

자궁경부암의 방사선치료 후 자궁경부세포의 형태학적 변화

전주예수병원 해부병리과 및 치료방사선과*

이 혜 경 · 이 광 민 · 정 동 규 · 김 수 곤*

= Abstract =

Morphologic Changes of Postirradiated Cervical Cells in Cervical Cancer

Hye Kyung Lee, M.D., Kwang Min Lee, M.D., Dong Kyu Chung, M.D.,
and Soo Kon Kim, M.D.

Departments of Anatomical Pathology and Therapeutic Radiology,
Jeonju Presbyterian Medical Center*

The effect of Roentgen rays on carcinoma of the cervix has long been of great interest to both radiologists and gynecologists. Since most cervical carcinomas are treated by irradiation, any additional knowledge either concerning the radiosensitivity of cervical tumors or their ultimate prognosis would be of value.

The vaginal smear is considered to be one of convenient and rapid methods to study the effects of radiation on cervical malignancy. We observed morphologic changes in 297 cytologic preparations obtained from 60 patients who had undergone irradiation for cancer of the cervix.

With the morphologic parameters such as cytoplasmic vacuolization, cytoplasmic basophilia, multinucleated giant cell formation, polymorphonuclear leucocytes (PMNL) sticking and postradiation dysplasia, we analyzed the findings in relation to the follow up time interval.

The most common effect was the cytoplasmic vacuolization with basophilia of basaloid cells, which were noted in more than 90% of followed patients. The multinucleated giant cell formation and PMNL sticking were noted in 38 cases(63%) and 48 cases(80%) respectively.

The differential diagnosis of postradiation dysplasia from recurrent or persistent carcinoma, reparative atypical cells, and regressing tumor cells was difficult and further study seems to be needed to clarify the more accurate morphologic features and biologic behavior.

Key words: Cervical cancer, Radiation therapy, Cytologic changes

서 론

진행된 자궁경부암의 치료에 흔히 방사선 요법을 시행하는데 대개의 경우 잘 반응하는 편이나 때로는 치료효과가 별로 없는 경우도 볼 수 있으며 치료효과 유무는 세포학적 도말검사를 시행함으로써 추측할 수 있다.

자궁경부암의 방사선 치료시 암세포와 정상세포의 방사선에 대한 반응과 형태학적 변화에 대하여 1921년 Frankl과 Amreich 등¹⁾이 기술하였으며 Graham 등^{2,4)}은 6개월 이내에 볼 수 있는 세포학적 변화를 방사선반응(radiation reaction)이라 명명하고 이에 대한 임상적 의의를 추정하는 등 방사선에 의한 정상 자궁경부세포의 변화에 대한 여러 연구들이 있다. 그러나 국내에서는 박 등⁵⁾이 이와 관련한 기술을 하였을 뿐으로 그리 활발하지 못하다.

이에 저자들은 방사선 조사 후 관찰되는 다양한 세포학적 변화와 비정형 세포들의 임상적 의의를 알아보고자 세포질내 공포형성, 다핵거대세포 출현, 세포질의 호청성, 호중구의 부착현상 및 방사선 조사후 비정형세포의 변화양상을 분석하였다.

재료 및 방법

본 연구는 생검에 의한 조직학적 소견에 의해 자궁경부암으로 진단받고 방사선 치료를 받은 후, 1992년 6월부터 1993년 3월까지 전주 예수병원에서 추적 검사를 받은 환자 60명과 그들에서 얻어진 297장의 세포도말표본을 대상으로 하였다.

도말된 시점에 따라 방사선 치료 시작부터 6개월 미만, 6개월에서 1년미만, 1년에서 2년미만, 2년에서 3년미만, 3년에서 5년미만, 5년에서 7년미만, 7년이상으로 구분하여 세포질내 공포화 현상, 다핵거대세포 출현, 세포질의 호청성,

호중구의 부착현상 및 방사선 조사후 이형성 세포의 유무 등을 비교 분석하였다.

진단 당시 환자의 연령분포는 31세에서 67세까지(평균 54세)였으며, 방사선 조사량은 전 골반강 외부조사가 2200 rads에서 5600 rads(평균 4500 rads), 내부조사가 3000 rads에서 4500 rads(평균 4000 rads)였다.

결 과

총 60예의 환자중 54예는 편평상피세포암으로 진단되었으며 이로부터 얻어진 슬라이드가 268장(90%)이었고, 6예는 선암으로 진단되었으며 채취된 슬라이드는 29장(10%)이었다. 방사선치료 후 지속적인 세포도말검사의 추적기간은 45일부터 15년까지 다양하였으며 6개월 이내에 도말된 슬라이드의 수가 56장(19%), 6개월에서 1년 사이의 수가 81장(27%), 1년에서 2년 사이의 수가 94장(32%), 2년에서 3년 사이의 수가 39장(13%), 3년에서 5년 사이가 13장(4%), 5년에서 7년 사이가 8장(3%), 그 이상의 기간을 가진 슬라이드의 수가 6장(2%)였다.

결과는 다음과 같다(Table 1). 즉 방사선 치료 전 암의 조직학적 유형과 방사선 조사후 나타나는 세포의 형태학적 변화와는 상호 관련성이 없었다. 세포 변화의 가장 일반적인 소견은 세포질내 공포형성으로 56예(93%)에서 관찰되었으며 공포의 크기는 다양하였고 방사선 조사 후 초기에서부터 10년 후까지 비교적 지속적으로 나타

Table 1. Frequency of postirradiated cellular changes

Morphologic parameters	No. of Cases
Cytoplasmic vacuolization	56(93%)
Cytoplasmic cyanophilia	55(92%)
Multinucleation	38(63%)
PMNL sticking	48(80%)
Postradiation dysplasia	5(8%)

나는 소견이었다.

세포질의 호청성은 55예(92%)에서 관찰되었으며 주로 기저세포양 세포에서 관찰되었다 (Fig. 1). 이러한 기저세포양 세포들은 폐경기 여성의 자궁경부 도말표본에서와 비슷하나 세포의 크기가 작고 불분명한 세포질과 함께 불가사리 모양을 보이는 경우가 많으며 시간의 경과와 함께 수가 감소하는 경향이였다.

양성 조직구들에 의한 다핵거대세포는 38예 (63%)에서 (Fig. 2), 호중구들의 세포부착현상은 48예(80%)에서 관찰되었는데 (Fig. 3) 그들은 각

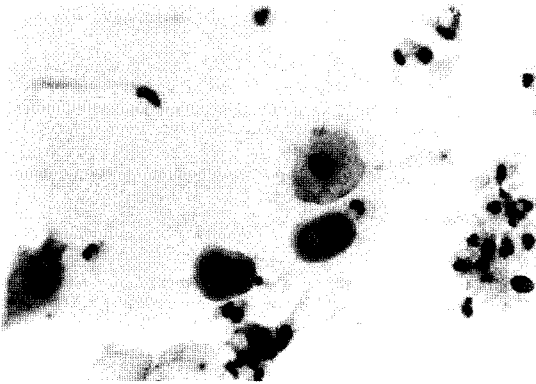


Fig. 1. Cyanophilic basaloid cells showing variation in size of cells with vacuolization (Papanicolaou, $\times 400$).

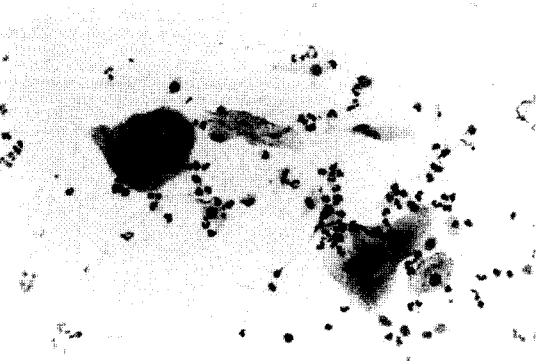


Fig. 2. A foreign body giant cell showing peripheral arrangement of nuclei (Papanicolaou, $\times 200$).

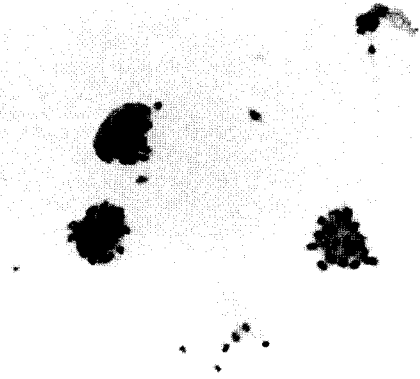


Fig. 3. Superficial cells showing clumping of leukocytes in tight groups (Papanicolaou, $\times 200$).

각 36예(95%), 44예(92%)가 3년이내에 관찰되었다. 이 중 다핵거대세포를 보이는 경우의 33%가, 호중구 부착현상을 보이는 경우의 56%가 추적검사 마지막 기간까지 관찰되어 이러한 소견과 시간경과와의 상관관계를 유추하기는 어려웠다.

방사선조사 후 관찰되는 비정형 세포들은 방사선조사에 의한 이형성 세포, 지속성 혹은 재발성 종양세포, 소멸되어 가는 종양세포, 조사 후 재생되어가는 반응성 세포들이었으며 이들간의 감별은 쉽지 않았다. 불분명한 호청성의 방추상 세포질, 불규칙하며 과염색질인 핵, 뚜렷한 핵소체를 가지며 군집을 이루는 세포들은 수복, 재생 과정의 반응성 세포 혹은 소멸되어 가는 종양세포들로 진단하였으며 이러한 세포들은 조사 후 3개월부터 10년까지 관찰되었다.

방사선 조사 후 관찰되는 이형성 세포는 5예 (8%)에서 관찰되었으며 이 중 3예는 생검후 조직진단을 참조하였는데 세포들의 크기는 기저세포와 유사하거나 그보다 작은 크기로 핵내에는 불규칙한 염색질의 농염없이 전반적으로 골고루 분포된 염색질로 존재하고 있었으며 주로 개개의 세포보다는 5~6개의 세포들이 군집을 이루어 관찰되었다 (Fig. 4, 5).

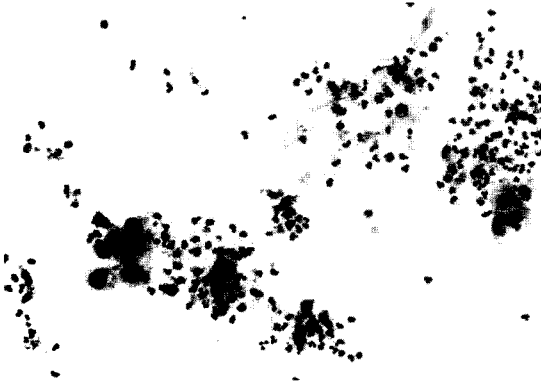


Fig. 4. Postradiation dysplasia. Small abnormal cells with relatively large nuclei. Chromatin pattern is finely granular and hyperchromatic(Papanicolaou, $\times 200$).

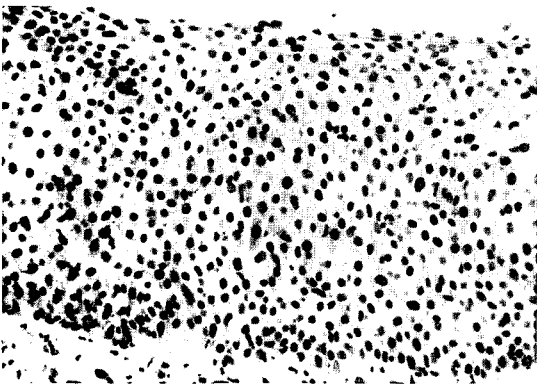


Fig. 5. Postradiation dysplasia in a 61-year-old patient 23 months after radiotherapy for uterine cervix cancer. The same case as Fig.4 (H-E, $\times 100$).

고 찰

자궁경부암의 치료목적으로 방사선 조사시 그에 따르는 세포의 형태학적 변화에 대한 기술을 보면 6개월이내의 소견은 급성 방사선 소견으로, 1년 6개월이후의 소견은 만성 방사선 소견으로 시간의 경과에 따라 기술되기도 하였으며 재발성 암종, 지속성 암종, 이형성 세포와 같이 환자의 예후에 관련되어 다양하게 언급되기도 하

였다⁶⁻¹⁴⁾.

본 연구에서 가장 자주 관찰된 소견은 세포질 내 공포형성 및 기저 세포양 세포의 호청성이었는데 이러한 공포 형성은 화학요법을 받았던 환자나 심한 염증을 동반한 환자의 도말표본에서도 관찰되는 점으로 보아 방사선 조사에 특이한 소견은 아닌 것으로 생각되었으며 기저세포양 세포의 호청성과 불가사리 모양의 세포질 형태도 분비기에 염증을 동반한 경우나 폐경기와 같이 에스트로겐의 효과가 저하되어 있는 경우에 자주 관찰되는 소견으로 보아 그 특이성을 인정하기 어려웠다.

Patten 등¹³⁻¹⁴⁾은 에스트로겐 효과를 반영하는 호산성의 표재성 편평상피세포가 재발성 암이나 이형성 세포와 같이 관찰되는 경우가 많으며 에스트로겐 투여 자체가 자궁경부암의 재발과 관련있다고 하여 부정적인 견해를 말하였는데 본 연구에서는 대부분의 환자가 에스트로겐을 투여받아 호산성의 표재성 편평상피세포의 출현이나 핵 농축지수에 대해서 Patten이 기술한 바와 같이 임상적 의의를 부여할 수는 없었다.

일부 저자들¹⁵⁻¹⁷⁾은 방사선 조사후에 관찰되는 몇가지 형태학적 변화들이 방사선 조사와 세포도말 검사와의 시간 경과와 밀접한 상관관계를 가진다고 하였는데 저자들이 관찰한 바에 의하여도 숙주 면역기전과 관련있다고 생각되는 다핵거대 세포의 형성과 호중구 부착현상이 90% 이상에서 3년이내에 관찰되었으나 정확한 소실시점은 본 연구에서 밝힐수 없었다.

방사선 조사 후 추적검사의 궁극적인 목적이 재발성 암종이나 지속성 암종을 가려내는데 있다면 방사선 조사후의 이형성 세포에 대한 정확한 이해와 지식이 필수적인데 이러한 세포들의 세포학적 특징과 임상적 의의는 아직 정립되어 있지 않은 상태이다^{14, 18-19)}.

즉 Zimmer¹⁶⁾는 방사선 조사후에 출현하는 이형성 세포들이 본래 존재하고 있던 암종의 재발성 병변과는 별개라고 기술한 반면 최근 Pat-

ten¹⁴⁾은 이러한 이형성 세포의 출현이 악성 병변과 관련되어 나타나는 소견이며 세포의 출현시기와 방사선 조사와의 시간 간격에 따라 그의 임상적 의의가 다르다고 하였다. 즉 6개월 이내에서는 임상적 의의를 결정하는 것이 불가능하여, 방사선 조사후 3년 이후에 관찰되는 경우가 3년 이내에 관찰되는 경우보다 예후가 좋다고 하였으나 저자들이 관찰한 바에 의하면 방사선조사후 시간에 따른 세포의 변화가 각 개인에 따라 차이가 있어 기간에 따른 예후의 판정시 너무 분명하게 나누지 않는 것이 좋다고 생각하였으며 이와 같이 6개월 이후에 비정형세포가 관찰될 때에는 주기적으로 추적검사를 하여 이러한 세포가 방사선 조사에 의한 반응성 세포인지, 비정형 세포인지 또는 재발성 병변의 전단계인지를 감별해야 한다고 생각되었다.

저자들은 방사선 조사 후 관찰되는 이형성 세포를 크기가 기저세포보다 작으며 핵이 과염색질인 세포, 불분명한 막을 가지는 호칭성의 세포질, 5~6개의 세포가 군집을 이루는 양상, 지속적인 검사시 세포의 수적 증가 그리고 질경상 비정상적인 소견등을 특징으로 감별하였는데, 이형성 세포가 관찰된 경우 이전의 세포도말표본에서 기저세포양 세포들의 핵의 비정형성을 관찰할 수 있어 이들이 서로 관련있는 병변일것으로 추측하였다.

방사선 조사와 관련되어 나타나는 이형성 세포들의 임상적 의의가 아직 밝혀지지않은 상태에서 방사선조사 후 추적검사시 일정기간동안 관찰되지 않다가 어느 시점에서 관찰되는 이형성 세포의 임상적 의의를 결정하는데는 몇가지 한계가 있다고 생각한다. 즉, 같은 조작법에 의하여 일률적으로 세포도말검사가 행해졌는가, 그의 이형성의 정도를 반응성 비정형 세포와 객관적으로 감별할 수 있는가 등이 어려운 문제로 생각한다. 방사선 조사 후 관찰되는 이형성 세포의 빈도에 대해 Patten 등¹³⁻¹⁴⁾과 Wentz 등²⁰⁻²¹⁾은 20~22%에서 관찰된다고 하였으나, 저자들의

경우 이형성 세포가 8%에서 관찰되어 이들의 결과와 차이를 보인 점은 세포의 세밀한 확인작업이 미비하였기 때문으로 생각하였다.

이와같이 방사선 조사 후 관찰되는 이형성 세포는 아직 그에 대한 충분한 연구가 부족하므로 세포병리에 관심있는 모든 이들에게 하나의 과제로 생각된다. 일정한 시간간격을 가지고 지속적으로 시행되는 세포도말검사, 질경과 함께 관찰된 병변의 생검, 그리고 철저한 추적검사만이 이러한 세포의 생물학적 및 임상적 의미를 규명할 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

자궁경부암으로 방사선치료를 시행한 후 치료 효과 및 추적관리를 함에 있어 일정한 간격을 두고 지속적으로 시행하는 세포도말검사가 도움을 줄 수 있다.

본 연구에서는 자궁경부암으로 방사선조사를 받은 후 전주 예수병원에서 지속적인 추적검사를 받아온 환자 총 60예를 대상으로 297장의 세포도말 슬라이드를 검토하여 시간경과에 따른 다양한 세포학적 변화를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 자궁경부암의 조직학적 유형과 방사선조사 후 나타나는 도말세포의 형태학적 변화와는 상호 관련성이 없었다.
2. 세포질내 공포형성과 호칭성은 환자의 90%이상에서 관찰되어 가장 일반적인 소견이었으나 그의 특이성은 인정하기 어려웠다.
3. 다핵거대세포 형성과 호중구의 부착현상은 각각 환자의 63%, 80%에서 관찰되었으며 이들의 90% 이상이 3년내에 관찰되었으나 시간경과에 따른 잔존 혹은 소실 여부를 위해 지속적인 추적검사가 필요하다고 생각한다.
4. 방사선조사 후 비정형 세포들이 보이는 경우는 방사선 조사에 의한 이형성세포, 소멸되어 가는 종양세포, 조사 후 재생되어 가는 반응성

세포들이었으며 이들간의 감별진단 및 임상적 의미등을 규명하기 위하여는 많은 연구가 필요한 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Frankl DO, Amreich I: The histological changes incident to radium and X-ray treatment of uterine carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 161:162-3, 1921
2. Graham RM: The effect of radiation on vaginal cells in cervical carcinoma. I. Description of cellular changes. *Surg Gynecol Obstet* 84:153-65, 1947
3. Graham RM: The effect of radiation on vaginal cells in cervical carcinoma. II. The prognostic significance. *Surg Gynecol Obstet* 84:166-73, 1947
4. Graham RM, Graham JB: Cytological prognosis in cancer of the uterine cervix treated radiologically. *Cancer* 8:59-70, 1955
5. 박성혜, 김인선, 백승룡, 박효숙, 박노원: 자궁경부암 환자에 있어서 방사선 치료에 의해 자궁경·질도말 표본에 나타난 세포 변화에 관한 연구. *대한병리학회지* 22:268-76, 1988
6. McLennan MT, McLennan CE: Cytologic radiation response in cervical cancer. A critical appraisal, including the effect of supervoltage radiation. *Obstet Gynecol* 24:161-8, 1964
7. Little JB: Cellular effects of ionizing radiation. *N Engl J Med* 278:308-15, 1968
8. Little JB: Cellular effects of ionizing radiation (concluded). *N Engl J Med* 278:369-76, 1968
9. Boschann HW: Radiation changes in benign cells of the female reproductive tract. In: Compendium on Diagnostic Cytology, 7th ed, Edited by Wied GL, Keebler CM, Koss LG, Patten SF, Rosenthal DL. Chicago, *Tutorials of Cytology*, 1992, pp 182-90
10. von Haam E: Radiation cell changes. In: Compendium on Diagnostic Cytology. 7th ed, Edited by Wied GL, Keebler CM, Koss LG, Patten SF, Rosenthal DL. Chicago, *Tutorials of Cytology*, 1992, pp 171-81.
11. Green TH Jr: Further trial of a cytologic method for selecting either radiation or radical operation in the primary treatment of cervical cancer: Experience with 264 consecutively treated patients. *Am J Obstet Gynecol* 112:544-55, 1972
12. Koss L: Diagnostic Cytology and Its Histologic Bases. Philadelphia, *JB Lippincott*, 1968, pp 277-284, 325-329, 413-414
13. Patten SF, Reagan JW, Obenauf M, Ballard LA: Post-irradiation dysplasia of uterine cervix and vagina: An analytical study of the cells. *Cancer* 16:173-82, 1963
14. Patten SF: Postradiation dysplasia of the uterine cervix: Cytopathology and clinical significance. In Compendium on Diagnostic Cytology. 7th ed, Edited by Wied GL, Keebler CM, Koss LG, Patten SF, Rosenthal DL. Chicago, *Tutorials of Cytology*, 1992, pp 191-3.
15. Kaufman RH, Topek NH, Wall JA: Late irradiation changes in vaginal cytology. *Am J Obstet Gynecol* 81:859-65, 1961
16. Zimmer TS: Late irradiation changes: Cytological study of cervical and vaginal smears. *Cancer* 12:193-6, 1959
17. Gupta S, Mukherjee K, Gupta YN, Kumar M: Sequential radiation changes in cytology of vaginal smears in carcinoma of cervix uteri during radiotherapy. *Int J Gynecol Obstet* 25:303-8, 1987
18. Ceelen GH: Persistent radiation changes in vaginal smears and their meanings for the prognosis of squamous cell carcinoma of the cervix. *Acta Cytol* 10:350-2, 1966
19. Koss LG, Melamed MR, Daniel WW: In situ epidermoid carcinoma of cervix and vagina following radiotherapy for cervical cancer. *Cancer* 14:353-60, 1961
20. Wentz WB: The significance of mucosal lesions antedating mouse cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 84:1506-11, 1962
21. Wentz WB, Reagan JW: Clinical significance of post-irradiation dysplasia of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 106:812-7, 1970