절의 림프종의 발생 빈도는 이보다 훨씬 적은 예로 보고 되고 있다^{1,2)}. 국내의 경우 현재까지의 비뇨생식기의 림프종은 그 보고가 적으며, 대개의 경우 증례 보고였다. 이에 본 연구자들은 1990년 1월부터 2002년 5월까지 12년간 세브란스 병원에 내원하여 원발성 비뇨생식기 림프종으로 진단된 환자들에 대한 임상 특성과 치료 성적을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1990년 1월부터 2002년 5월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에 내원하여 고환, 자궁, 난소, 신장 등 비뇨생식기의 원발성 림프절의 림프종을 진단 받은 환자들을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다.

총 15예의 대상 환자의 연령 및 성별 구성과 임상 양상 및 치료방법, 치료반응을 조사하였으며 각 원발 병소에 따른 임상적 특성 및 치료의 특징 등을 알아보고자 하였으며 총 생존 기간 및 치료 후 무질병 기간 등에 대한 고찰을 하였다.

치료 반응은 임상적으로 관찰된 병변이 완전히 소실된 경우 완전 관해, 병변의 범위와 정도가 50% 이상 감소한 경우를 부분 관해, 병변의 범위와 정도가 25% 이하 증가하거나 50% 이하 감소한 경우를 안정 상태(stable disease), 병변의 범위와 정도가 25% 이상 증가한 경우를 진행 상태(progressive disease)로 정의하였다. 총 생존 기간은 사망한 경우는 진단 당시부터 사망일까지로 하였으며 현재까지 생존한 경우는 마지막 추적 관찰까지의 기간으로 하였다. 또한 무질병 기간은 치료 시작 후 완전 관해를 진단 받은 시점으로부터 재발한 날짜, 혹은 사망일을 기준으로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

전체 악성 림프종 15예 중 호지킨병은 없었으며 모두 비호지킨 림프종으로 진단되었다(표 1). 대상 환자들의 평균 연령은 51.8세(16~77세)였으며, 50대 이후(60%)에서 호발하였다(표 2). 고환 림프종의 경우 대상 환자 8예의 평균 연령은 54.3세(42~75세)였다. 본 연구에서는 남녀

의 비율은 각각 남자 9예, 여자 6예로 1.5 : 1였다. 비뇨생식기 원발성 림프절의 림프종의 호발 부위는 고환이 8예(53.3%), 자궁(경부 및 체부 포함)이 3예, 난소가 1예, 질부가 1예 및 신장이 2예 썩이었다.

대상환자 15예 중 10예(66.7%)에서 미만성 대세포성 B세포 림프종으로 진단되었고, 3예에서 T/NK세포 림프종이었으며, 저분화성 MALT 림프종과 림프 아구성 림프종이 각각 1예였다. 각 장기 별로 살펴보면 고환 림프종 8예 중 5예(62.5%)에서 미만성 대세포성 B세포 림프종이었고, 나머지 3예(37.5%)에서 T/NK세포 림프종이었다. 자궁 체부 및 경부 림프종 3예는 모두 미만성 대세포성 B세포 림프종이었고, 질부 림프종 1예는 저분화성 MALT 림프종이었다. 난소 림프종은 미만성 대세포성 B세포 림프종이었고, 신장 림프종은 미만성 대세포성 B세포 및 림프 아구성 림프종이 각각 1예였다.

대상환자 15예 중 I기가 3예(20.0%), II기가 5예(33.3%), III기가 1예(6.7%) 및 IV기가 6예(40.0%)였다. 고환 림프종 8예의 경우 I기가 2예(25.0%), II기가 2예(25.0%) 및 IV기가 4예(50.0%)였다.

2. 임상 양상 및 치료

고환 림프종 8예 중 7예(87.5%)에서 단측 고환의 종괴 형성을 주소로 병원에 내원하였다. 진단 당시 병기가 IIIA기 이하였던 4예 중 3예에서 근치적 고환적출술 및 항암화학요법을 시행하였으며, 진단 당시 병기가 IV기였던 미만성 대세포성 B세포형 1예 및 NK세포 1예 림프종은 고환적출술을 시행하지 않고 단독 항암화학요법 및 보존적 치료만 시행하였다(표 3). 치료 후나 치료 중에 재발하였던 예는 3예로 모두 중추 신경계의 재발 소견을 보였으며 이 중 2예는 피부에서도 재발소견을 보였다.

자궁 경부 림프종으로 진단된 2예 역시 진단시 반복적인 질 출혈을 주소로 내원하였으며 모두 항암화학요법을 시행하였고, 이 중 1예는 방사선 치료를 병행하였다. 현재 전례에서 완전 관해 유도 후 재발 소견 없이 각각 38개월, 148개월째 경과관찰 중이다.

자궁 체부의 원발성 림프종으로 진단된 예는 진단시 병기 IV기로 항암치료를 반응을 보이지 않았으며 4개월 뒤 림프종의 악화 및 폐혈증으로 사망하였다.

질부 림프종은 1예였으며 반복적인 질 출혈을 주소로 내원하였으며 최초 진단 후 30 Gy의 방사선 단독 요법

Table 1. Clinical characteristics of primary genitourinary tract lymphoma

No. Case	Age/Sex	Primary site	Presenting symptoms	Histology*	Stage†	Therapy	Regimen of chemotherapy	Response	Relapse & Progress	IP1‡	Disease free survival (month)	Overall survival (month)	Cause of death
1	55/Male	Testis	Testis mass, left	DLBL	IEA	Orchiectomy chemotherapy radiotherapy	CHOP, 2 cycle	NR	None	Low- intermediate	21 month	28 month	Lymphoma
2	75/Male	Testis	Testis mass, right	DUBL	IEA	Orchiectomy chemotherapy	CHOP, 2 cycle	PD	CNS	High- intermediate	0 month	5 month	Lymphoma
3	71/Male	Testis	Testis mass, right	DUBL	IEA	Orchiectomy chemotherapy	CHOP, 1 cycle	CR	Skin	Low- intermediate	26 month	38 month	Alive
4	47/Male	Testis	Testis mass, left	DUBL	IVA	Orchiectomy chemotherapy	CHOP, 6 cycle	CR	None	High	1 month	6 month	Hepatic failure
5	47/Male	Testis	Testis mass, both	DUBL	IVB	Chemotherapy	CHOP+ VP-16 6 cycle	NR	None	High	0 month	16 month	Lymphoma
6	42/Male	Testis	Testis mass, right	T/NK	IVB	Conservative care	None	NR	None	High	0 month	1 month	L/C Sepsis
7	52/Male	Testis	Testis mass, right	T/NK	IEA	Chemotherapy Radiotherapy	CHOP, 3 cycle M-BACOP	PD	CNS, Skin	Low- intermediate	0 month	8 month	Lymphoma
8	43/Male	Testis	Testis pain, left	T/NK	IVB	Orchiectomy chemotherapy	M-BACOP 1 cycle	NR	None	High	0 month	3 month	Septic shock
9	50/Female	Cervix	Vaginal bleeding	DUBL	IEA (IIA)	Chemotherapy	M-BACOP 6 cycle	CR	None	High- intermediate	140 month	148 month	Alive
10	57/Female	Cervix	Vaginal bleeding	DUBL	IEA (IIA)	Chemotherapy Radiotherapy	ProMACE- CytaBOM, 6 cycle	CR	None	Low- intermediate	22 month	38 month	Alive
11	57/Female	Uterine endometriu m	Vaginal bleeding	DUBL	IVB (IVb)	Chemotherapy	ProMACE- CytaBOM 4 cycle	NR	None	High	0 month	4 month	Lymphoma, Sepsis
12	76/Female	Vagina	Vaginal bleeding	MALT, low grade B cell	IEA (II)	Radiotherapy, Right hemico- lctomy, after relapse	None	CR	Right colon	Low	22 month	36 month	Alive
13	16/Female	Ovary	Abdominal mass	DUBL	IEA (IIa)	Salpingoophor- ectomy Chemotherapy	M-BACOP 6 cycle	CR	None	Low	52 month	58 month	Alive
14	67/Female	Kidney, left	Abdominal pain	DUBL	IEA	Conservative care	None	NR	None	High- intermediate	0 month	1 month	Lymphoma
15	19/Male	Kidney, both	Abdominal pain	PBL	IVA	Chemotherapy	COPBLAM-V 1 cycle	NR	None	High	0 month	3 month	Lymphoma Sepsis

* based on revised European-American classification of lymphoid neoplasm (REAL) classification system, proposed from the International Lymphoma Study Group in 1993

† staging workup was performed with Ann Arbor system, and () means FIGO stage for gynecologic cancers

‡ IP1 means international prognosis index

Abbreviation: CR, complete remission; NR, non response; PD, progressive disease; IP1, international prognosis index; DLBL, diffuse large B cell; T/NK, T cell or natural killer; MALT, mucosa associated lymphoid tissue; PBL, precursor B cell lymphoblastic lymphoma; CHOP, cyclophosphamide + adriamycin + vincristine + prednisolone; VP-16, etoposide; ProMACE, prednisolone + adriamycin + cyclophosphamide + etoposide + cytarabine + bleomycin + vincristine + methotrexate; M-BACOP, methotrexate + bleomycin + adriamycin + cyclophosphamide + vincristine + prednisolone; COPBLAM-V, cyclophosphamide + vincristine + prednisolone + bleomycin + adriamycin; L/C, liver cirrhosis; F/U, follow-up

Table 2. General characteristics

		No.cases (%)
Age (years)*	51.8 (16-77)	
Sex (Male : Female)	9 : 6	
Primary site		
	Testis	8 (53.3)
	Uterine cervix	2 (13.3)
	Uterine endometrium	1 (6.7)
	Ovary	1 (6.7)
	Vagina	1 (6.7)
	Kidney	2 (13.3)
Histology		
	Diffuse large B cell	10 (66.7)
	T/NK cell	3 (20.0)
	MALT, low grade B cell	1 (6.7)
	Lymphoblastic B cell	1 (6.7)
Median survival (month)*		38.0±1.64

*mean value (minimum-maximum), † median value±stanard deviation

Table 3. Clinical characteristics of primary lymphoma of testis

		No.cases (%)
Age (years)	54.3 (42-75)	
Histology		
	Diffuse large B cell	5 (62.5)
	T/NK cell	3 (37.5)
Stage (Ann Arbor)		
	IEA	2 (25.0)
	IIEA	2 (25.0)
	IVB	4 (50.0)
Treatment modality		
	Orchiectomy and chemotherapy	4 (50.0)
	Chemotherapy only	1 (12.5)
	Chemotherapy and radiotherapy	1 (12.5)
	Orchiectomy, chemotherapy and radiotherapy	1 (12.5)
	Conservative care	1 (12.5)
Median survival (month)		7.0±13.31

으로 완전 관해가 유도되었으나 14개월 뒤 반복적인 하복부 통증 있어 시행한 검사상 우측 결장에 재발되어 우측 결장절제 수술을 시행하였으며, 수술 조직의 병리학 적 소견상 최초 진단시 자궁 질부의 조직형과 동일한 저분화성 MALT 림프종으로 진단되었다. 현재 완전 관해

상태로 36개월째 추적관찰 중이다.

난소 림프종으로 진단된 예는 진단 당시 복부 통증 및 하복부 종괴를 주소로 내원하였으며 진단 당시 단측 난소 및 난관 제거 수술을 시행하였으며 수술 후 항암화학요법을 시행하여 완전 관해 유도 후 현재까지 재발 없

이 경과관찰 중이다.

신장 림프종 2예의 진단 당시 병기는 각 IIIA, IVA였다. 이 중 IIIA에는 치료를 거부하여 보존적 치료만을 시행, 1개월 뒤 림프종의 악화로 사망하였고, IVA에는 진단 당시 골수 침범 소견을 보였으며, 3차례 항암화학요법 시행하였으나 치료에 반응 없었으며, 폐혈증으로 사망하였다.

대상환자 15예의 중앙 생존 기간은 8.0개월(1~148개월)이었고, 무질병 기간의 평균값은 19.4개월(0~140개월)이었다. 각 장기별 생존 기간은 고환 림프종의 경우 중앙 생존 기간이 7.0개월(1~38개월), 무질병 기간의 평균값은 6.0개월이었다. 이에 반해 여성 생식기에서 발생한 림프종은 중앙 생존 기간이 38.0개월(4~148개월), 무질병 기간의 평균값이 56.6개월(0~140개월)로 남성 생식기인 고환 림프종에 비하여 양호한 경향을 보였으나(그림 1), 통계적 의미는 없었다(p -value=0.28).

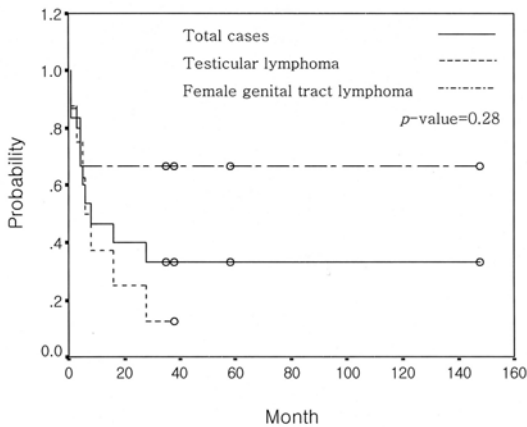


Figure 1. Survival curve of total cases of primary genitourinary tract lymphoma, primary testicular lymphoma and primary female genital tract lymphoma.

3. 사망 원인

대상 환자 15예 중 현재까지 생존, 추적관찰 중인 예는 5예 뿐이며 10예는 사망하였다. 사망 원인으로는 림프종의 악화가 7예(46.7%)로 가장 많았으며, 1예에서 기저 질환의 악화(간경변)로 사망하였고, 미만성 대세포성 B세포형 고환 림프종 1예는 고환절제술 및 수술 후 항암화학요법으로 완전 관해가 유도되었으나 약물 오, 남용으로 인한 급성 간부전으로 사망하였다. 또한 폐혈증도 4예에서 사망의 원인이 되고 있다(표 1).

고 찰

악성 림프종은 미국의 경우 6번째 악성종양으로 그 발생 빈도가 AIDS 등으로 증가 하고 있다. 우리나라도 그 발생 빈도가 증가 추세에 있으며²⁾, 면역화학조직 검사, 세포유전학검사 등의 발달로 진단의 정확성이 증대되고 병인 규명, 치료의 개선 등 다방면의 발전이 있어 왔다.

국내의 경우 한 등¹⁾이 보고한 바에 의하면 호지킨병은 악성 림프종의 8.6~12.5%로 미국에 비하여 상대적으로 그 발생 빈도가 적으며, 원발성 림프절의 림프종은 44.4%로 미국을 제외한 일본이나 유럽 지역의 발생률과 유사하다고 하였다¹⁻³⁾. 한 등^{1,2)}은 원발성 림프절의 림프종의 호발 부위는 소화기계, 상부 호흡기계 등의 순이며, 그 빈도는 소화기계가 15.7%, 상부 호흡기계가 15.4%, 중추신경계가 3.5%였으며, 비뇨생식기의 원발성 림프종의 빈도는 적어 고환의 원발성 림프종의 경우 전체 원발성 림프절의 림프종의 0.5%로 보고하였다. 본 연구에서는 대상연구기간 중 본원에서 악성 림프종으로 진단된 환자는 총 1,518예(비호지킨 림프종 1,379예, 호지킨병 139예)였으며, 원발성 비뇨생식기 림프종은 전체 림프종의 0.99% (15/1,518), 전체 비호지킨 림프종의 1.09% (15/1,379)로 그 빈도가 매우 적었다.

고환 림프종은 연령이 증가할수록 발생 빈도도 증가하는데, 50세 이상에서는 모든 고환 종양의 25~50%를 차지하며, 60세 이상에서는 가장 흔하게 발생하는 고환 종양으로 알려져 있다⁸⁻¹⁴⁾. 본 연구에서는 연구기간 중 총 8예(0.53%, 8/1,518)의 원발성 고환 림프종을 경험하였으며, 외국의 경우 Tepperman 등¹⁵⁾은 0.83%로 보고하였고, 국내에서는 황 등¹⁰⁾과 주 등¹²⁾이 22년간 2예, 20년간 10예를 보고하였다. 본 연구의 대상환자군의 평균 연령은 54.3세(42~75세)로 다른 연구들과 유사하였다. 고환 림프종의 경우 대부분 생식 상피에서 유래하며, REAL 분류법에 의하면 미만성 대세포성 B세포형이 가장 많은 것으로 보고 되고 있는데¹²⁻¹⁶⁾, 본 연구에서도 미만성 대세포성 B세포형이 62.5%로 가장 많은 빈도를 보였다.

고환 림프종은 고환에 원발하는 경우, 아직 임상적으로 발견되지 않은 악성 림프종의 첫 증상으로 나타나는 경우, 또는 전신 악성 림프종의 일부로 침범된 경우가 있다. 일부 소수이기는 하나 고환에만 국한된 원발성 고

환 림프종은 오랜 기간 전신 질환으로 진행하지 않아 상대적으로 양호한 예후를 보이는 경우도 있으나, 대개 진단 당시 양측성 고환의 침범 경향이 많아, 주 등¹²⁾은 약 50%의 양측성 고환 침범을 보고하였으며, Doll 등¹⁴⁾은 19%의 양측성 고환 침범을 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 1예만이 최초 진단 당시 양측성 고환 침범을 보였다. 또한 원발성 고환 림프종은 치료 중이나 치료 후에 광범위한 전신전이를 잘하는데, 특히 반대편 고환은 50%, 발다이어환은 4~6%, 피부의 침범은 6~13%, 중추신경계의 전이는 3~6%으로 보고 된 바 있다¹⁶⁻²⁰⁾. 본 연구에서도 재발 및 진행하였던 3예(37.5%) 중 2예가 중추신경계로 전이된 소견을 보였고, 진단 당시 2예(25%)에서 피부 전이가 발견되었다.

고환 림프종의 치료에 있어 근치적인 고환 절제술을 시행하지 않고 항암화학요법 단독 치료가 시도되기도 하였으나²¹⁾, 현재까지 병기 I, II에서는 진단 및 치료 목적의 근치적 고환절제술 및 항암화학요법 또는 방사선 치료를 시행하는 것이 보편적인 치료방법이다¹³⁻²⁰⁾. 그러나 병기 I, II의 고환 림프종 환자에서 고환절제술 또는 수술과 방사선 치료를 같이 시행한 경우 재발율이 높아 비록 국소 질환이라 하여도 복합화학요법이 권장되고 있으며, 이는 방사선 치료와 병행할 때 더 효과적이라는 것이 일반적인 견해이다^{12, 13)}. 병기 III, IV의 진행성 악성 림프종에서는 복합화학요법이 우선적 치료 방법이며, Horwich 등¹⁷⁾은 23~87%의 완전 관해율 및 22~92%의 2년 생존율을 보고하였다. 또한 양측성의 빈도가 높아 대측 고환에 대한 예방적 치료가 권유되고 있으며, 이에 Read 등¹⁹⁾은 대편 고환에 대한 예방적 방사선 치료가 효과적인 것으로 보고하고 있다. 이는 방사선 치료의 경우 원하는 양의 방사선을 충분히 조사할 수 있다는 점에서 'blood-gonadal barrier'로 인해 충분한 항암제 농도를 유지하지 못하는 복합화학요법에 비해 보다 효과적이라 할 수 있겠다. 또한 고환 림프종의 흔한 재발 부위가 대측 고환 및 'blood-brain barrier'를 갖는 중추신경계인 점을 감안하여 Rafael 등¹³⁾은 초기 항암제 치료에 있어 뇌 척수강이나 고환내의 투과도가 높은 것으로 알려진 methotrexate나 cytosine arabinoside 등의 사용을 제안하였고, 대부분의 중추신경계 전이는 뇌수막전이 보다는 뇌 실질내 전이로 뇌 척수강내 항암제의 투여가 고환 림프종의 뇌 실질내 전이에 대한 효과적인 예방 방법이 아니라고 하였다. 본 연구에서도 중추신경계 전이가 있었

던 2예 모두에서 대뇌 피질내 전이가 있었다.

본 연구의 대상환자 중 고환 림프종 8예의 중앙 생존 기간은 7.0개월로 이는 주 등의 보고(9개월)와 Doll 등이 보고한 생존 기간(9.5~12개월)에 비해 짧았다^{12, 14)}. 그러나 본 연구의 고환 림프종의 2년 생존율은 25% (2/8)로 주 등¹²⁾의 보고와 동일하였다. 본 연구에서는 병기 I, II에 해당하는 4예 중 3예에서 근치적 고환절제술 및 항암화학요법을 시행하였으며, 그 중앙 생존 기간이 28개월이었다. 이는 Roche 등²²⁾이 보고한 병기 I, II의 평균 생존 기간 49개월보다 짧았다. 고환 림프종은 그 예후가 매우 불량한데, 이는 치료 중과 치료 후에 재발율이 높기 때문이다. 여러 연구에서 원발 병소의 크기, 병기, 조직형 및 연령 등의 인자와 생존 기간간의 상관 관계를 규명하고자 하였으나 아직까지 확실하게 밝혀진 예후상관 인자는 없다. 그러나 Turner 등^{16, 18)}은 최초 진단 당시의 병기 및 조직형이 예후와 관계가 있다고 보고 한 바 있고, 국내의 경우는 아직까지 원발성 고환 림프종에서 조직형에 따른 예후의 차이가 보고 된 바는 없으나, 최근 한 등²¹⁾은 비인강 및 구강내 T/NK세포 림프종의 경우 Ebstein-Bar 바이러스 감염과 밀접한 관련이 있으며, 치료에 대한 반응 및 예후가 다른 조직형에 비해 불량하여, 비 T/NK세포형의 중앙 생존 기간은 22개월, T/NK세포형의 중앙 생존 기간은 13개월로 T/NK세포형이 치료에 대한 반응 및 생존 기간이 짧은 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 원발성 고환 림프종 8예 중 T/NK 세포형인 3예의 생존 기간이 각각 1개월, 3개월, 7개월로 미만성 대세포성 B세포형인 5예에 비하여 짧았다.

여성 생식기관의 원발성 림프종의 림프종은 그 발생 빈도가 역시 매우 드물며, Harris 등²⁴⁾의 보고에 의하면 미국의 경우 1973년부터 1991년까지 여성 생식기에 원발한 림프종은 총 107예로 여성의 전체 림프절외 림프종 중 2%를 차지하였으며 이 중 난소가 전체의 51%, 자궁이 40%를 차지하였다.

특히 자궁에 발생한 원발성 림프종 중 대부분이 자궁 경부와 질에 발생하며 자궁 체부에 생긴 원발성 림프종은 극히 드문 것으로 알려져 있다^{25, 26)}. 본 연구에서는 총 대상 환자 중 여성 생식기의 원발성 림프종은 자궁 경부 2예(40.0%, 2/5), 자궁체부 1예(20.0%, 1/5) 및 난소 1예(20.0%, 1/5)와 질부 1예(20.0%, 1/5)를 포함하여 총 5예에서 발생하였다. 국내에서는 질부 및 난소에서 원발

성 림프종이 보고된 바 없다.

여성 생식기관에 생긴 악성 림프종의 병기 설정에 통상의 부인암 체계(FIGO 분류법)와 Ann Arbor 분류법의 적용 여부에 대해, Victoria 등은 Ann Arbor 분류법이 원래 호지킨병의 병기 설정을 위해 고안된 것으로 종괴의 크기와 범위를 정확히 반영하지 못하기 때문에 비호지킨 림프종의 병기 설정에는 FIGO 분류법이 더 적합하다고 주장한 반면, Fox 등은 FIGO 분류법이 주위 림프절 침범 여부를 제대로 반영하지 못하여 림프종 환자의 예후를 추정하는데는 Ann Arbor 분류법이 더 우월하다고 하였다²⁴⁾. 본 연구에서 경험한 총 5예의 원발성 여성 생식기 림프종의 병기를 Ann Arbor 분류 및 FIGO 분류 체계에 따라 분류하였으며, 20% (2/5)에서 병기간의 차이를 보였다.

자궁 림프종의 경우 가장 흔한 임상 증상은 질 출혈(70%), 복통(40%) 등이며 난소 림프종은 대개 복부 종괴(80%)를 주 증상으로 나타내게 되는데²⁵⁾, 본 연구에서도 자궁 림프종 환자에서 모두 질 출혈 및 복통을 주소로, 난소 림프종은 하복부의 촉진되는 종괴를 주소로 내원하였다.

자궁 체부 및 경부 림프종의 치료에 있어 과거에는 초기 림프종의 경우 방사선 단독 치료의 시도들이 많았으며, 항암요법 없이 방사선 단독 치료의 성적을 보면 5년 생존율이 병기 I은 93%, 병기 II에서는 33%, 병기 IV에서는 0%로 보고된 바 있다²⁴⁾. 또한 Fraser 등²⁵⁾은 방사선 단독치료 시 병기 I, II의 미만성 대세포성 림프종에서 그 재발 양식은 대부분 원발 장기 주위 림프절이나 파종성 전이가 됨을 보고하였다. 따라서 현재 자궁체부 및 경부에 발생한 원발성 악성 림프종에 대한 치료 원칙은 림프절 림프종 치료와 마찬가지로 복합 항암화학요법이며, 병기가 진행된 경우나 원발 병소의 크기가 큰 경우에는 방사선 치료를 병행하는 것이 치료 성적을 향상시킬 수 있다²⁴⁻²⁶⁾. 외과적 절제와 자궁체부 및 경부 림프종 환자의 생존율에 관한 보고는 없는데, 다만 위 림프종의 경우 종괴의 완전 절제 여부가 생존율에 영향을 주지 않는다고 한다²⁷⁾. 이에 반해 난소 림프종은 다른 악성 난소 종양과의 감별을 위해서 대개 개복 수술을 시행한다. 그러나 난소 림프종의 수술적 치료가 생존율에 대하여 미치는 영향은 아직 보고된 바가 없다²⁸⁾.

여성 생식기 림프종의 예후는 원발 병소의 위치에 따라 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. 특히 자궁 체부

및 경부의 원발성 악성 림프종은 다른 원발성 비노생식기 림프종에 비하여 예후가 비교적 양호한 것으로 알려져 있다. Elizabeth 등²⁶⁾은 복합 항암화학요법 및 방사선 치료 후 Ann Arbor 병기 I, II의 경우 89%, 병기 III, IV의 경우 50%의 5년 생존율을 보고하였다. 본 연구에 있어서도 자궁 체부 및 경부 림프종 총 3예 중 2예(66.7%)가 복합 항암화학요법 후 현재까지 재발의 증거 없이 추적 관찰 중이다. Chorlton 등²⁸⁾은 자궁 체부 및 경부의 림프종이 다른 비노생식기 림프종에 비하여 예후가 좋은 것은 환자들의 증상이 대개 질 출혈 등으로 보다 더 확연하게 나타나 진단이 비교적 조기에 가능하기 때문이며 5년 생존율을 73%로 보고하고 있다. 이에 반해 난소 림프종의 경우 5년 생존율을 34%로 보고하였다. 그러나 Dimopoulos 등²⁹⁾은 1974년부터 1993년까지 총 15예의 난소 림프종에 대한 복합 항암화학요법 후 5년 생존율이 57%로 보고하고 있으며, 난소 림프종도 각각의 조직형에 적합한 약물 치료로 생존율을 향상시킬 수 있다고 주장하였다.

원발 병소의 위치 이외에도 여성 생식기 림프종의 예후에 영향을 미치는 요소로는 여러 가지 인자가 있는데, 증상의 급성 발현 및 진단 1년 내에 전신 병변을 발현하는 경우는 예후가 불량한 것으로 알려져 있다²⁸⁾. 그러나 여성 생식기 림프종의 생존율에 영향을 주는 가장 중요한 예후 인자는 역시 진단 당시의 Ann Arbor 병기와 국제 예후지표(International Prognosis Index: IPI)이다^{28, 29)}. 그러므로 진단 당시 IPI가 높은 고위험 환자군 즉, 고령, 높은 Ann Arbor 병기, LDH가 상승된 경우일수록 더욱 적극적인 치료가 필요하다.

현재까지의 보고들에 의하면 악성 림프종의 신장 침범은 비교적 흔한 소견으로 부검에서 35~48%의 빈도로 보고된 바가 있다³⁰⁻³⁴⁾. 그러나 신장에 발생하는 원발성 림프절외 림프종은 매우 드물다. 국내에서는 김 등³⁰⁾이 양측 신장에 발생한 원발성 림프종 1예를 보고한 바 있다. 본 연구에서도 2예만을 경험하였는데, 각 1예씩 양측성과 좌측 단측성으로 발생하였다. 일부 연구자들은 원발성 신장 림프종의 진단시 신장 이외의 림프종성 침범의 완전한 배제를 진단적 기준으로 제시하고 있다³³⁾. 원발성 신장 림프종은 현재까지의 문헌 보고들에 의하면 주로 좌측 신장에 보다 호발하며, 조직학적으로는 미만성 대세포성 B세포형이 가장 많은 것으로 알려져 있으며³¹⁻³⁴⁾, 본 연구에서는 50% (1/2)에서 좌측신장에 발생하였고,

미만성 대세포성 B세포형이었다. 치료로는 수술적 방법, 방사선 요법과 항암화학요법이 있으며, 과거 일측성 신장 림프종 환자에게 근치적 신절제술만 시행하거나 신절제술과 방사선 치료를 병행하여 장기 생존을 보고한 경우가 있었고, Reddy 등³¹⁾은 방사선 단독 치료를 한 병기 I, IIIE 환자군의 50% 이상에서 5년 무질병 기간을 보고하였다. 그러나 대부분의 신장 림프종은 이미 진단 당시 다발성 및 타 장기의 침범이 많아 방사선 단독이나 수술적치료와 같은 국소적 치료가 용이하지 않아 전신 항암화학요법이 주로 이용되고 있는 실정이다.

원발성 신장 림프종의 예후에 대하여는 Harris 및 Larger³⁵⁾는 자신들이 경험한 2예를 포함한 총 8예의 원발성 신장 림프종의 연구에서 평균 34개월의 생존률로 비교적 양호한 예후를 보였으나 대개의 경우 불량한 것으로 알려져 있어, Okuno 등³²⁾은 평균 생존기간은 5.5개월로, Yasunaga 등³⁴⁾은 6.1개월로 각각 보고하였다. 본 연구에서는 신장 림프종 2예의 평균생존기간은 2개월이었다.

결론적으로 자궁 체부 및 경부에 발생한 원발성 비노생식기 림프종을 제외한 비노생식기 림프종은 짧은 생존율을 보이고 있는데 향후 생존율과 병기, 조직형 외의 예후 인자에 대한 다기관 연구가 필요하겠으며, 이외에도 비노생식기 호르몬과 원발성 비노생식기 림프종에 대한 상호관계에 대한 연구 및 치료전략이 수립되어야겠다.

요 약

목적 : 비노생식기에 원발하는 림프절의 림프종은 그 발생 빈도가 매우 드문 것으로 알려져 있고, 국내의 경우 그 보고가 더욱 드문 실정이다. 이에 본 연구자들은 12년간 총 15예의 원발성 비노생식기 림프종에 대하여 보고를 하는 바이다.

방법 : 1990년 1월부터 2002년 5월까지 세브란스병원에서 악성 림프종을 진단받은 환자 중 고환, 자궁 체부와 경부, 질부, 난소 및 신장의 원발성 림프절의 림프종 총 15예를 후향적으로 연구하였다.

결과 : 대상환자 전례에서 비호지킨 림프종으로 진단되었으며, 조직학적 분류에 의하면 10예(66.7%)에서 미만성 대세포성 B세포형이었고, T/NK세포형이 3예(20.0%), 저분화성 MALT 림프종과 림프아구성 림프종이 각각 1예(6.7%)였다. 원발성 비노생식기 침범부위는

원발성 고환 림프종이 8예, 원발성 여성 생식기 림프종이 5예(자궁 체부 2예, 경부 1예, 질부와 난소 림프종은 각각 1예), 신장 림프종이 2예였다. 고환 림프종 총 8예 중 5예(62.5%)가 미만성 대세포성 B세포형이었고, 나머지 3예(37.5%)가 T/NK세포형이었다. 전체 대상환자의 중앙 생존기간은 8개월이었으며, 이는 고환 림프종의 중앙생존기간과 동일하였다. 그러나 여성 생식기 림프종의 경우 중앙생존기간이 36.6개월, 무질병 기간이 48.8개월로 고환 림프종에 비하여 비교적 예후가 양호한 것으로 생각된다.

원발성 고환 림프종은 3예(37.5%)가 치료 중 또는 치료 후 재발하였다. 전이된 장기는 중추신경계와 피부전이 각각 2예에서 발생하였다.

결론 : 본 연구에서 자궁 체부 및 경부에 발생한 림프종을 제외한 비노생식기 림프종(고환 및 신장)은 림프절 림프종에 비해 그 예후가 매우 불량함을 관찰할 수 있었으며, 또한 T/NK세포형이 고환 림프종 환자 예후에 깊이 간여하였을 가능성을 제시하고 있다고 하겠다. 향후 예후 인자에 대한 다각적인 검토와 치료 전략이 계속적으로 개발될과 동시에 원발성 비노생식기 림프종의 다기관 연구 등 대규모의 임상 및 역학 연구가 필요하겠다.

REFERENCE

- 1) 한지숙, 고윤용, 민유홍, 김노경, 김동집, 김민철, 김병수. 한국의 악성 림프종에 관한 통계적 관찰. 대한혈액학회지 30:197-214, 1995
- 2) Hahn JS, Lee S, Chung SY, Min YH, Ko YW. *Eight-year experience of malignant lymphoma: survival and prognostic factors.* Yonsei Med J 38:270-284, 1997
- 3) Banfi A, Bonadonna G, Carnevali G, Oldini C, Salrini E. *Preferential sites of involvement and spread in malignant lymphomas.* Eur J Cancer 4:319-324, 1968
- 4) Tondini C, Ferreri AJ, Siracusano L, Valagussa P, Giardini R, Rampinelli I, Bonadonna G. *Diffuse large-cell lymphoma of the testis.* J Clin Oncol 17:2854-2858, 1999
- 5) Rudderer RA, Ross ME, Delellis RA. *Primary extranodal lymphoma: response to treatment and factors influencing prognosis.* Cancer 42:406-416, 1978
- 6) Conley SF, Staszak C, Clamon GH, Maves MD. *Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck.* Laryngoscope 97:291-300, 1987
- 7) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. *Occurrence and*

- prognosis of extranodal lymphoma. Cancer 29:252-260, 1972*
- 8) 전석구, 이원기, 이강욱, 송홍석, 권건영. 원발성 고환림프종. *대한내과학회지 40:285-291, 1991*
 - 9) 이미자, 양영원, 기근홍. 부고환에 발생한 원발성 악성림프종: B 세포 미만성 대세포 림프종 1예 보고. *대한암학회지 30:990-996, 1998*
 - 10) 황인철, 윤동진, 전성현, 김철수, 장성구, 이선주. *Testis tumor: a review of 42 cases. 대한암학회지 33:178-182, 2001*
 - 11) 최옥선, 김시영, 김정희, 윤휘중, 조정삼. 조기에 중추신경계로 전이된 원발성 고환 악성림프종 1예. *대한암학회지 28:1133-1138, 1996*
 - 12) 주명수, 이규성, 김철우, 이상은. 고환을 침범한 악성 림프종 12예. *대한암학회지 23:150-156, 1991*
 - 13) Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, O'Neill BP, White WL, Witzig TE, Egan KS, Martenson JA, Burgart LJ, Inwards DJ. *Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. Cancer 88:154-161, 2000*
 - 14) Doll DC, Weiss RB. *Malignant lymphoma of the testis. Am J Med 81:515-524, 1986*
 - 15) Tepperman BS, Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC. *Non-Hodgkin lymphoma of the testis. Radiology 142:203-208, 1982*
 - 16) Turner RR, Colby TV, Mackintosh FR. *Testicular lymphomas: a clinicopathologic study of 35 cases. Cancer 48:2095-2102, 1981*
 - 17) Horwich A, Peckham M. *Bad-risk non-Hodgkin's lymphomas. Semin Hematol 20:35-56, 1983*
 - 18) Paladugu RR, Bearman RM, Rappaport H. *Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad: a clinicopathologic study of 38 patients. Cancer 45:561-571, 1980*
 - 19) Read G. *Lymphoma of the testis: results of treatment 1960-77. Clin Radiol 32:687-692, 1981*
 - 20) Duncan PR, Checa F, Gowing NF, McElwain TJ, Peckham MJ. *Extranodal non-Hodgkin's lymphoma presenting in the testicle: a clinical and pathologic study of 24 cases. Cancer 45:1578-1584, 1980*
 - 21) Davis JW, Moriarty RP, Schillossberg SM, Schellhammer PF. *Bilateral testicular lymphoma treated with chemotherapy and radiation without orchiectomy: complete response relapsed at 52 months in the vitreous humor. Urology 57:555, 2001*
 - 22) Roche H, Suc E, Pons A, Woodman F, Huguet RF, Caveriviere P, Carton M. *Stage IE non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a need for a brief aggressive chemotherapy. J Urol 141:554-556, 1989*
 - 23) Hahn JS, Lee ST, Min YH, Ko YW, Yang WI, Kim GE. *Therapeutic outcome of Epstein-Barr virus positive T/NK cell lymphoma in the upper aerodigestive tract. Yonsei Med J 43:175-182, 2002*
 - 24) Harris NL, Scully RE. *Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina: a clinicopathologic analysis of 27 cases. Cancer 53:2530-2545, 1984*
 - 25) Fraser RW, Chism SE, Stern R, Fu KK, Buschke F. *Clinical course of early extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5:177-183, 1979*
 - 26) Stroh EL, Besa PC, Cox JD, Fuller LM, Cabanillas FF. *Treatment of patients with lymphomas of the uterus or cervix with combination chemotherapy and radiation therapy. Cancer 75:2392-2399, 1995*
 - 27) Salles G, Herbrecht R, Tilly H, Berger F, Brousse N, Gisselbrecht C, Coiffier B. *Aggressive primary gastrointestinal lymphomas: review of 91 patients treated with the LNH-84 regimen. Am J Med 90:77-84, 1991*
 - 28) Chorlton I, Norris HJ, King FM. *Malignant reticulo-endothelial disease involving the ovary as a primary manifestation: a series of 19 lymphomas and 1 granulocytic sarcoma. Cancer 34:397-407, 1974*
 - 29) Dimopoulos MA, Daliani D, Pugh W, Gershenson D, Cabanillas F, Sarris AH. *Primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma: outcome after treatment with combination chemotherapy. Gynecol Oncol 64:446-450, 1997*
 - 30) 김기범, 이승현, 임상현, 송치원, 조환석, 배상수, 조계완, 장윤식, 방병기, 김경미. 양측 신장의 원발성 림프종 1예. *대한신장학회지 17:639-643, 1998*
 - 31) Reddy S, Saxena VS, Pelletiere EV, Hendrickson FR. *Stage I and II non-Hodgkin's lymphomas: long-term results of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16:687-692, 1989*
 - 32) Okuno SH, Hoyer JD, Ristow K, Witzig TE. *Primary renal non-Hodgkin's lymphoma: an unusual extranodal site. Cancer 75:2258-2261, 1995*
 - 33) Richmond J, Sherman RS, Diamond HD, Craver LF. *Renal lesions associated with malignant lymphomas. Am J Med 32:184-207, 1962*
 - 34) Yasunaga Y, Hoshida Y, Hashimoto M, Miki T, Okuyama A, Aozasa K. *Malignant lymphoma of the kidney. J Surg Oncol 64:207-211, 1997*
 - 35) Harris GJ, Larger DJ. *Primary renal lymphoma. J Surg Oncol 46:273-277, 1991*