

두개내 악성 생식세포종양의 압착도말 세포학적 소견

아주대학교 의과대학 병리학교실

임 현 이 · 김 정 선 · 심 철

= Abstract =

Cytologic Features of Intracranial Germ Cell Tumors in Crush Preparation

Hyunee Yim, M.D., Jung Sun Kim, M.D., and Chul Shim, M.D.

Department of Pathology, Ajou University School of Medicine

Intraoperative cytologic examination of intracranial tumors using crush preparation provides useful information in operative decision making. The diminutive nature of many biopsy specimens, particularly those obtained by stereotactic neurosurgical procedures emphasizes the importance of combining the cytologic smear method with conventional frozen section interpretation. The great advantage of the cytologic smear method resides in its suitability for the study of minute fragments of tissue, allowing retention of the majority of the specimen for optimal processing.

We present the cytologic features of 3 cases of intracranial germ cell tumors(2 germinomas and 1 endodermal sinus tumor), using crush preparation during intraoperative diagnosis and compare them with histologic findings. The cytologic features of the germ cell tumors were similar to those of the respective gonadal counterparts. The cytologic differential diagnosis of both types of germ cell tumors is described.

Key words: Crush preparation, Central nervous system, Cytology, Endodermal sinus tumor, Germinoma

서 론

수술 중 뇌종양에 대한 압착도말(crush preparation) 세포학적 검사는 새로운 기술이 아니다. 1930년 신경외과의인 Harvey Cushing에 의해

처음 시작된 방법으로 점차 두개내 종양의 조직학적 진단에 보조적인 방법으로 쓰여왔다¹⁾. 더우기 심부에 위치하거나 절제가 불가능한 뇌종양을 치료하기 전에 형태학적 소견을 얻기 위한 뇌정위생검(stereotactic biopsy)이 보편

화되면서 압착도말 세포학적 검사가 동결절편 진단에 보조적으로 이용되고 있다. 또 뇌정위 생검을 통한 생검 조직의 양이 적을 때에는 동결절편으로 인한 인공효과(artifact) 때문에 동결절편 조직진단보다 세포학적 검사가 뇌종양의 진단의 정확성을 높일 수 있다¹⁾. 최근 압착도말에 의한 중추신경계 종양의 세포학적 진단에 관한 소견들이 국내 문헌에도 소수 보고된 바 있고^{2,3)} 저자들의 기관에서도 뇌종양에 대한 압착도말을 이용한 수술중 세포학적 검사를 활발히 시행하고 있다.

악성 생식세포종양은 난소나 고환에서는 드물지 않으나 생식선 외의 장기에서는 비교적 드문 편으로 송과선으로 부터 천미골 부위에 이르는 정중선에서 주로 발생한다⁴⁾. 악성 생식세포종양의 치료의 결정에 있어서 생검을 통한 조직학적 유형의 판단이 필수적이므로 세침흡인 등 세포학적 검사가 유용하게 이용되고 있다. 문헌 보고상, 생식선 또는 종격동 등에서 발생한 배아종(germinoma)^{5~8)} 및 내배엽종 종양(endodermal sinus tumor)에 대한 세침흡인 세포학적 소견⁹⁾ 또는 복강으로 전이한 증례의 세포학적 소견들이 소수 기술되었다^{10~12)}. 저자들은 악성 생식세포종양의 발생 부위로는 비교적 드문 두개내 뇌실질에서 발생한 3예의 악성 생식세포종양에 대한 수술중 압착도말 세포학적 소견을 경험하였기에 그 소견을 기술 및 보고하며 이들 종양에 대한 세포학적 검사의 유용성을 강조하고자 한다.

재료 및 방법

최근 약 2년 동안 아주대학교병원 신경외과에서 생검 또는 절제한 뇌종양 중 악성 생식세포종양으로 최종 진단된 3예를 대상으로 하였다. 동결절편 검사를 목적으로 의뢰된 조직의 일부를 약 1mm³의 크기로 떼어내어 유리

슬라이드에 얹은 후 다른 유리 슬라이드로 압착도말 하였다. 조직의 양이 적은 경우 조직의 전부에 대하여 세포학적 검사를 시행하였다. 도말된 슬라이드를 즉시 95% ethanol에 1분간 고정 후 수돗물에서 10초간 세척하고 동결절편 검사시 사용하는 방법으로 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였다. 조직의 양이 적은 한 예를 제외하고 세포학적 검사에 쓰이지 않고 남은 조직을 10% 중성 포르말린에 24시간 고정 후 파라핀에 포매하여 통상적인 hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 조직학적 소견을 검토하고 세포학적 소견과 비교하였다.

결 과

1. 임상적 소견

각 증례의 임상적 소견 및 병리학적 진단은 Table 1과 같다. 환자의 나이는 각각 12세, 14세, 22세였고 2예가 남자, 1예가 여자였다. 방사선학적 소견상 종괴는 2예가 안상부위에, 1예가 송과선에 각각 위치하였다. 송과선에서 발생한 증례 3의 내배엽종 종양의 환자에서 혈청 α -fetoprotein(AFP) 수치가 3,900ng/ml, 뇌척수액 α -fetoprotein 수치가 3,100ng/ml으로 매우 높았고 β -human chorionic gonadotropin (HCG) 수치는 정상 범위에 속하였다. 두 증례의 배아종의 경우 혈청 AFP 및 β -HCG 수치는 정상이었다. 안상부위에서 발생한 두 증례에서는 모두 다뇨증, 다음증, 야간 빈뇨증 등 요붕증의 증상이 나타났다. 배아종인 증례 2에서는 환자의 나이가 14세였는데 양측 견골 X-선 촬영상 나타난 골연령은 8~9세로 성장 지연이 있었고 2차 성징이 나타나지 않았으며 혈청 황체호르몬 수치가 0.35mIU/ml(참고치; 3~11mIU/ml), 난포 자극 호르몬 수치가 0.24mIU/ml(참고치; 2~9mIU/ml), estradiol은 49.58pg/ml(참고치; 0.5

Table 1. Clinical findings and pathological diagnosis

Case	Age/Sex	Clinical Presentation	Duration	Location	Cytologic Diagnosis	Histologic Diagnosis	Serum α -fetoprotein
Case 1	12/M	Myalgia Gait disturbance Diabetes inspidus	6 months	Supra-sellar	Germinoma	Not done	WNL
Case 2	14/F	Short stature Delayed puberty Diabetes inspidus	4 years	Supra-sellar	Germinoma	Germinoma	WNL
Case 3	22/M	Headache Nausea, vomiting	2 months	Pineal gland	Malignant germ cell tumor	Endodermal sinus tumor	3,900 ng/ml

WNL: within normal limit

~2.5ng/dl)이었다.

2. 세포학적 소견

증례 1과 2는 배아종으로서 세포밀도가 매우 높게 도달되었다. 종양 세포들은 특징적으로 광범위하게 미만성으로 날개로 흩어져서 나타났으며 일부에서는 크기가 작거나 큰 느슨한 세포의 군집으로 나타났다(Fig. 1). 도달의 배경은 피사 물질이 나타나지 않았으며 비교

적 깨끗한 편이었고 수많은 림프구가 흩어져서 관찰되었다. 또한 종양세포의 핵 또는 세포질이 늘어져서 엉겨있는 실처럼 호염성으로 염색되어 나타났으며 배경에 점액성 물질, 백혈구 및 포말성 조직구는 보이지 않았다(Fig. 2). 종양세포는 둥글거나 난원형으로 매우 크기가 크고 세포의 중앙에 핵이 위치하였다. 핵은 크고 둥글며 매우 섬세한 염색질을 보였고 1개 이상의 크고 뚜렷한 핵소체가 관찰되었다(Fig. 3). 세포질은 중등도 양의 열은 호산성으

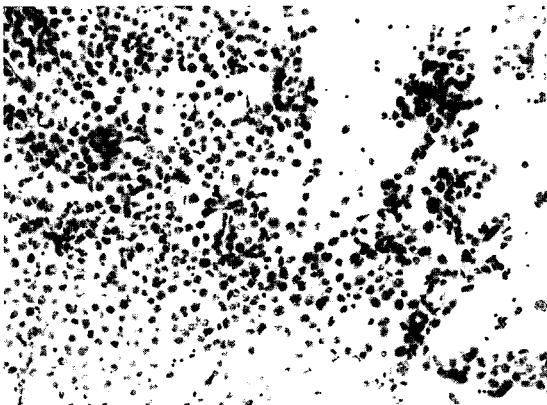


Fig. 1. Cytologic smear of case 1 shows mainly dissociated and a few loose clusters of neoplastic cells(H & E, $\times 100$).

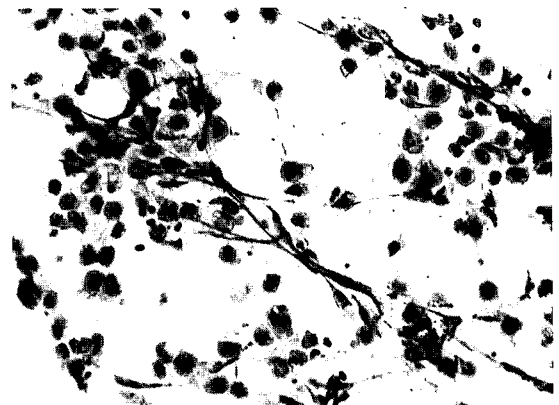


Fig. 2. Fragile nuclei of dispersed tumor cells reveal basophilic strands(H & E, $\times 200$).

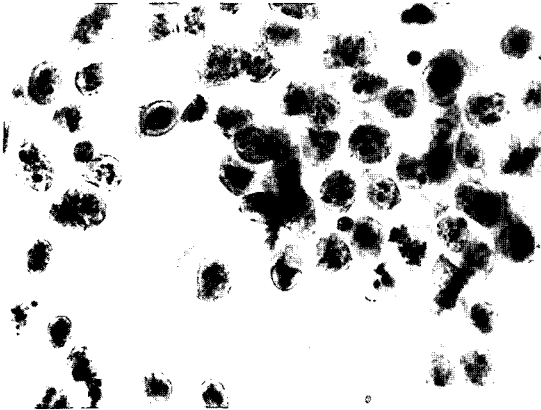


Fig. 3. Dispersed large tumor cells have centrally located round nuclei with fine chromatin and well defined cytoplasm. Prominent nucleoli are characteristic(H & E, $\times 400$).

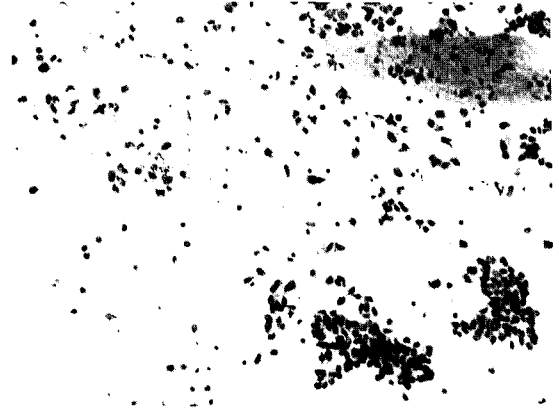


Fig. 4. Clusters of tumor cells in dirty background of necrotic and mucoid material(H & E, $\times 100$).

로 비교적 세포질의 경계가 분명하며 일부에서는 작은 공포가 관찰되기도 하였다. 증례 1에서는 도말 배경에 다양한 크기의 호염성 석회화 물질이 나타났고 세포질이 없어진 종양 세포의 나해도 종종 관찰되었다. 증례 2에서는 도말 배경의 림프구의 수가 훨씬 많았고 종양 세포의 수가 적었으며 종양 세포는 주로 날개로 흩어져 드물게 관찰되었고 가염소체 대식 세포(tingible body macrophage)가 다수 관찰되었다. 상피양 조직구들로 구성된 육아종성 염증은 두 증례 모두에서 관찰되지 않았다.

증례 3은 내배엽종 종양으로서 세포밀도가 높게 도말되었으며 지지분한 배경에 날개로 흩어진 세포들 외에 매우 응집력이 높은 다양한 크기의 세포의 군집들이 관찰되었다(Fig. 4). 일부 세포 군집의 일부분은 한 면이 매끈하게 유지되어 마치 선암종에서 관찰되는 선구조와 유사하게 보였다. 또한 어떤 곳에서는 뚜렷한 섬유혈관 중심은 없지만 불분명하게 유두상 구조를 보이기도 하였다(Fig. 5A). 군집을 이루는 세포들은 세포질의 경계가 불분명하고 창백한 세포질을 가졌고 배아종에서보다는 큰

공포성 변화를 보이기도 하였다(Fig. 5B). 핵은 주로 난원형이며 부분적으로 다형성이 매우 심하기도 하였다. 핵염색질은 매우 섬세하고 배아종에 비해 핵소체가 뚜렷하지 않은 세포가 많았으나 아주 드물게 뚜렷한 핵소체를 보이는 세포가 하나씩 흩어져서 관찰되었다. 도말의 배경에는 점액성 물질, 호산성의 괴사성 물질, 단백질 물질, 괴사 세포, 림프구 및 포말성 조직구 등이 많이 관찰되었고 핵만 남은 세포가 흩어져서 나타나기도 하였다(Fig. 6). 세포의 호산성 유리질 구상체(hyaline globule)가 드물게 관찰되었으나 Schiller-Duval 소체는 발견되지 않았다(Fig. 5C).

3. 육안 및 조직학적 소견

증례 1은 의뢰된 검체의 양이 적어서 조직학적 검색을 위한 파라핀 블록을 제작하지 못하여 조직학적 소견을 검토할 수 없었다. 증례 2는 조직학적 소견상 비교적 전형적인 배아종의 소견을 보였는데 많은 림프구가 침윤된 배경에 매우 크고 둥근 종양세포가 흩어져서 또

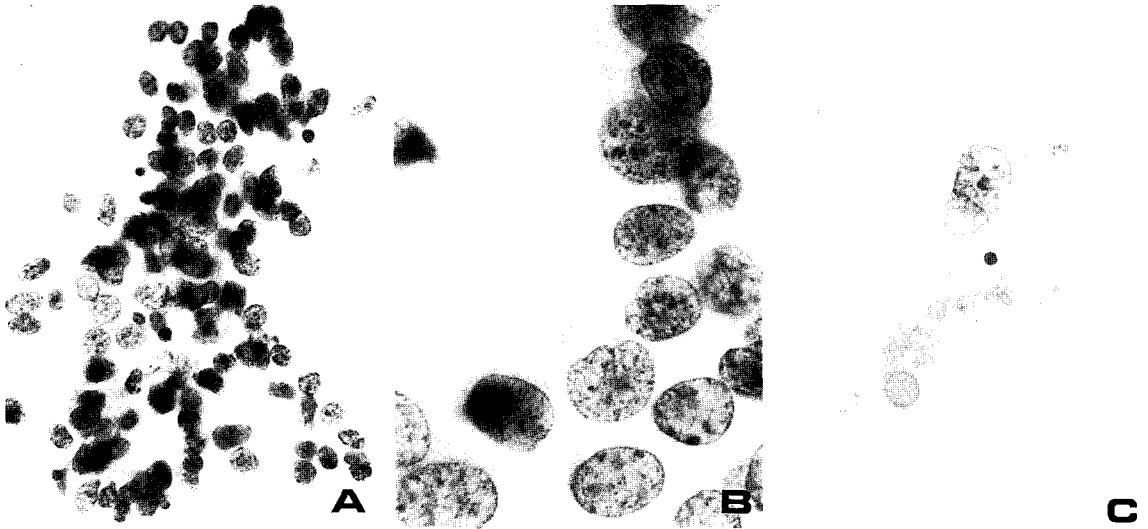


Fig. 5. A: Cohesive tumor cells in somewhat papillary arrangement have ill-defined cytoplasm(H&E, ×400). B: Cytoplasm is more vacuolated and nucleoli are not prominent(H&E, ×1,000). C: Two extracellular hyaline globules(H & E, ×1,000).

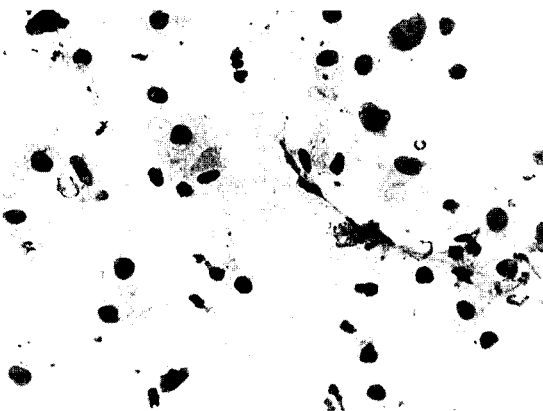


Fig. 6. There are several histiocytes in the background of smears(H & E, ×400).

경 소견상 종괴의 많은 부분은 망상형, Schiller-Duval 소체를 형성하는 유두형 양상, 다소낭포성 양상 또는 고형성 양상들이 섞여 있는 전형적인 내배엽종양이었다(Fig. 7B). 많은 수의 호산성 유리질 구상체들이 종양 세포 안팎에서 관찰되었다. 종양 내부에 심한 괴사가 관찰되었고 괴사가 일어난 내강에는 괴사 세포와 함께 조직구들이 관찰되며 종례 1과 2에서 보다는 훨씬 미약한 정도의 림프구의 침윤이 국소적으로 관찰되었다.

고 찰

는 모여서 나타났다. 종양세포는 크고 둥근 핵, 섬세한 염색질, 매우 크고 뚜렷한 여러개의 핵소체를 가지는 것이 특징이다(Fig. 7A). 절제된 종례 3의 종양의 크기는 약 4×3cm로서 육안 소견상 종괴의 단면은 황갈색의 점액성 소견을 보이고 괴사와 출혈이 심하였다. 광학현미

경추신경계 종양에 대한 압착도말 세포학적 검사 방법은 조직학적 진단에 보조적인 방법으로 이용되기 시작하면서 특히 심부에 위치하거나 절제가 어려운 뇌종양의 뇌정위생검에 의한 형태학적 진단에 있어 동결절편 진단보다 더 정확한 검사가 될 수 있다¹³⁾. 왜냐하면

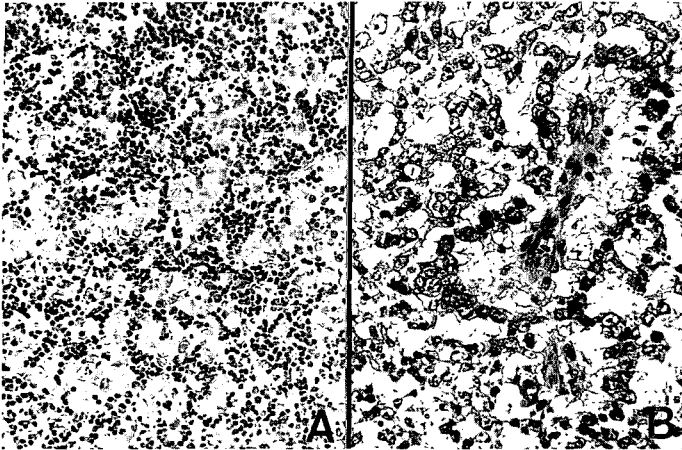


Fig. 7. A: Histologic findings of germinoma showing large neoplastic cells with rich lymphocytic background(H&E, $\times 200$). B: Endodermal sinus tumor with typical Schiller-Duval body(H&E, $\times 200$).

얻을 수 있는 조직의 양이 매우 적은 경우 동결절편 검사를 시행하면 동결에 의한 인공효과로 인하여 진단에 어려움이 발생할 수 있기 때문이다. 이러한 세포학적 검사는 진단의 정확성, 간편성, 신속성 등의 장점들로 인하여 신경병리 분야에 있어서 그 유용성이 점차 증가하고 있다. 뇌종양의 세포학적 검사의 정확성은 약 85~95%까지 보고되고 있고 뇌정위생검에 의한 경우 75~94%로 보고 되었다^{1,14)}.

생식선의 원발성 악성 생식세포종양은 주로 종격동, 복부, 후복막부위 등에서 발생하고 뇌실질내에 발생하는 경우는 매우 드물다. 뇌실질의 생식세포종양은 원발성 뇌종양의 약 0.5%를 차지하고 대개 송과선 또는 안상 부위 등 정중선에서 발생하며¹⁾ 생식선에서 발생하는 악성 생식세포종양의 어느 형이라도 모두 발생할 수 있다. 뇌실질과 같은 생식선의 악성 생식세포종양은 발생부위에 따라서 전이성 선암종, 육종, 악성 흑색종 및 악성 림프종 등과의 감별이 필요하게 되고 이를 위해 세침흡인 또는 압착도말 검사 등의 세포학적 검사가 유용하게 이용될 수 있다.

문헌 보고상 배아종의 세포학적 소견은 생식선 뿐만 아니라 종격동 종양의 세침흡인 또는 복수에서 잘 기술되어 있다^{8,10)}. 배아종은

도말 소견상 매우 세포밀도가 높고 종양세포가 날개로 흩어지거나 느슨한 집단으로 나타나며 도말 배경에 수 많은 소립프구가 관찰된다. 공기 건조후 시행한 Diff-Quik염색상, 도말의 배경에 호피무늬(tigroid pattern)가 나타나는 것도 다른 종양과의 감별점으로 기술되어 있으나 본 증례들에서는 이 염색을 시행하지 않아 확인하지 못하였다. 그 외에 저자들은 두 증례에서 핵질이 부서져서 호염성의 실타래처럼 길게 늘어져 보이는 소견을 관찰하였다. 각 종양 세포는 매우 크고 둥근 핵, 미세한 염색질, 크고 뚜렷한 여러 개의 핵소체를 특징으로 하며 대부분의 손상되지 않은 세포의 세포질은 경계가 분명하게 유지되어 있으며 드물게 세포질내의 작은 공포성 변화가 관찰된다고 한다. 악성 림프종, 흑색종, 육종, 전이성 암종과의 감별 진단을 위해 여러 가지 면역조직화학적 염색이 도움이 된다고 하는데 배아종은 cytokeratin, leukocyte common antigen, S-100 단백질 등에 음성이며 특징적으로 placental alkaline phosphatase에 양성인 점으로 다른 종양과 감별할 수 있다고 한다⁴⁾. 본 저자들의 증례에서는 면역조직화학적 염색은 시행하지 않았다.

송과선은 원발성 뇌종양의 약 0.6% 또는 4.2%가 발생하는 매우 드문 발생 부위이다. 이

부분에서는 배아종이나 기형종이 가장 흔한 종양이며 내배엽종 종양은 매우 드물게 보고되고 있다¹²⁾. 내배엽종 종양은 세포학적 소견상 배아종과 구별되는 점이 있다(Table 2). 도말의 배경에 있어서 저자들의 증례들에서도 뚜렷하게 차이가 있었는데 내배엽종 종양에서는 배경이 매우 저저분하여 점액 물질, 괴사성 물질, 단백질 물질, 적혈구 등과 많은 수의 포말성 조직구가 관찰되나 배아종에서는 비교적 배경이 깨끗하며 다수의 림프구와 형질세포들이 관찰되고 포말성 조직구는 관찰되지 않는다. 배아종의 종양 세포들이 주로 날개로 흩어지고 느슨한 군집을 이루는 반면 내배엽종 종양에서는 매우 응집력있는 군집으로 나타나며 가끔 선구조 또는 유두형 구조와 유사하게 보이기도 한다. 종양 세포의 세포질에 있어서 내배엽종 종양에서는 세포질의 경계가 불분명하고 공포성 세포질이 자주 보이거나 이런 세포질의 소견들은 배아종에서는 보기 어려운 소견이라고 한다⁹⁾. 문헌 보고상 내배엽종 종양의 세포학적 소견상 세포질의 경계가 비교적 명확하고 드물게 작은 공포가 보이는 A형 세포와 세포질의 경계가 불분명하고 합포성 군집(syncytial cluster)을 이루며 큰 공포가 관찰되는 B형 세포가 구별되어 나타난다고 기술되기도 하였는데^{9,15)} A형 세포는 조직학적 소견상 고형성 부분, B형 세포는 낭성, 소낭성, 또는 망

상형에 해당하는 세포라고 비교하였다. 본 증례에서도 공포성 세포질을 보이는 응집력이 있는 군집으로 나타나는 B형 세포와 드물게 흩어져 있는 A형 세포가 모두 관찰되었다.

문헌 보고상 조직학적 소견 중 내배엽종 종양의 특징인 Schiller-Duval 소체는 세포학적 소견에서는 잘 관찰되지 않는다고 한다^{4,15)}. 저자들의 증례에서 매우 어렵게 세포의 호산성 유리질 구상체들이 관찰되었는데 이 점 또한 배아종과 구별될 수 있는 특징적인 소견이다¹⁵⁾. 유리질 구상체는 난소의 내배엽종 종양 환자의 복수와¹¹⁾ 뇌실-복막 셉트 수술을 받은 송과선 내배엽종 환자의 복수의 세포학적 소견의 기술에서도 보고되었다¹²⁾. 그러나 위와 같은 소견이 항상 세포학적 검사에서 나타나지는 않는다고 하며⁸⁾ 간세포암종, 간아세포종, 췌장암종, 폐암종, 신세포암종에서도 관찰되므로 내배엽종 종양의 특이적인 소견은 아니며^{15,16)} 면역조직화학 염색상 종양세포 및 유리질 구상체의 AFP 양성 반응이 진단에 도움이 된다고 한다. 그의 문헌에 기술된 종양세포사이의 호산성 물질(기저막 유사물질)의 침착은 본 증례에서는 관찰되지 않았는데 이는 면역조직화학 염색을 통하여 laminin에 양성 반응을 보이는 것으로 확인되었다고 한다⁹⁾. 내배엽종 종양과 감별할 종양으로는 태생암종(embryonal carcinoma)이 있는데 이 두 종양은 조직학적 소견에

Table 2. Cytologic differential diagnosis between germinoma and endodermal sinus tumor

	Germinoma	Endodermal Sinus Tumor
Background	“Tigroid” pattern Inflammatory background (lymphocytes, plasma cells, epithelioid cells)	No “tigroid” pattern, mucoid material Necrotic debris, RBCs, foamy histiocytes
Pattern	Dissociated or loose cluster	Cohesive cluster or cell ball
Cytoplasmic border	Well preserved	Poorly defined border, hypervacuolated
Hyaline globule	Absent	Present

서도 증척되는 점이 많으므로 세포학적 소견만으로 감별하기는 어렵다. 그러나 내배엽종양에서 기술된 B형세포, 세포간 기저막 유사 물질의 침착, 세포내외 호산성 유리질 구상체의 존재 유무로 이 두 종양을 감별할 수 있다고 하였다⁹⁾. 전이성 암종도 감별해야 할 종양인데 임상적 소견, 뇌 실질내 발생부위, 혈청 AFP 수치 등을 참고하면 진단할 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 뇌실질에서 발생한 3예의 악성 생식세포종양의 세포학적 소견을 기술하였다. 생식선이 아닌 뇌실질, 특히 안상부위나 송과선에서 악성 생식세포종양이 발생할 수 있다는 점을 인식하면 수술 중 진단시 압착도말 세포학적 검사 소견상 생식선에서 발생하는 경우와 동일한 각 종양의 조직학적 소견을 반영하는 특징적인 세포학적 소견들을 관찰할 수 있으므로 빠르고 정확한 세포학적 진단이 가능할 것으로 생각된다. 특히 조직의 양이 매우 적은 뇌정위생검인 경우 동결절편보다 양질의 병리학적 소견을 얻을 수 있으므로 더욱 정확한 진단에 이를 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. Nguyen GK, Johnson ES, Mielke BW, Nguyen-ho P: Cytology of intracranial tumors in crush preparations. Its contribution to frozen section diagnosis. *Pathol Annu* 29:233-257, 1994
2. 양영일, 박설미, 김영주, 강신광: 중추신경계 병변의 압착 도말 세포학적 소견. 대한세포병리학회지 5:79-89, 1994
3. 옥순애, 정재결, 공경엽, 최기영, 유은실, 이인철: 원발성 뇌종양의 세포학적 소견. 대한세포병리학회지 5:90-98, 1994

4. Collins KA, Geisinger KR, Wakely PE Jr, Olympio G, Silverman JF: Extragenital germ cell tumors: A fine needle aspiration biopsy study. *Diagn Cytopathol* 12:223-229, 1995
5. 김진만, 강대영: 난소 내배엽종양의 세침흡인 세포학적 소견. -1에 보고-. 대한세포병리학회지 6:54-57, 1995
6. Balslev E, Francis D, Jacobsen GK: Testicular germ cell tumors. Classification based on fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 34:690-694, 1990
7. 조갑래, 김상표, 박관규, 권진영, 장은숙: 종격동 내배엽종양의 세침흡인 세포학적 소견. 대한세포병리학회지 4:57-61, 1993
8. Motoyama T, Yamamoto O, Iwamoto H, Watanabe H: Fine needle aspiration cytology of primary mediastinal germ cell tumor. *Acta Cytol* 39:725-732, 1995
9. Akhtar M, Ali MA, Sackey K, Jackson D, Bakry M: Fine needle aspiration biopsy diagnosis of endodermal sinus tumor; Histologic and ultrastructural correlation. *Diagn Cytopathol* 6:184-192, 1990
10. 권미순, 서은주, 김영신, 강창석, 심상인: 후복막강에 전이한 정상피종. 대한세포병리학회지 6: 71-75, 1995
11. Roncalli M, Gribaudi G, Simoncelli D, Servida E: Cytology of yolk sac tumor of the ovary in ascitic fluid. Report of a case. *Acta Cytol* 32: 113-116, 1988
12. Kimura N, Namiki T, Wada T, Sasano N: Peritoneal implantation of endodermal sinus tumor of the pineal region via a ventriculoperitoneal shunt. Cytodiagnosis with immunocytochemical demonstration of alpha-fetoprotein. *Acta Cytol* 28:143-147, 1984
13. Willems JGMS, Alva-Willems JM: Accuracy of cytodiagnosis of central nervous system neoplasms in stereotactic biopsy. *Acta Cytol* 28:243-250, 1984
14. Adams JH, Graham DI, Doyle D, Brain biopsy: The Smear Technique for Neurosurgical Biopsies. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1981, pp 15-53
15. Mizrak B, Ekinci C: Cytologic diagnosis of yolk sac tumor. A report of seven cases. *Acta Cytol* 39:936-940, 1995
16. Morimoto N, Ozawa M, Amano S: Diagnostic value of hyaline globules in endodermal sinus tumor. Report of two cases. *Acta Cytol* 25:417-420, 1981