대한세포병리학회지 제 17 권 제 2 호
The Korean Journal of Cytopathology
17 (2) : 79-86 2006
ISSN 1017-0391

# 림프절의 중등도 및 대세포 림프종의 세침흡인 세포소견

충남대학교 의과대학 병리학교실

김 진 만

# Fine Needle Aspiration Cytology of Medium to Large Cell Lymphomas of Lymph Node

Jinman Kim, M.D.

Cancer Research Institute, Department of Pathology,
Chungnam National University School of Medicine

## 중등도 및 대세포 병변 (Medium to Large Cell Lesions)

세침흡인 도말표본에서 감별해야 할 림프증식성 병변들 중 중등도 또는 대세포 림프종은 상당히 복잡하고 다양하다. 중등도 크기의 세포를 볼 수 있는 림프종 중에는 대표적으로 버킷 림프종, 소포림프종의 모구성 아형, 말초 T 또는 NK 세포 림프종의 일부, 및 B 대세포 림프종의 일부가 포함된다 (Table 1). 반면에 대세포 림프종 병변에는 광범위 B 대세포 림프종,역형성 대세포 림프종, 전형적 호지킨 림프종의 대세포 우세형, 및 조직구/망상세포 종양등이 있다 (Table 2). 아래의 내용은 중등도 및 대세포 병변으로 관찰되는 대표적인 림프증식성 질환과 이와 감별이 중요한 전이성 암종의 일부에 대하여 기술하기로 한다.

**Table 1.** Medium-sized cell hematolymphoid neoplasms

- 림프모구 림프종 (Lymphoblastic lymphoma)
- 버킷 림프종 (Burkitt lymphoma)
- 외투세포 림프종의 모구성 아형 (Blastoid variant of mantle cell lymphoma)
- 소포림프종의 모구성 아형 (Blastic transformation of follicular lymphoma)
- 말초 T 또는 NK 세포 림프종의 일부 (Peripheral T cell or NK cell lymphomas)
- B 대세포 림프종의 일부 (Large B cell lymphomas)

논문접수 : 2006년 9월 4일
게재승인 : 2006년 9월 8일

책임저자 : 김 진 만
주 소 : (301-131) 대전광역시 중구 문화1동 5, 충남대학교 의과대학 병리학교실
전 화 : 042-580-8237
팩 스 : 042-581-5233
E-mail address: jinmank@cnu.ac.kr

**Table 2.** Large cell hematolymphoid neoplasms

- 광범위 B 대세포 림프종 (Diffuse large B cell lymphoma)
- 역형성 대세포 림프종 (Anaplastic large cell lymphoma)
- 말초 T 세포 림프종 또는 NK 세포 림프종의 대세포 우세형 (PTCL or NK cell lymphoma predominated by large cells)
- 전형적 호지킨 림프종의 대세포 우세형 (Classical Hodgkin lymphoma predominated by large cells)
- 외투세포 림프종의 모구형 (Blastoid mantle cell lymphoma)
- 조직구/망상세포 종양 (Histiocytic / dendritic cell neoplasm)

## 버킷 림프종 (Burkitt lymphoma)

버킷 림프종은 주로 소아에서 발생하며 성인에서는 HIV감염과 같은 면역결핍과 관련성이 있는 경우가 흔하다. 발생과정에서는 EBV의 감염이 밀접한 관련성이 있다. 아프리카와 같은 풍토병지역에서는 턱뼈와 안면골에 주로 발생하지만, 비풍토병지역에서 발생하는 경우에는 복강내 (회장 말단, 결장, 복막, 난소등)에 발생한다. 조직 소견으로는 전형적인 "별이 빛나는 밤하늘(starry-sky)" 양상을 보이며 이는 림프종 세포와 산재한 대식세포에 의한 현상이다. 세포 소견은 많은 괴사성 잔해물과 핵파편을 탐식한 대식세포가 관찰된다. 종양세포는 중간 크기의 단조롭고 산재된 림프구로 구성된다. 종양세포의 핵은 원형이고 과립상 염색질을 보이며 2~5개의 또렷한 핵소체를 볼 수 있다 (Fig. 1). 공기 건조된 Diff-Quik 염색을 시행하면 진한 호염기성의 세포질과 함께 세포질 내 공포를 잘 관찰할 수 있다.[1] 감별진단이 필요한 종양은 고등급의 대세포 림프종과 림프모구성 림프종이 있다. 대세포 림프종은 세포의 크기가 더 크며 공포성, 호염기성 세포질이 없는 것이 일반적인 차이점이지만, 세포유전학적 검사에 의한 c-myc유전자의 전이를 확인하는 것이 가장 정확한 방법이다. 림프모구성 림프종은 특징적인 임상소견, 미성숙 T-세포 면역형, 그리고 TdT 발현여부등으로 감별이 가능하다.

## 소포림프종, 3등급(Follicular lymphoma, Grade 3)

소포림프종은 소포 B-세포 기원의 종양으로 최근 WHO분류법에서는 조직의 구조와 중심모세포 (centroblast)의 수에 의하여 3가지 등급으로 분류하고 있다. 세침흡인검사는 소포림프종을 평가하고 병기를 결정하는데 유용한 방법이지만 구조적인 소견을 관찰할 수 없는 것이 가장 큰 단점이 될 수 있다. 이는 다양한 세포성분의 정확한 인식과 유세포분석과 같은 보조적인 기법 그리고 세포 절편(cell block)의 이용 등으로 극복이 가능하다. 도말소견으로는 대부분 대세포로 구성되어 있으며 열린 염색질과 뚜렷한 핵소체가 관찰된다 (Fig. 2). 비록 Young등[2]은 3등급 소포림프종의 진단기준을 중심모세포 또는 변형세포가 전체 림프구의 40%이상이면 진단이 가능하다고 하지만, 여전히 진단에 많은 어려움이 있다. 실제적으로 광범위 B-세포 림프종과의 감별은 불가능해 보인다.

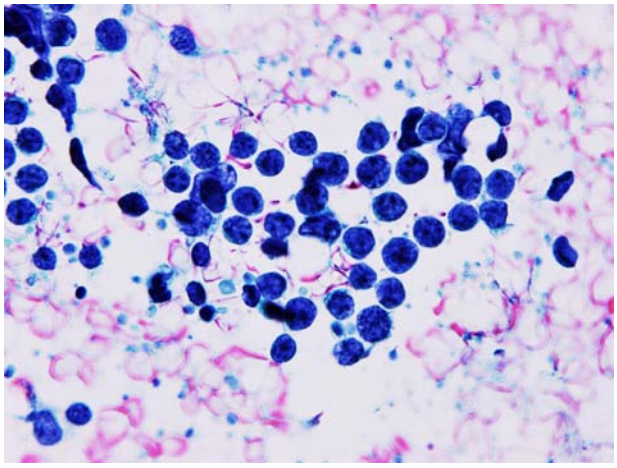

**Fig. 1.** Burkitt lymphoma. Aspirate shows a monomorphic population of medium-sized tumor cells with spherical nuclei, coarse chromatin, and two or five distinct nucleoli. (Papanicolaou)

## 광범위 B 대세포 림프종 (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)

광범위 B 대세포 림프종은 성인에서 발생하는 비호지킨 림프종의 30~40%를 차지하며 50대 이후에 흔히 발병한다. WHO분류에서는 이 종양을 중심모세포성 (Centroblastic), 면역모세포성 (Immunoblastic), T-세포/조직구 풍부성 (T-cell/histiocyte rich), 역형성 (anaplastic) 아형등으로 분류하고 있고 조직학적으로나 임상적으로 다양한 양상을 보여준다. 세포 도말소견은 다양한 세포가 관찰되나 개별적으로 도말 된 대세포가 주를 이루고, 중등도 또는 큰 핵을 가진다. 핵은 둥글거나 불규칙하고 일부에서는 다분엽상을 보이기도 한다. 중심모세포성 림프종인 경우에는 종양세포들이 둥글거나 난원형의 핵과 1개 또는 그 이상의

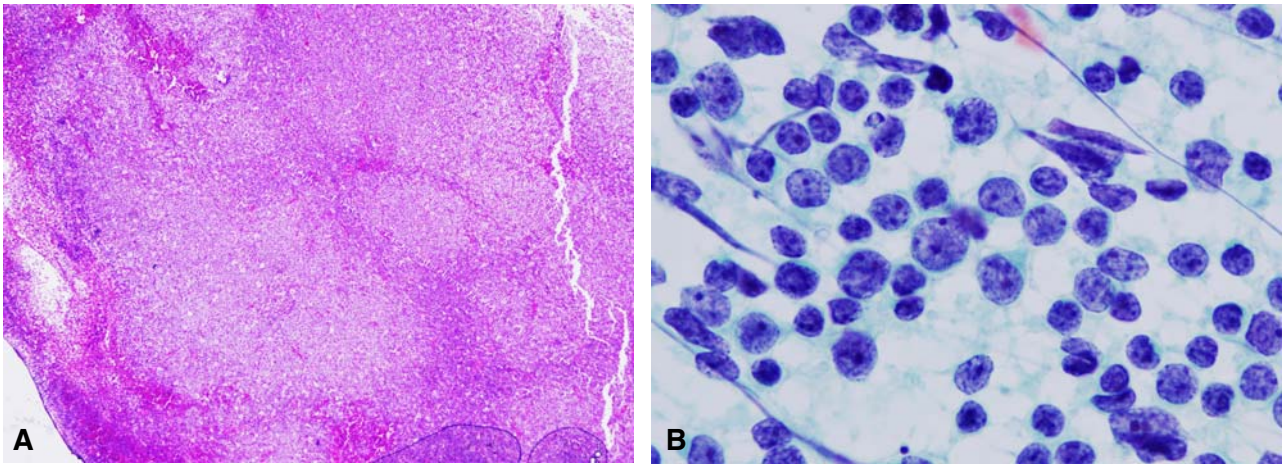


**Fig. 2.** Follicular lymphoma, grade 3. **(A)** Histology shows nodular proliferation of blastic lymphoid cells. (H-E) **(B)** Aspirate consists mainly of centroblasts with open chromatin and prominent nucleoli. (Papanicolaou)

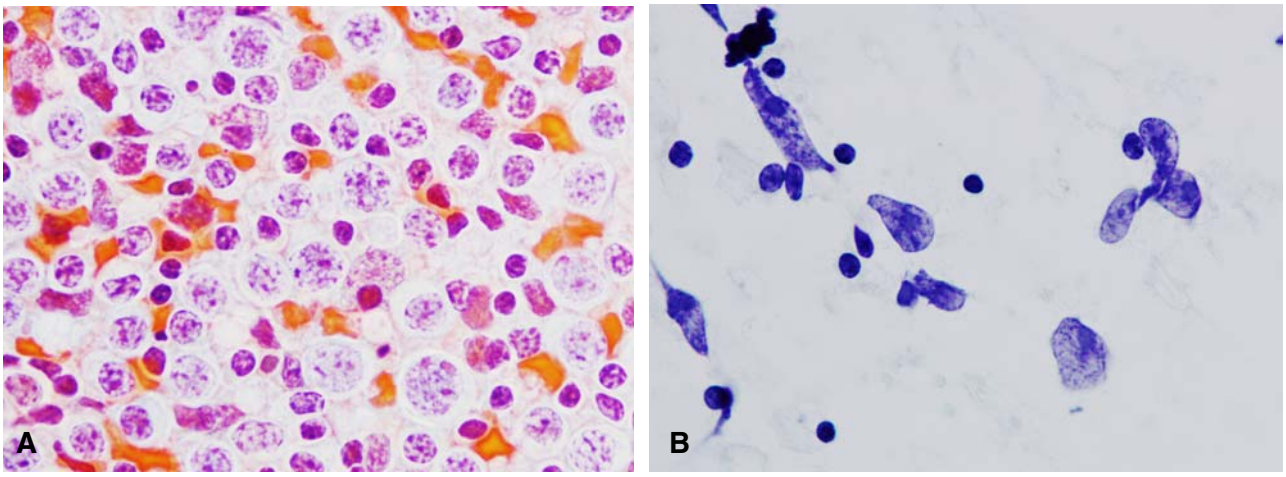


**Fig. 3.** Diffuse large B-cell lymphoma. **(A)** Centroblastic type shows predominantly large cells with round vesicular nuclei and scattered small lymphoctes. **(B)** Anaplastic type shows large pleomorphic neoplastic cells with coarse chromatin and prominent nucleoli. (Papanicolaou)

뚜렷한 핵소체를 볼 수 있다(Fig. 3).[3] 면역모구성 림프종은 한쪽으로 편재된 핵과 뚜렷한 핵소체를 보이는 면역모세포로 구성되고 세포밀도가 높다. 감별진단 해야 할 질환으로는 전이암종 (소세포 암종, 정상피종, 악성흑색종 등), 반응성 소포 증식증, EBV감염에 의한 면역 모세포성 반응 등이 있다. 림프종에서는 림프샘모양 소체 (lymphoglandular body)가 관찰되고 산재된 개별세포 분리도말 현상이 관찰되나, 전이암종에서는 세포의 군집 형성이 대부분 관찰된다. 감별이 어려운 경우에는 Cytokeratin염색이 도움이 된다.[4]

### 말초 T 세포 림프종 (Peripheral T-cell lymphoma, PTCL)

WHO분류에서는 이 종양을 임상적, 조직학적, 면역학적 및 유전적 양상에 따라 다양하게 분류하고 있다(Table 3). 세침흡인 도말에서 말초 T 세포 림프종은 세포의 모양이 다양하고, 비정상 T 세포의 클론을 인지하는데 어려움이 있기 때문에 대개 B 세포 림프종보다 진단이 어렵다. 도말소견은 이질성을 보여주는 경우가 약 70%인 반면, 균질성의 소견은 약 30%정도이다. 대개 다양한 모양과 크기를 가진 비정형세포의 스펙트럼을 보여준다. 작은 핵을 가진 세포들은 흔히

**Table 3.** Mature T-cell & NK-cell neoplasms (WHO)

- T세포 전림프구 백혈병 (T-cell prolymphocytic leukemia)
- T-세포 대과립 림프구 백혈병 (T-cell large granular lymphocytic leukemia)
- 공격 NK세포 백혈병 (Aggressive NK cell leukemia)
- 림프절외 NK/T 세포 림프종, 코형 (Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal-type)
- 균상식육종/세자리증후군 (Mycosis fungoides, Sezary syndrome)
- 혈관 면역모구 T세포 림프종 (Angioimmunoblastic T cell lymphoma)
- 말초 T세포 림프종, 비특이형 (Peripheral T-cell lymphoma unspecified)
- 성인 T세포 림프종/백혈병 (Adult T-cell leukemia/lymphoma)
- 역형성 대세포 림프종, 전신형 (Anaplastic large cell lymphoma (T or null cell), primary systemic type)
- 역형성 대세포 림프종, 피부형 (Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma)
- 피하지방염모양 T세포 림프종 (Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma)
- 장병증형 T세포 림프종 (Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma)
- 간비장 T세포 림프종 (Hepatosplenic T-cell lymphoma)

뇌회선 모양의 핵막과 농축된 염색질을 보여주며, 큰 핵을 가진 세포들은 핵이 둥글거나 불규칙적하고 수포성 또는 농축된 염색질을 보여준다. 도말의 배경에는 다양한 염증세포들은 볼 수가 있는데 중성구, 호산구, 형질세포 및 조직구등이 혼재 되어 있다[4].

### 말초 T-세포 림프종, 비특정형 (Peripheral T-cell lymphoma, unspecified)

말초 T 세포의 종양 중 임상적, 조직학적 소견상 특정 유형으로 분류되지 않는 종양들을 이 종양군으로 분류하며 비호지킨 림프종의 약 7%를 차지한다. 도말 소견으로는 비전형적인 림프구들이 관찰되며 이들은 작은 것부터 큰 것으로 모든 크기의 세포로 구성된다. 또한 림프구들은 균열된 핵을 자주 보여주고, 혈관과 혈관주위 밀집된 종양세포들이 자주 관찰된다 (Fig. 4). 이러한 소견들은 전형적인 Reed-Sternberg (R-S) 세포나 단핵성 호지킨 세포가 관찰되는 호지킨 림프종과의 감별에 중요한 단서가 될 수 있다.[5]

### 혈관 면역모구 T 세포 림프종 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)

이 림프종은 전신 림프절 비대, 간과 지라의 비대, 발열, 체중감소, 피부발진, 다클론고감마글로불린혈증 등의 전신증상을 나타낸다. 조직소견은 모세관 후 세정맥의 증식, 투명한 소, 중, 대 림프구로 구성된 종양세포, 반응성 호산구와 면역모구등이 다양한 비율로 섞여있다. 또한 소실된 소포구조와 함께 소포의 가지돌기 세망세포가 증식한다. 세포도말 소견은 소림프구, 중등도 크기의 림프구, 면역모구, 형질세포, 호산구, 소포의 가지돌기 세망세포등이 다양하게 관찰된다. 소포의 가지돌기 세망세포는 쉽게 관찰되며 간혹 림프구와 밀접하게 섞여있어 "가지돌기 세망세포-림프구 복합체"를 형성한다. 간혹 대림프구 집단이 나

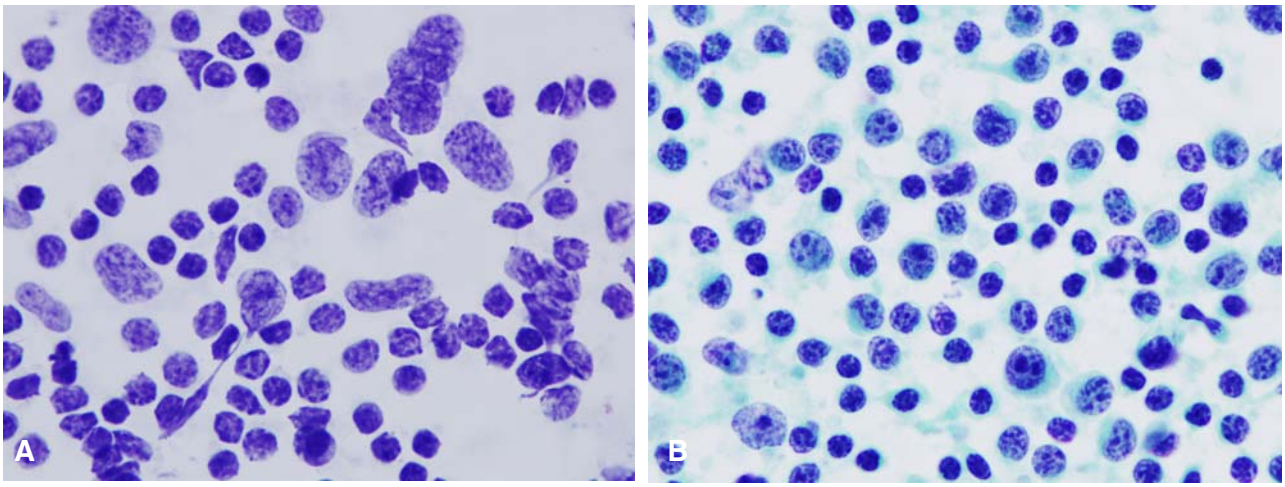


**Fig. 4.** Peripheral T-cell lymphoma, unspecified type. **(A, B)** Smears exhibit a spectrum of atypical cells with nuclei varying in shape and ranging from small to large. The small nuclei are often convoluted with condensed chromatin, whereas the larger nuclei are round or irregular, with either vesicular or condensed chromatin. (Papanicolaou)

뭇가지 양상의 혈관을 둘러싸는 모습을 볼 수 있다 (Fig. 5). 이 림프종의 독특한 세포학적 소견과 임상적인 소견들을 인식하게 되면 진단의 중요한 단서가 될 수 있으며 반응성 림프절염으로 오진하지 않기 위해서는 주의 깊게 관찰해야 된다.

### 역형성 대세포 림프종 (Anaplastic large cell lymphoma, ALCL)

역형성 대세포 림프종은 대개 소아와 청소년기에 발병하며 림프절 또는 림프절 밖(피부, 연부조직, 골, 소화기등)에서 발생한다. 면역학적으로 CD30에 양성이며 EMA양성, T 또는 null 세포 표현형을 보여준다. 도말 표본은 특징적인 "특징세포"을 관찰되게 된다. 이 세포들의 핵은 대개 둥글거나 다엽성이고 말굽 혹은 화환 모양 거대세포를 보이며 뚜렷한 호염성의 핵소체와 풍부한 세포질을 가지고 있다 (Fig. 6).[6,7]

### 호지킨 림프종 (Hodgkin lymphoma)

세침흡인 검사는 호지킨 림프종의 초기 진단에 제한적이긴 하지만 중요한 역할을 하고 있다. 세포학적 소견으로 호지킨 림프종이 의심되면 조직검사를 통하여 확진과 분류를 해야 할 것이다. 그러나 세침흡인 검사는 재발성 질환의 진단에는 매우 유용한 검사법이다. 도말표본을 통한 진단은 기본적으로 림프구, 형질세포, 호산구, 및 조직구의 배경에 전형적인 R-S 세포의 존재에 의한다. 전형적인 R-S 세포는 두 개 또는 여러 개의 핵을 가지고 풍부한 세포질과 저명한 핵소체를 가진 핵을 특징으로 한다 (Fig. 7A). 핵은 종종

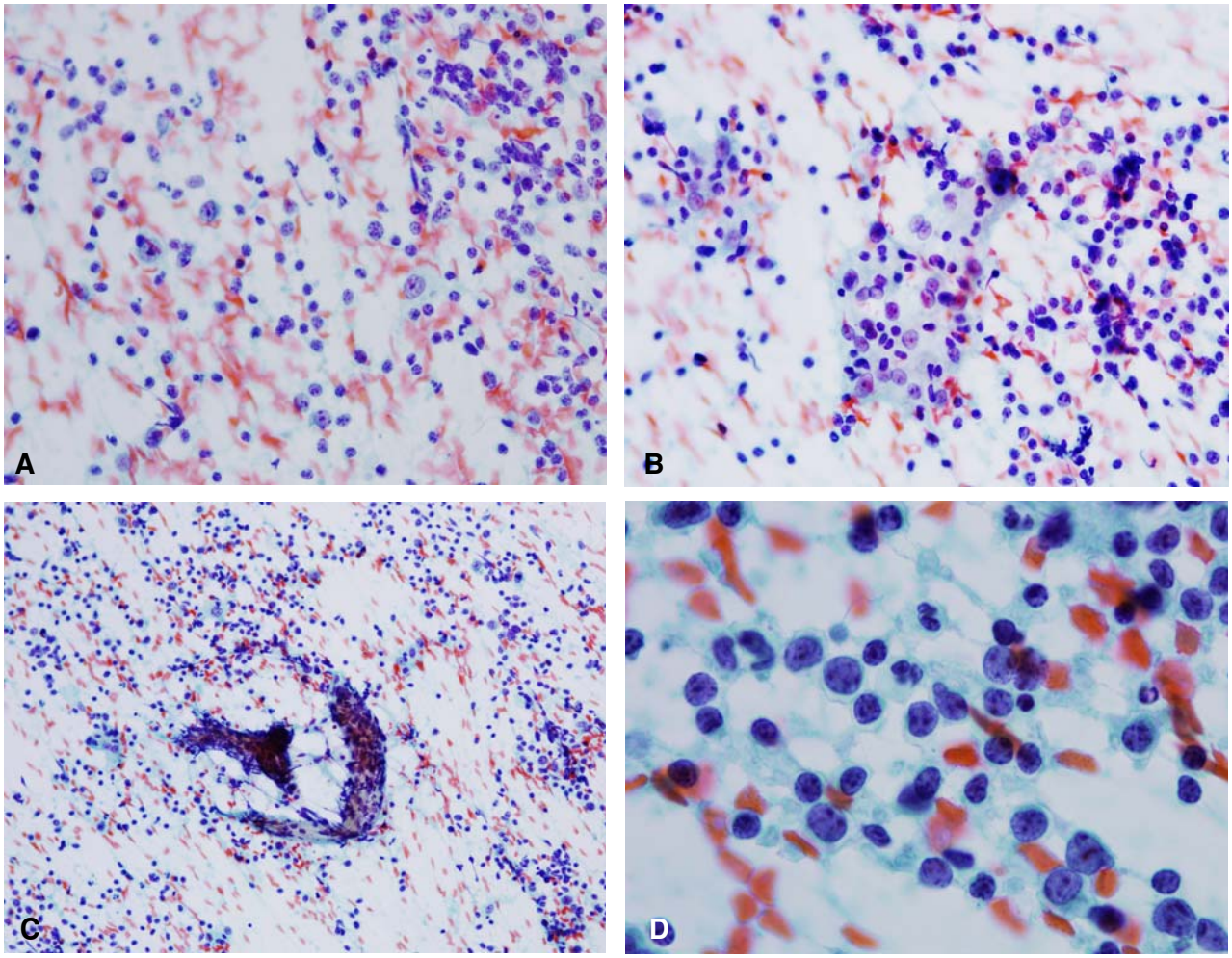


**Fig. 5.** Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. **(A)** Smears show mixture of medium-sized lymphocytes, immunoblasts, eosinophils, **(B)** "Follicular dendritic cell-lymphocyte complex", and **(C)** arborizing blood vessels. **(D)** Oil power view (1000x) shows neoplastic lymphocyes with atypical nuclei. (Papanicolaou)

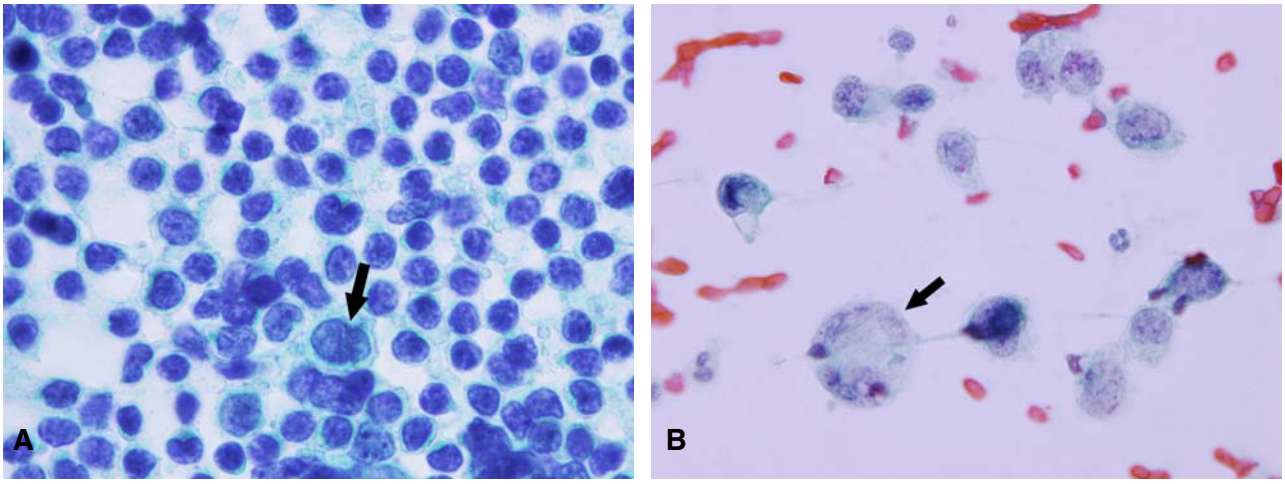


**Fig. 6.** Anaplastic large cell lymphoma. **(A)** Smear shows a dispersed population of pleomorphic tumor cells with characteristic "hallmark" cells (arrow). **(B)** Some neoplastic cells, are Doughnut-shape with multiple nuclei (arrow). (Papanicolaou)

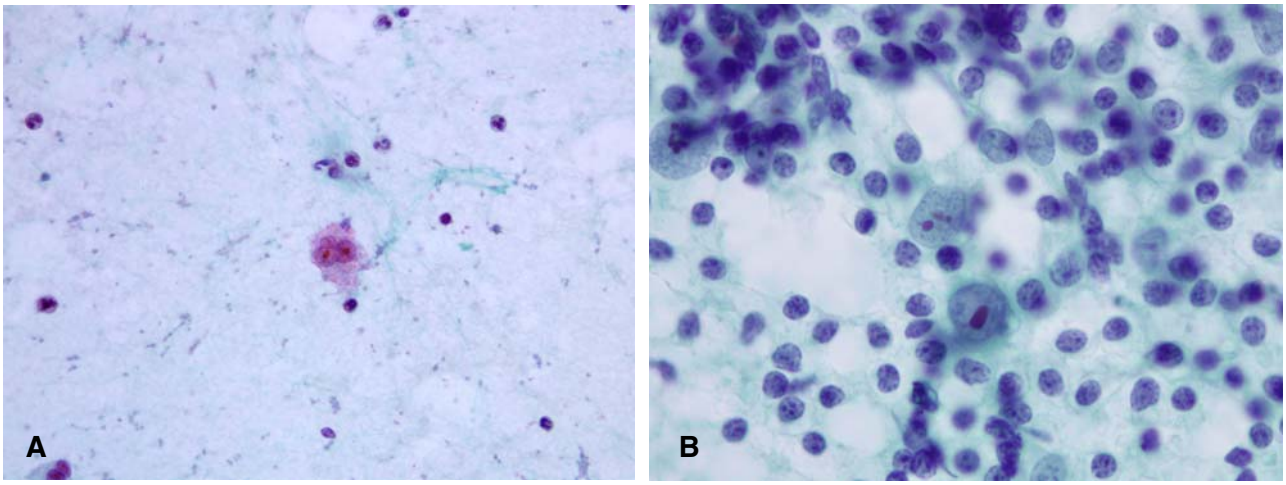


**Fig. 7.** Hodgkin lymphoma. **(A)** Classic Reed-Sternberg cell is present in a background of some small lymphoctes and neutrophils. **(B)** Instead of Reed-Sternberg cells, some aspirates contain mononuclear Hodgkin cells. (Papanicolaou)

투명한 테(halo)에 의해 둘러싸여 있다. 호지킨 세포는 큰 단핵세포로 하나 또는 두 개의 저명한 핵소체를 가지고 있다 (Fig. 7B). 비록 이 세포만으로 확진이 어렵지만 적절한 임상소견이 뒷받침되면 호지킨 림프종의 진단에 유용하다.[8] 일부 연구자들은 호지킨 림프종의 종양세포와 반응성세포의 비율에 따라 종양을 분류하기도 하지만 세침흡인만으로 분류하는 것은 충분치 않다고 판단된다.[9] R-S 세포와 유사한 큰 이핵세포들은 악성과 양성질환에서 관찰될 수 있어 흔히 감별진단이 필요한 경우가 있다. 감염성 단핵구증에서도 R-S 세포와 유사한 세포가 관찰될 수 있지만 대개 상대적으로 호지킨 림프종보다 핵소체가 작다. 그 외에 감별이 필요한 질환으로는 역형성 대세포 림프종, 대세포 림프종, 분화가 불량한 암종 및 악성 흑색종 등이 있다. 이들과의 감별진단에는 병리의사의 많은 경험이 필요하다.

## 전이성 종양 (Metastatic tumors)

전이암종은 악성 림프종보다 림프절 종대를 일으키는 더 흔한 원인이다. 세침흡인 검사는 전이성 암종을 진단하는데 아주 정확하고 쉬운 방법이며 진단뿐만 아니라 조직학적 유형 및 원발 조직을 판단하는 데도 많은 도움이 된다. 악성 림프종과 감별진단이

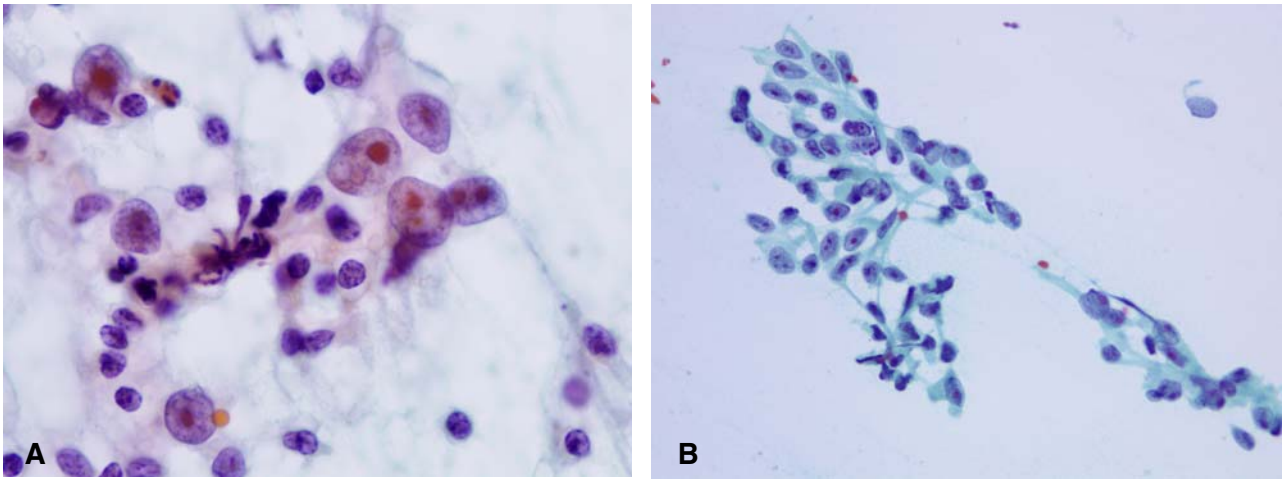


**Fig. 8.** Metastatic nasopharyngeal carcinoma and malignant melanoma. (A) Aspirate of nasopharyngeal carcinoma shows scattered atypical single or small clusters with small lymphocytes. The tumor cells show round to oval nuclei with prominent nuclei. (B) The neoplastic cells of malignant melanoma are round to polygonal and show hyperchromatic nuclei with prominent nucleoli. (Papanicolaou)

필요한 주요 전이암종 중에 비인두암종과 악성 흑색종의 세포 소견에 대해 살펴보기로 한다.

### 비인두암종 (Nasopharyngeal carcinoma)

비인두암종은 서양에서는 드문 반면 아시아에서 흔한 종양이며 여자보다 남자에서 빈도가 높다. 경부 림프절종대가 이 질환의 초기 증상이 될 수 있으며 림프절 도말 표본에서 세포내에서 EBV를 증명하면 진단에 도움이 된다. 조직학적으로는 각질 편평세포암종 (제1형), 비각질 편평세포암종 (제2형), 미분화암종 (제3형)으로 나눈다. 세침흡인 소견은 종양성 상피세포들이 다양한 수의 림프구배경에 밀집된 집단이나 개개의 세포로 관찰된다. 제1형과 제2형은 대개 문제가 없지만 제3형인 미분화암종은 악성 림프종과의 감별에 어려움이 있을 수 있다. 미분화암종의 종양세포들은 원형 또는 난원형의 농염된 핵을 가지고 있고 하나 또는 두 개의 뚜렷한 핵소체를 흔히 볼 수 있다 (Fig. 8A). 대부분의 림프구는 정상적인 모양을 보여준다.[10,11]

### 악성 흑색종 (Malignant melanoma)

악성 흑색종 환자의 림프절 도말 소견은 흔히 악성 림프종과 유사하게 개별세포로 산재된 양상을 보여줄 수 있다. 조직에서와 마찬가지로 악성 흑색종은 매우 다양한 형태를 보여줄 수 있어 감별에 주의를 해야 한다.[12,13] 종양세포들은 대개 크고, 둥글거나 난원형 때로는 방추상의 핵을 가진다. 뚜렷하고 큰 핵소체가 특징이다 (Fig. 8B). 간혹 이핵성 또는 다핵성 세포를 볼 수 있다. 악성세포의 세포질 내 멜라닌색소를 관찰하면 악성 흑색종으로 확진이 가능하지만 일부에서는 멜라닌을 관찰할 수 없어 감별에 어려움을 특히 악성 림프종과의 감별이 필요하다.

## 참 고 문 헌

1. Das DK, Gupta SK, Pathak IC, Sharma SC, Datta BN. Burkitt-type lymphoma. diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1987;31:1-7.
2. Young NA. Grading follicular lymphoma on fine-needle aspiration specimens-a practical approach. *Cancer* 2006; 108:1-9.
3. Verstovsek G, Chakraborty S, Ramzy I, Jorgensen JL. Large B-cell lymphomas: fine-needle aspiration plays an important role in initial diagnosis of cases which are falsely negative by flow cytometry. *Diagn Cytopathol* 2002;27:282-5.
4. Wakely PE, Jr. Fine needle aspiration cytopathology of malignant lymphoma. *Clin Lab Med* 1998;18:541-59
5. Mathur S, Verm K. Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified vs. Hodgkin's lymphoma on fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2005;49:373-7.
6. Agnarsson BA, Kadin ME. Ki-1 positive large cell lymphoma. A morphologic and immunologic study of 19 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;12:264-74.

7. Akhtar M, Ali MA, Haider A, Antonius J, Hainau B, al Dayel F. Fine-needle aspiration biopsy of Ki-1-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Diagn Cytopathol* 1992;8: 242-7.
8. Moriarty AT, Banks ER, Bloch T. Cytologic criteria for subclassification of Hodgkin's disease using fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 1989;5:122-5.
9. Das DK, Gupta SK. Fine needle aspiration cytodiagnosis of Hodgkin's disease and its subtypes. II. subtyping by differential cell counts. *Acta Cytol* 1990;34:337-41.
10. Jayaram G, Swain M, Khanijow V, Jalaludin MA. Fine-needle aspiration cytology of metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1998;19:168-72.
11. Viguer JM, Jimenez-Heffernan JA, Lopez-Ferrer P, Banaclocha M, Vicandi B. Fine-needle aspiration cytology of metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2005;32:233-7.
12. Gupta SK, Rajwanshi AK, Das DK. Fine needle aspiration cytology smear patterns of malignant melanoma. *Acta Cytol* 1985;29:983-8.
13. Rothman D, Olaizola Y, Baker J. Fine-needle aspiration in metastatic malignant melanoma. *J Med Soc N J* 1984;81: 135-7.