전정신경초종 환자에서 사이버나이프 방사선수술의 장기간 결과

¹경상대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실, ²성균관대학교 삼성서울병원 이비인후과학교실, ³창원경상대학교병원 이비인후과, ⁴경상대학교 의학전문대학원 방사선종양학과교실

이호중¹, 임채동¹, 박현우², 허동구^{1,3}, 정호진⁴, 안성기¹

Long-Term Results of CyberKnife Radiosurgery for Vestibular Schwannoma

Ho Joong Lee¹, Chae Dong Yim¹, Hyun Woo Park², Dong Gu Hur^{1,3}, Ho Jin Jeong⁴, Seong-Ki Ahn¹

¹Department of Otorhinolaryngology, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju; ²Department of Otorhinolaryngology, Samsung Seoul Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ³Department of Otorhinolaryngology, Changwon Gyeongsang National University Hospital, Changwon; ⁴Department of Radiation Oncology, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

• Received Feb 12, 2017
• Revised Feb 20, 2017
• Accepted Feb 24, 2017

• Corresponding Author:
Seong-Ki Ahn
Department of Otorhinolaryngology,
Gyeongsang National University Hospital,
Gyeongsang National University School of
Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727,
Korea
Tel: +82-55-750-8178
Fax: +82-55-759-0613
E-mail: skahn@gnu.ac.kr

• Copyright © 2017 by
The Korean Balance Society.
All rights reserved.

• This is an open access article distributed under the terms
of the Creative Commons Attribution Non-Commercial
License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)
which permits unrestricted non-commercial use, dis-
tribution, and reproduction in any medium, provided the
original work is properly cited.

Objective: Since the 2000s, CyberKnife radiosurgery (CKRS) is either a primary or an adjunct management approach used to treat patients with vestibular schwannoma (VS). The goals of CKRS are prevention of tumor growth, preservation of cranial nerve function and prevention of new neurologic deficiencies. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of CKRS, in terms of tumor control, hearing preservation, and complications.

Methods: Forty patients with VS underwent CKRS as a treatment modality for from January 2010 to February 2016. The long term results of 32 patients were evaluated who received CKRS as primary treatment. 8 patients presented with previously performed surgical resection. Information related to clinical history, Brain MRI and outcomes of patients with VS collected retrospectively by reviewing patient's chart and telephone survey.

Results: The mean tumor volume was 3.3 cm³ and the mean follow-up was 41 months. The most recent follow-up showed that tumor size decreased in 17 patients (42.5%), displayed no change in 19 patients (47.5%), and increased in 4 patients (10%). Progression-free survival rates after CKRS at 1, 3, and 5 years were 95%, 90%, and 90%. After CKRS, 13 patients experienced hearing degradation. The overall rate of preservation of serviceable hearing at the long-term follow-up was 60%. Vertigo, ataxia, and headache were improved after CKRS compared with pretreated status. But, facial weakness, trigeminal nerve neuropathy, and tinnitus were worsen.

Conclusion: CKRS provide an excellent tumor control rate and a comparable hearing preservation rate in VS patients. Also CKRS is associated with low rate of cranial neuropathy, other complications.

Res Vestib Sci 2017;16(1):23-28

Keywords: Vestibular schwannoma; Radiosurgeries; Follow-up studies

서 론

전정신경초종은 전체 뇌종양의 6%-10% 정도를 차지하고, 조직병리학적으로 양성 종양이며, 8번 뇌신경에서 기원하는 것으로 알려져 있다.¹ 전정신경초종의 발생 빈도는 노령 인구의 증가와 magnetic resonance imaging (MRI)의 발달로 인해 증가하고 있는 추세이다.² 현재 이 종양의 치료 방법은 종양의 크기, 위치, 환자의 나이, 청력 등을 고려하여 경과관찰, 수술적 절제, 방사선수술 세 가지로 나뉘어진다.^{1,3} 수술적 절제가 전정신경초종의 표준 치료로 오랜 기간 동안 행해져 오다 1967년 Leksell에 의해 감마나이프 치료기가 도입되면서 방사선수술이 다른 치료방법의 하나로써 대두되기 시작하였다. 초기의 방사선수술인 감마나이프는 적은 부위에 고선량의 방사선량을 집중 조사하는 방법으로, 침습적인 고정기구를 장착해야 하며 이로 인한 환자의 불편감이 크고 1회에 치료를 끝내야 하는 제한 때문에 주로 두개내 악성 종양에 사용되었고, 두개의 병변에 대해서는 매우 제한적으로 사용되어왔다. 하지만 사이버나이프는 이러한 기존 방사선수술의 한계점을 극복한 새로운 치료법이라고 할 수 있다. 사이버나이프 방사선수술 장치의 가장 차별화된 특징은 기존의 침습적인 고정기구 없이 신체골격영상 및 신체 내에 주로 종양내부나 근처에 삽입된 금침의 좌표를 실시간 영상 촬영하여 종양의 위치를 감지하고 추적해서 방사선을 조사할 수 있다는 점이다.^{4,5} 따라서 두개내 종양뿐만 아니라 전신의 암치료에도 광범위하게 사용될 수 있다. 기존에 많은 연구를 통해 전정신경초종에 대한 수술적 절제 혹은 감마나이프 치료의 결과는 보고되어 왔지만, 사이버나이프 방사선수술은 상용화된 지 얼마 안되었기 때문에 장기간의 치료 결과와 안전성에 대한 보고는 많지 않다. 이에 저자는 전정신경초종에 대한 일차치료 또는 부가치료로써 시행된 사이버나이프 방사선수술의 장기간의 치료 결과와 안전성에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

전정신경초종을 진단받고 2010년 3월부터 2016년 2월까지 경상대학교병원에서 사이버나이프 방사선수술을 시행받은 환자 40명을 대상으로 후향적으로 전자의무기록 분석 및 전화설문조사를 통해 연구를 진행하였다. 사이버나이프 방사선수술의 적응증은 70세 이상의 고령의 환자, 수

술 후 종양이 남아 있는 환자, 마취 및 수술의 위험성이 높은 환자, 종양의 직경이 3.5 cm 이하인 환자, 뇌간의 압박 징후가 없는 환자에 한해 시행되었다. 방사선수술은 미국 Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받은 CyberKnife (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA)의 6MV X-선을 이용하여 총 방사선량 18-60 Gy를 3회 혹은 5회에 걸쳐 조사하였다. 종양의 크기 변화는 뇌자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)를 통해 확인하였고, 수술 후 3개월 혹은 6개월째 첫 follow-up MRI 촬영하고, 수술 후 1년째 두 번째 follow-up MRI를 촬영하였으며, 이후는 매년마다 MRI follow-up을 시행하였다. 종양의 직경이 1 mm 이상의 변화가 있는 경우 종양의 크기가 증가 또는 감소로 정의하였다. 또 종양의 크기가 작아지거나 변화가 없는 경우를 치료 효

Table 1. Patient demographics

Characteristic	Value
No. of patient	40
Sex	
Male	16
Female	24
Age (yr)	
Mean	63
Range	30-82
Side of tumor	
Right	22
Left	18
Extent of tumor (Koos classification ^{a)})	
Gr 1	18
Gr 2	13
Gr 3	7
Gr 4	2
Tumor size (cm ³)	
Before treatment	3.31 (0.1-14)
After treatment	
Decreased	2.28
No change	3.12
Increased	4.46
Change of tumor size (no. of patients)	
Decreased	17
No change	19
Increased	4
Treatment policy	
CKRS	32
Prior resection (Sx+CKRS)	8
Average follow-up (mo)	41 (6-77)

Sx, surgery; CKRS, CyberKnife radiosurgery.

^{a)}Koos classification: Gr 1, intracanalicular; Gr 2, extrameatal, not reaching to brainstem; Gr 3, extrameatal reaching brainstem, not shifting brainstem; Gr 4, shifting brainstem.

과가 있는 것으로 간주하였다. 환자들의 청력은 치료 전과 후에 순음청력검사를 시행하여 Gardner-Robertson scale에 따라 분류하였는데, 1등급은 0-30 dB, 2등급은 31-50 dB, 3등급은 51-90 dB, 4등급은 91 dB 이상인 경우이며, 사회적응청력(serviceable hearing)은 1등급 또는 2등급에 해당하는 경우로 정의하였다. 또 전정신경초종을 가진 환자에서 나타날 수 있는 안면 마비, 삼차신경병증, 이명, 어지럼, 보행장애, 두통 등의 유무를 치료 전후로 조사하였고, 사이버나이프 방사선수술로 인한 합병증 발생 여부를 조사하였다. 통계 분석은 SPSS ver. 21.0 (SPSS inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하였고, 종양의 성장 억제율(progression-free survival)은 Kaplan-Meier test를, 치료와 증상 호전과의 연관성을 알아보기 위해 chi-square test를 통해 분석하였다. 통계학적 유의수준은 p -value < 0.05로 하였다.

결 과

사이버나이프 방사선수술을 받은 40명 환자들의 평균연령은 63세였고, 남자가 16명, 여자가 24명이었다. 32명의 환자는 일차 치료로 사이버나이프 방사선수술을 시행받았고, 나머지 8명의 환자는 수술적 절제를 시행받은 후 사이버나이프 방사선수술을 시행받았다. 종양의 위치는 우측 22명, 좌측이 18명이었고, 종양의 범위는 내이도에 국한되어 있는 환자가 18명, 내이도를 벗어나 있으면서 뇌간까지

도달하지 못한 환자가 13명, 내이도를 벗어나 뇌간까지 도달해 있으나, 뇌간의 변형을 일으키지 않은 환자가 7명, 내이도를 벗어나 뇌간까지 뻗어있으면서 뇌간의 변형을 일으킨 환자가 2명이었다. 추적관찰 기간은 6개월에서 77개월로 평균 추적관찰 기간은 41개월이었다. 종양의 평균 부피는 3.31 cm^3 (range, $0.1\text{--}14 \text{ cm}^3$)였고, 외래에서 가장 최근에 시행한 MRI상에서 종양의 크기가 감소한 환자는 17명(42.5%), 크기 변화가 없는 환자가 19명(47.5%), 증가한 환자가 4명(10%)이었다. 사이버나이프 방사선수술 후 크기가 감소한 환자는 치료 전보다 3분의 2 크기 수준으로 작아졌다($3.31 \text{ cm}^3 \rightarrow 2.28 \text{ cm}^3$) (Table 1). Kaplan-Meier 통계 분석에 따르면 사이버나이프 방사선 수술 후 1년, 3년, 5년째 종양 성장 억제율은 95%, 90%, 90%였다(Figure 1).

총 40명 환자 중 치료 전 청력을 Gardner-Robertson scale에 따라 나누었을 때 I 등급이 9명, II 등급이 11명, III 등급이 6명, IV 등급이 14명이었고, 치료 후 I 등급이 5명, II 등급이 7명, III 등급이 8명, IV 등급이 20명이었다(Figure 2). 치료 후 청력보존율은 67.5%였고, 사회적응청력 보존율은 60%였다. Kaplan-Meier 통계 분석에 따르면 사회적응청력을 가진 환자들의 사이버나이프 방사선수술 후 1년, 3년, 5년째 청력 보존율은 70%, 55%, 45%였다(Figure 3).

치료 전 안면마비가 있는 환자는 5명이었으나, 치료 후에 7명으로 늘었으며, 마비의 정도도 그대로거나 증가하였다. 안면 부위의 감각이상 및 통증 등을 호소하는 삼차신경

Figure 1. Kaplan-Meier progression-free survival rate in all patient with vestibular schwannoma after cyber knife radiosurgery. The progression-free survival rates after CKRS at 1, 3, and 5 years were 95%, 90%, and 90%. CKRS, cyber knife radiosurgery.

Figure 2. Hearing preservation, results before and after treatment with CKRS. Gardner-Robertson scale: I, 0-30 dB (good hearing); II, 31-50 dB (useful hearing); III, 51-90 dB (non-useful hearing); IV, >91 dB (poor hearing). CKRS, cyber knife radiosurgery.

Figure 3. Kaplan-Meier curve of actuarial preservation of serviceable hearing (i.e., Gardner-Robertson scale I-II) among the patients of this study. The preservation rates of serviceable hearing after CKRS at 1, 3, and 5 years were 70%, 55%, and 45%. CKRS, cyber knife radiosurgery.

Table 2. Improvement of signs and symptoms after CKRS in patients with vestibular schwannoma

Clinical feature	Pre-CKRS	Post-CKRS	p-value
FN affection	5	7	NS
TN affection	3	7	NS
Tinnitus	12	15	NS
Vertigo	9	5	0.065
Ataxia	4	1	0.10
Headache	7	4	0.013

CKRS, cyber knife radiosurgery; FN, facial nerve; NS, not significant; TN, trigeminal nerve.

병증의 환자도 치료 전에 3명이었는데 치료 후 7명으로 증가하였다. 이명을 호소하는 환자도 치료 전 12명에서 치료 후 15명으로 증가하였다. 그에 반해 어지럼과 보행장애가 있는 환자는 치료 전 각각 9명, 4명에서 5명, 1명으로 감소하였고, 두통을 호소하는 환자도 7명에서 4명으로 줄었으며, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다(Table 2).

또한 사이버나이프 방사선수술 후 삼차신경병증의 악화로 수술적 치료가 필요한 환자가 1명이 있었다. 그리고 사이버나이프 방사선수술을 받고 12시간내에 5명의 환자에서 오심과 구역의 증상을 호소하였고, 3명의 환자에서 일시적인 심한 두통을 호소하였다.

고 찰

전정신경초종은 전정신경에서 기원하여 크기가 증가함에 따라 와우신경과 안면신경, 뇌간까지 압박할 수 있다.⁶ 하지만 아직도 전정신경초종의 자연사는 충분히 밝혀지지 않았다. 70%의 전정신경초종 환자에서 종양의 성장이 자발적으로 억제되거나, 수년 또는 수십 년에 걸쳐서 천천히 성장한다는 보고가 있다.⁷ 이러한 양성의 종양학적 특성에도 불구하고, 초기에 전정신경초종 환자들의 치료 방법으로 수술적 절제가 표준 치료로 행해져 왔다. 하지만 수술적 절제는 뇌척수액 유출, 두개내 출혈, 경련 및 신경학적 이상 등의 심각한 합병증이 종종 발생한다.⁸ 이러한 까닭으로 전정신경초종의 치료 방법으로 수술보다 비침습적인 방사선수술이 각광받기 시작하였다. 방사선수술의 종양 억제 기전은 종양세포의 괴사를 일으키거나, 염색체 및 세포내 소기관의 손상을 통해 세포 분열을 정지시키거나, 종양에 영양분을 공급하는 혈관을 손상시키는 것이다.⁹

방사선수술의 초기에는 감마나이프가 제한적으로 사용되어 오다가 2000년대 들어서는 사이버나이프가 상용화되기 시작하였다. 감마나이프와 비교하여 사이버나이프의 차별화된 특징은 침습적인 고정기구 없이 자유롭게 움직이는 로봇 말단기를 포함한 콤팩트한 선형가속기와 실시간 치료영상을 얻을 수 있는 영상촬영기 및 호흡운동 감지 카메라 등을 이용하여 계획된 표적 위치에 정확한 조사가 가능하여 종양의 억제 뿐만 아니라 청력을 비롯한 뇌신경 기능의 보존에 유리하다는 이유 등으로 각광을 받게 되었다.¹⁰ 그러나 상용화된 지 얼마 안 된 관계로 전정신경초종에 대한 사이버나이프 방사선수술의 결과에 대한 보고가 아직 많지는 않다. 우리 연구에서는 사이버나이프 방사선수술 후 전정신경초종의 성장 억제율은 1년째 95%, 3년째 90%, 5년째 90%였다. 이는 기존에 보고된 수술적 절제나 감마나이프 치료결과와 비슷한 종양 억제율을 보였다. 전정신경초종의 치료에 있어 종양의 억제와 더불어 중요하게 고려되어야 할 사항은 청력을 비롯한 뇌신경 기능의 보존이다. 우리 연구에 포함된 환자들을 Gardner-Robertson scale에 의거하여 청력의 정도를 분류하였을 때, 사이버나이프 방사선수술 후 41개월의 평균 추적관찰 기간 동안에 60%의 사회적응청력 보존율을 보였는데, 이는 기존에 보고된 전정신경초종에 대한 수술적 절제에 비해서 우수한 결과를 보였고, 감마나이프와는 비슷한 결과를 보였다.¹¹⁻¹⁵

전정신경초종 환자에서 흔히 보이는 증상들인 안면운동

장애, 안면 부위의 감각이상이나 통증을 호소하는 삼차신경병증, 이명은 사이버나이프 방사선수술 후에도 그대로거나 약간 증가하는 경향을 보였으나, 어지럼과 보행장애, 두통은 감소하는 경향을 보였다. 이는 전정신경초종에 대해 외과적인 수술을 받은 환자와 비교했을 때 뇌신경 기능의 보존이라는 측면에서 우수한 결과를 보였다.¹⁶

우리 연구가 가지는 한계를 살펴보자면, 첫 번째는 후향적으로 이루어진 연구라는 점, 두 번째는 환자 표본수가 적고, 추적관찰기간이 비교적 짧다는 점이다. 세 번째는 안면마비, 삼차신경병증, 이명, 어지럼 등의 증상들의 치료 전과 후의 변화를 객관적으로 보여주는 검사를 시행하지 못한 점이다.

결 론

전정신경초종 환자의 치료 방법 중 하나인 사이버나이프 방사선수술은 적절한 환자군을 선택하여 적용된다면 기존의 다른 치료에 비해 종양 억제율이 높고, 뇌신경기능의 보존에 우수하며, 비침습적이며 합병증 발생률이 낮다는 점에서 가치를 가진다고 하겠다.

중심 단어: 전정신경초종, 방사선수술, 추적 연구

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Lassaletta L, Gavilan J. An update on the treatment of vestibular schwannoma. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009;60:131-40.
2. Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. The natural history of vestibular schwannoma. *Otol Neurotol* 2006;27:547-52.
3. Dutta D, Balaji Subramanian S, Murli V, Sudahar H, Gopalakrishna Kurup PG, Potharaju M. Dosimetric comparison of Linac-based (BrainLAB®) and robotic radiosurgery (CyberKnife®) stereotactic system plans for acoustic schwannoma. *J Neurooncol* 2012;106:637-42.
4. Kuo JS, Yu C, Petrovich Z, Apuzzo ML. The CyberKnife stereotactic radiosurgery system: description, installation, and an initial evaluation of use and functionality. *Neurosurgery* 2003;53:1235-9.
5. Romanelli P, Schweikard A, Schlaefter A, Adler J. Computer

- aided robotic radiosurgery. *Comput Aided Surg* 2006;11: 161-74.
6. **Johnson GC.** Genesis and pathology of tumors of the nervous system. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1990;5:210-22.
7. **Valentino V, Raimondi AJ.** Tumour response and morphological changes of acoustic neurinomas after radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;133:157-63.
8. **Wiegand DA, Ojemann RG, Fickel V.** Surgical treatment of acoustic neuroma (vestibular schwannoma) in the United States: report from the Acoustic Neuroma Registry. *Laryngoscope* 1996;106:58-66.
9. **Song CW, Cho LC, Yuan J, Dusenbery KE, Griffin RJ, Levitt SH.** Radiobiology of stereotactic body radiation therapy/stereotactic radiosurgery and the linear-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:18-9.
10. **Ishihara H, Saito K, Nishizaki T, Kajiware K, Nomura S, Yoshikawa K, et al.** CyberKnife radiosurgery for vestibular schwannoma. *Minim Invasive Neurosurg* 2004;47:290-3.
11. **Brown M, Ruckenstein M, Bigelow D, Judy K, Wilson V, Alonso-Basanta M, et al.** Predictors of hearing loss after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas: age, cochlear dose, and tumor coverage. *Neurosurgery* 2011;69:605-13.
12. **Kim YH, Kim DG, Han JH, Chung HT, Kim IK, Song SW, et al.** Hearing outcomes after stereotactic radiosurgery for unilateral intracranial vestibular schwannomas: implication of transient volume expansion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:61-7.
13. **Collen C, Ampe B, Gevaert T, Moens M, Linthout N, De Ridder M, et al.** Single fraction versus fractionated linac-based stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma: a single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:e503-9.
14. **Roos DE, Potter AE, Zacest AC.** Hearing preservation after low dose linac radiosurgery for acoustic neuroma depends on initial hearing and time. *Radiother Oncol* 2011;101:420-4.
15. **Ryckaczewski B, Zabek M.** A meta-analysis of treatment of vestibular schwannoma using Gamma Knife radiosurgery. *Contemp Oncol (Pozn)* 2014;18:60-6.
16. **Wolbers JG, Dallenga AH, Mendez Romero A, van Linge A.** What intervention is best practice for vestibular schwannomas? A systematic review of controlled studies. *BMJ Open* 2013;3:pii: e001345.