

림프절의 전이성 소세포암종의 세침흡인 세포학적 소견

— 악성 림프종과의 감별을 중심으로 5예 분석 —

인제의대 상계백병원 해부병리과

김 연 미 · 조 혜 제 · 고 일 향

= Abstract =

Fine Needle Aspiration Cytology of Metastatic Small Cell Carcinoma of Lymph Nodes

— Comparison to Non-Hodgkin's Lymphoma on 5 Cases —

Yeon Mee Kim, M.D., Hye Je Cho, M.D., and Ill Hyang Ko, M.D.

Department of Anatomical Pathology, Sanggye Paik Hospital, Inje University

Small cell carcinoma of the lung is characterized by cells with finely stippled chromatin and scanty cytoplasm as well as a particularly aggressive clinical course and favorable response to the chemotherapy. Recently percutaneous fine needle aspiration (FNA) biopsy has become both widely established and highly respected for the diagnosis of lung cancer. However metastatic small cell carcinoma of lymph node should be cytologically differentiated from the small round cell tumor of particular sites, especially malignant lymphoma, because small cell carcinoma of classic oat cell type may simulate small cell non-Hodgkin's lymphoma. We report five cases of metastatic small cell carcinoma of intermediate cell type diagnosed by FNA of the enlarged lymph nodes of the neck and axilla. The cytologic smears contained diffuse small neoplastic cells larger than lymphocytes with dense, pyknotic nuclei and extremely scanty cytoplasm. Apparently viable large tumor cells have vesicular nuclei with granular, sometimes very coarse chromatin. The characteristic cytologic features of small cell carcinoma as compared to malignant lymphoma were as follows: 1) small cells with dense pyknotic nuclei are evenly distributed in the background of apparently viable larger tumor cells, admixed with mature lymphocytes and phagocytic macrophages. 2) small loose aggregates of cells with nuclear molding are indicative of small cell carcinoma rather than non-Hodgkin's lymphoma. 3) the cytoplasmic and nuclear fragments of tumor necrosis are more domi-

nant in the smears of small cell carcinoma. 4) nuclear membrane and nucleoli are generally indistinct in small cell carcinoma due to condensation of chromatin.

Key words: Fine needle aspiration cytology, Small cell carcinoma, Non-Hodgkin's lymphoma

서 론

폐의 소세포암종은 고도의 악성종양이지만 화학요법에 잘 반응하여 완치 가능성이 높은 종양으로서 정확한 세포병리학적 진단은 환자의 치료와 예후에 매우 중요하다¹⁻³⁾. 따라서 세포검사에서 다른 유형의 원발성 폐암종 뿐 아니라 전이성 암종과의 감별이 중요하다. 조직학적으로 소세포암종은 그 특징적인 종양세포의 모양으로 비교적 진단이 용이하나, 림프절로 전이된 경우에는 세침흡인 세포학적 소견상 작은 원형의 종양세포로 구성된 악성 림프종, 전이성 소엽성 암종, 전이성 신경모세포종 및 Ewing육종과의 감별이 필요하며 특히 원발성 비호즈킨 림프종과의 감별이 어려운 것으로 알려져 있다²⁻⁴⁾.

이에 저자들은 조직학적으로 폐에서 전이된 중간세포형의 소세포암종으로 확진된 4예의 경부 및 1예의 액와 림프절을 중심으로 세침흡인 세포학적 특성을 관찰하고, 감별질환 중 가장 빈도가 높고 유사한 세포학적 소견을 보이는 원발성 대림프구형 비호즈킨 림프종과의 세포학적 감별점을 찾아보고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

본 연구에 사용된 재료는 1990년 1월부터 1994년 12월까지 5년간 상계백병원 해부병리과에 세침흡인생검을 의뢰한 검체 중 조직학적

으로 원발성 병소가 폐로 확진된 림프절의 전이성 소세포암종 5예를 그 대상으로 하였다. 그 중 4예는 경부 림프절이었고 1예는 액와 림프절이었다. 또한 소세포암종의 조직학적 아형은 5예 모두 중간세포형이었다. 대조군으로 사용된 비호즈킨 림프종 5예는 모두 1994년에 경부 림프절에서 진단된 미만형 대세포형으로 B 림프구 기원이었다.

2. 염색 및 관찰 방법

세침흡인 직후 검체를 유리 슬라이드에 도말하고 95% 알콜에 즉시 고정하여 통상의 Papanicolaou 염색을 시행하였다. 세포학적 관찰 내용은 세포밀도, 세포의 배열모양, 핵과 세포질의 양상 및 도말배경 등을 중심으로 하였고 이러한 전이성 소세포암종의 세포학적 특성을 대조군인 원발성 비호즈킨 림프종의 세포학적 소견과 비교 관찰하였다.

결 과

1. 임상적 소견

환자의 연령 분포는 58~78세이며 평균연령은 67세였다. 성별분포는 남자가 4예, 여자가 1예로 남자가 많았다. 그 부위는 5예 중 4예는 경부 림프절이었고 1예는 액와 림프절이었으며 소세포암종의 조직병리학적 아형은 5예 모두 중간세포형이었다. 림프절 종대의 크기는 8~2.5cm이었으며 평균 1.4cm이었다. 각 증례별 임상적 특징은 Table 1과 같다.

Table 1. Clinical history and histologic type in 5 metastatic small cell carcinoma cases of lymph nodes

	Sex/Age	LN Site	LN Size	Histologic type
Case 1	M/66	Lt. axillary	1.5cm	Intermediate
Case 2	F/70	Rt. cervical	1cm	Intermediate
Case 3	M/58	Rt. cervical	0.8cm	Intermediate
Case 4	M/78	Lt. cervical	1cm	Intermediate
Case 5	M/62	Rt. cervical	2.5cm	Intermediate

LN: lymph node, Lt: left, Rt: right

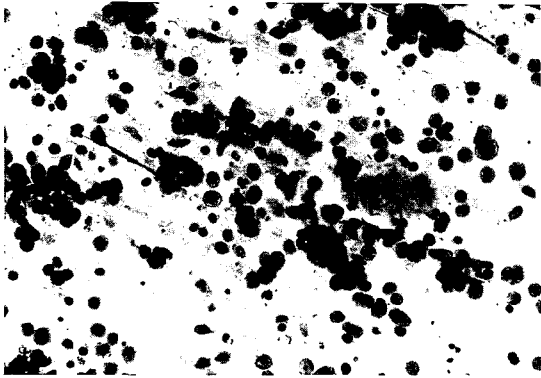


Fig. 1. The small neoplastic cells with pyknotic nuclei are evenly distributed in the background of viable neoplastic cells with slightly vesicular nuclei. Note the necrotic background with evenly distributed mature lymphocytes(Papanicolaou, ×400).

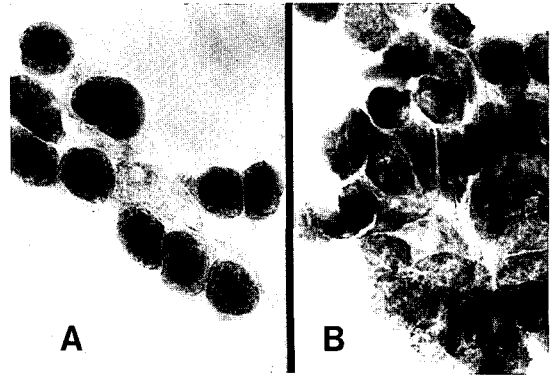


Fig. 2. A linear strand(A) and cluster(B) of loosely arranged neoplastic cells with nuclear moldings(Papanicolaou, ×1000).

2. 전이성 소세포암종의 세포학적 소견 및 악성 림프종과의 비교

종양세포들은 대체적으로 중등도 이상의 세포밀도를 보였으며 개개로 흩어져 있거나 종종 군집을 만들었다. 또한 증례에 따른 종양세포의 군집을 만드는 정도는 비교적 다양하였다. 배경은 5예 모두 심한 괴사소견이 동반되어 지저분하였으며 핵의 압좌(crush artifact) 소견이 빈번하게 관찰되었다. 소세포암종의 특징적인 세포학적 소견은 작은 원형의 농축된 핵을 가진 사멸된 또는 사멸과정에 있는 세포가 소수의 정상 림프구와 비교적 생생한 종양세포들

사이사이에 비교적 균일한 분포로 관찰되었고, 이와 함께 탐식성이 강한 대식세포가 동시에 관찰된다는 점이였다(Fig. 1). 또한 군집을 이루고 있는 종양세포에서 드물지 않게 핵의 주형(molding) 소견을 관찰할 수 있었으며(Fig. 2a & 2b), 종양세포들의 특징을 살펴보면 대체적으로 그 크기가 균일하고 거친 염색질의 원형 혹은 난원형의 핵을 가지고 있으며 세포질은 극소량이었다. 그리고 핵소체와 핵막은 뚜렷하지 않았다(Fig. 3a). 증례별 세포학적 소견에 대한 비교 분석은 Table 2에 요약하였다.

한편 중간세포형의 전이성 소세포암종이 대세포형 비호즈킨 림프종과 구분되는 세포학적 소견의 차이점을 요약하여 보면 다음과 같았다

Table 2. The cytologic features of 5 intermediate cell type of metastatic small cell carcinoma

	Cellularity	Molding & clustering	Hyperchromatic & coarse chromatin	Nuclear pleomorphism	Necrotic background & nuclear debris
Case 1	++	++	+++	+	+
Case 2	+++	+++	++	+	+++
Case 3	+++	++	+++	+	+++
Case 4	+++	+++	++	++	++
Case 5	++	++	+++	+	+++

+: mild, ++: moderate, +++: marked

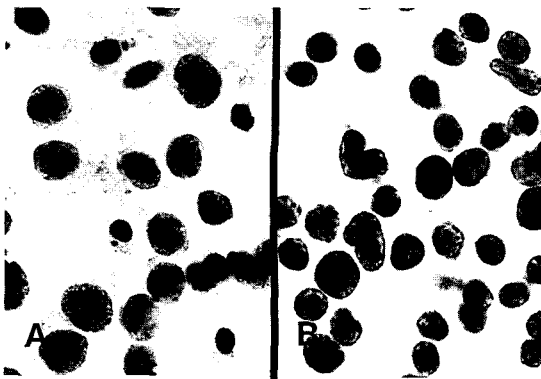


Fig. 3. A) Small cell carcinoma: the neoplastic cells with hyperchromatic nuclei, coarse chromatin and high N/C ratio are scattered in the necrotic background (Papanicolaou, $\times 1000$). B) Non-Hodgkin's lymphoma: the scattered neoplastic cells with frequent nuclear indentation and more distinct nuclear membrane. Note clear background (Papanicolaou, $\times 1000$).

(Table 3). 첫째, 소세포암종의 종양세포들에서 핵의 주형소견을 종종 볼 수 있는 반면 비호즈킨 림프종에서는 간혹 종양세포들이 뭉치거나 하나 그림자 세포(shadow cell)나 뚜렷한 군집을 만들지는 않았다. 둘째, 소세포암종에서는 죽어가고 있는 작은 원형의 농축된 핵을 가진 세포들이 종양세포들 사이사이에 미만성으로 균일하게 분포하는 반면 비호즈킨 림프종에서는 이런 소견이 드물었다. 셋째, 소세포암종의 종양세포와 비교하여 악성 림프종의 종양세포들은 염색질에 별 차이가 없으나 세포질의 양

이 다소 풍부하였고 핵소체와 핵막이 좀 더 뚜렷한 경향을 보였으며 일부 세포에서 핵막의 함입(indentation)을 관찰할 수 있었다(Fig. 3b). 넷째, 소세포암종에서 괴사성 배경의 정도와 종양세포들이 잘 부서지는 소견이 더 뚜렷한 반면 비호즈킨 림프종에서는 단지 간혹 괴사성 배경을 보였다.

고 찰

폐의 소세포암종은 비교적 화학요법에 잘 반응하여 완치 가능성이 높은 종양으로서 세침흡인 세포학적 소견상 다른 종류의 원발성 폐암종 뿐 아니라 전이성 암종과의 감별은 환자 치료의 방향을 설정하는데 매우 중요하다¹⁻³⁾. 또한 WHO 분류(1982)에 의하여 종양세포의 형태학적 특징에 따라 세가지 군 즉, 귀리세포형과 중간세포형, 그리고 혼합형으로 나눈다. 지금까지 알려진 이 종양의 그 조직학적 특징은 크기가 작고 비교적 균일한 원형의 종양세포로 구성되어 있으며 군집을 이루거나 리본 또는 줄 모양의 형태를 만들고 종종 괴사를 동반한다. 또한 간질세포의 반응은 미미하며 개개의 종양세포들은 핵 대 세포질의 비율이 높고 과염색성이며 잘 부서지고 주형을 잘 만드는 특징을 가진다. 그리고 소세포암종은 이러한 조직학적 특징 뿐 아니라 세포학적으로 다음과 같은 뚜렷한 특징을 가지고 있다¹⁻³⁾. 귀리세포형은 첫째, 종양세포들이 림프구보다 크고 핵

Table 3. The cytologic differential points of the intermediate cell type of small cell carcinoma between large cell type of non-Hodgkin's lymphoma in lymph nodes

	Small cell carcinoma (intermediate cell type)	Non-Hodgkin's lymphoma (large cell type)
Karyorrhexis	Frequent	Occasional
Clustering & molding	Present	Absent
Mitoses	Occasional to frequent	Occasional
Coarse chromatin	+++	++~+++
Nuclear membrane	Indistinct	Relatively distinct & occasionally irregular
	No indentation	Indentation
Nucleoli	Indistinct	Relatively distinct
Cytoplasm	Extremely scanty	Scanty or small
Background	Necrotic, ghost cell frequently pyknotic nuclei	Occasionally necrotic

은 둥글거나 길쭉하다. 둘째, 엉성하게 배열된 덩어리나 판상으로 도말된다. 셋째, 핵의 변조 현상 즉, 주형이나 함입소견을 보인다. 넷째, 농축되거나 소포성인 핵을 보이며, 세포질은 잘 안보이거나 극소량이다. 다섯째, 핵의 파열성(fragility)이 심해서 핵의 파괴가 흔히 보이고 눈물방울 세포와 핵물질이 으깨지거나 줄을 만든다. 중간세포형 소세포암종의 세포학적 특징은 다음과 같다. 첫째, 종양세포는 쿠리세포 암종보다 약간 크다. 둘째, 세포질은 림프구에 비해 약간 호산성이며, 불규칙하게 소포성 혹은 거친 과립상 핵을 가지는 특징을 가진다. 하지만 이러한 세포학적 특징을 가지더라도 폐의 소세포암종이 림프절로 전이된 경우에는 세침 흡인 세포학적 소견상 작은 원형의 다염색성 종양세포로 구성된 미만성 악성 림프종 뿐 아니라 전이성 소엽성 암종, 전이성 신경모세포종 및 Ewing육종과의 감별이 필요하다²⁾. 특히 가장 감별이 어려운 질환이 원발성 비호즈킨 림프종으로 알려져 있다^{2,3)}. 이에 저자들은 폐에서 전이된 중간세포형의 소세포암종으로 확진된 4예의 경부 및 1예의 액와 림프절의 세침 흡인 세포학적 특징을 관찰하고 감별질환중 가

장 빈도가 높고 유사한 세포학적 소견을 보이는 원발성 비호즈킨 림프종과의 세포학적 감별점을 찾아보고자 본 연구를 시행하였다.

증례들의 림프절에 전이된 소세포암종 세침 흡인 세포학적 소견을 관찰한 결과 폐의 중간세포형 소세포암종의 세포학적 소견과 유사하였으며 전이성 소세포암종에서만 관찰되는 특징적인 양상도 관찰할 수 있었다. 그 결과는 다음과 같다. 첫째, 종양세포들은 전체적으로 중등도 이상의 세포밀도를 보였으며, 개개로 흩어져 있거나 종종 군집을 만들고 군집을 이룬 종양세포들은 드물지 않게 핵의 주형 소견을 보였다. 둘째, 사멸되고 있는 작은 원형의 농축된 핵을 가진 세포가 소수의 정상 림프구와 탐식성이 강한 대식세포와 섞여서 비교적 생생한 종양세포들 사이사이에 균일한 분포로 관찰되었다. 셋째, 배경은 심한 괴사소견이 동반되어 전체적으로 지저분하였으며 핵은 잘 부서지고 종종 함입모양을 보였다. 넷째, 개개의 종양세포들의 크기는 대체로 균일하고 염색질은 거칠었으며 세포질은 극소량이었다. 또한 핵소체와 핵막은 뚜렷하지 않았다. Davenport⁶⁾ 등은 18예의 소세포암종 세포검사 중 13예에서 종양세

포들의 핵의 함입이 관찰되었고 이는 폐의 소세포암종만의 특징적인 세포학적 소견이라 주장하였다. 그의 지금까지 여러 학자들³⁾도 소세포암종의 가장 특징적인 세포학적 소견이 핵의 주형 혹은 압좌현상이라 보고하였으나 저자들의 관찰에 의하면 전이성 소세포암종의 경우 핵의 주형이나 함입현상보다 비교적 생생한 종양세포들 사이사이에 사멸과정에 있는 작은 원형의 농축된 핵을 가진 세포가 균일한 분포로 관찰되는 양상이 가장 특징적이었다. 이는 비호즈킨 림프종과의 감별에 있어서도 가장 뚜렷한 차이점이었다. 또한 이러한 양상을 Koss 등⁴⁾은 두 종류 즉, 작은(사멸된) 세포와 큰(생생한) 세포로 구성된 것이라 표현하였으나 이때의 작고 농축된 핵을 가진 세포는 종양세포의 계획된 사멸(apoptosis)로 이는 소세포암종 자체가 종양세포 교체(turn over)가 신속하기 때문으로 생각된다. 따라서 두 종류의 세포라는 표현은 합당하지 않다고 생각한다. 또한 종양세포들의 핵붕괴와 주형, 함입이 종종 관찰되는 것은 세포질이 극소량이고 세포사이 간질 조직이 적은 때문으로 생각하였다. 이러한 핵의 파열성이나 함입현상은 림프종보다 소세포암종에서 더 빈번히 관찰되는 것도 주된 감별점이었다. 전이성 소세포암종과 원발성 비호즈킨 림프종의 또 다른 감별점은 림프종의 종양세포들이 소세포암종보다 좀 더 뚜렷한 핵소체와 핵막을 갖는다는 점이다. 그리고 소세포암종에서 전체적으로 배경이 좀 더 저지분한 양상을 보였는데 이는 종양세포들의 심한 파열성 및 높은 증식속도와 그에 따르는 괴사와 연관이 있는 것으로 생각하였다. 세포질의 양에 있어서는 악성 림프종이 소세포종과 유사하거나 다소 많게 보였고 각각의 종양세포의 세포분열 정도나 염색질의 거친 정도는, 두 종양간에 있어 유의한 차이는 없었다.

최근에는 면역조직화학 염색의 종류가 다양해지고 널리 사용됨에 따라 일부 학자들은 세

포검사에서도 면역조직화학 염색을 진단 목적으로 이용하고 있다. 전이성 소세포암종과 원발성 림프종과의 감별에 있어서도 림프구 표지자 등을 이용할 수 있으며 또한 Memoli 등⁵⁾은 단일클론항체 SCCL 175가 폐의 원발성 암종 중 비소세포암종 뿐 아니라 다른 장기의 암종과 비교하여 폐의 원발성 소세포암종에 특이하다고 보고하였다. 따라서 앞으로 이러한 면역조직화학 염색의 적극적인 개발과 사용도 세포진단율을 높이는데 도움이 되리라 생각한다.

결 론

전이성 소세포암종의 세침흡인 세포학적 특징을 규명하기 위하여 수술 혹은 조직생검으로 폐의 원발성 병소가 확진된 5예의 림프절의 전이성 소세포암종 세포도말표본을 검색한 결과 비호즈킨 림프종과의 감별점으로 다음과 같은 특징을 알 수 있었다. 첫째, 전이성 소세포암종의 가장 특징적인 세포학적 소견은 정상 림프구와 대식세포 그리고 비교적 생생한 종양세포들 사이사이에 균일하게 분포하는 작고 농축된 핵을 가진 사멸에 빠진 세포들의 배경 출현이다. 둘째, 빈번한 핵붕괴와 주형, 핵의 함입은 악성 림프종보다 소세포암종에서 특이적으로 관찰되었다. 셋째, 핵막과 핵소체는 비호즈킨 림프종에서 좀 더 뚜렷하였다.

본 연구로 저자들은 전이성 소세포암종의 특징적인 세포학적 소견이 소세포암종 자체의 다양한 생물학적 특성과 연관이 있는것으로 생각하였으며 따라서 앞으로 적극적인 세포학적 검색 뿐 아니라 세포검사에서도 면역조직화학 염색을 적극 활용함으로써 환자의 예후 추정과 치료에 많은 도움이 될 것으로 생각하였다.

참 고 문 헌

1. 이종달: 진단세포학, 고려의학. 1989, pp 392-396

2. Koss L: Diagnostic Cytology, 4th ed, Philadelphia, JB Lippincott Co. 1992, pp 784-790
3. Linsk JA, Franzen S: Clinical Aspiration Cytology, 2nd ed, Philadelphia, JB Lippincott Co. 1989, pp 175-180
4. Lee RE, Valaitis J, Kalis O et al: Lymph node examination by fine needle aspiration in patients with known or suspected malignancy. *Acta Cytol* 31:563-572, 1987
5. Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S et al: Histopathologic classification of small cell lung cancer; changing concepts and terminology. *Cancer* 62:973-977, 1988
6. Davenport RD: Diagnostic value of crush artifact in cytologic specimens: occurrence in small cell carcinoma of the lung. *Acta Cytol* 34:502-504, 1990
7. Memoli VA, Jordan AG, Ball ED: A monoclonal antibody, SCCL 175, with specificity for small cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Cancer Res* 48:7319-7322, 1988