

역형성 대세포 림프종의 세침흡인 세포학적 소견

- 악성 섬유성 조직구종을 닮은 1예 보고 -

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단병리과

이 정 원 · 오 영 룬 · 고 영 혜

= Abstract =

Fine Needle Aspiration Cytology of Anaplastic Large Cell Lymphoma

- A case mimicking malignant fibrous histiocytoma -

Jung won Lee, M.D., Young Lyun Oh, M.D., and Young Hyeh Ko, M.D.

Department of Diagnostic Pathology, Samsung Seoul Hospital, College of Medicine,
Sungkyunkwan University.

Anaplastic large cell lymphoma(ALCL) is an uncommon type of non-Hodgkin's lymphoma(NHL) populated with anaplastic, often bizarre cells that express CD30 (Ki-1) antigen. The unusual histologic and cytologic features may cause confusion with other neoplasms, such as poorly differentiated carcinoma, melanoma, Hodgkin's disease, or true histiocytic lymphoma. Although the cytologic features of ALCL have been well described, there are few reports about cytologic findings of the sarcomatoid variant of ALCL.

We experienced a case of fine needle aspiration(FNA) cytologic findings of ALCL which mimicks malignant fibrous histiocytoma. FNA cytology of chest wall mass in a 62-year-old female with a history of peripheral T-cell lymphoma(Lennert lymphoma) revealed a heterogeneous population of single cells and poorly cohesive cells with large, pleomorphic nuclei and spindle cells gathering around vascular structures within an inflammatory background. Additional features of the neoplastic cells were eccentric, multilobated nuclei with occasional "wreath-like" configuration; abundant cytoplasm with vacuolization; and prominent nucleoli. The cytologic features suggested sarcoma, especially malignant fibrous histiocytoma. The diagnosis was made retrospectively with an aid of immunocytochemical staining.

Key words: Anaplastic large cell lymphoma mimicking sarcoma, Fine needle aspiration cytology

서 론

역형성 대세포 림프종은 주로 어린이와 젊은 성인에서 말초 림프절증대와 림프절외의 병변으로 발현되는 비호즈킨림프종의 일종이며 조직학적으로는 비정형적인 종양세포들이 B세포 구역은 유지한 채 주로 동양구조의 침윤을 보이는게 특징이다¹⁾. 역형성 대세포 림프종은 세침흡인검사상 세포밀도가 매우 높게 나타나고, 세포들은 대부분이 개개로 흩어져 있으나 간혹 군집을 형성하기도 한다. 종양세포들은 다형성을 띄며 비교적 풍부한 세포질을 가지고 있으며 큰 핵세포를 가지고 있고, 종종 다핵세포를 형성한다²⁾. 따라서 이러한 세포학적 소견 때문에 세침흡인검사에 의한 정확한 진단이 그리 쉽지 않을 뿐만 아니라, 악성 흑색종, 전이성 암종, 미분화된 암종 및 육종과 흔히 혼동될 수 있다³⁾. 저자들은 경부 림프절 생검에서 소세포 림프종으로 진단받았던 환자가 화학요법 및 방사선치료를 받은 후 흉벽과 둔부에서 재발한 양상이 경부 림프절에서 보이던 것과는 다른, 마치 악성 섬유성 조직구증을 닮은 모습을 나타내고, 면역세포화학염색검사상 Ki-1 양성 역형성 대세포 림프종으로 확인할 수 있었던 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

1. 임상소견

환자는 62세 여자로서 경부의 다발성 림프절증대를 주소로 내원하였으며 이를 2개월전에 발견하였다. 이학적 검사상 오른쪽 이하 부위에 3.2×1.6 cm 크기의 무통성이고 유동적이며 난원형의 비교적 부드러운 림프절이 만져졌으며, 오른쪽 악하 부위에 2 내지 3 cm되는 림프절들이 2개 더 촉지되었다. 야간 발한이나 체

중감소는 없었다. 오른쪽 악하 부위의 림프절에서 조직검사를 시행하여 T세포 계열의 악성 림프종으로 진단되었고 환자는 화학요법과 방사선치료를 받았다. 4개월후 시행한 골수검사에서 림프종의 병발은 없었으나 내원 1년후에 시행한 비인두와 오른쪽 편도선의 생검에서 악성 림프종으로 진단받았다. 여러 차례 화학요법을 받던 중 다시 2년후에 왼쪽 무릎에 통증이 있어 시행한 방사선검사상 골 피질의 미란이 보여 전이성 병변으로 생각하고 경골에서 생검을 하였는데, 여기서는 작은 골 조직들만 관찰되었고, 악성 림프종의 침범은 없었다. 비슷한 시기에 왼쪽 흉벽에 비교적 단단하고 고정되어 있는 장경 4.5 cm되는 종괴가 발견되었는데, 컴퓨터단층촬영상 왼쪽 9~10번째 늑골의 후외측을 중심으로 골파괴를 보이면서 경계가 불규칙하며 조영증강이 잘 되는 연부조직 종괴로 보였다. 흉벽종괴로부터 시행한 세침흡인 세포검사는 육종으로 진단하였다. 화학요법을 권유하였으나 환자가 거절하여 흉벽과 경골에 대한 방사선 치료를 해오던 중, 흉막삼출액이 차서 시행한 세포학적 검사상 비정형적인 림프구들이 발견되었다. 왼쪽 둔부에도 종괴가 있었는데 초음파와 컴퓨터단층촬영상 왼쪽 둔근내에 위치하는 8×7×3 cm 되는 경계가 분명하며 분엽상의 고형성의 종괴가 관찰되었다. 둔부의 종괴에서 시행한 조직검사에서 악성림프종으로 진단받았으며 5일후 환자는 사망하였다.

2. 세포학적 소견

왼쪽 흉벽 종괴에서 시행한 세침흡인세포검사는 세포밀도가 매우 높았고, 배경에는 많은 호중구와 조직구 및 몇몇의 크기가 작은 림프구들이 흩어져 있었으나 림프선 성체(lymphoglandular body)는 관찰되지 않았다. 종양세포들은 개개로 흩어져 있기도 하였으나 일부에서



Fig. 1. Fine needle aspiration cytologic findings of the left chest wall mass: Loosely attached spindle tumor cells on branching vascular structure(H & E, ×100).



Fig. 2. High power view of FNAC of the left chest wall mass: Singly scattered tumor cells show pleomorphism with multinucleation in the inflammatory background(H & E, ×400).

는 몇 개의 세포가 모여 군집을 형성하기도 하였고, 혈관중심부를 갖는 나무가지모양의 가장자리에 느슨하게 매달려 있는 형상으로 나타났다(Fig. 1). 대부분의 종양세포들은 비교적 풍부한 세포질을 함유하는 다형성 세포들이었는데, 이들은 정상 성숙 림프구보다 5~10배 이상 크기의 대세포들이었다. 핵은 크기가 매우 크고 모양이 기괴하면서 핵막은 불규칙하고 다핵세포들이 자주 관찰되었으며, 1~2개의 뚜렷한 핵소체와 유사분열도 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 핵들이 세포의 가장자리로 배열되어 화환모양을 보이기도 하였다. 세포질은 풍부하였고 간혹 종양세포들은 세포질의 끝이 가늘어지는 양극성을 보이거나 세포질의 윤곽이 다극성이거나 불규칙한 형상을 보였다. 또한 어떤 세포들은 세포질내에 한 개 또는 여러개의 공포를 함유하고 있었다. 이러한 세포학적 소견으로 악성 섬유성 조직구증과 같은 육종을 의심하였다.

그 후 둔부종괴의 조직검사상 역형성 대세포림프종으로 진단된 후 흉벽의 종괴의 정확한 세포유형을 확인하기위해 흉벽종괴로부터 세침흡인검사를 다시 하여 면역세포화학적 검

사를 시행하였다. 종양세포들은 CD3, CD30 및 vimentin에 양성반응을 보였고 CD20에는 음성이었기에 육종이 아니라 역형성 대세포 림프종으로 진단하였다(Fig. 5d).

3. 조직학적 소견

오른쪽 악하 부위의 커진 림프절에서 시행한 조직검사상 림프절의 정상구조가 일부분을 제외하고 대부분 소실되었으며 불규칙한 핵을 갖는 작거나 중간 크기의 세포들이 주로 부피 절영역에 침윤하였으며 주변 지방조직으로도 침윤하고 있었다. 종양세포들의 비정형성은 심하지 않았고 핵소체도 뚜렷하지 않았으며 이들과 함께 다수의 유사피 세포가 섞여 있었다(Fig. 3). 면역조직화학염색을 시행하여 종양세포들이 CD3에 양성으로 염색되어 말초 T 세포림프종으로 진단하였다. 일년후에 비인두와 오른쪽 편도에서 시행한 조직검사 소견에서도 전에 림프절에서 관찰되었던 이형성이 심하지 않은 종양세포들이 관찰되었다. 아울러 비인두에서 시행한 EBV in-situ hybridization에서는 흩어져 있는 크고 작은 종양세포들이 양성이었

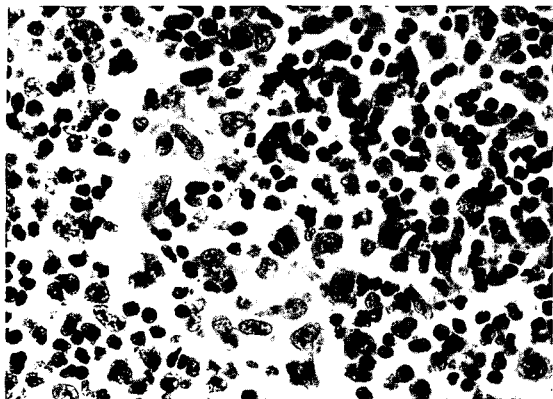


Fig. 3. Histologic findings of the right submandibular lymph node: Small to medium-sized atypical lymphoid cells with mild nuclear atypia are mixed with epithelioid histiocytes(H & E, ×400).

다. IgH와 TCR- γ 유전자에 대한 polymerase chain reaction(PCR)상 오른쪽 악하 부위의 림프절뿐만 아니라 비인두와 오른쪽 편도에서도 TCR- γ 유전자의 단클론성 재배열밴드를 확인하여 악하부위의 말초 T 세포 림프종이 Waldeyer환에 이차적으로 침윤한 것으로 생각하였다.

왼쪽 둔부의 종피에서 시행한 조직검사에서 종양세포들이 혈관중심부로 모여있는 양상을 보이고 피사가 관찰되었다. 종양세포들은 둥글고 유상피세포와 비슷한 모양을 보이고 있었다. 종양세포의 핵들은 수포성으로 보였고, 간혹 다핵세포도 관찰되었으며 뚜렷한 핵소체를 갖고 있었다(Fig. 4a, 4b). 면역조직화학염색상 종양세포들은 CD3, CD30, CD45RO 및 vimentin에 양성반응을 보였고 CD20에는 음성이었다(Fig. 5a, 5b, 5c). 이러한 소견을 종합하여 둔부의 종피는 역형성 대세포 림프종으로 진단하였다.

4. 고찰

역형성 대세포 림프종은 임상적으로 말초

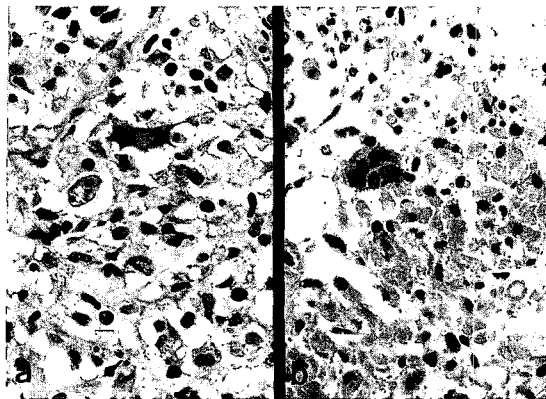


Fig. 4. Histologic findings of the gluteal mass: (a) Atypical cells with large pleomorphic nuclei and prominent nucleoli(H & E, ×400). (b). Multinucleated tumor cells in necrotic background are also seen(H & E, ×400).

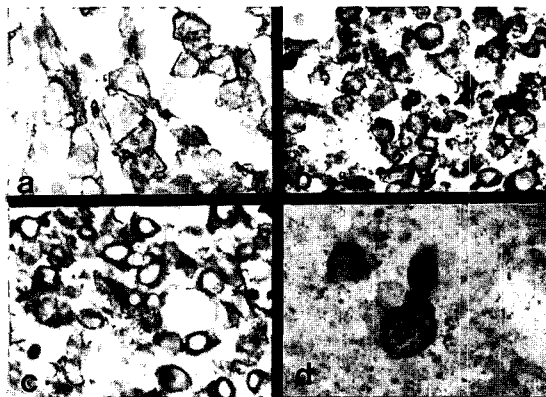


Fig. 5. Immunohistochemistry of the gluteal mass: Tumor cells are positive for CD30(a), CD45RO(b), and vimentin(c) and immunocytochemistry of the chest wall mass: positive immunoreactivity for CD30(d)(×400).

림프절 증대로 가장 흔히 발현하고 대개 미미한 통증을 동반할 수도 있으나 저절로 없어졌다가 다시 증대되는 경과를 반복할 수도 있다^{4, 5}. 림프절외의 장기의 침범도 25%에서 65%로 흔한 편인데^{6, 7}, 주로 피부병변으로 나타나나 골, 연부조직, 위장관, 폐 및 흉막 등에서

나타나며 골수침범은 10% 이내로 드문편이다¹⁾. 호발연령은 10대로 호즈킨병보다 젊은 연령에서 나타나고 남녀의 비는 1.65:1로 남자에서 약간 더 호발하는 경향을 보이고 있다⁸⁾. 역형성 대세포 림프종이 알려지게 된 것은 1982년에 Ki-1(CD 30)이라는 단클론성 항체가 나오기 시작하면서 부터이다⁹⁾. CD30은 호즈킨병에서 볼 수 있는 호즈킨세포와 Reed-Sternberg(R-S)세포 및 림프절의 부여포 부위에 있는 림프구들에 발현되는 항원으로 알려져 왔었으나 그후 역형성 대세포 림프종에 양성으로 염색되는게 발견되었고 진단에 유용한 표지자로 이용되고 있다¹⁾. 역형성 대세포 림프종이 임상적으로 호즈킨병과 다른 점은 인접하지 않은 림프절로 퍼진다는 점과 종격동 종괴를 비교적 드물게 형성하고, 흔히 서혜부 림프절을 침범한다는 것이다¹⁾.

역형성 대세포 림프종은 원발성과 속발성의 구분이 중요한데 이는 원발성 역형성 대세포 림프종이 더 예후가 좋기 때문이다¹⁾. 속발성 역형성 대세포 림프종은 주로 림프종양 구진증, 균상식육종, angioimmunoblastic lymphadenopathy, 여포성 림프종 및 호즈킨병과 같은 저악성도의 림프증식성 병변이 진행되어 생긴 경우를 말하며, 따라서 일차성 역형성 대세포 림프종보다 호발연령이 높다. 본 증례는 악하선 림프절의 말초 T세포림프종에서부터 속발형 림프종으로 원발림프종의 아형은 유사피세포가 많아 REAL 분류상 peripheral T-cell lymphoma, unspecified type(Lennert's lymphoma)로 생각되었다.

역형성 대세포 림프종의 특징적인 조직학적 소견으로 Stein등¹⁰⁾은 종양세포가 주로 림프절의 흉선의존대를 침범하고 미만성으로 동양구조의 침윤을 보이며 간혹 괴사가 보이는 것으로 기술하였다. 세포학적 소견은 세포들이 심한 비정형성을 보이고, 핵은 과염색상을 보이며 뚜렷한 핵소체를 갖으며 세포질은 풍부

한 큰 세포들에서부터 비교적 균일한 크기의 등글고 수포성의 핵과 호염기성의 세포질을 갖는 것까지 매우 다양하다¹⁰⁾. 역형성 대세포 림프종의 형태학적 유형으로 앞서 기술한 다형성 역형성 대세포 림프종과 단형성 역형성 대세포 림프종외에도 소세포성, 육종양 또는 반응성 조직구를 다량으로 포함하고 있는 역형성 대세포 림프종이 기술되어 있다¹⁾. 따라서 이러한 형태학적 다양성 때문에 진단에 어려움이 있으며 특히 분화가 나쁜 암종, 전이성 암종, 흑색종, 육종, immunoblastic lymphoma, 호즈킨병 및 조직구성 림프종과의 감별이 쉽지 않다³⁾. 면역조직화학염색상 대부분의 역형성 대세포 림프종에서 CD30, EMA, CD25, CD71, HLA-DR, CD45와 BNH9가 발현되고 CD15는 발현되지 않는 것으로 알려져있다¹⁾. 이와 같이 EMA, BNH9와 CD45에는 발현하고 CD15에는 발현하지 않는 점이 결절형 림프구우세형 호즈킨병을 제외한 다른 아형의 호즈킨병과 역형성 대세포 림프종을 감별하는데 이용될 수 있다. 상피성 암종과의 감별로는 역형성 대세포 림프종이 CD30에 양성이나 cytokeratin에는 음성인 것이 유용하나 드물게 체장의 암종이 CD30을 발현하기도 하며 역형성 대세포 림프종에서도 cytokeratin이나 EMA에 양성반응을 나타내고 LCA에 음성으로 나타나기도 하여 암종과의 감별이 매우 어렵고 때로는 불가능하기도 한 것이 바로 이 때문이다¹⁾.

본 증례의 흉벽에서 시행한 세침흡인검사 소견에서 관찰된 특징적인 혈관구조 및 방추형 세포들은 악성 림프종에서 아주 드물게 관찰되는 소견으로 이러한 양상을 띄는 역형성 대세포 림프종은 그 보고가 드물다^{2, 12)}. 이러한 경우 악성조직구성 섬유종이나 맥관육종으로 오인될수 있으나 면역조직화학적검사가 감별진단에 도움을 줄 수 있다. 방추형세포외에도 자주 관찰되는 핵이 매우 크고 비정형적인 모양

을 갖는 중앙세포들과 다핵세포 또는 화환모양의 핵을 갖는 세포들은 역형성 대세포 림프종을 생각하게 하는 특징적인 세포학적 소견이지만²⁾ 흉벽의 세침흡인검사에서는 림프 조직의 좋은 세포학적인 표지자인 림프선 성체가 관찰되지 않았고 앞서의 세포학적 특성이 림프종과 판이하게 달랐기에 악성 림프종으로 진단하는데에는 어려움이 있었다²⁾. 그러나 Dusenbery 등²⁾이 보고한 육종성 역형성 대세포 림프종에서도 림프선 성체가 발견되지 않았으며 T-세포 유형의 역형성 대세포 림프종에서도 림프선 성체가 관찰되지 않았다는 보고가 있었기에 이점도 역형성 대세포 림프종을 진단할 때에 염두에 두어야 할 것으로 생각한다.

결 론

경부에 다발성으로 림프절 증대가 있던 환자가 말초 T세포 림프종으로 진단 받은 후 화학요법 및 방사선 치료를 받아오던 중, 흉벽에 생긴 병변에서의 세침흡인 세포검사에서는 형태학적으로 다형성 악성 섬유성 조직구증과 감별하기 어려운 육종성 역형성 대세포 림프종을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Kadin ME. Primary Ki-1-positive anaplastic large-cell lymphoma: A distinct clinicopathologic entity. *Ann Oncol* 5(Suppl.1): S25-S30, 1994.
2. Dusenbery D, Jones DB, Sapp KW, Lemons FM: Cytologic findings in the sarcomatoid variant of large cell anaplastic(Ki-1) lymphoma. A case report. *Acta Cytol* 37:508-514, 1993.
3. McCluggage WG, Anderson N, Herron B, Coughley L: Fine needle aspiration cytology, histology and immunohistochemistry of anaplastic large cell Ki-1-positive lymphoma. A report of three cases. *Acta Cytol* 40:779-785, 1996.
4. Greer J, Kinney MC, Collins RD, et al.: Clinical features of 31 patients with Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 9:539-547, 1991.
5. Nakamura S, Takagi N, Kojima M, et al.: Clinicopathologic study of large cell anaplastic lymphoma(Ki-1-positive large-cell lymphoma) among the Japanese. *Cancer* 68:118-129, 1991.
6. Chott A, Kaserer K, Augustin I, et al.: Ki-1-positive large-cell lymphoma: A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Surg Pathol* 41:439-448, 1990.
7. Shulman L, Frisard B, Antin JH, et al.: Primary anaplastic large-cell lymphoma in adults: Clinical characteristics and therapeutic outcome. *J Clin Oncol* 11:937-943, 1993.
8. Lennert K, Feller AC eds. Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas(based on the updated Kiel classification). 2nd ed, Berlin, Springer-Verlag, 1992, pp 165-221.
9. Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al.: Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature* 299:65-67, 1982.
10. Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al.: The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: Evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 66:848-858, 1985.
11. 권계현, 박정자, 진소영, 이동화 : Ki-1양성 대세포림프종의 세침흡인 세포학적 소견. *대한세포병리학회지* 4:127-132, 1993.
12. Chan JKC, Buchanan R, Fletcher CDM: Sarcomatoid variant of anaplastic large-cell Ki-1 lymphoma. *Am J Surg Pathol* 14:983-988, 1990.