

방사선에 노출된 장기의 병리 조직학적 검색

전주예수병원 해부병리과 및 치료방사선과*

이혜경 · 이광민 · 정동규 · 김수곤*

Histopathologic Study of Post-irradiation Specimen

Hye Kyung Lee, M.D., Kwang Min Lee, M.D., Dong Kyu Chung, M.D. and Su Gon Kim, M.D.*

Department of Pathology and Therapeutic Radiology* Presbyterian Medical Center, Jeonju

The number of post-irradiated surgical specimen appears to have risen in recent years due to the increasing utilization of radiotherapy for cancer patients. Radiation therapy damages cells by its effects on the deoxyribonucleic acid and the spectrum of injury ranges from acute self-limited lesion to irreversible chronic lesion. We reviewed 24 cases of post-irradiated specimen and thought that time interval is the main factor influencing the morphologic change.

Within six weeks, the individual cytologic changes such as biz arre nuclei, altered nucleus/cytoplasm ratio, amphophilic and vacuolated cytoplasm are noted.

Chronic injury resulting from progressive changes in the fibrovascular tissue of the radiated area occur in six months after the initial course of radiation and the vascular changes of intimal thickening and fibrosis, foamy histiocytes within media, periadventitial fibrosis and chronic inflammatory cells infiltration are present.

Although above mentioned findings are not pathognomonic, we thought them quite constant and reproducible characteristics of radiation injury. (Korean J Pathol 1992; 26: 593~600)

Key Words: Radiation injury, Radiation therapy, Fibrovascular change

서 론

최근 악성 종양에 대한 연구가 많아지고 그의 치료가 다양해지면서 예전에는 흔하지 않았던 조직소견을 접하게 되는 경우가 점차 많아지고 있다. 그의 한 예로써 방사선 조사에 이미 노출된 후 외과적 치료를 받는 경우가 점차 많아지고 있는데 이때 나타나는 조직소견의 일부는 다른 병인에 의한 병변과 형태학적 변화가 유사하여 그의 판독에 어려움을 줄때도 있어 방사선 조사에 의한 형태학적 변화에 대한 체계적인 연구가 기대되고 있다¹⁻⁶⁾. 이에 대하여 과거에는 실험동물을 대상으로 한 많은 연구가 수록되어 있으나 사람

에 있어서 외과적 처치에 의해 얻어진 장기로 피부조직이외의 내부 장기에서 나타나는 형태학적 변화에 대하여는 국내에서 보고된 바가 많지 않다^{16,17)}.

저자들은 방사선 조사에 노출된 후 외과적 처치를 받았던 예 중 병소가 충분하다고 인정되었던 총 24예를 대상으로 장기별로 그의 형태학적 변화를 분석하였다.

재료 및 방법

1990년부터 1991년 12월까지 전주 예수병원 해부병리과에서 검색된 외과병리학적 검색례 중 수술전 방사선 조사가 되었던 32예를 일차 대상으로 선정하고 그 중에서 병소 부위가 충분한 양으로 인정된 것을 증례로 규정하여 총 24예를 대상으로 하였다.

증례는 직장 및 대장의 선암으로 진단된 7예, 식도의 편평상피세포암으로 진단된 4예, 자궁경부의 편평

접 수: 1992년 6월 10일, 게재승인: 1992년 9월 4일

주 소: 전라북도 전주시 완산구 중화산동 1가 300번지,

우편번호 560-250, 전주예수병원 해부병리과, 이혜경

상피세포암으로 진단된 6예, 자궁경부의 선암으로 진단된 2예, 뇌의 다형성 교모세포종으로 진단된 3예로 각각 종양이 발생한 장기가 적출되었으며, 이외에도 자궁경부의 편평상피세포암으로 방사선 조사된 이후 이차적 병변의 진행으로 적출되었던 소장과 대장 일부 1예와 생검된 방광점막 1예가 있었다.

현미경적 검사를 위하여 보관된 현미경 표본을 재관독 하였고, 필요에 따라서는 파라핀 포매조직을 재박절하여 hematoxylin-eosin 염색과 periodic acid-Schiff(PAS) 및 Masson's trichrome 염색을 병행하였으며 이러한 소견들을 방사선 조사없이 적출되었던 예와 항암제만 투여한 후 적출되었던 종양 및 정상 조직과 대조하여 비교분석 하였다.

결 과

방사선 조사후 나타나는 육안, 현미경적 소견은 다양하였으며 각 장기별로 조사된 방사선량, 조사된 기간, 방사선 조사와 외과적 처치간의 기간과 그에 따른 병리학적 소견을 정리하면 다음과 같다(Table 1, 2).

직장 및 대장의 선암에 의해 절제된 7예는 남자 5

명, 여자 2명으로 각각 평균 연령은 48세, 63세였으며, 모든 증례에서 1500 cGy 방사선 조사량으로 5회 분할조사되었으며 방사선 조사후 적출까지의 기간은 평균 5일이었다. 식도의 편평 상피 세포암종으로 적출된 4예는 모두 남자 환자로서 평균 연령 60세였다. 모든 증례에서 300 cGy 방사선량이 15회 분할조사되었으며 방사선 조사와 적출시기까지의 평균기간은 평균 41일이었다. 뇌의 다형성 교모종 3예에서 2예가 남자, 1예가 여자였으며, 각각의 평균연령은 33세, 23세였다. 3예 모두 외부조사와 근접치료 방사선 조사를 받았으며 총 10000 cGy 이상 조사되었고 방사선 조사와 적출시기와의 기간은 다양하였다. 자궁경부의 편평 상피 세포암으로 방사선 조사후 절제된 6예의 평균연령은 49세로 외부조사 4500 cGy 이상의 방사선량이 25회 ~ 30회 분할조사되었으며 3예에서 내부조사 4500 cGy, 1예에서 3600cGy, 2예에서 9000 cGy가 조사되었다. 방사선 조사와 적출까지의 기간은 46일에서 10년까지 상당한 차이가 있었다. 자궁경부 선암으로 적출된 2예는 각각 53세, 48세로 조사량은 편평상피 세포암과 차이가 없었으며 적출시기와의 차이는 각각 8개월, 39개월이었다.

Table 1. Case summary of Post-irradiated surgical specimen

Location	Mean Age	Diagnosis	No of Case	Radiation dose	Interval
Esophagus	60	SC	4	3000cGy	34~46ds
Colon	53	AC	2	1500 cGy	5~10ds
Colon	37	SC*	1	10800 cGy	20ms
Rectum	52	AC	5	1500 cGy	3~10ds
Pelvic Organ*	49	SC*	6	8100~14500 cGy	71ds~10yrs
	50	AC*	2	9000~10500 cGy	8~15ms
Bladder	67	SC*	1	Unknown	7yrs
Brain	29	GM	3	10800~12000 cGy	10ds~yrs

C: Adenocarcinoma

AC*: Adenocarcinoma of cervix

C: Squamous cell carcinoma

SC*: Squamous cell carcinoma of cervix

Pelvic organ*: Submitted specimen of anterior pelvic exenteriation including uterus, both tubes and ovaries, several lymph nodes and bladder.

Table 2. Summarized histologic findings in the post-irradiated specimen

Within 6 weeks	After 6 months
Mainly cytologic changes; 1. Irregularity of chromatin pattern 2. Loss of stratification of nuclei 3. Amphophilic cytoplasm	Mainly fibrovascular changes: 1. Obliterative vasculitis with fibrinoid thrombus 2. Intimal thickening and fibrosis 3. Subintimal foamy histiocytes 4. Periadventitial fibrosis 5. Atypical fibroblast

1. 식도

식도에 발생한 편평 상피 세포암 4예에서 5FU, cisplatin과 3000 cGy/15Fr을 조합한 화학방사선치료 평균 7주후에 수술이 실시되었다. 육안 소견상 종양과 주위 상피 조직의 위축양상을 보였으며, 광학 현미경 소견상 주위 점막은 세층 혹은 네층의 편평 상피로만 피복되어 심한 상피세포의 위축을 보였으며 일부에서는 착각화증을 동반하는 아흡층 혹은 열층의 상피세포의 증식을 보였다(Fig. 1). 편평 상피아래 점막 하부에는 균질화된 교원질, 다양한 정도의 호중구, 호산

구, 그리고 형질 세포 침윤을 동반하며 소혈관확장과 혈전등이 관찰되었으나, 혈관 주위의 포말상 조직구 침윤은 보이지 않았다. 평활근의 변화는 주로 내측 운상 근육에 있었으며 불규칙하게 배열된 평활근과 함께 간질조직의 섬유화를 보였으며 중례 9에서는 호산성의 무정형 물질로의 변성을 보였다(Fig. 2).

2. 대장 및 직장

대장과 직장에 발생한 선암인 경우 7예에서 방사선량 1500 cGy조사후 평균 7일째 수술이 실시되었는데, 육안소견상 조사되지 않은 경우와 별 차이가 없었



Fig. 1. Esophageal mucosa exposed to 3000 cGy/15Fr shows increased parakeratosis and alternating atrophy.

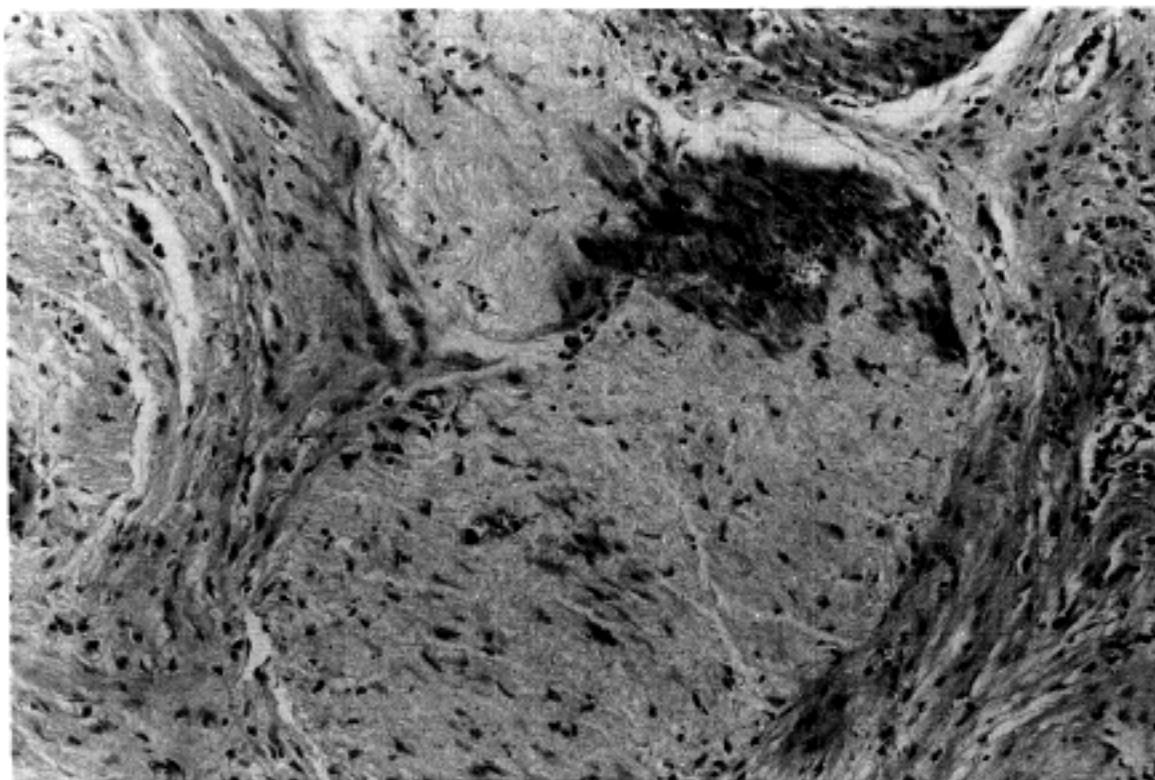


Fig. 2. Smooth muscle bundle degeneration to amorphous eosinophilic material.

다. 현미경 소견상 세포의 간질조직의 변화보다는 종양세포 또는 주위 정상 실질세포의 변화가 주로 나타났으며 종양세포는 증첩을 소실한채 팽창되어 커지고 세포질은 양염기성으로 염색되었다. 핵은 다형성으로 불규칙한 염색질을 가지며, 핵과 세포질의 비는 증가되었다(Fig. 3a, 3b). 주위 정상 배세포 또한 마찬가지로 전반적인 팽창을 보였다. 그러나 자궁경부암으로 20개월전 방사선 조사를 받았던 과거력을 가진 증례 8이 급성 복막염, 증상으로 결장 절제술을 받았던 경우, 결장은 육안적으로 아주 얇아져 있는 부분과 비후된 부분의 교차되었으며 국소적인 점막궤양과 함께 장

막부분은 위막형성을 동반하는 삼출성 염증소견을 보였다. 현미경 소견상 점막은 만성 궤양성 대장염에서 보이는 것과 같은 다발성의 국소성 궤양과 함께 주위 점막의 폴립양 증식을 보이며 점막하층과 장막에 간질내 섬유화와 혈관염을 동반한 혈관내막의 비후, 혈전의 형성 등 비교적 방사선 조사에 의한 만성적 변화의 소견들이 다양하게 출현하였다(Fig. 4). 혈관벽과 간질조직에는 다양한 정도의 섬유화와 함께 비정형 섬유모세포의 증식이 관찰되었는데 이러한 비정형 섬유모세포는 불규칙하며 과색소성의 핵과 호염기성의 세포질을 가지고 있었다(Fig. 5).

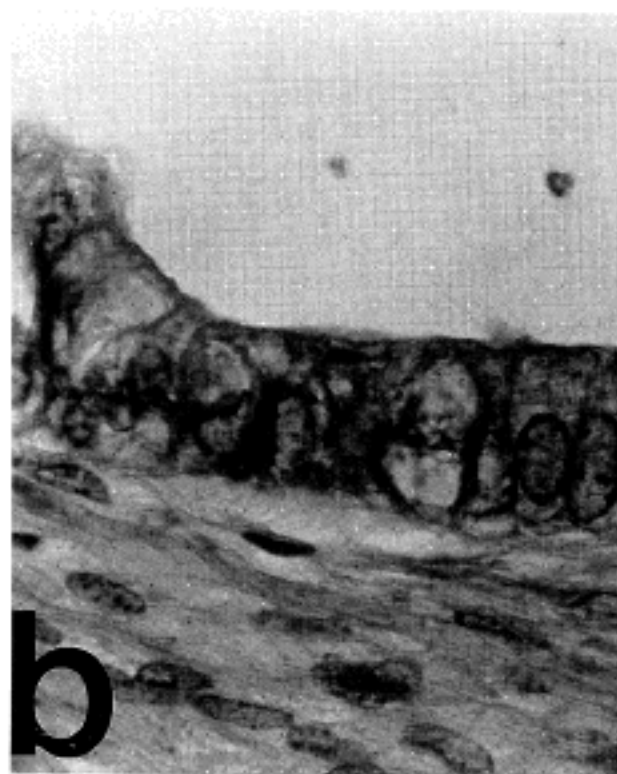
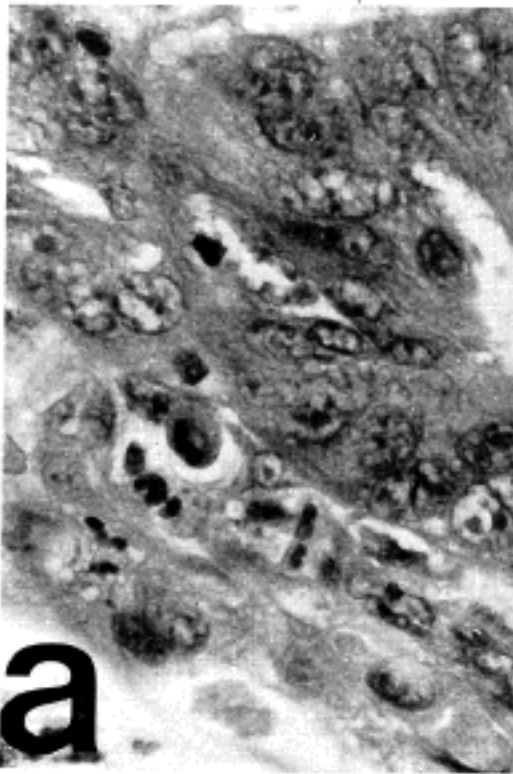


Fig. 3a. Glandular tumor cells before radiation.

Fig. 3b. Glandular tumor cells after radiation. Note glandular cells swelling with loss of stratification and amphiphilic cytoplasm.

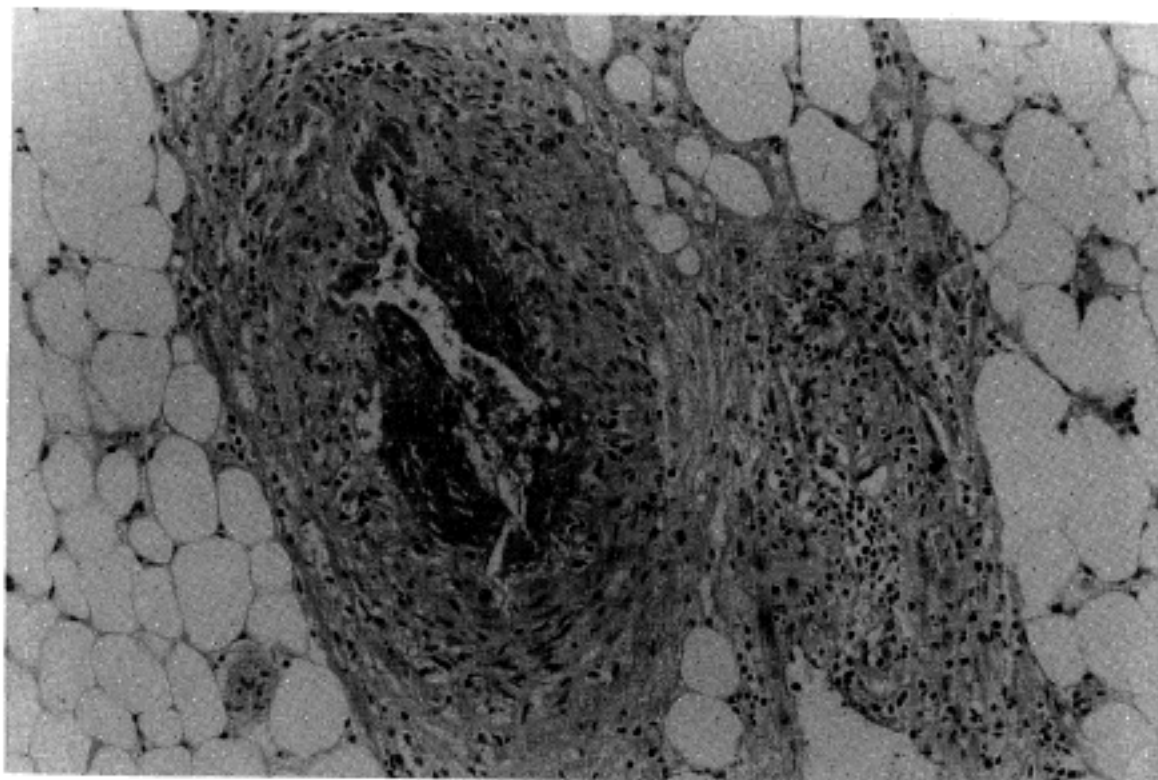


Fig. 4. Intimal fibrosis and fibrinoid thrombus formation within the small artery of small bowel.

3. 자궁경부

자궁 경부의 편평 상피 세포암으로 A점에 내부조사 4500 cGy, 전골반강 외부조사 4500 cGy이상 조사후 7개월 이후에 자궁 적출술이 실시되었던 5예는 경부의 심한 미란과 궤양을 동반한 섬유성 병변으로 자궁 경부, 자궁내막, 난소, 난관등에서 폐색성 혈관염, 혈관 내막의 섬유화와 비후, 혈관 내막하 포말상 조직구의 침습, 혈전의 형성등 다양한 혈관의 변화와 함께 심한 형질세포와 호산구의 침윤이 있었다(Fig. 6). 자궁경내막 선조직은 정상 선상 구조가 변형되면서 불규

칙한 염색질의 변화와 함께 비정형 소견이었으며, 난소에서는 호르몬 변화에 예민한 기질세포들이 소실된 채 굳결화된 교원질과 섬유화의 증식이 심하게 진행되었다(Fig. 7). 또한 자궁 경부암으로 방사선 조사 7년 후 방사선에 의한 방광염 의진하에 생검된 증례 21에서는 혈관벽에 포말상의 세포들이 침착되어 있었으며 이러한 세포들은 PAS염색에서 음성이었다.

4. 뇌

뇌에 발생한 다형성 교모세포종인 경우 3에서 방사선 조사는 자궁, 난관, 난소에서 보였던 것과 같은 다

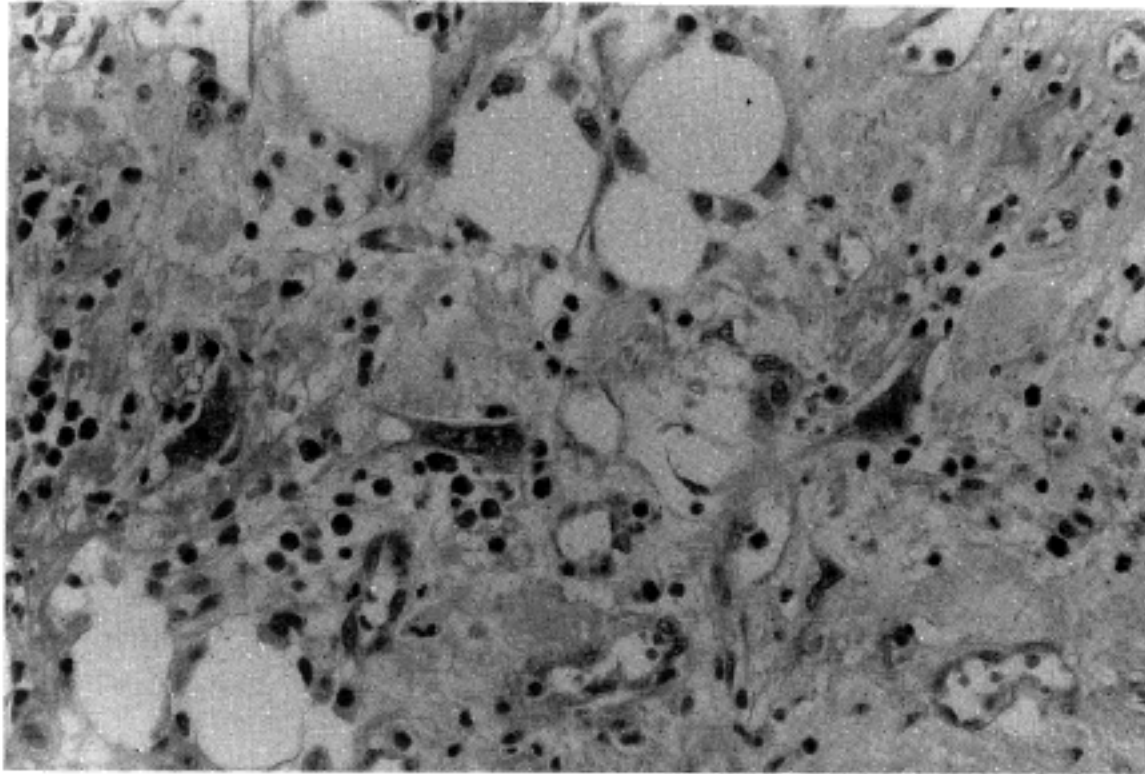


Fig. 5. A high-power photomicrograph of the large, hyperchromatic, atypical fibroblast. Note the irregular nuclear outline and the tapering projections of nucleoplasm.

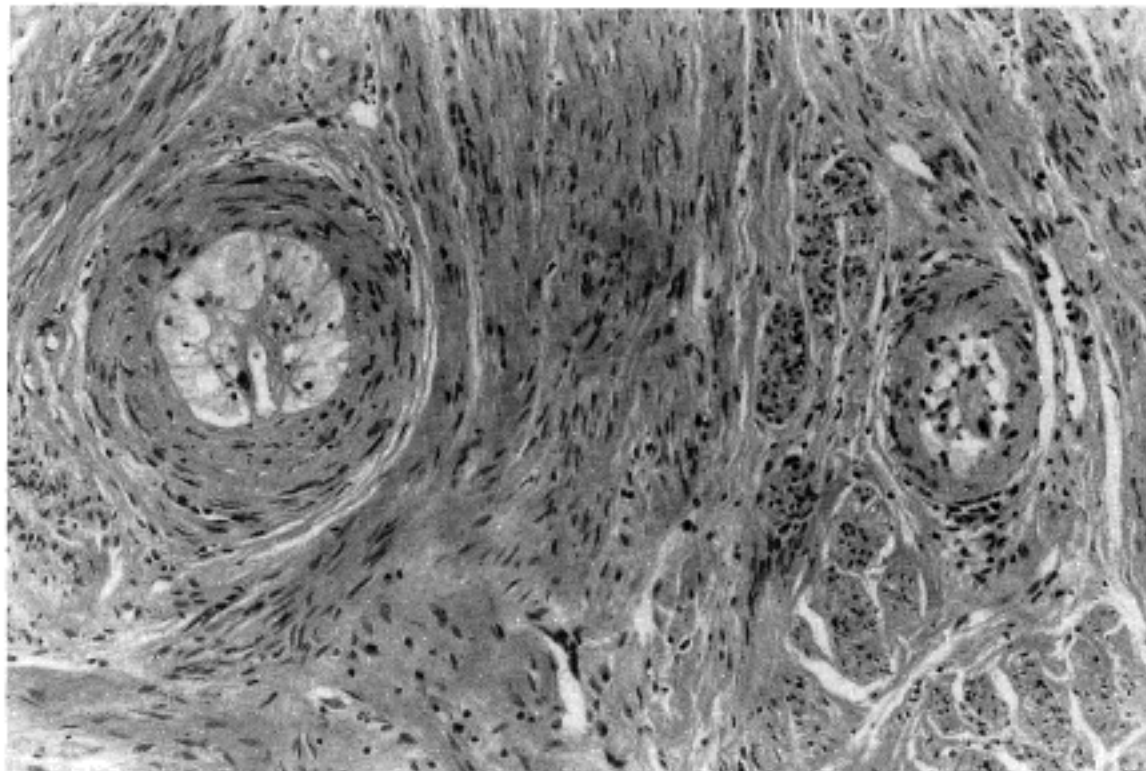


Fig. 6. Large foam cells beneath the intima, along with thickened arteriolar wall.

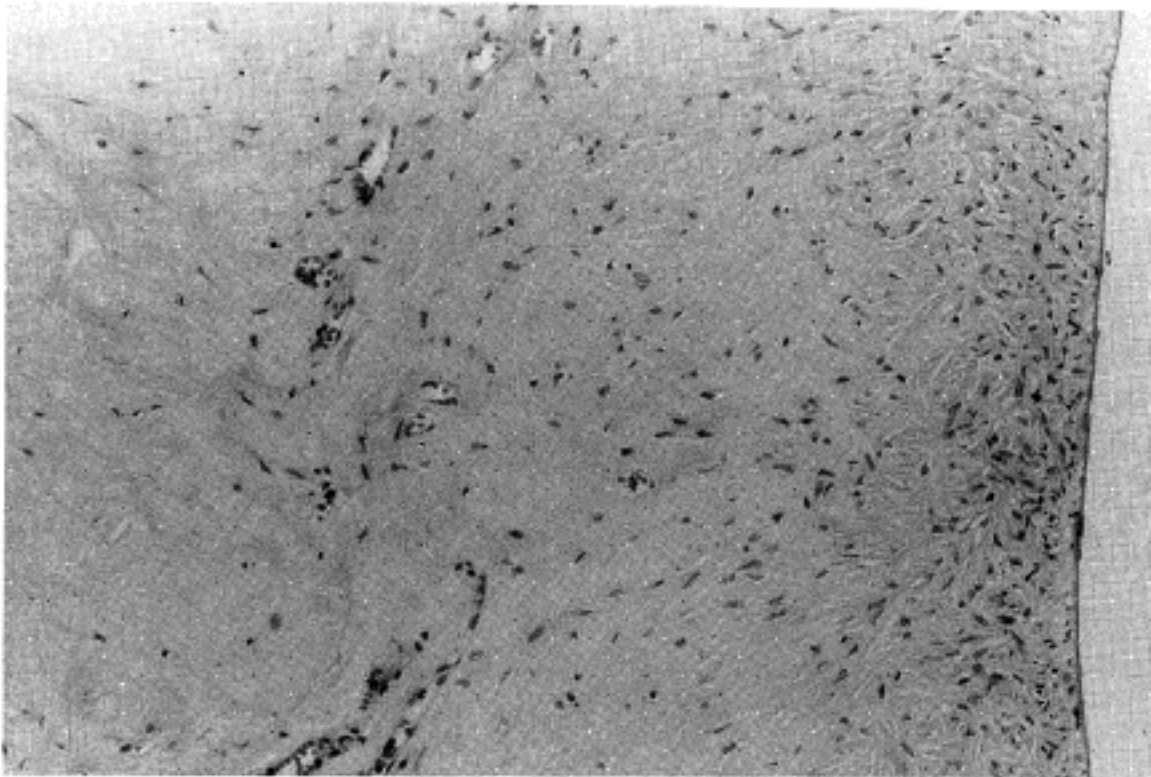


Fig. 7. Massive fibrosis and collagenization replacing ovarian stromal cells.

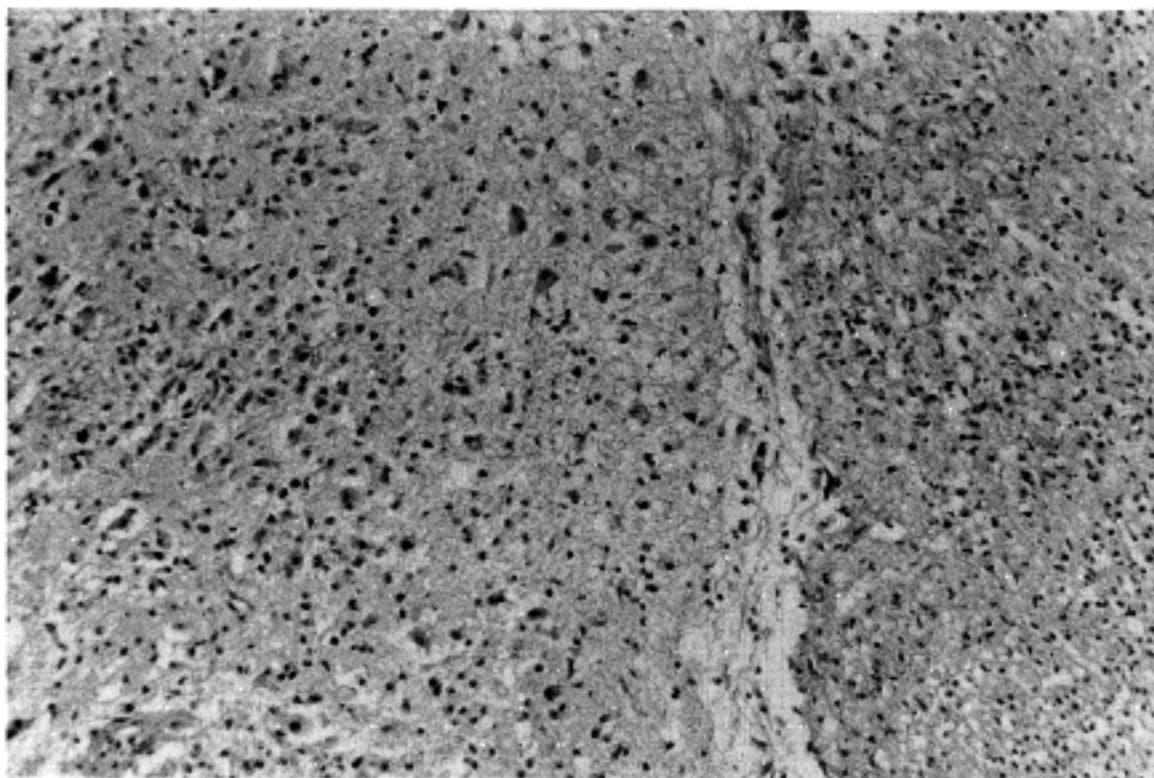


Fig. 8. Bizarre reactive glial cells with adjacent ischemic necrosis.

양한 혈관의 변화와 주위 뇌세포의 허혈성 괴사를 동반하는 반응성 다형성 변화를 보였다(Fig. 8). 혈관의 변화로는 혈관염의 소견과 함께 호중구, 림파구, 형질 세포 등이 다양하게 혼재되어 있었으나, 주로 형질 세포가 침윤된 경우가 많았으며 비교적 큰 혈관 내 혈전도 발견되었다.

고 찰

전리선 방사선 에너지가 세포에 전달되면 세포내 수분에서 유리기가 생성되며 이러한 유리기는 핵산의 염

기와 반응하여 단백질 복제, 합성을 저지하여 세포의 파괴를 유발시키는데 이와 같은 세포 독성의 효과는 재생능력이 좋은 세포에서 강하여 소장의 리베르퀸선, 조혈생성세포, 정원세포, 그리고 피부의 기저 세포가 비교적 민감한 세포로 알려져 있다²⁾.

식도의 편평 상피 세포는 피부의 세포에 비해 재생능이 좋지만 소화관 중에서 방사선 조사의 민감성은 십이지장, 공장, 회장, 대장, 위, 식도, 직장순으로 직장을 제외한 다른 소화관 보다는 비교적 방사선 조사에 저항력이 높다^{18,19)}. 저자들이 관찰하였던 방사선 조사후 나타나는 편평 상피 세포의 위축과 주위 상피

세포의 증식성 변화는 Vanagunas¹⁸⁾과 Berthrong 및 Fajardo²¹⁾가 기술하였던 바와 같은 소견이었으나 같은 시간에 같은 장기내에서 나타는 점은 이해하기 어려웠으며 앞으로의 연구과제로 생각되었다. 또한 대장암으로 절제된 대장에서 볼 수 있었던 간질조직의 변화들 동반하지 않은 종양세포 자체의 핵과 염색질의 변화, 주위 정상 배상세포의 팽창등은 Becciolini¹⁹⁾과 Wiernik²⁰⁾가 기술한 방사선 조사의 비교적 초기 반응으로 생각되었다.

위에서 언급하였던 식도와 대장과는 달리 골반조직과 뇌조직에서는 상당량의 방사선이 조사되었었으며 조사후 조직 관찰의 기간도 보통 6개월이상이었는 데 섬유 혈관계의 변화가 저명하였다. 이와 같은 만성적 변화는 주로 섬유 혈관 조직의 진행성 병변에 의하여 이미 손상된 상피세포들이 허혈성 괴사와 섬유화를 통해 만성적 변화로 이행하는 과정이라하여 1899년 Gassman(cited by Fonkalsrud EW)이 언급한 이후 많은 연구가 있었는데, 폐색성 혈관염, 내피 세포의 부종, 혈전을 동반한 괴사, 그리고 내피하층의 포말상 세포를 동반한 내피세포의 비후등을 말하였으며, 이러한 소견들은 모세혈관과 세동맥같은 소혈관에서 뚜렷하다고 하였다^{1, 2, 22)}.

이와 같은 혈관의 변화는 여러 요인에 의해 다양하게 나타나 방사선에 조사된 장기, 본래 종양의 종류, 조사된 방사선 양, 방사선 조사와 조직검사와의 시간적 차이, 환자의 전신적 상태 등이 영향을 줄 수 있는데 이러한 변화를 Casarett 및 Rubin²³⁾은 조기 노화현상으로 말하였으며, Lindsay¹¹⁾은 실험동물에서 방사선 조사후 혈관의 변화를 분석하여 동맥경화와 유사점을 언급하였다.

Fajardo 및 Stewart¹²⁾는 실험 동물에서 방사선 조사후 심근의 섬유화에 대한 연구에서, 시간에 따른 혈관의 변화를 검색하여 방사선에 의한 섬유화가 모세혈관과 같은 소혈관의 내피세포의 손상, 모세 혈관 기능의 손상, 허혈성 병변, 섬유화의 일련의 과정을 밟는다고 하였으며 이러한 소견들이 다른 요인에 의해서도 나타날 수 있는 비특이적 소견이라 하더라도 방사선 조사시 나타나는 재현성 높은 특징적 병변이라고 하였다. 최근 세동맥벽에 환모양의 초자질비후와 함께 내막하에 포말상의 조직구의 침습을 중요한 진단적 의미가 있다고 언급한 바, 저자들이 관찰한 바에 의해서도 혈관염을 동반한 내막의 부종, 혈전의 형성등은 자가면역 기전에 의한 혈관염, 패혈증, 괴저성 괴사와 같은 경우에서, 내막의 비후와 섬유화등은 동맥경화와 같은 경우에서 발견되었으나, 포말상 세포의 침습은 방사선에 노출 되지 않은 장기에서 거의 발견하기 어려웠다. 또한 본 증례들에서 상당히 많은 양이 조사된 뇌와 골반 조직에서는 소동맥 뿐 아니라 정맥, 동맥에서도 변화들 볼 수 있었는데 Roscher²⁴⁾이 언급하였던 바와 같이 이러한 변화가 큰 혈관내 탄성 섬유의 방사선

에 대한 민감성과 맥관 혈관의 폐색성 혈관염에 따른 허혈성 병변으로 생각되었다. 이와 같은 혈관의 변화는 장기와 방사선 조사와의 시간적 간격에 따라 차이를 보여 식도암으로 조사된 경우 3000 cGy로 평균 7주의 시간적 차이가 있을때 소혈관의 확장을 보였으나 혈관 내막의 비후나 포말상의 조직구 침습등은 관찰되지 않은 반면, 방사선 조사 7개월후 적출된 자궁에서는 혈관염의 소견 보다는 혈관 내막의 비후와 함께 섬유화를 보이며 포말상의 조직구 침습이 있었다. 또한 이러한 포말상의 조직구 침습은 7년이 지난후 방사선 조사된 방광에서도 보여 방사선에 노출되었던 세포의 변화가 상당 기간 지속됨을 알 수 있었다. 혈관계의 변화와 더불어 세포간질내 섬유화 또한 만성적 변화의 중요 소견으로 생각되었는데, 섬유화가 진행되는 곳은 주로 섬유 혈관계가 풍부한 곳으로 광학 현미경 소견상 특이한 섬유모세포를 보이고 있었다. 비정형 섬유모세포로도 불리워지는 방사선 섬유모세포는 핵과 세포질에서 증식성 세포임이 시사되고, 방사선 조사뿐 아니라 된평 태선과 같이 지속적으로 자극을 받으며 그에 따른 섬유화가 진행되는 곳에서는 이와 유사한 세포가 발견될 수 있다고 하였는데²⁵⁾, Martin¹⁰⁾은 방사선 조사된 섬유모세포의 배양 결과 다른 정상 피부나 창상 치유시의 섬유모세포 보다 세포간 흡착능이나 fibronectin 생성율이 증가됨을 밝혀 방사선 조사후 발견되는 섬유모세포의 중요성을 말하기도 하였다.

위의 언급한 소견들에 의해 방사선 조사에 의한 이차적인 형태학적 변화들이 비록 방사선 조사에 대한 비특이한 소견이라 하더라도 비교적 일률적으로 나타나는 소견임을 감안할때 그의 중요성이 있다고 생각된다.

결 론

저자들은 수술전 방사선 조사에 노출되었으며 병소 부위가 충분하다고 인정되었던 총 24예를 대상으로 방사선 조사에 의한 병변들을 각 장기별로 검색하였다.

장기별로 큰 차이는 없었으며 조사후 6주이내의 조직에서는 주로 종양을 이루는 실질세포에, 조사후 6개월 이후의 조직에서는 혈관 섬유계에 의한 만성 변화가 주종을 이루었다.

참 고 문 헌

- 1) Fonkalsrud EW, Sanchez M, Zerubavel R, Mahoney A. Serial changes in arterial structure following radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145: 393-400.
- 2) Berthrong M, Fajardo LF. Radiation injury in surgical pathology. Part II. alimentary tract. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 153-78.

- 3) Jacoby RA, Burgoon CF. *Atypical fibroblasts as a clue to radiation injury. Am J Dermatopathol* 1985; 7: 53-6.
- 4) Reitan JB. *Some cell kinetic effects of combined injury with ionizing radiation and cyclophosphamide on mouse bladder urothelium. Virchows Arch B* 1985; 49: 341-8.
- 5) Sher ME, Bauer J. *Radiation-induced enteropathy. Am J Gastroenterol* 1990; 85: 121-8.
- 6) Hasleton PS, Carr N, Schofield PF. *Vascular changes in radiation bowel disease. Histopathology* 1985; 9: 517-34.
- 7) 고병희, 함창곡, 김정진, 박찬일. 단일조사와 분할조사 시 마우스 공장 소낭선 세포의 방사선 효과에 관한 실험적 연구. *대한치료방사선과학회지* 1985; 3: 1-8.
- 8) 허승재, 박찬일. 마우스 공장 소낭선 세포의 방사선 감수성에 관한 실험적 연구. *대한치료방사선과학회지* 1985; 3: 9-12.
- 9) Becciolini A, Fabbrica D, Cremonini D, Balz i M. *Quantitative changes in the goblet cells of the rat small intestine after irradiation. Acta Radiol Oncol* 1985; 24: 291-9.
- 10) Martin M, Remy J, Daburon F. *In vitro growth potential of fibroblasts isolated from pigs with radiation-induced fibrosis. Int J Radiat Biol* 1986; 49: 821-8.
- 11) Lindsay, S, Kohn HI, Dakin RL, Jew J. *Aortic arteriosclerosis in the dog after localized aortic X-irradiation. Circ Res* 1962; 10: 51-60.
- 12) Fajardo LF, Stewart JR. *Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. Lab Invest* 1973; 29: 244-57.
- 13) Van Der Kogel AJ. *Radiation-induced damage in the central nervous system: an interpretation of target cell responses. Br J Cancer* 1986; 53: Suppl 207-17.
- 14) Calvo W, Hopewell JW, Reinhold HS, van den Berg AP, Young TK. *Dose-dependent and time-dependent changes in the choroid plexus of the irradiated rat brain. Br J Radiol* 1987; 60: 1109-17.
- 15) Calvo W, Hopewell JW, Reinhold HS, Yeung TK. *Time-and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single doses of X rays. Br J Radiol* 1988; 61: 1043-52.
- 16) 강신광, 송준호, 이규호, 주인욱, 지계근. 지연성 방사선 뇌괴사, *대한병리학회지* 1988; 22: 360-6.
- 17) 박성혜, 김인선, 백승룡, 박효숙, 박노원. 자궁 경부암 환자에 있어서 방사선 치료에 의해 자궁경질 도말 표본에 나타난 세포 변화에 관한 연구. *대한병리학회지* 1988; 22: 268-76.
- 18) Vanagunas A, Jacob P, Olinger E. *Radiation-induced esophageal injury: A spectrum from esophagitis to cancer. Am J Gastroenterol* 1990; 85: 808-12.
- 19) Chowhan NM. *Injurious effects of radiation in the esophagus. Am J Gastroenterol* 1990; 85: 115-20.
- 20) Wiernik G. *Changes in the villous pattern of the human jejunum associated with heavy radiation damage. Gut* 1966; 7: 149-53.
- 21) Gassman A. *Zur Histologie der Roentgen ulcers. Fortschr. a. d. Geb. Roentgenstrahlen. 1889; 2: 199-207.*
- 22) Rosen EM, Goldberg ID, Myrick KV, Levenson SE. *Radiation survival of vascular smooth muscle cells as a function of age. Int J Radiat Biol* 1985; 48: 71-9.
- 23) Casarrette GW, Rubin P. *Radiation Histopathology. In; Casarrette GW, Rubin P. Clinical Radiation Pathology, Vol I. Philadelphia: WB Saunders Co., 1968: 38-61.*
- 24) Roscher AA, Steele BC, Woodard JS. *Carotid artery rupture after irradiation of larynx. Arch Otolaryngol* 1966; 83: 472-6.