

Ki-1 양성 대세포림프종의 세침흡인 세포학적 소견

- 1예 보고 -

순천향대학 부속병원 해부병리과

권계현·곽정자·진소영·이동화

= Abstracts =

Fine Needle Aspiration Cytology of Ki-1 Positive Large Cell Lymphoma

- A Case Report -

Kye Hyun Kwon, M.D., Jeong Ja Kwak, M.D., So Young Jin, M.D., and Dong Wha Lee, M.D.

Department of Anatomical Pathology, Soonchunhyang University Hospital

Ki-1 lymphoma is a sort of high grade large cell lymphoma and defined on the basis of the reactivity of the tumor cells with monoclonal antibody Ki-1. On fine needle aspiration cytology, the reported case is rare and the differential diagnosis is not easy, especially from undifferentiated carcinoma and Hodgkin's lymphoma.

We experienced a case of fine needle aspiration cytology of Ki-1 positive large cell lymphoma in a 61-year old male patient. Fine needle aspiration cytology from the cervical lymph node disclosed hypercellular smears with large single cells on polymorphous lymphoid background. The tumor cells had abundant dense cytoplasm and large nuclei with irregular profiles. Although most cells were mononuclear, binucleated and multilobed/multinucleated cells were also seen. Immunohistochemistry was done and revealed strong positive staining for Ki-1 antigen.

Key words: Fine needle aspiration cytology, Ki-1 positive large cell lymphoma, Lymph node

서 론

Ki-1 항체는 호지킨림프종, Reed-Sternberg(R-S) 세포, 혈관 면역아세포성 림프절증의 일부에서 그리고 T세포 림프종의 일부에서 양성으로 반응하며¹⁾ 비호지킨림프종 중에서 하나의 드문 형태인 Ki-1양성 대세포림프종을 진단하는데 이용된다²⁾. Ki-1 양성 대세포 림프종의 조직학적인 특징은 전형적으로 크고 다형성인 세포들이 미만성으로 동양구조의 침윤을 보이는 것이며 때로 매우 불규칙한 핵의 모양을 보인다²⁾. 세포질이 풍부한 세포들이 미만성으로 동양구조의 침윤을 보이며 epithelial membrane antigen(EMA)에 양성이기 때문에 상피암종과의 감별은 특히 어렵다^{3, 4)}. 또한 림프절의 세침흡인에 의한 이 림프종의 진단은 매우 어렵고 보고된 예도 드물다. 한 보고에서는 세침흡인으로 얻어진 검체로 면역세포화학검사를 시행하여 Ki-1양성 대세포 림프종으로 진단하였고¹²⁾ 다른 보고에서는 세침흡인에서 악성림프종이 의심되었으나 조직에서 분명한 응집력을 보여 상피암종을 생각하였지만 면역조직화학검사로 Ki-1양성 대세포림프종으로 확진하였다¹¹⁾. 저자들은 세침흡인 세포검사에서 비인두의 미분화성 암종 및 전이성 선암종과 감별이 어려웠던 Ki-1양성 대세포림프종 1예를 보고하고자 한다.

증례

1. 임상소견

60세 남자환자로서 1년전부터 촉지된 경부의 다발성 종괴와 공복시 심외부 통통을 주소로 내원하였다. 과거력상 약 10년전에 폐결핵을 앓았으며 가족력상 특이사항은 없었다. 이학적검사상 우측 악하부에 약 3×2.5 cm 크기의 림프절 한개와 좌측악하부와 경부에 작은 림프절들이 다수 촉지되었다. 복부전산화단층촬영상 대동맥 주위와 간십이지장인대, 간문맥부의 림프절이

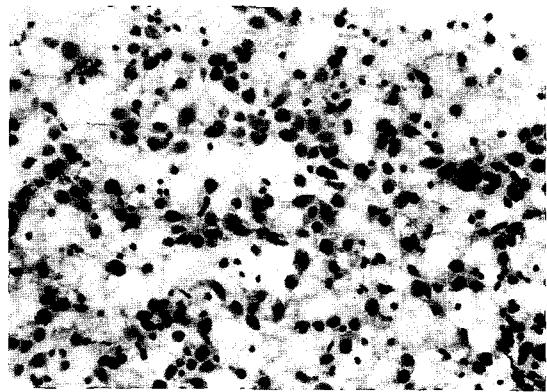


Fig. 1. Cellular smear with two cell populations. Many large single cells having large nuclei with irregular profiles in the background of numerous small lymphocytes(H&E, $\times 100$).

다수 촉져 있었다. 양측 경부림프절에서 세침흡인 세포검사를 시행한 후 림프절 생검으로 Ki-1 양성 대세포림프종으로 진단받았다. 환자는 동시에 위내시경을 시행하여 위의 선암종으로 진단받고 위아전절제술을 시행하였다. 환자는 수차례의 화학요법치료로 완전관해되었으나 추적검사 중 완전관해된지 6개월만에 발열, 발한, 피부발진 등의 증상이 있어 피부조직검사와 골수검사를 시행하였는데 피부에서 악성림프종이 재발하였고 약 1개월 후 범혈구감소증에 잇따른 폐혈증으로 사망하였다.

2. 세포학적 소견

양측 경부림프절에서 시행한 세침흡인세포검사는 매우 세포밀집도가 높았으며 크게 두가지 종류의 세포가 관찰되었다. 작거나 중등도 크기의 성숙한 림프구로 구성된 배경에 큰 세포들이 단독으로 또는 군집을 이루며 도말되었다(Fig. 1). 개개의 중양세포들의 세포질은 풍부하고 진한 호산성이었으며 세포질의 경계는 명확하지 않았다. 핵은 대부분 하나이고 둥글거나 난원형이며 하나 또는 여러개의 큰 핵소체를 가졌고 세포들은 심한 다형성을 보여 면역아세포와 유사

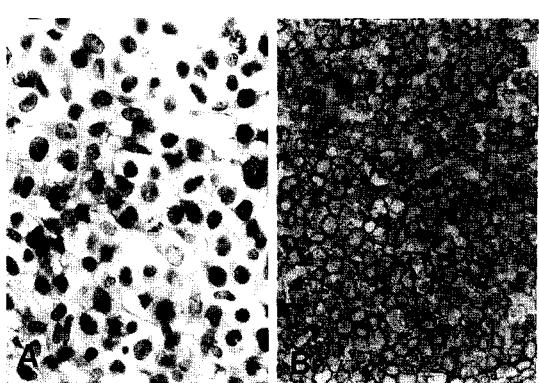
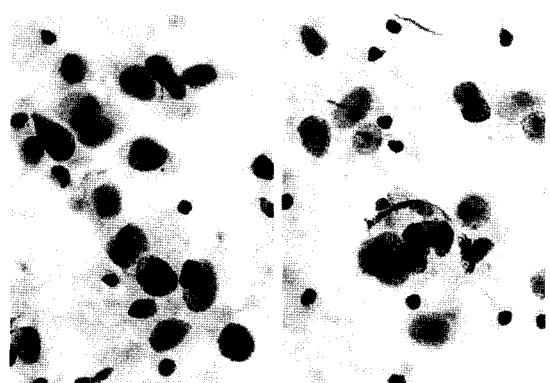
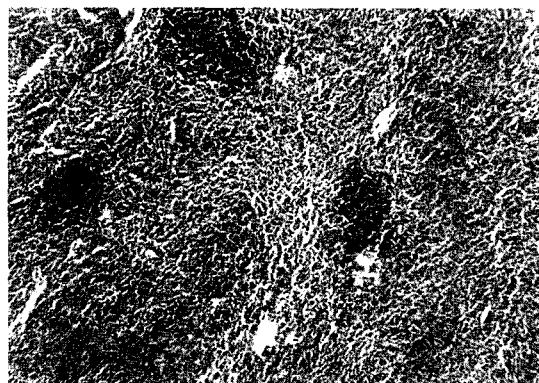
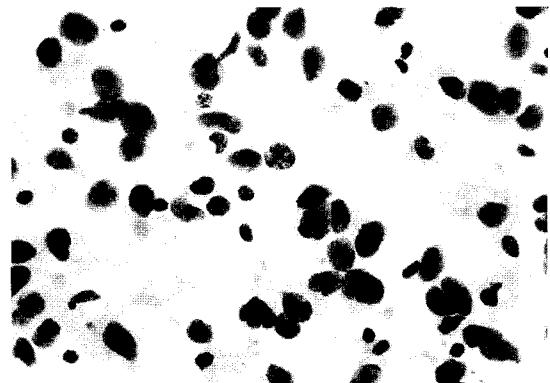


Fig. 3. Some tumor cells have bizarre pleomorphic cells with several nucleoli, mimicking R-S cell or multinucleated giant cell(H&E, $\times 400$).

한 세포(Fig. 2), 핵이 굽어져 배아(emryo)와 비슷한 모양을 보이는 세포, 간혹 R-S세포와 유사한 세포 및 괴상한 모양의 다핵세포가 관찰되었다(Fig. 3). 드물게 유사분열도 관찰되었다.

3. 병리학적 소견

적출된 림프절의 크기는 $1.2 \times 1 \times 0.7$ cm 이었고, 현미경소견상 여포는 일부에서 보존되었으나 림프절의 대부분은 종양세포에 의해 미만성으로 침윤되었다(Fig. 4). 주변부는 크고 다각형

Fig. 5. A. Large pleiomorphic tumor cells with irregular nuclear profiles(H&E, $\times 200$). **B.** The tumor cells strongly stain for Ki-1 antigen(PAP, $\times 200$).

의 뚜렷한 호산성의 세포막과 희미한 세포질을 가진 세포들로 구성되었고 중심부는 세침흡인세포검사에서와 같은 매우 다형성이 심한 큰 핵을 가진 세포로 구성되었다(Fig. 5A).

면역조직화학검사상 leukocyte common antigen(LCA)과 UCHL1에 약양성, Ki-1항원에 강양성 반응을 보였고(Fig. 5B) EMA, cytokeratin과 S-100단백에 음성반응을 보였다.

전자현미경검사상 종양세포의 핵은 크며 뚜렷한 하나 또는 둘 이상의 핵소체가 관찰되었고 핵

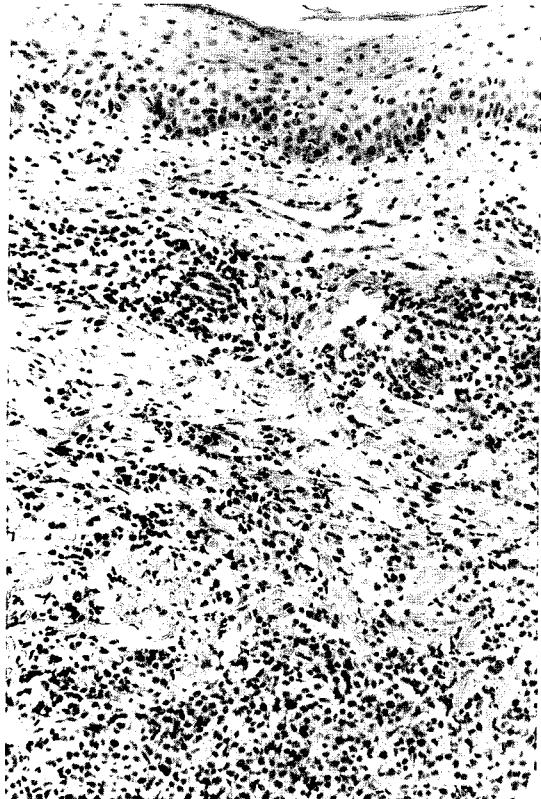


Fig. 6. The dermis is involved by proliferation of the same tumor cells(H&E, $\times 40$).

막은 매우 불규칙하였다. 세포질은 풍부하고 세포내 소기관은 거의 발달되지 않았다. 종양세포 일부의 세포사이공간에서 미세융모가 관찰되었으나 세포사이 접합부는 없었다(Fig. 7).

절제된 위장의 조직소견상 유문동에 작고 얇은 궤양이 세 개 관찰되었고 제일 큰 것이 0.3×0.5 cm 이었다. 위암은 분화가 좋은 선암으로 점막에 국한되었고 림프절 전이는 없었다.

추적관찰중 시행한 피부생검에서 림프절에서 와 동일한 세포들이 진피에 국한되어 판상으로 관찰되었다(Fig. 6).

고 칠

세침흡인 세포검사에서 림프절로 전이된 선암

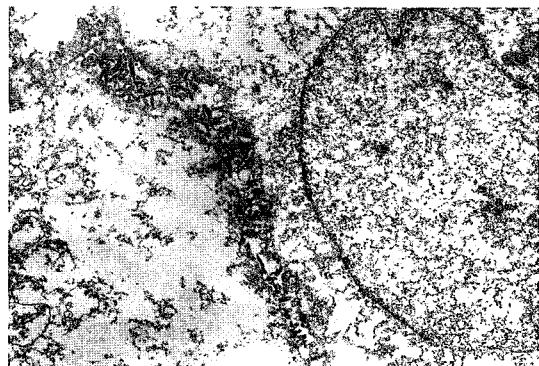


Fig. 7 Electron microscopic finding of tumor cells shows microvilli at the intercellular space($\times 7,000$)

종이나 다른 종양의 진단율은 매우 높으나 악성 림프종의 진단은 때로 불가능하며^{5~10)} 림프구들이 다양한 분포를 보일 때 진단은 더욱 어렵다. 그러므로 정확한 진단을 위해 세침흡인 검체를 대상으로 면역세포화학검사와 유세포 분석과 같은 특수검사가 필수적이며 또한 면역조직화학검사로 확진하여야 한다^{11, 12)}. Ki-1양성 대세포림프종은 병리조직학적 기준과 면역학적 기준에 의해 정의되는 고악성도 림프종의 하나이다^{1, 2)}.

세침흡인세포검사상 Ki-1양성 대세포림프종은 특징적인 세포학적 소견을 보인다¹¹⁾. 종양세포들은 독립된 큰 세포로 도말되며 세포질은 풍부하고 진하거나 또는 공포를 가지고 있으며 크고 불규칙한 모양을 한 핵이 특징이고 때로 두 개의 핵이나 다핵을 가진 세포들이 나타날 수 있다. 주된 감별질환은 호지킨림프종과 전이성 상피암종이다. 호지킨림프종과의 감별은 호지킨림프종에서와 같이 다양한 종양성 림프구로 구성되고 호지킨세포나 R-S 세포와 유사한 크고 비전형적인 세포들이 나타나기 때문이다. 전이성 암종과의 감별은 매우 어렵고 때로 불가능하기도 하여서 이는 Ki-1양성 림프종의 종양세포들이 때로 EMA에 양성이고 LCA에 음성반응을 보이기 때문이다. 그 밖에 큰 세포들이 다형성인 점과 종양세포가 vimentin과 S-100단백에 양성이

며 cytokerai에 음성일 때 악성 흑색종과도 감별해야 한다.

본 예는 다른 보고예와 마찬가지로 세침흡인 도말소견만으로는 Ki-1 양성 대세포 림프종으로 진단하기 어려웠으나 조직진단후 흡인도말표본을 다시 검색한 결과 종양세포의 다형성이 심하여 면역아세포와 유사한 세포, 핵이 굽어져 배아(emryo)와 비슷한 모양을 보이는 세포, 간혹 RS세포와 유사한 세포 및 괴상한 모양으로 다핵을 가진 거대세포들은 Ki-1 양성 대세포림프종의 세포학적 소견에 일치한다. 조직에서 림프절의 대부분이 미만성으로 침윤되었고 면역조직화학검사상 Ki-1 양성 림프종으로 진단할 수 있었으나 진단과정중에 위장의 선암종이 발견되었고 림프절 조직의 전자현미경 검사상 미세융모가 관찰되어 림프절 생검 후에도 전이된 선암종과의 감별이 문제였다. 그러나 위장의 병변은 점막에 국한되는 조기위암으로 림프절 전이가 없었으며 전자현미경검사상 관찰된 미세융모는 종양세포의 일부에서 “미세융모성림프종”에서 관찰되는 것과 유사한 미세융모로 생각되었다. 이와 같은 소견은 종양세포가 조직구로 분화함을 시사하는 소견으로 보고된 바 있다¹⁴⁾.

Ki-1 양성 대세포림프종은 말초 림프절증이나 피부병변을 흔히 나타내며¹³⁾ 깊숙히 위치한 림프절의 침범도 흔히 볼 수 있으나 골수의 침범은 드물다²⁾. 본 예에서는 대동맥주위와 간문맥부의 림프절이 다발성으로 커져 있었으므로 아마도 악성 림프종의 파급으로 생각되나 세침흡인 세포검사나 조직검사로 확인이 되지 않아 정확히 알 수는 없었으며 추적관찰중 피부침범은 있었으나 골수침범은 없었다. 이 질환은 비록 Working Formulation상 고악성도 림프종이지만 임상적인 양상과 치료에 대한 반응은 다양하고 보고에 따라 자연퇴행되거나 25년까지 생존한 경우도 있다⁴⁾.

결 론

저자들은 최근 60세 남자의 경부림프절의 세침흡인 세포검사에서 비인두의 미분화성 선암종과 감별하기 어려웠던 Ki-1 양성 대세포림프종 1 예를 조직에서 Ki-1 항원을 이용하여 면역조직화학검사로 확진한 후 그 세포학적 소견을 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al: The expression of Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic tissue: Evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 66:848-858, 1985
- Agnarsson AB, Kadin ME: Ki-1 positive large cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 12:264-274, 1988
- Al Saati T, Caveriviere P, Gorguet B, Delsol G, Gatter KC, Mason DY: Epithelial membrane antigen in hematopoietic neoplasm. *Hum Pathol* 17:533-534, 1986
- Fujimoto J, Hata J, Ishii E, et al: Ki-1 lymphomas in childhood: Immunohistochemical analysis and the significance of epithelial membrane antigen(EMA) as a new marker. *Virchows Archiv[Pathol Anat]* 412:307-314, 1988
- Betsill WL Jr, Hajdu SI: Percutaneous aspiration biopsy of lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 73:471-479, 1980
- Carter TR, Feldman PA, Innes DJ Jr, Frigy AF: The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of lymphoma. *Acta Cytol* 32:848-853, 1988
- Kline TS, Kannan V, Kline IK: Lymphadenopathy and aspiration biopsy cytology: Review of 376 superficial nodes. *Cancer* 54:1076-1081, 1984
- Koss LG, Woyke S, Olszewski W: *Aspiration Biopsy Cytologic Interpretation and Its Histologic Bases*. New York, Igaku-Shoin, 1984, pp 105-153
- Qizilbash AH, Elevathil LJ, Chen V, Young JEM, Archibald SD: Aspiration biopsy cytology of lymph nodes in malignant lymphomas. *Diagn Cytopathol*

1:18-22, 1985

10. Ramzy I, Rone R, Schuttenover SJ, Buhaug J:Lymph node aspiration biopsy:Diagnostic reliability and limitations: An analysis of 350 cases. *Diagn Cytopathol* 1:39-45, 1985
11. Hossein MT, Bruce FB: Fine needle aspiration biopsy of Ki-1 positive large cell "Anaplastic Lymphoma". *Acta Cytol* 3:306-310, 1991
12. Edneia T, Torsten L, Karen N, Ake O, Lambert S: Fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry of large cell lymphomas expressing the Ki-1 antigen. *Acta Cytol* 3:359-362, 1989
13. Ralfkjaer E, Bosq J, Gatter KC, et al: Expression of a Hodgkin and Reed-Sternberg cell associated antigen(Ki-1) in cutaneous lymphoid infiltrates. *Arch Dermatol Res* 279:285-292, 1987
14. Burns BF, Dardick, I: Ki-1 positive non-Hodgkin's lymphoma; An immunophenotypic, ultrastructural and morphometric study. *Am J Clin Pathol* 93:327-332, 1990