KISEP Clinical Researches J Korean Neurosurg Soc (Supplement Ⅱ) 30 : S289-S293, 2001

두개인두종의 감마나이프 치료 후 장기 추적 결과

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경외과학교실
김윤석 · 이도희 · 라동숙 · 전영일 · 안재성 · 전상룡 · 김정훈
노성우 · 나영신 · 김창진 · 권 양 · 임승철 · 이정교 · 권병덕

= Abstract =

Long-term Results of Gamma Knife Radiosurgery for Craniopharyngioma

Yun Sok Kim, M.D., Do Heui Lee, Ph.D., Dong Suk Ra, R.N., Young Il Chun, M.D., Jae Sung Ahn, M.D., Sang Ryong Jeon, M.D., Jeong Hoon Kim, M.D., Sung Woo Roh, M.D., Young Shin Ra, M.D., Chang Jin Kim, M.D., Yang Kwon, M.D., Seung Chul Rhim, M.D., Jung Kyo Lee, M.D., Byung Duk Kwun, M.D.

Department of Neurological Surgery, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Objective : The optimal treatment of craniopharyngioma is controversial. Despite recent advances in microsurgical management, complete surgical removal of craniopharyngioma remains very difficult. Radiation added to surgery is effective, but radiation therapy resulted in untoward side effect in young patient. Gamma knife radiosurgery offers the theoretical advantage of a reduced radiation dose to surrounding structures during the treatment of residual or recurrent craniopharyngioma compared with fractionated radiotheraphy. We described retrospective analysis of tumor size and clinical symptoms of patients after gamma knife radiosurgery in residual or recurrent craniopharyngioma were performed.

Material and Methods : From September 1990 to January 2000, 18 patients of craniopharyngioma were treated by gamma knife radiosurgery. All patient had undergone surgery, but residual or recurrent tumor was found and all of them treated postoperative gamma knife radiosurgery. The mean age was 19(from 6 to 66) and male to female ratio was 10 to 8 and 8 patients were below 15 years old. In young age group(below age 15), the average volume of the tumor was 2904.8mm^3 and mean maximal gamma knife dose was 34.9Gy. In old age group(older than 15), the average volume of the tumor was 2590.4mm^3 and mean maximal gamma knife dose was 45.2Gy. The size of the tumor was average 2730.1mm^3(88 - 12000mm^3), mean average radiation dose was 40.7Gy and the mean prescription dose was 17.6 Gy(4 - 35Gy) delivered to a median prescription 50.7% isodose.

Results : The follow up was from 1 year to 9 years(mean 59.1 months) after gamma knife radiosurgery. The tumor was controlled in 13(72.2%) patients. The tumor decreased in 9 patients and not changed in 4 patients. The tumor size increased in 4(22.2%) patients during follow up period. In two cases the tumor size increased because of its cystic portion was increased, but their solid portion of the tumor was not changed. In another two patients, the solid portion of the tumor was increased. So, one patient underwent reoperation and the other patient underwent operation and repeated gamma knife radiosurgery. The tumor recurred in one case(5.6%) that is a outside of irradiated site.

The presenting symptoms were improved in 4 patients(improved visual acuity in 1, controlled increased intracranial presure sign in 3 patients). In one case, visual acuity decreased after gamma knife radiosurgery. The endocrine symptoms were not influenced by gamma knife radiosurgery.

Conclusion : Craniopharyngioma can be treated successfully by gamma knife radiosurgery. Causes of the tumor regrowth are inadequate dose planning because of postoperatively poor margination of the tumor, close approximation

of optic nerve and residual tumors outside the target lesion. Recurrence can develop 4 years after gamma knife radiosurgery. Volume is important, but the accurate targeting is more important to prevent tumor recurrence. If the tumor definition is not clear during planning gamma knife surgery, long - term image follow up is required.

KEY WORDS : Leksell Gamma Unit · Knife radiosurgery · Craniopharyngioma.

서 론

두개인두종은 전체 소아 종양의 8%이고 성인에서는 전체 중추 신경계종양의 2%를 차지하며 증상발현의 평균 연령은 8세이며 증상 발현 환자의 2/3에서 20세 전에 증상을 보인다[11].

해부학적으로 두개인두종은 낭성, 고형 및 이들이 함께 있는 경우를 보이며 완전히 막으로 둘러싸여 있다고 보기 힘들며 주위 뇌조직과 연수막에 의해 떨어져 있지 않아서 적출시 주위 조직 손상을 일으킬 가능성이 높다.

두개인두종에 대한 적절한 치료방침에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 어떤 이들은 두개인두종이 양성이므로 전적출술을 시행하여야 한다고 하지만 전적출술 후 30% 이상에서 재발을 보인다는 보고[7]가 있으며 또한 주위 조직의 손상도 묵과할 수 없다. 또 다른 이들은 부분 또는 아전적출술을 시행하고 이후 방사선을 조사하여 남아있는 종양의 성장이나 재발을 막을 수 있다고 한다[4]. 그러나 이런 방사선 조사도 어린 환자에서는 합병증을 동반할 가능성이 높으므로 제한이 따른다. 이에 반해 감마나이프는 시술이 간단하며 재발된 경우 반복적으로 시행할 수 있고 또한 이온화 방사선을 두개내의 작은 부위에 조사하므로 통상적인 분할 방사선 치료보다 주위 조직에 손상이 적다[2][5].

본 교실에서는 지난 9년 동안 두개인두종에 대한 수술적 치료를 받은 환자에서 남아 있는 종양이나 재발한 종양에서 감마나이프 치료를 시행하였고 이에 대한 후향적인 조사를 통해 종양의 크기 변화 및 임상 증상의 변화를 조사하여 두개인두종에 대한 감마나이프 치료의 효과를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

연구 대상 및 방법

1990년부터 2000년까지 본 교실에서 두개인두종으로 감마나이프 치료를 받은 18명의 환자에 대해 분석을 하였다. 모든 환자들은 감마 나이프 치료 전에 수술적으로 적출술을 시행 받았고 수술후 재발 및 잔존하는 종양에 대해 감마나이프 치료를 시행하였다. 추적 검사 기간은 1년 이상 9년까지로 평균 59.1개월이었으며 감마 나이프 치료 후 증상 및 종양의 크기 변화에 대해 조사를 하였다. 증상의 변화는 환자 내원 당시 외래 병력 기록지의 조사 및 전화 상담을 통해 조사하였으며 종양의 크기 변화는 치료 후 실시한 전산화 단층 촬영 사진이나 자기 공명 영상 사진을 통하여 조사하였다. 환자의 연령은 6세에서 66세였고, 그중 남자는 10명, 여자는 8명이었으며 15세 미만의 환자는 8명, 평균연령은 11세였고, 15세 이상 환자는 10명, 평균 연령은 27.6세였으며 전체 환자의 평균 연령은 19.4세였다. 한 명의 환자(15세 이하)는 감마나이프 치료 후 재발되어 수술 및 2차 감마나이프를 시행 받았고 이후에도 다시 재발되어 3차 감마나이프를 시행받았다.

내원 당시 주증상은 시력 및 시야 장애, 두개강내압 항진에 의한 두통과 내분비학적 이상 증상이 가장 많았고 대부분 한가지 이상의 증상을 호소하였다. 환자는 우선 국소 마취하에 렉셀 frame을 착용하였고 이후 자기 공명 영상을 1~3mm 간격으로 시행하여 종양의 크기 및 주위 조직과의 관계를 확인하여 방사선량을 결정하였고 특히 시술시 시신경로의 손상을 최소화 하였고 종양과 시신경로가 접한 경우 감마나이프 용량을 줄였으며 대부분 감마나이프 치료의 부위는 고형종양에 대해 시행하였다. 재발 또는 잔존하는 종양이 각각 떨어져 2군데 이상 보인 경우 각각의 병소에 대해 따로 시술을 시행하였고 낭성부위에 시행한 것이 1례 있었다. 재발 또는 잔존하는 종양중 15세 미만 환자의 평균 종양의 크기는 2904.8mm^3, 평균 조사된 종양중심부의 방사선량은 34.9Gy였고, 15세 이상 환자의 평균 종양의 크기는 2590.4mm^3, 평균 조사된 종양중심부의 방사선량은 45.2Gy였다. 전체 환자의 평균 종양크기는 2730.1mm^3 (88~12000mm^3)였고 평균 조사된 종양경계부의 50% isodose line 방사선량은 최소 4Gy에서 최대 35Gy로 평균 17.6Gy였다. 감마 나이프 치료 후 재발한 경우 감마 나이프치료를 다시 시행하였다(Table 1).

연구결과

18명의 환자에서 1년 이상 9년까지 평균 59.1개월 추적 조사를 시행하여, 13(13/18, 72%)명의 환자에서 치료후 반

Table 1. Patients profile of the patients who were treated with gamma knife radiosurgery

No.	Age	Sex	Operation	GKR	Volume	Marginal dose	Result( ) : year	Tx.
1	13	F	87/07	90/09/06	1496	35(50%)	Stable	No
2	20	M	90/06/13 and WBRT(5400rads)	91/06/17	5000	4(40%)	Stable	No
3	19	M	90/07/10	91/08/06	5175	30(50%)	Decrease	No
4	25	F	90/11/11	91/11/05	1620	30(50%)	Disappear	No
5	16	F	89/02/21	93/06/25	4140	13(50%)	Other site recur(97)	Op +WBRT
6	6	F	93/02/26 93/05/13	93/07/13	855, 384	20(55%), 13(50%)	Disappear	No
7	25	F	94/04/08 94/04/13	93/08/25	1560	8(50%)	Cyst increase(99)	Op
8	66	M	93/11/02	93/12/10	1045	20(50%)	Cyst increase(98)	Op
9	29	M	91/11/12 92/06/05	94/02/24	1955	35(50%)	Decrease	No
10	13	M	94/02/04 95/08/30	94/08/25 96/06/05 98/01/22	4200 2352 528	8(50%) 15(50%) 20(50%)	Recur(95) Recur(97) Recur(99)	Op + 2nd, 3rd GKR
11	7	M	94/08/25	94/09/27	87.5	8(50%)	Disappear	No
12	9	M	92/08/05	95/01/10	1350	13.4(50%)	Disappear	No
13	44	F	89/04 90/04	95/02/24	2312, 900, 400	10(70%), 15(50%), 15(50%)	Recur(95, 99)	Op(#2)
14	12	F	95/03/30	95/05/30	12000	8(50%)	Stable	No
15	6	M	96/05/03	97/01/16	1872	18(50%)	Decrease	No
16	16	M	99/05/04	99/11/18	497	23(50%)	Stable	No
17	8	M	98/07/07	99/12/16	994	18(50%)	Stable	No
18	16	F	99/01/06	00/01/16	1300	25(50%)	Stable	No

GKR : gamma knife radiosurgery, Op : operation, Tx. : treatment, WBRT : Whole brain radiotherapy

응을 보였고 4(4/18, 22%)명의 환자에서 종양이 커졌으며 1(1/18, 5.6%)명의 환자는 치료 범위 밖에서 종양이 재발하였다. 반응을 보인 경우 종양의 크기가 작아진 경우가 9명이었고 4명은 크기의 변화가 없었다. 종양의 크기가 커진 2명의 환자에서 고형부 종양은 크기의 변화가 없었으나 4년 10개월과 4년 11개월 후에 각각 낭성부의 크기가 커져 다시 Ommaya reservoir 삽입 수술을 시행하였다. 이 두 명은 모두 나이가 15세 이상이었고 종양의 크기는 각각 1560, 1045mm^3이고 종양경계부에 50% isodose line을 적용하여 각각 8, 20Gy를 조사하였다. 크기가 커진 한 경우는 나이가 44세였고 종양의 크기가 크고 시신경과의 거리가 가까워 종양의 크기를 세 군데로 나눠서 2312, 900, 400mm^3으로 종양경계부에 70, 50, 50% isodose line을 적용하여 10, 15, 15Gy로 조사하였고 감마나이프 치료 10개월 후에 종양의 크기가 커져 수술적 적출술을 시행하였으며 수술 시행 후 3년 11개월 뒤에 다시 재발하여 재수술을 시행하였다. 다른 한 예는 13세로 종양의 크기는 4200 mm^3이고 종양경계부에 50% isodose line을 적용하여 8 Gy로 감마나이프 치료후 1년 7개월 뒤에 재발하여 수술적 적출술을 시행하였고 시행 후 10개월 뒤 다시 크기가 커져 2번째 감마나이프 치료를 시행하였으며 시술후 1년 7개월 뒤에 다시 종양의 크기가 커져 3차 감마나이프 치료를 시행하였다. 치료 범위 밖에서 재발한 경우 나이가 16세였고 종양의 크기는 4140mm^3, 종양경계부의 50% isodose line을 적용하여 13Gy로 감마나이프 치료후 3년 9개월 뒤에 다른 부위에서 재발하였다.

내원 당시 주증상으로 시력 및 시야 장애를 보인 경우가 12명이었고 이중 1명에서는 악화를 보였고 11명에서는 증상 변화가 없었으며 1명은 호전을 보였다. 내분비 장애를 보인 경우는 3명이 있었으나 호르몬 요법을 받고 있어서 호르몬 변화를 확인하기 힘들었고 두개강 내압 항진 소견을 보인 3명의 환자의 경우 시술 후 증상의 변화는 없었다.

고 찰

두개인두종의 적절한 치료에 대해서는 아직까지 논란이 많다. 문헌에 의하면 Amacher[1]는 111례의 아전적출술을 시행한 두개인두종을 확인한 결과 75%에서 더 치료가

필요함을 보았고 Matson의 보고[7]에 의하면 전적출술을 시행한 후 27%에서 재발을 보였으며 Baskin과 Wilson의 보고[3]에 의하면 74례의 경우 두개인두종 수술을 시행 받은 환자의 10% 만이 완전 제거를 하였다고 한다. 이처럼 두개인두종은 완전 제거도 힘들뿐 아니라 완전 제거를 시행한다 하더라도 다시 재발할 가능성이 있고 또 아전적출술을 시행 받은 경우 10년 내에 50% 이하의 생존율을 보이며 50~75%에서 2~5년 내에 재발을 한다고 한다. 이런 문제점 때문에 수술 후 방사선 치료가 도입되었고 1980년 Sung 등은 109명의 환자에서 74례는 수술만 시행하여 5년 10년 생존율이 63, 48%를 보였고 수술과 수술 후 방사선 치료를 병행한 경우 82, 71%의 결과를 보고하였다[12]. 또 1985년 Manaka 등[10]은 125례의 환자에서 80례는 수술만 시행하였고 45례는 수술 후 방사선 치료를 병행하여 수술적 치료만 시행한 경우 5년 10년 생존율이 35, 27%와 방사선 치료를 병행시 89, 76%의 결과를 얻었다. 그러나 수술 후 뇌하수체 줄기의 손상은 방사선 치료에 의해 더욱 증가하게 되고 특히 소아 환자의 경우 정신장애 및 성 발달장애 등이 발생할 수 있으며 방사선 치료 후 종양 발생 등의 보고[6][13][14]가 있어 제한이 따른다. 그래서 더욱 정밀하게 방사선 조사를 함으로 효과적으로 합병증을 줄이고 치료할 수 있는 방법으로 정위적 감마나이프 치료를 도입하게 되었다. 1989년 Blacklund 등[2]은 두개인두종의 장기 추적 관찰에서 낭성 종양의 낭내 방사선 치료와 고형 종양의 감마나이프 치료가 가장 이상적인 치료라고 보고하였다. 또 1994년 Kobayashi 등[8]에 의하면 10례의 고형 두개인두종을 감마나이프로 치료하여 7례에서 현저한 종양 크기의 감소를 보였고 3례에서 중심부 종양 괴사를 관찰하였으며 시신경로의 보호로 시력 저하의 단점을 극복하였다. 감마나이프의 경우에도 두개인두종의 위치적인 문제로 인해 시신경로에 문제를 줄 수 있는데 문헌에 의하면 1998년 Chung 등[5]은 평균 9ml(0.3~28ml) 부피의 종양에 대해 최대 19~32Gy, 종양의 주위에 9.5에서 16Gy를 조사함으로 시신경로의 보호 및 종양의 크기를 효과적으로 줄일 수 있었다고 한다.

본 교실의 경우 18명의 환자에서 평균 2730.1mm^{3}의 종양에 대해 종양경계부 50% isodose line 방사선량 17.6Gy로 치료를 시행하여 15세 미만의 환자 8명중 7명(87.5%)와 15세 이상의 환자 10명중 6명(60%)에서 시신경로의 보호 및 종양의 크기를 효과적으로 줄일 수 있었다. 재발율은 15세 미만 환자 8명중 1명(12.5%)와 15세 이상의 환자 10명중 4명(40%)으로 평균 27.8%를 보였는데 대부분 수술 후라 자기 공명 영상 사진에서 재발된 종양의 경계가 잘 보이지 않았거나 시신경로에 인접하여 최적의 방사선량을 주지 못한 경우였으며 치료부위 밖의 종양에서 재발하였고 종양의 성격상 낭성 부위가 많은 경우 재발하였다. 또 연령별로는 15세 이상 환자들에서 높은 재발율을 보였으나 각각 종양의 특징이 다르고 주위 구조와의 연관성 및 주어진 방사선량의 차이 등을 고려할 때 앞으로 더욱 많은 경우의 환자에서 경과 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

두개인두종에 대한 감마나이프의 치료는 국소 마취하에 시행할 수 있고 시술 자체가 간단하며 주위 조직 손상이나 방사선에 의한 합병증을 줄일 수 있다. 또 수술 후와 같이 증상의 호전을 가져올 수 있으며 수술적 적출 후 2차 치료로 종양의 재발을 억제하는데 효과가 있음을 알 수 있었다. 그러나 치료시 정확한 종양부위 경계를 확인하여 주위 조직과의 연관성을 고려하여 적절한 방사선량을 주어야 하고 치료 후 목표 밖의 부위에서도 재발할 수 있고 또 4년이 경과하더라도 재발할 수 있으므로 지속적인 증상 변화의 추적 관찰 및 방사선학적 검사가 필요하다.

● 논문접수일 : 2001년 10월 29일
● 심사완료일 : 2001년 11월 8일
● 책임저자 : 권 양
138 - 736 서울 송파구 풍납동 388 - 1
울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경외과학교실
전화 : 02) 3010 - 3550, 3559, 전송 : 02) 476 - 6738
E - mail : ykwon@amc.seoul.kr

References

1) Amacher Al : *Craniopharyngioma : The continuing controversy regarding radiotherapy. Child's Brain 6 : 57-64, 1980*
2) Backlund EO, Axelson DA, Bergstrand CG, Eriksson AL, Noren G, Ribbesjo, et al : *Treatment of craniopharyngiomas-the stereotactic approach in a ten to twenty-three years' perspective. I. Surgical, radiological and ophthalmological aspects. Acta Neurochir 99 : 11-19, 989*
3) Baskin DS, Wilson CB : *Surgical management of craniopharyngioma. J Neurosurg 65 : 22-7, 1986*
4) Cabezudo JM, Vaquero J, Areiio E, Martinez R, DeSola RG, Bravo G : *Craniopharyngiomas : A critical approach to treatment. J Neurosurg 55 : 371-375, 1981*
5) Chung WY, Pan HC, Guo WY, Shiau CY, Wang LW, Wu HM, et al : *Protection of visual pathway in gamma knife radiosurgery for craniopharyngiomas. Stereotact Funct Neurosurg 70 (suppl 1) : 139-151, 1998*
6) Halberg FE, Sheline GE : *Radiotherapy of pituitary tumors.*

Endocrino Metab Clin North Am 16 : 667-684, 1987

7) Katz EL : *Late results of radical excision of craniopharyngiomas of children. J Neurosurg 42 : 86-90, 1975*

8) Kobayashi T, Tanaka T, Kida Y : *Stereotactic gamma radiosurgery of craniopharyngioma. Pediatr Neurosurg 21 (suppl 1) : 69-74, 1994*

9) Kramer S : *Radiation therapy in the management of craniopharyngioma. In : Deeley, TJ ed., Modern radiotherapy and oncology : the central nervous system. London : Butterworth, pp204-223*

10) Manaka S, Teramoto A, Takakura K : *The efficacy of radiotherapy for craniopharyngioma. J Neurosurg 62 : 648-56, 1985*

11) Plowman PN, Pearson ADJ : *Tumors of central nervous system. In : Pinkerton CR, Plowman PN, eds, Paediatric oncology. London : Chapman Hall, 320-356, 1997*

12) Sung D, Chang CH, Harisiadis L, Carmel PW : *Treatment results of craniopharyngioma. Cancer 47 : 847-852, 1980*

13) Thomsett MJ, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM : *Endocrine and neurological outcome in childhood craniopharyngioma : Review of effect of treatment in 42 patients. J Pediatr 97 : 728-735, 1980*

14) Ushio Y, Arita N, Yoshimine T, Nagatani M, Mogami H : *Gliobalstoma after radiotherapy for craniopharyngioma case report. Neurosurgery 21 (1) : 33-38, 1987*