

## Medulloblastoma 56例의 放射線 治療 成績

서울대학교 의과대학 방사선과학 교실

박 찬 일

미네소타 의과대학 치료방사선과

김 태 환

### —Abstract—

#### The Radiation Therapy Results of 56 Cases of Medulloblastoma

Charn Il Park, M.D., Tae Whan Kim\*, M.D.

*Department of Radiology, College of Medicine, Seoul National University.*

*\*Department of Therapeutic Radiology, College of Medicine, University of Minnesota.*

Fifty six patients with medulloblastoma who has been treated at the University of Minnesota since 1942 were retrospectively evaluated.

Patients who received irradiation to the entire central nerve system has better survival rates than those receiving limited irradiation.

A control rate of 70% had been obtained in 15 patients who treated with 5000 rads/7-8week to the whole brain and 3600 rads to the spinal cord.

There was a 50% incidence of cauda equina syndrome in 14 patients who received supplemental intrathecal Au-198.

Reirradiation of intracranial recurrence gives good symptomatic palliation and may occasionally yield a long-term survivors.

### I. 序 論

Medulloblastoma는 少兒에서 發生되는 腦腫瘍의 1/5을 차지하며, 放射線 治療에 感受성이 매우 높은 腫瘍이다.

一般的인 治療方法은 原發性 腫瘍의 切除와 手術後 放射線 治療의 併用이며 全腦脊髓系의 放射線 照射치료개념이 도입된 이후 종래에 치명적으로 생각되었던 medulloblastoma가 最近에는 높은 生存率이 보고되고 있어, 手術後 全腦脊髓系에 放射線治療를 받은 例의 1/3以上에서 長期生存率이<sup>4,7,8,9,11,12)</sup> 관찰되고 있으며 또한 종래의 手術死亡率도<sup>12)</sup> 20~30%에서 10%이

下로 감소되고 있다.

그러나 아직도 報告者들에 따라 最適 腫瘍線量과 生存率에 큰 差異를 나타내고 있으며 또한 D'Angio 등이<sup>5,7)</sup> 手術後 放射線 治療가 끝난후 Au<sup>198</sup> 脊髓腔內 주입 보조 요법은 치유율 상승에 비하여 cauda equina syndrome 및 basal cistern의 蜘蛛膜炎의 合併率이 매우 높아 Au<sup>198</sup> 補助治療에 對한 再檢討가 요구되고 있다.

著者들은 1942년부터 1977년까지 미네소타 大學 治療放射線科에서 病理組織學的 所見으로 medulloblastoma로 확진된 56例 중 手術後 放射線 治療를 받은 50例를 逆追跡檢査하여 最適의 治療方法과 腫瘍線量 및 再發樣狀, 生存率을 比較檢討하여 이에 報告하는 바이다

## II. 對象 및 治療方法

病理組織學的 所見상 medulloblastoma로 確診된 56예 중 남자가 33예, 여자가 23예로 男女 發生頻度는 2.5:1이었으며, 年齡分布는 17歲以下가 52例, 20歲에서 50歲사이가 4例로서 90%以上이 17歲미만에서 發生하였다.

56例중 手術後 放射線 治療를 받은 50例를 治療方法과 放射線照射量에 따라 3群으로 區分檢討하였다. (Table 1)

**Table 1.** Distribution of 56 Cases with medulloblastoma according to type of irradiation

Group	Cases	Type of irradiation
I.	11	Post. fossa. only.
II.	24	Total CNS $\pm$ Au.
III.	15	Total CNS c 5000 rads to whole brain and 3600 rads to spine.

手術은 致命臟器의 침윤이 없는한 육안적으로 관찰되는 腫瘍을 가능한한 모두 제거하였다.

放射線 治療는 高에너지(super voltage) 또는  $Co^{60}$  원격치료를 사용하였고 治療方法에는 많은 差異가 있었지만 1965년 이후부터는 全腦脊椎系를 照射하는 sanctuary therapy<sup>14)</sup>의 方法을 이용하여 全照射野 및 重複部位에 均一한 線量 分布를 기하였다. (Figure 1)

腫瘍線量은 RADS로 계산하였다.

$Au^{198}$  治療는 手術後 放射線 治療가 끝난다음 6주후에 脊椎腔內造影術後 10mci~15mci의  $Au^{198}$ 을 年齡에 따라 脊椎腔 注入하였으며 6주간격으로 3回까지 注入 治療한 例도 있었다.

## III. 治療成績

56例중 手術後 放射線 治療를 받지않은 6例는 모두 1年內 死亡하였다.

手術後 放射線 治療를 받은 50例는 治療方法과 放射線 照射量이 서로 相異함으로 3群으로 區分하여 檢討하였다.

後頭窩 部位만 放射線 治療를 받은 (1群) 11例중 추적검사가 가능했던 8例에서 3000—4000 rads로 治療한 3例의 平均 生存期間은 7—54個月이고  $Au^{198}$  補助治療한 1例만이 54個月의 生存이 관찰되었다. 4000—5000

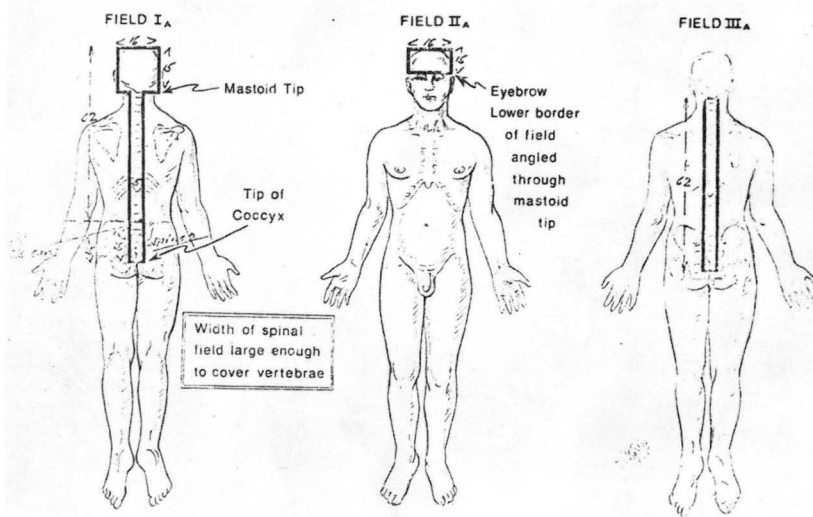
**Table 2.** Survival after posterior fossa irradiation only

Dose (rad)	No.	5 year survival rate	Range (month)
3000—4000	3	* 1/3	7—54
4000—5000	5	** 2/5	12—18

\* Received  $Au^{198}$  died in 5 year.

\*\* Two patients survive in 22 years and 14 years NED.

rads로 治療한 5例중 3例는 12~18個月의 生存期間이 관찰되었고 2例는 각각 14年, 22年の 無病生存이 관찰되고 있다(Table 2).



**Fig. 1.** Sanctuary Therapy

全 腦脊椎系를 3000rads 또는 그 이상으로 治療한 (2群) 24例중 Au<sup>198</sup> 補助治療를 받지 않은 11例의 5年 生存率은 4/11(36%)이었고 (Table 3)

**Table 3.** The comparison of survival by radiation dose in total CNS irradiation

	1 year	2 year	3 year	4 year	5 year
Total CNS					
with 3000 rads	9/11	7/11	6/11	5/11	4/11 (36%)
**5000 rads to brain 3600 rads to spine	8/9	6+/6	5/5	3/3	1/1

All patients of 17 years of Age or under.

\*\* Of 11 patients treated, 2 children who didn't get adequate irradiation were excluded.

+ One patient is surviving with recurrent disease in mid-cerebellum and pituitary area.

이중 1例는 治療後 5個月만에 재발되어 全 腦脊椎系에 3500 rads와 vincristine 으로 병용치료하여 14年の 無病生存을 나타내고 다른 1例는 治療後 2年に 재발되어 後頭窩에 3000 rads로 재치료하여 15年 無病生存이 관찰되고 있다.

全腦에 5000 rads, 脊椎系를 3600 rads로 치료한 15例중 (3群) 장기간 치료가 중단되었던 2例와 成人 4例를 제외한 9例의 3年生存率은 56%이었고 이중 1例는 治療 4個月후 재발되었다. 진단당시 脊椎轉移가 확인된 2例의 평균 生存率은 12個月로 診斷時 脊椎轉移가 확인되면 豫後가 지극히 不良함을 나타내었다.

또한 成人 4例의 豫後는 매우 좋아서 각각 2½年, 3年, 5年, 6½年の 無病生存이 관찰되고 있어 成人을 포함한 3年 生存率은 70%以上の 좋은 成績을 나타내고 있다. (Table 3.4)

3000 rads를 全 腦脊椎系에 照射治療後 Au<sup>198</sup> 補助治療한 群의 5年 生存率은 8/14 (57%)로 비교적 좋은 結果를 나타내나 生存者 8例중 5例(62%)에서 Cauda

**Table 4.** The results of radiation therapy in adult (1971-1978)

Patient	Age at Dx	Primary site	Follow-up
J.H.	31 year	Post. fossa	NED at 2½ year
D.W.	26	"	" 3
A.S.	46	"	" 6½
T.G.	23	"	" 5

All patients treated with 5000 rads to brain and 3600 rads to spine.

equina syndrome이 合併되어 Au<sup>198</sup>로 治療한 전체 14例중 7例(50%)에서 致命的인 合併症이 유발됨이 관찰되어 小幅의 治療結果 增加에 對한 合併症의 보상이 너무 크므로 앞으로 併用이 再考되어야 되겠다. (Table 5).

**Table 5.** Radiogald vs. External beam, Complete CNS irradiation

Therapy	Survival
3,000 rads to CNS Plus Au <sup>198</sup>	8/14(57%)
3,000 rads only	4/11(35%)

Incidence of cauda equina syndrome following IT Au<sup>198</sup>

5/8(62%) in survival patients

7/14(50%) in total patients, receiving Au<sup>198</sup>

治療後 腦走査, 腦室造影術 및 生檢으로 再發部位의 診斷이 가능했던 5例에서 再發部位는 後頭窩뿐 아니라 他部位의 發生 빈도가 높아 (Table 6) 이는 처음 治療後 잔존한 腫瘍이 다시 轉移된 것으로 생각되어 後頭窩뿐 아니라 腦脊椎系를 最大 線量으로 치료해야 함을 뜻한다.

또한 放射線 治療後 再發된 例의 豫後는 지극히 나빠 腦內 再發된 11例중 9例가, 脊椎內 再發된 8例는 全例에서 死亡하였으나 腦部に 再發된 2例는 放射線 照射로 再治療하여 각각 7年, 13年の 生存이 관찰되었

**Table 6.** Proven Intracranial Recurrences

Patient	Location	Prior therapy to the area
#1	Right lateral ventricle and third ventricle	4,000 rads whole brain
#2	Right frontal area	3,500 rads CNS and 1,500 rads posterior fossa
#3	Right middle fossa and left posterior fossa	3,500 rads CNS and 1,500 rads posterior fossa
#4	Left temporal area	3,500 rads CNS and 1,000 rads posterior fossa
	Hypothalamus (and spinal)	Above plus 3,300 rads CNS
#5	Lateral ventricles	3,500 rads CNS and 1,500 rads posterior fossa

Table 7. Survival after recurrence

Intracranial recurrence		
2/11 are living		
Original dose	Retreatment dose	Survival
4,000 rads to	3,500 rads to CNS	7 years after re-treatment
CNS	1,638 rads to skull	11 years after Dx
3,170 rads to	3,460 rads to post.	13 years after re-treatment
post. fossa	fossa.	15 years after Dx
Spinal recurrence		
0/8 are living		
4/8 are also included in intracranial recurrence.		

고 (Table 7) 이중 1례는 vincristine 으로 併用 치료하였다. 따라서 再發된 예들도 적극적인 再治療를 시행하면 치유될 가능성이 있음을 나타내고 있다.

항암제 치료는 再發된 예에서만 실시되었으며 Vincristin, CCNU 또는 MTX 로 치료한 4례중 1례만이 13年生存을 나타내고 3례의 평균 생존기간은 4個月~12個月 사이였다.

#### IV. 考 案

Medulloblastoma 는 1925年 Bailey 와 Cushing<sup>1</sup>에 의하여 mid-cerebellar glioma 와 區分된 독립된疾患으로 처음 기술된 이후 이 腫瘍의 發生機轉, natural history 및 治療方法等에 對한 研究가 集中되어 왔다.

1930年 Cushing<sup>2</sup>이 최초로 61례의 medulloblastoma 를 수집 분석하여 小腦의 embryonic nest 에서 發生하고, 蜘蛛網膜을 통한 轉移傾向이 매우 높으며 外科的 절제에도 불구하고 3年生存된 1례를 제외한 60례가 모두 死亡함을 관찰 報告하여 手術後 放射線 治療의 필요성을 강조하였다.

1953年 Paterson 과 Farr 등이 250KV X線을 이용하여 腦脊椎系 放射線 治療를 시도한 후 많은 사람들에게 의하여 治療方法이 개선되고 放射線質의 발전으로 최근에는 광복합 한한 治療成績들이 報告되고 있다.

1954年 Lampe 와 MacIntyre<sup>3</sup>는 25례를 치료하여 16%의 5年生存率을 報告하였으나 18례는 治療後 3年內에 재발되었으며 더욱이 200KV, h.v.l. 0.9mmCu 를 사용하여 1750~1800r 을 조사하였다. 비슷한 治療失敗率이 standford 報告에서도 관찰되었다.

그러나 1969年 Bloom<sup>4</sup>은 15歲미만의 82례를 치료하여 38%의 5年生存率을 報告하였고, 4000~4500 Roentgen 을 原發病巢에 3,000r/5-6week 을 脊椎系에 照射하여 medulloblastoma 治療原則은 全腦脊椎系를 照

射해야 하고 後頭窩의 放射線量은 최소 4000rad 以上을 照射해야 함이 명확해 졌다. 著者들의 예에서도 後頭窩에 3000-4000 rads 를 照射한 群은 1/3례에서 4000-5000rads 照射群은 2/5례에서 5年生存率을 나타내었고 더욱이 각각 14年, 22年無病生存이 관찰되었다 1977年 LDS series<sup>9</sup>에서도 後頭窩에 4000 rads 以下를 照射한 群은 2/7에서, 4500-5000 rads 로 治療한 群은 3/5(60%)에서 局所治療되었으며 최근 Bloom,<sup>11</sup> Harisiadis<sup>10</sup> 등은 5000~5500 rad/6-7 week 가 後頭窩의 最適腫瘍線量으로 主張하고 있다.

原發病巢인 後頭窩以外的 腦脊椎系에 對한 放射線量에도 많은 論難들이 되어오고 있었다. 여러사람들<sup>9, 10, 11</sup>의 報告를 종합하면 治療後 再發頻도가 後頭窩가 60%이며 재발例의 75%는 後頭窩以外的 部位, 즉 腦前葉下部, 側頭頭頂部 또는 脊椎系에 併發됨이 관찰되어 全腦脊椎系를 治療해야 함을 강력히 뒷받침 하고 있다. 著者들의 예에서 放射線 治療後 腦走査, 腦室造影術 또는 生檢으로 再發이 確診된 5례에서 後頭窩 재발은 1례만이 관찰되었고 4례는 後頭窩以外的 部位에서 재발되었다. 이러한 原因은 治療後에도 殘有한 腫瘍細胞가 再轉移되었음을 의미하나 Harisiadis<sup>10</sup> 등은 많은 量의 부유종양 세포가 側頭底部에 축적되고 아울러 蜘蛛網膜이 흔히 侵犯됨으로 治療중 中頭窩의 不充分한 차폐를 원인으로 說明하고 있다. 따라서 著者들은 後頭窩와 全腦部位의 最適線量을 5000 rad 로 생각하며 3000 rad 이상을 全腦脊椎系에 照射한 11례중 4례(36%)가 5年生存을 나타내었으나 腦에 5000 rads, 脊椎에 3600 rads로 治療한 13례에서 3年豫後檢査지만 70%의 生存을 나타내고 있어 좋은 결과가 기대된다.

Mealey<sup>12</sup>등도 45례를 全腦에 5000 rads, 脊椎에 4000 rads 로 照射 治療하여 53%의 3年生存率, 41%의 5年生存率을 報告하고, 2歲미만 例를 제외하고는 腦 및 脊椎系에 특별한 合併症이 관찰되지 않았다.

Au<sup>198</sup> 補助治療은 脊髓에 최대 放射線量을 주기위한 방법으로 1960년 중반<sup>6,7)</sup>부터 이용되어 왔으나 著者들이 全腦脊椎系에 3000 rads 照射後 10~15 mci 의 Au<sup>198</sup>을 脊椎腔內 注入치료한 14例에서 8例(57%)의 生存을 나타내었으나 치명적인 cauda equina syndrom 이 生存者중 5例(62%), 全例에서는 50%가 併發되어 生存率增加에 對한 合併症의 大가가 너무커서 現在는 사용하지 않는다.

小兒에서 medulloblastoma 치료後 再發은 75%가 2年內에 發生하며 90%가 5年內에 發生하여 治療後 2~3年이 지나면 豫後는 크게 향상한다.

再發된 例의 豫後는 극히 不良하여 著者들이 경험한 腦內 再發例 11例중 9例가, 脊椎에 再發된 8例는 全例이 사망하였으나 腦內에 再發된 2例는 다시 放射線 治療을 하여 각각 再治療後 7年, 13年の 生存이 관찰되어 일단 再發된 例도 적극적인 治療을 하면 治療될 가능성이 있다.

小兒에서 發生한 medulloblastoma 에 비해 成人<sup>6)</sup>에서 發生된 例는 모두 좋은 豫後를 나타내며 著者들이 치료한 4例 모두 3年~6年の 無病生存이 관찰되고 있다. 이러한 治療率 상승과 함께 生存者의 life Quality와 治療 後遺症이 檢討되어야 한다. 生存者중 80%<sup>10)</sup>가 정상생활을 유지하고 있다고 報告를 하고 있으나 知的 障害와 性格障害 등이 관찰되고 있어서 좀더 長期의 이며 면밀한 추적검사가 필요하다.

Medulloblastoma 는 일단 재발하면 再 放射線 治療 또는 抗癌劑로 治療하여 一時的인 증세호전 또는 生命의 延長이 가능하나 대개는 致命的이다.

Mealey 등은 放射線 治療後 再發된 14例에 放射線 照射나 抗癌劑(vincristine)을 併用하여 2~18個月의 remission 을 관찰하였고 2年內 再發된 例에서는 放射線 단독 再治療에 比하여 抗癌劑를 併用治療할 때 Remission 기간이 길어진다고 報告하였다. 이외에도 Nitrosourea 및 MTX 를 사용한 臨床研究가 進行되고 있다.

따라서 첫 治療가 治癒의 唯一한 기회로 생각하여 全腦脊椎系를, 正常組織의 最大 許容線量으로 적극적으로 治療해야 한다.

最近에는 治療率을 높이기 위하여 化學 放射線感受劑(radiosensitizer)와 粒子線 照射 治療에 對한 研究가 검토되고 있다.

## V. 結 論

著者들은 1942년부터 1977년까지 미네소타 大學 治

療放射線科에서 病理組織學으로 確診된 medulloblastoma 56例중 手術後 放射線 治療을 시행한 50例를 逆追跡 分析檢討하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. Medulloblastoma 患者는 全腦脊椎系를 포함하여 放射線 照射해야 하며 全腦의 最適 線量은 5000 rads, 脊椎系는 3500~4000 rads 로서 이와같이 치료한 15例의 3年 生存率은 70%이상이었다.

2. Au<sup>198</sup> 補助治療은 치유율 증가에 比하여 높은 副作用(50%)이 관찰되어 Au<sup>198</sup>에 의한 치료는 再考되어야 한다.

3. 再發 例들도 적극적인 再治療을 하면 장기 生存이 기대된다.

4. 成人에서 發生하는 medulloblastoma 는 小兒에서 보다 높은 生存率을 나타낸다.

## REFERENCES

1. Bailey, P., and Cushing, H. : *Medulloblastoma cerebelli, common type of midcerebellar glioma of children.* Arch. Neurol. Psychiat. 14:192-224, 1925.
2. Cushing, H. : *Experiences with cerebellar medulloblastoma: Critical review.* Acta Pathol. Microbiol. Scand. 7:1-86, 1930.
3. Lampe, I., and MacIntyre, R.J. : *Experiences in the therapy of medulloblastoma of the cerebellum.* Am. J. Roentgenol. Radium, Ther. Nucl. Med. 71:659-668, 1954.
4. Bloom, H.J.G. : *The treatment and prognosis of Medulloblastoma in children.* A.J. Roentgenol. 105:43-62, 1969.
5. D'Angio, G.J., French, L. and Keiffer, S.A. : *Intrathecal Radioisotopes for the treatment of Brain Tumors.* Clin. Neurosurg. 15:288-300, 1968.
6. E.M. Chatty and Kenneth M. Early : *A report of 201 cases of medulloblastoma with emphasis on the relationship of histologic variants to survival.* Cancer Vol. 28, 977-983, Oct. 1971.
7. Smith, C.E., and Levitt, S.H. : *Medulloblastoma; An analysis of Time-Dose relationships and recurrence patterns.* Cancer Vol. 32, No.3, 722-728, Sept. 1973.
8. T.W. Kim and Levitt, S.H. : *Personal communication and presented at A.S.T.R.* 1976.

9. Brown, C., Gunderson, L., and Plenk, H. : Medulloblastoma : A review of the LDS Hospital experience. *Cancer*. Vol. 40, No.1, 56-60, July. 1977.
10. Harisiadis, L., and Chang, C. : Medulloblastoma in children; A correlation between staging and results of treatment. *Int. J. Radiation oncology Biol. Phys.* Vol. 2, 833-841, 1977.
11. Bloom, H.J.G. : Medulloblastoma; Prognosis and prospects. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 2, 1031-1033, 1977.
12. Mealey, J., and Hall, P. : Medulloblastoma in children. survival and treatment. *J. Neurosurg.* Vol. 46, 56-64, Jan. 1977.
13. Jenkin, D and Cunningham, J., : Medulloblastoma; Treatment technique and radiation dosimetry. *Int. J. Radiation Oncology. Biol. Phy.* Vol. 2, 993-1005, 1977.
14. Taehwan Kim, D'Angio, G., and Levitt, S.H. : The role of C.N.S. irradiation in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Rad.* Vol. 104, No.3, 635-641, Sept. 1972.