

뇌척수액 세포검사에 의한 연수막 전이의 분석

황일선 · 송준선 · 공경엽

울산대학교 의과대학 서울아산병원 병리과

Analysis of Leptomeningeal Metastasis in Cerebrospinal Fluid Cytology

Ilseon Hwang, Joon Seon Song and Gyungyub Gong

Department of Pathology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

The confirmative diagnosis of leptomeningeal metastasis depends on detecting malignant cells on the cytologic examination of cerebrospinal fluid (CSF). The presence of leptomeningeal metastasis is a very important factor to determine the aggressiveness of treatment. We analyzed 273 cases that were diagnosed as malignancies on the CSF cytology. The most common metastatic carcinoma was lung cancer (76 cases, 27.8%). There were 49 cases (17.9%) and 40 cases (14.7%) of breast and stomach cancers, respectively. There were 49 cases (17.9%) of lymphoma and 40 cases (14.7%) of leukemia. There were 19 cases of other types of cancer (6.9%). For the cases of primary lung cancer, there were 60 cases (78.9%) of adenocarcinoma and 7 cases (9.2%) of squamous cell carcinoma, but only 4 cases (5.3%) of small cell carcinoma. For the case of breast cancer, all of those were invasive ductal carcinoma and 25 cases (51.0%) were grade 3. Diffuse large B-cell lymphoma was the most common type of all metastatic lymphomas (22 cases, 44.9%) and lymphoblastic lymphoma was the second most common (8 cases, 16.3%). In our hospital, the most common leptomeningeal metastasis was adenocarcinoma of the lung, and breast cancer and lymphoma were the second most common. On CSF cytology, malignancies that have a tendency towards CSF metastasis should be carefully examined for to select the proper treatment.

Key Words : Cerebrospinal fluid; Meoplasm metastasis; Leptomeningeal neoplasm

접 수 : 2008년 7월 17일
게재승인 : 2008년 11월 5일

책임저자 : 공 경 엽
우 138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 병리과
전화: 02-3010-4554
Fax: 02-472-7898
E-mail: gygong@amc.seoul.kr

뇌척수액의 세포학적 검사는 지주막하영역을 침범하는 감염성 및 염증성 질환과 원발성 또는 전이성 종양이 의심되는 경우, 이러한 질환들을 확인하거나 배제할 목적으로 시행된다.^{1,2} 특히 다른 장기에서 발생한 종양의 뇌척수 전이는 최근까지도 지속적으로 발전하고 있는 항암화학요법이나 방사선 치료요법에도 크게 영향을 미치는데 이러한 뇌척수 전이의 진단에 있어서 뇌척수액 세포검사가 매우 중요한 역할을 한다.³⁻⁷ 즉, 뇌척수액 세포검사를 통해 영상학적으로 나타나지 않은 타 장기 원발성 종양의 조기 전이가 비교적 용이하게 발견될 수 있으므로 이에 맞는 적절한 치료를 조기에 시작할 수 있다.^{4,5} 또한 원발성 종양이 뇌척수로의 전이가 흔하게 일어나는 종양으로 예측되는 경우에는 뇌척수 전이에 대한 예방적인 치료도 가능하다.^{5,8,9} 그러므로 저자들은 뇌척수로의 전이를 비교적 용이하게 발견할 수 있는 뇌척수액 세포검사를 통하여 뇌척수액에서 흔하게 발견되는 악성종양세포들의 분포와 이들의 중요한 세포학적 소견에 대해서 살펴보고자 한다.

재료 및 방법

1998년에서 2007년까지 10년간 울산의대 서울아산병원에서 뇌척수액의 세포학적 검사상 악성종양세포가 발견된 예들을 그 대상으로 하였는데, 악성세포가 관찰된 321예 중에서 조직학적으로 그 원발병태가 확인된 273예를 그 대상으로 하였으며, 모든 예들은 세포병리검사 결과지를 통해서 추출하였다. 뇌척수액 세포 검사물은 세포원심분리법에 의해서 제작되었다. 가검물을 2,500 rpm에서 5분간 원심 침전시키고 그 침사층 0.5-1.0 mL를 잘 혼합하여 1,500 rpm에서 1분간 침전시킨 후 세포도말표본을 제작하였다. 이 표본들을 95% 알코올에 고정시킨 후 papanicolaou 염색을 시행하였으며, Wright-Giemsa 염색은 시행하지 않았다.

뇌척수액에서 악성세포가 발견된 예들 중에서 원발병태가 조직학적으로 확인된 273예를 그 진단별로 전이성 암종, 조혈림프관계 종양, 그리고 기타 종양으로 분류하였다. 전이성 암종은

다시 그 장기별로 폐, 유방, 위 그리고 기타 장기로 분류하였고, 세부적으로는 암종의 종류별로 분류하였다. 조혈림프망내계 증양은 악성림프종과 백혈병으로 분류하였고, 악성림프종은 다시 그 종류에 따라서 미만성 대형B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma), 림프모구림프종(lymphoblastic lymphoma), 버킷림프종(Burkitt lymphoma), NK/T세포 림프종(NK/T cell lymphoma) 및 기타로 분류하였다. 백혈병은 급성골수모구백혈병(acute myeloblastic leukemia), 급성림프모구성백혈병(acute lymphoblastic leukemia) 그리고 기타로 분류하였다.

결 과

1. 성별, 연령, 빈도

전체 273명 중 남성이 132명, 여성이 141명으로 남녀 비는 비슷하였고, 평균연령은 43.2세(범위 9-78세)였다. 전이성 암종이 176예(64.5%)를 차지하였고 악성림프종이 49예(17.9%), 백혈병이 40예(14.7%) 그리고 기타가 8예(2.9%)였다(Table 1).

전이성 암종의 원발장기는 폐, 유방, 위 순이었는데, 폐는 뇌척수액 전이가 가장 많이 발생한 원발성 암종이 생긴 장기(76예)로 전이성 암종의 43.2%, 전체 뇌척수액 악성종양의 27.8%를 차지하였다. 폐암종 중에서 뇌척수액으로의 전이가 가장 많이 발견된 조직학적 유형은 샘암종(60예)으로서 78.9%를 차지하였고 그 다

음으로 편평상피암종(7예, 9.2%)이 많았다. 소세포암종은 4예(5.2%)였고, 기타 나머지는 샘편평상피암종(adenosquamous carcinoma), 대세포 신경내분비암종(large cell neuroendocrine carcinoma) 등이 있었다. 샘암종에서 분화도 좋은 경우가 7예, 중등도의 분화도를 가지는 경우가 19예, 분화도가 나쁜 경우가 22예로서 분화도가 나쁜 경우가 분화도가 좋은 경우나, 중등도의 분화도를 가지는 경우보다 더 많았다. 유방에서 생긴 암종으로부터의 전이는 두 번째로 많은 전이(49예)로서 전이성 암종의 27.8%, 전체 뇌척수액 악성종양의 17.9%를 차지하였다. 조직학적으로는 모두 침윤성 관암종(invasive ductal carcinoma)이었으며 조직학적 등급이 3인 경우가 25예로 절반이상을 차지하였다. 세 번째로 많은 전이성 암종은 위암종(40예)으로 전이성 암종의 22.7%, 전체암종의 14.7%를 차지하였다. 29예가 샘암종이었고 10예가 인환세포 암종(signet ring cell carcinoma), 1예가 점액성 암종(mucinous carcinoma)이었다. 기타 장기로부터의 전이성 암종은 대장의 샘암종으로부터의 전이가 3예, 식도의 편평상피암종으로부터의 전이가 2예, 방광, 난소, 피부의 암종으로부터의 전이가 각각 1예씩 있었다(Table 2).

조혈림프망내계 증양은 89예로 전체의 32.6%를 차지하였는데, 악성림프종이 49예(17.9%)로 40예(14.7%)인 백혈병보다 많았다. 악성림프종 중에서는 미만성 대형B세포 림프종이 22예로 가장 많았고, 림프모구림프종이 8예, 버킷림프종이 4예, NK/T세포 림프종이 3예였다. 백혈병은 급성골수모구백혈병과 급성림프모구백혈병이 각각 19예였으며, 만성골수구백혈병과 급성혼합림프모구백혈병(acute mixed lineage lymphoblastic leukemia)이 각각 1예였다(Table 3).

기타 다른 종양으로는 비강(nasal cavity)의 신경아세포종(neuroblastoma)이 2예, 뇌종양인 악성신경교종(glioblastoma)이 2예, 피부의 악성 흑색종(malignant melanoma)이 2예 그리고 비강의 포상형 횡문근육종(alveolar rhabdomyosarcoma)과 후복강의 원시신경외배엽 증양(primitive neuroectodermal tumor, PNET)이 각각 1예씩 있었다.

Table 1. Classification of malignancy in CSF cytology

Histologic feature	No. of cases (%)
Metastatic carcinoma	176 (64.5)
Malignant lymphoma	49 (17.9)
Leukemia	40 (14.7)
Others	8 (2.9)
Total	273 (100)

CSF, cerebrospinal fluid; No, number.

Table 2. Primary organs of metastatic carcinomas

Organ (No, %)	Histologic type	No (%)
Lung (76, 43.2)	Non-small cell carcinoma	72 (40.9)
	Adenocarcinoma	60 (34.1)
	Squamous cell carcinoma	7 (4.0)
	Adenosquamous carcinoma	1 (0.5)
	Large cell neuroendocrine carcinoma	1 (0.5)
	Unclassified	3 (1.7)
Breast (49, 27.8)	Small cell carcinoma	4 (2.3)
	Invasive ductal carcinoma	49 (27.8)
Stomach (40, 22.7)	Adenocarcinoma	29 (16.5)
	Signet ring cell carcinoma	10 (5.7)
	Mucinous carcinoma	1 (0.5)
Others (11, 6.3)		11 (6.3)
Total		176 (100)

Table 3. Types of lymphoreticular malignancy

Type of tumor (No, %)	Histologic feature	No (%)
Malignant lymphoma (49, 55.1)	Diffuse large B-cell lymphoma	22 (24.7)
	Lymphoblastic lymphoma	8 (9.0)
	Burkitt lymphoma	4 (4.5)
	NK/T-cell lymphoma	3 (3.4)
	Peripheral T-cell lymphoma	2 (2.2)
	Others	10 (11.2)
Leukemia (40, 44.9)	Acute lymphoblastic leukemia	19 (21.3)
	Acute myeloblastic leukemia	19 (21.3)
	Chronic myelocytic leukemia	1 (1.1)
	Acute mixed lineage lymphoblastic leukemia	1 (1.1)
Total		89 (100)

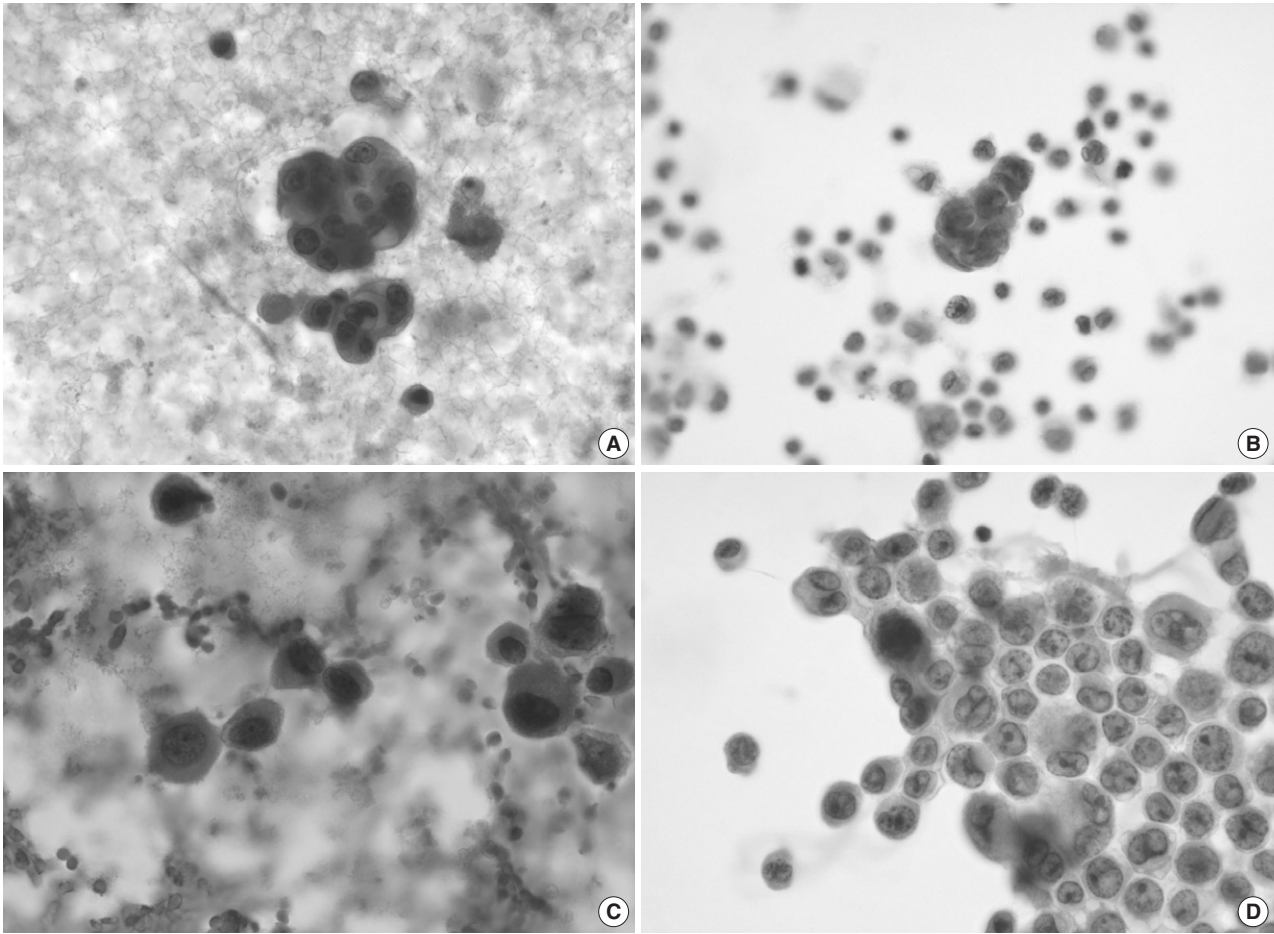


Fig. 1. Metastatic carcinoma of CSF cytology. (A) Metastatic adenocarcinoma of lung. The tumor shows small clusters of atypical glandular cells with relatively abundant cytoplasm. (B) Metastatic small cell carcinoma of lung. The tumor cells show hyperchromatic nuclei, scanty cytoplasm and nuclear molding. (C) Metastatic invasive ductal carcinoma of breast. The tumor cells are scattered and have hyperchromatic nuclei and coarse chromatin. (D) Metastatic adenocarcinoma of stomach. A large cluster of tumor cells with prominent nucleoli and coarse chromatin pattern is present (Papanicolaou stain).

2. 세포 소견

전이된 폐암종 중 샘암종 세포들은 주로 작은 세포 집락의 형태로 관찰되었고 핵은 크기가 다양하고 소포성을 띠는 경우가 많았으며 세포질은 비교적 많았다(Fig. 1A). 소세포암종 세포들은 세포질이 비교적 적으면서 과염색성의 핵을 가지고 있었으며, 핵소체는 관찰되지 않았고, 핵의 함몰(nuclear molding)이 일부에서 관찰되었다(Fig. 1B). 유방의 침윤성 관암종 세포들은 주로 날개로 흩어진 형태로 나타났으며, 그 크기가 크고 세포질은 비교적 많으면서 염색질이 거친 양상을 보였다(Fig. 1C). 위샘암종의 세포는 날개로 흩어진 세포로 나타나기도 하고 크고 작은 세포집락으로 나타나기도 하는데 핵은 큰 편이고 세포질은 비교적 적은 편이었으며 뚜렷한 핵소체도 자주 관찰되었다(Fig. 1D).

조혈림프관내계 종양의 세포들은 상대적으로 높은 세포밀도, 세포 및 핵의 크기증가, 핵 대 세포질 비의 증가, 핵의 과염색성, 거

친 염색질, 뚜렷한 핵소체 등의 특징을 가지고 있어서 정상적인 염증세포들과 구별이 가능하였다. 악성림프종의 경우는 다양한 크기의 세포들이 큰 세포핵을 가지면서 뚜렷한 핵소체보다는 거친 염색질을 가지는 경우가 많았고(Fig. 2A, B), 백혈병의 경우는 악성림프종 보다 조금 더 큰 세포들이 거친 염색질 보다는 뚜렷한 핵소체를 가지면서 분엽성 핵막을 가지는 경우가 더 많았다(Fig. 2C, D). 그러나 그 형태학적 특징만으로 종양의 종류를 추정하는 것은 매우 어려웠으며, 종양의 종류는 그 원발 부위의 진단을 참고하였다.

고 찰

뇌척수액 전이를 보이는 종양의 빈도는 보고자에 따라 다양하나 대체로 폐, 유방, 피부, 위장관 등의 순으로 보고되고 있다.¹⁰

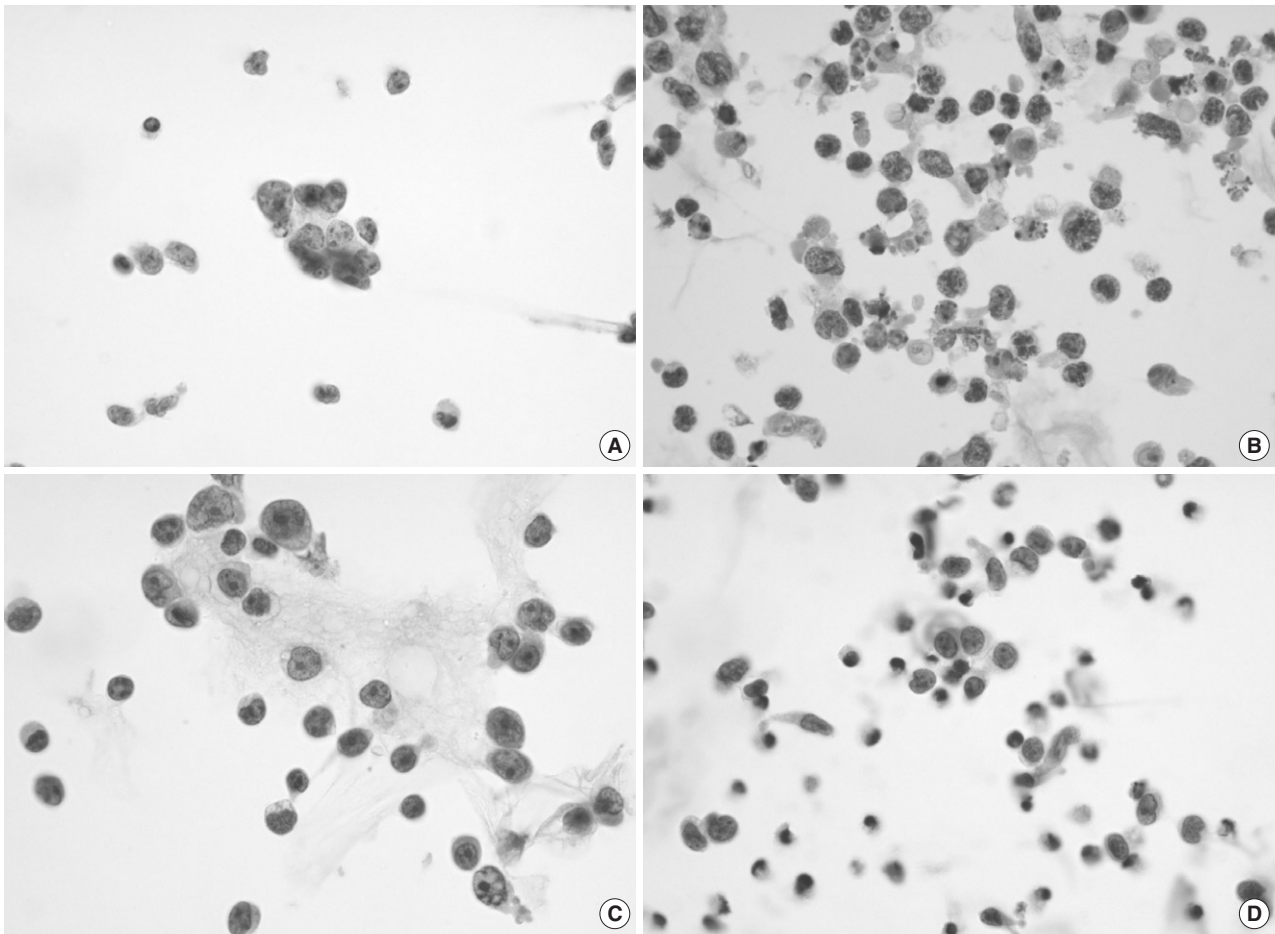


Fig. 2. CSF involvement of lymphoma and leukemia. (A) Involvement of diffuse large B-cell lymphoma. The tumor cells have hyperchromatic nuclei and coarse chromatin. (B) Involvement of NK/T cell lymphoma. Atypical lymphoid cells with hyperchromatic nuclei and coarse chromatin are present. (C) Infiltration of acute myeloblastic leukemia. Leukemic cells with prominent nucleoli are identified. (D) Infiltration of acute lymphoblastic leukemia. Lymphoblastic leukemic cells with nuclear atypia are present (Papanicolaou stain).

본 연구에 있어서도 폐, 유방의 순으로 비슷한 양상을 보이거나 서양인에서 많은 피부 대신 위가 다음으로 높은 빈도로 나타났다.^{1-5,11,12} 이는 동양인, 특히 한국인에게 원발성 위암이 높은 빈도로 나타나는 것과, 서양인에게 비교적 흔한 피부의 흑색종이 한국인에서는 흔하지 않기 때문으로 여겨진다. 이전에 보고된 국내 보고들에서는 위장관 특히 위암종의 전이가 전체 전이 암종의 28.3-32.5% 정도의 비율로 나타나는 것에 비해서 본 연구는 22.7% 정도로 조금 낮게 관찰되었고, 유방암의 경우는 기존의 20-23.3% 정도에 비해서 27.8%로 조금 높게 관찰되었다. 이는 최근 조기위암 발견의 증가에 따른 진행성 위암의 감소와 서구화로 인한 유방암 발생의 증가에 의한 결과로 생각된다.^{13,14}

폐암종의 전이는 샘암종이 가장 많고 그 다음으로 편평세포암종, 소세포암종의 순이었고 이는 기존의 국내보고들과는 비슷한 결과이나,^{13,14} 소세포암종의 전이가 더 빈번하다고 보고한 외국의 다른 보고와는 차이를 보였다.¹⁰ 유방암종 전이의 경우는 침윤성 관암종만이 관찰되었고 침윤성 소엽암종은 관찰되지 않았는데,

다른 보고들에서도 침윤성 관암종이 침윤성 소엽암종에 비해 뇌척수액 전이가 유의하게 잘 일어난다는 결과와 비슷하다.¹³⁻¹⁶ 뇌척수액으로 전이한 침윤성 관암종 중에서 약 51% 정도가 조직학적 등급 3으로 분화도가 나뉘었다.

뇌척수액을 침범한 조혈림프관내계 종양을 악성림프종과 백혈병으로 나누는 것은 세포학적 조건만으로는 매우 어려웠는데, 악성림프종은 거친 염색질을 가지면서 다양한 크기의 종양세포들로 구성되는 반면에, 백혈병은 크기가 좀더 큰 종양세포들로 구성되며, 뚜렷한 핵소체를 가지고 분엽성의 핵막을 가지는 세포들이 잘 관찰되는 특징을 가지고 있었다. 최근에는 소아 백혈병 환자의 뇌척수액 검사에서 세포원심분리법 대신 액상세포검사를 이용하는 것이 세포의 악성여부를 보다 정확히 구별하는데 도움이 된다는 보고가 있었으며,¹⁷ 이는 백혈병과 악성림프종을 세포학적으로 구별하는데도 도움이 될 것으로 생각된다.

악성 림프종은 미만성 대형B세포 림프종이 가장 흔하게 나타났다. 그 다음으로는 림프모구림프종, 버키트 림프종, NK/T 세

포 림프종 순이었다. 주로 큰 세포에 해당하는 대형세포 림프종이나 림프모구림프종 등이 작은세포에 해당하는 피부 T세포 림프종과 같은 종류들보다는 뇌척수 전이가 더 흔하게 나타난다는 보고와 비슷한 결과를 보였다.^{9,10} 특이할 만한 점은 호지킨 림프종이 관찰되지 않았다는 점인데, 한국에서 비록 그 숫자가 감소하고 있지만, 한 예도 발견되지 않았다는 점은 특이할 만하며, 다른 보고들에서도 호지킨 림프종은 드물게 보고되고 있다.^{4,10,18}

세포원심분리법을 통하여 얻은 검체의 papanicolau 염색만으로 악성림프종과 백혈병의 종류를 분류하는 것은 매우 어려우므로 면역조직화학염색이나 Wright-Giemsa 염색 등의 추가 검사를 시행하는 것이 이들의 종류를 분류하는데 큰 도움이 되지만, 본 연구에서는 이러한 추가 검사를 시행하지 못하였기 때문에 정확한 종류를 분류하지 못하고 조혈림프망내계 종양으로만 분류하였다. 저자들이 관찰한 뇌척수액을 침범한 악성림프종과 백혈병들은 모두 원발병터에서의 진단이 이루어진 상태였지만, 만약 원발병터를 모르는 상태에서 조혈림프망내계 종양의 뇌척수액 침범이 의심된다면, 면역조직화학염색이나 Wright-Giemsa 염색 등의 추가 검사가 진단 및 분류를 하는데 필요할 것으로 생각된다.

원발성 종양의 치료에 있어서 다른 장기로의 전이여부는 치료 방침을 결정하는데 매우 중요하다.^{1-5,10} 특히 뇌척수로의 전이는 항암제 사용의 종류나 용량 등을 결정하는데 있어서 큰 영향을 미칠 수 있으므로 치료방침을 정하는데 결정적 역할을 하기도 한다.^{3,5-8} 뇌척수액의 전이를 확인하는데 있어서 여러 영상의학적인 방법이 많은 도움이 되기는 하지만 그 확진에 있어서 뇌척수액 세포검사는 매우 중요한 위치를 차지한다. 그러므로 뇌척수액 세포검사를 통한 전이성 종양세포의 유무를 판독하는 것은 향후 치료를 결정하는데 있어서 매우 중요하며, 뇌척수액 세포검사의 판독에 있어서도 뇌척수액 전이를 잘 일으키는 종양의 종류를 잘 숙지하고 있는 것이 뇌척수액 전이 유무를 판단하는데 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Bigner SH. Cerebrospinal fluid (CSF) cytology: current status and diagnostic applications. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51: 235-45.
2. Bell JE. Update on central nervous system cytopathology. I. Cerebrospinal fluid. *J Clin Pathol* 1994; 47: 573-8.
3. Bruno MK, Raizer J. Leptomeningeal metastases from solid tumors (meningeal carcinomatosis). *Cancer Treat Res* 2005; 125: 31-52.
4. DeAngelis LM, Boutros D. Leptomeningeal metastasis. *Cancer Invest* 2005; 23: 145-54.

5. Enting RH. Leptomeningeal neoplasia: epidemiology, clinical presentation, CSF analysis and diagnostic imaging. *Cancer Treat Res* 2005; 125: 17-30.
6. Sharma M, Abraham J. CNS metastasis in primary breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 1561-6.
7. Fukuhara T, Saijo Y, Sakakibara T, *et al.* Successful treatment of carcinomatous meningitis with gefitinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring a mutated EGF receptor gene. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214: 359-63.
8. Park BB, Kim JG, Sohn SK, *et al.* Consideration of aggressive therapeutic strategies for primary testicular lymphoma. *Am J Hematol* 2007; 82: 840-5.
9. Demopoulos A, DeAngelis LM. Neurologic complications of leukemia. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 691-9.
10. Kesari S, Batchelor TT. Leptomeningeal metastases. *Neurol Clin* 2003; 21: 25-66.
11. Bigner SH, Johnston WW. The cytopathology of cerebrospinal fluid. II. Metastatic cancer, meningeal carcinomatosis and primary central nervous system neoplasms. *Acta Cytol* 1981; 25: 461-79.
12. Chang EL, Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 398-410.
13. Suh JH, Gong G, Khang SK, Kim OJ. Cytologic analysis of malignant tumor cells in cerebrospinal fluid. *Korean J Cytopathol* 1998; 9: 21-8.
14. Kim YM, Jeon YM, Chi JG. Cytologic features and distribution of primary sites of malignant cells in cerebrospinal fluid-analysis of 1,438 specimens. *Korean J Cytopathol* 2000; 11: 66-73.
15. Fizazi K, Asselain B, Vincent-Salomon A, *et al.* Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. Clinical features, prognostic factors, and results of a high-dose intrathecal methotrexate regimen. *Cancer* 1996; 77: 1315-23.
16. Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 2006; 107: 696-704.
17. Park G, Lee K, Jung CK, *et al.* Evaluation for cytopreservability of manual liquid-based cytology Liqui-PREP™ and its application to cerebrospinal fluid cytology: comparative study with cytospin. *Korean J Cytopathol* 2007; 18: 45-54.
18. Jardin F, Stamatoullas A, Fruchart C, D'Anjou J, Clement JF, Tilly H. Intramedullary spinal cord metastasis and leptomeningeal involvement in Hodgkin's disease. Case report and review of the literature. *Rev Med Interne* 1999; 20: 267-71.