

## 갈색세포종과 복부 부신경절종의 임상적 특성 분석

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실, <sup>1</sup>건국대학교 의학전문대학원 외과학교실

김상훈 · 정승필 · 이정희 · 김지영 · 최민영 · 이세경 · 최준호 · 이정언  
김지수 · 남석진 · 양정현<sup>1</sup> · 김정환

### Clinical Analysis of Pheochromocytoma and Abdominal Paragangliomas

Sang-Hoon Kim, M.D., Seung-Pil Jung, M.D., Jeong-Hee Lee, M.D., Ji-Yeong Kim, M.D., Min-Yeong Choi, M.D., Se-Kyung Lee, M.D., Jun-Ho Choe, M.D., Jeong-Eon Lee, M.D., Jee Soo Kim, M.D., Seok-Jin Nam, M.D., Jung-Hyun Yang, M.D.<sup>1</sup> and Jung-Han Kim, M.D.

**Purpose:** We compared clinical characteristics between pheochromocytoma and abdominal paragangliomas and identified predictive factors of malignancy.

**Methods:** Between November, 1995 and January, 2011, we retrospectively reviewed the medical records of 145 patients with pheochromocytoma and abdominal paraganglioma at Samsung Medical Center. We compared two tumors (pheochromocytoma vs abdominal paraganglioma) about a potential of hypersecretion of catecholamines and identified predictive factors of malignancy by analysis of clinical characteristics, biochemical markers, tumor features. Their post-operative results were also evaluated.

**Results:** This study included 103 (71%) pheochromocytomas and 42 (29%) abdominal paragangliomas. Eighty-six percent were benign and 14% were malignant. Patients with paraganglioma were more predominantly men and exhibited a higher malignancy rate ( $P < 0.01$ ) than pheochromocytoma patients. Most (95%) pheochromocytoma was hyperfunctional, but abdominal paraganglioma were hyperfunctional in 74%. There were no significant differences in biochemical markers between the pheochromocytoma and paraganglioma group. When compared with benign tumor, malignant tumors were significantly related with higher mean PASS ( $P < 0.01$ ) and higher 24-hour urinary VMA ( $P = 0.02$ ), but not with larger tumor size.

**Conclusion:** It is not easy to distinguish malignant from be-

nign tumors by clinical characteristics and pathologic features in the management of pheochromocytoma and paraganglioma. We should keep in mind that abdominal paraganglioma can be also hyperfunctional in many pheochromocytoma patients and has a higher risk of malignancy. (Korean J Endocrine Surg 2011;11:269-275)

**Key Words:** Adrenal gland, Malignant pheochromocytoma, Paraganglioma

**중심 단어:** 부신, 악성 갈색세포종, 부신경절종

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, <sup>1</sup>Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

### 서론

갈색세포종(pheochromocytoma)과 복부에 발생하는 부신경절종(paraganglioma)은 발생 위치가 각각 부신 수질과 교감신경절이라는 차이가 있으나, 두 종양 모두 신경배(neural crest)에서 기원한 크로마핀세포(chromaffin cell)에서 발생한 종양으로 카테콜아민(catecholamine)을 분비한다는 공통점을 가진다.(1) 두 종양은 모두 교감신경 호르몬 과다 분비로 인한 고혈압, 두통, 심계항진, 발한 등의 유사한 증상을 보이며, 수술 전후 심한 혈압 변동에 의한 위험성이 많으므로 수술 전 처치, 수술 중의 혈압조절이 매우 중요하다는 점에서 수술 부위는 다르지만 치료원칙이 거의 같게 적용되는 질환이다.(2) 두 종양 모두 같은 크로마핀 세포에서 기원하지만, 발생하는 위치와 카테콜아민의 분비에 따라 다르게 명명되는데, 부신 수질에서 발생한 것을 갈색세포종(pheochromocytoma)이라하고, 부신경절(paraganglion)에서 발생한 종양을 부신경절종(paraganglioma)이라 한다.(3) 복부의 부신경절은 주로 교감신경절이므로 카테콜아민을 분비할 수 있는데, 부신경절종 중 카테콜아민을 과다 분비하는 것을 다른 이름으로 부신의 갈색세포종(extra-adrenal pheochromocytoma)이라 한다.

복부 부신경절종은 부신 이외의 위치에 발생하므로 종양의 위치에 차이가 있고, 악성종양의 가능성, 원인으로 생각

책임저자 : 김정환, 서울시 강남구 일원동 50번지

☎ 135-710, 삼성서울병원 외과

Tel: 02-3410-0286, Fax: 02-3410-6982

E-mail: jhkim15@skku.edu

접수일 : 2011년 10월 5일, 수정일 : 2011년 10월 6일,

게재승인일 : 2011년 10월 11일

되는 유전적 이상에도 갈색세포종과 차이가 있으므로, 이를 구별하여 이해하는 것은 중요하다. 이외에 부신경절종 중 부교감신경절에 호발하는 두경부 부신경절종이 있는데, 이것은 경동맥소체(carotid body)나 두이경부(head, neck, ear)에 잘 생기며, 갈색세포종과 복부 부신경절종처럼 카테콜아민 분비로 인한 특징적인 증상들은 없다.(4) 이들 종양의 발생기전 중 유전적 이상에 의해 발생하기도 하는데, 신경섬유종증(neurofibromatosis) type 1, von Hippel-Lindau disease에서 갈색세포종 또는 부신경절종이 호발하며, RET mutation 을 동반하는 다발성 내분비선종(multiple endocrine neoplasia, MEN) type 2환자에서는 약 40%정도까지 갈색세포종이 생긴다고 보고되고 있다.(5) 이 종양의 악성여부는 수술 전 영상의학적 검사나 생화학적 검사 등으로 예측하기 어렵고, 병리조직검사에서 림프절 전이가 발견되거나 원격전이가 확인될 때 비로소 알 수 있으므로, 실제로 전이나 재발이 생기기 이전에 악성을 진단하기는 매우 힘들다는 점도 하나의 특징이라 할 수 있다.(6,7)

저자들은 1995년 11월부터 2011년 1월까지 삼성서울병원에서 유사한 임상양상을 보일 수 있는 갈색세포종과 복부 부신경절종으로 진단받은 145예 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하여 두 군간의 임상적 특징을 비교하고, 수술

전후로 악성 종양으로 진단된 환자들을 분석하여 악성의 예측인자로서 의미가 있는 임상적 특성을 알아보고자 하였다.

## 방 법

1995년 11월부터 2011년 1월까지 삼성서울병원에서 수술이나 단순 조직검사를 통해 갈색세포종 또는 복부 부신경절종으로 진단받은 145예의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사했다. 갈색세포종군과 복부 부신경절종군간의 적절한 비교분석을 위하여, 가족력이 있는 환자 즉, MEN type 2A or 2B, 신경섬유종증(neurofibromatosis) type 1, von Hippel-Lindau disease 환자는 제외하였고 또한 카테콜아민 분비가 없고 주로 경동맥소체등에 위치하며 내분비외과에서 수술하는 종양이 아닌 두경부 부신경절종 환자는 제외하였다. 악성여부는 병리조직 검사에서 림프절 전이가 있거나 임상적으로 원격전이가 있는 환자로 정의하였다.

대상환자의 의무기록을 토대로 환자의 성별, 진단시 나이, 수술 전 고혈압 여부, 종양의 위치 및 크기, 생화학적 검사, 병리조직학적 소견, 재발 및 사망에 대한 수술 후 결과에 대해 후향적으로 조사하였다. 생화학적 검사는 24시

Table 1. Clinical data of patients with 103 pheochromocytomas and 42 paragangliomas

Parameter	Pheochromocytoma		Paraganglioma		P value
Mean age	52.2		56.4		0.30
No. men/women (proportion of men %)	41/62	(40)	29/13	(69)	<0.01
No. hypertension (%)	93	(90)	34	(81)	0.51
Hyperfunction (%)	98	(95)	31	(74)	
Mean tumor largest diameter (cm)	6.23		6.75		0.74
No. tumor site (%):					
Rt adrenal gland	57	(55)	-		
Lt adrenal gland	41	(40)	-		
Bilateral	5	(5)	-		
No. malignancy (%)	10	(9.7)	10	(23.8)	<0.01
PASS*	0.95		1.41		0.07
Mean mg/day urine(refrence) [sensitivity %]					
VMA <sup>†</sup> (<6.8)	21.9	[76.0]	18.9	[71.4]	0.86
Mean ug/day urine					
MN <sup>‡</sup> (<290)	2,226.0	[60.0]	1,287.1	[50.0]	0.25
NMN <sup>§</sup> (<500)	5,506	[84.5]	4,898	[61.5]	0.71
Epi <sup>  </sup> (<20)	222.5	[77.5]	131.4	[47.0]	0.38
NE <sup>¶</sup> (<80)	1,018.8	[80.9]	771.3	[64.7]	0.76
Dopa** (<400)	1,181.0	[36.0]	940.7	[35.3]	0.69
Mean pg/ml plasma					
Epi <sup>  </sup> (<90)	717.1	[73.4]	365.9	[53.8]	0.18
NE <sup>¶</sup> (<700)	2,540.3	[76.6]	3,177.8	[69.2]	0.67
Dopa** (<87)	136.8	[32.8]	81.2	[25.0]	0.30

\*PASS = pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score; <sup>†</sup>VMA = vanillylmandelic acid; <sup>‡</sup>MN = Metanephrine; <sup>§</sup>NMN = normetanephrine; <sup>||</sup>Epi = epinephrine; <sup>¶</sup>NE = norepinephrine; \*\*Dopa = dopamine.

간 뇨중 VMA (vanillylmandelic Acid), metanephrine, normetanephrine, epinephrine, norepinephrine, dopamine과 혈청 epinephrine, norepinephrine, dopamine에 대해 분석했으며, 병리 조직검사 결과를 토대로 PASS (pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score)를 계산하였다. 조사한 임상 결과를 바탕으로, 비슷한 임상양상을 보이는 갈색세포종과 복부 부신경절종의 두 군으로 나누어 비교하였으며, 악성 예측인자를 알아보기 위해 악성과 양성 두 군으로도 나누어 두 군간의 차이를 분석하였다. 통계 분석은 변수 특성에 따

라 T-test, Mann-Whitney test, chi-square analysis, Fisher's exact test 를 수행하였으며 SPSS<sup>®</sup> version 19를 이용하였다. 분석 결과 P value가 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1) 갈색세포종과 복부 부신경절종 간 임상적 특성의 비교(Table 1)

전체 환자중 남자는 70예(48%), 여자는 75예(52%)였으며, 평균 나이는 53.45세(20~81세)였다. 갈색세포종 환자는 103예(71%), 부신경절종 환자는 42예(29%)였으며, 갈색세포종과 부신경절종 군의 평균 나이는 각각 52.2세, 56.4세로 유의한 차이는 없었다(P=0.3). 성별분포를 보면 갈색세포종 환자의 남녀비는 1 : 1.51 이었고, 부신경절종은 1 : 0.44로 남자에서 발생이 더 많았다. 수술 전 고혈압 유무, 종양 최대직경, PASS를 비교하였을 때 두 군간에 의미있는 차이를 보이지 않았다. 갈색세포종군에서 종양의 위치를 살펴보면 오른쪽 부신에서 발생한 갈색세포종이 57예(55%), 왼쪽이 41예(40%), 양측 발생 종양이 5예(5%)였다. 두 군의 종양중

Table 2. Location of abdominal paraganglioma in 42 patients

Location	Total	(%)	Benign	Malignant
Aortocaval	17	(40)	15	2
Rt.perirenal	10	(24)	6	4
Lt.perirenal	5	(12)	5	0
Bladder	4	(10)	3	1
Portocaval	3	(7)	2	1
Small bowel	2	(5)	1	1
Liver	1	(2)	0	1
	42	(100)	32	10

Table 3. Clinical data of 125 benigns and 20 malignants of pheochromocytoma

Parameter	Benign		Malignant		P value
Mean age	53.9		50.4		0.35
No. men/women (proportion of men %)	57/68	(46)	13/7	(65)	0.08
No. preop hypertension (%)	109	(87)	18	(90)	0.30
Mean tumor largest diameter (cm)	6.3		6.9		0.20
No. tumor site (%):					
Rt adrenal gland	50	(40)	6	(30)	0.39
Lt adrenal gland	36	(29)	3	(15)	0.19
Bilateral	4	(3)	1	(5)	0.68
Extra-adrenal	35	(28)	10	(50)	0.04
No. tumor recurrence (%)	0		5	(25)	<0.01
NO. 5-yr survival (%)	121	(96.8) <sup>††</sup>	14	(70.0)	<0.01
PASS*	0.84		3.6		<0.01
Mean, mg/day, urine(reference) [sensitivity %]					
VMA <sup>†</sup> (<6.8)	17.1	[73.2]	35.9	[86.6]	0.02
Mean, ug/day, urine					
MN <sup>‡</sup> (<290)	1,854.8	[59.3]	2,867.	[63.6]	0.54
NMN <sup>§</sup> (<500)	4,640	[82.6]	6,513	[77.7]	0.78
Epi <sup>  </sup> (<20)	180.9	[71.6]	55.3	[72.7]	0.34
NE <sup>¶</sup> (<80)	801.0	[77.9]	1,332.5	[81.8]	0.13
Dopa** (<400)	839.1	[32.6]	1,117.7	[35.0]	0.83
Mean, pg/ml, plasma					
Epi <sup>  </sup> (<90)	571.3	[70.6]	707.3	[75.0]	0.69
NE <sup>¶</sup> (<700)	340.3	[75.0]	18,581	[87.5]	0.25
Dopa** (<87)	88.3	[29.8]	326.9	[50.0]	0.11

\*PASS = pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score; <sup>†</sup>VMA = vanillylmandelic acid; <sup>‡</sup>MN = Metanephrine; <sup>§</sup>NMN = normetanephrine; <sup>||</sup>Epi = epinephrine; <sup>¶</sup>NE = norepinephrine; \*\*Dopa = dopamine; <sup>††</sup>Not died due to this disease.

악성종양의 분포는, 갈색세포종군은 10예(9.7%), 부신경절종군은 10예(23.8%)로, 부신경절종 환자에서 악성 종양의 비율이 유의하게 높았다( $P<0.01$ ). 평균 24시간 뇨중 카테콜아민과 혈청 카테콜아민의 민감도(정상치 이상으로 측정된 환자의 비율)는 대부분의 항목에서 갈색세포종군이 부신경절종군보다 10%내외씩 높은 경향을 보였다. 카테콜아민의 과다분비에 의한 증상 즉, 오심, 구토, 발한, 빈맥 등의 발작적인 발현 또는 수술 중 심한 혈압변동을 보인 환자의 비율은 갈색세포종이 95%였고, 부신경절종은 74%였다.

## 2) 복부 부신경절종의 발생 위치(Table 2)

복부 부신경절종의 발생위치는 총 42예의 환자에서 대동정맥 주변에 생긴 경우가 17예(40%)로 가장 많았다. 그 다음으로 오른쪽 신장주변 10예, 왼쪽 신장주변에 5예, 하대정맥에 7예, 방광에 4예, 문맥 주변에 3예, 소장주변에 2예, 간에 1예 순으로 발생하였다. 그리고, 부신경절종이 생긴 각각의 위치에 따라 양성과 악성 환자수를 조사하였으며, 우측 신장주변이 4예(40%)로 악성종양이 가장 호발하는 위치였다.

## 3) 양성 종양과 악성 종양 간의 비교(Table 3)

대상환자 145명 중 양성종양은 125예(86%), 악성은 20예(14%)였다. 환자 연령, 수술 전 고혈압 유무, 평균 종양 최대 직경에 있어서는 큰 차이를 보이지 않았으며, Table 3에서

볼 수 있듯이 악성종양 환자가 양성 종양에 비해 남자의 비율이 높았다. 부신외 위치(extra-adrenal location) 비율은 양성군 35예(28%)에 비해 악성군에서 10예(50%)로 비율이 높았으며, 통계적으로도 유의하였다( $P=0.04$ ). PASS는 양성종양이 0.84, 악성종양이 3.6으로 악성환자군에서 유의하게 높았다( $P<0.01$ ). 생화학적 수치(biochemical marker)에서 24시간 뇨중 epinephrine을 제외한 모든 항목에서 악성종양군이 더 높은 수치를 보였다. 이중, 평균 24시간 뇨중 VMA(vanillylmandelic acid)는 양성종양 17.1 mg/day, 악성종양 35.9 mg/day로 양성보다 악성 종양군에서 의미있게 높은 수치를 보였으며( $P=0.02$ ), 이는 참고치 상한값(<6.8)보다 약 5배 정도 수치를 보인 것이다.

## 4) 악성 갈색세포종 및 부신경절종 환자의 수술 후 경과(Table 4)

두 질환을 모두 포함하였을 때 악성 종양으로 진단된 환자의 5년 생존율은 70%였다. 악성 종양의 진단과정을 살펴보면 수술 후 병리검사 결과에서 9예의 환자가 림프절 전이가 발견되어 악성으로 진단되었고, 나머지 11예는 수술 전후로 원격전이 혹은 재발이 발견되어 악성으로 진단되었다. 진단시부터 원격전이가 있었던 환자는 5예였다. 그 중 1예는 진단 당시 10 cm 이상의 큰 종양과 그 주변으로 광범위한 간, 폐전이가 있어 수술, 항암, 방사선 치료 없이 보존

Table 4. Features of 20 patients with malignant pheochromocytoma & paraganglioma

Patient	Sex	Age	Location	Tumor size (cm)	PASS*	Lymph node metastasis	No. of operations	Elapsed time at recurrence or metastasis since 1 <sup>st</sup> diagnosis (yrs)	Follow-up period (yrs)	Survival	Remarks
1	M	62	Lt.adrenal	17	5		2	<1	1	O	
2	F	54	Rt.adrenal	8	5	(+)	1		1	O	
3	M	48	Rt.perirenal	5.5	2	(+)	1		4	X	
4	F	47	Lt.adrenal	10	5		0	0	<1	X	Liver, lung meta
5	M	59	Liver	7.5	2		1		5	O	
6	M	54	Bladder	7	4	(+)	1	0	7	O	Multiple bone meta
7	F	50	Small bowel	4	2	(+)	1	1	5	X	
8	M	43	Rt.perirenal	6	3	(+)	1		4	O	
9	M	22	Rt.adrenal	7.5	3		1	0	5	O	Lung meta
10	M	75	Rt.perirenal	3	4	(+)	1		14	O	
11	M	65	Precaval	5			0	0	8	O	Liver meta
12	F	58	Rt.perirenal	7.3	2		1 <sup>†</sup>	4	4	X	Liver, bone meta
13	F	44	Rt.adrenal	4		(+)	1		11	O	
14	M	55	Aortocaval	5	5	(+)	1		1	O	
15	F	38	Rt.adrenal	10			3	7	11	O	
16	M	48	Bilateral	9.5	8		1	0	2	X	Llung, bone, liver meta
17	F	55	Rt.adrenal	9	2		1	6	8	O	
18	M	70	Portocaval	3	2	(+)	1		<1	X	
19	M	40	Lt.adrenal	4.5			2	5	9	O	1 re-op. d/t recurrence
20	M	8	Rt.adrenal	4.5			3	4	14	O	2 re-op. d/t recurrence

\*PASS = pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score; <sup>†</sup>O/C = Open & Close.

적 치료를 하였으나, 진단 1개월 경과 후 사망 하였고, 3예는 원발종양 제거수술 후 항암치료 혹은 방사선 치료를 시행하였고, 그 중 2예는 현재 추가적인 병변의 발생은 없는 상태로 추적관찰 중(추적관찰 기간: 5년, 7년)이나, 1예는 진단 2년 경과 후 사망하였다. 간전이기가 있던 1예는 환자 치료 거부하여 단순 추적관찰 중이나, 병의 진행 없이 건강한 상태이다. 평균 5.8년(1~14년)의 추적관찰 기간 동안 추가적으로 7예에서 전이나 재발이 발생하여, 추적관찰기간 중 총 12예(60%)의 환자에서 전이나 재발이 발생하였다. 2예를 제외한 모든 환자에 있어서 일차적으로 원발부위의 제거 수술을 시행하였으며, 수술 받은 환자 중 종양 제거를 하지 못한 환자가 1예 있었다. 이 환자는 수술 전 neo-adjuvants MIBG 치료를 3차까지 받은 후 수술을 시행하였으나, 대동정맥 유착으로 종양 절제가 불가능하였으며, 진단 4년 후 간, 뼈 전이가 발견되었고, 항암치료에도 불구하고 전이 발견 4개월만에 사망하였다.

## 고 찰

갈색세포종(pheochromocytoma)과 복부에 발생하는 부신경절종(paraganglioma)은 발생학적인 관점에서 보면 두 종양 모두 크로마핀 세포(chromaffin cell)에서 기원하는 종양으로 임상적으로 진단에서 치료에 이르기까지 유사한 점이 많다. 또한 종양의 크기가 크고 진행된 상태에서 전이를 찾기 위해 시행하는  $I^{131}$ -MIBG 전신스캔도 두 종양의 검사에 공통적으로 이용된다.(8) 일반적으로 이러한 공통점으로 인해 두 종양이 같은 질환으로 혼동되는 경우가 많고 종양의 명칭도 정확하지 않게 혼용되는 경우가 많은 것이 현실이다. 하지만 발생하는 위치에 따라 수술 부위가 달라질 수 있고 부신에 발생한 갈색세포종은 거의 대부분이 고혈압을 유발하고 카테콜아민의 과다 분비에 따른 오심, 구토, 가슴 답답함 등의 전형적인 증상을 유발하거나 수술 중 심한 혈압의 보이는 반면 부신경절종에서는 카테콜아민 분비 종양의 비율이 더 적고 악성 종양의 가능성이 더 높은 것으로 알려져 있다.(9) 따라서 저자들은 이 두 종양을 같이 분석함으로써 두 군간의 임상적인 공통점 및 차이점에 대해 알아보고자 하였다.

두 종양에서 epinephrine, norepinephrine 또는 이의 대사 산물인 metanephrine, normetanephrine의 증가가 생화학적인 검사에서 확인되거나 앞서 언급한 혈압상승과 동반한 전형적인 증상이 있거나 또는 수술 중 심한 혈압변동을 보이는 종양을 기능성(hyperfunctioning) 종양으로 분류하는데, 거의 대부분의 갈색세포종은 카테콜아민을 과다분비하는 기능성 종양이지만, 복부 부신경절종은 갈색세포종에 비해 이의 비율이 좀 더 낮은 것으로 알려져 있다. Wen 등(10)이 67예의 복부 부신경절종 환자를 대상으로 한 연구 결과에 따르면 82%가 기능성 종양이었고 28예의 복부 부신경절종

환자를 대상으로 다른 한 연구에서는 86%가 기능성이었다.(11) 본 연구에서는 Table 1에서 볼 수 있듯이 부신 갈색세포종의 95%, 복부 부신경절종의 74%가 기능성 종양인 것으로 조사되어 비슷한 결과를 보였다. 여기서 알 수 있는 사실은 갈색세포종이라 하더라도 모든 종양이 혈압과 관련하여 증상을 유발하거나 수술 중 이에 따른 위험성을 갖는 것은 아니며 복부 부신경절종도 갈색세포종에 비해서는 카테콜아민 과다분비로 인한 기능성 종양의 비율이 작지만, 환자의 많은 부분이 기능성 종양이므로, 갈색세포종과 마찬가지로의 수술 전 처치, 수술 중의 혈압조절은 매우 중요하다 할 수 있다.

갈색세포종은 그 특징의 하나로 “rule of 10” 종양이라 알려져 있는데 다중심성(multicentric), 양측성, 부신의 위치, 소아 종양을 의미하며 악성 종양의 가능성도 약 10%정도로 이에 해당된다.(12) 이와는 달리 부신경절종에서 암의 가능성은 40~50%으로 더 높은 편이며 다발성 종양인 경우가 더 많은 것으로 알려져 있다.(13) 갈색세포종과 복부 부신경절종의 악성 종양의 가능성은 다르지만 암인지 아닌지는 절제된 림프절에서 전이가 확인되거나 원격전이가 있지 않다면 병리 조직 검사만으로 이를 판단하기 어려워 추후에 원격 전이, 재발이 발생한 후에야 암인 것을 알게 되는 경우도 많다.(6,7) 이러한 병리조직학적 진단의 제한점을 극복하기 위한 노력의 하나로 Thompson (6)은 악성 갈색세포종이나 부신경절종을 예측하기 위해서 tumor necrosis, cellularity, mitotic figure, vascular invasion 등의 항목을 바탕으로 한 PASS라는 개념을 제안하였으며, 12가지 조직학적 특징을 바탕으로 1~2점의 누적점수를 계산하여 그 점수가 5점 이상이면 악성 종양의 가능성이 높다고 주장하였다. 이와 관련하여 16예의 악성 갈색세포종 환자를 대상으로 한 연구에서는 1예를 제외하고는 모두 5 이상의 PASS를 보였고,(14) 갈색세포종 환자 48예를 대상으로 한 또 다른 연구에서는, 5예의 악성 갈색세포종 환자 모두 6점 이상의 PASS를 보였으며, 악성군이 양성군보다 의미있게 높은 PASS를 보인다고 하였다.(15) 하지만 Agarwal 등(16)은 앞에서 결과와는 달리 PASS가 종양의 크기와도 관계없으며, 악성의 예측인자로서도 적합하지 않다고 상반된 의견을 내기도 하였다. 이 PASS는 여러 항목을 평가하는데 있어 주관적인 요소가 많아 병리학자들간에 서로 의견이 서로 다를 수 있다는 것이 가장 큰 단점이라 할 수 있는데 저자들의 연구에서도 5 이상의 PASS를 보인 환자가 악성 종양 20예 중 단 5예(25%)였고 악성 종양 중 PASS 2점으로서 낮은 점수를 보인 환자도 6예나 있었던 사실에 비추어 볼 때 PASS를 악성 예측인자로 결론짓기에는 무리가 있어 보인다.

본 연구에서 갈색세포종과 부신경절종에서 악성 종양의 가능성은 남자 환자에서, 부신의 종양 즉 부신경절종인 경우 통계적으로 유의하게 높다는 결과를 얻었는데 종양의

크기는 예상과는 달리 악성 예측인자로 의미 없는 결과를 보였다. 두 종양과는 임상적인 면에서 많이 다른 종양이기는 하지만 부신피질 암의 경우 수술 전 검사로 암인지 아닌지에 대해 판단하기 어렵고 악성의 가능성과 가장 관련이 있는 것은 종양의 크기로, 6 cm 이상에서 암의 가능성이 높다고 알려져 있다.(17) 하지만, 양성 갈색세포종이나 부신경절종의 평균 크기가 6.3 cm로 일반적으로 양성종양인 부신피질 선종에 비해 종양의 크기가 훨씬 더 큰 편이며 악성 종양과 큰 차이를 보이지 않았다. 이와 관련된 한 연구에서는 악성 갈색세포종이나 부신경절종 환자의 대부분(15/16예)에서 진단 당시 원발종양의 크기가 5 cm이 넘다고 하여 크기가 클수록 악성의 가능성이 높다 하였으나(14), 다른 연구에서는 90예의 갈색세포종 환자를 6 cm 이상과 미만의 두 군으로 나누어 비교하였을 때 종양의 크기와 악성 여부는 관련이 없다고 하였다.(18) 물론 종양의 크기가 매우 크다면 악성종양이 가능성은 더 커질 수 있으며, 이 연구에서 악성 종양 중 3 cm보다 작은 크기는 없었던 결과를 고려할 때 매우 작은 종양이라면 악성종양의 가능성이 거의 없다 보아도 무방할 것이다. 따라서 암의 크기가 아주 작은 경우를 제외하고는 크기만으로는 암인지 아닌지를 구분하기 어려우므로 항상 암의 가능성을 염두에 두고 주변의 림프절을 절제하고 충분한 절제연을 확보 하는 등 적극적인 수술적 치료를 시행하여야 하겠다.

이 질환의 진단을 위해서는 카테콜아민과 이의 대사산물의 혈중 또는 요중 측정이 필수적인데, 여러 가지 생화학적 검사 결과에 양성 종양과 악성종양간에 차이를 알아 보기 위해 Feng 등(18)은 136예의 갈색세포종 환자를 악성과 양성 두 군으로 나누어 비교한 한 연구에서, 평균 혈청 metanephrine, 평균 24시간 요중 metanephrine, normetanephrine 수치가 모두 양성보다 악성에서 의미있게 높다고 보고하면서, 혈청이나 요중 metadrenaline 수치가 높을수록 암일 가능성이 높음을 언급하였다. 저자들의 연구에서는 통계적으로는 유의하지 않았지만 거의 모든 수치가 악성 종양에서 더 높았고, 24시간 요중 VMA (vanillylmandelic acid)가 의미있는 차이를 보이기는 했지만( $P=0.02$ ) VMA는 이노제, 카페인, 일부 정신과 약제 등 카테콜아민 대사과정에 영향을 끼치는 약제에 의해 증가될 수 있다는 단점이 있고,(19) 이 외의 다른 생화학적 검사 결과에서 악성을 예측하는 cut-off를 정하기는 어려울 것으로 생각된다.

수술 후 추적관찰을 통하여 악성 종양은 환자에 따라 악성도가 매우 다를 수 확인될 수 있었는데 한 환자는 간전이 가 있었음에도 수술을 포함한 치료를 거부한 상태로 8년 이상 생존해 있는 반면 또 다른 한 환자는 전이 확인 후 1개월 만에 사망하였다.(20) 현재까지 수술 외에는 악성종양에 효과적인 치료 방법은 많지 않다.(21) Norepinephrine의 구조적 유사물질을 이용한  $I^{131}$ -MIBG (metaiodobenzylguanidine)를 이용한 치료는 일부 생존율을 높인다는 결과가 보고되

기는 하지만(22-24) 본 연구에서는 큰 호전을 보이지 않아 앞으로 효과적인 치료방법에 대한 연구가 많이 진행되어야 할 것으로 생각된다.(25,26)

## 결 론

복부 부신경절종은 갈색세포종에 비해 빈도는 적으나 많은 환자가 기능성 종양의 가능성이 있으므로 갈색세포종에서 마찬가지로 수술 전후 심한 혈압 변동에 의한 위험성에 대비한 수술 전 처치나 수술 중 혈압조절에 주의를 기울여야 한다. 또한 갈색세포종에 비해 부신경절종은 암의 가능성이 비교적 높기 때문에 주변 림프절의 절제와 충분한 절제연을 확보하기 위한 노력을 기울여야 할 것이다.

## REFERENCES

- Kim JC, Yoon JH, Jegal YJ. A clinical analysis of pheochromocytoma. J Korean Surg Soc 1997;52:662-70.
- van der Harst E, Bruining HA, Jaap Bonjer H, van der Ham F, Dinjens WN, Lamberts SW, et al. Proliferative index in pheochromocytomas: does it predict the occurrence of metastases? J Pathol 2000;191:175-80.
- Tischler AS. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. Arch Pathol Lab Med 2008;132:1272-84.
- Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, Gambacorta M, Pugliese R, Boniardi M, et al. The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65:287-93.
- Raue F, Frank-Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:137-56.
- Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. Am J Surg Pathol 2002;26:551-66.
- Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK, Dahia PL, de Krijger RR, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. Endocr Relat Cancer 2004;11:423-36.
- Harari A, Inabnet WB 3rd. Malignant pheochromocytoma: a review. Am J Surg 2011;201:700-8.
- Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H. Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1217-25.
- Wen J, Li HZ, Ji ZG, Mao QZ, Shi BB, Yan WG. A decade of clinical experience with extra-adrenal paragangliomas of retroperitoneum: Report of 67 cases and a literature review. Urol Ann 2010;2:12-6.
- Hayes WS, Davidson AJ, Grimley PM, Hartman DS. Extra-adrenal retroperitoneal paraganglioma: clinical, pathologic, and

- CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:1247-50.
- 12) Mahoney EM, Harrison JH. Malignant pheochromocytoma: clinical course and treatment. *J Urol* 1977;118:225-9.
- 13) Dahia PL. Evolving concepts in pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Oncol* 2006;18:1-8.
- 14) Szalat A, Fraenkel M, Doviner V, Salmon A, Gross DJ. Malignant pheochromocytoma: predictive factors of malignancy and clinical course in 16 patients at a single tertiary medical center. *Endocrine* 2011;39:160-6.
- 15) Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H, Tang L, Coleman J, Fong Y, et al. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. *Surgery* 2008;143:759-68.
- 16) Agarwal A, Mehrotra PK, Jain M, Gupta SK, Mishra A, Chand G, et al. Size of the tumor and pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS): can they predict malignancy? *World J Surg* 2010;34:3022-8.
- 17) Bertherat J, Gimenez-Roqueplo AP. New insights in the genetics of adrenocortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res* 2005;37:384-90.
- 18) Feng F, Zhu Y, Wang X, Wu Y, Zhou W, Jin X, et al. Predictive factors for malignant pheochromocytoma: analysis of 136 patients. *J Urol* 2011;185:1583-90.
- 19) Rao F, Keiser HR, O'Connor DT. Malignant pheochromocytoma. Chromaffin granule transmitters and response to treatment. *Hypertension* 2000;36:1045-52.
- 20) Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:717-25.
- 21) Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O, Friberg P, Odén A, Stenström G, et al. Long-term outcome of a large series of patients surgically treated for pheochromocytoma. *J Intern Med* 2005;258:55-66.
- 22) Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman JM, Leight GS Jr, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery* 2003;134:956-62.
- 23) Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Olmos RA. 131I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:725-33.
- 24) Grogan RH, Mitmaker EJ, Duh QY. Changing paradigms in the treatment of malignant pheochromocytoma. *Cancer Control* 2011;18:104-12.
- 25) Ahlman H. Malignant pheochromocytoma: state of the field with future projections. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:449-64.
- 26) Rose B, Matthay KK, Price D, Huberty J, Klencke B, Norton JA, et al. High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer* 2003;98:239-48.