

부신 기원의 선천성 신경모세포종의 치료 경험

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아외과

박효준 · 문석배 · 서정민 · 이석구

서 론

산전 초음파의 발전과 보급으로 태아에서 우연히 부신 종양이 발견되는 경우가 증가하고 있다¹. 태아에서 발견되는 부신 종괴는 부신 출혈 및 부신의 낭성 질환인 경우도 있으나 대부분은 부신에서 기원하는 신경모세포종이다². 산전에 진단된 부신 기원의 신경모세포종은 1983년 Fenart 등³(1983)에 의해 처음 보고된 이래, 최근에는 Granata 등⁴(2000)에 의해 16예에 대한 분석이 이루어졌다. Granata 등⁴(2000)은 원발 종양에 대한 일차적 절제술을 통해 성공적인 치료 결과를 보고한 반면, Acharya 등⁵(1997)은 부신 기원의 선천성 신경모세포종에서는 일정 기간 경과 관찰을 통해 치료 방침을 결정할 것을 주장하였다. 이렇듯 현재 선천성 부신 신경모세포종에 대한 뚜렷한 치료 방침이 정해져 있지 않은 상태이며 논란이 계속되고 있는 실정이다. 저자들은 본원에서 경험한 선천성 부신 신경모세포종에 대한 치료 경험을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 2009년 4월까지 산전 진찰에서 부신 종양을 진단 받고 출생 후 일차적 부신 절제술을 통해 신경모세포종으로 확진된 13명의 환자를 대상으로 하였다. 나이, 성별, 산전 진단 및 출생 시의 재태 연령, 수술 시 나이, 종괴의 크기 및 내부 양상, 병기 및 *N-myc* 유전자 증폭 상태, 치료 결과를 의무 기록을 통해 후향적으로 검토하였다. 모든 환자들은 수술 전 컴퓨터 단층촬영(computed tomography)을 시행 받았으며, 이를 바탕으로 종괴의 크기와 내부 양상을 정의하였다. 수술 후 조직 검사로 신경모세포종을 확진 한 후, 병기 결정을 위해 골수 천자와 골 스캔, MIBG (iodine-131-meta-iodobenzylguanidine) 스캔을 시행하였다. 수술 검체를 이용하여 *N-myc* 유전자 증폭 검사를 시행하였다. 신경모세포종의 병기는 International Neuroblastoma Staging System (INSS)의 기준을 적용하였다. 전이 병변을 가진 환자에 대해서는 수술 후 보조항암요법을 시행하였다.

접수일 : 09/7/28 게재승인일 : 09/9/3
 교신저자 : 이석구, 135-710 서울시 강남구 일원동
 50번지 삼성서울병원 외과
 Tel : 02)3410-3464, Fax : 02)3410-0070
 E-mail: sukkoo.lee@samsung.com

결 과

전체 13명의 환자는 재태 연령 30주에서 40주 사이에 부신 종양을 진단받았고, 성비는 남자 7예, 여자 6예였다. 모든 종양은 단측 부신에서 기원하였으며, 8예에서 우측에 위치하였다. 컴퓨터 단층촬영을 바탕으로, 종양의 크기는 장경이 1.5 cm ~ 4.5 cm으로 측정되었으며, 내부는 5예에서 낭종성, 3예에서 고형성이었으며, 나머지 5예는 낭종과 고형의 혼합된 특성을 보였다. 정중 연령 생후 24일 (생후 8일 - 113일)에 부신 절제술을 시행 받았으며, 모든 예에서 주변 장기의 손상 없이 종양은 완전히 절제되었다. 4예에

서 *N-myc* 유전자 증폭을 보였다. 대부분의 환자 (N=11)는 1기였으며, 한 예에서 4기 (두개저 전이; 단일 *N-myc* 유전자), 다른 한 예에서 4-S기 (골수 전이; *N-myc* 유전자 증폭)에 해당되었다. 모든 환자에서 수술 후 합병증은 발생하지 않았다. 수술 후 정중 추적관찰 기간은 7개월 (2개월 - 8.8년)이었다. 1기에 해당하는 11명의 환자는 부신 절제술만 시행 받았고 추적 관찰에서 소실된 1명을 제외하고는 현재까지 재발 소견은 없이 생존해 있다. 4기 환자는 수술 후 9차례의 보조 항암요법을 시행 받았고, 39개월의 추적 관찰 기간 동안 재발 소견 없이 생존해 있다. 4-S기 환자는 현재 보조 항암요법을 시행 받는 중이다(Table 1).

Table 1. Clinical Data, Radiology Features, and *N-myc* Gene Status of the 13 CNB Patients

Gestational age (weeks)*	
At detection	35 ± 4 (30 ~ 40)
At birth	40 ± 1 (38 ~ 41)
Birth weight (kg)*	3.4 ± 0.3 (2.9 ~ 3.9)
Sex	7 males, 6 females
Location†	8 right, 5 left
Shape+	round in all cases
Size (cm)*+	3.3 ± 0.92 (1.5 ~ 4.5)
Internal texture+	2 solid, 5 cystic, 5 mixed, 1 NA
Age at operation (days)*	36.3 ± 29 (8 ~ 113)
Follow-up after surgery*	26 ± 32 months (2 months ~ 8.8 years)
N- <i>myc</i> gene copy number	
Single	9 (8 stage I, 1 stage IV)¶
Amplification	4 (3 stage I, 1 stage IV-S)¶

* ; Mean ± SD (range)

† ; All of the CNB were arisen from the adrenal gland

+ ; Measured on the pre-operative CT scan

¶ ; International Neuroblastoma Staging System

NA; not available

고 찰

본 연구는 산전 진찰에서 발견된 부신 기원의 선천성 신경모세포종의 임상 양상 및 치료 결과를 알아보고자 시행되었다. 부신의 선천성 신경모세포종은 산전 초음파 검사상 여러 가지 형태로 보일 수 있어 단순 낭성 종괴에서부터 고형성 및 낭성 부분이 혼합된 형태 및 완전히 고형 종괴의 형태로 보일 수 있으며, 약 50%의 경우에서 낭성 종괴의 형태를 보인다고 알려져 있다¹. 본 연구의 결과도 대부분의 경우에서 낭성 및 혼합성 양상을 보였다. 그러나 이러한 형태는 부신의 낭성 질환 내지는 부신 출혈에서도 보일 수 있기 때문에 사실상 산전 초음파 검사만으로 신경모세포종과 부신 출혈 및 낭성 질환을 감별하기란 거의 불가능하다^{7,8,20}. 복부 전산화 단층 촬영은 신경모세포종의 일차 병변 및 전이 병변을 모두 감별해낼 수 있어, 일반적으로 신경모세포종 진단에 가장 적절한 방법으로 알려져 있다⁹. 그러나 부신의 선천성 신경모세포종의 경우는 대부분이 낭성 종괴의 형태이며, 낭의 내용물도 장액성, 점액성 또는 출혈성 내용물이므로 전산화 단층 촬영 역시 산전초음파 검사와 마찬가지로 다른 부신의 낭성 질환과 감별에 어려움이 있다. 자기공명영상 또한 부신 출혈과 신경모세포종 내의 출혈 성분을 감별하지 못하는 것으로 알려져 있다¹⁰. 따라서 현재 산전 내지는 산후로 적용할 수 있는 영상 의학적 방법만으로는 부신의 양성 병변과 신경모세포종을 감별할 수 없다고 할 수 있으며, 이는 선천성 부신 종괴에 대해 진단 및 치료 목적으로 일차적 절제를

시도해야 하는 중요한 이유라고 할 수 있다.

부신의 선천성 신경모세포종은 대부분 1기 혹은 4-S기에 해당하며, 양호한 생물학적 특성을 보이며 90% 이상의 생존율을 보인다고 알려져 있다⁴. 문헌 고찰 상 선천성 신경모세포종에서 N-*myc* 유전자 증폭 검사를 시행한 34명의 환자들 중 N-*myc* 유전자 증폭을 가진 환자는 단 한 명 (2기) 뿐이었다^{5,11-14}. 그러나 이 환자는 수술 합병증으로 조기에 사망하였기에 선천성 신경모세포종에서 N-*myc* 유전자 증폭이 가지는 임상적 의미를 평가할 수 없었다. 반면, 본 연구에서는 일차적으로 수술적 절제를 시행 받은 환자들 중, N-*myc* 유전자 증폭을 가진 환자가 4명이었다 (1기 3명, 4-S기 1명). van Noesel 등¹⁵(1997)은 N-*myc* 유전자 증폭을 가진 신생아기에 진단된 4-S기 환자 36예를 분석한 결과, N-*myc* 유전자 증폭이 4기 질환으로 진행되는 위험인자임을 주장하였지만, 그들의 연구에는 선천성 사례가 포함되어 있지 않았다. 본 연구 결과는 선천성 신경모세포종에서도 생물학적으로 예후가 좋지 못한 종양이 있을 수 있음을 보여 주었으며, 이는 산전 진단된 부신의 신경모세포종에서 조기에 일차적 절제가 필요함을 보여주는 또 다른 중요한 근거가 된다고 생각한다. 그러나 선천성 신경모세포종에서 N-*myc* 유전자 증폭이 가지는 임상적 의미를 결정하기 위해서는 수술 후 더 긴 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

부신의 선천성 신경모세포종의 치료에서 외과적 절제에 반해 “wait and watch”가 오래 전부터 주장되어 왔으며, 이는 여전히 논쟁거리이다. “wait and watch”에 대한 주

장은 두 가지 관점에서 고려해 볼 수 있는데, 선천성 신경모세포종이 생물학적으로 양호한 특성을 보인다는 점과 자연적으로 소멸되는 경향이 있다는 것이다⁵. 반면에 외과적 절제를 주장하는 입장은 생물학적으로 불량한 특성을 보이는 종양이 있을 가능성과 태아 부신 종괴에 대한 진단이 불확실할 가능성 때문이며^{3,6,15}, 본 연구의 결과도 이러한 주장을 뒷받침한다. Kerbl 등¹⁷(1996)은 “wait and watch” 동안 질환이 진행한 4예를 보고하였으며, 이 중 한 예는 적극적인 치료에도 불구하고 결국 사망하였다. 본 연구 결과 부신절제술은 신생아기에서도 합병증 없이 안전하게 시행될 수 있었으며, 결과 또한 만족스러워 신생아의 일차적 절제술의 유용성을 보여주었다고 할 수 있다. 수술 이전에 경피적 생검을 통해 신경모세포종을 진단하고 그 생물학적 특성을 평가할 수도 있을 것이다. Sklair-Levy 등¹⁸(2001)은 소아의 고형 종양에서 경피적 생검의 안전성과 정확성을 주장하였다. 그러나 산전에 진단된 부신 종양의 경우에는 대부분이 남성 종양이기 때문에 경피적 생검이 부적절할 수 있다. 우리의 연구 결과는 단순한 경과 관찰 또는 경피적 생검 보다는 조기에 일차적 절제를 하는 것이 부신의 선천성 신경모세포종을 진단하고 치료하는 것에 도움이 되었음을 보여준다. 다만 생물학적으로 불량한 신경모세포종에 대해 이른 외과적 절제가 질병의 진행을 막을 수 있는지에 대해서는 아직 명확하지 않으며, 이에 대해서는 향후 대규모 전향적 평가가 이루어져야 할 것이다.

본 연구의 결점으로는 후향적 연구인 관

계로, 출생 후 일차적 치료로 수술을 고려했다 하더라도 그 수술 시점이 일관되게 결정되지 않았고, 대부분이 신생아기에 수술을 받았다 하더라도 수술 시점의 나이가 비교적 넓은 범위에 걸쳐 분포한다는 점이다. Nuchtern¹⁹(2006)은 신생아기에 시행되는 부신 절제술의 합병증이 높을 것을 우려하여 경과 관찰을 권고하였지만, 우리의 결과는 신생아기에도 안전하게 수술이 시행될 수 있음을 보여주었다. 따라서 향후로 부신의 선천성 신경모세포종의 적절한 수술 시점은 신생아기내에서 안전하게 결정될 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

산전 진찰에서 발견된 부신 종괴에 대해 외과적 절제술을 통하지 않고서는 신경모세포종과 다른 양성 병변을 감별할 수가 없다. 기존의 알려진 바와 달리 생물학적으로 불량한 선천성 신경모세포종도 존재하지만 그 임상 경과는 아직은 알 수 없다. 부신 종괴는 신생아기에서도 안전하게 절제될 수 있다. 이상의 이유로 부신의 선천성 신경모세포종의 치료로는 외과적 절제가 일차적으로 고려되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Nadler EP, Barksdale EM: *Adrenal masses in the newborn*. Semin Pediatr Surg 9:156-164, 2000
2. Rubenstein SC, Benacerraf BR, Retik AB: *Fetal suprarenal masses: sonographic*

- appearance and differential diagnosis.* Ultrasound Obstet Gynecol 5:164-167, 1995
3. Fenart D, Deville A, Donzeau M, Bruneton JN: *Retroperitoneal neuroblastoma diagnosed in utero.* Apropos of 1 case. J Radiol 64:359-361, 1983
 4. Granata C, Fagnani AM, Gambini C, Boglino C, Bagnulo S, Cecchetto G, Federici S, Inserra A, Michelazzi A, Riccipetioni G, Rizzo A, Tamaro P, Jasonni V, De Bernardi B: *Features and outcome of neuroblastoma detected before birth.* J Pediatr Surg 35:88-91, 2000
 5. Acharya S, Jayabose S, Kogan SJ, Tugal O, Beneck D, Leslie D, Slim M: *Prenatally diagnosed neuroblastoma.* Cancer 80:304-310, 1997
 6. Hwang SH, Lim JS, Oh JT, Kim MJ, Han SJ, Choi SH: *Treatment of the Perinatally Diagnosed Asymptomatic Adrenal Gland Mass.* J Korean Assoc Pediatr Surg 10:107-111, 2004
 7. Fang SB, Lee HC, Sheu JC, Lo ZJ, Wu BL: *Prenatal sonographic detection of adrenal hemorrhage confirmed by postnatal surgery.* J Clin Ultrasound 27:206-209, 1999
 8. Erbil Y, Salmaslioglu A, Barbaros U, Bozbora A, Mete O, Aral F, Ozarmağan S: *Clinical and radiological features of adrenal cysts.* Urol Int 80:31-36, 2008
 9. Lee SY, Chuang JH, Huang CB, Hsiao CC, Wan YL, Ng SH, Lee TY, Ko SF: *Congenital bilateral cystic neuroblastoma with liver metastases and massive intracystic haemorrhage.* Br J Radiol 71:1205-1207, 1998
 10. Eklöf O, Mortensson W, Sandstedt B: *Suprarenal haematoma versus neuroblastoma complicated by haemorrhage. A diagnostic dilemma in the newborn.* Acta Radiol Diagn 27:3-10, 1986
 11. Chen CP, Chen SH, Chuang CY, Lee HC, Hwu YM, Chang PY, Chen ML, Chen BF: *Clinical and perinatal sonographic features of congenital adrenal cystic neuroblastoma: a case report with review of the literature.* Ultrasound Obstet Gynecol 10:68-73, 1997
 12. Shen MR, Lin YS, Huang SC, Chou CY: *Rapid growth of a fetal abdominal mass: a case report of congenital neuroblastoma.* J Clin Ultrasound 25:39-42, 1997
 13. Yamagiwa I, Obata K, Saito H: *Prenatally detected cystic neuroblastoma.* Pediatr Surg Int 13:215-217, 1998
 14. Kohdera U, Hattori K, Hattori Y, Okada S, Osaki T, Kanzaki H, Kobayashi Y: *Cystic neuroblastoma identified by prenatal ultrasonography.* Pediatr Radiol 28:198, 1998
 15. van Noesel MM, Hahlen K, Hakvoort-Cammel FG, Egeler RM: *Neuroblastoma 4S: a heterogeneous disease with variable risk factors and treatment strategies.* Cancer 80:834-843, 1997
 16. Lin JN, Lin GJ, Hung IJ, Hsueh C: *Prenatally detected tumor mass in the adrenal gland.* J Pediatr Surg 34:1620-1623, 1999
 17. Kerbl R, Urban CE, Lackner H, Hofler G, Ambros IM, Ratschek M, Ambros PF: *Congenital localized neuroblastoma. The case to delay treatment.* Cancer 77: 1395-1401, 1996
 18. Sklair-Levy M, Lebensart PD, Applbaum YH, Ramu N, Freeman A, Gozal D, Gross E, Sherman Y, Bar-Ziv J, Libson E: *Percutaneous image-guided needle biopsy in children--summary of our experience with 57 children.* Pediatr Radiol 31:732-736, 2001.
 19. Nuchtern JG : *Perinatal neuroblastoma.* Semin Pediatr Surg 15:10-16, 2006
 20. Yoon HK, Han BK, Lee MH: *Imaging Findings of Neonatal Adrenal Disorders.* J Korean Radiol Soc 40:173-179, 1999

Clinical Features and Surgical Outcome of Congenital Neuroblastoma of Adrenal Gland

Hyo-Jun Park, M.D., Suk-Bae Moon, M.D., Jeong-Meen Seo, M.D.,
Suk-Koo Lee, M.D.

*Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Samsung
Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Seoul, Korea*

With the widespread use of the obstetrical ultrasound, identification of a fetal suprarenal mass becomes more common. Most of these masses prove to be congenital neuroblastomas (CNB) postnatally. However, the diagnosis is often confused with other benign lesions and the post-natal management remains controversial. The medical records of 13 patients that underwent primary surgical excision for an antenatally detected adrenal CNB, between January 1995 and April 2009, were reviewed retrospectively. The clinical, radiological, surgical, and pathological data on the suprarenal mass were collected. Staging evaluation was performed after histological confirmation of the CNB. Most of the CNBs were stage I (N=11), with 1 stage IV and 1 stage IV-S. Four patients (3 stage I and 1 stage IV-S) had N-myc gene amplification. The stage I patients were cured by surgery alone, and stage IV patients underwent 9 cycles of adjuvant chemotherapy and currently have no evidence of disease after 39 months of follow-up. The patient with stage IV-S is currently receiving chemotherapy. There were no post-operative complications. For early diagnosis and treatment, surgical excision should be considered as the primary therapy for an adrenal CNB detected before birth. The surgery can be safely performed during the neonatal period and provides a cure in most cases. Surgical diagnosis and treatment of CNB is recommended in neonatal period.

(J Kor Assoc Pediatr Surg 15(1):38~43), 2009.

Index Words : *Neuroblastoma, Prenatal diagnosis, Early surgical excision*

Correspondence : *Suk-Koo Lee, M.D., Department of Pediatric, Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, #50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea*

Tel : 02)3410-3464, Fax : 02)3410-0070

E-mail: sukoo.lee@samsung.com