

임상경과에 따라 코르티솔 분비능의 변화를 보인 부신피질선암 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실

구유희 · 최형진 · 김진택 · 윤지완 · 이은경 · 조화영 · 강미연 · 이지선 · 조영민 · 김성연

A Case of Adrenocortical Carcinoma showing Variable Cortisol Production during the Clinical Course

Yun Hyi Ku, Hyung Jin Choi, Jin Taek Kim, Ji Won Yoon, Eun Kyung Lee,
Hwa Young Cho, Mi Yeon Kang, Jie Seon Lee, Young Min Cho, Seong Yeon Kim

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

ABSTRACT

Patients with adrenocortical carcinoma (ACC) present with evidence of excessive adrenal steroid hormone in approximately 60% of cases, in which rapidly progressing Cushing's syndrome with or without virilization is the most frequent presentation. Some patients experience an increase or a decline in cortisol production through the progression of their ACC. We report on an unusual case of a cortisol-producing ACC, and the patient presented with a decline in cortisol production, followed by an increase in cortisol production, through the progression of the tumor.

A 65-year-old woman who manifested with facial edema and weight gain was diagnosed with Cushing's syndrome, caused by cortisol producing ACC. The patient was treated with adrenalectomy. However, 8 months later, a metastatic hepatic tumor of recurrent ACC was detected. At that time, the hormonal evaluation revealed that the liver mass did not produce any hormones. The patient was treated with metastatectomy. Four months later, a relapsed tumor was detected. Increased cortisol production was observed at that time. We speculate there was a change in the clonal dominance within the ACC and this change might cause such a difference. This is the first case report of ACC that showed variable hormone production during progression. (J Kor Endocrinol Soc 21:419~423, 2006)

Key Words: Adrenal gland neoplasm, Adrenocortical carcinoma, Cortisol

서 론

부신피질선암(adrenocortical carcinoma)은 100만 명당 0.5~2명의 유병률을 보이는 드문 질환이다[1]. 부신피질선암의 80%는 기능성 종양으로, 기능성 종양 중 약 45%에서 당질코르티코이드를 분비하고, 약 45%에서 당질코르티코이드와 염류코르티코이드를 모두 분비하며, 나머지 약 10%에

서는 염류코르티코이드만을 분비한다. 저자들은 임상 경과에 따라 코르티솔 분비 기능의 변화를 보인 부신피질선암 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 레

환 자: 채O연, 여자 65세

주 소: 안면부종, 체중증가

현병력: 특별한 병력은 없었으나 내원 3년 전부터 얼굴이 붓고, 체중이 증가하는 증상이 발생하였고, 내원 3개월 전부

접수일자: 2006년 6월 13일

통과일자: 2006년 7월 8일

책임저자: 조영민, 서울대학교 의과대학 내과학교실

터 증상이 더욱 악화되어 외부병원에 내원하여 검사를 시행하였다. 신체검사에서 물소혹(buffalo hump), 안면 부종, 안면 다혈증, 체간 비만 등의 증상이 있어 임상적으로 쿠싱증후군이 의심되었고, 호르몬 검사 결과 혈청 코르티솔 17.6 μ L/dL, 24시간 소변 코르티솔 327.3 μ g/day 소견을 보였으며, 복부 전산화단층촬영에서 우측 부신에 8.5 × 6.0 cm 크기의 경계가 명확한 종양이 관찰되었고, 좌측 부신의 크기는 정상이었다(Fig. 1). 진찰 소견과 검사 소견을 종합하여 부신피질선암으로 인한 쿠싱증후군으로 진단하였고, 복강경으로 우측 부신 절제술을 시행하였으며, 병리검사 결과 부신피질선암을 확인하였다. 퇴원 후 쿠싱증후군의 증상은 점차 소실되었으며, 수술 2개월 후에 본원으로 전원되었다. 당시 재발의 증거는 없었으며, 급속 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 자극검사에서, 기저 ACTH 47 pg/mL, 자극 60분 후 혈청 코르티솔 8.0 μ L/dL으로 이차성 부신피질기능저하증 소견을 보였다. 이후 외래 추적관찰 하던 중 수술 8개월 후 시행한 복부 전산화단층촬영에서 간에서 전이성 종양이 발견되어 이에 대한 치료를 위해 입원하였다(Fig. 2).

과거력: 특이사항 없음

가족력: 특이사항 없음

이학적 소견: 신체검사에서 특이 소견이 없었음.

검사실 소견: 호르몬 검사 결과 오전 7시 혈청 ACTH 57 pg/mL, 오전 7시 혈청 코르티솔 6.3 μ g/dL, 24시간 소변 코르티솔 41.4 μ g/day였음.

방사선 소견: 복부 전산화단층촬영에서 간에 6.5 × 4.5 cm 크기의 경계가 명확한 종양이 관찰되었음.

임상 경과: 임상적으로 부신피질선암의 간 전이의 가능성이 높을 것으로 판단하여, 간의 전이성 종양에 대해 종양절

제술을 시행하였고, 면역조직화학검사에서 사이토케라틴(cytokeratin) 음성, 비멘틴(vimentin) 양성, 시냅토피신(synaptophysin) 양성 소견으로 이전 부신피질선암의 재발로 진단하였다. 당시 임상적으로 코르티솔 과잉을 의심할 만한 증상이 없었고, 호르몬 검사에서도 코르티솔 과분비를 보이지 않았다.

간의 전이성 종양 절제 수술을 시행한지 4개월 후에 시행한 복부 전산화단층촬영에서 우측 부신이 있던 자리에 3.0 × 1.5 cm 크기의 종양이 관찰되었다. 임상적으로 이전에 수술한 부신피질선암의 국소재발을 의심하였다. 당시 측정된 오전 7시 혈청 ACTH 24 pg/mL, 코르티솔 6.8 μ g/dL, 24시간 소변 코르티솔 35.1 μ g/day였으며, 항암 치료로 인한 이점이 적을 것으로 판단하여 치료하지 않고 추적관찰하기로 하였다.

추적관찰 1개월 후 시행한 복부 전산화단층촬영에서 우측 부신 위치에서 발견된 종양의 크기가 더욱 증가하여 3.5 × 2.0 cm로 측정되었으며, 양전자단층촬영 검사에서 폐 전이, 종격동 림프절 전이 소견을 보였다. 당시 혈청 ACTH 24 pg/mL, 코르티솔 6.8 μ g/dL, 24시간 소변 코르티솔 35.1 μ g/day 소견이었다.

이로부터 1년 후 추적 검사로 시행한 흉부 전산화단층촬영에서 우측 부신 종양의 크기가 증가하여 간을 침범하였고(Fig. 3), 종격동 림프절 전이가 악화되었다. 이에 고식적 항암치료를 고려하였으나, 환자가 거부하여 시행하지 않았다. 당시 24시간 소변 코르티솔이 87.4 μ g/day로 정상 범위였다.

2개월 후 운동 시 호흡곤란, 하지 부종, 허리 통증이 발생하였다. 흉추와 요추의 자기공명영상 검사를 시행한 결과 11번 흉추의 압박골절 소견을 보여 치료를 위해 입원하였

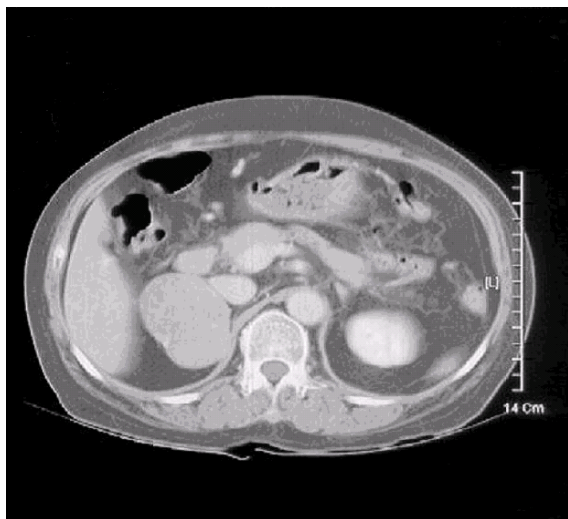


Fig. 1. Adrenocortical tumor at the time of diagnosis. Primary adrenocortical carcinoma is visualized at right adrenal gland. This tumor corresponds to Fig. 4 (A) stage.

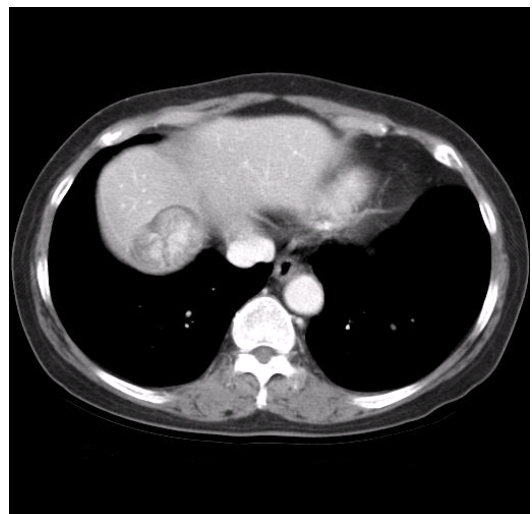


Fig. 2. Recurred tumor in liver. The CT scan shows metastatic hepatic tumor of recurrent adrenocortical carcinoma. This tumor corresponds to Fig. 4 (E) stage.

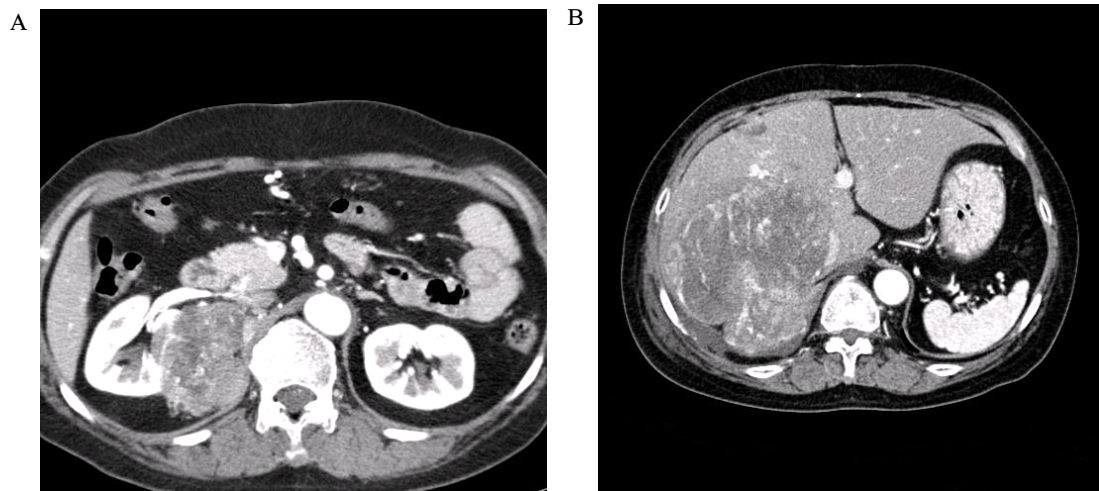


Fig. 3. Tumors at the time of cortisol reproduction. Recurred tumors after hepatic metastatectomy are visualized at tumor bed (A) and in liver (B). These tumors correspond to Fig. 4 (J) stage.

다. 11번 흉추의 압박골절에 대해 병적 골절로 진단하여 고식적 방사선치료를 시행하였다. 전산화단층촬영에서 우측 흉수와 흉막의 결절을 확인하였으며, 입원기간 중 흉수가 증가되어 흉강천자를 시행하였고, 흉수 세포도말검사에서 암세포를 확인하였다. 면역조직화학검사에서 비베타민 양성, 시냅토피신 양성으로 부신피질선암의 흉수 전이로 진단하였다. 당시 환자는 다시 월상안, 안면 다혈증, 체간 비만 등 쿠싱증후군의 증상을 보였으며, 24시간 소변 코르티솔이 830 µg/dL로 측정되어 코르티솔 과분비를 확인하였다. 악성 흉수에 대해 흉관을 삽입한 후 흉막 유착술을 시행하였으며, 이후 항암치료를 계획하였으나, 환자와 보호자가 항암치료를 거부하여 대증적 치료만을 하기로 하고 퇴원하였다.

고 찰

부신피질선암의 70 내지 80%는 호르몬을 분비하는 기능성 종양으로, 분비하는 호르몬에 따라 다양한 임상양상을 나타낸다. 약 30~40%의 종양에서 코르티솔을 분비하여 월상안, 중심 비만, 안면 다혈증, 물소혹, 자주색 선조 등 쿠싱증후군의 증상을 수반한다[2]. 부신피질선암의 최선의 치료법은 근치적 완전 절제 수술로, 완전 절제를 하는 경우에 완치가 가능하다. 그러나 완치를 목적으로 완전 절제를 하더라도 5년 생존율이 40% 정도이고, 진단 당시 원격전이가 있는 경우가 50% 정도인데, 이러한 경우 평균 생존기간은 9개월 이내로 예후는 좋지 않다[3]. 이번 증례에서 환자는 쿠싱증후군의 증상이 발생하여 부신피질선암을 진단받았고, 진단 당시 림프절 전이와 원격 전이가 없어 국소절제가 가능한 상황이었다. 완치를 위해 종양절제술을 시행한 후, 호르몬 분비 기능이 없어진 상태로 외래에서 추적관찰을 하였다. 이후 간 전이와 국소 전이로 재발하였는데, 이 때에는 호르

몬 분비 기능이 없어진 상태였다. 그러나 수개월 후 다시 호르몬 분비 기능을 갖게 되었다.

악성 종양은 병이 진행되는 과정에서 성격이 변화할 수 있다[4]. 종양의 진행 과정에서 성장 속도가 변하는 경우는 흔히 있으며[5], 분화도가 변화하여 다른 성격을 나타내는 경우도 있다. 이에 대한 예로, 순차적으로 두 가지 부종양 증후군을 나타낸 소세포폐암의 경우가 보고된 바 있다. 원발 종양이 처음에는 항이노호르몬의 비정상적 분비에 의한 저나트륨혈증(SIADH)을 보이다가 병이 진행함에 따라 항이노호르몬의 비정상적 분비에 의한 저나트륨혈증의 성격은 없어지고, 부신피질자극호르몬 분비종양으로 변화하였다. 이 경우는 항암화학요법과 방사선 치료를 하면서 SIADH를 만드는 클론이 소실되고, 항암 치료와 방사선 치료에 내성이 있는 부신피질자극호르몬을 분비하는 클론이 남아 과증식하여 나타난 현상으로 보인다[6]. 부신피질선암의 경우를 살펴보면, 원발성 종양을 절제한 후 재발하면서 호르몬 분비 양상이 변화한 예가 보고된 바 있다. 비기능성 종양이었다가 재발하면서 코르티솔 분비 종양으로 재발한 경우가 있었으며[7], 알도스테론 분비 종양이 재발하면서 코르티솔 분비 종양으로 변화한 경우도 있었으며[8,9], 코르티솔 분비 종양이었다가 재발하면서 기능성이 소실된 예도 있었다[10]. 그러나 이번 부신피질선암 증례의 특이한 점은 코르티솔을 분비하던 원발성 종양이 재발하면서 비기능성 종양의 특성을 보이다가 다시 임상적으로 고코르티솔혈증을 보이는 종양으로 발전하였다는 점이다.

이러한 현상을 보인 원인으로 먼저 기능성이 종양의 성장속도와 분화도의 관련성을 생각해 볼 수 있다. 처음 발생한 종양은 내분비 세포의 분화도가 높아서 코르티솔을 분비하는 능력이 있었던 것에 비해, 간에 재발한 종양은 면역화학염색을 통해 내분비 종양임을 확인하였으나, 분화도가 낮

아 비기능성이었던 것으로 생각할 수 있다. 수술적 제거 후 다시 재발한 암은 분화도가 비교적 높은 클론의 지속적인 성장에 의한 것으로 추정해 볼 수 있다. 분화도가 변화한 원인은 dedifferentiation theory에서 근거를 찾을 수 있다. 종양은 일반적으로 빠르게 성장할 때에는 증식이 우세해지고, 분화는 약화되는 특징이 있다[5]. 본 증례에서 8개월 만에 지름 6.0 cm가 넘는 전이성 간 종양이 발생한 것으로 미루어, 간의 전이성 종양은 처음에는 분화도가 낮고 기능성이 없으며, 빠르게 성장하는 성격을 지니고 있다가, 이후 수술

을 통해 빠르게 성장하고 분화도가 낮은 클론들이 절제되어 없어지고, 병이 진행함에 따라 종양 내에 분화도가 높은 클론들이 우세해지면서, 다시 성장 속도가 느려지고 호르몬을 분비하는 종양으로 변화하는 것처럼 보였을 가능성이 있다.

특히 이러한 변화가 종양의 크기와 관계없이 발생하였기 때문에 더욱 주목할 만하다. 종양의 크기와 코르티솔 분비량의 관계를 살펴보면(Fig. 4), 임상적으로 환자가 쿠싱증후군의 증상을 나타냈었던 종양의 초진 당시(A)에 종양의 크기가 약 8.5×6.0 cm, 24시간 소변 코르티솔 분비량이

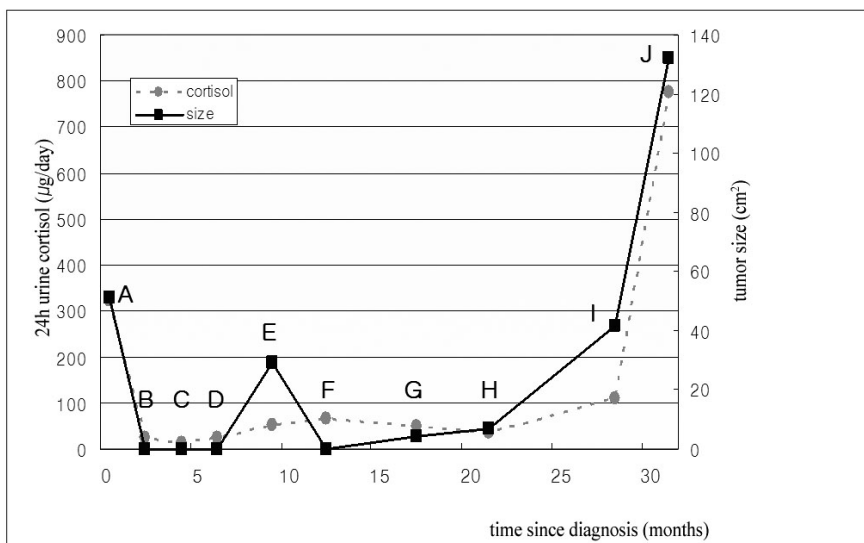


Fig. 4. Cortisol production in relation to tumor size. A, Diagnosis of adrenocortical carcinoma; B, No evidence of disease (NED) after right adrenalectomy; C, NED; D, NED; E, Recurrence of adrenocortical carcinoma in liver; F, NED after metastatectomy; G, Local recurrence at right adrenal gland tumor bed; H, Increase in tumor size; I, Tumor progression and invasion to liver; J, Detection of malignant effusion and lung metastases.

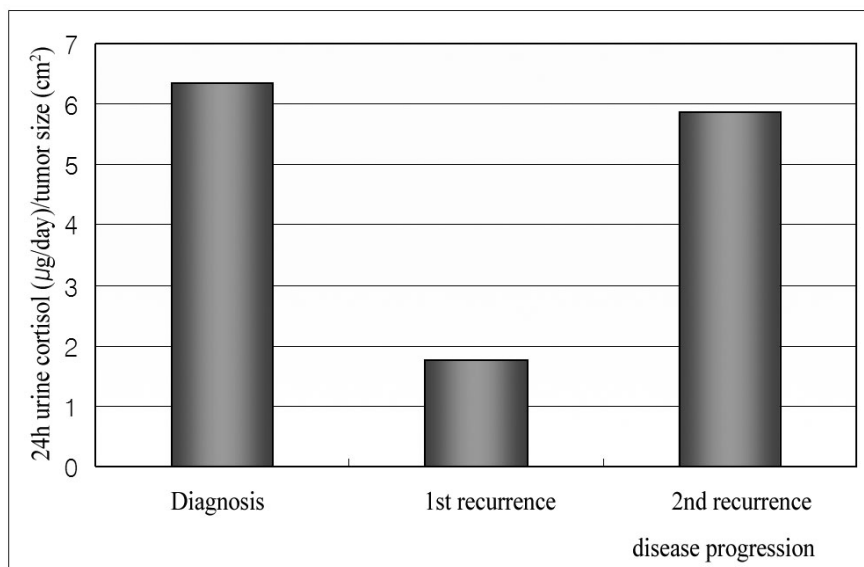


Fig. 5. Amount of 24-hour urine cortisol by tumor size.

323.7 µg/day, 악성 흉수를 증명했을 당시(J)에 종양의 크기가 $8.0 \times 4.7 \text{ cm} + 11.0 \times 8.6 \text{ cm}$, 24시간 소변 코르티솔 분비량이 776.85 µg/day로서, 두 시점에서 종양의 크기가 가장 크고 소변 코르티솔 분비량이 가장 많아, 종양의 기능성이 종양의 크기에 의존한다고 생각할 수 있다. 그러나 간 전이를 처음 진단했던 시기(E)에 약 $6.5 \times 4.5 \text{ cm}$ 으로 종양의 크기가 비교적 컸으나, 24시간 소변 코르티솔 분비량이 51.75 µg/day로 정상 범위인 점에 대해 고려해 볼 필요가 있다. 간 전이를 처음 진단했던 이 시기(E)와 위의 두 시점(A, J)에서 종양의 크기에 따른 호르몬 분비량을 계산해 보면(Fig. 5), 간 전이를 진단했던 당시에 종양의 크기가 상당히 컸음에도 불구하고 호르몬의 분비가 다른 시기에 비해 현저하게 적었음을 확인할 수 있다. 기능성이 단순히 종양의 크기에 비례하는 것이라면 모든 시기에 유사한 값을 나타내어야 한다. 여기에서, 호르몬 분비 기능이 단순히 종양의 크기에 비례하여 변화하는 것이 아니라, 종양의 크기가 아닌 다른 요인이 기능성 변화에 영향을 주고 있음을 유추할 수 있으며, 그러한 요인으로 종양의 분화도의 변화나 우세한 클론의 변화 등을 생각해 볼 수 있을 것이다.

요 약

저자들은 코르티솔을 분비하는 부신피질선암을 진단 받고 수술을 시행한 후 비기능성 종양으로 재발하였다가, 비기능성 종양으로 수개월간 치료한 뒤 종양이 진행함에 따라 다시 코르티솔을 분비하는 능력을 획득한 부신피질선암의 예를 경험하였다. 본 증례에서 기능성이 변화하게 된 원인은 내분비 종양 내에 존재하는 기능성이 다른 클론 간의 우월성 등에 따른 것으로 판단된다. 부신피질선암은 종양이 진행하면서 분화도가 바뀔 수 있으므로, 이에 따른 적절한 평가 및 치료가 필요함을 시사하는 증례이다.

참 고 문 헌

1. Carlo I, Barbagallo F, Toro A, Sofia M, Cordio S, Grasso G: Primary adrenocortical carcinoma and delayed liver metastasis: Is the surgery alone the right treatment? *Hepatogastroenterology* 51:343-345, 2004
2. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M: Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol* 60:273-287, 2004
3. Kirschner L: Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: A new hope. *J Clin Endocrinol Metab* 91:14-21, 2006
4. Bertino J, Aaranson S, Brentani R, Cohen J, Dmitrovsky E, Houghton A, Scotto K, Skolnick M, Vogt P, Wang J, Woo S, Yahalom J: *Encyclopedia of cancer*. 2nd ed. pp165-177, California, Elsevier Science, 2002
5. Damjanov I, Linder J: *Anderson's pathology*, 10th ed, pp513-524, Missouri, Mosby, 1996
6. Mayer S, Cypess A, Kocher O, Berman S, Huberman M, Hartzband P, Halmos B: Uncommon presentations of some common malignancies. Case 1. Sequential paraneoplastic endocrine syndromes in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23:1312-1314, 2005
7. Hofle G, Gasser R, Lhotta K, Janetschek G, Kreczy A, Finkenstedt G: Adrenocortical carcinoma evolving after diagnosis of preclinical Cushing's syndrome in an adrenal incidentaloma. *Horm Res* 50:237-242, 1998
8. Hisamatsu H, Sakai H, Irie J, Maeda K, Kanetake H: Case report. Adrenocortical carcinoma with primary aldosteronism associated with Cushing syndrome during recurrence. *BJU Int* 90:971-972, 2002
9. Barzon L, Masi G, Fincati K, Pacenti M, Pezzi V, Altavilla G, Fallo F, Palu G: Shift from Conn's syndrome to Cushing's syndrome in a recurrent adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 153:629-636, 2005
10. Tan H, Thai A, Nga M, Mukherjee J: Development of ipsilateral adrenocortical carcinoma sixteen years after resection of and adrenal tumor causing Cushing's syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 34:271-274, 2005