

핍지신경교종의 예후인자*

계명대학교 의과대학 신경외과학교실, 병리학교실

이장철 · 이선희 · 임만빈 · 김상열 · 손은익 · 김동원 · 김인홍 · 김상표**

= Abstract =

The Prognostic Factors in the Oligodendrogiomas

Jang Chull Lee, M.D., Sun Hee Lee, M.D., Man Bin Yim, M.D.,
Sang Yeol Kim, M.D., Eun Ik Son, M.D., Dong Won Kim, M.D.,
In Hong Kim, M.D., Sang Pyo Kim, M.D.**

*Department of Neurosurgery and Pathology**, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea*

In order to find out the prognostically significant factors in the oligodendrogiomas, we investigated the relationship between the clinical and histopathological characteristics and the mean survival time after surgery in 21 cases of oligodendrogiomas which were managed surgically and confirmed pathologically during the 12-year period. The survival analyses were performed on eight possible prognostic factors including age, duration of symptoms, Kernohan grade, mitosis, pleomorphism, endothelial proliferation, cell density, and gliofibrillary oligodendrocyte (GFOC) which was detected by immunohistochemical method.

The results revealed that the tumor grade as classified by the Kernohan, cell density and the GFOC in Kernohan grade I & II had a prognostic significance in order of decreasing importance. The best prognosis of the cases was found in the absence of GFOC in Kernohan grade I & II. The 2-year and 5-year survival rates after surgery were estimated as 62% and 42%, respectively.

KEY WORDS : Gliofibrillary oligodendrocyte(GFOC) · Immunohistochemistry · Kernohan grade · Oligodendrogioma · Prognostic factor.

서 론

핍지신경교종은 1926년 Bailey와 Cushing¹⁾ 처음 발표한 종양으로서¹⁾, 진단적 증상의 기간이 길고, 수술로서 가급적 많은 종양을 제거한 후 방사선

치료를 시행하면 비교적 예후가 좋은 종양으로 알려져왔다. 그러나 이 종양에서 치료방법에 관계 없이 임상적으로 예후가 나쁜 예들도 상당수 있어 예후에 관계된 인자를 찾기위한 노력이 진행되고 있다⁶⁾¹³⁾¹⁵⁾²⁵⁾²⁹⁾. 저자들은 수술로 확진된 24례의 핍지신경교종 환자중 추적이 가능한 21례를 대상으로 임상적, 조직학적 소견 및 면역조직학적 방법으로 이들 환자의 예후에 영향을 미치는 인자를 조사하여 결과를 얻었기에 보고한다.

*본 논문은 1993년도 동산의료원 조사연구비 및 윤종연구비의 보조로 이루어졌다.

**본 논문의 요지는 1992년 영호남 학술대회에서 발표되었음.

재료 및 방법

1980년 4월부터 1992년 4월까지 12년간 계명대학교 동산의료원 신경외과에 입원하여 수술후 펩지신경교종으로 확진된 24례중 추적이 가능한 21례를 대상으로 하였다. 추적기간중 사망하였던 예는 9례였으며 이중 1례는 술후 방사선치료중 호흡기 합병증으로 사망하여 절단된 자료로 처리하였다. 최소 추적기간은 15개월이었고 최장 추적기간은 92개월이었다. 이들 환자의 연령 및 증상기간 등 임상적 소견과 예후와의 관계를 조사하였다.

또한 모든 예들에서 hematoxylin-eosin(H-E) 염색을 시행하여 광학 현미경으로 재검색한 후 Kernohan 등급분류에 따라 grade I에서 grade IV까지 나누었으며 이들 등급과 예후와의 관계를 조사하고, 각각의 조직학적 소견인 유사분열(mitosis), 내피증식(endothelial proliferation), 다형태성(pleomorphism), 세포염색 밀도(cell density) 등과 예후와의 관계를 조사하였다. 또한 면역조직화학적 방법으로 펩지신경세포내 GFAP가 존재하는 GFOC(gliofibrillary oligodendrocyte)의 유무를 조사하여 이들과 예후와의 관계를 조사하였다(Fig. 1). 면역조직화학적 방법은 파라핀 포매 조직을 avidin-biotin peroxidase complex(ABC) 방법을 이용하여 염색하였으며 발색제로는 3, 3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride(DAB, Sigma Chemical Company)를 사용하였다. 1차 항체로는 glial fibrillary acidic protein(GFAP, DAKO)을 이용하여 종양세포내 발현도를 분석하였다. 생존율 추정은 Kaplan-Meier의 product limit survival analysis 방법을 이용하였으며, 두군의 생존기간의 차이 검정은 log-rank 검정을 이용하였다.

결 과

1. 임상소견과 예후와의 관계(Table 1)

수술후 확진된 24례의 연령 분포는 1세에서 60세까지 였으며 평균연령은 34세였고, 20세 미만이 9례, 20세 이상이 15례였다. 성별 분포는 남녀가 각각 15례, 9례로 남성이 많았다.

24례중 추적가능한 21례에 대해 조사한 바 주

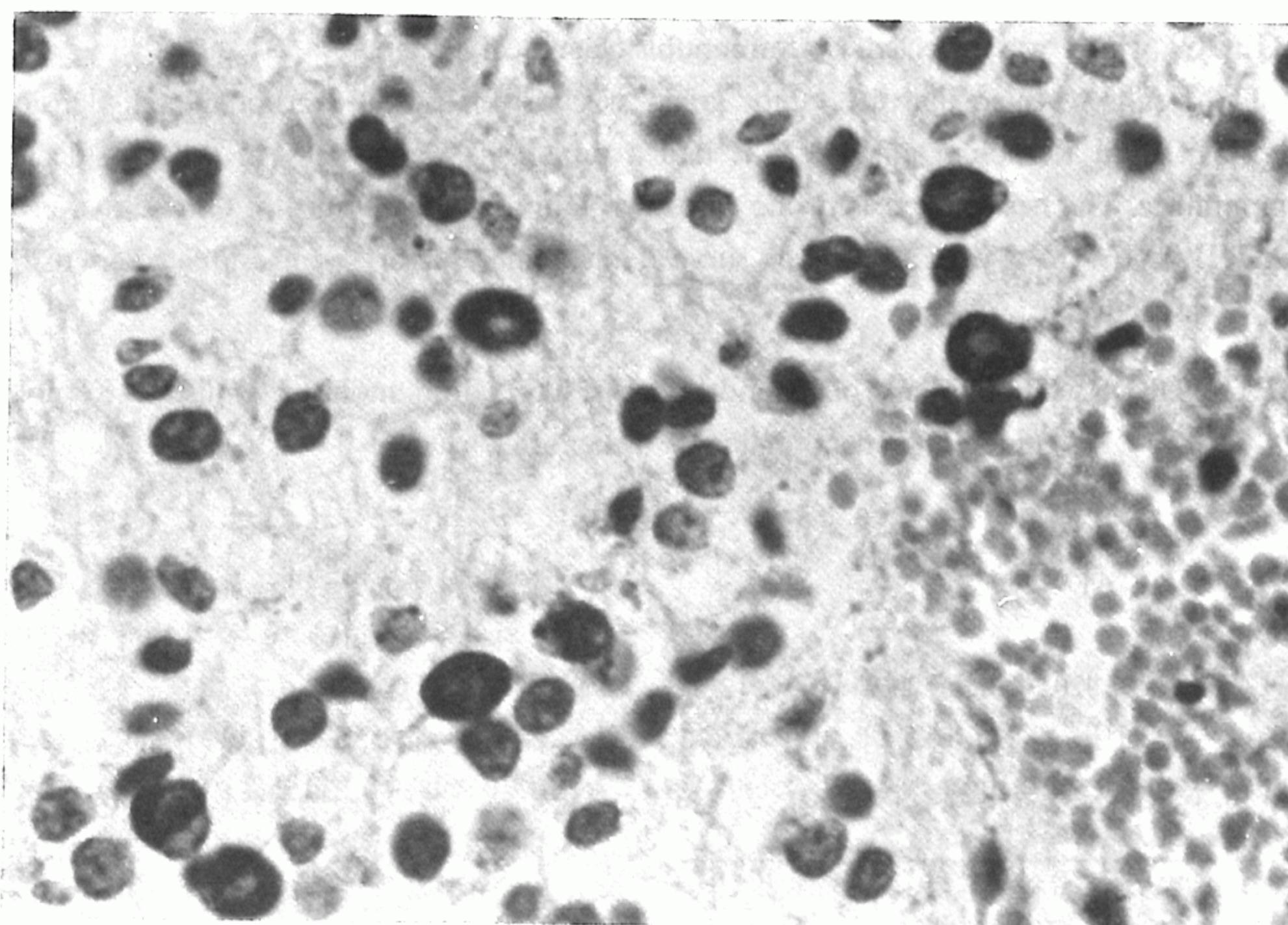


Fig. 1. Photomicrograph reveals the gliofibrillary oligodendrocytes(GFOCs) dispersed between the GFAP-negative cells(avidin-biotin peroxidase complex method counterstained with H-E, $\times 400$).

증상은 두통(48%) 및 전간(33%)이었으며, 증상 기간은 6개월 미만이 14례, 6개월 이상이 7례였고 10년인 예도 있었다. 전체 환자의 2년 생존율 및 5년 생존율은 각각 62%와 42%로 추정되었다. 환자의 연령을 20세 미만 및 20세 이상, 증상기간을 6개월 미만 및 6개월 이상으로 나누어 예후간에 차이 유무를 조사한 바 서로간에 차이를 보이지 않았다.

2. 병리조직학적 소견과 예후와의 관계(Table 1)

조직학적 소견을 Kernohan grade에 따라 분류한 바 grade I & II는 13례, grade III & IV는 8례였다. 평균생존기간은 grade I & II에서 68개월, grade III

& IV에서 37개월이어서 grade가 낮을수록 예후가 좋은 것으로 추정되었다($p<0.1$)(Fig. 2). 유사분열, 다형태성 및 내피증식의 소견을 갖는 예들과 갖지 않은 예들간의 생존기간에는 차이가 없었다. 세포 밀도정도와 예후와의 관계에서 생존기간은 세포밀도가 낮은 예들은 69개월, 세포밀도가 높은 예들은 45개월로 추정되어 세포밀도가 낮을수록 예후가 좋을 것으로 추정되었다($p=0.1$)(Fig. 3).

3. 면역조직학적 검사소견과 예후와의 관계

GFOC가 없는 예들이 있는 예들보다 생존기간이 길어 예후가 좋을 것으로 추정되지만 통계적 유의성은 없었다($p>0.1$). Kernohan grade I & II인

Table 1. The prognostic factors and the mean survival time after surgery

Parameters	Total numbers	Censored numbers*	Mean survival time(months)	P-value
Age				
<20 years	8	5	59	
≥20 years	13	8	58	
Duration of symptom				
<6 months	14	9	57	
≥6 months	7	4	57	0.89
Kernohan grade				
I & II	13	10	68	
III & IV	8	3	37	0.08
Mitoses				
(-)	15	9	55	
(+)	6	4	62	0.63
Pleomorphism				
(-)	11	6	54	
(+)	10	7	64	0.67
Endothelial proliferation				
(-)	16	11	61	
(+)	5	2	39	0.40
Cell density				
High	11	9	69	
Low	10	4	45	
GFOC				
(-)	13	8	62	
(+)	8	5	37	0.86
GFOC in Kernohan grade I & II				
(-)	7	6	82	
(+)	6	4	41	0.13

* : At termination of the data collection period for the study, these were alive except one patient who was dead due to pulmonary complication.

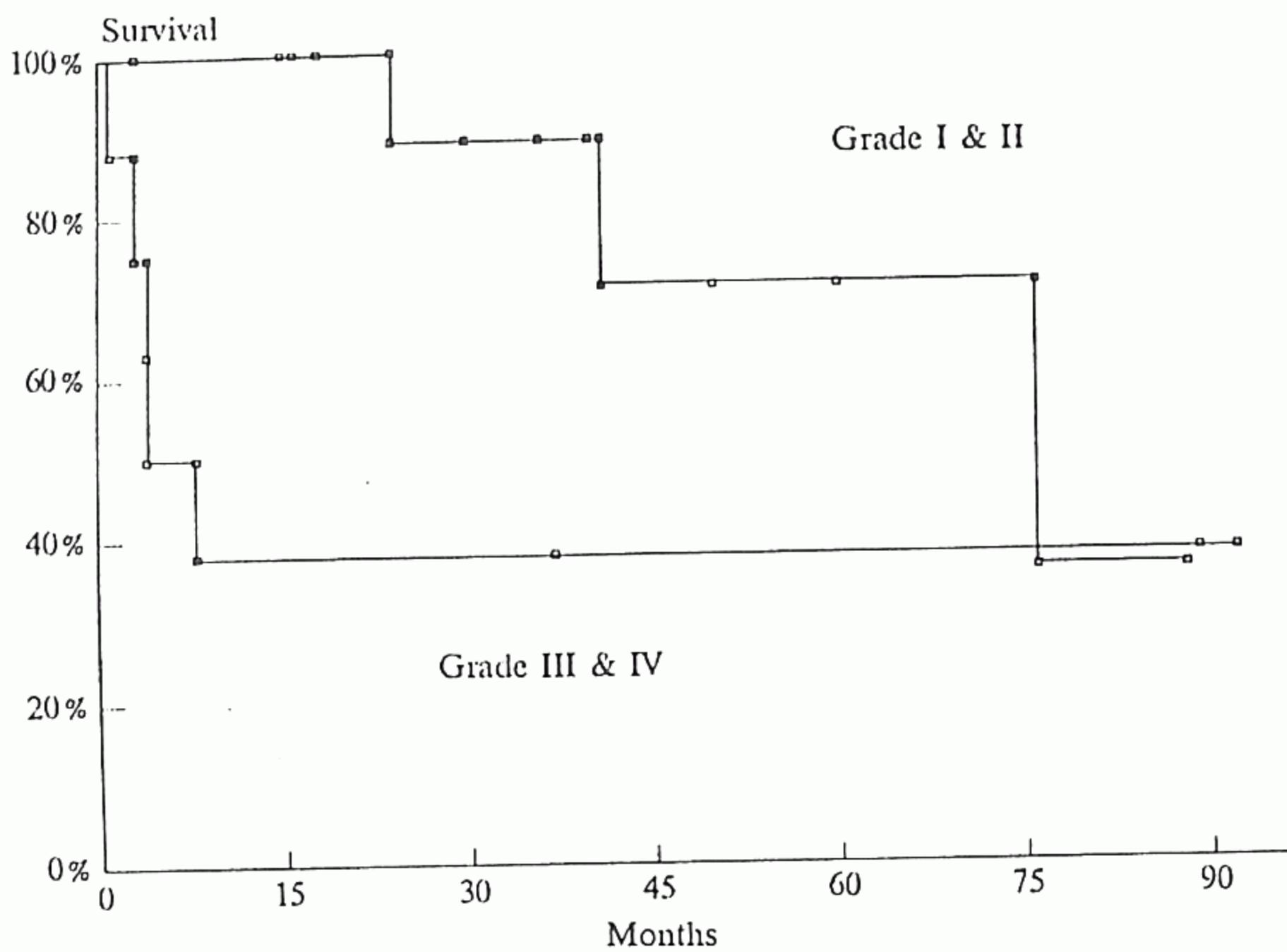


Fig. 2. Survival curves by the Kernohan's grade after surgery. Better prognosis is revealed in Kernohan grade I & II.

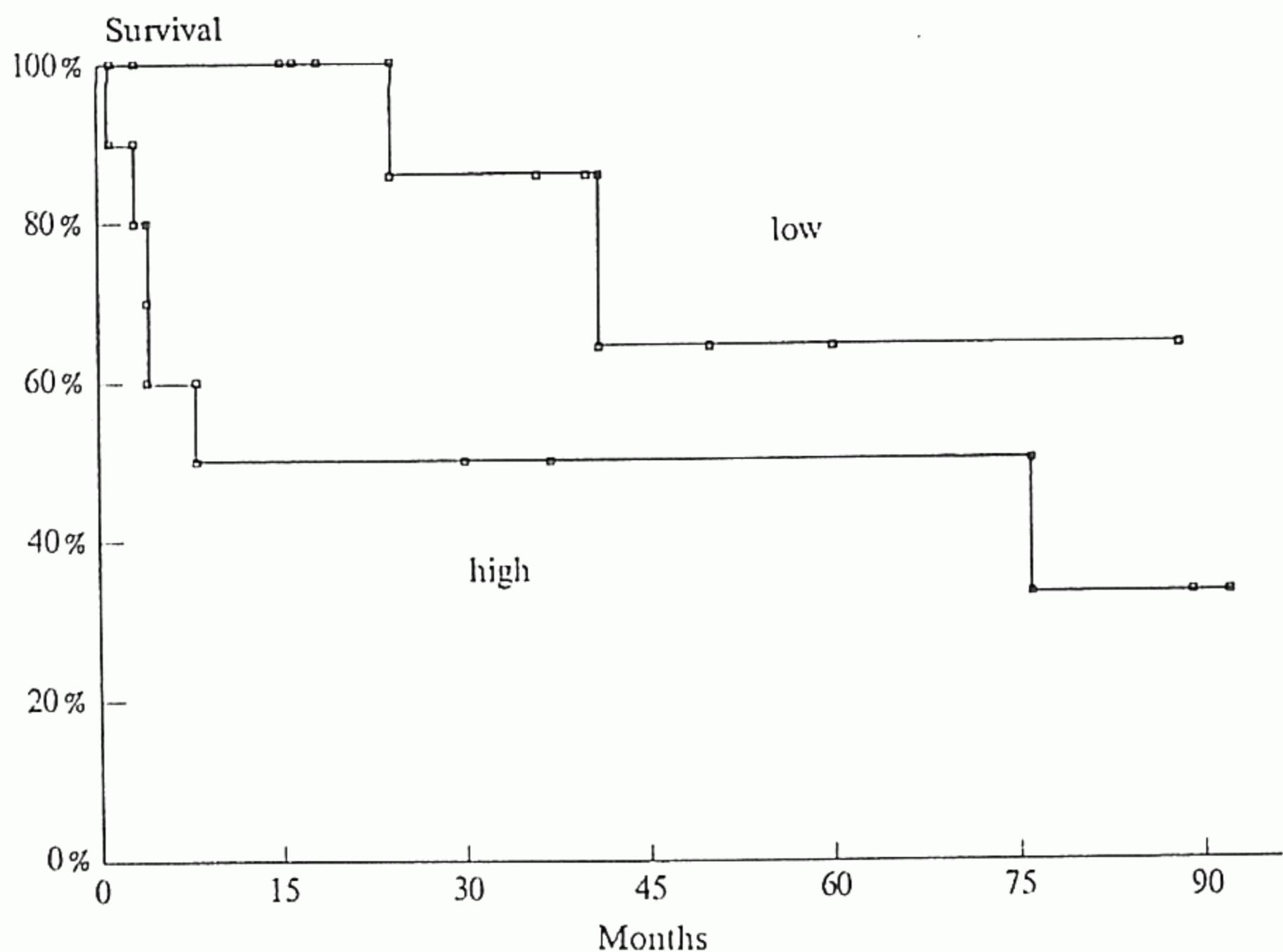


Fig. 3. Survival curves by cell density after surgery. Better prognosis is revealed in low cell density.

13례중 GFOC가 없는 예는 7명, 있는 예는 6명으로써 Kernohan grade와 GFOC의 유무는 별다른 관계가 없었으나 이들의 평균 생존기간이 GFOC가 없는 경우 평균생존기간은 82개월, 있는 경우 41

개월로 추정되어 Kernohan grade I & II중 GFOC가 없는 경우에 예후가 가장 좋은 것으로 추정된다 (Fig. 4).

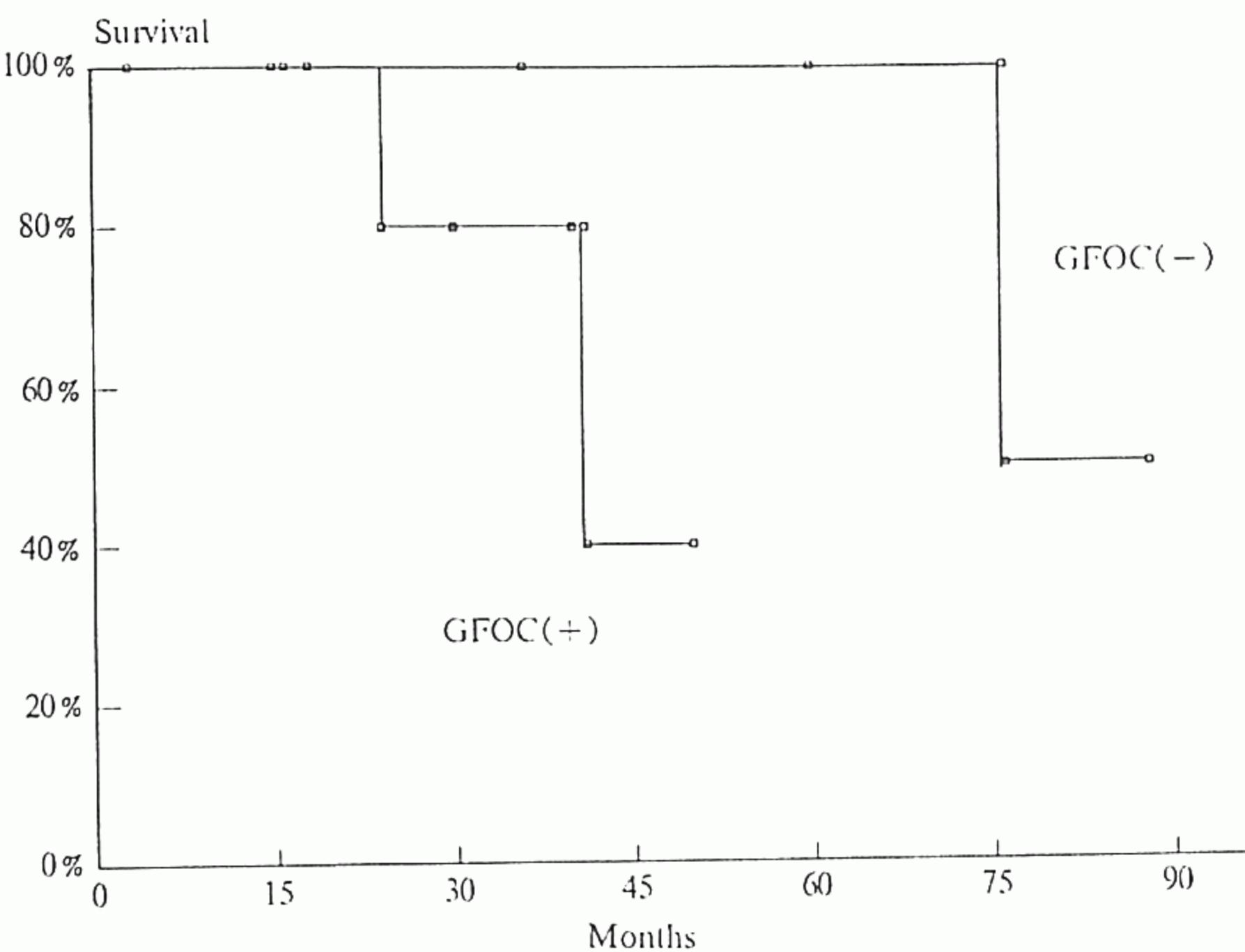


Fig. 4. Survival curves by GFOC in Kernohan grade I & II after surgery. Better prognosis is revealed in the absence of GFOC.

고 찰

핍지신경교종은 전체 교종의 약 5%를 차지하고 주로 대뇌 반구에 위치하며 30~40대의 성인에 호발한다¹⁰⁾²³⁾²⁹⁾. 그러나 Chin등³⁾은 소아기에도 빈도가 약간 높은 2차례의 호발 연령 기간이 있다고 하였으며, 본 예들에서도 종양을 발견시 평균 연령은 34세였지만 20세 이하도 8명이나 되었다. 이 종양은 진단시까지의 평균%증상기간이 약 4~5년 정도로 긴 것이 특징이라고 알려져 있으며¹⁵⁾¹⁷⁾²³⁾ 본 예들에서도 증상기간이 10년이나 된 예도 있었다. 첫 증상은 두통이 가장 많으며 약 반 수에서 간질 증세를 보이는 것이 특징이다. 가장 좋은 치료는 가능한 한 많은 종양을 제거하고 술후 방사선치료를 실시하는 것이며 술후 비교적 경과가 양호한 것으로 알려져 있으나 술후 5년후 생존률이 약 24~54% 정도이고 또한 환자마다 경과가 다양하다²⁵⁾²⁹⁾. 본 연구 대상 예들에서도 주증상은 두통(48%) 및 전간(33%)이었으며 술후 5년 생존율은 42%로 추정되었다.

예후의 다양성으로 인해 예후에 영향을 미치는 인자에 대한 연구가 여러 각도로 시행되었다. 임

상적 소견과 예후와의 관계에 대하여 Mork등¹⁷⁾은 혈액형이, Wilkinson등²⁹⁾은 연령이 관계가 있다고 하였지만, 일반적으로 임상적 소견과 예후와는 별 다른 관계가 없다고 알려져 있다¹⁵⁾²⁵⁾. 단지 연령에 대해선 논란이 있는데 노년층에선 조직학적으로 grade가 높은 경우가 많고 생존기간이 짧은 것이 사실이지만 자연적인 수명과 관련지어 생각할 때 연령이 예후에 직접적으로 영향을 미친다고 단정하기는 힘들다¹³⁾¹⁵⁾. 본 연구에서도 연령 및 증상기간과 예후와는 무관한 것으로 나타났다.

교종의 조직학적 분류는 Kernohan의 분류법이 널리 사용되며 핍지신경교종에서도 이를 적용하여 많이 사용한다. Smith등²⁶⁾은 Kernohan의 분류법을 좀 더 간편하게 만들어 핵/세포질의 비율, 다형성 세포의 유무, 내피 증식의 유무, 세포염색 밀도의 정도 등 5개항목을 사용하여 분류하였으며 이는 예후 판단에 중요한 요인이라고 주장하였다⁷⁾¹³⁾²⁷⁾.

그러나 대개는 Kernohan 분류법에 익숙하므로 이를 약간 수정하여 널리 사용하는 형편이며 이런 조직학적 분류가 예후 판단에 중요한 인자인지는 논란이 많으나⁶⁾¹²⁾¹⁴⁾²¹⁾²⁵ 본 연구에서는 Kernohan 분류와 예후 사이에 관계가 있는 것으로 나타났다.

조직학적 소견의 각 인자 중 예후와 가장 밀접한 관계가 있는 요소는 무엇인지에 대한 의견도 분분한데 유사분열 및 괴사의 유무가 중요하다고 하기도 하고²⁾¹³⁾, 다형태성의 유무가 중요하다고 하기도 하며²⁶⁾²⁹⁾, Mork 등¹⁸⁾은 소낭(microcyst)과 괴사의 유무, 세포염색 밀도의 정도가 중요하다고 하였다. 본 연구에서는 세포염색 밀도의 정도가 예후와 밀접한 것으로 나타났다.

Glial fibrillary acidic protein(GFAP)은 astroglial intermediate filament의 특이구성 단백으로서 면역 조직학적 검사상 쉽게 판별이 가능하여 교종의 연구에 널리 이용되었다. 펫지신경교종에서 GFAP 양성반응을 나타내는 세포의 종류는 활동성 성상세포(reactive astrocyte), 종양성 성상세포, 종양성 펫지신경세포 등 3가지이다¹⁹⁾. Fibrillated astrocyte에선 특징적으로 GFAP가 발현되는 것이 일반적이지만 glial filament의 양과 GFAP의 발현사이엔 비례하지 않고, GFAP양성인 세포가 활동성 성상세포인지 종양세포인지 구분이 힘들고, 성상세포 종에선 조직학적 분류와 GFAP양성도 사이에 일치하지 않으며⁸⁾²⁰⁾²⁸⁾, GFAP의 양성은 생존기간과 무관하므로²⁹⁾, 성상세포에서 GFAP가 발현하는 것은 본 연구에서 제외하였다. 과거에는 정상 펫지신경세포에선 intermediate-sized cytoplasmic filament가 없어 원칙적으로 GFAP반응이 나타나지 않는다고 알려져있었고 따라서 펫지신경교종에선 GFAP반응이 나타나지 않고 만약 나타난다면 혼재한 성상세포로 인한 것이라고 생각하였으나⁹⁾ 근래에는 펫지신경세포에서도 GFAP의 존재가 확인되어 이런 세포를 gliofibrillary oligodendrocyte (GFOC)라고 명명하였다¹¹⁾.

펫지신경교종에서 GFOC가 존재하는 기전은 첫째, 대원형세포성 성상세포(gemistocytic astrocytoma)의 한 형태로써, 둘째, 펫지신경교종에서 astroglial tumor로 이행되는 중간단계의 세포로써, 셋째, 펫지신경세포나 성상세포로 모두 발달가능한 bipotential glial precursor cell이 존재하는 등 3가지 기전으로 추측한다⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾. 동물실험상 태생기에 정상적인 myelin-forming oligodendrocyte에서도 일시적 GFAP가 나타나며⁵⁾²²⁾ 성상세포와 펫지신경교세포는 모두 radial glial cell에서 함께 발생하고⁴⁾ 16) 또한 GFOC의 전자현미경적 소견은 펫지신경

세포와 성상세포의 특징을 공유하며 또한 대원형세포와도 비슷한 형태를 가진다고하여²⁴⁾ 위의 가설을 뒷받침해주기는 하지만 펫지신경세포에서의 GFAP양성 기전은 아직 확실치않다. 이 GFOC의 존재는 조직학적 악성 정도나 예후와는 무관한 것으로 추정된다고 한다¹¹⁾¹⁴⁾. 본 연구에서도 GFOC가 8례에서 나타났으며 이는 Kernohan grade와 일치하지 않았다. 예후와의 관계를 살펴보면 GFOC가 없는 경우 예후가 좋기는 하나 통계적 의미는 부여할 수 없었다. 그러나 Kernohan grade I & II에서 GFOC가 없는 경우에 다른 어떤 경우보다도 예후가 좋았다. 이는 통계적 의미를 부여하기에는 표본수가 적고 추적기간이 짧으므로 계속적인 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

최근 12년간 본원에서 수술하고 펫지신경교종으로 확진된 환자중 추적 관찰이 가능하였던 21명을 대상으로 임상적, 병리조직학적 및 GFAP를 이용한 면역조직학적 분석을 시행한 바 전체 환자의 2년 생존율과 5년 생존율은 각각 62%와 42%였다. 연령, 증상의 기간은 예후와 무관하였으며 Kernohan grade에 의한 조직학적 분류는 예후와 밀접한 관계를 보였다.

유사분열, 내피증식, 다형태성, 세포밀도 등의 조직학적 소견중 세포밀도가 예후와 밀접한 관계를 보였다. 펫지신경교종에서 GFOC의 존재만으로는 예후와 무관하였으나 Kernohan grade I & II에서 GFOC가 없는 경우 훨씬 예후가 좋았으며 이 경우 가장 생존기간이 긴 것으로 추정되었다.

References

- 1) Bailey P, Bucy PC : *Oligodendrogiomas of the brain. J Pathol Bact* 32 : 735-751, 1929
- 2) Burger PC, Rawlings CE, Cox EB, et al : *Clinicopathologic correlations in the oligodendrogloma. Cancer* 59 : 1345-1352, 1987
- 3) Chin HW, Hazel JJ, Kim TH, et al : *Oligodendrogiomas : 1. a clinical study of cerebral oligodendroglomas. Cancer* 45 : 1458-1466, 1980
- 4) Choi BH, Kim RC, Lapham LW : *Do radial glia give*

- rise to both astroglial and oligodendroglial cells? Dev Brain Res 8: 119-130, 1983*
- 5) Choi BH, Kim RC : *Expression of glial fibrillary acidic protein in immature oligodendroglia. Science 223: 407-409, 1984*
 - 6) Cruz-Sanchez FF, Rossi ML, Buller JR, et al : *Oligodendroglomas: a clinical, histological, immunocytochemical and lectinbinding study. Histopathology 19: 361-367, 1991*
 - 7) Daumas-Dupont C, Scheithauer B, O'Fallon J, et al : *Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. Cancer 62: 2152-2165, 1988*
 - 8) DeArmond SJ, Eng LF, Rubinstein LJ : *The application of glial fibrillary acidic(GFA) protein immunohistochemistry in neurooncology. A progress report. Pathol Res and Pract 168: 374-394, 1980*
 - 9) Delpech B, Delpech A, Vidard MN, et al : *Glial fibrillary acidic protein in tumors of the nervous system. Br J Cancer 37: 33-40, 1978*
 - 10) Earnest F III, Kernohan JW, Craig WM : *Oligodendroglomas, A review of two hundred cases. Arch Neurol Psychiatry 63: 964-976, 1950*
 - 11) Herpers MJHM, Budka H : *GFAP in oligodendroglial tumors: gliofibrillary oligodendrogloma and transitional oligoastrocytoma as subtypes of oligodendrogloma. Acta Neuropathologica 64: 265-272, 1984*
 - 12) Kim HY, Jung HW, Cho BK, et al : *A clinical study on 37 cases of oligodendrogloma. J Kor Neurosurg Soci 15: 671-680, 1986*
 - 13) Kros JM, Troost D, van Eden CG, et al : *Oligodendrogloma. A comparison of two grading systems. Cancer 61: 2251-2259, 1988*
 - 14) Kros JM, van Eden CG, Stefanko SZ, et al : *Diagnostic implications of glial fibrillary acidic protein containing cell types in oligodendroglomas. Cancer 66: 1204-1212, 1990*
 - 15) Ludwig CL, Smith MT, Godfrey AD, et al : *A clinicopathological study of 323 patients with oligodendroglomas. Ann Neurol 19: 15-21, 1986*
 - 16) De la Monte SM : *Uniform lineage of oligodendroglomas. Am J Pathol 135: 529-540, 1989*
 - 17) Mørk SJ, Lindegaard KF, Halvorsen TB, et al : *Oligodendrogloma: incidence and biological behavior in a defined population. J Neurosurg 63: 881-889, 1985*
 - 18) Mørk SJ, Halvorsen TB, Lindegaard KF, et al : *Oligodendrogloma. Histologic evaluation and prognosis. J Neuropathol Exp Neurol 45: 65-78, 1986*
 - 19) Nakagawa Y, Perentes E, Rubinstein LJ : *Immunohistochemical characterization of oligodendroglomas: an analysis of multiple markers. Acta Neuropathologica 72: 15-22, 1986*
 - 20) Nakopoulou L, Kerezoudi E, Thomaides T, et al : *An immunocytochemical comparison of glial fibrillary acidic protein, S-100p and vimentin in human glial tumors. J Neuro-Oncol 8: 33-40, 1990*
 - 21) Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D, et al : *Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. Cancer 52: 550-554, 1983*
 - 22) Ogawa H, Sato Y, Takesita I, et al : *Transient expression of GFAP in developing oligodendrocytes in vitro. Dev Brain Res 18: 133-141, 1985*
 - 23) Roberts M, German WJ : *A long term study of patients with oligodendroglomas. J Neurosurg 24: 697-700, 1966*
 - 24) Sarkar C, Roy S, Tandon PN : *Oligodendroglial tumors: an immunohistochemical and electron microscopic study. Cancer 61: 1862-1866, 1988*
 - 25) Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, et al : *Oligodendroglomas: the Mayo Clinic experience. J Neurosurg 76: 428-434, 1992*
 - 26) Smith MT, Ludwig CL, Godfrey AD, et al : *Grading of oligodendroglomas. Cancer 52: 2107-2114, 1983*
 - 27) Sun ZM, Genka S, Shitara N, et al : *Factors possibly influencing the prognosis of oligodendrogloma. Neurosurgery 22: 886-891, 1988*
 - 28) Velasco ME, Dahl D, Roessmann U, et al : *Immunohistochemical localization of glial fibrillary acidic protein in human glial neoplasms. Cancer 45: 484-494, 1980*
 - 29) Wilkinson IMS, Anderson JR, Holmes AE : *Oligodendrogloma: an analysis of 42 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 50: 304-312, 1987*