

## 제1형 신경섬유종증 환자에서 발생한 다발성 암 1예: 위장관기질종양, 유방암 및 바터팽대부암

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과학교실

김효은 · 조재용 · 황창혁 · 양서연 · 천유진 · 최성민 · 최성은

### Three Types of Cancer in a Patient with Neurofibromatosis Type I: Gastrointestinal Stromal Tumor, Breast and Ampulla of Vater Cancer

Hyoeyun Kim, Jae Yong Cho, Changhyeok Hwang, Seoyeon Yang, Youjin Chun, Sungmin Choi, and Sungeun Choi

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is an autosomal dominant disorder with a prevalence of approximately 1 in 3,500 live births. NF-1 predisposes to various benign and malignant neoplasms. Neurological malignancies are most frequent, but the risks of non-nervous system tumors, such as of the esophagus, stomach, colon, liver, biliary tract, pancreas, lung, melanoma, thyroid gland, female breast and ovaries, are also increased. Malignant tumors are the most common cause of death in patients with NF-1. Cases with double primary tumors have been reported, but cases involving three or more primary cancers are rarely reported. Therefore, we present the case of a NF-1 patient diagnosed with gastrointestinal stromal tumor, breast cancer and ampulla of Vater cancer. (Korean J Med 2016;90:154-158)

**Keywords:** Neurofibromatosis; Gastrointestinal stromal tumors; Breast neoplasm; Ampulla of vater

#### 서 론

신경섬유종증은 피부 및 신경계에 특징적인 소견을 나타내는 질환으로 상염색체 우성 질환이다. 다음의 7가지 임상적 특징 중 2가지 이상의 경우 진단하게 된다. 사춘기 이전에는 5 mm 이상, 사춘기 이후에는 15 mm 이상의 밀크커피색 반점이 6개 이상, 2개 이상의 말초신경섬유종 혹은 1개의 총

상형 신경섬유종 동반, 홍채 과오종(lisch 결절), 골격계 이상, 시신경종, 액와부나 서혜부 주근깨, 직계가족 중 제1형 신경섬유종증을 진단받은 경우 등이 있다[1]. 제1형 신경섬유종증의 경우 악성종양의 발생 위험이 높은 것으로 알려져 있으며 두 종류의 원발종양 발생에 대한 보고 또한 다수 있으나, 세 종류 이상의 원발종양 발생에 대한 보고는 매우 드물며, 국내에는 보고된 바가 없다. 저자들은 제1형 신경섬유종증

Received: 2015. 4. 13

Revised: 2015. 5. 28

Accepted: 2015. 8. 18

Correspondence to Jae Yong Cho, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea

Tel: +82-2-2019-3319, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: CHOJY@yuhs.ac

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

환자에게서 위장관기질종양, 유방암, 바터팽대부주위 선암이 발생한 1예를 경험하여 보고하고자 한다.

## 증 례

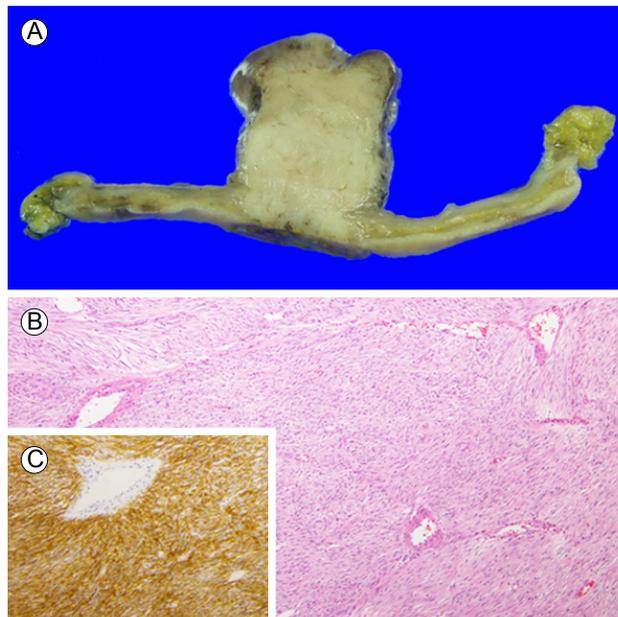
54세 여자 환자가 내원 2일 전부터 흑색변, 내원 1일 전부터 어지러운 증상이 있어 연고지 병원을 내원하여 시행한 위내시경 검사상 십이지장의 종괴 소견이 관찰되어 추가 검사 및 치료를 위해 본원에 입원하였다. 53세에 진단받은 고혈압으로 경구투약 중이었으며, 30대 이후부터 전신의 피부에 신경섬유종이 발생하였으나 특별한 진단이나 치료는 받지 않았다. 환자의 아버지도 피부의 신경섬유종 소견이 있었으나 진단 및 치료를 받지 않는다고 하였다. 내원 당시 활력 증후는 혈압 139/75 mmHg, 맥박 75회/분, 호흡수 111회/분, 체온 36.5°C였다. 전신의 피부에 다발성 결절성 병변이 관찰되었으며, 동통 및 압통은 없었고, 체간부에 밀크커피색 반점들이 관찰되었으며 가슴, 액와부에 주근깨가 있었다 (Fig. 1). 백혈구 수 16,530/mm<sup>3</sup> (분엽핵호중구 81.8%, 림프구 13.2%), 혈색소 8.4 g/dL, 혈소판 289,000/mm<sup>3</sup>였다. 생화학 검사상 혈액요소질소 40.3 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 혈청 나트륨 131 mmol/L, 칼륨 3.9 mmol/L, 총 단백 5.3 g/dL, 알부민 3.8 g/dL이었고, 암배아항원(carcinoembryonic antigen, CEA) 1.4 ng/mL, CA 19-9 8.5 U/mL였다. 복부 컴퓨터단층촬영상 조영 증강 소견을 보이는 30 mm, 8 mm의 십이지장 종괴가 관찰되었다. 위 내시경에서 십이지장 세 번째 부분에 25 mm의 궤양 소견을 동반한 둥근 융기된 병변이 관찰되었으며 위에서는 10 mm, 6 mm, 5 mm 크기의 점막하 병변이 관찰되었다. 모든 병변에서 쿠션징후는 음성이었다. 환자는 출혈 증상이



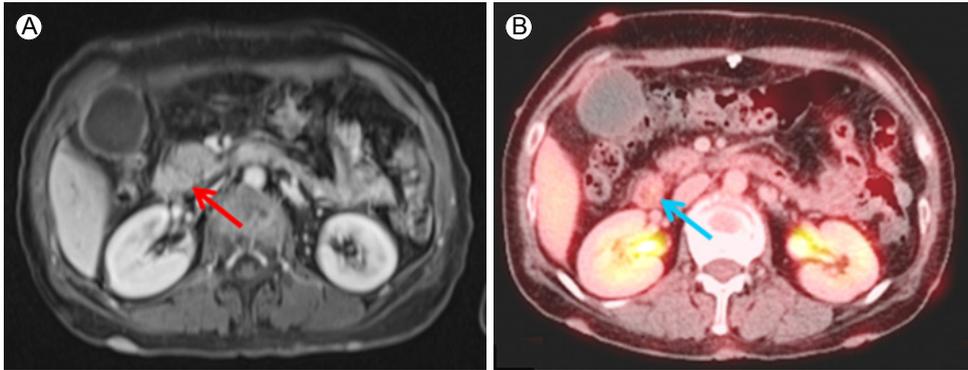
**Figure 1.** Multiple neurofibromas and café au lait spots distributed throughout the body.

있었으며 내시경 조직검사상 위장관 기질종양 소견이 보여 십이지장의 분절성 절제술 시행하였으며, 육안상 소장의 장간막에 4개의 파종성 위장관기질종양 소견이 관찰되었다. 조직검사 결과 25 mm의 저위험도 위장관기질종양으로 판명되었으며 유사분열 수는 3/50 HPF였다. 장막(serosa)에서 점막(mucosa)까지 침범 소견을 보였고, 절제연은 음성이었다. 면역조직화학염색 검사 결과 C-Kit, CD34는 양성, platelet-derived growth factor receptor (PDGFRA), smooth muscle actin, S100은 음성이었다(Fig. 2). 병리학적 소견상 저위험도 위장관기질종양이었으나 수술시 육안상 소장의 장간막의 파종성 위장관기질종양 소견이 있어, 수술 후 보조요법으로 imatinib (400 mg QD)으로 투여를 시작하였다. 추적관찰을 위해 시행한 복부 컴퓨터단층촬영상 십이지장의 10 mm 미만의 작은 위장관기질종양은 큰 변화는 없었고, 1년간 imatinib (400 mg QD) 복용 후 재발의 소견이 없어 치료를 종결하였다.

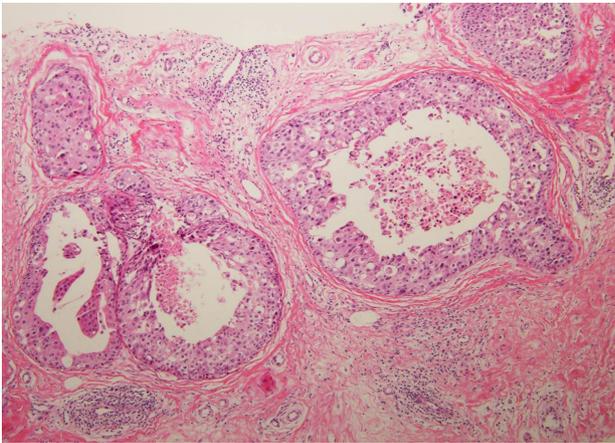
56세에 추적관찰을 위해 시행한 복부 컴퓨터단층촬영상 간내, 간의담관 확장 및 원위부 총담관에 연조직 음영의 종괴가 관찰되었다. 자기공명영상 검사 및 내시경적 초음파 검사를 시행하였으며, 원위부 총담관 침범이 있는 9 × 7 mm 가량



**Figure 2.** (A) Gross findings. The specimen composed of segmental resection of the duodenum. The mass is 2.5 cm in size and involves the mucosa to serosa. (B) Microscopic and immunohistochemical findings of the GIST. The tumor composed of spindle-shaped cells including three cells in mitotic phase/50 high-power fields (H&E stain, ×100). (C) The tumor cells showed immunoreactivity for C-kit (inset, C-kit, ×100). GIST, gastrointestinal stromal tumor.



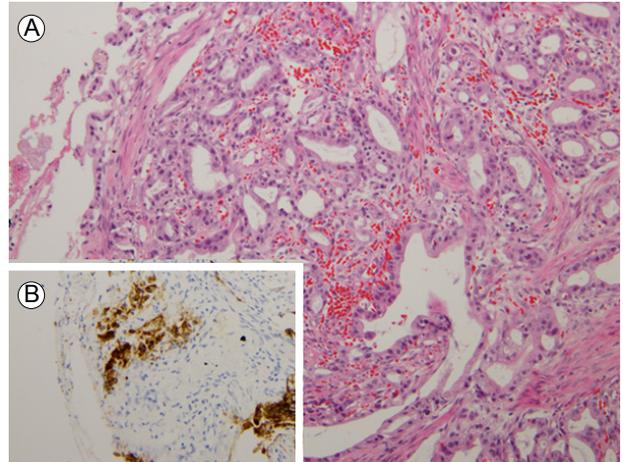
**Figure 3.** (A) Liver MRI (T1 image) shows the ~0.7 cm perampullary mass (arrow). (B) PET-CT shows the mild hypermetabolic lesion in the distal common bile duct, suggesting ampulla of Vater cancer (arrow). MRI, magnetic resonance imaging; PET-CT, positron emission tomography-computed tomography.



**Figure 4.** Microscopic findings of the right breast, indicating the presence of ductal carcinoma in situ (H&E, ×100).

의 바터팽대부주위암 의심 소견이 보여 조직검사를 시행하였으나 만성 비특이적 염증 외에 악성세포는 관찰되지 않았다(Fig. 3). 위장관기질종양 재발 가능성이 있다고 판단되어 imatinib (600 mg QD)으로 투여를 시작하였다. 이후 2-3개월 간격으로 종양표지자(CEA, CA 19-9) 및 복부 전산화단층촬영 검사로 추적관찰하였으며, 재발의 악화 소견은 없었다.

또한 pozitron emission tomography-computed tomography 상 우측 유방의 fluorodeoxyglucose 섭취 증가 소견을 보여, 우측 상외 사분면의 종괴에 대해 초음파 유도하 핵생검을 시행하였다. 조직검사 결과 유방 관상피내암(ductal carcinoma in situ)이 확인되었으며, 에스트로겐수용체 음성, 프로게스테론수용체 음성(ER/PR(-/-)), HER2 양성(3+), p53 양성 소견을 보였고, 오른쪽 액와의 10 mm 크기의 림프절의 미세침흡인생검 결과는 음성이었다(Fig. 4). 유방암에 대



**Figure 5.** Microscopic findings of the ampulla of Vater cancer. (A) Poorly differentiated adenocarcinoma (H&E, ×200). (B) Tumor cells showed immunoreactivity for CEA (inset, CEA, ×200). CEA, carcinoembryonic antigen.

한 평가 및 수술적 치료 필요한 상황이었으나 환자는 유방암에 대한 병식이 없고, 경제적 문제로 인해 치료를 거부하여, imatinib (600 mg QD) 경구투약을 유지하며 외래 추적관찰하였다.

57세에 환자는 오른쪽 유방 통증, 황달로 주소로 내원하여 재입원하였다. 내원 당시 총빌리루빈 8.5 mg/dL, 직접빌리루빈 4.5 mg/dL, 아스파르테이트 아노전이효소(AST) 91 IU/L, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 163 IU/L, 알칼리성 인산 분해효소(ALP) 413 IU/L, 감마-글루타밀전이효소(Gamma-GT) 915 IU/L, 암배아항원(CEA) 24.8 ng/mL, CA 19-9 33.1 U/mL 소견을 보였다. 컴퓨터단층촬영상 8.7 cm의 오른쪽 유방암 및 종격동, 흉곽의 다수의 림프절 전이소견이 관찰되었다.

또한 간내, 간의담관 확장 악화소견을 보여 내시경 역행 췌담관조영술 시행한 결과 바터팡대부주위의 궤양성 병변이 확인되어 조직검사를 시행하였다. 조직검사상 저분화형 선암(adenocarcinoma, poorly differentiated)으로, 바터팡대부주위암으로 확인되었으며, 면역조직화학염색 결과 CEA 양성, CD56 음성 소견을 보였다(Fig. 5). 환자는 유방암 및 바터팡대부주위암에 대해 고식적 항암화학요법(palliative paclitaxel + trastuzumab chemotherapy) 치료를 시작하였으며, 3차 항암 치료 이후 추적관찰을 위해 시행한 복부 전산화단층촬영 검사상 부분관해 소견을 보였으며, 이후 7차 항암 치료까지 진행하였으나 환자 전신 상태 악화 및 암 진행되는 소견을 보여, 보존적 치료하며 경과관찰 후 연고지 병원으로 이전하였다.

## 고 찰

제1형 신경섬유종증은 상염색체 우성 유전 질환으로, 3,500명당 1명 정도의 빈도로 발생하는 질환이다[1]. 제1형 신경섬유종증은 neurofibromin (NF)-1이라고 하는 종양 억제 유전자의 변이에 의해 발생하는 질환으로 알려져 있다. NF-1 유전자는 염색체 17q11.2에 위치하며, neurofibromin을 생성하는데 이는 세포성장 및 분화에 관여하는 p21-ras 활성화를 억제한다. 따라서 NF-1의 유전자 변이는 ras 관련 신호전달체계에 관여하여 세포 분열을 촉진하게 되며, 이로 인해 종양의 발생 및 성장을 촉진하게 된다[2]. 제1형 신경섬유종증 환자들에서 다양한 종류의 양성, 악성 신생물이 발생하는 경향이 있으며, 일반 대중에 비해 제1형 신경섬유종증 환자에게 더 많은 악성종양이 발병한다. 특히 신경내분비계 종양(시신경종, 성상교종, 청신경종, 신경섬유초종, 수막종 등)의 발병률이 높지만, 비신경내분비계 종양, 예를 들어 식도, 위, 대장, 간, 담도, 췌장, 폐, 흑색종, 갑상선, 여성의 경우 유방 및 난소암 등의 발병 또한 높은 것으로 보고되어 있다[3]. 연령에 따라 발생하는 종양의 종류의 차이가 있는데, 주로 횡문근육종, 신경모세포종, 시신경종양 및 뇌종양(별아교세포종 등) 등은 주로 소아에서 빈번히 발생하며, 위장관기질종양, 유방암, 크롬친화성 종양 등은 성인에서 주로 더 발생하는 것으로 보고되어 있다. 이러한 악성종양은 제1형 신경섬유종증 환자의 가장 흔한 주된 사인이므로 제1형 신경섬유종증 환자에서 암 발생에 대한 조기 검진 및 치료가 환자의 예후에 중요하겠단다[4].

제1형 신경섬유종증 환자에서 종양의 발병이 높은 것은 널리 알려져 있으며, 두 종류의 원발종양 발생에 대한 증례 또

한 다수 보고되어 있다. 하지만 세 종류의 비신경계 원발종양 발생에 대한 보고는 극히 드물며, 일본 사례로 폐암(adenosquamous cell carcinoma), 위장관기질종양, 십이지장 유암종(duodenal carcinoid tumor)이 제1형 신경섬유종증 환자의 부검 결과로 보고된 증례가 있으나[5] 아직까지 국내에서는 한 환자에게 세 종류 이상의 비신경계 원발종양이 발생한 증례 보고는 없다.

제1형 신경섬유종증 환자에서 위장관기질종양의 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 위장관기질종양의 수술적 절제가 현재로서는 유일한 근치적 치료이며, 전이로 수술이 불가능하거나, 수술 이후 보조요법으로 타이로신 인산화 효소 억제제인 imatinib 치료가 고려된다. 보통 위장관기질종양의 경우 80%에서 C-kit 유전자 변이가 동반되나, 제1형 신경섬유종증 환자의 경우 C-kit, PDGFRA 유전자 변이는 음성인 경우가 대부분이며 따라서 imatinib 치료에 반응이 좋지 않은 것으로 알려져 있다[6]. 본 증례의 경우 특징적으로 C-kit 유전자 변이 양성이었으며, imatinib의 치료 효과가 있었던 것으로 생각된다.

50세 미만의 제1형 신경섬유종증의 여성 환자에서는 중등도 위험의 유방암 발생 가능성이 있으며 일반 여성에 비해 5배 정도 유방암 발생 위험이 높다. Johns Hopkins 보고에서는, 18세 이상의 여성 환자는 매년 의사에게 임상적 진찰을 받는 것을 권고하며, 40세 이상의 여성 환자는 매년 의사에게 임상적 진찰 및 유방촬영술 시행을 권고하고 있다[7]. 따라서 신경섬유종증 환자를 대상으로, 유방암 유병률에 대한 연구를 통한 조기 검진에 대한 권고안 마련은 환자의 예후에 영향을 미칠 수 있겠다. NF-1와 BRCA 1의 유전자 좌위(loci)가 가까운 거리에 위치하여 유전자 변이가 함께 발생할 가능성에 대해 제시하고 있는 등 제1형 신경섬유종증과 유방암에 대한 유전자적, 분자생물학적 기전에 대한 보고는 있으나 명확한 기전에 대해 밝혀진 바는 없다[8].

제1형 신경섬유종증 환자에서 3-15% 가량의 위장관 종양이 발견되며, 주로 위장관기질종양, 유암종이 발생하며, 갈색세포종 및 위, 췌장, 소장, 대장 등의 위장관 선암 발생 증례도 보고되어 있다[9]. 따라서 신경섬유종증 환자에서 내시경 등의 주기적 검진을 통한 위장관 종양의 조기 발견을 통한 적절한 치료가 필요하다.

제1형 신경섬유종증 환자의 일부에서는 인지 장애, 낮은 지능지수 및 학습 장애 등이 동반될 수 있는 것으로 알려져 있다[10]. 본 증례의 환자 또한 인지 장애가 동반되어 있었으며, 병에 대한 인식이 없었다. 또한 사회경제적 지위가 낮아

검사 및 치료에 제한이 있었던 분으로, 이로 인해 적절한 시기의 치료가 진행되지 못하였다. 암에 대한 조기 검진 및 치료는 환자의 예후를 향상시킬 수 있겠으나, 환자의 경제적 상황이나 병식에 대한 이해 또한 환자의 치료에 있어 고려해야 할 부분임을 본 증례를 통해 알 수 있었다.

제1형 신경섬유종증 환자에서 악성종양의 발생이 높은 것으로 알려져 있으나 세 종류의 비신경계 종양이 한 환자에서 발생한 보고는 거의 없으며, 국내에서는 보고된 바가 없다. 저자는 본 증례를 통해 제1형 신경섬유종증 환자에서 여러 종류의 원발암이 발생할 수 있음에 대해 경험하였다. 제1형 신경섬유종증은 비록 양성 질환이나 다양한 종류의 종양이 발생할 수 있으므로, 이에 대한 검진 및 치료가 환자의 예후에 영향을 미칠 수 있을 것이며, 이들 환자에서의 종양 발생에 대한 유전자적, 분자생물학적 연구가 더 필요하겠다.

## 요 약

저자는 제1형 신경섬유종증 환자에서 동반된 세 종류의 종양(위장관기질종양, 유방암 및 바터팡대부암) 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 제1형 신경섬유종증; 위장관기질종양; 유방암; 바터팡대부

## REFERENCES

1. Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. *Oncologist*

- 2000;5:477-485.
2. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 1996;33:2-17.
  3. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer* 2013;108:193-198.
  4. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009;10:508-515.
  5. Satoh M, Wakabayashi O, Araya Y, Jinushi E, Yoshida F. Autopsy case of von Recklinghausen's disease associated with lung cancer, gastrointestinal stromal tumor of the stomach, and duodenal carcinoid tumor. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2009;47:798-804.
  6. Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, Wardelmann E, Hohenberger P. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res* 2008;14:4550-4555.
  7. Madanikia SA, Bergner A, Ye X, Blakeley JO. Increased risk of breast cancer in women with NF1. *Am J Med Genet A* 2012;158A:3056-3060.
  8. Ceccaroni M, Genuardi M, Legge F, et al. BRCA1-related malignancies in a family presenting with von Recklinghausen's disease. *Gynecol Oncol* 2002;86:375-378.
  9. Costi R, Caruana P, Sarli L, Violi V, Roncoroni L, Bordi C. Ampullary adenocarcinoma in neurofibromatosis type 1. Case report and literature review. *Mod Pathol* 2001;14:1169-1174.
  10. Ozonoff S. Cognitive Impairment in Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet* 1999;89:45-52.