

급성 림프모구성 백혈병의 중추신경계 재발의 방사선치료

서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실

김 용 호 · 김 일 한

= Abstract =

The CNS Relapse of the Acute Lymphoblastic Leukemia: Radiotherapy Results

Yong Ho Kim, M.D. and Il Han Kim, M.D.

Department of Therapeutic Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : To assess the efficacy of craniospinal radiotherapy in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) experiencing the CNS relapse.

Materials and Methods : Thirty ALL patients with relapse in the central nervous system (CNS) were treated with radiotherapy and intrathecal chemotherapy. Age ranged 2 to 46. The number of males and females were all 15. Twenty-two cases were previously treated with presymptomatic radiotherapy to the whole brain. The extent of radiotherapy was the whole brain (18-24 Gy) and the whole spine (12 Gy) in 21 cases but the whole brain only in the 9 cases with poor performance.

Results : The complete remission rate in the CNS was 100%. Among the 12 cases (40%) who had secondary relapse, 9 cases had the bone marrow relapse alone, 2 cases had the CNS and bone marrow relapse, 1 case had the CNS relapse alone. Higher CNS remission rate was observed when the initial remission duration was longer than 24 months or radiation was delivered to the whole brain and the whole spine. Survival rate at 2 year was 31.6%. Remission duration in the 10 living patients ranged from 9 to 87 months (median: 58 months).

• **Conclusion :** The whole craniospinal area should be included in the radiotherapy port for the effective control of CNS relapse in ALL cases.

Key Words : Acute lymphoblastic leukemia, Central nervous system relapse, Craniospinal irradiation

서 론

급성 림프모구성 백혈병이 (이하 'ALL') 중추신경계에서 재발한 경우 차후에 골수 재발이 잘 동반하여 생존율이 감소하게 된다. 방사선요법을 포함한 예방적전

뇌방사선요법은 ALL이 중추신경계에서 재발하는 비율을 10% 내외로 감소시킴으로서 관해율의 증가, 관해기간의 지속, 장기생존 등에 매우 큰 기여를 하고 있으며 이러한 효과는 본과에서도 확인한 바 있다¹⁻⁴⁾. 중추신경계에서 재발한 ALL에 대한 치료방법중 수막강내 화학요법만을 시행하면 관해율은 90% 이상이나 관해지속기간이 3-4 개월 정도에 불과한 반면⁵⁻⁷⁾, 수막강내 화학요법과 전뇌 및 전척수에 대한 방사선요법

• 이 논문은 1994년도 서울대학교병원 지정연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

을 병용하면 관해지속기간이 24 개월 이상으로 알려져 있다⁸⁻¹⁵⁾. 따라서 중추신경계에서 재발한 ALL에 대한 치료시 전신 화학요법 및 수막강내 또는 뇌실내 화학요법과 더불어 전뇌 또는 전뇌척수 방사선요법 등이 필요하나 방사선요법시의 방사선량, 조사범위 또는 조사 시기에 대하여는 논란이 많다. 아울러 이러한 병용 치료 후 중추신경계 내의 관해율은 높을지라도에도 다시 중추신경계 또는 골수에서의 재발 및 이로 인한 생존율 감소는 아직 해결되지 않고 있다.

이에 급성 림프모구성 백혈병의 중추신경계 재발시 수막강내 화학요법과 병용하여 현재 본과에서 시행하고 있는 전뇌척수에 대한 방사선요법의 치료효과와 재발양상을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

급성 림프모구성 백혈병의 중추신경계 재발로 진단 받은 후 1979년 8월부터 1992년 8월까지 서울대학교 병원 치료방사선과에서 전뇌 또는 전뇌척수 방사선요법을 시행받은 30 예의 치료성적을 분석하였으며, 추적관찰 기간은 9-87 개월이었다. 남녀의 수는 각 15 예로 동일하였고 2-9 세는 9 예, 10-14 세는 10 예로 소아는 19 예였고 15 세 이상은 11 예였다. 대상 환자중 22 예는 중추신경계에서만 재발하였으나 7 예는 골수 재발을, 1 예는 고환 재발을 동반하였다. 재발하기 전 22 예는 예방적 전뇌 방사선요법을 받았다.

치료방법은 원칙적으로 전신화학요법 후 (소아는 vincristine, prednisone, L-asparaginase를, 성인은 Ara-c, cyclophosphamide, prednisone, daunorubicin을 사용) 중추신경계에 대하여 수막강내 화학요법 및 전뇌척수 방사선요법을 병용하였으나, 전신 상태가 불량하였던 소아 2 예와 성인 7 예에 대하여는 수막강내 화학요법과 전뇌 방사선요법을 병용하였다. 수막강내에 투여한 화학요법 약제는 methotrexate, hydrocortisone, Ara-C의 3 종이였다. 소아에서의 수막강내 화학요법의 용량은 0-1세에는 methotrexate, hydrocortisone, Ara-C를 각각 6 mg, 10 mg, 20 mg, 1-2세에는 8 mg, 15 mg, 20 mg, 2-3세에는 10 mg, 25 mg, 50 mg, 3세 이상에서는 12 mg, 35 mg, 70 mg을 매주 1회씩 총 6회 시행후에 12주마다 1회씩 시행하였고, 15세이상의 성인에서는 methotrexate 15 mg/m², hydrocortisone 15 mg/m², Ara-C 30mg/m²을 매주 2회씩 총 5회를 시행하였다.

방사선요법은 Co-60 원격치료기를 사용하였고, 전

뇌에는 1일 1회, 200 cGy씩 총 12회에 2,400 cGy, 전척수강에는 1일 1회, 100-200 cGy씩 총 6-12회에 1,200 cGy를 분할조사하였다. 전뇌 방사선요법은 사골관, 안와후방부, 제 2 경추를 포함하여 좌우 대향조사를 하였고 전척수 방사선요법은 전뇌 조사야의 하연에서 0.5 cm 간격을 둔 상연에서 제 2 천골까지 포함하여 후향 일문조사를 하였다. 백혈구가 2,000/mm³ 이하이거나 혈소판 수가 100,000/mm³이하로 감소된 7 예에서 척수강에 대한 방사선요법을 일시 중단하거나 척수강에 대한 1 일 선량을 100-150 cGy로 감소하여 조사하였다.

치료후 재차 재발의 진단 및 판정 기준으로는 Rome Workshop의 정의에 따라 뇌척수액의 cyto-centrifuge 검사결과 μ 당 백혈구 수가 5 개 이상이고 형태학적으로 분명한 림프모구가 확인되면 중추신경계 재발로, 골수 검사상 모세포가 5 % 이상인 경우를 골수 재발로 각각 정하였다. 각 예후인자가 치료 실패 양상에 미치는 영향을 chi-square test를 이용하여 분석하였다.

결 과

중추신경계의 완전관해율은 100 %였고 그중 12예 (40%)가 재차 재발하였다.

재차 재발이 발생한 시기는 모두 방사선요법후 1년 이내였다. 중추신경계에서 재차 재발한 3 예 중 1예는 중추신경계에만(8 개월), 2 예는 골수와 동시에 재차 재발하였다(2 개월, 12 개월). 골수에서 재발한 11 예 중 9 예는 골수에서만 재발하였다 (Table 1).

재발 양상에 영향을 미치는 인자들을 분석하였다 (Table 2). 처음 ALL 에 대한 치료후 관해 지속기간이 24 개월 미만인 경우와 24 개월 이상인 경우의 중추신경계에서의 재차 재발율은 13.6% (3/22) 및 0% (0/8)로 첫 치료후 24 개월 이내에 중추신경계에서 재발한 경우에 중추신경계 재차 재발율이 높았으나 통계적 의미는 없었다(p=0.27). 전척수 방사선요법을 받은

Table 1. Patterns of the Secondary Relapse after Treatment for the ALL Cases with the CNS Relapse

Sites	No. of pts. (%)
CNS	1 (3.3)
CNS and Bone Marrow	2 (6.7)
Bone Marrow	9 (30.0)
Total	12 (40.0)

Table 2. The Patterns of the Secondary Relapse by Various Factors

Characteristics	Secondary relapse			CNS Total (%)	BM Total (%)	
	CNS	CNS & BM	BM			
Age (yr)	< 15	1	1	6	2/19 (10.5)	7/19 (36.8)
	≥ 15	0	1	3	1/11 (9.1)	4/11 (36.4)
Sex	Male	1	1	7	2/15 (13.3)	8/15 (53.3)
	Female	1	1	2	2/15 (13.3)	3/15 (20.0)
Bone Marrow relapse	Associated	0	1	4	1/ 7 (14.3)	5/ 7 (71.4)
	Not associated	1	1	5	2/22 (9.1)	6/22 (27.3)
Remission duration (yrs)	≤ 2	1	2	8	3/22 (13.6)	10/22 (45.5)
	> 2	0	0	1	0/ 8 (0.0)	1/ 8 (12.5)
Radiotherapy to the whole spine	Done	0	0	7	0/21 (0.0)	7/21 (33.3)
	Not done	1	2	2	3/ 9 (33.3)	4/ 9 (44.4)

Table 3. Factors Influencing 2-year Survival Rate

Influencing Factors	No. of pts.	2 YSR*	p-value	
Age (yr)	< 15	19	28.2	0.78
	≥ 15	11	36.4	
Sex	Male	15	22.2	0.33
	Female	15	40.0	
Bone Marrow relapse	Associated	7	25.0	0.18
	Not associated	22	33.9	
Remission duration (yrs)	≤ 2	22	18.2	0.009
	> 2	8	71.4	
Radiotherapy to the whole spine	Done	21	40.3	0.02
	Not done	9	11.1	

* YSR : year survival rate

경우에 중추신경계에서 재차 재발된 예는 없었으나 그렇지 않은 경우에 중추신경계에서의 재차 재발율은 30%(3/9)였다(p=0.005). 연령, 성별 및 치료전 골수 재발 동반 여부에 따라 중추신경계에서의 재차 재발의 차이는 없었다.

골수에서의 재차 재발율은 남자 53.3% (8/15), 여자 20.0% (5/15)로서 남자에서 높았다(p=0.06). 치료전 중추신경계에서만 재발된 경우와 치료전 골수 재발을 동반한 경우의 골수에서의 재차 재발율은 27.3% (6/22) 및 71.4% (5/7)로 치료전 골수 재발을 동반한 경우에 골수에서의 재차 재발율이 높았다 (p=0.08). 처음 ALL에 대한 치료후 관해 지속기간이 24 개월 미만인 경우와 24 개월 이상인 경우의 골수에서의 재차

재발율은 45.5% (10/22) 및 12.5% (1/8)로서 (p=0.1), 첫 치료후 24 개월 이내에 중추신경계에서 재발한 경우에 골수에서의 재차 재발율이 높았다. 성별 및 전척수 방사선요법 여부에 따라 골수에서의 재차 재발의 차이는 없었다.

총 20 예의 환자가 사망하였는데 모두 2 년 이내에 사망하였다. 생존 환자 10 예의 관해지속기간은 9-87 개월 (중앙값 58개월) 이다. 전 환자의 2년 생존율은 31.6%였고, 성, 연령, 중추신경계에서만 재차 재발한 여부 등에 따른 생존율 변화는 없었다. 처음 ALL 치료후 관해 지속기간이 24 개월 이상인 경우 (p=0.09) 와 전뇌척수 방사선요법을 시행한 경우 (p=0.02)에서 의 생존율이 높았다(Table 3). 사망원인은 재차 재발

7 예, 화학요법 중의 합병증 13 예였고 치명적 합병증의 대부분은 폐 합병증으로서 폐렴 5 예, 폐부종 2 예, 폐출혈 2 예와 패혈증 4 예였다. 방사선요법에 의한 현저한 기억력 감소, 계산능력 감소, 인지능력 감소 등은 관찰되지 않았다.

고 찰

중추신경계에서 재발한 ALL의 치료시 중추신경계에서의 재차 재발율 및 2년 생존율을 기준으로 할때, 수막강내 화학요법을 병용시에도 전뇌척수에 대한 방사선요법이 필요함을 확인하였다.

그렇다면 일반적으로 방사선요법시 전척수를 방사선 조사범위에 포함시켜야 하며 그렇지 않으면 중추신경계 관해율이 유의하게 감소하는 것인가? 방사선요법을 수막강내 화학요법과 병용하지 않고 단독 시행한 경우, 방사선조사 범위는 중추신경계의 완전관해에 큰 영향을 끼치며 전뇌 치료 후 및 전뇌척수 치료 후의 중추신경계 완전관해율은 각각 10% 및 92% 였다⁶⁾. 또한 방사선요법과 수막강내 화학요법을 병용한 결과도 동일하였다. 이는 전뇌만을 치료받은 8 예 전부가 중추신경계에서 재차 재발하였으나 (중양 기간 15주) 전뇌척수를 치료받은 9 예 중 4 예는 무병상태로 2.5-4년간 생존하였다는 보고에서 알 수 있으나⁸⁾, 이는 방사선요법 종료 후에는 추가적 수막강내 화학요법을 시행하지 않고 전신 화학요법을 시행한 결과로 평가된다. 이에 반하여 방사선조사 범위의 차이에도 불구하고 중추신경계 재발율은 공히 10% 정도로 차이가 없었으나, 전뇌척수를 치료한 후의 골수 재발율은 10%, 4년 무병생존율은 70% 였으나 전뇌만을 치료한 후의 골수 재발율은 31%, 4년 무병생존율은 14%에 불과하였다는 POG의 보고는 주목할 만하다⁹⁾. 그러나 이 보고에서 방사선조사 범위에 따른 중추신경계 관해율의 차이가 없었던 원인은 수막강내 화학요법의 강도가 전척수 치료시에 비하여 전뇌 치료시에 훨씬 더 높았기 때문으로 판단된다. 왜냐하면 전뇌척수 치료시에는 초기에만 수막강내 화학요법을 시행한 반면 전뇌치료시에는 수막강내 화학요법을 방사선요법 후에도 지속적으로 시행하였기 때문이다. 수막강내 화학요법(methotrexate, Ara-c, hydrocortisone)과 전뇌척수 방사선요법 (전뇌에 2,400 cGy 및 전척수에 1,500 cGy)을 병용한 결과 중추신경계에서 재차 재발율은 1/20이며 5년 무병생존율은 70% 이었다는 다른 보고도 병용효과의 우수성을 입증한다¹⁰⁾. 따라서 위의 연구결과들에 따르면 방사선요법의 범위에 전뇌척수가

포함되어야하며 아울러 수막강내 화학요법과 병용하면 더욱 효과적일 것으로 인정된다.

그러나 이러한 표준적 병용방법의 효과에 대한 의문이 제기된다. 우선, 이전에 수막강내 화학요법과 병용한 전뇌 방사선요법 후의 중추신경계 재발율은 높고 생존율은 낮았던 원인이 수막강내 화학요법의 낮은 효과에 있다는 분석에 근거하여^{7, 8)}, 효과적인 전신 및 수막강내 화학요법을 병용한다면 방사선조사 범위가 중추신경계 재발율 및 무병 생존율에 미치는 영향은 없다는 주장이 있다.

즉 전신 및 수막강내 화학요법과 전뇌 방사선요법 (2,400 cGy)을 병용한 후의 중추신경계 재발율이 13%이고 5년 무병생존율이 72% 라고 보고한 Henze 등의 연구와¹¹⁾, 유사한 치료방법을 120 예의 환자에 적용하여 중추신경계 재발율이 11%이고 4년 무병생존율이 46%인 결과를 얻은 POG 연구가 그러하다¹²⁾.

다음, 전척수 방사선요법의 급만성 후유증인 골수기능 저하 및 이로 인한 전신 화학요법 시행상의 난점과 척수성장 장애 등을 해결하기 위하여, 전척수 방사선요법의 선량을 1,200-1,600 cGy로 감소하여 사용하거나 시행시기를 화학요법 시행 후로 늦추는 방법 등이 시도되고 있다. 즉, 수막강내 화학요법으로 중추신경계 완전관해를 얻은 후 저선량의 (600-900 cGy) 전뇌척수 방사선요법을 시행하고 이후 3년간 뇌실내 화학요법을 계속 시행하여 41%의 무병 생존율을 얻은 Steinherz 등의 보고와¹³⁾, 전신 및 수막강내 화학요법을 실시후 10-21개월 경과시 방사선요법을 전뇌 (1,800 cGy) 및 전척수 (1,200 cGy)에 시행하여 중추신경계 재발율이 1/10, 고환 재발율이 2/10, 생존율이 80%인 결과를 보고한 Mandell의 연구가 이에 속한다¹⁴⁾. 또한 Ritchey 등도 45 예의 환자에서 전신 및 수막강내 화학요법을 시행한 6개월 후에 전뇌척수 방사선요법을 시행하여 중추신경계 재발 1예 (2%), 골수 재발 5예 (11%), 고환 재발 1예 (2%) 및 2년 무병생존율이 83%인 좋은 성적을 보고하였다¹⁵⁾.

급성 림프모구성 백혈병의 중추신경계 재발시 치료 성적에 영향을 미치는 요인으로는 다른 부위 특히 골수 재발의 동반 여부, 1차 완전관해 유지 기간, 성별, 연령 등이 있다. 여러 연구보고들에 의하면 중추신경계 단독 재발 환자, 1차 완전관해 유지 기간이 24개월 이상인 환자, 여자 환자, 그리고 연령이 2-10세인 환자에서 2차 완전관해 유지 기간이 길고 생존율이 좋다고 알려져 있다^{13, 16)}. 본 연구에서도 1차 완전관해 유지 기간이 24개월 이상인 환자에서 의미 있게 생존율이 좋았고, 여자 환자 및 중추신경계 단독 재발

환자에서 생존율이 좋은 경향이 있었으나 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

따라서 급성 림프모구성 백혈병이 중추신경계에 재발한 경우의 치료시 수막강내 화학요법과 함께 방사선요법을 병용할 때, 전뇌척수에 대한 방사선요법이 골수 재발을 방지하는 효과는 낮았으나 중추신경계에 대한 관해유도 및 관해지속 효과는 매우 컸다. 전뇌척수 방사선요법을 시행할 수 없는 경우의 저조한 관해율을 향상시킬 수 있는 적극적 방안이 모색되어야 하겠다.

REFERENCES

1. Littman P, Coccia P, Bleyer WA, et al. Central nervous system(CNS) prophylaxis in children with low risk acute lymphoblastic leukemia(ALL). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1443-1449
2. van Eyes J, Berry D, Crist W, et al. A comparison of two regimens for high-risk acute lymphocytic leukemia in childhood. *Cancer* 1989; 63: 23-29
3. Kim IH, Choi DH, Kim JH, et al. Effect of prophylactic cranial irradiation in acute lymphoblastic leukemia in children. *J Korean Soc Ther Radiol* 1989; 7:269-276
4. Gelber RD, Sallan SE, Cohen HJ, et al. Central nervous system treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1993; 72:261-270
5. Bleyer W, Poplack D. Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries. *Semin Oncol* 1985; 12:131-148
6. Sullivan MP, Vietti TJ, Fernbach DJ, et al. Clinical investigations in the treatment of meningeal leukemia: Radiation therapy regimens vs conventional intrathecal methotrexate. *Blood* 1969; 34:301-319
7. Duterra MJ, Bleyer WA, Pomeroy TC, et al. Irradiation, methotrexate toxicity, and the treatment of meningeal leukemia. *Lancet* 1973; 2:703-707
8. Willoughby MLN. Treatment of overt meningeal leukemia in the children: Results of second MRC meningeal leukemia trial. *Br Med J* 1976; 1:864-86
9. Land VJ, Thomas PRM, Boyett JM, et al. Comparison of maintenance treatment regimens for first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1985; 56:81-87
10. Ribeiro RC, Rivera GK, Hudson M, et al. An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13:333-338
11. Henze G, Fengler R, Hartmann R, et al. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. *Blood* 1991; 78: 1166-1172
12. Winick NJ, Smith SD, Shuster J, et al. Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993; 11:271-278
13. Steinherz P, Jereb B, Galicich J. Therapy of CNS leukemia with intrantricular chemotherapy and low-dose neuraxis radiotherapy. *J Clin Oncol* 1985; 3:1217-1226
14. Mandell LR, Steinherz P, Fuks Z. Delayed central nervous system (CNS) radiation in childhood CNS acute lymphoblastic leukemia. Results of pilot trial. *Cancer* 1990; 66:447-450
15. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer S, et al. Delayed craniospinal irradiation (CS RT) with intensified chemotherapy for isolated meningeal relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 1993; 82(Supple 1):195a (abstr)
16. Behrendt H, van Leeuwen EF, Schuwirth C, et al. The significance of an isolated central nervous system relapse, occurring as first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1989; 63:2066-2072

= 국문초록 =

급성 림프모구성 백혈병의 중추신경계 재발의 방사선 치료

서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실

김 옹 호 · 김 일 한

목적 : 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 중추신경계 재발시 수막강내 화학요법과 병행한 전뇌척수에 대한 방사선요법의 치료효과와 재발양상을 분석하고자 하였다.

방법 : ALL의 중추신경계 재발로 진단받고 전뇌척수 방사선요법을 시행받은 30 예를 대상으로 치료성적을 분석하였다. 연령분포는 2 세에서 46 세였고 소아환자는 19 예였다. 남녀 각 15 예로 동일하였다. 예방적 전뇌 방사선치료를 시행받은 경우는 22 예, 시행받지 않은 경우가 8 예였다. Co-60 원격치료를 사용한 방사선요법의 조사범위는 전뇌척수를 (전뇌에 18-24 Gy, 전척수에 12 Gy) 포함하였으나, 전신상태가 좋지않은 9 예에서는 전뇌만 포함하였다.

결과 : 중추신경계 완전관해율은 100% 였다. 재차 재발한 12 예중 (40%), 1 예는 중추신경계에서만, 2 예는 중추신경계와 골수에, 9 예는 골수에서만 재발하였다. 처음 ALL 치료후 관해 지속기간이 24개월 이상인 경우와 방사선치료범위가 전뇌 및 전척수를 포함한 경우에 중추신경계 관해율이 유의하게 높았다. 생존한 10 예의 관해지속기간은 9-87 개월 (중앙값 58 개월) 이었다. 전 환자의 2 년 생존율은 31.8%이었다.

결론 : 급성 림프모구성 백혈병의 중추신경계 재발시 수막강내 화학요법과 병용한 방사선요법시 효과적인 중추신경계 관해유도를 위하여 전뇌척수가 조사범위에 포함되어야 한다.