

# 46XX 핵형을 가진 여성의 난소에서 발생한 미분화세포종과 융모막암종이 동반된 생식아 세포종의 치료후 만삭분만 1례

연세대학교 원주의과대학 산부인과학교실, 병리학교실<sup>1</sup>,

국민 의료보험 관리공단 일산병원 산부인과교실<sup>2</sup>

이영심 · 차동수 · 박진수 · 최현일 · 이영진 · 양석우<sup>1</sup> · 조미연<sup>1</sup> · 한상원<sup>2</sup>

=Abstract=

## A Case of Delivery of Normal Term Baby after Treatment of Gonadoblastoma with Dysgerminoma and Choriocarcinoma in the Ovary in a Woman with 46XX Karyotype

Young Sim Lee, M.D., Dong Soo Cha, M.D., Jin Su Park, M.D.

Hyun Il Choi, M.D., Young Jin Lee, M.D., Suk Woo Yang, M.D.<sup>1</sup>.

Mee Yun Cho, M.D.,<sup>1</sup> Sang Won Han, M.D.<sup>2</sup>.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Pathology<sup>1</sup>, Yonsei University Wonju college of  
Medicine, Wonju, Korea Department of Obstetrics and Gynecology, Il-San Hospital<sup>2</sup>*

A case of gonadoblastoma with dysgerminoma and choriocarcinoma in the right ovary of a 23-year-old woman is reported. A case of gonadoblastoma without a Y chromosome is very rare. She had a 46XX chromosomes, normal genitalia, no history of menstrual irregularities, thereby differing from the other reported case. The patient had a normal term pregnancy 2 years after surgery and chemotherapy. It is suggested that gonadoblastoma may occur in functionally and morphologically normal gonads. There have been no signs of recurrence or metastasis for 3 years after the first operation.

**Key words ;** gonadoblastoma, dysgerminoma, choriocarcinoma, karyotype

책임저자 : 이영심

## 서론

생식아 세포종은 이형성 생식선에서 가장 흔히 동반되는 종양이며, 대개는 Y 염색체를 가진 표현형이 여성인 사람들에게서 발생한다. 생식아 세포종의 60%에서는 미분화세포종, 난황난종양, 태생암

종, 융모막암종등의 다양한 생식세포암종이 동반된다.<sup>1,2</sup> 저자들은 지금까지 주로 보고되고있는 Y 염색체를 가진 이형성 생식선에서 발생한 생식아 세포종에 관한 증례들과는 달리, 46XX 핵형을 가진 23세 여성의 정상 생식선에서 발생한 미분화 세포종과 융모막암이 동반된 생식아 세포종을 수술과 병합화학요법으로 치료한 후, 성공적인 임신과 분만

이 수행된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자 :** 이 0 숙, 23세, 미산부

**주 소 :** 하복부 동통 및 질 출혈

**산과력 :** 2-0-0-1

**월경력 :** 초경은 18세, 주기는 28일로 규칙적이었고, 지속기간은 4-5일정도, 양은 중등도였 으며 최종 월경일은 내원 3개월전으로 추정됨

**가족력 :** 특이 사항 없음

**현병력 :** 내원 2개월전에 월경불순으로 개인의원 내원하여 시행한 뇨 임신반응 검사상 양성 소견을 보였으며, 질식초음파 검사상 자궁내임신 확인되지 않아, 자궁외임신의 가능성에 대한 설명을 들었으나, 그 당시에는 성접촉의 과거력이없어,치료를 거부하고 지내오다가, 내원 한 달전부터의 질출혈과 일주일 전부터의 하복부통증을 주소로 본원 응급실을 경유하여 입원하였다.

**진찰소견 :** 입원당시에, 체중은 54Kg, 혈압은 130/90mmHg, 체온은 36.7 C, 맥박은 78/min, 호흡은 20/min이었으며, 전신 건강상태 및 영양상태는 양호하였다. 내진소견상, 외음부의 발달은 양호한 편이었으며, 외음부 및 질벽은 정상이었고, 자궁경부의 운동통각이 있었으며 후 질원개는 돌출되어 있었으며, 자궁은 전굴되어 있었고, 크기는 정상이었으며 우측 자궁부속기에서 달걀크기의 압통이 있는 유동성 종괴가 촉진되었다.

**검사소견 :** 혈액검사에서 혈색소는 12.4gm%, 혈구용적비는 36.2%, 백혈구는 10,800/mm, 혈소판은 210,200/mm 이었고, 뇨검사, 간기능검사, 흉부 X-ray 및 심전도는 정상이었으며, 뇨 임신반응검사는 양성이었다. 초음파검사상 우측 자궁부속기에 7×6×5cm 크기의 불명확한 경계를 가진 저에코 음영의 종물이 보였고, 더글라스와에 중등도의 액체저류가 관찰되었다.

**수술 소견 :** 뇨 임신반응검사상 양성반응이었고, 복강내 출혈소견이 있어, 자궁외 임신, 혹은 난소출혈이 의심되어 전신마취하에서 하복부 정중절개로 개복하였다. 복강 및 골반강내에 약 700cc 가량의 혈액 및 혈액응고덩어리가 관찰되었으며, 자궁과

양측 난관 및 좌측 난소는 정상이었다. 우측 자궁부속에는 7×6×5cm크기의 암갈색을 띄고, 매끄러우며, 부드러운 결절을 이루고 있는 유동성 낭종이 발견되었으며, 낭종의 뒤쪽의 파열된 부분에 출혈이 있었고 주위에 혈액응고 덩어리가 관찰되었다. 우측 난소난관 절제술을 시행하였으며, 좌측 난소 및 자궁 그리고 복강내용물에 특별한 이상이 없음을 확인한 후 수술을 종결지었다

**병리조직학적 소견 :** 절제된 난소는 장경 8.5cm 이었고 미만성으로 종대되어 있었으며 표면에 출혈이 있었다. 절단면상 서로 다른 양상을 보이는 두개의 결절들로 구성되어 있었는데 큰 것은 장경이 4cm 이었고 암적색의 출혈성 연성조직으로 구성되어 있었으며, 또 하나는 장경 2.5cm 크기의 황백색 충실성종괴로 경계는 비교적 뚜렷하였다(Fig. 1). 주변 난소실질에서 황체가 관찰되었다. 현미경적 소견상 암적색의 출혈성 결절은 융합세포양모세포와 세포양모세포로 구성된 융모상피암종이었고(Fig. 2), 황백색의 결절은 풍부한 세포질과 둥근 핵을 갖는 다각형의 생식세포집단이 림프구를 함유한 기질로 분획되는 미분화세포종이였으며 (Fig. 3), 미분화종의 변연부에 다각형의 큰 생식세포와 작고 세포질이 적은 미성숙 성기삭세포로 구성된 생식아 세포종의 소견이 있었다 (Fig. 4). 전체종양에서 많았고, 각암종의 구성 비율은 융모상피암종이 약 60%로 가장 많았고 미분화세포종은 30-40% 였으며, 생식아 세포종은 5% 미만이었다.

Fig. 1. Cut surface of the enlarged ovary shows a large hemorrhagic mass (4cm) and the other well circumscribed yellow white solid mass (2.5cm).

Fig. 2. Microscopically, the larger hemorrhagic mass shows features of choriocarcinoma composed of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts with biphasic pattern (x100)

Fig. 4. At the periphery of the dysgerminoma, gonadoblastoma composed of large germ cells intimately admixed with smaller sex-cord derivatives is found (H&E X100).

Fig. 3. Microscopically, the well defined yellowish white solid mass shows features of dysgerminoma composed of large uniform cells surrounded by delicate strands of connective tissue containing lymphocytes (H&E X100)

Fig. 5. Karyotype of 46 XX

**염색체 검사소견 :** G-banding method에 의한 peripheral leukocyte로부터 46XX로 판명되었다.(Fig.5)

**수술후 경과 :** 수술후 환자는 합병증없이 경과가 양호하였다. 병리조직검사상 생식아 세포 중(5%이하)이 혼재된 혼합세포종양(융모막암종-60%, 미분화 세포종-30-40%)으로 판명되어, 수술후 13일째부터 술후보조요법으로 병합화학요법 (BEP;Bleomycin 15U/m<sup>2</sup>/week, Etoposide 100mg/m<sup>2</sup>/day x 5day, Cisplatin 20mg/m<sup>2</sup>/day x 5day, 3주 간격으로 시행함)을 시행하였다. 혈청 HCG는 수술후 9일째 측정치가 1578mIU/ml로 증가된 상태이었으나, 2차 병합화학

요법후 정상화 되었다. 병합화학요법 4차례 시행받은후, 2차 추시개복술 시행하여 복막, 대망, 골반 임파절등이 정상소견임을 확인하였다. 그 후 3개월 간격으로 추적관찰한 혈청 HCG는 정상치로 유지되고 있었으며, 치료 2년후에 3.15Kg의 건강한 남아를 출산하였다.

## 고 찰

생식아 세포종은 생식세포, 과립막세포 및 간질에서 유래된 세포들이 함께 출현하는 종양이며, 대부분이 Y 염색체를 가진 이형성 생식선에서 발생한다. 악성생식세포종양이 생식아 세포종과 동반될 수 있는데, 이는 생식아 세포종의 생식세포성분들에

서 발생하는 것으로 추측되어진다.<sup>1,2,3</sup> 이형성 생식선에서 생식아 세포종의 발생은 Y 염색체와 관련이 있다는 가설이 널리 받아들여지고 있으나, Y 염색체가 어떻게 관여되는지는 밝혀지지 않았다. Chen 등은 46 XY의 AR(Androgen Receptor)유전자의 특정 영역의 돌연변이가 원인이 된다고 주장하였다.<sup>4</sup> Koji등은 Y 염색체를 가지는 생식아 세포종의 경우, Y 염색체 중심체 가까이에 GBY 유전자(Gonadoblastoma locus on the Y chromosome)의 작은 영역이 있으며, 이 GBY 유전자가 생식아 세포종의 발생에 중추적인 역할을 한다고 보고하고 있다.<sup>3,5</sup> Gerard와 Yutaka등은 이형성 생식선에서 악성세포종의 발생에 Y 염색체가 관여한다는 기존의 보고와는 달리, Y 염색체가 없는 46XX 이형성 생식선에서 발생한 미분화세포종을 보고하여, 생식세포종양의 발생에 반드시 Y 염색체가 필요한 것인지에 대한 의문을 제기하였으며, Y 염색체가 없는 미분화세포종을 가진 환자에서 예방적 성선제거술의 필요성에 대해 더 연구가 필요함을 주장하였다.<sup>6,7</sup>

수 백개의 생식아 세포종이 보고되고 있으나, 임신의 수행이 가능했던 경우는 극히 드물다. Erhan등은 46XX 핵형을 가지면서 생식아 세포종과 미분화세포종이 동반된, 성공적인 만삭임신을 수행한 26세 여성의 경우를 보고하였다.<sup>8</sup> Nakashima등은 미분화세포종이 동반된 생식아 세포종이 발생한 28세 여성이 2명의 정상아동들을 분만한 경우를 보고하였다.<sup>9</sup> 이러한 경우들은 생식아 세포종이 이형성 생식선이 아닌 정상 생식선에서 발생하였음을 시사하고 있으며, 생식아 세포종의 발생에 이형성 생식선이 반드시 필요한 조건이 아닐 수 있다는 가정을 가능하게 하였다.

본 증례에서도 46 XX 핵형을 가지고 미분화세포종과 융모막암종이 동반된 생식아 세포종을 가진 여성에서, 치료후 성공적인 임신이 수행되었다.

악성생식세포종양은 수술후 병합화학요법을 시행하는데, 1980년 이후로 cisplatin을 근간으로 하는 항암제 사용의 성공적인 치료성적에 대해 보고되고 있다.<sup>10,11,13</sup> Krishnansu등은 보존적 수술(일측 난소난관 절제술)후, cisplatin을 근간으로 하는 병합화학요법을 시행받은 1기 악성세포종양 환자들의 5년 생존율이 93%로써, 근치적 수술후, 병합화학요법을 시행한 경우와 차이가 없음을 보고하여, 병합화학

요법의 효과가 보존적 수술과 임신능력의 보존을 가능하게 함을 보여주었다.<sup>12</sup>

각각의 악성생식세포종양의 독특한 종양표지물질이 치료의 지침으로 측정되어지며, 종양 표지물질을 분비하지 않는 악성생식세포종양의 경우에 한하여, 치료의 결과를 확인하기 위해, 2차 추시개복술이 추천되어진다.<sup>13</sup> 혼합세포종양의 예후는 병기, 구성성분의 종류, 비율 및 종양의 크기에 따라 좌우된다. 본 논문에서는 예후가 불량한 것으로 알려진 융모상피암이 포함되어 있었으나, 수술과 적절한 병합화학요법으로 치료 3년 후까지 특이 소견 없이 추적 관찰중이다.

본 증례는 자궁외임신의증으로 응급수술로 우측 난소난관 절제술만을 시행하여, 병기 결정을 못하였으며, Y 염색체를 포함하지 않는 46XX의 정상 핵형을 가진 정상 생식선에서 발생한 미분화세포종과 융모막암종이 동반된 생식아 세포종으로, 보존적 수술후, cisplatin을 근간으로 하는 병합화학요법을 시행한 후, 성공적인 임신이 수행되었다.

생식아 세포종은 Y 염색체를 갖는 이형성 생식선에서 주로 발생하는 것으로 알려져있으며, Y 염색체가 혼합생식세포종양의 발생에 관여된다고 보고되어져왔다. 극히 드문 경우로 Y 염색체가 없는 이형성 생식선에서 발생한 미분화세포종이 보고되어, Y 염색체이외의 다른 유전자가 악성생식세포종양 발생에 관여할 가능성에 대한 의문이 제기되고 있다.

본 증례는 정상 46 XX 핵형을 가진 정상 생식선에서 발생한 생식아 세포종과 혼합생식세포종양이 동반된 경우로 생식아 세포종이 반드시 이형성 생식선에서 발생하는 것은 아니며, 보존적 수술과 적절한 병합화학요법으로 치료하여, 임신능력의 보존이 가능함을 보여 주었다.

## - 참고문헌 -

1. Peter Russell, DM Painter. The Pathological assessment of ovarian neoplasms: The germ cell tumors. Pathology 1982;14:9947-72
2. Scully RE. Gonadoblastoma: A review of 74 cases. Cancer 1970;25:1340-56

3. Koji Muroya, Tomohiro Ishii. Gonadoblastoma, Mixed Germ Cell Tumor and Y Chromosomal genotype: Molecular Analysis in four patients. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;25:40-45
4. Chen CP, Chern SR, Wang TY, Wang W, Wang KL. Androgen Receptor gene mutation in 46XY females with germ cell tumors. *Virchows Arch* 1999;434(1):11-5
5. Tsuchiya K, Reijo R, Page DC. Gonadoblastoma. Molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum. Genet* 1995 ; Dec:57(6):1400-1407
6. Gerad SL, David CP. Dysgerminoma and gonadal dysgenesis in a 46XX female with no evidence of Y chromosomal DNA. *gynecol.oncol.* 1995;57:423-425
7. Yutaka Morimura, Hiroshi Nishiyama. Dysgerminoma with syncytiotrophoblastic giant cells arising from 46XX pure gonadal dysgenesis. *Obstet. Gynecol.* 1998;92:654-6
8. Erhan Y, Toprak AS, Oezdemir N, Tiras B. Gonadoblastoma and fertility. *J. clin. pathol.* 1992;45:828-829
9. Nakashima N, Nagasaka T, Fukata S, Oiwa N, Nara Y. Ovarian gonadoblastom with dysgerminoma in a woman with two normal children. *Hum. Path.* 1989;20:814-816
10. Williams SD, Blessing JA, Moore DH et al. Cisplatin, Vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. *Ann Intern Med* 1989;111:22
11. Creasman WJ, Soper JT. Assessment of the contemporary management of germ cell malignancies of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:828
12. Krishnansu Tewari, Fabio Cappuccini, Philip J. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet. Gynecol.* 2000;95:128-33
13. S-N.Chow, J-H.Yang, Y-H. Lin. Malignant germ cell tumors. *International Journal of Gynecology & obstetrics* 1996;53:151-158

= 국문 초록 =

생식아 세포종은 대개 Y 염색체를 가진 이형성 생식선에서 발생하며, Y 염색체가 악성생식세포 종양의 발생에 연관되는 것으로 보고 되고있다. 본 증례는 이러한 보고들과는 달리, 46XX 핵형을 가지고, 정상 생식선에서 발생한 미분화세포종과 융모막암종이 동반된 생식아 세포종을 가진 여성이 치료후 성공적인 임신을 수행한 경우이다.

저자들은 Y 염색체를 가지고있지 않으면서, 이형성 생식선이 아닌 정상 생식선에서 발생한 생식아 세포종과 동반된 혼합생식세포종양의 치료와 예후에 대해 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다