KISEP Clinical Research J Korean Neurosurg Soc 29 : 336-344, 2000

유즙 호르몬 과분비 선종에 대한 감마 나이프 수술의 역할

경희대학교 의과대학 신경외과학교실, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신경외과*
허진우 · 임영진 · 임 언 · 양재영* · 고준석 · 김태성 · 이봉암 · 김국기

= Abstract =

The Role of Gamma Knife Radiosurgery for Prolactin Secreting Pituitary Adenomas

Jin Woo Hur, M.D., Young Jin Lim, M.D., Won Leem, M.D., Jae Young Yang, M.D.,* Jun Seok Koh, M.D., Tae Sung Kim, M.D., Bong Arm Rhee, M.D., Gook Ki Kim, M.D.

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea
Department of Neurosurgery, Kangbuk Samsung Hospital, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea*

Objective : The treatment for prolactin secreting pituitary adenoma(prolactinoma) include pharmacology, surgery, radiation therapy or radiosurgery. The recent development of radiological imaging and microsurgery has made transsphenoidal microsurgery the treatment of choice for most prolactin secreting pituitary adenoma. Despite its low morbidity and mortality, relatively high recurrence and failure rate have been reported. Recent advances in neuroimaging provide a precise targeting in radiosurgery for treatment of prolactin secreting pituitary adenoma. In this regard, Gamma knife radiosurgery has been proposed as an alternative primary treatment modality or adjuvant therapy.

Patients and Methods : Twenty three patients with prolactin secreting pituitary adenoma have been treated with Gamma knife radiosurgery in our institute from March 1992 to September 1998. We analyzed clinical, radiological and endocrinological changes in 21 patients who were followed up for an average of 35.7 months.

Results : The mean age was 34.9 years and 16 patients were treated with Gamma knife radiosurgery as primary treatment and 5 patients underwent Gamma knife radiosurgery for residual tumors after microsurgery. The margin of the tumor was incorporated within the 40 to 80% and the mean marginal dose was 24.5 Gy.

Clinical improvement in the last follow-up were present in 17 cases(81.0%) and 3 of 5 infertility patients became pregnant after Gamma knife radiosurgery. Tumor control rate after Gamma knife radiosurgery was 100%. Endocrinological normalization in the last follow-up were obtained in 12 cases(57.1%). In three cases, hormonal normalizations were present in early period(3-32 months) but serum hormone levels were elevated subsequently.

Conclusion : We conclude that the Gamma knife radiosurgery for prolactin secreting pituitary adenoma seems to be safe and effective as adjuvant therapy after microsurgery and primary treatment modality in selective patients.

KEY WORDS : Prolactinoma · Gamma knife radiosurgery · Pituitary adenoma.

서 론

뇌하수체 선종(pituitary adenoma)은 병리조직학적으로 양성종양이나 주위 조직의 침범, 동반하는 호르몬 증상 등에 의해 악성처럼 행동하기도 한다. 뇌하수체 선종 중, 유즙 호르몬 과다 분비 선종(prolactin-secreting pituitary adenoma)은 일반적으로 가장 흔하며, 뇌하수체 선종 중 약 25%를 차지하며 모든 두개강내 종양의 약 3%를 차지한다고 알려져 있다[38].

뇌하수체 선종에 대한 치료방법은 수술적 요법, 약물치료, 방사선 치료(radiation therapy), 방사선 수술(radiosurg-

ery) 등이 있으며 이들을 단독 또는 병합하여 이용한다[1)22)]. 수술적 요법으로는 개두술과 경접형동 수술(transsphenoidal surgery)이 있으며, 개두술은 터어키안(sellar turcica)까지 접근이 어려운 경우도 있고, 정상 뇌하수체의 손상없이 종양만 제거하기가 어려워 미세선종(microadenoma)의 경우에는 많이 이용되지 않고 있으며, 경접형동 수술은 1960년대 수술 현미경의 사용과 더불어 근래 효과적인 방법으로서 널리 이용되고 있으나[12)] 단점으로 수술시야가 좁아 종양이 큰 경우에 완전제거가 어렵고, 미세 선종인 경우에도 종양의 일부가 남아있어도 이를 발견하지 못하여 완전제거가 안되거나 재발하는 경우가 흔히 있다. 뇌하수체 선종에 대한 보존적 치료로서 약물요법이 있는데, 유즙 호르몬 과다분비 선종의 경우 bromocriptine이 이용된다. Bromocriptine은 혈중 호르몬 치를 정상화시키고 종양의 크기를 줄여주므로 일차적으로 선택되는 방법이지만, 투약을 중단할 경우 다시 재발하고, 약물에 의한 부작용이 흔해 선택적으로 이용되고 있다[37)39)]. 방사선 치료는 또 다른 보존적 치료로서 수술 후 남아있는 종양에 대해 이차적으로 선택되는 방법이지만, 종양의 완치 가능성이 적고 뇌하수체 기능 저하증(panhypopituitarism) 등의 방사선에 의한 합병증이 발생할 가능성이 많아 50 95% 정도의 환자들에서는 호르몬의 투여가 필요하므로[20)21)] 현재는 많이 이용되고 있지 못하다.

방사선 수술은 고해상도 자기공명영상기술이 발달하면서 시신경의 주행 방향을 명확히 알 수 있고, 정상 뇌하수체와 미세선종의 구별이 가능하게 되면서 시신경에의 방사선 조사량을 최소한으로 하면서 종양조직에 대해 세밀하고 집중적인 방사선 조사를 할 수 있어[10)23)26)] 수술 후 남은 종양에 대해 이차적으로 시행하거나 또는 약물요법에 반응하지 않는 종양에 대해 일차적으로 시도할 수 있는 안전하고 효과적인 방법이 되고 있다[8)14)17)18)29)34-36)].

본 교실에서는 뇌하수체 선종 중에서도 가장 흔하면서도 완치율이 낮고, 재발율이 높은 유즙 호르몬 과다분비 선종에 대해 감마 나이프 방사선 수술을 시행한 결과를 분석하여 이 종양의 효과적인 치료 방침에 있어서 감마 나이프 방사선 수술의 역할을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1992년 3월부터 1998년 9월까지 본 교실에서 유즙 호르몬 과다분비 선종으로 감마 나이프 방사선 수술을 시행받은 23예 중 추적검사가 이루어진 21예를 대상으로 하여 연령 및 성별 분포, 임상증상 및 증후, 감마 나이프 수술 전후의 호르몬 치의 변화와 MRI상의 종양의 크기 변화 등을 비교 분석하였다. 감마 나이프 수술 전에 경접형동 수술 또는 개두술을 시행한 경우가 5예이었고, 일차적으로 감마 나이프를 시행한 경우가 16예이었으며, 이들은 터키안(sella turcica) 또는 해면정맥동(cavernous sinus) 내의 미세선종(microadenoma)인 경우가 11예, 수술을 거부하거나 내과적 문제로 전신마취 수술이 불가능한 경우가 5예이었다. 미세선종의 경우 모두 bromocriptine을 투여하였으나 내분비학적으로 또는 임상적으로 호전이 없는 경우였다.

내분비학적 호르몬 추적 검사는 대부분의 경우 감마 나이프 수술 후 첫 1년간은 3개월마다, 그 후는 6개월마다 시행하였으며, 호르몬 치의 추적 검사 결과는 정상 범위로 감소하였을 때 정상(normalization), 정상치까지 감소하지는 않았으나 수술 전보다 뚜렷이 감소한 경우는 반응(response), 수술 후 감소하지 않았거나 오히려 증가한 경우는 무반응(non-response)으로 하였다. 자기 공명 영상 추적 검사는 대부분의 경우 감마 나이프 수술 후 6개월, 1년, 2년에 촬영하였으며 종양의 체적을 계산하여 종양 체적 감소율(tumor volume reduction rate, TVRR)을 측정하였다. 임상 증상은 외래 방문시 문진으로 확인하였다.

감마 나이프 시술 방법은 다음과 같다. Leksell 정위기구를 머리에 부착한 후 MRI(Toshiba MRT 200FX 1.5 Tesla)를 촬영하였고, 선량 계획은 KULA system을 이용하였으며, Leksell Gamma Knife(Type B 23004)를 이용하여 수술을 시행하였다. 선량은 시신경과 시신경교차에는 8 10Gy 이상 조사되지 않도록 하였으며 해면 정맥동(cavernous sinus)에는 15Gy 이상 조사되지 않도록 하였다. Collimator는 8mm가 52개로 가장 많이 이용되었고, 14mm 15개, 4mm 10개 등이다. Isocenter는 1 8개로 평균 2.9개였으며, isodose profile은 1예를 제외하고는 전예에서 50% 이상을 적용하였다. Maximal dose는 30 62Gy로 평균 48.2 Gy였고, marginal dose는 13.5 31Gy로 평균 24.5Gy였다(Table 1).

결 과

1. 연령 및 성별 분포

남녀비는 2 : 19로 대부분이 여성이었으며, 연령은 20대 이하 2예, 30대 16예, 40대 이상 3예로 30대가 가장 많았으며 평균연령은 34.9세였다. 평균 추적 관찰 기간은 35.7 (6 74)개월이었다.

2. 임상 증상 및 증후의 변화

수술 전 환자의 임상증상은 유루증(galactorrhea)이 17예(81%)로 가장 많았고, 무월경(amenorrhea)이 12예(57.1%)

Table 1. Radiosurgical dosimetry

No. of collimator	
4mm	10
8mm	52
14mm	15
18mm	1
No. of isocenter(mean : 2.9)	
1	3
2	5
3	4
4	2
≥5	7
Treatment isodose profile(%)	
40	1
50	15
60	4
80	1
Marginal dose(mean : 24.5Gy)	
<20	2
20 - 29	12
≥30	7
Maximal dose(mean : 48.2Gy)	
< 50	9
50 - 59	9
≥60	3

Table 2. Symptoms and signs

Symptoms and signs	No. of cases
Galactorrhea	17
Amenorrhea	12
Headache	10
Infertility	5
Visual disturbance	3
Diabetes insipidus	1

에서 있었으며, 이중 불임(infertility)이 5예(23.8%)가 있었다. 그 외에 두통이 10예(47.6%), 시력 장애(visual disturbance) 3예, 뇨붕증(diabetes insipidus)이 1예가 있었다(Table 2). 임상증상 및 증후의 발현기간은 평균 4.4년(2개월 20년)이었다. 발현기간이 3년 미만인 경우는 11예이었으며, 3 6년이 3예, 6년 이상이 7예이었다. 이들 임상증상 및 증후는 감마 나이프 수술 후 19예(90.5%)에서 평균 4.9개월만에 호전을 보였으며 불임 환자들의 경우 5예 중 3예에서 감마 나이프 수술 후 증상호전과 함께 임신이 가능하였다. 그러나 임상증상이 호전되었던 19예 중 2예에서는 감마 나이프 수술 후 27개월째와 52개월째에 증상이 다시 재발하여 최종적으로 17(81.0%)예에서 임상증상이 호전되었다(Fig. 1). 시력 장애를 주소로 하였던 1예

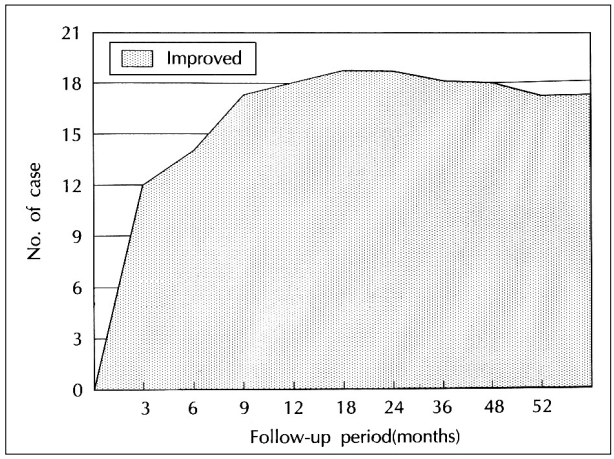

Fig. 1. Cumulative analysis of post-radiosurgical symptomatic changes during follow-up period(n=21).

Table 3. Relationship between post-radiosurgical hormonal changes and symptom duration(n=21)

Symptom duration(years)	Changes of serum prolactin level			Total
	Normalization	Response	Non-response	
< 3	6	3	2	11
3 - 6	1		2	3
≥6	5		2	7
Total	12	3	6	21

에서는 감마 나이프 수술 후 증상이 지속되어 감마 나이프 수술 후 25개월째에 개두술을 시행받았다.

임상증상 발현기간이 3년 미만인 11예 중 9예(81.8%)에서 감마 나이프 수술 후 혈중 유즙 호르몬 치가 정상 또는 반응을 보였으며, 발현기간이 3년 이상인 10예 중에서는 6예(60%)에서 정상 또는 반응을 보여 임상증상의 발현기간이 짧을수록 좋은 결과를 보였다(Table 3).

3. 내분비학적 변화

수술 전 혈중 유즙 호르몬 치는 평균 115.1ng/ml이었으며 150ng/ml 이상인 경우가 7예, 50 149ng/ml인 경우가 7예, 50ng/ml 미만인 경우가 7예이었다. 감마 나이프 수술 후 호르몬의 추적 검사 결과 일차적으로 17예(81.0%)에서 호르몬이 정상화를 보였으나 이중 5예는 시간이 지나면서 호르몬이 다시 상승하여 최종적으로 호르몬이 정상화된 경우가 12예(57.1%), 반응을 보인 경우가 3예(14.3%), 무반응인 경우가 6예(28.6%)이었으며, 호르몬 정상화는 감마 나이프 수술 후 평균 8.1개월 째부터 나타났다(Fig. 2). 수술 전 호르몬 치가 150ng/ml 이상인 7예 중 3예(42.9%)에서 감마 나이프 수술 후 호르몬의 정상을 보였으며, 150ng/ml 이하인 14예 중 9예(64.3%)에서 호르몬 정상화를

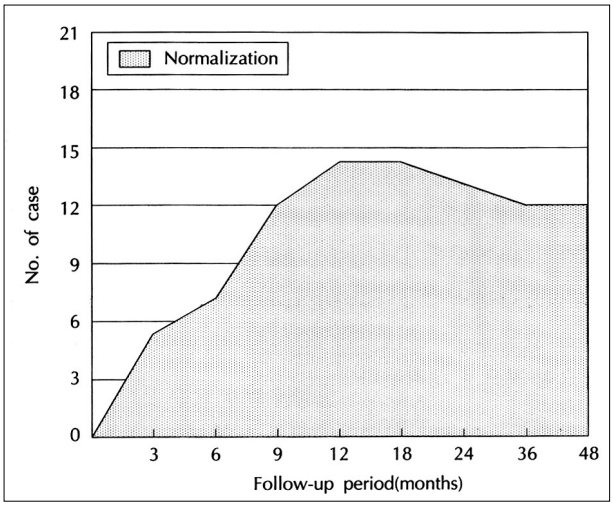

Fig. 2. Cumulative analysis of post-radiosurgical hormonal changes during follow-up period(n=21).

Table 4. Relationship between pre and post-radiosurgical hormonal changes(n=21)

Pre-Gamma knife serum prolactin level(ng/ml)	Changes of serum prolactin level			Total
	Normalization	Response	Non-response	
< 50	3		4	7
50 - 149	6		1	7
≥150	3	3	1	7
Total	12	3	6	21

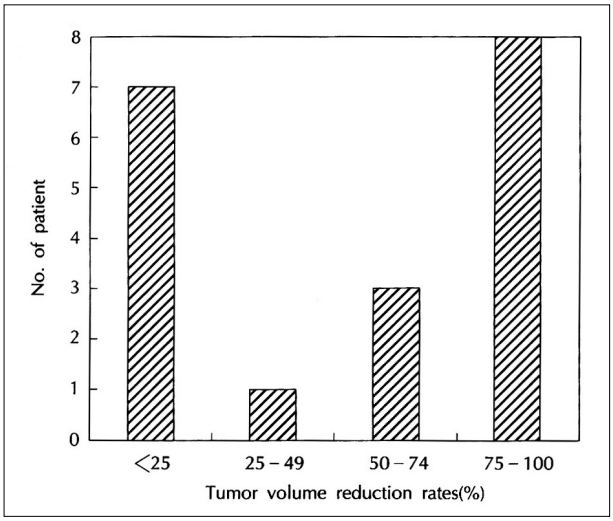

Fig. 3. Reduction rates of tumor volume on MRI(n=19).

보였다(Table 4).

4. 종양의 방사선학적 변화

종양의 감마 나이프 수술시 미세선종은 11예였고, 거대선종은 10예이었으며 시신경 교차(optic chiasm)로부터의 거리는 평균 4.1mm였다. 21예 중 12예(57.1%)에서 해면정맥동(cavernous sinus) 침윤이 있었다. 미세선종의 경우 평균 체적이 513.5cumm(62.5 935cumm)이었고, 거대선종은 평균 체적이 4160.0cumm(1040 9765cumm)이었다. 수술 후 자기 공명 영상 촬영으로 추적 관찰하여 종양 체적 감소율(tumor volume reduction rate, TVRR)을 측정하였으며 TVRR 25% 미만이 7예(33.3%), 25 49%가 1예(5.3%), 50 74%가 3예(14.3%), 75 100%가 8예(38.1%)로 tumor control rate는 100%였으며, 의미있게 종양의 크기가 감소한 경우는 12예(63.2%)였다(Fig. 3). TVRR 25% 미만인 환자 중 1예에서는 종양의 크기는 큰 차이를 보이지 않았으나 종양 내부에서 전체적으로 자기 공명 영상 신호 강도의 변화를 보여 괴사성 변화(necrotic change)를 일으킨 것으로 생각되었다.

5. 종양의 크기 변화와 혈중 호르몬의 변화와의 관계

미세선종 11예는 감마 나이프 수술 전 평균 혈중 유즙 호르몬 치가 92.7ng/ml이었고, 수술 후 혈중 유즙 호르몬이 정상화된 경우는 6예(54.5%)이었으며 5예(45.5%)는 호르몬의 변화가 거의 없거나 증가되었다. 거대선종 10예는 수술 전 평균 혈중 호르몬 치가 137.3ng/ml이었고, 감마 나이프 수술 후 6예(60%)에서 호르몬의 정상화를 보였고, 반응을 보인 경우는 3예(30%), 무반응인 경우는 1예(10%)를 보였다(Table 5). 미세선종에서와 거대선종에서 혈중 호르몬 치의 정상화율은 큰 차이를 보이지 않았다.

종양 체적 감소율 25% 미만인 7예 중 3예(42.9%)가 호르몬 정상화, 1예(14.3%)가 반응, 나머지 3예(42.9%)가 무반응이었다. 종양 체적 감소율이 25%이상인 12예 중에서는 7예(58.3%)가 혈중 호르몬의 정상화를 보였고 반응이 2예(16.7%), 무반응이 3예(25%)였다. 종양의 크기가 거의 변화가 없음에도 혈중 호르몬은 정상화된 경우가 7예 중 3예나 있고, 종양이 거의 완전히 없어졌음에도 혈중 호르몬 치는 변화가 없거나 오히려 상승한 경우가 8예 중 2예

Table 5. Relatioship between post-radiosurgical hormonal changes and size of tumors(n=21)

Size of tumor	Pre-radiosurgical serum prolactin level(ng/ml)	Changes of serum prolactin level			Total
		Normalization	Response	Non-response	
Microadenoma	92.7	6		5	11
Macroadenoma	137.7	6	3	1	10
Total		12	3	6	21

에서 보이고 있었다(Table 6).

6. 일차적 치료군과 이차적 치료군과의 차이

감마 나이프 수술 전에 경접형동 수술이나 개두술을 시행한 후 남은 종양에 대해 이차적으로 감마 나이프를 시행한 5예는 감마 나이프 시행 전 혈중 유즙 호르몬 치의 평균이 164.9 ng/ml(11.2 236ng/ml)이었으며 감마 나이프 시행 후 2예(40%)에서 호르몬의 정상화를 보였고, 2예(40%)에서 반응, 1예가 무반응을 보였으며 일차적으로 감마 나이프를 시행한 16예는 감마 나이프 시행 전 호르몬 평균이 134.5ng/ml (8.9 235ng/ml)이었으며, 감마 나이프 수술 후 10예(62.5%)가 호르몬 정상화, 5예(31.3%)가 무반응을 보였다. 이차적으로 감마 나이프를 시행한 환자군에서 전체 평균과 일차적 시행 환자군보다 약간 낮은 반응을 보였으나 5예밖에 되지 않아 큰 의미는 없을 것으로 생각된다.

7. 재발 환자군의 분석

감마 나이프 수술 후 마지막 호르몬 추적 검사 결과, 반응을 보인 경우 3예중 1예와 무반응을 보인 6예 중 4예 등 5예에서는 감마 나이프 수술 후 초기에는 혈중 유즙 호르몬 치가 정상화되었으나 시간이 지나면서 다시 혈중 호르몬 치가 상승하여 이들은 재발한 경우로 생각되었다. 이들은 감마 나이프 수술 후 7 24개월, 9 16개월, 4 32개월, 3 14개월, 6 32개월까지는 정상 혈중 호르몬 치를 보인후 다시 상승하여 재발 시기는 감마 나이프 수술 후 약 1 2년 사이로 생각되었다. 이들의 자기 공명 영상 추적 관찰 소견상 종양 체적 감소율이 3예에서는 75% 이상, 2예는 50 74%를 보여 종양의 크기 감소와 상관없이 호르몬의 증가를 보였으며, 감마 나이프 dosimetry상 평균 maximal dose는 49.0Gy, marginal dose는 24.5Gy로 전체 평균과 큰 차이는 없었다(Table 7). 이들의 임상증상은 2예에서 유루증과 무월경이 재발하였고, 3예는 모두 증상의 호전을 보이고 있었다. 재발 환자 5예 중 미세선종이었던 2예는 감마 나이프 수술 후 호르몬이 정상화되며 임신을 하여 이들은 임신 후 호르몬이 다시 증가한 것으로 분석되었다. 종양 체적의 감소와 초기의 혈중 호르몬의 정상화 그리고 임상증상의 호전에도 불구하고 다시 혈중 호르몬이 상승하게 된 것은 앞으로 계속적인 추적검사와 더 많은 예들의 분석이 필요할 것으로 생각된다.

Table 6. Relationship between post-radiosurgical hormonal changes and tumor volume reduction rates(n=19)

Tumor volume reduction rates(%)	Changes of serum prolactin level			Total
	Normalization	Response	Non-response	
<25	3	1	3	7
25 - 49	1			1
50 - 74	1	1	1	3
75 - 100	5	1	2	8
Total	10	3	6	19

8. Bromocriptine투여와 호르몬 치의 변화

감마 나이프 수술 후 18예에서는 bromocriptine을 병행하였고, 3예에서는 투여하지 않았는데 이 3예 중 2예는 감마 나이프 수술 당시 혈중 호르몬 농도가 낮아 bromocriptine을 투여하지 않았고 이들은 추적 검사상 지속적으로 정상 호르몬 치를 유지하였으며, 1예는 남자 환자로서 두통을 주 증상으로 하여 bromocriptine을 투여하지 않았는데 이 환자는 추적 검사상 호르몬 치가 의미있게 감소하였으나 정상까지는 되지 않았다.

Bromocriptine을 병행한 18예 중 15예에서 초기에 혈중 호르몬이 정상화되었는데 이들 중 8예는 감마 나이프 시술 전에 bromocriptine을 투여했었으나 호전이 없었던 환자들로서 이들의 호르몬 정상화는 감마 나이프의 효과라고 생각되며, 7예는 감마 나이프와 bromocriptine의 병행효과라고 생각되었다. 15예에서 혈중 호르몬 치가 정상을 보인 후 bromocriptine 투여를 중단하였으며, 이들 중 5예에서 다시 혈중 호르몬 치가 상승하였는데, 2예는 임신 후 호르몬 치가 상승한 경우였다. 임신과 상관없이 혈중 호르몬 치가 다시 상승한 3예는 bromocriptine을 다시 투여하였으나 뚜렷한 호르몬 치의 감소를 보이지는 않았다. Bromocriptine을 중단한 후에도 10예에서는 지속적으로 호르몬치가 정상범위를 유지하였다. 임상증상의 경우에 감마 나이프 단독요

Table 7. Summary of recurrent cases(n=5)

Size of tumor	Pre-GK hormone(ng/ml)	Normalization time (months from GK)	Recurrent time (months from GK)	Last follow-up hormone(ng/ml)	TVRR(%)	Maximal dose(Gy)	Marginal dose(Gy)
Macro	212.9	7	24	121.8	90	60	30
Macro	214	9	16	236	95	45	22.5
Macro	170.2	3	14	66.2	60	40	20
Micro	31.9	4	32	61	72	40	20
Micro	35.4	6	32	138.9	95	60	30

GK : Gamma knife radiosurgery
TVRR : tumor volume reduction rate
macro : macroadenoma
micro : microadenoma

법군에서는 모두 호전되었고, bromocriptine 병행요법군에서는 2예에서 호전이 없었고, 2예는 증상의 재발이 있었다.

종양 체적 감소율(TVRR)은 감마 나이프 단독요법군의 경우 1예는 50 74%, 2예는 25% 미만이었으나, 25% 미만인 경우 중 1예는 괴사성 변화를 보였다. Bromocriptine 병행요법군에서는 25%미만이 5예(31.3%), 25 49%가 1예(6.3%), 50 74%가 2예(12.5%), 75 100%가 8예(50%)로서 bromocriptine을 병행한 군이 약간 좋은 결과를 보였으나 감마 나이프 단독요법군이 3예밖에 되지 않아 의미있는 차이라고 보기는 힘들다고 생각된다.

9. 감마 나이프 수술 후의 합병증

감마 나이프 수술 후 수 일 이내의 일시적 합병증으로는 경한 두통 6예, 정위 기구 부착을 위해 두피에 투여한 국소마취제에 의한 두피 감각 이상이 3예, 구토 및 발한이 2예씩 있었다. 그러나 장기적 합병증이 발생한 경우는 없었다.

고 찰

뇌하수체 선종의 치료방법으로는 수술적 치료, 약물 치료, 방사선 수술, 방사선 치료 등이 있고[1)22)] 이들을 단독 또는 병합하여 이용할 수 있으며 상황에 따라 치료방침이 다르게 결정될 수 있다.

유즙 호르몬 과다 분비 선종의 경우에 내과적 치료로서 bromocriptine을 투여하는 방법이 있으며 이는 bromocriptine이 종양내의 유즙 호르몬 분비 단백 합성을 억제하며 종양의 크기를 감소시키기 때문이다[37)]. 일부 내분비학자의 경우에 이러한 이유로 유즙 호르몬 과다 분비 선종은 내과적으로 치료해야할 질환이라는 견해도 있으나 많은 환자들에서 약에 의한 부작용이 발생할 수 있고 호르몬 분비조절이 되지 않는 경우가 있으며 약제 복용을 중단할 경우는 다시 종양의 크기가 커지게 된다[39)].

수술적 치료로는 개두술과 경접형동 접근법에 의한 수술이 있다. 이중 개두술은 터키안 상부로 확장된 거대선종의 경우나 접형동에 염증이 있는 경우 등에 이용될 수 있고 경접형동 접근법은 주로 터키안에 국한된 종양의 수술에 이용될 수 있으며, 특히 경접형동 접근법에 의한 수술은 지금까지 가장 널리 이용되고 있으며, 또한 가장 효과적인 방법으로 생각되고 있다[11)]. 수술의 장점으로는 종양을 빨리 제거할 수 있고, 수술 후 즉시 호르몬 치가 정상화되기는 하지만 단점으로 수술 후 감염, 뇌하수체 기능 저하증, 뇌척수액 비루 등과 같은 합병증이 유발될 수 있고, 해면 정맥동에 침윤하는 종양의 경우에 재발의 가능성이 예상외로 높으며, 경접형동 접근법은 수술 시야가 좁아 완전 제거가 되지 않을 수도 있다. 뇌하수체 선종에 대한 경접형동 접근법에 의한 수술적 치료의 결과는 지금까지 여러 보고들에 의하면 수술 직후 약 70 90%의 치유율(cure rate)을 보이나 장기 추적시에 약 5 30%의 재발율(recurrence rate)을 보이고 있다[4)30-32)40)]. 특히 유즙 호르몬 과다 분비 선종의 경우에 Parl[30)]의 보고에 의하면 약 15 30%에서 재발한다고 하였고, Post 등[31)]의 보고에서는 재발율이 17%라고 하였다. 이러한 재발율을 줄이고 완치율을 높이기 위해서는 뇌하수체 기능저하증을 감수하면서 뇌하수체 전적출(total hypophysectomy)을 시도하는 어려움도 있다[16)]. 또한 경접형동 수술은 수술 후 유착이 생길 경우 재수술이 어려운 단점이 있다. 따라서 경접형동 수술 또는 개두술 이후에 재발율을 줄이기 위해서 또는 수술 후 남은 종양에 대해서 추가적인 치료가 요구되고 이를 위해 방사선 치료나 방사선 수술이 이용될 수 있다[18)41)].

방사선 치료는 만족스러운 호르몬 분비 조절 효과를 기대하기 힘들고, Johnson 등[15)]과 Littley 등[21)]이 고식적 방사선 치료를 시행한 전예에서 뇌하수체 기능저하증이 나타났다고 보고한 바와 같이 합병증의 발생 가능성이 높아 현재 적절한 방법이 되지 못하고 있으며[18)21)] 최근에는 감마 나이프 방사선 수술이 활발하게 임상적용 되면서 adjuvant therapy로서 고식적 방사선 치료를 대치하고 있는 실정이다.

감마 나이프 방사선 수술은 1968년부터 시술되어 왔는데[5)] 1972년 Backlund[3)]에 의해 최초로 뇌하수체 종양에 대해 감마 나이프 방사선 수술이 시도되었다. 다른 뇌종양에 비해 뇌하수체 종양에 대해 감마 나이프 수술의 이용이 비교적 제한되어 왔는데 이는 첫째로, 종양의 제거 뿐만 아니라 호르몬의 정상화가 이루어져야 하고 둘째로 미세선종이 많아 종양의 정확한 위치를 찾기가 어렵기 때문이며, 셋째로 시신경이나 해면 정맥동과 같은 중요한 구조물들이 가까이에 위치하기 때문이다[2)3)18)]. 최근에는 자기 공명 영상 기술의 발달로 종양의 경계를 비교적 명확하게 알 수 있으며, 시신경이나 시신경 교차와 종양과의 거리를 알 수 있어 시신경 교차에 조사되는 방사선양을 조절할 수 있게 되어 더욱 세밀한 방사선 수술을 시행할 수 있게 되었다[10)23)26)]. 방사선 수술의 장점은 경접형동 접근법을 비롯한 수술의 후유증과 합병증을 피할 수 있고 국한된 범위의 종양에 대해서 충분한, 집중적인 치료를 할 수 있으나 단점으로는 효과가 늦게 나타나며, 흔치는 않지만 방사선에 의한 합병증이 나타날 수 있다는 것이다[24)25)28)].

뇌하수체 종양에 대한 감마 나이프 방사선 수술시에 적정 선량의 결정은 매우 중요하다. Ganz 등[9)]은 종양에 방사선학적

변화를 일으키기 위해서는 종양의 가장자리에는 15Gy 정도면 가능하지만 호르몬의 변화를 일으키기 위해서는 그보다 높은 방사선량이 필요하여 최소한 35Gy 정도를 조사해야 한다고 하였다. Backlund[2]는 autopsy 연구에서 정상 뇌하수체 조직은 185Gy의 비교적 높은 방사선에도 내성을 가지는 것으로 보고하였고, Degerblad 등[5]과 Thoren 등[36]은 뇌하수체 선종에 대한 방사선 수술에서 70 100Gy를 조사한 환자들에서 20 52%에서 뇌하수체 기능 저하증을 보였다고 보고하였다. 시신경은 방사선에 손상 가능성이 높아 8 10Gy 이상 조사할 수 없어[8][35] 시신경 가까이에 종양이 위치하는 경우는 충분한 선량을 조사하지 못하는 어려움이 있다. 해면 정맥동 내의 뇌신경은 시신경에 비해서 비교적 내성이 높아 15 20Gy 정도의 방사선 조사가 가능하다[2][8].

일반적으로 유즙 호르몬 과분비 뇌하수체 선종은 bromocriptine이나 미세수술에 의해 잘 치료되며, 따라서 방사선 수술은 지금까지 크게 고려되지 않았었고 이에 대한 보고도 흔치 않다[19]. 과거에는 세 가지 유형의 호르몬 과분비성 뇌하수체 선종에 대한 감마 나이프 방사선 수술에서 유즙 호르몬 과분비 선종이 다른 유형의 종양보다 비교적 적은 방사선량이 적용되었고 그 예후도 가장 좋다고 보고되었었다. 그러나 최근에는 그 개념이 바뀌어 Noren 등[27]과 Hayashi 등[13]의 보고에서와 같이 유즙 호르몬 과분비 선종이 성장 호르몬 과분비 선종이나 부신 피질 호르몬 과분비 선종에 비해 감마 나이프에 효과가 낮은 결과를 보이고 있으며, 이는 유즙 호르몬 과분비 선종이 거대선종이 많으며 주위조직에 침윤하는 경향이 크기 때문이라고 생각된다[33].

유즙 호르몬 과분비 선종에 대한 감마 나이프 수술 후 내분비학적 치료성적은 감마 나이프 수술 후 혈중 호르몬이 정상화된 경우가 Pan 등[28]의 보고에서는 29.6%, Lim 등[18]은 55.6%, Kwon 등[17]은 62.5%로 다양하게 보고되고 있으며, 본 교실에서의 결과에서는 재발환자를 포함하여 초기에 혈중 호르몬이 정상화 된 경우가 80.5%로, 이는 미세수술에 의한 결과들[6][7][12]과 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 미세선종과 거대선종에서 모두 비슷한 결과를 보여 미세선종 뿐만 아니라 거대선종에서도 감마 나이프 수술의 효과를 기대할 수 있음을 시사한다고 생각된다.

감마 나이프 수술 후 종양의 크기의 변화는, 일반적으로 tumor control rate는 Lim 등[18]은 100%, Pan 등[28]은 92.6% 등으로 높게 보고되고 있으며, 감마 나이프 시행전 종양 크기의 50%이상 의미있게 감소한 경우는 Pan 등[28]의 보고에서는 29.6%, Kwon 등[17]은 28.6%로 비교적 낮게 보고되어 왔으나 본 연구에서는 종양 체적 감소율이 50%이상인 경우가 63.2%로 비교적 높은 효과를 보였다. 그러나, 종양 크기의 감소와 호르몬 추적 검사 결과를 비교하였을 때, 종양의 크기가 거의 변화가 없음에도 혈중 호르몬은 정상화된 경우가 3예나 있고, 종양이 완전히 없어졌음에도 혈중 호르몬 치는 변화가 없거나 오히려 상승한 경우가 2예에서 보이고 있어 종양 크기의 감소가 혈중 호르몬 치의 감소를 반영한다고 보기는 어려울 것으로 생각된다.

Pan 등[28]과 Kwon 등[17]은 그들의 연구에서 감마 나이프 수술 후 임신이 가능했던 예들을 보고하였는데, 본 연구에서도 3예에서 bromocriptine 투여시에는 불임상태였으나 감마 나이프 시행 후에 증상의 호전과 함께 임신이 가능하여 비록 bromocriptine을 병행하였지만 감마 나이프 수술이 유즙 호르몬 과분비 뇌하수체 선종환자에서 특별한 합병증 없이 안전하게 임신을 가능하게 할 수 있는 방법이 될 수 있는 가능성을 시사한다.

일반적으로 유즙 호르몬 과분비 선종은 bromocriptine 치료에 호전이 없는 경우, 대부분 미세수술이 시행된다. 감마 나이프 방사선 수술은 미세수술 후 adjuvant therapy로 주로 시행되고 있으나 환자가 고령이거나, 전신 마취가 어려운 내과적 질환이 있는 경우 또는 환자가 수술을 거부하는 경우 등 미세수술의 대상이 되지 않는 경우에 종양이 터키안 내에 국한되거나 해면 정맥동을 침윤하는 미세선종일 경우에는 일차적으로 감마 나이프 방사선 수술이 시행될 수 있다. 미세수술로 종양의 크기를 줄이고 혈중 호르몬 치를 감소시킨 후 이차적으로 감마 나이프 방사선 수술을 시행하는 경우가 일반적으로 그 결과가 더 좋지만, 본 연구에서는 일차적으로 시행한 군과 이차적으로 시행한 군에서 그 결과가 큰 차이를 보이지는 않았다. 그러나 이차적으로 시행한 경우가 5예밖에 되지 않아 큰 의미를 부여하기는 힘들 것으로 생각된다.

유즙 호르몬 과분비 선종에 대한 미세수술 후의 재발율은 15 30%로 보고되어 왔다[30-32][40]. 감마 나이프 수술 후의 재발에 대해서 분석한 문헌은 흔치 않으나, 본 연구에서는 임신이 된 경우를 제외하고 3예의 재발환자들을 관찰할 수 있었다. 이들 재발환자들은 종양 크기의 감소, 임상 증상의 호전에도 불구하고 호르몬 치가 다시 상승하여 이들의 분석에는 더욱 많은 예의 경험이 필요할 것으로 생각된다. 이들에 대한 추가 치료가 중요할 것으로 생각되며 세 가지 경우가 고려될 수 있는데, 첫째, 감마 나이프의 재시술, 두 번째, 남은 종양이 있을 경우 미세수술의 시행, 그리고 세 번째는 bromocriptine을 투여하며 관찰하는 방법이다. 그러나 어느 시기에 어떤 방법을 택하는 것이 가장 효과적인지는 아직 결론 짓기 힘들 것으로 생각된다.

유즙 호르몬 과분비 선종에서는 bromocriptine 투여가 효

과가 있으며, 미세수술이나 감마 나이프 수술 후에도 bromocriptine의 병행 투여는 중요하다. 본 연구에서는 bromocriptine을 병행하지 않은 3예의 경우나, bromocriptine을 병행하였다가 혈중 호르몬이 정상화된 후 투여를 중단한 15예 중 10예의 경우에서 감마 나이프 만으로도 유즙 호르몬 과분비 선종의 임상증상의 호전과 호르몬 치의 감소 효과를 얻을 수 있는 가능성을 시사한다. 그러나 아직 시술예가 많지 않아서 감마 나이프 단독요법의 효과라고 결론 짓기는 힘들며, 또한 혈중 호르몬이 정상화된 후 bromocriptine 투여를 중단했던 예 중, 임신과 상관없이 혈중 호르몬이 다시 상승한 3예가 있고, 일반적으로 유즙 호르몬 과분비 선종은 bromocriptine에 반응을 하기 때문에[37] 좀 더 좋은 결과를 위해서는 감마 나이프를 시행한 후에도 bromocriptine을 병행하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

Thoren 등[36]은 뇌하수체 선종에 대한 감마 나이프 방사선 수술 이후에 2예의 뇌하수체 기능 저하증을 보고하였고, Stephanian 등[35]은 2예의 시력 장애를 보고하였다. 본 연구에서는 이와 같은 심각한 합병증이 나타난 경우는 없었으나 이러한 합병증 예방을 위해서는 적정 선량 계획이 중요할 것으로 사료된다.

유즙 호르몬 과다 분비 뇌하수체 선종의 치료에 있어서 bromocriptine의 내과적 약물 치료에 호르몬 치와 임상증상의 반응이 없거나, 경접형동 수술 시행 후에 남은 종양, 터키안 내의 미세선종이면서 치료 시작 전 초기 호르몬 치가 매우 높을 때, 호르몬 치가 낮지만 임상증상과 MRI 소견상 명백한 유즙 호르몬 과다 분비 선종일 때, 종양이 시신경 또는 시신경 교차(optic chiasm)와 5mm 이상 떨어져 있을 때, 경접형동 수술을 위한 환자 상태가 적합하지 않은 경우 등에 있어서는 방사선 수술이 일차적으로 또는 부가적인 치료 방법으로서 적합한 경우로 생각되고 있다[18)23)29)].

결 론

본 교실에서는 21예의 유즙 호르몬 과분비 선종에 대한 감마 나이프 시술 후의 결과 분석에서 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1) 감마 나이프 방사선 수술은 유즙 호르몬 과분비 선종의 치료에서 시술 후에 뒤따르는 특별한 합병증 없이 효과적인, 일차적 또는 이차적인 치료방법으로서 가치가 있다.

2) 유즙 호르몬 과분비 선종의 중요한 임상증상 중 하나인 불임에 대해 감마 나이프 방사선 수술로서 임신을 가능하게 할 수 있을 것으로 생각된다.

3) 유즙 호르몬 과분비 선종은 성장 호르몬 이나 부신 피질 호르몬 과분비 선종에 비해 내분비학적 호전율이 낮으며, 재발의 가능성이 많다. 따라서 장기간의 추적관찰이 필요할 것으로 생각되며, 감마 나이프 수술 후에도 bromocriptine을 병행하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

4) 종양 조직에 대해 가능한 한 많은 방사선이 조사되도록 하고 정상 조직에는 최소한의 선량이 노출되도록 함으로써 좀 더 나은 감마 나이프 방사선 수술의 효과를 기대할 수 있어 시술 대상의 설정이 중요할 것으로 생각되며 향후 좀 더 정확한 치료효과를 분석하기 위해 많은 환자의 임상경험과 장기 추적이 필요할 것으로 사료된다.

● 논문접수일 : 1999년 6월 29일
● 심사완료일 : 1999년 9월 20일
● 책임저자 : 허 진 우
130 - 702 서울 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 의과대학 신경외과학교실
전화 : 02) 958 - 8389, 전송 : 02) 958 - 8380
E - mail : somal@netsgo.com

References

1) Andrews DW : *Pituitary adenomas. Curr Opin Oncol 6 : 53-59, 1994*
2) Backlund E-O, Ganz JC : *Pituitary adenomas : Gamma knife : in Alexander III E, Loeffler JS, Lunsford LD (eds) : Stereotactic Radiosurgery. New York, McGraw-Hill, 1993, pp167-173*
3) Backlund EO, Johansson L, Sarby B : *Studies on craniopharyngiomas. Acta Chir Scand 138 : 749-759, 1972*
4) Burch W : *A survey of results with transsphenoidal surgery in Cushing's disease. N Engl J Med 308(2) : 103-104, 1983*
5) Degerblad M, Rahn T, Bergstrand G, et al : *Long-term results of stereotactic radiosurgery to the pituitary gland in Cushing's disease. Acta Endocrinol 112(3) : 310-314, 1986*
6) Domingue JN, Richmond IL, Wilson CB : *Results of surgery in 114 patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. Am J Obstet Gynecol 137 : 102-108, 1980*
7) Faria MA, Tindall GT : *Transsphenoidal microsurgery for prolactin-secreting pituitary adenomas : results in 100 women with the amenorrhea-galactorrhea syndrome. J Neurosurg 56 : 33-43, 1982*
8) Ganz JC : *Gamma Knife application in and around the pituitary fossa : in Ganz JC(ed) : Gamma Knife Surgery. Berlin, Springer-Verlag, 1993, pp122-132*
9) Ganz JC, Backlund E-O, Thorsen FA : *The effects of Gamma knife surgery of pituitary adenomas on tumor growth and endocrinopathies. Stereotact Funct Neurosurg 61(suppl 1) : 30-37, 1993*
10) Girard N, Cortesi L, Chabert-Orsini V, et al : *Evaluation of three-dimensional MRI exploration of prolactin-secreting microadenomas. J Neuroradiology 20(4) : 213-225, 1993*

11) Hardy J : *Transsphenoidal removal of pituitary adenoma. Un Med Can 91 : 933-945, 1962*
12) Hardy J, Beauregard H, Robert F : *Prolactin-secreting pituitary adenomas : transsphenoidal microsurgical treatment ; In Robin C, Harter M(eds) : Progress in Prolactin Physiology and Pathology. Amsterdam, Elsevier/North-Holland, 1978, pp361-370*
13) Hayashi M, Izawa M, Nakamura S, et al : *Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. In 9th International Meeting of the Leksell Gamma Knife Society, Hong Kong, SAR*
14) Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T : *Combined transsphenoidal and Gamma Knife surgery for pituitary adenomas infiltrating the cavernous sinus ; in Ganz JC(ed) : 6th Annual Leksell Gamma Knife Society Meeting. Kyoto, Japan, Karger, 1994*
15) Johnson DG, Hall K, Kendall-Taylor P, et al : *The long-term effects of megavoltage radiotherapy as sole or combined therapy for large prolactinomas : Studies with high definition computerized tomography. Clinic Endocrinol 24 : 675-685, 1986*
16) Klibanski A, Zervas NT : *Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. N Engl J Med 324 : 822-831, 1991*
17) Kwon Y, Whang CJ : *The role of Gamma knife radiosurgery for the treatment of pituitary adenomas. J Korean Neurosurg Soc 24(9) : 1037-1046, 1995*
18) Lim YJ, Leem W, Kim TS, et al : *Four years' experiences in the treatment of pituitary adenomas with Gamma Knife radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg 70(suppl 1) : 95-109, 1998*
19) Lindquist C, Steiner L : *Radiosurgery for tumors ; in Wilkins RH, Rengachary SS(eds) : Neurosurgery. New York, McGraw-Hill, 1996, pp1894*
20) Linfoot JA, Lawrence JH : *Treatment of functioning pituitary tumors ; in Wilkins RH, Rengachary SS(eds) : Neurosurgery. New York, McGraw-Hill, 1985, pp1119-1126*
21) Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al : *Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumors in adults. Q J Med 70 : 145-160, 1989*
22) Marks LB : *Conventional fractionated radiation therapy vs. radiosurgery for selected benign intracranial lesions(arteriovenous malformations, pituitary adenomas and acoustic neuromas). J Neuro-Oncol 17 : 223-230, 1993*
23) Maroldo TV, Dillon WP, Wilson CB : *Advances in diagnostic techniques of pituitary tumors and prolactinomas. Current Opinion in Oncology 4(1) : 105-115, 1992*
24) Martinez R, Bravo G, Burzaco J, et al : *Pituitary tumors and Gamma knife surgery. Stereotact Funct Neurosurg 70(suppl 1) : 110-118, 1998*
25) Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H, et al : *Gamma-Knife surgery for secreting pituitary adenomas. Acta Neurochirur 140 : 437-443, 1998*
26) Newton DR, Dillon WP, Norman D, et al : *Gd-DTPA-enhanced MR imaging of pituitary adenomas. AJNR 10(5) : 949-954, 1989*
27) Noren G, Ivor, Jackson, et al : *Gamma knife radiosurgery for pituitary tumors. In 9th International Meeting of the Leksell Gamma Knife Society, Hong Kong, SAR*
28) Pan L, Zhang N, Wang E, et al : *Pituitary adenomas : the effect of Gamma knife radiosurgery on tumor growth and endocrinopathies. Stereotact Funct Neurosurg 70(suppl 1) : 119-126, 1998*
29) Park YG, Kim DS, Chang JW, et al : *Gamma knife surgery of intrasellar pituitary adenomas. J Korean Neurosurg Soc 24(9) : 1047-1055, 1995*
30) Parl FF, Cruz VE, Cobb CA, et al : *Late recurrence of surgically removed prolactinomas. Cancer 57(12) : 2422-2426, 1986*
31) Post KD, Habas JE : *Comparison of long term results between prolactin secreting adenomas and ACTH secreting adenomas. Canad J Neurolog Scienc 17(1) : 74-77, 1990*
32) Scamoni C, Balzarini C, Crivelli G, et al : *Treatment and long-term follow-up results of prolactin secreting pituitary adenomas. J Neurosurg Scienc 35(1) : 9-16, 1991*
33) Selman WR, Laws ER, Scheithauer BW, et al : *The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. J Neurosurg 64 : 402-407, 1986*
34) Steiner L, Lindquist C, Steiner M : *Radiosurgery ; in Symon L(ed) : Advances and Technical Standard in Neurosurgery. Wien, New York, vol 19, 1992, pp65-69*
35) Stephanian E, Lunsford LD, Coffey RJ, et al : *Gamma Knife surgery for sellar and suprasellar tumors. Neurosurg Clin N Amer 3 : 207-215, 1992*
36) Thoren M, Rahn T, Guo LY, et al : *Stereotactic radiosurgery with cobalt-60 gamma unit in the treatment of growth hormone producing pituitary tumors. Neurosurgery 29 : 663-668, 1991*
37) Thorner MO, Perryman RL, Rogal AD, et al : *Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstitution of bromocriptine. J Clin Endocrinol Metab 53 : 480-483, 1981*
38) Tindall GT, Reisner A : *Prolactinoma ; in Wilkins RH, Rengachary SS(eds) : Neurosurgery. New York, McGraw-Hill, 1996, pp1299-1307*
39) vant Verlaat JW, Croughs RJ, Hendricks MJ, et al : *Results of primary treatment with bromocriptine of prolactinomas with extrasellar extension. Can J Neurol Sci 17 : 71-73, 1990*
40) Webster J, Page MD, Bevan JS, et al : *Low recurrence rate after partial hypophysectomy for prolactinoma : the predictive value of dynamic prolactin function tests. Clin Endocrino 36(1) : 35-44, 1992*
41) Witt TC, Kondziolka D, Flickinger JC, et al : *Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors : in Kondziolka D(ed) : Radiosurgery 1995. Radiosurgery. Basel, Karger, 1996. Vol 1, pp55-65*