

천막상부 악성 교종에 대한  
Temozolomide 치료

연세대학교 대학원  
의 과 학 과

권 흠 대

천막상부 악성 교종에 대한  
Temozolomide 치료

지도 최 중 언 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2004 년 12 월 일

연세대학교 대학원

의 과 학 과

권 흠 대

# 권흥대의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2004 년 12 월 일

## 감사의 글

본 논문은 뇌종양에 대한 수 년간의 임상경험을 토대로 연구된 것으로, 앞으로 뇌종양 치료에 도움이 되기를 바라는 마음에서 정리하였습니다. 이 논문이 나오기까지 커다란 윤곽에서부터 세밀한 부분에 이르도록 지도하여 주신 김동석 교수님, 유철주 교수님께 감사를 드리며, 특히 전공의 시절부터 지금까지 언제나 부모님처럼 지도하여 주신 최중언 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 그리고 신경외과학 교실의 여러 선생님들과 안계순 실장님을 비롯한 비서실 직원들, 많은 도움을 주신 의무기록실 담당자들께도 이 자리를 통해 고마움을 표합니다.

끝으로 오늘이 있기까지 혼신의 힘으로 자식을 키웠으나 열매를 보지 못해 애타하셨던 아버님과 끝 없는 사랑과 관심으로 저를 키워 주신 어미님, 항상 격려해 주신 장인, 장모님께도 감사합니다. 아울러 힘들어도 내색하지 않고 연구에 전념할 수 있도록 헌신적으로 내조해 준 사랑하는 아내 희정과 두 딸 윤과 준에게 진심으로 이 논문을 바칩니다.

“To my wife, daughters, and parents”

저자

# 차 례

그림 차례	iii
표 차례	iv
국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	7
1. 종양 제거술	8
2. 방사선치료	8
3. 항암치료	9
4. 추적 관찰 및 재발의 판정	9
5. 통계처리	11
III. 결과	12
1. 환자들의 임상적 특징	12
2. 치료방법에 따른 평균 생존기간	13
3. 치료방법에 따른 종양의 반응	17
4. 항암 치료 방법에 따른 합병증	18
5. 종양의 적출 정도와 생존율	19
6. Karnofsky Performance Score 에 따른 생존율	21
7. 방사선치료 용량에 따른 분석	23
8. Temozolomide 치료 횟수에 따른 분석	25
9. 증상의 발현 기간에 따른 분석	26
IV. 고찰	28
1. 생존기간	28

2. 종양의 적출 정도 . . . . .	31
3. 방사선치료 . . . . .	31
4. Temozolomide 치료 횟수 . . . . .	32
5. 항암치료의 합병증 . . . . .	33
6. 예후인자 . . . . .	34
7. 제한점 . . . . .	35
V. 결 론 . . . . .	36
참고문헌 . . . . .	37
영문요약 . . . . .	42

## 그림 차례

그림 1. 평균생존기간 . . . . .	14
그림 2-1,2-2. 재발 시점에 따른 생존율 . . . . .	16
그림 3-1,3-2. 종양 적출 정도에 따른 생존율 . . . . .	20
그림 4-1,4-2. Karnofsky performance score 에 따른 생존율 . . . . .	22
그림 5-1,5-2. 방사선치료 용량에 따른 생존율 . . . . .	24
그림 6. Temozolomide 치료 반복 횟수에 따른 생존율 . . . . .	25
그림 7-1,7-2. 증상의 발현 기간에 따른 생존율 . . . . .	27

## 표 차례

표 1. 치료에 따른 종양의 반응 정도(세계보건기구 지침) . . . . .	10
표 2. 환자들의 임상적 특징 . . . . .	13
표 3. 두 가지의 항암요법에 따른 악성교종의 치료반응 . . . . .	17
표 4. 항암요법에 따른 합병증 . . . . .	18
표 5. 악성교종 환자의 생존과 관련된 예후 인자 분석 . . . . .	35



국문요약

## 천막상부 악성 교종에 대한

### Temozolomide 치료

배경 및 목적: 최근에 새로운 항암제인 temozolomide 가 도입되어 악성 교종 환자의 치료에 적용되고 있다. 이에 저자는 악성 교종에 대한 temozolomide 항암 치료가 procarbazine 을 이용한 이전의 항암치료보다 더 효과적인지 또한 종양제거술과 방사선치료와 병행 할 때 더욱 효과가 있는지 확인하고자 본 연구를 진행하였다.

방법: 1997 년 1 월부터 2003 년 6 월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 병리조직학상 악성교종으로 진단 후 temozolomide 치료(종양제거술 후 방사선 치료 및 temozolomide 치료를 받은 환자)를 받은 22 명과 PCV 치료(종양제거술 후 방사선 치료 및 procarbazine 병행 항암치료를 받은 환자)를 받은 18 명의 임상기록지를 후향적으로 검토 분석하였다.

결과: temozolomide 치료군에서 평균 생존 기간(overall survival)은 19.5 개월 이었으며 6 개월 무재발생존율(6-month progression free survival)은 81.8%이었다. procarbazine 치료군의 경우는 각각 17.5 개월, 55.6%를 보여 temozolomide 치료군에서 통계적 유의성을 보이는 더 좋은 치료 결과를 보였다. 무재발생존율이 6 개월

미만인 경우에도 생존율에 있어 temozolomide 치료를 시행한 군에서 procarbazine 치료군보다 유의하게 효과적이었다. 75%이상의 종양을 제거한 군, 7,000cGy 이상의 방사선치료를 받은 군, 4 회 이상의 temozolomide 치료를 받은 군에서 생존율이 높았다.

결론: 악성 교종 환자에서 항암치료를 추가하는 것이 유리할 것으로 생각되며 temozolomide 항암 치료가 procarbazine 을 이용한 이전의 항암치료보다 더욱 효과적이고 안전하다. 특히 재발한 경우나 KPS 가 낮은 환자에서 유용하다. 또한 종양제거술 및 방사선치료와 병행할 때 temozolomide 치료가 더욱 좋은 결과를 보인다.

---

핵심되는 말 : 천막상부 악성교종, 항암치료, temozolomide, procarbazine, 생존율, 예후

# 천막상부 악성 교종에 대한

## Temozolomide 치료

<지도교수 최 중 언>

연세대학교 대학원 의과학과

권 흠 대

### I. 서론

신경교종은 가장 흔한 원발성, 두개강 내 종양이다. 신경교종의 약 50% ~ 60%는 악성이고 이것의 대부분은 glioblastoma 또는 anaplastic astrocytoma (AA) 이 차지한다.<sup>1,2</sup> 악성 교종은 성인 악성 종양의 약 1.5%로 작은 부분만을 차지하고 있지만 환자의 삶과 죽음에 직접적으로 연관되어 있고 이로 인한 장애와 죽음은 환자와 가족에게 지대한 영향을 준다. 또한 악성 종양으로 인한 사회적 비용이 늘어나고 있다. 1960년대 중반 이후로 종양제거술, 방사선치료, 항암치료에 있어서 비약적인 발전이 있었으나 악성 교종 환자의 실질적인 수명연장에는 큰 변화가 없었다.

현재까지는 수술적 제거 후 방사선치료, 보조 항암치료가 악성 교종 치료의 표준으로 인식되고 있다.<sup>3,4</sup> 그러나 악성 교종은 이러한 종양제거술, 방사선 치료, 항암치료 등의 다양한 방법으로 치료한 후에도 결국에는 재발하게 된다. 재발한 이후에는 완치를 목적으로 하기보다는 환자의 증상을 완화시키는 대증적인 요법이 악성 교종 치료의 주를 이룬다. 재발한 경우 일부의 제한적인 환자에서 항암치료가 시행되고 있고 30% 이하에서 치료에 대한 반응을 보인다.<sup>2</sup> 이는 악성 교종 자체의 진행에 의해서 환자의 상태가 악화된 것도 원인 이었지만 procarbazine 병행 항암치료(PCV, procarbazine, CCNU, vincristine 을 이용한 병행 항암요법)로 인한 전신적인 합병증이 빈발하였고 이로 인하여 치료를 중단한 경우가 많았기 때문이었다.<sup>3,4</sup> 또한 procarbazine 가 혈관-뇌 장벽을 통과하지 못하고 악성 교종 자체가 procarbazine 치료에 대한 감수성이 낮은 것도 하나의 원인이라 할 수 있다. 따라서 좀 더 안전하면서도 효과적이고 환자가 쉽게 감당할 수 있는 항암제의 개발이 절실히 요구 되었다.

근래에 알킬화 제재인 temozolomide(TMZ, Temodar [US], Temodal [international]; Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ )가 악성 교종에 대한 항암작용이 있다는 사실이 밝혀졌다. Temozolomide 는 혈관-뇌 장벽을 쉽게 통과 할 수 있고 뇌척수액의 농도는 혈장 농도의 20% - 40% 정도이다.<sup>5,6,7</sup> 또한 경구 복용이 가능하여 편리하게 외래에서 치료가 이루어 질 수 있다. Temozolomide 는 메틸화(methylation)를 통하여 DNA 의 복제를

저해하여 항암작용을 나타낸다.<sup>1,8,9,10</sup> Kanzawa 등은 DNA 복구효소를 불활성화 시키면 내성을 가진 악성세포가 temozolomide 치료에 반응하는 것을 보고하였다.<sup>10</sup>

현재 temozolomide 는 유럽연합 및 미국에서 당국의 허가를 얻어 임상에서 사용되고 있다. Temozolomide 치료는 대한 여러 가지 형태로 다양하게 시도되고 있지만 전형적인 프로토콜이 아직까지는 없는 상태이다. 대부분의 연구에서 150- 200 mg/m<sup>2</sup>/day 의 용량으로 연속해서 5 일간 경구로 복용하고 28 일 주기로 치료를 반복한다. Temozolomide 치료로 인한 부작용은 10%이하에서 발생하는 것으로 보고되고 있고 골수 억제 작용이 대부분이다. <sup>2,8,9,11,12</sup> 또한 대체적으로 합병증이 심하지 않고 예측이 가능하다. 피부발진이나 구토 등이 있을 수 있고 이것은 일반적인 항구토제로 조절이 가능하다.

항암제는 합병증을 감소시키고 치료의 효과를 증가시키기 위해서 다른 종류의 항암제와 함께 사용할 수 있다. Temozolomide 는 여러 항암제와 함께 사용할 수 있고 동시에 방사선 치료를 시행하여 추가적인 효과를 볼 수도 있다. Prados 등은 temozolomide 와 procarbazine 및 temozolomide 와 Irinotecan 등을 병용해서 사용한 후 결과를 발표하였다.<sup>13,14</sup> 또한 temozolomid 와 혈관생성억제제를 함께 이용한 경우도 있었다.<sup>15,16</sup>

Macdonald 등은 temozolomide 치료가 악성 교종 환자의 수명을 연장시키고 동시에 환자의 증상과 삶의 질을 향상시켰다고

보고하였다.<sup>9,11,17</sup>. 또한 temozolomide 는 악성 교종 뿐만 아니라 췌교세포종, 흑색종, 전이성 뇌종양에서도 효과가 있는 것으로 보고 되고 있다.<sup>18,19</sup>

이에 저자는 악성 교종에 대한 temozolomide 치료와 procarbazine 을 이용한 기존의 병행 항암치료(PCV 치료군)의 효과를 확인하고자 본 연구를 진행하였다.

## II. 재료 및 방법

1997 년 1 월부터 2003 년 6 월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에서 병리조직학적 소견에서 악성 교종으로 확진 받은 후 procarbazine 치료 혹은 temozolomide 치료를 받은 40 예의 환자의 임상기록지를 후향적으로 검토 분석하였다. 환자를 TMZ 치료군(중양제거술과 방사선치료 후 temozolomide 단독 항암치료를 시행 받은 환자) 과 PCV 치료군(중양제거술과 방사선치료 후 procarbazine, CCNU, vincristine 을 이용한 병행 항암치료를 받은 환자)의 두 그룹으로 나누어 각각의 임상양상, 치료방법, 치료합병증, 생존기간, 치료효과 등을 비교하였다. PCV 치료군은 연구의 초기에 치료를 받은 환자가 대부분이었고 1997 년 1 월부터 시작하여 2002 년 6 월까지 PCV 를 이용하여 치료한 18 명을 대상으로 하였다. TMZ 치료군은 연구에 후반부에서 주로 치료를 받았고 2001 년부터 시작하여 2003 년 6 월까지 Temozolomide 를 사용하여 치료한 22 명을 대상으로 하였다. 악성 교종 환자들 중 사망한 환자의 경우 의무기록, 영상자료 등을 수집하여 경과를 조사하였고 생존해 있는 환자의 경우 의무기록, 영상자료뿐만 아니라 전화를 이용하여 환자의 최근 상태를 파악하였다. 병변이 천막상부의 대뇌 반구에 있는 환자를 대상으로 하였고 뇌간 등에 병변이 있는 경우는 제외하였다. 18 세 이상의 성인을 대상으로 하였고 조직학적으로 악성교종인 glioblastoma 또는 anaplastic astrocytoma 로

확진된 경우만 포함하였고 여러 가지 성분(component)이 혼합된 경우는 제외하였다. 수술로 종양을 제거한 후 더 이상 치료를 거부한 환자 및 중도에 치료를 포기한 환자는 제외하였다. 또한 수술 후 1 개월 이내에 사망한 경우, 진단 당시에 이미 전신적인 질환이 상당히 진행하여 다른 전문과의 진료를 받고 있는 경우는 제외하였다.

## 1. 종양 제거술

먼저 개두술을 시행하여 신경학적 합병증을 피하면서 가능한 한 종양을 많이 제거하였다. 수술 후 48 시간 이내에 조영증강 자기공명촬영이나 전산화단층촬영을 시행하여 수술 이전과 병변의 크기를 비교하여 종양의 적출 정도를 조사하였다. 남아 있는 종양의 정도를 평가하여 전적출(95%이상 제거된 경우), 아전적출(75%-95% 제거된 경우), 부분적출(75%미만 제거된 경우)등으로 구분하였다. 종양의 크기가 작거나 다발성인 경우, 대뇌 반구 전체에 퍼진 경우에는 조직 검사를 시행하였다. 수술에 연관된 합병증을 조사하였다.

## 2. 방사선치료

방사선치료는 종양제거술 후 2 주에서 4 주 이내에 시행하였고 모든 환자에게 180 - 200 cGy/day 의 양으로 균등 분할하여 총 5,400 - 8,400cGy 를 조사하였다. 환자의 편의에 따라서 입원 또는 외래에서 진행하였으나



대부분 외래에서 시행하였다. 환자의 상태가 허락하면 가능한 한 많은 양의 방사선을 조사하도록 하였다. 방사선치료를 진행하면서 일주일 간격으로 신경학적 검사 및 혈액 검사를 실시하여 합병증 유무를 확인하였다.

### 3. 항암치료

항암치료는 방사선치료를 마친 후 4 주 이내에 시작하였다. PCV 치료는 첫날에 lomustine 110 mg/m<sup>2</sup>/day, 제 8 일과 제 29 일에는 vincristine 1.4mg/m<sup>2</sup>/day, 8 일부터 제 21 일까지는 procarbazine 150 mg/m<sup>2</sup>/day 을 경구로 투여하였고 56 일 주기로 반복하였다. TMZ 치료는 temozolomide 를 150- 200 mg/m<sup>2</sup>/day 의 용량으로 첫날부터 5 일 동안 경구로 투약하여 주기당 전체 750-1,000 mg 투여하였다(750 – 1,000 mg/m<sup>2</sup>/cycle). 28 일 주기로 TMZ 치료를 반복하였다. 환자의 임상 증상 및 영상 소견으로 미루어 종양이 빠르게 진행하거나 비혈액학적 합병증이 생긴 경우는 항암치료를 중지하였다. 항암치료는 합병증이 없으면 가능한 한 반복 하였다. 일주일 간격으로 신경학적 검사 및 혈액 검사를 실시하여 합병증 유무를 확인하였다.

### 4. 추적 관찰 및 재발의 판정

환자의 임상증상, 신경학적 검사를 수술 전후, 방사선치료 전후, 항암치료 전후에 비교하였다. 자기공명촬영(MRI)이나 전산화단층촬영

(CT)을 시행하여 병변의 진행 정도를 확인하여 재발 여부를 판단하였다. 또한 다른 전신적인 원인으로 환자의 상태가 나빠진 것을 배제한 후 악성교종에 의해서 환자의 신경학적 징후 또는 임상증상이 분명하게 나빠진 경우도 재발한 것으로 간주하였다. 영상자료를 이용하여 세계보건기구에서 제시한 기준으로 항암치료에 대한 종양의 반응 정도를 조사하였다(표 1).

표 1. 치료에 따른 종양의 반응 정도(세계보건기구 지침)

객관적 반응	
완전반응	조영증강된 병변이 모두 없어짐
부분반응	병변의 50%이상 감소함
안정적 질환	50%이하 감소, 25%이하로 증가
진행성 질환	새로운 병변이 생기거나 25%이상 증가

환자의 상태에 따라서 글루코코티코이드를 사용하였고 컴퓨터단층촬영이나 자기공명촬영으로 확인 후 지속여부를 결정하였다. 무재발생존율 (progression-free survival, PFS)은 수술한 날짜로부터 재발된 날까지로

하였으며 평균생존기간(overall survival, OS)은 진단일로부터 사망일 또는 마지막 외래 방문일로 정하였다. 수술 후 병원에서 사망한 환자, 항암치료나 방사선 치료도중에 사망한 환자, 혼수상태에서 자의 퇴원한 후 사망한 환자 모두를 사망의 경우로 포함하였다. 환자나 가족에게 전화를 직접 걸거나 마지막 외래 방문일, 사망진단서 등을 이용하여 환자의 생존여부를 확인하였다.

#### 5. 통계 처리

Kaplan-Meier method 로 생존율을 구하였다. 카이 스퀘어 검정 및 t-검정을 사용하였고 p 값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

### III. 결 과

#### 1. 환자들의 임상적 특징

두 집단간에 성별, 나이분포, 병리학적 진단명, 입원 당시의 Karnofsky performance score 에 따른 통계적 차이는 없었다. PCV 치료군은 11 명의 남자와 7 명의 여자였고 나이는 20 세부터 72 세까지로 중앙값은 48 세였다. TMZ 치료군은 12 명이 남자와 10 명의 여자로 구성되었고 27 세부터 68 세까지 분포하였고 중앙값은 48 세였다. 내원 당시 KPS 가 70 점 이상인 경우는 PCV 치료군 및 TMZ 치료군에서 각각 61.1%, 59.1%이었다. 병리학적으로 악성교종으로 모두 확진 되었고 PCV 치료군의 경우 glioblastoma 과 anaplastic astrocytoma 각각 12 명과 6 명이었다. TMZ 치료군은 각각 20 명과 2 명이었다. PCV 치료군에서는 전적출 및 아전적출을 각각 3 예, 7 예에서 시행하였다. TMZ 치료군에서는 경우 전적출 및 아전적출을 각각 7 예, 11 예에서 시행하였다(표 2).

표 2. 환자들의 임상적 특징

	전체 환자수 (N= 40)	
	TMZ (N=22)	PCV (N=18)
남자: 여자	12:10	11:7
연령(년)	48(27-68)	48(20-72)
KPS >70, n(%)	13/22(59.1)	11/18(61.1)
병리학적 진단명 ( glioblastoma – AA)	20-2	12-6
중양 제거 정도 (전적출-아전적출-부분적출- 조직검사)	7-11-1-3	3-7-0-8
방사선치료(%)	100	100

TMZ:temozolimide치료, PCV: procarbazine치료, KPS;Karnofsky performance score,  
AA: anaplastic astrocytoma

## 2. 치료방법에 따른 평균 생존기간

평균 생존기간은 PCV 치료군과 TMZ 치료군에서 각각 17.5 개월 및 19.5 개월 이었고 TMZ 치료군에서 통계적으로 유의하게 높았다 (p=0.0026)(그림 1).

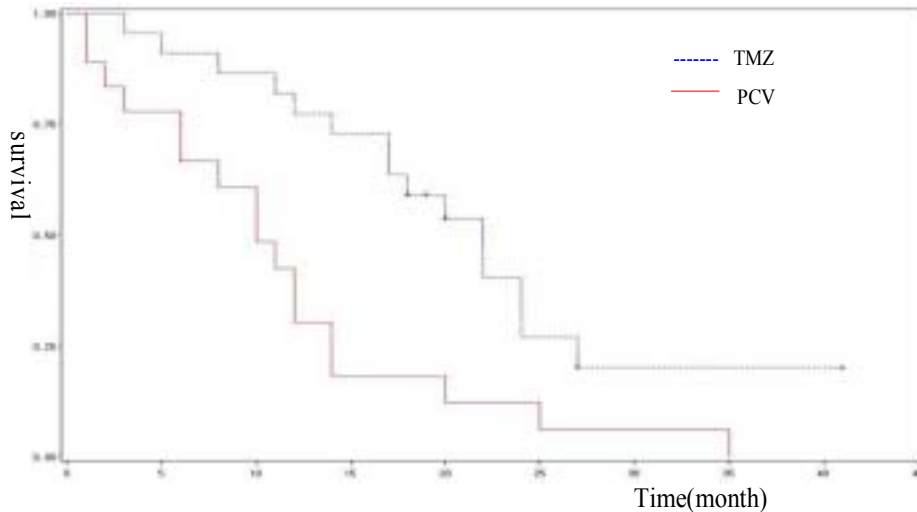


그림1. 평균 생존기간 분석

평균 생존기간은 PCV 치료군과 TMZ치료군에서 각각 17.5 개월 및 19.5개월 이었고 TMZ치료군에서 통계적으로 유의하게 높았다( $p=0.0026$ ) PCV 치료군과 TMZ치료군에서 6개월 무재발생존율(6-month progression free survival)은 각각 55.6%, 81.8% 이었고 통계적 유의성을 보였다( $p=0.0171$ ).

PCV 치료군과 TMZ 치료군에서 6 개월 무재발생존율(6-month progression free survival)은 각각 55.6%, 81.8% 이었고 통계적 유의성을 보였다( $p=0.0171$ ). 무재발생존율이 6 개월 이상인 경우에도 TMZ 치료를 시행한 경우의 생존율이 PCV 치료를 시행한 경우보다 높았다(그림 2-1). 특히 6 개월 이내에 재발한 경우도 TMZ 치료를 시행한 군이 PCV 치료군보다 좋은 생존율을 보였고 통계적으로도 유의하였다( $p=0.0179$ )(그림 2-2). 이러한

결과는 조기에 재발한 환자에서도 가급적 빠른 시일 내에 TMZ 치료를 시작하면 생존율을 높일 수 있다는 것으로 이해할 수 있다.

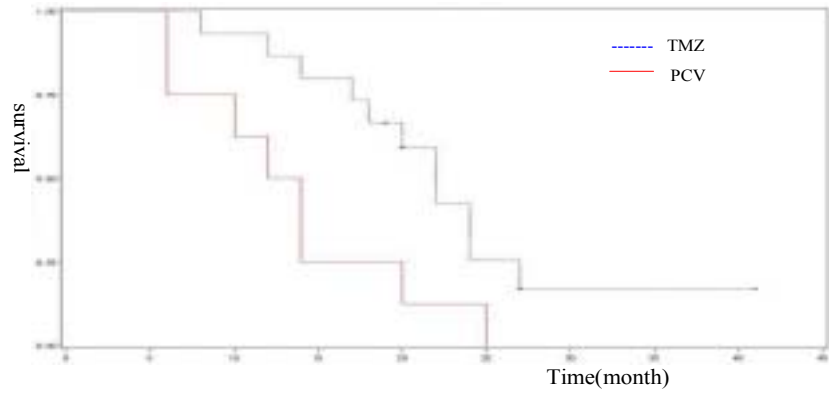


그림 2-1. 6개월 이상의 무재발생존을 보인 환자의 Kaplan-Meier 곡선

치료 시작 6개월 이후 재발한 경우에도 TMZ치료를 시행한 경우의 생존율이 PCV치료를 시행한 경우보다 높았다 ( $p=0.0171$ ).

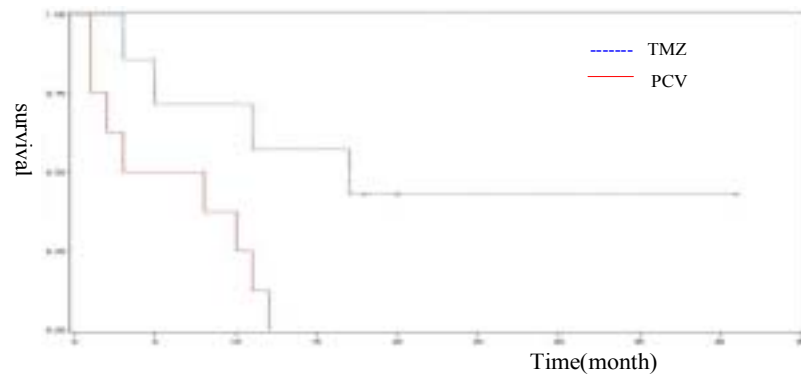


Figure 2-2. 6개월 이하의 무재발생존을 보인 환자의 Kaplan-Meier 곡선

6개월 이내에 재발한 경우에도 TMZ치료를 시행한 군이 PCV치료군보다 좋은 생존율을 보였고 통계적으로도 유의하였다( $p=0.0179$ ). 이러한 결과는 조기에 재발한 환자에서도 가급적 빠른 시일 내에 TMZ치료를 시작하면 생존율을 높일 수 있다는 것으로 이해할 수 있다.



### 3. 치료방법에 따른 종양의 반응

TMZ 치료와 PCV 치료에 따른 종양의 반응을 표 1 에 있는 기준에 따라서 조사하였다. 부분 반응 이상의 객관적인 반응을 보인 경우는 TMZ 치료군과 PCV 치료군에서 각각 41.0%, 27.8%이었다. 특히 각각 13.7%(3 예) 및 5.6%(1 예)에서는 완전 반응을 보였으며 각각 27.3% 및 27.7%에서 종양이 진행되지 않고 안정적이었다(stable disease). 치료에도 불구하고 TMZ 치료군과 PCV 치료군에서 각각 31.7%, 44.5%에서 종양이 진행되었다(표 3).

표 3. 항암요법에 따른 악성 교종의 치료 반응

	n(%)	
	TMZ(n=22)	PCV(n=18)
객관적 반응	9(41.0)	5(27.8)
완전반응	3(13.7)	1( 5.6)
부분반응	6(27.3)	4(22.2)
안정적 질환	6(27.3)	5(27.7)
진행성 질환	7(31.7)	8(44.5)

#### 4. 항암 치료방법에 따른 합병증

합병증의 발생율은 TMZ 치료군과 PCV 치료군에서 각각 9.1%, 50.0% 이었다. 골수 억제 반응이 대부분이었다. TMZ 치료군에서는 WHO grade 3 중성구 감소증(neutropenia)이 1 예에서 발생하였고 PCV 치료군에서는 WHO grade 3 및 grade 4 환자가 각각 3 예, 1 예에서 발생하였다. 두 군 모두에서 치료의 합병증으로 인한 사망은 없었다. 특이하게 두 군에서 herpes zoster 환자가 한 명씩 발생하였다(표 4).

표 4. 항암치료에 따른 합병증

	TMZ(n=22)	PCV(n=18)
중성구 감소증 1)	1*	4
혈소판 감소증	1	2
Herpes Zoster	1 *	1
피부 발진	0	2
Total number,n(%)	2(9.1)	9(50)

합병증에 연관된 사망은 없었음. 1) WHO grade 3,4. \* 동일한 환자에서 발생함

## 5. 종양의 적출 정도와 생존율

종양을 개두술을 이용하여 75%이상 제거한 경우 TMZ 치료군이 PCV 치료군보다 더 좋은 생존율을 보였다( $p=0.0286$ )(그림 3-1). 개두술 혹은 정위적 방법으로 조직 검사만 시행한 경우에는 두 군 사이에서 통계적으로 의미 있는 생존율의 차이는 없었다( $p=0.1285$ )(그림 3-2). 75%이상을 제거한 군과 조직 검사만 시행한 군 사이에 수술로 인한 합병증의 차이는 없었다.

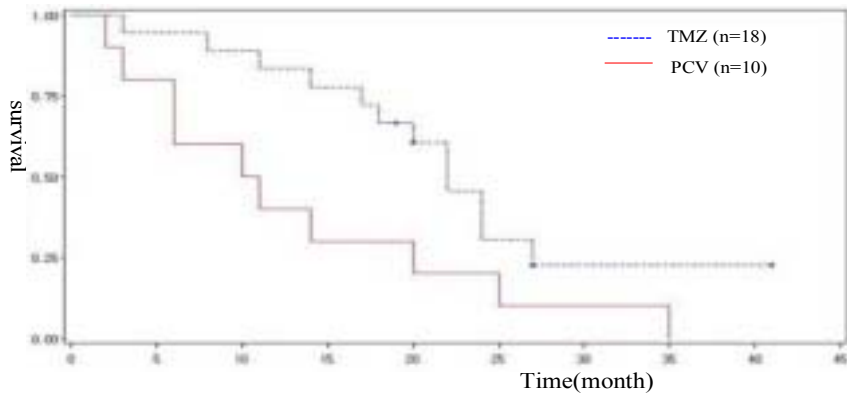


표 3-1. 종양의 75%이상을 제거한 환자의 Kaplan-Meier 곡선

종양을 개두술을 이용하여 75%이상 제거한 경우 TMZ치료군이 PCV치료군보다 더 좋은 생존율을 보였다(p=0.0286)

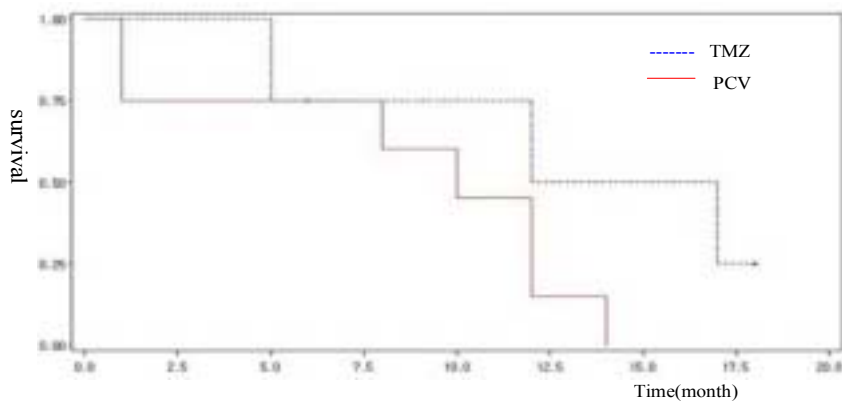


표 3-2. 조직 검사를 시행한 환자의 Kaplan-Meier 곡선

개두술 혹은 정위적 방법으로 조직 검사만 시행한 경우에는 TMZ치료군과 PCV치료군 사이에서 통계적으로 의미 있는 생존율의 차이는 없었다(p=0.1285).

## 6. Karnofsky Performance Score 에 따른 생존율

입원 당시의 KPS 점수가 70 점 이상인 경우 TMZ 치료군이 PCV 치료군보다 생존율이 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $p=0.0541$ ) (그림 4-1). KPS 점수가 70 점 미만인 경우에는 TMZ 치료군에서 생존율이 더 높았고 통계적으로도 유의하였다( $p=0.0025$ ) (그림 4-2). 나이가 많은 환자의 경우 젊은 환자보다 일반적으로 Karnofsky Performance Score 가 낮은 경우가 많다. 이는 동반된 질환이 많고 항암치료에 저항이 높고 신경계에 퇴행성 변화가 이미 심하게 와 있는 것도 원인이 될 수 있겠다. 따라서 환자의 나이가 많다는 이유만으로 항암치료를 포기하거나 또는 완치보다는 대증적인 치료를 시행하는 것은 바람직하지 않다. 이러한 결과로 미루어 단지 환자의 상태가 나쁘다는 이유만으로 항암치료, 특히 TMZ 치료를 포기하는 것은 부적절한 방법이며 환자의 임상증상이 나쁜 경우에도 가능하면 TMZ 치료를 빨리 시작하는 것이 좋을 것으로 보인다.

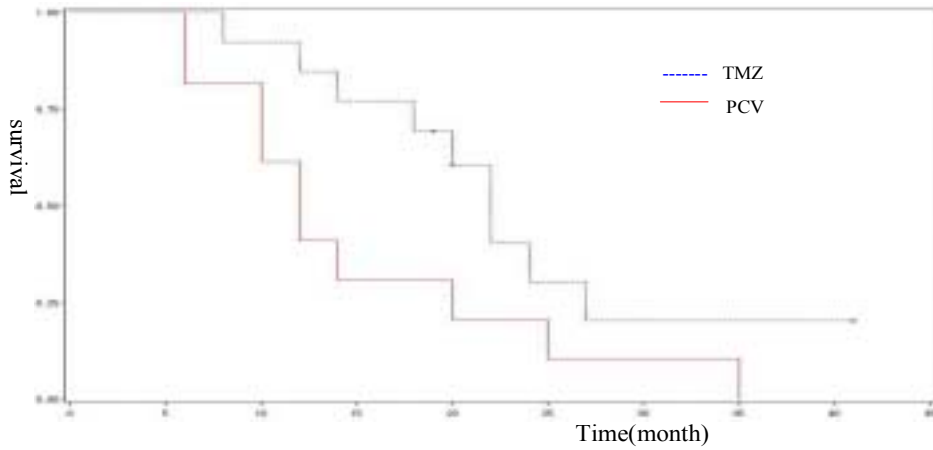


그림 4-1. KPS 가 70점 이상인 환자에서의 Kaplan-Meier 곡선.

입원 당시의 KPS 점수가 70점 이상인 경우 TMZ치료군이 PCV치료군보다 생존율이 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $p=0.0541$ ) KPS:Karnofsky performance score

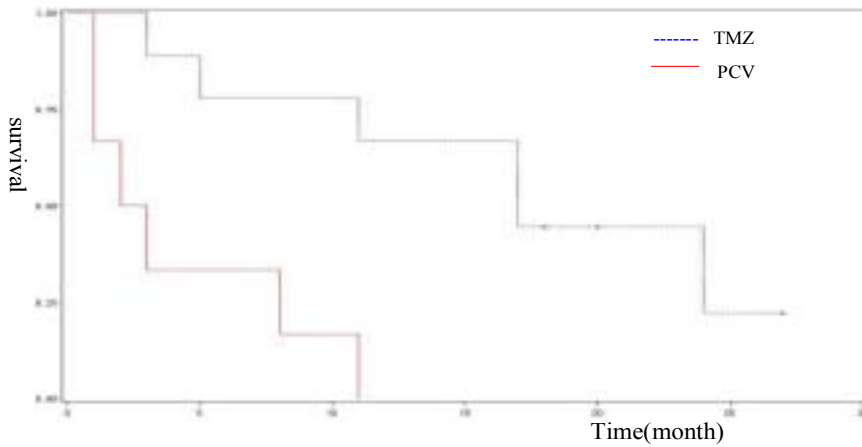


그림 4-2. KPS 가 70점 이하인 환자에서의 Kaplan-Meier 곡선.

KPS 점수가 70점 미만인 경우에는 TMZ치료군에서 생존율이 더 높았고 통계적으로도 유의하였다( $p=0.0025$ ). 단지 환자의 상태가 나쁘다는 이유만으로 항암치료, 특히 TMZ치료를 포기하는 것은 부적절한 방법이며 환자의 임상증상이 나쁜 경우에도 가능하면 TMZ치료를 빨리 시작하는 것이 좋을 것으로 보인다.

## 7. 방사선치료 용량에 따른 분석

7000cGy 의 양으로 방사선치료를 시행한 경우 TMZ 치료군이 PCV 치료군보다 생존율이 높았고 통계적으로 유의하였다( $p=0.004$ )(그림 5-1). 7000cGy 미만으로 방사선치료를 시행한 경우에는 TMZ 치료군과 PCV 치료군 사이에 생존율의 차이는 없었다( $p=0.1031$ )(그림 5-2). 방사선 조사량에 따른 합병증의 차이는 없었다.

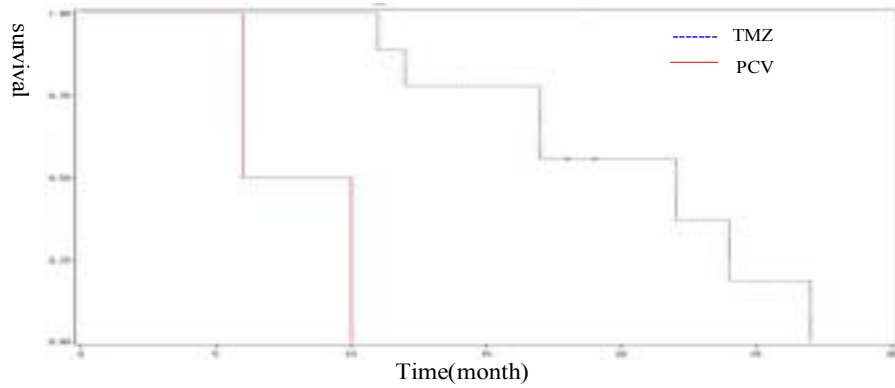


그림 5-1. 7,000cGy의 방사선 치료를 시행한 환자의 Kaplan-Meier 곡선

7,000cGy의 양으로 방사선치료를 시행한 경우TMZ치료군이 PCV치료군보다 생존율이 높았고 통계적으로 유의하였다( $p=0.004$ )

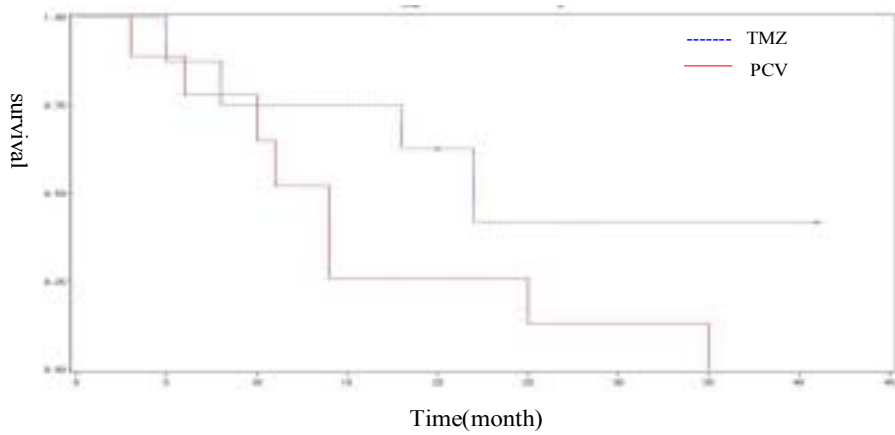


그림 5-2. 7,000cGy미만의 양으로 방사선 치료를 시행한 환자의 Kaplan-Meier 곡선

7000cGy미만으로 방사선치료를 시행한 경우에는 TMZ치료군과 PCV치료군 사이에 생존율의 차이는 없었다( $p=0.1031$ )



## 8. Temozolomide 치료 횟수에 따른 분석

환자의 상태가 허락하는 한 가능하면 TMZ 치료를 반복하였다. TMZ 치료는 평균 4 회 반복하였고 PCV 치료의 경우 58%에서 1 회만 시행하였다. 4 회 이상의 TMZ 치료를 시행된 경우가 그렇지 않은 경우에 비해서 치료 시작 후 2 년 동안 생존율과 삶의 질이 더 높게 나타났다(그림 6).

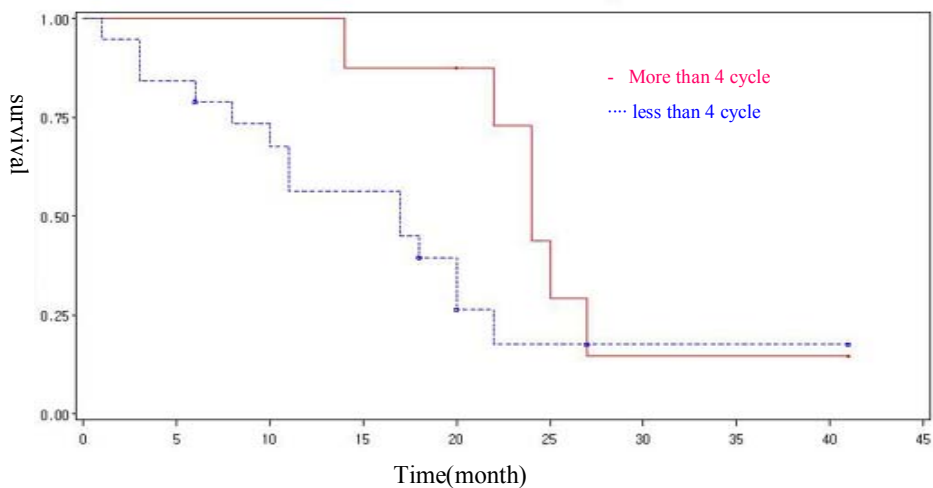


그림 6. TMZ 치료를 4회 이상 시행한 환자의 Kaplan-Meier 곡선.

4회 이상의 TMZ 치료를 시행된 경우가 그렇지 않은 경우에 비해서 치료 시작 후 2년 동안 생존율과 삶의 질이 더 높게 나타났다.

## 9. 증상의 발현 기간에 따른 분석

증상의 발현 기간이 8 주 이상인 군과 8 주 미만인 군에서 생존율의 차이는 없었다(그림 7-1, 7-2).

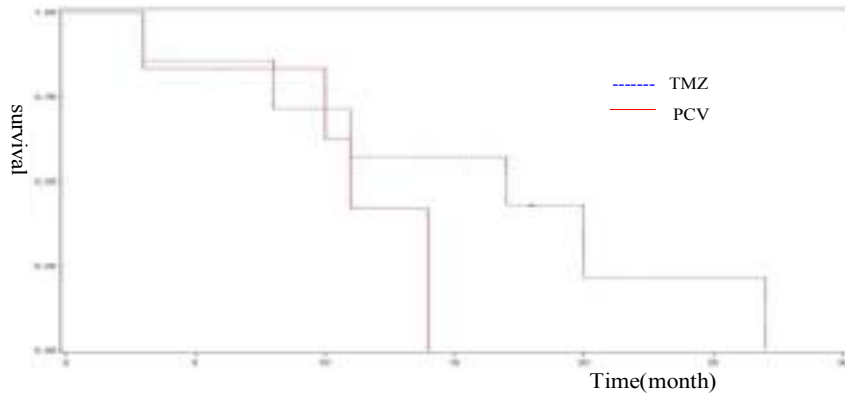


그림 7-1. 증상의 발현 기간이 8주 이상인 환자의 Kaplan-Meier 곡선

8주 이상의 증상이 지속된 경우 에서는 TMZ치료군과 PCV치료군 사이에 생존율의 차이는 없었다.

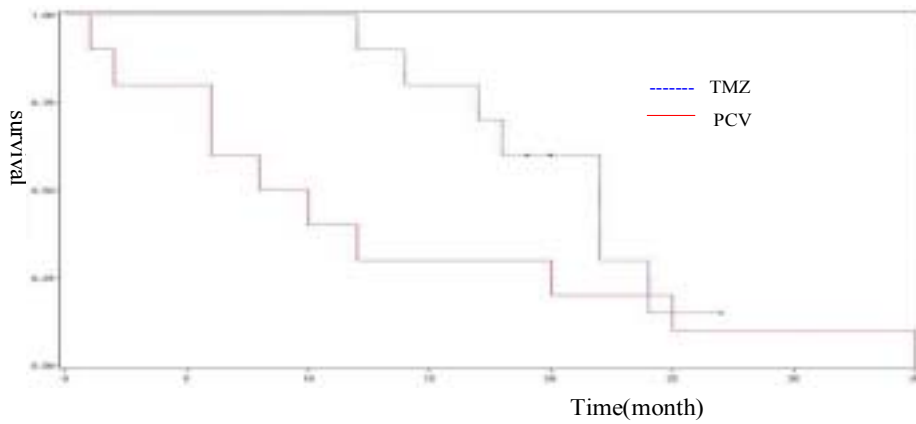


그림 7-2. 증상의 발현 기간이 8주 미만인 환자의 Kaplan-Meier 곡선

증상이 지속 기간이 8주 미만인 경우에서는 TMZ치료군과 PCV치료군 사이에 생존율의 차이는 없었다.

## IV. 고찰

### 1. 생존 기간

Macdonald 등은 TMZ 치료가 악성교종 환자의 수명을 연장함과 동시에 환자의 증상과 삶의 질을 향상시킨다고 보고 하였다.<sup>9,11,17</sup> 환자의 삶의 질 향상은 종양의 진행이 없는 것과 밀접한 관련이 있고 객관적으로는 평균 생존기간, 무재발생존율, 치료에 대한 교종의 객관적인 반응을 통해서 측정할 수 있다.<sup>2,20,21</sup> 문헌에 의하면 TMZ 치료를 이용한 악성교종 환자의 경우 6개월 무재발생존율(6-month PFS)과 전체 생존율이 각각 40%에서 60%, 16개월에서 19개월이었고 PCV 치료의 경우 각각 30%에서 46%, 11개월에서 15개월이었다.<sup>13,20,21</sup> 본 연구에서는 TMZ 치료군의 6개월 무재발생존율과 평균 생존기간은 각각 81.8%, 19.5개월이었고 PCV 치료군에서는 각각 55.6%, 17.5개월이었다. TMZ 치료군에서 6개월 무재발생존율 및 평균 생존기간이 PCV 치료군 보다 높고 통계적으로 유의한 차이를 보였다. TMZ 를 이용한 항암치료가 PCV 를 이용한 치료법보다 환자의 6개월 무재발생존율(PFS) 및 전체 생존율을 향상시켰고 삶의 질을 개선하였고 볼 수 있다.

6개월 이후에 재발한 환자에서 TMZ 치료군이 PCV 치료군에 비하여 생존율이 유의하게 높았다. 6개월 이상 재발이 없는 경우 환자의 임상증상이 향상되고 또 이로 인하여 TMZ 치료를 중단하지 않고 반복할

수 있었기 때문에 생존율이 높았던 것으로 보인다. 연구의 전반부에서는 주로 PCV 치료가 이루어졌기 때문에 PCV 치료군에서는 치료 시행 후 재발하거나 합병증이 발생한 경우 근본적인 치료를 포기하고 증상 완화를 목적으로 보존적 치료를 시행한 사례가 많아서 생존율이 낮았을 것으로 보인다. 또한 PCV 치료 시행 후 재발하여 TMZ 치료를 시행한 환자도 있었으나 본 연구에서는 TMZ 치료와 PCV 치료만의 결과를 보기 위해서 이런 환자는 제외하였다. 이와 대조적으로 TMZ 치료의 경우 연구의 후반부에서 주로 행해졌고 약 복용이 편리하여 환자의 호응도가 높았고 중대한 부작용이 없어서 치료를 중단하지 않고 반복한 사례가 많아서 생존율이 높았을 것으로 보인다.

한편 6 개월 이내에 재발한 경우도 TMZ 치료군에서 PCV 치료군보다 생존율이 높았고 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이러한 결과로 미루어 수술 및 방사선치료에도 불구하고 악성 교종이 조기에 재발한 경우라도 TMZ 치료를 빨리 시작하는 것이 좋을 것으로 판단된다. 더구나 조기에 재발했다는 이유만으로 치료를 포기하는 것은 바람직하지 않다. Yung 등은 재발한 경우에도 TMZ 치료를 시작하여 6 개월 무재발생존율 및 전체 생존율이 높았고 이로 인한 환자의 삶의 질이 향상된 것을 보고 하였다.

20,21

여러 문헌에서 KPS 가 중요한 예후 인자로 보고되고 있으나 <sup>3,8,9,22,24</sup> Patwardhan 등은 KPS 와 예후는 무관하다고 주장하였다. <sup>4</sup> 본 연구에서는

KPS 점수가 70 점 이상에서는 TMZ 치료군에서 PCV 치료군 보다 생존율이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 치료 시작 후 24 개월 이내에서는 TMZ 치료군에서 생존율이 유의하게 높았다. 24 개월 이후에는 두 치료법 모두에서 환자가 사망에 가까운 상태이므로 24 개월 이후의 생존은 별다른 의의가 없을 것으로 보인다. 즉 치료 시작 후 24 개월 이내에서는 TMZ 치료군의 삶의 질이 PCV 치료군보다 향상되었다고 볼 수 있다. 종양의 특성에 의해서 환자의 임상 상태가 나쁠 수도 있지만 고령의 환자가 젊은 환자보다 일반적으로 Karnofsky Performance Score 가 낮은 경우가 많다. 이는 동반된 질환이 많고 항암치료에 저항이 높고 신경계에 퇴행성 변화가 이미 심하게 와 있는 것도 원인이 될 수 있겠다. 그러나 본 연구에서는 KPS 점수가 70 점 이하인 환자에서 TMZ 치료군이 PCV 치료군 보다 생존율이 높았고 또한 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 따라서 환자의 나이가 많다는 이유만으로 항암치료를 포기하거나 또는 완치보다는 대증적인 치료를 시행하는 것은 바람직하지 않다.<sup>25,26</sup> 이러한 결과로 미루어 단지 환자의 상태가 나쁘다는 이유만으로 항암치료, 특히 TMZ 치료를 포기하는 것은 부적절한 방법이며 환자의 임상증상이 나쁜 경우에도 가능하면 TMZ 치료를 빨리 시작하는 것이 좋을 것으로 보인다.

## 2. 종양의 적출 정도

종양제거술이 악성교종의 예후에 미치는 영향에 대해서는 논란의 여지가 있다.<sup>3,4,22,25,27</sup> 그러나 Keles GV 등은 종양 수술 후 남아있는 부피가 작을수록(<10 cm<sup>3</sup>) 항암치료에 대한 반응이 높고 예후도 양호한 것으로 보고하였다.<sup>22</sup> Lacroix M 등은 종양의 98%이상을 제거한 경우가 그렇지 않은 경우에 비해서 생존율이 높다고 보고하였다.<sup>23,25</sup> 본 연구에서는 개두술을 시행하여 75%이상의 종양을 제거한 환자가 조직검사만 시행한 경우에 비해서 TMZ 치료군 및 PCV 치료군 모두에서 생존율이 높았다. 이는 항암치료 시 종양의 부피를 줄여주어서 항암제가 더욱 쉽게 침투하여 효과를 나타내는 것으로 볼 수 있다. 따라서 방사선 치료 전 수술을 통해서 종양의 부피를 가능한 한 많이 줄여주는 것이 성공적인 악성 신경교종 치료의 필수 요소라고 할 수 있다. 종양제거술 및 조직 검사를 시행한 경우에 수술로 인한 합병증의 차이는 없었다.

## 3. 방사선치료

방사선 치료는 악성 신경교종의 중요한 치료 수단이지만 효과에 대해서는 논란의 여지가 있고 제한적이다. 이는 악성교종은 7000cGy 이상의 방사선 치료를 받더라도 재발하는 경우가 많기 때문으로 보인다.<sup>3-5,9,17,23,25,28</sup> 문헌에 의하면 악성교종 환자에서 항암치료를 시행하지 않고 종양제거와 함께 방사선 치료를 시행한 경우 환자의 평균 생존

기간은 5.5 개월에서 12 개월로 보고되고 있다. <sup>3,4,27</sup> Short SC 등은 방사선 치료를 시행할 때 고용량의 방사선을 조사하고도 악성교종이 국소 재발할 수 있기 때문에 되도록 많은 양의 방사선을 정확하게 조사하는 것이 필요하다고 하였다. <sup>25,28</sup> 본 연구에서는 중앙제거, 방사선치료와 함께 항암치료를 추가한 경우 15.7 개월에서 19.5 개월의 평균 생존율을 보이고 있다. 7000cGy 의 고용량으로 방사선치료를 시행하고 TMZ 치료를 받은 경우가 7000cGy 미만의 방사선 치료를 받은 경우보다 생존율이 통계적으로 의미 있게 높았다. 방사선 조사량에 따른 합병증의 차이는 없었다. 이러한 결과로 미루어 가능한 한 고용량의 방사선 치료를 추가하는 것이 악성교종 환자의 생존율을 높이고 환자의 예후에 긍정적인 영향을 끼치는 것으로 볼 수 있겠다.

#### 4. Temozolomide 치료 횟수

TMZ 치료에 대한 전형적인 프로토콜이 현재까지는 없는 상태로 TMZ 치료의 용량, 반복횟수, 기간 등에 관해서 여러 가지 다양한 방법이 시도되고 있다. <sup>12,13</sup> Stupp R. 등은 본 연구의 방법과는 달리 TMZ 를 6 주에서 7 주간 지속적으로 매일 경구 투여하여 결과를 발표하였다. 주기적으로 TMZ 를 투여하는 군보다 매일 투여하여 고용량의 TMZ 를 사용한 환자에서 결과가 양호하고 합병증이 감소된 것을 보고하였다 <sup>12,29</sup> 본 연구에서는 평균 4 회를 반복하였고 최대 12 회까지 시행하였다.



시기적으로 최근에 TMZ 치료가 시작된 환자일수록 TMZ 치료 반복 횟수가 더 많아졌다. 4 회 이상의 TMZ 치료를 시행한 군에서 4 회 미만 시행한 군과 비교해서 치료 시작 후 2 년 동안 삶의 질이 높고 생존율이 높았다. 따라서 TMZ 반복횟수가 많아질수록 생존율이 높고 환자의 삶의 질이 향상되었다. 향후 합병증을 줄이면서 생존율을 높일 수 있는 TMZ 치료 횟수에 대한 추가적인 조사가 필요할 것으로 보인다.

#### 5. 항암치료의 합병증

TMZ 치료의 경우 합병증이 약 10% 이하에서 발생하는 것으로 알려져 있고 비교적 환자가 감당할 수 있을 정도로 가볍고 또 조절할 수 있는 것으로 보고되고 있다. <sup>8,9,11,12,20</sup> 항암제는 합병증을 감소시키고 치료의 효과를 증가시키기 위해서 다른 종류의 제제와 함께 사용한다. TMZ 와 PCV 를 함께 사용한 경우는 TMZ 만 사용한 경우보다 효과적이지 않았다. <sup>13</sup> TMZ 와 Irinotecan 을 병용해서 생존율이 높아졌다는 결과를 발표한 경우도 있으나 좀 더 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. <sup>14</sup> 또한 TMZ 와 혈관생성 억제제를 함께 이용한 경우도 있었다. <sup>15,16</sup>

본 연구에서는 TMZ 치료의 경우 9.1%, PCV 치료의 경우 50%의 합병증을 보였다. 골수 억제가 가장 많았고 제한적이었고 용량에 의존적이었다. 합병증은 주로 2 번째와 4 번째 치료 사이에 나타났고 특별한 치료 없이 회복되었다. 속 메스꺼움이나 구토는 항구토제로 조절이

가능하였다. 이로 인하여 TMZ 치료 환자는 편하게 약을 복용할 수 있었고 또한 반복적으로 치료를 진행할 수 있었다. 합병증으로 인해서 TMZ 용량을 줄인 경우는 없었다. PCV 치료의 경우 50%에서 합병증을 보였고 역시 골수 억제가 가장 많았다. 16.7%에서 합병증으로 인해서 치료를 중단하였다. 특이하게도 두 군 모두에서 Herpes zoster 환자가 각각 1 명씩 발생하였다.

## 6. 예후인자

본 연구에서는 수술 시 종양의 제거 정도, 방사선 치료, TMZ 치료 반복 횟수 가 환자의 예후에 영향을 끼치는 것으로 조사되었다. 다른 문헌과는 달리 KPS 점수가 예후와 연관이 없는 것으로 나타났다(표 5)

표 5. 악성 교종 환자의 생존과 관련된 예후 인자

예후 인자	P-값
75% 이상의 종양 제거	0.0100
KPS $\geq$ 70	0.1185
7,000cGy 의 방사선 치료	0.0004
4회 이상의 temozolomide 항암치료	0.0982
8주 이상의 증상 발현 기간	0.2747

KPS:Kamofsky performance score

## 7. 제한점

본 연구는 TMZ 치료가 임상에 적용되었던 초기의 환자들을 대상으로 조사하였다. 이로 인하여 치료의 적응증, 항암치료 반복 횟수, 치료 후 추적 검사 시기 및 영상 검사 일정 등이 명확히 정해져 있지 않았다. 또한 연구의 전반부에서는 주로 환자들에서 PCV 치료를 시행하였고 후반부에서는 TMZ 치료를 시행하였다. 이런 이유로 새로 도입된 치료방법에 대한 편견이 있을 수 있고 이로 인한 생존율의 차이가 있을 수 있다. 그러나 본 연구의 결과는 악성교종에 대한 TMZ 치료가 효과적이라는 사실을 암시한다고 볼 수 있다. 앞으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

## V. 결 론

Temozolomide 치료 초기의 환자들을 대상으로 하여 분석한 결과 악성 교종 환자에서 항암치료를 추가하는 것이 환자의 예후에 유리할 것으로 생각되며 temozolomide 항암 치료가 procarbazine 을 이용한 이전의 항암치료보다 더욱 효과적이고 안전하다. 특히 재발한 경우나 Karnofsky performance score 가 낮은 환자에서 temozolomide 항암 치료는 더욱 유용하다. 또한 종양제거술 및 방사선치료와 병행할 때 temozolomide 치료가 더욱 효과적이다

## 참고문헌

1. Brandes AA, Monfardini S. The treatment of elderly patients with high-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2003 Dec;30(6 Suppl 19):58-62.
2. Gaya A, Rees J, Greenstein A, Stebbing J. The use of temozolomide in recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat Rev.* 2002 Apr;28(2):115-120.
3. Mohan DS, Suh JH, Phan JL, Kupelian PA, Cohen BH, Barnett GH. Outcome in elderly patients undergoing definitive surgery and radiation therapy for supratentorial glioblastoma multiforme at a tertiary care institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Dec 1;42(5):981-987.
4. Patwardhan RV, Shorter C, Willis BK, Reddy P, Smith D, Caldito GC, et al. A. Survival trends in elderly patients with glioblastoma multiforme: resective surgery, radiation, and chemotherapy. *Surg Neurol.* 2004 Sep;62(3):207-13; discussion 214-215.
5. Brown P, Buckner J. Temozolomide: too early for definitive conclusions. *J Clin Oncol.* 2003 Feb 15;27(4):646-651
6. Ostermann S, Csajka C, Buclin T, Leyvraz S, Lejeune F, Decosterd LA, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res.* 2004 Jun 1;10(11):3728-3736.

7. Stupp R, Ostermann S, Leyvray S. Cerebrospinal fluid levels of Temozolomide as a surrogate marker for brain penetration. *Proc Am Clin Oncol*. 2001:20(abstr)
8. Brandes AA, Vastola F, Basso U, Berti F, Pinna G, Rotilio A, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer*. 2003 Feb 1;97(3):657-662.
9. Chinot OL. Should radiotherapy be standard therapy for brain tumors in the elderly? *Semin Oncol*. 2003 Dec;30(6 Suppl 19):68-71.
10. Kanzawa T, Bedwell J, Kondo Y, Kondo S, Germano IM. Inhibition of DNA repair for sensitizing resistant glioma cells to temozlomide. *J Neurosurg*. 2003 Dec;99(6):1047-1052
11. Macdonald DR. Temozolomide for recurrent high-grade glioma. *Semin Oncol*. 2001 Aug;28(4 Suppl 13):3-12.
12. Roger S, Edward N. New approaches for Temozolomide therapy: use in newly diagnosed glioma. *Semin Oncol*. 2001 August;28(4):19-23
13. Prados MD, Yung WK, Fine HA, Greenberg HS, Junck L, Chang SM, et al. Phase 2 study of BCNU and Temozolomide for recurrent glioblastoma multiforme. North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro-oncol*. 2004 Jan;6(1):33-37
14. Gruber ML, Buster WP. Temozolomide in combination with irinotecan for treatment of recurrent malignant glioma. *Am J Clin Oncol*. 2004 Feb;27(1):33-38

15. Baumann F, Bjeljac M, Kollias SS, Baumert BG, Brandner S, Rousson V, et al. Combined thalidomide and temozolomide treatment in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2004 Mar-Apr;67(1-2):191-200.
16. Blazquez C, Gonzalez-Feria L, Alvarez L, Haro A, Casanova ML, Guzman M. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res.* 2004 Aug 15;64(16):5617-5623.
17. DeAngelis LM. Benefits of adjuvant chemotherapy in high-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2003 Dec;30(6 Suppl 19):15-18.
18. Abrey LE, Christodoulou C. Temozolomide for treating brain metastases. *Semin Oncol.* 2001 Aug;28(4 Suppl 13):34-42.
19. Agarwala SS, Kirkwood JM. Temozolomide in combination with interferon alpha-2b in patients with metastatic melanoma: a phase I dose-escalation study. *Cancer.* 2003 Jan 1;97(1):121-127.
20. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* 2000 Sep;83(5):588-593.
21. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol.* 1999 Sep;17(9):2762-2771.

22. Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS. Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. *J Neurosurg.* 2004 Jan;100(1):41-46.
23. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):190-198.
24. Parney IF, Chang SM. Current chemotherapy for glioblastoma. *Cancer J.* 2003 May-Jun;9(3):149-156
25. Shapiro WR, Shapiro JR. Biology and treatment of malignant glioma. *Oncology.* 1998;12:233-240
26. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1766-1770
27. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 May 20;26(2):239-244.
28. Short SC. External beam and conformal radiotherapy in the management of gliomas. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;88:37-43.



29. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, 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 Mar 1;20(5):1375-1382.

Abstract

# **Adjuvant Chemotherapy using Temozolomide for Supratentorial Malignant Glioma**

Heum Dai Kwon

*Department of Medical Science*

*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Joong-Uhn Choi)

**Object:** The malignant glioma composed 50%-60% of supratentorial glial tumor and was regarded as incurable because of the high frequency of recurrence. There were remarkable advances of microsurgery, radiation therapy and chemotherapy of brain tumor last four decades. However the overall life span of patient with malignant glioma was not prolonged. Recently, the new alkylating agent, temozolomide (TMZ), had been known to have anti-tumor activities against malignant glioma. Authors conducted clinical study using temozolomide to confirm the effectiveness and safety in supratentorial malignant glioma. Authors compared them with PCV therapy and

analyzed prognosis when combined with surgical resection of tumor mass and external radiation therapy.

**Method:** We analyzed retrospectively the medical records of 40 patients who had been treated and pathologically diagnosed as glioblastoma or anaplastic astrocytoma at Severance Hospital from January, 1997 to June, 2003. The patients were classified into two groups: The temozolomide-treated group who underwent surgical resection of tumor followed radiotherapy and single agent temozolomide chemotherapy, enrolling 22 patients. The PCV-treated group who underwent surgical resection of tumor followed radiotherapy and procarbazine combination chemotherapy (procarbazine,CCNU,vincristine), including 18 patients.

**Result:** The overall survival and 6 month progression free survival(PFS) rate were 19.5 month and 81.8% in TMZ-treated group, but 17.5 month and 55.6% for PCV-treated group. In patients with PFS less than 6 month, and KPS less than 70, the survival rate of TMZ-treated group was higher than that of PCV-treated group, which had a statistical significance( $p=0.0179$ ,  $p=0.0025$  respectively). Surgical resection of tumor mass more than 75%, followed with 7,000cGy external radiation and TMZ therapy more than four cycles had showed better prognosis

**Conclusions:**

1. Chemotherapy is a useful treatment modality for supratentorial malignant glioma.
2. Temozolomide therapy for supratentorial malignant glioma is more effective and

safe than procarbazine therapy, especially in recurred cases and patient with low KPS .

3. Temozolomide therapy for supratentorial malignant glioma showed better prognosis when combined with surgical resection of tumor mass and external radiation therapy.

---

Key words : supratentorial malignant glioma, chemotherapy, temozolomide, procarbazine, survival, prognosis