

Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종의 체액 세포학적 소견

- 1예 보고 -

조선대학교 의과대학 병리학교실

이 미 숙 · 이 미 자 · 정 유 경 · 임 성 철 · 기 근 홍 · 전 호 중

= Abstract =

Effusion Cytology of Ki-1 Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma

- A Case Report -

Mi Sook Lee, M.D., Mi Ja Lee, M.D., Yu Kyung Jeong, M.D.,
Sung Chul Lim, M.D., Keun Hong Kee, M.D., and Ho Jong Jeon, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Chosun University

Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma is a newly described high-grade lymphoma and is defined by histopathological and immunologic criteria. We experienced a case of systemically involving Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma in a 44 year-old female which initially manifested as pleural effusion. Abdominopelvic CT scan showed the evidence of marked lymphadenopathy in retroperitoneal and both external and inguinal lymph nodes.

On cytologic examination of pleural fluid, tumor cells revealed pleomorphic large isolated cells with prominent nucleoli and abundant cytoplasm. The nuclei were large with irregular profiles including some deep invaginations. Also, occasional multilobed / multinucleated and binucleated nuclei were seen. Immunohistochemical examination was performed to differentiate from the undifferentiated adenocarcinoma, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma and malignant histiocytosis. The neoplastic cells were positive for leukocyte common antigen, CD3, CD30(Ki-1) but negative for cytokeratin, epithelial membrane antigen, and CD15. A histologic diagnosis of Ki-1 positive anaplastic lymphoma was made by biopsies of the inguinal lymph node, polypoid lesions of the stomach and cecum.

Key words: Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma, Inguinal lymph node, Stomach, Cecum, Pleural effusion

서 론

체강내 삼출액에서 악성 림프종의 진단이 세포학적 검사로서 많이 시행되고 있다.

치료를 받기 어려운 상황의 다른 전이성 종양과는 다르게 악성 림프종은 집중적이고 다양한 치료법으로 성공적 치료가 가능하기 때문에, 특히 속발성 또는 드물게 다른 증상없이 흉막삼출액과 복수가 초기 증상으로 발현되는 경우 체액의 세포학적 검사는 빠르고 정확한 진단을 내릴수 있어서 그 중요성이 크다고 하겠다. 저자들은 그 발생빈도가 아주 낮은 Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종을 44세 여자의 흉막삼출액을 통하여 경험하였다.

Ki-1 항원은 정상 림프구가 감염인자나 렉틴에 의해 활성화된 후 유발되는 일종의 활성화 항원으로써 Ki-1 항체는 1982년 Stein등에 의해서 호지킨병 환자에서 얻은 L428 세포주에서 처음으로 발견된 단클론성 항체로서¹⁾ 호즈킨병의 Reed-Sternberg 세포에서만 선택적으로 발현되는 항원으로 알려졌으나 비호즈킨 림프종의 드문 형태인 Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종을 진단하는 데도 이용된다²⁾.

저자들은 흉막 삼출액이 초기 증상으로 발현되어, 세포검사서 미분화 선암종로 오인되고 세포 균집 절편을 이용한 특수염색 및 면역조직학적 검사와 위, 맹장 및 서혜부 림프절 생검에서 Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종으로 진단된 1예를 경험하여 그 휘귀성에 비추어 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

1. 임상적 소견

평소에 건강하게 지내던 44세 여자환자로 내원 20일전부터 잦은 소화불량 및 서혜부 림프절 종대를 주소로 내원하였다. 환자는 3개월전

부터 소화불량과 식후 팽만감이 나타나 개인의 원에서 약물치료를 받았으나 증상의 호전이 없었으며, 양측 서혜부의 림프절 종대와 함께 상기 증상이 더 악화되었다. 야간 발한과 발열이 발생되었고 체중감소(9kg/3개월)도 동반되었다. 과거력 및 가족력상 특이 소견은 없었다.

입원당시 이학적 검사상 양측 폐하엽에서 호흡음이 감소되어 있었으며, 복부검사상 복부는 약간 팽만되었고 촉진상 양측 하복부에 5×6cm의 경계가 명확한 무통성 종괴가 촉진되었다. 그리고 양쪽 서혜부에서도 2×1cm~2×1.5cm에 이르는 경계가 명확한 무통성의 림프절이 우측 3개, 좌측에 2개가 촉진되었다.

방사선학적 소견상 흉부 단순 방사선 촬영상 양측 흉막 삼출액 소견이 관찰되었다. 대장 조영술 검사상 회맹장 주위 점막의 손상은 없으나 점막주름의 비후가 관찰되었고 복부 초음파와 복부 및 골반 전산화 단층 촬영상 간 및 비장은 정상이었으나 간문맥과 위간 주위, 후복막강 특히 대정맥, 대동맥 및 체장 주위, 양측 서혜부와 외측 장골 주위에 다양한 크기의 다수의 림프절 종대가 관찰되었다. 우측 흉막 삼출액 세포검사를 하였고 그후 내시경 검사상 위와 맹장에 용종이 관찰되어 용종 절제술을 하였으며 또한 서혜부 림프절 생검도 시행하였다.

2. 세포학적 소견

흉막 삼출액 세포검사는 세포밀도가 높았으며 대부분 단독으로 도말되었으나 일부에서는 균집을 형성한 곳도 매우 드물게 관찰되었다. 작거나 중등도 크기의 성숙한 림프구와 호중구 및 괴사성 배경에 경계가 좋으면서 비교적 풍부한 세포질을 함유하는 다형성 세포들이 도말되었는데 대부분 주변 성숙 림프구보다 5~10배 이상 크기의 대세포들이었다(Fig. 1). 핵은 대부분 불규칙하면서 기괴한 모양을 취하는 다핵세포이었으며, 핵의 돌출, 중간부위가 약간

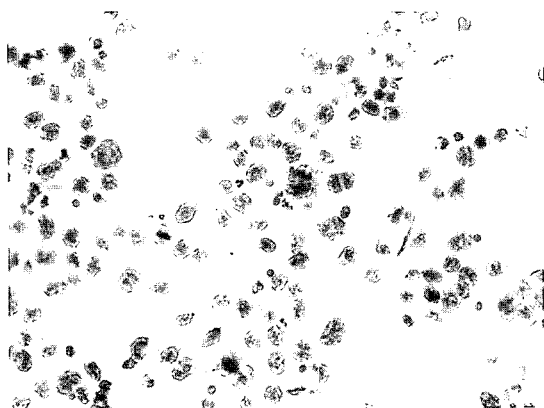


Fig. 1. Individual large pleomorphic cells with vacuolated, relatively abundant cytoplasm(Papanicolaou, X 200).

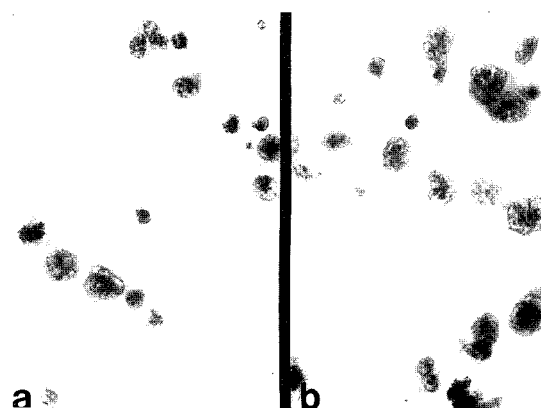


Fig. 3. a) Acinus-like structures consist of large pleomorphic cells with vacuolated abundant cytoplasm(Papanicolaou, X 400). b) Binucleated cells mimicking Reed-Sternberg cells are noted(Papanicolaou, X 400).

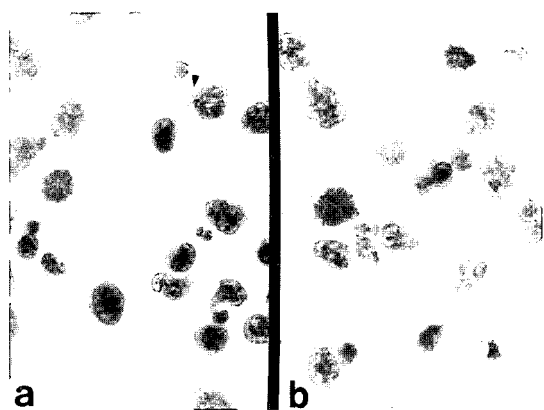


Fig. 2. Note irregular nuclei with protrusion(arrow head)(a) and numerous mitoses(b) (Papanicolaou, X 400).

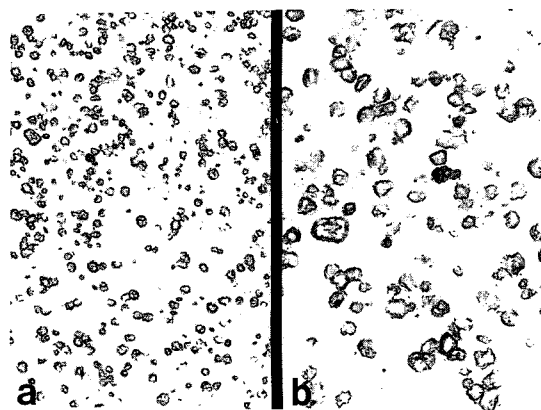


Fig. 4. LCA(a) and Ki-1(CD 30)(b) antigen expression on cell membrane of tumor cells in cell block of pleural fluid(ABC, X 200).

함몰되고 굽어져 배아세포와 유사한 세포 및 괴상한 형태의 핵을 가진 세포들이 관찰되었다. 1~3개의 핵소체, 잦은 핵붕괴, 그리고 유사 분열과 비정형 유사분열도 쉽게 인지되었다 (Fig. 2).

일부에서는 세포질에 다수의 공포와 점액양 물질을 함유하는 세포들이 관찰되었고 이런 세

포들에 의해 선방구조와 유사한 배열을 하는 곳도 있었다(Fig. 3a). 또한 핵소체가 뚜렷하면서 Reed-Sternberg(R-S)세포와 흡사한 세포들이 자주 관찰되었다(Fig. 3b).

환자가 3개월전부터 소화불량과 식후 팽만감 증상을 가지고 있었고 세포질에 다수의 공포와 점액양 물질을 함유하는 세포들이 선방구

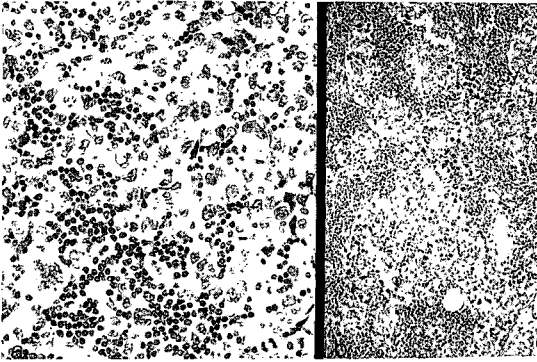


Fig. 5. a) Lymph node showing replacement of the normal architecture by diffuse large neoplastic cells(H & E, ×100). b) Permeation of lymph sinuses by tumor cells(H & E, ×100).



Fig. 6. The neoplastic cell reveals irregular nuclear profiles, including deep invagination of nuclear membrane and two prominent nucleoli and abundant cytoplasm(×10,000)

조양 배열을 보여 미분화 선암종으로 진단하였다. 그러나 추후 서혜부 림프절 종대도 있음을 알게 되었고 비호즈킨 다형성 대세포 림프종과 호즈킨병과의 감별이 어려웠다. 이를 감별하기 위해 체액 세포 검사시 cytopsin을 통해 얻은 세포 균집 절편을 이용하여 특수염색과 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 점액성 기질을 함유하는 세포질이 풍부한 세포는 PAS 염색에 미약하게 부분적으로 양성이었으나 대부분 음성이었고 alcian blue pH 1.0과 2.0에는 모두 음성이었다. 면역조직화학 검사에서는 leukocyte common antigen(LCA), CD3, CD30(Ki-1)에 양성을 보였으며 cytokeratin(CK), epithelial membrane antigen(EMA), CD15에는 음성반응을 보였다(Fig. 4).

3. 조직학적 소견

생검한 서혜부 림프절은 대부분 종양세포들에 의해서 미만성으로 침윤되어 있었으며 주변의 지방조직까지 침습된 소견이 보였다. 일부 부분에서는 여포구조가 남아 있었으며, 종양세포들이 동양과 혈관내에서 응집력 있는 판상으로 관찰되었다(Fig. 5).

침윤된 종양세포는 흉막 삼출액 세포 검사에서 관찰되었던 소견과 동일하였으며 일반적인 대세포 림프종보다 크기가 더 크면서 매우 다양한 형태의 세포들이 관찰되었다.

면역조직화학적 검사상 LCA, CD3, CD30에 양성 소견을 보였고 CK, EMA와 CD 15에는 음성소견을 보여 Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종으로 진단 하였다.

내시경 검사상 관찰되었던 맹장과 위의 용종들도 서혜부 림프절에서 관찰된 것과 동일한 종양세포들이 점막의 선구조를 보존시키면서 고유층에 미만성으로 침윤하고 있었다.

4. 전자현미경적 소견

서혜부 림프절 조직을 이용하여 전자현미경적 검사를 하였다. 큰 다핵 및 단핵의 종양세포들은 대부분 개별 세포로 관찰되었지만 균집을 이루거나 세포 사이사이에 결합소체나 미세음모는 관찰되지 않았다. 종양세포의 핵은 크면서 불규칙하게 함입된 핵막을 가지면서 한 개 또는 두 개 이상의 뚜렷한 핵소체를 가지고 있었다. 세포질은 비교적 풍부하게 관찰되었으나 미토콘드리아와 조면 세포체가 다수 관찰되었

으나 그외의 소기관은 잘 관찰되지 않았다 (Fig. 6).

고 찰

Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종은 병리조직학적 및 면역조직화학 검사 기준에 의해서 최근에 정의된 질환이다.³⁾

체액 세포 검사상 다른 림프종보다 세포질이 풍부하고, 호산성 내지 창백한 염색성을 보이고 세포경계가 뚜렷하다. 핵의 모양은 말발굽, 단핵구 혹은 월계관 모양 등 다형성을 보이고 1~2개 정도의 뚜렷한 핵소체가 관찰되고 종종 두개의 핵이나 다핵을 가진 세포들도 관찰된다. 그래서 종종 전이성 미분화 선암종과 호지킨병에서 잘 관찰되는 R-S거대세포나 R-S세포의 이형(variant)과 유사한 크고 비전형적인 세포들이 관찰되기 때문에 호지킨병, 악성 조직구종 및 악성흑색종과의 감별이 요구된다⁴⁻⁶⁾.

본 예는 44세 여자 환자가 위장관 증상을 주소로 내원하여 흉부 단순 촬영에서 흉막 삼출액이 발견되어 체액 세포 검사를 시행하였다. 종양세포들이 대부분 개별적으로 도말되었으나 일부에서 아주 드물게 군집을 형성하는 곳도 있었다. 비교적 세포질이 풍부하면서 점액 물질을 함유한 듯한 공포를 가지고 있고, 오랫동안 위장관 증상을 호소하였기 때문에 분화가 매우 좋지 않은 전이성 선암종으로 진단하였고 이후 체액 세포 검사시 cytopspin을 통해 얻은 세포군집절편을 이용하여 특수염색과 면역조직화학적 검사를 시행하였다. 점액성 기질을 함유하는 세포질이 풍부한 세포는 PAS 염색에 미약하게 부분적으로 양성이었으나 대부분 음성이었고 alcian blue pH 1.0과 2.0에는 모두 음성이었다. 면역조직화학염색에서는 LCA, CD 3, CD30(Ki-1)에 양성을 보였으며 CK, EMA, CD15에는 음성반응을 보여 Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종으로 진단하였고 그후 추적 검사

중 서혜부 림프절 생검과 위와 맹장에 용종이 발견되어 조직검사를 시행한 결과, 흉막 삼출액 세포검사서 관찰되었던 것과 동일한 종양 세포들에 의해서 정상조직이 대체되어 있었고, 세포 군집 절편을 이용한 특수염색 및 면역조직화학적 염색과 동일한 결과를 보여주었다.

전자현미경 검색에서는 중간형 세사와 미세융모는 관찰되지 않고 소기관이 잘 발달되지 않는 점으로 림프구 계열의 세포로 여겨져 Ki-1 양성 역형성 대세포성 림프종으로 진단을 내렸다. 그 후 체액 세포검사를 다시 검색한 결과 종양세포들이 다형성이 심하며 핵이 굵어져 배아와 유사한 양상, R-S세포와 유사한 세포 및 화환 모양의 다핵 거대세포들이 관찰되고 세포질은 풍부하고 진하거나 또는 공포를 가지고 있어 Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종의 세포학적 특징과 소견이 일치하였다.

삼출액에서 악성림프종은 형태학적으로 대세포성 림프종, 소세포성 림프종, 호즈킨병과 기타 림프세포증식성 및 혈액학적 질환 등 4개의 군으로 나눌수 있다⁷⁾. Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종은 체액 세포 검사상 특징은 일반적으로 체액 세포 검사서 도말세포 성분이 매우 높고, 종양세포들이 개별적으로 도말되며 군집을 형성하지 않고 핵들출 소견이 관찰되는 것이다. 이때 세포 크기의 변화가 심하고 핵이 말발굽모양, 화환형태, 팝콘형태, R-S세포와 유사한 모양 등 다양한 형태의 세포가 존재하고 특히 면역아세포 모양이나 화환형태의 거대세포가 관찰되면서 세포질은 풍부하고 진하거나 또는 공포를 가지면 역형성 대세포 림프종의 가능성이 높다^{5,8)}. 그러나 형태학적 특징만으로 전이성 암종, 비호즈킨 다형성 대세포 림프종 및 악성 조직구종과의 감별이 어려운 경우가 종종 있는데 환자의 정확한 임상 정보와 면역조직화학검사를 통해서 Ki-1에 양성, T 세포 표지자에 양성, CK에 음성이면 Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종으로 진단을 내릴 수

있다.

Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종의 임상상은 남성에서 약 1.3배 가량 호발하며, 연령별 분포에서는 2회의 절정기가 있는데 첫째 20~30대에서, 둘째는 50~70대에서 나타난다⁹⁾. 림프절 이외에 피부 및 피하조직 그리고 폐, 위장관, 골조직 등을 일차적으로 침범할 수 있으며^{3,10-12)} 특히 피부에 발생하였을 때와 젊은 나이에 발병했을 때 예후가 좋다¹²⁾. 또한 전신형과 원발성 피부형으로 나누어 지는데 전신형은 EMA에 양성, LCA에 음성인 반면 원발성 피부형에서는 EMA에 음성, LCA에 양성인 경우가 많다¹³⁾.

본 예는 서혜부 림프절, 위와 맹장 등 전신성으로 발병했음에도 EMA에 음성과 LCA에 양성 소견을 보여주었다. 그리고 간문맥과 위간주위, 대정맥, 대동맥 및 횡장 주위의 림프절이 다발성으로 커져 있었으므로 악성 림프종의 파급에 의한 것으로 생각되나 조직검사로 확인이 되지 않아 정확히 알수는 없었으며 추적 관찰 중 피부 침범은 관찰되지 않았다.

결 론

위, 맹장 및 서혜부 림프절 등 전신적으로 침범한 Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종이 흉막 삼출액의 초기 증상으로 발현되어 체액 세포 검사에서 미분화 선암종으로 오인되었고 흉막 삼출액 세포 군집 절편 및 조직에서 특수염색과 면역조직화학염색을 통해 진단된 1예를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Stein H, Mason DY, Gerdes J, Connor NO, et al: The expression of the Hodgkin's disease associated

antigen Ki-1 in reactive and lymphoid tissue: Evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 66:848-858, 1985

2. Pallesen G: Diagnostic significance of the CD30 (Ki-1) antigen. *Histopathology* 16:409-413, 1990

3. Agnarsson AB, Kadin ME: Ki-1 positive large cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 12:264-274, 1988

4. Hossein MY, Bruce FB: Fine needle aspiration biopsy of Ki-1 positive large cell "Anaplastic Lymphoma". *Acta Cytol* 3:306-310, 1991

5. Tani E, L Whagen T, Nasiell K, Ost A, Skoog L: Fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry of large cell lymphomas expressing the Ki-1 antigen. *Acta Cytol* 33:359-362, 1989

6. Dekmezian RH, Sneige N, Siddiqui S, Katz RL: Ki-1 positive anaplastic lymphomas: Fine needle aspiration cytologic features and cytogenetic, immunohistochemical, molecular and ultrastructural findings in seven cases. *Acta Cytol* 33:731, 1989

7. Koss LG: Diagnostic Cytology. 4th ed, Philadelphia, JB Lippincott Co. 1992, pp 1153-1163

8. Mori N, Yatabe Y, Oka K, et al: Primary large cell lymphoma: A report of two cases. *Pathol Intern* 44:164-169, 1994

9. Chott A, Kaserer K, Augustin I, et al: Ki-1 positive large cell lymphoma. A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Surg Pathol* 14:439-448, 1990

10. Kaudewitz P, Burg G: Lymphomatoid papulosis and Ki-1(CD30) positive cutaneous large cell lymphomas. *Semin Diagn Pathol* 8:117-124, 1991

11. Kadin ME, Sako D, Berliner N, et al: Childhood Ki-1 lymphoma presenting with skin lesions and peripheral lymphadenopathy. *Blood* 68:1042-1049, 1986

12. Penny RJ, Blaustein J, Longtine JA, Pinkus GS: Ki-1 positive large cell Lymphoma. A heterogeneous group of neoplasms. *Cancer* 68:362-373, 1991

13. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al: Revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from The International