

난소의 원발 투명세포암종의 세포소견

성균관대학교 삼성제일병원 병리과

박 지 영 · 김 혜 선 · 최 종 순

= Abstract =

Cytologic Findings of Clear Cell Carcinoma of Ovary

Ji Young Park, M.D., Hye Sun Kim, M.D., and Jong Sun Choi, M.D.

Department of Pathology, Samsung Cheil Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

The objective of this study was to evaluate the cytomorphologic features of histologically confirmed clear cell carcinoma of the ovary and to evaluate the applicability of scrape or fine-needle aspiration cytology in making an intraoperative diagnosis. We reviewed scrape or fine-needle aspiration cytology findings in tissues taken from 6 patients with clear cell carcinoma of the ovary. The cytologic diagnosis was based primarily on findings in alcohol-fixed, hematoxylin-eosin (H-E) stained smears. The formation of material resembling a basement membrane was a characteristic finding in these smears. This extracellular hyaline material was stained light pink with H-E and was frequently found within tumor cell clusters as well as in the background material. Multinucleated giant cells were found occasionally. Each tumor cell had an abundant, clear, or granular cytoplasm with a distinct cellular membrane. Scrape cytology is a simple and rapid supportive method and could be helpful in diagnosing clear cell carcinoma of the ovary, especially when marked artifacts appear in the frozen section.

Key words: Cytology, Ovary, Adenocarcinoma, Clear cell

논문접수 : 2006년 2월 23일

게재승인 : 2006년 3월 7일

책임저자 : 최 종 순

주 소 : (100-380) 서울시 중구 목정동 1-19, 삼성제일병원 병리과

전 화 : 02-2000-7662

팩 스 : 02-2000-7779

E-mail address : jscmd.choi@cgh.co.kr

서 론

난소의 투명세포암종(clear cell adenocarcinoma)은 악성 상피암종의 4~5%를 차지하며, 투명세포와 유리 모양바탕질이 특징이다. 투명세포암종은 난소의 다른 상피세포암종에 비해 화학약물치료에 반응을 잘 하지 않으며, 예후가 좋지않은 것으로 알려져 있다.^{1,2} 투명세포암종의 임상소견이나 병리소견에 대한 연구보고는 많이 있으나,^{3,6} 세포소견에 대한 보고는 그리 많지 않다.^{3,4,6-8} 본 연구에서 저자들은, 난소에 발생한 투명세포암종을 긁거나, 세침흡인하여 얻은 세포진을 종합하여 세포학적 특징을 알아보려고 하였다. 또 이러한 세포소견을 동결절편진단에 이용해 보고자 하였다.

재료 및 방법

2003년 1월부터 2005년 5월까지 삼성제일병원 병리과에 수술 중 진단을 위해 의뢰된 난소종양 중에서 조직학적으로 원발 투명세포암종으로 확진된 6예를 대상으로 찰과표본(scraping)과 세침흡인 세포검사를 하였다. 찰과표본은 동결절편검사를 위한 조직을 얻은 후 육안적으로 종양의 대표적인 부분의 표면을 긁어 얻은, 직경 1~2mm의 세포덩이를 두 장의 슬라이드를 이용하여 도말하였다. 도말한 슬라이드 중 한 장 또는 두 장을 90% 알코올에 5분간 고정하여 동결절편 조직과 함께 헤마톡실린-에오진염색을 시행하였다. 역시 같은 방법으로 얻은 슬라이드들 중 한 두 장은

밤새 알코올에 고정하여 다음날 Papanicolaou (Pap)염색을 하였고, 그 중 한 예(case 6)는 공기 중에 말린 후 May-Grunwald- Giemsa (MGG) 염색을 추가하였다. 절제한 조직의 세침흡인은 24게이지 굵기의 바늘로 흡인하여 얻은 세포조직을 슬라이드에 도말한 후, 알코올에 고정하여 각각 헤마톡실린-에오진 염색과 Pap 염색을 하였다.

모든 예에서 절제한 조직을 10% 포르말린에 고정하고, 탈수와 함수 과정을 거친 다음, 파라핀에 포매 후 박절하여 조직진단을 위한 슬라이드를 제작하였다.

결 과

환자의 나이는 평균 45.5세 (범위 33~57세)로 한쪽 난소에 병변이 있는 경우가 5예, 양쪽을 침범한 예가 1예 있었다. 한 예에서 자궁내막증을 동반하였다 (Table 1).

세포진의 도말 양상은 6예 모두 세포충실도가 높았으며 소견이 비슷하다 (Table 2). 찰과표본과 세침흡인 표본의 세포진은 방법에 따른 차이가 없이 서로 유사하였다. 세포들은 주로 날개로 흩어져있거나 작은 유두 모양을 이루기도 하였으나 대부분의 경우는 서로 겹쳐진 덩어리모양이나 판모양으로 배열하고 있었다. 헤마톡실린-에오진 염색한 세포진을 저배율에서 관찰했을 때 모든 예에서 쉽게 발견할 수 있었던 것은 연한 분홍색을 띠는 유리질 물질이었다. 이것들은 대개 잎이 떨어진 나뭇가지모양이거나 타원형 혹은 판모양으로 불규칙하게 흩어져 있었다. 좀 더 자세히 들여다

Table 1. Clinicopathologic features of clear cell carcinomas of ovary

Case No.	Age (yrs)	Cytologic specimen	Tumor location	Size (cm)	Endometriosis	Other	Peritoneal washing cytology
1	52	Scrape	Left ovary	15.5×11×5.5	No	Metastasis to omentum & peritoneum	PFMC
2	33	Scrape	Left ovary	10.5×9×8	No	Metastasis to paraaortic LN	NFMC
3	52	Scrape and FNAC	Right & left ovary	7.5×6×1(Rt) 11×10×4(Lt)	Yes		PFMC
4	44	Scrape and FNAC	Right ovary	11×8×7.5	No	Peritoneal endometriosis	NFMC
5	57	Scrape	Right ovary	20×13×2	No	Metastasis to omentum	PFMC
6	35	Scrape and FNAC	Left ovary	15×15×8	No	Hypercalcemia	NFMC

FNAC: fine needle aspiration cytology. PFMC: positive for malignant cells. NFMC: negative for malignant cells. LN: lymph node

Table 2. Cytologic features in clear cell carcinoma of ovary (n=6)

Cytologic Features	No. of cases
Cellularity	
Low	0
Moderate	3
High	3
Smear background	
Hyaline materials	6
Apototic cells	3
Necrosis	2
Calcification	1
Arrangement of tumor cells	
Papillary clusters	6
Single cells	5
Flat sheets	2
Tumor cells	
Bare nuclei	5
Cytoplasmic eosinophilic inclusion	5
Cytoplasmic vacuole	5
Intranuclear inclusion	4
Phagocytosis of lymphocytes	4
Raspberry body	4

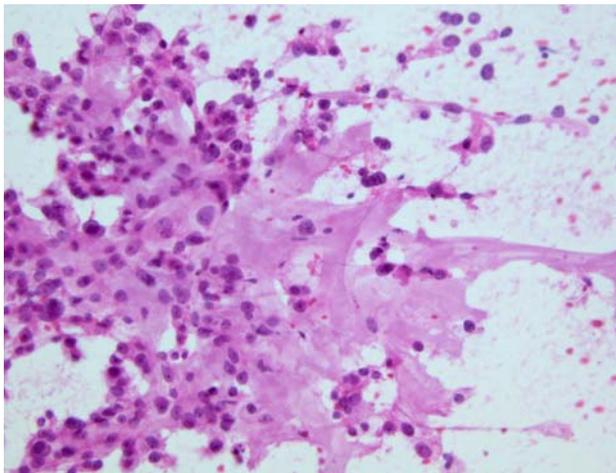


Fig. 1. Scrape cytology findings. The smear shows a cohesive sheet of tumor cells with eosinophilic hyaline basement membrane like materials. (H-E)

보면 이런 물질들이 세포사이사이에 기저막처럼 보이기도 하였다 (Fig. 1). 유리양 물질은 MGG염색에서는 진한 자주색이거나 푸른 보랏빛을 띠고, Pap 염색에서는 푸른 녹색으로 보였다. 암세포가 둥근 유리양 물질을 둘러싼 구조로서 투명세포암종의 세포진에서 특징적 소견으로 기술되었던 “raspberry body”^{4,5,9}는 4예에서 관찰하였는데, 비교적 드물게 존재하였다(Fig. 2).

세포는 세포질이 비교적 풍부하였고 세포간의 경계가 명확하였으나 일부 세포간 함포체를 이루기도 하

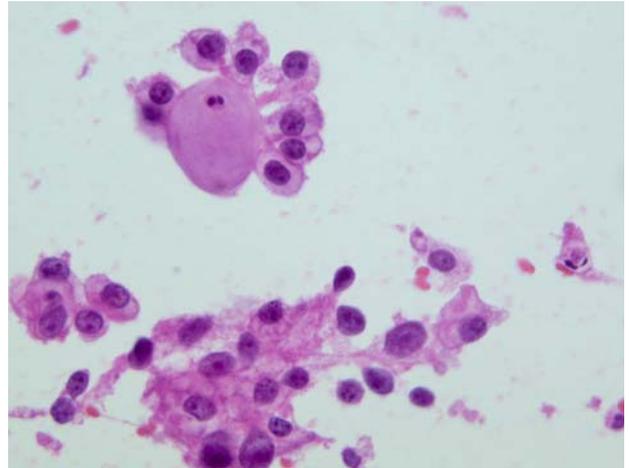


Fig. 2. Raspberry body. Typical cell cluster with hyaline stromal core is present. (H-E)

였다. 종양의 조직소견에 따라 세포의 종류가 구별되었는데, 각각 핵이 중앙에 위치하고 풍부한 세포질을 가진 세포, 비교적 크기가 작고 진한 분홍색의 호산성 세포질에 의해 번두리로 핵이 밀려있는 세포, 고도의 핵비정형을 보이는 세포, 세포덩이에서 핵이 밖으로 밀려 성냥알모양을 보이는 징세포(hobnail cells) 등이었다 (Fig. 3). 세포질은 호산성의 아주 고운 입자를 가지기도 하였으나, 대부분 작은 공포를 가지고 있었다. 대부분(5예)에서 세포질내 호산성의 둥근 유리질봉입체를 흔히 보았다(Fig. 4). 상대적으로 세포질의 양이 많아서 핵-세포질간 비율은 높지 않았다. 종양세포의 핵은 둥글거나 다각형으로 중앙에 뚜렷한 핵소체가 한 개 혹은 서너 개까지 보였다. 핵 중앙을 차지하는 투명한 핵봉입체가 모든 예에서 흔히 보였다.

3예에서 종양세포 외에 대식세포로 생각되는 다핵 거대세포가 흔히 보였고(Fig. 5), 세포고사(apoptosis)를 보이는 세포들이 보였다.

고 찰

난소의 투명세포암종은 악성 상피종양으로 비교적 특징적인 조직소견을 보이지만, 다양한 조직양상으로 나타나고, 얼음 결정 등으로 인해 동결진단을 할 때 어려움이 있다. 난소 종양의 수술 중 조직진단은 수술의 범위나 림프절 박리 등을 결정하는데 필수적이다. 수술 중 난소종양을 진단하는 데에 동결절편의 유용성이나 한계 등은 이미 많은 연구가 되었으며,^{10,11}

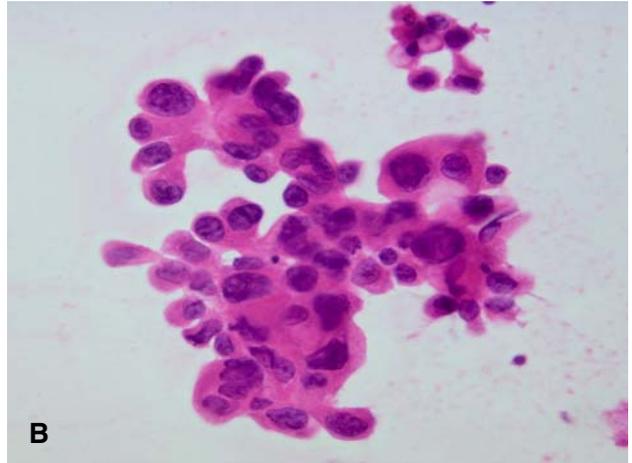
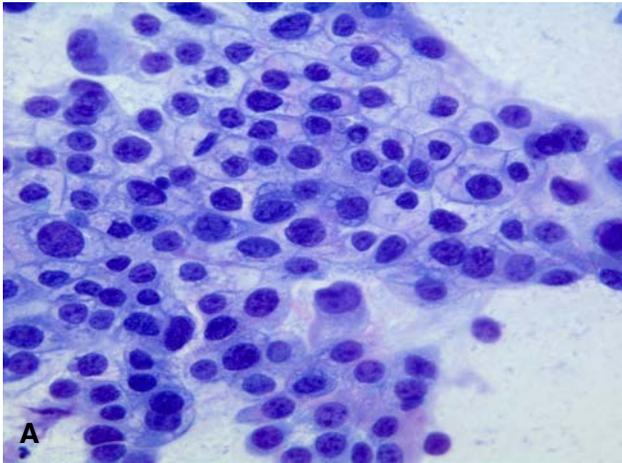


Fig. 3. High power view of scrape cytology. (A) Tumor cells show distinct cellular membrane, clear or abundant cytoplasm with centrally located nuclei. (Giemsa) (B) Tumor cells have granular or dense eosinophilic cytoplasm with peripherally displaced nuclei in hobnail appearance. Nuclear pleomorphism is also present. (H-E)

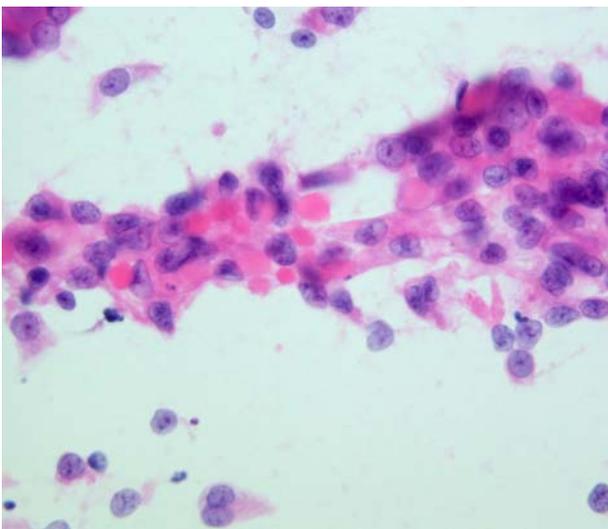


Fig. 4. High power view of scrape cytology. There are hyaline globules in cytoplasm and intercellular spaces (arrows). (H-E)

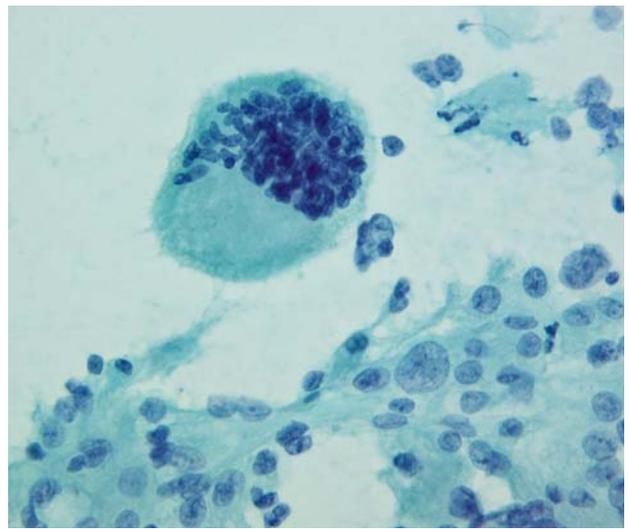


Fig. 5. High power view of scrape cytology. A multinucleated giant cell with abundant cytoplasm is present. (Papanicolaou)

최근에는 세포진을 이용한 연구가 다수 보고 되었다.^{8,12-14} 본 연구에 이용한 6예의 경우도 동결절편진단 시 2예만 투명세포암종이라고 진단한 반면 나머지 4예는 감별진단에 포함되었다.

기저막과 유사한 호산성 유리양 물질은 세포진 진단에서 투명세포암종을 진단할 때 중요한 열쇠가 된다. 1997년에 Ito 등⁹이 중앙에 둥근 유리양 물질을 중심으로 종양세포들이 둘러싸고 있는 특징적인 둥근 구조를 난소의 투명세포암종이 있는 환자의 복수에서 처음 기술하면서 “raspberry body”라 명명하였다. 이런 구조들은 간질에 따로 떨어진 조각으로 존재하기도

한다. 이런 물질들은 주로 Diff-Quik 염색이나 Giemsa 염색에서 잘 보이는 것으로 기술되나^{3-5,7,9} 헤마톡실린-에오진 염색 표본에 관한 보고는 드물다.⁸ 본 연구에서는 간질의 유리양 물질이 모든 증례에서 흔히 보였으나, 이들은 불규칙적으로 간질에 존재하거나 세포 사이사이에 존재하였고, 특징적인 “raspberry body”를 완전히 갖춘 것은 흔하지 않았다. 또한 이들은 헤마톡실린-에오진 염색에서 밝은 분홍색을 띠는 물질로 잘 구별되었다.

세포진으로 투명세포암종과 감별해야 할 질환으로 난황낭종양, 장액낭샘암종이 있다.

난황낭종양은 대부분 어린 연령에서 발생하고, 조직에서 특징적인 Schiller-Duval body를 찾는다면 쉽게 진단할 수 있으나, 때때로 동결절편진단을 할 때 투명세포암종과 감별하기 어려운 경우가 있다.

난황낭종양의 세침흡인세포진은 상당량의 점액물질이 배경에 불규칙하게 분포한다. 종양세포는 유두형태 혹은 느슨한 세포덩이로 존재하고, 날개세포는 드물게 보인다. 또한 세포질내 분홍색의 균질한 봉입체가 보인다.^{3,15,16} 투명세포암종에 비해 세포충실도가 떨어지고, 날개세포가 비교적 드물며, 핵의 비정형이 더 심하고, 핵 세포질의 비율이 더 높다. 세포사이 경계가 불명하고, 세포질은 얇지만 거의 없거나 있어도 풍부하지 않다.

장액낭샘암종은 유두형태로 흔히 존재하고, 고등도의 핵비정형을 보이며, 투명세포암종에서 볼 수 있는 유리양 물질을 보이지 않는다.

결 론

본 연구에서 투명세포암종의 세포소견은 흔히 유두모양 배열을 하고 있으며, 배경 및 버팀질에 가지모양 혹은 둥근 유리양 물질을 자주 볼 수 있고, 세포사이 경계가 명확하며, 세포질이 풍부하고 얇았다. 조직진단은 버팀질의 유리양 물질과 투명한 세포질 등의 특징적 소견을 발견하면 어렵지 않게 진단할 수 있으나, 다양한 배열과 모양을 보이므로 진단의 어려움이 있다. 특히, 동결절편시 조직을 얼린 후 박절하기까지 시간이 지체되거나, 동결박절기 내부의 온도가 지나치게 낮은 경우, 인위적인 세포질 내 공포나 봉입체가 생길 수 있다. 또 점액세포암종일 때에도 세포질 내 점액으로 인해 투명한 세포질을 보일 수도 있으며, 투명세포암종도 일부 반지모양세포가 있을 수 있고 점액성 세포질로 나타난다. 특히 낭 변화가 거의 없는 충실한 고형 투명세포암종일 경우 세포질이 투명하더라도 그것이 특징적 소견인지, 인위적 소견인지 쉽게 판단하기가 어렵고, 다른 상피세포암종과의 감별도 쉽지 않다. 바탕질의 유리양물질은 세포진과 동결절편 모두에서 쉽게 보인다. 수술중 세포검사 단독으로 진단을 할 수는 없으나, 구성 세포의 모양과, 염색질의 분포 등을 잘 볼 수 있는 장점이 있다. 동결절편의 인공산물 변화로 세포의 자세한 모양을 관찰하기 어려운 경우, 세포검사를 시행하면, Diff-Quik 염색을 따

로 하지 않아도 동결절편용 헤마톡실린에오진 염색에서 진단적 가치가 있는 분홍색의 유리양 물질이 잘 보이고, 투명세포암종의 비교적 특징적인 세포소견으로 진단에 도움을 받을 수 있다.

참 고 문 헌

1. Montag AG, Jenison EL, Griffiths CT, Welch WR, Lavin PT, Knapp RC. Ovarian clear cell carcinoma. A clinicopathologic analysis of 44 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:85-96.
2. Cha SH, Park H, Seong SJ, et al. Clinicopathologic characteristics and survival rate of primary clear cell carcinoma of the ovary. *Korean J Gynecol Oncol* 2003;14:140-50.
3. Kuwashima Y, Uehara T, Kurosumi M, et al. Cytological distinction between clear cell carcinoma and yolk sac tumor of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996;17:345-50.
4. Atahan S, Ekinci C, Icli F, Erdogan N. Cytology of clear cell carcinoma of the female genital tract in fine needle aspirates and ascites. *Acta Cytol* 2000;44:1005-9.
5. Jimenez Heffernan JA, Vicandi B, Gonzalez Peramato P, et al. Cytologic features of clear cell carcinoma of the female genital tract. Diagnostic value of the "raspberry body" in nonexfoliative cytologic specimens. *Acta Cytol* 2004;48:47-51.
6. Khunamornpong S, Thorner PS, Suprasert P, Siriaunkgul S. Clear cell adenocarcinoma of the female genital tract: presence of hyaline stroma and tigroid background in various types of cytologic specimens. *Diagn Cytopathol* 2005;32:336-40.
7. Hirokawa M, Shimizu M, Nakamura E, et al. Basement membrane material and tigroid background in a fine needle aspirate of clear cell adenocarcinoma of the cervix. A case report. *Acta Cytol* 2000;44:251-4.
8. Khunamornpong S, Siriaunkgul S. Scrape cytology of the ovaries: potential role in intraoperative consultation of ovarian lesions. *Diagn Cytopathol* 2003;28:250-7.
9. Ito H, Hirasawa T, Yasuda M, Osamura RY, Tsutsumi Y. Excessive formation of basement membrane substance in clear cell carcinoma of the ovary: diagnostic value of the "raspberry body" in ascites cytology. *Diagn Cytopathol* 1997;16:500-4.
10. Michael CW, Lawrence WD, Bedrossian CW. Intraoperative consultation in ovarian lesions: a comparison between cytology and frozen section. *Diagn Cytopathol* 1996;15:387-94.
11. Pinto PB, Andrade LA, Derchain SF. Accuracy of

- intraoperative frozen section diagnosis of ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001;81:230-2.
12. Shidham VB, Dravid NV, Grover S, Kher AV. Role of scrape cytology in rapid intraoperative diagnosis. Value and limitations. *Acta Cytol* 1984;28:477-82.
 13. Kim K, Phillips ER, Paolino M. Intraoperative imprint cytology: its significance as a diagnostic adjunct. *Diagn Cytopathol* 1990;6:304-7.
 14. Scucchi LF, Di Stefano D, Cosentino L, Vecchione A. Value of cytology as an adjunctive intraoperative diagnostic method. An audit of 2,250 consecutive cases. *Acta Cytol* 1997;41: 1489-96.
 15. Mizrak B, Ekinici C. Cytologic diagnosis of yolk sac tumor. A report of seven cases. *Acta Cytol* 1995;39:936-40.
 16. Afroz N, Khan N, Chana RS. Cytodiagnosis of yolk sac tumor. *Indian J Pediatr* 2004;71:939-42.