대한방사선종양학회지 2003;21(2):107 ~ 111

해면상혈관종에 대한 선형가속기를 이용한 고선량 정위방사선수술의 임상경험

서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 한림대학교 의과대학 방사선종양학교실†,
서울대학교 의학연구원 방사선의학연구소‡, 서울대학교 의과대학 암연구소§

홍세미*.지의규*.박석원†.김일한*,‡,§.하성환*,‡,§.박찬일*,‡

목 적: 혈관조영상 잠재혈관기형 중 하나인 해면상혈관종의 치료에 있어 선형가속기를 이용한 정위방사선수술의 역할을 알아보고자 한다.

대상및방법: 1995년 2월부터 1997년 5월까지 서울대학교병원에서 해면상혈관종으로 11명이 방사선수술을 받았다. 진단은 자기공명영상을 바탕으로 내려진 것이 8예였으며 3예에서는 조직학적으로 진단이 되었다. 병변의 위치는 대뇌부 3예, 시상부 1예, 뇌간 5예, 소뇌 2예였으며 진단당시의임상증상은뇌내출혈로 인한신경학적 결손을 보인 환자가 9예였으며 2예에서는 경련을 나타내었다. 선형가속기를 이용한 정위방사선수술의 선량의 중앙값은 회전중심점선량의 80%를기준으로 16 Gy(범위: 14 ~ 24 Gy)였다. 11명의환자중 10예에서추적관찰이가능하였다.

결 과: 49개월의중앙추적관찰기간 동안(범위: 8 ~ 73개월) 2예의재출혈이발생하였다. 1예는정위방사선수술 시행 8개월 후에 재출혈이 일어났으며 1예는 정위방사선수술 64개월 이후에 재출혈이 발생하였다. 정위방사선수술 후에 1예는 출혈의 증거 없이 신경학적으로 악화되었고 2예는 임상증상을 동반하지 않은채 T2 강조 자기공명영상에서 높은 신호강도가 나타났다.

결 론: 해면상혈관종에 대한정위방사선수술은 재출혈 방지에 효과가있는것으로생각되며그부작용또한크지 않았으나 재출혈에 대해서는 충분한 기간 추적관찰을 하여야 할 것으로 생각한다.

핵심용어: 정위방사선수술, 해면상혈관종

서 론

혈관조영상 잠재혈관기형(angiographiacally occult vascular malformation, AOVM)은 통상적인 혈관조영상에서는 잘 보이지 않으며 조직학적으로는 혈전증으로 인하여 막히거나 크기가 작은 동정맥기형, 해면상혈관종, 모세혈관확장증, 정맥혈관종 또는 이들이 복합된 기형으로 이루어지는 매우 다양한 질환군에 붙여지는 병명이며 해면상혈관종이 많은 부분을 차지하고 있다.[1,2] 따라서 자기공명영상(MRI)의 시행이 많아짐에 따라 AOVM의 진단 빈도가 높아지고 있다.[3] AOVM이 생기는 원인과 자연경과 그리고 그 치료에 대해서 많은 연구가 이루어지고는 있으나 아직도 논란이 많은 상태이다. 전형적인 AOVM은 작고 벌집모양을 한 혈관의 탄성층 혹은 평활근층이없는단일층의 혈관의 집합체로 묘사되고 있으며 대개 반복되는 혈전증과 출혈로 발전하는 것으로 믿어지고 있다.[4] 또한 폐색과 재개통이 반복됨에 따라 얇은 혈관벽에 손상을 주어 이것이 출혈의 위험을 높인다는 설도 제기되고 있다.[5] 병변의 위치가 수술이 용이한 경우는 수술적절제가 그 치료방법으로 추천되고 있으나 수술이 용이하지 않은 경우에 정위방사선수술이 그 치료법으로 대두되고 있다.[3,6,7] 하지만 이 질환의 빈도가 낮고 방사선수술의효용성은 아직 명확히 확립되지 못한 상태이다. 일부 AOVM은 출혈의 증거 없이 수년간 지속되기도 하며 일부의 환자에서는 증상을

이 논문은 의료공학기술개발사업(HMP - 95 - G - 1 - 09) 및 서울대병원 대형공동연구(03 - 1995 - 070 - 0)의 지원으로 이루어짐.
이 논문은 2003년 2월 19일 접수하여 2003년 5월 23일채택되었음.
책임저자 : 김일한, 서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실
Tel: 02)760 - 2528, Fax:02)765 - 3317
E - mail: ihkim@snu.ac.kr

동반하는 반복적 출혈의 임상경과를 보이기도 한다. 이런 재발성 출혈의 가장 큰 위험인자로 이전에 출혈의 병력이 있었는가를 들 수 있다.[7)]

본 연구는 정위방사선수술을 시행한 해면상혈관종 환자들의 임상경과와 부작용을 분석하여 해면상혈관종에 대한 정위방사선수술의 역할에 대해 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1995년 2월부터 1997년 5월까지 서울대학교병원 치료방사선과에서는 95명의 환자에 대해 선형가속기를 이용하여 정위방사선수술을 시행하였으며 이 중 해면상혈관종 환자는 모두 11명이었다. 성별로는 남자 환자가 7명, 여자 환자가 4명이었으며 연령분포는 18 ~ 56세(중앙값 37세)였다. 해면상혈관종의 진단은 MRI에 나타난 특징만을 갖고 진단한 경우가 8예였으며 3예에서는 조직학적 진단이 이루어졌다. 병변의 위치는 뇌간에 위치한 경우가 5예였고 소뇌에 위치한 경우가 2예, 시상부에 위치한 경우가 1예 그리고 대뇌부에 위치한 경우가 3예였다. 이전에 출혈의 병력이 있었던 환자가 8예였으며 이 중 2예에서는 각각 2차례와 3차례의 재발성 출혈의 병력이 있었다. 반복되는 미세출혈이나 병변의 크기가 커짐으로써 신경학적 증상이 악화되었던 환자는 모두 7명이었으며 3명의 환자에서는 반복되는 간질발작이 있었다.

정위방사선수술 이전의 치료로는 미세수술을 시행 받은 경우가 3예에서 있었고 나머지 환자들은 어떤 치료도 시행 받지 않았다. 환자군의 특성은 Table 1과 같다.

정위방사선수술은 서울대학교 치료방사선과에서 개발한 선형가속기형 Green - Knife 시스템을 이용하였다.[8)] 선형가속기는 Varian사의 Clinac 2,100C를 이용하여 6 MV X선을 사용하였다. 모든 예에서 단일 회전중심점을 이용하였으며 직경 14 ~ 28 mm (중앙값 16 mm)의 원형 콜리메이터를 사용하였다. 병변의 부피는 0.5 ~ 4.4 cm^3 (중앙값 1.5 cm^3)이었다. 방사선량은 회전중심점 선량의 50 ~ 80% (중앙값 80%) 등선량곡면 기준으로 14 ~ 24 Gy (중앙값 16 Gy)이었다. 최대선량은 18.8 ~ 31.4 Gy (중앙값 22.5 Gy)였다. 처방선량은 병변의 크기와 위치에 따라 결정되었다. 정위방사선수술 후 추적관찰은 치료 후 1개월과 이후 3개월 간격으로 신경학적 진찰을 시행하였으며 MRI는 처음 1년간은 6개월 간격으로 이후는 1년 간격으로 시행하였다.

Table 1. Characteristics of Cavernous Angioma

Characteristics	No. of cases
Cavernous angioma/All SRS* cases	11/95 (12%)
Sex	
M : F	7 : 4
Age (median)	18 ~ 56 years (37)
Site	
Brainstem	5
Cerebellum	2
Thalamus	1
Other cerebrum	3
No. of bleeding	
0	3
1	6
2	1
3 or more	1
Symptoms	
Neurologic deficit	7
Seizure	3
Previous treatment	
Surgery	3
None	8

*SRS: Stereotactic radiosurgery

결 과

추적관찰은 모두 10명에 대해서 이루어졌다. 추적관찰이 시행되지 못한 1예는 분석에서 제외하였다. 추적관찰 기간의 중앙값은 49개월이었고(범위: 8 ~ 73개월) 이 기간 동안 2예가 재출혈하였으며 재출혈 시기는 8개월 후 및 64개월 이후였다. 재출혈이 발생하지 않은 경우의 MRI 소견은 완전관해를 보인 경우가 3예, 크기가 감소한 경우가 5예, 변화가 없는 경우가 2예에서 관찰되었다. 정위방사선수술 후 신경학적 증상의 변화는 신경학적 증상이 있었던 7예 중 3예는 증상호전, 2예는 무변화, 3예는 증상이 악화되었다.

정위방사선수술 후 신경학적 증상이 악화된 3명 중 1예는 정위방사선수술 8개월 후에 재출혈이 있었던 경우로 정위방사선수술 시행 이전에 출혈의 병력이 없었던 환자로 뇌간에 위치한 직경 1.7 cm의 병변에 14 Gy를 70% 등선량곡면 기준으로 정위방사선수술을 시행한 경우였다. 다른 1예는 정위방사선수술 64개월 후에 재출혈이 일어난 경우로 정위방사선수술 이전에 1회의 출혈 병력이 있었던 환자였다. 병변의 위치는 뇌간이었으며 직경 1.5 cm의 병변에 16 Gy를 80% 등선량곡면 기준으로 정위방사선수술을 시행하였다. 재출혈의 증거 없이 신경학적 증상이 악화

된 1예는 정위방사선수술 시행 이전에 2회의 출혈병력이

Table2.EventsafterRadiosurgery in Cavernous Angioma

Type	No. of cases	Time*
Neurologic worsening		
With bleeding	2	8, 64months
Without bleeding	1	8 months
Imagechange in MRI		
With problem	0	
Without problem	2	6, 11months
Death	0	

*When the eventoccurred after radiosurgery

있었으며 14 Gy를 50%의 등선량곡면 기준으로 정위방사선수술을 시행 받은 후 T2 강조 MRI 영상에서 병변 주위의 부종이 관찰되었고 부신피질호르몬을 투여한 이후 ECOG 1 정도의 활동도를 유지하였다. 이후 시행한 MRI 소견상 병변은 크기는 줄었으나 계속 관찰되고 있다.

신경학적 증상이 관찰되지는 않았으나 T2 강조 MRI 영상에서 병변 주위의 부종이 관찰된 경우가 2예 있었다. 각각 70% 등선량곡선 기준 22 Gy, 75% 등선량곡선 기준 16 Gy 정위방사선수술 후 각각 6개월, 11개월에 뇌부종이 관찰되었다. 이때의 뇌부종은 일시적으로서 이후 각각 12개월, 6개월 이후에 시행한 MRI 영상에서는 모두 소실되었으며 이 2예에서는 뚜렷한 병변의증거가 MRI 소견에서 관찰되지 않았다. 이 2예에서는 모두 특별한 치료 없이 ECOG 1과 0의 활동도를 보이고 있었다(Table 2). 정위방사선수술로 인하여 두통이나 오심, 구토 등의 급성 부작용을 보인 예는 없었다.

고안 및 결론

AOVM의 치료판정에 있어 문제가 되는 것은 동정맥기형 (arteriovenous malformation, AVM) 등과는 달리 혈관의 폐색을 입증할 만한 진단법이 없이 MRI상의 변화만으로 그 관해를 짐작해야 한다는 것이고 또 임상적으로는 재출혈의 유무만을 가지고 치료효과를 판정해야 한다는 점 그리고 치료받지 않은 AOVM의 자연경과에 대하여 충분히 알려져 있지 못하다는 점이다.[9]

문헌에 따르면 AOVM의 출혈 위험은 0.25 ~ 0.7%/year 정도로 보고하고 있으나[10,11] 보고에 따라서는 29.8%까지도 보고하고 있어 AOVM 환자군내에서도 반복출혈의 고위험군이 있음을 암시하고 있지만 아직 고위험군에 대해서는 그 대상이 명확이 정의되지는 못하고 있는 상태이다.[12]

재출혈 방지에 대한 정위방사선수술의 효과는 활발히 보고되고 있는데 Kondziolka 등은 이전에 출혈의 병력이 있었던 47명의 해면상혈관종 환자에 대해 정위방사선수술을 시행한결과치료전연간 32%의 출혈률이정위방사선수술 후 첫 2년 동안 8.8%로 감소함을 보고한 바 있다.[7] 또한 정위방사선수술 후 출혈 빈도가 정위방사선수술 전 29.8%에서 3.2%로감소됨을보고한저자도있다.[12] 하지만 Liscak 등은 25명의 뇌간에 위치한 해면상혈관종 환자에서 정위방사선수술 전 출혈률이 연간 4%였는데 반하여 정위방사선수술 후의 연간 출혈률이 6.8%로 치료전후로 차이가 없으며 정위방사선수술이 해면상혈관종의 자연경과에 영향을 미치지 못한다고 보고하기도 하였다.[13] 국내의 경우 김 등이 정위방사선수술 후 1년 내에 11예 중 3예에서 재출혈이 일어났으며 이후로는 재출혈이 관찰되지 않았음을 보고한 바 있다.[14] 본 연구에서는 분석이 시행된 10예 중 정위방사선수술 후 1년 내에는 단 1예에서만 재출혈이 발생하였으나 정위방사선수술 후 64개월의 시점에서 1예의 재출혈이 발생하였다. 단정적으로 말하기는 어렵지만 이 환자가 받은 선량이 평균치에 해당하는 선량이었고 계속 병변의 크기가 안정적인 상태로 추적관찰 중이었던 바 정위방사선수술이 해면상혈관종의 자연경과를 변화시키지는 못하는 것이 아닌가 하는 해석도 가능하다고 생각된다.

AVM과는 달리 AOVM의 경우 정위방사선수술 시행 후 나타나는 부작용의 빈도가 큰 것으로 알려져 있다. Weil 등은 뇌간에 발생한 해면상혈관종 환자 6명에 대해 정위방사선수술을 시행한 결과 3명의 환자에서 영구적인 신경학적 장애가 일어남을 보고하고 있고[15] Kondziolka 등은 47명의 AOVM 환자 중 26%인 12명의 환자에서 부신피질호르몬의 투여를 필요로 하는 신경학적 결손이 나타났으며 이중 2명(4%)에서 영구적인 신경학적 결손이 있음을 보고하였다.[7] 저자들은 AVM과 비교하였을 때 AOVM의 경우 같은 선량에서도 신경학적 부작용의 정도가 심하며, 처방선량과 부작용의 빈도와는 상관관계를 보이지 않았다고 보고하였고 Tsien 등도 처방선량과 부작용 간에 상관관계가 관찰되지 않는다고 보고하였다.[12] 이에 반하여 Karlsson 등은 부작용과 관련된 예후인자로 처방선량을 들고있으며 Amin-Hanjani 등도 신경학적 장애와 처방선량간에통계학적유의성이있음을보고하고있어처방선량과 신경학적 결손간에는 확실한 연관성이 입증되고 있지는

못하다.[16,17] 본연구에서는 정위방사선수술 후 신경학적 결손을 보인 1예가 있었는데 이 예에서는 최대선량 28 Gy를 받은 경우였고 임상증상 없이 MRI상의 변화만을 보인 2예에서는 각각 31 Gy와 21.3 Gy로 전체 환자의 최대선량 중앙값인 22.5 Gy보다 고선량을 받은 경우가 2예, 저선량을 받은 경우가 1예로 본 연구의 결과로는 처방선량과 부작용 간의 상관관계를 밝히기는 어렵다 하겠다.

미세수술의 기법의 발전으로 깊게 위치한 병소이거나 뇌간에 위치한 병소의 경우에도 수술적 치료가 성공적으로 수행되는 경우가 늘어나고 있기는 하나 수술 후의 부작용의 정도가 매우 심한 것이 사실이다. Amin - Hanjani 등은 미세수술을 시행한 환자들의 후향적 결과분석에서 수술 후 부작용의 빈도를 27%까지 보고하였으며 6.2%에서는 영구적인 신경학적 결손을 보였다고 보고하였다.[18] 이 보고에서는 병소의 위치가 뇌간인 경우에 부작용의 빈도가 높다고 하였다. 이런 점을 고려한다면 본 연구에서 나타난 결과를 두고 생각해 볼 때 정위방사선수술은 수술이 어려운 부위의 AOVM의 효과적인 치료법으로 생각될 수 있으며 그 부작용 역시 크지 않은 치료법이라 하겠다. 하지만 일반적으로 AVM에 비해 부작용이 높게 보고되고 있는 바 대상환자군의 선정과 처방선량 결정 등에 보다 유의해야 할 것이다.

결론적으로 해면상혈관종에 대한 정위방사선수술은 재출혈 방지에 효과가 있는 것으로 생각되며 그 부작용 또한 크지 않았으나 재출혈에 대해서는 추적관찰을 충분한 기간 시행하여야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Tomlinson FH, Houser O, Scheithauser B, et al. Angiographically occult vascular malformations. A correlative study offeaturesonmagneticresonance imaging and histological examination. Neurosurgery 1994;34:792 - 800
2. LobatoRD,PerezC,RivasJJ,etal. Clinical,radiological, andpathologicalspectrum of angiographically occult vascular malformations. Analysis of 21 cases and review of literature. J Neurosurg 1998;68:518 - 531
3. Kondziolka D, Lunsford D, Kestle J, et al. the natural history of cerebral cavernous malformations. J Neurosurg 1995;83:820 - 824
4. Simard JM, Bengochea - Garcia F, Ballinger W, et al. Cavernous angioma. A review of 126 collected and 12 new clinical cases. Neurosurgery 1986;18:162 - 172
5. Dillon WP. Cryptic vascularmalformation: Controversies in terminology, diagnosis, pathophysiology and treatment. AJNR

1997;18:1839 - 1846
6. Tew JM Jr, Lewis AI, Reichert K, et al. Management strategies and surgical techniques for deep - seated supratentorial arteriovenous malformation. Neurosurgery 1995; 36:1065 - 1072
7. Kondziolka D, Lunsford D, Flickinger J, Kestle JRW. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. J Neurosurg 1995;83:825 - 831
8. Suh TS, Suh DY, Park CI, et al. Development of 3 - D radiosurgery planning system using IBM personal computer. J Korean Soc Ther Radiol Oncol 1993;11:167 - 174
9. Sebag - MontefioreDJ,Doughty D,BiggsD,Plowman PN. Stereotactic multiple arc radiotherapy. I. Vascular malformations of the brain: an analysis of the first 108 patients. Br J Neurosurg 1995;9:441 - 452
10. Del Curling O Jr, Kelly D Jr, Elster A, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. J Neurosurg 1991;75:702 - 708
11. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. J Neurosurg 1991;75:709 - 714
12.TsienC,SouhamiL,SadikotA,etal. Stereotactic radio - surgery in the management of angiographically occult vascular malformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50:133 - 138
13. LiscakR,VladykaV,SimonavaG,VymazalJ,NovotnyJJr. Gamma knife radiosurgery of the brain stem cave - rnoma. Minim Invasive Neurosurg 2000;43:201 - 207
14. Kim DY, Ahn YC, Lee JI, et al. Clinical experience of LINAC - based stereotactic radiosurgery for angiographically occult vascular malformations J Korean Soc Ther Radiol Oncol 2001;19:1 - 9
15. Weil S,TewJM,SteinerL. Comparison of radiosurgery and microsurgery for cavernous malformationof the brainstem. J Neurosurg 1990;72:336
16.Karlsson B, KihlstromL,LindquistC,EricksonK,SteinerL. Radiosurgery for cavernous malformations. J Neurosurg 1998;88:293 - 297
17.Amin - HanjaniS,OgilvyCS,CandiaGJ,LyonsS,Chapman PH. Stereotactic radiosurgery for cavernous mal - formation: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard Cyclotron. Neurosurgery 1998;42: 1229 - 1238
18. Amin - Hanjani S, Ogilvy C, Ojemann R, et al. Risks of surgical management for cavernous malformations of the nervous system. Neurosurgery 1998;42:1220 - 1228

대한방사선종양학회지 2003;21(2):107 ~ 111

Abstract

Outcome of LINAC Radiosurgery for a Cavernous Angioma

Semie Hong, M.D.*, Eui Kyu Chie, M.D.*, Suk Won Park, M.D.†, Il Han Kim, M.D.*,‡,§
Sung Whan Ha, M.D.*,‡,§ and Charn Il Park, M.D.*,‡

*Department ofTherapeutic Radiology, Seoul National University College of Medicine, †Department of Radiation Oncology, College of Medicine, Hallym University, ‡Institute ofRadiation Medicine, Medical Research Center, Seoul National University, §Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To establish the role of stereotactic radiosurgery using a linear accelerator for the treatment of patients with cavernous angioma.
Materials and Methods: Between February 1995 and May 1997, 11 patients with cavernous angioma were treated withstereotactic radiosurgery using a linear accelerator. Diagnoses were based on the magnetic resonance imaging in 8 patients, and the histological in 3. The vascular lesions were located in the brainstem (5 cases), cerebellum (2 cases) thalamus (1 case) and cerebrum (3 cases). The clinical presentation at onset included previous intracerebral hemorrhages (9 cases) and seizures (2 cases). All patients were treated with a a linac-based radiosurgery. The median dose ofradiation delivered was 16 Gy rangingfrom14to24Gy,whichwastypicallyprescribedto the 80% isodose surface (range 50~80%), corresponding to the periphery of the lesion with a single isocenter. Ten patients were followed-up.
Results: The median follow-up was 49 months ranging from 8 to 73 months, during which time two patients developed an intracerebral hemorrhage, 1 at 8 months, with the other at 64 months post radiosurgery. One patient developed neurological deficit after radiosurgery, and two developed an edema on the T2 weighted images of the MRI surrounding the radiosurgical target.
Conclusion: The use of stereotactic radiosurgery in the treatment of a cavernous angioma may be effective in the prevention of rebleeding, and can be safely delivered. However, a longer follow-up period will be required.

Key Words: Cavernous angioma, Stereotactic radiosurgery