
여포성 림프종의 세침흡인 세포학적 소견

원자력병원 병리과 및 울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단병리과*

정진행 · 하화정 · 박선후 · 고재수 · 김민석 · 이승숙 · 조경자*

= Abstract =

Fine Needle Aspiration Cytologic Features of Follicular Lymphoma

Jin-Haeng Chung, M.D., Hwa Jeong Ha, Sunhoo Park, M.D., Jae-Soo Koh, M.D.,
Min Suk Kim, M.D., Seung-Sook Lee, M.D., and Kyung-Ja Cho, M.D.*

Department of Pathology, Korea Cancer Center Hospital and Ulsan University College of Medicine*,
Seoul, Korea

The accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) for the diagnosis of follicular lymphoma was investigated by a review of 13 FNAC specimens from 10 patients. All patients included in this study were confirmed by surgical biopsy preceded by FNAC. Three aspirates were unsatisfactory because of scanty cellularity. Among the remaining 10 cases, 5 (50%) were diagnosed as lymphoma, 3 (30%) as reactive hyperplasia, one (10%) as metastatic small cell carcinoma, and one (10%) as granulomatous inflammation. Cytologic distinction between follicular lymphoma and reactive hyperplasia is very difficult with cytomorphology alone. Compared to reactive hyperplasia, the characteristic cytologic features such as relatively homogeneous cellular constituent, paucity of tingible body macrophages and lymphohistiocytic aggregates, and less mitotic activity in follicular lymphoma are important findings to prevent false negative diagnosis. In addition, lymphoglandular bodies are useful in distinguishing malignant epithelial tumor from lymphoid lesion.

Key words: Fine needle aspiration cytology, Follicular lymphoma, Reactive hyperplasia

책임저자 : 정진행

주 소 : (139-706) 서울시 노원구 공릉동 215-4

전 화 : 02-970-1267/ 974-2501(ext 2285)

팩 스 : 02-972-3093

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

서 론

세침흡인 세포검사는 비교적 쉽고 간편하면서도 진단 정확도가 높으므로, 원인을 모르는 림프절종대의 일차적 진단방법으로 널리 이용되고 있다. 그러나 악성 림프종의 경우 세침흡인 세포검사상 진단에 어려움이 있으며 실제로 전이성 암종에 비하여 진단율이 낮다.^{1,2)} 특히 여포성 림프종은 종양을 이루는 세포가 크고 작은 림프구로 혼재되어 있으며, 비종양성 림프구도 같이 흡인되므로 악성 림프종의 전반적인 진단율보다 낮아서, 37%-69%까지 다양하다.³⁻⁷⁾ 최근에는 세포도말을 이용하여 각종 면역세포화학검사를 시행하고 림프종의 분류까지 시도하여 저등급 림프종의 세포학적 진단율을 100%로 높게 보고한 문헌도 있으나,⁸⁾ 현실적으로 도말된 검체만으로는 각종 면역세포화학검사를 모두 시행하기에는 어려움이 있다. 또한 림프절의 세포학적 검사에서는 저등급 림프종의 분류보다는 반응성 증식이나 염증 등으로 판단하지 않는 것이 중요하다.⁶⁾ 그러므로 여포성 림프종의 세포학적 특성을 주의깊게 관찰하고, 위음성을 야기하는 요소를 파악하여 이 종양의 세포학적 진단율을 높일 수 있는 감별점을 찾는 것이 보다 현실적이라고 생각한다. 이에 저자들은 본원에서 여포성 림프종으로 확진한 환자 중 생검을 하기 이전에 세침흡인 세포검사를 시행하였던 증례를 대상으로 세포학적 소견을 재검토하여, 여포성 림프종의 세포학적 소견의 특징을 파악하고자 하였다.

재료 및 방법

1990년 1월부터 2002년 6월까지 본원에서 여포성 림프종으로 진단한 환자 중 조직검사전에 세침흡인 세포검사를 시행한 10명의 환자에서 채취된 림프절 세침흡인 검체 13예를 대상으로 하였다. 연구 대상 환자 중 3명은 2회의 세침흡인 세포검사를 실시하였다. 모든 환자의 림프절 세침흡인 세포검사는 임상외과가 시행하였으며, 22-23 게이지 주사기와 주사기 받침총을 이용하였고, 흡인한 검체는 도말 즉시 95% 에틸알코올에 고정하여 병리과로 의뢰되었다. 총 2장의 도말표본은 모두 Papanicolaou 염색을 시행하였다. 연구 대상 환자의 조직진단은 여포성 림프종 등급 1이 4예, 등급 3이 6예이었다. 세침흡인 세포검체 13예를 재검색한 결과, 세포학적 진단이 가능한 10예와 반

응성 증식으로 확인한 5예를 대상으로 탐식세포(tingible body macrophage) 및 림프구와 조직구의 덩어리(lymphohistiocytic aggregates), 유사분열상, 도말된 세포성분의 균일성 정도를 조사하였다. 세포학적 진단은 1) Negative for malignant cells (NFMC), 2) Positive for malignant cells (PFMC), 3) Atypical cells 의 경우로 분류하였으며, 악성 림프종을 의심한다고 보고한 경우에는 "PFMC"에 포함시켰다.

조직학적 진단을 위하여 외과적으로 절제한 림프절은 10% 포르말린에 고정된 후 통상적인 조직절편과정을 거쳐 제작되었으며 모든 예에서 면역조직화학검사를 시행하여 여포성 림프종으로 확진하였다.

결 과

1. FNAC 진단 성적

총 13예의 세침흡인 세포검체 중 3예는 재검색한 결과 도말된 세포의 양이 적어서 진단에 부적절한 검체로 판단하였고, 8명의 환자에서 채취한 나머지 10예는 진단적 가치가 있는 검체였다 (Table 1). 세포학적 진단이 가능했던 10예의 검체 중 악성 림프종 혹은 림프종 의심으로 진단한 예는 모두 5예로서 진단율 50%이었다. 조직학적 진단 결과와 세포학적 진단의 차이가 있었던 나머지 5예 중, 전이성 소세포암종으로 진단한 1예를 제외하면 반응성 증식 혹은 육아종성 염증병변으로 진단하여 위음성이었다. 조직학적 등급별로 보면, 등급 3 여포성 림프종 환자 6명에서 채취한 7예의 검체 중 2예 (증례 8, 9)는 부적절한 표본이었으며, 나머지 5예의 검체 중 4예 (80%)에서 악성 림프종으로 진단하여 진단 정확도가 높았다. 등급 1 여포성 림프종 4명에서 채취한 검체 6예 중, 1예 (증례 1)는 부적절한 표본이었고, 3예에서는 반응성 증식 (증례 2-4), 나머지 2예는 악성 림프종 의심병변 (증례 4) 및 전이성 소세포암종 (증례 1)으로 진단하여 저등급의 여포성 림프종의 세포학적 진단율이 낮았다.

2. 여포성 림프종의 세포학적 소견

여포성 림프종 등급 1의 세포학적 소견은 크기가 작고 각진 핵을 가진 림프구가 높은 비율로 도말되며 간혹 보다 크고 개방성 염색질을 가진 림프구도 혼합

Table 1. Results of FNAC of follicular lymphoma from 10 patients

Patient	Specimen	Initial Diagnosis	Classification
1	FNAC 1	NFMC (inflammatory cells)	Unsatisfactory
	FNAC 2	PFMC (metastatic small cell ca)	Misinterpretation
	Biopsy	FL, grade 1	
2	FNAC	NFMC (reactive hyperplasia)	False negative
	Biopsy	FL, grade 1	
3	FNAC	NFMC (reactive hyperplasia)	False negative
	Biopsy	FL, grade 1	
4	FNAC 1	NFMC (reactive hyperplasia)	False negative
	FNAC 2	PFMC (malignant lymphoma)	True Positive
	Biopsy	FL, grade 1	
5	FNAC 1	NFMC (granulomatous inflammation)	False negative
	FNAC 2	PFMC (malignant lymphoma)	True Positive
	Biopsy	FL, grade 3	
6	FNAC	PFMC (malignant lymphoma)	True Positive
	Biopsy	FL, grade 3	
7	FNAC	PFMC (malignant lymphoma)	True Positive
	Biopsy	FL, grade 3	
8	FNAC	NFMC (inflammatory cells)	Unsatisfactory
	Biopsy	FL, grade 3	
9	FNAC	NFMC (inflammatory cells)	Unsatisfactory
	Biopsy	FL, grade 3	
10	FNAC	PFMC (malignant lymphoma)	True Positive
	Biopsy	FL, grade 3	

FNAC; fine needle aspiration cytology NFMC; negative for malignant cells
 PFMC; positive for malignant cells FL; follicular lymphoma

되어 나타나는 것이 특징이다. 큰 림프구에 비하여 작고 각진 핵을 가진 림프구가 수적으로 우세하였으며, 이들의 모양은 매우 유사하였다. 종양 세포는 여포중심세포가 대부분이므로, 정상 림프구에 비하여 약간 크고 핵막은 각지거나 불규칙하였다. 염색질은 정상 림프구에 비하여 미세하게 분포되어 있으며 핵소체는 거의 관찰되지 않았다. 탐식세포, 림프구와 조직구의 덩어리 및 유사분열상의 출현빈도는 10개의 고배율시야를 검색하였을 때 0~1개의 비율로 매우 드물게 나타났다. 림프구의 군집 (lymphoid aggregates)도 드물지 않게 관찰되었는데, 세포간의 접촉으로 인하여 주형 (molding)과 유사하였다 (Fig. 1). 슬라이드 배경에는 림프구의 세포질이 떨어져 나와 파편을 형성한 "lymphoglandular bodies"가 희미하지만 흔히 관찰되었다 (Fig. 1).

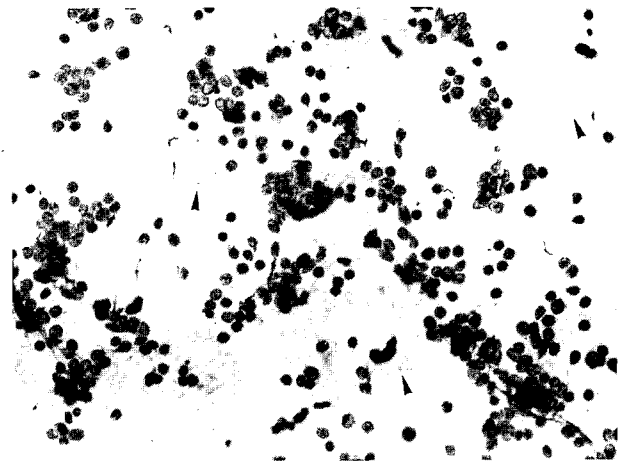


Fig. 1. Cytologic features of grade 1 follicular lymphoma. Frequent lymphoid aggregates mimicking small cell carcinoma. In the background, many lymphoglandular bodies (arrow head) are scattered. (Papanicolaou)

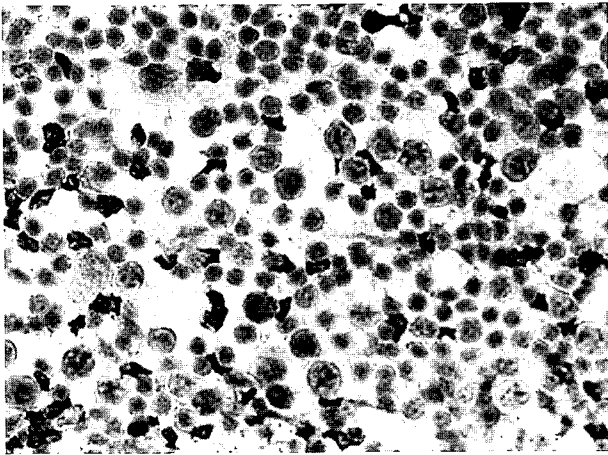


Fig. 2. Cytologic features of grade 3 follicular lymphoma. High proportion of atypical large centroblasts are admixed with a few small centrocytes. (Papanicolaou)

등급 3의 여포성 림프종의 경우, 비교적 둥글거나 난원형의 큰 핵을 가진 중심모세포가 주로 도말되었으며 등급 1 여포성 림프종에서 주로 나타나는 각진소림프구도 낮은 빈도로 관찰되었다 (Fig. 2). 중심모세포의 핵은 공포성이었고, 염색질은 미세하였으며 1~2개의 작은 핵소체가 핵막을 따라 나타났다. 저등급 여포성 림프종의 경우와 유사하게 10개의 고배율 시야를 검경하였을 때, 탐식세포, 림프구와 조직구의 덩어리 및 유사분열상은 거의 관찰할 수 없었다. 증례 5의 첫 번째 세침흡인 세포검체에서는 저배율상에서 섬유모세포와 레티쿨린이 덩어리로 흡인된 부분과 종양세포가 산재해 있는 부분이 혼재하였다. 이는 여포 내에 있는 수지상세포와 레티쿨린으로 인하여 림프구가 집합되어 나온 것으로 추정할 수 있다 (Fig. 3).

고 찰

본 연구 결과, 세포학적 검색이 적절한 표본중 여포성 림프종 진단의 정확도는 50%이었으며, 이는 다른 문헌에서 보고한 저등급 림프종의 세포학적 진단율 37~69%와 유사하다.^{3,7)} 등급 3 여포성 림프종의 경우 진단율이 80%에 이르렀으나, 주로 소세포로 이루어진 등급 1 여포성 림프종의 경우 반응성 증식으로 진단한 예가 60%에 이르러 위음성의 확률이 높았다. 문헌에 의하면 비호즈킨 림프종의 일반적인 세포학적 진단율은 80~94%로 보고되어 있으나, 저등급 림프종의 경우 60~70%로 낮아서 세포학적 진단의 어려움이 크

다.^{3,7)} 특히 여포성 림프종은 우리나라에는 발생빈도가 낮고, 종양세포들의 구성 성분이 크고 작은 림프구가 혼재하여 있으며, 고등급 림프종에 비하여 분명한 세포학적 악성도를 보이지 않으므로 반응성 림프절 병변으로 오인하기 쉽다.^{3,6)} 또한 세침흡인 세포검사 시 종양성 여포 사이에 있는 비종양성 림프구도 같이 나타날 수 있으므로 세침흡인 세포검사서 위음성을 초래할 가능성이 높다. 본 연구 결과, 림프종으로 진단할 수 있었던 예가 50%에 그치고, 위음성이 40%, 소세포암종의 전이로 진단한 예가 10% 였으며, 부적절한 검체가 3 예였다. 따라서 오진의 위험을 유도하는 요소를 사례에 따라 분석해보았다.

1) 부적절한 검체를 "NFMC"로 진단한 경우 (증례 1, 8, 9)

본 기관에서는 세침흡인 세포검사를 모두 임상 의가 시행하므로 흡인 직후 검체의 적절성을 판단할 수가 없어서 부적절한 검체의 비율이 비교적 높았다. 도말된 세포가 매우 적어서 진단적이지 못한 검체에서 "NFMC"로 진단하는 것은 신중히 검토되어야 할 사항이다. 도말된 세포가 매우 적거나 건조되어 정확한 모양을 관찰하기 어려운 때에는 "NFMC"로 하기보다 반드시 검체의 부적절함에 대한 기술을 하고, 재검을 유도하는 것이 세포 병리 진단의 정확도를 높이고 환자의 진단 과정도 보다 신속해질 수 있기 때문이다.

2) 반응성 증식으로 진단한 경우 (증례 2-4)

모두 여포성 림프종 등급 1 환자의 검체였다. 비교적 크기가 작고 분화가 좋은 림프구가 균일하게 도말되었으나 간혹 크고 작은 림프구가 함께 도말된 부위도 있어서 반응성 증식으로 진단한 것으로 생각한다. 여포성 림프종의 경우 비종양성 부분의 세포도 함께 흡인되며 종양 세포가 중심모세포 및 중심세포의 혼합된 비율로 나타나므로 진단에 어려움이 있다. 그러나, 반응성 증식의 림프절에서 나타나는 수많은 다양한 림프구에 비하여, 여포성 림프종의 혼합유형은 중심세포 및 중심모세포로만 분포되어 있는 곳이 대부분이므로, 림프구의 다양성이 매우 떨어진다. 또한 탐식세포, 림프구와 조직구의 덩어리와 유사분열상이 매우 드물다는 점을 염두에 둔다면, 최소한 양성 병변으로 판단하지 않고, 조직검사를 추천하거나 저등급

의 림프증식성 병변의 가능성을 제시할 수 있을 것이다.

3) 소세포암종의 전이로 진단한 경우 (증례 1)

여포성 림프종의 도말소견에서 대부분은 세포가 미만성으로 흩어져 있었으나 일부에서는 작은 크기의 림프구 군집 (lymphoid aggregates)이 나타나, 소세포암종의 전이로 오진할 수 있다 (Fig. 1). 또한 림프구의 군집으로 인하여 소세포암종에서 흔히 관찰할 수 있는 주형과 유사한 모양이 있었다. 그러나 도말배경을 자세히 살펴보면 "lymphoglandular bodies"가 관찰되고, 종양세포의 염색질은 소세포암종 세포에 비하여 비교적 엉겨진 형태였으며, 유사분열상이 거의 없는 점은 소세포암종보다 림프종을 더 의심하게 하는 소견이다. Papanicolau 염색에서는 lymphoglandular bodies가 슬라이드 배경에 흐리게 보이므로 주의 깊게 살펴야 한다.

4) 육아종성 염증으로 진단한 예 (증례 5)

첫 번째 세침흡인 세포검사의 도말은 섬유모세포와 레티쿨린이 덩어리로 흡인된 부분과 종양세포가 산재해 있는 부분이 혼재되어 나타났다. 이는 여포 내에 있는 수지상세포와 레티쿨린으로 인하여 림프구가 덩어리로 나올 수 있으며 여포성 림프종에서 관찰되는 소견으로 문헌에 보고되어 있다.³⁾ 이 섬유조직 덩어리 안에는 비슷한 모양의 종양성 림프구가 산재되어 있었으나, 가는 섬유다발로 싸여 있어서 세포의 자세한 특성을 파악하기 어려웠다 (Fig. 3). 그러나 여포성 림프종에서 섬유조직과 레티쿨린 덩어리 안에 림프구 군집이 나타나는 소견을 인지하고 덩어리와 별개로 도말된 림프구들의 비교적 균일한 형태, 탐식세포, 림프구와 조직구의 덩어리 유사분열상이 거의 없는 특징을 살펴본다면 오진을 피할 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

반응성 증식을 보이는 림프절의 세포학적 소견은, 도말된 슬라이드의 대부분의 부위에서 림프구의 성숙 단계에 따른 다양한 세포 성분을 관찰할 수 있는 반면, 여포성 림프종은 비교적 균일한 모양의 종양 세포

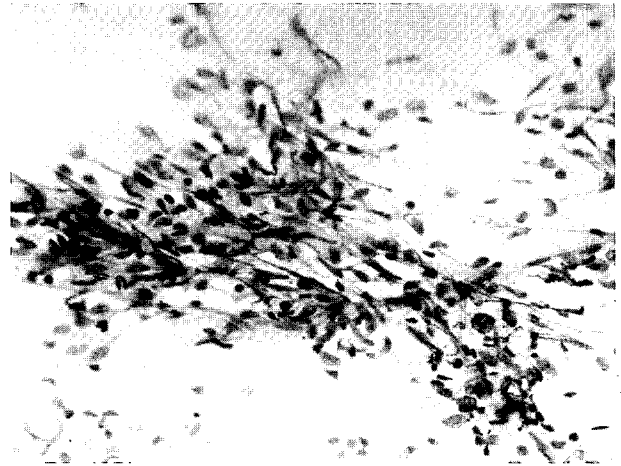


Fig. 3. FNAC findings of case 5. A focus of cluster formation mimicking granuloma is seen(Papanicolaou)

들이 수적으로 우세하게 모여 있는 곳이 반드시 있으며, 도말된 림프구들의 다양성이 부족하고, 반응성 증식병변에서 흔히 찾을 수 있는 탐식세포와 림프구와 조직구의 덩어리가 매우 드물게 나타난다. 그러므로, 세포의 구성 성분이 얼마나 단조로운지 여부와 탐식세포, 림프구와 조직구의 덩어리의 출현 빈도를 종합하여 판단한다면, 여포성 림프종을 반응성 병변으로 오진하는 경우가 낮아질 것으로 생각한다. 또한 여포성 림프종에서 흔히 나타나는 림프구 군집으로 인하여 소세포암종이나 기타 소세포로 이루어진 종양과 감별 진단이 필요할 때, 슬라이드 배경을 유심히 살펴 보아 "lymphoglandular bodies" 를 찾는 것이 유용하다.

참 고 문 헌

1. Kim DW, Jin SY, Lee DW, Lee CS: Diagnostic usefulness of fine needle aspiration cytology on lymphadenopathy. An analysis of 1216 cases. *Kor J Cytopathol* 8:11-19, 1997
2. Saboorian MH, Ashfaq R: The use of fine needle aspiration biopsy in the evaluation of lymphadenopathy. *Semin Diagn Pathol* 18:110-123, 2001
3. Suh YK, Shabaik A, Meurer WT, Shin SS: Lymphoid cell aggregates: A useful clue in the fine-needle aspiration diagnosis of follicular lymphomas. *Diagn Cytopathol* 17:467-471, 1997
4. Silvana P, Silvana DP, Loredana A, Cesare B, Franco R: Diagnostic assessment of enlarged superficial lymph node by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 37:853-866, 1993
5. Sneige N, Dekmezian RH, Katz RL, et al.: Morphologic and

- immunocytochemical evaluation of 220 fine needle aspirates of malignant lymphoma and lymphoid hyperplasia. *Acta Cytol* 34:311-322, 1990
6. McNeely TB: Diagnosis of follicular lymphoma by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 36:866-868, 1992
 7. Cater TR, Feldman PS, Innes DJ, Frierson HF, Frigy AF: The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of lymphoma. *Acta Cytol* 32:848-853, 1988
 8. Rassidakis GZ, Tani E, Svedmýr E, Porwit A, Skoog L: Diagnosis and subclassification of follicle center and mantle cell lymphomas on fine-needle aspirates. A cytologic and immunocytochemical approach based on the Revised European-American Lymphoma (REAL) classification. *Cancer* 87:216-223, 1999