대한세포병리학회지 제7권, 제2호
Korean J. Cytopathol. pp 185~191
Vol. 7, No. 2, December, 1996

# 전이성 흑색종의 세포학적 소견

울산의대 서울중앙병원 진단병리과

서 재 희 · 허 주 령 · 공 경 엽

= **Abstract** =

## Cytologic Features of Metastatic Melanoma

Jae Hee Suh, M.D., Joo Ryung Huh, M.D., and Gyung Yub Gong, M.D.

Department of Diagnostic Pathology, Asan Medical Center,
College of Medicine, Ulsan University

Metastatic melanoma is often difficult to diagnose morphologically. However, the prognostic and therapeutic decision in cases of metastatic melanoma depends upon the morphologic documentation of the metastatic disease, which may rapidly and accurately be done by cytologic methods such as aspiration cytology of clinically suspicious lesion.

Cytological features of 12 metastatic melanoma are described. Evaluation for melanin pigment, background composition, cytoplasmic vacuoles, intranuclear inclusions, bi- or multinucleated cells, eccentric nuclei, nucleoli, and degree of cellular cohesion were made. the presence of melanin pigment, prominent nucleoli, intranuclear cytoplasmic inclusions, lack of cell cohesion, and eccentric nuclei are the important and useful cytologic features in the diagnosis of metastatic melanoma. Bi- or multinucleated cells, cytoplasmic vacuoles, and bloody background are also frequently found in smears from metastatic melanoma.

**Key words:** Metastatic melanoma, Cytology

## 서 론

흑색종의 기왕력이 있거나 원발종양이 확인된 환자에서 전이 병소를 형태학적으로 증명하는 것은 여러 가지 중요한 예후 및 치료적 의의를 가진다[1]. 근래 세침흡인검사와 같은 덜 침습적인 검사법이 발달되어 전이 병소에 대한 형태학적 진단을 보다 신속하고 쉽게 할

* 본 논문의 요지는 1995년 춘계 대한세포병리학회 학술대회에서 발표되었음.

수 있게 되어 불필요한 생검을 줄일 수 있게 되었다[1~6] 그러나 흑색종의 형태학적 소견이 워낙 다양하며, 또 다른 이차적 악성종양이 병발되는 빈도가 높아 특이적 진단에 어려움을 초래하기도 한다[1,2]. 서구에서는 최근 수십년 동안 흑색종의 발생빈도가 급격히 증가하여 상대적으로 전이 병소도 자주 접하게 되지만[2,5], 한국인에서 흑색종의 빈도는 서구에 비해 훨씬 낮으며 따라서 전이 병소를 접할 기회도 적다. 이에 저자들은 12예의 전이성 흑색종의 세포도말표본에서 진단에 도움이 되는 중요한 사항들을 알아보며, 우리의 경험을 서구의 다른 보고들과 문헌 고찰을 통해 비교 검색하여 봄으로써 이에 대한 새로운 지견을 얻고자 본 연구를 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재 료

본 연구에 사용된 재료는 1992년 5월부터 1995년 12월까지 3년 7개월간 서울중앙병원 진단병리과에서 경험한 총 12예의 전이성 흑색종 병변의 세포도말 표본을 대상으로 하였다. 12예 중 9예는 외부에서 촉진이 가능하여 직접 세침흡인 검사를 실시하였고, 2예는 초음파 또는 전산단층촬영 유도 하에 경피적 세침흡인 세포검사를, 그리고 1예는 복수 천자에 의한 체강액 도말 세포검사를 실시하였다. 원발종양의 기왕력을 가진 경우는 10예였고, 나머지 2예는 원발종양은 확인되지 않았지만 림프절에 전이한 병소임이 조직학적으로 확인되었다. 각 증례의 간단한 임상정보는 Table 1과 같다.

### 2. 염색 및 관찰 방법

세침흡인검체는 흡인후 즉시 유리 슬라이드에 도말 하였고, 복수는 천자후 원심분리하여 침전물을 도말하고, 95% 알코올에 즉각 고정하여 통상의 Papanicolaou(Pap)염색 또는 hematoxylin-eosin염색을 시행하였다. 일부 예는 도말후 공기 건조하여 Giemsa(Diff-Quik®)염색을 하였다. 2예에서 HMB.45 및 S-100단백에 대한 면역세포화학 검사도 시행하였다. 세포학적 관찰 내용은 멜라닌 색소, 도말배경(혈성 또는 괴사성)과 양상(세포의 응집력정도), 세포질내 및 핵내 공포 또는 봉입체, 편재된 핵, 쌍핵세포 및 다핵 거대세포, 핵소체 등이 포함되었다. 도말양상(세포의 응집력 정도)은 세포집락을 이룬 세

**Table 1.** Clinical summary of 12 cases of metastatic melanoma

| Case No. | Sex/Age | Primary site | Metastatic site |
|---|---|---|---|
| Case 1 | F 81 | Sole, left | LN, left inguinal |
| Case 2 | M 79 | Foot, right | Soft tissue, thigh |
| Case 3 | F 62 | Skin, neck, right | LN, neck, right |
| Case 4 | F 58 | Skin, inguinal, left | LN, infra-auricular, left |
| Case 5 | M 74 | Skin, face, right | LN, neck, right |
| Case 6 | F 65 | Skin, neck, right | LN, submandibular, right |
| Case 7 | M 20 | Unknown | LN, supraclavicular, right |
| Case 8 | M 49 | Conjunctiva | LN, preauricular, left |
| Case 9 | M 61 | Skin, heel, right | Mesentery |
| Case 10 | M 37 | Skin | Ascites |
| Case 11 | M 37 | Skin | Liver |
| Case 12 | M 23 | Unknown | LN, left supraclavicular |

*LN: Lymph node*

포들이 전체 도말된 세포들에 대한 백분율이 1/3이하, 1/3~2/3, 그리고 2/3이상인 경우를 각각 +, ++, 그리고 +++로 하였다.

## 결 과

### 1. 임상적 소견(Table 1)

환자의 연령 분포는 20세부터 81세이며, 평균 연령은 57세였다. 성별분포는 남자가 8예 여자가 4예였다. 종양의 원발 부위는 피부가 8예, 각막이 2예, 그리고 2예는 원발부위 미상으로 림프절 전이가 조직생검으로 확인된 경우였다. 전이 부위는 림프절이 9예로 제일 많았고, 대퇴의 연부조직, 장간막, 간, 그리고 복수가 각각 1예였다.

### 2. 세포학적 소견(Table 2)

대체로 많은 수의 악성세포들이 도말되었는데 주로 개개의 세포로 또는 작고 느슨한 세포집락으로 배열되었다(Fig. 1). 대부분이 개개의 세포로 흩어져 보이는 경우가 75% 그리고 1/3 이상의 세포가 느슨한 세포집락을 이루는 예가 25%였고, 2/3이상이 세포집락을 이루는 경우는 없었다. 원형 또는 난원형의 세포들이 주종이었고 일부에서 소수의 방추형 세포가 함께 관찰되었다. 소세포들은 거의 관찰되지 않았다. 원형 또는 난원형의 세포들은 풍부하며 경계가 명확한 세포질과 편재된 핵 그리고 크고 뚜렷한 호산성의 핵소체가 자주 관찰되었다(Fig. 2). 핵들은 대개 심한 다형성을 보여 일견 악성 종양세포임을 알 수 있었다. 많은 예(83%)의 일부 세포들에서 핵내 세포질 봉입체가 관찰되었고 58%에서 세포질내 공포형성을 보였다(Fig. 3). 핵이 서로 마주보는 쌍핵세포 또는 불규칙하게 핵이 다수인 다핵세포는 66%에서 관찰되었다. 과립상의 갈색 멜라닌색소가 비교적 많은 예(66%)에서 관찰되었다. 그러나 일부(2예)에서만 멜라닌 색소가 풍부하여 대부분의 종양세포들과 도말 배경에서 관찰되었고, 나머지(6예)는 소수의 종양세포들에서만 관찰되었다(Fig. 4). 복수천자로 진단된 예는 비교적 깨끗한 도말배경에 소수의 종양세포들이 작은 집락의 형태로 도말되었고 대부분의 세

**Table 2.** Percentage of cases displaying a given cytologic parameters

| Cytologic parameter | Cases with feature(%) (n=12) |
|---|---|
| Cytoplasmic inclusion | 58 |
| Melanin pigment | 66 |
| Necrotic background | 8 |
| Prominent nucleoli | 75 |
| Intranuclear cytoplasmic inclusion | 83 |
| Multinucleated giant cells | |
| Degree of cellular cohesion | 66 |
| + | 75 |
| ++ | 25 |
| +++ | 0 |
| Eccentric nuclei | 75 |

+: ≤1/3, ++: 1/3~2/3, +++: ≥2/3

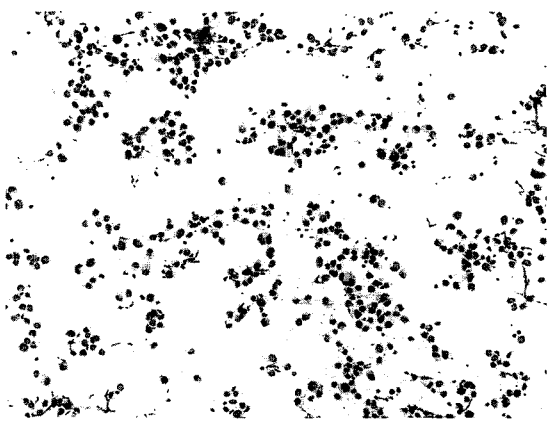

**Fig. 1.** Fine needle aspriation smear showing numerous round to oval malignant cells arranged ir individual cells or loose clusters(H&E, ×100).

포들이 과립상의 멜라닌 색소를 가지고 있었다. 이상의 세포학적 소견은 원발 병소나 전이 병소의 부위에 따른 차이는 없었다. 멜라닌 색소를 보이지 않는 1예와 흑색종의 기왕력이 없는 1예의 전이 병소 도말표본에 HMB.45 및 S-100 단백에 대한 면역 세포화학적 검사가 실시되었는데 모두에서 강하게 발현되었고(Fig. 5), 이로써 다른 종양과의 감별에 결정적인 도움을 받았다.

## 고 찰

흑색종은 매우 악성도가 높은 종양으로 전이 경향이 강하고 그 형태학적 모습이 다양할 뿐만 아니라, 전혀 관련이 없는 이차적 악성종

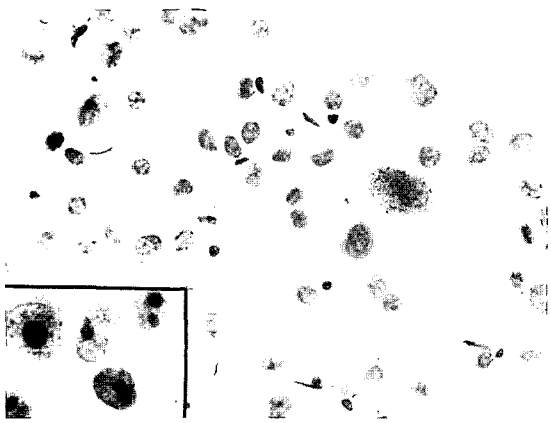

**Fig. 2.** *Metastatic melanoma cells showing abundant* cytoplasms and eccentric nuclei, and occasional binucleated cells(H&E, ×400). Inset: Tumor cells with prominent nucleoli(H&E, ×1000).

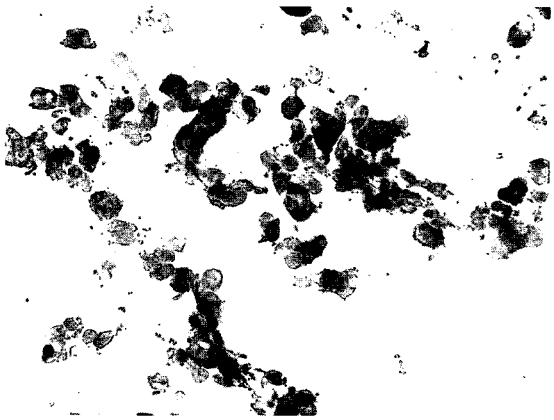

**Fig. 4.** *Coarse granular melanin pigments in the* tumor cells and background(Papanicolaou, ×200).

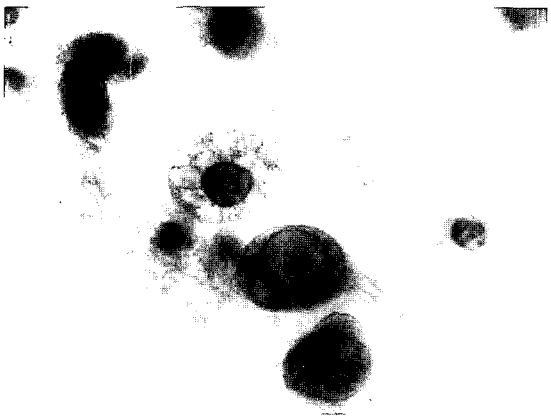

**Fig. 3.** Melanoma cells with intracytoplasmic vacuoles and intanuclear cytoplasmic inclusions(Papanicolaou, ×1000).

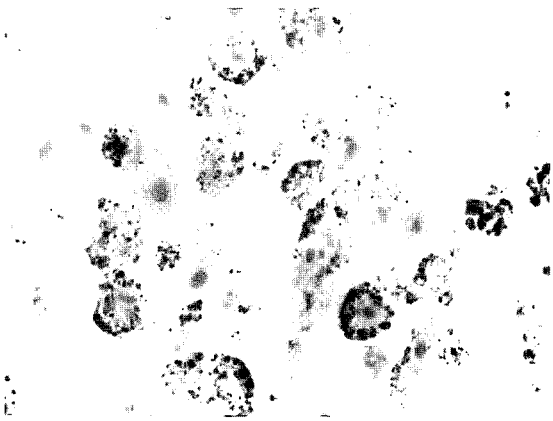

**Fig. 5.** Loose cluster of melanoma cells with prominent nucleoli and strong immunoreactivity for HM B.45(ABC, ×400).

양의 병발 빈도가 높기 때문에 전이 병소의 진단에 세심한 주의를 요한다. 또한 전이된 흑색종의 치료는 대개 심한 부작용을 초래할 수도 있는 강력한 화학요법이 요구되기 때문에 환자가 이러한 약물에 폭로되기 전에 정확한 진단을 내리는 것이 필수적이다. 종래의 개방생검을 대신할 수 있는 세침흡인과 같은 방법론의 발달과 이에 대한 많은 연구들로 보다 신속하고 정확하며 부작용이 거의 없이 세포학적 진단이 가능케 되었다[1~6]. 그러나 전이 병소의 세포학적 진단의 가장 큰 어려움은 악성세포의 세포질에서 멜라닌색소를 보이는 것 이외에는 흑색종 진단에 특이적인 소견이 없다는 점이다. 이러한 멜라닌 색소도 일부 예에서만 풍부하여 종양세포들과 도말 배경 등에서 관찰되고 다른 경우에는 극히 소수의 악성세포들에서 그나마 미량의 색소가 관찰될 뿐이다[1,2,5,7]. 이러한 사항은 원발 병소에서도 마찬가지이다[8~10]. 본 증예들에서는 2/3에서 멜라닌 색소가 관찰되었는데 2예를 제외하고는 일부 세포들의 세포질에서만 확인되었다. 그 빈도는 Layfield[1] 등의 보고와 유사하였다(Table 3). 극히 미량의 색소가 관찰될 경우 Fontana-Masson 염색에서 멜라닌 색소를 확인할 수 있다. 이 염색은 또한 헤모시데린과 멜라닌 색소의 감별에 유용하다[7].

Perry 등[2]에 의하면 멜라닌 색소가 관찰되지 않는 경우는 흑색종의 기왕력, 낱낱이 흩어진 세포들(세포응집력의 결여), 특징적인 세포의 모양, 그리고 편재된 핵이 관찰되는 것이 상대적 진단적 가치를 가지는 소견이라 하였고, 쌍핵 또는 다핵종양세포, 거대핵소체, 그리고 핵내 세포질 봉입체 등은 부가적 특징으로 위의 소견과 함께 관찰되면 흑색종 가능성이 더욱 높다고 하였다. 기타 다양한 소견으로 핵의 염색질양상, 핵막의 균일성, 핵소체의 크기와 숫자 등을 기술하였다. 이러한 소견은 이들에 앞서 Woyke 등[8]이 보고한 피부의 원발 흑색종 세침흡인 소견과 유사하였는데, 피부에서도 역시 악성세포들의 응집력 결여, 쌍핵 또는 다핵거대세포, 핵내 봉입체, 그리고 편재된 핵 등이 높은 빈도로 관찰되었다. 이외에 상피양 및 방추세포형 종양세포들이 주로 많았고, 세포의 핵은 크고 조잡하거나 미세한 과립상의 염색질을 가지며 1~3개의 작거나 중간 크기의 핵소체가 관찰되었다. 유사분열상이 대부분의 도말표본에서 관찰되는데 일부에서는 비전형적이었다. 그러나 이러한 소견 어느 하나도 단독으로는 흑색종진단에 특이적인 것은 아니었다. 이후의 여러 다른 보고들[1,5,9,11]에서도 유사하였

**Table 3.** Cytologic Characteristics of Metastatic Melanoma

| Cytologic parameter \ Studies | Cases with features(%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Perry MD[2] | Nasiell K[5] | Layfield LJ[1] | Suh JH* |
| Cytoplasmic inclusion | – | – | – | 58 |
| Melanin pigment | 39.5 | 20~79 | 70 | 66 |
| Necrotic background | 6.7~17.7 | 0~44 | – | 8 |
| Prominent nucleoli | 46.3 | 40~79 | – | 75 |
| Intranuclear cytoplasmic inclusion | 45.7 | 20~79 | 61 | 83 |
| Multinucleated giant cells | 75.5 | – | 92 | 66 |
| Individual cells without grouping | 27.2 | – | – | 17 |
| Small cell groupings | 33.1 | – | – | 58 |
| Large cell groupings | 39.7 | – | – | 25 |
| Eccentric nuclei | – | 58~100 | 63 | 75 |

*: Present study

지만 소견들의 관찰빈도는 다소 달랐다. 몇 가지 중요한 보고들과 본 증예들에서 관찰되는 소견들을 비교하여 보면 Table 3과 같다.

때로 특수 염색을 통하여 멜라닌 색소임을 증명하거나, 흑색종 세포에 특이하거나 감수성을 가진 항체를 이용한 면역세포화학적인 검사가 필요하게 된다. 특히 면역세포화학적 검사는 멜라닌 색소를 가지지 않는 경우와 기왕력이 없는 전이성 흑색종의 진단에 결정적인 도움을 얻을 경우가 많다[4,5,11~13]. 이 중 특히 HMB.45는 세포도말에서 염색성도 뛰어나고 특이성이 높아 각광을 받고 있다[5,12,13]. 본 증예들에서도 멜라닌 색소를 보이지 않는 1예와 원발종양에 대한 기왕력을 알 수 없었던 1예 각각에서 도말표본에 HMB.45 및 S-100 단백에 대한 면역세포화학적 검사를 실시하여 모두에서 강하게 발현되었고 이로써 진단에 이르는데 결정적인 도움을 받았다.

## 결 론

전이된 흑색종의 세포학적 진단을 위해서는 유일한 진단적 소견인 멜라닌 색소를 관찰하기 위한 노력을 아끼지 말아야 하며, 대부분의 예에서 소수의 세포들만이 멜라닌 색소를 지니고 있으므로 세심한 주의를 기울여야 겠다. 진단적인 소견이 없는 경우는 우선 환자의 기왕력과 원발종양의 가능성에 대한 충분한 조사가 선행된 후, 세포학적 소견들에 대한 평가가 이루어져야겠다. 악성 세포들이 개별 세포로 또는 느슨한 세포집락으로 배열되는 도말양상, 핵내 세포질 봉입체, 편재된 핵, 뚜렷한 핵소체, 쌍핵 또는 다핵, 그리고 세포질내 공포 등이 중요한 세포학적 소견들로 흑색종을 강력히 시사한다. 그러나 이들은 흑색종에만 특이한 것이 아니므로 확진에 이르지는 못한다. 통상의 염색으로 관찰할 수 없었던 소수의 악성 종양세포내에 있는 미량의 멜라닌 색소를 특수염색을 통하여 증명하거나, 흑색종 세포에 특이 하거나 감수성을 가진 항체, 특히 HMB.45 등을 이용한 면역세포화학적 검사가 필요하며, 이들 모두를 종합하면 세포학적 확진에 도달할 수 있을 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌


1. Layfield LJ, Ostrzega N: Fine needle aspirate smear morphology in metastatic melanoma. *Acta Cytol* 33:606-612, 1989
2. Perry MD, Gore M, Seigler HF, Johnston WW: Fine needle aspiration biopsy of metastatic melanoma: A morphologic analysis of 174 cases. *Acta Cytol* 30:385-396, 1986
3. Rocamora A, Carrillo R, Vives R, Solera JC: Fine needle aspiration biopsy of myxoid metastasis of malignant melanoma. *Acta Cytol* 32:94-100, 1988
4. Shoup SA, Johnston WW, Siegler HF, et al: A panel of antibodies useful in the cytologic diagnosis of metastatic melanoma. *Acta Cytol* 34: 385-392, 1990
5. Nasiell K, Tani E, Skoog L: Fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry of metastatic melanoma. *Cytopathology* 2:137-147, 1991
6. Gracia-Prats MD, Vargas J, Agustin PD: Diagnosis of malignant melanoma of soft parts in a nodal metastasis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 37:848-850, 1993
7. Koss LG, Woyke S, Olszewski W: Aspiration Biopsy: Cytologic Interpretation and Histologic Bases. 2nd ed, New York, Igaku-Shoin Inc, 1992, pp 250-255
8. Woyke S, Domagala W, Czerniak B, Strokowska M: Fine needle aspiration cytology of malignant melanoma of the skin. *Acta Cytol* 24:529-538, 1980
9. Gupta SK, Rajwanshi AK, Das DK: Fine needle aspiration cytology smear patterns of malignant melanoma. *Acta Cytol* 29:983-988, 1985
10. Koss LG, Woyke S, Olszewski W: Aspiration Biopsy: Cytologic Interpretation and Histologic Bases. 2nd ed, New York, Igaku-Shoin Inc, 1992, pp

413-417

11. Angeli S, Koelma IA, Fleuren GJ, Van Steenis GJ: Malignant melanoma in fine needle aspirates and effusions: An immunocytochemical study using monoclonal antibodies. *Acta Cytol* 32:707-712, 1988
12. Walts AE, Said JW, Shintaku IP: Cytodiagnosis of malignant melanoma. *Am J Clin Pathol* 90:77-80, 1988
13. Pelosi G, Bonetti F, Colombari E, Bonzanini M, Iannucci A: Use of monoclonal antibody HMB. 45 for detecting malignant melanoma cells in fine needle aspiration biopsy samples. *Acta Cytol* 34: 460-462, 1990