대한방사선종양학회지 2000;18(2):92 100

송과선 및 이소성 송과선 생식세포종의 감마 나이프 수술 후 재발 양상

인제대학교 의과대학 부산백병원 방사선종양학과

조 흥 래 · 손 승 창

목 적 : 본 연구의 목적은 뇌 생식 세포종 환자들의 방사선치료 시 가장 적절한 조사 영역을 알아보고자 시행하였다.

대상 및 방법 : 1993년부터 1998년 까지 뇌 생식세포종으로 진단되거나 또는 추정되어 감마 나이프를 시행 받은 환자 19 명을 대상으로 분석하였다. 송과선 9예, 안상(suprasellar) 1예, 그 외 2군데 이상 다발성 병소가 9예였다. 조직이 확인이 된 예는 7예이었고 배아종(germ cell tumor)이 5명, 내배엽동종(endodermal sinus tumor)이 2명이었다. 종양의 부피는 2.4 cm^3부터 74 cm^3 까지 이었다. 감마나이프 방사선 치료는 50% 등선량 곡선을 중심으로 10 Gy부터 20 Gy에 걸쳐 조사되었다. 추적 기간은 10개월에서부터 54개월까지였다.

결 과 : 총 19명 중 14명(74%)에서 재발을 하였다. 완전 관해와 부분 관해는 각각 2명(11%), 10명(53%)이었다. 무반응은 7명(36%)이었다. 원발 병소가 있었던 자리에서 재발한 경우가 2예, 치료 조사영역을 벗어났으나 원발 병소와 연결되어서 그 주위로 재발한 경우가 6예 이었다. 원발 병소와 떨어져서 뇌실 재발이 된 경우 3예, 척수 전이가 된 경우가 4예 이었다. 종양의 부피가 20 cm^3 이하인 경우는 8예이었으며 이중 2예는 치료 조사영역 내에서만 재발한 경우, 4예는 원발 병소와 연이어져서 치료 부위 주위로 재발한 경우, 1예는 척수 전이된 경우이었다. 종양의 부피가 20 cm^3 보다 큰 경우는 6예 이었으며 그 중 원발 병소와 연이어져서 치료 부위 주위에 재발한 경우 1예, 원발 병소와 떨어져서 뇌실 전이가 된 경우가 2예, 척수 전이를 일으킨 경우가 3예였다. 재발을 하지 않은 5예는 종양의 부피가 20 cm^3 이하인 경우이고 모두 단일 병소이며 종양지표가 모두 정상이었다. 척수 전이는 4예(21%)에서 발생하였으며 모두 뇌실 침범이 있는 경우에 발생하였다. 총 9명의 다발성 병소 중 국소 재발만을 한 경우는 3경우이었고 나머지는 모두 치료 조사영역을 벗어나 원발 병소와 떨어져서 재발하였다.

결 론 : 감마 나이프 치료가 뇌 생식세포종에 대한 치료로서는 부적절한 치료이며 이것은 감마 나이프의 특성인 작은 치료 용적과 조사 선량의 부적절함에서 기인하는 것으로 판단된다. 뇌 생식 세포종에서 병소 부위 만을 치료하는 경우 종양의 부피와 다발성 병소의 뇌실 침범 유무가 치료 성공의 열쇠이다. 20 cm^3 이하, 단일 병소, 뇌실 침범이 없는 경우, 정상적인 종양지표, 등이 가장 이상적인 적응증이 될 수 있다. 다발성 병소에서 뇌실 침범이나 뇌실 병소가 있을 경우는 예방적 뇌 척수 조사를 고려해야 할 것으로 생각된다. 병소의 크기가 20 cm^3 보다 클 경우, 다발성 병소인 경우, 종양지표의 증가가 있는 경우에는 확정적인 제안을 하기는 어렵지만 전 뇌실 조사 또는 부분 방사선 조사가 시도될 수 있을 것으로 생각되며 이 경우가 선행 화학 요법과 함께 치료할 수 있는 대상이며, 앞으로 이 부분에 대한 연구가 계속 이루어질 것으로 생각된다.

핵심용어 : 생식세포종, 두개강내, 재발양상, 방사선 수술, 감마 나이프

서 론

뇌 생식세포종은 대부분이 송과선 부위와 안상(suprasellar) 부위에서 발생하며 그 외 제 3 뇌실, 후두와 부위, 척수 강 등의 중앙 부위에서 발생하기도 한다.[1] 발생 빈도는 미국과 유럽에서는 전체 뇌 종양의 약 1%를 차지하는 반면[2, 3] 아시아에서는 이보다 높은 2 6%의 발생빈도를 보인다.[4] 발생 연령은 사춘기 초기에 호발하며 10 21세 사이의 발생빈도가 68%에 달한다.[5]

뇌 생식세포종은 방사선치료가 표준 치료로 간주되며 치료 성적은 5년 생존율이 80 100%로서 좋은 결과를 보이고 있다.[6 9] 뇌 생식세포종에 대한 방사선치료 범위에 대해서는 아직 논란이 많다. 척수 전이와 치료 후 척수 실패가 발견되면서 전뇌척수 조사 후 원발병소를 추가로 조사하는 것이

본 논문은 1998년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

이 논문은 1999년 10월 19일 접수하여 2000년 1월 19일 채택되었음.

책임저자 : 조흥래, 인제대학교 부산백병원 방사선종양학과
Tel : 051)890-6695, Fax : 051)893-4401
E-mail : oncodoc@ppp.Kornet.net

전통적인 방법이었다.[9, 15] 그러나 이러한 전통적인 치료 방법이 성장 지연, 뇌하수체 기능저하, 지능지수의 저하등과 같은 부작용[16-22]에 대한 우려와 전뇌 척수 조사의 타당성에 대한 반론의 재기로 변화하는 추세에 있다.

이러한 추세는 대체로 방사선 조사영역을 줄이는 시도와 방사선량을 줄이는 두 가지 시도로 나누어진다. 조사영역을 줄이는 시도는 다시 척수 조사와 뇌 조사에 대하여 나누어 생각해볼 수 있다. 척수 조사의 적응증에 대해서는 대체로 의견이 일치하여 뇌척수액 전이가 확인되었거나 MRI 상 척수 전이가 확인된 환자에 대하여서만 척수 조사를 시행하도록 권하고 있다.[8, 10, 16, 23-25, 34] 뇌 조사에 대해서는 전뇌조사[16, 33], 뇌실을 포함하는 조사영역[15, 9, 26, 31] 2-4 ㎝ 여유를 두고 치료하는 방법[7, 8, 27, 37] 8×8 ㎠ 넓이 이상 치료하는 방법[28] 유도화학요법이후 병소만을 치료하는 방법 등[29, 30] 다양한 조사 영역이 시도되고 있다.

방사선량을 줄이는 시도는 원발 병소 부위에 뇌 생식 세포종의 통상 완치 선량이라고 생각되어져오는 선량인 5000 cGy 또는 그 이상[8, 9, 23, 25, 31] 보다 적은 4500 cGy 전후의 방사선량을 주는 치료[10, 11, 15, 16, 25-27, 33]와 예방적 치료인 척수 조사에 대하여 방사선량을 통상 선량인 3600 cGy에서 2000-2500 cGy로 낮추는 방법[9, 33, 34] 약물치료와 병행하여 원발병소에 2400-3000 cGy 방사선량을 주는 방법 등[6, 29, 30, 35, 36]이 시도되고 있다.

그러나 현재까지 최상의 생존율과 최소의 부작용이라는 목표에 부합하는 이상적인 방사선 조사영역에 대한 결론, 특히 부분 방사선 조사영역이라는 아주 작은 조사영역으로 치료를 할 수 있는 환자가 누구인지에 대한 결론은 아직 나지 않은 상태이며 방사선 조사 선량, 화학요법 추가 여부에 대한 최종 결론도 나지 않은 상태이다.

본 연구는 감마나이프 방사선 치료만을 받은 환자들을 대상으로 재발 양상을 분석하여 뇌 생식 세포종의 치료시 조사영역을 줄여서 치료할 경우 어느 정도의 넓이까지 줄일 수 있는지 와 어떠한 경우에 이러한 치료가 시도되어도 안전한지에 대하여 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 및 특성

1993년 1월부터 1998년 12월까지 부산 백병원 신경외과에 내원하여 송과선 종양 및 뇌 생식세포종으로 진단되거나 또는 추정되어 감마 나이프를 시행 받은 환자 28명을 대상으로 분석하였다. 이들 중 조직 검사상 송과모세포종, 결핵으로 진단된 환자 1명, 송과선에 위치한 병소이지만 MRI 소견상 양성(뇌수막종, 저분화 신경교종)으로 진단된 환자 6명, 감마 나이프 시행 전인 87년도에 외부 방사선 조사(전 뇌척수 조사)를 받은 뒤 재발되어 감마 나이프를 시행 받은 환자 1명, 감마 나이프 시행 후 바로 외부 방사선 조사를 받아서 감마 나이프만에 의한 재발 양상을 확인할 수 없었던 환자 1명 등 모두 9명을 제외한 19명의 환자에 대하여 분석을 시행하였다.

조직 검사가 시행되어 조직이 확인이 된 예는 7예이었고 생식세포종이 5명, 비생식성 생식세포종(nongerminomatous germ cell tumor)이 2명이었다. 조직검사가 시행되지 않은 경우는 다음 사항 중 2가지 이상 해당되는 경우 분석대상에 포함 시켰다. 즉 beta-HCG 또는 AFP의 종양 표지중 하나 또는 두 가지가 증가된 경우, MRI 상에서 다발성 병소인 경우, 환자의 나이가 10대 또는 20대인 경우, MRI 소견상에서 다른 뇌종양보다도 생식 세포종이 가장 의심된다는 진단 방사선과의사의 소견이 확인된 경우, 감마 나이프 치료 후 추적 MRI 시행하여 부분 관해 이상의 반응을 보인 경우 등이다.

나이 분포는 6세에서부터 36세이었고 중앙값은 16세 이었다. 남자는 18명 여자는 1명이었다(Table 1). 환자의 증상은 두통, 오심, 구토, 무기력, 시력관련 문제 등이었고, 징후는 상방 주시 불능, 요붕증, 반신 마비, 대광반사의 지연 등이었다(Table 2). 모든 환자에 대한 병변의 크기와 위치는 뇌

Table 1. Age and Sex Distribution

Age	Male	Female	Total
6-10	3		3
11-15	5		5
16-20	3		3
>21	7	1	8
Total	18	1	19

Table 2. Presenting Symptoms and Signs

	No. of patients
Symptom	
Headache	14
Nausea and Vomiting	9
Lethargy and Drowsiness	3
Visual Problem	9
Sign	
Upward gaze limitation	6
Diabetes insipidus	1
Hemiparesis	3
Sluggish light reflex	2

MRI를 통하여 분석하였고 뇌 척수 전이 여부를 확인하기 위해서 뇌척수액 세포 검사를 19명중 13명에서 시행하였고 이 중 1명이 양성으로 나왔다. 척수강조영술은 5명에서 시행하였으며 모두 음성이었고, 척수 MRI는 2명에서 시행하였으며 모두 음성이었다(Table 3).

종양의 위치는 송과선, 안상(suprasellar), 다발성 등으로 나누었다. 송과선에 위치한 경우가 9예, 안상 위치가 1예, 그외 안상 또는 송과선에 위치하고 있으면서 대뇌기저핵, 또는 뇌실에 병변이 동시에 존재하는 경우가 4예, 안상과 송과선에 동시에 위치하면서 대뇌기저핵, 또는 뇌실에 병변이 있는 경우가 4예, 대뇌기저핵과 뇌실에 병변이 존재하는 경우가 1예이었다(Table 3).

종양의 부피는 감마 나이프 치료 계획 시 측정한 치료 부피를 근거하여 기록하였다. 다발성일 경우는 각각을 합하여 기록하였다. 그 결과는 2.4 cm^3부터 74 cm^3 까지 이었고 중앙값은 18 cm^3 이었다. 종양지표인 beta-HCG와 AFP은 모든 환자에서 시행하였다. 8예에서 종양지표의 이상을 보였고 beta-HCG 증가는 5명에서 AFP의 증가는 4명에서, 두 가지 모두 증가를 보인 경우는 1예 이었다(Table 3).

2. 치 료

감마나이프의 제조회사는 Electa Instrument AB 사이며 모델은 LGU B23004, 제조번호 53B 이다. 기계적 정확도, 헬멧의 오차는 모두 0.1에서 0.3 mm 범위내의 오차를 나타낸다. 선원의 방사능은 약 6000 Ci±10% 이다. 치료 계획에 사용된 컴퓨터는 Digital Equipment Corporation에서 개발한 Micro-Vax II 이고 OS는 open VAX/VMS version A5.5 이며 치료 계획은 KULA 프로그램을 사용하였다. 방사선 치료는 종양 부위를 포함하는 50% 등선량 곡선을 중심으로 조사하였다. 그 선량은 10 Gy부터 20 Gy에 걸쳐 조사되었고 중앙값은 15 Gy 이었다.

3. 치료에 대한 평가

치료 후 반응에 대한 평가는 MRI를 이용하여 반응을 평가하였고 평가 시점은 일정하지는 않았으나 대부분 6개월 이내에 시행하였다. 치료 전 MRI 와 비교하여 감마 나이프 시행 후 종양이 보이지 않을 경우 완전 관해, 50% 이상 크기가 감소한 경우에는 부분 관해, 그 미만일 경우는 무반응으로 평가하였다. 재발은 감마 나이프 시행 후 반응 평가를 위해 실시한 MRI상에서 크기가 줄어들다가 이후 추적 MRI상 다시 크기가 자라는 경우, 원발 병소와 떨어져서 새로운 병소가 확인되는 경우를 재발로 간주하였다. 추적 기간은 10개월에서부터 54개월까지였고 중앙값은 17개월이었다.

재발 부위를 정확히 분류하고 이를 통해서 가장 적합한

Table 3 Clinical Summary of 19 Patients

No. of Case	Pathology	Location	CSF Cytology	Myelography	Spine MRI	beta-HCG	AFP	Tumor (GK) vol. (cm^3)	GK Dose (50%,Gy)	Response	Recurrence
1	NA	P	NA	NA	NA	n'l	n'l	2.4	18	CR	N
2	NA	P	(−)	NA	NA	n'l	abn'l	8	15	NR	Y
3	GCT	S+P+V	(−)	n'l	n'l	abn'l	n'l	20	12	PR	Y
4	EST	P+V	NA	NA	NA	n'l	abn'l	18	18	PR	Y (S)
5	NA	S+P+BG	NA	NA	NA	abn'l	n'l	12	12	PR	Y
6	GCT	S+P+V	(−)	NA	NA	n'l	n'l	25	12	NR	Y
7	NA	P	NA	NA	NA	n'l	n'l	6	15	NR	N
8	GCT	S+P+V	NA	NA	NA	n'l	n'l	23	13	PR	Y (S)
9	NA	P	(−)	NA	NA	n'l	n'l	19	15	CR	N
10	GCT	BG+V	(−)	NA	NA	n'l	n'l	39	10	PR	Y (S)
11	NA	P	NA	NA	NA	n'l	n'l	3	12	NR	N
12	NA	S	(−)	NA	NA	n'l	n'l	13	15	NR	N
13	GCT	S+BG	(−)	n'l	NA	abn'l	n'l	65	20	PR	Y
14	NA	P	(−)	n'l	NA	abn'l	abn'l	9	20	NR	Y
15	NA	P+BG	NA	NA	NA	n'l	n'l	12	18	NR	Y
16	NA	P+V	(+)	NA	n'l	abn'l	n'l	74	15	PR	Y (S)
17	NA	P	(−)	n'l	NA	n'l	n'l	13	17	PR	Y
18	NA	P	(−)	n'l	NA	n'l	n'l	18	13	PR	Y
19	EST	P	(−)	NA	NA	n'l	abn'l	37	12	PR	Y

Abbrevations : GK, gamma knife; NA, not available; GCT, germ cell tumor; EST, endodermal sinus tumor; P, pineal, S, suprasellar; V, ventricle; BG, basal ganglia; n'l, normal; abn'l, abnormal; CR, complete remission; PR, partial remission; NR, no response; N, no, Y, yes, Y(S), yes(spinal)

방사선 조사영역을 결정하기 위해서 재발 부위를 다음과 같이 3가지 군으로 나누었다. 원발 병소 내에서 재발하는 경우, 조사영역을 벗어났으나 원발 병소와 연결되어 그 주위로 종양이 커지는 경우, 그리고 원발 병소와 별개로 떨어져서 재발하는 경우로 나누었다. 원발 병소와 별개로 떨어져서 재발하는 경우는 다시 뇌실, 뇌 실질, 척수로 구분하였고 뇌실은 다시 측뇌실, 제 3뇌실, 제 4뇌실, 뇌 실질은 전두엽, 두정엽, 측두엽, 척수는 경추, 흉추, 요추로 세분화하였다.

결 과

1. 치료 반응율 및 재발

재발은 총 19명 중 14명(74%)에서 재발을 하였다. 전체 19명 환자 중 완전 관해를 보인 환자는 2명(11%), 부분 관해는 10명(53%), 무반응은 7명(36%)이었다. 완전 관해를 보인 2명의 환자(case 1, 9)는 모두 종양지표가 정상이었고, 종양부피는 각각 2.4 cm^3, 19 cm^3 으로 모두 20 cm^3 이하이었으며 이후 모두 재발되지 않았다. 부분 관해를 보인 환자의 종양부피는 12 cm^3에서부터 74 cm^3에 걸쳐 다양하게 분포하였고, 이들의 종양지표는 6예에서 beta-HCG 또는 AFP의 이상을 보였다. 부분 관해를 보인 경우는 10명 모두에서 재발하였다. 무반응을 보인 7예 중 재발을 하지 않은 경우는 3예이었고 이들의 종양 부피는 3, 6, 13 cm^3 이었다. 관해 기간은 3개월에서 27개월까지였으며 1년 이내에 재발한 경우가 총 14예 중 11예(79%)이었고 나머지는 각각 20, 22, 27개월만에 재발하였다. 재발하지 않은 5예의 추적 기간은 15개월에서 27개월이었다.

2. 치료 실패 양상

치료 조사영역 내 즉 원발 병소가 있었던 자리에서 재발한 경우가 2예(case No 17,18), 치료 조사영역을 벗어났으나 원발 병소와 연결되어서 그 주위로 재발한 경우가 6예(case No 2, 3, 5, 13, 14, 15) 이었다. 그 외에 원발 병소와 떨어져서 뇌실 재발이 된 경우 3예(case No 6, 19), 척수 전이가 된 경우가 4예(case 4, 8, 10, 16) 이었다(Table 4).

재발 된 총 14예 중 종양의 부피를 20 cm^3 기준으로 나누었을 때 20 cm^3 이하인 경우는 8예이었으며 치료 조사영역 내에서만 재발한 경우 2예(case 17, 18), 원발 병소와 연이어져서 치료 부위 주위로 재발한 경우 4예(case 2, 3, 5, 14, 15), 척수 전이가 1예(case 4)이었다. 즉 척수 전이 1예를 제외하

Table 4. Patterns of Failure according to Various Factors

Number of recurred case		2	3	4	5	6	8	10	13	14	15	16	17	18	19
Ventricular Lesion or Invasion			√	√		√	√	√				√			
Multiplicity			√(3)*	√(2)	√(3)	√(3)	√(3)	√(2)	√(2)		√(2)	√(2)			
Tumor Volume (cm^3)		8	20	18	12	25	23	39	65	9	12	74	13	18	37
Tumor Dose (Gy)		15	12	18	12	12	13	10	20	20	18	15	17	13	12
Tumor Marker	AFP	↑		↑						↑					↑
	beta-HCG		↑		↑				↑	↑		↑			
Recurrence within original tumor bed												√	√	√	
Recurrence beyond but contiguous with tumor bed		√	√		√	√		√	√	√	√				√
Recurrence separate from pretreatment tumor bed															
Ventricle	lateral					√									√
	3rd					√						√			
	4th						√					√			
Brain	frontal lobe														
	temporal lobe			√											
	parietal lobe														
Spine	C-spine			√											
	T-spine						√	√							
	L-spine											√			

*Number in the parenthesis indicates number of lesion.

고는 모두 원발 병소 내 또는 원발병소 주위에서 재발하였다. 종양의 부피가 20 cm^3 보다 큰 경우는 6예 이었며 그 중 원발 병소와 연이어져서 치료 부위 주위에 재발한 경우 1예(case 13), 원발 병소와 떨어져서 뇌실 전이가 된 경우가 2예(case 6, 19), 척수 전이를 일으킨 경우가 3예였다(case 8, 10, 16) (Table 4).

재발을 하지 않은 5경우를 분석하여 보면 종양의 부피가 20 cm^3 이하인 경우이고 모두 단일 병소이며 종양지표가 모두 정상이었다.

척수 전이는 4예(21%)에서 발생하였고 경추 척수 1예, 흉추 척수 2예, 요추 척수 1예 이었다. 척수 전이 단독으로 실패한 경우는 없고 뇌실 재발과 동반된 경우 2예, 국소 재발과 동반된 경우가 2예 이었다. 4예 중 3예의 경우에 종양의 부피가 20 cm^3 보다 컸다. 척수 전이를 일으킨 4예의 경우는 모두 뇌실 침범이 있는 경우에 발생하였으며 역으로 뇌실 침범이 있었던 6예 중 4예(67%) 에서 척수 전이가 있었다. 척수 전이를 일으킨 4예 모두에서 다발성 병소가 있었다.

다발성 병소는 종양의 위치가 2곳인 경우가 5명, 3곳인 경우가 4명 총 9명이었다. 이중 국소 재발만을 한 경우는 3경우(case 5, 13, 15) 이었고 나머지는 모두 치료 조사영역을 벗어나 원발 병소와 떨어져서 재발하였다. 즉 뇌실 전이가 2명, 척수 전이가 4명이었다. 역으로 재발을 보인 환자중 단일 병소가 있었던 5예 중에서 4(case 2, 14, 17, 18) 예의 경우에서 국소 재발을 보였고 1예(case 19)에서 뇌실의 재발을 보였다.

종양지표 증가는 재발을 보인 총 14예 중 8예에서 beta-HCG 또는 AFP의 증가를 보였다. 그러나 재발을 보이지 않은 5예에서는 종양지표 증가가 관찰되지 않았다. 국소 재발만을 보인 7예의 경우는 4예에서 beta-HCG 또는 AFP의 증가를 보였다.

고 안

본 연구 결과는 Kitamura et al[29]보다도 더 작은 조사영역인 감마 나이프로 선행 화학 요법 없이 치료를 시행한 결과이다. 총 19명 중 14명(74%)에서 재발을 한 것은 아주 높은 재발율이며 정상적인 방사선 치료 시 5년 생존율 80 100%[6 9]와 비교할 경우 감마 나이프로 뇌 생식 세포종을 치료하는 것은 부적절함을 명확히 알 수 있다. 본 논문에서는 뇌실 전이와 척수전이를 제외한 치료부위 근처 재발, 즉 재발 부위가 치료 부위를 벗어나는 재발이 12예이었다. 이것은 감마 나이프 치료 시 방사선량이 적절하지 못함을 보여줄 뿐만 아니라 방사선 조사 범위도 부적절함을 보여주고 있다. 감마 나이프의 특성상 아주 작은 부피를 치료할 수밖에 없고 이러한 치료는 높은 재발율의 원인인 것으로 판단된다. 또한 고선량을 한번에 조사하는 것이므로 분할 조사하는 경우보다 방사선 생물학적 효과 면에서 떨어질 것이라고 짐작할 수 있다. 이러한 결과는 감마 나이프 치료가 뇌 생식 세포종에서는 주 치료로 사용되어서는 안됨을 보여주고 있다. 따라서 본 논문은 치료 방법에 따른 성적보다도 치료 실패 양상을 분석하여 향후 방사선 조사 범위를 결정하는 지침을 제공하는데 초점을 맞추었다.

뇌 생식 세포종의 방사선 치료 범위를 어디까지 넓게 포함 시켜야 하는지에 대해서는 아직 결론이 나지 않은 상태이며 논란이 많다. 그러나 척수 방사선 조사 여부에 대해서는 대체로 의견이 일치하고 있다. 즉 뇌척수액 세포검사에서 양성이거나 척수 MRI 또는 척수강내조영술 상에서 전이의 증거가 있는 경우에 한하여 척수 방사선 조사를 하는 것으로 추천[8 10, 16, 23 25, 34]하고 있다.

한편 뇌 방사선 조사시 그 넓이에 대해서는 여전히 다양한 치료 조사영역이 사용되고 있다. 가장 넓은 조사영역을 주장하는 저자들은 전뇌 조사 후 국소 부위 추가 조사를 시행하도록 추천한다[16, 33]. Haddock 등[33]은 12편의 논문을 분석하여 총 114명의 환자들의 5년, 10년 재발율을 비교해 보았을 때 부분 뇌 방사선조사 보다 전뇌 조사가 재발율이 떨어지는 것으로(p=0.03) 보고하고 있다. 그러나 전뇌 조사의 경우 소아에서 지능의 저하가 보고되면서[22] 부분 조사 즉 전뇌실 조사 또는 전 뇌실 조사 후 국소 부위 추가 조사[9, 15, 26, 31]에 대한 시도가 있었다.

반면에 다른 많은 저자들에 의하면 전뇌 조사와 부분 조사가 생존율에 있어서도 차이가 없는 것으로 보고하고 있다. Wolden et al[9]에 의하면 전 뇌실 조사시 22명의 환자 중 1명만이 재발을 하였다고 보고하였고 Shirato et al[26]은 전 뇌실 조사를 시행한 결과 10년 생존율이 92%로서 과거 다른 결과와 동일하였다.

뇌실 조사보다 더 작은 조사영역이 종양을 중심으로 2 4 cm 여유를 두고 치료하는 방법,[7, 8, 27, 37] 8×8 cm^2 넓이 이상 치료하는 방법,[28] 마지막으로 현재 시도되고 있는 조사영역 중 가장 작은 조사영역에 해당되는 병소 부위만을 치료하는 방법 등[29, 30]이 사용되어지고 있다.

병소 부위만을 조사하는 경우는 선행 유도 화학요법을 추가하는 경우가 대부분이다.[30, 36] 화학 요법 단독으로는 높은 재발율과 부작용으로 인하여 추천되지 않고 있다.[40] 따라서 반드시 방사선 치료와 병행하여 화학요법을 추가하게 된다. 선행 화학 요법의 추가는 과연 어떠한 경우에 할 수 있으며

그 경우 방사선량과 방사선 조사영역을 얼마나 줄일 수 있는지에 대한 연구가 진행 중에 있다. Kitamura et al[29]이 선행 화학 요법 후 병소만을 치료하는 방법을 사용하여 보고하고 있고 현재 가장 작은 조사영역으로 치료한 결과를 보고하는 논문이다. 그는 뇌 척수조사를 시행한 2명의 환자를 포함하여 15명의 환자를 대상으로 시행하였다. 선행 화학 요법은 3 4회에 걸쳐 항암제(EP)를 투여하였다. CT 모의치료 후 선행화학 요법 전의 종양을 기준으로 1.5 cm 여유를 두고 4.5×4.5 cm^2부터 18×13.5 cm^2까지의 넓이로 24 Gy를 12분할하여 방사선 치료를 시도하였다. 그 결과는 40개월 동안(중앙값)의 추적 관찰 기간 중 표적용적(target volume) 내에서는 재발이 아무도 없었고 1명만이 표적용적 밖에서 재발을 하였다.

본 연구는 상당히 다른 재발율과 생존율을 보이는 다양한 종류의 뇌 생식 세포종 환자를 대상으로 재발 양상을 분석하였기 때문에 그 결과에 오차를 가져올 수 있다. 그러나 본 연구는 방사선 방법에 따른 치료성적, 재발 시점, 방사선 치료후의 반응, 필요한 방사선 선량 등을 분석한 것이 아닌 재발 양상만을 분석하여 조사 범위를 알아보고자 하였고 뇌 생식 세포종은 조직의 종류에 따른 재발 시점의 차이는 있을지라도 생식 세포종의 침투 경로는 크게 다르지 않을 것이라고 판단하여 모든 생식 세포종 환자를 대상으로 분석을 시행하였다. 실제로 Jennings et al[5]에 의하면 뇌 생식 세포종의 전이는 조직에 따라 약간의 차이는 있지만 주위의 시상하부, 뇌실, 지주막하 경로를 통해서 퍼져 나간다고 보고하고있다.

19예 중 재발을 하지 않은 5예를 분석하여 보면 모두 단일 병소이며 종양의 부피가 20 cm^3 이하인 경우이고 종양지표가 모두 정상이었다. 또한 재발을 보인 경우를 3가지 경우로 나누었을 때 20 cm^3 이하인 경우는 치료 조사영역 내에서만 재발한 경우 2예, 원발 병소와 연이어져서 치료 부위 주위로 재발한 경우 5예, 척수 전이가 1예이었다. 즉 척수 전이 1예를 제외하고는 모두 원발 병소 내 또는 원발병소 주위에서 재발하였다. 종양의 부피가 20 cm^3 보다 큰 경우는 6예 이었으며 그 중 원발 병소와 연이어져서 치료 부위 주위에 재발한 경우 1예, 원발 병소와 떨어져서 뇌실 전이가 된 경우가 2예, 척수 전이를 일으킨 경우가 3예였다. 따라서 병소 부위만을 치료할 수 있는지를 결정하는 중요한 인자중 한가지는 종양부피임을 시사하고 있다. 다른 저자들도[26 38] 종양의 크기를 예후 인자로 보고하고 있다. 특히 Shirato et al[26]은 종양의 육안 직경이 4 cm 이상일 경우 병소부위만을 치료하는 것은 조심해야하며 그렇다고 전뇌 조사를 할 필요는 없지만 전 뇌실을 치료하는 것은 필요하다고 주장하고 있다. 본 연구 결과에서도 척수 전이된 4예의 환자를 제외한 14예의 재발한 환자의 경우를 분석하여 보면 뇌실 재발 2예를 제외한 12예에서 원발병소에서 또는 원발병소 주위로 재발된 것을 알 수 있다. 따라서 병소 부위만을 치료하는 것이 위험한 경우 즉 종양부피가 20 cm^3 보다 큰 경우라 하더라도 전 뇌실 치료 가능성을 시사하고 있다.

다음으로는 다발성 병소에 대한 치료 방침이다. 병소의 위치가 2군데 이상일 경우 어느 정도 넓은 범위를 치료해야하는지 하는 문제이다. 본 연구에서는 병소의 위치가 2곳 이상일 경우 치료 부위를 벗어나서 원발 병소와 떨어져 재발한 경우가 9예 중 6예에서 관찰되었기 때문에 다발성 병소가 있는 경우는 병소 부위만을 치료하는 것은 재발의 위험이 클 수 있다고 생각할 수 있다. 그러나 한가지 흥미로운 사실은 다발성일지라도 뇌실 침범이나 병소가 없는 3경우 모두 재발되는 양상이 원발 병소 주위에서 재발되고 뇌실이나 뇌척수 전이가 관찰되지 않았다. 반면 뇌실 침범이나 병소를 동반한 경우는 6예 중 5예에서 원발 병소와 떨어져서 재발하였다. 따라서 다발성 병소보다는 뇌실 병소, 뇌실 침범 유무가 병소 부위만을 치료할 것인지 전 뇌실을 치료할 것인지를 결정하는데 더욱 중요한 결정 인자가 된다고 생각된다. Sawamura et al[30] 및 Jenkin et al[28]도 다발성 병소를 뇌 내에 국한된 병소로 간주하고 있고 예방적 척수 조사를 할 필요성이 없다고 주장하고 있으며 국소 방사선 치료를 시행할 경우 재발의 위험이 없다고 주장하고있다. 그러나 Sawamura et al[30]의 정의에 의하면 다발성 병소는 송과선, 시상하부, 해면 정맥동, 시신경 교차,제 3뇌실 벽, 측뇌실의 앞쪽 반, 등에 병소가 있을 경우를 말하며 이 경우 뇌 척수액을 타고 퍼져 있는 경우와는 구별되어야 하기 때문에 다발성 병소라고 하더라도 국한된 병소로 간주하고 있다. 따라서 뇌실의 침범이 있다하더라도 그는 유도 화학 요법 후 국소 치료 즉 병소부위만을 치료하며 척수의 예방적 방사선 치료는 할 필요가 없다고 주장하고 있다. 그러나 본 연구 결과에 의하면 다발성 병소에서 뇌실 침범이나 뇌실 병소가 있을 경우 전 뇌실 조사가 더 바람직할 것으로 생각된다. 다만 다발성 병소에서 뇌실 침범이나 병소가 없을 경우는 전 뇌실 방사선 조사 영역보다 적은 부분 방사선 조사를 시도해 볼 수도 있을 것으로 생각이 된다.

한편으로 뇌실 침범이 있을 경우 전 뇌실 만을 치료하고 척수 조사의 필요성에 대한 문제이다. 앞에서 언급한대로 Sawamura et al[30]는 뇌실 중 제 3뇌실 벽이나 측 뇌실의 전반부에 병소가 있을 경우에는 국소 조사만을 시행하도록 추천

하고 있다. 그러나 본 연구 결과 9명의 다발성 병소 환자 중 6명이 뇌실 침범 또는 뇌실 병소가 동반이 되었고 6명중 4명에서 척수 전이가 발생되었다. 환자의 경우가 적어서 결론적으로 말할 수는 없지만 뇌실 침범이나 뇌실 내에 병소가 있을 경우 예방적 척수 조사에 대한 고려를 하는 것이 바람직하다고 생각된다. 척수 전이는 몇몇 저자[8, 14, 16]의 주장과는 달리 다발성 병소의 유무보다는 뇌실 침범이 있거나 뇌실 내에 병소가 있는 경우 위험성이 증가되는 것으로 생각된다. 따라서 다발성 병소가 척수 조사의 적응증이 된다고 하기보다는 다발성 병소에서 뇌실 침범이나 뇌실 병소가 동반된 경우 척수 조사의 적응증이 되는 것으로 생각된다. 그러나 본 연구는 원발 병소의 재발과 동반된 척수 전이를 분석하였기 때문에 보다 적절한 치료인 전 뇌실 조사를 할 경우 원발 병소의 완전 관해가 되어 본 연구 결과와는 달리 척수 전이가 나타나지 않을 수 있으므로 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각이 된다.

종양지표가 증가되어 있을 경우 예후가 좋지 않다는 보고[9]가 있는 반면 최근에는 예후와는 상관이 없다는 보고도 있다.[39] 본 연구에서는 재발하지 않은 5예 모두 종양지표의 증가를 보이지 않았고 재발을 보인 총 14예 중 8예에서 beta-HCG 또는 AFP의 증가를 보였다. 이를 통해서 종양지표가 재발을 예측하는 위험 인자로 작용함을 시사한다고 생각이 된다. 그러나 종양지표 증가가 병소 부위만을 치료할 때 재발의 위험인자로 작용하는가 하는 것에 대한 문제이다. 본 연구에서는 국소 재발 즉 원발 병소 또는 원발 병소 주위에 재발한 경우 8예(case 2, 3, 5, 13, 14, 15, 16, 18)는 병소 부위만을 치료를 하는 적절한 대상이 될 수 있다고 판단이 되며 이들 중 5예에서 종양지표가 증가되어있었다. 따라서 종양지표의 증가가 병소 부위만을 치료할 경우 위험인자로 작용하는 것으로는 생각되지 않는다.

결 론

뇌 생식 세포종의 경우 정상적인 방사선 치료를 할 경우 5년 생존율이 약 80 100%를 보이는 반면 감마 나이프의 경우 74%의 재발율을 보인다는 것은 감마 나이프 치료가 뇌 생식 세포종에 대한 치료로서는 부적절한 치료임을 명확히 보여주고 있다. 이것은 조사 범위와 조사 선량의 부적절함에서 기인하는 것으로 판단된다.

뇌 생식 세포종의 경우 다양한 크기의 조사영역이 사용되는데 병소 부위만을 치료하는 경우 종양의 부피와 다발성 병소의 뇌실 침범 유무가 치료 성공의 열쇠이다. 20 cm^3 이하, 단일 병소, 뇌실 침범이 없는 경우, 정상적인 종양지표, 등이 병소 부위만을 치료할 수 있는 가장 이상적인 적응증이 될 수 있다. 다발성 병소에서 뇌실 침범이나 뇌실 병소가 있을 경우는 예방적 뇌 척수 조사를 고려해야 할 것으로 생각된다. 병소의 크기가 20 cm^2 보다 클 경우, 다발성 병소인 경우, 종양지표의 증가가 있는 경우에는 전 뇌실 조사 또는 부분 방사선 조사가 시도될 수 있을 것으로 생각되며 이 경우가 선행 화학 요법과 함께 치료할 수 있는 대상으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. **Bjornsson J, Scheithauer BW, Okazaki HJ, et al.** Pathobiological and immunohistochemical aspects of 70 cases. Neuropathol Exp Neurol 1985; 44:32-46
2. **Packer RJ, Sutton LN, Rosenstock JG, et al.** Pineal region tumors of childhood. Pediatrics 1984; 74:97-102
3. **Grant FC.** A study in the results of surgical treatment in 2326 consecutive patients with brain tumors. J Neurosurg 1956; 13:479-488
4. **Koide O, Watanabe Y, Sato K.** A pathologic survey of intracranial germinoma and pinealoma in Japan. Cancer 1980;45:2119-2130
5. **Jennings MT, Gelman R, Hochberg F.** Intracranial germ-cell tumors: Natural history and pathogenesis. J Neurosurg 1985; 63:155-167
6. **Allen JC, Kim JH, Packer RJ.** Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed germ-cell tumors of the central nervous system. J Neurosurg 1987; 67:65-70.
7. **Chao CKS, Lee ST, Lin FJ.** A multivariate analysis of prognostic factors in management of pineal tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 27:1185-1191.
8. **Dattoli MJ, Newall J.** Radiation therapy for intracranial germinoma: The case for limited volume treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19:429-433
9. **Wolden SL, Wara WM, Larson DA et al.** Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phy 1995; 32:943-949
10. **Amendola BE, McClatchey K, Amendola MA.** Pineal region tumors: Analysis of treatment results. Int J Radiat Oncol Biol Phy 1984; 10:991-997
11. **Jenkin D, Berry M, Chan H et al.** Pineal Region germinomas in childhood treatment considerations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18:541-545
12. **Wara WM, Jenkin RDT Evans A et al.** Tumors of the pineal and suprasellar region: Children's Cancer Study Group treatment results 1960-1975. Cancer 1979; 43:698-701
13. **Bloom HJG** Primary intracranial germ cell tumors. Clin Oncol 1983; 2:233-257
14. **Dearnaly DP, A'Hern RP, Whittaker S et al.** Pineal M and CNS germ cell tumors: Royal Marsden Hospital experience 1962-1987. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18:773-781

15. **Fields JN, Fulling KH, Thomas PRM, et al.** Suprasellar germinoma: Radiation therapy. Radiology 1987; 164:247-249
16. **Hardenbergh PH, Golden J, Billet A, et al.** Intracranial germinoma: The case for lower dose radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:419-426
17. **Clayton PE, Shalet SM.** Dose dependency on time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. J Pediatr 1991; 118:226-228
18. **Shalet SM.** Radiation and pituitary dysfunction. N Engl J Med 1993; 328:131-133
19. **Probert JC, Parker BR, Kaplan HS** Growth retardation in children after megavoltage irradiation of the spine. Cancer 1973; 32:634-639
20. **Schriock EA, Schell MJ, Carter M.** Abnormal growth patterns and adult short stature in 115 long-term survivors of childhood leukemia. J Clin Oncol 1991; 9:400-405
21. **Rappaport R, Brauner R.** Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. Pediatr Res 1989; 25:561-567
22. **Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, et al.** Whole brain irradiation and decline in intelligence of dose and age on IQ score. J Clin Oncol 1992; 10:1390-1396
23. **Lindstadt D, Wara WM, Edwards SB, et al.** Radiotherapy of primary intracranial germinomas: The case against routine craniospinal irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15:291-297
24. **Salazar OM, Castro-Vita H, Bakos RS et al.** Radiation therapy for tumors of the pineal region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; 5:491-499
25. **Shibamoto Y, Abe M, Yamashita J, et al.** Treatment results of intracranial germinoma as a function of the irradiated volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15:285-290
26. **Shirato H, Nishio M, Sawamura Y et al.** Analysis of long-term treatment of intracranial germinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:511-515
27. **Shibamoto Y Takahashi M, Abe M.** Reduction of the radiation dose for intracranial germinoma: A prospective study. Br J Cancer 1994; 70:984-989
28. **Jenkin RDT, Simpson JK, Keen CW.** Pineal and suprasellar germinomas: Result of radiation treatment. J Neurosurg 1978; 48:99-107
29. **Kitamura K, Shirato H, Sawamura Y, et al.** Preirradiation evaluation and technical assessment of involved-field radiotherapy using computed tomographic(CT) simulation and neoadjuvant chemotherapy for intracranial germinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:783-788;1999
30. **Sawamura Y, Shirato H, Ikeda J, et al.** Induction chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy for newly diagnosed central nervous system germinoma. J Neurosurg 1998; 88:66-72
31. **Rao YTR, Medini E, Haselow RE, et al.** The role of radiation therapy. Cancer 1981; 48:708-713
32. **Wara WM, Fellows CF, Sheline GE, et al.** Radiation therapy for pineal tumors and suprasellar region germinomas. Radiology 1977; 124:221-223
33. **Haddock MG, Schild S, Scheithauer BW, et al.** Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38:915-923
34. **Shibamoto Y, Oda Y, Yamashita J, et al.** The role of cerebrospinal fluid cytology in radiotherapy planning for intracranial germinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29:1089-1094
35. **Patel SR, Buckner JC, Smithson WA, et al.** Cisplatin-based chemotherapy in primary central nervous system germ cell tumors. J Neurooncol 1994; 21:16-22
36. **Allen JC, DaRosso RC, Donahue B, et al.** A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central nervous system. Cancer 1994; 74:940-944
37. **Fuller BG, Daniel SK, Cox R, et al.** Radiation therapy of pineal region tumors:25 new cases and a review of 208 previously reported cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:229-245
38. **Sung DIL, Harisiadis L, Chang CH.** Midline pineal tumors and suprasellar germinomas: highly curable by irradiation. Radiology 1978; 128:745-751
39. **Shibamoto Y, Takahashi M, Sasai K.** Prognosis of intracranial germinoma with syncitioblastic giant cells treated by radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:505-510
40. **Balmaceda C, Glenn H, Rosenblum M, et al.** Chemotherapy without irradiation - A novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: Results of an International cooperative tiral. J Clin Oncol 1996; 14:2908-2915

대한방사선종양학회지 2000;18(2):92 100

Abstract

Failure Pattern of Pineal and Ectopic Pineal Germ Cell Tumor after Gamma Knife Radiosurgery

Heung Lae Cho, M.D. and Seung Chang Sohn, M.D.

Department of Radiation Oncology Inje University, College of Medicine, Pusan, Korea

Purpose : This study was performed to determine the optimal treatment volume of patients treating with radiation therapy for intracranial germ cell tumor.

Materials and Methods : From 1993 to 1998, 19 patients with intracranial germ cell tumors treated by gamma knife radiosurgery were analyzed. The location of tumor was as follows; 9 cases on pineal region, 1 case on suprasellar region, and 9 cases of multiple lesion. 7 patients were pathologically verified; 5 cases of germ cell tumor and 2 cases of non germinomatous germ cell tumor. Tumor volume was ranged from 2.4 cm^3 to 74 cm^3. Irradiation dose was 10 Gy to 20 Gy with 50% isodose curve. Follow up period was 10 months to 54 months.

Results : Recurrences were observed in 14 cases among 19 (74%) patients. Complete remission and partial remission were achieved in 2 (11%) and 10 (53%) respectively. No response was observed in 7 (36 %). 2 cases were recurred within original tumor bed. 6 cases were recurred beyond but contiguous with tumor bed. Ventricular relapses separated from pretreatment tumor bed were 3. Spinal recurrences were 4. Among 8 recurred cases of which tumor volume is smaller than 20 cm^3, 2 were recurred within original tumor bed, 4 were recurred beyond but contiguous with tumor bed, and 1 spinal recurrence. Meanwhile, 6 cases of which tumor volume larger than 20 cm^3, 1 case was recurred beyond but contiguous with tumor bed, 2 ventricular recurrences separated with original tumor bed, and 3 spinal recurrences. 5 cases which did not show any recurrence sign showed characteristics of single lesion, tumor volume smaller than 20 cm^3 and normal tumor marker. All of 4 cases of spinal recurrences happened in the case having ventricular invasion or lesion. Among 9 cases having multiple lesion, only 3 cases recurred within original tumor bed or around tumor bed, the other 6 cases recurred separated from pretreatment tumor bed.

Conclusion : Gamma knife radiosurgery is not recommended for the treatment of intracranial germ cell tumor. It is because of small treatment volume and inadequate radiation dose that are characteristics of gamma knife radiosurgery. Tumor volume, ventricular invasion or ventricular lesion in multiple lesion are important factors to be considered for the wide field radiation therapy. Tumor volume smaller than 20 cm^3, single lesion, no ventricular lesion or invasion, and normal tumor marker are ideal indications for small involved field radiation therapy. Prophylactic spinal irradiation seems to be necessary when there is ventricular lesion, ventricular invasion, and multiple lesions. When the tumor volume is larger than 20 cm^3, multiple lesions, abnormal tumor marker, and whole ventricular irradiation or partial brain irradiation would be possible and neoadjuvant chemotherapy would be most beneficial in these group.

Key Words : Germ cell tumor, Intracranial, Failure pattern, Radiosurgery, Gamma knife