

# 전이성 뇌종양의 방사선치료 성적

서울대학교 의과대학 방사선과학교실

김 일 한 · 박 찬 일

= Abstract =

## Radiation Therapy for Brain Metastases

Il Han Kim, M.D., Charn Il Park, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine, Seoul National University

One hundred and twenty patients with brain metastases were seen and evaluated in the Dept. of Therapeutic Radiology, Seoul National University Hospital between 1979 and 1983. Of these, 90 patients received whole brain irradiation with 2,000 rad in 1 week or 3,000 rad in 2 weeks for palliative purpose and 30 patients failed to complete the planned treatment.

Carcinoma of the lung(44 cases), choriocarcinoma(11 cases), breast(8 cases) were common primary tumors of 90 patients receiving planned treatment.

Symptomatic subjective response was obtained in 92% of patients and neurologic functional improvement was obtained in 42% of patients.

Median survival was 6.4 months in patients with complete treatment and less than 2 months in patients with incomplete treatment, overall survival rate at 1 year and 2 year were 26%, 16% in patients with complete treatment and 8%, 0% in patients with incomplete treatment.

Primary site, extent of metastases and interval from diagnosis of primary tumor to brain metastases were identified as prognostic factors.

### 서 론

전이성 뇌종양은 원발병소의 조직소견 병태 및 전이 양상에 따라 발생빈도에 차이가 있으나 악성종양 환자의 11~24%에서 보고되며<sup>1)</sup>, 최근에는 악성종양의 치료성적 향상으로 생존기간이 길어지고 폐암 환자의 발생빈도는 증가되는 반면 blood-brain barrier를 통과하는 항암제의 개발은 정체되어 전이성 뇌종양의 발생 빈도는 점점 증가되는 추세이므로 전이성 뇌종양의 치료에 대한 임상적 비중이 높아지고 있다.

전이성 뇌종양은 전신적 전이의 임상증세로 간주되므로 현재는 근치목적의 치료보다는 종양에 의한 중추신경계의 압박 또는 침윤증세와 수반되는 뇌부종에 의한 뇌압상승에 의한 치명적인 증세를 호전시켜서 가능한 정상적인 생활을 영위시키고 동시에 부분적인 생존

기간의 연장을 도모함이 주된 치료목적이다. 전이성 뇌종양은 부검소견상 2/3이상에서 다발성 전이로 보고되고 또한 방사선치료는 blood-brain barrier의 영향을 받지 않으며 방사선치료시 일시적으로 유발될 수 있는 뇌부종의 악화는 부신피질호르몬제의 다량투여로 방지할 수 있으므로 Chao 등이 전이성 뇌종양의 방사선치료 성적을 보고한 이후 전뇌 방사선치료는 전이성 뇌종양에 대한 우선적 치료방법으로 시행되고 있다<sup>2-9)</sup>.

저자들은 과거 4년 6개월간 치료한 전이성 뇌종양 환자의 치료성적을 분석하여 그 결과를 보고하고자 한다.

### 대상 및 방법

1979년 3월부터 1983년 8월까지 4년 6개월간 서울대학교병원 치료방사선과에서 고식적 목적으로 방사선치

료를 받았던 전이성 뇌종양 환자중 악성임파종 및 백혈병의 속발성 뇌침윤을 제외한 120명을 대상으로 하였으며 이는 그 기간 총환자수의 3.6%였다.

### 1. 환자의 특성

120예중 남자 65예(54%) 여자 55예(46%)였으며 연령은 19세부터 76세까지로 41세~60세가 70명으로 가장 많아서 전체의 58%였다. 원발종양별 분포는 Table 1과 같으며 폐암이 54예(45%)로 가장 빈도가 높았고 용모암, 유방암의 순이었다. 다른 보고와 달리 용모암의 빈도가 높은 것은 본원의 특성때문이라 생각되며 용모암 16예중 1예는 고환이 원발병소였다. 폐암의 병리조직학적 분류상 소세포미분화암이 5예였는데 모두 예방적 전뇌 방사선치료를 받은 병력이 없었다. 원발병소 불명인 16예중 7예에서 병리조직학적 확인이 불

가능하여 임상적 및 신경학적 소견에 의거하여 전이성 뇌종양으로 판정하였다.

진단방법으로 전산화 단층촬영술이 113예에서, 뇌주사가 7예에서 시행되었고 전산화 단층촬영소견상 전이병소가 2이상 다발성인 경우가 67예(59%)였다. 병소의 위치는 80예(75%)가 天幕上部(supratentorium)에서 발생하였고 8예(6.7%)는 미만성 연뇌막종양증(leptomeningeal carcinomatosis)으로 의심되었는데 이중 3예에서 뇌척수액 검사로 확진되었다. 원발종양 진단시 뇌전이가 병발되었거나 원발병소 불명으로 전이성 뇌종양만 진단된 경우가 49예(41%), 원발종양 진단후 6개월미만에 뇌전이가 진단된 경우가 21예(17%), 6개월 이후인 경우가 50예(42%)였다. 전이의 범위로는 뇌전이만 발견된 경우가 66예(55%), 타 장기

Table 1. Sites and Distribution of Primary Tumor

Site	No. of Patients(%)
Lung	54(45)
Squamous cell carcinoma	14
Adenocarcinoma	17
Undiff. large cell ca.	4
Undiff. small cell ca.	5
Other	14
Choriocarcinoma	16(13)
Unknown primary tumor	16(13)
Adenocarcinoma	5
Squamous cell ca.	2
Adenoid cystic ca.	1
Undiff. cell ca.	1
No histology	7
Breast	10( 8)
Stomach	5( 4)
Melanoma	5( 4)
Colo-rectal	4( 3)
Ovary	3(2.5)
Uterine cervix	2(1.7)
Pancreas	2
Urinary bladder	1
Breast+Lung	1
Prostate+Lung	1
Total	120

### 2. 신경기능적 분류

신경학적 소견 및 performance status를 통합한 Order의 4단계 분류법을 일부 보완한 기준(Table 2)에 따랐으며<sup>4)</sup>, 구분 가능했던 110예중 class I은 없고 class II가 58예 class III가 42예 class IV가 10예였다.

### 3. 치료방법

치료방법에 따른 구분은 Table 3과 같다. 방사선치료전에 6예에서 開頭術을 시행했는데 4예는 단일 전이병소로써 원발성 뇌종양과 감별목적으로, 1예는 다발성 전이병소로써 병리조직학적 진단목적으로, 1예는 뇌출혈 진단하에 혈중제거 목적으로 시행되었는데 1예는 종양조직을 발견할 수 없었지만 후에 용모암으로 진단되었으며 병리조직학적 진단이 가능하였던 5예중 4예는 원발병소 불명이었고 1예는 3개월후에 원발종양이 폐암으로 밝혀졌다.

방사선치료는 코발트-60 원격치료를 사용하여 주로 2주간 10회에 걸쳐 3000 rad를 좌우양측 대문조사법으로 시행하였으며 조사야의 크기는 全頭蓋를 포함하는 22×17 cm<sup>2</sup>였으며 조사야의 하연은 外眼角과 유양돌기하단을 연결하는 선으로 정하고 안구 및 수정체와 인강점막부위는 치료시 鉛차폐를 시행하였다. 일부 환자에게 전이병소에 국한된 추가치료를 시행했고 예상 생존기간이 열등하다고 판단된 경우에는 1주간 5회에 걸쳐 2000 rad를 조사하였다.

대부분의 예에서 방사선치료전 24~48시간부터 16~32 mg의 Dexamethasone을 정주 또는 경구투여하였

Table 2. Functional Classification of Patients with Brain Metastasis

Class	Criteria		
	Neurologic findings	Ability	Requirement
I	Minor or absent	to work or to perform normal activity	—
II	Present but not major factor	to be home, to do normal activity with minimal difficulties	—
III	Major, significant intellectual impairment	to be confined to bed or wheelchair	Nursing care or hospitalization
IV	Serious, coma or unable to communicate	Unable to perform even minimal normal activities	Hospitalization & constant nursing care and feeding

Modified from Order et al. (Radiology 91:149-153, 1968)

으며 치료후 1주 간격으로 감량 투여하였다. 일부 환자는 방사선치료 전후에 항암 화학요법을 받았다.

4. 판정기준

주관적 증상호전의 판정기준은 치료종결시 두통·오심·구토 등의 호전정도에 따라서 완전완해, 부분완해, 비완해로 정했으며 신경기능적 호전의 판정기준은 신경기능적 4단계분류상 치료종결시의 구분이 치료개시의 분류보다 1단계이상 호전된 경우로 정했다. 생존기간은 방사선치료 제 1일부터 계산하였고 생존율 및 평균생존기간(중앙치)은 Kaplan-Meier 법에 의거 산출하였으며 생존율의 비교는 logrank test 를 이용하였다<sup>10)</sup>.

Table 3. Distribution as to Treatment

	No. of Patients
Surgery + radiotherapy	6
Craniotomy + 3,000 rad/2 wks	3
Craniotomy + 2,700 rad/2 wks or less	3
Radiotherapy only	114
3,000 rad/2 wks	79
2,000 rad/1wk	3
3,000 rad/2 wks + 400~900 rad boost	3
2,700 rad/2 wks or less	27
3,000 rad/2 wks + 3,000 rad/2 wks	1
3,000 rad/2 wks + 2,100 rad/2 wks	1
Total	120

성 적

120명의 환자중 90명이 계획된 치료를 받았고 30명이 치료도중 중단하였다. 치료중단 30명중 치료도중 사망이 9례, 증세악화로 중단시킨 경우가 2례, 자살이 1례, 치료 포기가 18례였다. 치료후 완전한 추적관찰율은 70%였다.

1. 증상 및 신경기능적 호전

치료를 끝낸 90명에서 증상호전은 완전완해 30예(33%), 부분완해 53예(59%), 비완해 7예(8%)로 주관적 증상호전율은 92%였다. 전이병소의 단일성 및 다발성, 타장기 전이의 병발여부, 6개월을 기준으로 한 원발종양진단과 뇌전이 진단간의 기간 구분 등에 따른 증상호전율의 차이는 없었으나 원발종양에 따르는 차이는 유의하여 유방암의 증상호전율은 75%로 흑색종 100%, 폐암 98%, 용모암 91%등에 비하여 낮았다( $p < 0.05$ ). 신경기능적 호전율은 치료를 끝낸 90명중 판정기가

Table 4. Response to Treatment based on Neurologic Functional Improvement

Before Treatment	Neurologic Functional Status			
	After Treatment			
	I	II	III	IV
I	—	—	—	—
II	10	41	—	—
III	—	21	8	—
IV	—	1	4	1

능했던 86예에서 42%였으며 (Table 4), 각 단계별로 보면 class III에서 21/29(87%)로 class II의 10/51(20%)보다 높았으나 ( $p < 0.01$ ) class IV는 예가 적어서 의미를 두지 않았다. 원발종양 진단과 뇌전이 진단간의 기간이 6개월 미만인 경우 54%로 6개월 이상인 경우 24%보다 높았으며 ( $p < 0.01$ ), 다른 요인에 따른 차이는 없었다.

## 2. 생존율

Kaplan-Meier 법에 의한 총생존율은 Fig. 1과 같다.

치료를 끝낸 90예에서 평균생존기간은 6.4개월, 1년 생존율은 26%, 2년 생존율은 16%였으며 치료중단 30예에서 평균생존기간은 2개월미만, 1년 생존율은 8%, 2년 생존율은 0%였다.

치료를 끝낸 90예에서 생존율은 원발종양, 치료전 신경기능적 단계, 치료종결시 주관적 증상호전 여부 등에 따라서 뚜렷한 차이가 있었으며 (Fig. 2-4) 뇌전이만 있는 경우 평균생존기간이 7개월로 타장기의 전이가 병발된 경우의 5.2개월보다 양호하여 ( $p < 0.05$ ) 전이의 범위에 따른 생존율의 차이도 있었다.

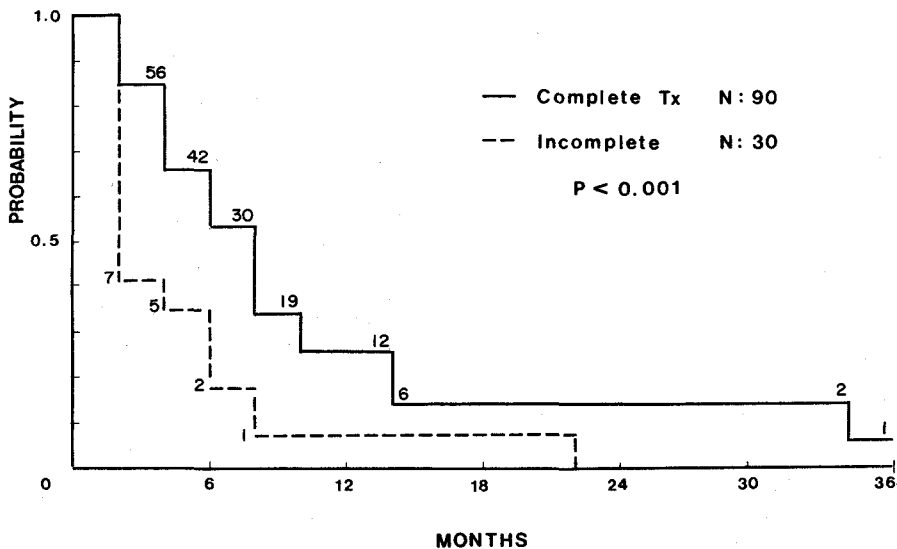


Fig. 1. Actuarial Survival by Treatment

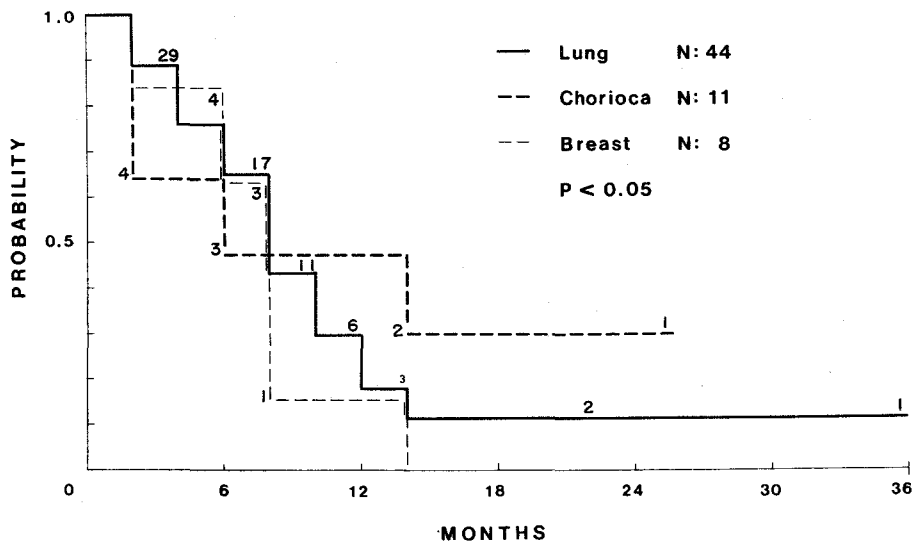


Fig. 2. Actuarial Survival by Primary Site.

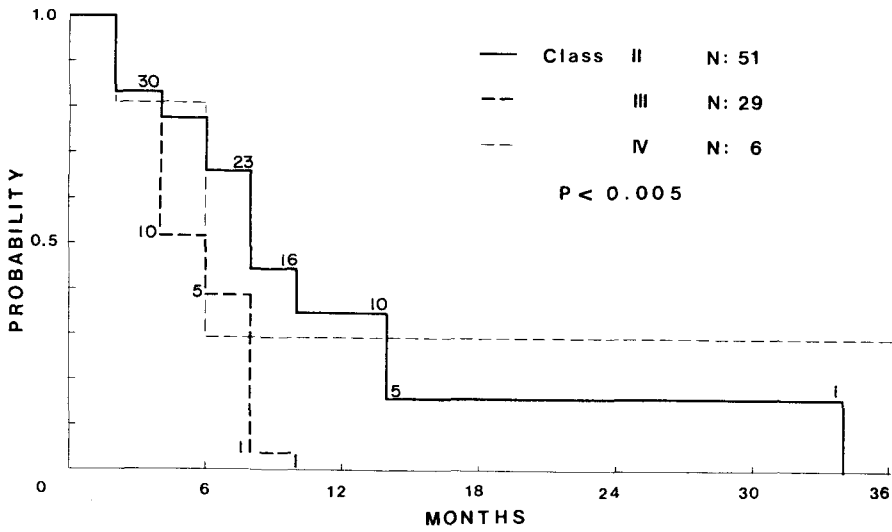


Fig. 3. Actuarial Survival by Initial Status.

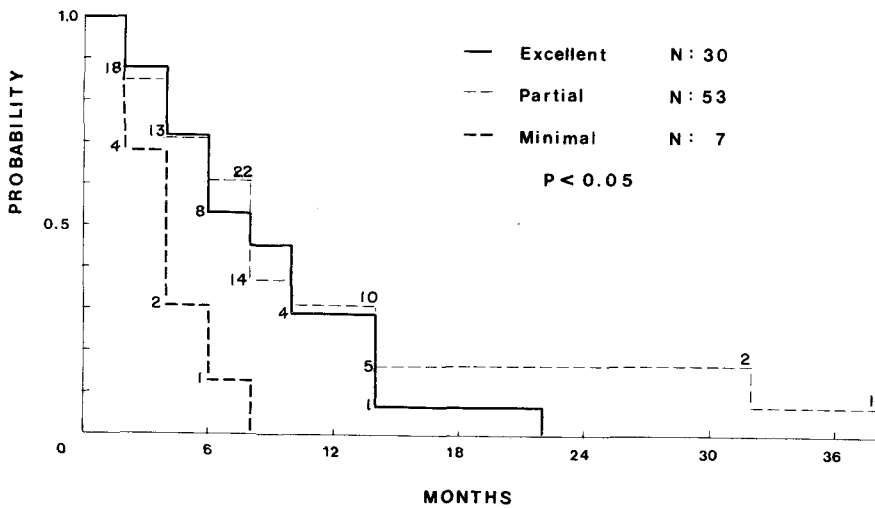


Fig. 4. Actuarial Survival by Subjective Response.

## 고 안

악성종양의 뇌전이는 전신적 전이로 간주되며 이는 뇌전이 진단시 이미 80%이상에서 전신적 전이가 같이 발견되고 뇌전이 환자의 사망원인으로써 전신적 전이가 중요한 요인으로 보고되고 있다<sup>1,5)</sup>. 따라서 수술적 방법은 극히 일부의 환자에서만 시행이 가능하며 적용 기준은, 첫째 단일병소의 뇌종양이 진단되었는데 원발 종양을 확인할 수 없을 때, 둘째 원발종양 치료후 무병

생존기간이 1년 이상 된 환자에서 단일병소의 뇌종양이 수술적 접근이 용이한 해부학적 위치에 국한되어 있는 경우이다<sup>9)</sup>. 이와같이 선택된 예에서의 수술성적은 25~40%의 1년 생존율이 관찰되나 5~40%의 치명적 합병증이 보고되고 있다. 따라서 입원기간의 장기화로 인하여 정상생활을 영위할 수 있는 기간이 단축되고 뇌전이 병소는 80%에서 다발성이지만 임상적 확인율은 그에 못미쳐서 미확인 병소로부터 또는 수술후에 새로이 전이된 병소로부터 재발 가능성이 높기 때문에 전이성 뇌종양에 대한 수술적 방법은 적용이 되

는 경우에도 병리조직학적 진단을 위한 생검만 시행할 것이 주장되고 있다<sup>5)</sup>.

방사선치료는 대다수의 환자에서 수술에 따르는 부작용없이 수술적 방법보다 좋은 치료효과를 얻어 전이성 뇌종양에 대한 우선적 치료법으로 채택되고 있다. 병소의 다발성은 전뇌를 치료하여 문제가 되지 않고 치료 초기에 발생할 수 있는 뇌부종의 악화는 부신피질호르몬제의 병용으로 방지하고있는데 그 작용기전은 첫째 암세포에 대한 직접적인 성장억제, 둘째 종양부근 혈류장애의 정상화, 셋째 종양주위 부종내의 나트륨이온 및 수분량의 감소효과 등이다. 방사선치료는 초기에 실시하여 뇌조직의 비가역적 손상을 방지하고 효과적인 선량이 축적되기 이전에 사망하지 않도록 해야한다.

치료방법은 단기간에 고선량을 조사하여 빠른 효과를 얻고 치료기간을 단축시키려 하지만 가장 효과적인 시간-선량-분할법은 아직까지 확립되지 않고있다. 일반적으로 3,000 rad/2주의 치료방법을 시행하고 있으나 2,000 rad/1주, 3000 rad/2주, 3,000 rad/3주, 4,000 rad/3주, 4,000 rad/4주 등 각 분할조사량의 차이에 의한 치료성적은 차이가 없으며 다음과 같다<sup>2-8)</sup>.

주관적 증상호전율	80~90%
신경기능적 호전율	47~80%
평균완해지속기간(중앙치)	9~13주
Palliative Index(주)	75~80%
평균생존기간(중앙치)	5~6개월
1년 생존율	12~16%

치료기간을 더욱 단축시키려는 의도에서 1,000 rad/1회, 1,500 rad/2회 등의 조사법이 시행되어 신경기능적 호전율에는 차이가 없지만 평균완해지속기간, 평균생존기간, 1년 생존율 등의 성적이 불량하였으며 치료후 24시간 이내에 사망한 경우도(postirradiation death) 6%로 보고되어 방사선치료에 의한 치명적 부작용을 극소화하면서 치료효과를 향상시키는 방법이 모색되고 있다<sup>12,13)</sup>. 또 한편 원발종양 치유후 단일병소로 확인된 전이성 뇌종양은 비교적 예후가 양호하다고 알려짐에 따라 근치적 치료방법에 준한 치료를 시행하여 생존율을 향상시키려는 시도가 진행되고 있다. 저자들의 연구에서는 대다수에서 3,000 rad/2주 치료법을 시행하였으며 예상 생존기간이 불량하다고 판단된 예에서는 2,00 rad/1주 치료법을 시행하였다. 일부 환자에서는 전이병소에 국한된 추가치료가 시행되었다.

Time spent in an improved  
or stable neurologic status  
Survival Time

주) Palliative Index =

본 연구에서 관찰된 주관적 증상호전율은 양호하여 기왕의 보고성과 대등하며 신경기능적 호전율은 42%로 다소 낮았지만 가장 많은 수의 환자를 대상으로 한 RTOG(Radiation Therapy Oncology Group)의 연구성적인 47~52%와는 큰 차이가 없다<sup>7)</sup>. class II보다 class III에서 호전율이 좋음은 일치하지만, 유방암의 뇌전이에서 신경기능 호전율이 불량하고 흑색종에서 100%의 호전율을 보인 점은 원발병소에 따른 신경기능적 호전율에 차이는 없고 다만 유방암의 뇌전이 경우 평균완해지속기간이 좋다는 보고와는 상충되고 있다<sup>7)</sup>. 원발종양 진단후 6개월 이내에 뇌전이가 발견된 경우에 신경기능적 호전율이 높았는데 이와는 달리 이에 따른 차이가 없다는 보고가 있다<sup>9)</sup>. 신경기능적 손상이 중증일 경우에 호전율이 높고 완전한 신경기능 회복은 매우 낮은 점과 아울러 부신피질호르몬제를 병용해도 호전율은 증가하지 않고 증상 및 기능호전 시점을 앞당길 뿐이라는 점<sup>7)</sup>은 고식적 선량이 전이병소에 미치는 영향의 한계로 여겨진다.

평균생존기간은 큰 차이가 없고 1년 생존율 26%로 다른 치료성적보다 높은데는 생존율이 양호한 용모암의 빈도가 높은 영향도 있겠지만 이 점만으로는 설명할 수 없다. 유방암 뇌전이 경우 생존율이 불량함은 다른 보고에서 폐암이 27.2%, 유방암이 12.5%의 1년 생존율을 얻은 성적과 유사하다. 생존율에 관계되는 예후요인의 분석은 치료목표가 근치가 아니며 환자의 70~80%가 1년 이내에 사망한다는 점에서 의미가 없다고 할 수 있으나, 고식적 시도가 종종 성공적인 근치의 실마리가 되며 또한 치료방법의 선택에도 도움을 얻을 수 있으므로 시도되었다.

증상의 재발로 반복치료를 2에서 시행하여 치료성적을 논하기에는 예가 적지만 2차 치료에서 신경기능적 호전율 75%, 평균완해지속기간 10주, 평균생존기간 2.5개월, 3차 치료에서는 신경기능적 호전율 43%로 점차 치료효과는 감소한다는 보고<sup>14)</sup>와 유사한 경향이 관찰되었다.

앞으로, 소분할 고선량 치료법의 합리적인 적용과 다분할 저선량 치료법으로 생존율을 향상시키려는 시도가 주목되며, 예방적 전뇌조사술로 뇌전이율을 감소시킨 소세포미분화 폐암의 경우를 확대 적용하는 문제에도 연구가 필요하다.

본 연구는 전이성 뇌종양 환자에 대한 전뇌 방사선 치료가 유효함을 확인할 수 있었고, 제기된 몇 가지 문제에 대하여는 많은 증례에서 계속적인 연구로 더 좋은 치료성적을 얻을 수 있는 노력이 필요하겠다.

## 결 론

1979년 3월부터 1983년 8월까지 4년 6개월간 악성 임파종 및 백혈병의 속발성 뇌침윤을 제외한 전이성 뇌종양환자 120명 중 고식적 전뇌 방사선치료를 받은 90명의 치료성적을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 주관적 증상호전율은 완전완해 33%, 부분완해 59%로 92%였다.
2. 신경기능적 호전율은 42%였으며 class III에서 87%로 class II의 20%보다 높았고( $p < 0.01$ ), 원발종양 진단과 뇌전이 진단간의 기간이 6개월 미만인 경우 54%로 6개월 이후의 24%보다 높았다( $p < 0.01$ ).
3. Kaplan-Meier 법에 의한 생존율은 1년 생존율이 26%, 2년 생존율이 16%였고 평균생존기간(중앙치)는 6.4개월이었다. 치료전 신경기능적 분류상 class II가 class III보다( $p < 0.005$ ), 치료종결시 주관적 증상호전을 보인 완해군이 비완해군 보다( $p < 0.05$ ), 뇌의 單一病巢전이만 있는 경우가 타장기 전이와 병발된 경우보다( $p < 0.05$ ), 용모암 및 폐암의 뇌전이가 유방암의 뇌전이보다( $p < 0.05$ ) 생존율이 양호함이 관찰되었다.

## REFERENCES

1. Davis JM, Zimmerman RA, Bilaniuk LT: *Metastases to the central nervous system. Radio Clin N Am* 20:417-435, 1982.
2. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ: *Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. Cancer* 7:682-689, 1954.
3. Chu FCH, Hilaris BB: *Value of radiation therapy in the management of intracranial metastases. Cancer* 14:577-581, 1961.
4. Order SE, Hellman S, Von Essen CF, et al: *Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastasis. Radiology* 91:149-153, 1968.
5. Deutsch M, Parsons JA, Mercado R: *Radiotherapy for intracranial metastases. Cancer* 34:1607-1611, 1974.
6. West J, Maor M: *Intracranial metastases: behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:11-15, 1980.
7. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al: *The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the RTOG. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:1-9, 1980.
8. Turalba CIC, El-Mahdi AM, Peeples WJ: *Palliative irradiation of brain metastases. Acta Radiol Oncol* 19:335-341, 1980.
9. Hendrickson FR, Lee MS, Larson M, et al: *The influence of surgery and radiation therapy on patients with brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:623-627, 1983.
10. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al: *Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. Br J Cancer* 35:1-39, 1977.
11. Galicich JH, Sundaresan N, Arbit E, et al: *Surgical treatment of single brain metastasis: factors associated with survival. Cancer* 45:381-386, 1980.
12. Hindo WA, DeTrana FA, Lee MS, et al: *Large dose increment irradiation in treatment of cerebral metastases. Cancer* 26:138-141, 1970.
13. Young DF, Posner JB, Chu F, et al: *Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases: results and complications. Cancer* 34:1069-1076, 1974.
14. Kurup P, Reddy S, Hendrickson FR: *Results of re-irradiation for cerebral metastases. Cancer* 46:2587-2589, 1980.