결절성 경화증 (Tuberous sclerosis) 환자에서 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종의 (Subependymal giant cell astrocytoma) 치료

연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아신경과¹, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아신경외과²

조민수¹ · 강훈철¹ · 김홍동¹ · 이준수¹ · 김동석² · 김정아¹

Management of Subependymal Giant Cell Astrocytomas in Patients with Tuberous Sclerosis

Purpose: Subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) are a well-known complication of tuberous sclerosis complex (TSC). Treatment experience has been accumulated for several years. The aim of this study was to review our experiences in treatment of SEGAs and prognosis.

Method: From March 2007 to March 2014, 161 TSC patients were diagnosed. Of 161 patients, 17 patients met diagnostic criteria of SEGAs. We reviewed clinical data of SEGAs patients retrogradely.

Results: Among 17 SEGAs patients, five patients underwent surgical treatment. Of five patients who underwent surgery, including two patients who underwent gamma knife surgery before tumorectomy, four patients underwent tumorectomy, and one patient underwent shunt operation. Out of four patients who underwent surgery, two patients with increased intracranial pressure (IICP) symptoms before surgery showed worse neurological outcome than the other two patients without IICP symptoms.

Conclusion: Our experiences suggest that early surgical intervention should be considered as one of treatment modalities for asymptomatic SEGAs patients.

Key Words: Tuberous sclerosis, Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA), Treatment

Min Su Cho, MD¹, Hoon-Chul Kang, MD, PhD¹,
Joon Soo Lee, MD¹, Heung Dong Kim, MD, PhD¹,
Dong-Seok Kim, MD², Jeong A Kim, MD¹

¹Department of Pediatric Neurology, Severance Children's Hospital, ²Department of Neurosurgery, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

결절성 경화증(Tuberous Sclerosis)은 상염색체 우성(Autosomal dominant)으로 유전되는 질환으로, 9번 염색체의 장완에 위치한 TSC1과 16번 염색체의 단완에 위치한 TSC2 두 개의 유전자가 원인 유전자로 알려져 있으며¹⁾ 유병률은 출생아 6,000명 중 한 명으로 보고되고 있다²⁾.

TSC1과 TSC2는 각각 HmGin과 Tuberin 이라는 단백질을 생성하며, 두 단백 복합체가 mammalian target of rapamycin (mTOR) 연쇄 반응에 영향을 미친다는 사실이 밝혀져 있다^{3,4)}. 이러한 연쇄 반응 증폭의 결과로 피부, 뇌, 신장, 심장을 포함한 체내의 여러 장기에 병변이 형성 된다. 결절성 경화증 환자에서 발생하는 뇌 내 병변으로는 결절(tuber), 뇌실막밑 결절(subependymal nodule, SEN), 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종(subependymal giant cell astrocytoma, SEGA)의 세 가지 신경 방사선학적 병변(neuroradiological lesion)이 있다. 이 중 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종은 서서히 증식하는 종양으로 전체 결절성 경화증 환자의 5-14%에서 발생하는 것으로 알려져 있

The Authors have no financial conflicts of interest and we announced this report as a oral presentation in 64th meeting of Korean Pediatric Society, 2014

Submitted: 26 February, 2015

Revised: 3 March, 2015

Accepted: 5 March, 2014

Correspondence to Jeong A Kim, MD
Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics,
Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro,
Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-02-2228-2050, Fax: +82-02-393-9118
E-mail: tomatoattack@yuhs.ac

Copyright © 2015 by The Korean Child Neurology Society

<http://www.cns.or.kr>

으며⁴⁾ 몬로공(foramen of Monro) 근처에 위치하여 뇌척수액의 흐름을 방해하여 폐쇄 수두증(obstructive hydrocephalus)을 유발하고, 뇌압상승으로 인한 사망이 발생하기도 하여 수술적인 치료가 필요한 질환이다⁵⁾.

뇌실막밑 거대세포 별아교세포종의 치료는 증식이 확인되거나 증상이 있는 환자의 경우 기본적으로 수술적인 절제가 원칙이며, 수술의 시기 및 합병증은 논문마다 발생률의 차이는 있으나 공통적으로 증상이 없는 환자에서 조기 절제의 경우 수두증이 진행되어 이로 인한 증상이 발생하였거나 종양의 크기가 큰 경우에 비하여 합병증의 발생률이 적고 완전 절제가 가능한 것으로 보고되고 있다^{5,6)}.

최근에는 mTOR 억제제(mTOR inhibitor)의 개발과 이의 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종의 증식 억제에 대한 연구가 진행되면서^{1,5,7)} 수술치료와 약물치료에 대한 비교 연구가 많이 진행되어 있으나⁸⁾, 아직까지 뚜렷한 치료 가이드라인이 확립되지는 못한 상황이다.

이에 저자들은 세브란스 어린이 병원에서 치료받은 결절성 경화증 환자들을 대상으로 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종의 치료 현황 및 수술 결과를 분석하여 치료에 도움이 되고자 한다.

대상 및 방법

2007년 3월부터 2014년 3월까지 세브란스 어린이 병원 소아신경과에 내원한 환자 중 결절성 경화증으로 진단 받고 치료 중인 환자 161명을 대상으로 후향적 연구(retrospective study)를 실시하였다. 진단은 두 개의 주 진단 기준 또는 한 개의 주 진단 기준과 두 개의 부 진단 기준을 만족하는 경우 진단하였다(Table 1).

진단된 161명 환자의 평균 나이는 6.75±7.80세였으며 이들 중, 뇌실막밑 결절이 확인된 환자는 47명, 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종

은 17명에서 진단되었다. 뇌실막 및 거대세포 별아교세포종의 스크리닝을 위한 뇌 자기공명영상(brain magnetic resonance imaging, MRI)은 2-3년 간격으로 시행함을 원칙으로 하였다.

진단된 환자 중 17명의 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종환자들의 통계적 특성은 Table 2와 같았다. 이들 환자의 평균 나이는 12.81±1.36세였으며, 결절성 경화증을 진단 받았던 평균 나이는 1.90±2.04세였다. 17명 모두에서 뇌전증(epilepsy)이 진단되어 약물을 복용하고 있었으며, 88.2 %의 환자에서 정신지체(mental retardation)가 동반되었다. 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종의 치료를 위한 수술을 처음 시행 받은 나이는 8.49±3.71세였으며, 결절성 경화증의 진단부터 수술을 받은 시기까지의 평균 기간은 3.10±4.31년이었다. 네 명의 환자에서 유전자 검사를 통해 TSC2 유전자의 돌연변이가 확인되었다.

결과

뇌실막밑 거대세포 별아교세포종이 진단된 17명의 환자 중, 5명의 환자에서 수술적인 치료를 시행하였다. 수술을 시행 받지 않은 12명의 환자 중 5명은 mTOR 억제제를 복용하고 있으며, 나머지 7명의 환자는 종양의 증식 및 증상이 없이 안정적인 상태로 MRI를 통한 주기적인 추적 관찰을 시행하였다(Fig. 1). MRI는 2-3년 간격을 원칙으로 하였으나, 실질적으로는 평균 5.28±3.68년 간격으로 시행되었다. 뇌압상승으로 인한 증상이 있거나 추적 관찰한 MRI에서 뚜렷한 종양의 증식이 확인된 경우에는 수술을 진행하였으며, 뇌압상승의 증후가 없고 추적 관찰한 MRI에서 종양의 크기는 안정적으로 유지되고 있으나, 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종의 다른 장기에 종양이 있으며 난치성 뇌전증 등 결절성 경화증으로 인한 다른 증상이 있는 경우에 mTOR 억제제를 사용하였다. 그 외 추적 관찰 MRI에서 크기가 안정적이며 결절성 경화증으로 인한 다른 증상이 없는 경우, 치료 없이 경과 관찰 하였다.

수술치료를 시행한 환자 중 두 명의 환자에서 감마나이프(Gamma Knife)를 이용한 치료가 시도되었으나, 추적 MRI에서 종양

Table 1. Diagnostic Criteria

Major Criteria	
Facial angiofibromas or forehead plaque	
Ungual fibroma	
Hypomelanotic macules, three or more	
Shagreen patch	
Multiple retinal nodular hamartomas	
Cortical tubers	
Subependymal giant cell astrocytoma	
Cardiac rhabdomyoma, single or multiple	
Retinal angiomyolipoma or pulmonary lymphangiomyomatosis	
Minor criteria	
Multiple randomly distributed pits in dental enamel	
Hamartomatous rectal polyps	
Bone cysts	
Cerebral white matter radial migration lines	
Gingival fibromas	
Nonrenal hamartoma	
Retinal achromic patch	
"Cofetti" skin lesions	
Multiple renal cyst	

Table 2. Demographics and Clinical Characteristics of Patients

Demographics of Patients	
Sex (M:F)	8:9
Mean age (y)	12.81±1.36
Age at diagnosis of TSC (y)	1.90±2.04
Age at diagnosis of SEGA (y)	6.46±4.21
Age at surgery (y)	8.49±3.71
Average duration of diagnosis to surgery (y)	3.10±4.31
Clinical characteristics of patients	
Hydrocephalus n (%)	5 (29.4)
Mortality n (%)	0 (0)
Seizures n (%)	17 (100)
Mental retardation n (%)	15 (88.2)
Genetic study (n)	TSC2 (4)
Average diameter of tumor (mm)	7.91±2.04

M, Male; F, Female; TSC, Tuberous sclerosis complex; SEGA, Subependymal giant cell astrocytoma.

의 재증식이 확인되어 종양절제술이 재시행되었다. 다른 두 명의 환자에서 종양절제술이 시행되었으며, 1명의 환자는 뇌실 복강 셴트(ventriculoperitoneal shunt)를 시행하였다(Table 3).

종양 절제술을 시행 받았던 4명의 환자 중에서 두 명의 환자(환자 1, 환자 2)는 수술 전 뇌압상승으로 인한 증상이 있었으며 두 환자 모두 종양 완전 절제술(total tumorectomy) 시행되지 못하고 종양 부분 절제술(subtotal tumorectomy)이 시행되었다. 이 중 한 명의 환자는 독립 보행이 가능하던 환자였으나, 수술 후 2개월간 일시적 사지마비(transient quadriplegia) 증상이 있었으며, 수술 후에도 수두증이

지속되어 영구적 뇌실 복강 셴트를 시행 받았다. 추적 관찰 후 시행된 MRI상에서 종양의 재증식이 확인되어 수술 이후 mTOR 억제제(everolimus)을 복용하고 있다(환자 1, Table 3). 다른 한 명의 환자는 뇌압상승으로 인하여 경련(seizure)이 발생하여 응급 뇌실 복강 셴트를 시행 받았으며 합병증에 대한 우려로 수술을 거부하여 감마 나이프를 시행하였고 일시적인 수두증의 호전을 보였으나, 이후 추적 관찰에서 수두증이 다시 악화되는 소견을 보여 종양 부분 절제술을 시행하였다(환자 2, Table 3, Fig. 2).

종양 절제술을 시행 받았던 환자 네 명 중 두 명은 뇌압상승으로 인한 증상의 발생 없이 추적 관찰 시 확인된 MRI에서의 종양 증식 소견이 확인 되어 수술을 진행하였다. 한 환자는 종양의 증식이 확인되어 완전 절제술을 시행 받았으며 합병증 없이 회복하였으나, 다른 부위에서 종양이 증식하여 현재 mTOR 억제제를 복용하고 있다(환자 3, Table 3). 다른 한 명의 환자는 수술을 거부하여 감마 나이프를 먼저 시행하였으나, 이후 수두증의 진행이 확인되어 종양 완전 절제술을 이차적으로 시행 받았으며, 특히 합병증 없이 회복하였다(환자 4, Table 3, Fig. 3). mTOR 억제제를 사용한 5명의 환자 중 두 명의 환자에서 종양 크기가 감소 되었으며 한 명의 환자에서는 50% 이상 크기 감소가 확인되었다. 한 명의 환자는 추적 MRI에서 종양의 증식이 의심되어 사용하였으며, 20%의 종양 크기 감소가 확인되었다. 네 명의 환자에서는 약물 난치성 뇌전증이 있었으며 이 중 세 명의 환자에서 뇌전증 증상의 호전을 보였다. 부작용은 한 명의 환자에서 구내염을 보고 하였으며, 평균 추적 관찰 기간은 11.40 ± 6.84 개월이었다.

Fig. 1. Scheme of Study. TSC, Tuberous sclerosis complex; SEGAs, Subependymal giant cell astrocytoma.

Fig. 3. Pre operation and post operation brain MRI of patient 4. (A) Brain MRI before gamma knife surgery (B) Brain MRI after total tumorectomy.

Fig. 2. Pre operation and post operation brain images of patient 2. (A) Brain CT before gamma knife surgery (B) Brain CT after gamma knife surgery (C) Brain MRI before subtotal tumorectomy (D) Brain MRI after subtotal tumorectomy

Table 3. Surgical Outcomes of Four Patients

Patients number	Age (y)	Side of lesion	Tumor size (mm)	Hydrocephalus	Cause of operation	Time between diagnosis and operation (m)	Surgical approach	Complication	Post op EVD
1	10	Left	55*55	Yes	Headache, Vomiting	0	Subtotal tumorectomy	Cognition declining, Bed ridden for 2 months, Re-growth	Yes
2	15	Both	15*27	Yes	Seizure	96	Shunt→GKR Shunt revision→ subtotal tumorectomy	Cognition declining	Yes
3	12	Left	13*10	No	Tumor growing	12	Subtotal tumorectomy (total but, remaining other tumors)	Re-growth	No
4	5	Left	22*24	No	Tumor growing	11	GKR→Total tumorectomy		No

EVD, extraventricular drainage; GKR, gamma knife radiosurgery.

Table 4. Comparison of Treatment Modalities

	Surgery	Gamma knife radiosurgery	Pharmacotherapy
Effects	Total resection is curative, Re-growth has been reported in incomplete resection ^{1,5,7,18} . Incomplete resection incidences are variable (12 to 56%) ^{1,5,7,20} . Tumors growth has been reported in 34% of incomplete resection cases within 12 months ¹⁹	Data on efficacy and safety are limited ^{13,19}	2 large studies: significant tumor size reduction in 75% of patients, >50% of size reduction in 35% to 42% at 6months ^{5,10} . Safe and effective in patients under 3 years of age ⁹ . Tumor growing during therapy ⁵
Indications and Contraindications	Significant increased size in follow up MRI, symptomatic patients include signs of increased intracranial pressure. Earlier surgery has been proposed to reduce complication ⁷	Not recommended if patient shows signs of increased intracranial pressure ²¹ .	Not recommended if patient shows signs of increased intracranial pressure or severe infection ^{7,23} . Patient with contraindicated for surgery ^{7,23} .
Complications and Limitation	Cerebral infarction, Hemiparesis, Infection, Subdural effusion, Hemorrhage in 40 to 48.9%. Death was occurred ^{1,18,19} .	A glioblastoma multiforme has been reported ²²	Aphthous ulcers, Hypercholesterolemia, Thrombocytopenia, Acneiform rash, Immunosuppression ^{5,10,23,24} . Re-growth after treatment cessation ¹⁷ . Limited data for long term follow up ²⁴

고찰

뇌실막질 거대세포 별아교세포종의 치료로 수술치료, 약물치료, 감마 나이프의 세 가지 치료 방법이 현재까지 알려져 있다.

뇌실막질 거대세포 별아교세포종의 치료는 수술적인 치료로서 종양의 완전 절제술이 최적 요법으로 알려져 있으나, 치료시기에 대한 논란이 있어 왔으며 수술의 합병증에 대한 보고 역시 연구에 따라 차이가 있다⁷. 뇌실막질 거대세포 별아교세포종의 해부학적 위치상 주위에 꼬리핵(caudate nucleus), 뇌 활(fornix), 속섬유막(internal capsule)과 같은 뇌 내 구조물과 맞닿아 있어 수술 후 편마비, 시야장애부터 사망에 이르기까지 다양한 신경학적 합병증이 발생할 수 있다. Cuccina 등은 12% 환자에서 일시적 편마비(transient hemiparesis), 6% 환자에서 영구적 편마비(permanent hemiplegia)가 발생하였음을 보고하고 있으며⁷, Sinson 등은 12.5%에서 영구적 편마비의 발생을 보고하였다. 또한 20%의 환자에서 시야장애가 발생하였다는 보고도 있으며^{8,9} 수술과 합병증으로 인한 사망률은 10-20%에 이른다는 보고도 있다^{7,9}. 이러한 수술의 합병증의 빈도는 환자가 뇌압상승으로 인한 증상이 발생하였을 때 더 빈번히 발생하는 것으로 알려져 있다^{10,11,12}. 또한 수술 기법상 종양의 크기가 클수록 주변 구조물과의 경계가 모호해 지고, 종괴 효과로 인한 주변 해부학적 구조물의 비틀림으로 인하여 예후에 중요한 인자인 종양의 완전 절제

를 어렵게 하여 수술 후의 재발률을 높이는 데에 기여하게 된다⁷.

본 연구에서도 증상이 발생한 후 수술을 시행 받았던 두 명의 환자(환자 1, 환자 3)는 사지마비, 인지 저하 등의 신경학적인 합병증이 발생하였으며, 종양 절제술 이후에 수두증으로 인하여 영구적인 뇌실 확장 선트를 삽입하였다. 두 환자 모두에서 완전 절제술이 시행되지 못하였다. 반면 수술 당시 증상이 없었던 두 명의 환자(환자 2, 환자 4)는 수술 후 신경학적 합병증이 없었으며, 영구적인 뇌실 확장 선트를 삽입하지 않았고 두 환자 모두에서 종양 완전 절제가 이루어져 수술 전 증상이 없었던 환자에서 예후가 좋았음을 확인하였다.

감마 나이프 수술은 그 효과에 대한 충분한 근거는 아직 없으며 반응률도 연구에 따라 다양하게 차이를 보이고 있다¹³. 또한 종양 억제 유전자에 결핍이 있는 결절성 경화증 환자에서 방사선으로 인한 종양의 발생 역시 간과할 수 없으며, 임상적으로 수두증이 진행된 경우에는 추천하지 않는다. 본 연구에서는 수술을 거부하였던 두 명의 환자에서 감마나이프 수술을 진행하였으며, 두 명 모두에서 감마나이프 수술에 반응을 보여 증상의 완화에 일부 도움을 받았으나(Fig. 2), 이후 종양의 증식이 확인되어 종양 절제술을 시행하였던 사례를 보고함으로써 감마 나이프 수술의 뇌실막질 거대세포 별아교세포종의 치료에 대한 제한적인 치료 효과를 확인하였다.

mTOR 억제제를 뇌실막질 거대세포 별아교세포종의 사용한 연구가 최근 수년간 발표되어 왔으며, 이 중 두 개의 대단위 전향적 연구에

서 6개월간 everolimus를 사용한 후 35-42%의 환자에서 종괴의 크기가 50% 이상 감소하였음을 보고하였다. 3세 이하의 소아에서의 안정성에 대한 연구도 이루어져 있으며, 3년 이상 everolimus를 사용한 후의 부작용과 예후에 대하여도 긍정적인 연구결과가 나와 있다^{5,14-16)}. 그러나 이러한 광목할만한 연구결과에도 불구하고 mTOR 억제제의 효과가 연구에 따라 일관적이지 않을 뿐 아니라 중단 후 재증식을 보고한 논문도 있으며^{17,18)} 어린 연령에서 약물 치료를 시작한 경우 그 중단 시점이나, 장기간의 사용에 따른 부작용에 대한 연구는 아직 미비한 실정으로 실제 임상에서 응용하여 사용하기에는 아직 충분한 연구가 이루어졌다고 보기는 어렵다. 본 연구에서는 약물치료와 수술 치료의 적응증이 서로 달라 그 효과를 비교하기는 어려웠으나, 5명의 환자 중 두 명에서 종양의 크기가 감소함을 확인하였고, 한 명에서는 50% 이상의 크기 감소를 확인하였다.

앞서 언급한 세 가지 치료 방법의 치료 효과에 대한 여러 연구에서 진행되었으며, 이는 Table 4에 정리하였다. 본원의 경험 및 기존의 문헌에 비추었을 때 감마 나이프 수술은 근거가 충분치 않고, 예후가 좋지 않았다. 수술치료는 합병증을 감안해야 하지만 가장 효과적인 치료 방법이며, 약물치료는 치료기간이나 적응증에 대해 구체적인 가이드라인은 없으나 보다 손쉽고 부작용이 적은 치료 방법으로서 경험은 적지만 그 효과가 입증되고 있다. 그러나 아직 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종의 치료 방법의 선택에 대한 뚜렷한 가이드라인은 없으며, 임상에서 환자의 이전 수술 과거력, 환자의 상태, 임상상의 경험 등 여러 가지 요인을 고려하여 치료 방법이 결정되어야 한다. 그러나 본 연구에서 기존의 보고들과 마찬가지로 증상이 발생한 후 수술하였던 환자들에서의 예후가 증상 발생 전 종양의 크기가 작았던 환자들에 비교하여 좋았음을 보고하였으며 이를 통하여 뇌실막밑 거대세포 별아교종의 수술치료에 있어 증상이 없는 환자에서 약물치료뿐 아니라 조기 수술치료 역시 중요한 치료 방법의 한가지로서 고려되어야 한다고 생각된다.

요약

목적: 결절성 경화증에서 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종은 잘 알려져 있는 뇌 내 병변중의 하나로서, 서서히 증식하지만, 몬로공의 폐쇄를 유발하여 뇌압상승으로 인한 신경학적 합병증을 유발하기도 한다. 최적요법은 수술적인 종양 절제술이지만, 합병증과 위험성으로 인하여 수술의 시기에 있어 많은 논란이 있어왔다. 최근 mTOR 억제제의 개발로 약물치료에 대한 연구도 이루어져 왔으나, 아직은 그 근거가 충분치 않다. 이에 세브란스 어린이 병원에서 치료받은 환자들을 대상으로 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종의 치료 현황 및 수술 결과를 분석하여 치료에 도움이 되고자 한다.

방법: 본원에서 2007년부터 2014년까지 진단받은 161명의 결절성 경화증 환자들을 후향적으로 분석하였다.

결과: 17명의 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종 환자가 있었으며 이중 네 명에서 수술적인 절제술을 받았다. 네 명 중 뇌압상승 증상이 있었던 두 명의 환자에서는 신경학적 합병증이 발생하였고, 영구적인

뇌실 복강 선트를 삽입하였으나, 증상이 없었던 두 명의 환자에서는 종양의 전 절제술이 가능하였으며 신경학적인 합병증도 없었다.

결론: 이를 통하여 뇌실막밑 거대세포 별아교세포종의 치료로서 약물 치료 방법뿐 아니라 조기 수술적인 치료가 증상이 없는 환자에서도 반드시 고려되어야 한다고 판단된다.

References

- 1) Cuccia V, Zuccaro G, Sosa F, Monges J, Lubienieky F, Taratuto AL. Subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst* 2003;19:232-43.
- 2) Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372:657-68.
- 3) de Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, Fohlen M, Pinard JM, Chiron C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? *Neurosurgery* 2007;60:83-9; discussion 89-90.
- 4) Di Rocco C, Iannelli A, Marchese E. On the treatment of subependymal giant cell astrocytomas and associated hydrocephalus in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurosurg* 1995;23:115-21.
- 5) Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:125-32.
- 6) Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2006;59:490-8.
- 7) Jozwiak S, Nabbout R, Curatolo P, participants of the TSC Consensus Meeting for SEGAs and Epilepsy Management. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:348-52.
- 8) Kim SK, Wang KC, Cho BK, Jung HW, Lee YJ, Chung YS, et al. Biological behavior and tumorigenesis of subependymal giant cell astrocytomas. *J Neurooncol* 2001;52:217-25.
- 9) Sinson G, Sutton LN, Yachnis AT, Duhaime AC, Schut L. Subependymal giant cell astrocytomas in children. *Pediatr Neurosurg* 1994;20:233-9.
- 10) Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363:1801-11.
- 11) Kumar R, Singh V. Subependymal giant cell astrocytoma: a report of five cases. *Neurosurg Rev* 2004;27:274-80.
- 12) Nabbout R, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 1999;66:370-5.
- 13) Wang LW, Shiau CY, Chung WY, Wu HM, Guo WY, Liu KD, et al. Gamma knife surgery for low-grade astrocytomas: Evaluation of long-term outcome based on a 10-year experience. *J Neurosurg* 2006;105 Suppl:127-32.
- 14) Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991;615:125-7.
- 15) Roth J, Roach ES, Bartels U, Jozwiak S, Koenig MK, Weiner HL, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. recommendations from the international tuberous sclerosis complex consensus conference 2012. *Pediatr Neurol* 2013;49:439-44.
- 16) Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, Jurkiewicz E, Kuczyński D, Kmiec T, et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:479-85.
- 17) Tee AR, Fingar DC, Manning BD, Kwiatkowski DJ, Cantley LC, Blenis J. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13571-6.
- 18) Beaumont TL, Limbrick DD, Smyth MD. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma. *Childs Nerv Syst* 2012;28:963-8.
- 19) Jiang T, Jia G, Ma Z, Luo S, Zhang Y. The diagnosis and treatment of subependymal giant cell astrocytoma combined with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst* 2011;27:55-62.
- 20) Sun P, Kohrman M, Liu J, Guo A, Rogerio J, Krueger D. Outcomes of resecting subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) among patients with SEGA-related tuberous sclerosis complex: A national claims database analysis. *Curr Med Res Opin* 2012;28:657-63.
- 21) Park KJ, Kano H, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma knife surgery for subependymal giant cell astrocytomas. clinical article. *J Neurosurg* 2011;114:808-13.
- 22) Matsumura H, Takimoto H, Shimada N, Hirata M, Ohnishi T, Hayakawa T. Glioblastoma following radiotherapy in a patient with tuberous sclerosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998;38:287-91.
- 23) Campen CJ, Porter BE. Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) treatment update. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:380-5.
- 24) Krueger DA, Care MM, Agricola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology* 2013;80:574-80.