

## 림프절 세침흡인 세포소견 -반응성 증식과 악성림프종-

인제대학교 의과대학 부산백병원 병리과

김 찬 환

### Fine Needle Aspiration Cytology of Lymph Node -Reactive Hyperplasia vs Malignant Lymphoma-

Chan-Hwan Kim, MD, Ph.D.

Department of Pathology, Busan Paik Hospital, Inje University

#### 서 론

1900년대 초부터 림프절 증대에 대한 세침흡인 세포학적 검사(Fine needle aspiration cytology, 이하 FNA)가 실시된 이후로 현재까지 림프절 증대를 평가함에 있어서 FNA는 최소한의 침습적 기술(minimally invasive technique)이면서도 신속, 정확, 그리고 유용한 정보를 제공해왔다.<sup>1-3</sup> 특히 증대된 림프절이 원발성 병변인지 아니면 전이성 종양에 의한 증대인지에 대한 정보뿐만 아니라, 원발성인 경우 반응성 증식(reactive hyperplasia)인지 또는 종양성(malignant lymphoma)인지에 대한 매우 유용한 정보를 신속하게 임상 의사에게 제공해 줄 수 있다. 또한 증대된 림프절이 실제로 림프절인지 아니면 다른 장기 또는 조직인지의 확인에도 유용하게 이용된다. 따라서 림프절의 FNA를 통해 반응성 증식과 같은 양성 병변을 악성

종양과 감별하여 진단함으로써 불필요한 외과적 절제를 방지하는 효과뿐만 아니라 이미 진단된 암환자의 재발확인 및 병기(staging)를 결정할 수 있고, 전이성 종양의 원발부위를 추정할 수 있게 해준다.

신체 각 부위의 림프절 FNA의 외국통계를 보면 반응성 증식이 약 50%내외로 가장 많다.<sup>4,8</sup> 특히 어린 나이에서는 반응성 증식의 빈도가 더욱 높고, 악성의 경우는 5% 미만인 걸로 보고되어 있다.<sup>9</sup> 반응성 림프구 증식의 원인은 잘 모르는 경우가 많지만, 일부에서 바이러스나 박테리아 또는 진균 감염이나 종양 등에 의해 국소적, 전신적 자극으로 인한 이차적인 것으로 추정하고 있다. 임상적으로 지속적이거나 점점 커지는 림프절 증대의 경우에 FNA는 악성 림프종의 가능성을 배제하는데 큰 도움이 될 수 있다.

림프절 FNA를 관독할 때에는 환자의 임상적 정보와 함께 기본적으로 도말세포의 밀도(cellularity), 도

논문접수 : 2006년 9월 11일

게재승인 : 2006년 9월 15일

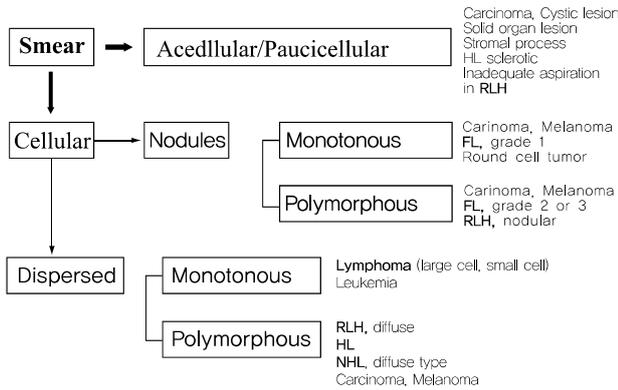
책임저자 : 김 찬 환

주 소 : (614-735) 부산광역시 부산진구 개금동 633-165, 인제대학교 의과대학 부산백병원 병리과

전 화 : 051-890-6636

팩 스 : 051-893-9322

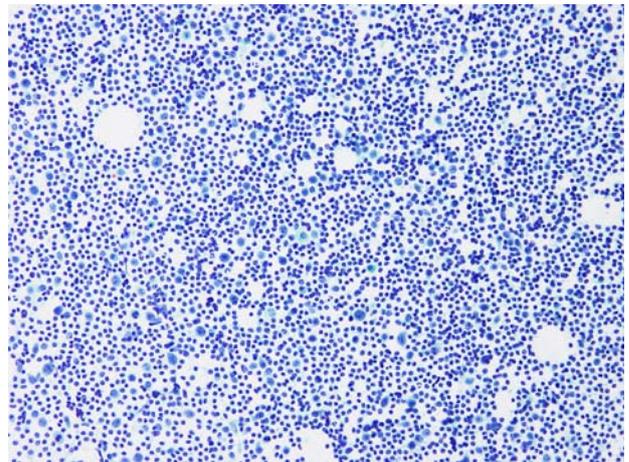
E-mail address: pathkim@inje.ac.kr



**Fig. 1.** Flow chart for the morphologic evaluation of lymph node FNA. HL: Hodgkin lymphoma. RLH: Reactive lymphoid hyperplasia. FL: Follicular lymphoma. NHL: Non-Hodgkin lymphoma.

말 모양 (pattern of smear), 도말된 세포의 구성 (composition) 및 대다수를 차지하는 세포 (dominant cells) 그리고 도말 배경 (background) 등을 체계적으로 세밀히 관찰해야 한다. 먼저 도말된 세포의 밀도는 증대된 림프절에 대한 FNA가 제대로 되었다는 것을 전제로 해서 세포가 별로 도말되지 않은 것부터 많은 세포가 도말된 것까지 다양한 양상으로 나타난다 (Fig. 1). 반응성 증식이나 악성 림프종의 경우에는 대부분 높은 세포 밀도를 보이며, 상피암이나 경화성 호지킨 림프종 같은 악성의 경우와 기질성분이 많은 병변이거나 낭성변화를 보이는 병변의 경우는 세포 밀도가 매우 낮을 수 있다.

세포 밀도가 높게 나타난 도말에서는 도말된 세포들이 미만성으로 넓게 펼쳐져 있거나 크고 작은 결절을 형성하는 모습을 보이며 종종 두 형태가 뒤섞여 보이기도 한다. 림프절의 반응성 증식 도말에서는 이러한 모습들이 다 나타날 수 있는데 이는 반응성 증식의 조직학적 소견이 소포형 (follicular), 미만형 (diffuse), 동형 (sinus), 그리고 혼합형 (mixed)으로 나타나는 것<sup>10</sup>을 감안한다면 쉽게 이해된다. 몇몇 예외가 있지만 악성 림프종과의 차이점은 그 구성세포의 다양성 (polymorphous)에 있다고 할 수 있다. 즉, 악성 림프종의 도말에서는 한 두 종류의 중앙세포들이 증식되어 비교적 단조로운 (monotonous) 도말 양상을 보이는 반면 반응성 증식의 FNA 소견은 기본적으로 그 구성세포가 작고 둥근 성숙된 림프구부터 중심세포와 중심모세포로 알려진 중간크기 및 큰 림프구 (transformed lymphocytes), 면역모세포, 형질세포, 조직

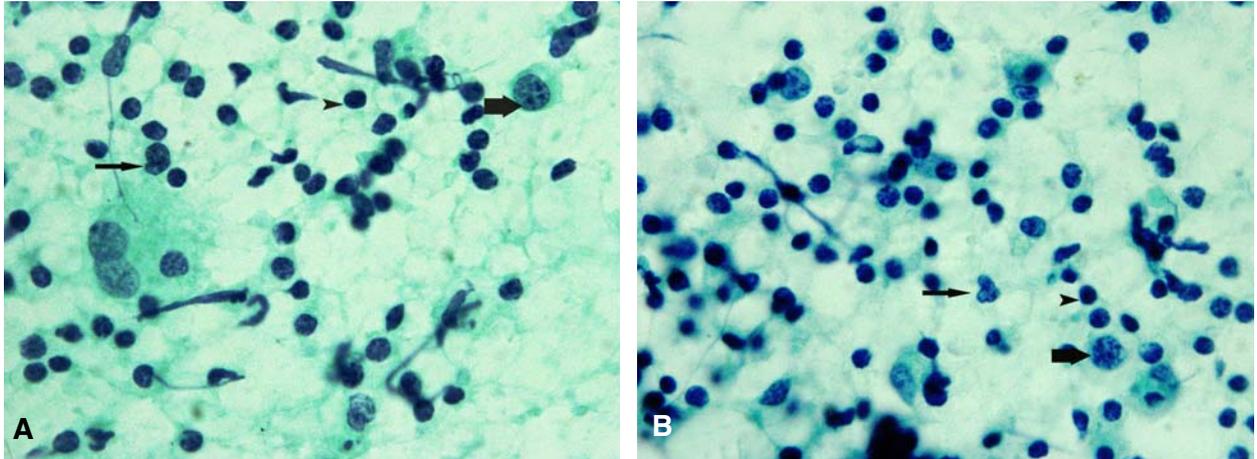


**Fig. 2.** Polymorphous smear pattern in case of reactive lymphoid hyperplasia. (papanicolaou)

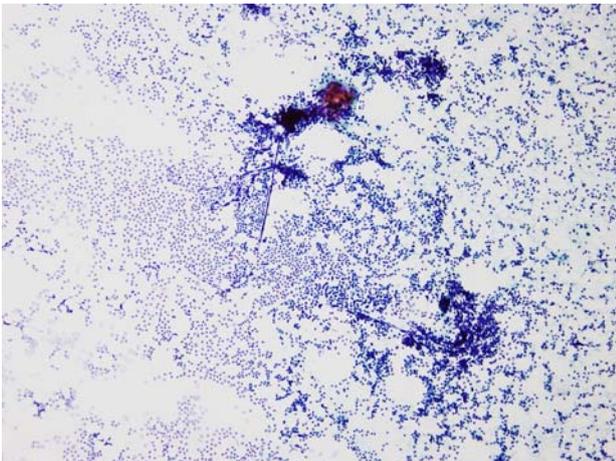
구 (histiocytes) 및 수지상세포 (dendritic cell), 그리고 핵지꺼기를 탐식한 대식세포 (tingible body macrophages) 등 다양한 세포들이 혼재되어 나타난다 (Fig. 2). 그러나 항상 대부분을 차지하는 세포는 작은 성숙 림프구이다.

FNA 도말에서 중심세포 (centrocyte)는 일반적으로 작은 림프구보다는 크지만 그들 중에도 크고 작은 것이 있다. 핵막은 불규칙하고 흔히 찌그러져 (cleaved) 보인다. 핵소체는 보이지 않으며, 염색질은 굵은 과립상으로 보인다. 세포질은 소량이지만 작은 림프구보다는 대체로 많다 (Fig. 3). 중심모세포 (centroblast)는 대체로 크고 둥근 핵과 평탄한 (smooth) 핵막을 가진다. 소량의 세포질이 항상 관찰되며, 미세한 과립상의 염색질과 한 두 개의 작고 뚜렷한 핵소체를 가진다. 작은 성숙 림프구는 외투세포 (mantle cell)와 변연부세포 (marginal zone cell)로 나눌 수 있으며 두껍고 평탄하거나 약간 불규칙한 핵막을 가진다. 하지만 중심세포보다는 평탄한 핵막을 나타낸다. 염색질은 굵은 과립상이며 핵소체는 보이지 않는다. 세포질은 거의 관찰되지 않는다.

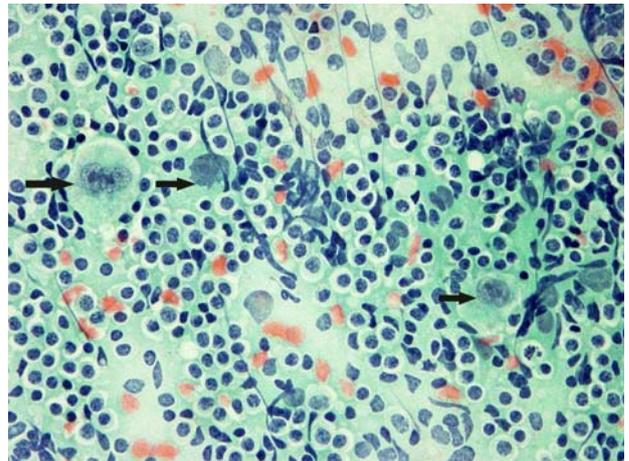
소포형 증식의 경우에 흔히 다양한 크기의 세포군집 (결절)이 도말되어 관찰된다. O'Dowd 등<sup>11</sup>은 이들 결절이 주로 크고 작은 림프구 및 조직구와 대식세포들로 구성되어 있는 것을 보고 '림프조직구 군집 (lymphohistiocytic aggregates)'이라는 용어를 사용하였다 (Fig. 4). 그러나 림프조직구 군집이 나타난다고 해서 소포형 반응성 증식 또는 기타 양성 림프구 증식이라고 진단할 수는 없다. 저등급 또는 중등도 등급의



**Fig. 3.** A and B, centrocytes (thin arrow), centroblasts (thick arrow), and small mature lymphocytes (arrowhead) are seen on the smear of reactive hyperplasia of lymph node. (Papanicolaou)



**Fig. 4.** Small-sized and ill-defined 'lymphohistiocytic aggregates' at center upper and right side. (Papanicolaou)



**Fig. 5.** Note several Hodgkin cells (arrows) in polymorphous smear pattern in case of Hodgkin lymphoma. (Papanicolaou)

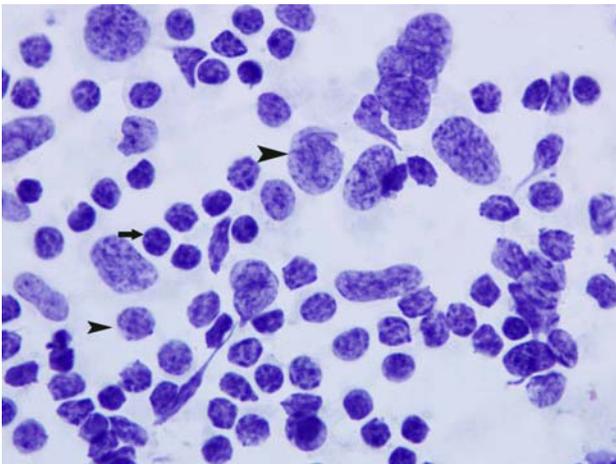
소포형 림프종 (follicular lymphoma)에서도 유사한 림프구 군집이 관찰될 수 있기 때문이다.<sup>12</sup>

도말된 세포의 다양성 또한 림프절의 반응성 증식에만 국한되어 나타나는 것은 아니다. 혼합세포형 (mixed cellularity) 또는 림프구 풍부형 (lymphocyte-rich) 호지킨 림프종 (Fig. 5)이나, 역시 혼합형의 큰세포 림프종, 소포형 림프종, 그리고 말초 T-세포 림프종 (Fig. 6) 등에서도 다양한 모양과 크기의 세포가 도말되어 나타나므로 감별을 해야 한다. 증례에 따라 특히 소포형 림프종의 경우에는 반응성 증식과의 감별이 매우 어려울 수 있지만, 대체로 도말된 세포의 양상 및 대부분을 차지하는 세포의 유형을 관찰하고, 위에서 언급한 반응성 증식에서 도말되는 세포들과 세포학적 형태를 비교 한다면 진단에 많은 도움이 될

수 있다.

일반적으로 악성 림프종의 도말에서 종양성 림프구들은 작은 크기의 종양세포라 해도 반응성 증식 때의 작은 성숙 림프구보다 크며, 염색질이 보다 창백하게 나타난다 (Fig. 6). 따라서 세포의 다양성을 보이는 악성 림프종 도말에서 간간히 관찰되는 작은 성숙 림프구들을 관찰할 수 있다면 종양세포와 비교함으로써 진단에 도움이 된다.

마지막으로 림프절 FNA의 판독에서 고려되어야 할 요소는 도말의 배경이라고 할 수 있다. 도말된 세포들의 양상이나 구성이 반응성 증식이 의심되더라도 도말의 배경에서 특별한 세포들이나 소견을 관찰할 수 있다면 감별진단이나 좀 더 자세한 진단에 도달할 수 있을 것이다. 예를 들면, Reed-Sternberg 세포를 관찰함



**Fig. 6.** Polymorphous smear pattern in case of peripheral T-cell lymphoma. Variable-sized and shaped neoplastic lymphoid cells (arrowheads) compared with small dark reactive lymphocytes (arrow). (Papanicolaou) (A courtesy of Jinman Kim, M.D., Chungnam National University of Medicine)

으로서 호지킨 림프종을 진단하는데 도움이 되고, 육아종 (granuloma)은 결핵성 림프절염의 진단에 도움이 된다. 톡소플라즈마 림프절염의 경우에는 단핵구양 (monocytoid) B 세포와 상피양 조직구 (epithelioid histiocytes)가 흔히 관찰되므로 임상 의사에게 혈청 검사로서 확진을 할 수 있도록 정보를 제공할 수 있다.<sup>13</sup> 내피세포 (endothelial cells)의 군집과 호산구, 그리고 Warthin-Finkeldey 거대세포 등이 도말의 배경에서 관찰되면 Kimura 병을 의심해볼 수 있다.<sup>14</sup>

그 외에도 도말의 배경에서 괴사나 이물반응 (foreign body reaction), 호중구와 같은 염증세포의 빈번한 출현, 혈색소 등의 색소를 함유한 조직구, 또는 림프조직 외의 다른 조직이 섞여있는 것 등을 관찰한다면 반응성 증식과 감별하는 중요한 요소가 될 수 있다.

결론적으로 림프절 FNA에서 반응성 림프구 증식을 진단하는데 있어서 도말의 양상과 도말된 세포의 다양성 그리고 도말 세포의 대부분을 차지하는 작은 성숙 림프구 등이 악성 림프종과 감별하는 매우 중요한 요소라 할 수 있다. 그러나 소세포 림프종 (small lymphocytic lymphoma)이나 외투세포 림프종 (mantle cell lymphoma), 변연부세포 림프종 (marginal zone lymphoma), 소포형 림프종 (follicular lymphoma) 등 많은 종류의 악성 림프종과의 감별에 여전히 어려움이 있으며, 어떤 경우는 세포 검사만으로는 진단이 불가능한 것도 있는 것이 사실이다. 환자에 대한 충분한

임상적 정보를 가지고 도말된 세포들을 위에서 언급한 요소들을 체계적으로 관찰함으로써 ‘악성을 의심하는 변화’를 보이는 경우에 생검을 유도하여 보다 정확한 진단에 이를 수 있도록 하는 것이 림프절 FNA를 판독하는 올바른 접근이라 할 수 있겠다.

## 참고 문헌

1. Soderstrom N. Fine-needle aspiration biopsy used as a direct adjunct in clinical diagnostic work. New York: Grune & Stratton 1966.
2. Zajicek J. Part 1: Cytology of supradiaphragmatic organs. In: Monographs in clinical cytology: aspiration biopsy cytology, vol. 4. Basel: Karger, 1974.
3. Zajicek J. Part 2: Cytology of supradiaphragmatic organs. In: Monographs in clinical cytology: aspiration biopsy cytology, vol. 7. Basel: Karger, 1974.
4. Frable WJ. Thin-needle aspiration biopsy: personal experience with 469 cases. *Am J Clin Pathol* 1976;65: 168-82.
5. Frable MAS, Frable WJ. Fine-needle aspiration biopsy revisited. *Laryngoscope* 1982;92:1414-8.
6. Ramzy I, Rone R, Schultenover SJ, et al. Lymph node aspiration biopsy: diagnostic reliability and limitation. an analysis of 350 cases. *Diagn Cytopathol* 1985;1:39-45.
7. Kline TS, Kannan V, Kline IK. Lymphadenopathy and aspiration biopsy cytology: review of 376 superficial nodes. *Cancer* 1984;54:1076-81.
8. Gertner R, Podoshin L, Fradis M. Accuracy of fine needle aspiration biopsy in neck masses. *Laryngoscope* 1984;94: 1370-1.
9. Buchino JJ, Jones VF. Fine needle aspiration in the evaluation of children with lymphadenopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1327-30.
10. Dorfman RF, Warnke RA. Lymphadenopathy simulating the malignant lymphoma. *Hum Pathol* 1974;5:510-50.
11. O'Dowd GJ, Frable WF, Behm FG. Fine needle aspiration cytology of benign lymph node hyperplasias: diagnostic significance of lymphohistiocytic aggregates. *Acta Cytol* 1985;29:554-8.
12. Orell SR, Skinner JM. The typing of non-Hodgkin's lymphomas using fine needle aspiration cytology. *Pathology* 1982;14:389-94.
13. Jayaram N, Ramaprasad AV, Chethan M, et. al. Toxoplasma lymphadenitis: analysis of cytologic and histopathologic criteria and correlation with serologic tests. *Acta Cytol* 1997;41:653-8.
14. Jayaram G, Peh KB. Fine needle aspiration cytology in Kimura's disease. *Diagn Cytopathol* 1995;13:295-9.