

혼합생식세포종을 동반한 Turner 증후군 1예

동아대학교 의과대학 산부인과학교실, 해부병리학교실*

황소영 · 허혜경* · 박재환 · 황태영 · 홍숙희* · 김현호 · 제구화

Mixed Germ Cell Tumor in a Patient with Turner Syndrome

So-Young Hwang M. D., Hae-Kyoung Hur M. D.,* Jae-Hwan Kwak M. D.,
Tai-Young Hwang M. D., Sook-Hee Hong M. D.,* Hyun-Ho Kim M. D.,
Goo-Hwa Je M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Pathology,
College of Medicine, Dong-A University, Pusan, Korea*

= Abstract =

In this report, we describe ovarian mixed germ cell tumor in a patient with Turner syndrome. Right ovary was replaced by a 15×11×10cm teratomatous benign tissue and small area of mixed malignant germ cell tissue. The malignant germ cell portion was composed of embryonal carcinoma and loose reticular area of yolk sac tumor and syncytiotrophoblastic giant cells. Left ovary was streak gonad. This is the first reported case of mixed germ cell tumor with Turner syndrome in Korea.

Key words : mixed germ cell tumor/Turner syndrome

I. 서 론

생식세포종양은 전체 난소 종양의 10-20%를 차지하고, 그 중 악성생식세포종양은 전체 난소 종양의 5% 미만을 차지한다. 악성생식세포종양의 하나인 혼합생식세포종양은 악성생식세포종양의 19% 정도를 차지한다.¹⁾ 혼합생식세포종은 생식세포에서 기원한 2가지 이상의 악성생식종양 요소를 가지는

난소 종양으로, 주로 젊은 여성 및 소녀에서 발견되며, 가장 많은 악성생식종양 요소는 미분화세포종(80%)과 내배엽종 종양(70%)이며, 그 밖에 미성숙 기형종(53%), 융모상피암(20%), 태생암(16%) 등도 보인다.²⁾

Turner 증후군은 성염색체의 이상을 동반한, 성적 유치증, 익상경, 외반주, 왜소증, 원발성 무월경, 선조상성선 등의 특징을 가진 증후군³⁾으로, 선조상

성선은 드물게 성선종양 발생과 연관되어 있으며, 그 중, 성선아세포종과 미분화세포종이 흔하다. 그 외 난황낭 종양, 태생암, 용모상피암, 그리고 혼합생식세포종 등은 드물다.⁴⁻⁶⁾ 저자들은 우리 나라에서 보고된 바가 없는, Turner 증후군에서 발생한 악성 혼합생식세포종이 1예를 경험하였기에 보고 한다.

II. 본 론

환 자 : 김○화

나이/직업 : 17세/학생

산과력 : 0-0-0-0

월경력 : 원발성 무월경

기왕력 : 특이 소견 없음

가족력 : 특이 소견 없음

현병력 : 2개월간 1-2시간에 1회의 빈뇨 및 지속적인 하복부의 통증이 있었으며, 내원 며칠 전부터 빈뇨 증상이 심해지고 하복부에 촉진되는 종양이 있어서 본원에 내원하였다.

이학적 소견 : 환자의 신장은 140cm, 체중은 48kg이며, 혈압은 130/80mmHg로 정상 범위이며, 체온은 36.7°C, 맥박은 분당 88회, 호흡은 분당 21회였고, 얼굴은 등글고 낮은 콧등에, 안구 사이가 좁아 보였다. 경부는 짧으나, 익상경(web neck)은 없었다. 흉부는 넓고 방패 모양이었고, 상지에 외반주는 없고, 폐, 심장의 타진 및 청진상 이상이 없었다. 임파 부종은 없었으며, 유방이 발달하고 체모 등의 2차 성징은 나타나 있었다. 하복부에는 배꼽 부위까지 촉진되는 단단하고 고정된 거대한 종양이 있고, 촉진시 압통은 없었다

검사 소견 : 혈색소 12.0g/dl, 백혈구 11,200/μl이고, 소변검사, 간 기능, 신장기능 검사, 단순 흉부촬영 소견은 정상이었다. 종양 표식인자는 AFP(4,822 ng/ml), HCG(2,779mIU/ml), CA19-9(261ng/ml), CA125(131ug/dl)로 증가되어 있었고, 염색체 검사상 45, XO 형태를 보였다(Fig. 1).

초음파 소견 : 복부 초음파상 mixed echoic 형태를 보이며, 비교적 경계가 명확하고 격막을 가진 13×10cm 크기의 골반내 종양이 복부의 중앙에 위치하고 하복부의 전체를 차지하고 있었으며, 주로 고형질 성분을 보이며 석회화가 동반되어 있었고 hypoechoic한 소견도 혼합된 형태를 보였다. 자궁은 정확히 발견할 수 없었다.

Fig. 1. Chromosome constitute of 45, XO in this patient.

골반 단층 촬영 소견 : 골반내 종양은 15×12×10cm의 연 밀도 조직이 우세하며 석회화가 동반되고, 종양의 상부 쪽으로 격막을 가지며, 종양 내부에는 다발성 낭종이 보이고, 지방성 조직이 포함되어 있었으며, 주위와의 경계는, 우측은 명확하나 좌측에서 하행성 결장과의 경계가 불분명했다. 임파절 종대나 복수는 없었다.

수술 소견 : 전신 마취 하에 개복술을 시행하였으며, 수술 소견상 자궁은 4×3×1.5cm 정도로 작았고 대칭형 이었으며, 후벽은 단단하고 유착 소견이 있어 표면이 불규칙적이며, 우측 난소는 15×11×10cm 정도로 커져 있고 단단하며, 다발성 낭성 결절이 돌출형의 종양을 형성하고 있었고, 피막은 파열되어 있었으며, 다양한 크기의 낭종 내부는 점액과 피지가 차 있었고, 고형질의 난소 조직은 지방과 섬유조직으로 이루어져 있었다. 자궁경부에는 특이 소견이 없었고 좌측 난소는 보이지 않았다(Fig. 2).

전자궁 적출술, 우측 난소 절제술 및 충수돌기 절제술을 시행하였고 부분적 장간막 절제술과 골반내 임파절 생검을 함께 실시했다.

조직병리소견 : 우측 난소의 종양은 대부분 양성의 기형종 조직으로 이루어져 있었고, 피사를 동반한 혼합생식세포종이 작은 부분을 이루고 있었다. 기형종은 연골과 지방조직, 근육조직 등으로 이루어져 있었고(Fig. 3), 혼합 생식세포종의 주된 조직은 태생암(Fig. 4)과 난황낭 종양(Fig. 5), 합포체성 거대양양세포이었다. 자궁의 근층은 0.6cm 정도로 얇았으며 다른 특이 소견 없었고, 양측 난관과 골반내

Turner 증후군은 1938년 Turner가 처음 기술한 질환으로, 외견상 여성이면서 성적 유치증, 익상경, 외반주, 저신장, 원발성 무월경 등의 특징을 가지며, 발생빈도는 외견상 여아로 출생한 신생아 2,000-5,000명당 1명꼴로 발생하며, Turner 증후군 중 일체성 X(XO) 수태의 99.9%는 임신 28주 이내에 유산되며, 이는 자연유산의 약 10%를 차지한다.^{7,8)} Turner 증후군은 핵형이 일체성인 45, XO⁹⁾ 이외에도 염색체상의 변형인 환상 염색체, 등완 염색체 등의 구조이상과 mosaicism 등의 핵형이 있다. 뇨중 성선 자극 호르몬이 증가하고, 선조상성선 등을 보인다.¹⁰⁾

Turner 증후군에서 드물게 성선 종양이 발생하며, 이제까지 발표된 문헌은 성선아세포종과 미분화세포종이 대부분을 차지하고⁴⁻⁶⁾ 다른 생식세포종양은 드물며 1962년 Dominguez와 Greenblatt¹²⁾는 처음으로, 15세의 Turner 증후군의 여러 증상을 보이는 소녀에서 미분화 세포종이 발생한 예를 보고한 바 있다.

그밖에 1980년 Bonakdar와 Peisner¹³⁾는 Turner 증후군을 가진 17세의 무증상 환자의 복강경시 실시한 난소 생검에서 성선아세포종의 예를 보고하였고, 1981년 Lyndsay 등¹⁴⁾은 45, XO 염색체를 가진 Turner 증후군 환자에서 좌측 난소에 발생한 미분화세포종에 대해 발표하였다. Sinisi 등¹⁵⁾은 1988년 과다 성장한 미분화세포종을 동반한 성선아세포종을 가진 환자에서 45, XO 염색체 형태와 성선선의 미분화를 가진 예를 발표하였다. 이 밖에도 많은 미분화세포종과 성선아세포종의 예가 보고된 바 있다.

그러나, Turner 증후군에서 다른 형태조직의 생

Fig. 2. The cut surface of the large ovarian mass shows variegated appearance with variable sized cysts and solid area.

임파절도 특이 소견은 없었다. 장간막과 충수돌기는 염증소견 보였다.

병리 진단 : 우측 난소의 혼합생식세포종.

경과 : 수술 후 재검사한 종양 표식인자는 AFP(263ng/ml), HCG(183mIU/ml), CA19-9(190ng/ml), CA125(123ug/dl)로 모두 감소하였고, 수술 후 vincristine(1.5mg/m³), actinomycin-D(350mg/m³) 및 cyclophosphamide(150mg/m³)의 혼합 항암약물 치료를 4주 간격으로 실시하였으며, 2차 약물 치료 후 종양 표식인자는 모두 정상 수치를 나타내었다.

III. 고 찰

Fig. 3. The benign teratomatous component of the ovarian tumor shows island of cartilage, mucin-secreting glands and a cyst lined by pseudostratified tall columnar cells

Fig. 4. The ovarian tumor shows a component of embryonal cancer

Fig. 5. The ovarian tumor shows a component of yolk sac tumor with reticular pattern of tumor cells

식세포종의 발생은 굉장히 드물며, 특히, 혼합생식세포종은 1994년 Yukichi 등¹⁶⁾이 발표한 45, XO Turner 증후군에서 혈관세포암을 동반한 혼합생식세포종의 한예가 있다. 저자들이 경험한 예는 양성 기형종과 태생암과 난황낭종양으로 구성된 혼합생식세포종이 우측 난소에 발생한 경우였다.

난소에서 발생하는 생식세포종은 태성선에 있는 원시생식세포로부터 생기며, 혼합생식세포종은 2가지 이상의 생식세포암이 종양을 이루고 있는 경우로, 가장 많이 발견되는 요소는 미분화세포종이며 이밖에 내배엽종양, 기형종, 융모상피암, 태생암 등을 볼 수 있다.¹⁾ 생식세포종양은 전체 난소 종양의 10-20%를 차지하고, 그 중 악성생식세포종양은 전체 난소 종양의 5% 미만을 차지한다. 악성생식세포종양의 하나인 혼합생식세포종양은 악성생식세포

종양의 19% 정도를 차지한다. 발병 연령은 6-31세로 평균 연령은 16세이다.¹⁾ 혼합생식세포종은 약 2/3에서 일측성으로 발생한다. 그러나, 양측성 난소 침범인 경우는 종양내 미분화세포종의 요소 포함과 관련되어 있거나, 진행된 병기인 경우로, 미분화세포종의 조직이 포함되어 있는 경우의 혼합생식세포종의 10%에서 양측성을 보인다.¹¹⁾ 생식세포종의 크기는 7mm부터 44mm까지 다양하며 평균 16cm 정도이다.

혼합생식세포종은 환자의 85%가 복부에 촉진되는 종양과 이와 동반된 지속적인 복부 통증을 보이고 10% 정도에서는 출혈 및 파열, 염전으로 인한 급성 통증을 호소한다.⁶⁾ 이밖에, 복부팽창 및 발열, 질 출혈을 보이기도하며, 어떤 예에서는 미분화세포종이 영양배엽을 동반하여, HCG를 생산하므로 조

숙(precocious puberty)나 월경 불순, 무월경 등을 보이기도 한다. 본 환자는 복부에 촉진되는 종양과 지속되는 복부 통증, 복부 팽만 감을 호소하였고, 무월경을 동반하였다.

진단은 초경 전에 2cm 이상의 자궁 부속기의 종양이 있거나, 폐경기 전의 여성에서 8cm 이상의 자궁부속기 종양이 있는 경우로, 이때 개복술이 필요하다. 종양 표식인자도 도움을 줄 수 있다. 뿐만 아니라, 초경 전 환자에서의 염색체 핵형 검사는 종양이 선조상성선에서 유래한 것인지에 대해 예측하는데 도움이 된다. 폐나 종격동으로의 전이 여부를 알기 위해 단순 흉부 촬영을 실시하며, 수술 전 CT나 MRI는 후복막으로의 전이와 간전이 여부를 확인하는데 도움을 준다.¹⁷⁾ 혼합생식세포종에서 종양 표식인자는 내배엽종 종양이나 융모세포암이 포함된 경우에는 각각 AFP, HCG 분비가 증가하며, 태생암이나 다배아종이 포함된 경우에는 AFP와 HCG 모두 분비가 증가한다. 또한, 미분화세포종이 포함된 경우에는 CA125가 증가하기도 한다. 본 환자에서는 태생암요소를 가지고 있었으며 AFP, HCG, CA125 모두 증가되어 있었다.

생식세포종은 크게 복막 표면으로의 전이와 임파절을 통한 전이가 있을 수 있으며 난소상피세포종보다 임파절을 통한 전이가 더욱 많다. 난소의 혼합생식세포종양은 일차적 치료로 수술을 한다. 수술은 질병의 병기 및 치료를 결정하기 위해 필요하다.

1960 중반 이후로 수술적 치료 후 혼합 항암약물 치료로 VAC, VBP, BEP 등을 사용하고 있다. 혼합 항암약을 혼용 치료 전, 수술적 치료만을 시행한 경우의 혼합생식세포종의 생존율은 매우 불량하여 stage 1도 5-20%의 생존율을 보였다.¹⁾ 그리고 수술 후 방사선치료나 단일 항암약물치료를 시행한 경우도 예후는 같았다.²⁾ 그러나, VAC혼용 치료 후에는 1985년 Gershenson은 stage I 환자 12명 중 9명(75%), stage II-IV 환자 9명 중 3명(30%)이 완치 판정을 받았음을 보고하였다.

따라서, VAC혼용 치료 후, stage I는 73-100%, stage II-IV기에서 33-84%의 생존율을 보인다.^{18,19)} 혼합생식세포종의 예후는 종양의 크기와 종양내 악성 요소의 구성 비율과 관련있으며, 10cm 이하 크기를 가진 stage Ia, 내배엽종 종양, 융모상피암, grade 3 미성숙 기형종이 1/3 이하를 구성하고 있는 경우는 예후가 좋다.¹⁾ 본 환자는 15×11×10cm 크기에 한쪽 난소에 국한되며 피막이 파열되고, 태

생암과 난황낭종양이 종양의 1/3 이하를 구성하고 있었으며, 다른 조직의 전이는 없는 FIGO stage Ic로 전자궁적출술 및 우측 난소 절제술을 시행한 후 VAC 항암약물을 혼용치료하였다.

앞으로, 환자의 성장을 위한 치료 및 우측 난소절제술 및 좌측 난소 미분화로 인한 호르몬의 결핍으로 호르몬 대체요법을 실시할 예정이다.

IV. 결 론

저자들은 최근 동아대학교 의과대학 산부인과학교실에서 성 염색체의 이상을 동반한 Turner 증후군에서 발생한 악성 혼합생식세포종 1예를 경험하였기에 이에 대한 간단한 문헌적 고찰과 함께 보고하는바이다.

- References -

1. Gershenson DM, Deljnnoco G, Copeland LJ et al. : Mixed germ cell tumors of the ovary, Obstet Gynecol 1984;64:200-206.
2. Kurman RJ, Norris HJ : Malignant mixed germ cell tumors of ovary, Obstet Gynecol 1976;48:579-589.
3. Turner HH : A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus, Endocrinology 1938;23:566.
4. Schellhas HF : Malignant potential of the dysgenetic gonad, I Obstet Gynecol 1974;44:298-309.
5. Manuel M, Katayama KP, Jones HW : The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome, Am J Obstet Gynecol 1976; 124:293-300.
6. Scully RE : Germ cell-sex cord stromal tumors : Tumors of the ovary and maldeveloped Gonads, 2nd, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 1982;287-299.
7. Behrman, Vaughan : Nelson text book of Pediatrics, 13th, WB Saunders Company 1987;1236-1237.
8. Warbuton D, Kline J, Stein I : Monosomy X : A chromosomal anomaly associated with young maternal age, Lancet 1 1980;167-169.
9. Ford CE, Jones KE, Polani PE, et al. : A sex

- chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis, *Lancet* 1 1969;613-711.
10. Willkins L, Fleischmann W : Ovarian agenesis : pathology, associated clinical symptoms and the bearing on the theories of sex differentiation, *J Clin Endocrinol* 1944;4:357.
 11. William JH, Carlos AP, Robert CY : Gynecologic oncology: Principle and practice, Lippincott, Philadelphia, 1992;715-730.
 12. Dominguez CJ, Greenblatt RG : Dysgerminoma of the ovary in a patient with Turner's syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 1962;83:674-677.
 13. Bonadkar MI, Peisner DB : Gonadoblastoma with a 45, XO karyotype, *Obstet Gynecol* 1980;56:748-750.
 14. Lindsay AN, Sills N, Macgillavaray MH, Fisher JE, Voorhess ML : Dysgerminoma in a patient with the syndrome of gonadal dysgenesis with a 45, X karyotype, *Am J Med Genet* 1981;10:21-24.
 15. Sinisi AA, Perrone L, Quato C et al. : Dysgerminoma in 45, X Turner syndrome : Report of a case, *clin Endocrinol* 1988;28:187-193.
 16. Yukichi T, Yoshiroh S, Katsuhiko T : Gonadal mixed germ cell tumor combined with a large Heman-giomatous lesion in a patient with Turner's syndrome and 45, X/46, X, +mar karyotype, *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:1135-1138.
 17. Jonathan SB : Novak's Gynecology : Germ cell malignancies, 12th, Williams & Wilkins 1996:1195.
 18. Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ : Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vincristine, actinomycin-D and cyclophosphamide, *Cancer* 1985;56:2756.
 19. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG et al. : Vincristine, actinomycin, cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary : a Gynecologic Oncology Group Study(final report), *Cancer*, 1985;56:243.
 20. DiSia PJ, Creasman WT : Germ cell, stromal and other ovarian tumors : Clinical Gynecologic Oncology 4th, St Louis, Mosby-Year Books 1993;426-457.
 21. Bosze P, Magyar M, Toth A et al. : 45, X streak gonad syndrome associated with an bilateral "burnt out" gonadoblastoma, *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28:113-117.
 22. Muhlenstedt D, Bohnet HG, Pawlowitzki IH et al. : Gonadoblastoma and overgrowing dysgerminoma in Turner mosaicism 45, XO/46, Xi(Xq), *Arch Gynecol* 1979;227:47-54.
 23. Ono T, Sakai N, Hayashi Y et al. : 45, XO/46, X, dic(Yq) mosaicism in Turner's phenotype with endodermal sinus tumor of the ovary, *Gynecol Obstet Invest* 1989;27:45-47.
 24. Morgan LS : Hormonally active gynecologic tumors, *Semin Surg Oncol* 1990;6:83-90.
 25. Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT et al. : Ovarian germ cell malignancies : The Yale university experience, *Gynecol Oncol* 1992;45:26-31.
 26. Gershenson DM : Gynecologic oncology : Malignant germ cell tumor of ovary : Clinical features and management, 2nd, Churchill Livingstone, London 1992;935-943.