

## 소아 수모세포종 환자에서 치료 후의 내분비적 장애와 성장변화

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 방사선종양학교실\*

윤인석 · 서지영 · 신충호 · 김일한\* · 신희영 · 양세원 · 안효섭

### Endocrine dysfunction and growth in children with medulloblastoma

In Suk Yoon, M.D., Ji Young Seo, M.D., Choong Ho Shin, M.D., Il Han Kim, M.D.\*  
Hee Young Shin, M.D., Sei Won Yang, M.D. and Hyo Seop Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, Department of Radiation Oncology\*,  
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** In medulloblastoma, craniospinal radiation therapy combined with chemotherapy improves the prognosis of tumors but results in significant endocrine morbidities. We studied the endocrine morbidity, especially growth pattern changes.

**Methods :** The medical records of 37 patients with medulloblastoma were reviewed retrospectively for evaluation of endocrine function and growth. We performed the growth hormone stimulation test in 16 patients whose growth velocity was lower than 4 cm/yr.

**Results :** The height loss was progressive in most patients. The height standard deviation score (SDS) decreased from  $-0.1 \pm 1.3$  initially to  $-0.6 \pm 1.0$  after 1 year ( $P < 0.01$ ). Growth hormone deficiency (GHD) developed in 14 patients. During the 2 years of growth hormone (GH) treatment, the improvements of height gain or progressions of height loss were not observed. Twelve patients (32.4 percent) revealed primary hypothyroidism. One of six patients diagnosed with compensated hypothyroidism progressed to primary hypothyroidism. Primary and hypergonadotropic hypogonadism were observed in two and one patients respectively. There was no proven case of central adrenal insufficiency.

**Conclusion :** Growth impairment developed frequently, irrespective of the presence of GHD in childhood survivors of medulloblastoma. GH treatment may prevent further loss of height. The impairment of the hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-thyroidal axis is less common, while central adrenal insufficiency was not observed. (*Korean J Pediatr* 2006;49:292-297)

**Key Words :** Medulloblastoma, Growth failure, Hypothyroidism, Hypogonadism, Radiation therapy

### 서 론

수모세포종(medulloblastoma)은 소아 뇌종양의 약 15-25%를 차지하며 뇌척수액을 통해 전이되는 경향이 있으므로 치료로 수술 후 항암화학요법과 동시에 전 중추신경계를 포함하는 방사선 치료를 병행한다<sup>1,2)</sup>. 최근 항암치료 및 방사선치료 방법의 발달로 단기 및 장기 생존율이 좋아짐에 따라 방사선치료나 항암화학요법으로 인한 만성 후유증에 관심이 높아지고 있다<sup>3-6)</sup>. 방사

선조사의 범위에 포함되는 시상하부와 뇌하수체는 방사선내성이 낮기 때문에 방사선조사 후 시상하부와 뇌하수체의 기능 저하가 나타나며 척추방사선조사로 인하여 일차성 갑상선기능저하증과 일차성 성선기능부진증이 발생할 수 있다. 뇌하수체와 기능저하로 인한 성장호르몬결핍과 척추방사선조사에 의한 척추의 성장 장애로 최종 성인기의 저하가 나타나며 또한 방사선치료로 인한 성조숙증 발현으로 성장잠재력보다 작아지는 경우도 있다<sup>7,8)</sup>.

이에 저자들은 소아기에 수모세포종으로 방사선치료 및 항암 치료를 시행 받은 환자에서 내분비적 장애와 성장변화에 대하여 분석하고 이에 영향을 미치는 요인들을 분석하여, 수모세포종 장기 생존자들의 삶의 질 향상을 위한 의료적 치료의 방침을 제시하며 내분비적 장애를 최소화하기 위한 방침을 세우는데 기초 자료로 활용하고자 본 연구를 시행하였다.

접수 : 2005년 9월 15일, 승인 : 2005년 10월 25일  
책임저자 : 신충호, 서울대학교 의과대학 소아과학교실  
Correspondence : Choong Ho Shin, M.D.  
Tel : 02)2072-3357 Fax : 02)743-3455  
E-mail : chshinpd@snu.ac.kr

## 대상 및 방법

## 1. 대상

1986년부터 2004년까지 항암화학요법과 방사선치료를 받은 수모세포종 37명(남 24명, 여 13명)을 대상으로 갑상선호르몬, 부신피질호르몬, 성장호르몬과 성호르몬의 분비장애 및 성장장애 유무를 후향적으로 조사하였다.

종양 진단 시 평균연령은  $7.2 \pm 3.3$ 년이었으며 수모세포종의 진단은 병리학적 진단을 기준으로 하였고 수술시 종양절제는 조직생검이 1례, 전적출술(gross total resection, GTR) 16례, 근완전적출술(near total resection, NTR) 8례, 아전적출술(subtotal resection, STR) 7례였다. 그 중 한 명은 외부병원에서 수술과 항암화학 치료 및 방사선 치료를 시행 받았으며 절제범위와 방사선조사량에 대한 기록은 없었다(Table 1).

수술 후 모든 환자들이 전중추신경계 방사선치료를 받았으며, 전뇌방사선조사량은 평균  $33.4 \pm 6.2$  Gy이었고, 종양의 원발부위인 후외부에는 평균  $20.3 \pm 6.0$  Gy의 추가 방사선조사가 이루어져 총 방사선조사량은  $53.7 \pm 2.5$  Gy였다. 또한 척수에는 평균  $27.0 \pm 7.0$  Gy의 방사선이 조사되었다.

항암화학요법은 1명을 제외하고 시행되었다. 8명은 CCG9931(1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea(CCNU), procarbazine, cyclophosphamide, etoposide)로, 23명은 8 in 1A(CCNU, procarbazine, hydroxyurea, cisplatin, cytarabine, cyclophosphamide)로 치료받았다. 4명은 재발로 인하여 이전에 받지 않은 항암요법을 추가로 받았다. 6명은 항암요법의 종류를 알 수가 없었다.

관찰기간은 평균  $3.3 \pm 2.6$ 년간 추적 관찰을 받았으며, 관찰기

Table 1. Clinical Characteristics

Characteristics	
Gender(M:F)	24:13
Age at diagnosis(yr)	$7.2 \pm 3.3(7.4)^*$
Surgery type(n)	
Gross total resection	16
Near total resection	8
Subtotal resection	7
Biopsy	1
Radiation dose(Gy)	
Whole brain	$33.4 \pm 6.2(36)^*$
Whole spine	$27.0 \pm 7.0(24.8)^*$
Posterior fossa	$53.7 \pm 2.5(54)^*$
Chemotherapy(n)	
CCG9931	8
8 in 1A	23
Unknown	5

Data are expressed as mean  $\pm$  SD

\*Median value

간 중 사망한 예는 없었으나 재발로 인해 소아내분비 외래의 추적관찰을 중단한 예가 4명이었다.

## 2. 방법

키는 매 3-6개월 간격으로 Harpenden 신장기를 이용하여 0.1 cm까지 측정하였으며, 골연령(bone age, BA)은 Greulich-Pyle 방법으로 매 6-12개월마다 측정하였다. 키 표준편차점수(standard deviation score, SDS)는 환자의 키 측정값에서 같은 연령 및 성별의 키 평균값을 빼 값을 키 표준편차로 나누어 계산하였으며, 성성숙도는 Marshall-Tanner 방법으로 구분하였다.

모든 환자에서 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH), triiodothyronine(T3), thyroxine(T4) 혹은 free T4를 첫 내분비 클리닉 방문시와 주기적으로 측정하였다. 갑상선자극호르몬이 증가되어 있고 T4 혹은 free T4가 감소되어 있으면 일차성 갑상선기능저하증으로 진단하고 갑상선자극호르몬이 증가되어 있으나 T4 혹은 free T4가 정상이면 보상된 갑상선기능저하증으로 생각하였다. T4 혹은 free T4가 낮아져 있고 TSH 농도가 정상 또는 낮아져 있을 경우 뇌하수체 또는 시상하부성 갑상선기능저하증으로 진단하였다.

추적 관찰 중 성장속도가 4 cm/yr 미만이면 인슐린, L-Dopa와 clonidine 중 2가지를 이용하여 자극검사를 시행하였다. 두 검사 모두에서 모두 최고성장호르몬 농도가 5 ng/mL 미만이면 완전 성장호르몬결핍증, 두 검사 모두에서 최고성장호르몬 농도가 10 ng/mL 미만이면서 하나라도 5.0-9.9 ng/mL이면 부분 성장호르몬결핍증, 한 검사에서라도 최고성장호르몬 농도가 10 ng/mL 이상이면 정상으로 판단하였다.

황체화호르몬방출호르몬(leuteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 투여 후 황체화호르몬(leuteinizing hormone, LH)과 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone, FSH)을 측정하여 최고 LH, FSH 농도가 같은 연령의 정상 소아보다 저하되면 성선자극호르몬감소성성선부전으로, estrogen 또는 testosterone 농도가 낮으면서 기저 LH와 FSH의 농도가 높으면 일차성 성선기능부전으로 생각하였다.

부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 결핍은 인슐린 유발성 저혈당에 대하여 코르티솔 최고반응 농도가 기저치에 비해  $10 \mu\text{g/mL}$  이하로 증가하면서 최고 농도가  $22 \mu\text{g/mL}$  미만인 경우로 하였다.

모든 호르몬의 혈중 농도 측정은 방사선면역검사법으로 시행하였다.

## 3. 통계학적 고찰

모든 자료는 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였다. SPSS(ver 12.0)을 이용하여  $\chi^2$  test, Student's t-test(모수적), Wilcoxon signed ranks test, Mann-Whitney test(비모수적), Pearson 상관분석을 시행하였으며, P값이 0.05 미만이면 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

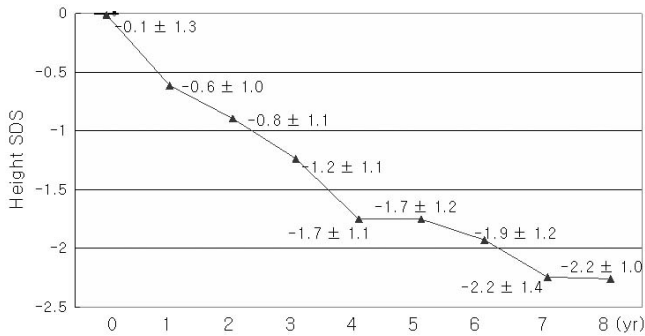


Fig. 1. Height SDS change of 37 patients after treatment of medulloblastoma. Abbreviation : SDS, standard deviation score.

**결 과**

**1. 성장호르몬과 성장변화**

전체 환자에서 키 표준편차점수는 종양 진단 시  $-0.1 \pm 1.3$ 이 었으나, 종양 치료 후 1년 쯤  $-0.6 \pm 1.0$ , 종양 치료 후 평균 2.8년 지나서 내분비 클리닉 방문 시  $-1.1 \pm 1.2$ 로 지속적인 감소를 보였다( $P < 0.01$ , Fig. 1). 이와 같은 변화는 성장호르몬결핍증 환자군(GHD)과 성장호르몬결핍이 없는 군(NGHD) 모두에서 관찰 된다(GHD,  $-0.3 \pm 1.1$  vs.  $-1.7 \pm 0.9$ ,  $P < 0.001$ ; NGHD,  $0.2 \pm 1.3$  vs.  $-0.7 \pm 1.2$ ,  $P < 0.001$ ). 성장속도가 4 cm/yr 미만으로 저하되는 16명에서 성장호르몬자극검사가 시행되었다. 검사는 방사선 치료 종료  $3.9 \pm 1.8$ 년 후에 시행하였으며, 14명(전체 환자 중 37.8%, 검사 환자 중 87.5%)에서 성장호르몬결핍증이 있으며, 완전 및 부분 성장호르몬결핍증이 각각 5명, 9명이었다. 성장속도가 매년 4 cm 미만이면서 성장호르몬결핍증이 없어 성장호르몬 신경분비장애가 의심되는 환자는 2명이었다. 성장호르몬결핍증 유무는 전뇌 방사선조사량과는 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다( $P > 0.05$ ).

총 13명이 성장호르몬을 투여 받았으며, 성장호르몬결핍증이 12명, 성장호르몬 신경분비장애가 1명이었다. 성장호르몬 치료 전 골연령은  $9.3 \pm 4.7$ 세로 역연령에 비하여 평균 2.1세 저하되어 있었다. 성장속도는 치료 전  $3.4 \pm 1.2$  cm/yr에서 치료 후 1년째  $5.4 \pm 2.9$  cm/yr로 유의하게 증가하였으나( $P = 0.028$ ), 그 후에는 성장속도가 1년째와 비슷하였다( $5.2 \pm 2.3$  cm/yr). 또한 역연령대 비 키 표준편차점수는 치료 전  $-2.3 \pm 1.3$ 에서 성장호르몬 치료 2년 동안 각각  $-2.3 \pm 1.5$ ,  $-2.4 \pm 1.5$ 로 치료 전과 비슷하였다. 체 질량지수는 성장호르몬 치료 동안 유의하게 증가하였으나, 모두 25- 50 백분위수 범위 내에 있었다(Table 2).

성장호르몬결핍으로 진단된 환자들의 치료 전후의 키 표준화 점수를 표로 나타내었다(Fig. 2). 성장호르몬 치료 이전에 키 표준화점수는 지속적으로 감소하는 양상을 보여 성장호르몬 치료를 시작하였으며 치료 1년째에 키 표준화점수의 상승이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았고 치료 2년째 후로는 다시 감소

Table 2. Auxological Data of Patients Treated with Growth Hormone for 2 Years(N=9)

	At start	After 1 year	After 2 years
Chronological age(yr)	$11.4 \pm 2.8$	$12.4 \pm 2.8$	$13.4 \pm 2.8$
Bone age(yr)	$9.3 \pm 4.7$		
Growth velocity(cm/yr)	$3.4 \pm 1.2$	$5.4 \pm 2.9^*$	$5.2 \pm 2.3$
Height SDS	$-2.3 \pm 1.3$	$-2.2 \pm 1.5$	$-2.4 \pm 1.5$
Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )	$17.4 \pm 2.4$	$18.6 \pm 3.5^*$	$19.3 \pm 3.3^\dagger$

Data are expressed as mean  $\pm$  SD  
<sup>\*</sup> $P < 0.05$  at start of GH vs. after 1 year  
<sup>†</sup> $P < 0.05$  at start of GH vs. after 2 year

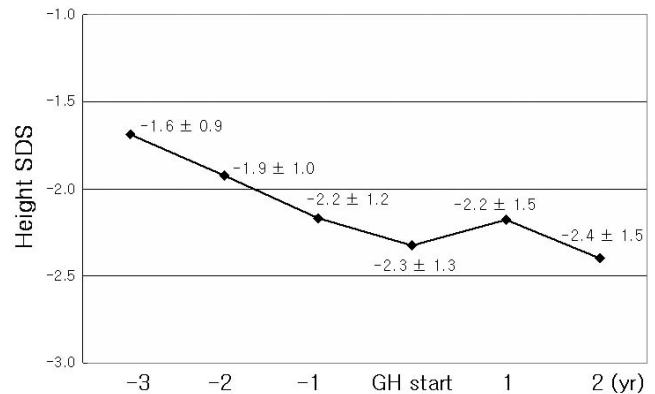


Fig. 2. Height SDS change of patients with GH treatment (N=9). Abbreviations : SDS, standard deviation score; GH, growth hormone.

하는 양상이었다.

**2. 갑상선호르몬**

모든 환자에서 방사선치료 종료 후 평균 2.4  $\pm$  1.7년부터 갑상선호르몬 검사를 주기적으로 시행하였다. 일차성 갑상선기능저하증은 12명(32.4%)에서 발생하였으며, 시상하부-뇌하수체성 갑상선기능장애가 관찰되는 환자는 없었다. 갑상선호르몬이 정상이면서 TSH가 증가된 보상성 갑상선기능저하증은 6명(16.2%)에서 발생하였으며, 5명은 TSH가 정상화되었으나, 1명은 최초 검사 후 21개월 지나서 일차성 갑상선기능저하증으로 발전하였다. 남자 1명이 8.8세에 수모세포종을 진단받고 근완전적출술과 전뇌에 36 Gy, 척수에 30 Gy, 후와부에 18 Gy의 추가 방사선조사를 받은 후 7년경에 갑상선암(insular; poorly differentiated carcinoma)이 발생하였다.

갑상선기능저하증의 발생은 방사선 치료 당시의 연령과 관련이 없었으며, 전뇌방사선 조사량과 척추방사선 조사량이 높을수록 발생 빈도가 높은 경향을 보이나, 통계적으로는 유의하지는 않았다(Table 3).

**3. 성선자극호르몬 및 성호르몬**

1명의 여아에서 성선자극호르몬감소성 성선부전이 발생하였으

**Table 3.** Thyroid Dysfunction According to Radiation Therapy Dose and Location

	Thyroid dysfunction	Normal	P value
Cranial			
≥36 Gy(n=23)	13	10	0.489
<36 Gy(n=13)	5	8	
Spinal			
≥36 Gy(n=10)	7	3	0.264
<36 Gy(n=26)	11	15	

Data are expressed as mean±SD  
Thyroid dysfunction : Primary hypothyroidism and compensated hypothyroidism

며, 남녀 각각 1명씩 총 2명에서 일차성 성선부전이 발생하였다. 그러나 마지막 추적 시 여자 13세, 남자 14세까지는 2차 성장이 없더라도 성호르몬 검사를 시행하지 않았다.

**4. 부신피질자극호르몬**

저혈당에 의한 부신피질자극호르몬 자극검사상 이상소견을 보이는 환자는 없었다.

**고 찰**

수모세포종은 후두부의 소뇌에서 기원하여 제4 뇌실로 자라는 원시신경외배엽성 종양으로 소아 후두부종양의 40%, 전체 소아 뇌종양의 15-25%를 차지한다<sup>1, 2)</sup>. 3-4세 사이에 가장 많이 발생하며, 10대 이후 빈도가 현저히 감소하여 성인에서의 빈도는 1%이며, 남녀 비는 2:1이다. 진단 당시 뇌척수액에 의한 전이가 11-43%에서 발견되며, 원발부위인 후와부에 재발이 잘 된다<sup>2, 3)</sup>. 수술 단독만으로는 높은 전이율과 재발을 때문에 생존율이 낮아, 뇌척수에 대한 방사선치료와 항암화학요법을 추가로 시행하는데, 이 경우 5년 생존율이 50-70%, 10년 생존율이 30-50% 정도로 향상된다. 병리결과, 병기, 진단 당시 전이 소견의 유무, 수술로 제거된 종양의 정도 등이 예후 인자로 알려져 있으며 진단 당시의 나이 또한 중요하여 3세 미만에서는 연장아보다 예후가 불량하다<sup>3)</sup>. 방사선조사량은 일반적으로 뇌에 30-40 Gy, 원발병소인 후와부에 15-20 Gy를 추가하여 50-55 Gy를 조사하고, 척수에는 전이의 존재 유무의 따라 24-36 Gy를 조사한다<sup>2, 4)</sup>.

1966년 비인후암에 대한 방사선치료 후에 발생한 뇌하수체 기능장애를 보고한 이후<sup>9)</sup>, 여러 질환에 대한 방사선치료 후 시상하부-뇌하수체 기능부전에 대한 보고되고 있다. 시상하부-뇌하수체 기능부전은 방사선조사량과 관련이 있으나<sup>10)</sup>, 적은 용량인 10-18 Gy의 뇌방사선치료를 받는 급성 백혈병 환자에서도 성장호르몬 분비 장애 등이 발생하는데, 성장호르몬결핍증은 일반적으로 가장 먼저 나타나며, 유일한 내분비적 장애인 경우도 있다<sup>11)</sup>. 방사선치료 3개월 후부터 장애가 나타날 수 있으며<sup>12)</sup>, 0.5-2년 사이에 가장 많이 진단된다<sup>13)</sup>. 본 연구에서 성장호르몬 결핍증은 뇌하수체 자극 검사를 받은 환자의 87%, 전체 환자의

37.8%에서 발견되었으나, 실제 추적관찰이 중간에 중단되거나, 추적 관찰 기간이 짧은 환자들을 고려하면 더 높은 빈도로 발견될 것으로 생각되어지는데, 일반적으로 성장호르몬결핍증의 발생 시기와 정도는 전뇌방사선 조사량과 연관이 있으며, 시간이 경과할수록 유병률이 증가한다<sup>10, 14, 15)</sup>. 본 연구에서는 방사선량에 따른 성장호르몬결핍증의 발생 빈도 차이를 발견할 수 없었는데, 이는 성장호르몬결핍증에 대한 조사가 성장속도가 저하되는 환자에서만 시행되었기 때문으로 생각되어진다. 또한 방사선조사를 받은 역연령이 어릴수록 시상하부-뇌하수체가 손상이 잘 나타나는 것으로 알려져 있다<sup>16)</sup>.

성장호르몬 신경분비장애는 시상하부-뇌하수체축의 손상으로 약물 등에 의한 성장호르몬 반응은 정상이지만, 생리적으로 야간에 박동성으로 분비되는 성장호르몬의 분비 형태의 변화로 인하여 성장장애가 발생하는 질환으로서<sup>17-19)</sup>, 본 연구에서는 생리적 분비를 조사할 수 없었으나, 성장속도가 4 cm/yr 미만이면서 성장호르몬 최고농도가 정상으로 임상적으로 강하게 의심되는 환자가 2명이었으며, 이중 1명은 성장호르몬 치료를 받았다. 수모세포종처럼 척수에 방사선조사가 이루어지는 경우에는 성장호르몬결핍증이 없더라도 성장장애가 발생하며, 성장호르몬에 대한 효과도 적다<sup>20)</sup>. Xu 등<sup>7)</sup>은 고용량의 성장호르몬(0.3 mg/kg/wk) 투여하였을 때, 성인키의 증가를 기대할 수 있으며, 낮은키의 성장을 위해 적은 용량의 척수방사선조사가 필요하다고 하였으나, 저용량 척수방사선조사 시 재발률이 유의하게 높아지기 때문에<sup>21)</sup> 낮은 용량의 조사는 어려울 것으로 여겨진다.

본 연구에서 치료 후 첫 1년간의 성장속도만 치료 전에 비하여 유의하게 증가하고, 그 이후에는 성장속도의 증가가 없으며, 또한 키 표준편차도 치료 전과 비슷한 상태를 지속적으로 유지하는 것으로 보아, 성장호르몬치료는 추가적인 키 손실을 막는데는 효과적이나 추가적인 신장 획득을 유도하기 어려운 것으로 생각된다. 방사선치료 후 발생한 성장호르몬결핍증 환자의 단기적 성장호르몬 치료 효과는 특별성 성장호르몬결핍증과 비슷하나, 장기간 사용 결과를 보면 충분한 따라잡기성장(catch-up growth)이 없는 경우가 많으며<sup>22, 23)</sup>, 척추손상에 의한 추가적인 손실 등으로 신장 증가의 효과가 반감되기 때문에<sup>7, 20)</sup>, 성장 장애를 일찍 발견하여 이른 나이, 특히 사춘기 전에 치료하는 것이 도움이 될 것으로 생각된다<sup>11, 24)</sup>.

일차성 또는 보상성 갑상선기능저하증이 18명(48.6%)에서 발견되었는데, 일반적으로 일차성 갑상선기능저하증이 뇌방사선 조사 후 30-70%의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>25)</sup>. 항암요법과 뇌척추 방사선 치료를 같이 받은 환자에서 잘 발생하나, 많은 경우에 나중에 회복되는 것으로 알려져 있다<sup>26)</sup>. 본 연구에서는 1명에서 갑상선종양이 발생하였는데, 방사선 조사 후에 유두모양 또는 여포성 갑상선암이 발생할 수 있다<sup>27, 28)</sup>. 중추성 갑상선기능저하증은 실제 임상 증상이 잘 안 나타나기 때문에 쉽게 발견할 수 없으며, 방사선치료를 받지 않은 종양 환자의 일부에서도 나타날 수 있다<sup>29)</sup>. 갑상선자극호르몬방출호르몬 자극검

사를 시행한 9명 중에서 중추성 갑상선기능저하증이 있었던 환자는 없었는데, 아마 추적 기간이 평균  $3.6 \pm 2.0$ 년으로 짧기 때문으로 생각되어진다.

나소나 고환부전은 척수방사선치료 시 분산된 방사선의 영향으로 올 수 있으나<sup>30)</sup>, 주로 여러 가지 병합 항암화학요법의 후유증으로 나타날 수 있으며, nitrosourea(CCNU), procarbazine, cyclophosphamide, chlorambucil에서 그 빈도가 높아진다<sup>31, 32)</sup>. 또한 항암치료 후 진성성조숙증이 발생하기도 한다<sup>33)</sup>. 결국 이와 같은 성선축의 이상에 의하여 성장 장애가 더 심화될 수 있다.

결론적으로, 수모세포종 치료 후 생존한 환자에서 추적관찰 중 성장장애가 발생할 수 있으며 대부분의 원인은 성장호르몬 결핍증에 기인한다. 그러나 성장호르몬 치료로 인한 성장반응의 둔화는 방사선조사에 의한 척추손상이 중요한 원인이라고 사료된다. 갑상선기능저하증은 방사선조사에 의한 일차성 갑상선기능저하증이며 중추성 갑상선기능저하증은 관찰되지 않았다. 환자일부에서 성선기능저하증이 발생할 수 있으며 이러한 결과를 총체적으로 볼 때 수모세포종 치료 후 내분비적 합병증 발생 유무에 대한 장기적인 관찰이 필요하다.

## 요 약

**목적** : 소아 수모세포종은 수술과 중추신경계 방사선조사 그리고 항암화학요법의 병합치료로 장기 생존율의 향상을 가져왔으나 성장호르몬결핍을 포함한 여러 내분비적 장애가 잘 발생하기에, 본 저자들은 수모세포종 치료 후 내분비적 장애와 성장변화를 관찰하고 해당 호르몬 치료의 성과를 분석하였다.

**방법** : 1986-2004년까지 서울대학교병원에서 수모세포종 치료를 마친 후 소아내분비 외래를 방문한 37명(남아 24명, 여아 13명)을 대상으로 내분비 장애와 성장변화에 대하여 분석하였다.

**결과** : 성장속도가 4 cm/yr 미만인 환자 중 16명에서 성장호르몬자극검사가 시행되었고 14명(전체환자 중 37.8%)이 성장호르몬결핍증으로 진단받았으며(완전 5명, 부분 9명), 2명의 환자는 신경분비장애로 의심되었다. 성장호르몬결핍증 환자군과 성장호르몬결핍이 없는 군 모두에서 방사선치료 전후의 키 표준편차점수는 모두 유의한 감소를 보였으며( $P < 0.001$ ), 성장호르몬결핍이 있는 12명과 신경분비장애가 있는 1명의 환자에서 성장호르몬 치료를 시작하였다. 치료 전 골연령은  $9.3 \pm 4.7$ 세로 역연령에 비해 2.1세 저하되어 있었다. 치료 전 성장속도는  $3.4 \pm 1.2$  cm/yr에서 1년째  $5.4 \pm 2.9$  cm/yr로 유의하게 증가하였으나 키 표준편차점수는 치료 전과 치료 후 유의한 변화가 없었다. 전체 37명 중 12명(32.4%)이 일차성 갑상선기능저하증으로 갑상선호르몬 치료를 받았다. 또한 다른 6명(16.2%)에서는 보상성 갑상선기능저하증이 의심되었다. 1명의 환자에서 방사선 치료종료 7년 후에 갑상선암이 발생하여 갑상선 전절제술을 시행 받은 후 갑상선호르몬을 복용 중이다. 성선자극호르몬결핍 1명(2%), 성선부전증이 2명(4%) 진단되었다.

**결론** : 수모세포종 치료 후 대부분 성장장애가 관찰되며 주로 성장호르몬결핍증과 척수방사선조사 등에 기인한다. 성장호르몬 결핍증과 갑상선기능저하증 및 다른 내분비적 장애가 발생할 수 있으므로 지속적인 정기 추적 관찰 및 적절한 치료가 필요하다.

## References

- 1) McNeil DE, Cote TR, Clegg L, Rorke LB. Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. surveillance epidemiology and end results. Med Pediatr Oncol 2002;39:190-4.
- 2) Rood BR, Macdonald TJ, Packer RJ. Current treatment of medulloblastoma: recent advances and future challenges. Semin Oncol 2004;31:666-75.
- 3) Brandes AA, Paris MK. Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults. Crit Rev Oncol Hematol 2004;50:121-8.
- 4) Pasqualini T, Diez B, Domene H, Escobar ME, Gruneiro L, Heinrich J, et al. Long term endocrine sequelae after surgery, radiotherapy, and chemotherapy in children with medulloblastoma. Cancer 1987;59:801-6.
- 5) Oberfield SE, Allen JC, Pollack J, New MI, Levine LS. Long term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma. J Pediatr 1986;108:219-23.
- 6) Song CK, Lee SY, Jung MH, Song J, Lee K, Lee K, et al. Endocrine dysfunction following treatment of medulloblastoma. J Korean Soc Pediatr Endocrinol 1999;4:201-21.
- 7) Xu W, Janss A, Moshang T. Adult height and adult sitting height in childhood medulloblastoma survivors. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4677-81.
- 8) Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5245-51.
- 9) Tan BC, Kunaratnam N. Hypopituitary dwarfism following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Clin Radiol 1966;17:302-4.
- 10) Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. Clin Endocrinol(Oxf) 1989;31:363-73.
- 11) Brauner R, Czernichow P, Rappaport R. Greater susceptibility to hypothalamopituitary irradiation in younger children with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1986; 108:332.
- 12) Huang TS, Chen ST, Lui LT, Chang YL, Hsu MM. Early effects of cranial irradiation on hypothalamic pituitary function. J Formos Med Assoc 1990;89:541-7.
- 13) Brauner R, Rappaport R, Prevot C, Czernichow P, Zucker JM, Bataini P, et al. A prospective study of the development of growth hormone deficiency in children given cranial irradiation, and its relation to statural growth. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:346-51.
- 14) Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation induced growth hormone deficiency. J Pediatr 1991;118:226-8.
- 15) Chen MS, Lin FJ, Huang MJ, Wang PW, Tang S, Leung

- WM, et al. Prospective hormone study of hypothalamic-pituitary function in patients with nasopharyngeal carcinoma after high dose irradiation. *Jpn J Clin Oncol* 1989;19:265-70.
- 16) Littley MD, Shalet SM, Morgenstern GR, Deakin DP. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total body irradiation in adults. *Q J Med* 1991;78:265-74.
  - 17) Bercu BB, Diamond FB Jr. Growth hormone neurosecretory dysfunction. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:537-90.
  - 18) Spoudeas HA, Hindmarsh PC, Matthews DR, Brook CG. Evolution of growth hormone neurosecretory disturbance after cranial irradiation for childhood brain tumours: a prospective study. *J Endocrinol* 1996;150:329-42.
  - 19) Darzy KH, Shalet SM. Radiation-induced growth hormone deficiency. *Horm Res* 2003;59 Suppl 1:1-11.
  - 20) Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987;62:461-4.
  - 21) Jakacki RI, Feldman H, Jamison C, Boaz JC, Luerssen TG, Timmerman R. A pilot study of preirradiation chemotherapy and 1800 cGy craniospinal irradiation in young children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:531-6.
  - 22) Clayton PE, Shalet SM, Price DA. Growth response to growth hormone therapy following craniospinal irradiation. *Eur J Pediatr* 1988;147:597-601.
  - 23) Sulmont V, Brauner R, Fontoura M, Rappaport R. Response to growth hormone treatment and final height after cranial or craniospinal irradiation. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:542-9.
  - 24) Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG, Whitton AC, Bloom HJ, Tobias JS, et al. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. *Br J Cancer* 1990;61:622-5.
  - 25) Ricardi U, Corrias A, Einaudi S, Genitori L, Sandri A, di Montezemolo LC, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1287-94.
  - 26) Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM, Gattamaneni HR. Thyroid function after treatment of brain tumors in children. *J Pediatr* 1991;119:733-7.
  - 27) Socie G, Curtis RE, Deeg HJ, Sobocinski KA, Filipovich AH, Travis LB, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:348-57.
  - 28) Gleeson HK, Shalet SM. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:346-51.
  - 29) Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA, Li H, et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4472-9.
  - 30) Livesey EA, Brook CG. Gonadal dysfunction after treatment of intracranial tumours. *Arch Dis Child* 1988;63:495-500.
  - 31) Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, Gelber RD, Greenberger J, Larson M, et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:62-6.
  - 32) Ahmed SR, Shalet SM, Campbell RH, Deakin DP. Primary gonadal damage following treatment of brain tumors in childhood. *J Pediatr* 1983;103:562-5.
  - 33) Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1282-6.