

고악성도 신경아교종의 수술 후 방사선 치료 성과와 예후인자 분석

고려대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 신경외과학교실†

이선민* · 박영제* · 윤원섭* · 이 석* · 양대식* · 정용구† · 김철용*

목적: WHO 등급 3/4의 신경아교종 환자에서 수술 후 방사선 치료의 결과와 예후인자를 분석하였다.

대상 및 방법: 1988년부터 2007년까지 수술 후 고악성도 신경아교종으로 확진된 환자들 중 방사선 치료를 시행한 99명을 대상으로 하였다. 나이는 18~77세(중앙값, 51세), 남, 여가 각각 55, 44명이었다. 수술은 완전절제, 아전절제(50% 이상 절제), 부분절제(50% 미만 절제), 조직검사만 시행한 예가 각각 16, 38, 22, 23명이었고, WHO 등급 3, 4, 기타(unspecified high grade glioma)가 각각 32, 63, 4명이었다. 방사선 치료는 1.8 또는 2 Gy 통상 분할치료 혹은 1.2 또는 1.5 Gy 하루 2회 치료 방법으로 하였고 중앙 생물학적 등가선량은 72.2 Gy₁₀ (18.6~83.3 Gy₁₀)였다. 동시항암화학방사선치료나 연속화학방사선요법을 적용한 환자가 49명이었다. 환자들의 생존율 및 실패양상, 예후인자, 부작용에 대해 후향적으로 분석하였다.

결과: 대상 환자의 중앙 추적 관찰기간은 11개월이었다. 국소치료 실패한 환자가 54명(54.5%)이었고, 이중 12명(22.2%)은 방사선치료부위 밖의 병변 진행을 동반하였다. 전체 생존율은 1년 56.6%, 2년 29.3%였고, 중앙생존기간은 13개월이었다. 무진행생존율은 1년, 2년이 각각 31.3%, 18.2%였으며, 중앙생존기간은 7개월이었다. 전체생존율에 영향을 미치는 인자로는 나이(p=0.0001), 수술 절제 정도(완전절제를 기준으로, 아전절제 p=0.023, 부분절제 p=0.009, 조직생검 p=0.002), 수술 후 영상검사에서 조영증가 여부(p=0.049)였다. 무진행생존율에 영향을 미치는 인자는 나이(p=0.036)와 수술 후 영상검사에서 조영증가 여부(p=0.006)였다. 방사선치료종과 후에 3등급 이상의 부작용이 각각 3명과 1명에서 발생하였다.

결론: 나이, 수술절제 정도, 수술 후 영상검사에서 조영증가 여부가 생존율에 유의한 요인으로 분석되었다. 국소치료실패가 대부분을 차지하여, 국소 제어를 향상을 위한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

핵심용어: 고악성도 신경아교종, 방사선치료, 예후인자

서론

고악성도 신경아교종은 역형성 신경아교종과 다형성아교모세포종 등을 포함하며 원발성 악성뇌종양의 약 60%를 차지한다.¹⁾ 현재 수술 후 동시항암화학방사선치료와 다양한 연구에도 생존기간은 9~16개월 정도로 예후가 좋지 않다.^{2~4)} 일반적으로 알려진 예후인자는 진단 당시 50세 이상의 나이, 조직학적 아형, 전신수행상태, 수술절제정도, 신경학적 기능, 방사선 치료선량 등이 있으며,⁵⁾ 일부 연구에서는 수술 후 영상학적 소견도 예후인자로 보고된 바 있

다.⁶⁾ 치료와 관련된 예후인자들 중 수술절제정도에 대해서 McGirt 등⁷⁾이 보고한 바에 따르면 조직생검만 시행한 경우 처럼 수술절제정도가 적은 환자일수록 완전절제를 시행한 환자에 비해 예후가 불량하였다. 따라서 최대한의 수술절제가 필요하며 잔여종양이 있을 경우 보조치료의 역할이 더욱 커질 수 있다. 이에 대한 여러 연구결과를 바탕으로 현재 수술 후 temozolomide와 방사선 동시치료가 표준치료로 정립되었다.^{8,9)} 그러나 적극적인 치료 후에도 대부분의 고악성도 신경아교종은 국소재발을 흔하게 하여, 알려진 바에 따르면 재발환자의 80%에서 재발은 원발부위 2 cm 이내에서 나타났다.^{10~12)} 이러한 국소재발을 줄이기 위해 수술 후 방사선 치료선량을 증가시켜 생존율을 향상시키는 연구가 진행되

이 논문은 2010년 5월 24일 접수하여 2010년 8월 2일 채택되었음.
 책임저자: 김철용, 고려대학교 안암병원 방사선종양학과
 Tel: 02)920-5516, Fax: 02)927-1419
 E-mail: kcyro@korea.ac.kr

고 있으며, 변형분할, 분할정위방사선치료, 방사선수술 등 다양한 연구가 진행되고 있다.^{13,14)}

효과적인 방사선치료를 위해서는 수술 후 방사선치료 결과와 이에 영향을 미치는 예후인자들을 분석하는 것이 필요하여, 본 연구에서는 단일기관에서 수술 후 방사선 치료를 시행한 고악성도 신경아교종 환자를 대상으로 장기간의 생존 분석을 시행하여 예후인자를 고찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1988년 3월부터 2007년 10월까지 수술 후 WHO 등급 3, 4의 고악성도 신경아교종으로 확진되어 방사선 치료를 시행한 99명의 환자를 후향적으로 분석하였다. 환자군은 18세 이상인 환자를 대상으로, 전신수행상태와 수술정도에 상관없이 또한 종양의 개수와 크기를 제한하지 않고 분석에 포함시켰다. 반면, 방사선 치료를 5회 미만으로 받은 환자, 이전에 두경부에 방사선 치료를 받았던 환자와 재발한 환자는 제외되었다. 수술절제 정도는 신경외과의사의 수술 기록을 바탕으로 수술 전후에 시행한 영상검사(뇌자기공명촬영이나 뇌전산화단층촬영)를 비교하여 평가하였으며, 잔여종양이 남아있지 않은 경우와 50% 이상 절제, 50% 미만 절제, 조직검사만 시행한 경우를 각각 완전절제, 아전절제, 부분절제, 조직검사만 나누었다. 조영증가 여부는 수술 후 시행한 뇌자기공명촬영에서(시행하지 않은 경우 뇌전산화단층촬영) 전반적 조영증가(diffuse enhancement)나 고리형 조영증가(ring enhancement)를 보인 경우로 정의하였고, 주변뇌조직과 비슷하거나 저음영으로 보이는 경우는 조영증가가 없는 것으로 평가하였다. 전신수행상태는 수술 후 방사선 치료 시작 전의 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale로 평가하였으며, 종양의 크기는 수술 전 영상검사서 측정된 횡단면, 관상단면, 시상단면에서 종괴의 장경을 각각 곱한 수치로 정하였다.

방사선 치료는 모든 환자에서 치료 전 뇌자기공명촬영이나 뇌전산화단층촬영을 시행하여 계획을 수립하였다. 이차원치료계획을 이용한 전뇌방사선치료 시행 후 조사영역 축소법을 시행하거나 삼차원입체조형치료계획을 이용한 부분뇌방사선치료를 적용하였다. 부분뇌방사선치료 시 초기 임상표적체적은 절제술을 시행한 경우 종양원발병소부위와 부종으로 정하였고, 조직검사만 시행한 경우 육안적 종양체적과 부종으로 정하였다. 전뇌방사선치료와 부분뇌방사선치료에서 조사영역축소법을 시행할 때 임상표적체적은 원발병소부위로 한정하였다. 계획용표적체적은 임상

표적체적에 1~2 cm 여유를 두어 결정하였다. Co-60 (ATC-9, Picker Inc., Cleveland, OH, USA), 4 MV 또는 6 MV 선형가속기(Clinac 1800/600c; Varian Inc., Palo Alto, CA, USA)를 사용하였고, 치료 선량은 하루 2회씩 1.2 또는 1.5 Gy 혹은 통상적인 치료로 1.8 또는 2 Gy 선량으로 조사하였다. 항암치료는 동시항암화학방사선치료와 연속항암화학방사선치료로 나누어 시행하였고 약제로는 temozolomide, Nimustine, Carmustine, PCV (Procarbazine, Lomustine, vincristine) 등이 사용되었다.

생존기간은 수술일부터 사망일까지, 무병생존기간은 수술일부터 재발발견 시점까지로 하였고, 방사선 치료 기간은 방사선 치료 시작일에서 종료일까지의 기간으로 평가하였다. 수술일에서 방사선 치료 시작일까지의 기간도 예후인자 분석에 포함하였다. 대상 환자의 추적관찰은 방사선치료가 시작된 날부터 사망 혹은 마지막 추적 관찰된 날까지로 정의하였다. 추적관찰은 방사선 치료 종료 1달 후부터 시행하였으며, 이후 3~4개월 간격으로 임상평가와 영상검사를 시행하여 증상 및 영상검사결과를 바탕으로 치료 반응을 평가하였다. 치료반응평가는 잔여종양이 관찰되지 않는 경우를 완전관해, 50% 이상의 종양체적 감소가 있는 경우를 부분관해, 25% 이상 종양의 크기가 커진 경우를 진행병변으로 보고 부분반응과 진행병변 사이의 체적변화를 보인 경우는 무반응 단계로 구분하였다. 재발양상에 대해서는 추적관찰기간 중에 시행한 영상검사서 방사선치료 전의 영상검사와 비교 시 크기가 증가하거나, 없어졌던 병변이 다시 생기거나, 새로운 병변이 발견되는 경우를 재발로 간주하였다. 전체생존, 무병생존결과 분석은 Kaplan-Meyer법으로 시행하였다. 나이, 성별, 전신수행상태, 수술절제정도, WHO 등급, 종양크기 등 환자관련인자와 방사선 선량과 치료기법, 치료기간 등 방사선치료와 관련된 모든 예후인자는 Cox regression hazard model을 이용하여 다변량 분석을 시행하였다. 급성 및 만성 부작용은 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)/European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 등급¹⁵⁾을 이용하여 평가하였다. 통계는 SPSS ver. 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, p값은 0.05를 기준으로 하였다.

결 과

대상 환자의 추적 관찰기간은 1~152개월(중앙값, 11개월)이었다. 연령분포는 18~77세(중앙값, 51세)이며, 남, 여가 각각 55, 44명이었다. 수술은 완전절제, 아전절제(50%이

상 절제), 부분절제(50%미만 절제), 조직생검만 시행한 예가 각각 16, 38, 22, 23명이었다. 조직병리결과는 WHO 등급에 따라 3, 4, 기타(unspecified high grade glioma)가 각각 32, 63, 4명이었다. 수술 후 조영증가는 91명에서 나타났으며, 조영증가가 나타나지 않은 환자는 8명이었다. 전신수행상태는 ECOG 0~1 환자가 77명, ECOG 2~4 환자가 22명이었다. 종양의 개수는 1개, 2개 이상이 각각 92, 7명으로 분포는 1~3개(중앙값, 1개)였고, 종양의 크기는 1.6~72 cm³ (중앙값, 17.25 cm³)의 분포로 나타났다. 환자군의 특징은 Table 1에 정리하였다.

수술 후 방사선 치료 시작까지의 기간은 7~172일(중앙값, 26일)이었으며, 방사선 치료기간은 14~184일(중앙값, 49일)이었다. 이차원치료계획을 이용한 전뇌방사선치료(36~57.6 Gy; 중앙값, 45.6 Gy) 시행 후 조사영역 축소법을 시행한 환자가 55명이었고, 삼차원입체조형치료계획을 이용한 부분뇌방사선치료를 적용한 환자가 44명이었다. 치료는 하루 2회(1.2~1.5 Gy b.i.d.; 총선량 중앙값, 69.6 Gy)의 치료를 받은 환자가 41명이었고, 하루 1회(1.8~2 Gy daily; 총선량 중앙값, 61.2 Gy) 치료를 받은 환자는 58명이었다.

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics		No. (%)
Sex	Male	55 (55.6)
	Female	44 (44.4)
Age (yr)	Range (median)	18~77 (51)
Performance scale	ECOG 0, 1	77 (77.8)
	ECOG 2~4	22 (22.2)
Postoperative radiologic finding	Diffuse/ring enhancement	91 (91.9)
	Hypodense/no enhancement	8 (8.1)
No. of tumors	Single	92 (92.9)
	Multiple	7 (7.1)
	Range (median)	1~3 (1)
Initial tumor size* (cm ³)	Range (median)	1.6~72 (17.25)
WHO grade	3	32 (32.3)
	4	63 (63.6)
Histology	Unspecified	4 (4)
	Glioblastoma multiforme	57 (57.6)
	Anaplastic astrocytoma	32 (32.3)
	Gliosarcoma	4 (4)
	Giant cell glioblastoma	2 (2)
Extent of resection	Unspecified	4 (4)
	Total removal	16 (16.2)
	Subtotal removal (≥50%)	38 (38.4)
	Partial removal (<50%)	22 (22.2)
	Biopsy only	23 (23.2)

*multiply of the largest diameter with the axial section, coronal section, sagittal section.

생물학적 등가선량으로 환산하였을 때 총선량은 18.6~83.3 Gy₁₀ (중앙값, 72.2 Gy₁₀)이었다.

항암치료는 49명의 환자에서 시행하였고, 동시항암화학 방사선치료와 연속화학방사선치료를 시행한 경우는 각각 21명, 28명이었다. 13명에서 temozolomide 치료를 하였으며, 방사선치료와 temozolomide를 병행한 경우는 6명이었다.

1. 생존율 및 예후인자

99명의 환자 중 89명이 사망하였다. 전체 생존율은 1년 56.6%, 2년 29.3%였으며, 중앙생존기간은 13개월이었다 (Fig. 1). 전체생존율에 영향을 미치는 인자는 나이, 수술 절제 정도, 수술 후 영상검사서서 조영증가 여부였다 (Table 2, Figs. 2, 3). 완전절제를 시행한 환자에서 중앙생존기간은 28개월이었으나, 조직생검만 시행한 환자에서는 9개월

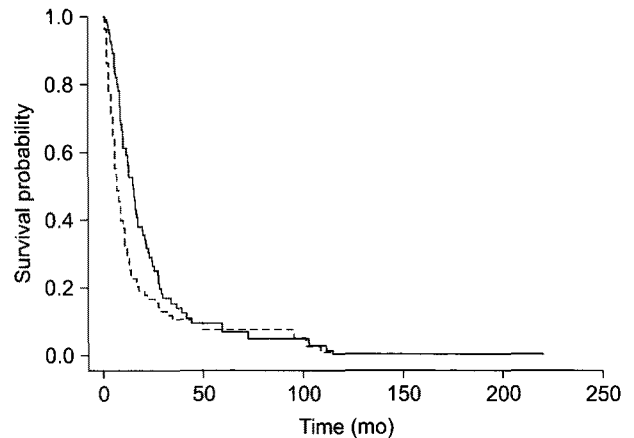


Fig. 1. The overall survival curve (black line) and the progression free survival curve (dotted line) of 99 patients with high grade glioma.

Table 2. Prognostic Factors of Overall Survival Rate in Multivariate Analysis

Prognostic factors	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value	
Age	1.037	1.018 to 1.055	0.0001	
Extent of resection	Total removal (baseline)		0.017	
	Subtotal removal	2.332	1.127 to 4.828	0.023
	Partial removal	2.951	1.311 to 6.642	0.009
	Biopsy only	3.499	1.577 to 7.762	0.002
Postoperative radiologic finding (diffuse/ring enhancement)	2.737	1.005 to 7.448	0.049	

이었다. 수술 후 조영증가가 나타나지 않은 환자 8명 중 완전절제, 아전절제, 부분절제를 시행한 환자는 각각 4명,

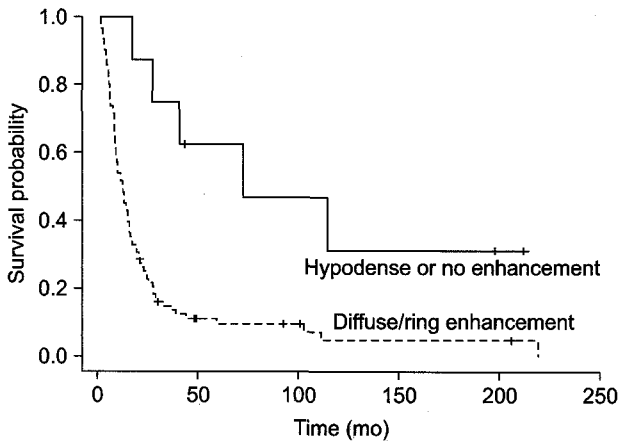


Fig. 2. Overall survival analysis of 99 patients with high grade glioma according to postoperative radiologic finding. No enhancement or hypodense enhancement is a positive prognostic factor of high grade glioma.

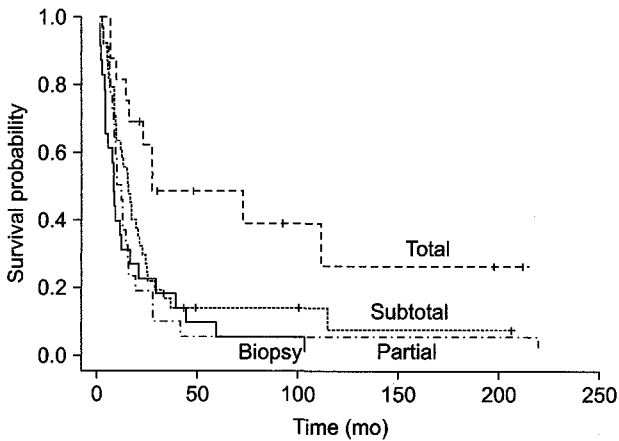


Fig. 3. Overall survival analysis of 99 patients with high grade glioma according to the extent of resection. Total resection is a positive prognostic factor of high grade glioma.

3명, 1명으로, 중앙생존기간은 73개월이었다. 수술 후 조영증가가 나타나지 않은 환자는 잔여종양이 남아있는 경우라도 완전절제 후 조영증가가 나타나는 환자에 비해 생존율이 유의하게 높았다. 전신수행상태(p=0.0513), WHO 등급(p=0.5555), 항암화학요법(p=0.1909), 방사선 선량(p=0.9859), 전뇌방사선치료와 부분뇌방사선치료(p=0.9749), 하루 1회 치료와 2회 치료(p=0.3242), 방사선 치료기간(p=0.1976)은 95% 신뢰범위에서는 유의하지 않았다. 무진행생존율은 1년, 2년이 각각 31.3%, 18.2%였으며, 중앙생존기간은 7개월

Table 3. Prognostic Factors of Progression Free Survival Rate in Multivariate Analysis

	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value
Age	1.017	1.001 to 1.033	0.036
Postoperative radiologic finding (diffuse/ring enhancement)	4.341	1.529 to 12.325	0.006

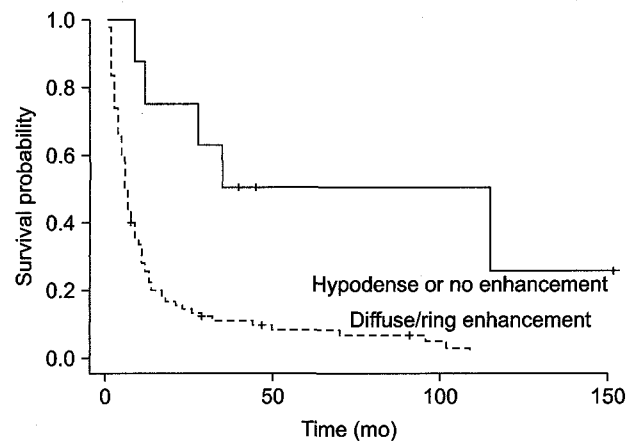


Fig. 4. Progression free survival analysis of 99 patients with high grade glioma according to postoperative radiologic finding. No enhancement or hypodense enhancement is a positive prognostic factor of high grade glioma.

Table 4. Recursive Partitioning Analysis (RPA) Stages

Stage	No.	Median OS* (mo)	1-yr OS (%)	2-yr OS (%)
III Age < 50, KPS [†] 90~100	38	44.4	63	37
IV Age < 50, KPS < 90 or Age ≥ 50, surgical resection, good neurologic function	29	24.5	55	38
V Age ≥ 50, KPS ≥ 70, surgical resection, unable to work or Age ≥ 50, KPS ≥ 70, biopsy only and RT [‡] dose > 54.4 Gy or Age ≥ 50, KPS < 70 and normal MS [§]	18	15.3	11	11
VI Age ≥ 50, KPS ≥ 70, biopsy only and RT dose ≤ 54.4 Gy or Age ≥ 50, KPS < 70, abnormal MS	6	5.6	17	0

*overall survival, [†]karnofsky performance status, [‡]radiotherapy, [§]mental status.

이었다(Fig. 1). 무진행생존율에 영향을 미치는 인자는 나이, 수술 후 영상검사에서의 조영증가 여부였으며(Table 3, Fig. 4), 다른 인자들은 의미있게 나타나지 않았다. RTOG에서 시행한 recursive partitioning analysis (RPA) 분석 결과와 비교하였을 때, 본 연구에서도 나이가 가장 강력한 예후인자로 나타났으며, RPA stage가 높아질수록 예후가 좋지 않았다(Table 4).⁵⁾ 삼차원입체조형치료계획을 이용한 부분뇌방사선치료를 시행한 환자 38명에 대한 하위집단분석에서는, 항암치료의 적용($p=0.005$), 전신수행상태($p=0.015$)가 통계적으로 전체생존율에 유의한 예후인자였다.

2. 치료반응 및 실패양상

치료반응은 99명의 환자에서 영상소견으로 평가가 가능했으며, 방사선치료 종결 3개월 후 52명(52.5%)중 13명이 완전관해, 39명이 부분관해를 보였으나, 각 환자에서 마지막으로 시행한 영상검사결과 10명(10.1%) 중 3명에서 완전관해, 7명에서 부분관해를 보였고, 35명(35.4%)에서 무반응을 보였다. 재발한 환자 54명(54.5%)은 모두 국소실패를 동반하고 있었다. 뇌에서만 재발한 환자가 50명(92.6%)이었고, 4명(7.4%)의 환자에서는 척추나 뇌척수액에 전이가 있었다.

3. 치료 부작용

방사선치료 도중 발생한 3등급 이상의 급성 부작용이 3명(3%)에게 있었다. 이 중 3등급 방사선 피부염, 4등급 백혈구감소증 환자는 보존적 치료로 회복되었다. 그러나 전뇌방사선치료와 항암요법을 병행한 환자에서 치료 중 3등급 경련이 있었고, 방사선 치료 후 51개월에 만성 부작용으로 3등급의 경련과 뇌위축소견이 나타났다. 그 외 3등급 이상의 만성 부작용이나 영상검사에서의 뇌괴사나 치료관련 사망은 나타나지 않았다.

고안 및 결론

이번 분석에서 전체적인 치료성적은 전체 생존율은 1년 56.6%, 2년 29.3%, 중앙생존기간은 13개월이었고, 무진행 생존율은 1년, 2년이 각각 31.3%, 18.2%, 중앙생존기간은 7개월이었다. RTOG 자료에 따르면 악성 신경아교종의 예후인자는 50세 이상의 나이, 조직학적 아형, 전신수행상태, 수술절제정도, 신경학적 기능, 방사선치료선량 등이 알려져 있다.⁵⁾ 본 연구에서도 진단 시 나이가 가장 중요한 예후인자로 나타났지만, 특정 나이(cutoff value, 50세)를 기준으로 집단을 나누는 것보다 나이를 연속변수로 평가하는

것이 생존율에 더 영향을 미치는 것으로 나타났고 나이가 증가할수록 위험도가 커지는 것으로 평가되었다. 따라서 Minniti 등¹⁶⁾이 보고한 바와 같이 예후가 좋지 않을 것으로 예상되는 고령의 환자에서는 부작용이 증가하지 않는 범위에서 분할선량을 높여 치료기간을 줄이는 것을 고려할 수 있겠다.

수술절제정도는 알려진 것과 같이 중요한 예후인자였으며,^{5,7)} 수술절제정도가 완전절제에서 부분절제, 조직생검으로 줄어들어 따라 비교위험도가 의미있게 증가하였다. McGirt 등⁷⁾은 1,215명의 고악성도 신경아교종 환자에서 수술절제가 예후에 미치는 영향을 분석한 결과, 다형성아교모세포종에서 수술 후 잔여종양이 없는 경우와 뚜렷이 남아있는 경우 중앙생존기간은 각각 13개월, 8개월로 보고한 바 있다.

수술 후 영상검사에서의 조영증가 여부도 다변량분석에서 생존율에 영향력 있는 예후인자였고, 특히 무진행생존율에 있어서 수술절제정도보다 더 의미있는 것으로 나타났다. 그러나 본 연구에서는 조영증가가 나타나지 않은 환자의 수가 너무 적어 결론을 내리기 어려우며 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이전까지 알려진 연구에 따르면, Lote 등⁶⁾이 고악성도 신경아교종 환자에서 조영증가와 나쁜 예후가 밀접한 관련이 있다고 보고하였고, 수술절제여부와 관계없이 수술 후 조영증가가 예후인자로 나타난 배경에 대해 Dhermain 등¹⁷⁾은 MRI 영상 등에서 조영증가는 미세혈관누출로 인한 높은 관류 부위를 나타내며, 이는 신경아교종의 신생혈관형성 및 공격성과 연관이 있다고 하였다.

본 연구에서 항암화학요법은 전체생존율에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러나 삼차원입체조형치료계획을 시행한 44명(항암치료 24명, temozolomide 11명)에서는 항암치료가 생존율에 유의한 영향을 끼치는 것으로 나타났다. 이는 삼차원입체조형치료계획을 시행한 시기에 현재 다형성아교모세포종 환자에서 표준치료로 정립되어^{8,9)} 사용되는 temozolomide 병용치료 환자가 많이 포함되었기 때문인 것으로 생각된다.

전신수행상태는 ECOG 0~1, ECOG 2~4 환자의 중앙생존기간이 각각 15개월, 10개월로 95% 신뢰범위에서는 유의하지 않았다($p=0.0513$). 기존의 보고에 비해 영향력이 떨어지는 이유는, 전신수행상태가 좋지 않은 환자의 수가 적고 장기간의 연구기간 동안 평가자에 따라 평가가 조금씩 달랐기 때문일 것으로 생각된다.

WHO 등급에 따른 중앙생존기간은 3등급과 4등급이 각각 15개월, 13개월로 고등급에서 더 짧은 경향이 나타났지만 일반적으로 알려진 바⁵⁾와 달리 본 연구에서는 조직학

적 아형이 유의한 예후인자로 나타나지 않았다($p=0.5555$). 여러 가지 다른 치료기법이 사용되어 이것이 결과에 영향을 미쳤을 것으로 보고 하위집단분석을 시행하였으나 전 뇌방사선치료와 부분뇌방사선치료, 하루 1회 치료와 2회 치료, 항암치료를 시행한 군과 시행하지 않은 군 모두에서 등급에 따른 생존율의 차이가 나타나지 않았다. 이는 적은 환자를 대상으로 한 본 연구의 한계점이라 생각된다. 생존 결과에 영향을 미친 장기생존 환자에 대한 세부분석결과, 10년 이상 장기 생존한 환자 4명 중 3명이 4등급 환자여서 이들로 인해 WHO 등급에 따른 영향이 축소된 것으로 생각된다. 4명의 조직병리는 각각 역형성 신경아교종(1명), 다형성아교모세포종(2명), 거구세포성 교모세포종(1명)이었고, 진단 시 나이가 모두 25세 미만이었다. 보고된 바에 의하면, 다형성아교모세포종 환자 중 2~5%가 5년 이상 생존하였고 이들 대부분은 젊은 환자, 진단이 의심되는 경우 등에서 나타났다.^{18,19)} 이에 따라 본 연구에서도 병리결과를 다시 확인하였으나 최종진단은 바뀌지 않았다. 따라서 일관된 치료방법을 사용하여 더 많은 환자를 대상으로 조직학적 아형이 생존에 미치는 영향과 장기생존자의 특성에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 방사선 치료선량은 예후인자가 아닌 것으로 나타났다($p=0.9859$). Chan 등²⁰⁾에 따르면 고악성도 신경아교종에서 90 Gy까지 선량을 증가시켜 치료한 후에도 대부분의 재발은 고선량을 조사받은 부분에서 국소재발로 나타났고 생존율 증가는 관찰되지 않았다. 생물학적 등가 선량 70 Gy₁₀ 이상을 조사받은 환자가 대부분인 본 연구에서도 치료 선량은 치료 결과에 영향을 미치지 않았으며, 재발부위는 대부분 국소재발로 나타났다. 그러나 후향적 평가에 따른 분석의 한계가 있어 선량과 생존율의 관계에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.

방사선 치료기법과 관련된 다른 예후인자들도 생존율에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 전뇌방사선치료와 부분뇌방사선치료($p=0.9749$), 하루 1회 치료와 2회 치료($p=0.3242$)는 생존율에 유의한 인자가 아니었다. 이는 각기 두 그룹에서 생물학적 등가선량이 유사하였기 때문인 것으로 생각된다. 하지만 전뇌방사선치료와 항암요법을 병행한 환자에서만 3등급의 경련과 뇌위축소견이 나타나 만성 부작용에서는 치료에 따른 차이가 나타났다.

종양 크기($p=0.2154$), 종양 개수($p=0.5306$), 방사선 치료 기간($p=0.1976$), 수술 후 방사선 치료 시작까지의 기간($p=0.2264$) 등 다른 인자들도 환자별로 큰 차이를 보이고 있지 않았으며 이로 인해 생존율에도 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

중양생존기간은 13개월로 기존 문헌의 치료결과와 비슷하였으나,^{2~4)} 최근에는 temozolomide 뿐만 아니라 분자생물학적 연구에 힘입어 점차 생존율의 증가를 기대할 수 있게 되었다.²¹⁾ 따라서 국소제어율을 높이기 위해 방사선 선량증가에 대한 연구 뿐 아니라 환자별 맞춤 치료를 위한 예후인자 평가도 더욱 중요해질 것이다.

결론적으로 본 연구에서는 나이, 수술절제 정도 이외에도 수술 후 영상검사에서 조영증가 여부가 생존율에 유의한 요인으로 분석되었다. 이러한 예후인자는 수술 후의 재발위험도를 평가하는 예측요인으로 향후 세부적인 치료방법을 결정하는데 도움이 될 수 있어 더 많은 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004-2005. Hinsdale, IL; Central Brain Tumor Registry of the United States, 2009
2. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. J Clin Oncol 2002;20:1375-1382
3. Pirtoli L, Rubino G, Marsili S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy, temozolomide chemotherapy, and high-dose fractionated stereotactic boost in a protocol-driven, postoperative treatment schedule for high-grade gliomas. Tumori 2009;95:329-337
4. Jeon HJ, Kong DS, Park KB, et al. Clinical outcome of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastomas: single-center experience. Clin Neurol Neurosurg 2009;111:679-682
5. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst 1993;85:704-710
6. Lote K, Egeland T, Hager B, Skullerud K, Hirschberg H. Prognostic significance of CT contrast enhancement within histological subgroups of intracranial glioma. J Neurooncol 1998;40:161-170
7. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. J Neurosurg 2009;110:156-162
8. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. J Clin Oncol 2006;24:2563-2569

9. **Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al.** Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459-466
10. **Hochberg FH, Pruitt A.** Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980;30:907-911
11. **Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG.** Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1405-1409
12. **Cho H, Choi Y.** Optimal radiation therapy field for malignant astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2002;20:199-205
13. **Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al.** Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:853-860
14. **Cardinale R, Won M, Choucair A, et al.** A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1422-1428
15. **Cox JD, Stetz J, Pajak TF.** Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346
16. **Minniti G, De Sanctis V, Muni R, et al.** Hypofractionated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2009;91:95-100
17. **Dhermain F, Saliou G, Parker F, et al.** Microvascular leakage and contrast enhancement as prognostic factors for recurrence in unfavorable low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2010;97:81-88
18. **McLendon RE, Halperin EC.** Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? *Cancer* 2003;98:1745-1748
19. **Senger D, Cairncross JG, Forsyth PA.** Long-term survivors of glioblastoma: statistical aberration or important unrecognized molecular subtype? *Cancer J* 2003;9:214-221
20. **Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al.** Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1635-1642
21. **Benito R, Gil-Benso R, Quilis V, et al.** Primary glioblastomas with and without EGFR amplification: relationship to genetic alterations and clinicopathological features. *Neuropathology* 2010;30:392-400

Abstract

Treatment Outcome and Analysis of the Prognostic Factors of High Grade Glioma Treated by Postoperative Radiotherapy

Sun Min Lee, M.D.*, Young Je Park, M.D.*, Won Sup Yoon, M.D.*, Suk Lee, Ph.D.*,
Dae Sik Yang, M.D.*, Yong Gu Jeong, M.D.[†] and Chul Yong Kim, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology and [†]Neurosurgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To analyze the postoperative radiotherapy results and prognostic factors in patients with WHO grade 3 and 4 gliomas.

Materials and Methods: A total of 99 patients with malignant gliomas who underwent postoperative radiotherapy between 1988 and 2007 were enrolled in this study. Total resections, subtotal resections ($\geq 50\%$), partial resections ($< 50\%$), and biopsies were performed in 16, 38, 22, and 23 patients, respectively. In total there were 32, 63 and 4 WHO grade 3, 4, and unspecified high grade gliomas, respectively. The biologically equivalent dose was in the range of 18.6 to 83.3 Gy₁₀ (median dose, 72.2 Gy₁₀). We retrospectively analyzed survival rate, patterns of failure, prognostic factors, and adverse effects.

Results: The median follow-up time was 11 months and there were 54 patients (54.5%) with local failure. The one and 2-year survival rates were 56.6% and 29.3%, respectively, and the median survival duration was 13 months. The one and 2-year progression-free survival rates (PFS) were 31.3% and 18.2%, respectively, and the median PFS was 7 months. The prognostic factors for overall survival were age ($p=0.0001$), surgical extents (subtotal resection, $p=0.023$; partial resection, $p=0.009$; biopsy only, $p=0.002$), and enhancement of tumor in postoperative imaging study ($p=0.049$). The factors affecting PFS were age ($p=0.036$), tumor enhancement of the postoperative imaging study ($p=0.006$). There were 3 patients with grade 3 and 4 side effects during and after radiotherapy.

Conclusion: In addition to age and surgical extents, tumor enhancement of the postoperative imaging study was included in the prognostic factors. The most common relapse patterns were local failures and hence, additional studies are needed to improve local control rates.

Key Words: High grade glioma, Prognostic factor, Radiation therapy