
Merkel 세포 암종의 동결절편진단에 있어 접착도말의 유용성 -1예 보고-

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실, 안과학교실¹

유 창 영 · 이 연 수 · 박 주 완¹ · 강 창 석 · 심 상 인 · 박 경 신 · 이 교 영

= Abstract =

Touch Imprint Cytology Contributed to the Frozen Section Diagnosis of Merkel Cell Carcinoma -A Case Report-

Changyoung Yoo, M.D., Youn Soo Lee, M.D., Joo-Wan Park, M.D.¹, Suk-Kang Chang, M.D.,
Sang In Shim, M.D., Gyeong-Sin Park, M.D., and Kyo-Young Lee, M.D.

Department of Hospital Pathology, Department of Ophthalmology¹, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Merkel cell carcinoma (MCC), a rare primary cutaneous small cell neuroendocrine carcinoma, is a tumor with distinct cytological features. In many cases, immunohistochemical staining (IHC) is required for the differentiation from other small round cell malignancies. Here we describe the cytological findings of Merkel cell carcinoma; these findings contributed to the diagnosis prior to performing IHC. A lower eyelid mass was excised and submitted for frozen section diagnosis. The frozen section diagnosis was consistent with a malignancy, but the more specific diagnosis was limited by the lack of specific histological features. Touch imprint cytology revealed a high cellularity with loosely cohesive small to large sized cells. The tumor cells showed hyperchromatic nuclei with fine chromatin and inconspicuous nucleoli, and thin-rimmed-cytoplasm including the characteristic eosinophilic button-like paranuclear inclusion, previously described as a pathognomonic cytological finding of MCC; this was not found in the H&E frozen section. In conclusion, we suggest that the touch imprint cytology may help in the differential diagnosis of small round cell neoplasms prior to performing IHC especially in frozen section diagnosis.

Key words: Merkel cell carcinoma, Touch imprint cytology, Paranuclear inclusion

논문접수 : 2006년 7월 18일

게재승인 : 2006년 8월 16일

책임저자 : 박 경 신

주 소 : (150-713) 서울특별시 영등포구 여의도동 62, 가톨릭대학교 의과대학 성모병원 병리과

전 화 : 02-3779-2157

팩 스 : 02-783-6648

E-mail address : gspark@catholic.ac.kr

이 논문은 가톨릭대학교의 지원으로 연구되었음.

서 론

Merkel 세포 암종은 특징적인 세포 도말 소견이 진단에 결정적인 도움이 되는 종양 가운데 하나이다. Merkel 세포 암종은 태양의 노출과 관련되어 얼굴과 목 그리고 상 하지 피부에서 주로 단일 결절 형태로 발생하는 드문 악성 종양으로서 과염색성의 핵을 가진 소세포의 군집이 대부분 진피에 국한되어 나타난다.¹ 따라서 조직 진단 시에 악성 림프종, 전이 소세포 암종 등과의 감별을 위하여 면역염색을 시행하는 경우가 많다. 저자들은 하안검에 발생한 종괴에서 시행한 동결절편 조직 진단 시 신신 종괴 조직으로부터 접촉도말 하여 얻은 세포 소견에서 특징적으로 관찰되는 ‘핵주변 세포질 호산성 소체’의 소견으로 Merkel 세포 암종 진단에 도움이 되었던 증례를 보고하고자 한다.

증 례

임상 소견

70세 남자 환자가 8개월 전부터 인지되기 시작한 하안검 종괴로 내원하였다. 내원 당시 좌측 하안검에 2.6×1.2cm 크기의 홍반성 결절이 관찰되었다 (Fig. 1). 종괴 부위에 통증이나 가려움증 등의 증상은 호소하지 않았다. 하안검 전층 절제술을 시행하였으며 동결 조직절편 및 종괴에서 접촉도말 세포검사를 시행하였다.

세포 소견

종괴의 접촉 도말에서 종양세포들은 낱알이 흩어져 있거나 성글게 덩어리를 이루어 도말되었다. 일정한 구조물 형태를 이루지는 않았지만 부분적으로 꽃판 모양 또는 세엽 형태를 보이기도 하였다. 많은 부분에서 핵 밀립 소견이 관찰되었으며 핵 농축 및 피사 배경 소견이 관찰되었다. 종양세포는 림프구 두 배 크기의 세포에서 큰 세포는 림프구의 네 배 이상의 크기까지 다양한 크기를 보였다. 세포의 핵은 과립상이며 과염색성을 보였고 핵소체는 뚜렷하지 않았다. 세포질은 거의 관찰되지 않거나 아주 적은 양이었고 경계는 불분명하였다. 특징적으로 호산성 세포질 내 소체



Fig. 1. A huge erythematous nodule is found in the lower eyelid of the left eye.

가 관찰되었는데 이들 소체는 핵 주변 세포질에서 주로 하나씩 관찰되었다. 유사분열상은 빈번하게 관찰되었다 (Fig. 2).

조직 소견

종괴에서 시행한 동결조직절편에서 핵이형을 보이는 중등도 크기의 세포들이 침윤하고 있어서 악성임을 알 수 있었으나 구체적인 진단을 위해서는 원형 소세포 악성종양들에 대한 감별진단이 필요하였다. 영구조직표본에서 조직학적 소견상 작고 호염기성이며 세포학적 소견에서 보다는 비교적 균질한 모양의 세포가 높은 밀도를 이루어 미만성 판 또는 고형성 덩어리를 형성하고 있었고 변연부에서는 잔기둥 모양이 주로 관찰되었다. 종괴는 주로 진피 내에 국한되어 있었고 표피 침윤은 보이지 않았다. 림프관 침윤 소견이 자주 관찰되었지만 피사는 보이지 않았다. 세포의 성상은 세포학적 검사에서 보였던 소견과 동일하였는데 세포의 핵은 둥글거나 난원형이었으며 핵막은 뚜렷하였고 미세한 염색질 형태를 보였으며 핵소체는 거의 관찰되지 않았다. 세포질은 거의 관찰되지 않았다. 유사분열상은 흔하게 관찰되어 10개 고배율 시야당 10개 이상이었다. 세포 도말 검사에서 자주 관찰되던 핵 주변 세포질 호산성 소체가 H-E 염색 조직 슬라이드에서는 잘 관찰되지 않았다. 종괴에 대한 면역조직화학염색을 시행하였으며 CKMNF116에 대해서는 핵주변 또는 세포질 염색 뿐만 아니라 핵에 근접하여 상기한 호산성 소체가 점과 같은 모양으로 염색

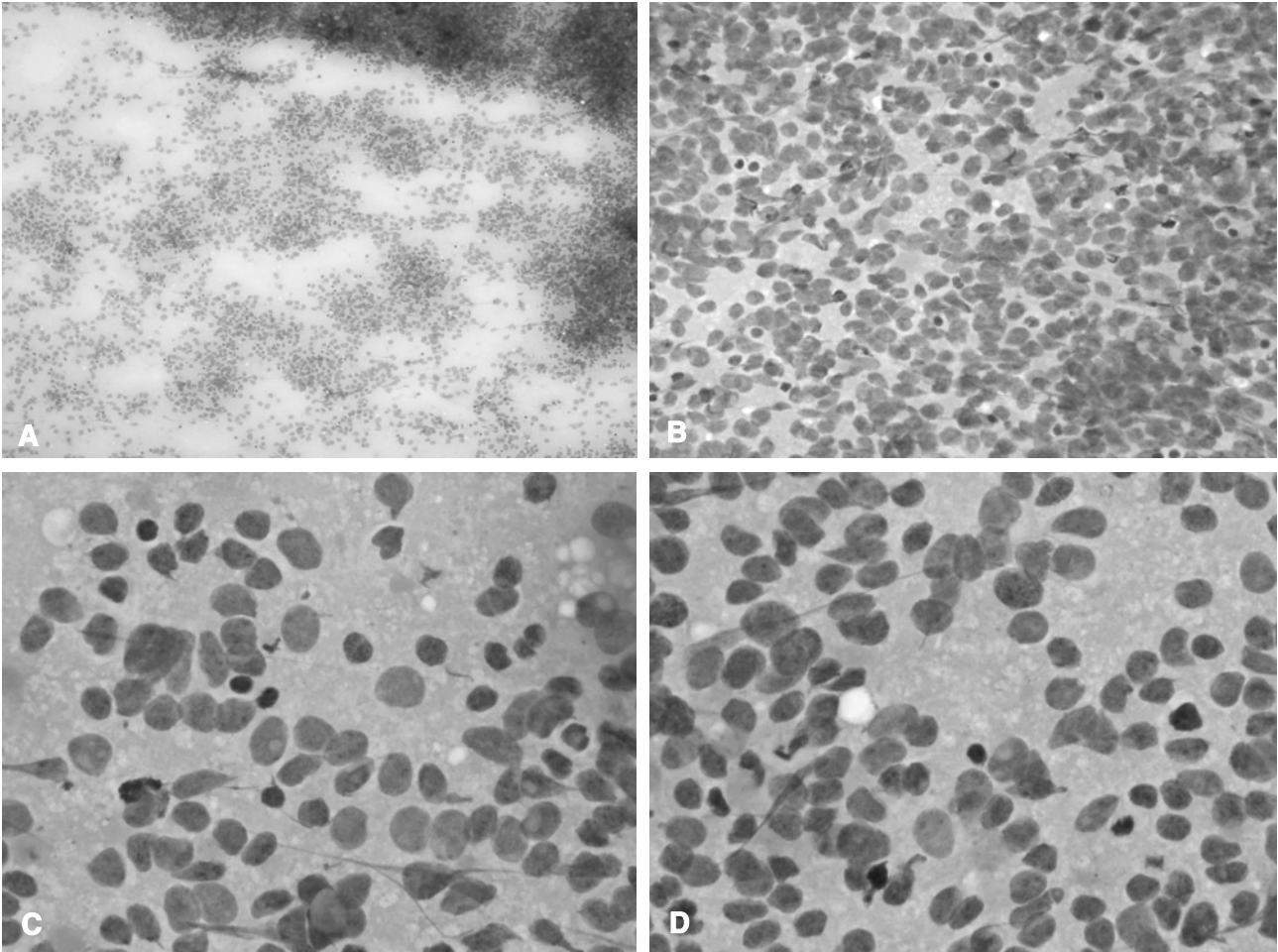


Fig. 2. The touch imprint smear shows high cellularity of small to large atypical round cells (A). Tumor cells are smeared in individual cells with poor cohesion, but rarely resette like arrangement is found (B). In high power view, tumor cells have scanty cytoplasm and round to oval nuclei with finely granular chromatin. Nucleoli are inconspicuous. Mitotic figures are easily found (C). Some tumor cells show a juxtannuclear eosinophilic body (arrow) (D). (H-E)

되는 소견을 보였다. 그 외 neuron specific enolase, synaptophysin, chromogranin 그리고 CD56에 양성 반응을 보여 신경내분비 분화를 보이는 종양인 Merkel 세포 암종으로 진단할 수 있었다 (Fig. 3).

고 찰

Merkel 세포 암종은 피부의 소세포 미분화 암종 (small cell undifferentiated carcinoma) 또는 소주 암종 (trabecular carcinoma)이라고도 하며, 피부에서 발생하는 소세포 암종으로 빠른 임상경과를 보이는 질환이다.² 주로 얼굴이나 목 부위에서 발생하는데 특히 하안검에서 잘 발생하며 보통 적갈색의 결절로 나타난

다. 크기는 일반적으로 2.0 cm를 넘지 않는다. 이 종양은 형태학적 소견이나 면역조직화학염색 그리고 전자현미경 소견 등이 Merkel 세포의 특성을 보이고 있으나 양자 사이의 연관성에 대해서는 아직 확정적인 결론이 나지 않았다. Merkel 세포 암종의 세포학적 소견에 관한 기존의 보고들은 모두 비슷한 내용을 담고 있다.^{1,3,5} 즉 응집력은 떨어지지만 세포 밀도가 높은 도말 양상과 더불어 섬세한 염색질을 보이는 핵과 적은 양의 세포질을 가진 개별 세포의 특성에 대해서 술하고 있다. 종양세포의 크기는 일반적으로 림프구 두 배 크기로 보고 있다.⁶ 일부 보고들은 세포질 내에서 보이는 호산성 소체에 대해서도 기술하고 있는데 도말 검사에 대한 면역조직화학염색도 동시에 시행하여 Merkel 세포 암종에 특징적인 소견임을 밝히고 있

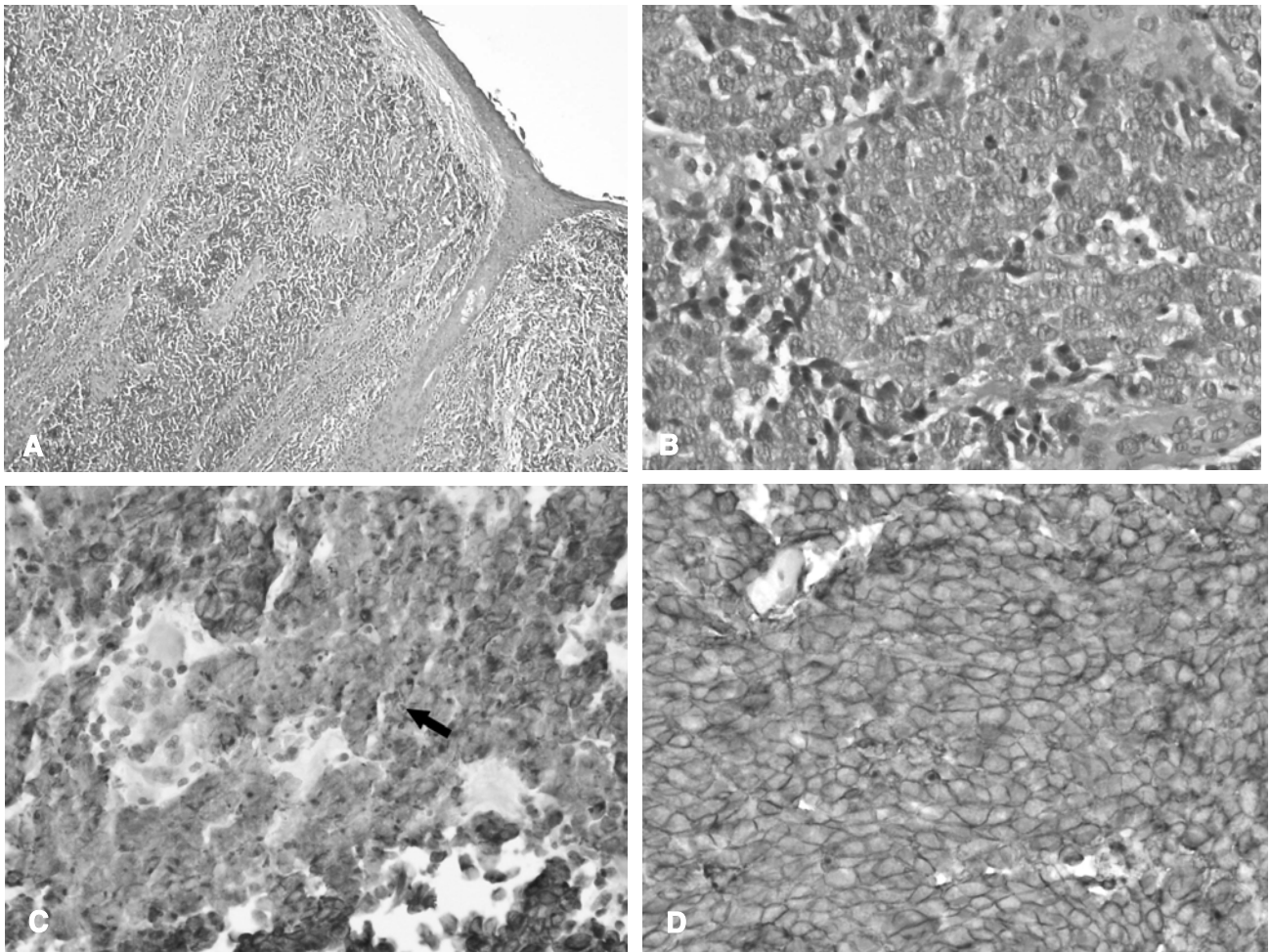


Fig. 3. In the histologic examination the mass is confined to the dermis (A). Tumor cells having nuclei with fine chromatin and thin rim of cytoplasm form sheets, solid nests or trabecular arrangement. But the cytoplasmic inclusion is inconspicuous (B). Immunohistochemistry for cytokeratin shows positive reaction and demonstrates dot like juxtanuclear bodies (arrow) (C). Tumor cells reacts positively for CD56 (D).

다.^{1,3,7} 본 증례에서는 동결절편조직표본에서 Merkel 세포 암증이 피부에서 발생한 소세포 암종이라는 일반적 개념과는 달리 크기가 큰 세포를 포함한 다양한 크기의 세포가 관찰되어 진단이 어려웠다. 그러나 추가로 시행한 점착 도말에서 세포질내 호산성 소체를 관찰함으로써 진단하는데 도움을 받을 수 있었다. 호산성 소체는 케라틴 중간 세사 (intermediate keratin filament)로 구성되기 때문에 IF button이라고도 하며,⁸ 주로 핵 주변에서 관찰되거나 핵내로 함몰되어 관찰되며 마치 핵 내에 있는 소체로 보이기도 하는데 세포소견에서 점 또는 모자 (cap) 모양으로 보인다.^{9,10} 세포검사에서 cytokeratin에 대한 면역염색을 동시에 시행하면 세포질내 호산성 소체를 더 뚜렷하게 관찰할 수 있다. 특이한 점은 세포 소견에서 잘 관찰되는

이들 호산성 소체가 H-E 염색된 조직표본에서는 거의 관찰되지 않는다는 점이였다. 다만 면역조직화학염색을 시행하였을 때만 부분적으로 이들 소체가 핵 주위에서 점 모양으로 염색되었다. Merkel 세포 암종은 악성 림프종, 전이 소세포암종, 악성 흑색종 또는 기타 신경내분비 종양과 감별이 필요하며,^{1,11,12} 또 일부 보고에서는 세포 검사와 면역조직화학염색을 종합하였을 때 진단적 가치가 높다고 주장하고 있지만,¹³ 세포도말에서 관찰되는 호산성 세포질내 소체만으로도 감별진단에 큰 도움이 된다. 또한 호산성 소체는 조직 검사에서보다 세포 검사에서 더 뚜렷하게 나타나기 때문에 조직 검사에 앞서 세포 검사는 면역조직화학염색 등의 보조적인 방법 못지 않게 Merkel 세포 암종의 진단에 유용하며, 특히 H-E 슬라이드만으로 진단

해야 하는 동결절편 진단 상황에서 신선 종괴조직에서의 접촉도말 소견은 큰 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Collins BT, Elmberger PG, Tani EM, Bjornhagen V, Ramos RR. Fine needle aspiration of Merkel cell carcinoma of the skin with cytomorphology and immunocytochemical correlation. *Diagn Cytopathol* 1998;18:251-7.
2. Pettinato G, De Chiara A, Insabato L, Iaffaioli V. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. fine needle aspiration cytology and clinicopathologic study of a case. *Acta Cytol* 1984;28:283-9.
3. Daugherty HK Jr, Rumboldt T, Hoda RS. Contralateral metastasis of a cutaneous Merkel cell carcinoma: diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2005;33:450-1.
4. Hallman JR, Shaw JA, Geisinger KR, Loggie BW, White WL. Cytomorphologic features of Merkel cell carcinoma in fine needle aspiration biopsies. a study of two atypical cases. *Acta Cytol* 2000;44:185-93.
5. Mellblom L, Akerman M, Carlen B. Aspiration cytology of neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Report of a case. *Acta Cytol* 1984;28:297-300.
6. Hoda RS, Madory J, Jones JB, Zhang D, Minamiguchi S, Parrett T. Metastatic Merke-cell carcinoma diagnosed on a Pap smear. *Acta Cytol* 2004;48:586-8.
7. al-Kaisi NK. Fine needle aspiration cytology of a metastatic Merkel cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1991;7:184-8.
8. Domagala W, Lubinski J, Lasota J, Giryn I, Weber K, Osborn M. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. cytology, intermediate filament typing and ultrastructure of tumor cells in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 1987;31:267-75.
9. Perez Guillermo M, Sola-Perez J, Abad-Montano C, Pastor Quirante FA, Montalban Romero MS. Merkel cell tumor of the eyelid and the cytologic aspect in fine-needle aspirates: report of a case. *Diagn Cytopathol* 1994;10:146-51.
10. Legier JF. Value of cytokeratin 20 stain in Merkel cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1998;19:472.
11. Dey P, Jogai S, Amir T, Temim L. Fine-needle aspiration cytology of Merkel cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2004;31:364-5.
12. Choi SJ, Kim L, Park IS, Han JY, Kim JM, Chu YC. Touch imprint cytology of Merkel cell carcinoma: a case report. *Korean J Cytopathol* 2005;16:93-7.
13. Daskalopoulou D, Maounis N, Kokalis G, Lioudandonaki P, Belezini E, Markidou S. The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of primary skin tumors. *Arch Anat Cytol Pathol* 1993;41:75-81.