

흉선종의 세포학적 검색*

한양대학교 의과대학 병리학교실

공 구 · 장 세 진 · 이 중 달

=Abstract=

Cytologic Study of Thymoma

Gu Kong, M. D., Se Jin Jang, M. D., and Jung Dal Lee, M.D.

Department of Pathology,
School of Medicine, Hanyang University

The fluoroscopy-guided fine needle aspiration biopsy has been gaining widespread acceptance as a rapid and effective method to make a pre-operative diagnosis of mediastinal tumors including thymoma, malignant lymphoma, and metastatic carcinoma. Although thymoma is a most common tumor of the superior mediastinum, most cytopathologists are not experted in cytologic diagnosis of this tumor because of limited experience. In order to define the diagnostic cytologic features of thymoma, we have retrospectively reviewed imprinting smears and corresponding tissue sections from four cases of this tumor.

All cases revealed an apparent biphasic pattern of epithelial cell clusters and lymphocytes with occasional branching capillary fronds extending from three dimensional epithelial cell clusters. Epithelial cell clusters predominated in one case and lymphocytes in two cases. Mixed epithelial cell and lymphocyte type represented in one of four cases.

In the lymphocyte predominant type, the presence of epithelial cell clusters and small mature lymphocytes are helpful features to differentiate from a malignant lymphoma.

Key Words : Thymoma, Cytologic features, Imprinting smear

* 이 논문의 요지는 1990년 6월 16일 대한 세포병리학회 제6차 춘계 학술대회에서 발표 되었음.

서 론

1960년대 투시경 유도 세침 천자 생검 (fluoroscopy guided fine needle aspiration biopsy)이 흉곽 내 병변의 진단에 처음으로 시도된 이후, 최근 20년 동안 흉곽 내 병변, 특히 종양 병변의 수술 전 진단 방법으로 널리 이용되고 있으며, 그 진단의 정확도가 매우 높아지고 있다.¹⁻³⁾ 흉선종은 흉선 상피세포의 종양성 증식으로 정의되며, 조직학적으로 매우 다양한 형태를 나타내는 상부종격동에 발생하는 가장 흔한 종양이다⁴⁻⁵⁾. 흉선종은 치료와 예후에 있어, 이 부위의 다른 종양, 특히 악성 림프종과 판이하게 다르기 때문에, 흉선종의 세포학적 소견을 이해하는 것은, 이 부위의 여러 종양의 감별 진단에 매우 중요하다. 여러 증례 보고와 연구에서 흉선종의 세포학적 소견을 기술하고 있으나, 이 종양의 빈도가 드물어 광범위한 연구가 이루어지고 있지 않는 형편이다.^{2, 3, 6-8)} 저자들은 도말 표본의 세포 성분이 세침 천자 생검 표본보다 훨씬 더 풍부한 압착 도말 표본 (imprinting smear)을 이용하여 흉선종의 세포학적 진단 소견을 기술하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

1984년 9월 1일 부터 1989년 12월 31일까지 5년 6개월동안 한양 대학병원 조직병리과에 의뢰된 종격동 종양은 54예였다. 이 중 14예가 흉선종이었으며, 3예의 흉선 암종 (thymic carcinoma)이 여기에 포함되어 있었다. 본 연구에서는 흉선 암종을 제외한 나머지 11예의 흉선종 중 압착 도말 표본이 잘 보존되어 있는 4예를 검토 재료로 선택하였다.

각각의 압착 도말 표본은 절제된 신선한 종양의 단면으로부터 평균 4장 이상의 접촉, 압착한 것으로서, 도말 직후 95% alcohol에 고정하고 hematoxylin-eosin (H-E) 염색과 전통적인 Papanicolaou 염색을 시행하였다. 그에 해당하는 조직은 10% formalin에 고정, 파라핀에 포매한 후, 4 μ m 두께의 절편을 만들어 H-E 염색을 시행하였다.

2. 방 법

광학 현미경으로 압착 도말 표본의 전시야를 우선 저배율하에서 검경하고, 상피세포와 림프구의 비율에 따라 상피세포 우세형 (epithelial cell predominant type), 혼합형 (mixed type), 그리고 림프구 우세형 (lymphocyte predominant type)으로 분류하였다. 혼합형은 도말된 상피세포와 림프구의 양이 비슷한 예이고, 그 어느 한쪽 세포의 양이 많은 경우, 각각 상피세포 우세형과 림프구 우세형으로 구분하였다. 세포의 형태가 잘 유지되어 있는 부분을 중배율과 고배율에서 상피세포의 형태와 배열을 관찰하고 아울러 림프구의 특징도 기술하였다.

상용하는 조직 표본을 검토하고, 흉선종의 구성 성분 중 상피세포의 집단이 종양 조직의 절반이상을 차지하고 소량의 림프구가 동반된 경우를 상피세포 우세형으로 규정하고, 종양 조직이 주로 림프구로 구성되고 소량의 상피세포가 작은 집단으로 산재되어 있을 경우 림프구 우세형으로 구분하였으며, 상피세포의 림프구가 비슷한 비율로 섞여 있을 때는 혼합형으로 구분하였다.

결 과

1. 세포학적 소견

압착 도말 표본 4예 모두에서 상피세포와 림프구가 혼합되어 있는 이상성 도말상 (biphasic smear pattern)을 보였다 (Fig 1). 4예중 각각 한 예가 상피세포 우세형과 혼합형이었으며, 2예는 림프구 우세형이었다. 대체로 상피세포 우세형과 혼합형에서는 상피세포의 집단을 풍부하게 관찰할 수 있었으나, 림프구 우세형에서는 몇 개의 상피세포로 구성된 매우 작은 상피세포 군집이 드물게 관찰되었다. 이러한 상피세포의 집단은 불분명한 경계를 갖는 입체적 군집을 형성하고, 이 집단으로부터 수지상의 모세혈관들이 방사상으로 뻗어나아가고 있었다 (Fig 2). 상피세포들 사이에는 림프구가 끼어 있었다.

1) 상피세포

모양은 원형 또는 난원형이며, 간혹 방추형으로 나타났다. 세포는 크고 (40 μ m 전후), 세포질은 비교적 풍부하

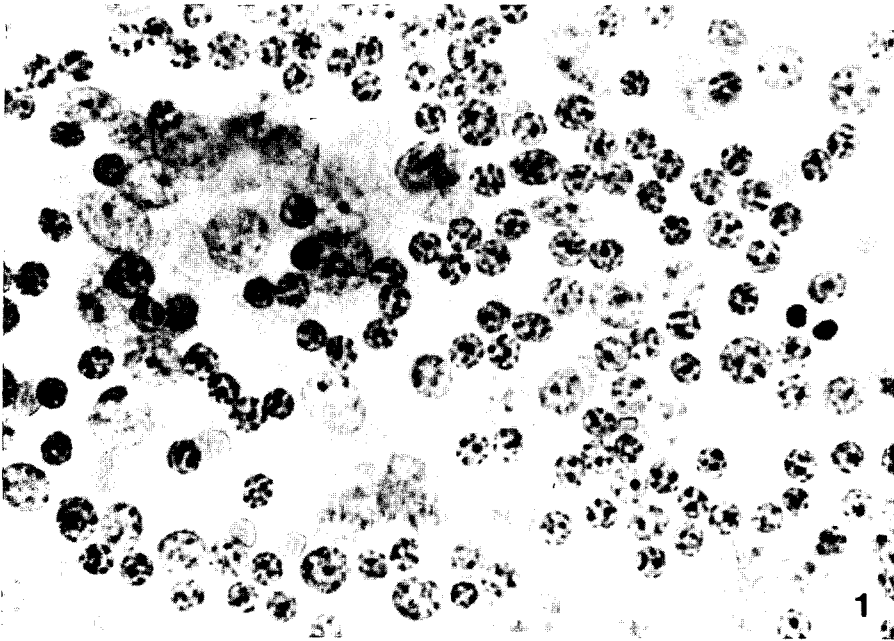


Fig. 1. The smear shows a biphasic pattern made up of clusters of epithelial cells and small mature lymphocytes (H-E, $\times 400$).



Fig. 2. Spindle-shaped cells extending from an epithelial cell cluster are endothelial cells lining the capillary lumina (H-E, $\times 200$).

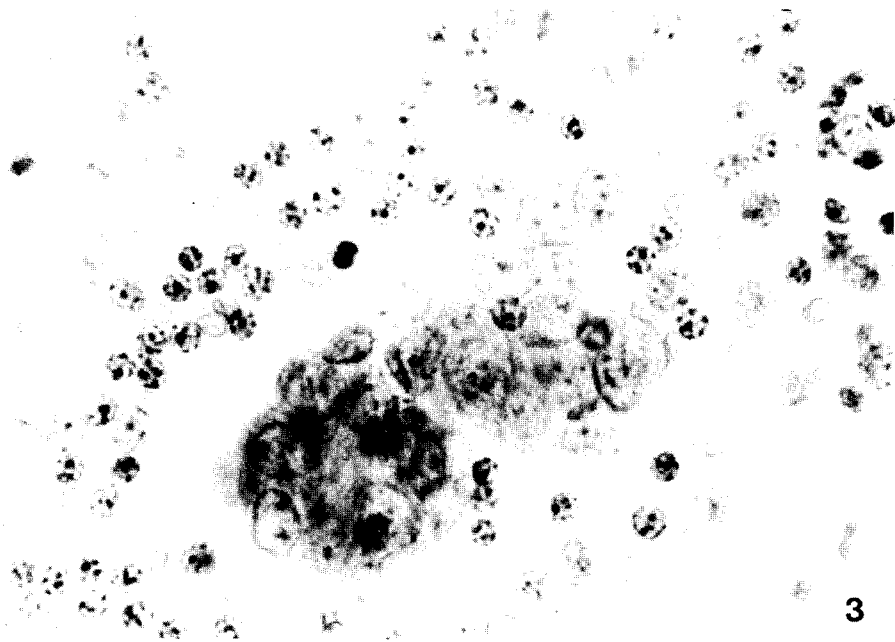


Fig. 3. Individual epithelial tumor cells show finely stippled chromatin with small nucleoli (H-E, $\times 400$).

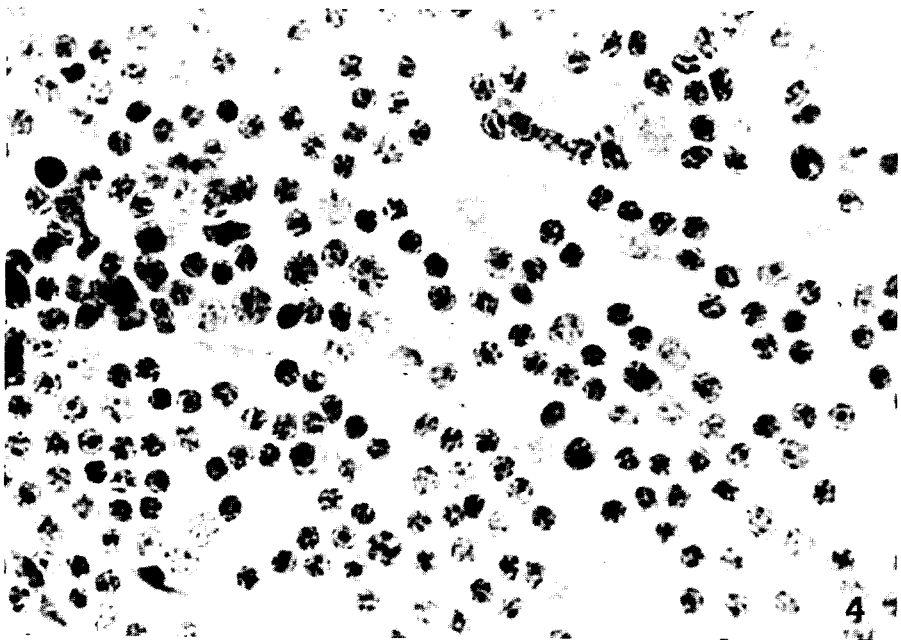


Fig. 4. Most cells in the smear are small mature lymphocytes intermixed with a small amount of epithelial cells (H-E, 400).

였으며, 호산성으로 착색되고, 세포의 경계는 불분명하였다. 핵은 세포질의 중앙에 위치하고, 원형 또는 난원형이었다. 염색체는 미세하게 흩어져 있고 (finely stippled chromatin pattern), 수포성 (vesicular) 으로 관찰되었다. 핵소체는 대개 하나였으며 매우 작으며, 호산성으로 염색되었다 (Fig 3). 세포의 다형성 (pleomorphism) 이나 세포 분열 등은 관찰되지 않았다. 침윤성 흉선종에서도 상피세포의 크기, 모양 및 핵의 형태에 큰 차이를 관찰할 수 없었다.

2) 림프구

전 예의 표본에서 도말된 세포 성분의 양에 차이는 있지만 상피세포와 혼재되어 있는 림프구를 관찰할 수 있었다. 대부분의 림프구는 크기가 작고 둥근 성숙형이었고, 염색체가 과립형으로 영겨있었다. 핵막은 둥글고, 두껍게 염색되었다. 간혹 전환형의 림프구도 관찰할 수 있었다. 핵막의 불규칙성, 뚜렷한 핵소체 그리고 비정형성 세포 분열 등은 관찰되지 않았다 (Fig 4).

2. 조직학적 소견

상피세포 우세형 1 예, 혼합형 1 예, 그리고 2 예의 림프구 우세형으로 구분되고, 이들은 각각 세포학적 분리와 일치하였다.

고 안

상부 종격동에 생물학적 특성이 서로 다른 여러 종양들이 발생하는데 흉선종, 악성 림프종, 정상피종 (seminoma), 전이성 암종, 그리고 기형종과 선천성 미입종 등이 여기에 속한다. 이 중 흉선종은 그 빈도가 가장 높으며, 형태학적으로 매우 다양하게 나타나므로 이 부위에 발생하는 종양의 감별 진단에 있어 항상 포함되는 종양이다^{2, 3}.

흉선종이 상부 종격동에 발생하는 가장 흔한 종양이지만 그 빈도가 매우 낮아, 대부분의 병리 의사들은 흉선종에 대한 세포학적 진단 경험이 매우 제한되어 있다. 이미 보고된 연구들에서, Sterrett 등² 은 6 예, Sinner⁶ 은 15 예, 그리고 Sherman 과 Black-Schaffer⁷ 은 7 예의 흉선종에서 천자 세포학적 소견을 각각 기술하였으며, Tao 등⁸ 은 15 년동안 단지 37 예의 흉선종의 세포학적 소견을

보고하였다. 이들의 재료는 도말세포의 양이 제한된 세침 천자 생검 표본이었다. 본 연구에서는 단지 4 예가 연구 대상으로 선정되었지만, 모든 예가 암착 도말 표본에 의해 많은 양의 세포 성분을 얻을 수 있으며, 탈수, 고정 등의 표본 제작 과정이 용이하고 인공산물의 발생 빈도가 낮은 잇점이 있어 세포학적 연구에 매우 유용한 재료로 생각한다.

흉선종의 세포학적 소견은 조직학적 소견에서와 마찬가지로 상피세포와 림프구가 혼재되어 있는 이상성 배열 (biphasic pattern) 을 나타낸다. 이때의 상피세포들은 불분명한 경계를 갖는 입체적 구조의 세포 군집을 형성하며, 상피세포들 사이에는 성숙한 작은 림프구들이 혼재한다^{7, 8}. Dahlgren 등¹⁰ 은 이러한 상피세포 군집에서 수지상으로 뻗어나간 모세혈관들이 방사상으로 배열하는 소견을 기술하였다. 본 연구에서도 특히 상피세포 우세형에서, 상피세포 군집으로부터 방사상으로 배열한 수지상의 모세혈관들의 독특한 도말형태를 관찰할 수 있었으며 이 소견은 전이성 암종을 감별하는데 매우 도움이 되는 소견으로 생각된다.

소수의 연구에서 침윤성 흉선종에서 상피 세포의 크기, 형태 그리고 핵의 다형성에 대하여 연구한 바 있는데^{8, 12, 13}, Tao 등⁸ 은 세침 천자 생검 표본에서 상피세포의 이러한 변화가 흉선종의 침윤과 정비례한다고 주장하고 있다. 그러나, 많은 경우에서 이러한 소견은 항상 침윤을 지적하는 소견은 아니라고 보고하고 있다¹⁴⁻¹⁷. 본 연구에서 폐, 흉막 그리고 심막에 종양 세포가 침윤한 침윤성 흉선종이 1 예 있었는데, 상피세포의 크기와 모양 등에서 비침윤성의 다른 예와 유의있는 차이점을 관찰할 수 없었고, 다형성과 비정형성 세포분열 또한 관찰되지 않았다.

흉선종의 세포학적 진단에 있어 감별해야 할 종양으로 악성림프종, 정상피종, 전이성암종 그리고 드물게 흉선 유암종 등이 있을 수 있다^{2, 3, 10, 11}. 림프구 우세형의 흉선종에 있어 악성 림프종과의 감별이 어려울 수 있다. 흉선종에서 가장 중요하고 믿을 만한 감별점은 독특한 상피세포의 군집 현상이다. 두번째로 악성 림프종과 감별할 수 있는 소견은, 흉선종의 림프구는 균일하게 작고 성숙된 림프구이다. 상피 세포의 군집을 찾을 수 없을 때, 림프구의 특징을 상세히 관찰하므로써 악성

림프종의 진단을 배제할 수 있다^{2, 10, 11}. Hodgkin 질환과의 감별조건은 이 질환의 진단적 세포인 Reed-Sternberg 세포와, 형질 세포 그리고 호산구 등을 흉선종에서는 관찰할 수 없다는 점이다¹⁰. 정상피종(seminoma)은 흉선종처럼 림프구를 배경으로 한 이상성 배열(biphasic pattern)을 보일 수 있으나 이때의 종양 세포들은 특징적인 호산성의 뚜렷한 핵소체를 갖으므로 감별이 가능하다¹⁰. 매우 드물지만 흉선 유암종이 감별에 있어 어려움을 줄 수 있으나, 유암종은 크기와 모양이 일정하고 작은 세포들로 구성되며, 핵의 크기가 일정하고 원형이며, 세포의 한쪽에 치우쳐있는 특징이 있고, 세포질은 미세 과립상이다. 이러한 소견은 흉선종의 상피세포와는 매우 상이한 소견이다^{2, 10, 11}. 마지막으로 전이성암종과 감별이 어려울 수 있다. 특히 종격동 림프절에 전이된 암종을 세침흡입 천자했을 때, 림프구로 구성된 도말 배경에 종양 세포들이 산재되어 흉선종과의 감별이 어려울 수 있다. 흉선종에서는 상피세포들이 양성의 세포학적 소견을 보이는데 반해, 전이성 암종에서는 암세포의 다형성, 비정형성 세포 분열 및 핵의 불규칙성 등의 세포학적 악성 소견이 관찰되어 감별이 가능하다. 또한 흉선종에서는 수지상 모세혈관의 특징적인 도말 소견을 관찰할 수 있다^{2, 10, 10}.

본 연구에서 압착 도말 표본의 세포학적 소견은 상응하는 조직소견과 잘 일치함을 저자들은 간파하였고, 압착 표본의 세포학적 변화는 조직소견을 잘 반영하므로, 이런 재료는 세포학적 연구에 귀중한 도움을 주는 것으로 생각된다.

결 론

흉선종에 대한 세포학적 특징과 진단적 기준을 설정하고 흉선에서 발생하는 다른 종양과의 세포학적 감별점을 찾기 위하여 절제된 11예의 흉선종 중에서 압착 도말 표본이 잘 유지되어 있는 4예를 상응하는 조직 절편과 비교 검토하고 다음과 같은 특징적인 세포학적 소견을 관찰할 수 있었다.

4예 전부에서 상피세포와 림프구가 혼재하는 이상성 도말 소견을 보였고, 상피세포들은 특징적인 군집을 형성하고 상피세포 군집으로부터 모세혈관들이 수지상으로 배열하고 있었다. 림프구들은 전부 작은 성숙형이

었다.

림프구 우세형은 2예였고, 1예는 상피세포 우세형, 그리고 1예는 혼합형이었다.

신선한 흉선종의 절단면으로부터 얻은 압착 도말 표본의 세포학적 소견은 상응하는 조직소견을 충실히 반영하고, 세포학적 소견이 조직학적 소견을 잘 반영하고 있었다.

참 고 문 헌

1. Dahlgren SE : Aspiration biopsy of intrathoracic tumor. *Acta Pathol Microbiol Scand* 70:566-576, 1967
2. Sterrett G, Whitaker D, Shilkin KB, Walters MN : The fine needle aspiration cytology of mediastinal lesions. *Cancer* 51:127-135, 1983
3. Linder J, Olsen GA, Johnston WW : Fine-needle aspiration biopsy of mediastinum. *Am J Med* 81:1005-1008, 1986
4. Levine GD, Rosai J : Thymic hyperplasia and neoplasia : A review of current concepts. *Hum Pathol* 9:495-515, 1978
5. Rosai J, Levine GD : Tumors of the Thymus. In Atlas of Tumor Pathology. Second series, Fascicle 13. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology. 1976, pp 1-228
6. Sinner WN : Directed fine needle biopsy of anterior and middle mediastinal mass. *Oncology* 42:92-96, 1985
7. Sherman ME, Black-Schaffer S : Diagnosis of thymoma by needle biopsy. *Acta Cytol* 34:63-68, 1990
8. Tao LC, Pearson FG, Cooper JD, Sanders DE, Weisbrod G, Donat EE : Cytopathology of thymoma. *Acta Cytol* 28:165-179, 1984
9. Rosai J : Ackerman's Surgical Pathology, 7th edition, St. Louis, The CV Mosby Company. 1989, pp 345-390
10. Linsk JA, Franzen S : Clinical Aspiration Cytology, 2nd edition, Philadelphia, JB Lippincott Company. 1989, pp 145-205
11. Dahlgren SE, Sandstet B, Sundstrom C : Fine needle aspiration cytology of thymic tumors. *Acta Cytol* 27:1-6, 1983
12. Nomori H, Horinouchi H, Kasada S, Ishihara T, Torikata C : Evaluation of the malignant grade of thymoma by morphometric analysis. *Cancer* 61:982-988, 1988
13. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF : Thymoma : A clinicopathology review. *Cancer* 60:2727-2743, 1987
14. Spahr J, Frable WJ : Pulmonary cytopathology of an invasive thymoma. *Acta Cytol* 25:163-166, 1981
15. Venegas RJ, Sun NCJ : Cardiac tamponade as a presen-

- tation of malignant thymoma. *Acta Cytol* 32:257-262, 1988
16. Wick MR, Nichols WC, Ingle JN, Bruckman JE, Okazaki H : Malignant, predominantly lymphocytic thymoma with central and peripheral nervous system metastases. *Cancer* 47:2036-2043, 1981
17. Lattes R : Thyoma and other tumor of the thymus. An analysis of 107 cases. *Cancer* 15:1225-1260, 1962
18. Finely JL, Silverman JF, Strausbauch PH, et al : Malignant thymic neoplasms : Diagnosis by fine needle aspiration biopsy with histologic, immunocytochemical, and ultrastructural confirmation. *Diagn Cytopathol* 2:118-125, 1986