

악성수막종의 두개강 외 전이

가천대학교 의과대학 가천대 길병원 신경외과학교실 박태윤, 이기택, 김은영, 김우경, 유찬종

Malignant meningioma with multiple extracranial metastases: case report and review of literature

Department of Neurosurgery, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Tae Yoon Park, Gi Taek Yee, Eun Young Kim, Woo Kyung Kim, Chan Jong Yoo

교신저자 Gi Taek Yee

논문 접수일 : 2019년 8월 10일

논문 완료일 : 2019년 8월 30일

주소 : Department of Neurosurgery,

Gil Medical Center, Gachon University

College of Medicine, Namdong-daero

774 beon-gil, Namdong-gu, Incheon

21565, Korea

Tel : +82-32-460-3899

Fax : +82-32-460-3304

E-mail : gtyee@gilhospital.com

Meningioma is the most common benign primary intracranial tumor and rarely metastasizes. Malignant meningioma is a World Health Organization Grade III tumor and constitutes 1 to 3% of all meningioma. The prognosis of the patient of malignant meningioma is very poor because of its frequent recurrence and distant metastasis. There is no guideline concerning the management of extracranial metastasis of meningioma. A 57-old female patient presented with headache and visual disturbance due to huge skull base meningioma. She underwent subtotal mass excision with craniotomy and TSA followed by radiation therapy. However, follow-up brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed tumor growing and the patient received additional surgical resection. After 2nd surgery the patient was presented with weakness of both lower extremities. Whole spine MRI demonstrated thoracic spine metastasis compressed spinal cord. Multiple nodules of lung and liver were noticed as well. We report a patient of malignant meningioma with multiple extracranial metastases including review of literature.

Key Words

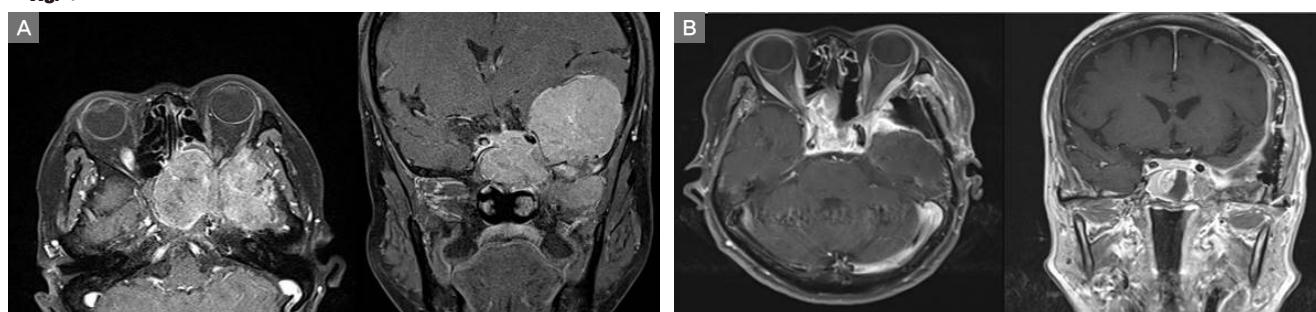
Malignant meningioma, Extracranial metastasis, Skull base

INTRODUCTION

수막종은 원발성 양성 두개강 내 종양 중에 가장 흔히 발생한다. 미국에서는 수막종 환자가 전체 원발성 신경계종양의 34.6%를 차지한다는 보고가 있다.[1] 우리나라에서는 2013년 조사에서 전체 인구 50,600,000명 중에 11,827명의 원발성 뇌종양이 발생하였고 그중 수막종은 4,409명이 발생하여 전체 원발성 신경계종양의 약 37%를 차지한다.[2] 수막종은 여성에서 더 많이 발생하고 남녀 비는 1 : 1.4~2.6 정도이다. 2016년 세계보건기구(WHO) 기준에 따르면 수막종은 조직학적으로 1등급, 2등급, 3등급으로 구분

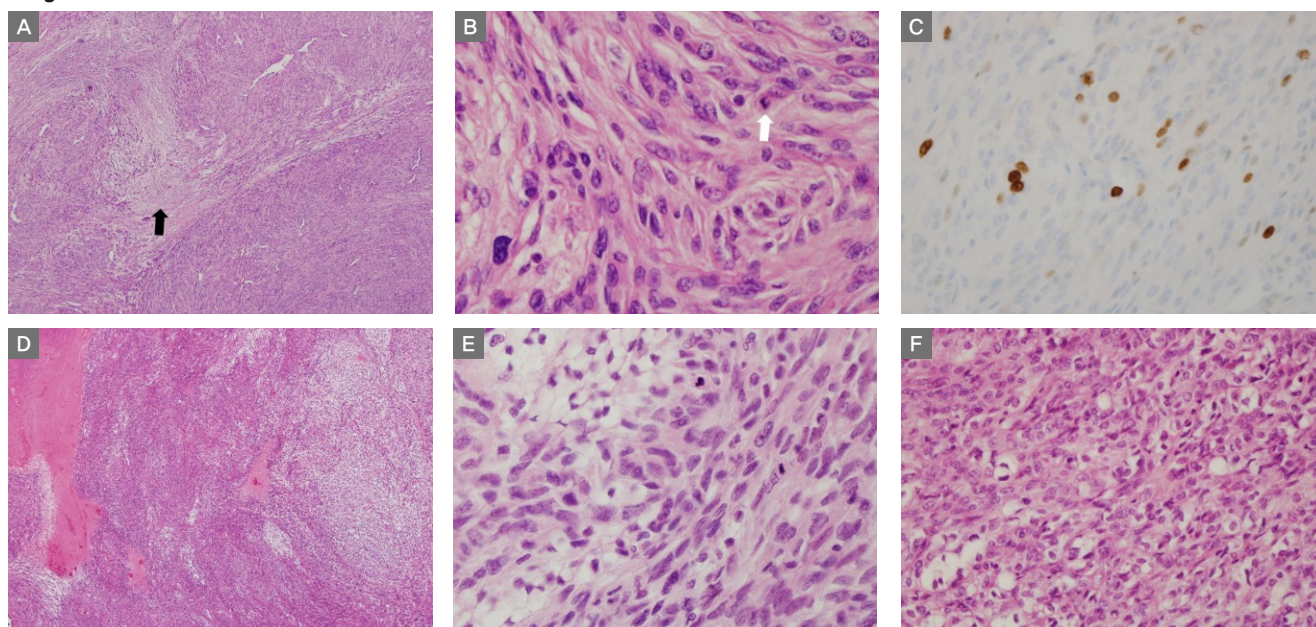
되며 3등급 수막종은 papillary, rhabdoid, anaplastic 세 가지의 아형(subtype)으로 나뉜다. 악성수막종(malignant meningioma)은 흔히 역형성수막종(anaplastic meningioma)과 같은 의미로 사용된다. 수막종의 세계보건기구 분류와 Ki-67 index는 통계학적으로 의미 있는 연관성이 있다. 세계보건기구 1등급 양성수막종은 Ki-67 index 중간값이 1.5%(0~13.9%)인 반면에 악성수막종은 10.2%(3.4~42.1%)이다.[3] 악성수막종은 전체 수막종 중에 약 1~3%로 드문 질환이며, 적절한 치료 후에도 재발이 흔하고 전이가 잘되어 예후가 매우 나쁘다. Enam 등[4]은 악성수막종의 전이율은 43%로 일반적으로 전체 수막종의 전이율 0.76%에 비해 월등히

Fig. 1



Brain magnetic resonance image-enhanced axial and coronal T1-weighted images. (A) A huge extra-axial mass is showing at left temporal lobe involving left sphenoid bone, ethmoid bone, pterygopalatine fossa, and infratemporal fossa. (B) After subtotal resection, small residual tumor is seen at anterior skull base space including the sphenoid, ethmoid bone, and infratemporal space.

Fig. 2



Histological features (Hematoxylin and Eosin stain, ×10). (A–C) First surgical specimen showing cellular atypism, sheet-like growth pattern of tumor, invasion of brain parenchyma, extensive necrosis (black arrow of A), mitotic activity up to 20/10 HPF (white arrow of B) and 10% of Ki-67 index consistent with a anaplastic meningioma. (D, E) Specimen from 2nd surgery showing same histological features. (F) Histology of spinal mass demonstrates malignant meningioma.

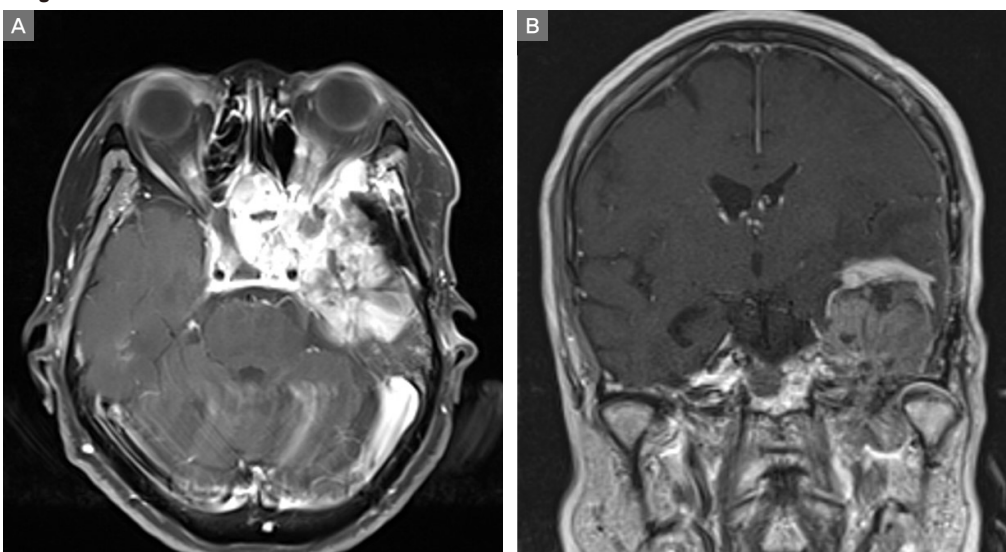
높다고 보고하였다. 두개강외로 혼이 전이되는 장기는 폐(37.2%), 뼈(16.5%), 척추(15.2%), 그리고 간(9.2%) 순으로 알려져 있다. 수술적 제거 후 고식적 방사선치료를 하는 것이 악성수막종의 일반적인 표준치료이다. 하지만 표준치료에도 불구하고 재발한 경우에는 적절한 치료 지침(guideline)이 없다. 최근에 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)에 대한 항체, tyrosine kinase inhibitor (TKI), somatostatin analogues, 항암약물치료제(systemic anti-chemotherapeutic agents) 등이 재발 또는 전이된 악성수막종의 치료를 위해 사용된 연구 보고들이 있으나 효과는 기대에 못 미친다.[5-8] 저자는 악성뇌수막종 환자의 수술적 치료 및 방사선치료 후 추적관찰 도중 폐, 척추 및 간으로 전이된 경우를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

CASE REPORT

57세 여자 환자가 좌측 시야가 흐려지고 간헐적인 두통이 있어 안과에 내원하여 시행한 안와 magnetic resonance imaging (MRI)에서 약 8.4 cm 크기의 수막종이 좌측 접형골에서 발생하여 전두개저 및 중두개와에 걸쳐져 있었다(Fig. 1). 환자는 개두술 및 경접형동 수술을 통하여 종양의 아전절제술을 시행받았으며 수술 후 조직검사결과 10 HPF 당 20개의 유사분열소견과, 10%의 Ki-67 index 등 세계보건기구 Grade III 악성수막종 소견이 나왔다(Fig. 2A-C). 수술 후 잔여종양에 대해서는 방사선치료(200 cGy, 25회, 총 5,000 cGy)를 시행하였다. 추적 뇌 MRI는 3-4개월 간격으로 시행

하였다. 수술 후 잔여종양은 특별한 변화 없고 환자도 특별한 증상 없이 지내다가 수술 약 30개월 후 환자가 횡설수설하고 기억력저하 등의 증상 호소하여 시행한 뇌 MRI에서 종양이 두개강 내 및 전두개저 공간 내로 자란 것이 확인되어 이비인후과, 성형외과와 함께 두개강 내 종양 및 전두개저 공간 내의 종양을 가능한 많이 제거하고 허벅지에서 근육을 포함한 유리피판(vascularized free flap)을 채취하여 전두개저 사강을 채우는 이식수술을 하였다(Fig. 3). 2차 수술 후 조직검사결과는 1차 수술 후 결과와 동일하였다(Fig. 2D, E). 환자는 2차 수술 후 4개월 정도 지나 양측 하지의 운동 마비와 감각이상 소견을 보여 시행한 척추 MRI에서 제 8, 9, 10 흉추 부위에 척수를 압박하고 있는 전이성 종양이 발견되어 감압수술 및 척추고정술(T9 corpectomy and T8-10 screw fixation)을 시행받았으며 수술 후 증상은 호전되었다(Fig. 4). 척추종양의 조직검사 결과는 두개강 내 종양과 같은 악성수막종으로 확인되었다(Fig. 2F). 척추 수술 후 척추 방사선치료(300 cGy, 10회, 총 3,000 cGy)를 시행하였다. 그 후에 다른 부위 전이여부를 확인하기 위해 시행한 폐 computed tomography (CT)와 복부골반 CT에서 다발성 조영 증강되는 종괴들이 발견되었고 악성수막종의 전이라고 판단되었다(Fig. 5). 환자는 hydroxyurea 항암약물치료(hydrin capsule 1,500 mg)를 약 1달 반 동안 하였으나 추적 MRI에서 두개강 내 병변의 증가 소견 보여 항암제에 효과가 없다고 판단하고 환자에게 차세대염기서열분석(next-generation sequencing, NGS)를 통한 추가적인 표적항암 약물치료에 대하여 설명하였으나 더 이상의 치료를 거부하고 호스피스 치료를 원하며 퇴원하였다. 1차 종양제거 수술 후 재

Fig. 3



Brain magnetic resonance image-enhanced axial (A) and coronal (B) T1-weighted images shows the tumor recurrence and midline brain shifting due to mass effect.

발하여 2차 수술을 받기까지의 기간은 약 30개월이었으며, 환자가 더 이상의 치료를 중단하고 호스피스 치료를 결정하기 까지는 진단 후 약 40개월이었다.

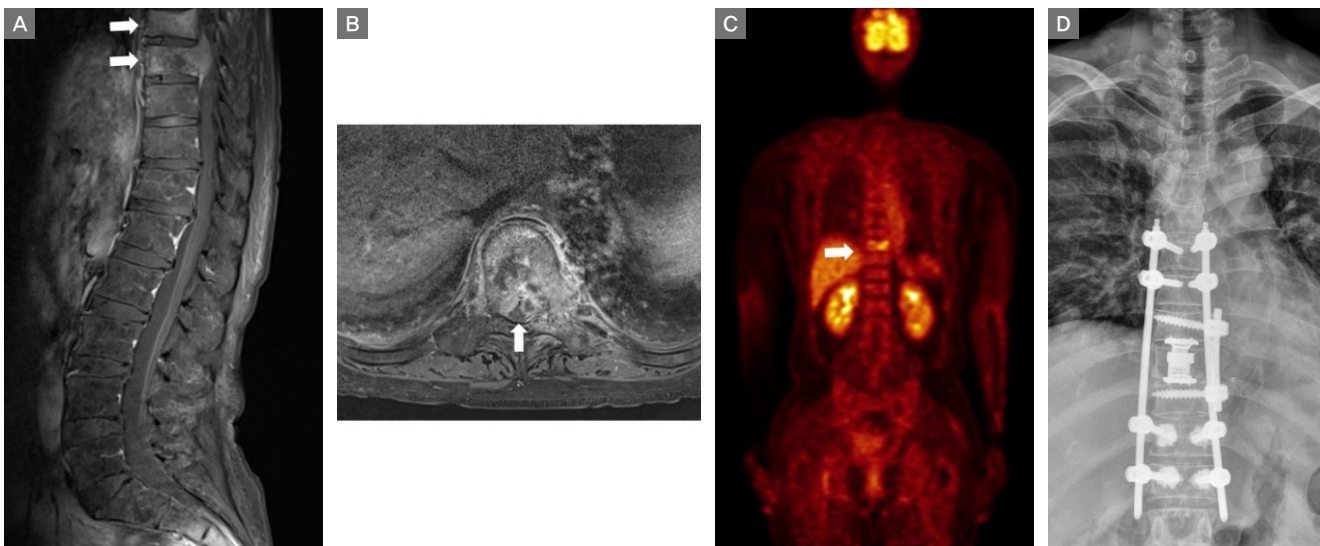
DISCUSSION

2000년에 세계보건기구는 수막종을 조직학적 등급에 따라 1등급, 2등급, 3등급으로 분류하였다, 2016년도에는 추가적으로 뇌침범(brain invasion) 유무에 따라 뇌침범이 있는 경우 2등급으로 분류한다. 수막종의 조직학적 등급은 치료를 결정하는데 매우 중요하다. 수막종이 전이되는 경우는 전체 수막종의 0.76–0.1%로 매우 드물게 발생하며, 3등급 수막종에서 상대적으로 흔히 발생하지만 2

등급, 심지어는 1등급 수막종에서도 두개강 외로 전이된 보고가 있다. 하지만 Surov 등[9]은 전이가 발생한 수막종 중에 1등급과 2등급 수막종이 약 54.5%나 된다고 보고하여, 조직학적 악성도가 전이를 결정한다는 일반적인 주장에 대하여 반박 자료를 제시하고 있다. 현재까지 수막종이 어떻게 두개강 외로 전이되는가에 대한 정확한 기전에 대해서는 알려진 것은 없지만 수막종이 경막의 정맥동과 두개강 내 정맥을 흔히 침범하므로, 정맥혈(venous system)을 통해 전이될 것이라는 가설이 있으며, 그 외 림프액(lymphatics) 또는 뇌척수액을 통해 전이될 것이라고 주장하는 보고도 있다.[10]

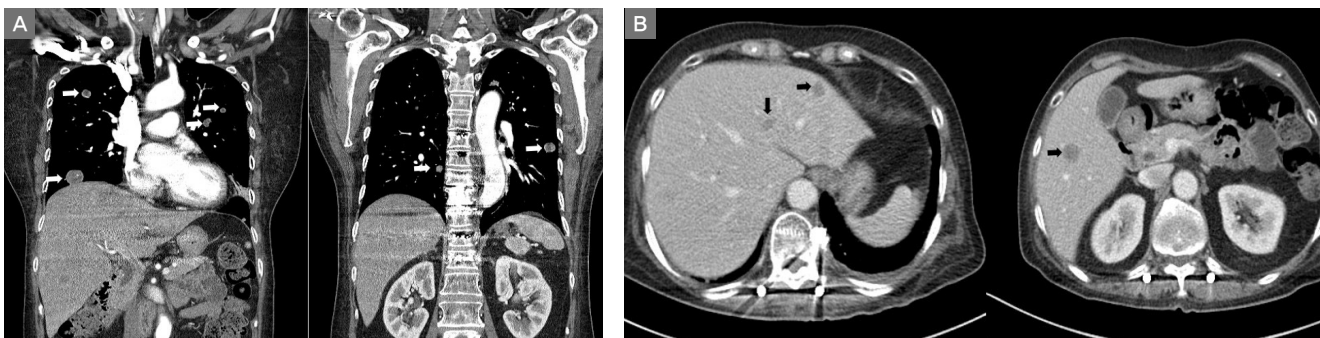
악성수막종의 표준치료는 신경학적 손상을 유발하지 않고, 안전하게 최대한 많이 종양을 제거한 후에 종양을 모두 제거하였으면 종양의 발생부위에, 잔여종양이 있는 경우는 발생부위를 포함한 잔

Fig. 4



(A, B) Spine magnetic resonance image-enhanced sagittal (A), axial (B) T1-weighted image shows heterogeneous enhancement of T8, 9 vertebral body and severe cord compression due to large epidural mass extension into spinal canal. (C) Positron emission tomography-computed tomography reveals hypermetabolism in the T9 (white arrow). (D) Simple X-ray shows T9 corpectomy with interbody fusion and posterior screw fixation of T6–12.

Fig. 5



Chest and abdominopelvic computed tomography (CT) with contrast. (A) Chest CT showing multiple nodular enhancing lesions at both lungs (white arrows). (B) Abdominopelvic CT showing multiple small cystic hepatic lesions (black arrows).

여종양에 방사선치료를 하는 것이다. 항암약물치료는 재발된 경우에 사용하기는 하지만 일반적인 치료 지침이 있는 것은 아니다.

Perry 등[11]은 악성수막종 환자의 생존기간은 중간값이 1.5년, 5년 생존율이 68%로 1등급 수막종과는 현저한 차이를 보인다고 보고하였다. 최근에 재발한 악성수막종에 대하여 항신생혈관 치료제(anti-angiogenic therapy)인 bevacizumab과, 항암약물 치료제인 hydroxyurea, temozolomide, irinotecan, interferon alpha, mifepristone, octreotide analogues, megestrol acetate, imatinib, erlotinib, gefitinib 등의 약물들에 대한 연구가 시도되고 있다.[5-8]

Kessler 등[12]은 수술 후 재발하고 두개강 외로 전이한 6명의 비정형성(atypical)과 역형성수막종 환자들의 치료 결과를 보고 하였다. 이들은 6명 중 5명의 환자에게 약물치료를 시행하였다. Doxorubicin 단독치료 1명, hydroxyurea 단독 2명, temozolomide 단독 1명, hydroxyurea와 bevacizumab 병용치료를 1명에서 사용하였으며 이 중 doxorubicin 14회를 투여받은 환자는 영상학적으로 종양의 크기가 줄어들거나 없어지는 효과를 보았고, 약물치료 후 영상학적으로 6개월간 안정적인 상태를 보였다. Hydroxyurea는 모두 3명의 환자에서 사용하였는데 치료 시작 후 12주, 19주, 45주 만에 종양의 크기가 커지는 것을 볼 수 있었다. 하지만 결론적으로 임상적으로 의미 있는 호전은 없었다.[12] Ragel과 Jensen[13]의 보고에 의하면 수막종은 혈관내피세포성장인자와 혈관내피성장인자수용체(VEGF-receptor)가 각각 84%, 67%에서 나타난다.[13] Lou 등[5]은 11명의 3등급과 2등급 수막종 환자들에게 bevacizumab (monoclonal human antibody against VEGF)을 사용하였으며 6개월 progression free survival율이 87.5%라고 보고 하였다. Bender 등[14]은 3등급 수막종이 위장관계와 뇌로 전이된 환자의 치료 증례를 처음으로 보고하였으며 악성수막종의 치료 전략을 제시하였다.[14] 이들은 악성수막종이 재발한 경우 완전절제가 가능하지 못한 경우 방사선치료를 시행하며, 두개강 외로 전이가 된 경우 항암화학치료제, somatostatin analogue, avastin, TKI와 같은 다양한 약제를 치료 약제로 제시하고는 있으나 효과가 미미하여 지속적인 약물 및 치료 방법에 대한 연구가 필요하다.

CONCLUSION

악성수막종은 흔하지 않은 질환으로 재발 및 전이가 잘 발생하며 예후가 매우 나쁘다. 수술 후 방사선치료가 일반적인 표준치료이지만 재발한 경우나 두개강 외로 전이된 경우 현재로는 적절한 치료 지침이 없다. Bevacizumab이 약간의 효과를 보여 사용하는 경우가

있으나 치료 효과가 매우 제한적이다. 앞으로 전향적인 다기관 연구를 포함한 다양한 약물에 대한 임상연구가 필요할 것으로 판단된다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Wiemels J, Wensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010 ; 99 : 307-14.
2. Korean Brain Tumor Society. Brain tumors. Paju : Koonja ; 2018.
3. Pavelin S, Becic K, Forempoher G, Mrklic I, Pogorelic Z, Tittic M, et al. Expression of Ki-67 and p53 in meningiomas. *Neoplasma* 2013 ; 60 : 480-5.
4. Enam SA, Abdulrauf S, Mehta B, Malik GM, Mahmood A. Metastasis in meningioma. *Acta Neurochir (Wien)* 1996 ; 138 : 1172-7; discussion 7-8.
5. Lou E, Sumrall AL, Turner S, Peters KB, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol* 2012 ; 109 : 63-70.
6. Mazza E, Brandes A, Zanon S, Eoli M, Lombardi G, Faedi M, et al. Hydroxyurea with or without imatinib in the treatment of recurrent or progressive meningiomas: a randomized phase II trial by Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol* 2016 ; 77 : 115-20.
7. Raizer JJ, Grimm SA, Rademaker A, Chandler JP, Muro K, Helenowski I, et al. A phase II trial of PTK787/ZK 222584 in recurrent or progressive radiation and surgery refractory meningiomas. *J Neurooncol* 2014 ; 117 : 93-101.
8. Simó M, Argyriou AA, Macià M, Plans G, Majos C, Vidal N, et al. Recurrent high-grade meningioma: a phase II trial with somatostatin analogue therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014 ; 73 : 919-23.
9. Surov A, Gottschling S, Bolz J, Kornhuber M, Alfieri A, Holzhausen HJ, et al. Distant metastases in meningioma: an underestimated problem. *J Neurooncol* 2013 ; 112 : 323-7.
10. Ueyama Y, Morita K, Ochiai C, Ohsawa N, Hata J, Tamaoki N. Xenotransplantation of a human meningioma and its lung metastasis in nude mice. *Br J Cancer* 1978 ; 37 : 644-7.
11. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* 1999 ; 85 : 2046-56.
12. Kessler RA, Garzon-Muvdi T, Yang W, Weingart J, Olivi A, Huang J, et al. Metastatic atypical and anaplastic meningioma: A case series and review of the literature. *World Neurosurg* 2017 ; 101 : 47-56.
13. Ragel BT, Jensen RL. Aberrant signaling pathways in meningiomas. *J Neurooncol* 2010 ; 99 : 315-24.
14. Bender L, Lhermitte B, Carinato H, Baloglu S, Helali M, Cebula H, et al. Grade III meningioma with gastro-intestinal tract and brain metastases: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2019 ; 17 : 70.