

제 1형 신경섬유종증 환자에서 발생한 악성 섬유성 조직구종

연세대학교 의과대학 ¹외과학교실, ²내과학교실, ³연세암센터, ⁴병리학교실

박세호¹ · 이강영¹ · 김남규¹ · 손승국¹ · 유내춘^{2,3} · 심효섭⁴ · 김세훈⁴ · 김태승⁴ · 조장환¹

Malignant Fibrous Histiocytoma with Type I Neurofibromatosis

Se Ho Park, M.D.¹, Kang Young Lee, M.D.¹, Nam Kyu Kim, M.D.¹, Seung Kook Sohn, M.D.¹, Nae Choon Yoo, M.D.^{2,3}, Hyo Sup Shim, M.D.⁴, Se Hoon Kim, M.D.⁴, Tai Seung Kim, M.D.⁴ and Chang Hwan Cho, M.D.¹

Type I neurofibromatosis is an autosomal dominant disorder that occurs in 1 of 3,000 births. It is characterized by multiple cutaneous neurofibromas, cafe-au-lait spots of the skin. Patients with neurofibromatosis are at increased risk of developing malignancies, particularly neural crest and other non-neural crest neoplasms. The term 'malignant fibrous histiocytoma' was first introduced in 1963 to refer to a group of soft tissue tumors characterized by a storiform or cartwheel like growth pattern. Malignant fibrous histiocytomas are the most common type of soft tissue sarcoma that occurs in late adult life. Herein, our recent experienced a case of a malignant fibrous histiocytoma in a 28 year-old female with type I neurofibromatosis is reported, with a review of the literature. (*J Korean Surg Soc* 2004;67:167-170)

Key Words: Neurofibromatosis, Malignant fibrous histiocytoma

중심 단어: 신경섬유종증, 악성 섬유성 조직구종

Departments of ¹Surgery, ²Internal Medicine, ³Yonsei Cancer Center and ⁴Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

1882년 von Recklinghausen이 처음 기술한 신경섬유종증(Neurofibromatosis)은 상염색체 우성유전을 하는 선천성 질환

책임저자 : 조장환, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5543, Fax: 02-313-8289
E-mail: chcho@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2003년 10월 1일, 게재승인일 : 2004년 2월 11일

환으로 일부는 새로운 돌연변이에 의해 산발적으로 발생하기도 하며, 외배염성 및 간염성 조직에 생긴다.(1) 특징적인 피부의 담갈색 색소침착(Cafe-au-lait spot), 피부 병소와 중추신경 및 말초신경의 종양, 골조직이나 연부조직의 병변을 특징으로 하는 양성 질환이다.(2) 보통 신경섬유종증과 동반된 악성 종양의 발생은 3~15% 정도로 추정되고 있으며 대부분 신경계 종양이다.(3) 그러나 드물기는 하지만 신경섬유종증에 다양한 이차적인 원발암이 보고되고 있으며, Richard와 Tapes(2)에 의하면 신경섬유종증 환자에서 이차원발암이 발생할 수 있는 확률은 약 14.5%라고 한다.

악성 섬유성 조직구종은 중년 이후 성인에서 하지와 대퇴부에 호발하는 연부 조직 육종으로 1963년 Ozzello 등(4)이 처음으로 기술하였고, 1964년 O'Brien과 Stout(5)가 'malignant fibrous xanthoma'로 처음 보고하였다. 남자에서 발생 빈도가 높은 단단한 무증상의 결정성 종괴로 나타나며 피하지방층에 국한된 표재성 병변과 근육층이나 근막까지 침범하는 심재성 병변이 있다.(6) Johnson 등(7)이 신경섬유종증 환자에서 발생한 악성 섬유성 조직구종을 처음 보고한 이래 외국 문헌상에서는 드물게 보고되고 있으나, 국내 문헌상에서는 아직 보고되지 않았다.

저자들은 28세의 신경섬유종증 여자 환자에서 좌측 옆구리에 발생한 악성 섬유성 조직구종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

28세 된 여자가 5개월 전부터 좌측 옆구리의 무통성 종괴를 주소로 내원하였다. 과거력상 6년 전 제1형 신경섬유종증을 진단받았으며 보존 치료 중 자의로 치료를 중단하였다. 가족력상 아버지, 둘째오빠, 언니가 제1형 신경섬유종증으로 진단받았다. 내원 당시 이학적 검사 소견상 혈압은 130/80 mmHg, 맥박수 80회/분, 체온 36.5°C, 호흡수 18회/분이었다. 좌측 옆구리에 5×4 cm의 단단하고 압통이 없는 종괴가 만져졌으며, 좌측 유방 아래의 흉벽에 2×2 cm의 부드러운 종괴가 만져졌다. 그 외 특이사항은 없었으며 전신 상태는 양호하였다. 말초 혈액학적 검사상 백혈구 3,300/mm³, 혈색소 12.1 g/dl, 헤마토크리트 35.1%, 혈소판 137,000/mm³이었고, 다른 생화학적 검사 및 요화학 검사 소견상 정상

소견이었다. 흉부 방사선 검사 및 심전도 검사도 정상이었다. 수술 소견상 좌측 옆구리에 6×4.5 cm의 유동적이고 단단한 둥근 종괴가 있었으며, 종괴는 근육층과 일부 유착이 있어 주변 연부 조직과 함께 근육층 일부를 절제하였다. 좌측 유방 아래의 흉벽에 2.5×1.8 cm의 부드러운 종괴를 절제하였다. 조직 병리 소견상 좌측 옆구리의 종괴는 경계가 불분명하였으며, 종괴를 절제한 면은 회백색의 생선살 같은 소견이었다. 광학 현미경 검사 소견상 종양 세포의 핵은 크고 과다 염색체 소견을 관찰할 수 있었고 점액양 형태의 세포질이 풍부하였으며 간혹 비전형적인 유사분열 소견이

관찰되었다(Fig. 1). 좌측 흉벽의 종괴는 광학 현미경 검사 소견상 콜라젠과 점액질의 기질에 온화한 방추체 세포의 증식 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 절제면에 종양은 관찰되지 않았다. 환자는 수술 후 별다른 합병증 없이 퇴원하였다.

이후 별다른 소견 없이 지내던 중 수술 후 약 6개월째 왼쪽 옆구리의 종괴가 다시 커져 외래로 내원하였다. 이학적 검사 소견상 왼쪽 옆구리에 15×10 cm의 종괴가 만져졌다. 복부 전산화 단층촬영에서 왼쪽 복벽의 옆쪽에서 뒤쪽에 걸쳐 늑간근육 기원으로 의심되는 거대한 종괴가 있었다(Fig. 3). 2차 수술 소견상 왼쪽 옆구리에 약 15×10 cm의

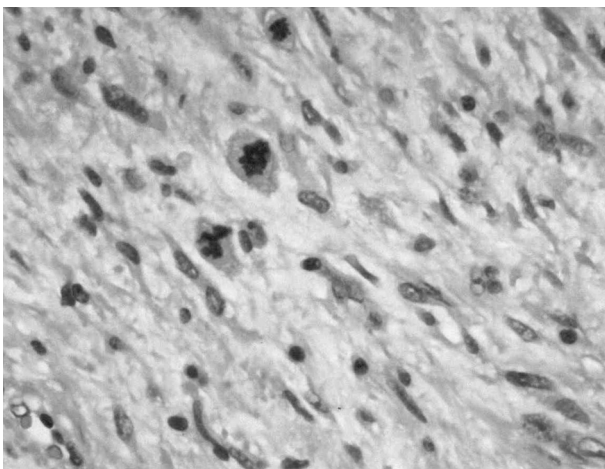


Fig. 1. Microscopic findings of the left flank mass, which is consistent with malignant fibrous histiocytoma, myxoid type (H&E stain, ×400). The tumor cells have enlarged and hyperchromatic nuclei on a myxoid background and show atypical mitoses.

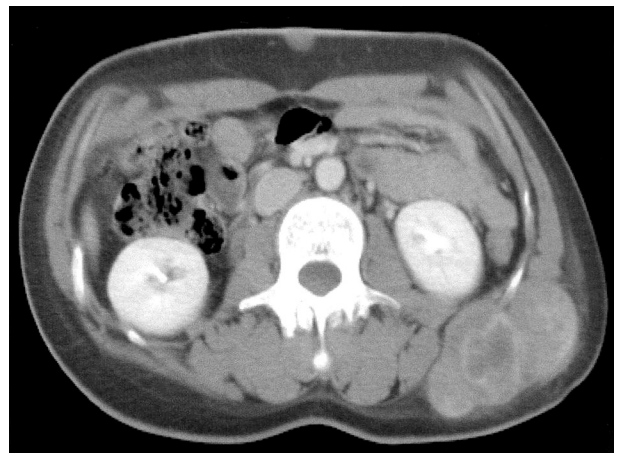


Fig. 3. CT finding of the recurrent malignant fibrous histiocytoma. A large muscular mass which is probably intercostal muscle origin is located in left posterior lateral wall of the mid-abdomen. There is a subcutaneous nodule on the supra-umbilical anterior abdominal wall considered as neurofibroma.

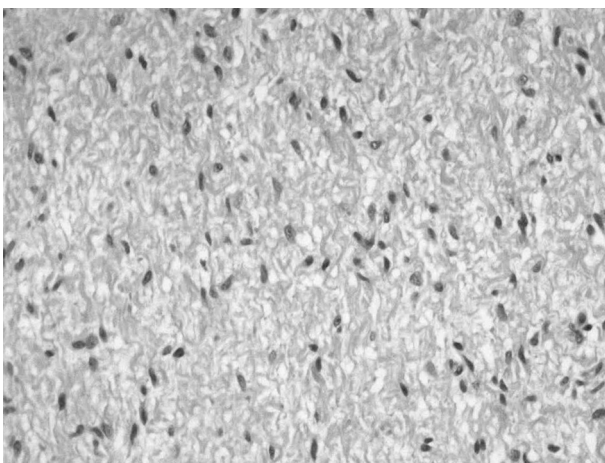


Fig. 2. Microscopic findings of the left chest wall mass, which is consistent with neurofibroma (H & E stain, ×400). The tumor shows proliferation of bland-looking spindle cells in a collagenous and mucoid matrix.



Fig. 4. Gross finding of the recurrent malignant fibrous histiocytoma. The tumor shows multinodular growth pattern and gelatinous, myxoid cut surface. The mass measures about 9 cm in greatest diameter.

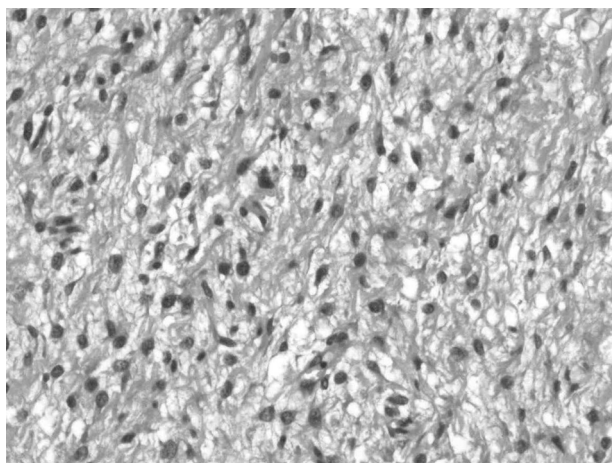


Fig. 5. Microscopic finding of the recurrent malignant fibrous histiocytoma (H&E stain, $\times 200$). The microscopic finding shows atypical spindle cell proliferation in a prominent myxoid matrix.

단단하고 고정된 종괴가 있었다. 종괴는 옆구리쪽의 복벽 전 층에 걸쳐 종괴가 있었으며, 중앙부위로는 왼쪽 복직근의 가쪽 변연에 붙어 있었으며, 가쪽으로 척추기립근과 요방형근까지 붙어 있었다. 위쪽으로 일부는 12번째 늑골과도 유착이 있어 일부 절제하였다. 아래쪽으로는 전상부 장골릉 부근까지 내려가 있었다. 왼쪽 제로타(Zerota)의 근막이 노출될 정도의 깊이까지 광범위하게 종괴를 절제한 후 소실된 복벽은 Marlex[®] Mesh (C. R. Bard Inc, monofilament kitted polypropylene, USA)를 이용한 복근 결손 교정술 후 수술을 종료하였다. 조직 병리 소견상 다결절형 성장형태를 보이며, 점액양형의 단단한 고형의 종괴였다(Fig. 4). 광학 현미경 소견상 풍부한 점액양 기질에 비전형적인 방추체 세포의 증식을 관찰할 수 있었다(Fig. 5). 절제면에 대한 동결 절편 조직 검사상 종양은 관찰되지 않았다. 환자는 2차 수술 후 6일째 특별한 합병증 없이 퇴원하였고, 수술 후 18일째부터 5 FU 1,000 mg/m², adriamycin 15 mg/m², carboplatin 400 mg/m²으로 다제 병용 항암 약물 치료를 시작하여 6회 항암 약물 치료를 받았으며, 총 7,020 cGy의 용량을 목표로 방사선 치료를 받고 있으며, 2차 수술 후 6개월까지 재발의 증거 없이 추적 관찰 중이다.

고 찰

신경섬유종증은 양성 질환으로 알려져 있다. 하지만 일부 악성 변화를 하여 악성 신경초종이나 신경 섬유육종 같은 신경 섬유종에서 파생한 악성 종양이 발생한 예가 보고되고 있다.(8,9) 이런 악성 변화 이외에 신경섬유종에서 유래하지 않은 다양한 종양이 동반될 수 있는데 대부분은 신경계 종양으로 시신경교종이 가장 흔하며, 그 외에 성상교

종, 청신경종, 신경섬유초종, 수막종, 갈색세포종 등이 나타날 수 있다.(10,11) 이외에도 비신경성 종양이 동반된 예가 보고되고 있는데, 악성 흑색종, 소아 백혈병, 지방육종, 간암, 췌장암, 갑상선암, 유방암, 횡문근육종, 폐암, 담관암, 유암(carcinoid tumor), 윌름씨 종양(Wilm's tumor), 대장암, 소장의 평활근 육종, 담낭암, 십이지장 팽대부암 등이 다.(3,12,13)

악성 섬유성 조직구종은 조직학적으로 명석형(storiform) 또는 차륜형(cartwheel)의 성장형태를 보이는 연부 조직 종양으로 중년 이후 성인에서 가장 흔히 발생하며, 보통 남자에 호발하고, 흑인이나 동양인보다는 백인에 호발하는 연부 조직 육종이다.(14) 조직 병리학적으로 4가지 아형으로 구분하는데,(14-16) 첫째는 명석-다형(storiform-pleomorphic)형으로 가장 흔하며 섬유모세포를 닮은, 분화가 잘되어 있는 방추형세포가 명석형 혹은 차륜형(cartwheel)의 배열을 하고 있는 부위와 섬유모세포양 세포와 다수의 조직구양 세포가 불규칙하게 배열되고 과다염색(hyperchromatic)상의 다수의 거대세포들이 관찰되는 다형태(pleomorphic) 부위로 구성된다. 둘째는 점액양(myxoid)형으로 명석-다형태와 같은 기본적인 배열에 점액이 풍부한 간질이 종양의 절반 이상을 차지하는 경우를 말하며, 셋째는 거대세포(giant cell)형으로 풍부한 세포질과 균일한 크기의 다수의 소세포형을 가진 파골세포형의 거대세포, 조직구, 섬유아세포가 다수 관찰되며 이차 출혈이나 조직 괴사가 흔하다. 넷째는 염증(inflammatory)형으로 조직 괴사 소견과 함께 광범위한 호중구나 황색종세포(xanthoma cell)의 침윤이 나타나는 것이 특징으로 후복막에 호발한다.

악성 섬유성 조직구종의 발생 원인은 아직 확실하지 않으나 유방암이나 망막모세포종, Hodgkin씨 병, 다발성 골수종 같은 악성 종양 환자에서 장기간 방사선 치료를 받고 난 후 방사선이 조사된 부위에 발생한 경우, 만성 궤양이나 원관상 홍반성 루프스에서 병발한 경우 또는 phenoxycacids 같은 화학 물질에 노출된 경우, Lynch II 증후군 환자에서 발생한 경우 등이 일부 보고되고 있다.(14,17,18) 최근 p53 암 억제 유전자나 ras 유전자, Rb1 유전자의 변화와의 연관성이 보고되고 있으나 특별한 원인을 찾지 못하는 경우가 대부분이다.(15)

신경섬유종증과 악성 종양과의 연관성은 이미 알려진 사실이다. 신경섬유종증의 원인은 17번 염색체에 위치한(17q 11.2) NF-1 유전자의 이상으로 알려져 있는데 이 유전자의 산물이 neurofibromin이라는 단백질로 ras p21 암 유전자의 활성을 억제하는 기능을 가지고 있어, NF-1 유전자의 이상은 neurofibromin의 기능을 상실함으로써 ras p21 암 유전자의 지속적인 활성이 종양의 발생과 성장에 영향을 준다고 알려져 있으며, 일부 신경섬유종증에 동반된 신경섬유육종에서 p53 암 억제 유전자의 변이가 발견되는 등 신경섬유종증에서 유전학적 이상이 악성 종양의 발생과 관계가 있다

고 알려져 있다.(3,12,19) 더욱이 Warrier 등(20)은 신경섬유종증이 흔하지 않은 종양(unusual tumors), 다발성 종양(multiple tumors), 젊은 나이에 발생할(young age at diagnosis) 악성 변화의 잠재력을 시사한다고 하였다.

악성 섬유성 조직구종의 치료는 광범위한 수술적 제거를 통해 안전한 절제 변연(resection margin)을 확보하는 것이 제일 중요하며 적절한 수술적 제거 후에도 국소 재발률이 50% 이상일 정도로 재발률이 높다.(14,21) 본 증례도 수술 후 6개월째 재발하였다. 전신 전이도 조직학적 유형에 따라 다소 차이는 있긴 하지만 23~50% 정도로 드물지 않게 발견되고 있으며 원격 전이가 호발하는 장기로는 폐(82~90%), 림프절(12~32%), 뼈(8~15%), 간(1~15%) 등으로 알려져 있다.(14,15,21) 항암 약물 치료나 방사선 치료의 유용성에 관해서 아직 확립된 바는 없으나 전신 전이가 있는 경우 doxorubicin, dacarbazine, cyclophosphamide, vincristine, cisplatin 등을 이용한 항암 약물 치료가 시도되고 있으며, 본 증례의 경우 5FU, adriamycin, carboplatin으로 항암 약물 치료하며 경과 관찰 중이다.(15,21,22) 적절한 수술적 제거 후 방사선 치료가 국소 재발을 줄인다는 보고도 있으나 아직 그 유용성이 확실하지 않고 전반적인 생존율에 영향을 미치지 못하므로 단독치료로는 잘 사용되지 않는다.(15,22,23) 환자의 예후에 영향을 주는 인자는 종양의 크기(size), 깊이(depth), 조직학적 분화도(grade) 등이 중요하며 조직학적 유형 간에는 특별한 연관성이 없는 것으로 알려져 있으며, 혈관 침윤, 종양의 괴사, 배수성 등이 연구되고 있다.(14,15,22) 저자들은 제1형 신경섬유종증 환자에서 좌측 옆구리에 발생한 악성 섬유성 조직구종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982;7:1-34.
- Richard DB, Tapes KG. Von Recklinghausen's disease. A clinicopathological study. *Ann Surg* 1972;175:86-103.
- Kim YA, Lee EW, Kim DH, Kang DG, Park H, Kang MW, et al. A case of cholangiocarcinoma associated with neurofibromatosis type I. *Korean J Med* 2000;59:463-6.
- Ozzello L, Stout AP, Murray MR. Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. *Cancer* 1963;16:331-42.
- O'Brien JE, Stout AP. Malignant fibrous xanthoma. *Cancer* 1964;17:1445-55.
- Kim HW, Kang KS, Park CW, Lee CH. A case of malignant fibrous histiocytoma. *Korean J Dermatol* 2002;40:968-71.
- Johnson PS, Katz DA, Pester J, Penn R. Malignant fibrous histiocytoma arising in a patient with multiple neurofibromatosis: A case report and a literature review. *J Surg Oncol* 1979;12:97-105.
- Kim HG, Choi KH, Lee SD. Malignant schwannoma arising from von Recklinghausen disease. *J Korean Surg Soc* 1990;39:561-5.
- Bader JL. Neurofibromatosis and cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1986;486:57-65.
- Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-27.
- Knight WA, Murphy WK, Cottlieb JA. Neurofibromatosis associated with malignant neurofibromas. *Arch Dermatol* 1973;107:747-50.
- Kim KJ, Choi SR, Sohn SH, Lee S, Hong KB, Keum DJ, et al. A case of colon cancer in a patient with neurofibromatosis type I. *Korean J Gastroenterol* 2002;40:402-5.
- Kim BG, Kim JJ, Cho JS, Park UC. Malignant metachronous cancers (breast cancer, small bowel leiomyosarcoma) associated with Von Recklinghausen's disease (NF 1). *J Korean Surg Soc* 1999;56:300-5.
- Enzinger FM, Weiss SW. *Soft tissue tumors*. 3rd ed. St Louis: CV Mosby; 1995. p.351-80.
- Youn SJ, Kim SH, Choi SJ, Lee DY, Lee ES. Two cases of malignant fibrous histiocytoma. *Korean J Dermatol* 2002;40:975-9.
- Kim HW, Kang KS, Park CW, Lee CH. A case of malignant fibrous histiocytoma. *Korean J Dermatol* 2002;40:968-71.
- Routh A, Hickman BT, Johnson WW. Malignant fibrous histiocytoma arising from chronic ulcer. *Arch Dermatol* 1985;121:529-31.
- Farber JN, Koh HK. Malignant fibrous histiocytoma arising from discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1988;124:114-6.
- Ben-Izhak O, Groisman GM. Anal malignant melanoma and soft-tissue malignant fibrous histiocytoma in neurofibromatosis type I. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:285-8.
- Warrier RP, Kini KR, Raju U, Shumacher B, Wu K. Neurofibromatosis and malignancy. *Clin Pediatr* 1985;24:584-5.
- Katz RN, Waye JD, Batzel EL, Reiner MA, Freed JS. Malignant fibrous histiocytoma of the gastrointestinal tract in a patient with neurofibromatosis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1527-30.
- An JH, Ryu SH, Yun SM, Park SS, Lee MK, Park SK. A case of primary malignant fibrous histiocytoma of the lung. *Korean J Med* 2000;59:452-6.
- Zagars GK, Mullen JR, Pollack A. Malignant fibrous histiocytoma: outcome and prognostic factors following conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996;34:983-94.