

뇌하수체 선종의 감마나이프 수술

연세대학교 의과대학 신경외과학교실, 뇌연구소

박용구 · 김동석 · 장진우 · 정상섭

= Abstract =

Gamma Knife Surgery of Intracellular Pituitary Adenomas

Yong Gou Park, M.D., Dong Seok Kim, M.D.,

Jin Woo Chang, M.D., Sang Sup Chung, M.D.

Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

In the management of pituitary microadenomas, although transsphenoidal microsurgery presents a very low mortality and morbidity, the high rate of recurrence despite adequate surgical treatment is well known. Stereotactic radiosurgery has been proposed as an alternative treatment modality. Recent advances in neuroimaging permit precise targeting in radiosurgery of microadenomas. Additionally, a prompt hormonal reduction after the treatment is important for the patients with hormonally active microadenomas. The authors performed gamma knife radiosurgery in 22 patients with pituitary adenomas and observed the hormonal changes after radiosurgery in 16 patients with functioning microadenomas (4 Cushing's disease, 5 acromegaly, 7 prolactinoma). The maximum dose administered ranged from 35 to 70Gy. The margin of the tumor was encompassed within the 50 to 90% isodose volume. The endocrinological status was assessed pre- and post-operatively. We used the serum growth hormone, prolactin level, and free cortisol excretion in urine over 24 hours for follow-up evaluation of the patients. The patients, whose hormone levels failed to be reduced to the upper normal range by 10 months following radiosurgery, were regarded as treatment failure. Normalization of hormone level was achieved in eight cases, mostly within 6 months. The other 8 cases showed partial reduction of hormone levels. The reductions were achieved mostly within 1-3 months with some improvement of symptoms. The observation period was not long enough in 5 cases, and the hormone levels in the other 3 cases failed to normalize until 10 months. Although further follow-up is necessary to evaluate the long-term tumor control rate and hormonal effect, these initial results indicate a potential therapeutic role of radiosurgery in controlling hormone hypersecretion in pituitary microadenomas. This form of treatment seems promising in playing an important role in complementing transsphenoidal approach.

KEY WORDS : Pituitary adenoma · Radiosurgery · Gamma knife.

논문접수일: 1995년 2월 15일

심사완료일: 1995년 4월 20일

서 론

뇌하수체 선종의 수술적 치료는 접근 방법에 따라 개두술과 경접형동수술법(transsphenoidal approach, TSA)을 사용하여 왔다. 경접형동수술은 1907년 Schloffer가 처음 소개하였으나 당시에는 수술 시야가 나쁘고 수술 후 감염 등 합병증이 많아 거의 시행되지 못하였다¹⁹⁾. 또한 개두술은 터어키안(sellar tursica)까지 접근이 어려운 경우도 있고 특히 미세선종의 경우에는 뇌하수체의 손상이 없이 종양만 제거하기가 어려워져서 이전에는 뇌하수체 선종의 치료에 어려움이 많았다. 이러한 상황에서 1954년 Lawrence와 Tobia 등이 전이성 유방암 환자에서 proton beam을 이용한 heavy-charged-particle radiosurgery로 뇌하수체 파괴술을 시도하였고²⁰⁾, 1958년부터는 뇌하수체 선종의 치료에 이용하기 시작하였으며¹⁰⁾, 1969년부터는 Sweden의 Karolinska병원에서 Gamma Knife를 이용하여 수술을 시작하였다⁴⁾²⁰⁾. 그러나 당시에는 초기 CT scan이 보급되기 시작할 무렵으로 뇌하수체 선종의 진단, 특히 미세선종의 진단에 영상 진단을 이용할 수 없었고, 정상 주위 조직과 구별하여 불 방법이 없었다. 그러므로 radiosurgery의 선량 계획에서 뇌하수체 선종만 선택적으로 표적하지 못하고, 터어키안 내부에 적당히 조사할 수 밖에 없어 시신경 손상 등의 부작용을 피하면서 종양만 선택적으로 치료하기 어려운 점이 있었으나, 종양 치료의 효과는 인정되었다. 반면에 1960년대 후반에 수술 현미경의 사용과 경접형동수술의 수술 기법의 발달과 함께, 광범위 항생제 및 부신피질호르몬제 등의 사용으로 수술 후 합병증이 적어져 Guiot, Hardy 등에 의하여 널리 이용되게 되어 근간에는 안전하고 효과적인 방법으로 인정되고 있다⁶⁾⁷⁾.

그러나 경접형동수술의 가장 큰 문제점은 수술 시야가 좁은 것이다. 수술 현미경의 발달로 좁은 수술 시야는 상당히 극복되었으나, 아직도 경접형동수술의 가장 큰 단점이다. 이러한 단점으로 종양이 큰 경우에 완전 제거가 어렵고, 미세 선종인 경우에도 종양의 일부가 남아 있어도 이를 발견하지 못하여 완전 제거가 안되거나 재발되는 경우가 흔히 있다. 이 때문에 수술 중 작은 거울을 이용하여 구석을 살피기도 하고, 종양 제거 후에 알코올로 수술 시야를 적시는 등의 시도를 하지만 완전하지 못하다. 또한 종양이 경막을 침범한 경우에는 수술 시야에서

종양이 완전 제거되었어도 재발하게 된다. 경접형동수술의 또 다른 단점으로는 재수술이 어렵다는 점이다. 수술 후 유착이 생기면 좁은 수술 시야에서 접근이 어렵고 작은 종양을 찾기가 쉽지 않다. 이러한 문제점으로 인하여 경접형동수술 후 개두술을 다시 하거나 보존적인 치료를 병행하여야 하는 경우가 흔히 있다.

보존적 치료로서 분비 호르몬의 종류에 따라 약물 치료가 이용된다. 유즙분비선종에서 bromocriptine은 혈중 호르몬치를 정상화 시켜 주고 종양의 크기를 줄여주는 효과가 우수하여 일차적 치료 방법으로 이용되기도 하지만 투약을 중단하면 다시 재발하기 때문에 선택적으로 이용되어야 한다. 또한 방사선 조사가 이용되기도 하나 이는 일차적 치료보다는 수술 후 완전 제거가 되지 않은 경우에 이차적 치료 방법으로 이용된다. 그 외에 쿠싱씨병에서는 양측 부신피질을 절제하기도 하지만 수술 후 넬슨씨병이 병발되는 경우가 많아 근래에는 거의 이용되지 않고 있으며, 경접형동수술 후 완치되지 않은 경우에 일부에서 시행하고 있다.

약물 치료, 방사선 치료 등의 보존적 치료는 그로 인한 합병증을 야기할 수 있으며, 종양 자체의 완치 가능성이 적다. 특히 방사선 치료 후에는 대부분의 경우에 뇌하수체 기능 저하가 문제가 된다. 종양의 완치를 위하여는 수술과 radiosurgery의 두 가지 방법이 가장 효과적이다. Radiosurgery는 1980년대 후반에 고해상도의 MRI가 도입되면서 시신경의 주행 방향을 명확히 알 수 있고, 조영후 역동적 검사(dynamic study)로 촬영하면 정상 뇌하수체와 미세선종의 구별이 가능하게 되면서 그 정확도가 높아지고 다시 새로운 평가를 받게 되었다⁵⁾¹²⁾¹³⁾. 아울러 경접형동수술 후 남은 종양 혹은 재발된 경우에는 방사선치료 등의 보존적 치료보다 더 적극적이고 효과적인 치료 방법이다. 이와 같이 뇌하수체선종의 치료에서 radiosurgery의 역할은 일차적 치료로 이용되는 경우와 수술 후 남은 종양을 이차적으로 치료하는 두 가지가 있다.

뇌하수체 선종의 치료에서 궁극적으로 완치율을 높이기 위하여는 경접형동수술과 radiosurgery를 상호 보완적으로 이용하여야 하며, 이 방법들로도 실패한 경우에 다른 이차적 치료 방법을 시도하여야 할 것이다. 여기에서 문제가 되는 점은 경접형동수술과 radiosurgery중 어느 것을 먼저 시도하는 것이 좋을 것인가 하는 점이다. 이와 같이 아직 어려운 점이 많은 뇌하수체 선종의 치료에 radiosurgery의 역할을 설정하는 데에 참조를 위하

여, 그간 본 교실에서 경험한 예들에서 치료후 추적 기간에 따른 호르몬 치의 변화를 증점으로 보고한다.

대상 및 방법

1992년 5월부터 1994년 9월까지 연세대학교 부속 세브란스 병원에서 22명의 뇌하수체선종 환자에서 감마나이프 수술 23회 수술하였다. 이 환자들을 대상으로 수술 후 기간별로 호르몬 치의 변화와 MRI 소견의 변화를 관찰하였다. 호르몬 치의 변화는 수술 전후의 말단비대증과 유즙분비호르몬 선종은 혈중 성장호르몬 치와 유즙분비호르몬 치를 비교하였고, 쿠싱씨병에서는 24시간 소변내 cortisol치를 비교하였다. 추적 검사 결과는 호르몬 치가 정상 범위로 감소되었으면 정상, 수술 전보다 뚜렷한 감소가 있으나 정상 치까지는 감소되지 않은 경우는 반응(response), 수술 전과 큰 차이가 없거나 더 증가된 경우에는 무반응으로 분류하였다.

수술 방법은 타 문헌에서 보고된 바와 같았다⁴⁾¹⁹⁾²⁰⁾. Leksell 정위기구를 머리에 부착한 후 MRI(General electric, Signa, 1.5T)를 촬영하였다. MRI는 T1 coronal section을 3mm 두께로 간격 없이 촬영을 먼저 시작하고 조영제(Gadolinium-DTPA)를 동시에 정맥 주사하면서 연속적으로 4회 촬영하였다. 1회 촬영 시간은 약 30초 정도였으며, 조영제 주사후 약 40~50초 후의 영상, 즉 2번째 영상에서 정상 뇌하수체는 조영 증강이 되고 종양은 아직 조영 증강이 되지 않아 가장 구별이 쉬웠다. 그 후 다시 터키안 주위의 axial section을 하였다. 선량 계획은 Vax computer로 dose planning program인 KULA를 이용하였다. 우선 MRI coronal section을 이용하여 등중심(isocenter)의 좌표를 결정하고 시신경 및 해면정맥동내의 뇌신경에 조사되는 등선곡선(isodose line)의 %를 읽었다. 아울러 axial section에서 또한 뇌간 등의 주변 정상 조직에 조사되는 등선곡선을 조사하고, 등중심의 좌표를 재확인하였다. Collimator는 주로 8mm와 4mm를 이용하였으며 시신경에 선량을 줄이기 위하여 plug을 이용하였다. 선량은 시신경에 8Gy 이상 조사되지 않는 범위에서 결정하였다.

결 과

22명 환자의 분비 호르몬, 연령, 및 나이는 Table 1과

Table 1. Clinical characteristics of 22 patients

Hormone type	No. of cases
ACTH 7	(1 repeat GKS)
GH 6	(1 after TSA)
Prolactin	8
TSH	1* (1 after TSA)
Male : Female = 8 : 14	
Age : 16 - 63 year old (mean 35.5)	

*Macroadenoma in 1 case.

Abbreviations : GKS=Gamma Knife Surgery, TSA=transsphenoidal surgery.

같다. 쿠싱씨병 1예는 1차 감마나이프 수술 후 호르몬 치가 떨어지지 않아 재수술하였다. 말단비대증 1예와 갑상선자극호르몬 분비선종 1예는 경첩형동수술 후 남은 종양을 수술하였으며, 종양의 크기는 갑상선자극호르몬 분비선종 1예만 거대선종으로 시신경과 밀착되어 있었으며 다른 예들은 모두 터키안 내에 국한되어 있는 미세선종으로 시신경과 5mm 이상의 거리가 떨어져 있었다. 갑상선자극호르몬 분비선종 1예는 호르몬 증상은 없이 시야 결손을 주소로 내원하였으며 혈중 호르몬 검사상 이상이 없었다. 경첩형동수술 후 시야 결손은 회복되었으며 수술후 조직의 면역조직화학검사상 분비 호르몬이 진단되었다. 그러나 터키안 상부에 시신경과 밀착된 종양이 남아 있어 개두술을 권유하였으나 수술에 대한 공포심 때문에 거부하였으며 감마나이프 수술을 시도하였다. 조사량은 시신경에 50% 등선량곡선으로 8Gy로 제한하였다. 수술 후 1년 6개월간 추적한 결과 종양의 크기에 변화가 없었으며, 술전에 호르몬 검사가 정상이었으므로 호르몬 추적 검사는 하지 않았다.

22명의 환자 중 16예에서 호르몬 추적 검사가 시행되었다. 추적 검사가 되지 않은 환자는 아직 수술 후 3개월이 경과되지 않았거나, 연락이 안되는 환자들이었다.

쿠싱씨병 7예 중에서는 4예가 호르몬 추적 검사가 되었다(Table 2). 4예 중 2예에서 수술 후 6개월 및 8개월째 처음 추적 검사를 시행하여 24시간 소변내 cortisol치가 정상으로 되었고 증상도 호전되었다. 그러므로 이 환자들은 각각 수술 후 6개월 및 8개월 이전에 치료된 것으로 판단된다(표에서 <6, <8로 표시). 1예는 수술 후 1개월째 검사에서 술 전과 변화가 없었으나 3개월째는 호르몬 치가 감소하였으나(표에서 1-3으로 표시) 10개월 후까지 정상으로 감소되지 않았다. 다른 1예는 수술 후 3.5개월에 반응을 보였으나 20개월까지 더 이상

의 호전이 없어서 radiosurgery를 반복하였으며 추적 중이며 체중감소 등의 증상의 호전을 보이고 있다.

말단비대증 6예 중 5예에서 추적 검사를 하였으며 3예에서 혈중 성장호르몬 치가 정상으로 호전되었다 (Table 3). 2예는 반응을 보였으나 추적 기간이 충분하지 못하여 결과를 판단할 수 없다.

유즙분비선종 8예 중 7예에서 추적 검사가 시행되었

으며 3예에서 혈중 유즙분비호르몬 치가 정상으로 치료가 되었고, 3예에서는 반응을 보였으나 아직 추적 중이며, 1예는 반응을 보였으나 10개월 후까지 정상 치보다 높았다 (Table 4).

이상 16명 환자를 종합하여 보면 전 예에서 호르몬 치가 수술 후 감소 하였으나 10개월 후까지 정상치로 회복되지 못한 경우가 18.7%였으며 50%에서 완치되었다

Table 2. Hormonal result in Cushing's disease(N=7)

	Latency (months)		Maximum Dose / Isodose	Follow-up
	Response	Normal		
Normalization				
1.		< 8	40 Gy / 90%	
2.		< 6	45 Gy / 50%	
Response (follow-up > 10 months)				
3.	1-3		35 Gy / 70%	10 months
4.	< 3.5		45 Gy / 50%	20 months
	*Repeat GKS		55 Gy / 50%	6 months

*Not followed in 3 cases

Table 3. Hormonal result in acromegaly(N=6)

	Latency (months)		Maximum Dose / Isodose	Follow-up
	Response	Normal		
Normalization				
1.		< 4	40 Gy / 70%	
2.	3-6	< 6	45 Gy / 50%	
3.	< 1	1 - 6	40 Gy / 50%	
Response (pending follow-up)				
4.	< 1		45 Gy / 50%	6 months
5.	< 1.5		45 Gy / 50%	5 months

*Not followed in 1 case.

Table 4. Hormonal result in prolactinoma(N=8)

	Latency (months)		Maximum Dose / Isodose	Follow-up
	Response	Normal		
Normalization				
1.		< 15	40 Gy / 50%	
2.		< 2	50 GY / 50%	
3.	< 2	2 - 3	50 Gy / 70%	
Response (pending follow-up)				
4.	< 1		60 Gy / 50%	6 months
5.	< 1		60 Gy / 50%	6 months
6.	< 1		70 Gy / 50%	6 months
Response (follow-up > 10 months)				
7.	< 3		50 Gy / 50%	10 months

*Not followed in 1 cases

(Table 5).

뇌하수체 선종의 radiosurgery은 수술 후 호르몬 치가 감소되는 기간이 가장 중요하다. 호르몬 검사는 현실적으로 자주 시행할 수가 없어 일정한 기간을 두고 시행하게 된다. 때로 환자의 협조가 부족한 경우에는 그 기간이 6개월 이상 지연되기도 한다. 그러므로 정확히 호르몬 치가 반응을 보인 시점을 알기는 어렵다. 본 예들에서 반응을 보인 11예중 10예에서 1~3개월이내에 호르몬 치가 감소되기 시작하였으며, 정상으로 회복된 8예중 6예에서 6개월 이내에 정상화 되었으며 다른 2예는 호르몬 검사를 연속적으로 시행하지 못하여 정확한 시기를 알 수 없었다(Table 6).

18예에서 수술 후 3~12개월에 MRI를 시행하였다. 이 중 16예는 종양의 크기에 변화가 없었으며, 2예에서 약간의 감소를 보였다(Table 7). 이 2예는 모두 유즙분비선종으로 MRI 촬영 당시에 호르몬 치의 감소가 있었으나 정상으로 회복되지 못한 예들이었다. 반면에 호르몬 치가 정상으로 회복된 예들은 모두 종양의 크기에 변화가 없었다. 즉 MRI상 종양 크기의 변화는 기능적 회복과는 무관한 것으로 사료되었다.

22명 전부에서 수술 후 시력 장애 혹은 뇌하수체 기능저하 등의 부작용은 없었다.

Table 5. Hormonal Result(N=16)

	No. of cases (%)
Normalized	8 (50%)
Response (pending follow-up)	5 (31.3%)
Response (follow-up > 10 months)	3 (18.7%)
No Response	0

Table 6. Duration between Gamma Knife surgery and hormonal response (months)

Normalization (n=8) :	1-6, 2-3, <2, <4, <6, <6, <8, <15
Response (n=11) :	<1, <1, <1, <1, <1, <1.5, 1-3, <2, <3 <3.5, 3-6

Table 7. Size reduction on MRI

Follow-up MRI in 18 cases (3-12 months after GKS)
Definite size reduction in 2 cases*
1. 50% reduction 3 months after GKS
2. 80% reduction 6 months after GKS

*Hormonal response without normalization

고찰

뇌하수체 종양의 치료 방침을 정하기 위하여는 여러 가지 상황을 복합적으로 고려하여야 한다. 다른 모든 질환에서와 같이 첫째 환자 및 질환의 상황을 파악하고 둘째로는 가능한 치료 방법의 장단점을 서로 비교 분석하여 가장 유리한 치료 방법을 선택하여야 한다. 치료 방법으로는 수술적 가료, radiosurgery, 약물 치료, 및 방사선 치료가 있으며, 분비 호르몬의 종류에 따라 부신피질 절제술 등의 치료 방법 등이 있다¹¹⁾. 수술의 장점으로 는 종양을 빨리 제거할 수 있고, 수술 후 즉시 호르몬 치가 정상화 되는 점이다. 단점으로는 경첩형동 접근방법은 수술 시야가 좁아 완전 제거가 어렵거나 재발 가능성이 예상외로 높다는 점이다. Burch는 쿠싱씨병에서의 경첩형동수술 결과가 예상외로 나빠서(치유율 55%) 미국 내 30군데의 병원을 대상으로 수술 결과를 설문지 형식으로 조사 하여 본 바²⁾, 수술 후 치유율이 병원에 따라 차이가 매우 크며 전체적으로는 기대에 못 미치는 결과를 얻었다. 아울러 수술 직후의 실패율 외에도 장기 추적 후에 재발되는 예들을 주시하여야 한다고 하였고, 치료가 불완전하거나 재발된 경우에 양측 부신피질 절제술을 고려하여야 한다고 주장하였다. Burch의 보고는 1983년으로 이미 10여년 전의 조사이므로 저자는 최근에 발표된 보고들을 검토하여 보았다. 1986년부터 1992년까지 보고된 논문 중에서 미세 선종을 경첩형동수술한 결과들만 찾아서 Table 8에 정리하였다²¹⁾⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾²²⁾. 이와 같은 자료들을 종합하여 보면 수술 직후 약 70~90%에서 치유되며 그 중 장기 추적 하면 약 5~30%에서 재발하는 것으로 보여진다. 유즙분비 미세선종의 경우에 Parl 등이 자신의 경험과 문헌을 조사하여 보고한 바에 의하면 약 15~30%에서 수개월에서 수년 내에 재발한다고 하였다. Post 등도 유즙분비선종에서 17%의 재발율을 보고 하였으며, 같은 미세선종에서도 쿠싱씨병에서는 1차 경첩형동수술이 만족스럽지 못하면 2차 경첩형동수술로 뇌하수체를 전부 적출하거나 부신피질 제거 술을 시행하는 적극적인 치료를 함으로써 재발율이 적고 완치율을 높일 수 있다 하였다¹⁵⁾. 전체적으로 보면 재발 없는 완치율이 50%~90%로 병원마다 상당한 차이가 있으며, 경첩형동수술만으로 완치율을 높이기 위하여는 뇌하수체 기능저하증을 감수하면서 뇌하수

Table 8. Results of pituitary microadenectomy reported in the literature

Author (year)	No. of cases	Early failure rate (%)	Late recurrence
Burch W (1983, a survey)		5 - 50%	
Rauhut, et al. (1988)	26	4 (26%)	
Parl, et al. (1986)	13 (PRL*)		4 (30.8%)
Webster, et al. (1992)	- (PRL)		
< 5mm	19	7 (37%)	3 (15.8%)
5 - 9mm	26	1 (4%)	3 (6%)
10 - 19mm	30	6 (20%)	2 (6.7%)
> 19mm	7	4 (43%)	
Scamoni, et al. (1991)	43(PRL)	13 (31.3%)	0 (0%)
Post, et al. (1990)			
Prolactinoma	100	12 (12%)	15 (17%)
Cushing's disease	37	8 (22%)	1 (2.5%)

*PRL = Prolactinoma

체 전적출을 시도하는 등의 어려움이 있다.

Radiosurgery의 장점은 일반적인 수술에 의하여 야기되는 후유증과 부담을 피할 수 있는 것이다. 아울러 뇌하수체 종양은 경막을 침습하는 경우가 있지만, 근본적으로는 양성 종양이어서 멀리 퍼지지는 못하고 종양의 범위가 국한되어 있어서, 국한된 부위에만 집중적으로 조사하는 radiosurgery의 좋은 대상이 된다. 하지만 그 효과가 늦게 나타나고 아직 장기 추적의 경험이 부족하다. 또한 방사선에 의한 합병증이 발생할 수 있다는 단점이 있다. 뇌하수체 주변의 해면정맥동을 통과하는 뇌신경, 뇌하수체 줄기(pituitary stalk)는 비교적 방사선에 내성이 강한 것으로 알려졌다⁹⁾. 그러나 문제가 되는 것은 시신경으로 방사선에 의한 손상을 잘 받으며 시교차(optic chiasm)의 손상을 받기 때문에 양측이 완전히 실명될 가능성이 있으며, 따라서 시신경에 선량을 줄이기 위하여 종양에 주는 선량이 적어지므로 완치의 가능성이 적어진다. 그러므로 시신경과 적어도 5mm 이상의 거리가 있는 종양이 좋은 대상이 된다. 그러한 종양은 대부분의 경우에 미세 선종이며, 거대 선종은 radiosurgery로 치료하기 어렵다. 특히 뇌압상승증이나 시신경 장애를 주소로 내원하는 환자는 종양의 압박 효과(pressure effect)를 즉시 감압시켜 주어야 하므로 경접형동수술이 원칙이다. 또한 종양 내 출혈

(pituitary apoplexy) 후에 낭포를 형성한 경우에도 radiosurgery보다는 경접형동수술이 유리하다(Table 9). 이러한 이유 때문에 radiosurgery는 주로 미세선종의 일차적 치료에 이용된다.

뇌하수체선종의 치료에서 radiosurgery의 역할은 일차적 치료로 이용되는 경우와 수술 후 남은 종양을 이차적으로 치료하는 두 가지가 있다. 이 두 가지의 경우는 상황이 서로 달라서 치료 방침도 다를 수 밖에 없으며 radiosurgery의 적응증 또한 다르다(Table 10).

일차적 치료로는 이미 언급한 바와 같이 주로 미세 선종에서 이용된다. 그러나 미세 선종은 경접형동수술에도 좋은 대상이 된다. 그러므로 미세선종의 치료에 어떤 방법을 택할 것인가를 결정하기 위하여는 두 가지의 방법에 대한 면밀한 검토와 비교 분석이 필요하다. 아울러 일차적 치료의 대상으로 좋은 경우를 Table 11에 나열하였다. 뇌하수체 선종 중 비분비 선종은 종양이 시신경을 압박하기 전까지 증상이 없다가 종양이 커지면 시신경 장애를 주증상으로 내원하기 때문에 조기에 발견되기 어렵다. 즉 대부분이 거대 선종이며 미세 선종은 호르몬을 분비하는 선종에서 주로 발견된다. 이러한 호르몬 분비 미세선종의 치료에는 두 가지 목적이 있다. 즉 혈중 호르몬치를 가급적이면 빨리 정상화 시켜 주어 인체의 기능

Table 9. Contraindication of radiosurgery

1. Impending visual symptom
2. Increased intracranial pressure
3. Hemorrhagic / cystic tumor

Table 10. Role of radiosurgery in treatment of pituitary tumor

1. Primary - microadenoma
2. Adjunctive therapy - for incomplete resection or late recurrence

Table 11. Preferable indication of radiosurgery in primary management of pituitary tumor

Distance from optic pathway : > 5mm
Microadenoma : Hormonally active
Poor candidate for TSA
- Advanced age
- High risk of surgery/anesthesia : especially in ACTH and GH secreting adenoma
- Paranasal and/or intraoral infection : especially in ACTH secreting adenoma
- Conchal type sphenoid sinus

Table 12. Objectives of treatment of microadenoma

1. Hormonal normalization
2. Sterilization of tumor cell - No further growth

을 정상화 시켜 주어야 하는 것이며, 다음으로 종양 세포를 근절하여 재발을 막아야 하는 것이다(Table 12). 호르몬분비 미세선종 중 가장 증상이 심각한 것은 쿠싱씨병으로 적극적이고 확실한 치료를 필요로 한다. 아울러 이 질환은 인체 내 면역 기능과 전신 상태를 약화시켜 경첩형동수술 후 합병증이 발생할 기회가 높아서 radiosurgery가 유리하나, radiosurgery 후에 혈중 호르몬 치가 수 개월내에 인체 기능을 회복할 정도로 감소되어야 한다. 이러한 점은 다른 호르몬 분비 선종에도 정도의 차이는 있으나 근본적으로 같다. 저자들의 예에서 보면 호르몬 분비의 감소는 술 후 1~3개월 이내에 시작되는 것으로 판단되며, 치료가 성공적인 경우에 정상으로 회복되는 시기는 6개월 이내일 것으로 판단 된다. 일단 호르몬 분비가 감소되기 시작하면 임상 증상 및 호르몬 과다증에 의한 손상도 줄기 때문에 이 정도의 경과를 보인다면 매우 고무적인 것으로 평가된다. 그러나 아직 적은 수의 환자에서 단기간의 추적 결과이므로 앞으로 더 연구하여야 할 것으로 사료된다.

분비 호르몬의 종류에 따른 radiosurgery의 이용 여부에는 아직 논란이 많다¹⁰⁾. 쿠싱씨병과 말단비대증에서는 그 증상이 심각하고 치료 방법에 제한이 많아 일반적으로 radiosurgery의 이용이 필요하다고 인정되고 있다⁴⁾¹⁰⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾. 그러나 유즙분비선종인 경우에는 약물 치료의 다른 방법이 있고, 그 증상이 비교적 경미하여 굳이 radiosurgery가 필요하지 않다는 견해가 있다. 그러나 이미 언급한 바와 같이 경첩형동수술의 가장 큰 문제점인 종양의 재발 가능성을 고려하여 보면 장기적 완치 성적

을 높이기 위하여는 radiosurgery의 이용이 도움이 될 것으로 판단 된다.

경첩형동수술 등의 수술 후 남거나 재발한 뇌하수체 종양의 치료는 재수술을 시도하거나 약물 치료와 방사선 치료를 분비 호르몬의 종류 및 상황에 따라 시도하여 왔다¹¹⁾²¹⁾. 종양의 근본적인 제거를 위하여는 재수술을 시도하는 것이 가장 이상적이지만, 수술 후 유착으로 수술이 어렵고, 종양을 찾기 위하여 유착을 박리하는 과정에서 정상 뇌하수체 및 주변 조직을 손상할 가능성이 높으며 종양을 완전히 제거하지 못할 가능성이 크다. 또한 전신 마취하에서의 재수술에 대한 환자의 부담감도 상당하다. 약물 치료는 유즙분비선종에서 상당히 효과적이지만 근본적인 완치를 유도하지는 못한다. 방사선치료는 방사선에 의한 뇌 피사 및 뇌하수체 기능 저하 등의 부작용이 있으며 완치를 유도하지 못하는 경우가 흔히 있다. 뇌하수체 선종은 대부분이 양성 종양이며 종양의 범위가 국한되어 있어서, 광범위하게 방사선을 조사하는 외부 방사선 치료보다 국한된 부위에만 집중적으로 조사하는 radiosurgery가 훨씬 이상적이다. 그러므로 시신경과 5mm 이상의 거리에서, 즉 터키안내에 국한되어, 재발된 종양의 치료에는 radiosurgery가 가장 이상적이다. 재발된 종양이 시신경과 근접하여 있는 경우에는 우선적으로 재수술을 고려하여야 한다. 재수술이 어려운 경우에는 대체적 치료 방법으로 radiosurgery를 고려할 수 있다. 그러나 시신경에 8~10Gy 이상 조사할 수 없는 제한이 있어 충분한 선량을 조사하지 못하는 어려움이 있다. 시신경에 조사량을 최소한으로 줄이면서 종양 내의 조사량을 최대한으로 늘리기 위하여는 hot spot 즉 최대 선량이 조사되는 등중심(isocenter)을 시신경에서 가급적 멀리 떨어진 곳의 종양 내부에 두어야 한다. 이러한 경우에 외부 방사선치료는 분할 치료(fractionation)를 할 수 있는 장점이 있으나, 조사 범위가 넓은 단점이 더욱 크고, 역시 시신경 때문에 선량이 제한을 받아서, 종양에 조사되는 총선량은 radiosurgery보다 적게 된다. 즉 이론적으로는 radiosurgery가 완치 가능성이 더 높고 방사선에 의한 뇌 피사의 가능성이 적다. 이에 대하여는 아직 경험이 충분하지 못하여 객관적으로 비교할 수 있는 자료는 없으며 앞으로 연구되어야 할 과제이다.

경첩형동수술과 radiosurgery는 모두 뇌하수체선종의 치료에 좋은 방법으로 사료된다. 그러나 두 가지 모두

실제 가능성이 있으며 같은 방법으로 재수술이 어려우므로 상호 보완적으로 이용되어야 한다. 그러면 어떤 방법을 먼저 시도하는 것이 좋을 것인가 하는 문제점이 있다. 저자들의 경험에 의하면 경첩형동수술 후 재발된 종양에서 radiosurgery의 가장 어려운 점은 MRI상에서 종양의 구별이 어렵다는 점이다. 특히 수술에 의한 반응으로 주변 정상 조직이 조영 증강되는 시기, 즉 수술 후 3~12개월 사이에 어려우며, 수술 시에 지방 등의 조직을 터어키안 내에 삽입하여 놓은 경우에는 더욱 어렵다. 이러한 경우에는 터어키안 내에 종양이 있을 것으로 추측되는 부분에 적당히 조사하게 되어, 수술 성공율이 낮고, 뇌하수체 기능 저하 등의 부작용이 많아질 가능성이 있다. 반면에 radiosurgery로 일차적인 치료를 하는 경우에는 MRI로 종양만 선택적으로 구별이 잘 된다. 이러한 점을 고려하여 보면 Table 10에 해당되는 뇌하수체 선종은 radiosurgery를 먼저 시행하여, 그 중에서 완치가 되지 않은 경우에 경첩형동수술을 시행하면 장기적 완치율을 높일 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 뇌하수체 미세 선종을 radiosurgery로 치료한 예에서 치료 성적 및 분비 호르몬이 감소되기 시작하여 정상으로 회복되는 시기에 증점을 두어 검토하였다. Radiosurgery는 경첩형동수술과 함께 좋은 치료 방법이며 두 가지 수술 방법은 서로 상호 보완적으로 이용되어야 할 것으로 사료된다. 그러나 본 연구는 아직 충분한 장기 추적의 결과가 아니므로 앞으로 더 추적하여 재검토 되어야 하며, 특히 분비 호르몬의 종류에 따른 비교 분석이 필요하다.

References

- 1) Andrews DW : Pituitary adenomas. *Current Opinion in Oncology* 6(1) : 53-59, 1994
- 2) Burch W : A survey of results with transphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 308(2) : 103-104, 1983
- 3) De Salles AA, Bajada CL, Goetsch S, et al : Radiosurgery of cavernous sinus tumors. *Acta Neurochir (Suppl)* 58 : 101-103, 1993
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Guiot G : Considerations on the surgical treatment of pituitary adenomas. In : Fahlbusch R, Werder KV, eds. *European workshop on treatment of pituitary adenomas.* Stuttgart : Thieme; 202-218, 1978
- 7) Hardy J : Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16 : 185-217, 1969
- 8) Lawrence JH, Tobias CA, Born JL, et al : Heavy-particle irradiation in neoplastic and neurologic disease. *J Neurosurg* 19 : 717-722, 1962
- 9) Lawrence JH : Proton irradiation of the pituitary. *Cancer* 10 : 795-798, 1957
- 10) Levy RP, Fabrikant JL, Frankel KA, et al : Heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland : clinical results of 840 patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 57(1-2) : 22-35, 1991
- 11) Marks LB : Conventional fractionated radiation therapy vs. radiosurgery for selected benign intracranial lesions (arteriovenous malformations, pituitary adenomas, and acoustic neuromas). *J Neuro-Oncol* 17(3) : 223-230, 1993
- 12) Maroldo TV, Dillon WP, Wilson CB : Advances in diagnostic techniques of pituitary tumors and prolactinomas. *Current Opinion in Oncology* 4(1) : 105-115, 1992
- 13) Newton DR, Dillon WP, Norman D, et al : Gd-DTPA-enhanced MR imaging of pituitary adenomas. *AJNR* 10(5) : 949-954, 1989
- 14) Parl FF, Cruz VE, Cobb CA, et al : Late recurrence of surgically removed prolactinomas. *Cancer* 57(12) : 2422-2426, 1986
- 15) 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
- 16) Rauhut F, Mehdorn M, Benker G, et al : Diagnostic problems and operative treatment of pituitary microadenomas. *Neurochir* 31(Suppl) 1 : 186-191, 1988

- 17) Scamoni C, Balzarini C, Crivelli G, et al : *Treatment and long-term follow-up results of prolactin secreting pituitary adenomas. J Neurosurg Sci* 35(1) : 9-16, 1991
- 18) Schloffer H : *Erfolgreiche operation eines hypophysewenions auf nasallam. Wien Klin Wochenschr* 20 : 621, 1907
- 19) Stephanian E, Lunsford LD, Coffey RJ, et al : *Gamma knife surgery for sellar and suprasellar tumors. Neurosurg Clin North Am* 3(1) : 207-18, 1992
- 20) Thoren M, Rahn T, Guo WY, et al : *Stereotactic radiosurgery with the cobalt-60 gamma unit in the treatment of growth hormone-producing pituitary tumors. Neurosurgery* 29(5) : 663-668, 1991
- 21) Valentino V : *Postoperative radiosurgery of pituitary adenomas. J Neurosurg* 35(4) : 207-211, 1991
- 22) 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 Endocrinol* 36(1) : 35-44, 1992