

난소 섬유종과 포막종의 호르몬 분비능에 관한 연구

이승덕 · 서진석 · 한영미* · 김정란 · 서정옥 · 함의근 · 이효표**

Hormonal Activity of Ovarian Fibroma and Thecoma

Lee, Soong Deok, Jin Suk Suh, Young Mee Han*, Jung Ran Kim
Jeong Wook Seo, Eui Keun Ham and Hyo Pyo Lee**

(Received April 15, 1989)

Abstract

Six cases of ovarian fibrous stromal neoplasm were studied clinically, light microscopically and ultrastructurally for the clinico-pathological evidences of hormone production. Of the six cases, two cases were fibroma, three cases were fibrothecoma, and one case was thecoma.

Two cases of fibroma and one fibrothecoma were associated with clinical history of menstrual abnormality, however fat staining of the tumor was negative or weakly positive. Two cases of fibrothecoma and one thecoma were negative for the clinical history of hormone imbalance. Fat stain of those cases revealed positive in varying intensity.

Ultrastructural examination of fibroma-thecoma group revealed dark and pale cells by their nuclear characteristics. The dark cells had indented nucleus and abundant cytoplasmic organelles of rough ER, Golgi apparatus and mitochondria. Intracytoplasmic cisternal spaces were seen in the dark cell cytoplasm and some lipid droplets were seen around the cisternae. Pale cells had pale swollen nucleus and fine chromatin. Their cytoplasm showed scanty amount of organelles. Fibroma-thecoma spectrum showed varying degree of population of dark cells, light cells and intervening collagenous stroma.

Lipid droplet was structurally associated with intracytoplasmic cisterna and they were frequently seen in thecoma and two of the fibrothecoma. But clinical history of hormone imbalance was poorly related to the light microscopic morphology and ultrastructural organization.

서울대학교 의과대학 병리학교실, **산부인과, *보건대학원 보건관리학과.
Dept. of Pathology, **Dept. of Obstetrics, College of Medicine,

*Dept. of Health Service & Science, School of Public Health, Seoul National University.
이 논문은 1989년도 서울대학교 병원 특진연구비 보조로 이루어졌음.

서 론

난소의 간질에서 기원하는 종양으로 섬유종, 포막종, 과립막세포종 등이 있는데 이들은 방추형 핵을 가진 간엽성 종양으로 에스트로젠 등 스테로이드 호르몬을 분비하는 것이 알려져 있다(Fox, 1985 ; Sternberg와 Dhurandhar, 1977). 그러나 이들 종양의 호르몬 분비능과 나이에 따라 임상소견이 달리 나타나고 호르몬 분비 여부에 대한 판정이 용이하지 않은 경우가 많다. 더욱이 종양 자체의 현미경적 형태가 다양하게 나타나고 형태와 호르몬 분비능과의 관련성에 대하여 확실한 구별이 어렵다. 따라서 이들 종양의 진단은 호르몬 분비여부와 무관하게 결정되는 것이 보통이다(Rosai, 1989). 본 연구는 이들 종양의 일반염색, 지방염색 및 전자현미경적 검사를 통하여 종양의 호르몬 분비능을 검토하고 임상 및 병리소견을 비교하였다.

재료 및 방법

1988년 6월부터 1988년 9월까지 서울대학

교 병원에서 난소종양으로 수술받아서 난소 간질 기원의 섬유종, 포막종 또는 섬유포막종으로 진단된 6예를 대상으로 하였다.

해당환자의 임상기록 검토를 통하여 연령, 임상증상 등의 병력을 조사하고 병리학적 검색에 있어서 육안검색, 일반H-E 슬라이드 검토외에 동결절편에서 oil-red O 및 Sudan black B 지방염색을 실시하였다. 전자현미경검사를 통하여 종양세포의 미세구조를 관찰하였다. 환자의 호르몬 분비의 판정은 병력상 비정상 자궁출혈이 있거나 자궁내막의 조직학적 검사상 변화가 있는 것으로 하였다.

결 과

(1) 임상소견

환자들의 나이는 20대가 2예, 40대가 2예, 60대가 2예였다. 임상적으로 환자들의 주요 증상은 하복부 종괴나 비특이적 소화기 증상 등 종양에 의한 압박효과로 나타났고 3예에서는 불규칙한 월경, 월경과다 등 호르몬 분비 이상이 의심되는 증상이 있었다 (Table 1).

Table 1. Clinico-pathologic summary of the cases.

Case No	Age Sex	Symptom	Gross findings	Microscopic findings	Fat stain	EM findings		
						droplet	cisterna	organelles
1	27 F	Menometrorrhagia	7×6.5×6cm pale yellow	Fibroma	+	+	+	+
2	48 F	Vaginal Spotting	6.5×5.5×4cm pale yellow	Fibroma	-	+	-	+
3	65 F	Vaginal spotting	12×12×10cm pale yellow	Fibrothecoma	-	+	+	+
4	26 F	Pelvic mass	16×13×9.5cm Yellow white	Fibrothecoma	+	++	++	+
5	49 F	Pelvic mass (S/P hysterectomy for adenomyosis)	11×10×7cm Yellow myxoid	Thecoma	+	++	+	+
6	62 F	Pelvic mass	11×8×6cm Gray yellow	Fibrothecoma	+	++	++	+

(2) 육안 및 광학현미경적 소견

피막형성이 완전하며 난형 또는 구형인 고형종괴로 나타나고 그 경도는 다양하였다. 절단면은 돌출하지 않았고, 회백색이었으며 부분적으로 노란 색조가 가미되거나 유묵양 변성을 보이기도 하였다. 순백색의 종괴는 단단하였으며 소용돌이치는 섬유속을 관찰할 수 있었다. 초점성으로 노란색조를 띠는 종양은 주변에 부종을 동반하였다.

현미경적으로 섬유포막종은 난원형 또는 방추형 핵을 가지고 있었고 공포화되거나 혹은 지방을 함유한 세포질을 갖는 섬유아세포를 닮은 방추세포와 함께 다양한 비율로 교원섬유속에 섞여 있었고 때로는 과립세포종을 닮은 핵의 형태가 관찰되기도 하였다.

(3) 지방염색 소견

Oil-red O 염색 및 Sudan black B 염색에서 작은 지방적의 형태로 일부세포에서 관찰되었다. 육안적으로 분명한 황색을 띤 포막종과 섬유포막종의 일부에서 관찰되었고 1예의 섬유종에서도 약한 양성반응을 보였다.

(4) 전자현미경적 소견

섬유포막종에서 종양세포는 세포질이 진한 세포와 밝은 세포로 나눌 수 있었고 교원섬유속 사이에 끼어 있었다(Fig. 1). 때로는 세포간 경계가 수직상으로 끼어 있기도 하였다(Fig. 2). 섬유종에서도 지방적이 소수 관찰되었지만 포막종에서는 다양한 크기와 전자밀도를 갖는 둥근 지방과립이 세포질에서 관찰되었으며 이들 부위의 세포질에서 세포조(cisterna)가 형성되기도 하였고 이들 부위에서는 합입된 핵막을 가진 과립세포종과 유사한 핵이 관찰되기도 하였다(Fig. 3). 고배율에서 지방적은 세포조와 인접하여 관찰되었고 이들 구조는 세포질이 어둡고 세포내 소기관이 발달한 세포에서 주로 관찰되었다(Fig. 4). 사립체는 다소간의 부종이 있었으나 손가락 모양이라 기술되는 스테로

이드 분비세포의 구조는 분명하지 않았다. 사립체를 비롯한 미세구조의 발달 정도는 증례에 따라 별 차이가 없었으나 지방적의 발현 정도와 세포질내 세포조의 형성은 차이가 있었다(Table 1).

고 찰

성호르몬을 분비하는 난소종양에서 그 분비가 매우 많지 않을 경우에는 비특이적 증상에 없어 임상적으로 호르몬 분비능을 판정하기는 어려움이 많다. 폐경후의 자궁내막이 증식성 변화를 보이거나 자궁출혈이 있는 경우, 폐경전에는 이상자궁출혈이 있는 경우 호르몬 분비 이상을 추측할 수 있는 정도이다. 난소 종양자체가 성호르몬을 분비할 수도 있지만 호르몬 분비능이 없는 종양의 주변간질에서 호르몬을 분비하는 경우도 있고, 이 경우 간질세포의 포막화가 관찰된다(Fathalla, 1968; MacDonald 등, 1976). 이들에서와 같이 난소 간질세포는 정상 및 비정상 상태에서 성호르몬을 분비하고 난소 간질기원의 섬유종, 포막종 과립막 세포종은 호르몬분비능이 있다고 판단된다. 육안적으로 노란색을 띠거나 지방염색 양성 등이 호르몬분비능의 형태학적 표현이라고 알려져 있다. 또한 섬유종과 포막종은 그 육안형태 및 현미경소견이 유사하며 기능적으로나 전자현미경적 구조상에 큰 차이가 없어 같은 종양의 변형으로 생각되고 있다(Amin 등, 1971). 섬유포막종의 경우에 어두운 세포와 투명세포의 두가지 세포가 관찰되고(Kempson, 1968; Fienberg와 Cohen, 1965) 중간 단계에 해당하는 세포들도 관찰이 되며 이들은 정상 난소를 구성하는 간질세포들로 알려져 있다(Green과 Maqueo, 1965). 이런 세포들이 다양한 양적 분포로 섞여져 있는 점을 보아서 이들은 두개의 서로 다른 종양이 아니고 같은 세포에서 기원하여 다양한 분화를 하는 것으로 생각된다. 그리고 과립막세포도 그 형태가 난소간질의 어두운 세

포와 흡사하여 같은 기원의 종양이라는 것을 나타내주며 과립막세포 자체가 호르몬 생산을 할 수 있다는 것이 밝혀지고 있다 (Kurman들, 1979). 호르몬 생산에 관계되는 효소에 대한 직접적인 조직화학적 연구가 가능하게 되어 전자현미경과 함께 이용될 경우 효소의 세포내 분포규명에 크게 도움이 되리라 생각된다(MacAulay들, 1967 ; Koudstaal들, 1975).

본 연구에서 임상적으로 호르몬분비 이상이 있던 3명의 환자는 광학현미경으로 섬유종이었고 지방염색에서도 약한 양성 또는 음성이었는데 증상이 없던 3명에서는 포막종 혹은 섬유포막종이었으며, 지방염색에 양성이었다. 전자현미경으로도 증상이 없던 환자에서 많이 관찰되었다. 세포내 소기관의 발달은 별 차이가 없었다. 문헌에 의하면 정상난소간질 세포내 지방질의 분포는 나이와 밀접한 관계가 있어 나이가 들수록 지방이 많아진다고 알려져 있고(Fienberg 와 Cohen, 1965) 이는 섬유종보다 포막종이 나이가 많은 사람에게 많다는 사실과 함께 포막종과 섬유종이 다른 종양이 아니라 나이에 따라 간질세포의 반응에 의해서 지방질의 증가가 나타난다는 해석이 가능하다. 조직화학적 방법에 의한 연구로도 세포에 지방질의 양보다는 3- β -hydroxysteroid dehydrogenase의 양이 기능적으로 중요하다고 알려져 있다 (Fienberg와 Cohen, 1965). 따라서 전자현미경상 잘 발달된 무과립형질내세망이나 확장된 세포막구조가 지방질의 양보다 스테로이드 호르몬 생산능을 더 반영한다고 생각된다.

결 론

6예의 난소 섬유포막종을 임상소견, 육안 및 광학현미경소견, 지방염색 및 전자현미경소견으로 검토하였다. 6명중 3명은 임상적으로 호르몬 분비 이상의 증세가 있었고 3명은 하복부 종괴로 발현하였는데 호르몬이상

분비의 증세가 있던 3명의 종양은 현미경적으로 섬유종 또는 섬유포막종이었고 지방염색에서 음성이었으며 전자현미경적으로도 지방적이 적었다. 반면 증세가 없던 3명에선 지방 염색에 양성이었고 전자현미경적으로도 지방적이 많았으며 확장된 세포내 세포조가 관찰되었다. 이러한 소견으로 난소 섬유포막종의 호르몬 분비능은 세포질내 지방질의 양보다는 기능적으로 활성인 어두운 세포의 양 및 세포소기관의 분포가 더 중요할 것으로 사료되었다.

References

Amin, H.K., T. Okagaki and R.M. Richart. 1971. Classification of fibroma and thecoma of ovary. *Cancer* 27, 438-446.

Fathalla, M.F. 1968. The role of the ovarian stroma in hormone production by ovarian tumors. *J. Obstet. Gynecol. Brit. cwlthx.* 75, 78-83.

Fienberg, R. and R.B. Cohen. 1965. A comparative histochemical study of the ovarian stromal lipid band, stromal theca cell and normal ovarian follicular apparatus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 92, 958-968.

Fox, H. 1985. Sex cord-stromal tumors of the ovary. *J. Pathol.* 145, 127-148.

Green, J.A. and M. Maqueo. 1965. Ultrastructure of human ovary. I. The luteal cell during the menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 92, 946-857.

Kempson, F.L. 1968. Ultrastructure of ovarian stromal cell tumors. *Arch. Pathol.* 86, 492-507.

Koudstaal, J., B. Bossenbroek and M.J. Hardonk. 1975. Ovarian tumors investigated by histochemical and enzyme histochemical methods. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 102, 1004-1017.

- Kurman, R.J., U. Goebelsmann and C.R. Taylor. 1979. Steroid localisation in granulosa theca tumor of the ovary. *Cancer* 43, 2377-2384.
- MacAulay, M.A., I. Weliky and R.A. Schulz. 1967. Ultrastructure of a biosynthetically active granulosa cell tumor. *Lab. Invest.* 17, 562-570.
- MacDonald, P.C., F.J.M. Grodin, F.C.D. Edman, F.F. Vellios and P.K. Siiteri. 1976. Origin of estrogen in a postmenopausal woman with a nonendocrine tumor of the ovary and endometrial hyperplasia. *Obstet. Gynecol.* 47, 644-650.
- Rosai, J. 1989. *Ackerman's Surgical Pathology*. Mosby, St. Louise, p. 1148.
- Sternberg, W.H. and H.N. Dhurandhar. 1977. Functional ovarian tumor of stromal and sex cord origin. *Hum. Pathol.* 8, 565-582.

Figure Legends

- Fig 1.** Ultrastructure of fibroma(case 2) shows compact bundles of collagen fibrils and entrapped cytoplasm with some lipid droplets(arrows). (Bar represents 1 μm , $\times 8400$)
- Fig. 2.** Cellular area of fibroma(case 1) shows interdigitating cytoplasmic borders and pale cytoplasm with scanty organelles. (Bar represents 1 μm , $\times 11,200$)
- Fig. 3.** Lipid droplets(arrows)of varying size are scattered in the cytoplasm(case 4). Dilated intracytoplasmic cisternae (C) and infolding of nuclear membrane are seen. (Bar represents 1 μm , $\times 7,000$)
- Fig. 4.** High magnification of the tumor(case 6) showing lipid droplets(arrow) around the cytoplasmic cisternae (C). Cytoplasm of fibroblast (F) with dilated rough ER is seen at the upper portion of the figure. (Bar represents 1 μm , $\times 28,000$)



