

# A Case of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor of the Neck Associated with Neurofibromatosis Type I

Dong Hwal Kim, Sung Su Lee, Seok Hee Lee and Dong Wook Lee

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

## 제1형 신경섬유종증에 동반된 경부 악성 말초신경초종 1예

김동활 · 이성수 · 이석희 · 이동욱

충북대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received July 26, 2010

Revised September 8, 2010

Accepted September 9, 2010

Address for correspondence

Dong Wook Lee, MD

Department of Otolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Chungbuk National University

College of Medicine,

410 Seongbong-ro, Heungdeok-gu,

Cheongju 361-711, Korea

Tel +82-43-269-6157

Fax +82-43-265-6157

E-mail dwlee@chungbuk.ac.kr

Neurofibromatosis is an autosomal dominant hereditary disorder characterized by skin abnormalities such as cafe au-lait spots, and soft tissue lesion such as generalized subcutaneous neurofibroma. Malignant peripheral nerve sheath tumor is a spindle cell sarcoma that mostly arises in the soft tissue but rarely arises in the head and neck region. Malignant peripheral nerve sheath tumor can develop from the pre-existing neurofibromas or schwannomas, and from the peripheral nerves. They can also occur after radiation therapy. Malignant peripheral nerve sheath tumor is usually associated with neurofibromatosis type I. The authors recently experienced a case of malignant peripheral nerve sheath tumor associated with neurofibromatosis type I in a 20-year-old female patient who presented with a well marginated oval shape mass in the left neck.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2010;53:657-60

**Key Words** Neurofibromatosis 1 · Nerve sheath neoplasms.

## 서론

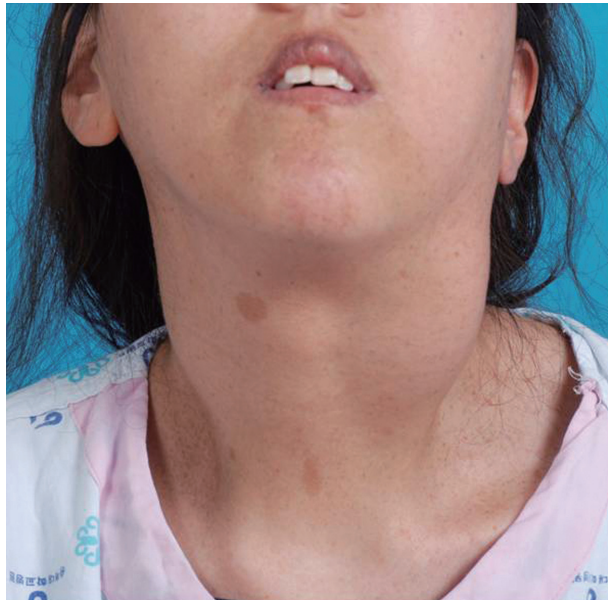
신경섬유종(neurofibroma)은 피부나 피하조직 또는 큰 신경에 주로 발생하는 단단하고 서서히 자라는 무통성 종양이며, 신경섬유종증(neurofibromatosis)은 신경섬유종의 다발성 형으로 피부나 피하 지방의 섬유종, cafe-au-lait spots를 특징적으로 나타내고 유전적으로 외배엽 형성 결함을 동반하는 질환이다. 신경섬유종은 5~10%에서 악성화 할 수 있는 것으로 알려져 있고 주로 상하지 및 체간에 발생하며 두경부에 악성 육종이 발생하는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다.<sup>1,2)</sup>

저자들은 제1형 신경섬유종증으로 진단된 환자에서 수개월 내에 급속히 성장한 경부의 악성 말초신경초종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증례

20세 여자 환자가 내원 2개월 전부터 급속히 성장하는 좌측 경부의 종물을 주소로 내원하였다. 과거력상 환자는 6년 전 척추측만증 교정수술을 받은 병력 이외에 특이사항은 없었다. 이학적 소견상 좌측 경부에 직경 7×6 cm 크기의 종물이 관찰되었고, 종물은 단단하게 고정되어 있었으며 통증이나 압통은 동반되지 않았고 경부의 임파선 종대는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 갈색 및 황갈색의 주근깨가 안면부, 체부, 액와부에 다수 관찰되었고 경부, 체부, 사지, 손등 등에 cafe-au-lait spots이 다수 관찰되었으며(Fig. 2) 안과검사상 양측 홍채에 수 개의 Lisch 결절이 확인되었다. 좌측 성대의 움직임이 약간 감소된 것 외에 다른 신경학적 장애는 관찰되지 않았다. 가족력상 환자의 모계 쪽으로 할머니, 어머니와 큰 이모가 제1형 신경섬유종증을 진단받았



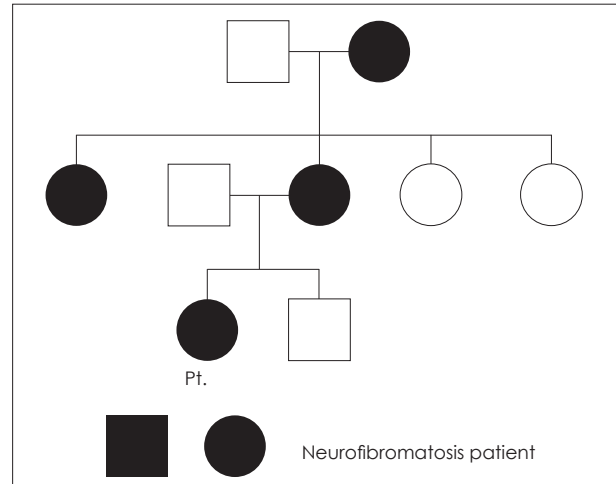


**Fig. 1.** Preoperative photograph shows 7×6 cm sized mass located in the left neck area.

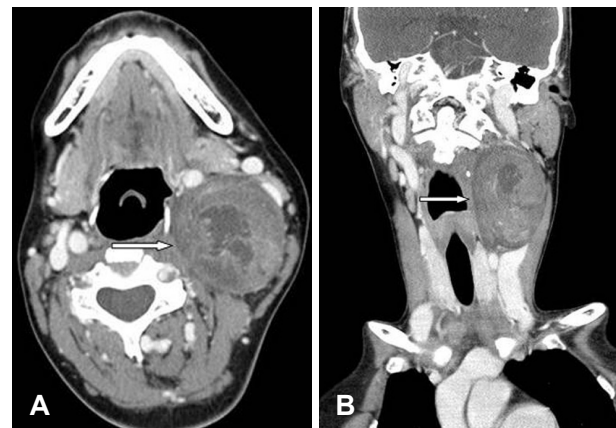


**Fig. 2.** Multiple cafe-au-lait spots of varying sizes are scattered over the back.

고 부계 쪽으로는 신경섬유종증의 가족력은 없었다(Fig. 3). 경부 전산화단층촬영 및 자기공명영상에서 좌측 총경동맥과 경정맥 사이에 7×5×5 cm 크기의 주변과 경계가 잘 그려지는 비균질한 음영을 보이는 종괴가 관찰되었다(Fig. 4). 술전 시행한 세침흡입검사에서 적절한 검체를 얻을 수 없었다. 신경원성종양 진단 하에 전신 마취하 종물적출술을 시행하였다. 종물은 환경근 바로 아래 위치에 존재하였고 주변조직으로의 침범 없이 잘 분리되었다(Fig. 5). 종물의 위치를 고려해 볼 때 종양은 미주신경으로부터 기원한 것으로 생각되어 술 중 종양과 미주신경과의 관계를 확인하기 위하여 노력하였으나 미주신경은 확인하지 못했다. 수술 후 조직검사 결과 불명확한 세포경계와 중등도의 세포질을 가진 방추상세포가 관찰되었고 면역조직화학염색에서



**Fig. 3.** Pedigree of the patient related to the neurofibromatosis.



**Fig. 4.** Enhanced axial (A) and coronal (B) CT scan shows well defined heterogeneously enhancing solid mass with central necrotic portion (arrow) at left carotid space.

S-100, Ki-67 단백질에 양성의 반응을 보여 악성 말초신경초종으로 진단되었으며 피막의 침범 소견은 보이지 않았다(Fig. 6). 말초혈액에서 시행한 염색체검사는 46, XX로 정상이었다.

수술 후 환자는 특별한 합병증 없이 퇴원하였고 수술 소견상 종물이 주변 조직으로 침윤하지 않았고 수술적으로 완전 적출되었으며 조직학적으로 피막의 침범이 없었기에 추가적인 방사선 치료나 항암치료는 시행하지 않았다. 수술 후 6개월째 외래 추적관찰 중으로 좌측 성대 움직임의 감소는 호전되지 않은 상태이며 재발 소견은 관찰되지 않고 있다.

## 고 찰

신경섬유종증은 신경섬유종의 다발성 형이나 이는 유전적으로 외배엽이 형성하는 조직의 결합을 동반하는 질환으로 상염색체 우성유전을 따르고 있으며, cafe-au-lait



spots, 전신적 신경섬유종증, 골격기형, 체성기형과 내분비계 이상이 동반된다. 신경섬유종증은 모두 8가지 형이 있으며, 그 중 가장 흔한 것이 제1형으로 17번 염색체의 17q11.2 neurofibromin을 생성하는 유전자에 의하여 발생한다. 1987년 National Institute of Health(NIH)에서 열린 Consensus Development Conference에서 1형 신경섬유종증(NF1)의 객관적인 진단기준을 제시하였다. 사춘기 이전이면 최대직경 5 mm 이상, 사춘기 이후이면 최대 직경이 15 mm 이상의 cafe-au-lait spots이 6개 이상, 액와부와 서혜부의 주근깨, 시신경 교종, 둘 이상의 신경섬유종 또는 하나의 얼기상의 신경종(plexiform neurofibroma), 접형골의 형성 이상이나 장골의 피질이 얇아지는 것과 같은 전형적인 골병변, 두 개 이상의 Lisch 결절, 직계 가족에서 환자 발생의 가족력 등의 조건 중 2가지 이상의 항목이 보이면 진단된다. 본 환자의 경우 직경 15 mm 이상의 cafe-au-lait spots이 6개 이상 존재하고 액와부 및 서혜부의 주근깨 및 홍채의 Lisch 결절이 관찰되었으며 신경섬유종증의 가족력과 척추의 골병변으로 인해 교정수술을 받은 병

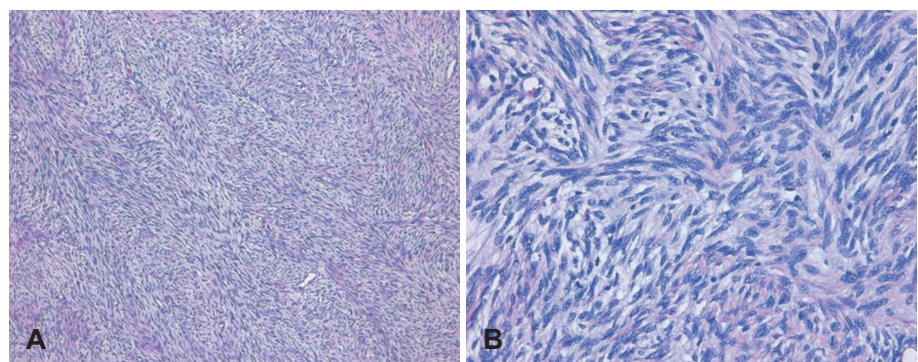


**Fig. 5.** Gross finding of the excised tumor shows a ovoid yellowish mass with smooth surface.

력이 있어 제1형 신경섬유종으로 진단할 수가 있었다. 제1형 신경섬유종증 환자의 경우 악성 종양이 발병할 확률이 평균 인구집단에 비하여 높고 신경섬유종은 5~10%에서 악성화할 수 있는 것으로 보고되고 있어 특별한 관찰이 필요하다.<sup>3,4)</sup>

악성 말초신경초종(malignant peripheral nerve sheath tumor)은 연조직의 방추상세포육종(spindle cell sarcoma)으로 말초신경, 뇌신경 등의 신경초를 구성하는 세포로부터 발생하는 것으로 알려져 있다. 악성 말초신경초종은 드문 종양으로 모든 악성 연부조직종양의 5%를 차지하며 주로 사지의 근위부나 몸통에서 발생하고 두경부 영역에서는 전체종양의 10% 미만을 차지한다.<sup>1,5)</sup> 이는 정상의 말초신경과 신경섬유종에서 모두 발생할 수 있고 30%에서는 산발성으로 발생하나 약 70%에서는 제1형 신경섬유종증과 관련이 있으며 방사선 조사가 발암의 위험요인으로 알려져 있다. 성별과 인종의 차이는 없으며 20~50대에 호발하는데 신경섬유종증을 동반하는 경우는 산발성으로 발생하는 경우에 비해 발생연령이 더 빠른 것으로 보고되고 있다.<sup>6)</sup> 본 증례에서는 신경섬유종증을 동반하였으나 방사선 조사의 과거력은 없었다. 제1형 신경섬유종증 환자에서 10년 이상의 병력을 가진 경우 악성 변화의 가능성이 높는데, 주로 신경섬유종이 갑자기 급속도로 커지거나 통증과 같은 임상 증상이 생기는 경우 악성 종양을 의심해야 한다.<sup>4)</sup>

악성 말초신경초종은 내부에 흔히 국소적인 괴사를 동반하며 육안적으로 원형 혹은 방추형을 보이며 주변 신경이나 연부조직으로의 침범이 흔히 관찰된다. 본 증례의 경우 종물은 두꺼운 가성피막(pseudocapsule)으로 둘러싸여 있으면서 주변으로의 침범이나 주위 조직과의 유착은 보이지 않았다. 조직학적으로 유사분열이 활발한 가늘고 굵은 모양의 핵과 불분명한 세포질을 갖는 촘촘히 압축된 과염색질의 서로 엮힌 모양의 방추상 세포들을 특징으로 한다.<sup>7)</sup> 면역조직화학염색에서는 Vimentin과 S-100 단백, NSE, neurofilament와 같은 신경항원에 대한 양성 반응을 보이며 상피세포, 근육세포의 분화와 관련된 항체에 음성 반응을 보



**Fig. 6.** Microscopically, the tumor shows interlacing bundles of spindle cells (A)(H&E,  $\times 100$ ). Tumor cells having wavy shaped hyperchromatic nuclei and frequent mitotic figures (B)(H&E,  $\times 400$ ).



인다. 이는 악성 말초신경초종 진단에 있어서 결정적인 역할을 한다. 본 증례의 경우 S-100과 Ki-67단백에 양성 반응, SMA, Desmin, CD56 등에 음성 반응을 보여 진단할 수 있었다.<sup>8)</sup>

악성 말초신경초종은 두꺼운 가성피막(pseudocapsule)에 둘러싸여 있으므로 흡인 생검은 적당하지 않은 것으로 알려져 있고 개방성 생검으로 진단을 내리게 된다. 본 증례에서는 술 전에 시행한 세침흡인검사에서 적절한 검체를 얻을 수 없어 진단 및 치료적 목적으로 수술적 적출을 시행하였고 술 중 동결절편검사는 시행하지 않았는데, 동결절편검사로는 악성 말초신경초종을 진단할 수 없고 방추세포종양의 여부만을 확인할 수 있기 때문이다.

전산화단층촬영은 종물의 주변기관으로의 침범 유무를 확인하고 병기 결정을 하는 데 도움이 된다. 악성 말초신경초종은 전산화단층촬영에서 비교적 경계가 명확하고 비균질한 등밀도 또는 저밀도 음영의 종괴를 보인다. 조영증강 영상에서 종괴 내 괴사된 부분은 지속적인 저밀도 음영을 보이는데, 이 병소는 불량한 예후인자 중 하나로 악성도가 높음을 의미한다. 본 증례와 같이 경부에 신경원성 종양이 의심되는 경우에는 부신절종 등 동일 부위에 발생 가능한 다른 종류의 종양을 감별하기 위해 자기공명영상 촬영이 필요하다.<sup>9)</sup> 악성 말초신경초종은 빠르게 주위 조직으로 광범위하게 침투하며, 주로 혈관을 통해 폐, 간 및 골부위로 전이가 잘 되며 주위 림프절의 침범은 드물다.<sup>10)</sup>

치료로는 원발 부위에 대한 경계부절제술이나 광범위 절제술이 원칙이며 주요 신경에 이환된 경우에는 신경과 분리해서 절제할 수 없으며 해당신경의 한 구간을 절제해야 한다. 절제의 범위는 1~2 cm 가량의 자유 절제연을 두는 것이 최근의 추세이나 두경부 영역에 발생한 경우에는 현실적으로 광범위 절제술을 시행하기가 쉽지 않다. 대개의 경우 림프절을 침범하지 않기 때문에 경부 림프절 청소술 시행은 바람직하지 않다. 완전절제가 어려운 경우, 수술 후 절제연이 불확실한 경우, 전이가 있는 경우 보조적 방사선 치료나 항암치료를 시행하여 국소적인 재발을 방지할 수 있으나 혈행성 원격전이의 빈도와 궁극적인 예후에는 영향을 주지 않은 것으로 보고되고 있다.<sup>11,12)</sup> 본 증례의 경우 주변기관 및 연부조직으로의 침범이 없었으며 종물의 완전한 적출이 이루어졌고 조직학적으로 피막의 침범이 없었기 때문에 방사선치료나 항암화학요법은 시행하지 않았다.

예후에 영향을 주는 가장 중요한 요인은 종양의 조직학적 악성도, 원발 부위 종양의 크기, 세포의 다형성과 유사분열 활성도 등이다.<sup>5,13)</sup> 그리고 제1형 신경섬유종 환자에서 발생한 악성 말초신경초종의 예후는 제1형 신경섬유종증과

무관하게 발생한 악성 말초신경초종보다 좋지 않은 것으로 보고되고 있다.<sup>14)</sup> 본 환자의 경우 종양의 크기가 비교적 크고 조직학적 악성도 및 세포의 유사분열 활성도가 높아 불량한 예후인자를 가지고 있긴 하지만 수술적으로 완전적출을 하였기에 정기적인 추적관찰을 하고 있다.

저자들은 제1형 신경섬유종증에 동반되어 발생한 경부의 악성 말초신경초종 1예를 경험하였기에 보고하는 바이며 제1형 신경섬유종증 환자에 있어 갑작스런 종물의 크기증가나 증상발현이 있을 때, 세침흡인검사나 영상의학적 검사에서 양성 소견으로 보이더라도 악성의 가능성을 염두에 두고 적극적인 진단과 치료가 필요하리라 생각한다.

## REFERENCES

- 1) Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumours. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986;57(10):2006-21.
- 2) Preston FW, Walsh WS, Clarke TH. Cutaneous neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease); clinical manifestations and incidence of sarcoma in sixty-one male patients. *AMA Arch Surg* 1952;64(6):813-27.
- 3) Brasfield RD, Das Gupta TK. Von Recklinghausen's disease: a clinicopathological study. *Ann Surg* 1972;175(1):86-104.
- 4) D'agostino AN, Soule EH, Miller RH. Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease). *Cancer* 1963;16:1015-27.
- 5) Storm FK, Eilber FR, Mirra J, Morton DL. Neurofibrosarcoma. *Cancer* 1980;45(1):126-9.
- 6) D'agostino AN, Soule EH, Miller RH. Primary malignant neoplasms of nerves (malignant neurilemmomas) in patients without manifestations of multiple neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease). *Cancer* 1963;16:1003-14.
- 7) Bilgic B, Ates LE, Demiryont M, Ozger H, Dizdar Y. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1. *Pathol Oncol Res* 2003;9(3):201-5.
- 8) Daimaru Y, Hashimoto H, Enjoji M. Malignant peripheral nerve-sheath tumors (malignant schwannomas). An immunohistochemical study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 1985;9(6):434-44.
- 9) Van Herendael BH, Heyman SR, Vanhoenacker FM, De Temmerman G, Bloem JL, Parizel PM, et al. The value of magnetic resonance imaging in the differentiation between malignant peripheral nerve-sheath tumors and non-neurogenic malignant soft-tissue tumors. *Skeletal Radiol* 2006;35(10):745-53.
- 10) Punjabi AP, Haug RH, Chung-Park MJ, Likavek M. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the parotid gland: report of case. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54(6):765-9.
- 11) Elias MM, Balm AJ, Peterse JL, Keus RB, Hilgers FJ. Malignant schwannoma of the parapharyngeal space in Von Recklinghausen's disease: a case report and review of the literature. *J Laryngol Otol* 1993;107(9):848-52.
- 12) Sordillo PP, Helson L, Hajdu SI, Magill GB, Kosloff C, Golbey RB, et al. Malignant schwannoma-clinical characteristics, survival, and response to therapy. *Cancer* 1981;47(10):2503-9.
- 13) Greager JA, Reichard KW, Campana JP, DasGupta TK. Malignant schwannoma of the head and neck. *Am J Surg* 1992;163(4):440-2.
- 14) Looe TR, North JH Jr, Werness BA, Nangia R, Mullins AP, Hicks WL Jr. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the head and neck: analysis of prognostic factors. *Otolaryngol-Head Neck Surg* 2000;122(5):667-72.