

A Case of Low Grade Osteosarcoma Developing in the Middle Skull Base after Radiotherapy of Adenoid Cystic Carcinoma in the Posterior Nasal Cavity

Jaehoon Jung¹, Sue Jean Mun¹, Dong Hun Shin², and Hwan-Jung Roh¹

¹Departments of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, ²Pathology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

후비강 선양낭성암종의 방사선치료 후 중두개저에 발생한 저분화 골육종 1예

정재훈¹ · 문수진¹ · 신동훈² · 노환중¹

양산부산대학교병원 이비인후과,¹ 병리과²

Received September 3, 2014

Revised October 13, 2014

Accepted October 16, 2014

Address for correspondence

Hwan-Jung Roh, MD

Department of Otorhinolaryngology-
Head & Neck Surgery,
Pusan National University
Yangsan Hospital,
20 Geumo-ro, Mugeum-eup,
Yangsan 626-770, Korea
Tel +82-55-360-2132
Fax +82-55-360-2930
E-mail rohhj@pusan.ac.kr

Adenoid cystic carcinoma arises rarely in the nasal cavity and paranasal sinus. Treatment strategy showing the best survival rate includes surgical excision and adjuvant radiotherapy. There were a few case reports of radiation-induced osteosarcoma from adenoid cystic carcinoma overseas but not in Korea. We experienced a case of radiation-induced low-grade osteosarcoma in the middle skull base including sphenoid bone, which had arisen after 10 years of radiotherapy of adenoid cystic carcinoma. Authors present this case with serial imaging findings and literature review.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2015;58(2):147-52

Key Words Adenoid cystic carcinoma · Nasal cavity · Osteosarcoma · Radiation · Radiation-induced neoplasms.

서 론

선양낭성암종은 두경부 영역에서는 3~5%로 발생하는 종양으로, 비강 및 부비동에 발생하는 경우는 더욱 드물다.¹⁾ 선양낭성암종의 치료는 종양의 수술적 제거와 보조 방사선 치료를 근간으로 하고 있다.²⁾ 선양낭성암종의 수술 및 보조 방사선 치료 이후 장기간이 지나 방사선 조사 부위에서 골육종이 발견되는 예가 종종 있었으나 아직까지 국내에서 보고된 바는 없었다.^{3,4)}

저자들은 선양낭성암종의 수술적 제거와 보조 방사선치료 후 11년간 추적관찰하면서 방사선 조사 범위였던 중두개저인 접형골에 생긴 종물의 조직 병리 소견이 골화섬유종으로 오인된 저분화 골육종의 증례를 경험하여, 영상학적 소견 및 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

53세 여자 환자가 2002년 9월 잦은 비출혈과 혈담으로 개인이비인후과의원에서 발견된 우측 중비갑개 후단부와 후비강에 걸친 둥근 혈관성 종괴로 본원에 의뢰되었다. 환자는 과거력상 특이 병력 없었으며, 음주력 및 흡연력이 없는 주부였다. 부비동 전신화단층촬영에서, 비인두 우측벽 및 접형동 하부에 걸친 15×14 mm 크기의 둥근 연조직이 보였으며(Fig. 1A and B), 우측과 좌측의 접형동은 균등하게 잘 합기화되어 있었다(Fig. 1C). 외래에서 조직 검사시 출혈의 위험이 예상되어 수술장에서 내시경하 조직 검사를 시행하였다. 회전식 흡입기(microdebrider) 및 절단검사(cutting forcep)로 주변 조직과 박리 후 양극 전기 소작기(bipolar electrocautery)와 직선형 컵검사(straight cup forcep)를 이용하여 종괴를 조직 생검하였다. 조직검사 결과 선양낭성암종으로 진단되어, 절제연을

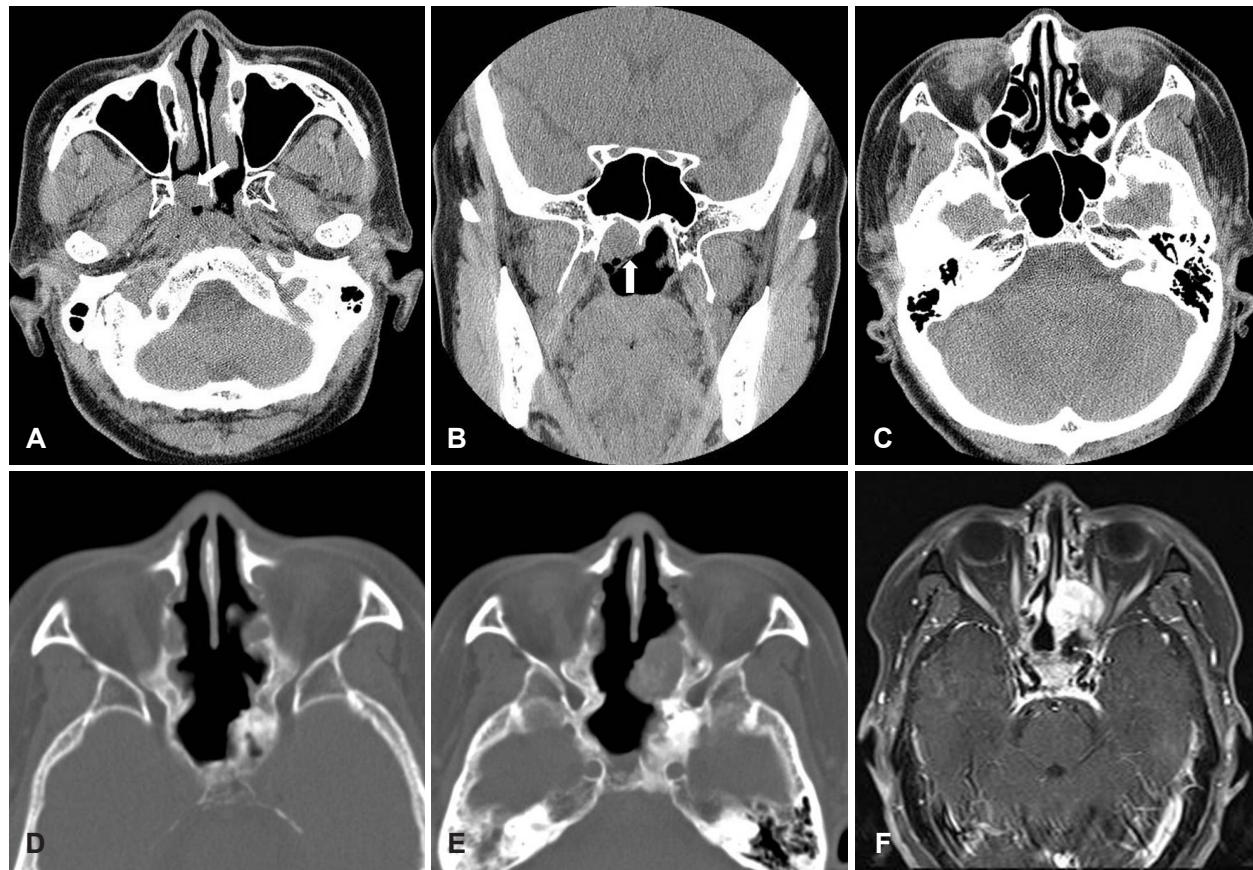


Fig. 1. CT at first diagnosis of adenoid cystic carcinoma (A: axial and B: coronal) shows 15×14 mm sized right choanal mass (arrow) and well pneumatized bilateral sphenoid sinus (C: axial). CT after 9 years (D: axial) shows sclerotic bone change of left sphenoid lateral wall. CT after 10 years (E: axial) shows left posterior nasal cavity mass lesion originated from sclerotic bone. Post-contrast T1 weighted MR image after 10 years shows homogenous enhancing 22×17 mm sized mass at posterior nasal cavity (F: axial).

확보하기 위해 내시경 하 광범위 절제 수술을 다시 계획하였다. 술 전 $^{67}\text{Gallium}$ (Siemens, Chicago, IL, USA) 스캔에서 좌측 폐문부의 이상 섭취가 관찰되어 흉부 전산화단층촬영을 시행하였으나 특이 소견은 발견되지 않았다. 수술은 우측 광범위 상악동개방술 및 접형동개방술 후에, 종물 기원 부위를 중심으로 주변 점막을 포함하여 10 mm 이상의 안전역을 두고 광범위 절제하였다. 또한 골 조직을 노출시키고 양극 전기 소작을 통해 주위에 생존 조직(viable tissue)이 없게 하였다. 조직검사 결과 전방과 외측에서는 절제연이 음성이었으나, 상부와 내측의 절제연은 양성이었다. 병기 2기(T2N0M0)로 총 38회에 걸쳐 6840 cGy의 보조 방사선 치료를 시행하였다(비강의 전후면: 100 cGy, 측면: 40 cGy, 좌측: 40 cGy). 이후 일 년에 2회 이상 빠짐없이 추적 관찰하였으며, 관찰 중 시행한 비강 내시경, 부비동 전산화단층촬영 및 자기공명영상촬영, 양전자방출단층촬영, 흉부 단순촬영에서 재발이나 전신전이의 소견은 관찰되지 않았다(Figs. 1D, 2A, B, and C). 9년째 추적 관찰에서, 비강 내시경에서는 특이 소견이 없었으나 양전자방출단층촬영에서 1년 전과는 달리 좌측 접형동이 표준섭

취율값(standardized uptake value) 10.9의 대사 섭취를 가진 골모세포성병변(osteoblastic lesion)으로 변하였다(Fig. 2D). 이 병변은 자기공명영상촬영 T2 영상에서 등신호 강도 내지 저신호 강도로 관찰되었다. 이에 내시경하 좌측 접형동개방술을 통한 조직 검사를 시행하였다. 좌측 접사함요를 노출하니, 접형동 입구부는 골조직으로 폐쇄되어 있었다. 접형골문(rostrum)을 중심으로 비중격 후단부를 일부 제거하고, 접형동을 채우는 골조직을 드릴과 끌(chisel)을 이용하여 큰 덩어리로 제거하고 조직검사를 의뢰하였다. 접형동의 점막을 조직검사 의뢰하였고, 우측과 좌측의 접형동이 소통되게 하였다. 골조직의 최종 조직 검사 결과는 성숙 해면질골(mature trabecular bone)이었으며, 접형동 내의 점막에서는 종양 세포가 발견되지 않았다. 3개월 후 좌측 접형동 내 풀립양 변화 외에 특이 소견은 없었으나, 그 다음 해인 10년째 경과 관찰에서 이전에 보이지 않던 종물이 좌측 후비강에 확인되었다(Fig. 3A). 부비동 전산화단층촬영 및 자기공명영상촬영에서 좌측 후비강 내에 22×17×24 mm의 종양이 관찰되었으며, 접형 사대(sphenoidal clivus)의 침범 및 경막 조영 증강(pachymeningeal

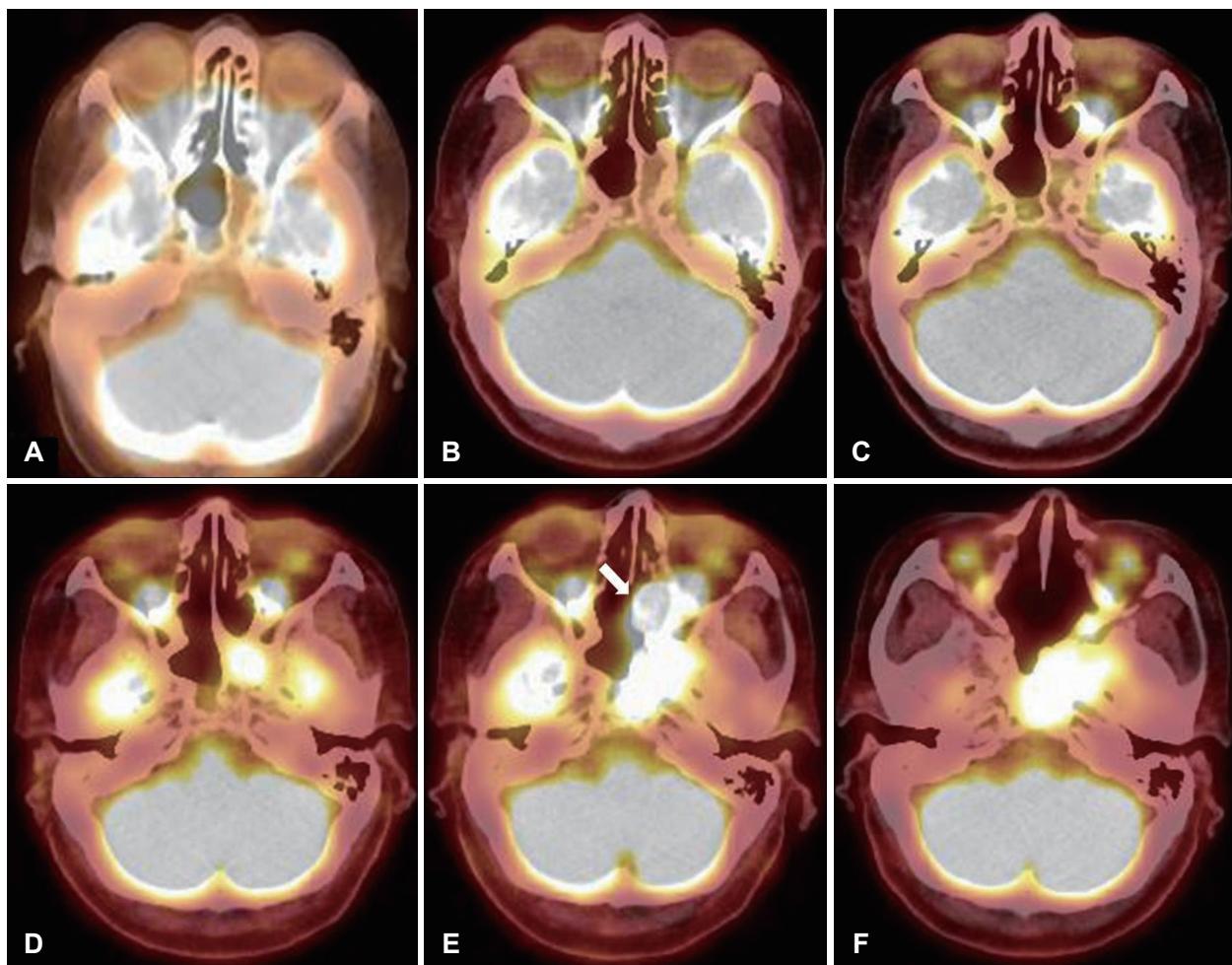


Fig. 2. Serial changes of PET-CT image. Compared to the initial CT finding (Fig. 1C), left sphenoid sinus has decreased in size with thickened sclerotic lateral bony wall 5 years after initial diagnosis (A). Thickening and sclerosis of lateral wall of left sphenoid sinus is in progress after 7 years of initial diagnosis (B). There is no FDG uptake in the left sphenoid sinus after 8 years (C). There is focal FDG uptake at left sphenoid sinus (max SUV: 10.9) after 9 years (D). The extent of FDG uptake has been extended to lateral and posterior portion of sphenoid sinus (max SUV: 12.9) after 10 years. New soft tissue lesion (max SUV: 25.4) has been found in the posterior nasal cavity (arrow) (E). Soft tissue lesion has been removed with extended FDG uptake (max SUV: 10.0) in the middle cranial fossa after 11 years (F). FDG: fluorodeoxy glucose, max SUV: maximal standardized uptake value.

enhancement)이 동반되어 있었다(Fig. 1E and F). 이는 양전자방출단층촬영에서 표준섭취율값 25.4의 대사 증가를 보였고, 1년 전과 비교 시 대사 섭취의 범위도 증가하였다(Fig. 2E). 이 병변을 외래에서 간단히 조직 검사하였고, 골화섬유종(os-sifying fibroma)으로 보고되었다. 이에 수술장에서 좌측 접형동의 골경화성 골(osteosclerotic bone)로부터 기원한 종양을 제거하고 종양 내 판상(lamella-like)의 골 조직을 제거하였다(Fig. 3B, C, and D). 최종 조직 검사 결과, 세포섬유성 기질과 다양한 형태의 직골(cellular fibrous stroma and variable shaped woven bone)이 보여 골화섬유종으로 일차 진단되었다. 하지만 조직 침범 진행 속도가 빠르고 임상적으로 악성과 같은 특징을 가졌다는 점에 의구심을 가지고 병리과 내부의 전문가 집단 토의를 거친 결과, 저분화 골육종(low grade osteo-

sarcoma)에 합당하다고 최종 진단되었다(Fig. 4). 6개월 이후 촬영한 양전자방출단층촬영에서, 좌측 중두개저의 대부분이 대사 섭취를 보여 조직 침범의 범위가 더 확장되었음을 확인할 수 있었다(Fig. 2F). 환자는 타원에서 다시 국소 제거를 통한 조직검사를 시행받았고 마찬가지로 저분화 골육종으로 진단받아 감마나이프수술(gamma knife surgery)을 시행 후 16개월째 경과 관찰 중에 있다.

고 찰

선양낭성암종은 성장 속도가 상대적으로 느리고 임파선 전이가 드물지만 신경주위 침범(perineural invasion), 빈번한 국소 재발과 폐로의 원격 전이가 특징적이다. 5년 전체 생존율

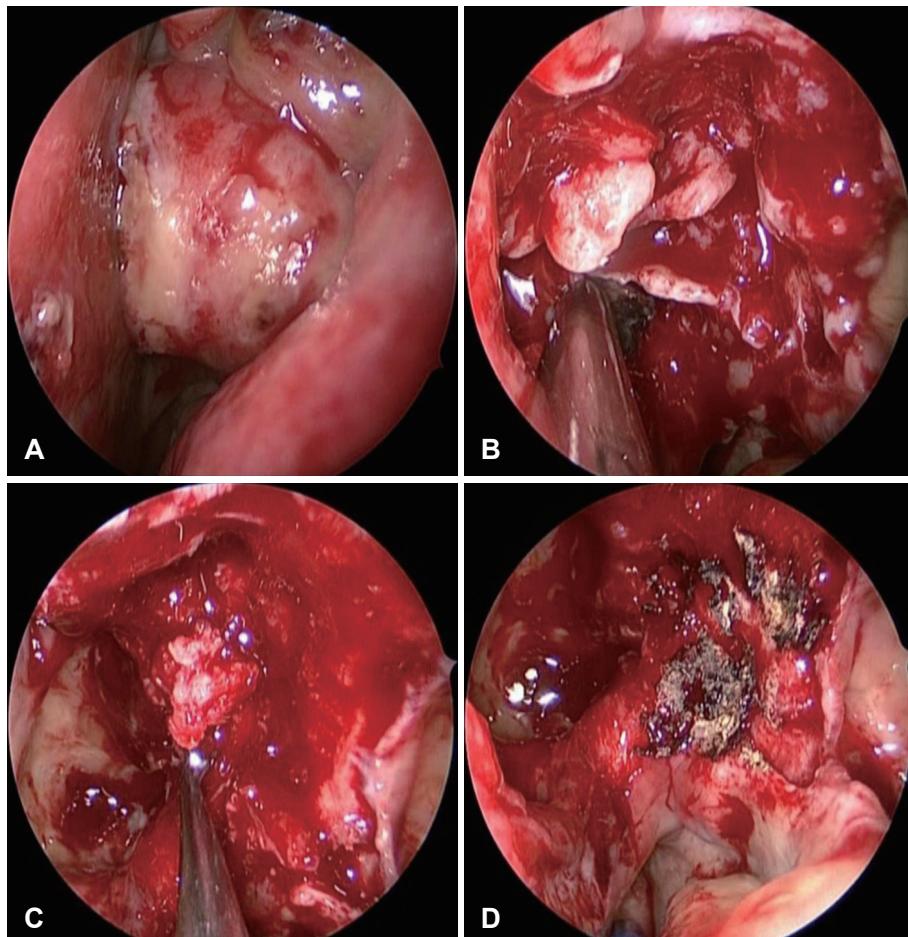


Fig. 3. Intraoperative findings. Left nasal cavity mass lesion (A). The mass is removed using a Kuhn curette (B). Laminated bone in the mass lesion (C). After mass removal, lateral wall has been cauterized (D).

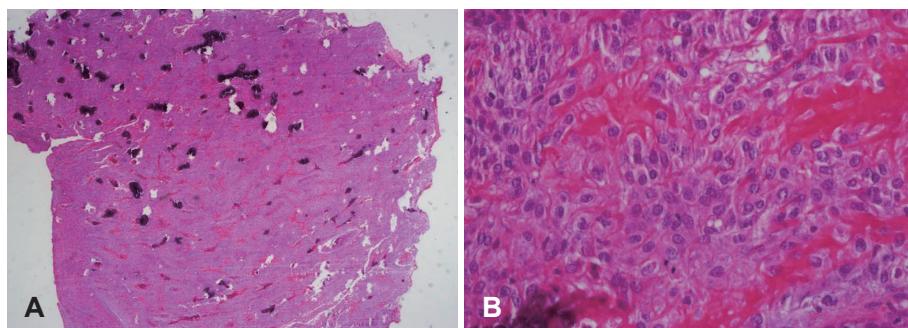


Fig. 4. Histopathologic findings. Low power scan shows scattered immature bone trabeculae in a cellular background (H&E, $\times 20$) (A). Tumor cells are oval shaped with mild atypia and form lace like osteoid (H&E, $\times 400$) (B).

(overall 5-year survival) 및 질병특이 생존율(disease specific survival)이 각각 62%, 67%로 알려져 있으며, 양성 절제연 및 접형동이나 사골동의 원발부위는 좋지 않은 예후와 관련되어 있다고 알려져 있다.⁵⁾ 특히 절제연이 양성이거나 병기가 높은 경우 수술과 보조 방사선 치료가 주된 치료 방침으로서, 수술 후 보조 방사선 치료(평균 6000 cGy)는 질병의 국소 재발률 억제에 도움을 준다고 알려져 있다.²⁾

문제는 이러한 암의 치료를 위한 보조 방사선 치료 이후에 방사선 유발 육종(radiation-induced sarcoma)이 생길 수 있다는 점이다. 1922년 독일의 Beck⁶⁾이 처음으로 방사선 치료

후에 이차적으로 발생한 육종에 대해 언급한 이래로, 방사선 유발육종에 대한 보고가 잇따랐다.⁷⁾ Cahan 등⁸⁾은 방사선 유발 육종에 대해 다음과 같은 진단 기준, 즉 이전에 뼈를 침범하는 암이 없었다는 병리적 혹은 영상의학적 증명, 방사선 조사 부위에서 발생한 육종, 방사선 치료와 육종 발생 사이의 5년 이상의 충분한 잠복기, 육종의 조직학적 증명을 제시하였다. 이후 Arlen 등⁹⁾이 수정한 진단 기준은, 잠복기로 4년을 제시하였으며, Li-Fraumeni, Rothmund-Thomson과 같은 악성 종양 증후군을 가진 환자는 제외되어야 한다고 했다. 최근 Memorial Sloan Kettering 암센터에서는 6개월 이상의

잠복기를 제시하기도 하였다.^{10,11)}

두경부암의 방사선 치료 후에 육종이 발생할 확률은 0.03~0.3%로 알려져 있다. 연구기관별로 차이는 있지만, 가장 흔한 조직 형태는 골육종, 악성 섬유성조직구종(malignant fibrous histiocytoma), 섬유육종(fibrosarcoma) 혹은 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 미분화육종(undifferentiated sarcoma)이다. 방사선 치료 후 평균 10~15년 이후에 발생하며, 5년 전체 생존율은 29~45%로 낮은 것으로 보고되었다.¹²⁻¹⁴⁾ Patel 등¹⁵⁾은 두경부 영역의 원발성 육종보다 방사선 유발 육종의 5년 생존율이 더 낮을 것으로 추정하였는데, 그 이유는 방사선 조사 후 해부학적 변이로 임상적 진단의 지연, 신경혈관성 구조물과의 근접성으로 인한 수술적 절제의 제한, 이전 방사선 치료 부위의 재조사에 따른 위험성, 육종의 항암치료에 대한 낮은 감수성으로 치료 선택의 제한, 숙주의 면역력의 감소 등으로 보고하였다. 실제로 두경부 영역의 원발성 육종과 조직형을 일대일 대응하여 시행한 생존율의 비교에서 방사선 유발 육종은 원발성 육종보다 2년 생존율 및 무병생존율이 더 낮았지만, 통계적 유의성은 없었으며, 수술적 절제 가능한 방사선 유발 육종과 원발성 육종 사이에서 생존율의 차이는 없었다.¹⁶⁾

방사선이 종양억제세포의 기능을 억제하면서 방사선 유발 육종이 발생하는 것으로 추정되는데, 육종을 발생시키는 방사선 총량에 대해서는 이견이 있으며, Huvos 등¹⁷⁾은 2000 cGy 이상에서, Arlen 등⁹⁾은 3000 cGy 이상에서 발생한다고 보고하였다. 최근의 연구에서는 대부분 6000~8000 cGy의 방사선 조사 후에 생기는 것으로 보고하고 있다.¹⁸⁾ 유잉 육종에서 발생한 방사선 유발 육종에 관한 연구에서 누적 발생 빈도는 방사선 선량과 관계가 있었는데, 특히 4800 cGy보다 적은 용량에서는 방사선 유발 육종이 발생하지 않은 데 비해 6000 cGy 이상의 방사선 선량에서는 1.3% 빈도로 발생하여 이 같은 주장을 뒷받침한다.¹⁹⁾

국내에서의 방사선 유발 육종의 보고를 살펴보면, 앞서 제시한 방사선 유발 육종의 정의에 합당한 3개의 두경부 영역의 증례 보고가 있었고, 각각 연골육종, 방추형세포육종, 골육종이었다. 그 중 두 증례는 비인강의 미분화암이 원발암이었고, 각각 7340 cGy의 방사선 치료 9년 후, 7500 cGy의 방사선 치료 12년 후에 발생하였다.^{20,21)} 나머지 증례는 유년성 비인강 혈관섬유종으로 수차례의 절제술 후 재발 방지를 위해 방사선 치료를 시행받은 경우로 당시 통상 사용되던 용량이었던 3000 cGy로 치료받은 지 28년 만에 우측 하악상행지 부위 및 측두골에 골육종이 발생하여, 방사선 유발 육종으로 추정된 증례였다.²²⁾

방사선 조사 후 발생하는 조직의 경화 및 섬유화로 인하여 영상학적으로 방사선 유발 육종을 진단하는 데에는 한계가

많다.⁴⁾ 방사선 조사 후 2~3년이 경과하면 남은 골소주에 골형성이 진행되면서 방사선조사 부위가 X선 검사에서 골량 감소 부위, 불규칙한 골소주를 동반한 골경화 부위로 보일 수 있다. 또한 골수의 조혈조직은 방사선조사에 매우 민감하여 골수감소를 초래하며, 조혈조직이 지방조직으로 대체되어 자기공명영상촬영 T1 강조 영상에서 신호강도가 증가되어 보인다.²³⁾ 방사선 유발 골육종은 전산단층촬영 및 자기공명영상촬영에서 대부분 조영 증강이 된 연조직 음영으로 나타난다. 전산단층촬영에서 연조직 음영은 이질적 조영 증강을 보이는 경우가 가장 많고, 그 이외에도 약간의 유골에서부터 단단한 종양의 형태를 띤 유골 기질로 보이는 경우도 있다. 자기공명영상촬영 T1 영상에서 연조직은 이질적 조영 증강을 보이는 경우가 가장 많고, T2 강조 영상에서는 저신호에서 고신호까지 다양한 신호 양상을 보인다.²⁴⁾ 양전자방출단층촬영에서 골모세포성 변화를 보이지만, 이는 방사선 유발 골육종만의 진단 특이적인 소견은 아니다.⁴⁾ 본 증례에서도 방사선 치료 후 골의 경화가 확인되어 시간 변화와 함께 점점 진행되어 초기에는 악성 종양보다는 방사선 조사에 의한 변화라고 여겼지만, 1년 사이에 갑작스럽게 양전자방출단층촬영에서 대사 섭취 증가 및 새로운 연조직이 확인되어 방사선 유발 골육종을 의심할 수가 있었다. 특히나 저분화 골육종은 세포의 이형성이 심하지 않아 병리적으로 골화섬유종과 유사해 보일 수 있어 본 증례는 더욱 진단 과정에 어려움을 겪었다.

방사선 유발 육종의 증상 완화를 위하여 추가적 방사선 치료나 항암치료를 시행할 수도 있으나, 이 또한 재방사선 조사의 한계, 그리고 낮은 항암제 감수성으로 많은 제약이 있다. 현재까지는 여전히 수술적 완전 절제가 최선의 치료법이다.^{12,15)} 방사선 유발 육종의 진단이 빨라질 경우, 그렇지 않을 경우보다 광범위 절제의 가능성이 높아지거나 현실적으로 완전 절제는 쉽지 않다.

비강, 비인강 및 두개저가 포함된 부위에 방사선 치료를 시행할 경우 적어도 10년 이상 자기공명영상 및 양전자단층촬영을 통해 지속적 경과 관찰이 필요하다는 것을 알 수 있었다. 또한, 방사선 유발 육종을 의심하여 조직 검사를 시행할 경우, 육종의 초기 변화시에는 병리적으로 골화섬유종으로 오인될 수 있으므로, 임상적인 경과를 항상 염두에 두고 정확한 병리학적 진단을 확립하는 것이 중요하다. 비강, 부비동 및 비인강에 발생한 암으로 방사선 치료 예정인 환자에게 비록 적은 빈도이기는 하지만, 10년 이상의 장기간 추적 관찰 후에도 방사선 유발 육종의 가능성이 있다는 것을 미리 설명하는 것이 향후 환자 관리에 도움이 될 것이다.

Acknowledgments

This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University.

REFERENCES

- 1) Ellington CL, Goodman M, Kono SA, Grist W, Wadsworth T, Chen AY, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: incidence and survival trends based on 1973-2007 Surveillance, Epidemiology, and End Results data. *Cancer* 2012;118(18):4444-51.
- 2) Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Hinerman RW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2004; 26(2):154-62.
- 3) Belli E, Mazzone N, Rendine G. Osteosarcoma radioinduced after adenoid cystic tumor of the parotid gland. *J Craniofac Surg* 2010; 21(2):387-9.
- 4) Makimoto Y, Yamamoto S, Takano H, Motoori K, Ueda T, Kazama T, et al. Imaging findings of radiation-induced sarcoma of the head and neck. *Br J Radiol* 2007;80(958):790-7.
- 5) Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, Ramer N, Ramer I, Agbetoba A, et al. Adenoid cystic carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: a meta-analysis. *J Neurol Surg B Skull Base* 2013;74(3): 118-25.
- 6) Beck A. Zur frage des Rontgensarkoms, zugleich ein Beitrag zur pathogenese des Sarkoms. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1922;69:623-5.
- 7) Warren S, Sommer GN. Fibrosarcoma of the soft parts with special reference to recurrence and metastasis. *Arch Surg* 1936;33:425-50.
- 8) Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone. Report of eleven cases. *Cancer* 1948;1:3-29.
- 9) Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer* 1971;28(5):1087-99.
- 10) Cha C, Antonescu CR, Quan ML, Maru S, Brennan MF. Long-term results with resection of radiation-induced soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2004;239(6):903-9; discussion 909-10.
- 11) Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, Edgar MA, Antonescu CR, Alektiar KM, et al. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *J Clin Oncol* 2010;28(12): 2064-9.
- 12) Amendola BE, Amendola MA, McClatchey KD, Miller CH Jr. Radiation-associated sarcoma: a review of 23 patients with postradiation sarcoma over a 50-year period. *Am J Clin Oncol* 1989;12(5):411-5.
- 13) Mavrogenis AF, Pala E, Guerra G, Ruggieri P. Post-radiation sarcomas. Clinical outcome of 52 Patients. *J Surg Oncol* 2012;105(6):570-6.
- 14) Chan JY, Wong ST, Lau GI, Wei WI. Postradiation sarcoma after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2012; 122(12):2695-9.
- 15) Patel SG, See AC, Williamson PA, Archer DJ, Evans PH. Radiation induced sarcoma of the head and neck. *Head Neck* 1999;21(4):346-54.
- 16) Yeang MS, Tay K, Ong WS, Thiagarajan A, Tan DS, Ha TC, et al. Outcomes and prognostic factors of post-irradiation and de novo sarcomas of the head and neck: a histologically matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):3066-75.
- 17) Huvos AG, Woodard HQ, Cahan WG, Higinbotham NL, Stewart FW, Butler A, et al. Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 1985; 55(6):1244-55.
- 18) Wiklund TA, Blomqvist CP, Räty J, Elomaa I, Rissanen P, Miettinen M. Postirradiation sarcoma. Analysis of a nationwide cancer registry material. *Cancer* 1991;68(3):524-31.
- 19) Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB, Fairclough D, Weaver-McClure L, White M, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2818-25.
- 20) Lim GH, Kim JK, Shin SH. A case of postradiation chondrosarcoma of the sphenoid and clivus. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2011;54(6):419-22.
- 21) Song HM, Chung YS, Jang YJ, Lee BJ. Spindle cell sarcoma after radiation therapy for nasopharyngeal cancer: a case report. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2005;48(12):1533-5.
- 22) Park KS, Lee YG, Park HS, Kim JB. Radiation-induced osteosarcoma: report of a case. *J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg* 1998;20(4):379-82.
- 23) Williams HJ, Davies AM. The effect of X-rays on bone: a pictorial review. *Eur Radiol* 2006;16(3):619-33.
- 24) Debnam JM, Guha-Thakurta N, Mahfouz YM, Garden AS, Benjamin RS, Sturgis EM, et al. Radiation-associated head and neck sarcomas: spectrum of imaging findings. *Oral Oncol* 2012;48(2):155-61.