

악성 림프종의 형태계측학적 분석

한양대학교 의과대학 병리학교실

김 인 숙 · 홍 은 경 · 이 중 달

서 론

비 호지킨성 악성 림프종(non-Hodgkin's malignant lymphoma)의 진단과 분류에서는 광학현미경상 핵의 크기와 형태학적 소견이 가장 중요한 지침이 되고 있는데^{1,2)}, 조직학적 유형에 따라서 치료와 예후가 상이하므로 이의 진단은 상당히 신중을 요한다. 현재 각각 다양한 명칭과 용어를 쓰고 있는 여러가지 분류법이 제안되고 있으나 모두 재현성이 낮다는 것이 항상 문제점으로 지적되고 있다³⁾. 최근에는 보조적인 수단으로 면역조직화학 염색법(immunohistochemistry)에 의한 종양 세포의 표식자(marker) 연구가 시행되고 있지만 아직 완전한 실용단계에 있지 못한 실정이다.

악성 림프종은 여러 성숙 단계를 나타내는 변형된 림프구(transformed lymphocyte)의 증식으로 이루어진 여러 이질성(heterogeneous) 종양의 집단이므로 그 판정이 다소 주관적일 수 있고 또한 림프종의 분류가 병리학자의 주관적인 현미경 관찰에 의하므로 진단의 신뢰성 및 재현성이 문제되고 있다⁴⁾. 만약 세포에 대한 객관적이고 정량적인 분석과 평가가 적절하게 이용된다면 좀더 확실하고 재현성 높은 진단이 유도되리라 생각된다⁵⁾.

최근 악성 림프종을 조직 절편이나 세포 도말 표본에서 형태 계측학적 분석법(morphometric analysis)을 이용하여 분류하고 좀더 객관적이고 유용한 진단의 수단으로 활용하고자 하는 시도가 늘고 있다⁶⁾.

저자들은 악성 림프종의 접착 도말 표본(touch imprint)을 이용하여 형태계측학적 측정으로 악성림프종 세포 핵의 실제 크기와 모양을 측정하는 한편 반응성

비후를 보인 림프절의 접착 도말에서 얻은 각종 림프구들의 측정치를 대조군으로 설정하여 비교 검토하였고 이 측정치를 조직학적 진단과 비교함으로써 양자 간의 상호 관련성을 확립하여 그 진단적 의의를 찾고자 이 연구를 실시하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

1986년부터 1989년까지 한양대학교 의과대학 병리학교실과 1983년부터 1988년까지 국립의료원 병리과에서 조직학적으로 진단된 악성 림프종중 접착 도말을 시행한 22예를 대상으로 하였다. 대조군으로는 반응성 증식을 보인 림프절 5예의 접착 도말표본을 선택하였다. 이들 접착도말 표본들은 도말 직후 95% ethanol에 약 20분간 고정된 후 Papanicolaou 염색과 Hematoxylin-Eosin 염색을 실시한 기존의 표본들이다.

악성 림프종의 조직 진단은 미국 국립 암연구소(National Cancer Institute)의 Working Formulation에 의해 분류되었다³⁾. 이들은 전부 미만성이었고, 대세포형(large cell)이 9예, 대세포면역아구성 다형성형(large cell immunoblastic polymorphous)이 4예, Burkitt 림프종이 3예, 소세포 분할형(small cleaved)이 2예, 림프아구성형(lymphoblastic)이 2예, 그리고 소림프구형(small lymphocytic)이 2예로 구성되었다.

2. 세포계측 방법

Kontron IBAS-1 반자동 영상 분석기(semi-automated image analyzer, Zeiss, Germany)를 사용하여 각 세포들을 측정하였다. 매개변수(parameter)로는 핵의 크기를 평가하기 위하여 핵 면적(nuclear area), 주계(perimeter), 최대지름(D-max), 그리고 같은 면적

*본 논문의 요지는 1988년 10월 대한병리학회 제40차 추계학술대회에서 구연 되었음.

의 원지름(D-circle)을 설정하였다. 핵의 모양 즉 핵의 불규칙성에 대한 것으로는 Form PE와 Form AR을 설정하였는데 Form PE는 핵의 둥근 정도를, Form AR은 핵의 불규칙성 정도를 반영하는 것으로 각각 $\frac{4\pi \times \text{area}}{\text{Perimeter}^2}$ 과 $\frac{\text{area}}{\frac{\pi}{4} D_{\max} \times D_{\min}}$ 로 산출되며 이들 수치

가 1에 가까울수록 원 및 규칙적인 모양으로 해석된다¹⁰⁾. 또한 다른 논문과의 비교를 위해 각각 구한 수치를 이용하여 NCI (Nuclear Contour Index)를 구하였다. NCI는 $\frac{\text{perimeter}}{\sqrt{\text{area}}}$ 로 계산되며 완전한 원일 때 3.54의 제일 낮은 값을 가진다^{10,11)}.

세포의 크기와 모양의 기준을 구하기 위하여 반응성 비후를 보이는 대조군에서 나타나는 림프구를 3가지 형태로 분류하였는데, 제 1형은 전혀 자극을 받지 않은 성숙된 림프구로써 농축된 염색질과 핵소체가 거의 관찰되지 않는 작고 둥근 핵을 가진 세포, 제 3형은 충분히 변형되어 불규칙하게 농축된 염색질과 뚜렷한 핵소체를 갖는 림프아구, 그리고 제 2형은 중간 단계의 변형과정에 있는 세포로 염색질이 작은 응집으로 보이는 세포로 하였다(Fig. 1)⁹⁾.

세포들을 100×oil immersion하에서 검경하였으며, 대조군에서는 3가지 형태의 핵을 가진 세포들을 각각 200개씩, 악성 림프종은 한 예당 각각 500개의 세포를 측정하였다. 도말 표본 측정 부위는 세포가 겹쳐지지 않

게 도달되고, 인접 세포에 의한 변조 현상이 없고 핵의 염색질이 명확하게 잘 보이는 부분에서 무작위로 선택하였으며, 슬라이드를 한 방향으로 옮기면서 반복 측정되는 일이 없게 하였다.

결 과

5예의 대조군에서 측정된 제1~3형 세포에서의 핵면적, 주계, 최대 지름, 같은 면적의 원지름 및 Form PE, Form AR의 결과는 Table 1과 같다(Table 1).

이 3가지 세포형들은 세포 크기에 대한 매개 변수인 면적, 주계, 최대지름 그리고 같은 면적의 원지름에 대한 ANOVA test에서 p-value가 0.05이하의 유의한 차이를 보이는 서로 다른 군으로 판별되었으므로 표준편차를 이용하여 세포 형간의 판별 함수를 구하였다. 면적의 판별 함수는 제 1형과 제 2형에서 $48.8 \mu\text{m}^2$, 제 2형과 제 3형에서는 $78.2 \mu\text{m}^2$ 로 계산되었고(Fig. 2), 같은 방법으로 각 매개 변수의 판별 함수를 구하였다. 결과는 주계에서는 각각 $25.56 \mu\text{m}$, 최대 지름은 $7.79 \mu\text{m}$ 와 $9.99 \mu\text{m}$, 같은 면적의 원지름은 $7.82 \mu\text{m}$ 와 $9.99 \mu\text{m}$ 로 산출되었다(Table 2).

세포 모양의 매개 변수의 Form PE와 Form AR에 있어서는 제 2형과 제 3형은 거의 차이를 보이지 않았으나 이들과 제 1형과는 비교적 현저한 차이를 보였다. 제 1형의 수치에서 평균의 2SD 이내에 있을 경우 둥근형으

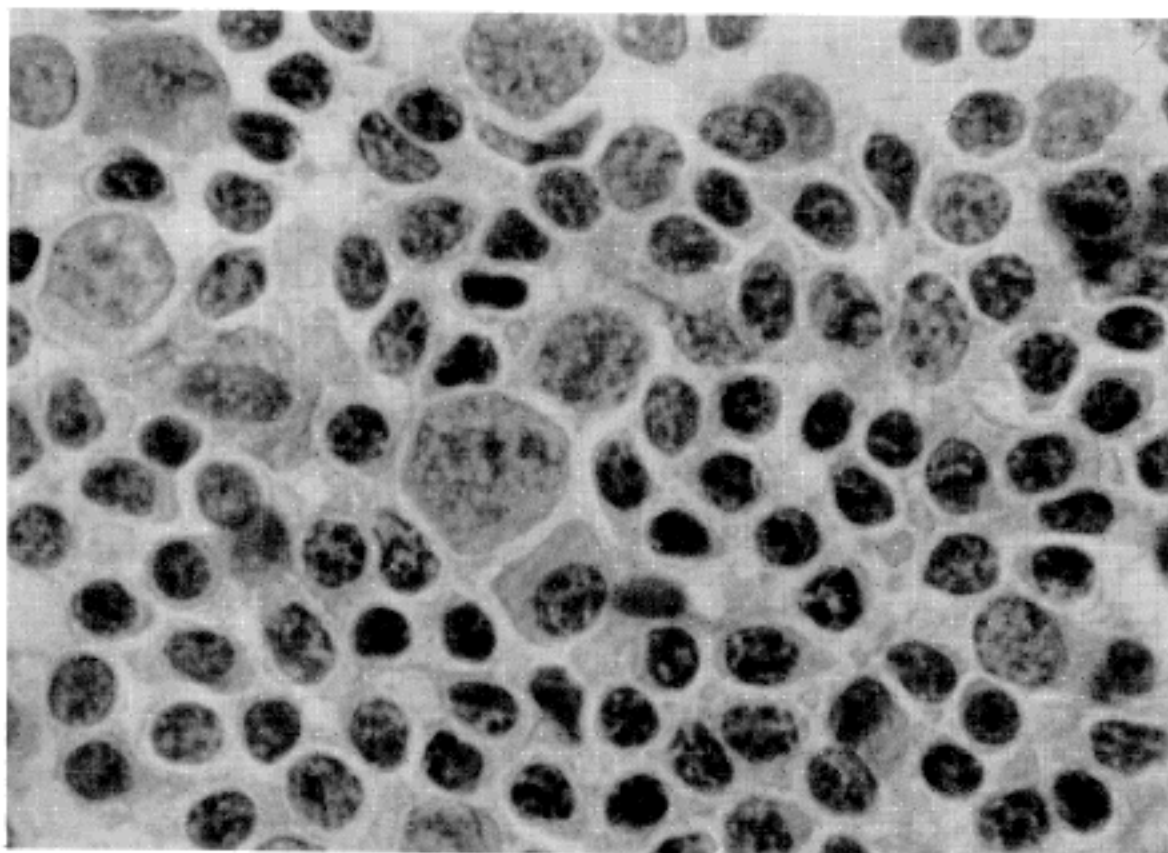


Fig. 1. Reactive lymph node hyperplasia. Type 1, 2 & 3 lymphocytes are intermixed (H&E, ×1000).

로 설정하였고, 평균의 2SD를 벗어나나 제 2형 및 3형의 평균의 2SD 이내에 있을 경우를 난원형, 그리고 제 2형 및 3형의 평균의 2SD를 벗어날 경우 불규칙형으로 정하였다(Fig. 3).

악성 림프종 세포를 대조군에서 산출된 판별 함수에 의해 소세포(small cell), 중간세포(medium cell) 및 대세포(large cell)로 분류하였다(Fig. 4~6). 악성 림프종 22예의 세포를 측정 한 후 위의 기준에 의해 분류한 결과 소세포형 2예, 중간세포형 7예, 그리고 대세포형이 13예이었다.

소세포형, 중간세포형, 대세포형 각각의 크기 매개 변수인 면적, 주계, 최대 지름 및 같은 면적의 원지름을 측

정하여 그 평균치를 구하고 표준 편차와 변동계수를 산출하였다. 그 결과는 표 3와 같다(Table 3).

이상과 같은 형태계측학적 측정법에 의한 악성 림프종의 분류와 세포크기에 따른 조직 진단간의 상관관계를 조사한 바 대세포군에서는 주계변수가 4예에서 상이하였고, 나머지 변수들이 각 2예씩에서 상이하였다. 중간세포군에서는 면적변수가 3예, 나머지 변수들이 각 2예씩 상이하였으며 소세포형에서는 최대지름 변수만 상이점을 보였다(Fig. 7).

핵의 모양에 있어서는 조직학적으로 비분할형(non-cleaved), 분할형(cleaved) 그리고 다형성형(polymorphous)으로 나누었으며 이는 각각 11예, 7예, 4예이었다. 이들의 Form PE와 Form AR 측정치와 계산으로 산출한 NCI의 값은 표 4에 나와 있다(Table 4). Form PE, Form AR 및 NCI에 대한 각 형들 간의

Table 1. Morphometric data in control group

Nuclear parameters	Type 1	Type 2	Type 3
Area (μm^2)	43.6 \pm 4.2	63.7 \pm 11.7	109.1 \pm 24.0
Perimeter (μm)	24.0 \pm 1.3	29.1 \pm 2.6	38.0 \pm 4.5
D-max (μm)	7.3 \pm 0.8	9.0 \pm 1.2	11.6 \pm 2.0
D-circle (μm)	7.4 \pm 0.3	9.0 \pm 0.8	11.7 \pm 1.3
Form PE	0.949 \pm 0.021	0.939 \pm 0.030	0.938 \pm 0.030
Form AR	0.997 \pm 0.002	0.995 \pm 0.005	0.995 \pm 0.005

D-max (maximal diameter), D-circle (diameter of equivalent circle for a measured area), Form PE (circularity factor), Form AR (regularity factor)

Table 2. Discriminant value of nuclear size in control group

Parameter	Type 1	Type 2	Type 3
Area (μm^2)	< 48.8	48.8-78.2	> 78.2
Perimeter (μm)	< 25.69	25.69-33.56	> 33.56
D-max (μm)	< 7.97	7.97-9.99	> 9.99
D-circle (μm)	< 7.82	7.82-9.99	> 9.99

(Abbreviations : same as table 1)

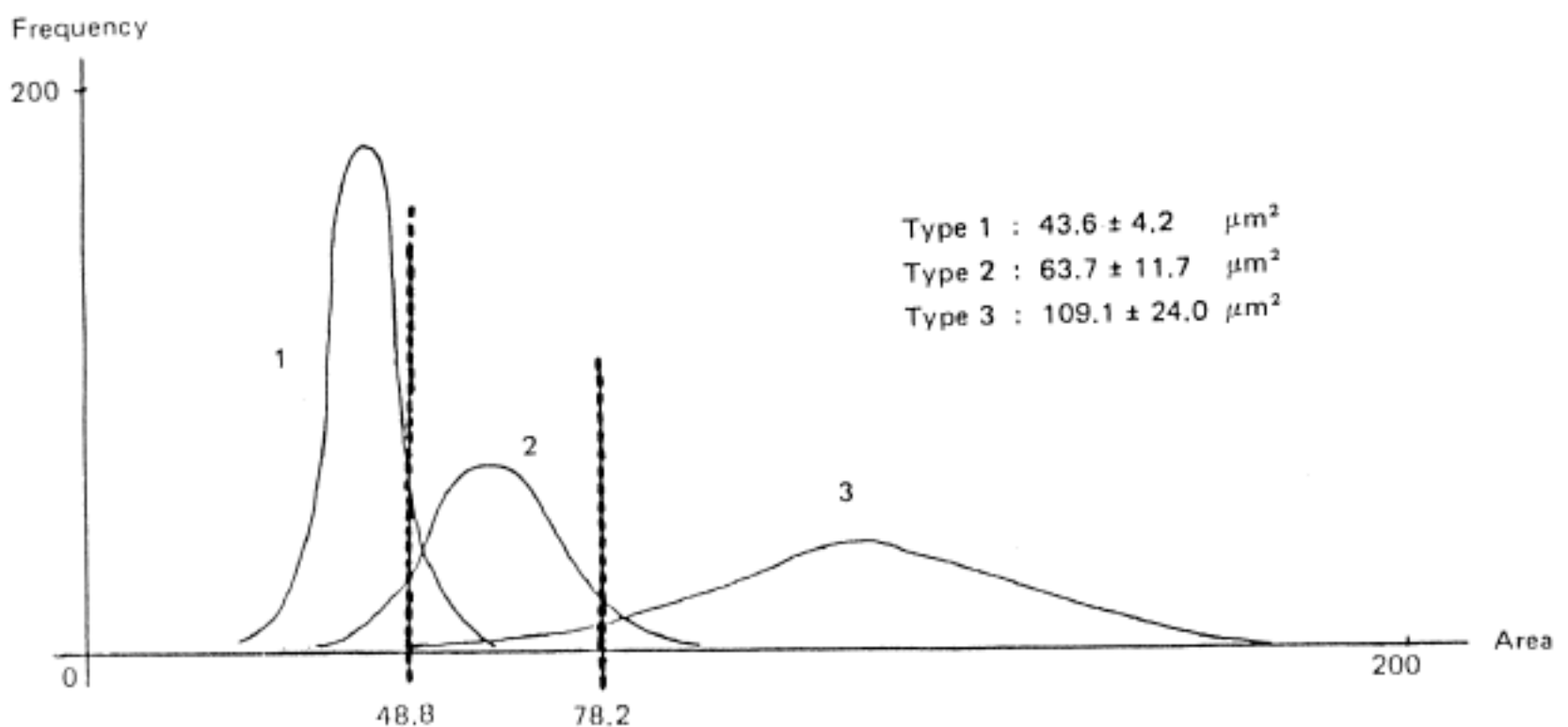


Fig. 2. Discriminant criteria calculated by discriminant function of nuclear area in control group.

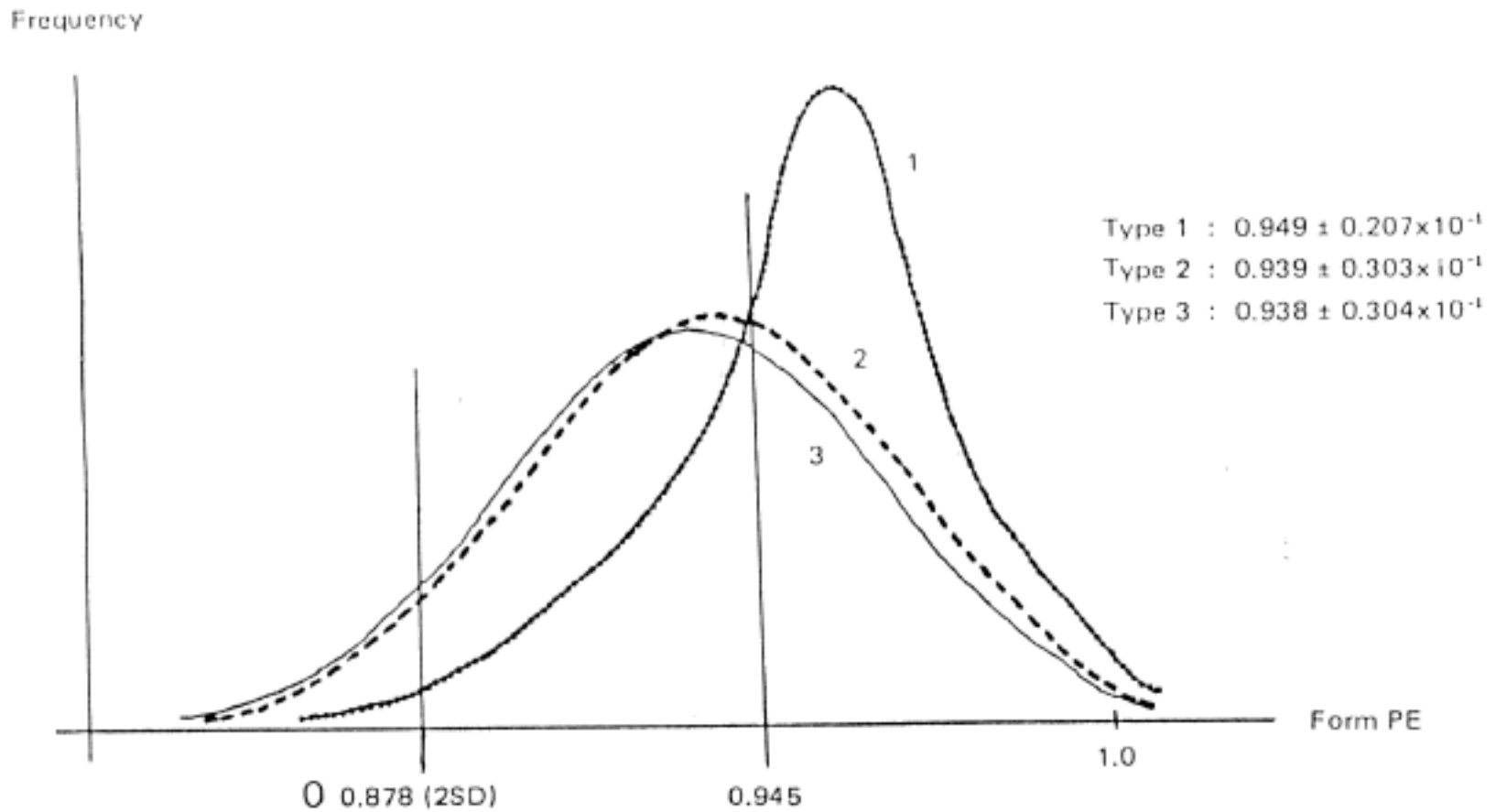


Fig. 3. Distribution curves of Form PE in control group. Type 2 and type 3 show very similar distribution curve.

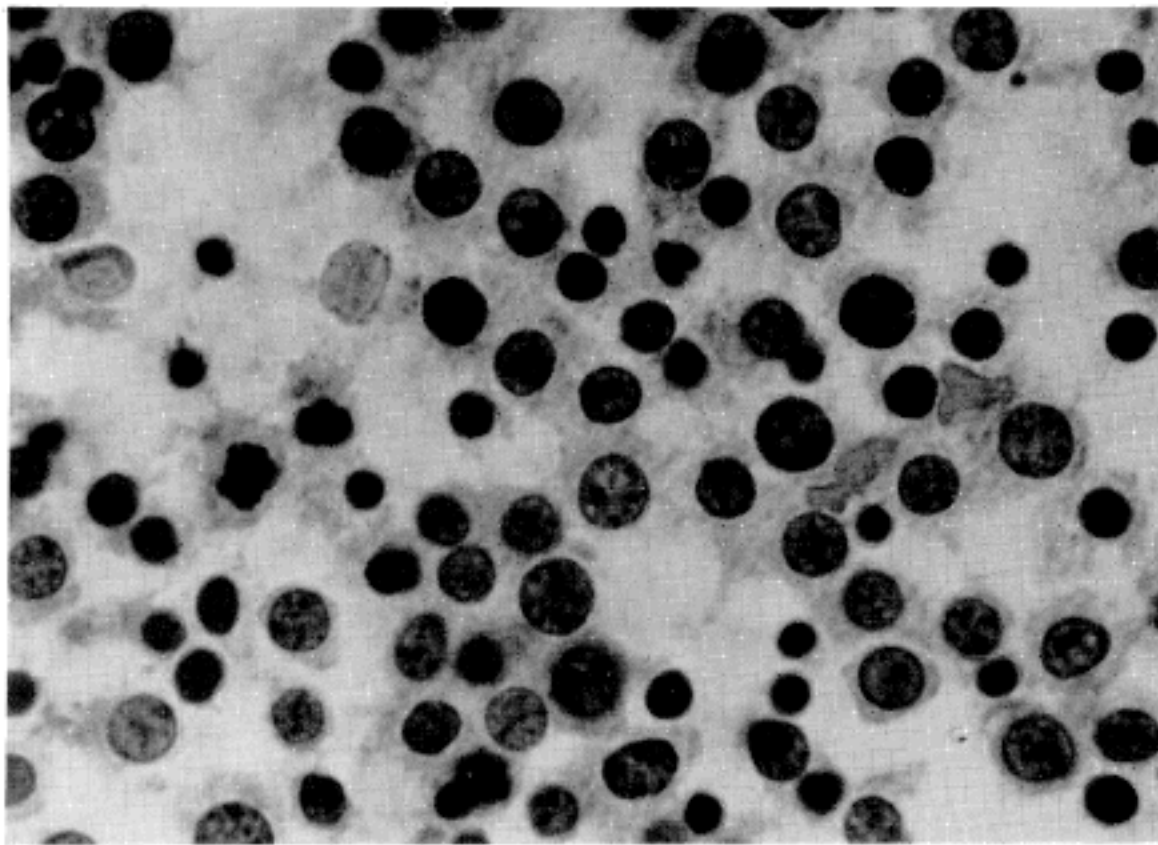


Fig. 4. Malignant lymphoma, small lymphocytic type (H&E \times 1000).

p-value는 모두 0.05 이하로 나타났다.

세포 크기에 따라 분류한 조직진단과 형태계측학적 측정
에 의한 핵의 불규칙성 정도를 비교해 보면 대개 난원형
이상의 규칙도를 나타내고 있었으나, 대세포형에서는
Form PE, Form AR이 현저히 낮은 값을 보이는 예가
각각 2예씩 있었다(Fig. 8).

형태계측학적 방법에 대세포군으로 포함된 13예의 조
직학적 진단은 11예가 대세포형 림프종, 2예가 Burkitt
림프종이었으며, 중간세포군에서는 림프아구성림프종,
소세포 분할형 림프종 및 대세포형 림프종이 각각 2예씩
과 1예의 Burkitt 림프종이 포함되었고 나머지 2예의 소
세포군은 소림프구성 이었다(Table 5).

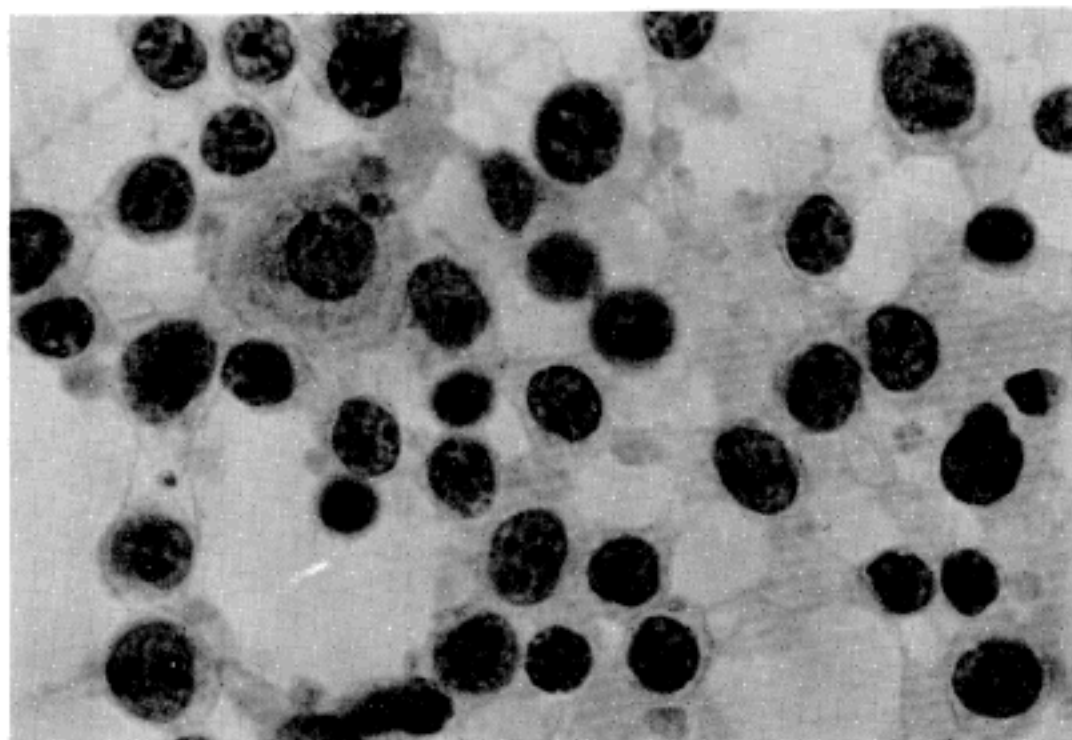


Fig. 5. Malignant lymphoma, large cell type, measured as medium-size by morphometry (H&E x 1000)

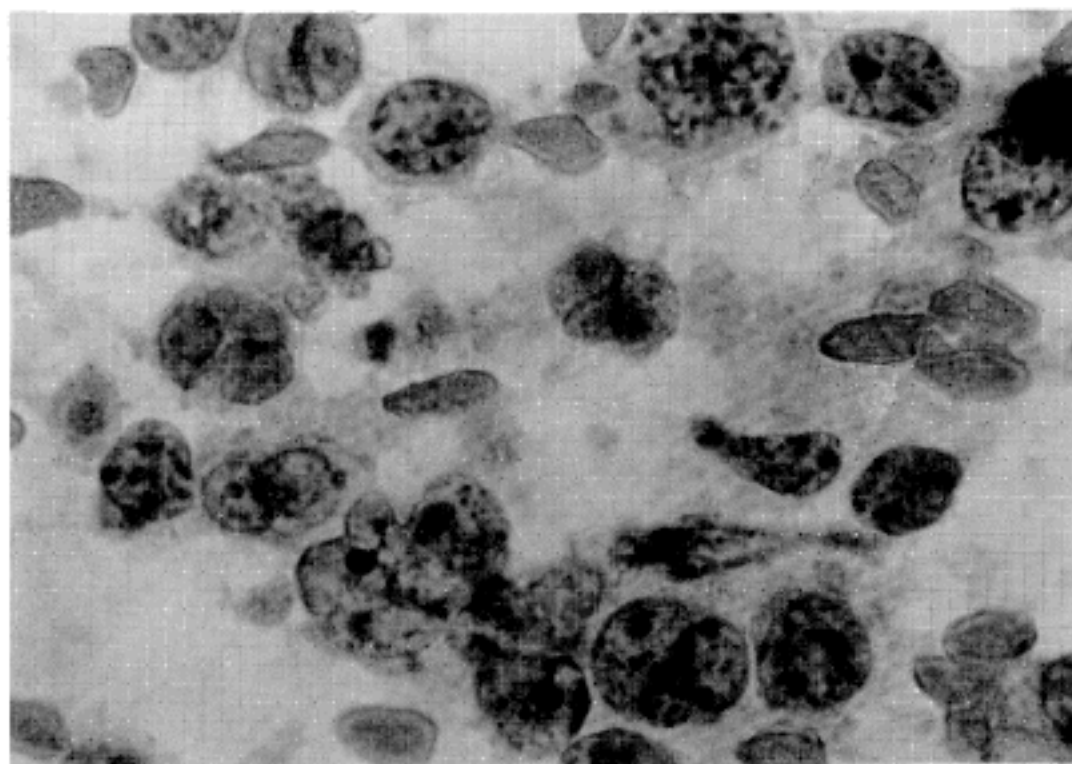


Fig. 6. Malignant lymphoma, large cell, immunoblastic, polymorphous type (H&E x 1000).

Table 3. Morphometric data of malignant lymphoma by size

Parameter (cv)	Large cell (n=13)	Medium cell (n=7)	Small cell (n=2)
Area (μm^2)	99.1±16.1 (16.2)	66.9±8.3 (12.4)	46.3±6.3 (13.6)
Perimeter (μm)	37.2± 3.0 (8.1)	30.0±1.8 (6.0)	24.9±1.9 (7.6)
D-max (μm)	11.1± 1.1 (9.9)	9.1±0.6 (6.6)	8.3±0.9 (10.8)
D-circle (μm)	11.1± 0.9 (8.1)	9.1±0.5 (5.5)	7.7±0.5 (6.5)

(Abbreviations : same as table 1)
Coefficient of variation is in parenthesis

Table 4. Morphometric data of malignant lymphoma by shape

Parameter	Non-cleaved (n=11)	Cleaved (n=7)	Polymorphous (n=4)
Form PE	0.940±0.005	0.908±0.022	0.836±0.067
Form AR	0.995±0.001	0.990±0.003	0.975±0.013
NCI	3.642±0.019	3.708±0.051	3.910±0.168

NCI : nuclear contour index

고 안

현재까지 사용되고 있는 악성 림프종의 분류법은 대개

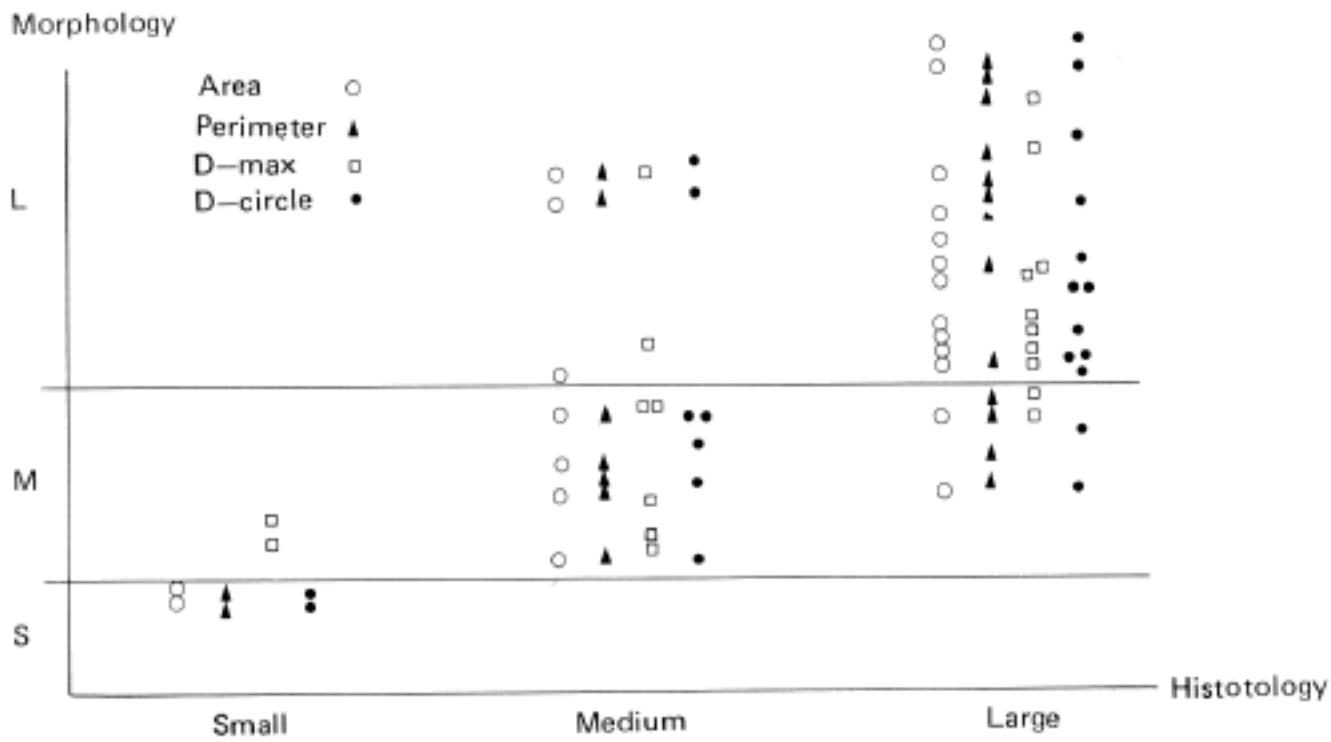


Fig. 7. Correlation of morphometric and histologic classification by size criteria.

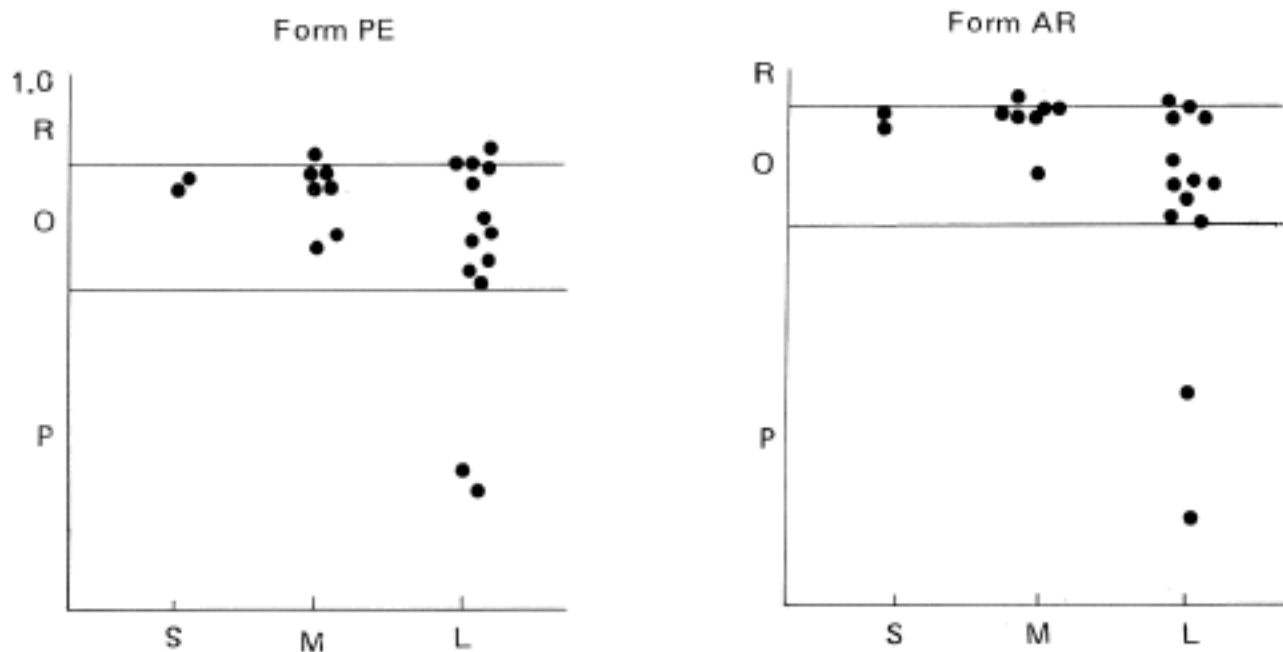


Fig. 8. Correlation of morphometric and histologic classification by shape criteria.
(R: round, O: oval, P: polymorphous)

Table 5. Correlation of morphometry & histology

Morphometric Diagnosis	Histologic Diagnosis	
Large cell (13)	Large cell	11
	Burkitt's	2
Medium cell (7)	Lymphoblastic	2
	Small cleaved	2
	Burkitt's	1
	Large cell (T)	2
Small cell (2)	Small lymphocytic	2

가 세포핵의 크기와 모양, 염색질의 분포양상 그리고 핵 소체의 유무에 따라 분류되고 있고” 그 유형에 따라 치료와 예후가 많은 차이를 보이므로 종양세포 핵에 대한 관정은 매우 중요한 의미를 지닌다. 특히 가장 널리 쓰이고 있는 Rappaport 분류나 Working formulation에서는 정상조직구 또는 혈관 내피 세포 핵의 크기를 기준으로 소세포와 대세포로 나누고 있다³⁾. 그러나 이러한 평가는 다분히 주관적일 수 있고 림프종의 종양세포가 실제로는 다양한 크기로 나타나는 하나의 스펙트럼이기

때문에 이들에 대하여 좀더 정확하고 객관적인 정량적 분석이 필요하다. 형태 계측학적 측정으로 세포 핵의 크기를 평가한다면 다른 분류법 보다 객관적이고 재현성이 높으리라 생각하여 이 연구를 시작하였다.

1979년 Crocker¹³⁾이 완전자동화된 Microvideomat 를 사용해서 형태 계측학적 방법으로 림프구 평균지름을 측정하여 림프절의 반응성 비후와 비호지킨성 림프종 간에 유의한 차이를 보고한 이후 최근에는 형태 측정법으로 진단에 도움을 줄 수 있는 다양한 방법과 적용에 대한 발전된 연구들이 많이 기술되었다^{4,7-11)}. 또한 광학현미경하의 진단에 어려움이 있는 여포성 림프종 및 여포성 림프절 증식증의 감별에 많이 이용하고 있다¹²⁻¹⁴⁾.

측정 결과 대조군 림프절에 있는 제 1형, 2형, 3형 림프구의 핵면적은 Dardick와 Dardick⁵⁾의 측정치에 비해 거의 2배 정도의 큰 수치를 나타냈다. 악성 림프종의 측정치를 Crocker¹³⁾, Van Der Valk¹⁰⁾, Stevens¹²⁾의 수치와 비교해 보면 소세포형과 대세포형에서 저자가 측정한 수치와 상당한 차이를 보였다. 이처럼 각 저자들간에 측정치가 현저한 차이가 보이는 원인들로서 형태계측학적 분석에 사용된 기종이 다르다는 점과 표본의 종류 및 제작방법의 차이를 들 수 있다. Stevens는 원심분리한 세포도말표본을 사용하여 공기건조 후 Giemsa 염색을 시행하였고 다른 저자들은 조직절편을 사용하였다. 4 μm 두께의 조직절편에서 측정한 경우 1 μm 의 thin section보다 세포가 훨씬 크게 측정되었고, 또한 1 μm 의 조직절편 보다는 세포도말 표본에서 크게 측정되었다. 반자동 영상 분석기인 경우 측정자간의 차이도 무시할 수 없는 요인으로 생각된다. Working formulation²⁾에서는 세포 크기를 표면적으로 표시하여 소세포, 중간세포, 대세포를 각각 6~12 μm , 13~20 μm 과 20 μm 이상으로 규정하고 있는데 문헌상으로는 측정방법이나 기준을 다루고 있지 않아 본 연구와의 차이에 대해 비교 분석이 불가능하였다. 여러 문헌들에서 문제점으로 지적하고 있는 조직 절편 표본의 두께와 표본 제작 과정 중의 오차등을 보완해 보고자 직접 도말 표본을 사용하였으므로 실시 세포 크기와는 유사하리라 생각되지만 본 연구의 결과치와 문헌에 나타난 다른 저자들의 측정치가 상당히 큰 차이를 보이고 있어 실제로 수치상으로는 비교하기가 곤란하였다.

대조군으로 선택한 반응성 비후를 보인 림프절에서 저자들은 Dardick과 Dardick⁵⁾의 분류를 적용하여 정상

림프구를 그 변형정도에 따라 세가지 유형으로 분류하였다. 그들은 배중심부(germinal center)에서는 세가지 유형의 세포들 모두, 그리고 피질주변부(paracortical area)와 외투대(mantle zone)에서는 1형만을 측정하여 배 중심부의 1형 세포가 외투대의 1형 세포보다 평균 핵 면적이 크며 세포크기의 차이도 많았다고 하였다. 저자들은 이를 토대로 하여 대조군에서 각각 제 1형, 2형, 3형의 세포들을 측정하였고 이 세포들이 각각 소세포형, 중간세포형, 대세포형의 악성 림프종으로 종양성 증식을 하였으므로 대조군의 측정치를 기준으로 악성 림프종을 분류하였다.

본 연구의 대상이 된 22예의 악성 림프종은 Working formulation에 의해 조직학적으로 진단하였는데 이것을 대조군에서 결정한 기준으로 분류한 형태 계측학적 분류와 비교해 보았을 때 전반적으로 좋은 상관관계를 가지고 있었으며 크기에 있어서는 4개의 매개변수 중에서 D-circle이 가장 상관관계가 좋았고 나머지 변수는 비슷한 정도의 상관관계를 보여 주었다.

D-circle을 기준으로 보면 18예가 조직 진단과 형태계측학적 분류에서 일치되는 소견을 보였다. 차이를 보이는 4예중 2예는 Burkitt 림프종으로 Working formulation에 의하면 중간세포형에 속하는 것으로 되어 있는데 본 연구에서는 면적, 주계, 지름 등 모든 매개 변수가 큰 세포로 측정되었고 나머지 2예는 조직 진단이 대세포형이었는데 계측 결과는 중간세포 크기로 나타난 것이었다. 본 연구의 결과는 악성 림프종이 조직학적으로 균일한 세포로 보이지만 실제로는 세포 하나하나의 크기가 다양하고 일련의 스펙트럼으로 나타나는 경향이 있음을 의미한다고 생각되었다. 특히 대세포군은 각 예당 표준 편차 및 변동 계수(cv)가 상당히 크게 나타나므로 더욱 그 크기의 다양성을 잘 반영해 주었다(Table 3).

크기가 중간세포로 측정된 2예의 대세포형은 대세포의 분포가 낮은 경우나 혼합형(mixed form)일 가능성을 추정해 볼 수 있고 또 이 2예 모두가 표식자 연구에 수 T-cell로 판명되었으므로 T-cell이 크기의 다양성이 심할 수 있다는 가능성도 생각해 볼 수 있었다. Burkitt 림프종은 Working formulation에서 소세포 비분할(small cell non-cleaved)형에 속하며 중간세포로 분류되나 본 연구에서는 3예의 Burkitt 림프종 중에서 2예가 큰 세포로 측정되어 실제로 Burkitt 림프종 세포가 클 수도 있고 이의 진단에는 세포크기보다는 특징적인 형태

학적 소견을 우선적으로 고려해야 할 것으로 생각되었다.

핵 모양의 불규칙성을 알아보기 위해 측정한 Form PE와 Form AR은 대조군에서는 제 1 형이 제 2 형 및 제 3 형과 약간 구분되는 둥근 모양을 더 잘 나타내 주었으나 일반적으로 대조군의 모든 세포가 둥글고 규칙적인 모양으로 계측되었다. Van der Valk등^{10,11)}은 핵모양을 반영하는 지표로 NCI(nuclear contour index)를 설정하였는데 이는 $\frac{\text{perimeter}}{\sqrt{\text{area}}}$ 로 표시되고 완전한 원일 때 3.54의 제일 낮은 값을 가진다고 하였다. 이 NCI는 저자들이 설정한 Form PE와 유사하다. Dardick과 Dardick⁵⁾은 여포의 배 중심내에서 제 2 형의 세포가 가장 불규칙한 모양을 보인다고 했으나, 저자들의 측정에서는 제 3 형과 뚜렷한 차이가 없었을 뿐더러 저자의 연구의 NCI치가 대체로 낮은 값을 보이고 있어 이 또한 도말 시 공기 건조로 핵 모양이 둥글게 변한 것이 그 이유의 하나라고 추정된다. 그러나 악성 림프종의 경우 비분할형, 분할형 및 다형성형의 Form PE 및 Form AR치가 p-value 0.05 이하로 유의한 차이를 보였다. 대조군과 비교해 보면 비분할형 만이 대조군의 수치와 근접할 뿐 분할형이나 다형성형은 현저히 낮은 Form PE 및 Form AR의 수치를 보였고 반면 높은 NCI치를 보였다. 이는 종양성 증식을 하는 경우 비종양성 증식을 하는 림프구보다 현저히 다양한 모양으로 변형됨을 반영한다¹¹⁾. Van der Valk등¹¹⁾은 이 지표가 대세포성형 림프종, 전성 조직구성 림프종 그리고 T 림프구성 림프종에서 상당히 높은 값을 보인다고 하였다.

본 연구의 22예의 림프종에서 이 지표의 형태 계측학적 측정치와 조직학적 분류를 비교해보면 1예를 제외하고는 매우 상관관계가 좋아서 눈으로 식별할 수 있는 형태의 다양성을 그대로 반영해 준다고 할 수 있었다. 잘 맞지 않았던 1예는 조직학적으로 분할형의 형태가 뚜렷하였으나 실지로 비 분할형의 형태와 혼합되어 있었고 세포 도말에서 후자의 세포가 많이 측정되어 비분할형에 해당하는 수치를 나타내었다고 생각된다.

결 론

비 호지킨성 악성 림프종 22예와 반응성 림프절 증식 중 5예의 도말표본에 나타나는 각종 림프구를 형태계측

학적으로 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 반응성 림프절 증식증에서 림프구 핵면적의 판별 함수는 제 1 형과 2형사이에서는 $48.8 \mu\text{m}^2$, 제 2 형과 3형사이에서는 $78.2 \mu\text{m}^2$ 였다. 주계는 각각 $25.69 \mu\text{m}$ 와 $33.56 \mu\text{m}$, 최대 지름은 $7.79 \mu\text{m}$ 와 $9.99 \mu\text{m}$, 같은 면적의 원지름은 $7.82 \mu\text{m}$ 와 $9.99 \mu\text{m}$ 으로 산출되었다.

2) 악성 림프종 22예중 소세포형 2예의 평균 핵면적은 $46.3 \pm 6.2 \mu\text{m}^2$, 주계는 $24.9 \pm 1.9 \mu\text{m}$, 최대지름은 $8.3 \pm 0.9 \mu\text{m}$, 같은 면적의 원지름이 $7.7 \pm 0.5 \mu\text{m}$ 이었다. 중간세포형 7예에서는 평균 핵면적 $66.9 \pm 8.3 \mu\text{m}^2$, 주계 $30.0 \pm 1.8 \mu\text{m}$, 최대지름 $9.1 \pm 0.6 \mu\text{m}$, 같은 면적의 원지름 $9.1 \pm 0.5 \mu\text{m}$ 이었으며, 대세포형 11예에서는 핵면적이 $99.1 \pm 16.1 \mu\text{m}^2$, 주계가 $37.2 \pm 3.0 \mu\text{m}$ 이고 최대지름과 같은 면적의 원지름이 각각 $11.1 \pm 1.1 \mu\text{m}$, $11.1 \pm 0.9 \mu\text{m}$ 으로 나타났다.

3) 악성 림프종 22예의 크기에 대한 매개변수중 핵 면적, 주계, 최대지름 및 같은 면적의 원지름 등에서 변동 계수(cv)가 대세포형에서 각각 16.2, 8.1, 9.9, 8.1, 중간 세포형에서 12.4, 6.0, 6.6, 5.5, 그리고 소세포형에서 13.6, 7.6, 10.8, 6.5로 대세포형이 크기의 변동이 심함을 알 수 있었다.

4) 핵의 둥근 정도 및 변형 정도를 측정한 결과 비분할형에서 Form PE, Form AR과 NCI가 각각 0.940 ± 0.005 , 0.995 ± 0.001 , 3.642 ± 0.019 , 분할형에서는 각각 0.908 ± 0.022 , 0.990 ± 0.003 , 3.708 ± 0.051 , 다형성형에서는 각각 0.836 ± 0.067 , 0.975 ± 0.013 , 3.910 ± 0.168 이었다.

이상의 결과를 종합하면 총 22예 악성 림프종중 18예는 통상적인 조직진단과 잘 일치하였고 진단이 상이한 4예는 대세포크기로 측정된 Burkitt 림프종(2예)과 중간 세포 크기로 측정된 대세포성 림프종(2예)이었다. 크기의 매개변수중에서 제일 좋은 상관관계를 보여주는 매개변수는 같은 면적의 원지름(D-circle)으로 나타났다. Form PE와 Form AR은 반응성 증식을 보인 림프구에서는 뚜렷한 차이가 없었으나 분할형과 다형성형의 핵에서는 다양성을 반영해 주었다.

본 연구의 자료를 제공해주신 국립의료원 병리과 박효숙 선생님과 서정일 선생님께 깊이 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Lennert K: *Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease*. New York, Springer-Verlag, 1978
- 2) Bernard CW, Dorfman RF, Kaufman N: *Malignant lymphoma*. International Academy of pathology monograph. Williams & Wilkins, 1987, 18-80
- 3) National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphoma: *Summary & description of working formulation of clinical usage*. *Cancer* 49:2112-2135, 1982
- 4) Crocker J: *Morphometric & related quantitative techniques in the study of lymphoid neoplasm. A review*. *J Pathol* 143:69-80, 1984
- 5) Dardick I, Dardick AM: *Morphometry of normal human lymphoid tissues: Nuclear parameter for comparative studies of lymphoma*. *Arch Pathol Lab Med* 108:190-196, 1984
- 6) Crocker J, Curran RC: *A study of nuclear diameters in lymph node imprints using the Zeiss Microvideomat*. *J Clin Pathol* 143:69-80, 1984
- 7) Marchevsky AM, Gil J, Silage D: *Computerized interactive morphometry as a potentially useful tool for the classification of non-Hodgkin's lymphoma*. *Cancer* 44:347-384, 1979
- 8) Marchevsky AM, Gil J: *Methods in laboratory investigation, application of computerized interactive morphometry in pathology. II. A model for computer generated diagnosis*. *Lab Invest* 54:708-716, 1986
- 9) Crocker J, Jones EL, Curran RC: *Study of nuclear diameters in non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Pathol* 35:954-958, 1982
- 10) Van Der Valk P, Mosch A, Kurver PJ, Meijer CJLM: *Morphometric characterisation of 52 B cell non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Pathol* 36:289-297, 1983
- 11) Van Der Valk P, Hermans J, Brand R, Cormelisse CJ, Spaander PJ, Meijer CJLM: *Morphometric characterisation of diffuse large cell (histiocytic) lymphomas*. *Am J Pathol* 107:327-335, 1982
- 12) Stevens NW, Crowley KS, Fazzalari NL, Woods AE: *Use of morphometry in cytological preparations for diagnosing follicular non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Pathol* 41:370-377, 1988
- 13) Crocker J, Jones EL, Curran RC: *A comparative study of nuclear form factor, area and diameter in non-Hodgkin's lymphoma & reactive lymph nodes*. *J*

Clin Pathol 36:298-302, 1983

- 14) Crocker J, Jones EL, Curran RC: *Study of nuclear sizes in the centers of malignant and benign lymphoid follicles*. *J Clin Pathol* 36:1332-1334, 1983

= Abstract =

Morphometric Analysis of Malignant Lymphoma

In Sook Kim, M.D., Eun Kyung Hong, M.D.
and Jung Dal Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine
Hanyang University

Nuclear morphology and size are important in the diagnosis and classification of non-Hodgkin's lymphoma. The recognition of morphologic features of the lymphoma cells and their interpretation are somewhat subjective and often difficult.

We apply the morphometric study in touch imprints from 22 cases of non-Hodgkin's lymphoma classified by Working formulation. Determination of the exact size of the tumor cells and substantial diagnostic value of this method compared with histology are proposed. Morphometric parameters, including nuclear area, perimeter, maximal diameter (D-max), diameter of an equivalent circle for a measured area (D-circle), circularity factor (Form PE) and regularity factor (Form AR) are measured, using Kontron, user-controlled image analyser (IBAS-1).

The correlation between morphometric and histologic diagnosis is relatively good, except for 2 cases of Burkitt's lymphoma, measured as large cell and 2 cases of large cell lymphoma measured as medium cell. The most reliable parameter of the nuclear size is D-circle. The parameters for the nuclear shape, Form PE and Form AR, also reflect the nuclear cleavage and polymorphous pattern. The large cell group shows more wide standard deviation than small and medium cell groups, reflecting heterogeneity and variability in nuclear size of large cell group.

We suggest the morphometric analysis using touch imprints is complementary diagnostic tool for more accurate and reproducible diagnosis.

Key Words: Malignant lymphoma, Touch imprint, Morphometric study