

뇌종양 환아에서 성장호르몬 치료 후 뇌종양 재발증가에 관한 연구

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원, 내분비연구소
김덕희 · 채현욱 · 권미영 · 김호성

Recurrence of Brain Tumors in Patients Treated with Growth Hormone

Duk Hee Kim, M.D., Hyun Wook Chae, M.D., Mi Yung Kwon, R.N. and Ho Seong Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Severance Childrens Hospital, Institute of Endocrinology
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Growth hormone (GH) has been used successfully in the treatment of short stature secondary to GH deficiency in survivors of childhood brain tumors. There has been concerned that GH might increase the risk of tumor recurrence in spite of improvement of growth.

Methods : Data for tumor recurrence from 1997 to 2006 were analysed retrospectively in 56 patients with craniopharyngioma, 78 patients with medulloblastomas, 14 patients with germinomas and 139 patients with astrocytomas or gliomas after GH treatment. Serum insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein (IGFBP)-3 were measured.

Results : 57 GH deficient and growth retarded patients (17.4%) were treated with recombinant human GH and followed up 60 months after starting GH treatment. 6 patients (10.5%) (5 craniopharyngioma, 1 germinoma) were recurred among patients with GH therapy, but 17 patients (5.2%) were recurred among patients with non GH therapy. Tumor recurrence in GH treated group was not higher than in non GH treated group. There was no significant change in serum IGF-1, IGFBP-3 level and IGF-1/IGFBP-3 ratio.

Conclusion : Tumor recurrence rates in surviving patients with brain tumors receiving GH treatment do not appear to be increased compared with non GH treatment. However, longer follow-up regarding recurrences and secondary neoplasms remains to be essential.

Key Words : Brain tumor recurrence, Growth hormone, Craniopharyngioma, Medulloblastoma, Germinoma

서 론

1980년 이전까지는 가정에서의 출산으로 인한 저산소증으로 성장호르몬 결핍증의 원인이 초래되는 경우가 많았으나 그 이후부터는 뇌종양으로 인한 성장호르몬 결핍증이 주된 원인이 되고 있다. 뇌종양 자체에 의해 성장호르몬 결핍증이 초래되며, 또한 방사선 치료 혹은 화학요법 치료 후 2차적으로 성장호르몬이 결핍되어 저신장증이 초래된다¹.

2). 두개인두종은 천막상부 뇌종양 중 가장 흔한 것으로 수술로 주로 치료를 하거나 혹은 화학요법 및 방사선 치료를 하는 경우가 많다³.

성장호르몬 치료는 성장호르몬 결핍증(GHD)에서 치료할 경우에는 유전성 및 특발성 저신장증인 경우와 같이 성장호르몬 농도가 정상인(Non-GHD) 경우에 비해 효과가 커서 가장 이상적인 치료제로 알려져 있다⁴. 성장호르몬은 세포 증식을 촉진 시키는 작용이 있어 종양의 재발을 증가시킬 가능성에 대하여 의학계에서 많은 논란이 되고 있다⁵⁻⁸. 또한 환자 및 가족들은 저신장증 보다는 종양의 재발에 대하여 더욱 많은 우려를 하고 있다.

뇌종양 환아에서 수술, 방사선치료 및 화학요법으로 초

책임저자: 김덕희, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2228-2055, Fax : 02)393-9118
E-mail : dhkim3@yumc.yonsei.ac.kr

래된 성장호르몬 결핍증으로 성장장애가 나타나 성장호르몬 치료를 한 경우와 성장호르몬 치료를 하지 않은 경우 종양의 재발율에는 크게 차이가 없다는 보고들이 있다⁹⁻¹²⁾. 그러나 국내에서 성장호르몬 제제의 설명서에는 종양의 재발 가능성이 있다고 기재되어 있어 보호자들은 많은 우려와 갈등을 갖고 있다.

이에 본 연구의 목적은 성장호르몬제제(recombinant human growth hormone)를 성장장애 치료로 사용한 뇌종양 환자에서 재발의 위험도를 알아보고자 함이다.

대상 및 방법

최근 10년간(1997.1-2006.12) 연세의료원에서 뇌종양으로 진단되어 치료를 받은 287명을 대상으로 하였다. 대상으로는 두개인두종 56명, 속질모세포종 78명, 종자세포종 14명, 기타종양 139명이었다. 이들에게서 수술, 혹은 화학요법 및 방사선 치료로 완치되었다고 판단된 지 1년간 관찰 후 복합뇌하수체기능검사를 시행하여 뇌하수체 호르몬 결핍들 중 갑상선 혹은 부신피질호르몬 및 항이노호르몬은 보충하여 정상화 시키며 성장호르몬 결핍증으로 성장속도가 감소되어 3 cm/년 이하이거나 지신장증이 초래된 경우 성장호르몬 치료를 시작한 환자들에서 뇌종양 재발 유무를 조사하였다. 성장호르몬 결핍증 진단은 2가지 이상 성장호르몬 자극 검사로 성장호르몬의 농도가 10 ng/mL 이하로 된 경우로 하였으며 성장호르몬 치료는 체중 kg당 0.1-0.12 단위 주 6-7회 주사를 하였다.

뇌종양 치료 후 성장장애가 전혀 없거나 성장호르몬 결핍증으로 진단되었으나 성장호르몬 치료를 받지 않았던 경우에도 뇌종양의 재발 유무를 관찰하였으며, 결핍증으로 진단된 환자들 중 성장호르몬 치료군과 치료하지 않은 군에서 뇌종양 재발의 위험도를 분석하였다. 또한 혈중 IGF-1/IGFBP-3 을 측정하여 재발군과 재발하지 않은 군을 비교 하였다.

통계 자료는 PC-SPSS(ver 13.0) 프로그램을 이용하여

분석하였다. 결과는 평균값±표준편차(standard deviation, SD)로 표시하였다.

결 과

최근 10년간 본 의료원에서 뇌종양으로 진단된 287명 중 성장호르몬 결핍증으로 판명되어 hGH 치료를 3개월-5년간 받았던 환자는 57명(19.8%)였다. 두개인두종 56명 중 수술 치료 후 11명(19.6%)에서 뇌종양이 재발되었다. GHD로 진단된 29명(51.8%)에서 hGH 치료를 받았으며 그 중 5명(17.2%)에서 재발되었다. 성장호르몬 치료를 전혀 받지 않은 군에서 6명(22.2%)이 재발되어, 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

종자세포종 14명 중 3명(21.4%)에서 재발되었으며 GHD로 진단된 5명(35.7%)에서 hGH 치료를 받았으며, 그 중 1명(20.0%)에서 뇌종양이 재발되었으며 hGH 치료를 하지 않은 군에서는 2명(22.2%)에서 재발되었다. 속질모세포종 78명 중 13명(16.6%)에서 GHD로 진단되어 hGH 치료를 받았으며 그 중에서 재발된 경우는 없었으나 hGH 치료를 하지 않은 군에서 9명(13.8%)에서 재발되었다. 기타 뇌종양에서 GHD로 진단되어 10명(7.1%)이 hGH 치료를 받았으나 뇌종양이 재발된 경우는 없었다. 뇌종양의 재발은 hGH 치료를 받은 군에서 치료하지 않은 군에 비해 재발이 많지 않았다(Table 1).

hGH 치료를 받은 환자 중 뇌종양이 재발된 경우는 6명이며 그 중 두개인두종이 5명, 종자세포종이 1명이었다. 종양 처음 진단 시 연령은 4.3년 미만인 4명으로 발병 시 나이가 어릴수록 재발이 많았다. 두개인두종에서는 수술요법만 시행하였으며, 방사선 및 화학요법 치료를 병행한 경우는 없었다(Tabe 2).

hGH로 치료하기 전과 치료 중 및 재발 시 혈중 IGF-1 농도는 각각 23.2±1.2 ng/mL, 350±40.5 ng/mL, 364±38.6 ng/mL 였으며 혈중 IGFBP-3농도는 1.3±0.7 ng/mL, 4.2±1.4 ng/mL, 4.3±1.8 ng/mL로, 치료 중 및 재발 시 유의한

Table 1. Brain Tumor Recurrence in Growth Hormone Treated Patients with Brain Tumors

	No of Pts	No of GH Tx	Recur without GH	Recur with GH	P value
Craniophar	56	29 (51.8%)	6 (22.2%)	5 (17.2%)	0.639
Germinoma	14	5 (35.7%)	2 (22.2%)	1 (20.0%)	0.342
Medullobla	78	13 (16.6%)	9 (13.8%)	0 (0%)	0.154
Other tumors	139	10 (7.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0.579
Total	287	57 (19.8%)	17 (7.4%)	6 (10.5%)	0.407

Abbreviations : No, number; Pts, patients; Craniophar, craniopharyngioma; Medullobla, medulloblastoma; Recur, recurrence; GH Tx, growth hormone therapy

Table 2. Clinical Characteristics of Recurrence of Brain Tumor in Patients with GH Therapy

No	Age (year)	Sex	Diagnosis	Tx modality	Dur. GH (months)	Time of tumor recurrence (months)
1	1.2	M	Cranio	OP	40	40
2	1.8	F	Cranio	OP	20	20
3	2.2	M	Cranio	OP	3	3
4	4.3	F	Cranio	OP	7	7
5	8.0	M	Cranio	OP	17	17
6	11.0	M	Germ	RT	24	60

Abbreviations : No, number; Tx, treatment; Dur. GH, duration of growth hormone therapy; Cranio, craniopharyngioma; Germ, germinoma, OP, operation; RT, radiation therapy; GH, growth hormone

Table 3. IGF-1 & IGFBP-3 Concentration in Patients with Tumor Recurrence

	Before GH Therapy	During GH Therapy	Tumor recurrence
IGF-1 (ng/mL)	23.2±1.2	350±40.5	364±38.6
IGFBP-3 (ng/mL)	1.3±0.7	4.2±1.4	4.3±1.8
IGF/IGFBP	17.8	83.3	84.6

Data are expressed as mean±SD. Abbreviation : GH, growth hormone

차이는 없었다. IGF-1/IGFBP-3 비율에서도 유의한 차이는 없었다(Table 3).

고 찰

뇌종양 환자는 뇌종양 자체로 인해서 혹은 수술이나 방사선 및 화학요법제 투여에 따라 2차적으로 성장호르몬을 비롯하여 갑상선자극호르몬(Thyroid stimulating hormone), 성선자극호르몬(Lutenizing or Follicle stimulating hormone), 부신피질자극호르몬(Adrenal cortical stimulating hormone), 항이뇨호르몬(Antidiuretic hormone) 등이 단독으로 혹은 범 뇌하수체 호르몬이 부족 내지 결핍되어 기능 저하증이 초래된다.

1980년 기준으로 이전에는 가정분만 등으로 분만 시 뇌손상으로 인한 GHD가 많았으나 경제 성장과 의료보험제에 의해 병원분만으로 전환되어 분만 시 뇌손상은 거의 없어졌으며 주로 뇌종양에 의한 기질적 GHD가 대부분이 되었다³⁾.

GHD로 인해 성장이 되지 않을 경우 성장을 정상화시키기 위해 성장호르몬(GH)을 투여한다. 그러나 GH 제제는 세포증식을 촉진시키는 작용이 있어 종양의 재발을 증가시킬 가능성이 있기 때문에 종양 자체의 재발인지 GH 치료 재발을 촉진하는지에 대하여 의학계에서 많은 논란이 되고 있다⁵⁻⁸⁾.

뇌종양의 재발율은 종양에 따라, 치료법에 따라 다르다. 두개인두종은 소아 연령 뇌종양 중 5.6-13%로 비교적 많으며 10년간 무재발율(10-year recurrence-free survival

rate)은 완전 제거 수술 시에는 74-100%, 부분 제거 수술에서는 38-42%, 부분 제거 수술과 방사선 치료를 한 경우에는 77-90% 정도 된다⁴⁻¹⁶⁾. 이러한 처치를 한 후 GHD가 54-100%에서 나타나며 성장장애로 인해 GH 치료가 필요하게 된다⁴⁾. 본 연구에서 뇌종양의 재발율은 GH 치료군이냐 치료하지 않은 군이나 차이가 없었으며 다른 연구보고에서도 차이가 없었다고 한다^{9, 17, 18)}.

2006년 KIGS보고에 의하면 GH 치료를 한 두개인두종 환자에서는 1,038명 중 121명(11.7%)에서 뇌종양이 재발되었으며, 속질모세포종 환자에서는 655명 중 31명(4.7%), 뇌실막세포종 환자에서는 113명 중 10명(8.8%), 종자세포종 환자에서는 297명 중 12명(4.0%), 신경아교종 환자에서는 400명 중 39명(9.8%)가 되며 두개인두종에서 재발율이 가장 높았으며 속질모세포종에서는 가장 적었으며 이러한 재발율은 GH 치료를 하지 않은 군에 비해 차이가 없다고 하였다⁹⁾. 본 연구에서도 재발된 6명 중 5명이 두개인두종으로 비교적 많았다. 또한 뇌종양 재발율은 GH 치료를 한 군에서 11%, GH 치료를 하지 않은 군에서 26%로 오히려 GH 치료를 하지 않은 군에서 재발이 많다는 보고도 있었다⁹⁾.

Arslanian 등⁹⁾은 34명의 뇌종양 환자(두개인두종 18례, 종자세포종 4명, 속질모세포종 2명, 기타 10명)를 5년간 추적 관찰한 결과에서, 성장호르몬을 치료를 받은 24례 중 8명(33%)에서, 성장호르몬 치료를 받지 않은 10명 중 3례(30%)에서 뇌종양이 재발이 되었으므로 성장호르몬 치료가 종양의 재발에 전혀 상관이 없다고 보고하였다.

뇌종양의 재발율은 추적기간, 투여되는 GH 용량, 혈중

IGF-1 및 IGFBP-3 농도, 환자 연령에 따라 차이가 있을 수 있다는 의견들이 있으나 KIGS 보고에서는 두개인두종에서 수술 방법에 따른 차이점 이외에는 재발율에는 크게 차이가 없다고 하였다¹⁸⁾. Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society에서는 뇌종양 환자에서 성장 장애가 초래되어 GH 치료를 시도할 경우 활동성 종양에서는 금기사항이며 완치되었다고 간주한 1년 후에 GH 치료를 시작하기를 추천하고 있다²⁰⁾.

결론적으로 뇌종양 환자에서 수술, 방사선치료 및 화학요법제 사용 후 초래된 GHD에 대하여 GH 치료에 따른 종양 재발율은 유의한 차이가 없었으나, GH 치료에 따른 종양의 재발율이나 다른 종양의 발생에 관하여 장기적인 관찰이 필요하다고 생각된다.

요 약

목적 : 뇌종양 자체 혹은 수술, 화학요법, 방사선치료 후 초래된 성장호르몬 결핍증으로 성장장애가 나타난 소아연령에서 성장호르몬 주사로 치료하게 된다. 성장호르몬 치료로 성장에는 효과가 있지만 성장호르몬의 세포증식작용이 함께 있어 뇌종양 재발 빈도의 증가에 대하여 많은 관심이 되고 있다. 이에 본 연구에서는 뇌종양 환자에서 성장호르몬 치료 후 뇌종양 재발의 위험도를 알아보려고 한다.

방법 : 1997년부터 2006년까지 뇌종양으로 진단되어 치료를 받은 287명을 대상으로 하였으며 두개인두종 56명, 속질모세포종 78명, 종자세포종은 14명, 기타종양 139명 이었다. 이들에게서 수술, 혹은 화학요법 및 방사선 치료로 완치되었다고 판단된 지 1년간 관찰 후 뇌하수체복합검사를 시행하여 성장호르몬 결핍증으로 진단되고 년 성장속도가 감소되어 3 cm 이하이거나 저신장증이 초래되어 성장호르몬 치료를 시작하였으며 이들 환자들에서 뇌종양 재발 여부를 조사하였다. 혈중 인슐린양성장인자(IGF-1)와 인슐린양성장인자결합단백질(IGFBP-3)농도를 측정하였다.

결과 : 뇌종양 287명 중 57명(19.8%)에서 유전자재조합 인성장호르몬(rhGH)제제를 0.1단위/kg 주 6-7회 주사하였다. 이 중 6명(10.5%)에서 뇌종양이 재발되었으며 그 중 두개인두종이 5명, 종자세포종에서 1명에서 재발되었다. 또한 성장호르몬치료를 전혀 받지 않았던 그룹에서도 17명(7.4%)에서 뇌종양이 재발되었다. 뇌종양의 재발은 성장호르몬 치료를 받은 군에서 치료하지 않은 군에 비해 많지 않았다. 재발된 환자에서 혈중 IGF-1, IGFBP-3 농도 및 IGF-1/IGFBP-3에 특이한 변화는 없었다.

결론 : 뇌종양으로 성장호르몬결핍증이 초래되어 성장

장애 치료를 위해 성장호르몬을 투여한 경우, 이에 따른 뇌종양의 재발율은 성장호르몬을 투여받은 군과 투여받지 않은 군에서 차이가 없었다. 그러나 뇌종양 재발에 관한 장기간 관찰이 필요하며, 2차적 종양발생에 관해서도 관찰이 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. *Cancer* 2003;97:663-73.
- 2) Shalet SM, Clayton PE, Price DA. Growth and pituitary function in children treated for brain tumors or acute lymphoblastic leukaemia. *Horm Res* 1988;30:53-61.
- 3) 송태원, 유은경, 김덕희. 두개인두종 환자에서의 뇌하수체 호르몬 분비 및 성장상태. *소아내분비* 2003;8:34-45.
- 4) 유은경, 김덕희. 뇌종양에 의한 성장호르몬 결핍증 환자의 임상적 특성. *소아내분비* 2002;7:77-86.
- 5) Zadik Z, Estrov Z, Karov Y, Hahn T, Barak Y. The effect of growth hormone and IGF-I on clonogenic growth of hematopoietic cells in leukemic patients during active disease and during remission—a preliminary report. *J Pediatr Endocrinol* 1993;6:79-83.
- 6) Ng ST, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, LeRoith D, Bondy CA. Growth hormone treatment induces mammary gland hyperplasia in aging primates. *Nat Med* 1997;3:1141-4.
- 7) Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998;279:563-6.
- 8) Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351:1393-6.
- 9) Ogilvy-Stuart AL, Ryder WDJ, Gattamaneni HR, Clayton PE, Shalet SM. Growth hormone and tumor recurrence. *Br Med J* 1992;304:1601-5.
- 10) Moshang Jr T. Is brain tumor recurrence increased following growth hormone treatment? *Trends Endocrinol Metab* 1995;6:205-9.
- 11) Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, Spoudeas HA, Phipps K, Qiao Z, et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4444-9.
- 12) Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, Stavrou T, Kun LE, Wisoff J, et al. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol* 2001;19:480-7.

- 13) 강정철, 최윤석, 최인경, 김호성, 김덕희. 성장호르몬 결핍증과 특발성 저신장증 환자에서 성장호르몬의 치료 효과. 소아과 2004;47:310-8.
- 14) Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. Clinical Endocrinology 2005;62:397-409.
- 15) Fahlbusch, R, Honegger J, Paulus W, Huk W & Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patents. Journal of Neurosurgery 1999;90:237-50.
- 16) Duff, JM, Meyer FB, Ilstrup DM, Laws ER Jr, Scleck CD, Scheithauer BW. Long-term outcomes for surgically resected craniopharyngiomas. Neurosurgery 2000;46:291-305.
- 17) Karavitaki N, Warner JT, Marland A, Shine B, Ryan F, Arnold J, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. Clin Endocrinol 2006;64:556-60.
- 18) Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Anthony Price D, On Behalf of The Kigs International Board. Recurrence of brain tumors in patients treated with growth hormone: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). Acta Paediat 2006;95:1284-90.
- 19) Arslanian SA, Becker DJ, Lee PA, Drash AL, Foley Jr TP. Growth hormone therapy and tumor recurrence. Findings in children with brain neoplasms and hypopituitarism. Am J Dis Child 1985;139:347-50.
- 20) Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr 2003;143:415-21.