

자궁경부 악성 림프종의 액상세포검사(Surepath™) 도말 소견 - 3 증례 보고 -

김지영 · 김혜선 · 홍성란 · 전이경
김희숙

관동대학교 의과대학 제일병원 병리과

접 수: 2011년 2월 28일
게재승인: 2011년 5월 31일

책임저자: 김 희 숙
우 100-380 서울시 중구 목정동 1-19
관동대학교 의과대학 제일병원 병리과
전화: +82-2-2000-7297
Fax: +82-2-2000-7779
E-mail: hysook.kim@cgh.co.kr

Liquid-Based Pap Smear Findings of Uterine Cervical Lymphoma - Three Cases Report -

Jiyoung Kim · Hyesun Kim · Sung Ran Hong · Yi Kyeong Chun · Hy Sook Kim

Department of Pathology, Cheil General Hospital, KwanDong University College of Medicine, Seoul, Korea

Malignant lymphoma of the uterine cervix is rarely diagnosed by cytology because it presents as a subepithelial mass. We report three cases of diffuse large B-cell lymphoma in the uterine cervix with a description of liquid-based pap smear (LBP) findings. All patients were presented with cervical masses, but a suspicion of malignant lymphoma was made in only one case by preoperative LBP. The LBP of two cases showed several atypical lymphoid cells in a clear background. The other case revealed numerous atypical lymphoid cells in a necrotic background. Most tumor cells had an increased N/C ratio, round but focally irregular nuclei, coarse chromatin, and prominent nucleoli. Nuclear blebbing, dimpling, and multi-lobulation were also found. Diagnosis of malignant lymphoma by LBP is usually more difficult than by conventional techniques, because of a sparse numbers of cells and the lack of necrotic background. However, well preserved morphological features and a better resolution of nuclear details could be the benefits of LBP.

Key Words: Cervix; Lymphoma; Liquid-based cytology; Surepath

악성 림프종은 여성 생식기에 발생하는 매우 드문 원발성 종양으로, 림프절 외 림프종의 약 1% 미만만이 여성 생식기에서 발생한다.¹ 원발 병소로는 자궁 경부가 가장 호발하는 곳이며, 난소와 자궁이 그 뒤를 따른다.² 자궁 질-경부 도말검사는 자궁 질-경부의 병변을 찾아낼 수 있는 유용한 초기 검진 방법이지만, 고식적 자궁 경부 세포도말검사(이하 고식적점사)에서 악성 림프종을 발견하는 민감도는 20-30% 정도로 매우 낮다고 보고된 바 있다.^{3,4} 따라서 최근에는 고식적점사 대신 액상세포검사를 시행하는 기관이 늘어나고 있는데, 액상세포검사법은 액상배지에 검체를 넣고 부유물 형태로 세포를 모아 슬라이드에 단층 도말하는 방법으로 검체의 대표성을 높이고 세포가 배경에 가려지는 현상을 완화해서 고식적점사의 단점을 보완할 수 있다. 그러나 전처리 과정에서 주변 염색세포와 림프샘모양 소체(lymphoglandular body) 그리고 괴사성 물질(tumor necrotic debris)을 줄이거나 제거하기 때문에 고식적점사에 비해 악성 림프종을 진단하는 데 어려움이 있다는 보고도 있다.⁵

저자들은 자궁 경부에서 발생한 악성 림프종 3예를 경험한 바 있어, 악성림프종의 액상세포검사(Surepath™, TriPath Care Technologies, Burlington, NC, USA) 소견을 정리하여 보았다. 그리고 고식적점사와 비교하여 액상세포검사가 어떤 제한점과 장점을 가지

는지 고찰하고자 한다.

증 례

증례 1

특별한 과거력이 없는 57세 여자환자가 전신쇠약을 주소로 내원하였다(G2P1L1D0A1). 환자는 1년 동안 약 6 kg의 체중 감소가 있었고, 이학적검사에서는 자궁 경부와 질 벽에 약 1×1 cm 크기의 유동적인 종괴가 발견되었다. 이에 액상세포검사를 시행하였으나, 초기 진단은 no intraepithelial lesion (NIL)이었다. 결국 자궁 경부의 상피기원 종양 의심하에 질 벽의 종괴 제거술과 자궁 경부 원추절제술을 시행하였고, 조직검사 결과 심한 상피의 미란이 동반된 자궁 경부와 질 벽의 점막 하 종괴로 진단되었다. 이때 종양은 간질에 약간의 섬유화를 보이며, 낱알이 흩어지는 중간 크기의 종양세포들이 주변 조직으로 침범하는 양상을 보였으며, 주변의 림프관 내에도 수많은 종양세포들이 관찰되었다.

또한 핵막은 주름과 다엽성을 보였으며, 핵질은 비교적 섬세하게

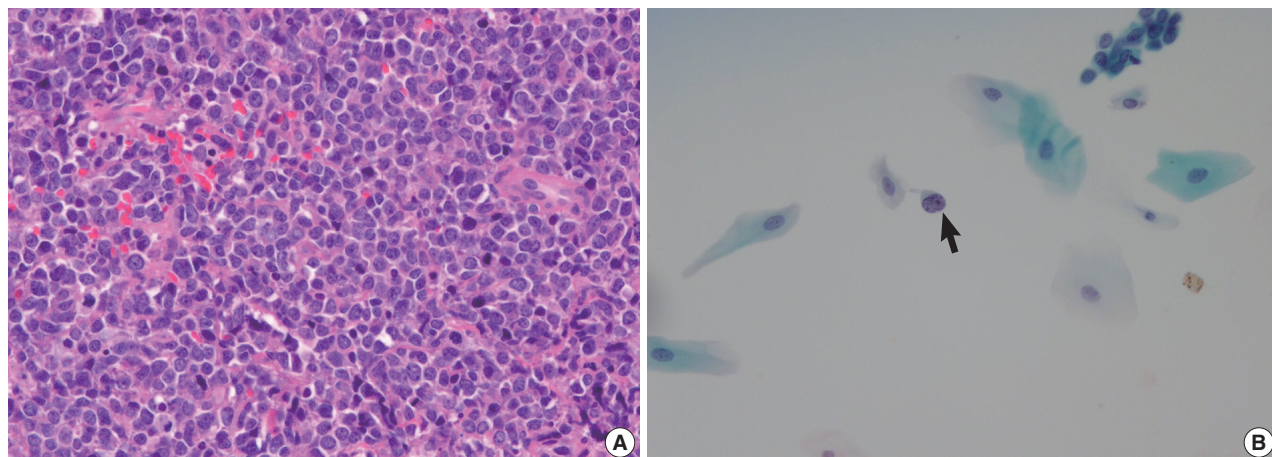


Fig. 1. (A) Cone biopsy from case 1. Medium to large sized tumor cells with irregularities in the nuclear membrane and multi-lobulation are diagnosed as diffuse large B-cell lymphoma. (B) Liquid-based pap smear from case 1. Several scattered atypical lymphoid cells are present in a clear background. Note the dimpling and irregularity of the nuclear membrane (arrow).

나 약간 거칠었고 불분명한 핵소체가 간간히 관찰되었다. 또한 세포질의 양은 적었으며, 중등도 또는 호산성이었다(Fig. 1A). 따라서 감별 진단으로 악성 림프종, 소세포암, 편평상피암 등을 생각할 수 있었다. 또 면역조직화학염색상 leukocyte common antigen과 CD20에 양성, CD3에 음성이었으며, cytokeratin, chromogranin은 음성이었다. 이상의 소견을 종합하여 거대B세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)으로 진단하였다.

이후 환자가 다른 병원으로 전원하여 더 이상의 검사를 진행할 수 없었으나, 조직검사 전 시행한 흉부 방사선 사진과 복부 초음파에서 악성 림프종을 시사하는 소견은 없었다.

조직검사 이전에 NIL로 진단된 액상세포검사 슬라이드를 재검한 결과, 몇몇의 변성된 이형성 림프구들이 흩어져 관찰되었고, 주변에 괴사성 물질이나 림프샘모양 소체 등은 보이지 않았다. 이 세포들은 주변의 정상 림프구에 비해 크고, 세포질은 거의 없었으며 중등도의 염색상을 보였다. 또 핵의 염색질은 약간 거칠었으며, 핵막은 비교적 둥글었으나 불규칙했고 일부에서는 패임(dimpling)이 보이기도 하였다. 또 핵소체는 간간히 하나 이상 관찰되었는데, 이는 림프구성 종양에 합당한 소견이었다(Fig. 1B).

증례 2

53세 여자환자가 복부 불편감을 주소로 내원하였다(G5P2L2D0A3). 초음파 소견상 자궁벽에 평활근종과 자궁선근증으로 의심되는 자궁벽의 비후가 있었다. 또 자궁 경부에 약 3 cm 크기의 혼합 음영으로 보이는 부분이 있어 임상적으로 나보시안 낭종(nabothian cyst)으로 생각하였다. 이에 액상세포검사를 시행하였으나, 초기 진단은 NIL이었고 환자는 평활근종과 자궁선근증으로 전자궁적출술을 시행받았다.

자궁 경부에는 약 3 cm 크기의 생선살 모양의 부드러운 종괴가 자궁 경부 전체를 둘러싸고 있었는데, 이 종괴는 점막 하에 위치한

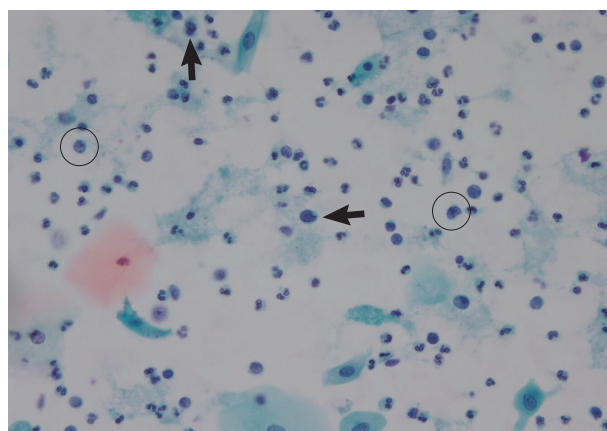


Fig. 2. Liquid-based pap smear from case 2. Several scattered atypical lymphoid cells in many degenerated cells and neutrophils are observed. Note the dimpling, multi-lobulation (circles), and bleb (arrows).

채 약간의 미란을 동반하고 있었다. 결국 조직학적 소견과 면역조직화학염색을 바탕으로 DLCBL로 진단하였다. 그런데 positron emission tomography scan에서 전신의 림프절을 동반한 여러 곳에 강한 섭취 증가가 관찰되어, 자궁 경부의 악성 림프종은 원발성이라기보다는 이차적인 병변이라고 생각되었다.

한편 조직검사 이전에 NIL로 진단된 액상세포검사 슬라이드를 재검하였는데, 이때 소량의 이형성 림프구들이 관찰되었고, 주변에 중성구와 손상된 적혈구가 보였으며, 핵/세포질의 비가 높은 종양 세포가 관찰되었다.

또 핵막은 비교적 잘 보존되어 보였는데, 비교적 둥글었으나 일부 불규칙했고, 간간히 핵막의 패임, 다엽성, 유두상의 돌출부(bleb, nipple-like protrusion)를 볼 수 있었다. 이는 림프구성 종양에 합당한 소견이었다(Fig. 2).

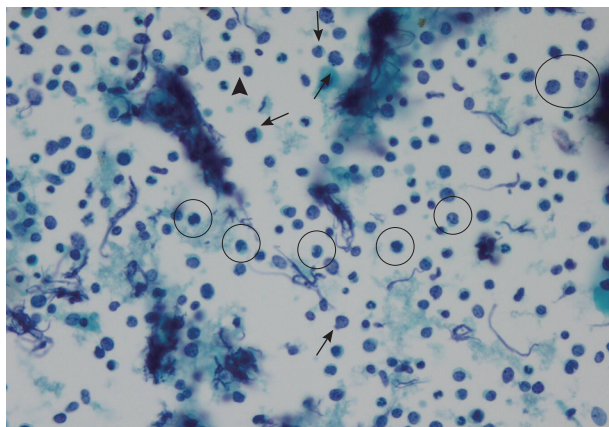


Fig. 3. Liquid-based pap smear from case 3. Many scattered atypical lymphoid cells in a dirty background are observed. Tumor cells have coarse chromatin, and a thickened and irregular nuclear membrane. Note the multi-lobulation, dimpling (circles), and bleb (arrows). A few mitoses are also identified (arrowhead).

증례 3

66세 여자환자가 질 출혈과 분비물을 주소로 내원하였다(G3P3-L2D1A0). 초음파 검사에서 자궁 경부 전벽에 약 3-4 cm 크기의 종괴가 관찰되었고 질 확대경 검사에서는 자궁 경부의 전벽에서 출혈과 과사를 동반한 단단한 종괴가 보였으므로 상피기원 종양 의심하에 조직검사와 액상세포검사를 시행하였다. 조직검사 결과 상피의 심한 미란을 동반한 침윤성 종양과 심한 압착손상이 동반된 종양세포가 관찰되었다. 이에 조직검사 소견과 면역조직화학염색 결과를 종합하여 DLBCL로 진단하였다. 그러나 환자는 다른 병원으로 전원하여 더 이상의 검사는 시행하지 않았다.

조직 검사와 함께 시행한 액상세포검사에서 많은 수의 비정형 림프구들을 관찰할 수 있었는데, 주변에는 과사성 물질과 중성구도 다수 관찰되었다. 종양세포는 두꺼워진 핵막과 핵막주름, 다엽성, 패임과 유두상의 돌출부가 빈번하게 보이는 림프구성 종양에 합당한 소견이었다(Fig. 3).

고 찰

원발성 악성 림프종이 여성 생식기에 발생하는 경우는 매우 드물지만, 파종성 악성 림프종은 7-40%까지 여성 생식기에 나타날 수 있다고 보고된 바 있다.⁵⁶ 최근에 보고된 연구에 따르면 원발성이 63%, 이차적 병변이 37%에 이른다고 보고되고 있는데, 원발성과 이차적 병변을 포함하면 난소의 발생 빈도가 가장 높고 다음이 자궁 체부, 자궁 경부, 질 등의 순서였다.⁷

악성 림프종의 분류별로는 DLBCL이 가장 많은 부분을 차지했고, 그 다음이 여포성 림프종(follicular lymphoma) 그리고 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma) 순이었다.⁷

자궁 경부의 악성 림프종은 임상적으로 증상이나 이학 검사상 상피성 종양과 비슷하여 감별이 어렵지만, 자궁 경부가 미만성으로 두꺼워지거나 용종성 성장을 보이는 점 그리고 상피성 종양에 비해서 점막 변화가 적은 것이 차이점이라 할 수 있겠다.⁸

자궁 질-경부 도말검사는 자궁 경부와 질의 병변을 찾는 데 매우 유용한 검사이다. 그러나 자궁 경부와 질에 생긴 악성 림프종은 주로 점막 하 종양의 형태로 발생하므로 상피에 상당량의 미란 또는 궤양을 동반하지 않는 경우에는 도말 표본 내에 종양세포가 잘 도말되지 않을 수도 있다. 이 같은 악성 림프종의 특성 때문에 고식적 검사에서의 진단율은 다른 질환에 비해 매우 낮아 20-30% 정도만 보고되고 있다.^{3,4}

본 보고의 증례 1과 2는 NIL로 진단되었는데, 증례 2는 상피하 종괴로 상피의 궤양이 동반되지 않았고, 증례 1은 섬유화를 동반한 상피의 미란이었기 때문에 도말되는 세포가 적었다고 생각된다. 증례 3의 경우만 심한 궤양과 함께 출혈과 과사가 동반되었으므로, 충분한 양의 세포가 도말되어 악성 림프종으로 진단할 수 있었다.

이제까지 보고된 질-경부 악성 림프종의 고식적 세포도말 소견을 정리해 보면 아래와 같다.^{8,9}

1) 중간 또는 큰 세포들로 이루어진 비교적 균일한 형태의 종양 세포들이 개개로 흩어져서 도말된다. 2) 세포질은 거의 없거나 소량 이어서 핵-세포질의 비가 증가된다. 3) 염색질은 불규칙하게 농축된 양상을 보이며 하나 이상의 핵소체가 보인다. 4) 핵막은 두꺼워지고 불규칙해진다. 5) 종양세포의 주변에는 과사성 물질이 함께 도말되는 경우가 많다.

이에 더해 Koss와 Melamed⁹는 핵이 유두상의 돌출부를 가지는 것이 특징이라고 보고한 바 있다.

액상세포검사는 검체의 대표성을 높이고 세포가 배경에 가려지는 현상을 완화해서 고식적검사의 단점을 보완할 수 있다. 특히 SurepathTM 액상세포검사는 침전방식을 이용하므로 세포의 변성이 적고 세포밀도가 균일하다는 장점이 있다.¹⁰

또 고식적검사와 비교하여 액상세포검사에서 염색질의 양상이 잘 보여 불규칙하게 농축된 염색질을 잘 확인할 수 있으며, 핵소체도 뚜렷이 보인다. 그리고 특징적으로 핵막이 잘 보여 두꺼워진 핵막과 불규칙한 핵막의 주름, 패임과 유두상의 돌출부도 뚜렷하게 관찰할 수 있다는 장점이 있다. 특히 고식적검사에서 보이는 건조상(dry artifact)과 압착손상이 적어 핵과 핵막의 이상소견을 인공적인 손상 없이 자세히, 정확하게 볼 수 있는 것이 가장 큰 장점이라고 할 수 있다.

반면 액상세포검사에서 핵이 고식적검사에 비해 비교적 작게 보여 비정형 세포를 간과할 가능성이 있고, 전처리 과정에서 염증 세포를 줄이거나 제거하게 되므로 진단적인 세포의 수가 적게 나올 수도 있다. 그리고 이 과정에서 주변 림프세포양 소체와 종양 과사 물질도 함께 제거되기도 한다.

또 자궁 경부의 악성림프종이 점막 하 종괴로 발현하여 고식적 방법에서도 충분한 종양세포를 얻기 힘들다는 점을 감안한다면, 액상세포검사에서 진단적 세포를 충분히 얻어 악성림프종을 진단

하기는 더욱 쉽지 않으리라 생각된다. 염색질과 핵소체가 잘 보이는 것이 장점이기도 하나 과염색상으로 보이는 경우가 있어서 양성 림프구를 악성림프종 세포로 오인할 가능성도 있다.

최근 보고된 논문에서는 액상세포검사에서 악성림프종의 종양 세포가 3차원 세포군집으로 보인다는 보고가 있었으나,⁵ 본 증례들은 모두 낱알이 흩어지는 개별 세포로 나타났다.

질-경부 세포도말검사에서 악성 림프종과 감별해야 할 진단에는 소세포암, 염증성 병변 - 특히 여포성 경부염 - 분화가 나쁜 상피기원 악성 종양 등이 있다. 상피성 암종은 대부분 기관양의 구조(organoid pattern)를 보이므로, 낱알이 흩어지는 양상의 악성 림프종과는 감별할 수 있겠다. 또한 세포들이 군집을 이루면서 주조 효과를 보이는 경우는 소세포암으로, 주변에 전형적인 편평상피 이행성을 동반하는 경우에는 편평세포암으로 진단할 수 있겠다.^{5,11}

한편 염증성 병변 특히 여포성 경부염과의 감별이 요구되는데, 이때는 크기와 형태가 다양한 여러 분화단계의 림프구가 관찰되는데 반해, 악성 림프종은 비교적 균일한 형태의 림프구들로 구성된다.^{5,12}

결론적으로 악성 림프종과의 감별 진단이 필요한 다른 질환과의 특징적인 세포학적 소견이 고식적 방법과 액상세포검사에서 크게 다르지는 않았다. 액상세포검사에서 전처리 과정에서 염증세포를 줄이므로 진단적인 세포가 적게 나올 수 있다는 단점이 있지만, 고식적 방법에 비해 압착 손상이 적고, 염색질의 양상과 염색소체 그리고 핵막의 모양이 더 뚜렷하게 보인다는 장점이 있다. 특히 두꺼워진 핵막, 불규칙한 핵막의 주름, 패임과 유두상의 돌출부가 잘 보이는 것은 액상세포검사의 큰 장점이다.

결론적으로 핵/세포질의 비가 높고 진한 핵의 염색질을 가지는 세포들이 보이면서 이 세포들이 비교적 균일한 형태를 보이는 경우, 이를 간과하지 않고 주의 깊게 핵과 핵막의 모양을 관찰할 필요가 있겠다. 그리고 염증성 변화를 비롯한 전암병변, 암병변 등을 감별 진단에 포함시키고, 상피세포의 이행성 외에도 주변에 낱알이 흩어진 세포들의 이행성을 주의 깊게 관찰하는 것이 액상세포검사를 통해 자궁 경부-질의 악성 림프종을 진단하는데 중요한 출발점이 될 수 있을 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Komaki R, Cox JD, Hansen RM, Gunn WG, Greenberg M. Malignant lymphoma of the uterine cervix. *Cancer* 1984; 54: 1699-704.
2. Lagoo AS, Robboy SJ. Lymphoma of the female genital tract: current status. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 1-21.
3. Harris NL, Scully RE. Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina: a clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1984; 53: 2530-45.
4. Whitaker D. The role of cytology in the detection of malignant lymphoma of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1976; 20: 510-3.
5. Hanley KZ, Tadros TS, Briones AJ, Birdsong GG, Mosunjac MB. Hematologic malignancies of the female genital tract diagnosed on liquid-based Pap test: cytomorphologic features and review of differential diagnoses. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 61-7.
6. Dursun P, Gultekin M, Bozdag G, *et al.* Primary cervical lymphoma: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 484-9.
7. Kosari F, Daneshbod Y, Parwaresch R, Krams M, Wacker HH. Lymphomas of the female genital tract: a study of 186 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1512-20.
8. Kim NH, Park CK, Ko YH, Park MH, Lee JD. Cytologic features of malignant lymphoma of the uterine cervix: a case report. *Korean J Cytopathol* 1995; 6: 76-9.
9. Koss LG, Melamed MR. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 536-7.
10. Lee KC, Jung CK, Lee A, *et al.* A comparison of Surepath (TM) liquid-based smear with a conventional smear for cervicovaginal cytology-with reference to a histological diagnosis. *Korean J Cytopathol* 2007; 18: 20-8.
11. Ciesla MC, Guidos BJ, Selvaggi SM. Cytomorphology of small-cell (neuroendocrine) carcinoma on ThinPrep cytology as compared to conventional smears. *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 46-52.
12. Halford JA. Cytological features of chronic follicular cervicitis in liquid-based specimens: a potential diagnostic pitfall. *Cytopathology* 2002; 13: 364-70.