



이 순 태

서울대학교병원 신경과

Neurology update 1: Neuro-oncology

Soon-Tae Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul National University Hospital

서 론

인구의 고령화와 암생존율의 증가로 암환자가 증가하고 있으며, 전체 암환자의 약 15%가 신경학적 합병증을 겪는 것으로 알려져 있다. 신경종양학(Neuro-oncology)은 뇌종양, 암의 신경학적 합병증, 부종양증후군 등을 다루는 임상분야이다. 신경계 종양환자의 치료는 신경계 증상에 대한 초기 진단과 조절, 수술, 방사선 치료, 항암화학치료가 연결되어 있기 때문에, 여러 진료과가 협력하는 다학제 접근이 필수적이다. 또한 많은 환자들이, 암의 신경학적 합병증이 이유가 되어 내원하는데, 신경학적 결손은 증증으로 진행되는 경우가 많고 암치료를 중단하게 만들어 사망의 주요 원인이 된다. 따라서 신경과 의사는 암의 신경학적 문제에 대한 최신 지식에 근간하여 환자 진료 및 협진에 대응 할 수 있어야 한다. 신경 종양학에 대한 지식은 생소한 부분이 많으므로, 이해를 위해 기본 지식을 같이 설명하고, 최신 지견을 업데이트 하기로 한다.

1. 교모세포종(Glioblastoma)에 대한 표준치료(Standard treatment protocols for primary brain tumors)

Glioblastoma가 의심되면 우선 수술적 완전절제(Gross to-

tal resection)를 시도하게 된다. 5-aminolevulinic acid를 투여한 후 형광으로 종양을 확인하여 수술할 경우 절제율이 높아진다. 수술을 하고 나면 MRI는 48시간 이내에 촬영하게 된다. 이렇게 빨리 찍는 이유는 그 이상 시간이 지날 경우 수술 후 변화에 따라 조영증강과 뇌부종이 커 보일 수 있기 때문이다. 그러나 뇌종양의 수술은 다른 장기의 암과 달리 근치적 수술(Radical surgery)이 불가능하기 때문에 주변 뇌조직에 암세포가 남아 있게 되고, 이후 방사선 치료를 진행한다. 수술 후 약 4주 정도 환자에게 휴식기를 주고, 이 기간에 절제 조직을 이용한 병리검사와 유전자 검사를 마친다. 이후 방사선 치료를 시작한다. Glioblastoma의 표준 방사선 조사량은 60 Gy로서 하루에 2 Gy씩 Fraction하여 조사하고, 월~금 주5일제로 진행하여 1주일에 총 10 Gy가 조사된다. 따라서 총 6주간의 긴 방사선 치료기간을 갖는다. 방사선은 종양에 집중되도록 경계를 디자인 하여 투여하는데, IMRT(intensity-modulated radiation therapy)를 통해 병변의 3D 구조를 참고하여 영역을 잡고 종양의 1.5~2 cm 경계를 포함하여 방사선 투여영역을 결정 한다. 그러나 이렇게 하여도 정상뇌조직에 상당량의 방사선이 닿게 되므로, 다양한 신경학적 문제가 추후에 발생할 수 있다. 6주간의 방사선 치료과정 중에는 매일 Temozolomide(Temodar[®], 75 mg/m²/day) 항암제를 복용한다. Alkylating agent 계열로서 DNA 손상을 유발하기 때문에, 역시 DNA 손상을 유발하는 방사선 치료와 함께 사용할 경우 Radiation sensitizer 역할을 하게 된다. 이때 항암제 용량은 저용량이기 때문에 항암제를 복용한다고 하여 백혈구 수치가 떨어지거나 하는 일은 드물지만, 장기간 연속 복용으로 면역기능이 약해지므로, pneumocystis pneumonia가 발생할 수 있어서 예방적으로 sulfamethoxazole/trimetho-

Soon-Tae Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul National University Hospital;
Division of Cancer Neurology, Integrated Cancer Care Center, Seoul
National University Cancer Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu,
Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-4757 Fax: +82-2-2072-7424
E-mail: slee@snuh.org

prim을 같이 복용하게 된다. 환자는 방사선 치료과정에서 피로(Fatigue), 집중력 저하를 흔히 호소하게 되는데, 방사선 치료가 종료되면 다시 좋아지는 경우가 많기 때문에 supportive care를 해주면 된다. 70세 이상 노인이나 Performance가 좋지 않은 환자는 방사선 치료에 따른 피로감과 신경학적 기능 저하가 심하고, 방사선 치료의 효과가 약하여, 치료용량을 45 Gy/3주로 단축하여 진행하기도 한다.

이렇게 방사선 치료기간이 끝나면 회복기간을 다시 4주를 주고 쉬게 된다. 4주가 지난 뒤에는 MRI를 다시 촬영하여 병변의 크기를 측정하여 두고, 5일 동안 매일 Temozolomide (Temodar[®], 150~200 mg/m²/day × 5 days)를 경구 복용하게 된다. 5일간은 구토가 동반될 수 있고, 3주 정도 지나면 백혈구 및 혈소판 수치가 저하될 수 있다. 이후 매 4주 간격으로 첫 5일간 Temozolomide를 복용하고, 23일간 쉬는 과정을 반복하게 된다. 이러한 사이클을 최소 6번 반복하게 된다. MRI는 2~3개월 간격으로 촬영하여, 종양의 치료 반응, 진행, 재발 여부를 판단하는데 사용한다.

종양의 진행여부는 RANO criteria (Response Assessment Criteria for Glioblastoma)를 이용하는데, T1 enhancement, FLAIR 크기, 임상양상의 진행을 기준으로 평가한다.¹ 중간에 종양이 진행하면 기존 치료는 실패한 것으로 판단하고 중단하게 된다. 전신상태가 괜찮으면 2차 약제 항암치료를 고려하는데, 2차 치료제는 그 동안 표준 치료는 없었고, Avastin (bevacizumab) 혹은 임상시험약제를 사용해 왔는데, 국내에서는 Avastin이 보험이 되지 않는 고가 약제여서 PCV (procarbazine, lomustine [CCNU], vincristine) 등 다른 regimen을 사용하는 경우가 많다.

그러나 최근 NovoTTF-100A라는 전기장형성 장치를 두피에 장착함으로써, 분열하는 암세포를 사멸시키는 장치가 임상시험되었는데, 초기부터 표준치료와 함께 사용할 경우 Overall survival이 19.6개월로 기존 표준치료 16.6개월보다 3개월가량 생존기간을 늘리는 것으로 보고되었다.²

치료 과정에서 실제 종양이 커지는 것이 아닌데, MRI 병변과 증상의 진행을 보이는 경우가 있다. 대표적인 것이 Pseudoprogression과 radiation necrosis이다. 특히 초기 6주간의 Chemoradiotherapy를 하고 나서 첫 follow-up MRI를 찍게 될 때 약 40% 환자에서 수술직후 MRI보다 종양이 커진 것처럼 나타난다. 그러나 이들 중 실제 50% 정도는 방사선치료에 따라 세포 사멸이 일어나면서 조영증강과 부종이 커진 것으로서, Pseudoprogression에 해당한다. Pseudoprogression은 계속 항암치료를 하면서 MRI를 찍어보면 종양 부위는 점

점 작아져서 다시 원래대로 돌아오게 된다. 이에 반해 Radiation necrosis는 방사선 치료후 수개월 이상 지난 시점에 나타나게 되는데, 종양의 재발과 혼동되는 경우가 많다. 재발인 경우 diffusion restriction부위가 있고, Perfusion증가가 자주 관찰된다.

적출된 종양을 가지고 다양한 유전자 발현을 검사하게 되는데, MGMT (O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase) 유전자의 promoter methylation (mMGMT) 여부는 항암치료 반응을 예측하는데 현재 가장 중요한 지표이다. 약 40% 정도의 Glioblastoma가 mMGMT-positive인데, 이 경우 DNA repair enzyme인 MGMT 발현이 저하되어 있고, 따라서 암세포가 telozolomide가 붙여 놓은 DNA의 alkyl 기를 제거하는 능력이 부족하여 항암치료에 반응성이 좋다. mMGMT-negative인 Glioblastoma는 2년생존율이 13.8%인데 비해, mMGMT-positive인 Glioblastoma는 2년 생존율이 46%로 올라간다.³ 흥미로운 점은 mMGMT + 종양의 경우 초기 치료 반응이 우수하여 pseudoprogression을 더 잘 일으킨다. 그 외에도 IDH1 mutation이 있는 경우 secondary GBM (Grade II, III tumor로부터 진화한 GBM)을 시사하는데, mutation이 있는 종양이 mutation이 없는 종양보다 예후가 좋다. 또한 IDH1 mutation이 있는 경우에는 MGMT의 예후 예측도가 감소한다. 1p/1q deletion은 oligodendroglial component를 시사하며 co-deletion이 있는 경우 예후가 좋고 항암제 반응성이 우수하다.

뇌종양 환자에서 인지기능은 매우 중요한 임상 지표이자 biomarker이다. 뇌종양 초기 인지기능이 나쁠 경우 생존기간이 짧으며, 치료 경과에서 인지기능 악화는 MRI상의 progression보다 빨리 나타난다. 따라서 인지기능검사를 통해 뇌종양 환자의 예후와 치료반응을 모니터링 할 수 있다.

2. Primary CNS lymphoma

Primary CNS Lymphoma (PCNSL)는 뇌실주변에 균일한 조영증강을 보이면서 diffusion restriction을 갖고 있는 high cellularity tumor를 시사하는 것이 특징이다. 반면, AIDS 환자와 같이 면역 결핍환자의 PCNSL는 Ring enhancement를 갖는 경우가 많아 다른 종양이나 toxoplasmosis와 혼동되는 경우가 있다. PCNSL는 high cellularity로 인하여 non-contrast Brain CT에서 주변조직에 비해 iso 내지는 high attenuation을 보이는 경우가 흔한데, Lymphoma에 있어서는 Brain CT가 vasculitis나 demyelinating disease와 감별하는데 도움이 되기도 한다.

PCNSL가 의심되는 brain MRI 소견을 갖은 환자는 우선 혈액검사로 HIV 여부와 LDH, beta2-microglobulin 상승을 확인한다. LDH, beta2-microglobulin은 예후 인자이지 진단 도구는 아니다. 그 다음 Brain MRI+diffusion과 더불어 whole spine MRI (contrast)가 필요하다. Chest CT, Abdomen CT도 필요하다. Whole body FDG-PET은 진단도구이기 보다는 lymphoma로 확진된 경우 staging을 위한 도구이다. 이들 검사로 Spinal cord 쪽으로의 seeding 과 systemic lymphoma의 CNS involvement를 확인한다. Bone marrow biopsy를 해야 하는지는 여러 의견이 있는데, 전신의 PET이 음성이면 꼭 해야 하는 것은 아니다. 특히 Bone marrow biopsy도 진단적 검사이기 보다는 Staging의 의미이기 때문에, 조직학적 확진이 된 다음 필요에 따라 진행한다.

PCNSL의 진단을 위해서는 조직학적 확진이 필요한데, Brain biopsy 이전에, 우선은 덜 침습적인 방법을 동원하여 확진을 시도할 수 있다. 우선, 3회 정도의 반복적인 뇌척수액 검사를 해서 lymphoma 세포가 있는지 확인한다. CSF Cytology와 더불어 IgH gene rearrangement PCR을 통해 비정상적인 B cell 클론의 증식을 확인할 수 있으므로 검사가 필요하다. 면역저하 환자는 CSF EBV PCR이 필요하며, HIV 환자의 경우 특징적인 MRI소견이 같이 있다면 CSF EBV PCR 양성만으로도 lymphoma라고 진단 할 수 있다. 안구세극등 검사(ocular slit lamp exam)를 통해서 Ocular lymphoma가 있는지 확인 한다. 유리체나 망막, 간혹 결막에 침윤하는 병변이 관찰되며 유리체 절제술(vitrectomy)을 통해서 조직학적 확진이 가능하다. Primary CNS lymphoma의 약 15%가 CSF 검사로 확진이 가능하고, 약 5% 이하는 드물게 구검사로 확진이 된다. 그러나 80% 이상의 경우에 Brain biopsy가 필요하게 되며, 다른 금기가 없으면 brain biopsy를 주저할 필요는 없다.

Brain biopsy 전에 Steroid가 사용되면 종양세포가 빠르게 사멸하여 없어지기 때문에 병리 진단에 큰 방해가 된다. 따라서 Brain biopsy가 끝날 때까지 기다렸다가, Biopsy를 하고 나면 바로 조직검사 결과가 나오기를 기다리는 동안 Steroid를 사용하여 신경학적 기능을 회복 시켜 줄 수 있다. PCNSL는 steroid를 사용하면 초기에는 병변의 호전이 탁월한데, 반응은 지속적이지 않고 한두 달 이내에 반응성이 떨어지면서 다시 빠르게 진행한다. 따라서 demyelinating disease, vasculitis 등을 의심하고 steroid를 사용한 경우에는 2-3주 정도 steroid를 중단하고 기다렸다가 biopsy를 진행하면 된다.

3. 암환자의 신경학적 합병증(Neurologic complications of cancer)

1) 암환자의 뇌전증

Seizure는 뇌종양의 주요 morbidity 원인이다. Low grade glioma (60~85%) > high grade glioma (20~40%) > brain metastasis (15~20%)의 순서대로 흔하게 동반된다. 이전에 seizure가 없었던 종양에서는 Anti-epileptic drug (AED)을 사용할 필요가 없다. 수술하는 환자에서는 예방적으로 수술 후 1주일까지 사용하고 이후로 중단하는 것이 권고된다.

뇌종양환자에서 새롭게 발생한 Seizure는 종양이 커졌거나 재발하고 있는 것을 의미하는 경우가 많다. 혈뇌장벽(Blood brain barrier)이 깨지고 뇌부종(edema)이 증가하면서 seizure를 유발하는 경우가 많기 때문이다. 따라서, 전에 없던 seizure가 나타날 경우 그동안 종양이 안정되어 있었다고 하더라도 MRI를 다시 확인하여 종양의 진행(progression) 여부를 판단해야 한다. 항암치료중에 있던 종양이 progression할 경우에는 기존 항암치료를 중단하고 치료를 바꾸는 것이 원칙이므로, 치료 내용 결정에 있어서 신경학적 증상의 진행여부(발작발생, 마비 진행, 인지기능 저하 진행 등)를 판단하는 것이 중요하다.

암환자의 항뇌전증약물(AED, antiepileptic drug) 선택에는 약효 외에 별도로 고려할 점이 있다. 첫째는 약물 상호작용이다. Phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, oxcarbazepine은 enzyme-inducing AED (EIAED)로서 CYP450 enzyme을 증가시켜서 많은 항암제와 dexamethasone의 혈중농도를 저하시킨다. 특히 표적 항암제들이 예민하게 반응하는데, 한 연구에 따르면 EIAED 사용으로 표적항암제인 imatinib의 AUC가 68% 감소된 보고가 있다(Wen et al., Clin Cancer Res, 2006). Valproic acid는 반대로 CYP450 enzyme을 억제하여 다양한 항암제의 독성을 증가시킨다. 항암제는 체표면적을 계산하여 사용할 만큼 AUC의 변화에 따라 독성과 효과 차이가 큰 만큼, AED로 수십%의 농도 변화가 발생하는 것은 중대한 문제이다. 항암제에 따라서는 EIAED를 같이 사용하고 있는 경우 항암제 용량을 수배이상 증량하여 사용하는 경우가 있으므로, 이때는 EIAED를 갑자기 중단하는 것도 문제가 된다. 따라서 Levetiracetam, topiramate, zonisamide, lamotrigine, lacosamide, pregabalin 과 같은 non-enzyme-inducing AED (non-EIAED)를 사용하는 것이 권장된다.

한편 교포세포종(glioblastoma)에 사용되는 항암제인 Te-

mozolomide는 간대사를 거치지 않기 때문에 drug interaction을 일으키지는 않는다. 하지만 장기적인 관점에서 교모세포종 환자의 완치율이 매우 낮고, 언젠가는 이차 항암제를 사용해야만 할 때가 오게 되기 때문에, 그 때가서 AED를 변경할 것이 아니면, 가급적 drug interaction이 없는 약물로 시작하는 것이 좋다. 최근에는 Valproic acid가 다른 EIAED 보다는 환자 생존기간을 연장시킨다는 보고가 있었는데, drug interaction 때문인지 valproic acid가 갖고 있는 히스톤 단백질 조절에 의한 암세포억제능력 때문인지는 모르고 있다.⁴

둘째는 혈구감소증(Cytopenia)이다. 항암화학치료 중인 환자는 매 사이클마다 백혈구나 혈소판 감소가 흔하게 나타나는데, 혈구 감소가 지속될 경우 다음 항암화학치료가 연기된다. 예를 들어 valproic acid를 사용하는 환자가 thrombocytopenia가 생길 경우, 항암화학치료 때문인지, valproic acid 때문인지 감별이 되지 않고, 항암화학치료는 연기되고, valproic acid는 변경할 수밖에 없게 된다. Valproic acid, Carbamazepine, Oxcarbazepine, Phenytoin, Phenobarbital 뿐만 아니라, Levetiracetam, Lamotrigine, Zonisamide, Pregabalin도 thrombocytopenia 보고가 있어서, prolonged cytopenia가 있는 경우에는 변경이 필요할 수 있다.

셋째는 피부 발진이다. 최근 각광 받고 있는 표적항암제들은 피부 발진이 매우 흔한데, 모양이 항뇌전증약에 의한 rash와 구분이 쉽지 않다. 예를 들어 표적항암제를 사용하고 있던 환자 Lamotrigine을 복용하던 중 발진이 생기면 Lamotrigine은 중단할 수밖에 없는 문제가 생긴다.

넷째는 인지기능장애이다. 뇌전이 환자들은 인지장애가 점차 진행되는 문제를 갖고 있어서 항뇌전증약 선택에 미리 반영해야 한다. 예를 들어, Topiramate를 처방했는데 뇌전이가 진행하면서 차츰 인지장애를 호소하게 될 경우, 인지장애 진행의 원인이 topiramate가 아닌 것으로 추정되어도, 계속 Topiramate를 사용하기 곤란하게 된다.

다섯째는 dexamethasone을 사용함으로써 항뇌전증약의 추가를 막을 수 있다. 뇌전이에 의해 발생하는 뇌전증발작은 뇌부종(Brain edema)이 진행된 것이 원인인 경우가 많다. 다약제로 뇌전증 조절이 잘 안되는 경우에는 dexamethasone을 추가하거나 용량을 올림으로써 뇌전증이 조절되는 경우가 있다. 따라서, dexamethasone을 뇌전증발작 조절에 활용할 필요가 있다. 또한 뇌종양이 안정되어 있던 환자가 뇌전증발작이 생긴 경우 종양이 진행하면서 뇌부종이 늘어난 현상인지 MRI를 촬영하여야 하며, 발작을 당연시 하면 안

된다.

종양환자에서 항뇌전증약물의 효과는 체계적으로 평가되어 있지 않다. 측두엽뇌전증 환자에서 Monotherapy와 add-on 약물들이 구분되어 있고, 효과가 체계적으로 연구되어 있는 것과 다르다. 유일한 randomized study로서 phenytoin을 사용 중이던 뇌교종 환자에서 levetiracetam과 phenytoin으로 switch-over 변경하는 연구가 있었는데, levetiracetam 변경 후에도 seizure free는 87%로 변경전과 차이가 없었다.⁵ 그 외의 항뇌전증약물들은 case series로 효능이 보고되고 있어서 향후 체계적인 연구가 필요하다.

2) 암에 의한 혈액응고장애와 뇌경색

암환자들도 일반적인 vascular risk factor에 의한 뇌경색을 겪을 수 있으나, 암환자에서 발생하는 stroke의 절반은 embolic infarction이다. 암환자의 thromboembolism은 deep vein thrombosis가 가장 흔한데(모든 암환자의 약 20%), 뇌경색으로는 non-bacterial thrombotic endocarditis (NBTE)에 의한 embolic infarction이 흔하고 cerebral venous thrombosis가 발생할 수 있다. NBTE라도 실제로 심초음파에서 증명되는 경우는 드물다. D-dimer 수치는 sensitivity가 높으나 specificity가 낮으므로, 정상이라면 cancer coagulopathy가 아닌 것으로 생각하는데 사용할 수 있다. Active cancer, 진행된 암, 특정 암(brain, pancreas, stomach, bladder, gynecologic, lung, lymphoma), 최근의 항암치료에 의한 tumor lysis 상태에서 thromboembolism의 위험도가 더 높다.

암은 procoagulant를 분비하여 직접 factor Xa를 활성화시키는데, 따라서 factor Xa inhibitor인 low molecular weight heparin (LMWH)이 기본 치료가 된다. 프로토콜은 pulmonary thromboembolism의 연구내용을 차용하는데(NCCN guideline, 2013), 첫 30일간은 Dalteparin 200 units/kg sc qd (혹은 enoxaparin 1 mg/kg sc q12h)로 사용하고, 1달이 지나면, dalteparin 150 units/kg sc qd (혹은 enoxaparin 1.5 mg/kg sc qd)로 낮추어 사용한다. 치료기간은 최소 3개월 이상, 개별 환자상태에 따라 지속하는데, 암이 active한 상태로 지속되고 있거나 고위험인자(advanced disease, poor performance, high risk cancer)가 있는 경우는 3개월이 지나도 지속하는 것을 고려해야 한다. 혈소판 수치가 낮거나, 자가 주사가 용이치 않은 경우 LMWH를 이용한 항응고요법을 유지하기 어려울 수가 있다. 이 경우 NOAC (new oral anti-coagulant)를 고려할 수 있는데, 효과에 대한 일부 데이터가 있으나 근거가 확고하지는 않다. Fundaparinux는 혈소판 감

소가 있는 경우 주사로 고려할 수 있고, warfarin도 대안으로 고려할 수는 있다. 그러나 warfarin은 LMWH보다 효과가 떨어지고, Liver metastasis나 DIC 상황에서 INR이 그냥 상승하는 점, 타 약제와 drug interaction이 발생하는 문제, 말기에 호스피스나 요양 시설에 입원하면 INR monitoring이 안되는 점들이 문제가 되어, 권장하지 않는다.

3) 인지기능장애

뇌전이암이나 뇌종양환자에서 인지장애가 진행되는 가장 큰 원인은 종양이 악화되고 있기 때문이다. 그 외에는 전뇌 방사선치료(whole brain radiation, WBRT), 항암화학치료, 약물사용이 원인이 될 수 있다. WBRT를 하게 되면 약 4개월 즈음에 아급성의 인지장애가 발생하고, 이후 수개월에서 수 년에 걸쳐 지연성 인지장애가 진행하게 된다. 지연성 인지장애는 비가역적이어서 예방이 필요한데, 최근 보고된 randomized controlled trial에서는 WBRT (37.5 Gy/15 fx)를 시행하는 brain metastasis 환자를 placebo와 memantine (20 mg qd)으로 나누고 24주간 약물을 투여한 결과, memantine을 사용한 그룹에서 인지기능(Hopkins verbal learning test-delayed recall, controlled oral word association test 등) 손상이 적게 나타나는 것을 확인하였다.⁶ 따라서 WBRT를 하는 환자에게 고용량 memantine을 고려할 수 있다. 또한 이미 방사선 치료를 받은 환자에게는 donepezil이 인지기능 상승에 도움이 된다. 이미 오래된 연구에서는 methylphenidate 사용이 인지기능 회복이 도움이 되는 근거가 제시되어 있다. 따라서 뇌종양, 뇌전이 환자에 있어서도 개별 상황에 맞추어, memantine, acetylcholinesterase inhibitor, methylphenidate를 적절히 사용할 경우 인지기능장애에 도움을 줄 수 있다.

4) 방사선 치료의 신경계 부작용

중추신경계에 방사선 치료의 부작용은 시기적으로 급성, 아급성, 만성으로 나눌 수 있으며, 급성은 수일째 나타나며 병변의 edema 증가에 의해 유발되고, 아급성은 수주째 나타

나고 demyelination에 의해 유발되며, 만성은 수개월 이상이 지나서 나타나고 cell death에 의해 유발된다(Table 1). 예를 들어, brain metastasis 환자가 whole brain radiation을 받기 시작한지 수일만에 두통이 악화되고 의식저하가 있다면 병변 주변부 edema 증가가 원인일 수 있다. 급성과, 아급성 병변은 reversible 하지만, 만성으로 나타나는 radiation necrosis나 leukoencephalopathy, microbleeds, vasculopathy는 비가역적인 병변이다. Brain에 radiation된 환자들은, 만성기에 hypothalamic-pituitary dysfunction이 유발되면서 fatigue, hormone problem이 생길 수 있으므로, thyroid function test (FT4, TSH)를 이용한 screening이 필요하다. Spinal cord나 cranial nerve, peripheral nerve에도 유사한 병리과정이 가능하다. 말초신경에서 만성 변화된 fibrosis가 동반되며 tingling sense를 유발할 수 있다.

급성부작용의 경우는 steroid를 단기간 사용함으로써, 부종을 조절할 수 있다. 전뇌방사선치료(WBRT)하는 환자들은 memantine사용이 인지기능 보존에 유효하다. 만성으로 나타나는 radiation necrosis는 Avastin (bevacizumab) 저용량으로 조절이 가능하다.⁷

5) 항암화학치료의 중추신경계 부작용

항암제를 사용하는 중에는 다양한 중추신경계 부작용이 발생한다(Table 2). 5-FU continuous infusion 중에 의식이 저하되는 5-FU-induced encephalopathy 환자는, serum ammonia가 급상승하는 것이 특징이다. 주로 갑작스런 의식저하를 일으키기 때문에 급성 뇌졸중(posterior circulation)으로 의심되며, 5-FU 항암제를 워낙 많이 사용하기 때문에 드물지 않다. 5-FU 투여를 중단하면 완전 회복되는 것이 특징이다. Ifosfamide 투여 후 1~2일 사이에도 confusion 등 encephalopathy가 올 수 있는데, 약물 중단 후 2~3일 후 회복된다. 또 흔한 chemotherapy의 독성은 Ara-C에 의한 cerebellar ataxia이다. Ara-C는 AML과 같이 백혈병의 induction chemotherapy로 많이 사용되는데, Ara-C 수회 투여 후 diz-

Table 1. Radiation injury

Designation	Time after RT	Pathogenesis	Brain	Spinal cord	Cranial/Peripheral
Acute	Days	Edema	IICT, edema	None	Paresthesia
Early-delayed	Weeks to months	Demyelination	Focal signs, Pseudo-progression	Lhermitte sign	Demyelinating neuropathy
Late-delayed	Months to years	Cell death	Radiation necrosis, atrophy, vasculopathy, microbleeds	Transverse myelopathy	Fibrosis plexopathy

ziness, cerebellar ataxia, 보행장애를 호소하게 된다. 신경학적 검진은 전형적인 cerebellar dysfunction 을 보이는데, 대개는 MRI, CSF tapping 등 여러 검사를 시행하지만 원인은 나오지 않고, 병력을 통해 Ara-C가 원인인 것으로 판단한 다음 Ara-C사용을 중단하면, 1-2주에 걸쳐 대부분 호전된다.

6) 항암 화학치료의 말초신경계 부작용

다양한 항암제들이 말초신경손상을 유발한다(Table 2). Cisplatin은 용량이 누적되면서 증상을 유발하고, 청신경 손상을 통해 이명을 유발할 수 있다. 청신경 손상이 있는 경우, 종양내과 의사로 하여금 약물 용량을 감량하거나, 약제 변경을 고려할 수 있도록 해야 한다. 반면 Paclitaxel은 주입 초기부터 손발 저림이 나타나는 것이 일반 적인 경향이다. Vincristine과 Bortezomib은 neuropathy 외에도 autonomic dysfunction을 일으켜 기립성 저혈압을 유발할 수 있다. 신경병 증은 항암치료과정에서 워낙 흔하고, Mild한 경우 대부분 항암제 중단 후 사라진다. 그러나, 상당수 환자들은 항암제 중단 후에도 호전이 없는데, 이런 경우 신경과로 의뢰되기 때문에 신경과로 의뢰된 환자들은 대부분 호전이 잘 안되는 경우

가 많다.

항암제에 의한 손발저림의 치료에 대해 최근 발표된 Cymbalta (Duloxetine)를 이용한 연구에 따르면 Cymbalta를 30 mg qd로 1주간 사용한 뒤 60 mg qd로 증량하여 4주간 사용한 결과, placebo에 비해 통증 감소가 유의하였다는 연구가 있다.⁸ Double-blind randomized placebo-controlled trial은 이 연구가 유일하기 때문에, Cymbalta 사용이 가장 근거 중심적이라고 할 수 있다. 그 외에 추가적으로 gabapentin, pregabalin을 사용해 볼 수 있는데, 이들은 randomized trial에서 이미 negative 결과가 보고된 바 있고 실제로도 효과가 약하다. 통증이 심할 경우에는 opioids를 사용하는 해볼 수 있고, 주의점은 carbamazepine과 같이 hepatic enzyme inducer를 사용하면 항암제와 상호작용이 발생 할 수 있으므로 조심해야 한다.

7) 암환자에서의 중추신경계 감염

백혈병이나 림프종 자체는 면역기능을 저하시키며, 항암제, Steroid를 사용하면서 Host defense가 더 저하되게 된다. 이러한 immune-compromised patient에서는 그 면역 저하

Table 2. CNS side effect of chemotherapy

- Chemo-brain: 항암제 사용 중에는 인지기능이 저하되는데 이것을 chemo-brain이라고 부른다. 다양한 가설이 있으나 hippocampus의 synapse, neurogenesis에 독성이 있는 것으로 생각된다. 특이 치료제는 없으나 일반 Alzheimer disease에서 사용하는 인지기능 개선 약물과 Fatigue가 심할 경우 modafinil을, attention deficit이 있을 경우 methylphenidate등을 사용한다.
- Acute encephalopathy: 5-FU, methotrexate, Ifosfamide 등에서 발생한다. 5-FU의 경우 infusion 도중에 발생하고, ifosfamide의 경우 투여후 1-2일후에 발생하는데 거의 대부분 reversible하다. methotrexate에 의한 경우 folinate를 투여한다.
- Seizure: Busulfan은 조혈모세포이식에 사용하는 항암제로 provoked seizure의 중요한 원인이다.
- Delayed leukoencephalopathy: Methotrexate, 5-FU치료후 백질의 leukoencephalopathy 가 발생하는데, 비가역적이어서 치료가 어렵다.
- Cerebellar ataxia: cytarabine (Ara-C)가 가장 흔하다.
- Posterior reversible encephalopathy (PRES): Tacrolimus, 최근의 표적항암제들에서 발생이 가능하다.
- Myelopathy: Cisplatin을 사용하는 환자들 중에 Lhermitte sign을 호소하는 경우가 있다. 대부분 일시적이고 호전된다.

Table 3. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy

Drug	Syndrome	Clinical situation
Cisplatin	Large fiber sensory neuropathy	Dose-related (>5 cycles, >200-400 mg/m ²) Sensory ataxia, Hearing loss/tinnitus
Oxaliplatin	Large fiber sensory neuropathy, Acute neuropathy within hours	Dose-related
Vincristine	Sensorimotor neuropathy, Small fiber involvement, Cranial neuropathy, Autonomic neuropathy	Dose-related, Weakness
Paclitaxel	Sensorimotor neuropathy Small fiber involvement	Develop early, Paresthesia
Bortezomib (Velcade)	Sensory neuropathy, Autonomic neuropathy	Multiple myeloma

의 pattern을 유추하여 원인균을 추적해야 한다. 또한 뇌척수액 배양 결과가 나오기 전에 경험적 치료(empirical treatment)를 시작해야 하며, 실제로 뇌척수액 검사에서 원인균이 규명되는 경우도 드물기 때문에 가능성 높은 원인을 추정해야 한다.

면역저하 pattern 혹은 host defense가 붕괴되는 패턴은 다양하지만, Table 4와 같이 분류하면 이해하기 쉽다. 첫 번째는 T-cell/Phagocyte저하, 두 번째는 Neutropenia 상태, 세 번째는 BBB가 직접 뚫리는 경우이다. 첫 번째의 T-cell/Phagocyte 저하는 steroid나 alkylating agent (cyclophosphamide 등)에 노출될 경우 lymphocyte가 감소하면서 발생한다. CBC상에서 ANC (absolute neutrophil count) 감소는 드물고, 병력상 면역저하를 일으키는 약물에 노출된 병력이 있는 경우가 많다. 반면 2번째의 Neutrophil defect는 백혈병이나 강한 항암치료 과정에 있으면서 ANC가 저하되고 granulocytopenia가 오는 상태를 이야기 한다. Neutropenic fever가 흔한 상태이다. 최근 치료 병력과 CBC를 바탕으로 림프구를 침범하는 기저 질환이 있는지 림프구 독성이 있는 치료제의 사용이 있는지, 아니면 백혈구 수치인 ANC 감소가 있는지의 판단하면 된다.

각각의 면역 저하 패턴에 따른 감염증의 흔한 원인은 Table 5와 같다. 예를 들어 일반적인 bacterial meningitis의 가장 흔한 원인은 Streptococcus pneumonia이지만, cancer 환자에서는 Listeria가 가장 흔한 세균성 뇌막염의 원인이다. Listeria는 meningitis뿐만 아니라 inflammation을 심하게 일으키면서 encephalitis, abscess를 유발하기도 한다. 물이나 음식을 통해 체내에 침투하여 혈액을 통해 뇌로 들어가는 것으로 알려져 있다. Steroid 등 T-cell immunity가 저하되었던 병력이 있는 환자가 CSF tapping을 하여 bacterial meningitis가 의심된다면, empirical antibiotics를 선택할 때 Listeria를 염두해 두고 치료해야 한다. Listeria에는 Ampicillin iv, 2~3 g q4h+gentamicin 1.25 mg/kg q6h로 3~4주간 항생제를 사용해야 한다. 경험적으로 항생제를 사용한다면 우선 일반적인 ceftriaxone+vancomycin 처방에 Ampicillin을 추가하여 사용한 다음 Listeria가 확진되면, ceftriaxone+vancomycin을 중단하고 gentamicin을 추가하면 된다.

T-cell immunity가 떨어지거나 phagocytic function이 저하되는 steroid, cytotoxic chemotherapy (alkylating agent)를 진행하는 경우에는 viral infection의 risk도 올라간다. 반면 ANC가 낮아지는 neutropenic state에서는 viral보다는

Table 4. Types of host immune defects in cancer patients

Major host defect	Usual cancer	Risk factor	임상적 예
T-lymphocyte, mononuclear phagocytic defect	Lymphoma, CLL (chronic lymphocytic leukemia)	Steroid Alkylating agents	R-CHOP 항암치료중인 lymphoma 환자로 ANC는 정상범 위임.
Neutrophil defect (granulocytopenia)	Acute leukemia Solid tumors receiving chemotherapy	Chemotherapy	AML (leukemia)로 induction chemotherapy를 받고 있는 도중 ANC가 저하되어 있음
CSF devices	Brain tumors after surgery	VP shunt, Ommaya reservoir	Brain tumor로 인한 hydrocephalus가 있어서 VP shunt를 갖고 있음.

Table 5. CNS infections by host defense abnormalities in cancer patients

Host defense abnormally	Infections	Bacteria	Fungi	Parasite	Virus
T-lymphocyte /phagocytic defect	Meningitis	Listeria	Cryptococcus Coccidioides Histoplasma	Toxoplasma	Varicellar zoster (VZV), Cytomegalovirus (CMV), PML
	Abscess or encephalitis	Nocardia, Listeria			CMV, HSV
Neutrophil defect	Meningitis	Enteric bacilli: Pseudomonas, E. coli, Klebsiella, Listeria, S. pneumonia, S. aureus	Candida	Rare	Rare
	Abscess or encephalitis		Aspergillus, Mucor, Candida		
CSF device	Meningitis, Abscess	S. aureus, Coagulase-negative staphylococcus, Propionibacterium acnes, Enteric bacilli	Candida	Rare	Rare

gram negative bacterial infection이 흔한 원인임을 Table 5에서 알 수 있다. Neutropenic fever 때 전신감염증의 가장 중요 morbidity도 gram negative bacteria들이 원인이므로, 항생제 선택에 반영하여야 한다.

VP shunt, ommaya 등 CSF device를 갖고 있는 경우 *S. aureus* 등 피부세균의 오염이 가능성이 있는 것은 쉽게 이해된다. 그러나 candida가 또한 중요한 원인균으로서, 놓치기 쉬운 원인이다. Candida는 증식이 느려서 fungus culture를 시행해도 수주 후에 배양결과가 보고되기 때문에, 쉽게 진단이 안되는 경우가 많다. 따라서 CSF device를 갖고 있으면서, bacterial meningitis로 보기 어려운 CSF profile에 hydrocephalus를 반복적으로 일으키는 경우 candida를 의심해야 한다. Candida는 ventricular enlargement를 일으키면서 ventricle 안에 septation을 형성하기도 하고, abscess를 이루기도 한다. Lumbar puncture보다는 CSF device가 들어있는 부위에서 CSF를 얻거나, device tip culture를 시행해야 진단율이 높아진다. 치료는 Amphotericin B+flucytosine을 사용한다.

4. 전이암의 신경학적 문제(Neurologic problems in metastasis)

1) Leptomeningeal metastasis (LMS)

LMS에서는 Breast cancer, Lung cancer, lymphoma/leukemia가 높은 빈도를 차지하며, Headache, cerebellar symptom, diplopia, confusion이 흔한 증상이다. 반면 seizure (15%)는 흔히 생각하는 것보다 빈도가 낮기 때문에 seizure가 있는 경우에는 parenchymal metastasis나 encephalitis 원인을 찾아봐야 한다.

CSF study는 1회 시행하였을 때 약 3%에서는 압력 및 검사결과가 모두 정상으로 나오는데, 나머지는 대부분 protein 상승(73%)을 동반하고 있는 경우가 많다. Positive cytology로 나오는 경우는 1회 검사에서 약 50%, 3회까지의 반복검사로 90% 정도의 sensitivity가 나오기 때문에, 3회까지의 반복검사가 도움이 된다. CSF에서 tumor marker를 측정하여 혈중 농도의 1% 이상일 경우 LM진단에 도움이 된다고 하나 실용성은 낮다. MRI도 sensitive한 검사인데 seeding은 뇌에만 생기는 것이 아니기 때문에, entire neuraxis에 대한 MRI (brain + full spinal cord)가 필요하고, 고형암일 경우 ~90%의 sensitivity가 보고되어 있다. 특징적으로 cerebellar folia에 enhancement를 확인하기 용이하고, cauda equina syndrome의 경우 해당부위의 T1-enhancement가 나타난다.

MRI소견은 Solid tumor에서는 sensitive하나 lymphoma/leukemia에서는 민감도가 낮다.

약물 치료는 Intrathecal methotrexate (IT-MTX)가 기본인데, bolus (12~15 mg)를 intrathecal 로 주 2회 투여하기 시작하여 4주 간격으로 주 1회, 2주에 1회, 한 달에 한번으로 차츰 감량하여 CSF profile 및 cytology에서 LMS 증거가 없어질 때까지 유지해 나가는 방법이 일반적이다. Intrathecal Ara-C나 steroid를 같이 사용하기도 하는데, 효과 면에서는 큰 차이가 없다. Lumbar puncture로 IT-MTX를 투여할 경우 불편, 통증, 실패의 문제가 있어서 Performance가 좋은 환자의 경우에는 Ommaya reservoir를 뇌실 내에 삽입한 뒤 이곳을 통해 약물을 투여한다. LMS에 의해서 CSF circulation 장애가 발생한 경우 MTX가 배출되지 못하여 심각한 뇌독성을 유발할 수 있다. 따라서 IT-MTX 전에 cisternography를 시행하여 배출에 문제가 없는지 확인하는 것이 권장된다.

방사선 치료는 bulky 한 병변이 있거나 신경학적으로 의심될 때 시행한다. IT-MTX는 parenchyme으로의 투과가 약하기 때문에, bulky disease는 RT를 해주어야 하는데, symptomatic site에 RT를 해주어야 하므로, 신경과 의사가 정확한 localization을 해주어야 한다. CSF flow block을 유발하는 부위, spinal nerve roots를 침범한 부위, cranial meninges, cranial nerves, cauda equina, 4th ventricle 증상 등이 있는 경우 해당 부위를 localization해주고 RT에 들어갈 수 있도록 해주어야 한다. 예를 들어, diplopia가 있고 cranial palsy가 원인이라면 IT-MTX 만으로는 충분하지 않고 brain stem을 포함한 whole brain RT의 indication이 된다. LMS이 생긴 경우 median survival은 2~3개월이지만 개인차가 크고 치료를 통해 연장이 가능하다.

2) Brain metastasis and spinal cord compression

뇌전이(brain metastasis)는 primary brain tumor보다 10배 더 흔한 뇌내 종양이다. 뇌실질(Parenchyme)에 뇌전이를 잘 일으키는 암은 그 순서가 폐암, 유방암, 신장암, 대장암, 흑색종(국내는 적음) 순서이다. 따라서 원발 부위를 모르는 전이암 의심병변이 뇌에서 발견되면 이 순서대로, Chest CT, Mammography, Abdomen CT, 전신 피부검진, 최종적으로 whole body PET을 검사하면 된다. 예후는 primary brain tumor가 조절되고 있고 Karnofsky performance scale이 70점 이상이고(일상생활이 가능한 정도) 65세 미만일 경우 7.1개월 정도의 생존(median survival)을 보이며, KPS가 70점 미만일 경우 2.3개월, 그 외에는 4.2개월의 median survival을

맞는다. 그러나 종양 종류별로 차이가 있고, 종양마다 예후 추정 알고리즘이 있다.

치료는 수술적 절제, stereotactic radiosurgery (SRS, 3 cm 이하 병변), whole brain radiation (WBRT)에서 선택한다. Surgery와 SRS는 전이 병변 자체에 대한 치료로서 생존기간 연장을 기대할 수 있고, WBRT로는 재발의 방지를 기대할 수 있다. 전이 병변이 1개인 경우 surgery 혹은 SRS를 고려하며, 2~3개인 경우 SRS를, 4개 이상이거나 surgery 혹은 SRS 이후에 재발 risk를 줄이고자 하는 경우 WBRT를 선택한다. WBRT로는 20 Gy/5 fractions이나 30 Gy/10 fractions을 사용한다. Primary tumor를 모르면 수술이 필요하다. 최근에는 다양한 전신 항암화학치료를 통한 접근이 시도되고 있다.

Brain metastasis는 종종 tumor bleeding을 일으키는데, tumor bleeding에서는 Lung cancer, melanoma, germ cell tumors가 흔히 발견된다. Tumor bleeding을 primary lobar ICH와 감별하기 위해서는 bleeding이 있고 나서 48시간 이내 바로 조영증강 MRI를 촬영하는 것이 유리하다. 이 시기가 지나면 ICH 자체가 조영 증강 되므로, 기저의 종양을 확인하기 어려워진다.

암환자에서 myelopathy가 발생할 경우 특히 Epidural cord compression은 암환자의 응급질환이며, paraplegia 발생 48시간 이내의 radio-insensitive tumor의 경우에는 dexamethasone을 사용한 뒤 24시간 이내에 응급 decompression 수술을 하고 이후 RT를 한다.

Dexamethasone은 10 mg IV loading 후에 4 mg을 하루 4번 사용하는 방식이 보편적이지만, dexamethasone은 반감기가 길기 때문에 하루 2회 투여하는 것이 야간의 insomnia를 줄이는데 용이하다. Spinal cord compression에 의한 nonambulatory patients에서는 100 mg을 IV loading한 뒤에 24 mg을 6시간마다 투여하는 것이 좋다. 감량은 3~5일 간격으로 25%씩 감량한다. Steroid의 부작용으로 위장관 부작용, steroid myopathy, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PJP)에 대해 주의해야 한다. 특히 PJP는 치명적인데, 고용량 스테로이드(Prednisolone으로 하루 16 mg 이상, dexamethasone으로 하루 2.5 mg 이상)를 한 달 이상 사용하는 환자들에서는 예방적 목적으로 Trimethoprim-sulfamethoxazole double dose (960 mg)를 매일 혹은 월수금으로 주3회 투여하는 것이 필요하다. 또한 steroid를 복용하는 환자에서는 골다공증 예방약을 같이 처방한다.

결론

신경종양학(Neuro-Oncology) 혹은 암신경학(Cancer Neurology)는 뇌종양 및 전이성 뇌종양, 그리고 암의 신경학적 합병증, 부종양증후군 등 다양한 분야를 다루는 학문으로써, 비록 해당 분야를 전공하지 않더라도 신경과 의사라면 흔히 접하는 문제들이 많다. 특히 부종양 증후군 및 자가 면역성 뇌염은 최근 다양한 항체가 발견되면서 임상적 관심이 높은 분야이어서, 본 내용에는 포함하지 않았으나, 다른 강의에서 다루고자 한다. 뇌종양과 부종양 증후군의 내용은 빠르게 새로운 지식이 업데이트되는 분야로서, 항상 최선의 임상적 판단을 내리기 위해서는 꾸준한 공부가 더욱 필요한 분야이다.

REFERENCES

1. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963-1972.
2. Stupp R, Wong R, Scott C, et al. on behalf of the EF. Interim analysis of the EF-14 trial: a prospective, multi-center trial of NovoTTF-100A together with temozolomide compared to temozolomide alone in patients with newly diagnosed GBM. *Neuro Oncol*. 2014;16(suppl 5):v167.
3. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003.
4. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, van den Bent MJ, Mason W, Belanger K, Brandes AA, Bogdahn U, Macdonald DR, Forsyth P, Rossetti AO, Lacombe D, Mirimanoff RO, Vecht CJ, Stupp R. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology*. 2011 Sep 20;77(12):1156-64.
5. Lim DA, Tarapore P, Chang E, Burt M, Chakalian L, Barbaro N, Chang S, Lamborn KR, McDermott MW. Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *J Neurooncol*. 2009 Jul;93(3):349-54.
6. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, Choucair A, Fox S, Suh JH, Roberge D, Kavadi V, Bentzen SM, Mehta MP, Watkins-Bruner D; Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013 Oct;15(10):1429-37.
7. Boothe D, Young R, Yamada Y, Prager A, Chan T, Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol*.

- 2013 Sep;15(9):1257-63.
8. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Apr 3;309(13):1359-67.