

간에 전이된 흉선종의 세포학적 소견

— 1 증례 보고 —

연세대학교 의과대학 병리학교실

김 지 영 · 이 광 길

= Abstract =

Cytologic Features of Metastatic Thymoma in the Liver

— A Case Report —

Ji Young Kim, M.D., and Kwang Gil Lee, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

Extrathoracic metastases of thymomas are extremely rare, occurring in less than 2% of cases. We present a case of metastatic thymoma in the liver diagnosed by aspiration biopsy. A fine-needle aspirate from a hepatic mass of a 65-year old man who had a history of malignant thymoma locally invading pericardium was examined. Nests of epithelial cells with few scattered lymphocytes were present. The nuclei of the epithelial cells were round to oval and appeared relatively uniform and regular, with fine chromatin pattern. They had one or two, small but rather conspicuous nucleoli. Unlike previous reports on the findings of the aspiration cytology of thymomas, the characteristic biphasic pattern was not present in this case.

Key words: Thymoma, Metastasis, Liver, Aspiration cytology

서 론

흉선종은 전종격동의 가장 흔한 원발성 종양으로서 대개는 섬유성 피막을 갖는 양성 종양이나, 주변 장기로의 침윤정도와 조직학적 등급에 따라 다양한 임상 경과를 보여 국소 재발은 물론, 드물지만 흉막과 폐로 침윤성 성장을

하기도 한다. 그러나 흉강의 원격 전이는 매우 드물어 흉선종의 약 2%이하에서 일어나며, 림프절, 간, 골, 신경계 등에 전이된 예가 보고된 바 있다¹⁾.

흉선종 진단에 관한 세침흡인 세포학적 소견에 대해서는 비교적 많은 보고들^{2~6)}이 있으나 전이 병소에서 보고된 예⁷⁾는 거의 없다. 저자들

은 최근에 간 세침 흡인에서 진단된 전이성 흉선종을 경험하였기에 그 세포학적 소견에 관하여 보고한다.

증 례

1. 임상소견

65세의 남자로서 수개월 동안의 하지의 무력감과 통증 등 신경학적인 증상을 주소로 내원하였다. 자기 공명 영상과 전신 골 스캔에서 척추와 경막외의 다발성 종괴가 있었고 상복부 초음파와 흉부 전산화 단층 촬영에서 두꺼워진 흉막과 다발성의 간내 종괴가 발견되었다. 환자는 10년전 중증 근무력증과 동반된 악성 흉선종으로 흉선제거술을 시행하고 방사선 치료를 받았다.

2. 세포학적 소견

간 세침흡인 도말표본의 Papanicolaou염색에서 소수의 간세포와 적혈구가 도말된 가운데 크고 작은 군집을 이루는 종양세포가 관찰되었으며 이들은 대개 크고 둥근 상피세포로 구성되어 있었다. 각각의 세포는 얇고 경계가 분명하지 않은 세포질과 둥글거나 난원형인 핵을 가지고 있었다. 핵질은 미세하고 거친 응집은 거의 보이지 않았으며 핵막은 매끈하였고 작지만 비교적 분명히 관찰되는 한 개 혹은 두 개의 핵소체를 보였다. 유사분열이 드물게 관찰되었으나 비정상 유사분열은 없었으며 상피세포의 이형성이나 다형성도 비교적 경미하였다(Fig. 1). 이런 상피 세포의 군집사이로 극소수의 림프구들이 흩어져 있었으며 비교적 크기와 모양이 균일하였다.

3. 면역조직화학 염색 소견

세포블럭으로 시행한 면역조직화학 염색에서 상피세포는 cytokeratin과 vimentin에 양성

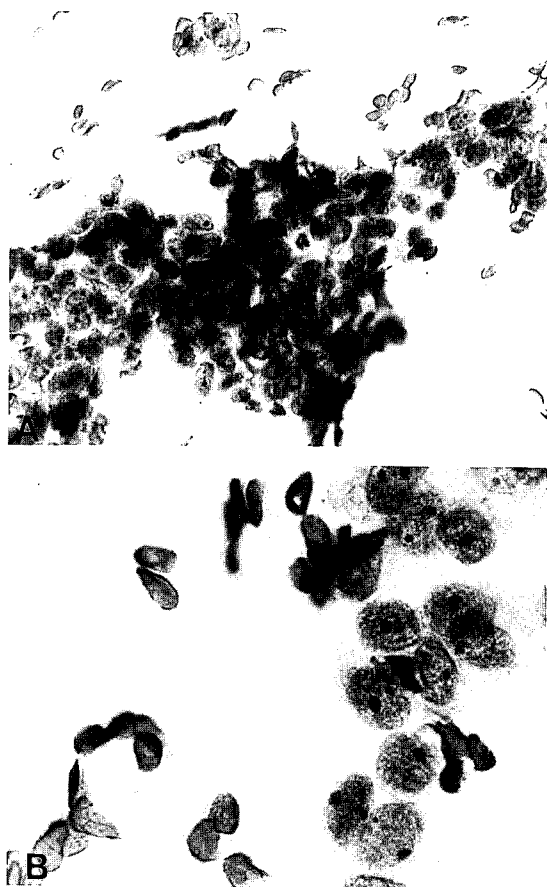


Fig. 1. Nests of epithelial cells having thin cytoplasm with indistinct margin and round to oval, finely granular or vesicular nuclei with one or two rather conspicuous nucleoli(A). The nuclear membranes are smooth. They show slight atypism(B) (Papanicolaou, A: $\times 400$, B: $\times 1000$).

이였으며 림프구는 leukocyte common antigen에 양성이었다. MIC2 항체에 대한 면역조직화학 염색에서 림프구는 음성이었고 상피세포는 부분적으로 핵주변에 점상 염색상을 보이거나 희미하게 세포질에 양성으로 염색되었다.

4. 조직학적 소견

원발병소의 절제된 조직은 장경 6cm의 회백색과 갈색의 고형성 종괴였으며 심막으로의 국

소 침윤을 보였다. 종양은 섬유조직으로 이루어진 넓은 격막사이에 상피세포와 림프구가 다양한 정도로 섞여 있는 흉선종으로서 상피세포가 많고 림프구 침윤이 별로 없어 Müller-Hermelink분류⁸⁾에 따를 경우 고분화 흉선 암종(well differentiated thymic carcinoma)으로 생각되는 부분과 비교적 많은 수의 림프구가 상피세포와 섞여 있어 피질 흉선종(cortical thymoma)으로 볼 수 있는 부분이 동시에 관찰되었다. 상피세포는 둥글거나 다각형이고 풍부한 세포질을 가지고 있었다. 핵은 둥글거나 난원형 혹은 짧은 방추형으로 핵질은 미세한 과립상이며 한 두개의 분명한 핵소체를 보였다. 유사분열은 주로 고분화 흉선 암종인 부분에서 1~2/10HPF 정도로 관찰되었다. 많은 수의 림프구가 세포 사이사이와 섬유조직 격막에 침윤하고 있었으며 그 크기는 대체로 작고 균일하였다(Fig. 2). 간 전이 병변에 대해서는 조직 생검이나 외과적 절제를 시행하지 않았다.

고 찰

흉선종은 전 종격동의 원발성 종양 중 가장 흔한 것으로 양성에서 악성에 이르기까지 다양한 조직학적 등급과 임상적 병기를 갖는다. 흉선종은 그 조직학적 분류가 다양하여 현재까지 널리 통일되어 쓰이는 분류가 없었으나 근래에 와서 Müller-Hermelink분류가 그 의의를 나름대로 인정받고 있다. 본 증례는 종격동의 원발 병소가 심막 등 주변조직으로의 침윤이 있는 악성 흉선종으로서 Müller-Hermelink분류에 따를 경우 고분화 상피암종으로 분류될 수 있는 부분과 피질 흉선종으로 여겨지는 부분이 섞여 있었다. 이는 이전의 Rosai 등의 분류에 따를 경우 악성 흉선종 I 형에 해당된다.

흉선종에서의 원격 전이는 주변 조직으로의 침윤이 있는 경우(Rosai 분류에서의 악성 흉선종 I 형)나 조직학적으로 악성으로 분류될 수

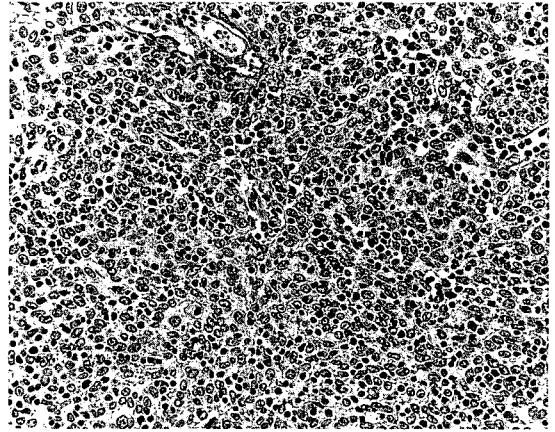


Fig. 2. The epithelial cells are admixed with a moderate amount of lymphocytes. They have round to oval, vesicular nuclei and conspicuous nucleoli and are quite similar to those seen in the cytologic preparation (H & E, $\times 100$).

있는 경우(Müller-Hermelink분류에서의 고분화 흉선 암종)에서 보고된 바 있으나 대개 흉막을 포함한 폐이며 엄격히 전이라기 보다는 직접 침윤이라고 보는 견해도 있다. 흉선종에서의 흉강외 전이는 극히 드물지만 림프절, 간, 골 등에서 전이가 보고된 바 있다. 간으로의 전이는 소수의 증례에서 외과적 절제, 부검, 또는 방사선학적으로 확인된 경우는 있으나 세침흡인에서 증명한 예는 문헌 고찰 결과 1예⁹⁾ 뿐이었다.

원발성 흉선종에서의 세포학적 진단은 비교적 여러 문헌에서 고찰한 바 있으며 그중 가장 중요한 형태학적 특징은 이상성(biphasic)이라는 점인데 이는 둥글거나 난원형 혹은 방추형의 상피세포 성분과 이들 사이에 다양한 정도로 침윤된 림프구로 구성된다는 점이다. 1984년에 Tao 등은 37예의 흉선종의 세침흡인에서 침윤된 림프구의 양과 상피세포의 크기에 따라 이들의 세포학적 분류를 시도한 바 있다⁵⁾. 본 증례의 경우 이 분류에 따르면 상피 세포 중심형(epithelial cell predominance)으로 상피 세포

의 대부분은 intermediate epithelial cell로 구성되어 있다. 본 증례의 경우 원발 종양은 전형적인 고분화도 흉선암종으로서 상당한 정도의 림프구 침윤을 동반하였으나 간 전이된 종양의 경우 비록 세침흡인으로 얻어진 조직이 전체 종양을 대표한다고 보기 어려운 점은 있겠으나 림프구 침윤을 거의 동반하지 않는 상피세포의 군집이 종양의 대부분을 차지하며 각각의 세포는 이형성이나 다형성이 경하였다. 이와 같이 비교적 이형성이나 다형성이 적으면서 둥글거나 난원형 혹은 방추형 상피세포로 이루어진 종양으로 섬유조직 격막을 갖고 종양 세포들이 크고 작은 군집을 잘 이룬다는 점에서 감별진단에 포함되어야 할 것은 신경내분비 암종이 있을 수 있겠으나 핵의 변성, 과염색성, 고유의 핵질 양상 등 신경내분비 암종에서의 여러 특징이 흉선종에서는 드물다. 또 자궁경부의 편평 상피세포암종과 방광의 이행성 상피세포암종 등에서도 비교적 이형성이 없는 경우에는 감별 진단의 대상이 될 수 있겠다. 이와 같은 경우에 병력에 대한 사전 지식이 없다면 다른 장기에서 전이된 상피성 암종과의 감별이 쉽지 않을 수 있다. 원발성 흉선종의 세침 흡입에서 "cell in cell" 형태나 Hassal 소체와 유사한 구조^{5,10)}에 대한 기술이 있으나 전이 병소인 본 증례에서는 관찰할 수 없었다. 또 지금까지 보고된 흉선종의 세침흡입 소견에서와는 달리 본 증례에서는 작지만 비교적 뚜렷이 관찰되는 1, 2개의 핵소체가 있었고 이는 원발 종양에서도 마찬가지로였다.

1995년 Chan 등은 전이 병소와 다양한 조직학적 등급의 흉선종 진단에서 MIC2항체의 유용성에 대해 고찰하여 정상 흉선에서 관찰되는 미성숙 T 림프구 특이항체인 MIC2 항체가 흉선종에서도 그대로 표현됨을 밝힌 바 있다¹⁰⁾. 그에 따르면 고분화도 흉선 상피암의 경우 침윤 림프구에서 MIC2항체가 양성이며 이는 전이된 종양에서도 마찬가지였으나 Müller-Her-

melink분류에서의 고등급 암종(혹은 저분화도 흉선 암종)에 해당하는 흉선 상피암에서는 음성이다. 본 증례의 경우 원발병소에서는 MIC2 항체염색을 시행하지 못하였으며 전이 병소의 세침흡입에서는 침윤된 림프구가 거의 없고 소수의 침윤 림프구도 양성반응을 보이지 않았다. Chan 등의 관찰에서와 마찬가지로 본 증례에서도 일부의 상피세포에서 미약한 세포질 염색을 볼 수 있었으나 진단적인 의의를 생각하기에는 그 염색 정도가 미약하였다. 또한 다수의 상피 세포에서 핵 주변에 뚜렷한 점상 염색을 보여 소위 Golgi 형태의 염색 양상을 볼 수 있었는데 이는 이전에 보고된 바 없다.

또한 흥미로왔던 점은 종양의 상피 세포에서 vimentin에 강한 양성 염색을 보인 것인데 최근 자궁 내막 암종¹²⁾이나 유방의 침윤성 관암종¹³⁾에서 vimentin양성 반응에 대한 연구들과 관련지어 볼 때 그 의미에 대해 앞으로 더 연구가 이루어져야 할 부분으로 생각된다.

결 론

저자들은 간장에 전이된 악성 흉선종을 경험하였으며 이 경우 그 전이 부위가 대단히 드물다는 점과 원발 병소에서 보다 림프구 침윤이 적어 흉선종의 가장 큰 특징인 이상성(biphasic) 형태를 보이지 않을 수 있어 진단의 어려움을 초래할 수 있다는 점이 중요하게 생각된다.

참 고 문 헌

1. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF: Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 60:2727-2743, 1987
2. Park HY, Yokoda SB, Freidberg HA: Thymoma diagnosed by transthoracic fine needle aspiration. *Acta Cytol* 26:210-216, 1982
3. Sajjad SM, Lukeman JM, Llamas L, Fernandez T: Needle biopsy diagnosis of thymoma. *Acta Cytol* 26:503-506, 1982

4. Dahlgren S, Sandstedt B, Sundström C: Fine needle aspiration cytology of thymic tumors. *Acta Cytol* 27:1-6, 1983
5. Tao LC, Pearson FG, Cooper JD, Sanders DE, Weisbrod G, Donat EE: Cytopathology of thymoma. *Acta Cytol* 28:165-170, 1984
6. Sherman ME, Back-Schaffer S: Diagnosis of thymoma by needle biopsy. *Acta Cytol* 34:63-68, 1990
7. Reddy VB, Reyes C, Wang H, et al: Cytologic patterns of metastatic thymoma. *Diagn Cytopathol* 11:182-187, 1994
8. Marino M, Müller-Hermelink HK: Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymoma. [A] *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 407:119-149, 1985
9. Hoda SA, Warren GP, Zaman MB: Extrathoracic metastatic malignant thymoma. *Arch Pathol Lab Med* 115:399-401, 1991
10. Koss LG: Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases, 4th ed, Philadelphia, JB Lippincott Co. 1992, pp 1336-1337
11. Chan JK, Tsang WYW, Seneviratne S, Pau MY: The MIC2 antibody 013. Practical approach for the study of thymic epithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 19:1115-1123, 1995
12. Dabbs DJ, Sturts K, Zaino RJ: The immunohistochemical discrimination of endometrioid adenocarcinomas. *Hum Pathol* 27:172-177, 1996
13. Rosso A, Bazan V, Morello V, et al: Vimentin expression, proliferating cell nuclear antigen and flow cytometric factors. Prognostic role in breast cancer. *Anal Quant Cytol Histol* 16:365-374, 1994