

림프절 전이를 동반한 췌소도세포종 1 예의 세침흡인 생검소견

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 차병원 해부병리과*

김 의 정 · 최 윤 정 · 김 규 래* · 정 우 희 · 이 광 길

= Abstracts =

Cytologic Findings of Pancreatic Islet Cell Tumor with Lymph Node Metastasis

Yee Jeong Kim, M.D., Yoon Jung Choi, M.D., Kyu Rae Kim, M.D.*
Woo Hee Jung, M.D., and Kwang Gil Lee, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine
and Cha Women's Hospital*

Islet cell neoplasms (ICNs) of pancreas are uncommon, and the cytologic features of ICN are not well delineated. We report a case of islet cell tumor with lymph node metastasis, describing the cytologic, histologic, and immunohistochemical findings.

A 40-year-old woman was admitted due to upper gastrointestinal bleeding of 2 days' duration. Computed tomography of the abdomen showed a diffusely infiltrating bulky mass in the body and tail of the pancreas. The fine needle aspirate showed moderate to high cellularity, monotonous cell population, single cell predominance over small cell clusters, and eccentrically located nuclei. Although the definite diagnosis of ICN on the cytologic basis is difficult, the cytomorphologic features are sufficiently distinctive to suggest the diagnosis.

Key words: Fine needle aspiration biopsy, Pancreas, Islet cell neoplasm, Lymph node metastasis

서 론

췌장의 조직생검은 어렵고 위험이 따르는 검사이므로 췌장에 종괴가 있을 때는 위험성이 적고 특이도 및 민감도가 매우 높은 세침흡인 생검이 많이 시

행되고 있다¹⁻⁵⁾. 그러나 췌소도세포종이나 분화가 좋은 암종의 경우는 소도세포증식증이나 반응성 상피세포와의 감별이 매우 어려우며, 췌소도세포종은 췌장 종양의 2~4%를 차지하는 비교적 드문 병변으로⁶⁾, 그 세포학적 진단기준에 대한 문헌기술이 빈

약하다^{5,6)}. 따라서 저자들은 40세 여자 환자의 췌장의 세침흡인 생검에서 악성 종양으로 진단한 후 적출표본에서 림프절에 전이가 있는 췌소도세포종으로 확진된 1예를 경험하여 그 세포학적, 조직학적 및 면역조직화학적 소견을 보고하는 바이다.

1. 임상적 소견

40세 여자환자가 이틀간의 상부위장관 출혈을 주소로 내원하였다. 환자는 과거력 및 가족력상 특이 소견은 없었으며, 오심, 토혈, 혈변, 어지러움을 호소하였으나 내분비이상 증상은 없었다. 진찰소견상 만성 병색을 보이고 결막은 창백하였으며 혈압은 80/60 mmHg로 매우 낮았다. 임상병리학적 검사상 백혈구는 15,300/mm³, 혈색소는 9.1 mg/dl, 혈침치는 30%였고, 공복시 혈당은 108 mg/dl, 식사후 혈당은 135 mg/dl이었으며, 흉부 단순 X-선 촬영 및 심전도 소견은 정상이었다.

위내시경 검사상 위저부의 후벽에 1cm크기의 용

기된 병변이 관찰되었고, 복부 컴퓨터 단층촬영에서 췌장의 체부와 미부가 미만성으로 커져 있으며, 췌장의 외형은 잘 유지되어 있으나 일부에서 피막 밖으로의 침윤이 의심되었다(Fig. 1). 위저부에는 혈관의 노창이 심하였으며 위장의 지방층이 잘 보이지 않아서 침윤이 의심되었으나, 종대된 림프절은 관찰되지 않아 방사선학적으로는 췌장염 소견과 미만성 악성 종양을 감별하기 어려운 소견이었다.

초음파 유도하에 세침흡인 세포학 검사를 시행한 후 수술을 시행하였다. 수술시 동결절편 조직학적 검사를 시행하였으며 악성 종양으로 진단되어 원위부 췌장절제술, 비장적출술 및 림프절 청소술을 시행하였다. 수술 소견상 백색의 단단한 종괴가 주로 원위부 췌장에 있으면서 췌장의 피막과 위저부의 후벽에 유착되어 있었다. 췌장의 두부는 간문맥, 상부장간막정맥 및 대동맥과 단단히 유착되어 있어서 절제가 불가능하였으며 비장은 현저하게 커져 있었고 비장정맥도 심하게 확장되어 있었다.

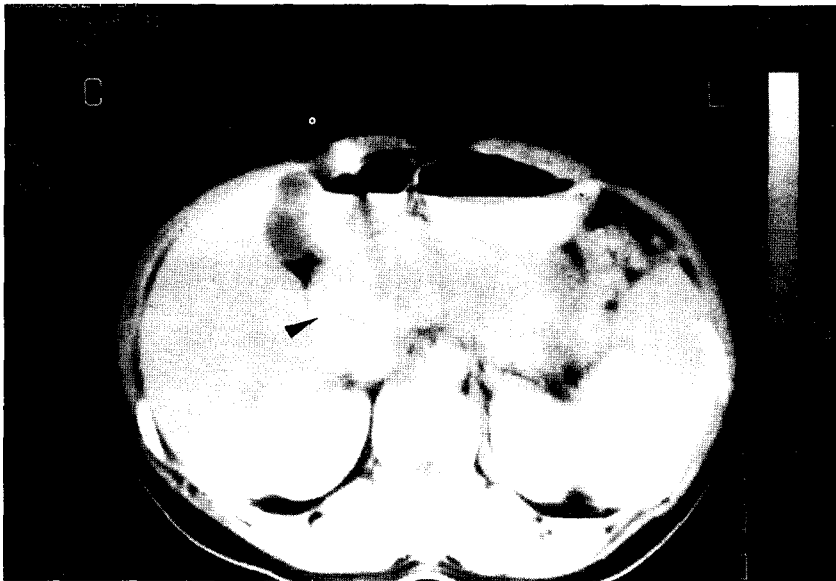


Fig. 1. After contrast-enhancing abdominal CT film shows diffusely enlarged body and tail portion of the pancreas with nodular contour (arrow head), and obliteration of posterior perigastric fat plane.

2. 세포학적 소견

세포도말 소견상 배경은 비교적 깨끗하여 괴사의 소견은 없었으나 출혈상을 보이는 곳이 있었으며, 중등도 이상의 세포밀도를 보였다. 세포들은 대개 군집을 이루기 보다는 하나씩 따로 흩어져 도말되는 소견이 현저하였으며 (Fig. 2), 세포들이 군집으로 비교적 크게 도말된 부분에서는 소주형 구조를 보이는 곳이 있었고 일부에서는 선강을 형성하였다 (Fig. 3A).

종양세포들은 특징적으로 매우 균일하였고 세포질은 적고 과립상이고, 불분명하였으며 한 쪽으로 치우쳐 있었다. 핵은 둥글면서 핵막은 얇고 핵의 염색질도 대개 균일하였으며, 핵소체는 불분명하였다 (Fig. 3B). 일부에서는 핵의 크기가 주변세포보다 크고 염색질도 진한 세포들이 도말되었으나 현저한 역분화는 관찰되지 않았으며 유사분열상도 관찰할 수 없었다.

3. 육안 및 조직학적 소견

육안적 검사상 체장은 미만성으로 커져 있었으며 피막은 불규칙하고 주위 지방조직이 유착되어 있었다. 절단시 체장의 대부분이 고형성 종괴 (10×5 cm)에 의해 대체되어있었고 종괴는 섬유조직에 의해 다결절형을 보이면서 황회색의 균질한 절단면을 보였다 (Fig. 4).

현미경적 소견상 종양세포들은 얇은 섬유혈관 조직에 의해 리본 또는 꽃줄모양으로 배열되어 있어 뇌이랑형 (gyriform)의 성장양상을 보였다 (Fig. 5A). 일부에서는 변조현상에 의해 가성 유두상 구조를 취하는 곳도 있었다. 종양세포들은 작고 균일하며 핵은 둥글고 세포질은 호산성 또는 양염성이며 약간의 과립상을 보였다 (Fig. 5B). 종양세포 중 일부에서는 세포와 핵의 대소부동증을 보이면서 과염색성의 핵과 함께 유사분열상도 매우 드물지만 관찰되었다. 체장의 피막 및 주위 연부조직을 침윤하며 박리된 림프절 8개 중 1개에서 전이를 보여 체장의 악성 소도세포종으로 진단하였다. 면역조직화학적 염색에서 glucagon, insulin, chromogranin 등에는 음성 반응을 보이면서, neuron specific enolase와 synapto-

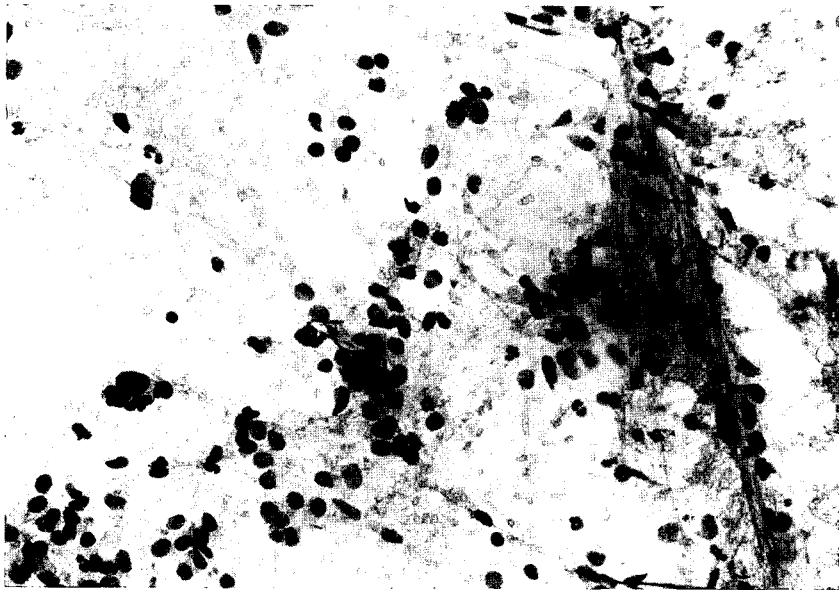


Fig. 2. Aspirates showing moderately cellular smear, with single cells predominating over cell clusters (Papanicolaou, X200).

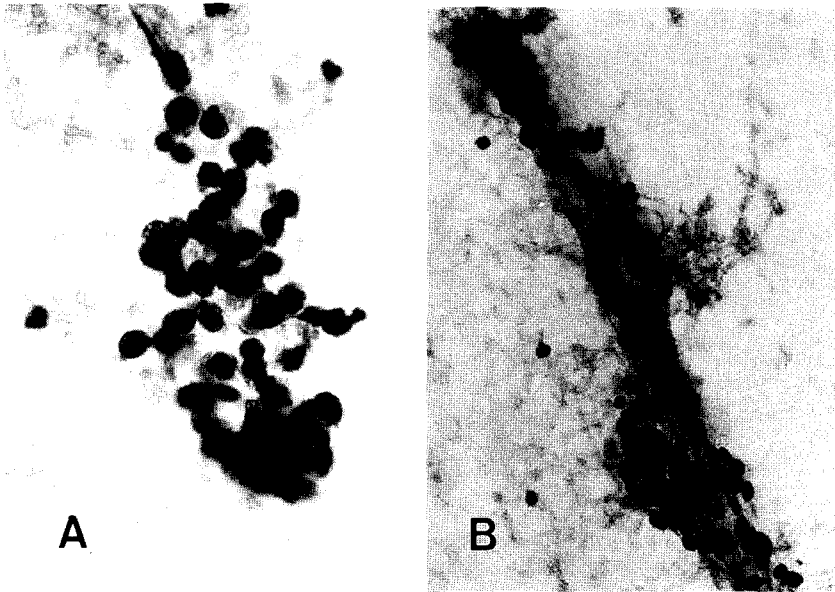


Fig. 3. **A.** The shape of cells ranges from oval to polygonal. Striking uniformity of nuclear size and roundness. Delicate nuclear membranes and eccentrically located nuclei are also present (H-E, $\times 400$). **B.** Smear showing large cellular clusters forming glandular lumen (H-E, $\times 200$).

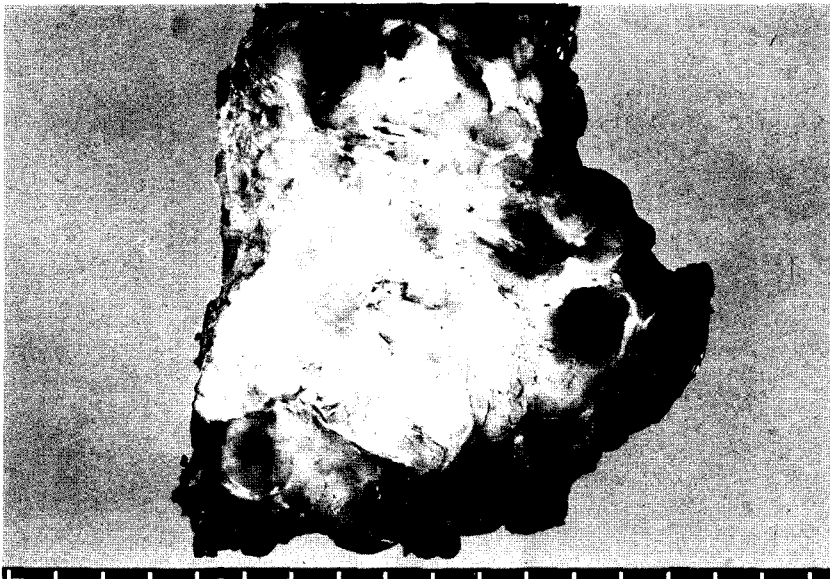


Fig. 4. Distal pancreatectomy specimen showing yellowish white multinodular solid mass septated by whitish fibrous tissue. The tumor is extended to the pancreatic capsule.

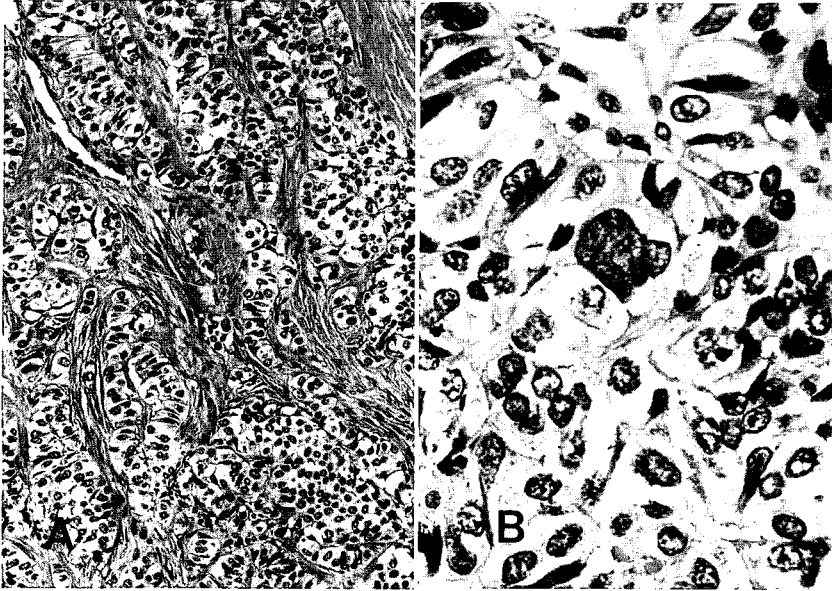


Fig. 5. **A.** Gyriform pattern. Ribbons and festoons of tumor cells are present throughout neoplasm, separate by delicate vascular stroma (H-E, $\times 100$). **B.** Histologically, this tumor is composed of small relatively uniform cuboidal cells with centrally located nuclei and acidophilic, finely granular cytoplasm. One of tumor cells present nuclear enlargement (H-E, $\times 400$).

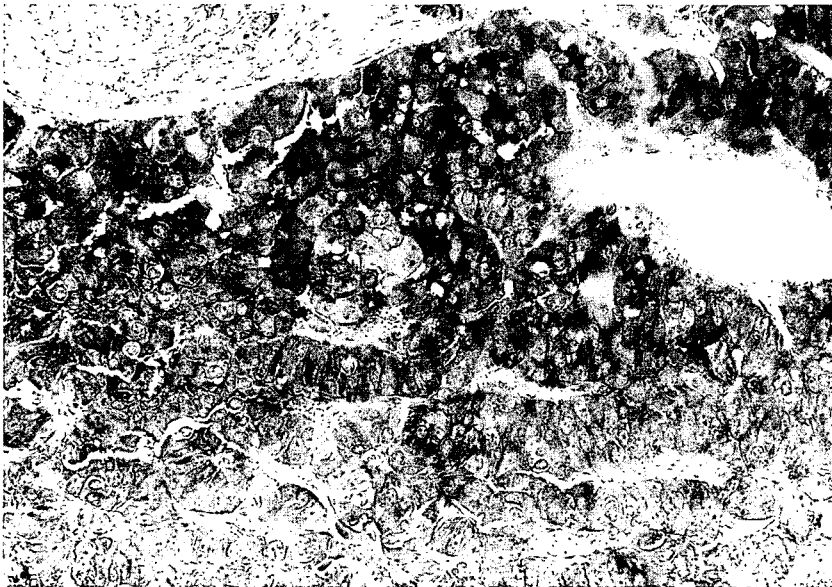


Fig. 6. Diffuse cytoplasmic immunoreactivity for synaptophysin (labelled streptavidin biotin method, $\times 200$).

physin 에는 미만성으로 양성 반응을 보였다 (Fig. 6).

고 찰

췌장의 세침흡인 생검은 저자에 따라서는 93%에서 100%의 높은 특이도와 민감도를 보고하고 있어 임상적으로 흔히 이용되는 유용한 진단 방법이다^{2,4}. 합병증도 거의 없어서 초음파 유도하에 시행한 1,200 회의 검사 중 1예에서 혈종이 생겼다고 하며, 흡인 경로를 따른 종양의 침범도 2예 만이 보고되어 있는 안전한 검사이다⁸. 실제로 췌장의 조직생검이 어렵고, 위험하기 때문에 악성이라는 조직학적 확진 없이 췌장 절제술을 시행하는 경우가 있어 수술의 위험율이 매우 높은 췌장절제술을 시행 받은 환자의 8%는 후에 만성 췌장염으로 판명된다고 한다⁴. 그러므로 췌장에 종괴가 있는 경우 췌장의 세침흡인 생검이 많이 시행되어 악성 종양, 특히 선암종의 진단율이 매우 높아지고 있다. 그러나 췌소도세포종의 경우는 췌장 종양의 약 2~4%를 차지하는 매우 드문 종양이며⁹, 내분비적으로 기능이 없을 수도 있고 다양한 내분비적 증상을 초래하여 그로 인하여 발견되는 경우도 있다. 또한 이 종양은 다발성 내분비종양(MEN)-1형과 연관되어 발생하기도 하는데 그 세포학적 진단 기준에 대해서는 문헌보고가 적다^{5,6}.

세포학적으로 비교적 세포밀도가 높으며 작은 군집으로 도말되기도 하나 주로는 단일 세포로 도말되는 경향이 강하며, 세포들은 작고, 매우 균일하며 적은 양의 세포질을 갖는다. 핵은 둥글고 핵의 염색질은 세밀하며, 한 개의 핵소체를 갖기도 하고^{5,6}, 드물게 장미환을 형성하기도 한다².

이러한 세포학적 소견때문에 정상 선방세포(acinar cell), 분화가 좋은 선암종, 림프종, 선방세포종, 내분비세포증식증과 감별해야한다^{2, 5, 7}. 정상 췌장 선방세포들은 핵이 둥글고 세포질이 풍부하며 과립상인 것은 유사하나 대개 세포들은 응집력이 있어 군집으로 도말되는 경향이 강한 것이 소도세포종과 다른 점이며^{5, 7}, 분화가 잘된 선암종은 핵이 둥글고, 한 쪽으로 치우쳐 있는 것은 유사하나 세포들은 대개 군집으로 도말되며, 핵막과 염색질이 불규칙하고

핵과 핵소체의 모양이 비정상적인 것이 소도세포종과 다른 점이다^{5, 7}. 림프종은 많은 단일 세포들이 배열되는 것이 매우 유사하나 전혀 세포군집을 형성하지 않으며, 대개 핵의 균열이나 염색질의 불규칙성이 발견되는 점이 다르다⁹. 내분비 세포의 종양성 병변과 증식성 병변 사이에는 육안적인 종괴의 유무가 가장 중요하며, 세포학적으로는 거의 차이가 없어서 증식성 병변은 대개 섬유화 후에 이차적으로 생기는 병변으로 세포밀도가 적고 세포군집의 크기가 작은 것이 특징이다⁹.

그러나 개개의 종양세포들은 악성의 경우에도 일관적인 악성 종양의 세포학적 기준에 맞지 않아 양성과 악성 내분비 세포종양을 구분할 수 없으며⁹, 췌소도세포종의 경우 원발병소와 전이병소에서의 세포학적 소견이 동일하다고 보고되고 있다¹⁰. 췌소도세포종을 진단하려면 본 증례처럼 췌장으로 종양의 침범이 있거나 원격전이가 있어야 한다. 또한 분비성 악성 내분비종양의 75%에서 human chorionic gonadotrophin의 이소성 분비 또는 면역조직화학적 양성반응을 확인할 수 있기 때문에 이를 악성의 기준으로 사용할 수 있다고 보고된 바 있다¹¹. 그러나 본 예는 혈청학적으로 호르몬의 이상분비가 확인되지 않았으며 호르몬에 대한 면역조직화학적 염색에서도 양성 반응이 없는 비분비성 내분비세포 종양으로 수술전에는 악성 여부를 확인할 수 없었다.

본 증례에서는 세포도말소견상 출혈성 배경에 세포밀도가 높으며, 세포들은 비교적 균일한 모양이었으나 간혹 핵의 크기가 주변세포보다 크고 핵의 염색질이 진한 세포들이 관찰되어 악성 상피세포 기원 종양으로 생각하였는데 당시 췌소도세포종을 감별 진단에 넣었으면 세포군집절편을 이용한 면역조직화학적 염색으로 확인할 수 있었을 것이다. 췌소도세포종에 대한 세포형태학적인 진단이 어렵지만 이러한 종양들이 상대적으로 균일한 형태와 단일 세포로 도말되는 경향이 강한 것과 핵이 한 쪽으로 치우쳐서 형질세포와 유사한 모양을 취하는 것이 비교적 특징적이기 때문에 진단시 세포학적 특징을 숙지하고 면역조직화학적 염색 방법을 병행하면 충분히 췌소도세포종을 진단할 수 있을 것으로 사료된다^{5,6}.

결 론

저자들은 상부위장관 출혈을 주소로 내원한 40세 여자환자의 췌장 세침흡인 생검에서 악성 상피세포 기원종양으로 의심하였으나 수술 후 림프절에 전이가 있는 췌소도세포종으로 확진된 1예를 경험하였는데, 그 특징적인 세포학적 소견을 숙지하면 세포학적 소견만으로도 췌소도세포종을 진단할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Kocjan G, Rode J, Lees WR. Percutaneous fine needle aspiration cytology of the pancreas : advantage and pitfalls. *J Clin Pathol* 42 : 341-347, 1989
2. Al-Kaisi N, Siegler EE. Fine needle aspiration cytology of the pancreas. *Acta Cytol* 33 : 145-152, 1989
3. Mitchell ML, Bitter CA, Wills JS, Parker FP. Fine needle aspiration cytology of the pancreas. A retrospective study of 73 cases. *Acta Cytol* 32 : 447-451, 1988
4. Alpern GA, Dekker A. Fine needle aspiration cytology of the pancreas. An analysis of its use in 52 patients. *Acta Cytol* 29 : 873-878, 1985
5. Bell DA. Cytologic features of islet-cell tumors. *Acta Cytol* 31 : 485-492, 1987
6. Shaw JA, Vance RP, Geisinger KR, Marshall RB. Islet cell neoplasms. A fine needle aspiration cytology study with immunohistochemical correlations. *Am J Clin Pathol* 94 : 142-149, 1990
7. Ramzy I. Clinical cytopathology & aspiration biopsy. In Gastrointestinal tract. Norwalk, Connecticut : Appleton & Lange, 236-241, 1990
8. Bret PM, Nikolett V, Labadie M. Percutaneous fine-needle aspiration biopsy of the pancreas. *Diagn Cytopathol* 2 : 221-227, 1986
9. Nguyen GK, Rayani NA. Hyperplastic and neoplastic endocrine cells of the pancreas in aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2 : 204-211, 1986
10. Leiman G, Mair S. Aspiration cytology of neuroendocrine tumors below the diaphragm. *Diagn Cytopathol* 5 : 263-268, 1989
11. Sneige N, Ordnez NG, Veanattukalathil S, Samaan NA. Fine-needle aspiration cytology in pancreatic endocrine tumors. *Diagn Cytopathol* 3 : 35-40, 1987