

선천성 양측성 신경모세포종의 치료경험 1례

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 병리과학교실*, 진단방사선과학교실†, 성균관대학교 의과대학 소아과학교실‡

서연경 · 김흥식 · 권건영* · 이희정† · 구홍희‡

A Therapeutic Experience of Congenital Bilateral Neuroblastoma

Yeon Kyong Seo, M.D., Heung Sik Kim, M.D., Kun Young Kwon, M.D.*
Hee Jung Lee, M.D.† and Hong Hoe Koo, M.D.‡

Department of Pediatrics, Department of Pathology*, Department of Radiology†,
School of Medicine, Keimyung University, Daegu,
Department of Pediatrics‡, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Neuroblastoma is the most common intraabdominal malignant tumor of childhood, with 40% arising from the adrenal gland. Bilateral adrenal involvement from synchronous development or metastatic spread of tumor is rarely seen in children with neuroblastoma. The patient was born with a spontaneous vaginal delivery. Birth weight was 3,200 g. Fetal ultrasonography showed a left adrenal cystic mass. At two weeks of age, she was admitted due to a massive abdominal distension and tachypnea. Percutaneous ultrasonography guided biopsy of the left adrenal mass was performed. The result of the biopsy was neuroblastoma. Vincristine and cyclophosphamide were administered intravenously and 450 cGy of irradiation was added. Left adrenalectomy was accomplished and postoperative course was uneventful. The patient received cancer chemotherapy with a combination of carboplatin, ifosfamide and VP-16 and is now being followed up for three months. We have experienced a case of congenital bilateral neuroblastoma and report the case with brief review of related literatures. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:1279-1282)

Key Words : Congenital neuroblastoma, Bilateral neuroblastoma

서 론

선천성 신경모세포종은 1세 미만에서 발생하는 악성 종양 중 가장 흔하고, 부신에서 주로 발생하며, 자연퇴행이 가능하나 일부에서는 진행하여 사망까지 이르는 다양성을 가진다¹⁻³⁾. 양측성 신경모세포종은 그 빈도가 매우 드물며, 전이에 의한 것인지 동시 발생인지 불확실하다⁴⁾. 산전 초음파에서 복부 종괴가 발견되어 관찰 도중 복부 팽만과 호흡 부전이 발생하여 방사선요법과 항암요법으로 치료하였던 양측성 선천성 신경모세포종 1례를 보고하고자 한다.

증 례

환 자 : 은 ○○, 1개월 여아

접수 : 2003년 8월 4일, 승인 : 2003년 10월 10일
책임저자 : 김흥식, 계명대학교 동산의료원 소아과
Tel : 053)250-7516 Fax : 053)250-7783
E-mail : kimhs@dsmc.or.kr

주 소 : 복부팽만과 호흡부전

과거력, 가족력 : 재태연령 38주에 실시한 산전 초음파상 좌측 신장 상부에 낭성 종괴를 보였고 가족력상은 특이사항 없음.

진찰 소견 : 재태연령 39주 5일, 3,870 gm으로 자연분만한 여아로 출생 당시 활력징후는 정상이었고, 간비장 종대와 복부팽만이 관찰되었으며, 청자색 빛깔을 띠는 1 cm 미만 크기의 무통성, 경결성 피하결절이 4개 관찰되었다.

검사실 소견 : 일반혈액검사, 요검사는 모두 정상이었고, 24시간 소변 내 vanillylmandelic acid(VMA) 2.79 mg/dL, homovanillic acid(HVA) 5.07 mg/dL로 정상이었으며, 혈청 neuron specific enolase(NSE)는 73.8 ng/mL로 증가된 소견을 보였다. 복부 자기공명 영상 소견에서 좌측 부신에 48×49×42 mm의 결절성 종괴가 보였고, 우측부신에는 다수의 작은 결절성 종괴가 있었다. 간은 종대되었으며, 다발성 낭성결절 형태의 전이소견을 보였다(Fig. 1). 골수 생검 결과 미분화된 염색질이 풍부한 악성 세포가 관찰되었다.

병리학적 소견 : 초음파를 이용한 부신과 간생검에서 광학 현미경적 소견으로 미분화 종양세포의 증식을 보이면서, 종양 내에

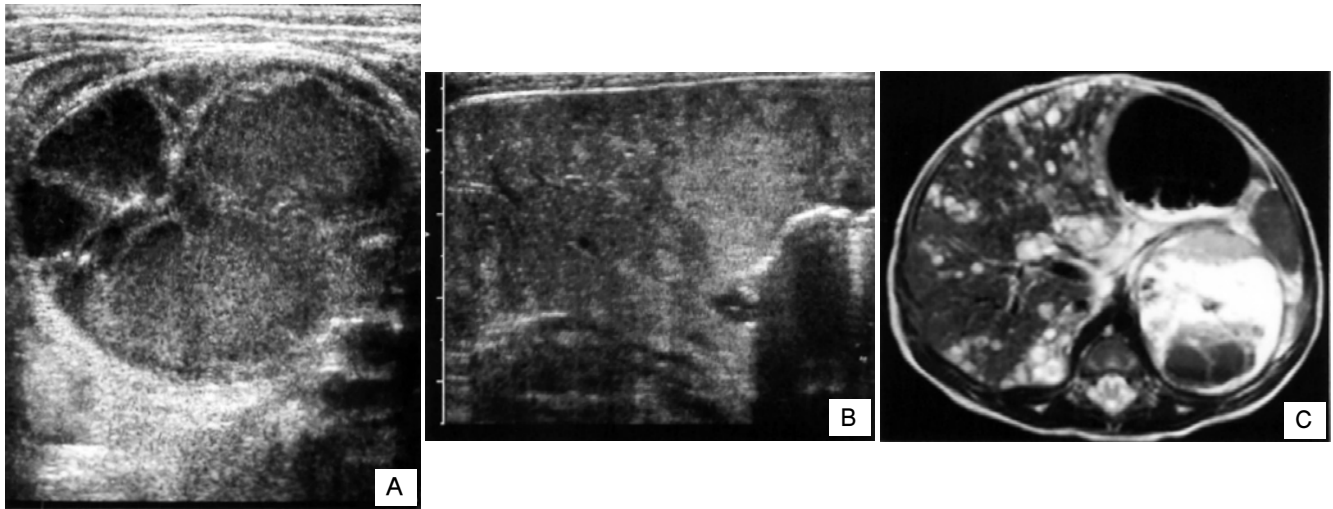


Fig. 1. (A) Longitudinal ultrasonography(US) of the left upper abdomen reveals a well defined, thick-walled, septated and complicated cystic mass in the suprarenal region. (B) US of liver demonstrates multiple ill-defined, hyperechoic lesions in both right and left lobes. (C) Axial T2-weighted image reveals numerous round high signal intensity nodules in both lobes of the liver. The same natured small nodular lesions were identified in right adrenal gland with preservation of the outer contour. The left adrenal mass shows fluid levels with variable stages of internal hemorrhage.

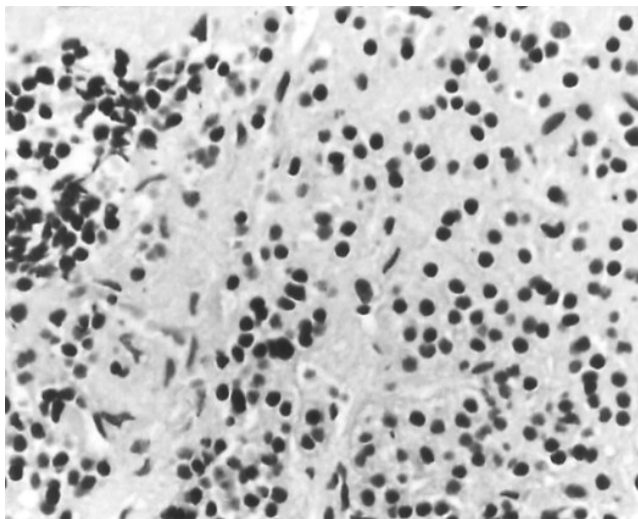


Fig. 2. Light microscopy of the adrenal gland. Undifferentiated small tumor cells with round hyperchromatic nuclei are proliferated in the adrenal parenchymal portion(H&E, ×400).

혈관 수가 증가되어 있었다. 종양세포는 hematoxylin에 진하게 염색되는 작은 난형의 핵을 가졌으며, pseudo-rosette 형태를 하고 주위 지방조직으로 국소적인 침윤을 보였다(Fig. 2). 간조직에서는 문맥 주위에 미분화 종양세포의 미만성 침윤을 보였다(Fig. 3A). Chromogranin 표지자를 사용하여 면역조직화학 염색을 하였을 때 종양세포내에서 양성 발현을 보였다(Fig. 3B).

임상 경과 : 선천성 신경모세포종 병기 IVs에 준하여 경과 관찰 중 복부팽만이 심해지고 호흡곤란 증상이 초래되어 방사선치료(480 cGy)와 항암치료로 cyclophosphamide와 vincristin을 6회, 6개월간 시행하였으며, 이 후 우측 부신과 간에는 병변이 관

찰되지 않았으나, 좌측 부신에 27×28×19 mm의 잔류종양이 있어, 좌측 부신 절제술을 시행하였다. 절제조직에서 시행한 검사상 N-myc 증폭소견이 관찰되었다. 이후 POG 9243(ifosphamide, VP 16) 3개월간 추가 항암치료를 시행하고 추적 관찰 중이며, 치료 종료 3개월경에 시행하였던 복부 자기 공명 영상 소견상 추가병변은 관찰되지 않았으며, 호전된 임상경과를 보이고 있다.

고 찰

신경모세포종은 신생아기에 발생하는 선천성 악성 종양 중 가장 흔하며, 전체의 15-50%를 차지한다¹⁾. 신경모세포종은 교감신경계의 신경관에서 유래하는 종양으로 부신수질이나 교감신경절 등에서 발생할 수 있다. 신경모세포 결절은 부신의 정상적인 발생 과정 중 필수적인 것으로, 발생학적으로 정상 태아에서 재태 연령 17-19주까지 관찰되다가 이후 줄어들어 3개월 이후에는 거의 관찰되지 않는다⁵⁾. 신경모세포종은 자연퇴화 현상을 나타내는 전형적인 종양으로 전체 신경모세포종의 약 8%에서 자연퇴화하며 이러한 현상은 주로 1세 미만의 영아에서 나타난다^{2, 3)}. 임상증상은 종양의 크기 및 위치, 진단 당시의 연령 및 전이여부 등에 따라 다양하나, 가장 흔한 증상은 복부 종괴이며, 그 외 복통, 발열, 골통, 드물지만 근육연축, 설사, 망막출혈, 신경학적 증상 등이 있을 수 있다. 또한 IVs 병기인 경우 치료하지 않는 것이 원칙이며 대부분 자연 퇴행하나, blueberry muffin이라 불리는 피부병변⁶⁾이나 간종대에 의한 호흡곤란 등이 올 수 있으며, 호흡곤란이 있을 경우 방사선 치료나 화학치료가 바로 시행되어야 한다^{7, 8)}. 신경모세포종의 병기는 Evans 등⁹⁾의 병기분류를 따르며, 영아기에 나타나면서, 원발성 종양과 전이가 피부나

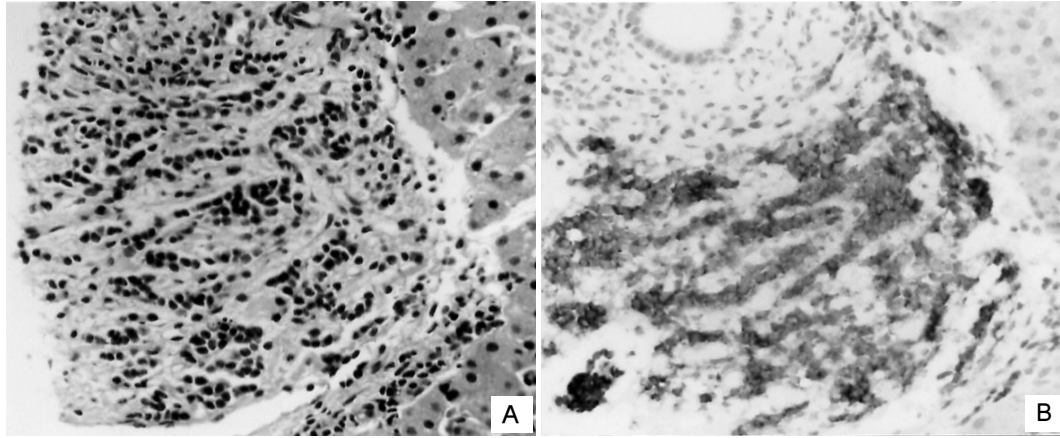


Fig. 3. Light microscopy of the liver tissue. **(A)** The undifferentiated tumor cells are metastasized into the portal area of the liver tissue(H&E, ×400). **(B)** Immunohistochemical stain for chromogranin shows strong positive expression in the tumor cells(H&E, ×400).

간 등에 국한된 경우 IVs 병기로 정의한다. 양측성 신경모세포종은 발생률이 낮으며¹⁰⁾, 양측성인지 전이에 의한 것인지 구별이 어렵다. Kramer 등⁴⁾에 의하면 양측성 신경모세포종을 다발성, 동시성, 동일한 크기 등의 특징을 가진 경우로 한정하였다. 국내에서는 조 등¹¹⁾에 의해 1례 보고가 있었다. 본 증례의 경우는 종양 크기의 차이를 보이나, 진단 당시 양측 부신과 간에서 발견되어 동시성과 다발성 소견을 보여 양측성 종양으로 규정하였다. 선천성 신경모세포종의 진단은 임상 소견과 혈액검사소견, 방사선소견 및 골수검사 등으로 진단이 가능하며, 85-90% 이상의 환자의 소변에서 catecholamine 대사물인 VMA와 HVA, 혈액검사소견으로는 LDH, NSE와 ferritin 등이 증가될 수 있는데, 이 경우 예후가 불량한 것으로 알려져 있다¹³⁾.

본 증례에서는 혈액 검사상 NSE가 증가한 것 외에는 모두 정상소견을 보였다. 부신과 간에서 생검하여 광학현미경상 부신의 실질 조직과 간조직이 문맥부위에서 미분화 종양세포의 증식을 보였다. 미분화 종양세포의 성상을 확인하기 위해서 신경내분비표지자인 chromogranin 및 synaptophysin과 neurofilament 표지자를 사용하여 면역조직화학염색을 실시한 결과 부신과 간조직의 종양세포가 증식하는 부위에서 이들 표지자 모두 양성 발현을 보였다. Hematoxylin-eosin 염색과 면역조직화학염색 소견을 종합하여 본 증례를 신경모세포종으로 진단하였고, 양측 부신에서 종양이 발생하여 간에 전이한 것으로 해석하였다.

신경모세포종의 치료방법으로는 수술적 방법, 항암요법, 방사선요법, 면역학적요법 등이 있으며, 화학요법에 사용되는 항암제로는 cyclophosphamide, cisplatin, doxorubicin, etoposide, ifosfamide, vincristine 등이 있다. 종양이 어느 한곳에 국한된 경우에는 근치적 절제술만으로도 치료가 가능하며 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. IVs 병기인 경우에는 치료하지 않는 것이 원칙이지만, 간비대가 심해 호흡곤란의 증세가 있을 때는 방사선 치료나 저용량의 cyclophosphamide를 단기간 투여하며, 치료 후 생존율은 높으며 그 예후가 좋다^{13, 14)}. 본 증례의 경우 IVs

와 비슷한 양상을 보였으나 양측성 이었으며, 경과 관찰하던 중 복부팽만과 호흡곤란이 나타났고, 방사선 치료(450 cGy)와 6개월간 cyclophosphamide와 vincristine을 사용하였다.

신경모세포종의 예후는 연령, 병기, 종양의 위치, NSE나 혈청 ferritin, VMA:HVA비, N-myc 증폭, ras p21 발현, DNA ploidy 이상 등에 따라 결정된다. 예후가 양호한 경우는 1세 미만에 진단되고, 삼배체 핵형을 가지고, N-myc 증폭이 없는 경우이다^{15, 16)}. 본 증례의 경우는 출생시 이미 양측 부신에 병변이 있었으며 간, 피부, 골수에 전이된 상태로 IVs 병기와 유사한 양상을 보였으나, 복부 팽만과 호흡곤란으로 방사선 치료와 화학치료를 병용하였고, 이후 우측 부신과 간병변은 호전되었으나, 병변이 남은 좌측 부신을 제거하였다. 술후 조직에서 n-myc 증폭이 낮은 상태로 화학치료 후 예후는 좋을 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 산전 초음파에서 복부 종괴가 발견되어 관찰 도중 복부 팽만과 호흡 부전이 발생하여 방사선요법과 항암요법으로 치료하였던 양측성 선천성 신경모세포종 1례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 선천성 양측성 신경모세포종의 경우 임상경과를 잘 관찰하고 치료여부를 결정하여야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Moppett J, Haddadin I, Foot ABM. Neonatal neuroblastoma. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;81:134-7.
- 2) Aterman K, Schneller FF. Maturation of neuroblastoma to ganglioneuroma. Am J Dis Child 1970;120:217-23.
- 3) Hassen BS, Kaizer H, White JJ. Prognostic factors in neuroblastic tumors. J Pediatr Surg 1986;11:287-97.
- 4) Kramer SA, Bradford WD, Anderson EE. Bilateral adrenal neuroblastoma. Cancer 1980;45:2208-12.

- 5) Turkel SB, Itahashi HH. The natural history of neuroblastic cells in the fetal adrenal gland. *Am J Pathol* 1974; 76:225-36.
- 6) Hawthorne HC, Nelson JS, Witzleben CL, Giangiacomo J. Blanching subcutaneous nodules in neonatal neuroblastoma. *J Pediatr* 1970;77:297-300.
- 7) Hsu LL, Evans AE, Giulio J, D'Angio GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4S: criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:521-8.
- 8) De Bernardi B, Pianca C, Boni L, Brisigotti M, Carli M, Bagnulo S, et al. Disseminated neuroblastoma (stage IV and IV-S) in the first year of life. *Cancer* 1992;70:1625-33.
- 9) Evans AE, Chatten J, D'Angio GJ, Gerson JM, Robinson J, Schnauffer L. A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the Children's Hospital of Philadelphia. *Cancer* 1980;45: 833-9.
- 10) Suzuki H, Honzumi M, Funada M, Tomiyama H. Metachronous bilateral adrenal neuroblastoma. *Cancer* 1985;56:1490-2.
- 11) 조희연, 강형진, 최형수, 신희영, 안효섭. 다발성 피하결절 및 후두부 종괴를 보인 선천성 양측성 부신 신경모세포종 1례. 제52차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집; 대한소아과학회, 2002: 254.
- 12) Berthold F, Trechow R, Utsch S, Ziechang J. Prognostic factors in metastatic grading system of neuroblastomas: A clinicopathologic study of 211 cases from the Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1992;69:2197-211.
- 13) 김학용, 정충길, 윤덕진. 신경아세포종 33례 치료 성적. *소아과* 1981;24:942-9.
- 14) Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, Kuroiwa M, Nagashima K, Tsuchida Y, et al. Surgical treatment of neuroblastomas in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg* 1998;33: 1246-50.
- 15) Taylor SR, Locker J. A comparative analysis of nuclear DNA content and N-myc gene amplification in neuroblastoma. *Cancer* 1990;65:1360-6.
- 16) Seeger A, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastoma. *N Engl J Med* 1985;313:1111-6.