

세침흡인 세포검사에서 폐의 소세포암종과 샘암종의 감별진단

한림대학교 의과대학 병리학 교실¹, 원자력의학원 병리과

최영희¹ · 고재수 · 박선후 · 김민석 · 조수연 · 김정순 · 하화정 · 이승숙

= Abstract =

Differential Diagnosis between Small Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of Lung in Fine Needle Aspiration Cytology

Young Hee Choi, M.D.,¹ Jae-Soo Koh, M.D., Sunhoo Park, M.D., Min Suk Kim, M.D.,
Soo Youn Cho, M.D., Jung Soon Kim, C.M (IAC), Hwa Jung Ha, C.M (IAC) and Seung-Sook Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Hallym University,¹

Department of Pathology, Korea Cancer Center Hospital,

Korea Institute of Radiological & Medical Sciences

Distinguishing small cell carcinoma from other lung malignancies is of great clinico-therapeutic significance. Small cell carcinoma is an aggressive tumor with a tendency to metastasize early. Survival time if untreated is low but this tumor is highly responsive to chemotherapy. We have occasionally experienced difficulties in differentiation between adenocarcinoma and small cell carcinoma of the lung in fine needle aspiration cytology (FNAC). The aim of this study was to investigate the possibility of distinguishing small cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung in FNAC.

We evaluated cytomorphological features of FNAC specimens from 62 small cell carcinomas and 57 adenocarcinomas from the lung that were confirmed by biopsy and/or immunohistochemistry on cell block. Cytomorphological details of the two tumors were compared. Nuclear smearing and nearly absent cytoplasm were the most distinct findings in small cell carcinoma compared to adenocarcinoma ($p < 0.05$). Necrotic background, architecture and chromatin pattern, nuclear molding and nucleoli were significantly different ($p < 0.05$). Nuclear size, nuclear membrane nature and nuclear size variation however were not helpful in distinguishing the two tumors. Combining several features described above, small cell carcinoma can be properly differentiated from adenocarcinoma on FNAC. FNAC is proposed as a diagnostic tool of small cell carcinoma of the lung in the case of inaccessibility to biopsy, and so may allow the proper therapeutic strategies to be determined in such cases

Key words: Lung, Small cell carcinoma, Adenocarcinoma, cytology

논문접수 : 2006년 7월 14일

게재승인 : 2006년 9월 4일

책임저자 : 이승숙

주소 : (139-706) 서울시 노원구 공릉동 215-4, 원자력의학원 병리과

전화 : 02-970-1268

팩스 : 02-970-2430

E-mail address: sslee@kcch.re.kr

서론

폐암종을 진단하는 데는 다른 장기의 암종보다 객담 검사, 기관지술질 및 기관폐포세척으로 얻은 세포 등 다양한 검체물을 사용하여 진단할 수 있다. 그 중 폐의 주변부에 생긴 암종은 세침흡인 세포검사를 이용할 수 있다.

폐암은 병리학적으로 다양하게 분류할 수 있지만, 임상적으로 치료 및 예후에 기초를 두면 크게 소세포암종 (small cell carcinoma)과 비소세포암종 (non-small cell carcinoma)으로 분류하는 것이 중요하다.¹ 생물학적으로 소세포암종은 다른 유형의 암종에 비해서 전이의 시기나 속도가 빠르고 원격 장기로의 전이도 빨라서 예후가 나쁘다. 한편 항암화학요법이나 방사선요법에 민감하게 반응하기 때문에, 수술적 치료법 보다는 화학요법이나 방사선치료를 선택하므로, 빠르고, 정확한 수술 전 진단이 중요하다. 특히 세침흡인 세포검사는 간단하고, 빠르고, 비용이 적게 들고, 특이성이 비교적 높을 뿐만 아니라 조직검사하기에 부적합한 부위에도 세포를 얻을 수 있기 때문에 폐종양을 진단하는데 매우 유용한 검사방법이다.

저자들은 폐종양의 세침흡인 세포검사에서 소세포암종으로 진단된 증례들 중에서 일부만이 조직검사가 시행되어 세침흡인검사가 임상적으로 최종적인 진단 방법이 될 수 있다는 점과, 조직검사가 병행된 증례들 중에서 일부는 비소세포암종으로 확인되었기에 비소세포

암종인 샘암종과 소세포암종의 세침흡인 세포소견상의 감별점을 찾고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재료

2000년 1월부터 2006년 4월까지 원자력 의학원에서 폐의 세침흡인 세포검사상 소세포암종으로 진단된 74예를 재검토하여, 추가 조직검사 또는 세포 블럭에 대한 면역조직화학 염색 결과 CD56에 양성반응을 보여 소세포암종으로 확진된 62예를 선정하였다. 또한 같은 시기에 폐의 세침흡인 세포검사에서 샘암종으로 진단되고, 조직검사 또는 추후의 수술검체에서 샘암종으로 진단된 57예를 선정하였다.

2. 방법

샘암종과 소세포암종의 세포학적 특징을 비교하기 위하여, Table 1에 제시한 세포소견의 척도를 정하여 1, 2, 3의 점수를 주었다. 우선 40배율에서 세포도말표본에서 괴사 여부를 관찰하고, 흡인된 세포가 군집을 구성하는 정도에 따라, 단일세포형태, 혼합형, 군집형성으로 구분하였다. 세포의 특징에 관해서는 세포질의 양, 핵의 변질(nuclear smearing) 핵의 몰딩(nuclear molding), 핵의

Table 1. Scoring system for Cytomorphologic features

	Score		
	1	2	3
Background	clean	blood/necrotic	
Architecture	mostly single cells, few clusters	even mix of single cells and clusters	mostly clusters, few single cells
Cytoplasm	absent or barely discernible	thin rim	abundant
Nuclear smearing	absent	present	
Nuclear molding	absent	present	
Nuclear overlap	absent	present	
Chromatin	open or vesicular	open but coarse	hyperchromatic
Nuclear size	2-3 times mature lymphocytes	>3 times mature lymphocytes	
Size variation	mild	moderate	marked
Nuclear membrane	smooth	irregular	
Nucleoli	inconspicuous	conspicuous	prominent

겹쳐짐 (nuclear overlap) 및 핵의 여러 특징을 구분하여 관찰하였다. 세포질의 양은 거의 없음, 약간 있음, 풍부함으로 분류하였다. 또한 핵과피로 인한 핵질의 변질 여부, 핵의 몰딩, 핵의 겹침 여부를 관찰하였다. 핵의 염색질은 잔물집형성 (vesicular), 거친 염색질 (coarse chromatin) 및 과염색질로 분류하였고, 핵의 크기는 림프구 크기의 2~3배와 3배 이상의 크기로 분류하였다. 핵크기의 다양성이 거의 없는 경우를 약간 (mild), 10~50% 세포에서 다양한 경우를 중간 (moderate) 그리고, 50% 이상의 핵이 다양한 경우 현저함 (marked) 으로 분류하였다. 또한 핵막은 매끄러우나 불규칙하느냐로 구분하였다. 핵소체는 거의 보이지 않는 경우, 잘 보이는 경우와, 두드러진 경우로 나누어 관찰하였다.²

3. 자료 분석과 통계

통계 처리는 Windows 용 SAS 6.1 version 프로그램을 사용하여, 두 군 간의 진단 척도의 차이는 t-검정 및 Wilcoxon-Rank Sum test를 시행하여, 통계학적으로 p값이 0.05이하면 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

62명의 소세포암종 환자는 46세에서 77세로 구성되

었고, 평균 63세였으며, 60세 이하가 21명이었다. 57명의 샘암종 환자는 32세에서 81세로 구성되었고, 평균 61세였으며, 60세 이하가 23명이었다. 남녀 분포는 소세포암종 환자에서 남자가 51명(82%)이었고, 샘암종 환자에서는 37명(65%)이었다 (p<0.05).

두 암종의 세포검사소견은 항목별로 Table 2에 그 분포와 통계적 의미를 요약하였다.

세포 도말 배경에서 소세포암종에서는 36건 (58%), 샘암종에서는 19건 (33%)에서 괴사소견이 관찰되었다 (Fig. 1, p<0.05). 도말된 세포의 군집형성 소견의 관찰 결과 소세포암종에서는 35건 (56%)에서 군집 형성 없이 단일세포로 도말되었고 (Fig. 2), 8건 (13%)에서 군집 형성과 단일 세포가 섞여 있는 형태로 도말되었고, 군집 형성도 19건 (31%)에서 관찰되었다. 샘암종에서는 단일 세포, 혼합형, 군집형이 각각 12건(21%), 9건(16%), 36건 (63%)으로 관찰되었다 (p<0.05).

세포질의 양은 소세포암종의 53건(85%)에서 거의 없었고 (Fig. 2), 9건 (15%)에서 약간 있었다. 샘암종에서는 5건(9%)에서만 세포질이 거의 없었고, 24건 (42%)에서 약간 있었으며, 28건(49%)에서는 풍부하였다 (p<0.05).

핵과피로 인한 핵질의 변질은 소세포암종에서는 60건 (97%)에서 관찰되었고 (Fig. 3), 샘암종에서는 14건(25%)에서 관찰되었다 (p<0.05). 핵의 몰딩 (Fig. 2)은 소세포암종에서는 42건 (68%)에서 샘암종에서는 4건 (7%)에서 관찰되었다 (p<0.05). 핵의 겹침은 소세포암종에서

Table 2. Frequency of established cytomorphic features observed in 62 cases of small cell carcinoma and 68 of adenocarcinoma

	Small cell carcinoma				Adenocarcinoma				sensitivity(%)	specificity(%)	p value
	1	2	3	mean±S.D.	1	2	3	mean±S.D.			
Background	26	36		1.58±0.49	38	19		1.33±0.48	58.06	66.67	0.007
Architecture	35	8	19	1.74±0.90	12	9	36	2.42±0.82			0.001
Cytoplasm	53	9	0	1.15±0.36	5	24	28	2.40±0.65			0.001
nuclear smearing	2	60		1.97±0.18	43	14		1.25±0.43	96.77	75.44	0.001
nuclear molding	20	42		1.68±0.47	53	4		1.07±0.25	67.74	92.98	0.001
nuclear overlap	16	46		1.74±0.44	20	37		1.65±0.48	74.19	57.09	0.271
chromatin	13	17	32	2.31±0.80	32	15	10	1.61±0.77			0.001
Nuclear size	34	28		1.45±0.50	28	29		1.51±0.50	54.84	59.65	0.533
Size variation	25	35	2	1.63±0.55	33	18	6	1.53±0.68			0.365
Nuclear membrane	43	19		1.31±0.46	30	27		1.47±0.50	69.35	52.63	0.061
Nucleoli	51	11	0	1.18±0.39	14	36	7	1.88±0.59			0.001

p value : by Wilcoxon rank sum test



Fig. 1. Fine needle aspiration cytologic findings. It shows necrotic material in small cell carcinoma. (Papanicolaou)

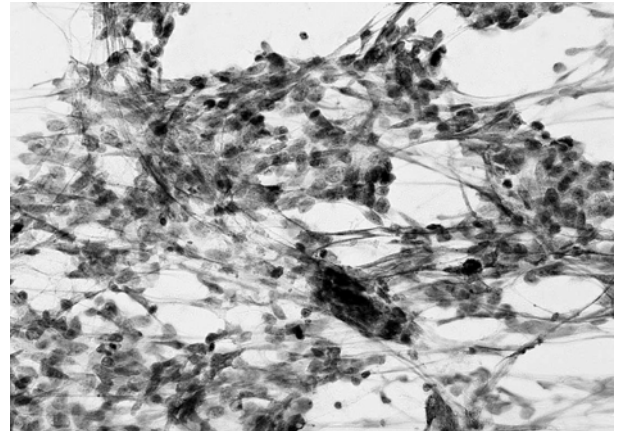


Fig. 3. Fine needle aspiration cytologic findings of small cell carcinoma. The nuclear smearing is characterized by long strands of nuclear material spreading across large areas. (Papanicolaou)

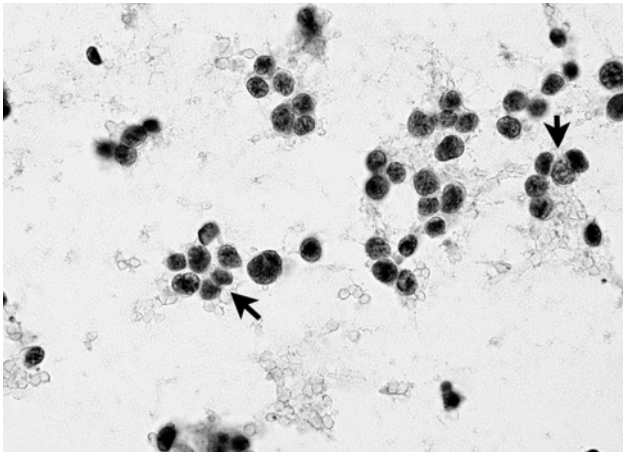


Fig. 2. Fine needle aspiration cytologic findings of small cell carcinoma. The smear shows individually scattered round nuclei without vesiculation or open chromatin. The nucleoli are not found. The cytoplasm is nearly absent or scanty. The black arrows show nuclear molding. (Papanicolaou)

46건(74%)에서 관찰하였고, 샘암종에서는 37건 (65%)에서 관찰하였다.

핵의 염색질은 소세포암에서 과염색질 (Fig. 2)이 32건 (52%), 거친 염색질이 17건 (27%) 그리고 잔물집형성이 13건(21%)이었다. 샘암종은 과염색질이 10건 (18%), 거친 염색질이 15건(26%), 잔물집 형성이 32건 (56%)이었다.

핵의 크기는 소세포암은 림프구 크기의 2~3배인 경우가 34건 (55%) 샘암종은 28건 (49%) 이었다. 핵의 크기의 다양성은, 소세포암종에서는 약간, 중간 및 현저한 경우로 나눌 경우 각각 25건 (40%), 35건 (56%) 그리고

2건 (3%)였다. 샘암종에서는 각각 33건 (58%), 18건 (32%) 그리고, 6건(10%)였다. 핵막은 소세포암종에서 불규칙한 핵이 19건(31%)이었고, 샘암종에서는 27건 (47%) 였다. 핵소체는 소세포암종에서는 11건(18%)이 잘 보였고, 샘암종에서는 43건(75%)에서 잘 보였다.

고 찰

소세포암종은 모든 폐암의 약 20%를 차지하고 있다. 대부분의 환자는 남자이며, 중간 나이는 60세이고, 85% 이상이 흡연력이 있다. 다른 유형의 폐암과 소세포암종을 분리하는 가장 큰 이유는 비소세포암종은 낮은 병기에서 수술이 선택치료법인 반면에, 소세포암종은 병기에 무관하게 항암화학요법이나 방사선치료를 일차치료로 선택하기 때문이다.³

소세포암종은 과거에 귀리세포암종(oat cell carcinoma), 중간세포암종(intermediate cell carcinoma) 그리고 소세포 및 대세포가 혼합된 암종 및 비소세포암종을 포함하고 있어서⁴ 세침흡인 세포검사에서 다양한 세포모양을 가질 가능성이 있다. 또한 소세포암종은 신경내분비세포에서 기원하므로, 신경내분비세포암종인 카르시노이드 종양, 비정형 카르시노이드 종양과 큰세포신경내분비암종의 세포학적 특징들을 공유하고 있기^{4,6} 때문에 소세포암종과 샘암종의 세포학적 진단기준을 찾는 점은 흥미롭게 생각된다.

세침흡인 세포검사로 소세포암종으로 진단 받은 74

예 중에서 조직검사를 시행한 경우는 14예에 불과한 반면, 샘암종으로 진단된 57 예는 모두 폐절제 및 조직검사를 시행하여서, 세침흡인세포검사가 종종 조직검사 없이 환자의 치료 방법을 결정하는 중요한 진단 방법이 되었다.

세침흡인세포검사서 소세포암종으로 진단된 66예 중에서 조직검사 및 세포블럭검사에서 면역조직화학염색으로 소세포암종으로 진단된 62예와 4예의 비소세포암종을 보면 약 94%의 일치율을 확인할 수 있었다. 소세포암종으로 오진한 4예는 조직검사서 비소세포암종 2예, 유방암에서 전이된 샘암종 1예, 편평세포암종 1예였다. 반면, 세침흡인 세포검사서 샘암종으로 진단된 57예 경우에는 소세포암종으로 오진한 경우가 없었다. Delgado 등⁶은 조직학적으로 확진된 29건의 소세포암종에서 18건은 세포학적으로 소세포암종이라고 하였고, 2건은 악성이 의심된다고 하였고, 9건은 음성으로 보고하였다고 한다. 세침흡인세포검사서 소세포암종과 비소세포암종으로 분류하여 진단할 때 소세포암종을 소세포암종으로 진단하는데 있어서 Johnson 등^{7,8}은 87~91%의 민감도, 99%의 특이도가 있다고 보고하였고, Michel⁹과 Pilotti 등¹⁰은 100%의 민감도와 특이도를 보고하였다.

저배율 현미경 검사에서 도말배경을 관찰하면, 소세포암종에서는 괴사소견이 58%에서 관찰되었고, 샘암종에서는 33%에서 관찰되어 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다. 도말배경에서 괴사소견은 소세포암종의 특징으로, 조직에서도 관찰할 수 있다. 특히 귀리세포암종에서 작고 둥글고, 난원형 또는 방추형 세포들로서, 서로 떨어져서 날개의 세포로 흩어지며, 괴사가 관찰되기 때문이다. 반면 중간세포암종의 조직학적 특징은 귀리세포암종의 중앙세포보다 크기도 크고, 세포질도 더 풍부하며, 공동형성이 더 많으며, 괴사는 훨씬 적은 빈도에서 관찰할 수 있다.¹¹

세포질의 양은 소세포암종의 53건(85%)에서 거의 없었고, 샘암종에서는 52건(79%)에서 세포질을 갖고 있어서 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다(Table 2, $p<0.05$). 소세포암종인데도 불구하고, 15%에서는 세포질을 가지고 있는데 이는 세포질을 좀 갖고 있는 중간세포암종(intermediate cell carcinoma)이 섞였기 때문이라고 생각 한다.¹¹ 세포질이 관찰되지만 핵질 및 소세포암종의 다른 특징들을 동반하고 있는 경우 진단에 큰 혼동을 초래하지는 않는 것으로 판단된다.

핵과피로 인한 핵질의 번짐은 소세포암종에서는 57건(93%)에서 관찰되었고, 샘암종에서는 1건에서만 관찰되어서($p<0.05$), 소세포암종의 매우 특징적인 소견으로 보인다. 핵질의 번짐은 소세포암종뿐만 아니라, 악성 림프종, 메르켈세포암종, 횡문근육종 및 반응성 림프절에서도 관찰할 수 있다.² Arora 등¹²은 소세포암종과 비소세포암종으로 크게 구분하여 관찰하였는데, 핵질의 번짐은 소세포암종을 진단하는데 있어서 64.7%의 민감도와 94.7%의 특이도를 보고하였는데, 본 연구에서는 96.77%의 민감도와 76.47%의 특이도를 보였다.

핵의 몰딩이란 바로 옆에 있는 세포 때문에 핵이 납작하게 눌러지는 소견으로, 소세포암종에서는 42건(68%)에서 샘암종에서는 4건(7%)에서 관찰되었다(Table 2, $p<0.05$). 핵의 몰딩은 다른 소원형세포종양들 즉 유방 육종, 악성림프종, 신경모세포종, 횡문근육종, 미성숙 기형종, 반응성 림프절 등에서는 관찰되지 않으나, 수모세포종과 메르켈세포암종에서는 관찰할 수 있다.² Arora 등은¹² 핵의 몰딩은 비소세포암종과 소세포암종을 구분할 때, 소세포암종을 진단하는데, 94.1%의 민감도와 98.2%의 특이도를 보인다고 보고하였고, 본 연구에서는 샘암종과 소세포암종을 구분할 때 67.74%의 민감도와 92.98%의 특이도를 보여, 두 암종의 세포검사상 감별진단에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

핵의 크기는 소세포암종과 샘암종 간에 중요한 차이를 보이지 않았다. 림프구 크기의 2~3배인 경우가 소세포암종에서는 55%, 샘암종에서는 49%를 차지하여, 핵의 크기 및 핵의 크기의 다양성은 소세포암종과 비소세포암종을 감별하는데 의미가 없었다. 그러나 Arora 등¹²에 의하면, 76건의 비소세포암종과 17건의 소세포암종을 비교하였을 때, 림프구 크기의 1.5에서 2배 정도의 크기라는 진단기준은 100%의 민감도와 89.5%의 특이도를 보인다고 하였다. Arora가 비소세포암종으로 선택한 암종에는 편평세포암종, 샘암종, 큰세포암종, 비호지킨 림프종이 포함되어 있어서 샘암종과 소세포암종 간의 비교에서의 의미는 정확치 않다. 소세포암종은 과거에 귀리세포암종(oat cell carcinoma), 중간세포암종(intermediate cell carcinoma) 그리고 소세포 및 대세포가 혼합된 암종을 포함하고 있다.⁴ 본 연구에서는 세침흡인으로 제작된 세포블럭과 조직검사의 세포 특징 및 CD56 발현에 의해 확진한 소세포암종이기 때문에 중간세포암종, 큰세포암종 및 비세포암종이 동반되어 있는 경우를 배제할 수가 없다.

결 론

폐의 샘암종과 소세포암종의 조직학적 소견은 다르지만, 세침흡인 세포검사 소견상 핵의 크기 및 배열 상태 등 서로 유사한 부분이 있으며, 특히 분화가 좋지 않은 샘암종일 경우 소세포암종으로 오진할 가능성이 있기 때문에 두 암종 간의 세포학적 감별점을 찾고자 본 연구를 시행하였으며 다음과 같은 결론을 얻었다.

첫째, 핵질의 번짐과 세포질이 거의 없는 핵이 소세포암종의 가장 특징적인 소견이다.

둘째, 괴사도말배경, 날개로 흩어진 세포들, 과염색된 핵, 핵변조 및 핵소체가 없는 점이 소세포암종의 세포학적 특징이다.

셋째, 핵의 크기와 핵막의 불규칙성은 소세포암종과 비소세포암종을 구별하는데 의미가 없었다.

이상의 진단기준을 잘 조합하여 세침흡인된 세포를 관찰한다면, 폐의 샘암종과 소세포암종을 감별하여 소세포암종을 진단할 수 있으리라 생각한다.

참 고 문 헌

1. Hansen HH, Pappot: Primary lung tumours of the lung and pleura. In Textbook of Medical Oncology. Edited by Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB. London, Martin Dunitz, 1997;139-57.
2. Neil RB, Claire WM. Cytologic features of small cell carcinoma on ThinPrep. *Diagn Cytopathol* 2003;29:8-12.

3. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9th ed. Mosby, Elsevier, New York, 2004;398-401.
4. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al: World Health Organization international histological classification of tumours: histological typing of lung and plueral tumours (ed 3) Berlin, Germany, Springer, 1999
5. Yang YJ, Steele CT, Ou XL, Snyder KP, Kohman LJ. Diagnosis of high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma by fine-needle aspiration biopsy: nonsmall-cell or small-cell type? *Diagn Cytopathol* 2001;25:292-300.
6. Delgado PI, Jorda M, Ganjei-Azar P. Small cell carcinoma versus other lung malignancies. *Cancer* 2000;90:279-85.
7. Johnston WW. Percutaneous fine needle aspiration biopsy of the lung. a study of 1,015 patients. *Acta Cytol* 1984;28: 218-24.
8. Johnston WW. Cytologic diagnosis of lung cancer. principles and problems. *Pathol Res Pract* 1986;181:1-36.
9. Michel RP, Lushpihan A, Ahmed MN. Pathologic findings of transthoracic needle aspiration in the diagnosis of localized pulmonary lesions. *Cancer* 1983;51:1663-72.
10. Pilotti S, Rilke F, Gribaudo G, Damascelli B, Ravasi G. Transthoracic fine needle aspiration biopsy in pulmonary lesions: updated results. *Acta Cytol* 1984;28:225-32.
11. Dail DH, Hammar SP. Pulmonary Pathology Springer Verlag 1988;814-25.
12. Arora VK, Singh N, Chaturvedi S, Bhatia A. Significance of cytologic criteria in distinguishing small cell from non-small cell carcinoma of the lung. *Acta Cytol* 2003;47:216-20.