

두개강외 전이를 동반한 신경교육종 - 증례 보고 -

아주대학교 의과대학 신경외과학과 및 해부병리학교실

안 영 환 · 조 경 기 · 안 영 민
윤 수 한 · 조 기 홍 · 심 철*

Gliosarcoma with Multiple Extracranial Metastasis

- Case report -

Young Hwan Ahn, Kyung Gi Cho, Young Min Ahn
Soo Han Yoon, Ki Hong Cho and Chull Shim*

Departments of Neurosurgery, and Pathology*,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

The authors report a rare case of intracranial gliosarcoma associated with extracranial metastases. Computerized tomography and magnetic resonance imaging revealed a large mass involving the left sylvian fissure and a small round mass in the right frontal area. Chest X-ray showed a suspicious coin lesion; but a few small nodular densities, suspicious of metastasis, were noted on the chest CT. Grossly total resection of the tumor was achieved via CT-guided stereotactic fronto-temporal craniotomy. The supero-lateral part of the tumor was well demarcated from the surrounding non-neoplastic brain tissue, but at the medio-basal part, it was difficult to distinguish the tumor margin from the adjacent brain tissue. Histologically the tumor was diagnosed as gliosarcoma composed of two components, namely sarcomatous and glioblastomatous ones. The masses in the lung and breast were diagnosed to be a metastatic gliosarcoma by percutaneous needle biopsy. The patient received radiation therapy after surgery.

Key Words: Gliosarcoma, Extracranial metastasis, MRI, CT

서 론

뇌종양 중에서 mixed cell variant의 빈도는 전체 뇌종양의 약 2% 정도이며, 성상세포종의 5%, 역형성 성상세포종의 약 8%를 차지한다¹. 악성 뇌종양의 두개강외 전이의 대부분은 방사선 치료, 뇌종양의 제거수술 또는 뇌 척수액 단락술 후에 많이 발생하며, 수술이나 방사선 치료의 병력이 없이 발생하는 경우는 매우 드물다. mixed cell variant의 일종인 신경교육종의 두개강외 전이는 주로 폐나 복강내 장기에서 발생한다. 본 교실에

저자연락처: 안영환, (442-749) 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지 아주대학교병원 신경외과, Tel (0331) 219-5663

서는 복강내 전이의 증거가 없이 폐와 유방으로 두개강외 전이가 발생한 신경교육종 1예를 수술 치험하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

주소 및 현병력: 본 34세 오른손잡이 여자 환자는 내원 2개월 전부터 진행성으로 악화되는 두통 및 오심과 우측 편마비를 주소로 내원 하였다. 내원 10일 전부터는 우측 편마비가 Grade 0~1 정도로 더욱 악화 되었다.

과거력 및 가족력: 1년의 당뇨병 병력이 있으나 특별한 치료를 받지 않았다.

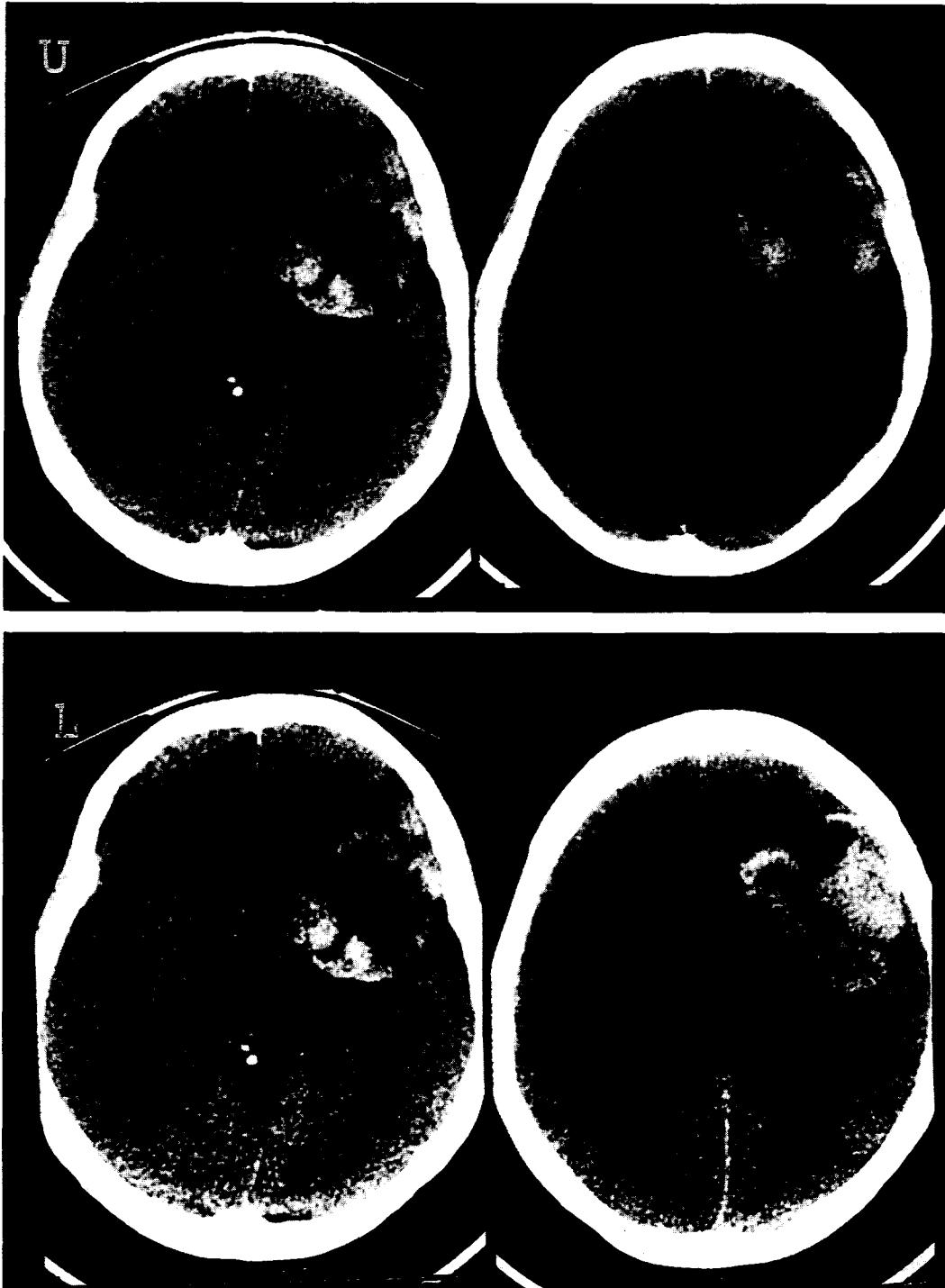


Fig. 1. Pre and Post-enhanced brain computed tomogram show a mass lesion in the left fronto-temporal area. The irregular outline is noted along with multiple central hypodense area of decreased uptake of the contrast that represent necrotic areas. The ipsilateral ventricle is effaced by the space-occupying lesion. No additional abnormal lesion is identified.

이학적 및 신경학적 검사: 내원 당시 혈압, 맥박등은 정상 범위 내였으며, 의식은 간헐적인 의식혼돈을 보이는 정도였다. 양안의 안저경 검사상 시신경 유두 부종 소견이 관찰 되었으며 우측 편마비 (Grade 0~1), 바빈 스키씨 징후 양성 소견을 보였다.

임상 검사 소견: 말초 혈액 검사 및 혈청 생화학 검사상 정상 이었고, 혈당 검사에서도 정상 범위 이내 였다.

방사선학적 검사 소견: 두개골 단순 X-선 촬영 소견 상에는 특이 소견이 없었으나 단순 흉부 X-선 촬영상 우측 폐문부에서 둥근 형태의 병변이 의심 되었다. 뇌 전산화 단층촬영상 좌측 전두-측두부에서 실비안 정맥동의 주행 근처에 발생한 비정형성 조영증강의 소견을 보이고, 주위 조직과 경계가 뚜렷하지 않은 종양이 관

찰 되었다. 병변 주변에서 뇌부종에 의한 저밀도 음영 소견이 관찰 되었으며, 좌측 측뇌실이 압박되어 있으나 수두증의 소견은 관찰 되지 않았다. 우측 전두부등에서는 이상소견이 관찰 되지 않았다(Fig. 1). 뇌 자기공명 T1-WI 및 Gd 조영 증강 촬영상 좌측 상-외측부 병변은 주변과의 경계가 뚜렷해 보이고 비교적 균일하고 강하게 조영 증강이 되었으며, 내하측부위는 상-외측에 비해 상대적으로 더 강하게 조영 증강이 되었으나 조영 증강이 잘 안되는 중심부와 출혈성 변화에 의한 이상 소견이 관찰 되었고 주변 뇌의 부종성 변화도 현저하였다. 우측 전두부의 종양은 Gd에 의해 강하게 조영 증강이 되었으나 주변의 부종성 변화는 없었다. T2-WI상 좌측 전두-측두부 병변의 외측은 주변과 경계가 뚜렷해 보이고 내하측에 비해 상대적으로 고신호 강도의 소견

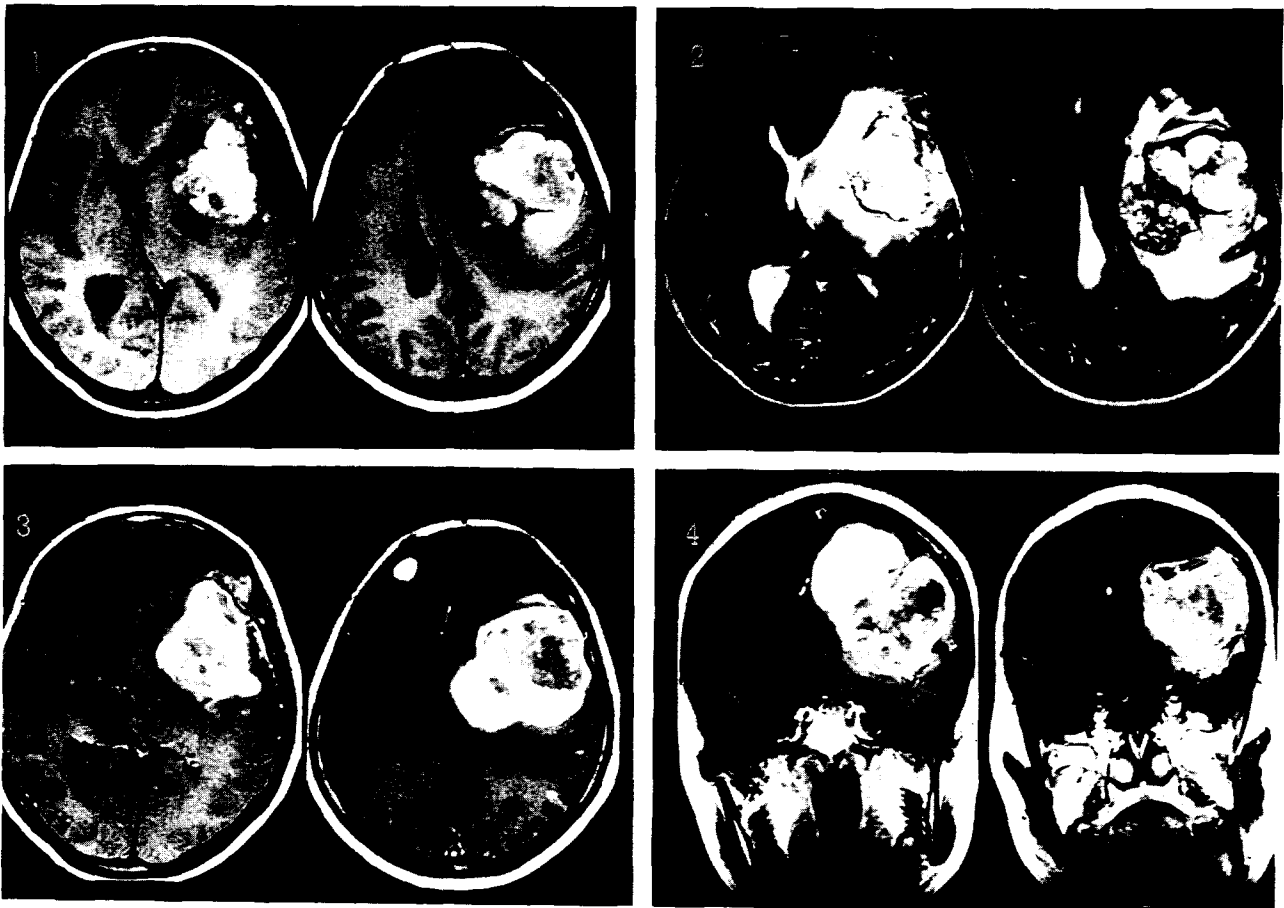


Fig. 2. T1 WI(1), T2 WI(2), Gd enhanced T1 axial(3) and coronal(4) brain MRI show a mass in the left frontotemporal and another mass in the right frontal area. The lateral portion of the left fronto-temporal mass is well demarcated and relatively minimal brain edema is visible. The medio-basal portion of the lesion, it is difficult to distinguish the margin of the tumor from the surrounding brain. Marked surrounding brain edema is noted.

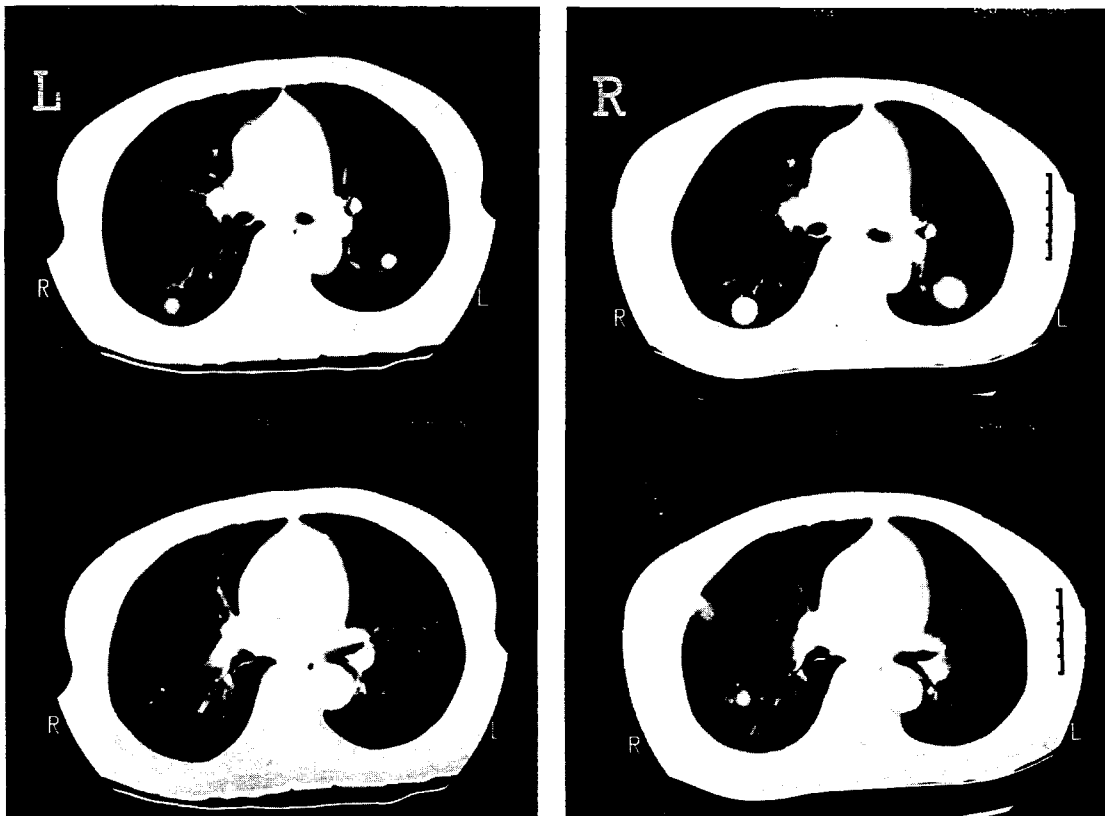


Fig. 3. (Left) Chest computed tomogram shows multiple well defined, round nodular masses in the both lung field. The masses are round shaped and located at the terminal vessels. But there are no significant lymph node enlargement and vascular abnormality. (Right) Follow-up CT revealed the tumor is increased in size and multiple lesions are noted diffusely in the both lung field.

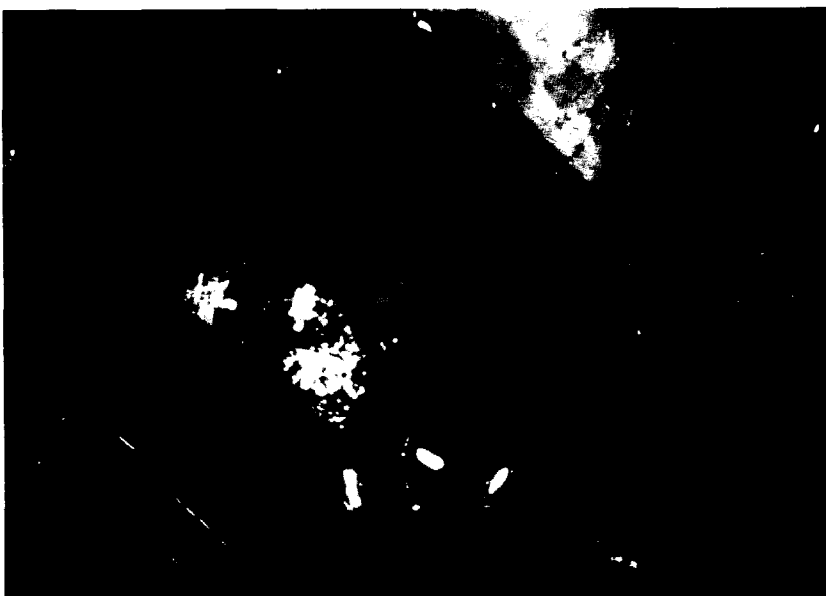


Fig. 4. Operative finding of the tumor : brain CT-Guided stereotactic craniotomy and removal of the tumor was performed. The margin of the tumor was marked by several pieces of cottonoids. The tumor was not attached to the dura and showed a dark-brown colored margin of the tumor in the lateral portion like a meningioma, but medial portion of the tumor was difficult to define grossly, grossly. But the tumor was gross totally removed.

을 보였으며 내하측은 상대적으로 등신호 강도의 소견을 보이고 주변 뇌의 부종성 변화도 현저하였다. 우측 전두부의 종양은 약한 고신호 강도의 소견을 보였다 (Fig. 2). 뇌혈관 조영 촬영상 비정상적인 종양 염색 소견은 관찰 되지 않았다. 전신 골 방사선 동위원소 검사 (Whole body bone scan)상 비정상적인 흡수 증가 또는 저하의 소견은 관찰되지 않았다. 흉부 전산화 단층촬영상 다발성의 등근 종양성 병변이 관찰 되었다(Fig. 3). 우측 유방에서 단단한 덩어리가 촉지 되어 시행한 초음파 검사상 종양성 병변이 의심 되었다. 유방 및 폐에서 시행한 조직 생검상 전이성 종양임이 확인 되었다.

두개강내 종양 수술후 추적 시행한 단순 흉부 X-선 촬영상 다발성 등근 병변이 관찰 되었으며, 수술후 4주

에 추적 시행한 흉부 전산화 단층촬영상에서 다발성 병변의 크기 및 부위가 더 증가한 소견을 보였다(Fig. 3). 복부 초음파 검사 및 복부 전산화 단층 촬영상 양측 신장을 침범한 종양성 병변이 관찰 되었다.

수술 소견: Leksell 뇌정위 기구를 두부에 고정하고 조영증강 두부전산화 단층촬영을 실시한후 환자를 수술실로 이동 하였다. 전신 마취하에 좌측 전두-측두부에 개두술을 시행하고 Cottonoid를 이용하여 제거할 종양과 심부 정상 뇌와의 경계 부위를 표시 한후 뇌경막을 절개 하였다. 육안상 암갈색의 종양은 뇌경막과 유착되어 있지 않았으며, 종양내 출혈을 동반하고 있었다. 종양의 외측부에서는 주변 정상 조직과의 경계가 뚜렷하여 제거가 용이 하였으나 내측에서는 주변 뇌조

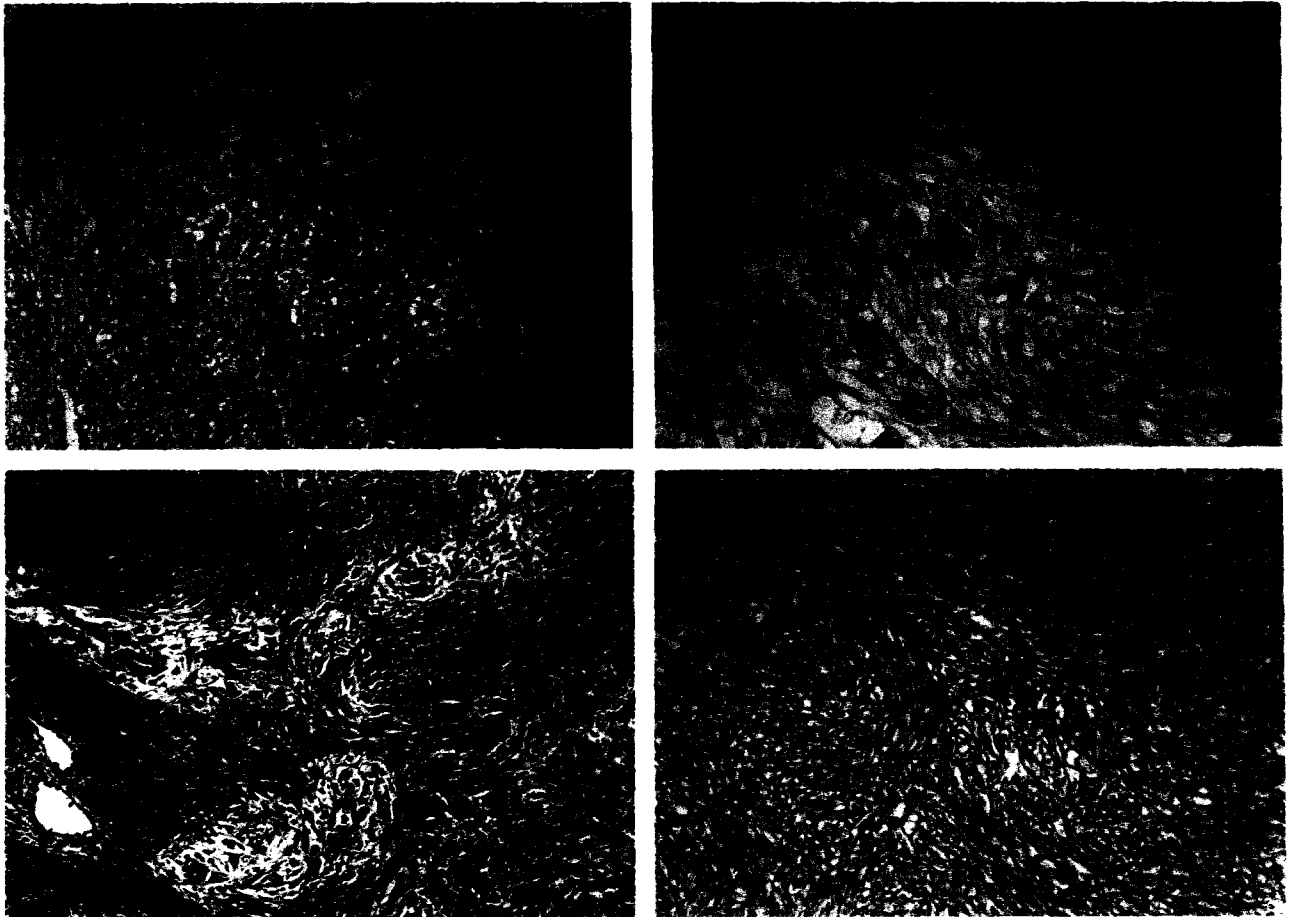


Fig. 5. Histological findings : (1) Pleomorphic bizzare tumor cells of glioblastoma with hemorrhage and reactive changes of the adjacent brain tissue (H/E, $\times 200$), (2) Compactly arranged fusiform sarcomatous cells with occasional pleomorphic nuclei and mitoses were identified (H/E, $\times 400$), (3) Sarcomatous spindle cells intermixed with large pleomorphic glioblastoma cells in a back ground of collagen, stained blue (Trichrome stain, $\times 200$), (4) Sarcomatous area showing reticulin fiber surrounding individual tumor cells (reticulin stain, $\times 200$).

직과의 경계가 불분명하고 혈관이 풍부하였으며 질긴 소견을 보였다. 종양은 미리 표시해 두었던 경계부위까지 완전히 제거 하였다(Fig. 4).

조직학적 소견: 광학 현미경 저배율상 창백한 세포질과 느슨한 기질의 악성 신경교 세포가 주변의 출혈이나 괴사를 동반하면서 다형성 신경교종의 형태를 보이고, 혈관 주변에서 육종성 변화에 의한 종양세포의 침윤이 관찰 되었다. Trichrome 및 reticulin 염색상 육종성 종양부위는 다형성 신경교종 세포들과 같이 섞여 있었다(Fig. 5). 비교적 균질한 조영 증강 소견을 보인 부위는 주로 육종성 병변이었으며, 주변 뇌조직의 괴사와 출혈을 동반한 부위는 여러형태의 세포분열 소견을 동반한 악성 신경교종의 소견이었다.

수술후 경과: 수술후 의식은 점차 호전되어 수술후 3 일째부터는 혼돈이 없는 명료한 의식을 보였고 완전 편마비도 점차 호전되어 부축하고 걸을수 있을 정도로 호전 되었다. 수술후 14일째부터 방사선 치료를 시행하였다. 수술후 6주에 추적 시행한 복부 초음파 및 흉부 전산화 단층촬영상 양측 신장으로의 전이 소견이 발견되어 방사선 치료후 화학요법을 계획하고 추적 관찰 중이다.

고 찰

악성 뇌종양의 뇌척수액의 경로를 통한 전이는 비교적 흔하게 발생하나, 두개강외 전이는 1928년 Davis 등이 '두개강외 전이를 일으킨 다형성 신경교종례'를 처음으로 보고한 이래 드물게 보고되어 오고 있다².

신경교육종은 1895년 Stroebe가 처음으로 기술한 이래 Feigin등이 이 종양에 대하여 고찰하고 보고한 바에 의하면 방추형 세포(spindle cell)로 구성된 육종성 병변과 연관된 역형성, 신경교아세포성 세포(Anaplastic glioblastomous cell)로 구성된 뇌종양이라고 정의 하였다³. Morantz등이 1418례의 뇌종양을 고찰하고 세포 혼성 변형(mixed cell variant)은 모든 종양의 2%, 성상세포종의 5%, 역형성 성상세포종의 8%에서 발생한다고 보고 하였다¹. 다형성 신경교종은 치사 경과가 빠른 질환이고 뇌척수액의 경로를 통한 전이는 비교적 흔하게 발생하며, 악성신경교종이 뇌경막으로 침윤한 경우 'Ependymal blastomatosia' 또는 'Meningeal gliomatosis'라 하고⁴, 이 발생빈도는 Cerame등이 부검한 52례 다형성 신경교종의 21% 정도에서 발견 되었다고 보고 하였다^{2,5}.

악성신경교종에서 발생하는 두개강외 전이의 대부분이 다형성 신경교종에서 발생하였으며⁶, 다른 악성 뇌

종양보다 신경교육종에서 전이가 더 흔하게 발생한다. 신경교종의 원위부로의 전이는 방사선 치료 또는 뇌척수액 측로 단락술 후에 많이 발생하였으며^{7,8,9,10}, 수술이나 방사선 치료의 병력이 없어도 발생한다^{7,8,9,10}. 과거에는 뇌경막의 악성종양의 성장을 제한하거나 성장억제를 자극하는 능력이 방사선 치료후에 소실된다고 믿었다. 반면 방사선 치료가 두개강외 전이의 가능성을 증가 시키지는 않는다고 보고했고, 최근에는 수술이나 방사선 치료와 상관없이 두개강외 전이된 레가 보고되면서 뇌경막의 악성 뇌종양의 성장에 대한 저항이 상대적인 것으로 생각하고 있다^{7,8,9,10}. 신경교육종의 두개강외 전이는 뇌내 혈관내로 종양이 침윤하거나 경막을 뚫고 정맥이나 정맥동내로 들어가는 것을 의미한다². Rubinstein등은 두개강외 전이의 경로의 과정을 ① 한개의 종양세포가 원발부위로부터 떨어져 나와, ② 뇌혈관의 근처로 이동하고, ③ 원발부위근처에서 뇌혈관을 관통한후, ④ 체내 순환으로 들어간 후, ⑤ 원인부 장기에 정지되어, ⑥ 종양세포가 장기내의 혈관을 뚫고 기질(Stroma)내로 들어가서, ⑦ 미세한 전이를 형성한후, ⑧ 신생 혈관의 생성을 유발하면서 전이암으로 자라는 8개 과정으로 설명하고 있다⁶.

Smith등은 '전이를 일으킨 신경교육종 7례의 분석'에서 주로 전이 되는 부위는 폐와 간이라고 보고하고 있으며², 비수모세포종-신경교종세포(Non-medulloblastoma glial cell)의 전이의 호발부위로 폐와 늑막이 가장 흔하고 임파선, 골수 및 간의 순서이다^{2,6}. 이중 임파선 전이의 대부분은 경부 임파선이고, 골전이의 3/4는 척추골이다². 또한 다형성 신경교종과 신경교육종의 전이 호발부위는 차이가 있어 다형성 신경교종에서는 폐, 임파선, 골수, 간등의 내부 장기의 순서로 전이가 많이 발생하나, 신경교육종에서는 폐, 임파선, 간등의 내부장기 골수의 순서로 전이가 호발한다².

신경교육종은 육안상 다형성 신경교종과 비슷하나 상대적으로 더 균질한 기질을 가지고 질기며, 측두부에 호발하고 뇌경막에 단단하게 붙어있는 것이 특징이다². 현미경 소견상 악성 신경교종 세포가 창백한 세포질과 느슨한 기질을 가지며, 뾰뾰하게 정열된 방추형의 육종성 세포가 한 종양 내에서 관찰된다. 신경교육종은 그 병리학적 양상에 따라 ① 성상세포종과 육종성 병변이 같이 나타나는 경우 ② 육종이 먼저 발생하고 이에 대한 반응으로 주변의 신경교 세포가 이상 증식하면서 신경교종이 발생하는 경우 ③ 역형성 성상세포종 내의 혈관 내피층이 이상 증식하여 육종이 발생하는 경우 등의 3가지 형태로 나누어 볼수있으며, 이중 세번째 형

태가 대부분을 차지하고 있다^{3,7,15,16,17}. 육종성 변이는 혈관의 내피세포나 혈관 주위 외막 세포로부터 발생된다고 생각하고 있으며, 그 병리학적 양상은 다형성 신경교종의 피사부의 조직과는 그 성질이 달라 microglial cell과 혈관이 풍부한 조직이 많이 보이고 주변 뇌조직의 조직반응을 유발하는 것으로 보인다. 대부분에서 신경교종이 먼저 발생하고 증식성 내피세포의 2차적 종양성 변화로 육종이 발생한다. 혈관 내피세포의 증식은 예외적으로 발생하는 것이 아니고 악성 신경교종에서 흔히 발생하는 것으로, 일반적으로 악성 뇌종양의 악성도의 판단의 기준을 정하는 지표중 하나이다¹⁸.

임상적 측면에서 역행성 성상 상피종 및 다형성 신경세포종과 신경교육종은 비슷하여, 나이,성별, 임상양상 및 생존률 등에서 별차이를 보이지 않으나, 신경교육종이 다형성신경교종보다 측두부에 호발하고, 수술시야에서 육안상의 경계가 더 뚜렷하다².

신경교육종의 자기공명 촬영소견은 조직학적으로 서로 다른 다형성 신경세포종과 섬유성 육종의 mixed variant이므로 이에 의한 신호강도의 차이를 보이게 된다. 육종성 변화를 보이는 부위는 균일한 조영증강의 소견을 보이고 주변조직과 비교적 경계가 뚜렷한 반면 신경교종 부위는 상대적으로 강하게 조영 증강이 되었으며, 주변 조직과의 경계도 뚜렷하지 않았고, 종양내 피사나 출혈에 의한 변화나 주변 뇌의 부종성 변화도 현저하였다. 방사선학적 소견에 의하면 종양의 성격이 다른 종양의 가능성을 짐작 할수 있을 것으로 생각되며 이는 수술 시야에서도 서로 다른 성격의 종양을 육안으로 구별이 가능 하였다.

신경교육종은 큰정맥동에 인접하여 발생하는데 이는 육종이 빠른 속도로 자라고, 조기 전이를 일으키는 것, 생존율이 짧다는 점, 임파선보다 폐나 간등의 내부 장기에 더 흔하게 전이한다는 것 등과 관계가 있을 것으로 생각한다. 두개강외 전이를 동반한 경우의 생존기간은 전이가 되지않은 경우보다 별로 길지 않았으며, Pasquier 등은 두개강내에 국한된 악성도가 높은 성상 세포종의 경우 2년내 사망율이 90%인데 반해 두개강외 전이를 동반한 신경교육종의 경우 82.8%라고 보고 하였는데^{4,19}, 이는 두개강 내에서 자라나는 종양이 환자의 예후에 더 중요한 인자임을 의미한다⁵. 두개강외 전이를 동반한 경우의 평균 생존율은 다형성 신경교종에서 18개월 (1개월~5년)인데^{20,21}, 육종성 변화가 추가로 있으면 8.2개월 (1~16개월)이라고 보고하고 있다².

결 론

본 교실에서는 복강내 전이의 증거가 없이 폐와 유방으로 두개강외 전이가 발생한 신경교육종 1례를 수술 치험하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바다.

참 고 문 헌

1. Morantz RA, Feigin I and Ransohoff J III: Clinical and pathologic study of 24 cases of gliosarcoma. *J Neurosurg* 45: 398-408, 1976
2. Mario Ac, Murali G and Chander MK; Extraneural metastasis in gliosarcoma; a case report & review of the literature *Neurosurgery*: 17(3) p413-418, 1985
3. Feigin IE and Gross SW: Sarcoma arising in glioblastoma of the brain. *Am J Pathol* 31: 633-653, 1955
4. Rubinstein LJ: Tumors of the central Nervous system (Atlas of tumor pathology, 2nd series. fascicle 6). Washington DC, armed forces Institute of pathology, 1972, pp55-84
5. Yung WA, Horten BC and Shapiro WR: Meningeal gliomatosis: A review of 12 cases. *Ann Neurol* 8: 605-608, 1950
6. Liwnicz BH and Rubinstein LJ: The pathways of extraneural spread in metastasizing gliomas: A report of three cases and clinical review of the literature. *Hum pathol* 10: 453-467, 1979
7. Anzil AP: Glioblastoma multiforme with extracranial metastases from a glioma in the absence of previous craniotomy: Case report. *J Neurosurg* 33: 88-94, 1970
8. Brander WL and Tuner DR: Extracranial metastases from a glioma in the absence of surgical intervention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38: 1133-1135, 1975
9. Weiss: A metastasizing ependymoma of the cauda equina. *Cancer* 8: 161-171, 1955
10. Yung WKA, Tepper SJ and Young DF: Diffuse bone marrow metastasis by glioblastoma: Pre-mortem diagnosis by peroxidase antiperoxidase staining for glial fibrillary acidic protein. *Ann Neurol* 14: 581-585, 1983
11. Aoyam I, Makita Y, Nabeshim S, Motomochi M and Masuda A: Extradural nasal and orbital extension of glioblastoma multiforme without previous surgical intervention. *Surg Neurol* 14: 343-347, 1980
12. Dolman CL: Lymph node metastasis as first manifestation of glioblastoma. *J Neurosurg* 41: 442-448, 1974
13. Hulbanni S and Goodman PA: Glioblastoma multiforme with extraneural metastasis in the absence of previous surgery. *Cancer* 37: 1577-1583, 1976
14. Rubinstein LJ: Development of extracranial metastasis from malignant astrocytoma in the absence of previous craniotomy. *J Neurosurg* 26: 542-547, 1967

15. Garrett R: Glioblastoma and fibrosarcoma of the brain with extracranial metastases. *Cancer* 11: 888-894, 1958
 16. Smith DR, Hardman JM and Earle KM: Contiguous glioblastoma multiforme and fibrosarcoma with extracranial metastasis. *Cancer* 24: 270-276, 1954
 17. Whitcomb BB and Tennant R: Brain tumors of diverse germinal origin arising in juxtaposition. *J Neurosurg* 25: 194-198, 1966
 18. Robert A. Morantz, Lewin F and Joseph RIII: Clinical & Pathological study of 24 cases of gliosarcoma. *J. Neurosurg* 45: 398-408, 1976
 19. Jehlinger K: Glioblastoma multiforme: Morphology & biology. *Acta Neurochir(Wien)* 42: 5-32, 1978
 20. Pasquier B, Pasquier D, Golet ANN, Pahn MH and Coudberg P: Extraneural metastasis of astrocytomas and glioblastomas: Clinicopathologic study of two cases and review of literature. *Cancer* 48: 112-125, 1980
 21. Smith DR, Hardman JM, Earle KM: Metastizing neuroectodermal tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 31: 50-58, 1969
-