

조직학적으로 확진된 두개내 배아종의 전보조화학요법 후 방사선치료의 성적 - 예비적 결과

서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 내과학교실[†], 소아과학교실[‡], 암연구소[§]

노영주* · 김학재* · 허대석[†] · 신희영[‡] · 김일한*[§]

목적 : 두개내 배아종은 방사선치료 단독으로도 완치율이 높은 종양이나 방사선치료로 인한 부작용의 감소를 위해 현재 서울대학교 병원에서는 전보조화학요법 후 방사선치료를 하고 있으며 이 환자들의 치료 성적과 부작용을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법 : 1995년에서 2001년까지 치료를 받은 두개내 배아종으로 조직학적으로 진단된 18명의 환자를 대상으로 하였다. 12명은 BEP (bleomycin, VP-16, cisplatin) 항암치료, 5명은 9921A (cisplatin, cyclophosphamide, VP-16, vincristine) 항암치료, 1명은 EP (VP-16, cisplatin) 항암치료를 받았고 5명은 두개척수조사, 1명은 두개방사선조사, 12명은 종양 부위에만 방사선치료를 받았다. 원발 종양에 조사된 방사선량은 39.6에서 54 Gy였다.

결과 : 남자는 16명, 여자는 2명이었고 중간 나이는 16세였다. 자기공명영상 상 12명은 송과체에, 각각 1명에서 안상, 시상, 대뇌기저핵에 원발성 종괴가 있었고 3명에서 다발성 종괴가 있었다. 6명은 뇌실 내 전이 소견이 보였고 3명은 뇌척추액검사 상 종양 세포가 관찰되었고 2명에서는 척수 자기공명영상에서 전이 소견이 있었다. 종양지표검사 상 1명에서 β -human chorionic gonadotropin의 수치가 44 mIU/mL로 상승되어 있었다. 항암치료 후 5명은 완전 관해, 12명은 부분 관해를 보였고, 1명은 반응이 없었다. 현재 종양 추적 기간 20개월로 17명은 무병 상태로 관찰되고 있고 1명은 bleomycin으로 인한 것으로 추정되는 폐의 부작용으로 사망하였다. 사망한 환자를 제외한 다른 환자들은 방사선치료 후 모두 완전 관해 상태이다. 6명에서 백혈구 감소로 인한 감염이 발생하였으며 3~4도의 혈액학적 부작용이 11명에서 발생하였다. 방사선조사 중 두개척수조사를 받은 5명의 환자를 제외한 나머지 환자에서는 2도 이상의 부작용은 보이지 않았다.

결론 : 서울대학교병원에서의 전보조화학요법 후 방사선치료는 기존의 보고와 마찬가지로 높은 관해율을 보이고 있고 항암치료로 인한 치료 중이나 치료 후의 부작용의 정도와 빈도는 다른 보고와 비슷하였다. 방사선이나 항암치료로 인한 만성 부작용에 대해서는 좀더 관찰이 필요하며 이 결과가 나온 후에 두개내 배아종에서 가장 적절한 치료에 대해 결론을 내릴 수 있을 것으로 보인다.

핵심용어 : 두개내 배아종, 전보조화학요법, 방사선치료

서 론

두개내 배아종은 방사선에 대한 감수성이 매우 높은 종양으로 방사선치료 후 5년 생존율이 80~95% 정도로 보고되고 있다.^{1~3)} 하지만 적절한 방사선조사 범위나 방사선량에 대해서는 여러 이견이 있어 왔고 일반적으로 원발 부위에는 45~50 Gy, 전뇌척수에는 24~36 Gy가 조사되고 있다. 이 정도의 방사선으로 뇌조직의 괴사는 드물지만 두개내 배아종

의 대부분이 소아에서 발생하고 대부분의 환자가 완치되지만 뇌부위에 방사선조사 시 신경내분비계나 신경인지 기능의 저하를 가져올 수 있고, 척수 부위의 방사선조사 시 조혈 기능의 저하, 성장 장애, 생식 기능의 장애 등을 초래할 수 있기 때문에 이런 부작용의 감소를 위해 다양한 시도가 진행되었다.^{4~8)}

그 중 하나가 전보조화학요법 후 방사선치료로 1987년에 Allen 등⁹⁾의 발표 후 여러 병원에서도 같은 치료 방법이 시도되었고 서울대학교 병원에서도 1995년부터 조직학적 진단된 두개내 배아종을 BEP (bleomycin, VP-16, cisplatin)나 Children's Cancer Group (CCG) 9921A (cisplatin, cyclophosphamide, VP-16, vincristine) 항암치료 후 국소 방사선치료를 하고 있다. 이 치료 방법이 시도되기 전에는 위험 인자 유무에 상관없이 두개내 배아종은 모두 두개척수조사를 하였으며 원발

이 논문은 서울대학교병원 연구비(02-1997-193-0) 지원에 의하여 이루어진 것임

이 논문은 2001년 11월 13일 접수하여 2002년 4월 22일 채택되었음.

책임저자: 김일한, 서울대학교병원 치료방사선과

Tel: 02)760-2528, Fax: 02)765-3317

E-mail: ihkim@snu.ac.kr

병소에는 54 Gy, 뇌척수에는 36 Gy를 조사하였고, 이 연구에서는 방사선량의 감소는 없이 위험 인자 유무에 관련하여 방사선조사 범위를 줄이는 시도를 하였다.

저자들은 두개내 배아종에서 전보조화학요법 후 방사선치료의 종양의 관해 정도와 생존율, 부작용을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 11월에서 2001년 4월까지 서울대학교병원에서 치료받은 조직학적으로 진단된 두개내 배아종 환자 18명을 대상으로 하였다. 두개내 배아종이 의심되는 환자는 뇌와 척수 부위의 자기공명영상 검사를 하고 혈장과 뇌척수액에서 α -fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin을 측정하고 뇌척수액에서 종양세포 유무를 검사하였다. 이 외에도 단순흉부촬영, 일반 혈액 검사, 간기능 검사, 전해질 검사, 신장 기능 검사, 혈액 응고 검사, 요검사 등을 하였고 자기공명영상에서 두개내 배아종이 의심되는 환자는 조직학적 검사를 하였다.

병리 소견 상 두개내 배아종이 확진되고 다른 문제가 없는 환자는 전보조화학요법을 받았으며 혈액종양 내과에서는 BEP 항암요법, 소아 혈액종양과에서는 CCG 9921A 항암 요법을 하였다. BEP 항암요법은 bleomycin 30 mg을 D2/D9/D16에, VP-16 120 mg/m²을 D1~3에, cisplatin 20 mg/m²을 D1~5에 주사하는 것이며, CCG 9921A 항암요법은 cisplatin 90 mg/m²을 D1에, VP-16 75 mg/m²을 D2~4에, cytoxan 1,500 mg/m²을 D2~3에, vincristine 1.5 mg/m²을 D1/D8/D15에 주는 것으로 3주 간격으로 시행되었다. 12명의 환자는 BEP 항암요법을 1에서 4회(중간값 2회) 받았으며 5명의 환자는 CCG 9921A 항암요법을 4에서 5회(중간값 5회) 받았고 1명의 환자는 etoposide, cisplatin 항암요법을 4회 받았다.

항암요법 3~4주 후 환자들은 방사선치료를 받았으며 진단 당시 뇌척수액에 종양 세포가 발견되었거나 자기공명영상 상 다발성 병변이 있거나 척수에 병변이 있었던 환자는 두개척수조사를 받고 나머지 환자들은 항암치료 전 병변을 기준으로 하여 국소 방사선치료(involved field radiotherapy)를 받았다. 12명의 환자가 국소 방사선치료를 39.6~54 Gy (중간값 54 Gy) 받았으며 5명의 환자는 원발 부위에 39.6~54 Gy (중간값 54 Gy), 척수에 30.6~36 Gy (중간값 36 Gy)의 두개척수조사를 받았고 1명의 환자는 치료 초기에 위험 인자는 없었지만 두개방사선조사를 38 Gy받고 원발 부위에 54 Gy까지 추가 조사를 받았다.

치료에 대한 반응은 항암요법이 끝나고 방사선치료가 시작되기 전과 방사선치료 종료 후 1~2개월에 자기공명영상을 찍어서 확인하였으며 뇌척수액에서 종양 세포가 발견되었던 환자는 다시 종양 세포 유무를 검사하였다. 생존 기간은 처음 항암제가 들어간 날을 기준으로 하여 Kaplan-Meier 방법으로 계산하였다. 추적 관찰 기간은 5에서 57개월로 중간값은 20개월이었다.

결 과

1. 환자의 특성

환자의 나이는 12에서 31세(중간값 16세)였으며 18세 이하의 환자는 10명이었고 남자는 16명, 여자는 2명이었다. 12명은 송과체에, 각각 1명씩이 안배상, 대뇌기저핵, 시상, 2명이 송과체와 안배상에, 1명이 송과체와 대뇌기저핵에 원발 병소가 있었다. 3명에서는 뇌척수액에서 종양세포가 발견되었고 5명에서는 척수나 측뇌실에서 자기공명영상 상 전이 소견이 보였다. 따라서 한 원발 병소에 병변이 국한된 환자는 12명이었다. α -fetoprotein이 증가된 환자는 없었으며 β -human chorionic gonadotropin이 1명에서 44 mIU/mL로 증가되어 있었다.

진단 당시 뇌하수체 호르몬 부족이 있었던 환자는 7명이었으며 8명은 시각 장애를 가지고 있었고 3명은 운동 장애가 있었다.

조직학적 진단은 9명은 정위적 생검, 8명은 내시경 생검, 1명은 외부 병원에서 아전적출로 하였다.

2. 치료 결과

1) 항암치료 후 반응

항암치료 후 완전 관해를 보인 환자는 5명, 부분 관해를 보인 환자는 12명, 반응이 없던 환자는 1명이었다. 항암치료의 종류 별로 볼 때 BEP 항암요법을 받은 12명 중 완전 관해를 보인 환자는 2명, CCG 9921A 항암요법을 받은 5명 중 완전 관해를 보인 환자는 3명이었고 etoposide, cisplatin 항암요법을 받은 한명은 부분 관해를 보였다.

2) 방사선치료 후 반응

방사선치료가 종료된 후 검사한 자기공명영상에서 17명은 모두 완전 관해를 보였다. 1명의 환자는 BEP 항암요법 후 부분 관해를 보였고 방사선치료 중 bleomycin으로 인한 것으로 추정되는 폐의 부작용으로 사망하여 관해 상태를 확인하지 못하였다.

Table 1. Acute Toxicities Related to Chemotherapy

	Grade 0~2			Grade 3~4		
	BEP (n=12)	9921A (n=5)	EP (n=1)	BEP (n=12)	9921A (n=5)	EP (n=1)
Neutropenia	7	0	1	5	5	0
Thrombocytopenia	11	1	0	1	4	1
Anemia	10	0	1	2	5	0
Nausea/vomiting	12	4	1	0	1	0
Hepatotoxicity	12	5	1	0	0	0
Renal	12	5	1	0	0	0
Pulmonary	11	0	1	1	0	0
Stomatitis	12	5	1	0	0	0

3) 재발과 생존율

현재까지 추적 관찰 중인 17명에서 원발 병소나 척수 혹은 다른 부위에서 재발한 환자는 없었고 4년 생존율은 94.4%였다.

4) 항암치료와 관련된 부작용

Table 1에서 보듯이 항암치료와 관련된 부작용은 대부분 혈액학적 부작용이었다. 3~4급의 혈액학적 부작용이 BEP 항암치료를 받은 12명 중 5명, CCG 9921A 항암치료를 받은 5명 모두에서 발생하였다. 4명의 환자는 백혈구 감소와 관련된 감염이 발생하여 입원이 필요하였으며 BEP 항암치료를 받은 1명에서는 폐혈성 속이 발생하였다. 비혈액학적 부작용은 심하지 않았으나 BEP 항암치료를 받은 1명이 방사선치료 중 bleomycin으로 인한 것으로 추정되는 폐의 부작용으로 사망하였고 1명에서는 vincristine으로 인한 신경 장애가 나타났다.

5) 방사선치료와 관련된 부작용

두개척수조사를 받은 5명 중 4명에서 3~4급의 혈액학적 부작용이 생겼지만 백혈구 감소와 관련된 감염은 발생하지 않았고 국소 방사선치료를 받은 환자에서는 언급할 만한 부작용은 발생하지 않았다.

18세 이하의 환자는 10명이었고 이 중 6명은 국소 방사선 치료를 받았고 이 환자들에서는 성장 장애가 관찰되지 않았다. 하지만 두개척수조사를 받은 4명 중 2명은 두개척수조사로 인한 성장 장애가 나타났다. 이들은 13세에 방사선치료를 받았으며 당시 발육 곡선에서 각각 55%, 40%에 해당하는 키였으나 치료 후 54, 56개월에는 3% 이하였고 이 환자들은 처음부터 성장 호르몬 부족은 없었다.

이 외에 새로 발생한 뇌하수체 기능 저하는 없었고 신경인지 기능에 대해 자세한 검사는 하지 않았지만 임상적으로 나타난 지능 저하는 없었다.

고안 및 결론

두개내 배아종은 방사선에 예민한 종양 중 하나로 1980년대까지는 주로 두개척수조사로 치료해왔고 대개 80~95% 정도의 완치율을 보였다.^{1~3)} 하지만 두개내 배아종이나 수모세포종, 소아 백혈병 등에서 중추신경계에 방사선치료 시 신경내분비계나 신경인지 기능의 저하, 조절 기능의 저하, 성장장애 등의 방사선으로 인한 부작용이 보고되면서 이런 부작용을 줄이고자 여러 시도가 시작되었다.^{4~8)}

그 중 하나가 척수 방사선조사를 하지 않는 것으로 Linstadt 등²⁾은 12명의 조직학적으로 확진된 두개내 배아종에서 두개방사선조사만 하였을 때 척수에서 재발된 환자는 없었다고 보고하였고 Brada 등¹⁰⁾도 두개방사선조사와 두개척수조사를 받은 환자에서 척수 부위의 재발의 정도가 다르지 않다고 발표하였다. 이후 Wolden 등¹¹⁾도 예방적 척수 조사를 하지 않았을 때 척수 부위의 재발이 2%였다고 보고하였다. 따라서 현재는 일부 병원에서는 척수 부위의 자기공명영상이나 뇌척수액에서 종양세포가 발견되지 않았을 때 예방적 척수 조사를 하지 않고 있다.

또 하나의 부작용을 줄이는 방법으로 방사선량을 줄이는 방법이 있다. 일부 저자들^{11, 12)}은 45 Gy 이상의 방사선이 필요하다 결론을 내리고 있지만 대부분 40에서 45 Gy가 적절한 방사선량이라고 거론하고 있다. 한 기관 연구로 비교적 많은 환자에 대해 보고한 Shibamoto 등¹³⁾은 19~47 Gy를 받은 31명, 48~52 Gy를 받은 28명, 54~62 Gy를 받은 25명의 10년 무병 생존율이 차이가 없었다고 보고하였고 2001년에 발표한 연구¹⁴⁾에서도 종양의 크기에 따라 2.5 cm 이하에서는 40 Gy, 2.5~4 cm에서는 45 Gy, 4 cm 이상 시 50 Gy를 주었을 때 국소 재발은 없었다고 발표하였다. 다기관 연구로 The Maligun Keimzelltumoren (MAKEI) 89 연구에서는 부작용을

줄이기 위해 일회 조사량을 1.5 Gy로 낮추어 두개척수조사 30 Gy 후 15 Gy 추가 조사를 하였을 때 5년 무병 생존율이 91%라고 발표하였다.¹⁵⁾ 따라서 현재는 두개내 배아종을 방사선 단독으로만 치료 시 대개 40~50 Gy의 방사선을 주고 있다. 하지만 두개내 배아종과 같은 조직형인 고환 정상피종이 1기인 경우 25 Gy, IIA/B인 경우 36 Gy의 방사선치료로 완치되는 점을 고려할 때 두개내 배아종도 방사선량을 더 줄일 여지가 있다고 생각되지만 아직까지 많은 수의 환자에서 시도된 적은 없다.¹⁶⁻¹⁹⁾

1980년대와 1990년대의 많은 연구에서 cisplatin, etoposide, ifosfamide, cytoxan 등이 배세포종양의 치료에 효과적이라는 연구 결과가 발표되었다.²⁰⁻²⁶⁾ 일부 저자들은 항암제 단독으로만 두개내 배아종을 치료한 결과를 발표하였고 이런 경우 대개 50% 정도에서 다시 재발하는 것으로 알려져 있다.^{27, 28)} 이 중 가장 환자수가 많은 연구인 Balmaceda 등의 결과²⁸⁾를 보면 저자들은 etoposide, bleomycin, carboplatin 항암치료 후 반수 정도에서 방사선치료가 필요하지 않았다고 결론을 내리고 있지만 57%에서 백혈구 감소와 관련된 감염이 생겨 입원이 필요하였고 10%에서 치료와 관련된 사망이 있었던 점, 재발한 환자에서 방사선치료나 다량의 항암치료가 필요하였다는 점에서 두개내 배아종에서는 항암치료만 하는 것은 일차 치료로는 인정되지 않고 있다.

따라서 두개내 배아종에서 항암치료는 방사선치료의 부작용을 줄이기 위해 먼저 항암치료를 한 후 방사선 범위와 방사선량을 줄이려는 방법으로도 주로 쓰이고 있고 항암약물 치료와 방사선치료를 병용한 결과를 1987년 Allen 등이 가장 먼저 발표하였다.⁹⁾ Allen 등은 국한된 두개내 배아종은 항암치료 후 국소 방사선치료만 하면서 방사선량은 30 Gy로 낮추어 치료하였고 파종성 종양인 경우 두개척수조사 20~36 Gy 후 원발 부위에 30~55 Gy까지 추가 조사를 하였다. 11명 중 10명은 항암제에 완전 관해를 보였고 추적 기간 동안 10명은 무병 상태를 유지하였다. Jereb 등²⁹⁾은 1990년에 cyclophosphamide 항암치료 후 30~45 Gy 국소 방사선치료를 하여 모두 무병 상태를 유지한 결과를 발표하였다. 이후에 여러 병원에서 다양한 항암제를 병용하면서 국한된 종양인 경우 방사선량을 낮추어 국소 방사선치료를 하고 파종성 종양인 경우 방사선량만 낮추어 두개척수조사를 한 결과를 1990년대 후반부터 발표하였다.³⁰⁻³⁵⁾

항암제로는 EP (cisplatin, etoposide), ICE (ifosfamide, cytoxan, etoposide)가 주로 쓰이고 있고 2에서 4회의 약물치료 이후 방사선치료를 하였다. 국소 방사선치료 시 표적부피는 대개 항암치료 전 종양에서 1.5~2 cm 거리를 두어 정하였고

방사선량은 Allen 등³⁰⁾과 Buckner 등³⁴⁾은 항암치료의 반응에 따라 방사선량을 달리 하여 완전 관해를 보인 경우 30.6 Gy를 주고 완전 관해가 아닌 경우 Allen 등은 50.4 Gy, Buckner 등은 54 Gy를 주었다. 다른 저자들은 항암치료의 반응에 상관없이 24~40 Gy의 다양한 방사선량을 주었다. 항암치료 후 대부분의 환자는 완전 관해 혹은 부분 관해를 보였고 항암치료와 관련된 부작용은 대개 골수 기능의 저하와 관련된 부작용이었고 일부 환자에서 이상감각, deep tendon reflex의 저하, 내이독성 같은 부작용과 항암치료 중 일부 요붕증 환자에서 전해질 이상 등의 부작용이 발생하였다. 현재까지 발표된 논문에서 항암치료와 관련된 사망은 발생하지 않았고 25~57개월의 중간 추적 관찰 기간 중 재발은 10% 이하로 방사선치료 단독과 비교 시 치료 성적은 떨어지지 않았다. 이 연구와 비교하면 서울대학교 병원의 방사선량은 54 Gy로 다른 논문에서 보다 많았고 치료 결과를 비교할 때 항암치료 후 반응은 다르지 않았고 항암치료와 관련된 부작용도 크게 다르지 않았으나 서울대학교 병원에서는 BEP를 받은 12명 중 1명에서 치료와 관련된 사망이 발생하였다. Bleomycin을 투여한 환자의 약 10%에서 폐섬유화가 발생하고 그 중 1~2%에서 사망이 초래되는 점을 감안하면 아직 치료받은 환자 수가 많지 않은 관계로 타당한 부작용의 분석을 위해서는 좀더 많은 환자의 결과가 있어야 될 것으로 보인다. 모든 치료가 종결된 후 현재(20개월 중간 추적 관찰 기간)까지 재발은 없는 상태로 치료 성적을 비교하기 위해서는 좀더 관찰이 필요하지만 지금까지는 비슷한 치료 성적을 보이고 있다. 위에서 언급하였듯이 서울대학교 병원의 방사선량은 다른 병원에서보다 많았고 원발 병소에 24~30 Gy의 방사선치료 후 추적 관찰이 3년 이상인 다른 연구에서 재발이 더 이상 증가하지 않았던 점을 고려한다면 앞으로 치료받을 환자에서는 방사선량의 감소도 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

두개내 배아종에서 방사선치료 단독으로도 치료 결과가 좋지만 방사선치료의 범위와 양을 줄여 방사선치료의 부작용을 줄이기 위해 항암치료를 같이 하고 있지만 현재까지 두 치료 방법에 따른 신경내분비계나 신경인지 기능, 성장장애, 생식 기능의 장애 등의 만성 부작용을 비교한 논문은 없는 상태이다. Kitamura 등³⁵⁾은 치료 전 내분비계와 신경인지 기능 검사에서 송과체 부위의 종양 환자는 intelligence quotient (IQ)와 뇌하수체 호르몬이 정상인 경우가 대다수이지만 신경뇌하수체계의 종양이 있을 때 이미 IQ가 떨어져 있고 뇌하수체 호르몬 감소가 많았다는 결과를 발표하면서 치료로 인한 부작용의 분석 시 치료 전 검사의 중요성을 강조

하였다. Buckner 등³⁴⁾은 치료 후 36개월까지 관찰한 정신측정 검사(psychometric test)를 한 5명에서 치료로 인한 인지 기능의 감소는 없었다고 하였지만 이 환자들은 모두 8세 이상으로 더 어린 소아에서는 치료의 영향 유무에는 결론을 내릴 수는 없다. Fouladi 등³²⁾은 후향적 비교에서 치료 후 뇌하수체 호르몬 감소가 근치적 방사선치료를 받은 8명 중 1명에서 생겼고 전보조화학요법 후 방사선치료를 받은 8명에서는 나타나지 않았다고 하였지만 환자 수가 너무 작아서 방사선량의 감소가 호르몬 감소에 영향을 주는지는 알기 힘들다.

현재까지 나온 방사선과 항암치료를 병용한 논문에서 방사선치료만의 결과와 비교 시 치료 성적은 비슷하였지만 실제로 항암치료 시 입원이 필요하고 항암치료 약물로 많이 쓰이는 cisplatin이 신경, 신장, 생식 기능에 부작용을 일으킬 수 있으며 etoposide는 골수계 백혈병 등의 이차암을 일으킬 수 있다는 점을 고려할 때 방사선치료의 만성 부작용뿐 아니라 항암제의 만성 부작용을 분석하기 위해서도 더 오랜 기간 동안의 관찰이 필요하고 이런 분석의 결과가 나온 이후에 방사선치료 단독에 비해 방사선과 항암치료의 병용이 얼마나 효과적인지 또는 부작용이 실제로 적은 치료인지 알 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로, 서울대병원의 조직학적으로 확진된 두개내 배아종의 전보조화학요법 후 방사선치료는 18명의 환자를 분석하였을 때 이전의 근치적 방사선치료와 동일한 성적을 얻었으며 위험 인자가 없는 환자에서는 방사선치료의 범위를 전뇌척수에서 원발 병소로 줄일 수 있었고 병소가 국한된 소아 환자에서는 척수 부위를 방사선치료 범위에서 제외함으로써 발육 저하의 부작용을 피할 수 있었으나 향후 방사선량의 감소가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985;63:155-167
- Linstadt D, Wara WM, Edwards MS, Hudgins RJ, Sheline GE. Radiotherapy of primary intracranial germinomas: the case against routine craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:291-297
- Hardenbergh PH, Golden J, Billet A, et al. Intracranial germinoma: the case for lower dose radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:419-426
- Duffner PK, Cohen ME, Thomas PR, Lansky SB. The long-term effects of cranial irradiation on the central nervous system. *Cancer* 1985;56:1841-1846
- Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol* 1992;10:1390-1396
- Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:87-94
- Shalet SM. Radiation and pituitary dysfunction. *N Engl J Med* 1993;328:131-133
- Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 1994;12:627-642
- Allen JC, Kim JH, Packer RJ. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed germ cell tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 1987;67:65-70
- Brada M, Rajan B. Spinal seeding in cranial germinoma. *Br J Cancer* 1990;61:339-340
- Wolden SL, Wara WM, Larson DA, Prados MD, Edwards MS, Sneed PK. Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:943-949
- Haddock MG, Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ. Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:915-923
- Shibamoto Y, Takahashi M, Abe M. Reduction of the radiation dose for intracranial germinoma: a prospective study. *Br J Cancer* 1994;70:984-989
- Shibamoto Y, Sasai K, Oya N, Hiraoka M. Intracranial germinoma: radiation therapy with tumor volume-based dose selection. *Radiology* 2001;218:452-456
- Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 1999;17:2585-2592
- Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C, et al. Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:321-326
- Sultanem K, Souhami L, Benk V, et al. Para-aortic irradiation only appears to be adequate treatment for patients with stage I seminoma of the testis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:455-459
- Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, et al. Management of stage II seminoma. *J Clin Oncol* 1998;16:290-294
- Zagars GK, Pollack A. Radiotherapy for stage II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:643-649
- Allen JC, Bosl G, Walker R. Chemotherapy trials in recurrent primary intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 1985; 3:147-152
- Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE, et al. Cyclic chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin plus vinblastine and bleomycin in advanced germinal tumors. Results with 100 patients. *Am J Med* 1986;81:219-228

22. Kobayashi T, Yoshida J, Ishiyama J, Noda S, Kito A, Kida Y. Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for malignant intracranial germ-cell tumors. An experimental and clinical study. *J Neurosurg* 1989;70:676-681
23. Patel SR, Buckner JC, Smithson WA, Scheithauer BW, Groover RV. Cisplatin-based chemotherapy in primary central nervous system germ cell tumors. *J Neurooncol* 1992;12:47-52
24. Calaminus G, Bamberg M, Baranzelli MC, et al. Intracranial germ cell tumors: a comprehensive update of the European data. *Neuropediatrics* 1994;25:26-32
25. Heideman RL, Kovnar EH, Kellie SJ, et al. Preirradiation chemotherapy with carboplatin and etoposide in newly diagnosed embryonal pediatric CNS tumors. *J Clin Oncol* 1995;13:2247-2254
26. Roth BJ. The role of ifosfamide in the treatment of testicular and urothelial malignancies. *Semin Oncol* 1996;23:19-27
27. Yoshida J, Sugita K, Kobayashi T, et al. Prognosis of intracranial germ cell tumours: effectiveness of chemotherapy with cisplatin and etoposide (CDDP and VP-16). *Acta Neurochir* 1993;120:111-117
28. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, et al. Chemotherapy without irradiation—a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol* 1996;14:2908-2915
29. Jereb B, Zupancic N, Petric J. Intracranial germinoma: report of seven cases. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7:183-188
30. Allen JC, DaRosso RC, Donahue B, Nirenberg A. A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central nervous system. *Cancer* 1994;74:940-944
31. Sawamura Y, Shirato H, Ikeda J, et al. Induction chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy for newly diagnosed central nervous system germinoma. *J Neurosurg* 1998;88:66-72
32. Fouladi M, Grant R, Baruchel S, et al. Comparison of survival outcomes in patients with intracranial germinomas treated with radiation alone versus reduced-dose radiation and chemotherapy. *Childs Nerv Syst* 1998;14:596-601
33. Bouffet E, Baranzelli MC, Patte C, et al. Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multicentre SFOP experience. *Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. Br J Cancer* 1999;79:1199-1204
34. Buckner JC, Peethambaram PP, Smithson WA, et al. Phase II trial of primary chemotherapy followed by reduced-dose radiation for CNS germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999;17:933-940
35. Kitamura K, Shirato H, Sawamura Y, Suzuki K, Ikeda J, Miyasaka K. Preirradiation evaluation and technical assessment of involved-field radiotherapy using computed tomographic (CT) simulation and neoadjuvant chemotherapy for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:783-788

Abstract

Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy for the Histology-confirmed Intracranial Germinoma - Preliminary Report

Young Ju Noh, M.D.*, Hak Jae Kim, M.D.*, Dae Seog Heo, M.D.†, Hee Yung Shin, M.D.† and Il Han Kim, M.D.*§

*Department of Therapeutic Radiology, †Internal Medicine, and †Pediatrics, §Cancer Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We intended to decrease late CNS reaction after radical radiotherapy for an intracranial germinoma by using combined neoadjuvant chemotherapy and involved-field radiotherapy. The efficacy in terms of its acute toxicity and short-term relapse patterns was analyzed.

Materials and Methods: Eighteen patients were treated with combined neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy between 1995 and 2001. The chemotherapy regimen used was the Children's Cancer Group (CCG) 9921A (cisplatin, cyclophosphamide, VP-16, vincristine) for 5 patients younger than 16 years, BEP (bleomycin, VP-16, cisplatin) for 12 patients, and EP (VP-16, cisplatin) for 1 patient. The radiotherapy covered the whole craniospinal axis for 5 patients, the whole brain for 1, and the partial brain (involved field) for 12. The primary lesion received tumour doses between 3,960 and 5,400 cGy.

Results: The male to female ratio was 16:2 and the median age was 16 years old. The tumors were located in the pineal gland in 12 patients, in the suprasellar region in 1, in the basal ganglia in 1, in the thalamus in 1. Three patients had multiple lesions and ventricular seedings were shown at MRI. In 3 patients, tumor cells were detected in the cerebrospinal fluid and MRI detected a spinal seeding in 2 patients. The response to neoadjuvant chemotherapy was complete remission in 5 patients, partial remission in 12, and no response in 1. However, after radiotherapy, all except 1 patient experienced complete remission. The toxicity during or after chemotherapy greater than or equal to grade III was remarkable; hematologic toxicity was observed in 11 patients, liver toxicity in none, kidney toxicity in none, and gastrointestinal toxicity in one. One patient suffered from bleomycin-induced pneumonitis. Radiotherapy was therefore stopped and the patient eventually died of respiratory failure. The other 17 are alive without any evidence of disease or relapse during an average of 20 months follow-up.

Conclusion: A high response rate and disease control was experienced, which was the same as observed other studies and the morbidity from chemotherapy-induced toxicity was similar. With these results, the results from adjuvant chemotherapy and involved-field radiotherapy cannot be concluded to be equal to those from extended-field radiotherapy. The long term follow-up study on later complications are required in order to draw definite conclusions on the optimal management with minimum side effects.

Key Words: Intracranial germinoma, Neoadjuvant chemotherapy, Radiotherapy