대 한 골 관 절 종 양 학 회 지
J. of Korean Bone & Joint Tumor Soc.
Vol. 2, No. 2, November, 1996

족부에 발생한 급성 전격성 말초 신경상피종
- 1예 보고 -

연세대학교 의과대학 정형외과학교실, 병리학교실*

한수봉 · 신규호 · 유주형 · 양우익*

— Abstract —

Acute Fulminating Peripheral Neuroepithelioma of Foot
- 1 Case Report -

**Soo-Bong Hahn M.D., Kyoo-Ho Shin M.D.,
Ju-Hyung Yoo M.D. and Woo-Ick Yang M.D.***

*Department of Orthopaedic Surgery, Patholoy**
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Peripheral neuroepithelioma that presumed to be neural crest origin is a small round cell malignancy arising outside the central and sympathetic nervous systems. Peripheral neuroepithelioma is a rare soft-tissue neoplasm and has been confused histologically with a variety of other small cell tumors and sometimes immunohistochemical, ultrastructural and cytogenetic studies are needed for the definite diagnosis. The following case report concerns a peripheral neuroepithelioma of right foot in a 18 year-old male having difficulties in the diagnosis and showing very aggressive clincal course.

Key Wards: Peripheral neuroepithelioma, Foot

서 론

말초 신경상피종은 중추신경계나 교감신경계 이외의 부위에서 발생하는 악성종양으로 원시 신경외배엽성 기원의 종양 범주에 속하는 작고 둥근 세포형태의 악성종양이다[3,8,11]. 1918년에 Stout가 척골신경을 따라 발생한 종양에서 광학현미경상 국좌(rosette) 형태를 나타내는 원시신경 외배엽성 종양을 처음 보고하였는데[10] 말초 신경상피종이란 용어

※ 통신 저자 : 한 수 봉
서울시 서대문구 신촌동 134
연세의료원 세브란스병원 정형외과학교실

는 Stout(1927년)와 Lanford, Cohn(1927)에 의해 보고됐던 증례들에 대하여 1932년 Penfield가 처음 명명하여 사용하게 되었다[10]. 말초 신경상피종은 소년기, 청년기, 젊은 성인에 호발하는[5,9,10,17,19,20,24] 드문 연부조직 종양으로 병리조직학적으로는 배성 횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma), 포상 횡문근육종(alveolar rhabdomyosarcoma), 골격외 유잉육종(extraskeletal Ewing's sarcoma), 신경모세포종의 전이병소, 악성임파종, 과립성 육종(granular sarcoma)와 같은 작은 세포 종양들과 감별진단에 어려움이 있고[10], 임상적으로는 아직 효과적인 치료방법이 정립되어 있지 않아 치료에 어려움이 있다. 본교실에서는 초기 병리 조직학적 진단에 어려움을 겪고 경골부 이단술과 방사선 보조 요법 치료에도 불구하고 불량한 예후를 보인 18세 남자환자의 우측 족부에 발생한 말초 신경상피종 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

18세 남자환자로 내원 5개월전에 우측 족부에 우연히 발견되어 서서히 자라는 종물을 주소로 내원하였다. 이학적 검사상 우측 족배부에 5 X 4cm 크기의 단단하고 가동성이 없으며, 심부 동통이 있는 종물이 촉지되었다. 우족부의 단순방사선 소견상 미만성의 골질 흡수소견이 관찰되었으며(Fig. 1), 우족부의 혈관조영술 촬영상 우족배부에 전경골 동맥, 비골 동맥, 후경골 동맥에서 공급받는 신생 혈관이 매우 풍부하며 주위와 경계가 불확실한 종물이 관찰되었다(Fig. 2). 자기공명 영상 소견상 우족부에 T1영상과 T2영상에서 중간 신호 강도를 나타내는 종물이 관찰되었는데 족부의 굴근과 신근이 이 종물에 의해 이동 되고 중족골 근위부, 주상골, 설상골의 골파괴가 관찰되었으며 거골과 종골의 골수에도 종양의 확장이 관찰되었다(Fig. 3-a, b). 종양의 전이 여부를 알기위해 내원 당시 Tc 99 phosphate를 이용한 동위원소 검사와 흉부 컴퓨터 단층촬영상 종양의 전이 소견은 발견되지 않았다. 조직 생검으로 포상 횡문근육종으로 진단하여 경골부 이단술을 시행하였다. 수술후 얻은 종물에 대하여 다시 조직 검사를 시행하여 말초 신경상피종양을 확진하였다. 수술후 1일째부터 섭씨 39도이상의 고열과 함께 패혈증 소견이 나타났으며, 수술후 11일째부터 혈변과 배변 및 배뇨장애가 시작 되었다. 수술후 2주째 시행한 동위검사와 골반부 자기공명 영상에서 두개골,

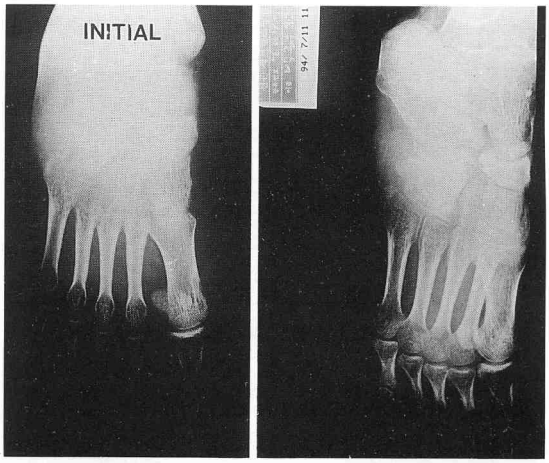

Fig. 1. Initial A-P & oblique radiography of right foot demonstrates no specific finding except osteopenia on mid food.

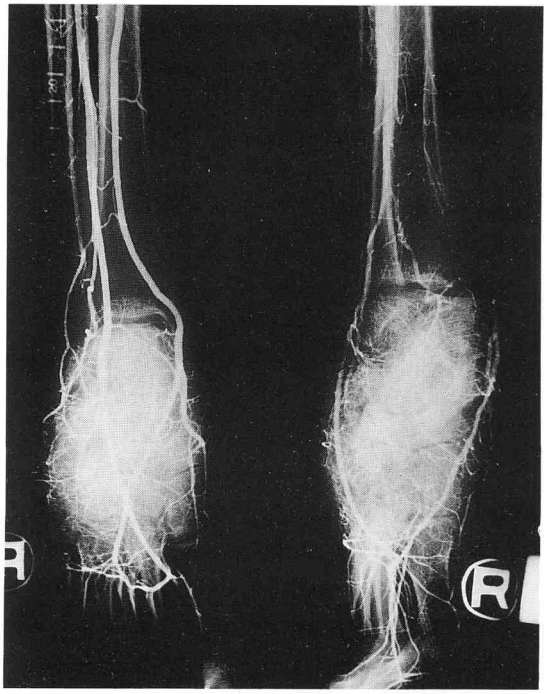

Fig. 2. In angiography, hypervascular ill defined mass on the dorsum of right foot was noted.

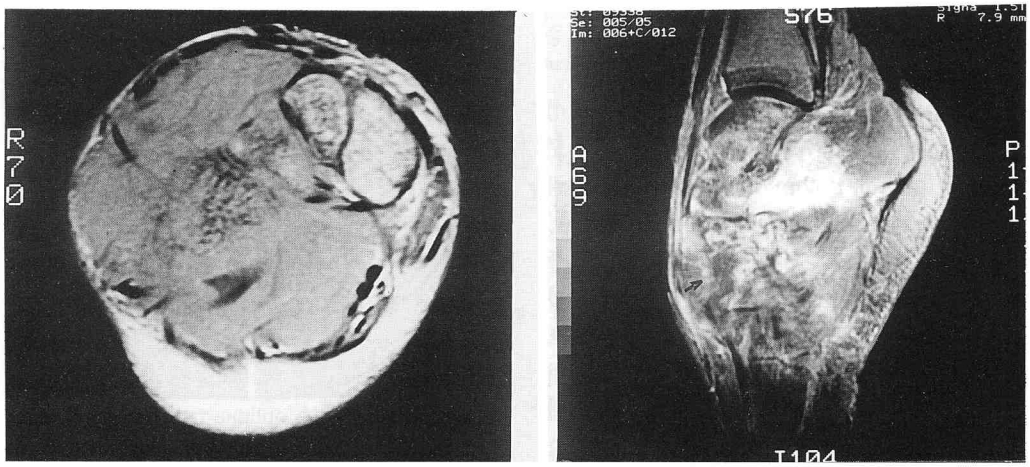

Fig. 3-a,b. In MRI, huge mass lesion shows intermediate signal intensity in T1 and T2WI. Extensor tendons and flexor tendons are displaced by this huge mass. Proximal metatarsal bones, navicular and cuneiform are destructed. Talus and calcaneus show marrow signal chage.

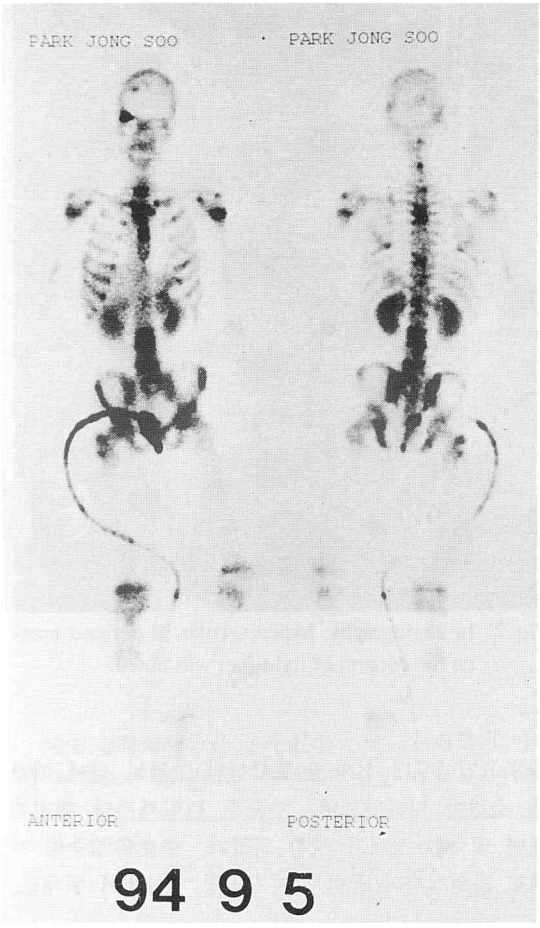

Fig. 4. Abnormal hot uptake at the right frontal bone of skull, right orbit, thoracic area, lumbar spine with some cold defect. Hot uptake is also noted at the left proximal humerus. Cold defect with surrounding increased activity at the greater trochanter area of the right femur is noted. This finding suggest multiple metastatic lesion.

안와, 흉부, 상완골, 대퇴골, 골반골에 전이소견이 관찰되었다(Fig. 4). 우측 서혜부에 종괴가 촉지되어 우측 서혜부 조직생검을 시행하여 전이가 확인되었으며 이후 회음부주위로 감각마비가 시작되었으며, 증세완화 목적으로 10일간 골반부에 30Gy의 방사선 치료요법을 시행하였다. 수술후 2개월부터 제 6 흉추이하로 감각이 없어졌으며 수술후 3개월째 흉막 유출 및 호흡곤란이 발생하였으며 1주후에 사망하였다.

병리 소견

초기 생검조직은 가는 교원섬유 중격에 의해 구분되는 alveolar arrangement를 보이는 종양형태를 나타냈고 종양세포는 일반적으로 작고 붉게 염색되는 세포질을 지니고 있어 면역조직 화학 염색은 시행하지 않고 포상 횡문근육종으로 진단되었다(Fig.

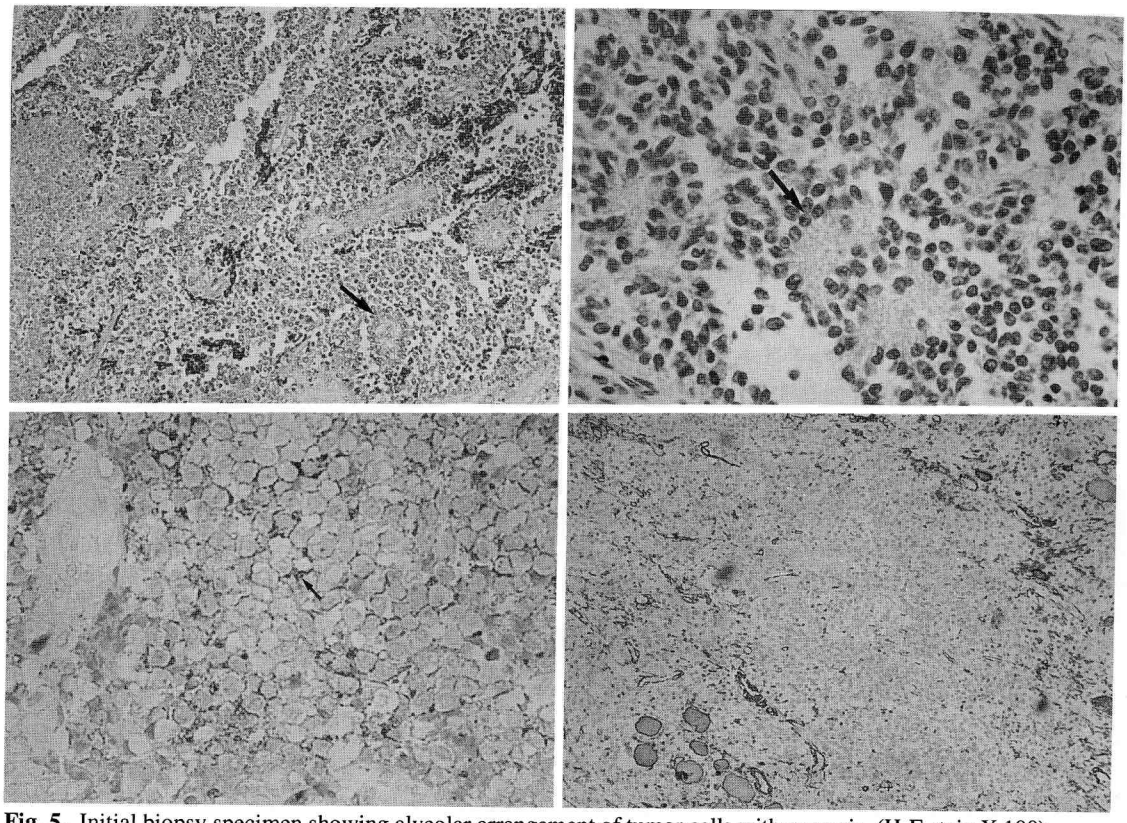

Fig. 5. Initial biopsy specimen showing alveolar arrangement of tumor cells with necrosis. (H-E stain X 100)

Fig. 6. Amputated specimen showing rosette formation by tumor cells. (H-E stain X 400)

Fig. 7. MIC-2 protein immunohistochemical staining showing cell membrane pattern positive reaction. (DAB with hematoxylin counterstain X 400)

Fig. 8. Immunohistochemical staining using antibody to desmin showing positive staining of the entrapped skeletal muscle fibers and negative staining of tumor cells.(DAB with hematoxylin counterstain X 100)

5). 경골부 이단술후 조직에는 종양내 부위에 따라 뚜렷한 국좌 형태가 관찰되어 말초 신경상피종양을 시사하였으며(Fig. 6), 초기 생검조직과 경골부 이단술 조직을 대상으로 시행한 면역 조직화학 염색에서 유잉 육종과 말초 신경상피종양의 특징적인 표지자인 MIC-2 단백에 양성 반응을 나타냈고(Fig. 7), 포상 횡문 근육종의 표지자인 desmin, actin 등에는 음성 반응을 나타내어(Fig. 8) 말초 신경상피종양으로 확진할 수 있었다.

고 찰

말초 신경상피종양은 신경능선(neural crest)에서 기원하는 것으로 추정되는 악성종양이다[15,16]. 이 종양은 흉부와 사지에 가장 호발하고[5,20] 그외 복막후강, 골반, 경부에서 발생하며[3,20,21] 말초신경에 연관되어 혹는 무관하게 발생하는데, 말초신경과 무관하게 발생하는 이유는 배아기에 이동되었던 신경능선에서 이종양이 기원하는 것으로 추측되어진다. 이 종양은 드물게 발생하는데 Hashmoto[10]는 모든 연부육종의 1%라 보고하였고, kushner[15] 등은 20년 임상경험상 54례를, Marina[16] 등은 25년 임상경험상 26례를 보고하였다. 호발연령은 Enzinger[5]는 환자들의 3/4이 35세미만에 발생하며 이때 평균연령은 20세로 보고하였고, Hashimoto10)는 평균 21세(2 - 43세), Antonio[1]는 평균 32세(6 - 67세), kushner15)는 평균 17세(1개월 - 81세)를 보고하여 대체로 소년기, 청년기(adolescent)와 젊

은 성인(young adult)에 발생하고[5,9,10,17,19,20,24] 성별 차이는 뚜렷하지않다[10,12,15]. 광학 현미경 소견상 신경모세포종과 비슷하며 진하게 염색되는 원형 혹은 타원형의 핵을 갖는 작은 원형의 세포들로 이루어져 있고 국좌(Rosette)의 모양이 관찰되기도 하는데 이 경우 신경모세포종에서 나타나는 것과 유사한 Homer-Right 국좌 형태를 흔히 나타내며, 드물게 망막 모세포종에서 나타나는 것과 유사한 Flexner-Wintersteiner 국좌 형태를 나타낸다[1,20]. 말초 신경상피종양의 전자현미경상 특징은 서로 교차하는 길게 늘어진 세포돌기가 관찰되며 신경분비 소포인 50nm - 100nm크기의 작고 밀도가 큰 핵과립(core granule)과 미세소관(microtubule)이 존재한다[1,2,4,6,12,22,23]. 면역 화학 조직검사상 neuron-specific enolase, mic-2 protein, HBA 71, Leu-7, synaptophysin, S-100 protein, neurofilament protein, vimentin, desmin 등을 발견할 수 있는데[10] 이는 이 종양이 신경초(neural sheath)보다는 신경세포 계통에서 기원하는 종양임을 시사하는 소견이다[1]. 말초 신경상피종양세포가 신경분비 소포를 함유하지만 소변의 vanil mandelic 산의 분비가 정상보다 증가 하지 않는데 그 이유는 이 종양세포가 catecholamines를 함유하지만 이것을 혈액으로 분비하는 능력이 없는 것으로 생각되어진다[17,20,24]. 말초 신경상피종양과 감별이 어려운 대표적인 종양은 신경모세포종과 골격외 유잉 육종이다[16]. 말초 신경상피종양과 신경모세포종과의 차이는 전자가 후자보다 발생 연령이 높으며 전자에서는 종양의 석회화나 종양이 부신이나 교감신경절에서 기원하는 증거가 없으며[10] 후자에서 볼 수 있는 세포의 분화능력이나 기능적인 활동성을 잘나타내지 않고 catecholamine과 그 대사물질의 농도가 증가되어 있지 않으며 후자의 특징인 유전자 검색에서의 1p결손이 없다[5,10]. 유잉육종과의 감별진단이 가장 문제인데 이 두 종양에서 염색체 전위(translocation)에 의해 생긴 동일한 t(11;22)(q24;q12)이 관찰되고[1,18,21] 면역조직 화학 검사상 MIC-2 단백에 양성을 보이는 점으로 이 두 종양은 상호 밀접한 연관성이 있는 종양으로 이해되고 있다[7]. 임상적으로는 골격외 유잉 육종의 특징의 호발부위가 척추주위 조직과 사지이며 발생연령이 10대와 20대에 호발한다는 차이점이 있다. 아직도 이 두 종양의 진단기준은 정립되어 있지 못하나 Marina[16]는 다음 7가지중 최소한 2개이상이 있을 경우 말초 신경상피종양의 진단이 가능하다고 제한하였는데 첫째는 조직학적으로 국좌가 존재할때, 둘째는 종양이 말초신경으로부터 유래하거나 명백한 연관성이 있을 경우, 셋째는 neuron-specific enolase 혹은 Leu-7 등 신경 표지자(neural marker)가 양성인 경우, 넷째는 미세구조상 세포질 돌기(cytoplasmic process), 신경 분비소포, 미세소관(microtuble)의 존재하는 경우, 다섯째는 t(11;22)(q4;q12)의 존재, 여섯째는 N-myc, c-myb, c-est-1과 같은 proto-oncogene의 표현이 있는 경우, 일곱째는 tyrosine hydroxylase, dopamine hydroxylase, choline acetyl transferase와 같은 신경전달물질의 생합성 효소의 활성이 있는 경우이다. 본 증례에서도 생검시 hematoxylin-eosin염색에 의한 현미경 검사에서 포상횡문근육종으로 오진 후 면역조직화학염색을 통하여 정확한 진단을 할 수 있었던 것은 말초 신경상피종양 진단의 어려움을 시사한다. 말초 신경상피종의 전이는 진단초기에 흔하지 않으나 후에 재발과 전이를 하는데 혈행성 전이를 하며[24] 전이 장소는 주로 폐, 골, 골수, 임파절이며[17] 이중 폐의 전이가 가장 많다[5,20]. 예후는 매우 불량하여 진단 후 6개월에서 5년이내에 대부분 사망하는데[24], Kushner[15]에 의하면 종양의 크기가 5cm이상인 환자의 25%만이 2년간 생존하였고, Enzinger[5]와 Hashimoto[10]의 보고에 의하면 90% 이상이 진단후 3년 내에 사망했다고 보고하였다. 말초 신경상피종양의 치료방법은 아직 정립된 것은 없는데 방사선 단독 치료요법은 효과가 떨어지며, 단독적인 화학요법이나 화학요법과 방사선 치료의 병행요법이 효과는 있으나 거의 재발한다[24]. 따라서 적극적인 외과적 절제가 필요하고 신경모세포종이나 횡문근 육종이나 유잉육종의 치료에 준하는 화학요법을 병행하고[9,10,16] 종양의 국소 침습에 대하여 방사선 치료 요법이 권장되고 있다. 외과적 완전 절제가 힘든 경우 보조 방사선 치료(adjuvant radiotherapy)후에 수술적 절제 및 화학요법을 고려하며[16], 보조 방사선 치료에 반응없거나 완전한 수술적 절제가 불가능 할 경우 화학요법을 시행해야한다[16]. 결론적으로 신경능선(neural crest)에서 기원하는 말초 신경상피종양은 임상적으로 예후가 매우 불량하고 전이를 잘하며 신경모

세포종과 골격외 유잉육종 등과의 감별진단에 어려운 점이 있어 조직학적, 면역학적, 생화학적, 세포유전학적, 전자현미경을 이용한 미세구조진단 방법이 감별 진단에 이용될 수 있으며 치료에 있어서는 적극적인 외과적 절재, 화학요법 및 방사선 요법이 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCE

1) **Antonio LB, Jose TL, Amando PO and Genevieve C; Tissue(perpheral neuroepithelioma)** ; A pathologic study of ten cases with differential diagnosis regarding other small, round-cell sarcomas. *Human Pathology*, 20:273-280, 1989.
2) **Bolen JW and Thorning D; Peripheral Neuroepithelioma** : A light and electron microscopic study. *Cancer*, 46:2456-2462, 1980.
3) **Dehner LP; Peripheral and central primitive neuroectoderamal tumors** ; A nosologic concept seeking a consensus. *Arch Pathol Lab med*, 110: 991-1005, 1986.
4) **Dehner LP** ; Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. *Am J Surg Pathol*, 17:1-13,1993.
5) **Enzinger FM, Weiss SW** ; Soft tissue tumors. Third edition. St Louis, CV Mosby, 945-951, 1995.
6) **Gonzalez-Campora R, Otal-Salaverri, Flores PP, Hevia-Vazquez A, Pascual AG and Deiz VS** ; Fine needle aspiration of peripheral neuroepithelioma of soft tissures. *Acta Cytologica*, 2:152-158, 1992.
7) **Gonzalez-Crussi F, Wolfson SL, Misugi K and Nakajima T** ; Peripheral neuroectodermal tumor of the chest wall in childhood. *Cancer*, 54:2519-2527, 1984.
8) **Hachitanda Y, Tsuneyoshi M, Enjoji M, Nakagwara A, Ikeda K** ; Congenital primitive neuroectodermal tumor with epithelial and glial differentiation. *Arch Pathol Lab Med*, 114:101-105,1990.
9) **Harper PG, Pringle MJ and Souhami RL**; Neuroepithelioma-A rare malignant pheripheral nerve tumor of primitive origin. *Cancer*, 48:2282-2287, 1980.
10) **Hashimoto H, Kiryu H, Enjoji M, Daimaru Y and Nakajima T** ; Malignant neuroepithelioma (peripheral neuroepithelioma); A clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Path*, 7:309-318, 1983.
11) **Jaffe JR, Santamaria M, Medina J, Yunis EJ, Goodman M** ; The neuroectodermal tumor of bone. *Am J Surg Pathol*, 8(12):885-898, 1984.
12) **Jurgens H, Bier V, Harms D, et al.**; Malignant peripheral neuroectodermal tumors. *Cancer*, 61:349-357, 1988.
13) **Kazuhiro T, Yukhide I, Yashino O and Yoichi S; Methods in laboratory investigation** ; The establishment and characterization of a peripheral neuroepithelioma cell line in soft tissure of extremity. *Laboratory Investigation*, 75(2):237-248, 1995.
14) **Kinnoila RE, Tsokos TM, Triche TJ, Marangos PJ, Chandra RS** ; Evidence of neural origin and PAS positive variant of malignant small cell tumor of thoracopulmonary region(Askinan tumor). *Am J Surg Pathol*, 10:124-133, 1986.
15) **Kushner BH, Hajdu SI, Gulati SC, Exelby PR and Lieberman PH ;** Extracranial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer*, 67:1825-1829, 1991.
16) **Marina NM, Etcubanas E, Parham DM, Bowman LC and Green A** ; Peripheral primitive neuroectodermal tumor(perpheral neuroepithelioma) in children. *Cancer*, 64:1952-1960, 1989.
17) **Miser JS** ; Soft tissure sarcomas in childhood. Pediatric *Clinics of North America*, 32(3):779-799, 1985.
18) **Nesbit KA and Vidone RA** ; Primitive neuroectodermal tumor(neuroblastoma) arsing in sciatic nerve of a child. *Cancer*, 37:1562-1570, 1976.
19) **Sangueza OP, Sangueza P, Valda LR, Meshul CK, Requena L** ; Multiple primitive neuroectodermal tumors. *J Am Acad Dermatol*, 31:356-361, 1994.
20) **Schmidt D, Harms D and Burdach** ; Malignant peripheral neuroectodermal tumors of childhood and adolescence. *Virchows Arch[A]*, 406:351-365, 1985.
21) **Shinoda M, Tsutsumi Y, Hata J and Yokoyama S** ; Peripheral neuroepithelioma in childhood. *Arch Pathol Lab Med*, 112:1155-1158, 1988.
22) **Shuangshoti S** ; Primitive neuroectodermal(neuroepithelial: tumor of soft tissue of the neck in a child; Demonstration of neuronal and neuroglial differentiation. *Histopathology*, 10:651-658, 1986.
23) **Varma DGK, Moulopoulos A, Sara AS, Kim EE and Wallace S** ; Case report 682. *Skeletal Radiol*, 20:391-393, 1991.
24) **Voss BL, Pysher TJ and Humphrey GB** ; Perpheral neuroepithelioma in childhood. *Cancer*, 54:3059-3064, 1984.