대한세포병리학회지 제 15 권 제 2 호
The Korean Journal of Cytopathology
15 (2) : 126-130, 2004

종아리에서 발생한 과립세포종양의 세침흡인 세포학적 소견
- 1예 보고-

동강병원 병리과, 산부인과[1], 방사선과[2], 비뇨기과[3], 정형외과[4], 성형외과[5]

김 선 영 · 황 진 석[1] · 권 혁 포[2] · 양 주 헌[3] · 노 재 수[4] · 양 완 석[5]

= **Abstract** =

Fine Needle Aspiration Cytology of Granular Cell Tumor of the Lower Leg
- Report of a Case -

Sun Young Kim, M.D., Jin Seok Hwang, M.D.[1], Hyuck Po Kwon, M.D.[2]
Ju Heon Yang, M.D.[3], Jae Su Roh, M.D.[4], and Wan Suk Yang, M.D.[5]

Departments of Pathology, Obsteric & Gynecology[1], Diagnostic Radiology[2],
Urology[3], Orthopedics[4], and Plastic Surgery[5]
Dongkang General Hostpital, Ulsan, Korea

Granular cell tumor is characterized by large eosinophilic cells with granular appearances. These are mostly benign. Approximately 1~2% are malignant, and establishment of reliable criteria for diagnosing malignant granular cell tumor has been difficult to establish because of the rarity. Reports on the cytologic features of this neoplasm are hardly found in Korea.

We report a case of rarely-occurring granular cell tumor in the lower leg of a 40-year-old male, diagnosed on fine needle aspiration cytology, together with a review of the literature regarding significant adverse histology and prognostic factors. The aspirates revealed cellular smears of isolated cells, syncytial clusters, and occasionally stripped nuclei in a fine, bluish-purple, granular background. Tumor cells were polygonal, rounded, or slightly spindled, and showed ill-defined granular cytoplasm. Nuclei were small and round or oval, with inconspicuous or small, prominent nucleoli. The nuclei showed rare intranuclear cytoplasmic invagination. Occasionally, there were mild to moderate nuclear pleomorphisms with vesicular nuclei, with large, prominent nucleoi, but no mitosis. The immunocytochemical stain for S-100 was strongly positive in the cytoplasm of tumor cells with occasional nuclei.

Key words: Granular cell tumor, Fine needle aspiration, Lower leg, Malignant granular cell tumor

책임저자 : 김 선 영
주 소 : (681-320) 울산시 중구 태화동 123-3 동강병원 병리과
전 화 : 052-241-1365
팩 스 : 052-241-1366
E-mail address : dkhospital@yahoo.com

서 론

과립세포종양은 풍부한 과립성을 나타내는 호산성 세포로 구성되는 것이 특징인 종양으로, Abrikossoff[1]에 의해 처음으로 발표되었다. 종양발생의 기원에 대해서는 다양한 가설이 있으나, 현재는 면역조직화학염색, 전자현미경 등의 연구에 의해 신경조직, 특히 슈반세포와 관계 있는 것으로 생각된다.[2-7] 발생부위는 혀에서 가장 호발하며, 피부, 유방, 소화기계, 상부 호흡기계 등에서도 발생할 수 있으며, 약 10~15%에서는 다발성으로 나타난다.[4,7] 과립세포종양은 대개 양성이며 악성은 1~2%이하로 드물다.[3,5-10] 그러나 진정한 악성 과립세포종양의 존재에 관해서는 논란이 많으며, 또한 임상적으로 악성 과립세포종양이 조직학적으로는 양성 과립세포종양과 유사한 경우가 많다.[3-10] Fanburg-Smith 등[3]은 73예의 과립세포종양의 다각적인 분석을 통해 악성에 대한 조직학적 분류 기준과 예후인자들에 관해 보고하였다. 과립세포종양의 세침흡인 세포학적 소견에 대한 국내 문헌보고는 드물어 1예[2]를 제하고는 발견하기가 어렵다. 이에 저자들은 좌측 종아리의 심부 피하조직 및 표재성 근막에서 드물게 발생한 과립세포종양을 경험하여 적절한 치료를 위한 세포 진단의 중요성과, 악성도와 연관된 세포 및 조직 소견을 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

임상 소견

40세 남자환자가 우연히 촉지된 좌측 종아리 외측면의 무통성 종괴를 주소로 내원하였다. 과거력 및 가족력상 특이소견은 없었다. 이학적 소견에서 심하게 누르면 저린 통증이 있었다. 초음파 소견에서 주변과 경계가 불명확하며, 심부 피하조직 및 표재성 근막을 침습하는 종괴가 관찰되었고, 세침흡인 세포검사 후 과립세포 종양의 진단 하에 종괴의 절제술을 시행하였다.

세포 소견

세침흡인 도말 표본은 미세한 푸른 자주색 과립모양의 배경에 비교적 풍부한 세포가 산재되어 있었으며, 세포는 낱개로 존재하거나, 불규칙하게 성긴 군집 혹은 융합체를 형성하였고, 세포질 없는 많은 나핵들이 관찰되었다(Fig. 1). 종양세포는 각이 졌거나, 둥근 모양이며, 약간 방추형을 나타내었고, 진한 푸른색 혹은 양염성의 풍부한 과립을 가지고 있었다(Fig. 1 & 2). 핵은 비교적 작고, 원형 또는 타원형으로 세포의

Fig. 1. FNAC finding. The aspirates show isolated cells or syncytial cluster of rounded or polygonal tumor cells with large dark-blue granular or lacy cytoplasm, and occasional stripped nuclei in the fine bluish purple granular background. Nuclei are ranging from small and dark to large with prominent nucleoli (Diff-Quik).

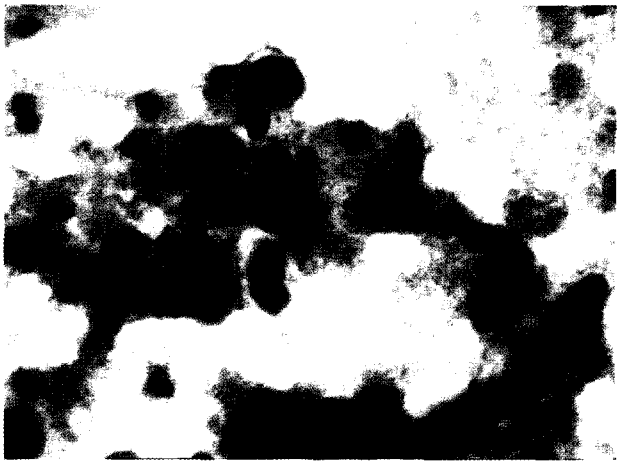

Fig. 2. FNAC finding. The aspirates reveal single cells or loosely adhesive clusters of polygonal or elongated tumor cells with abundant amphophilic granular cytoplasm, round to ovoid vesicular nuclei and enlarged, prominent nucleoli (Papanicolaou).

Fig. 3. Immunocytochemical stain. The tumor cells are positive in the cytoplasm with occasional nuclei for S-100 protein.

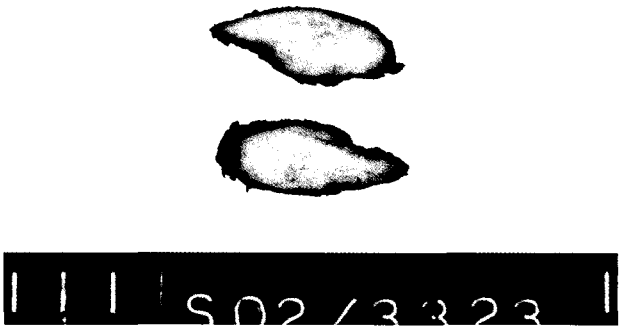

Fig. 4. Gross finding. The cut surface of the tumor mass shows a poorly demarcated white to light yellow solid lesion, measuring 3x2 x 0.8 cm in size.

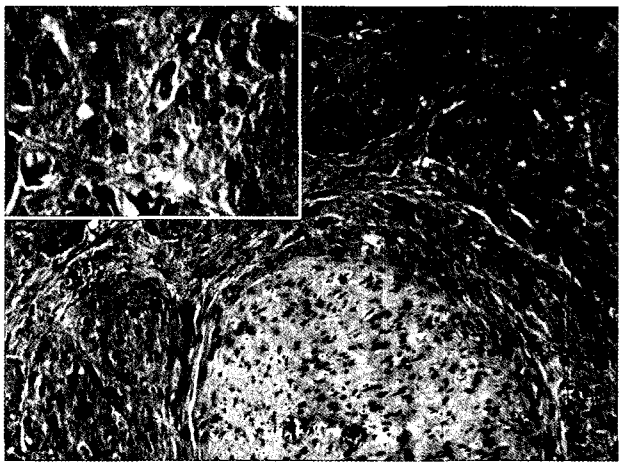

Fig. 5. Histologic findings. The tumor shows nests of tumor cells divided by slender fibrous septa and encompassing a small nerve. The tumor cells show mild to moderate nuclear pleomorphism with vesicular chromatin and enlarged prominent nucleoli (inset).

주변부 혹은 중앙에 위치하고 있었으며, 경도에서 중등도의 다형성이 있었고, 드물게 핵내 봉입체를 보였다. 핵소체는 대개 눈에 띄지 않거나 작았으며, 다형성을 나타내는 수포성 핵에서는 핵소체가 크고 뚜렷하였다 (Fig. 1 & 2). 유사분열은 관찰되지 않았다. 면역세포화학검사에서 S-100단백에는 양성을 나타내었고 (Fig. 3), actin, leukocyte common antigen (LCA)에는 음성이었다.

육안 및 조직 소견

절제된 종괴는 3×2×0.8 cm으로 비교적 납작하고 방추형으로 생겼으며 단단하였다. 종괴의 절단면은 경계가 불명확하였으며, 연황색과 흰색의 고형성을 보였고 출혈 및 괴사는 관찰되지 않았다 (Fig. 4). 현미경 소견에서 종양세포들은 세포소 혹은 특별한 구조가 없는 충실성 판상 배열을 보였으며, 조밀한 섬유성 조직에 의해 나뉘어지면서, 주변 조직으로 침윤성 성장을 보였다. 종양세포는 여러 곳에서 작은 신경조직을 둘러싸거나, 혹은 신경조직을 거의 대치하는 소견을 보였다 (Fig. 5). 종양세포는 풍부한 과립성을 나타내는 호산성의 세포들로 각이 졌거나 둥근 모양이며, 불분명한 방추형을 나타내었다. 핵은 둥글거나 타원형이며 경도에서 중등도의 다형성을 보였고, 다형성을 보이는 수포성 핵에서는 비교적 크고 뚜렷한 핵소체를 보였다 (Fig. 5, inset). 유사분열은 관찰되지 않았다. Periodic acid-Schiff (PAS)염색 및 Diastase periodic acid-Schiff (DPAS) 염색에서 양성의 세포질 과립을 나타내었고, 면역조직화학염색에서 S-100단백, neuron specific enolase (NSE)와 vimentin에 모두 양성이었으며, 또한 p53은 광범위하게 양성이었고 (>50%), Ki67은 음성이거나 국소적으로 1%이하에서 양성이었다.

일부의 절제 경계 면에서 종양이 남아있어 다시 좀 더 광범위 절제를 하였고 검체의 크기는 5.7×2.5×1 cm 이었으며, 절제된 조직의 한 국소 부위에서 종양세포를 관찰할 수 있었으나 경계 면에서는 종양세포가 없었다.

고 찰

과립세포종양은 풍부한 과립성을 나타내는 호산성 세포로 구성되는 것이 특징인 종양으로, Abrikossoff[1]에 의해 처음으로 발표되었다. 호발 연령은 30~50대이고, 대개 무통성 단독 결절로 우연히 발견되는 경우가 많다. 발생부위는 혀에서 가장 호발하며, 이외 피부, 유방, 소화기계, 상부 호흡기계 등에서 발생한다. 약 10~15%에서는 다발성으로 나타나며, 동일한 장기나 여러 부위에서 발생할 수 있다.[4,7]

종양발생의 기원에 대해서는 다양한 가설이 있지만, 면역조직화학염색과 전자현미경소견 등의 연구결과들에 의해서 신경조직, 특히 슈반세포를 기원으로 생각하고 있다.[2-7] 본 예에서도 종양세포가 작은 신경조직을 둘러싸거나 혹은 거의 대치하는 소견을 관찰할 수 있었으며, 면역세포 및 조직화학염색에서 S-100 단백, NSE에 양성 반응으로 신경기원의 가능성을 보여주었다.

과립세포종양은 대개 크기가 3 cm 이하로 작고, 불명확한 경계를 가지며, 대부분 양성으로 생각되지만, 1945년 Ravich 등[8]에 의해 31세 여자의 방광에 생긴 악성 과립세포종양이 처음으로 보고된 이후로, 악성 과립세포종양은 문헌상 약 80여 개가 보고되었으며 전 과립세포종양의 1~2%에 해당된다.[3,5-10] 그러나 진정한 악성 과립세포종양의 존재에 관해서는 논란이 많으며, 또한 임상적으로는 악성 종양이지만 조직학적으로는 양성 과립세포종양과 유사한 경우가 많다.[3-10] Gamboa[9]는 악성 과립세포종양을 두 가지 형태로 분류하여, 조직학적으로 분명한 육종의 부위를 가지며 임상적으로도 악성인 형태와, 조직학적으로 양성이지만 임상적으로는 악성인 형태로 나누었으며 후자에서 악성은 평균 9 cm 이상이었다고 한다. Strong 등[7]은 종양의 크기가 크고, 급속한 성장, 주변조직의 침범이 조직소견보다 더 중요하다고 하였으며, Cadotte[10]은 양성종양에서 다형성과 많은 유사분열을 나타내는 악성 종양으로의 이행을 보이는 예를 보고했다. Fanburg-Smith 등[3]은 악성 과립세포종양의 기준과 예후 인자들을 규명하기 위해, 연부 조직에 발생한 73예의 과립세포종양에 대한 다각적인 방법에 의한 연구 결과로, 양성, 비정형성 및 악성의 조직학적 분류 기준이 되는 여섯 가지 유의한 조직소견을 제시하였으며, 이들은 괴사, 방추화 (spindling), 수포성 핵과 큰 핵소체, 유사분열의 증가 (200배 배율에서 2/10HPF 이상), 높은 핵/세포질 비, 다형성이다. 이 중 3개 이상의 소견을 보이면 악성으로 진단하며, 1~2개 소견을 보이면 비정형성으로, 한가지 소견도 없으면 양성으로 진단하는데, 악성인 경우 추적된 환자의 39%에서 사망하였고, 전이는 50%에서 일어났으며, 양성과 비정형성 과립세포종양은 추적기간 중 전이나 사망을 나타내지 않았다고 한다. 본 증례에서 종양세포는 부분적으로 수포성 핵과 비교적 큰 핵소체를 나타내며, 경도 혹은 중등도의 다형성을 관찰할 수 있어 비정형성 종양에 해당되었으며, 세침흡인 세포소견과 조직검사 소견에서 거의 일치하는 종양세포의 형태를 보였고, 또한 세포의 모양은 세침흡인 도말에서 더 분명하게 관찰할 수 있었다. 그러므로 세침흡인 세포소견에서 괴사 혹은 유사분열의 수가 정확하지는 않더라도 두 가지 이상의 유의한 소견이 보이는 경우는 임상소견과 종합하여 비정형성이나 악성의 가능성을 고려해 보는 것이 좋을 것으로 생각되며, Hajdu[11]는 세침흡인 세포검사에서 세포의 상당한 다형성, 다핵세포, 방추형 종양세포와 거대 종양세포가 관찰되면 악성 과립세포종양으로 간주할 수 있다고 하였다. 또한 Fanburg-Smith등[3]은 p53과 Ki-67의 결과가 조직학적 분류 및 임상경과와 관련하여 통계적으로 유의하였으며, 높은 Ki-67 (10%이상 세포의 양성)과 p53 (50%이상 세포의 양성)의 결과는 불리한 예후 인자이며, 양성 종양에서는 Ki-67은 음성 혹은 국소적 양성이며 p53은 모두 음성이었다고 하였다. 비정형성인 경우는 13%에서 높은 Ki-67과 22%에서 높은 p53을 나타내었다고 하였는데, 본 증례에서 Ki67은 1%이하의 국소적 양성이나, p53은 50%이상으로 광범위하게 양성의 소견을 보였다.

과립세포종양은 과립세포형태를 보이는 양성 및 악성 질환들과 감별해야 하며, 감별을 위해서는 과립세포형태를 나타내지 않는 세포들에 대한 면밀한 관찰과 면역세포화학염색 등과 같은 보조 연구가 중요한 것으로 되어있다. 연부 조직의 세침흡인 세포검사상 주요감별진단으로는 지방괴사, 꽈리연부육종, 악성 흑색종 등이 있다.[2-4,11,12] 지방괴사에서는 포말상 세포질을 가진 조직구, 다핵성 거대세포 및 다른 염증세포를 관찰할 수 있다.[11,12] 꽈리연부육종은 뚜렷한 핵소체를 가진 종양세포들이 위샘꽈리 배열을 보이며, 드물지만 특징적으로 세포질내외에서 PAS염색에 양성인 마름모꼴 혹은 침 형태의 결정체를 관찰할 수 있다.[12] 악성 흑색종은 상피모양, 방추상, 혹은 다형성의 다양한

종양세포들이 성긴 군집을 형성하거나 낱개로 산재되어 나타나며, 50% 정도에서 멜라닌 색소를 관찰할 수 있으며, 흑색종에 대한 면역 염색이 유용하다.[3,12]

치료로는 악성의 경우에는 광범위 절제술과 화학 및 방사선 치료가 병행되나, 모두 큰 효과는 없는 것으로 알려져 있다.[13] 그러나 악성이 아닌 경우에는 완전한 국소 절제가 치료로 되어 있으며, 종양의 불완전한 절제에서는 21~50%에서 재발하는 것으로 되어있다.[14] 본 증례에서 종양의 경계가 불명확하여 비교적 충분한 종양의 절제를 하였으나 일부에서 종양이 경계 면에 남아있어, 다시 약 1 cm정도 더 광범위절제를 하였고, 절제된 조직의 한 국소 부위에서 종양세포를 관찰할 수 있었으나 경계 면에서는 종양세포가 없었다. 현재까지 2년 간 추적관찰에서 재발이나 전이의 소견은 없다.

참 고 문 헌

1. Abrikossoff A. Myoma originating from transversely striated voluntary musculature. *Virchows Arch [A]* 1926;260:215-33.
2. 오미혜, 강신광. 대퇴부의 횡문근내에서 발생한 과립세포 종양의 세침흡인 세포학적 소견 : 증례보고. 대한세포병리학회지 1993;4:66-9.
3. Fanburg-Smith JC. Meis-Kindblom JM, Faute R, et al. Malignant granular cell tumor of soft tissue: Diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998;22:779-94.
4. Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumor. In: Benign Tumors of Peirpheral Nerves. 4th ed. Mosby, A Harcourt Health Sciences Co. 2001;1178-87.
5. Usui M, Ishii S, Yamawaki S et al. Malignant granular cell tumor of the radial nerve: an autopsy observation with electron microscopic and tissue culture studies. *Cancer* 1997;39:1547-55.
6. Gokaslan ST, Terzakis JA, Santagada EA. Malignant granular cell tumor. *J Cutan Pathol* 1994;21:263-70.
7. Strong EW, McDivitt RW, Brasfield RD. Granular cell myoblastoma. *Cancer* 1970;25 : 415-22.
8. Ravich A, Stout AP, Ravich RA. Malignant granular cell myoblstoma involving the urinary bladder. *Ann Surg* 1945;121:361-72.
9. Gamboa LG. Malignant granular cell myoblastoma. *Arch Pathol* 1955;60:663-8.
10. Adotte M. Malignant granular cell myoblastoma. *Cancer* 1974;33:1417-22.
11. Bibbo M. Comprehensive Cytopathology. In : Hajdu SI. Soft Tissue and Bone. 2nd ed. : W.B.Saunders Co, 1997;533.
12. Cibas ES, Ducatman BS. Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates. In : Brown FM. Soft Tissue. 2nd ed.: Saunders, 2003;423-50.
13. Paskin DL, Hull JD, Cookson PJ. Granular cell myoblastoma. A comprehensive review of 15-year experience. *Ann Surg* 1972;175:501-4.
14. Alessi DM, Zimmerman MC. Granular cell tumors of the head and neck. *Laryngoscope* 1998;98:810-4.