

ORIGINAL ARTICLE

수술 후 보조적 방사선 치료를 포함한 근치적
치료를 받은 유방암 환자들의 뇌전이 발생률과
연관된 인자 분석배선현 · 최두호 · 허승재 · 임도훈 · 박 원 · 남희림 · 양정현¹ · 남석진¹ · 이정언¹ · 임영혁² · 안진석² · 박연희²성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학과, ¹외과, ²혈액종양내과Incidence of Brain Metastasis and Related Subtypes in Patients with Breast Cancer
Receiving Adjuvant Radiation Therapy after SurgerySun Hyun Bae, Doo Ho Choi, Seung Jae Huh, Do Hoon Lim, Won Park, Heerim Nam, Jung-Hyun Yang¹,
Seok-Jin Nam¹, Jeong Eon Lee¹, Young-Hyuck Im², Jin-Seok Ahn², Yeon Hee Park²Departments of Radiation Oncology, ¹Surgery, ²Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To assess the incidence of brain metastasis in patients with breast cancer receiving surgery and adjuvant radiotherapy (RT) and to evaluate subtypes associated with brain metastasis. **Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of 1,000 patients with breast cancer who were treated with surgery and adjuvant RT for a cure between January 2001 and July 2005 at Samsung Medical Center. Seventy-one patients received neoadjuvant chemotherapy before surgery. The pathological stage was I in 430 patients, II in 327, and III in 243. We divided the patients into three subtypes according to immunohistochemistry: triple negative (TN, 245 patients), human epidermal growth factor 2 (HER2) enriched (HE, 166 patients) and positive estrogen receptor or progesterone receptor without HER2 overexpression (EP, 589 patients). The median follow up time was 72 months after surgery. **Results:** Locoregional failure-free survival rate and distant metastasis-free survival rate at 5 years were 92.8% and 86.1%, respectively. The disease free survival rate and overall survival rate at 5 years were 84.6% and 94.7%, respectively. Thirty-nine patients had brain metastasis, and the brain metastasis-free survival rate at 5 years

was 97.2%. A univariate analysis showed that younger age, neoadjuvant chemotherapy, modified radical mastectomy, advanced pathological stage and the TN and HE subtypes were significant risk factors for brain metastasis. A multivariate analysis revealed that age, neoadjuvant chemotherapy, pathological stage and the TN and HE subtypes were statistically significant factors for brain metastasis. **Conclusion:** The cumulative incidence of brain metastasis was 3.9% after curative treatment. If patients have a clinically suspicious symptoms suggesting brain metastasis, clinicians should be aware that an early brain imaging work up and management are necessary. Because patients with the TN or HE subtypes accompanied by younger age and advanced pathological stage have increased brain metastasis (>10%), annual regular imaging follow-up may be recommended for these high risk patients.

Key Words: Breast neoplasms, Immunohistochemistry, Neoplasm metastasis, Brain, Radiotherapy

중심단어: 유방암, 면역조직화학적 아형, 뇌, 전이, 방사선치료

책임저자: 최두호

135-710 서울시 강남구 일원동 50, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원
방사선종양학과

Tel: 02-3410-2436, Fax: 02-3410-2619

E-mail: doho.choi@samsung.com

접수일: 2010년 11월 5일 게재승인일: 2011년 2월 7일

서론

유방암은 고형암의 뇌전이 원발암 중 두 번째로 흔한 원인으로 알려져 있고 임상적으로 뇌전이율은 16%까지 보고되었다.(1,2)

하지만 유방암 환자 1,044명의 중추 신경계 전이에 대한 부검 연구에 의하면 부검 결과 뇌전이는 193명(18%)에서 발견되었고 중추 신경계 전이 환자의 31%만이 사망 전에 임상적으로 전이가 진단되었다는 것을 고려하면 실제 뇌전이율은 저평가 되었을 것으로 생각된다.(3) 또한 최근 새로운 표적 치료제와 항암제의 발달로 유방암 환자의 무병 기간과 생존율이 증가하였고 전이성 환자의 예후는 증진되었지만, 이들 약제가 혈액뇌관문을 통과하지 못하기 때문에 동시에 뇌전이율이 증가하여 연구에 따라 뇌전이율을 25-36%까지 보고하였다.(4-7) 가장 높은 뇌전이율을 보고한 Ono 등(7)에 따르면 human epidermal growth factor 2 (HER2) 과발현인 재발성 혹은 전이성 유방암 환자에서 trastuzumab를 포함하는 항암치료제를 사용하였을 때 36.3%에서 경과 관찰 중 뇌전이가 발견되었다.

2000년 Perou 등(8)은 유방암이 특이한 유전자 발현 정도에 따라 다양한 표현형을 나타내고 이를 여러 개의 분자학적 아형으로 구분할 수 있다고 발표하였다. 그 뒤 분자학적 아형에 따른 예후의 차이와 항암치료의 반응도의 차이가 보고되었다.(9-11) 최근에는 유전자 발현 정도에 따라 원격 전이가 기관 특이적으로 나타난다는 연구 결과들이 발표되었고,(12-16) Smid 등(16)에 따르면 HER2 과발현 혹은 basal subtype의 경우 뇌전이율이 다른 분자생물학적 아형보다 높다고 보고하였다. 한편, 면역조직화학적 검사를 통한 호르몬수용체 유무에 따른 연구 결과들도 발표되어 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER) 음성이거나 HER2 과발현의 경우 뇌전이 위험성이 높다고 보고되었다.(17-19)

그러나 근치적 치료를 시행한 원발성 유방암과 재발성 혹은 전이성 유방암은 생물학적 행태가 다르다는 것을 고려할 때 근치적 치료를 시행한 환자에서 뇌전이율과 이와 연관된 인자는 거의 보고되지 않았다.(16,20) 이에 본 연구는 유방암 진단 후 수술을 시행하고 보조적 방사선치료를 받은 환자들을 대상으로 뇌전이 발생률을 알아보고 이와 연관된 면역조직화학적 아형을 분석하였다.

방 법

2001년 1월부터 2005년 7월까지 삼성서울병원에서 유방암으로 진단받고 수술 후 보조적 방사선치료를 받은 환자는 총 1,240명이었다. 유방보존수술을 시행한 환자는 모두 방사선 치료를 받았고 변형 근치적 유방절제술을 시행한 환자는 병리학적 원발 병소의 병기가 3기 이상 혹은 액와림프절 전이가 4개 이상인 경우에만 시행되었다. 이 중에서 진단 시 호르몬 수용체에 대해서 면역조직화학적 검사 결과가 보고되었고 HER2의 경우는 면역조직화학적 검사에서 2+인 경우 형광제자리부합법을 시행하여 유전자 증폭 여부를 확인한 환자 1,000명을 대상으로 후향적으로 분

석하였다.

환자의 연령분포는 21-80세로 중앙값은 46세였고 모든 환자는 전신수행도(Eastern Cooperative Oncology Group 분류)가 1 이하로 연령에 상관없이 임상적 혹은 병리학적 병기에 따라 근치적 목적의 모든 치료를 받았다. 환자는 치료 전 절제생검이나 초음파 유도 하에서 핵생검법을 통해 유방암 진단 후 수술을 시행하였다. 대상 환자의 특성은 Table 1에 정리하였다. 71명은 임상적

Table 1. Patients' characteristics

| Characteristic | No. (%) |
|--------------------------|------------|
| Age (yr)* | |
| ≤ 40 | 244 (24.4) |
| >40 | 756 (75.6) |
| Neoadjuvant chemotherapy | |
| Yes | 71 (7.1) |
| No | 929 (92.9) |
| Operation | |
| MRM | 234 (23.4) |
| BCS | 766 (76.6) |
| Pathologic stage | |
| I | 430 (43.0) |
| II | 327 (32.7) |
| III | 243 (24.3) |
| Pathology | |
| IDC | 881 (88.1) |
| Others [†] | 119 (11.9) |
| Estrogen receptor | |
| Positive | 627 (62.7) |
| Negative | 373 (37.3) |
| Progesterone receptor | |
| Positive | 540 (54.0) |
| Negative | 458 (45.8) |
| Unknown | 2 (0.2) |
| HER-2 | |
| Positive | 166 (16.6) |
| Negative | 834 (83.4) |
| Hormone treatment | |
| Yes | 631 (63.1) |
| No [‡] | 342 (34.2) |
| Unknown | 27 (2.7) |
| Adjuvant chemotherapy | |
| Yes | 841 (84.1) |
| No [§] | 159 (15.9) |

MRM=modified radical mastectomy; BCS=breast conserving surgery; IDC=invasive ductal carcinoma.

*Median age was 46 yr; [†]Others are including invasive lobular carcinoma, infiltrating cribriform carcinoma, invasive micropapillary carcinoma, mucinous carcinoma, infiltrating apocrine carcinoma, metaplastic carcinoma, medullary carcinoma and tubular carcinoma; [‡]Eight patients refused hormone therapy; [§]Nine patients refused adjuvant chemotherapy; two patient could not receive chemotherapy due to neutropenia and thrombocytopenia.

원발 병소 병기가 3기 이상 혹은 액와림프절 전이가 있었던 국소 진행성 유방암으로 수술 전 선행 항암화학요법을 받았고 세 명을 제외한 환자에서 anthracycline을 포함하는 복합 항암요법을 사용하였다. 수술방법은 원발 병소의 임상적 병기에 따라 변형 근치적 유방절제술이 234명에서 시행되었고 유방보존수술은 766명에서 시행되었다. 병리조직학적 유형은 침윤성 관상피암종이 881명으로 가장 많았다. 수술 후 병리학적 병기는 제7판 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 병기 결정 기준에 따라 분류하였고 430명이 1기, 327명이 2기, 그리고 243명이 3기였다. (21)

수술 검체의 면역조직화학 검사에서 ER 양성은 627명, 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR) 양성은 540명, 그리고 HER2 과발현은 166명이었다. 이들을 면역조직화학적 특성에 따라 삼중음성군(245명), HER2 과발현군(166명), 그리고 HER2 과발현이 없으면서 ER 혹은 PR 양성인 군(589명)의 세 가지 아형으로 나누었다(Table 2).

수술 후 항암화학요법은 환자의 연령과 병리학적 병기를 고려하여 초기에는 cyclophosphamide+methotrexate+5-fluorouracil 복합 항암요법을 시행하였고, 2001년도 후반부터는 주로 anthracycline 또는 docetaxel을 포함하는 항암화학요법이 시행되었다. ER 혹은 PR 양성인 환자 중 619명은 타목시펜 혹은 아로마타제 억제제로 호르몬치료를 받았고, HER2 과발현으로 trastuzumab 치료를 받은 사람은 16명이었다.

수술 후 보조적 방사선치료는 4-6MV 광자선을 이용하여 동측 흉벽이나 남은 유방 부위에 접사면 조사(tangential technique)로 치료하였다. 방사선 조사량은 하루에 1.8-2.0 Gy씩 총 50-50.4 Gy를 조사하였고 유방보존수술을 시행한 환자는 수술 부위에 하루에 2-3 Gy씩 9-10 Gy를 전자선으로 추가 조사하였다. 그리고 271명은 쇄골상부림프절 영역에 50-50.4 Gy를 조사받았다.

재발 여부는 국소재발과 원격전이로 나누어 분석하였고 국소 재발의 경우는 동측 흉벽, 남은 유방조직, 동측 액와림프절, 동측

쇄골상부림프절과 동측 내유림프절에서 발생한 것으로 정의하였고, 그 외 다른 부위에 재발한 경우는 전신재발로 정의하였다. 뇌 전이는 경과관찰 중 시행한 뇌 자기공명영상에서 뇌실질에 병변이 관찰되는 경우로 정의하였다. 척수연수막 전이나 뇌실질 전이를 동반하지 않는 경막 전이는 제외하였다.

생존율은 Kaplan-Meier 분석을 사용하였으며, 생존곡선의 비교는 단변량분석으로 log-rank test를, 다변량분석으로 Cox multivariate regression model을 사용하였고 통계학적 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다. 통계 프로그램은 The SAS® System (SAS 8.0; SAS Institute Inc., Cary, USA)을 이용하였다.

결 과

추적조사기간은 수술 시행 후 7-111개월로 중앙값이 72개월이었다. 전체 환자의 5년 국소제어율은 92.8%, 원격전이 제어율은 86.1%, 무병생존율은 84.6%, 전체생존율은 94.7%이었다.

뇌전이는 근치적 목적으로 치료를 받은 1,000명의 환자 중, 39

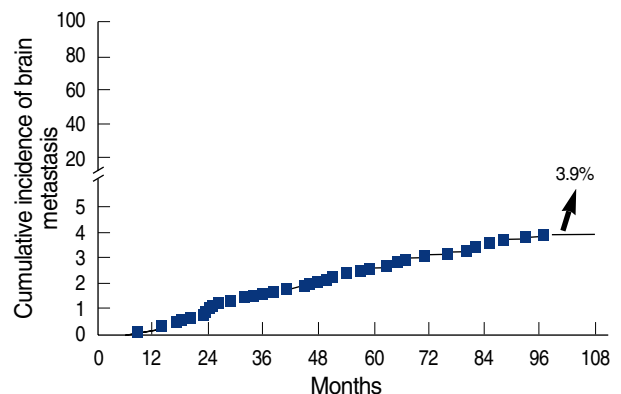


Figure 1. Cumulative incidence of brain metastasis.

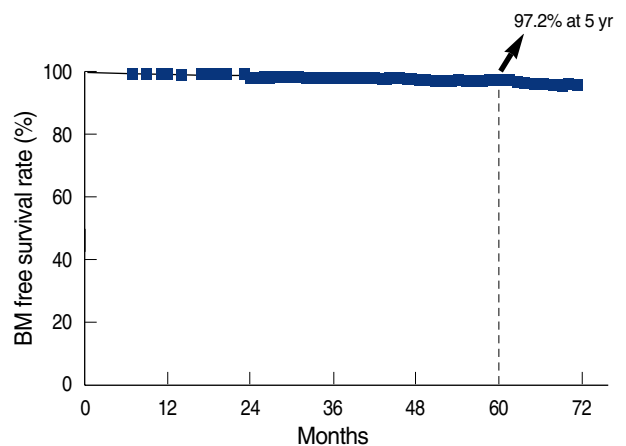


Figure 2. Five-years brain metastasis (BM) free survival rate.

Table 2. Immunohistochemical subtypes according to status of ER, PR, and HER2 overexpression

| Subtype | No. (%) |
|---|------------|
| Triple negative* | 245 (24.5) |
| HER2 enriched [†] | 166 (16.6) |
| ER/PR positive [‡] without HER2 overexpression | 589 (58.9) |

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

*Negative estrogen receptor (ER), negative progesterone receptor (PR) and without HER2 overexpression; [†]HER2 overexpression regardless of status of ER and PR; [‡]ER positive or PR positive or both positive.

명(3.9%)의 환자에서 관찰되었고 뇌전이 발생의 중앙값은 46개월(범위, 9–97개월)이었다(Figure 1). 전체 환자의 5년 뇌전이 무병생존율은 97.2%였다(Figure 2).

뇌전이에 영향을 미치는 인자를 알아보기 위해 단변량분석을 시행하였을 때 40세 이하, 선행 항암화학요법을 시행한 경우, 변형 근치적 유방절제술을 시행한 경우, 병리학적 병기가 높을수록, ER 음성, PR 음성, 그리고 HER2 과발현의 경우 통계적으로 유의하게 뇌전이의 위험성이 증가하였다(Table 3). 추가적으로 면역조직화학적 특성에 따른 세 가지 아형에 따라서 단변량분석을 시행하였을 때, 5년 뇌전이 무병생존율이 HER2 과발현군에서 91.9%로 가장 낮았고 삼중음성군이 95.2%, HER2 과발현이 없으면서 ER 혹은 PR 양성인 군이 99.4%으로 세 군 사이의 뇌전이율은 통계적으로 유의하게 차이를 보였다($p < 0.001$) (Figure 3).

Cox multivariate regression model을 이용한 다변량분석

Table 3. Univariate analysis of factors associated with brain metastasis free survival

| Characteristic | 5-yr BMFS rate (%) | p-value |
|--------------------------|--------------------|---------|
| Age (yr) | | |
| ≤40 | 94.1 | 0.0003 |
| >40 | 98.1 | |
| Neoadjuvant chemotherapy | | |
| Yes | 85.8 | <0.0001 |
| No | 98.0 | |
| Operation | | |
| MRM | 92.2 | <0.0001 |
| BCS | 98.7 | |
| Pathologic stage | | |
| I | 98.7 | <0.0001 |
| II | 98.4 | |
| III | 92.8 | |
| Pathology | | |
| IDC | 97.0 | 0.4637 |
| Others* | 98.2 | |
| Estrogen receptor | | |
| Positive | 98.2 | 0.0318 |
| Negative | 95.3 | |
| Progesterone receptor | | |
| Positive | 98.5 | 0.0135 |
| Negative | 95.6 | |
| HER2 | | |
| Positive | 91.9 | <0.0001 |
| Negative | 98.2 | |

BMFS=brain metastasis free survival; MRM=modified radical mastectomy; BCS=breast conserving surgery; IDC=invasive ductal carcinoma.

*Others are including invasive lobular carcinoma, infiltrating cribriform carcinoma, invasive micropapillary carcinoma, mucinous carcinoma, infiltrating apocrine carcinoma, metaplastic carcinoma, medullary carcinoma and tubular carcinoma.

에서 연령, 선행 항암화학요법, 병리학적 병기 그리고 면역조직화학적 아형이 뇌전이율과 관련하여 통계적으로 유의한 인자였다(Table 4).

단변량분석과 다변량분석에서 모두 유의하게 나온 인자들을 가지고 뇌전이 위험성에 대해서 하위군 분석을 시행하였다(Table 5). 하위군 중에서 40세 이하이면서 병리학적 병기가 3기인 경우 뇌전이가 13.7%에서 발생하고 5년 뇌전이 무병 생존율이 90.9%, 수술 후 뇌전이 발생의 중앙값은 43.5개월이었다(범위, 14–97개월). 40세 이하이면서 병리학적 병기가 3기, 선행 항암화학요법을 시행한 환자군에서는 35.7%에서 뇌전이가 발생하고 뇌전이 무병 생존율이 68.1%, 수술 후 뇌전이 발생의 중앙값은 32개월이었다(범위, 14–82개월). 두 환자군 모두에서 면역조직화학적 아형에 따라 삼중 음성군이나 HER2 과발현군이 HER2 과발현이 없으면서 ER 혹은 PR 양성인 군보다 뇌전이를 많이 하는 차이를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Figure 4).

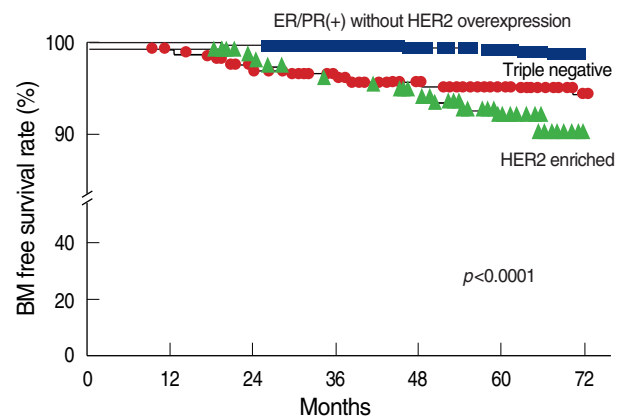


Figure 3. There was a statistically significant difference in brain metastasis (BM) free survival according to hormone subtype: 91.9% in HER2 enriched group, 95.2% in triple negative group and 99.4% in ER+/- PR positive without HER2 overexpression ($p < 0.0001$).

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

Table 4. Cox multivariate regression analysis of risk factors affecting brain metastasis free survival

| Characteristic | Hazard ratio (95% confidence limits) | p-value |
|---|--------------------------------------|---------|
| Age >40 yr | 0.4 (0.25-0.89) | 0.0220 |
| Use of neoadjuvant chemotherapy | 2.7 (1.28-5.82) | 0.0088 |
| MRM | 1.8 (0.76-4.64) | 0.1650 |
| Pathologic stage III | 1.4 (1.07-1.95) | 0.0155 |
| ER/PR positive* without HER2 overexpression | 0.6 (0.48-0.79) | 0.0002 |

MRM=modified radical mastectomy; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

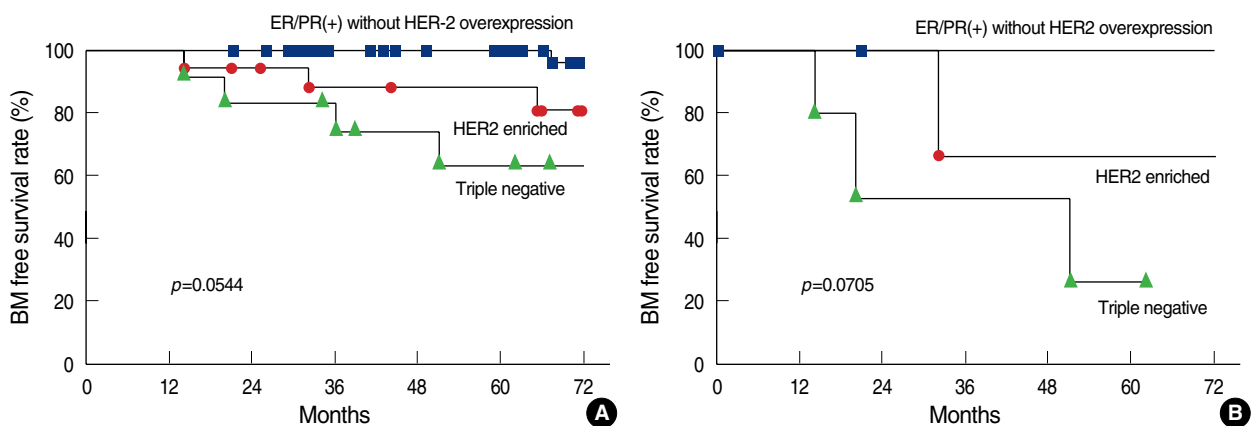
*ER positive or PR positive or both positive.

Table 5. Subgroups analysis according to risk factors affecting brain metastasis free survival on both univariate and multivariate analysis

| | No. of patients with BM (%) | 5-yr BM free survival rate (%) | TN | HE | EP | p-value |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------|------|------|---------|
| All patients | 39/1,000 (3.9) | 97.2 | 95.2* | 91.9 | 99.4 | <0.0001 |
| Age ≤40 | 19/244 (7.8) | 94.1 | 90.3 | 89.7 | 98.0 | 0.0543 |
| Age ≤40+pStage III | 10/73 (13.7) | 90.9 | 63.9 | 88.1 | 100 | 0.0544 |
| Age ≤40+pStage III+neoadjuvant chemotherapy | 5/14 (35.7) | 68.1 | 26.6 | 66.7 | 100 | 0.0705 |

BM=brain metastasis; TN=triple negative (negative estrogen receptor [ER], negative progesterone receptor [PR] and without HER2 overexpression); HE=HER2 enriched (HER2 overexpression regardless of status of ER and PR); EP=ER positive or PR positive or both positive without HER2 overexpression; pStage=pathologic stage.

*5-yr BM free survival rate.

**Figure 4.** There was a difference in brain metastasis (BM) free survival according to immunohistochemical subtypes (A) in patients with younger age (≤40 yr) and pathologic stage III (B) in patients with younger age (≤40 yr), pathologic stage III and neoadjuvant chemotherapy.

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

고 찰

본 연구에서 근치적 치료를 받은 유방암 환자를 후향적으로 분석하였을 때 뇌전이 발생률은 3.9%였다. 그동안 뇌전이의 빈도가 10–16% 정도로 인식되다가 최근 새로운 표적 치료제와 항암제의 사용으로 25–36%까지 증가한 것을 고려하면 본 연구와 많은 차이가 발견된다.(1–7) 그러나 지금까지 보고된 연구들의 연구 대상은 대부분 재발성 혹은 전이성 유방암 환자였고 초기 유방암에서 20–30%가 원격전이를 한다는 것을 고려하면 전체 환자 중에서 뇌전이 환자의 비율은 훨씬 적을 것으로 생각된다.(22) Lee 등(23)은 1990년부터 2006년까지 조직학적으로 진단된 유방암 환자 중에서 198명(2.5%)이 뇌전이가 발생하였다고 보고하였다. Gonzalez-Angulo 등(20)은 선행 항암화학요법을 시행한 원격전이가 없었던 국소진행성 혹은 염증성 유방암 환자 768명 중 8%에서 중추신경계 전이가 발생하였고 이 중 80%가 뇌전이였다고 보고하였다. 따라서 원격 전이가 없는 유방암 환자에서 근치적 치

료를 시행 후 뇌전이가 발생할 위험성은 6.5% 이내로 추정되고, 한국유방암학회에서 발간한 유방암백서(24)에서 국내 조기유방암의 비율이 2006년도에 48.8%이고 그 비율이 점차 증가하는 경향을 보이는 것을 고려하면 우리나라에서 근치적 치료 후 뇌전이가 발생할 위험성은 더 낮을 것으로 추정되고 본 연구 결과와 일치하는 것으로 생각된다.

본 연구에서 뇌전이는 9–97개월 사이에 발생하였고 중앙값이 46개월로 이전의 보고된 27–32개월보다 늦게 진단되었는데 이는 대상 환자군의 차이 때문으로 생각된다.(20,23) 본 연구에서는 1기가 43.2%, 2기가 32.7%로 조기유방암이 50% 이상을 차지한다. Gonzalez-Angulo 등(20)은 종양의 크기가 클수록, 액와림프절 전이가 양성일 때 그리고 병리학적 병기가 높을수록 통계적으로 유의하게 뇌전이 위험성이 증가하고, 따라서 질병경과가 더 진행된 종양일수록 뇌전이까지 간격이 짧아진다고 하였다. 발생 시기에 있어서는 세 연구 간에 차이가 있지만 시간이 경과하더라도 뇌전이는 계속 발생한다는 점과 5년 이상 경과한 후에도 다른

부위의 재발 없이 뇌전이가 발견되거나, 원격전이와 동반해서 함께 혹은 추가적으로 발생하는 경우가 지속적으로 관찰된다는 점은 일치한다.

본 연구는 이미 알려져 있는 임상적, 병리학적 요인들 외에도 호르몬 수용체에 따라 ER 음성, PR 음성, HER2 과발현 그리고 면역조직화학적 아형 중 HER2 과발현군 혹은 삼중음성군 모두가 뇌전이에 대한 단변량분석과 다변량분석에서 통계적으로 유의한 인자임을 보고하였다. 이는 Smid 등(16)이 유전자 발현 정도에 따라 유방암 환자를 여러 분자생물학적 아형으로 나누었을 때 HER2 과발현 혹은 기저형(basal subtype)의 경우 뇌전이율이 증가한다는 보고와 재발성 혹은 전이성 유방암 환자를 연구한 최근의 연구들에서 HER2 과발현군의 경우나 ER 음성 혹은 PR 음성일 경우 뇌전이가 증가한다는 보고와 일치한다.(8,17-19) 그러나 여러 연구들에서 보고한 것처럼 HER2 과발현 군에서 trastuzumab로 치료할 때 뇌전이율이 증가하는 현상은 본 연구에서 HER2 과발현 환자 중에서 2002년도 후반기부터 10%만이 trastuzumab 치료를 받았다는 점을 고려할 때 아직 해석하기에 어려움이 있다.

Graesslin 등(19)은 재발성 혹은 전이성 유방암 환자의 뇌전이에 영향을 미치는 인자들을 분석하였고 연령, 종양의 분화도, ER 상태, HER2 과발현 유무, 원격 전이의 수, 그리고 진단부터 재발까지 시간 간격이 독립적으로 중요한 인자임을 확인하였고, 각각의 인자를 점수화 하여 계산도표를 만들고 환자 특성에 따라 뇌전이 위험성을 예측하려고 시도하였다. Slimane 등(17)은 전이성 유방암 환자의 특성을 분석하였을 때 처음 원격 전이가 발생한 장기가 폐이거나 호르몬수용체 음성인 경우가 그렇지 않은 환자에 비해 뇌전이의 위험성이 크기 때문에 해당 환자의 경우 뇌전이 여부를 확인하기 위한 선별검사가 필요하고, 예방적 전뇌조사(prophylactic cranial irradiation) 혹은 혈액뇌관문을 통과하는 약제 사용에 대한 연구가 필요하다고 제안하였다. 근치적 치료를 시행한 유방암 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 하위군 분석에서 40세 이하, 병리학적 병기가 3기인 경우 뇌전이가 13.7%, 40세 이하, 병리학적 병기가 3기 그리고 선행 항암화학요법을 시행한 경우 뇌전이가 35.7%로 전체 환자군에 비해 뇌전이 위험성이 높았다. 이들 환자군에서 면역조직화학적 아형에 따라 분석할 때 삼중 음성군이나 HER2 과발현일 경우 그 위험성이 더 증가하는 것이 관찰되었으나 통계적으로 유의하지는 않았는데 이는 환자수가 적어서 유의성 판단을 위해서는 더 많은 환자수가 필요하다고 생각된다. 이러한 고위험군에서, 수술 후 14개월 이후에 지속적으로 뇌전이가 발생하는 것을 고려할 때 수술 후 1년마다 뇌전이 여부를 확인하기 위한 선별검사를 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 근치적 치료를 받은 유방암 환자에서 뇌전이 발생

률은 3.9%였다. 뇌전이는 시간이 경과하더라도 계속 발생하기 때문에 경과관찰 중에 환자가 임상적으로 뇌전이가 의심되는 증상(두통, 구역, 구토, 행동장애, 성격변화, 신경학적 증상 등)을 호소하는 경우 뇌전이의 가능성을 고려하여 빠르고 적절한 검사와 처치가 필요할 것으로 생각된다. 특히 40세 이하, 병리학적 병기가 3기인 경우 뇌전이 발생률이 10%를 넘고, 이를 면역조직화학적 아형에 따라 분류할 때 삼중음성군이나 HER2 과발현에서 그 위험성이 증가하는 경향성을 보였다. 본 연구 결과를 고려하면 이러한 위험군의 특성을 지닌 환자들에서는 근치적 치료 후 1년마다 뇌전이 유무를 확인하기 위한 선별검사를 고려할 수 있을 것으로 생각되지만, 본 연구가 후향적으로 분석되었고 연구 대상이 된 환자의 표본 수가 충분하지 않아 결과적으로 뇌전이 발생수가 39에 불과하여 향후 대규모 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981;48:384-94.
2. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608-17.
3. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983;52:2349-54.
4. Lai R, Dang CT, Malkin MG, Abrey LE. The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004;101:810-6.
5. Lower EE, Drosick DR, Blau R, Brennan L, Danneman W, Hawley DK. Increased rate of brain metastasis with trastuzumab therapy not associated with impaired survival. *Clin Breast Cancer* 2003;4:114-9.
6. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, Ryder WD, Burt PA, Stewart AL, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:639-43.
7. Ono M, Ando M, Yunokawa M, Nakano E, Yonemori K, Matsumoto K, et al. Brain metastases in patients who receive trastuzumab-containing chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2009;14:48-52.
8. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
9. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al.

- Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869-74.
10. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-23.
11. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-85.
12. Smid M, Wang Y, Klijn JG, Sieuwerts AM, Zhang Y, Atkins D, et al. Genes associated with breast cancer metastatic to bone. *J Clin Oncol* 2006;24:2261-7.
13. Kang Y, Siegel PM, Shu W, Drobnjak M, Kakonen SM, Cordon-Cardo C, et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell* 2003;3:537-49.
14. Deckers M, van Dinter M, Buijs J, Que I, Lowik C, Van der Pluijm G, et al. The tumor suppressor Smad4 is required for transforming growth factor beta-induced epithelial to mesenchymal transition and bone metastasis of breast cancer cells. *Cancer Res* 2006;66:2202-9.
15. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005;436:518-24.
16. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008;68:3108-14.
17. Slimane K, Andre F, Delaloge S, Dunant A, Perez A, Grenier J, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1640-4.
18. Kaal EC, Vecht CJ. CNS complications of breast cancer: current and emerging treatment options. *CNS Drugs* 2007;21:559-79.
19. Graesslin O, Abdulkarim BS, Coutant C, Huguet F, Gabos Z, Hsu L, et al. Nomogram to predict subsequent brain metastasis in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2032-7.
20. Gonzalez-Angulo AM, Cristofanilli M, Strom EA, Buzdar AU, Kau SW, Broglio KR, et al. Central nervous system metastases in patients with high-risk breast carcinoma after multimodality treatment. *Cancer* 2004;101:1760-6.
21. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
23. Lee SS, Ahn JH, Kim MK, Sym SJ, Gong G, Ahn SD, et al. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:523-30.
24. Korean Breast Cancer Society. 2006-2008 Breast Cancer Facts & Figures. Seoul: Korean Breast Cancer Society; 2008. p.5-12.