

악성 신경 교종 환자에서 High-Activity Iridium-192를 이용한 종양내삽입 방사선 치료의 임상분석

제명대학교 의과대학 신경외과학교실, 치료방사선과학교실*

이선희 · 손은익 · 이장철 · 김동원 · 임만빈 · 김인홍 · 최태진* · 김옥배*

= Abstract =

Clinical Analysis of Stereotactic Brachytherapy with High-Activity Iridium-192 Sources for Treatment of Malignant Astrocytomas

Sun Hee Lee, M.D., Eun Ik Son, M.D., Jang Chull Lee, M.D.,
Dong Won Kim, M.D., Man Bin Yim, M.D., In Hong Kim, M.D.,
Tae Jin Choi, Ph.D.,* Ok Bae Kim, M.D.*

Department of Neurosurgery, Therapeutic Radiology*, School of Medicine,
Keimyung University, Taegu, Korea

Interstitial irradiation using high-activity Iridium-192 sources was studied clinically to treat supratentorial malignant astrocytomas(including glioblastoma multiforme). As of 1988, in attempt to define the efficacy of this technique in patients with more extensive disease, we treated patients less rigid selection criteria.

15 eligible patients have been approached and ten have accepted randomization for follow-up study over two years. Pathology was anaplastic astrocytoma in 5 patients, glioblastoma multiforme in 5 patients. Mean survival of patients treated with this procedure was 18.4 months. Continued investigation will determine which patient may benefit from this technique.

KEY WORDS : Interstitial brachytherapy · High-activity iridium-192 · Malignant astrocytoma.

서 론

뇌종양 중 특히 악성 신경교종의 치료에 있어서 지금까지 여러가지 방법의 시도가 보고되었으나, 이들 종양의 특성상 성장 속도가 빠르고 주위 뇌조직으로의 침투성이 심하기 때문에 수술적 완전제거가 거의 불가능하며⁴⁾ 완전 적출을 시도하더라도 대부분의 경우 다시 증식하여 재발할 수 있는 종양 세포들이 남아 있게 마련이다⁴⁸⁾. 따라서 이러

한 뇌종양에 대한 보조적 치료로서 방사선 치료가 널리 시행되고 있으며³⁾⁽³⁶⁾⁽⁴⁴⁾, 방사선 조사 방법과 조사선량에 따라 방사선 치료의 효과와 합병증이 좌우될 수도 있다⁽¹⁴⁾⁽⁴¹⁾⁽³⁹⁾⁽⁴²⁾.

이러한 방법들 중에서, 기존의 외부 방사선 치료법은 방사선 조사량의 한계가 있으며²⁵⁾ 주위 정상 뇌조직의 손상을 초래할 위험성이 높은 단점이 있다. 이러한 단점을 개선하기 위해 적은 양의 방사선을 더 자주 조사하는 방법인 과분할조사방법

Table 1. Patients treated with high-activity Ir-192 sources

Case No.	Sex /Age	Tumor location	KNF scale	Pathologic diagnosis	Radiation Dose ERT/ERC(cGy)	Survival Mos.
1	F/66	P Rt	60	AA	4140/1800	7
2	M/54	BG Lt	50	AA	5100/1900	26
3	M/18	P-T Rt	90	GM	5400/3710	12
4	F/32	F Rt	80	AA	6500/3570	36
5	F/12	P Rt	90	AA	5400/1890	36
6	F/51	P-T Rt	60	GM	4500/5000	6
7	F/56	P Rt	70	GM	— /5350	19
8	M/56	T Rt	70	GM	720/5350	18
9	M/43	F-P Lt	80	AA	5400/5000	9
10	M/15	F-P Rt	50	GM	5400/4300	15

(Hyperfractionated radiation)이 개발되었으며²⁾¹⁴⁾ ²⁵⁾⁵³⁾⁵⁴⁾, 더욱 적극적인 방법으로서 종양내부에 방사선 동위원소를 직접삽입하여 방사선을 조사하는 종양내삽입 방사선 치료법(interstitial brachytherapy)이 보고되고 있으나³⁾⁸⁾²²⁾, 사용된 동위원소의 에너지 특성 및 종양내 삽입 방법과 기간에 따른 방사선 피폭의 위험성등 때문에 이 방법의 이용에 제한이 있어 왔다. 이에 저자들은 고에너지 동위원소인 high-activity Ir-192를 이용하여 단시간 동안 치료하며, 방사선 피폭의 위험성을 없애기 위해 RALS(Remote control after-loading system)를 이용한 새로운 종양내삽입 방사선 치료 방법으로 치료한 10명의 악성신경교종 환자에 대하여 그 결과를 분석하여 보고 하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

1988년 8월부터 1991년 8월까지 계명대학교 동산병원 신경외과에서 stereotactic biopsy 혹은 수술로써 악성신경교종으로 진단받고 종양내삽입 방사선 치료를 받은 15명의 환자중에서 Follow-up이 가능하였던 10명의 환자를 대상으로 하였다(Table 1).

2. 방법

국소 마취하에서 뇌정위 수술기구(BRW or CRW stereotactic system)를 두개골에 고정시키고 혈관조영제를 주입시킨후 전산화단층촬영(CT)을 실시하여 종양의 모양과 크기를 계산하고, 삽입할 카테

타의 위치와 숫자를 결정하였다. 카테타 삽입은 먼저 본원에서 직접제작한 silicon 재질의 catheter sheath(Fig. 1)를 뇌정위술에 의하거나 혹은 수술을 통해서 정확히 삽입한후, 역시 본원에서 제작한 고정장치를 이용하여 두피에 고정하였다. 그리고 다시 CT를 실시하여 catheter sheath가 처음 계획한 위치에 삽입 되었는지 확인하였다. 조사선량은 종양의 경계에서 정상조직의 1.0~2.0cm 깊이에서 선량기준점으로 정하여서 계산하였으며, 일회 조사선량은 300~1,000cGy로 총 1,200~2,000cGy를 2내지 4일 동안에 치료하였다. 한편 사용된 동위원소는 high-activity Ir-192 370GBq를 사용하였다. 치료기는 독일 Buchler 사의 Remote control after-loading system을 이용하였다(Fig. 2).

종양내삽입 방사선치료후 2~3주후 두피의 수술상처가 치유되면 선형가속기를 이용하여 외부조사

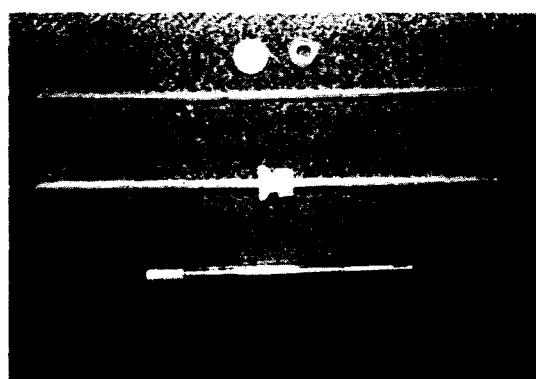


Fig. 1. The photograph shows catheter sheath with fixation device manufactured in our institute, and metal attached tube.

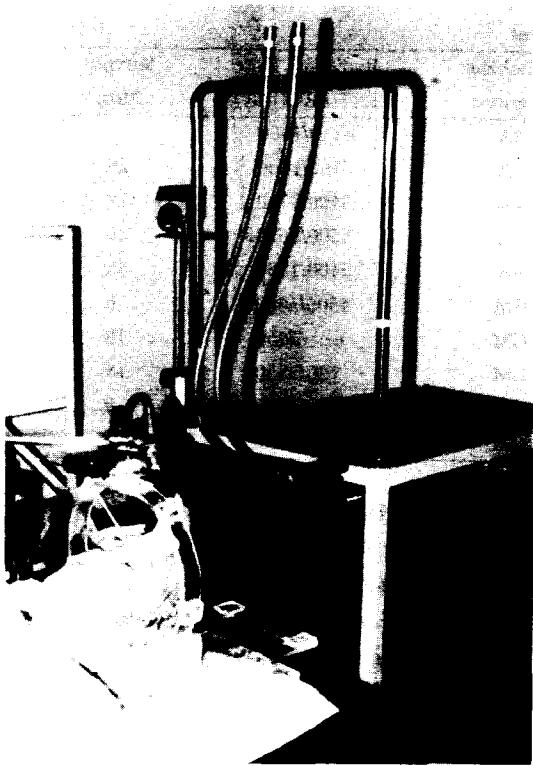


Fig. 2. The photograph shows the scene of treatment by RALS with Ir-192.

도 실시하였다. 외부 방사선조사는 주 5회 하루 180 cGy씩 5~7주 동안 4,140cGy에서 6,500cGy까지 조사하였으며, 4,500cGy 이후부터는 조사부위를 원발병소에 국한하였다(Table 1).

결 과

10례의 악성신경교종환자의 임상적 특징을 보면 병리조직학적 소견상 역행성 신경교종이 5례, 다형성 교아세포종이 5례였다. 연령분포는 12세에서 66세까지 광범위하였고 Karnofsky performance scale은 50점에서 90점까지 평균 70점 이었고 종양의 위치는 전두엽, 측두엽, 두정엽 및 기저핵등 다양하게 분포 하였으며 모두 천막 상부에 존재하였다 (Table 2).

전체환자의 평균 생존기간은 18.4개월이었다. 연령에 따른 예후는 50세 이하인 경우와 50세이상인 경우로 나누었을 때 각각의 생존기간은 21.6개월과 15.2개월이었다(Table 3). 병리조직소견상 역행성

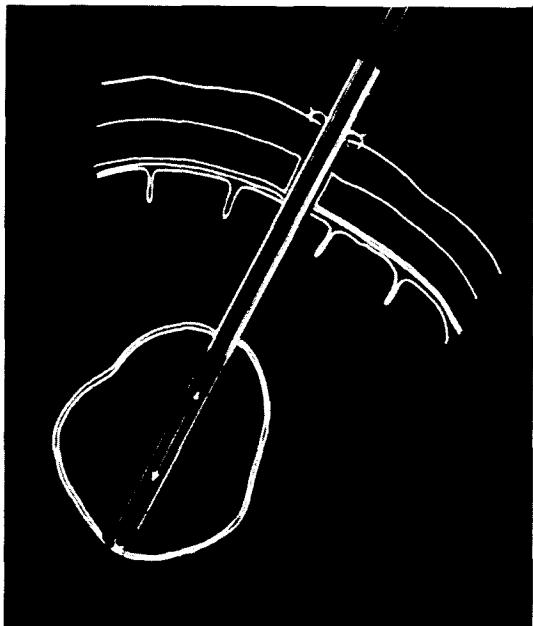


Fig. 3. Schematic drawing shows the Ir-192 becoming oscillation through the internal catheter along the longitudinal axis of the tumor, connected with the after-loading system.

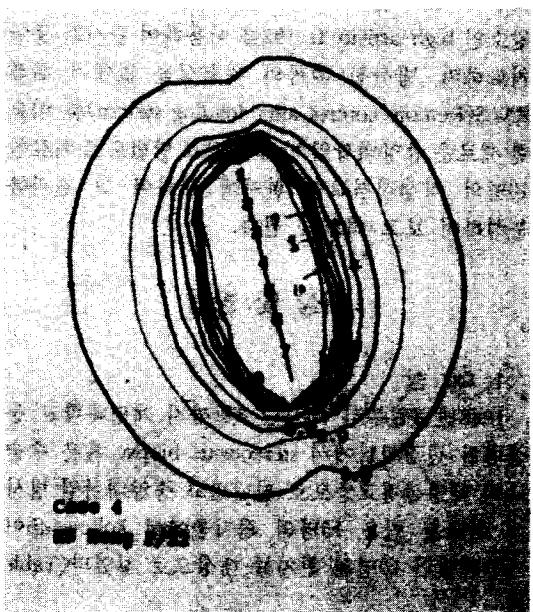


Fig. 4. Isodose distribution with single longitudinal catheter loaded.

신경교종환자의 평균 생존기간이 22.8개월이었고 다형성 신경교아세포종환자의 평균 생존기간은 14 개월이었다(Table 4). 종양내삽입 방사선 치료를



Fig. 5. CT scans for a patient with anaplastic astrocytoma before(left) and 6 months after brachytherapy(right). The left CT scan shows a severe midline shift due to mass effect and irregular enhancement inside the tumor. The follow-up scan reveals disappearance of edema and mass effect.

Table 2. Characteristics of 10 patients

Factor	No
Pathology	
Anaplastic astrocytoma	5
Glioblastoma multiforme	5
Sites	
Frontal	1
Frontoparietal	2
Parietal	3
Parietotemporal	2
Temporal	1
Basal ganglia	1
Age	
Mean	40.3
Range	12-66
Karnofsky performance Scale	
Mean	70
Range	50-90
Brachytherapy dose(ERD)	1800-5350

시행하는 동안 혹은 시행한 직후 뇌척수액유출이나 뇌막염등의 조기 합병증은 없었다.

고 칠

악성신경교종은 종양세포가 주위 정상 뇌조직으

Table 3. Age and mean survival

Age	No. of patient	Mean survival (month)
Less than 50	5	21.6
More than 50	5	15.2

Table 4. Pathologic grade and mean survival

Pathology	No. of patient	Mean survival (month)
Anaplastic astrocytoma	5	22.8
Glioblastoma multiforme	5	14

로 침투하는 경향이 심하여 사실상 수술로써 종양의 완전제거가 불가능하며⁵¹⁾ 예후가 지극히 불량한 것으로 이미 잘 알려져 있기 때문에⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁴⁸⁾ 이의 치료에 대해서도 여러가지 방법들이 시도되어졌거나 시도되고 있다³³⁾³⁴⁾. 수술적 적출방법⁶⁾, 화학요법¹³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾⁴¹⁾, 방사선요법, 온열요법⁴¹⁾⁵²⁾, 광화학요법²¹⁾⁵⁰⁾, 면역화학요법 및 이러한 방법들 중 몇 가지를 병행하는 요법 등이 있다.

부신피질 호르몬(corticosteroids)이 신경외과 영역에 도입되면서 뇌부종을 조절할 수 있는 역량이 증가되었고⁴⁸⁾, 뇌종양의 진단술, 미세수술장비 및 수기 등의 영역에도 괄목할 만한 발전이 있었음에도

불구하고 외과적 수술만으로는 악성신경교종을 완전히 치유시킬수 없는 한계에 와있는 듯하다⁴⁾⁴⁶⁾.

한편 악성 신경교종의 예후가 수술적 요인 보다는 오히려 종양의 생물학적 활성(biological behavior)에 의해 크게 좌우된다는 보고가 있기는 하지만¹²⁾ 역시 종양의 병리조직학적 악성도에 의해 악성신경교종환자의 예후가 크게 좌우되는 것으로 보여진다¹¹⁾⁵⁵⁾.

이러한 악성신경교종의 치료에 있어서 외과적 수술요법은 종양의 조직진단을 제공하고 종양세포수를 단시간내에 최대로 감소시킬 수 있는 가장 효과적인 유일한 방법이며, 수술후 시행되는 다른 보조요법에 대한 최적의 조건과 상태를 제공하는 방법이 된다. 따라서 외과적 수술요법은 악성신경교종의 치료를 위한 total program 즉, multidisciplinary therapy³¹⁾³³⁾³⁴⁾⁴⁴⁾의 한 분야로서 그 중요성이 인정된다⁴⁾³⁸⁾.

뇌종양의 치료에 있어서 방사선 치료는 훌륭한 보조요법으로서 흔히 이용되는데¹⁰⁾¹⁵⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁸⁾³⁶⁾⁴²⁾⁴⁴⁾⁴⁷⁾⁴⁹⁾ Leibel 등²³⁾에 의하면 신경교종에서 수술후 방사선 치료를 받은 경우와 받지 않은 경우에 5년 생존률에 있어서 각각 19%, 46%로 현저한 차이를 보인다고 보고 하였고, 1969년 BTSG(United States Brain Tumor Study Group)에서는 방사선 치료를 병행함으로서 신경교아세포종을 포함한 악성신경교종 환자의 평균 생존기간을 증가시켰다고 보고 하였으며²⁸⁾⁴³⁾ 비록 악성신경교종환자의 예후가 만족스럽지는 않지만 종양을 수술적으로 제거한 후 방사선을 조사 하는 것이 생존기간을 연장시키는 가장 좋은 방법으로 알려져 있다⁹⁾. 완전히 성장한 뇌조직은 치료에 이용되는 방사선량에 대해서 비교적 잘 견디어 낸다고 간주되어 왔다³⁶⁾. 그러나 방사선 치료량이 증가할수록 주위 정상뇌조직의 손상으로 인한 지능장애, 시상하부기능장애, 시각장애 등이 나타날 뿐만 아니라 괴사(necrosis)까지 유발할 수 있는 것으로 보고 되고 있으며 이런 부작용은 방사선 치료로 인한 생존기간이 길어짐으로 해서 더욱 증가하게 되었다¹⁵⁾²⁵⁾²⁷⁾³²⁾³⁵⁾³⁶⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾.

그래서 이러한 정상뇌조직의 손상을 극소화하면서 방사선치료효과는 최대화 하기 위해 여러가지 방법들이 제시되고 있다¹⁾²⁾³⁾. 기존 외부방사선 치

료법은 주로 Cobalt source등을 이용하여 하루 180~200cGy씩 일주일에 5번 조사하여 5~6주간 총 5500~6000cGy를 조사하게 되는데 반해 조직내 삽입 방사선 치료의 경우는 I-125나 Ir-192등의 source를 이용하여 종양조직내 직접 삽입하여 수 일에서 일주일정도 방사선을 조사함으로써 방사선 치료기간을 현저히 단축시킬수 있고 정상뇌조직에 대한 손상을 최소화하면서 종양조직에 대하여 지속적이며 충분한 양의 방사선을 조사할 수 있게 되었다³⁾. 이러한 조직내 삽입 방사선 치료에 대한 이점은 최근 CT나 MRI등 neuroimaging 기술의 발달과 뇌정위 수술기구의 발달에 힘입어 더욱 커지고 있는 실정이다.

현재 많이 이용되고있는 동위원소인 I-125는 30~50mci의 high-activity를 사용하는데 이것은 27~35keV의 저 에너지 방사선을 방출하기 때문에 뇌조직을 통과하면서 급격히 방사선양이 감소되는 성질이 있다(sharp dorsimetric gradient) 그래서 종양주위의 정상뇌조직에 대한 손상을 줄일수 있는 이점이 있으며 시상, 시상하부 등 기능적으로 중요한 위치 혹은 이와 인접한 부위에 종양이 있거나 환자의 나이가 어린 경우에 사용하는 것이 좋다. 하지만 반감기가 짧아서 취급에 제한점이 있으며 가격이 비싼 단점이 있다³⁾. High-activity Ir-192는 고에너지 방사선을 방출하며 I-125에 비해서 비교적 경제적인 반면 고에너지 방사선이기 때문에 뇌조직 투과시 방사선양이 비교적 완만하게 감소하므로(low tissue attenuation) 종양주위의 정상뇌조직이 손상 받을 위험성이 많다. 따라서 뇌의 중심부나 기능적으로 중요한 부위에 사용할 때는 주위를 요하는반면 종양의 경계가 불분명한 악성신경교종의 경우에는 오히려 Ir-192의 사용이 더 효과적일 수 있다⁸⁾.

동위원소를 종양내에 영구적으로 삽입하는 방법(Permanent implant technique)으로도 좋은 결과가 보고 되기도 하였으나²⁹⁾³⁰⁾ 이 경우에는 동위원소 seed가 조직의 변성에 따라 위치가 변할 수 있으며 종양에 조사되는 총 방사선양의 조절이 힘들고 주위 사람들에 대한 방사선 노출의 위험성 혹은 응급 개두술이 필요한 경우 시술자에 대한 방사선노출의 위험성 등의 문제점을 가지고 있다. 또한 일시적으로 동위원소를 종양내 삽입한후 제거하는 방법

(removable implant technique)도 있으나 치료기간 동안 같은 위험성이 있으며 감염의 우려가 높다.

실제로 조등³⁾의 경우, 29명의 환자중 뇌막염 3례, 뇌척수액 유출 2례 및 방사선 괴사가 3례 발생하였다고 했으며, Leibel등²²⁾의 경우, 종양부위에 국소적 농양이 생기거나 출혈, 뇌막염, 수술상처의 감염 및 파열등이 발생하였다고 보고하였다. 저자들의 경우 동위원소가 투입될 위치에 뇌정위술에 의하거나 수술부위에 미리 외부 카테타를 설치해 놓은 후 원격조정장치를 이용하여 동위원소를 투입함으로써 시술자에 대한 방사선 피폭은 전혀 없었으며 또한 1회 30분 내지 2시간동안을 2내지 4일간, 4내지 8회에 걸쳐 방사선을 조사함으로써 조등³⁾의 경우보다 치료 기간을 더 짧게 하였다. 종양내 조사기간을 짧게 함으로써 기대할 수 있는 가장 중요한 이점은 국소적 합병증을 줄일 수 있으며, 수술상처의 치유 및 수술로부터의 빠른 회복이 가능하다는 것이다. 실제로 저자들의 경우 조기의 국소적 합병증인 뇌막염, 창상감염, 뇌척수액 유출등은 없었다.

Leibel등²²⁾에 의하면 95명의 재발성 악성 신경교종환자의 49%에서 Brachytherapy 후 3주에서 105주사이에 mass effect를 보여 수술적 제거술을 시행하여 수술하지 않은 경우보다 훨씬 좋은 결과를 보였다고 한 반면 Szikla등에 의하면 Ir-192를 일시적으로 종양내 삽입하는 방법으로 신경교종환자에 대하여 조직내 삽입 방사선 치료를 실시하여 22%에서 방사선 괴사를 경험하였고 이들의 경우 모두 보존적요법에 의해 치유 되었다고 하였다.

저자들의 경우에 있어서는 모두 6례에서 mass effect가 나타났다. 이들은 조직내 삽입 방사선 치료후 2주에서 32주 사이에 모두 일어났으며 2례에서는 보존적요법으로 치유되었으며 나머지 4례에서도 뇌정위적 혹은 수술적 제거술을 시행하였다.

악성신경교종의 재발은 대부분이 처음 발생한 부위에서 2cm이내에 발생하고¹⁹⁾ 다른 부위로의 전이는 매우 드물다고 하지만⁵⁾¹⁶⁾, 다형성 교아세포종에서는 척수전이가 드물지 않게 보고 되기도 하였다¹⁶⁾. 저자들의 경우에서는 1례에서 10개월째 척수 전이가 확인 되었다.

뇌조직의 허용 방사선 양(threshold dose)은 1주 일에 5일 치료인 경우 4500cGy/10 fractions, 6000

cGy/35 fractions, 7000cGy/40 fractions이라고 보고되어 있으나²⁰⁾⁴⁰⁾ 4500cGy(180혹은 200cGy/day ; 5 fractions/week : one field/day)를 받았을 때도 5% 이상에서 뇌조직의 괴사가 일어날 수 있다는 보고도 있다²⁶⁾. 또한 Walker등의 보고에 의하면 악성 뇌종양 환자에서 방사선 조사량을 증가시킬수록 생존 기간이 길어진다고 하였다. 저자들의 경우는 방사선 조사량을 증가시키기 위하여 1800에서 5350ERD (cGy)까지 종양내 삽입 방사선 치료를 한후 4140에서 6500cGy까지 외부 방사선 치료를 병용하였다.

본 연구에서의 예후를 보면, 역행성 신경교종환자의 평균 생존기간이 22.8개월이었고 다형성 교아세포종 환자의 평균 생존 기간이 15.2개월이었으며 이는 조등³⁾의 17.8개월 및 10.3개월 그리고 Leibel등²²⁾의 18.9개월 및 12.6개월 보다 약간 더 좋은 결과이다.

악성 신경교종환자의 나이와 예후와의 관계는 나이가 많을수록 예후가 나쁜 것으로 보고되고 있는데²⁾¹¹⁾³¹⁾⁴⁹⁾, Rossman등³⁷⁾의 경우에서는 나이가 40세 이하인 경우, 40세에서 60세인 경우, 그리고 60세 이상인 경우의 평균 생존 기간이 각각 23개월, 12개월, 11개월 이었다. 저자들의 경우에서도 나이가 50세 미만인 경우와 50세 이상인 경우에 평균생존기간이 각각 21.6개월과 15.2개월로서 역시 나이가 적은 경우에 예후가 좋았다.

본 연구의 종양내 삽입 방사선치료방법은 최근의 Radiosurgery와 함께 악성 신경교종의 보조치료법의 하나로 사용될 수 있었으며 더 많은 연구가 지속되어야 할 것이다.

결 론

저자는 1988년 8월부터 1991년 8월까지 본원 신경외과에서 악성 신경교종으로 진단받고 국소마취하에서 뇌정위 수술기수(BRW 또는 CRW stereotactic system)를 이용하거나 수술 부위를 통하여 high-activity Ir-192로 종양내 삽입방사선 치료를 받은 10명의 환자들에 대하여 추적조사 및 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 전체 환자의 평균 생존기간은 18.4개월이었으며, 연령에 따른 예후는 50세 이하인 경우와 50세 이상인 경우로 나누었을 때 이들의 평균생존기간은

각각 21.6개월과 15.2개월이었다. 5명의 역행성 신경교종환자의 평균생존기간은 22.8개월이었으며 5명의 다형성 교아세포종 환자의 평균생존기간은 14개월 이었다.

2) 원격조정장치를 이용하여 동위원소를 단시간동안 투입 치료함으로써 시술자에 대한 방사선 피폭은 전혀 없었으며, 종양내 삽입방사선 치료의 조기 합병증인 뇌막염, 창상감염, 뇌척수액 유출 등은 없었다.

References

- 1) 권 양 · 이동준 · 김창진 · 임승철 · 이정교 · 권 병덕 · 황충진 : 감마나이프를 이용한 정위적 방사선 수술의 치료 경험. 대한신경외과학회지 21 : 153-161, 1992
- 2) 정석원 · 김한규 · 황용순 · 이화동 · 염하용 : 천막 상부 신경 교세포종에 대한 과분할 방사선치료의 효과에 대한 임상적 분석. 대한신경외과학회지 20 : 1059-1068, 1991
- 3) 조경기 · 정상섭 · 김영수 · 최중언 · 이규창 · 김수곤 · 서창옥 : 두개강내에 발생한 악성 신경교종에 대한 Iodine-125과 Iridium-192를 이용한 조직내삽입 방사선치료의 임상분석. 대한신경외과학회지 21 : 394-404, 1992
- 4) 주정화 : 두개내 신경교종 Gliomas의 의과적 요법. 대한신경외과학회지 19 : 307-315, 1990
- 5) Alvord ED : Why do gliomas not metastasize? Archs Neurol 33 : 73-75, 1976
- 6) Ammirati M, Galicich J, Arvit E, Liao Y : Reoperation in the treatment of recurrent intracranial gliomas. Neurosurg 221 : 607-614, 1987
- 7) Avellanosa A, West C, Barva N, Patel A : intracavitary combination chemotherapy of recurrent malignant gliomas via Ommaya shunt : A pilot study. Proc Am Soc Clin Oncol 2 : 917, 1983(abstr)
- 8) Bakes RAE : Brachytherapy. Contemp Neurosurg 9(22) : 1-6, 1987
- 9) Bedford JS, Mitchell JB : Mitotic accumulation of HeLa cells during continuous irradiation : Observations using time-lapse cinemicrography. Radiat Res 70 : 173-186, 1977
- 10) Bernstein M, Gutin PH : Interstitial radiation of brain tumors. A Review of Neurosurg 9 : 741-750, 1981
- 11) Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA : Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma : pathologic criteria and prognostic implications. Cancer 56 : 1106-1111, 1985
- 12) Carfield J : Surgery of cerebral gliomas, in Thomas DGT, Graham DIG(eds) : Brain tumors, Scientific bases, Clinical Investigation and Current therapy : Butterworth, 301-321, 1979
- 13) Djerassi I, Kim JJ, Reggev A : Response of astrocytomas to high dose methotrexate with citrovorum factor rescue. Cancer 55 : 2741-2747, 1985
- 14) Edwards MSB, et al : Large dose fractionation radiotherapy in the treatment of glioblastoma. J Neurosurg 7 : 113-119, 1989
- 15) Ellenberg L, Momb JG, et al : Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumor patients. Neurosurg 21 : 638-644, 1987
- 16) Erlich SS, Davis RL : Spinal subarachnoid metastasis from primary intracranial glioblastoma multiforme. Cancer 42 : 2854-2864, 1978
- 17) European Organization for Research on Treatment of Cancer(EORTC) Brain Tumor Cooperative Group : Effect of AZQ(1, 4-cyclohexadiene-1, 4 dicarbamic acid-2, 5-bis(1-aziridinyl)-3, 6-dioxododiethylester) in recurring supratentorial malignant brain gliomas : A phase II study. Eur J Cancer Clin Oncol 21 : 143-146, 1985
- 18) Greenberg HS, Esminger WD, Chandler WF, Layton PB, Lunck L, Knake J, Vine AK : Intraarterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the central nervous system. J Neurosurg 61 : 423-429, 1984
- 19) Hochberg FH, Pruitt AA, Beck DO, et al : The rationale and methodology for intraarterial chemotherapy of glioblastoma. Neurology 30 : 907-911, 1980
- 20) Kramer S : The hazards of therapeutic irradiation of the central nervous system. Clin Neurosurg 15 : 301-318, 1968
- 21) Laws ER, Cortese DA, Kinsey JH, Eagan RT, Anderson RE : Photoradiation therapy in the treatment of malignant brain tumors : A phase I(feasibility) study. Neurosurg 9 : 672-678, 1981
- 22) Leibel SA, Gutin PH, Wara WM, Silver PS, et al : Survival and quality of life after interstitial implantation of removable high-activity iodine-125

- sources for the treatment of patients with recurrent malignant gliomas. Int J Radiation Oncology Biol Phys* 17(6) : 1129-1139, 1989
- 23) Leibel SA, Sheline GE : *Radiation therapy for neoplasm of the brain : Review article. J Neurosurg* 66 : 1-22, 1987
 - 24) Levin VA, Wilson CB, Davis R, Wara WM, Pische TL, Irwin L : *A phase III comparison of BCNU, hydroxyurea, and radiation therapy for treatment of primary malignant gliomas. J Neurosurg* 51 : 526 -532, 1979
 - 25) Marcial Vega VA, Wharam MD, Leibel S, Clark A, et al : *Treatment of supratentorial high grade gliomas with split course high fractional dose postoperative radiotherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys* 16 : 1419-1424, 1989
 - 26) Marks JE, Baglan RJ, Prasad SC, et al : *Cerebral radionecrosis : Incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. Int J Radiation Oncology Biol Phys* 7 : 243-252, 1981
 - 27) Mechanick JL, et al : *Hypothalamic dysfunction following whole brain irradiation. J Neurosurg* 65 : 490-494, 1986
 - 28) Morantz RA, et al : *Radiation therapy in the treatment of cerebral astrocytoma : Review article Neurosurg* 20 : 975-982, 1987
 - 29) Mundinger F, Sauerwein K : "Gammamed" ein gerat zur Bestrahlung von Hirngeschwulsten mit Radionisotopen. *Acta Radiologica* 4(5) : 48-52, 1966
 - 30) Mundinger F : *Combined treatment of experimental DS-tumors and infiltrating cerebral glioma with interstitial curietherapy and radiosensitizing drugs*. In : *IV European Congress of Neurosurgery : Present limits of neurosurgery*. Avicenum, Czechoslovak Medical Press, Prague, pp77, 1972
 - 31) Payne DG, Simpson WJ, Keen C, Plattis ME : *Malignant astrocytoma : Hyperfractionated and standard radiotherapy with chemotherapy in a randomized prospective clinical trial. Cancer* 50 : 2301-2306, 1982
 - 32) Phupainch S, et al : *Supratentorial malignant gliomas of childhood : Results of treatment with radiation therapy and chemotherapy. J Neurosurg* 60 : 495-499, 1984
 - 33) Ransohoff J, Kelly P, Law E : *The role of intracranial surgery for the treatment of malignant gliomas in seminar in oncology : Vol 13, No 1 (March)*, 27-37, 1986
 - 34) Ransohoff J, Lieberman A : *Surgical therapy for primary malignant brain tumors. Clin Neurosurg* 25 : 403-411, 1978
 - 35) Rider WD : *Radiation damage to the brain a new syndrome. J Can Assoc Radiol* 14 : 67-69, 1963
 - 36) Rizzoli HV, Pagnanelli DM : *Treatment of delayed radiation necrosis of the brain. J Neurosurg* 60 : 589-594, 1984
 - 37) Rossman KJ, Shetter AG, et al : *Stereotactic after-loading iridium implants in treatment of high-grade astrocytomas. Endocurietherapy/Hyperthermia Oncology* 1 : 49-57, 1985
 - 38) Shapiro WR : *Therapy of adult malignant brain tumors : What have the clinical trials taught us ? in Seminar in Oncology : Vol 13, No 1*, 38-45, 1986
 - 39) Shaw EG, et al : *Radiation therapy in the management of low grade supratentorial astrocytomas. J Neurosurg* 70 : 853-861, 1989
 - 40) Shelin GE, Wara WM, Smith V : *Therapeutic irradiation and brain injury. Int J Radiation Oncology Biol Phys* 6 : 1215-1228, 1980
 - 41) Silberman AW, Rand RW, Storm K, Drury B, Benz ML, Morton DL : *Phase I trial of thermochemotherapy for brain malignancy. Cancer* 56 : 48-56, 1985
 - 42) Takakura K, Abe H, et al : *Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. J Neurosurg* 64 : 53-54, 1986
 - 43) Tamura M, Nakamura M, et al : *Large dose fractionation radiotherapy in the treatment of glioblastoma. J Neurosurg* 7 : 113-119, 1989
 - 44) Troasanowski T, et al : *Quality of survival of patients with brain gliomas treated with postoperative CCNU and radiation therapy. J Neurosurg* 70 : 81-83, 1989
 - 45) Turesson In, Notter G : *The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction I : comparison of the effects of daily and once-a-week fractionation on human skin. Int J Radiation Oncology Biol Phys* 10 : 593-598, 1984
 - 46) Voth D : *Neurosurgery of malignant brain tumors, in Jellinger K(ed) : Therapy of Malignant Brain Tumors* : Springer-Verlag 91-129, 1986
 - 47) Walker MD, Strike TA, Sheline GE : *Analysis of dose effect relationship in the radiotherapy of malig-*

- nant gliomas. Int J Radiation Oncology Phys 5 : 1725-1731, 1979*
- 48) Walker MD : *Malignant gliomas, in Whilson CB, Hoff JT(eds) : Current surgical Mangement of Neurological Disease : Churchill Livinston, pp72-78, 1980*
- 49) Weir B : *The relative significance of factors affecting postoperative survival in astrocytoma, Grade 3 and 4. J Neurosurg 38 : 448-452, 1973*
- 50) Wharen RE, Anderson RE, Laws RE, Laws ER : *Quantitation of hematoporphyrin derivative in human gliomas, experimental central nervous system tumors, and normal tissue. Neurosurg 12 : 446-450, 1983*
- 51) Wilson CB, Gutin PH : *Brain tumors, General concept, in Wilson CB, Hoff JT(eds) : Current Surgical Management of Neurological Disease : Churchill Livingstone 63-71, 1980*
- 52) Winter A, Laing J, Paglione R, Sterzer F : *Micro-wave hyperthermia for brain tumors. Neurosurg 17 : 367-399, 1985*
- 53) Withers HR, Thames HD, Peters LJ : *Differences in fractionation response of acutely and late responding tissues In : Karcher KH, Kogelnick HD, Reinartz G. eds Progress in radiooncology, Vol. 2. New York : Raven Press : 287-296, 1982*
- 54) Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B : *The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncology 27 : Fasc. 2. 131-146, 1988*
- 55) Wullenweber R, Kuhlendahl H, Milt H : *Astrocytomas of the cerebral hemispheres, A review of 100 cases, in Kulendahl and Hensell V(eds) : Proceedings of the German Society for Neurosurgery(vol 3). Amsterdam : Expepta Medica 100-107, 1973*