

## Rat의 자궁벽에 발생한 stromal sarcoma의 관찰

郭守東·金鐘涉

경상대학교 수의과대학  
(1994년 7월 9일 접수)

### Observations of a endometrial stromal sarcoma in the rat uterus wall

Soo-dong Kwak, Chong-sup Kim

College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University  
(Received July 9, 1994)

**Abstract :** The present observation was focussed mainly on the histopathological and immunohistochemical finding of the tumor developing from the outside of rat uterus wall.

In gross finding, this tumor were a oval form mass and 0.75cm and 1cm in greatest demension. The sectioned surface showed uniform, solid, gray-white. In histopathological finding, the tumor showed the form of lymphoid nodule-like structure and was composed of the cells with karryorrhexis, karyolysis and necrosis in the central zone, mature cells in the paracentral zone, and concentric layers of compressed, flattened and atrophied smooth muscle fibers by the proliferating of the cells closely resembling endometrial stromal cells in the peripheral zone and a few smaller nodule-like structure in certain areas of the peripheral zone. In immunohistochemical observations, the proliferating cells presents only among the *concentric* layers of the smooth muscle fibers in the peripheral zone. Labeling index of proliferating cells in the peripheral zone was  $4.34 \pm 1.28\%$ .

These tumor cells did not metastasized in another organs and labeling index was low, So it was concluded that this tumor was benign stromal sarcoma.

**Key words :** stromal sarcoma, uterus wall, immunohistochemical finding, proliferating of cells, rat

## 서 론

사람에서는 종양의 발생보고와 이에 대한 연구<sup>1-10</sup>가 많으나 실험동물은 종양의 발생과 치료적 목적을 위한 연구에 많이 이용하면서도 발생보고<sup>11-13</sup>는 아주 적은 편이고 부검시 발견되어도 방치하는 경우가 많다.

종양의 발생은 자궁에서 많은 편인데 자궁의 벽은 성주기에 따라 증식과 탈락이 연속적으로 일어나므로 세포분열이 많은 부위이기 때문이다<sup>14</sup>. 자궁에 발생하는 종양은 사람에서 leiomyoma와 sarcoma의 발생이 많은데 sarcoma 중에는 leiomyosarcoma와 stromal sarco-

ma가 많은 편이다<sup>10</sup>.

종양의 진단은 주로 병리조직학적 방법을 응용하여 왔으나 근래에는 면역조직화학적 방법이 발달됨에 따라 진단, 치료 및 악성 양성의 구별 등의 연구에 같이 응용되고 있다<sup>1, 2, 8-10</sup>.

본 예는 다른 실험을 위하여 rat 암컷의 난소적출을 하던중 자궁벽의 외측에 종양을 발견하고 난소적출만을 하고 종양을 그대로 보존한 상태로 회복시킨 후 종양의 구성세포를 규명하고 종양내 분열이 일어나는 부위 및 세포분열을 등을 면역조직화적인 방법<sup>1, 2, 7-10, 16-18</sup>으로 조사하기 위하여 생체에 bromodeoxyuridine(Brdur)

를 주입하고 다시 부검하여 조직학적으로 조사하였던 바 그 결과를 보고코자 한다.

## 재료 및 방법

공시동물의 처치 : 체중 300g 정도의 성숙한 암컷 rat(Wistar, 9주령) 1수에서 난소적출술을 하던중에 자궁의 벽에서 직경이 1cm 정도되는 종양을 발견하고 그 상태로 둔체 복벽을 봉합하여 수술후 처치를 하고 완전 회복토록 3주간 사육하였다. 이후 Brdur(Sigma)를 saline에 희석하여 rat체중 g당 0.2mg씩 되게 하여 오전 8시경에 복강내에 주입하고 1시간 경과후에 ether로 마취하고 개복하여 4% neutral buffer paraformaldehyde로 관류고정하고 자궁과 종양등 각 장기를 채취하여 10% 중성 formalin에 48시간 이상 재고정하였다.

조직학적 관찰 : 고정된 종양조직을 paraffin 조직절편을 만들어 일부 절편은 H-E 염색을 하여 장기별 종양 병소의 전이 여부, 종양조직의 형태와 종양세포의 구성 등을 조사하였다.

면역조직화학적 염색을 위하여는 종양조직의 paraffin 절편으로 1차 항체는 1:100-1:200으로 희석한 mouse anti-Brdur Ig G(Oncogene science)를, 2차 항체는 1:200-1:500으로 희석한 goat anti-mouse Ig G(Sigma)를, 3차 항체는 mouse PAP(Sigma)를 각각 1:100-1:250 배액으로 희석하여 사용하였고 발색제는 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride를 사용하여 발색토록 한 후 hematoxylin으로 대조 염색을 하여 황갈색으로 발색되는 세포를 분열세포로 간주하고 종양의 부위에 따른 분열세포의 분포와 그 비율을 micro-reticle이 장착된 광학현미경으로 관찰하였다.

## 결 과

육안적 관찰 : 종양은 자궁각의 상부 외측에 부착되었고 0.75×1cm 크기의 견실한 표면이 불균일한 난원형이며 (Fig 1) 단면은 회백색의 균일한 구조로 되고 피막이나 중격은 구분되지 않았다.

조직학적 관찰 : 종양은 자궁내막과 자궁근층에 확대되어 근육층은 거의 압편 소실된 상태였고 구성세포는 원형 또는 다형핵으로 stromal cell양의 형태를 하였고 전체적으로는 선구조의 분화가 없이 하나의 입파소절이 증식하여 큰 입파소절이 된 양의 형태를 하고 있었고 중심부는 괴사가 진행되어 염색성이 미약하였고 주

변부로 갈 수록 신생된 세포로 구성되어 염색성이 선명하게 보였다(Fig 2. 3).

전체부위 중에서 중앙부위, 중앙부위의 주변인 중간대위부, 주변부위의 3부위로 구분하여 관찰한 바 중앙부위는 핵분괴, 핵융해, 괴사 등의 소견으로 염색성이 미약하거나 소실되었고, 중간대부위는 성숙한 세포들로 구성되어있는데 이 내측대는 괴사가 일어날 전단계 부위이고 외측대는 신생된 원형 또는 다형핵 형태의 세포들로 구성되어있다(Fig 2). 주변부위는 증식부위로서 평활근 섬유가 중심원상으로 압편 위축된 형태의 사이에 원형 또는 다형핵 형태의 stromal cell 양 큰 세포가 다수 개재하고 있어 자궁의 내막과 자궁근층의 두층이 혼합된 것 처럼 되어 있었다(Fig 3-6). 그외 혈관의 신생이 많았으며 입파구, 호중구 등 유주세포는 거의 관찰되지 않았다. 또 종양의 주변부에는 새로운 더 작은 소절양의 증식부위가 수개가 발생되고 있었다(Fig 5). 최외측은 평활근세포가 압편위축된 중심원층을 이루고 있는 외에 별도의 피막은 형성되지 않았다.

면역조직화학적 염색에서 종양의 전부위 중에서 중앙부위 및 중간대부위에서는 분열세포가 관찰되지 않았고 주변부위는 분열세포가 출현하였다(Fig 4-6). 주변부위에서 전체세포중에 분열세포로 표지된 세포의 비율을 조사한 바, 그 비율이 4.34±1.28%이었다.

이상에서 본 종양은 stromal cell양 세포로 구성되고 자궁내막과 근육층에서 기시되었고 자궁의 다른 부위나 난소에서는 전이되지 않았고 종양세포의 분열이 일어나고 있는 부위인 종양의 주변부위의 분열세포의 비율이 낮은 점으로 보아 양성인 stromal sarcoma임을 알 수 있었다.

## 고 찰

자궁내막의 기능대는 성주기에 따라 증식과 탈락이 연속되고 있으므로 발생이 많은 편이나 설치류는 성주기가 짧게 반복되므로 자궁내막 기능대의 변화가 미약하여 종양의 발생이 적은편이다. 자궁에서 종양의 발생은 자궁 외측의 돌출보다 내강쪽으로 발생되어 돌출하는 예가 많다<sup>1,5,8</sup>.

Clement와 Scully<sup>1</sup>는 사람의 자궁 종양의 예에서 단면의 경계가 명확하고 황적색 또는 백색을 나타내며 근육층과 장막에 존재하며 직경이 5-9cm의 크기였다고 보고한 바 있다.

본 예는 자궁각 상부 외측에 직경이 0.75×1cm로 rat에서는 상당히 큰 편이었고 사람의 예에서와 같이

난원형의 형태를 하고 있었다. 자궁에 발생하는 종양 중에서 leiomyosarcoma는 조직학적으로 긴 방추형의 세포로 되고 핵이 부정형이고 혈관의 침입이 있고 경계가 불규칙하며, stromal sarcoma는 다각형 또는 장방형의 호산성 stromal type cells로 되고 핵은 다각형이며 핵염색질은 뭉쳐 있고 혈관과 선구조가 있는 경우도 있고 여러개의 소절이 있는 예도 있다고 하였고<sup>1,5,7</sup> 면역조직화학적 방법으로 Franquemont et al<sup>2</sup>은 stromal sarcoma는 vimentin 및 desmin등의 수종의 물질에 대한 양성반응이 있었다고 보고한 바 있다.

본 예의 종양은 조직학적으로 세포의 집단이 입파소절양을 하고 있었고 중심부는 괴사가 진행되어 세포의 형태 구별이 불가능 하였으나 주변부는 신생된 원형 또는 다형핵 형태의 세포들로 구성되어있고 최외측은 자궁내막과 자궁근층이 혼합된 구조로서 평활근 섬유가 압편위축된 사이에 증식된 stromal cell 양의 원형 또는 다형핵의 세포가 다수 개재하고 있어 stromal sarcoma임을 인정할 수 있었다. Franquemont et al<sup>2</sup>은 자궁내막의 stromal cell은 평활근 세포양이면서 섬유모세포 및 원시간충조직의 증식성 특성이 있어 난소 호르몬의 자극을 받아 주기적으로 발달과 탈락이 연속되고 있으므로 종양세포의 기원이 되는 경우가 많다고 하였고 Robbins<sup>5</sup>는 stromal sarcoma를 불확실한 양성종양으로 분류한 바 있고 Clements와 Scully<sup>1</sup>는 선구조도 함유한 양성종양으로 거의 stromal cells로 된 stromal nodules이 형성되었다고 하였다.

본 종양은 전체가 큰 입파소절의 구조를 하였으나 선구조는 관찰되지 않았으며 종양의 주변부는 더 작은 nodule들이 형성되고 있었다. 종양에서 세포 증식에 대하여는 보고한 바<sup>3,4,8,12</sup> 많으나 구체적으로 증식 부위별에 따라 보고된 바가 없고 다만 전부위 또는 종양의 세포들이 밀집하고 염색성이 선명한 부위에서 일어날 것으로 믿고 있다.

본 조사에서는 종양내부를 중앙부위, 중간대부위 및 주변부위의 3부로 구분한 바 중앙부위는 핵분괴 핵융해 괴사가 되어 염색성이 미약하거나 소실하였고 중간대부위는 내측대는 괴사가 일어날 전단계 부위였고 외

측대는 신생된 세포들로 구성되어 증식이 일어나고 있을 것으로 생각되었으나 면역염색에서 증식세포로 표지되는 세포가 없어 증식이 일어나지 않음을 알 수 있었다. 주변부위는 stromal cell양 세포의 증식으로 평활근 세포가 압편위축되어 있었고 면역염색에서 증식이 많이 일어나고 있음을 확인할 수 있었다.

종양세포에서 Brdur를 이용한 분열세포의 비율에 관하여는 종양의 부위에 대한 구체적 지정이 없이 Defazio et al<sup>11</sup>은 glioblastoma가 3-20%, 전이성 종양 2예가 각각 8-10%와 20-9%, Risio et al<sup>14</sup>은 조직배양에서 hyperplastic polyps가 6.23±0.735, adenomas가 16.7±1.17%, adenocarcinoma가 21.23±1.31% 였다고 보고한 바 있고 Lloveras et al<sup>7</sup>은 사람의 악성유방암에서 평균 3%(4.63±5.36%)였다고 보고한 바 있다. 본 조사에서 종양의 주변부위가 4.34±1.28%로서 위의 예들 보다 증식율이 낮았고 자궁이나 난소에 전위가 발견되지 않아 양성종양임을 알 수 있었다.

## 결 론

rat 자궁각의 외측에 발생한 종양을 관찰한 바 직경이 0.75×1cm 크기의 견실한 난원형으로 단면은 회백색의 균일한 구조를 하였고 조직학적으로는 종양세포의 집단이 큰 입파소절양의 형태를 하고 있었으며 그 중앙부위는 분괴 괴사되는 세포들로 구성되고 중간대부위는 성숙한 세포들로 구성되고 주변부위는 stromal cell양의 세포가 증식하므로써 평활근 섬유가 압편위축된 동심원층을 이루고 있었고 일부에서는 더 작은 소절이 수개 발생되고 있었다. 면역조직화학적으로 분열세포의 분포를 조사한 바 중앙 최외측 주변부의 압편위축된 동심원층 사이에서 증식세포가 존재하였고 그 부위의 분열율은 4.34±1.28%로 낮았다. 이상에서 본 종양은 자궁의 다른 부위 등에 전위되지 않았고 분열율이 낮아 양성 자궁내막의 stromal sarcoma로 규정하였다.

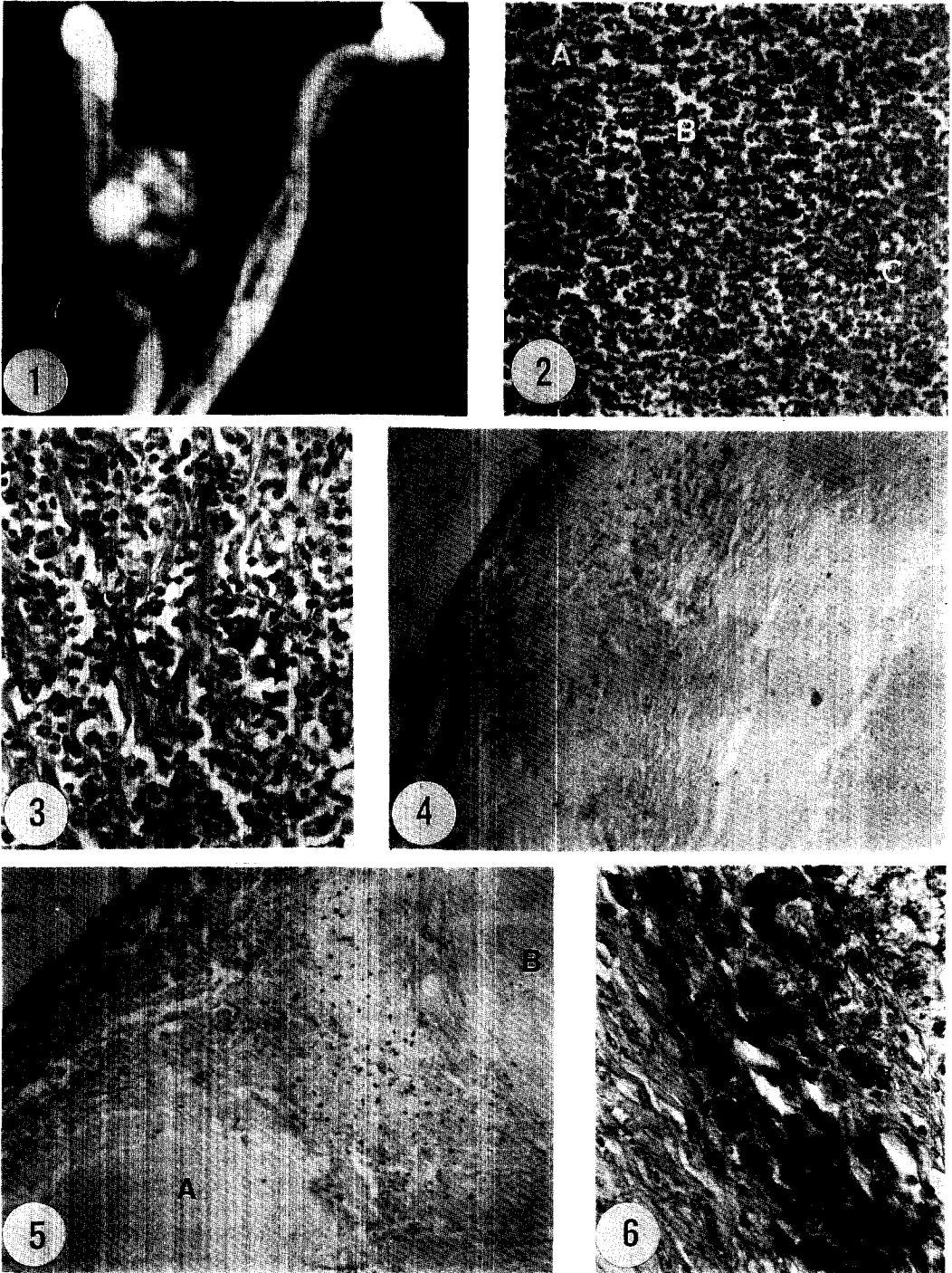
## Legends for figures

- Fig 1. An endometrial stromal sarcoma was seen on the outside of the rat uterus wall.  
 Fig 2. Lymphoid nodule-like structure of endometrial stromal sarcoma showed the central zone(C zone) with necrotic cells and paracentral zone(A zone with mature cells and B zone with necrosing cells). H-E. X100.  
 Fig 3. The concentric layers of the smooth muscle fibers flattened by the proliferating of the endometrial stromal-like cells were seen. H-E. X200.  
 Fig 4. The proliferating cells(bromodeoxyuridine-positive cells, black nuclei) were seen in the peripheral zone of

the endometrial stromal sarcoma. Immunohistochemical staining. X50.

Fig 5. The proliferating cells were seen in the peripheral zones of the two nodule-like structure(A and B) in the endometrial stromal sacoma. Immunohistochemical staining. X50.

Fig 6. Numerous proliferating sarcoma cells with many DNA duplication in the concentric muscle fiber layers were seen. Immunohistochemical staining. X200.



## 참고 문헌

1. Clement PB, Scully RE. Endometrial stromal sarcomas of the uterus with extensive endometrioid glandular differentiation : A Report of three cases that caused problem in differential diagnosis. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11(3): 163-173.
2. Franquemont DW, Frierson Jr HF, Mills ST. An immunohistochemical study of normal endometrial stroma and endometrial stromal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(9): 861-870.
3. Morstyn G, Hsu Sm, Kinsella H, et al. Bromodeoxyuridine in tumors and chromosomes detected with a monoclonal antibody. *The Journal of Clinical Investigation* 1983; 72: 1844-1850.
4. Risio M, Coverlizza S, Ferrari A, et al. Immunohistochemical study of epithelial cell proliferation in hyperplastic polyps, and adenocarcinomas of the large bowel. *Gastroenterology* 1988; 94: 899-906.
5. Robbins SL. Pathologic basis of disease. Philadelphia Saunders Co, 1974; 1232-1238.
6. Young RH, Scully RE. Sarcomas metastatic to the ovary; A report of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 9(3): 231-252.
7. Lloveras B, Edgerton S, Thor ADD, et al. Evaluation of in vitro bromodeoxyuridine labeling of breast carcinomas with the use of a commercial kit. *Am J Clin Pathol* 1991; 95(1): 47-7.
8. Morimura T, Kitz K, Stein Harald S, et al. Determination of proliferative activities in human brain tumor specimens: a comparison of three methods. *J Neurooncol* 1991; 10(1): 1-11.
9. Shibuya M, Saito F, Miwa J, et al. Histochemical study of pituitary adenomas with ki-67 and anti-DNA polymerase alpha monoclonal antibodies, BrdU labeling and nucleolar organ region counts. *Acta Nertopathol* 1992; 84(2): 178-183.
10. Tsujihashi H, Nakanishi A, Matsuda H, et al. Cell proliferation of human bladder tumors determined by BrdU and ki-67 immunostaining. *J Urol* 1991; 145(4): 846-9.
11. DeFazio A, Leary JA, Hedley DW, et al. Immunohistochemical detection of proliferating cells in vivo. *J Histochem Cytochem* 1987; 35: 571-577.
12. Hayashi Y, Koike M, Matsutni M, et al. Effects of fixation time and enzymatic digestion on immunohistochemical demonstration of bromodioxuridine in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Histochem Cytochem* 1988; 36: 511-514.
13. 박수동, 이춘식, 조용준 등. 임신돈에서 관찰된 Nephroblastoma. *대한수의학회지* 1982; 22(1): 59-62.
14. Dellmann HD. Female reproductive system in Testbook of Vet histology. Lea and Febiger 4th ed 1993; 233-254.
15. Morstyn G, Pyke K, Gardner J, et al. Immunohistochemical identification of proliferating cells in organ using bromodeoxyuridine and a monoclonal antibody. *J Histochem Cytochem* 1986; 34(6): 697-701.
16. 박수동, 김종섭, 안동원. 성장 hormone이 마우스 소장상피세포 재생주기에 미치는 영향에 대하여. *대한수의학회지* 1993; 33(1): 37-42.
17. 박수동, 박성식, 강원화. Anti-bromodeoxyuridine monoclonal antibody를 이용한 Rat 胃와 腸의 분열 상피세포의 분포에 대하여. *대한수의학회지* 1993; 33(4): 597-603.
18. 박수동, 김종섭, 강정부. 닭의 대퇴부 골단조직의 세포증식에 대한 면역조직화학적 관찰. *대한수의학회지* 1994; 34(2): 237-242.