

뇌하수체선종 환자에서 감마나이프를 이용한 정위적 방사선 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신경외과학교실*

차봉수 · 이현철 · 최동훈 · 송영득 · 이은직
임승길 · 박용구* · 김경래 · 정상섭* · 허갑범

아주대학교 의과대학 내분비내사 내과학교실

정 윤 석

서 론

뇌하수체선종은 전체 두개내 종양의 10~15% 정도를 차지하고 있으며¹, 대개의 경우 조직학적으로 양성 종양이지만, 그 위치적 특수성과 내분비장애가 같이 동반되는 경우가 많아, 나타나는 임상형태는 매우 다양하다.

기능성 뇌하수체선종의 치료는 그 선종의 특성에 따라 약물요법, 외과적 수술, 방사선 치료 등을 시행할 수 있으며, 최근 발달된 경접형동 뇌하수체 미세수술(transsphenoidal adenomectomy)의 발전으로 기능성 또는 비기능성 선종의 치료에 많은 진보를 가져왔다²⁻⁵. 그러나 미세수술후 완치율이 50~80%로 보고되고 있으며^{6,7}, 환자가 여러가지 동반된 질환이 있거나, 고령일 경우, 외과적 수술이 용이하지 않다. 그러므로 외과적 수술에 대치될 수 있는 치료방법중 하나로, 고식적 방사선 치료요법이 있으나, 치료후 수년내에 뇌하수체전엽 기능저하증이 발생하며, 이중 대다수에서 호르몬치료를 필요로 한다⁸. 이런 고식적 방사선 치료에 의한 뇌하수체전엽 기능저하증은 시상하부의 손상과 연관이 있다고 알려져 있으며⁹, 이런 부작용을 보완하기 위해 정위적 조건하의 방사선치료법(stereo-

tactic radiotherapy)이 제시되었고, 원하는 조직부위에 집중적으로 방사선을 조사할 수 있어, 마치 수술에 의한 조직손상과 같은 개념이 도입된, 정위적 방사선 수술(stereotactic radiosurgery)이 정립되었다. 이중 코발트60에서 방사되는 감마선을 이용한, 감마나이프수술방법이, 1971년 스웨덴에서 처음으로 쿠싱병 환자에서 시도되었으며⁹, 이후 많은 기관에서 뇌하수체선종환자의 치료에 이용되고 있으나, 아직도 치료 효과나 부작용에 대해서는 연구단계에 있다고 볼 수 있다. 또한 아직 국내에서는 이에 대한 연구보고가 없었다.

이에 본 연구에서는, 1992년 연세대학교부속 세브란스병원에서 감마나이프 시술을 시행한 이래로 치료를 받은 뇌하수체 선종환자들을 대상으로 그 경과를 추적관찰하여 성적을 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

1992년 5월부터 1994년 3월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 감마나이프치료를 받은 환자는 총 205명이었으며, 이중 뇌하수체선종으로 치료받은 환자는 20명으로, 이들중 6개월 이상 추적관찰되었던 15명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 방 법

뇌하수체선종의 진단은 임상 증상, 내분비 검사 및

접 수 : 1994년 9월 1일

통 과 : 1994년 9월 21일

본 논문의 요지는 1994년도 제 9 차 대한내분비학회 춘계학술대회에서 발표하였음.

방사선학적 검사에 의하였으며, 대부분의 환자에서 감마나이프치료전 복합 뇌하수체 자극 검사(combined pituitary function test)를 시행하여 종양의 호르몬분비 및 뇌하수체 기능을 평가하였고, 치료후 과다분비되었던 호르몬에 대해 추적검사를 시행하였다. 또한 이들 환자 모두에서 치료후 3개월에서 6개월의 기간을 두고, 자기 공명 영상검사를 통해 종양크기의 변화를 관찰하였으며, 외래방문을 통한 면담 및 이학적 검사를 실시하여 임상적인 변화를 관찰하였다.

3. 감마나이프 치료방법

감마나이프 치료예정인 환자는 입원하여 기초 검사를 시행한 후, 치료당일 간단한 안정제의 투약후 감마나이프(Leksell Gamma Unit)치료를 받게 된다. 전처치로서 환자의 두부에 국소마취를 한 후 조준 헬멧(collimator helmet)을 고정시킨 다음, 정위적 자기공명 영상검사법을 이용하여, 환자의 병소를 방사선 조사부위에 위치시킨후, 조준헬멧의 201개 beam channel중, 안구의 렌즈를 보호하기위해 필요에 따라 일부의 beam channel을 막은후, 컴퓨터에 의해 계산된 방법으로 방사선을 조사한다. 최대 표적량(maximal target dose)은 대개 평균 45Gy(25Gy~70Gy)정도가 되며, 조사량의 차이는 종양의 크기와 선종의 종류에 따라 조절되게 된다.

결 과

15명의 대상환자중 5명이 남자환자, 10명이 여자환자였으며, 이들의 평균나이는 34세(18세~57세)였다. 기능성 뇌하수체선종환자가 프로락틴 분비세포 선종 4예, 성장호르몬 분비세포 선종 4예, 부신피질자극 호르몬 분비세포 선종 5예로 13예였고, 비기능성 뇌

하수체 선종환자는 2예였다.

종양의 크기가 10mm 이하로 미세선종(microadenoma)을 가졌던 환자가 14예였으며, 1예는 진단시 14mm 크기의 거대선종(macroadenoma)을 가졌었다. 2명의 환자는 감마나이프치료전 경접형동 뇌하수체 미세절제술을 시행 받았던 환자로서, 재치료를 시행되었다. 감마나이프치료전에 시행되었던 복합 뇌하수체 자극검사상, 비정상적인 뇌하수체 기능저하를 보였던 환자는 없었다. 대상 환자들의 임상적 특징은 Table 1과 같았으며, 이들 환자의 평균 추적 관찰기간은 15개월(6개월~22개월)이었다.

1. 프로락틴 분비세포 선종

4명의 프로락틴 분비세포 선종 환자는 모두 여자였으며, 추적 관찰기간은 21개월에서 10개월까지였다. 첫번째 환자는 감마나이프치료후, 정상 월경의 회복과 혈중 프로락틴치의 감소를 보였으나, 약 1년후부터 다시 혈중 프로락틴치의 증가를 보여 현재 Bromocriptine(1.25mg/day)으로 치료중이며, 나머지 3명은 추적 관찰중 약물치료 없이 혈중 프로락틴치의 감소를 보였다. 감마나이프치료후 시행한 자기공명 영상검사상, 2명에서 종양크기의 감소를 보였으며, 2명의 환자는 변화를 보이지 않았다. 4명의 환자 모두에서 정상

Table 1. Endocrinologic Characteristics of Fifteen Patients with Pituitary Adenomas

Endocrinologic function	No.
Endocrine active tumors(total)	13
Prolactin	4
GH	4
ACTH	5
Endocrine inactive tumors	2
Normal pituitary function	15

Table 2. Four Patients with Prolactin Secreting Pituitary Tumor

No.	Age/ Sex	Follow up duration(m)	Prolactine (ng/ml)		Radiology (MRI)	Clinical (Mens)
			preop	postop(m)		
1	40/F	21	176	10* (20)	No change	Restored
2	29/F	18	54*	35 (13)	Decreased	Restored
3	27/F	15	350	91 (13)	No change	Restored
4	28/F	10	99*	24 (2)	Decreased	Restored

* : with medication(Bromocriptine)

월경의 회복 등 임상 증상의 호전을 보였다(Table 2).

2. 성장호르몬 분비세포 선종

2명의 남자와 2명의 여자환자를 18개월에서 7개월 까지 추적 관찰하였다. 네번째 환자의 경우는 7년전 경접형동 뇌하수체 미세절제술을 시행 받았던 환자였다. 3명의 환자에서 혈중 성장호르몬치의 감소를 보였으며, 한명의 환자에서는 오히려 증가함이 관찰되었다. 추적 자기공명 영상검사상, 1명에서 종양크기의 감소를 보였고, 나머지 3명에서는 크기의 변화가 없었다. 3명의 환자에서 사용하던 고혈압 약제 용량의 감소나 피로감의 회복 또는 두통이나 근육피로의 개선과 같은 임상적 호전을 보였다(Table 3).

3. 부신피질자극호르몬 분비세포 선종

1명의 남자와 4명의 여자환자를 22개월에서 8개월 까지 추적 관찰하였다. 2번째 환자는 20개월전 쿠싱 병과 함께, 중증 골다공증에 의한 척추의 압박골절로 활동이 제한되었던 환자로서, 감마나이프치료를 받은후 혈중 콜티졸치가 감소되었으나, 과다분비 호르몬치의 빠른 감소를 통한 전신 상태의 개선을 위해, 감마나이프

프치료를 다시 시행한 경우이다. 24시간 요중 유리 콜티졸치를 측정했던 4명의 환자에서 감마나이프치료전에 비해 그 수치가 현저하게 감소되었고, 혈중 콜티졸치만 측정하였던 3번째 환자 역시 오전 8시, 오후 4시 측정된 수치가 312ng/ml과 298ng/ml에서, 감마나이프치료후 112ng/ml과 63ng/ml로 정상 범위내로 회복되었다. 자기공명 영상검사에 의한 추적검사상, 3명의 환자에서 종양의 크기가 감소하였으며, 이들환자에서 혈압의 정상화, 체중감소, 전신무력감의 호전 등의 임상적 호전을 보였다(Table 4).

4. 비기능성 선종

2명 모두 남자였으며, 첫번째 환자는 17개월 추적 관찰중, 종양크기의 변화없이 전신 무력감을 포함한 임상적 호전소견이 없었다. 두번째 환자는 감마나이프시술 8개월전 진단시 14mm 크기의 거대선종으로 시야장애(bitemporal hemianopsia)가 있어 경접형동 뇌하수체 미세절제술을 시행하였으나, 종양의 일부를 제거하지 못하였으며, 일부 시야장애가 개선되지 않아 감마나이프치료를 시행하였으며, 치료 6개월후 자기공명 영상검사상 종양크기의 감소와 함께 임상적으로 정상시야를 회복하였다(Table 5).

Table 3. Four Patients with Growth Hormone Secreting Pituitary Tumors

No.	Age/ Sex	Follow up duration(m)	GH		Radiology (MRI)	Clinical symptom
			preop	(ng/ml) postop(m)		
1	40/M	18	62.9	22.9 (13)	Decreased	Improved
2	30/M	17	20.4	8.2 (4)	No change	Improved
3	57/F	13	20.2	24.9 (1)	No change	No change
4*	53/F	7	11.6	7.2 (6)	No change	Improved

* : a patient underwent TSA, 7 years ago

Table 4. Five Patients with ACTH Secreting Pituitary Tumor

No.	Age/ Sex	Follow up duration(m)	24hr-U Free cortisol(ug/d)		Radiology (MRI)	Clinical symptom
			preop	postop(m)		
1	20/F	22	932	100 (12)	Decreased	Improved
2*	20/M	20(1*)	362	126 (19)	No change	No change
3	41/F	18	(319/298)**	(112/63)**	Decreased	Improved
4	23/F	14	160	142 (11)	No change	No change
5	50/F	8	248	73 (7)	Decreased	Improved

* : a patient underwent gamma-knife surgery two times

** : serum cortisol level(ng/ml) at 8AM and 4PM

Table 5. Two Patients with Non-functioning Pituitary Tumor

No.	Age/ Sex	Follow up duration(m)	Radiology (MRI)	Clinical symptom
1	18/M	17	No change	No change
2*	26/M	6	Decreased	Visual improve

* : a patient underwent previous TSA, 8 months ago

고 안

뇌하수체선종의 치료방침을 정하는데는 몇가지 요소가 고려되어야 한다. 즉, 종양의 종류와 크기, 시신경기관(optic apparatus)과 같은 중요한 부위와의 관계, 증양발현의 정도, 과다호르몬분비의 유무 및 환자의 미세수술(microsurgery)시행의 적합성 등이다. 미세선종일 경우, 경접형동 뇌하수체 미세절제술에 의한 종양제거로, 치료율이 80~90%로 보고되고 있으나^{10,11)}, 수술이후 호르몬의 과다분비 및 종양의 재발은 점차로 증가하며, 특히 프로락틴 분비세포 선종이나 부신피질자극호르몬 분비세포 선종일때 더 두드러지며, 많게는 50%까지 재발율을 보고하고 있다^{6,12,13)}. 비교적 크기가 큰 뇌하수체종양의 재발 원인으로는, 종양세포의 지주막(dura) 미세 침범이 한 원인으로 생각되고 있으나¹⁴⁾, 이것의 완전한 수술적 제거가 용이하지 않다.

프로락틴 분비세포 선종의 경우, 비교적 약물치료의 효과가 있지만, 역시 치료의 한계가 있고¹⁵⁾, 성장호르몬 분비세포 선종의 경우는 bromocriptine과 somatostatin analog등이^{16,17)}, 부신피질자극호르몬 분비세포 선종의 경우는 ketoconazole, cyproheptadine, bromocriptine등과 같은 약물이 사용되고 있으나¹⁸⁾, 비교적 제한된 치유율을 보이고 있다.

또 다른치료방법인 고식적 분할 방사선치료(conventional fractionated radiotherapy)의 효과는 정상조직과 종양조직과의 방사선 예민도의 차이에 근거를 두고 있다¹⁹⁻²¹⁾. 1960년대 이전까지는 유방암의 다발성 골전이로 인한 통증치료의 한 방법으로 뇌하수체 방사선조사가 보편화되던 시기였는데, 그 당시 부검연구에 의하면, 정상 뇌하수체 전엽조직은 비교적 방사선에 덜 예민하여, 조직괴사가 생기기 위해서는 185Gy 이상의 방사선량이 필요하다고 하였으며^{22,23)},

정상 뇌조직도 방사선으로 인한 조직괴사가 일어나기 위해서는 150Gy 이상의 방사선량이 필요하다고 보고하고 있다²⁴⁾. 그러나 종양주위에 분포하는 중요기관들에 손상을 주지 않기 위해서, 조사하는 방사선량을 제한하고 있으며, 초치료에 재발한 경우에 재치료를 시도하면 그만큼 치료성적은 좋아지지만, 시신경의 손상가능성도 같이 증가하게 된다²⁵⁾. 그러나 고식적 방사선 치료후, 10년내에 거의 100%의 환자에서 뇌하수체전엽 기능부전이 관찰되어, 50%에서 95%의 환자에서 호르몬 약물치료를 필요로 하게된다⁶⁾. 고식적 방사선치료에 의해 초래되는 시상하부의 손상도 뇌하수체 전엽 기능부전의 중요한 원인이 되며⁸⁾, 이부위의 손상을 줄이는 방법으로, 원하는 치료부위만 방사선을 조사할 수 있는 정위적 방사선치료방법(stereotatic radiotherapy)이 개발되어, 필요한 부위에 집중적으로 방사선을 조사하여 조직괴사를 일으킬 수 있어, 일반적으로 외과적 수술에 의해 조직이 파괴되는 '수술'의 개념이 도입되어 방사선수술(radiosurgery)이라는 용어가 사용되고 있다²⁶⁾.

방사선수술에 의해 종양세포의 성장이 멈추는 기전은 아직 확실치 밝혀져있지 않으나, 일시에 많은 방사선량이, 복구할 수 없는 세포손상을 일으켜 세포를 죽이거나, 또는 지연성 혈관폐쇄로 인해 효과가 나타나는 것으로 생각되고 있다²⁷⁻²⁹⁾. 뇌하수체선종의 경우는, 그 치료목적이 종양의 치료 및 호르몬 과다분비를 멈추게 하는 치료가 모두 필요한데, 전자의 세포 목표물(cellular target)은 DNA인데 비해, 후자에 대해서는 아직 밝혀지지 않은 효소체계 또는 세포막에 대해 작용을 하는 것으로 생각되어, 호르몬 과다분비에 대한 치료량은 종양자체의 치료량보다 더 많이 필요할 것이다^{22,30,31)}. 그러나 뇌하수체선종의 방사선예민도는 종양의 종류에 따라 다양할 것이며, 한 종류에 가장 효과적인 방사선량은 정확히 밝혀져 있지 않으나³²⁾, 부신피질자극호르몬 분비세포 선종의 경우, Stockholm 연구팀³³⁾에 의하면, 35Gy이상의 방사선량이 필요하다고 하며, Pittsburg 연구팀²²⁾은 종양경계부위에 20~25Gy이상의 방사선량의 필요하며, 프로락틴 분비세포 선종의 경우는 다소 적은양으로 치료가 가능하다고 보고하였다.

정위적 방사선수술 방법으로는 양자 또는 헬륨 이온과 같은 가속화된 입자(accelerated particle)를 이용

하거나, 코발트 또는 linear accelerator와 같이 radiation-emitting isotope에서 나온 광양자(photon)를 이용하는 방법이 있는데^{33, 34)}, 이중 코발트60에서 나온 감마선을 이용한 감마나이프수술방법이 1950년대 도입되어²⁶⁾, 주로 기능성 뇌질환의 치료에 이용되어 오다가³⁵⁾, 1970년대에 들어 뇌하수체선종 환자의 치료에 처음으로 이용되기 시작하였다⁹⁾. 이에 비해 다른 정위적 수술방법을 이용한 뇌하수체 선종 치료는 비교적 일찍 시작되어, 1950년대 Lawrens 등³⁶⁾에 의해 Cyclotron에서 생성된 입자선(particle beam)을 이용한 단일 분할 뇌하수체 방사선조사(single-fraction pituitary irradiation)를 통한 연구와 1984년 Woodruff 등²⁷⁾이 헬륨 이온 단일 분할 방사선 조사를 시행했던 연구에 의하면, 뇌하수체선종 조직은 정상 뇌하수체 조직보다 방사선에 더 예민하며, 방사선수술후에도 주위 신경조직의 손상이 거의 없었으며, 뇌하수체 내에 방사선이 정확히 조사되었음을 보고하였다. 1988년에 Kjellberg 등³⁷⁾에 의해 정위적 조건하에 Harvard cyclotron에서 발생한 Bragg peak proton beam으로 치료한 1025명의 뇌하수체선종환자의 보고를 보면, 대부분의 성장호르몬 분비세포 선종환자에서 치료후, 3개월에서 6개월후부터 임상증상의 호전과 함께 혈중 호르몬치의 감소를 보였으며, 관해된 경우(GH level, <5ng/ml)는 2년후에 28%, 5년후에 75%, 20년후에 93%였으며, 쿠싱병에서도 2년후에 55%, 5년후에 80%, 20년후에 90%의 환자에서 성공적인 치료효과를 보였다. 이들 환자에서 치료에 연관된 합병증으로는 성장호르몬 분비세포 선종환자 1.57%에서 시야장애가 나타났으며, 전체 환자의 10%에서 뇌하수체 기능 저하가 발생했으나, 호르몬분비가 증가된 예는 한예도 없이 평생효과를 주는 효율적인 치료방법으로 소개되었었다.

이에 비해 감마나이프를 이용한 뇌하수체 선종 치료에 대한 연구는 아직 미흡하다고 볼 수 있다. Degerblad 등³⁸⁾의 보고에 의하면, 감마나이프치료를 시행했던 쿠싱병 환자의 24시간 소변 유리 콜티졸치가, 76%의 환자에서 치료후 1년 이내에, 나머지 환자는 3년내에 정상화되었으며, 대부분의 환자에게 한번 이상의 감마나이프치료를 시행하였고, 3년에서 9년간 추적관찰하는 동안 재발한 경우는 한 예도 없었으나, 55%의 환자에서 뇌하수체 기능부전이 나타났다. 본

연구에 의하면, 쿠싱병으로 감마나이프치료를 시행후, 8개월에서 22개월동안 추적관찰한 5명의 환자 모두에서, 24시간 요중 유리 콜티졸치와 혈중 호르몬치의 정상화 또는 감소를 보였다. 이들 환자에서 시행한 추적 자기공명영상검사상, 3명의 환자에서 종양크기의 감소를 보였고, 같은 환자에서 혈압의 정상화, 체중감소 등과 같은 임상적 호전을 보여, 다른 선종에 비해 종양자체나 호르몬분비과다에 따른 치료효과에서 모두 좋은 결과를 보였다. 쿠싱병 환자의 경우 70Gy에서 100Gy 정도의 방사선양이 필요하여³⁹⁾ 이는 성장호르몬 분비세포 선종환자의 경우(40Gy~70Gy)보다 많은데³⁹⁾, 이는 부신피질자극호르몬 분비세포 선종이 비교적 방사선에 덜 예민하기 때문이다. 그러나 쿠싱병 환자에서 감마나이프치료성적이 더 좋은 이유는, 대개의 경우가 발병초기에 진단이 되고, 따라서 종양의 크기가 작아, 방사선조사야(radiation field)에 잘 포함되기 때문이며, 이에 비해 성장 호르몬 분비세포 선종 환자는 진단시 종양의 크기가 상대적으로 큰 점 등으로 설명하고 있다^{38, 39)}. 성장호르몬 분비세포 선종환자 21명을 감마나이프치료후 1년에서 21년까지 추적관찰한 Thoren 등³⁹⁾의 보고에 의하면, 2명의 환자는 완전 치유가 되었으며, 8명의 환자에서 혈중 호르몬치의 감소를 보였고, 11명의 환자는 치료효과가 없었다. 이 연구의 대상환자는 대부분(20예)이 침윤성 거대선종 환자였던 것에 비해, 미세선종 환자를 대상으로 했던 본 연구에 의하면, 성장호르몬 분비세포 선종환자 4명 중 3명의 환자에서 혈중 호르몬치의 감소를 보였다. 7개월에서 18개월동안 추적 관찰하는 동안 정상치로 회복된 예가 없었다. 1명의 환자에서 종양크기의 감소를 보였고, 3명의 환자에서 전신상태의 개선, 두통 및 근육통의 개선과 같은 임상적 호전을 보였다. 이처럼 치료효과가 서서히 나타나는 원인이, 조사된 방사선양의 부족때문인지(평균 조사량, 44Gy) 또는 이 선종 자체의 특징인지의 여부는 추후 더 많은 연구가 필요하겠다. 프로락틴 분비세포 선종환자의 경우, 4예 모두 수개월에서 수년동안 약물치료로 호전이 없었던 환자들로, 감마나이프 치료 후 3예에서 혈중 프로락틴치의 감소를 보였으나, 10개월에서 21개월동안 정상 호르몬치로의 감소가 1예에서 관찰되어, 치료효과가 비교적 서서히 나타남을 알 수 있었다. 첫번째 환자는 감마나이프치료후 약 1년간 지속적인 혈중 프로락틴

치의 감소를 보인후 다시 증가하여 현재 약물치료 (Bromocriptine, 1.25mg/day)중이며, 감마나이프치료전의 약물용량(Bromocriptine, 5mg/day)보다 적은양으로 조절되고 있으나, 이병의 자연경과를 고려할 때 치료효과는 없었던 것으로 사료된다. 비기능성 뇌하수체 선종환자 2예중, 1예는 불완전한 수술적 종양 제거로 일부 남아있던 시야 장애가 감마나이프치료후 정상으로 회복되었고 종양의 크기도 감소하였으며, 나머지 1예는 감마나이프치료후 17개월 동안 종양의 크기나 임상증상의 변화없이, 현재 추적 관찰중이다. 모든 대상환자의 추적 관찰기간동안 시신경 손상이나 뇌하수체기능부전 등과 같은 심각한 부작용은 발견되지 않았으나, 치료성과 그에 따른 부작용의 정확한 평가를 위해서는 향후 더 많은 예의 시술과 추적관찰이 필요할 것이다.

감마나이프치료의 적응증에 대해서는 각 치료기관마다 다소 차이를 보이고 있으나, Stephanian등⁴⁰⁾에 의하면, 종양의 크기가 2.5cm이하이며, 종양의 경계와 시신경기관(optic apparatus)과의 거리가 5mm이상 되는 환자로 할 것을 제시하고 있다. 시신경교차(optic chiasm)는 방사선에 매우 예민하여 8Gy 이상의 방사선량에 손상받을 수 있어, 감마나이프 시술전 관상 자기공명 영상검사법(coronal MRI)을 이용하여 종양의 정확한 크기 및 위치를 결정한 후, 방사선 조사방법을 결정하게 되는데⁴¹⁻⁴³⁾, 종양조직에 충분한 치료량을 주면서, 시신경 및 시신경교차의 보호를 위해, 종양의 상부경계로부터 시신경기관까지는 최소한 5mm이상 떨어져 있어야 한다^{1, 40)}. 본원에서 적응증으로 잡은 기준은 1) 종양의 크기가 10mm 이하인 미세선종이며, 2) 종양의 상부경계부위로부터 시신경기관까지 최소한 5mm 이상 떨어져 있으며, 3) 미세수술을 시행하기는 적합하지 않은 환자, 즉 전신상태가 불량하거나, 수술의 금기증이 있거나, conchal type sphenoid sinus를 가진 경우, 구강내 청결 상태가 불량한 경우, 고령 등이었다.

뇌하수체선종 환자에서 초치료방법으로 감마나이프치료를 시행할때의 장점으로는, 고식적 미세 수술후 약 30% 환자에서 재발하는데, 그런경우 종양의 정확한 위치판단이 쉽지 않으며, 재수술도 용이하지 않다. 그러나 초치료방법으로 감마나이프치료를 한경우, 재발하거나 치료효과가 없었을 경우에, 다시 시도할 수

있으며 수술을 시행할 경우에도 큰 어려움이 없다. 그러나 종양의 불완전한 수술적 제거로 인한 경우에도 정위적 방사선 수술이 좋은 효과를 나타낼 수 있다고 보고된바 있다⁴⁴⁾.

뇌하수체선종 치료에 있어, 아직까지는 경접형동 뇌하수체 미세절제술을 포함한 수술적 치료가 가장 먼저 선택되어지는 치료방법일 것이다. 그러나 적응증이 되는 환자의 경우는, 감마나이프치료가 효과적인 초치료 방법의 하나로 선택되어질 수 있다고 생각되며, 특히 고령이거나, 전신상태가 불량할 경우 또는 수술을 거부하는 환자의 경우에 우선적으로 선택될 수 있다고 생각한다. 하지만 감마나이프치료에 대해서는 아직도 그 치료 효과나 부작용에 대해서는 더 많은 임상자료가 얻어지고 조사 연구되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 뇌하수체선종에 대한 치료방법의 하나로, 코발트60에서 나온 감마선을 이용하여, 정위적 방법에 의해 국소부위에 집중적으로 방사선을 조사하여 조직괴사를 일으킬 수 있는, 감마나이프치료방법이 이용되고 있으나, 아직 그 치료효과나 부작용에 대해서는 연구단계에 있다. 이에 본원에서 감마나이프치료를 시행했던 환자의, 추적관찰을 통해 얻은 결과를 보고하는 바이다.

방 법 : 1992년 5월부터 1994년 3월까지 연세대학교부속 세브란스병원에서 뇌하수체 선종으로 치료받은 20명의 환자중 6개월이상 추적관찰이 가능했던 15명의 환자를 대상으로 하였다. 이들은 기능성 뇌하수체선종환자가 13예(프로락틴 분비세포 선종 4예, 성장호르몬 분비세포 선종 4예, 부신피질자극호르몬 분비세포 선종 5예), 비기능성 뇌하수체 선종환자 2예였다. 이들 환자에서 감마나이프치료후 호르몬 검사, 자기공명 영상검사법을 통한 방사선학적 검사 및 이학적 검사와 면담을 통한 임상적 증상의 변화를 추적 관찰하였다.

결 과 : 감마나이프치료후, 호르몬 분비세포 선종 환자 13명중 11명에서 혈중 호르몬치의 감소를 보였고, 총 15명중 7명에서 종양크기의 감소를 보였으며, 11명에서 임상적 증상의 호전을 보였다. 감마나이프치료를 시행했던 선종의 종류중, 부신피질자극호르몬 분

비세포 선종환자에서 다른종류의 선종에서보다 비교적 더 좋은 결과를 보였다. 또한 시력장애와 뇌하수체 기능저하를 포함한 심각한 부작용은 아직까지 관찰되지 않았다.

결 론 : 이상의 결과를 미루어 볼때, 뇌하수체선종 환자의 치료에 있어서, 적응증이 되는 환자의 경우에는 감마나이프를 이용한 정위적 방사선수술이, 기존의 외과적 미세수술과 비교될만한, 비교적 안전하고 효과적인 치료방법의 하나로 여겨지나, 감마나이프치료후 생길수 있는 재발의 가능성이나 부작용 등에 대해서는 지속적인 연구 및 추적관찰을 필요로 할 것으로 생각 된다.

= Abstract =

Stereotactic Radiosurgery Using Gamma-Knife for Patients with Pituitary Adenomas

**Bong Soo Cha, M.D., Hyun Chul Lee, M.D.
Dong Hoon Choi, M.D., Yoon Sok Chung, M.D.**
Young Duk Song, M.D., Eun Jig Lee, M.D.
Sung Kil Lim, M.D., Yong Gu Park, M.D.*
Kyung Rai Kim, M.D., Sang Seop Chung, M.D.*
and Kap Bum Huh, M.D.**

Department of Internal Medicine, and Neurosurgery,
College of Medicine, Yonsei University,
Seoul, Korea*

*Department of Endocrinology & Metabolism**
College of Medicine, Ajou University,
Suwon, Korea*

Objectives : Stereotactic radiosurgery using gamma-knife in adjunct to transsphenoidal pituitary surgery is recently being used for treatment of pituitary adenomas and it poses as an effective and safe treatment modality. We present our experience and preliminary results of gamma-knife treatment of the patients with pituitary adenomas.

Methods : Between May, 1992 and March, 1994, 20 patients with pituitary adenoma were treated with gamma-knife at Yonsei Medical Center. Among them, 15 cases who have had follow-up for more than 6 months were included in our study. 13 of 15 cases had endocrinologically active tumors(4 prolactin secreting, 4GH secreting, 5 ACTH secreting), and

two patients had clinically non-functioning adenomas. Hormonal and radiological studies and clinical features were followed up.

Results : After gamma-knife surgery, the hormonal level was decreased in eleven of thirteen patients with functioning pituitary adenomas and the size of tumor was decreased in seven of fifteen patients and eleven of fifteen patients were improved clinically. There was more favorable results in Cushing's disease than in other pituitary adenomas. There was no severe complication associated with gamma-knife surgery.

Conclusion : Based on our initial clinical experience, we believe that gamma-knife stereotactic radiosurgery is safe and effective alternative to conventional neurosurgery in selected patients with pituitary adenomas and further study might be warranted.

Key Words: Pituitary adenoma, Gamma-knife surgery, Stereotactic radiosurgery

REFERENCES

- 1) Kovacs K, Horvath E, Asa SL: *Classification and pathology of pituitary tumors. In Wilkins RH, Rengachary SS(eds): Neurosurgery. New York, McGraw-Hill, p. 834, 1985*
- 2) Ciric IS, Tarkington J: *Transsphenoidal microsurgery. Surg Neurol 2:207, 1974*
- 3) Collins WF: *Pituitary tumor management: An overview. In Tindall GT, Collins WF(eds): Clinical management of pituitary disorders. New York, Raven Press, p. 179, 1979*
- 4) Wilson CB: *A decade of pituitary microsurgery: The Herbert Olivecrona Lecture. J Neurosurg 61: 814, 1984*
- 5) 허갑범 : 뇌하수체선종. 서울, 고려의학, p. 93, 1994
- 6) Serri O, Rasio E, Beaugard H: *Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal microsurgery in women with prolactinomas. N Engl J Med 309:634, 1983*
- 7) Nelson PB, Goodman M, Maroon JC, Martinez AJ, Moossy J, Robinson AG: *Factors in predicting outcome from operations in patients with prolactin secreting pituitary adenoma. Neurosurgery 13:634, 1983*
- 8) Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed

- SR, Applegate G, Sutton ML: *Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumors in adults. Q J Med* 262: 145, 1989
- 9) Backlund EO: *Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Amsterdam, Experta Medica, p. 263, 1973*
- 10) Boggan JE, Tyrrell JB, Wilson CB: *Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease: Report of 100 cases. J Neurosurg* 59:195, 1983
- 11) Faria MA, Tindall GT: *Transsphenoidal microsurgery for prolactin secreting pituitary adenomas: Results in 100 women with the amenorrheagalactorrhea syndrome. J Neurosurg* 56:33, 1982
- 12) Burch W: *A survey of results with transsphenoidal surgery in Cushing's disease. N Engl J Med* 308:103, 1983
- 13) Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, Chrousos GP, Doppman JL, Cutler GB, Loriaux DL: *Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. J Neurosurg* 71:520, 1989
- 14) Selman WR, Laws ER, Scheithauer B, Carpenter SM: *The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. J Neurosurg* 64:402, 1986
- 15) Tindall GT, Barrow DL: *Prolactinomas. In Wilkin RH, Rengacharry SS(eds): Neurosurgery. New York, McGraw-Hill, p. 852, 1985*
- 16) Jackson MD, Barnard LB, Lambertson P: *Role of long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 in the treatment of acromegaly. Am J Med* 81:94, 1986
- 17) 김세운, 안재형, 김성운, 양인명, 김진우, 김영설, 김광원, 최영길 : 말단비대증에서 SMS 201-995(Octreotide)와 Bromocriptine의 병합 요법. 대한내분비학회지 4: 137, 1989
- 18) Loli P, Berselli ME, Tagliaferri M: *Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 63:1365, 1986
- 19) Bloom B, Kramer S: *Conventional radiotherapy in the management of acromegaly. In Black P, Zervas NT, Ridgway EC, et al(eds): Secretory tumors of the pituitary gland. New York, Raven Press, p. 179, 1984*
- 20) DeSchryver A, Vandekerckhove D, Debruyne G: *Prolactin secretory pituitary adenomas: Observation in irradiated patients. Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 19:169, 1980
- 21) Flickinger JC, Nelson PB, Martinez AJ, Deutsch M, Taylor F: *Radiotherapy of nonfunctional adenomas of the pituitary gland: Results with long-term follow-up. Cancer* 63:2409, 1989
- 22) Backlund EO, Ganz JC: *Pituitary adenomas: Gamma knife. In Alexander E, Loeffler JS, Lunsford LD(eds): Stereotactic radiosurgery. New York, McGraw-Hill, p.167, 1993*
- 23) Backlund EO, Rahn T, Sorby B, Schryver A, Wennerstrand J: *Closed stereotactic hypophysectomy by means of Co-60 gamma radiation. Acta Radiol(Phys Ther Biol)* 11:545, 1972
- 24) Steiner L, Meyerson BA, Boethius J: *Gammahalamotomy in intractable pain. Acta Neurochir (Wien)* 52:173, 1980
- 25) Harris JR, Levene MB: *Visual complications following irradiation for pituitary adenomas and craniopharyngiomas. Radiology* 120:167, 1976
- 26) Leksell L: *The stereotactic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand* 102:316, 1951
- 27) Woodruff KH, Lyman JT, Laurence JH, Tobias CA, Borm JL, Fabrikant JI: *Delayed sequelae of pituitary irradiation. Hum Pathol* 15:48, 1984
- 28) Kogel AJ: *Radiation injury in the central nervous system. In Alexander E, Loeffler JS, Lunsford LD (eds): Stereotactic radiosurgery. New York, McGraw-Hill, p.43, 1993*
- 29) Kondziolka D, Linskey ME, Lunsford LD: *Animal models in radiosurgery. In Alexander E, Loeffler JS, Lunsford LD(eds): Stereotactic radiosurgery. New York, McGraw-Hill, p.51, 1993*
- 30) Anniko M, Arndt J, Rahn T, Werner S: *Gamma irradiation effects on human growth hormone producing pituitary adenoma tissue: An analysis of morphology and hormone secretion in an In vitro model system. Acta otolaryngol* 93:485, 1982
- 31) Rahn T, Thoren M, Anniko M: *Gamma irradiation effects on human ACTH-producing pituitary tumors in organ culture. Arch Otorhinolaryngol* 238:209, 1983
- 32) Sonino N: *The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. N Engl J Med* 24:812, 1987
- 33) Degerblad M, Rahn T, Bergstrand G, Thoren M: *Long-term results of stereotactic radiosurgery to the pituitary gland in Cushing's disease. Acta Endocrinol* 112:310, 1986
- 34) Lunsford LD: *The future of gamma knife stereotactic radiosurgery. In Alexander E, Loeffler JS, Lunsford LD(eds): Stereotactic radiosurgery. New*

- York, McGraw-Hill, p.235, 1979
- 35) Leksell L: *Stereotactic radiosurgery. J Neurol Neurosurg Psychiat* 46:797, 1983
- 36) Lawrence JH: *History of pituitary therapy at Donner laboratory. In Linford JA(ed): Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumors. New York, Raven Press, p.1, 1979*
- 37) Kjellberg RN, Masamitsu A: *Stereotactic bragg peak proton beam therapy. In Lunsford LD(ed): Modern stereotactic neurosurgery. Boston, Martinus Nijhoff, p.463, 1988*
- 38) Thoren M, Rahn T, Hallengren B, Kaad PH, Nilsson KO, Ravn H, Ritzen M, Petersen KE, Aarskog D: *Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by stereotactic pituitary irradiation. Acta Paediatr Scand* 75:388, 1986
- 39) Thoren M, Rahn T, Guo MY, Werner S: *Stereotactic radiosurgery with the Cobalt-60 gamma unit in the treatment of growth hormone-producing pituitary tumors. Neurosurgery* 29:663, 1991
- 40) Stephanian E, Lunsford LD, Coffey RJ, Bissonette DJ, Flickinger JC: *Gamma knife surgery for sellar and suprasellar tumors. Neurosurg Clin North Am* 3:207, 1992
- 41) Flickinger JC: *Dosimetry and dose-volume relationships in radiosurgery. In Alexander E, Loeffler JS, Lunsford LD(eds): Stereotactic radiosurgery. New York, McGraw-Hill, p. 31, 1993*
- 42) Kondziolka D, Dempsey PK, Lunsford LD, Kestle JRW, Dolan EJ, Kanal E, Tasker RR: *A comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography for stereotactic coordinate determination. Neurosurgery* 30:402, 1992
- 43) Flickinger JC, Maitz A, Kalend A, Lunsford LD, Wu A: *Treatment volume shaping with selective beam blocking using the Leksell gamma unit. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:783, 1990
- 44) Valentino V: *Postoperative radiosurgery of pituitary adenomas. J Neurosurg Sci* 35:207, 1991
-