

소아 일차성 부신 피질 종양의 임상상

서울대학교 의과대학 외과학교실

채영준 · 문석배 · 정성은 · 이성철 · 박귀원

서 론

소아의 부신 피질 종양은 전체 소아 종양의 0.2% 미만, 전체 소아 부신 종양의 약 6%를 차지하는 매우 드문 종양이며, 발생 빈도는 백만 명 당 0.3명으로 알려져 있다^{1,2}. 현재까지 소아 부신 피질 종양의 임상 양상 및 치료 경과에 대해 알려진 바가 많지 않으며 그 임상 양상은 성인의 부신 피질 종양과는 다른 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 지난 20년 간 경험한 소아 부신 피질 종양환자의 임상 양상 및 치료 경과를 분석하고 기존의 연구 결과와 비교하여 소아 부신 피질 종양의 다양한 특징들을 조명하고자 한다.

대상 및 방법

1986년 1월부터 2006년 6월까지 서울대학

교병원 소아외과에서 일차성 부신 피질 종양으로 수술 받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 각각의 환자에 대해서 성별, 나이, 과거력, 가족력, 증상, 수술 전 병기, 수술명 및 수술 소견, 병리학적 소견, 수술 전 후 항암 치료 여부 및 종류를 조사하였다. 질병의 진단 시기는 병리학적으로 확진된 시점으로 정의하였다. 양성과 악성은 병리학적 진단을 따랐으며, 수술 전 병기 결정은 Ciftci 등¹(2001)이 정의한 바를 따랐다. 수술 후 추적관찰은 전산화 단층 촬영(n=3) 또는 초음파 검사(n=3)를 시행하였고 영상 검사를 시행하지 않고 관찰한 경우(n=4)도 있었다. 통계적 분석은 SPSS for WindowsTM(Release 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL)를 이용하여 Mann-Whitney test를 시행하였고 $p < .05$ 를 유의하다고 판정하였다.

결 과

총 10명이 일차성 부신 피질 종양으로 진단되었고, 선종과 암종이 각각 5예였다(Table 1). 선종은 주로 여자에서, 암종은 주로 남자에서 발견되었으며, 선종은 우측에, 암종은 좌측에 많이 생겼다. 증상 시작부터

본 논문의 요지는 2007년도 5월 제주에서 개최된 제 60회 대한외과학회 춘계 학술대회에서 구연되었음.

접수일: 07/6/27 게재승인일: 07/10/16

교신저자: 정성은, 110-769 서울특별시 종로구 연건동 28번지 서울대학교병원 소아외과

Tel : 02)2072-2927 Fax : 02)747-5130

E-mail: sejung@plaza.snu.ac.kr

Table 1. Demographic Features of Adrenocortical Adenoma and Carcinoma

	Adenoma	Carcinoma	Total
Median age (mo)	60 (8-168)	48 (16-132)	
Sex			
Male	1	3	4
Female	4	2	6
Site of tumor			
Right	4	1	5
Left	1	4	5
Duration*	12.0 (3-20.4)	1.1 (0.2-12.3)	
Median follow-up	39.5 (24.3-105.8)	16.2 (7.8-115.4)	

* Symptom duration before diagnosis (mo)

진단까지 걸린 시간은 암종에서 더 짧았다. 선종은 5예 모두 기능성 종양의 증상을 보였던 반면, 암종 환자에서는 2예에서만 기능성 종양이었으며(쿠싱 증후군 1예, 쿠싱 및 남성화 증상 1예), 3예는 비특이적 증상(복부 종괴, 복통, 발열, 전신 쇠약)을 보였다. 선종에서는 임상 증상과 방사선학적 검사만으로 수술 전 진단이 가능하였으며, 암종 3예에서는 이에 더하여 수술 전 항암 치료를 위한 경피적 생검 1예, 신경모세포종 및 윌름 종양과의 감별을 위한 경피적 생검과 절개 생검이 각각 1예에서 시행되었다. 모든 선종과 3예의 암종은 국소화 되어 있었으며, 동측 신정맥 침범이 있었던 지역화된 암종

1예, 폐 전이가 있었던 전이성 암종 1예가 있었다. 수술 전 스테로이드 대체요법은 쿠싱 증후군의 증상을 보였던 선종 4예 중 2예와 암종 2예 모두에서 시행되었다.

선종 크기의 중간값은 5(3.3-6) cm, 암종 크기의 중간값은 12.5(6.5-13) cm 으로 암종이 선종에 비해 통계적으로 유의하게 크기가 컸다($p=.008$). 모든 선종 환자에게 복부 접근식 부신 절제술이 시행되었으며 5명 모두 재발 없이 생존해 있다. 국소화된 3예의 암종 환자에서도 복부 접근식 부신 절제술을 시행하였으며 모두 근치적 절제를 시행하였으나, 1명만 현재 생존해 있으며, 나머지 2명은 각각 간 전이와 폐 전이로 수술

Table 2. Clinical Presentations and Treatment Outcomes of Pediatric Adrenocortical Adenoma

No	Age (mo)	Sx	Initial stage	Size (cm)/ Weight (g)	Treatment		Current status
					Operation	ChemoTx	
1	105	Cu	L	5/32	Adrenalectomy	No	NED
2	7	Cu	L	4.7/67.7	Adrenalectomy	No	NED
3	72	V	L	6/114	Adrenalectomy	No	NED
4	15	Cu + V	L	5/41.8	Adrenalectomy	No	NED
5	175	Cu	L	3.3/10	Adrenalectomy	No	NED

Abbreviations: L; localized, NED; no evidence of disease, Cu; Cushing, V; vilifization

Table 3. Clinical Presentations and Treatment Outcomes of Pediatric Adrenocortical Carcinoma

No	Age (mo)	Sx	Initial stage	Size (cm)/ Weight (g)	Treatment		Current status
					Operation	ChemoTx	
1	16	mass	R	14/*	Adrenalectomy + Nephrectomy	Pre-op and post-op	Died of OSA at 115 mo after op
2	53	Cu	L	13/1169	Adrenalectomy, metastatectomy†	After liver metastasis	DOD at 14.7 mo after op
3	27	fever	M (lung)	12.5/440	Debulking	Post-op	DOD at 7.3 mo after op
4	132	fever, wt loss	L	6.5/*	Adrenalectomy	After recurrence	DOD at 16.2 mo after op
5	109	Cu + V	L	8/107	Adrenalectomy	No	NED

Abbreviations: L; localized, R; regional, M; metastatic, OSA; osteosarcoma, NED; no evidence of disease, DOD; died of disease, Cu; Cushing, V; virilization

*: weight not measured

† : metastatectomy for liver metastasis at 3.3 mo after adrenalectomy

후 14.7개월, 16.2개월째에 사망하였다. 동측 신정맥을 침범한 1예의 암종 환자에 대해서는 수술 전 항암 화학 요법 후 부신 절제술 및 신장 절제술 및 수술 후 항암 화학 요법을 시행하여 재발 없이 생존하였으나, 새로 발생한 골육종으로 수술 후 10년째 사망하였다. 수술 전 이미 폐 전이가 있었던 암종 1예에서는 고식적 종괴 절제술 후 항암 화학 요법을 시행하였으나 국소 재발 및 간 전이로 수술 후 7.3개월째에 사망하였다.

고 찰

본 연구 결과, 기존 문헌에서 알려진 내용들과 합치되는 점도 있었으나 다른 결과를 보이는 점도 있었다. 대부분의 문헌에서 부신 피질 종양은 여자에서 흔하다고 보고되고 있으나^{3,4}, 본 연구에서는 남:여 성비가 4:6으로 여성이 보다 많았지만 뚜렷한 차이

를 보인다고 할 수는 없었다. 부신 피질 종양의 호발 부위는 좌측 또는 우측이라는 보고가 있으나^{1,5}, 본 연구 결과에서는 좌우의 빈도가 동일하게 나타났다. 또한 양측성인 경우가 2-10%에 이른다고 보고된 바도 있으나⁶, 본 연구에서 양측성은 없었다.

성인에서의 부신 피질 종양은 약 60%가 기능성이라고 알려져 있으며⁷, 소아에서는 80-95%까지 기능성이라고 알려져 있으나⁸, 본 연구에서는 70%에서 기능성 종양의 특징을 보여 문헌상 알려진 것에 비해 다소 적게 나타났다. 일반적으로 알려진 바에 따르면 부신 피질 종양의 증상으로는 남성화 증상이 가장 흔하며 그 다음으로 쿠싱 증후군의 증상이 흔하나⁹⁻¹¹, 본 연구에서는 쿠싱 증후군의 증상이 가장 흔한 것으로 나타났으며 그 다음으로 남성화 증상으로 나타났다. 두 명의 환자에서는 두 종류의 증상이 동반되어 나타났으며, 여성화 증상 및 일차

성 알도스테론증의 증상을 보인 경우는 없었다. 기존 문헌에서는 부신 피질 종양의 기능성 여부와 종양의 악성 여부는 관련이 없다고 보고되었으나¹, 본 연구에서 선종은 모든 예에서 기능성 종양의 특징을 보인 반면 암종의 경우 5예 중 2예에서만 기능성 종양이었다. 이와 같이 선종이 암종에 비해 기능성 종양의 특징이 뚜렷하고, 종양의 크기가 작으며, 증상 발현부터 진단까지 걸리는 시간이 길다는 사실은, 선종은 느리게 성장하면서 호르몬을 분비하여 그와 관련된 증상이 나타남으로써 진단된다고 할 수 있는 반면, 암종은 성장 속도가 빠르기 때문에 호르몬으로 인한 증상이 발현되기 전에 발열, 복통, 복부 종괴 등과 같은 비특이적인 증상이 먼저 발현되어 진단된다고 할 수 있다. 또한 진단 시 선종의 크기는 6cm을 넘는 경우가 없었고, 암종은 6.5cm이하인 경우가 없어, 수술 전 전산화 단층 촬영 상 6cm을 기준으로 선종과 암종을 구분하는데 도움이 될 것이다.

Hemihypertrophy, Beckwith-Wiedemann 증후군, Li-Fraumeni 증후군과 같은 선천성 이상이 부신 피질 종양과 연관이 있다고 알려져 있으며¹², 또한 신장의 선천적 이상이나 선천성 부신 증식증이 동반된 환자에서 부신 피질 종양 발생율이 높다고 알려져 있으나^{13,14}, 본 연구에서는 이와 같은 소견을 보인 경우는 없었다.

부신 피질 암종에서의 수술 전 항암 화학요법의 효과에 대해서는 알려진 바가 매우 드물다. 본 연구에서는 동측 신장 침범이 있던 1예에서 수술 전 화학요법을 시행하여 종양의 크기를 2cm 축소시킬 수 있었으나

결국 신장을 합병 절제할 수밖에 없었다. 향후 부신 피질 암종에 대한 수술 전 항암 치료의 효과에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

현재까지 부신 피질 암종의 가장 효과적인 치료 방법은 완전 절제이며, 이를 위해서 필요하면 침범된 주변 장기도 동반 절제해야 한다고 알려져 있고, 진단 시 원격 전이가 있더라도 일차 종괴를 절제하는 것이 도움이 된다고 알려져 있다¹⁵. 선종은 완전 절제만으로 완치를 기대할 수 있다고 알려져 있으며¹ 본 연구 결과도 이와 일치하였다. 그러나 암종의 경우는 근치적 절제 후에도 약 54-64%에서 국소 재발 내지는 원격 전이를 보인다고 알려져 있는데^{16,17}, 본 연구에서도 완전 절제한 암종 4예 중 2예(50%)에서 수술 후 원격 전이가 발견되어 사망하였다. 성인에서는 부신 피질 암종의 병기를 결정하는 기준이 존재하는 반면, 소아에서는 병기가 명확히 확립되어 있지 않으며, 단지 주변 장기로의 침습 소견 등의 임상 양상으로 암종의 예후를 예측해야 한다고 알려져 있다¹.

Ciftci 등¹(2001)은 단독 전이 내지는 국소 재발을 보인 경우에 대해서도 병변의 외과적 절제가 가능하면 적극적인 절제를 고려해야 한다고 하였으며, Hara F. 등¹⁸(2003)은 에탄올 주입을 통해 간 전이 종양의 완전 관해 및 장기 생존을 보고하였다. 본 연구에서는 첫 번째 수술 후 3.3개월에 다발성 간 전이를 보인 경우에 대해서 전이 종양의 근치적 절제를 시행하였으나 11개월 후 종양의 재발로 사망하였다.

절제 불가능한 종양이나 완전 절제가 이

루어지지 못한 경우에서, 또는 원격 전이가 있는 경우에서 수술 후 항암 화학 요법을 고려해야 한다. Mitotane 을 이용한 항암 화학 요법이 흔히 사용되어 왔으며 여러 연구에서 다양한 정도의 반응을 보고하고 있다^{19,20}. 또 다른 연구에서는 mitotane과 함께 cisplatin, carboplatin, etoposide등을 사용하여 좋은 결과를 보고하였다²¹. 본 연구에서는 암종 5예 가운데 현재 재발 없이 생존해 있는 1예를 제외한 4예에서 수술 후 항암 화학 요법을 시행하였는데 4예 모두 다른 종류의 항암 화학 요법을 시행하였고, 연구 대상수가 작기 때문에 부신 피질 암종의 수술 후 여러 종류의 항암 화학 요법의 효과를 비교 평가하기에 무리가 있으나 지금까지 발표된 결과들을 볼 때 mitotane을 이용한 수술 후 항암 화학 요법이 좋은 치료 방법이 될 수 있다고 생각된다²².

결 론

소아의 부신 피질 종양 중 선종은 호르몬 과다 분비에 의한 증상이 나타나는 것에 비해 암종은 비특이적인 증상을 나타내고, 크기가 6.5cm이상인 특징을 보였다. 또한 암종은 근치적 치료에도 불구하고 불량한 예후를 보이므로 근치적 수술과 더불어 수술 전 후의 집중적인 항암 치료가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Buyukpamukcu N: *Adrenocortical tumors in children*. J Pediatr Surg 36:549-554, 2001
2. Chudler RM, Kay R: *Adrenocortical carcinoma in children*. Urol Clin North Am 16:469-479, 1989
3. Lack EE, Mulvihill JJ, Travis WD, Kozakewich HP: *Adrenal cortical neoplasms in the pediatric and adolescent age group. Clinicopathologic study of 30 cases with emphasis on epidemiological and prognostic factors*. Pathol Annu 27:1-53, 1992
4. Pommier RF, Brennan MF: *An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma*. Surgery 112:963-971, 1992
5. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, Laudat MH, Louvel A, Chapuis Y, Blondeau P, et al.: *Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy*. N Engl J Med 322:1195-1201, 1990
6. Sabbaga CC, Avilla SG, Schulz C, Garbers JC, Blucher D: *Adrenocortical carcinoma in children: Clinical aspects and prognosis*. J Pediatr Surg 28:841-843, 1993
7. van Ditzhuijsen CI, van de Weijer R, Haak HR: *Adrenocortical carcinoma*. Neth J Med 65:55-60, 2007
8. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, Marques R, Pianovski MA, Lacerda L, Cristofani LM, Jenkins J, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC: *Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the international Pediatric Adrenocortical Tumor Registry*. J Clin Oncol 22:838-845, 2004
9. Bergada I, Venara M, Maglio S, Ciaccio M, Diez B, Bergada C, Chemes H: *Functional adrenal cortical tumors in*

- pediatric patients: a clinicopathologic and immunohistochemical study of a long term follow-up series.* Cancer 77:771-777, 1996
10. Lee PD, Winter RJ, Green OC: *Virilizing adrenocortical tumors in childhood: eight cases and a review of the literature.* Pediatrics 76:437-444, 1985
 11. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS: *Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients.* Am J Surg Pathol 27:867-881, 2003
 12. Fraumeni JM Jr, Miller RW: *Adrenocortical neoplasms with hemihypertrophy, brain tumors, and other disorders.* J Pediatr 70:129-138, 1967
 13. Pang S, Becker D, Cotelingam J, Foley TP Jr, Drash AL: *Adrenocortical tumor in a patient with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Pediatrics 68:242-246, 1981
 14. Hamwi GJ, Serbin RA, Kruger FA: *Does adrenocortical hyperplasia result in adrenocortical carcinoma.* N Engl J Med 257:1153-1156, 1957
 15. Daneman A, Chan HS, Martin J: *Adrenal carcinoma and adenoma in children: a review of 17 patients.* Pediatr Radiol 13:11-18, 1983
 16. Harrison LE, Gaudin PB, Brennan MF: *Pathologic features of prognostic significance for adrenocortical carcinoma after curative resection.* Arch Surg 134:181-185, 1999
 17. Lee JE, Berger DH, el-Naggar AK, Hickey RC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF, Burgess MA, Evans DB: *Surgical management, DNA content and patient survival in adrenal cortical carcinoma.* Surgery 118:1090-1098, 1995
 18. Hara F, Kishikawa T, Tomishige H, Nishikawa O, Nishida Y, Kongo M: *A child with adrenocortical carcinoma who underwent percutaneous ethanol injection therapy for liver metastasis.* J Pediatr Surg 38:1237-1240, 2003
 19. Latronico AC, Chrousos GP: *Extensive personal experience : adrenocortical tumors.* J Clin Endocrinol Metab 82:1317-1324, 1997
 20. Karakousis CP, Uribe J, Moore R: *Adrenal adenocarcinomas: diagnosis and management.* J Surg Oncol 16:385-389, 1981
 21. Ayass M, Gross S, Harper J: *High-dose carboplatinum and VP-16 in treatment of metastatic adrenal carcinoma.* Am J Pediatr Hematol Oncol 13:470-472, 1991
 22. Allolio B, Fassnacht M: *Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update.* J Clin Endocrinol Metab 91:2027-2037, 2006

Clinical Review of the Pediatric Primary Adrenocortical Tumors

Young-Joon Chai, M.D., Suk-Bae Moon, M.D., Sung-Eun Jung, M.D.,
Seong-Cheol Lee, M.D., Kwi-Won Park, M.D.

*Department of Surgery, Seoul National University College of
Medicine, Seoul, Korea*

Adrenocortical tumors are very rare in children and the clinical course is not clearly understood. The aim of this study is to review the clinical characteristics and courses of pediatric adrenocortical tumors. The medical records of patients who underwent surgery for primary adrenal tumor at the Department of Surgery, Seoul National University hospital, from Jan. 1986 to Feb. 2006 were reviewed. There were 10 adrenocortical tumor patients: 5 had adrenocortical adenoma and 5 adrenocortical carcinoma. All of the adrenocortical adenomas presented as functioning tumors, *i.e.*, Cushing syndrome or virilization. However, only 2 patients had functioning adrenocortical carcinoma. Median size of adenoma was 5 (3.3-6) cm, and carcinoma 12.5 (6.5-13) cm. Adenomas were smaller than 6 cm and carcinomas were larger than 6.5 cm. Surgical resection alone cured all adrenocortical adenoma patients, and they were all alive without recurrence. Three of 5 adrenocortical carcinoma patients died of tumor recurrence despite radical surgery and chemotherapy. There were 2 long-term survivals for adrenocortical carcinoma, one patient survived 10 years without recurrence until he died of newly developed osteosarcoma, and the other patient is alive without recurrence for 20 years. As the prognosis of pediatric adrenocortical carcinoma is poor, peri-operative aggressive chemotherapy is suggested in addition to radical surgery.

(J Kor Assoc Pediatr Surg 13(2):162~168), 2007.

Index Words : *Adrenocortical adenoma, Adrenocortical carcinoma, Cushing Syndrome, Virilism, Children*

Correspondence : *Sung-Eun Jung, M.D., Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, 28 Yeongeon-Dong, Jongro-Gu, Seoul, 110-769, Korea*

Tel : 02)2072-2927, Fax : 02)747-5130

E-mail: sejung@plaza.snu.ac.kr