

ORIGINAL ARTICLE

유방암에서 뇌전이 예측인자와 생존율

이정아 · 배정원 · 우상욱 · 이재복 · 구범환

고려대학교 의과대학 외과학교실

Predictive Factors and Survival Rate for Brain Metastasis from Breast Cancer

Jung Ah Lee, Jeoung Won Bae, Sang Uk Woo, Jae Bok Lee, Byum Whan Koo

Department of Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The incidence of symptomatic brain metastases from breast cancer has ranged from 10% to 16%. Brain metastases are traditionally viewed as a late complication of systemic disease, for which few effective treatment options exist. The aim of this study was to evaluate the factors that can predict brain metastases and to analyze the survival rate as compared with other systemic metastases.

Methods: Between February 1983 and October 2005, 119 patients who developed systemic metastasis during the follow up period after optimal surgical treatment at Korea University Hospital were included in this study. Twenty-nine of these 119 patients had complaints of symptoms and they were consequently diagnosed as having brain metastases.

Results: Estrogen receptor (-), progesterone receptor (-) and Her2 (-), and Triple negative were a significantly higher in the patients with brain metastases ($p=0.04$). The other clinicopathologic factors showed no difference between the patients with brain metastases and the patients without brain

metastases. Lung metastases existed previously more often than the other systemic metastases ($p=0.04$). The overall survival of the patients with brain metastases was not significantly different from the patients with other systemic metastases. However, the disease specific survival of patients with brain metastases, as compared with other systemic metastases was poorer than that for patients with bone and lung metastases, respectively ($p=0.01$ and 0.03). A poor prognosis was shown for the cases with brain metastases within 1 yr after operation.

Conclusion: Clinician should give attention to the possibility of brain metastases for the breast cancer patients with triple negative findings or the patients who have developed lung metastases as this represents a symptom of central nervous system.

Key Words : Breast cancer, Brain metastases, Predictive factor, Survival

중심단어 : 유방암, 뇌전이, 예측인자, 생존율

서 론

유방암의 항암요법과 표적치료의 발전으로 유방암 환자의 생존율은 증가하고 있으나, 중추신경계의 전이 발생 시에는 혈액 뇌 장벽으로 항암 치료제의 효과적인 결과를 기대할 수 없다. 증상이 발현되는 유방암의 뇌전이는 전이성 유방암 환자 중 10-16%의 발

병률을 보이거나, 대규모 부검연구에서는 모든 전이성 암 환자 중 30%의 환자에서 뇌전이를 발견할 수 있었으며, (1) 중추신경계에 전이된 암 중 폐암과 유방암이 가장 높은 빈도를 보인다. (2, 3) 그러나, 유방암의 전이 빈도에서 뼈, 폐 및 간의 전이에 비해 뇌전이는 빈도가 낮아 유방암 수술 후의 통상적인 추적 검사를 시행하지는 않으나 증상 발생 후 질환의 진행이 매우 빠르며 치료에 반응이 좋지 않아 사망하는 특징을 가지고 있다. 유방암의 뇌전이 시에는 두통, 인지반응, 정신상태와 행동학적인 이상, 오심, 구토, 간질 및 감각, 운동, 언어 및 시각의 결손 등의 증상이 발현될 수 있다. 그러나, 유방암의 뇌전이는 증상의 발현 후 방사선학적인 검사로 진단 시 이미 78%에서 다발성의 전이를 보이며 14%에서만

책임저자 : 배정원

136-701 서울시 성북구 안암동 5가 126-1, 고려대학교 의과대학 외과
Tel: 02-920-5305, Fax: 02-928-9231

E-mail : kujwbae@korea.ac.kr

접수일 : 2007년 8월 6일 게재승인일 : 2008년 3월 27일

*본 논문은 2007년 한국유방암학회 춘계학술대회 발표 논제입니다.

단독전이로 발견되었으며, 8%에서는 연수막 전이로 나타났다.(4) 또한 유방암에서 뇌전이 발견 시에는 대다수에서 이미 뼈, 간 및 폐 등의 전신전이가 진행된 상태였다.(5) 따라서 뇌전이는 유방암에서의 독특한 분자 생물학적인 특징이기보다는 질환의 진행에 따른 악성 종양의 질환 경과로 이해되고 있다. 유방암의 뇌전이 발생 시 1년 생존율은 약 20%이며, 일반적으로 중추신경계의 광범위한 전이 시 2년 이상의 생존은 2% 이하로 보고된다.(6, 7)

유방암에서의 뇌전이의 위험인자로써 젊은 연령일 때 위험도가 올라가는 것으로 보고되며,(1, 4) 에스트로겐 수용체 음성인 경우에는 9%, 양성인 경우는 5%에서만 뇌전이가 발견되었다.(8) Her-2의 과발현은 낮은 무병 생존율과 전체 생존율을 보이며,(9) 또한 높은 뇌전이 발생률을 보인다.(10-12) 본 연구는 유방암으로 수술 후 추적 관찰 중 전신전이가 발생한 환자 중 뇌전이 환자와 비뇌전이 환자의 임상 병리학적 특징을 비교하여 뇌전이에 관여하는 인자와 생존율을 비교하였다.

방 법

1. 대상

1983년 2월부터 2005년 10월까지 고려대학교 병원에서 유방암으로 수술받은 1,151예 중에서 전신전이가 발생한 경우는 119예였다. 수술 전 원격전이가 발견된 환자는 대상에서 제외하였다. 중추신경계의 이상 증상 발현으로 방사선학적인 검사를 시행하여 뇌전으로 진단된 경우는 29예였으며, 뇌전이군과 비뇌전이군으로 구분하여 두 군 간의 임상병리적 특징과 생존율을 비교하였다. 중앙 추적기간은 뇌전이군 48.6 (9.5-125.6)개월이고, 비뇌전이군은 43.1 (3.1-154.5)개월이었다.

2. 통계방법

뇌전이군과 비뇌전이군 간의 임상병리적 특징의 비교는 chi-square 방법을 이용하여 분석하였다. 두 군 간의 생존율 비교는 Kaplan-Meier 방법을 사용하였으며, 생존율에 관여하는 요인의 분석은 Cox-regression 방법을 이용하였다. SPSS for Window 체계를 사용하여 $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 뇌전이 환자와 비뇌전이 환자의 임상병리적 위험 인자의 분석

두 군 간에 연령의 차이는 없었으며, 모두 여성이었다. 종양병기에 있어 두 군 간에 통계적 차이는 없었으나($p=0.53$), 림프병기에 있어 두 군 간에 유의한 차이를 보였다($p=0.04$). TNM병기

는 I기, II기 및 III기가 뇌전이 군에서는 1 (3.4%)예, 17 (58.6%)예 및 11 (37.8%)예로, II기에서 가장 높은 빈도를 보였다($p=0.05$). 그러나, 증례의 수가 적어 유의성 판단에 있어서는 증례의 확대가 필요하다고 생각된다. 수용체 발현의 상태를 알 수 없는 경우를 제외하였을 때 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체의 발현에서, 두 군 간의 유의한 차이는 없었으며($p=0.8$, $p=0.46$), Her-2의 발현에 있어서는 두 군 간의 유의한 차이는 없었다($p=0.63$). 그러나, 에스트로겐 수용체 또는 프로게스테론 수용체가 양성이며, Her-2가 양성인 경우는 25예로 뇌전이군과 뇌

Table 1. Clinicopathologic features of breast cancer patients with brain metastases versus without brain metastases

Features	With brain meta		Without brain meta		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Age					
median	43 (29-73)		47.5 (26-77)		NS
>35	24	82.8	79	87.8	0.53
≤35	5	17.2	11	12.2	
Tumor stage					
I	4	13.8	21	23.6	0.41
II	18	62.1	44	49.4	
III	6	21.4	20	22.5	
IV	1	3.6	4	4.5	
Node stage					
0	10	35.7	23	25.8	0.04
I	9	32.1	22	24.7	
II	8	28.6	19	21.3	
III	2	7.1	25	28.1	
Stage					
I	1	3.4	8	8.9	0.05
IIA	7	24.1	17	18.9	
IIB	10	34.5	13	14.4	
IIIA	8	27.6	24	26.7	
IIIB	1	3.4	3	3.3	
IIIC	2	6.8	25	27.8	
Estrogen receptor					
Negative	12	41.4	31	34.5	0.83
Positive	13	44.8	37	41.1	
Unknown	4	13.8	22	24.4	
Progesterone receptor					
Negative	17	58.6	34	37.8	0.46
Positive	8	27.6	27	30.0	
Unknown	4	13.8	29	32.2	
Her-2					
Negative	13		26		0.63
Positive	12		31		
Unknown	4		33		
ER or PR (+), Her-2 (+)	9	36.0	16	64.0	0.04
ER or PR (+), Her-2 (-)	4	17.4	19	82.6	
ER & PR (-), Her-2 (+)	3	17.6	14	82.4	
ER & PR (-), Her-2 (-)	9	56.3	7	43.8	

MRM=modified radical mastectomy; BCT=breast conserving treatment; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

전이이 동반되지 않은 군에서 9 (36.0%)예와 16 (64.0%)예이고, 에스트로겐 수용체 또는 프로게스테론 수용체가 양성이며, Her-2가 음성인 경우는 23예로 두 군이 각각 4 (17.4%)예와 19 (82.6%)예였다. 두 호르몬 수용체가 모두 음성이며 Her-2가 양성인 경우는, 두 군에서 3 (17.6%)예와 14 (182.4%)예였고, 세 수용체가 모두 음성인 경우는 9예로 각각 9 (56.3%)예와 7 (43.8%)예로 유의한 차이를 보였다(Table 1) ($p=0.04$).

Table 2. Adjuvant therapy and metastatic location in breast cancer patients with brain metastases versus without brain metastases

Features	With brain meta		Without brain meta		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Adjuvant therapy					
Hormone therapy					
Yes	7	24.1	39	43.3	0.12
No	13	44.8	29	32.2	
Adjuvant chemotherapy					
Anthracycline (A)	12	41.4	31	34.4	0.41
Taxane (T)	0	0	1	1.1	
A+T	6	20.7	10	11.1	
Metastatic location					
Bone					
Yes	14	48.3	59	65.6	0.12
No	15	51.7	31	34.4	
Lung & pleura					
Yes	16	55.2	31	34.4	0.04
No	13	44.8	59	65.6	
Liver & abdomen					
Yes	3	10.3	21	23.3	0.18
No	26	89.7	69	76.7	

2. 수술 후 보조항암 요법과 전이 장기

뇌전이군과 비뇌전이군 간의 수술 후 보조요법인 방사선 치료, 항암치료요법 및 항호르몬 치료에서 유의한 차이는 없었다. 뇌전이 환자군에서 뼈전이와 간전이가 동반되는 경우보다 폐전이가 동반되었을 때 뇌전이가 유의하게 많았다($p=0.04$) (Table 2).

3. 전체 생존율과 질환 관련 생존율

뇌전이 후의 중앙생존기간은 4.0 (0.1–26.8)개월이고, 비뇌전이군의 중앙생존기간은 10.4 (0.1–98.1)개월이었다. 뇌전이 군과 비뇌전이군 간의 전체 생존율의 차이는 없었다. 그러나, 질환 관련 생존율에서는 최초의 전이가 뼈전이와 뇌전이를 비교하였을 때 유의한 차이를 보였으며($p=0.01$), 폐전이와도 유의한 생존율의 차이가 있었다($p=0.03$). 뇌전이와 간 전이의 생존율의 차이는 없었다($p=0.41$) (Fig 1).

4. 뇌전이 환자의 생존율에 영향을 미치는 요소

뇌전이 환자에서 1차적으로 뇌압상승에 대하여 스테로이드치료를 시행하였으며, 전뇌 방사선 치료는 20 (68.9%)예에서 시행하였다. 수술적 치료는 3예에서 시행하였으며, Trastuzumab은 4예에서 사용하였다. 뇌전이 환자에서 생존율에 영향을 미치는 요소는 연령, 원발 유방암의 병기, 수술 방법 및 수술 후 보조요법 등에서 유의한 차이가 없었으며, 뇌전이 후 전뇌 방사선 요법도 생존율에 영향을 주지는 못했다. 하지만, 뇌전이의 발병시기가 수술 후 1년 이내인 10예의 평균 생존율은 3.1개월이고 1년 이후에 뇌전이가 발견된 19예의 평균 생존율은 6.7개월로 유의하게 낮은 생존율을 보였다($p=0.02$) (Fig 2).

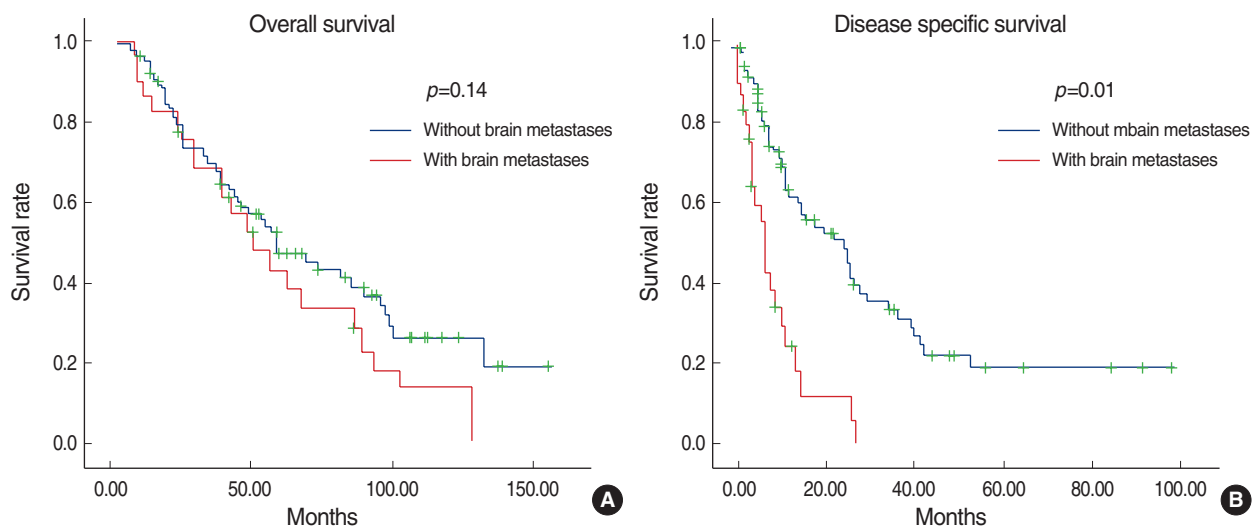
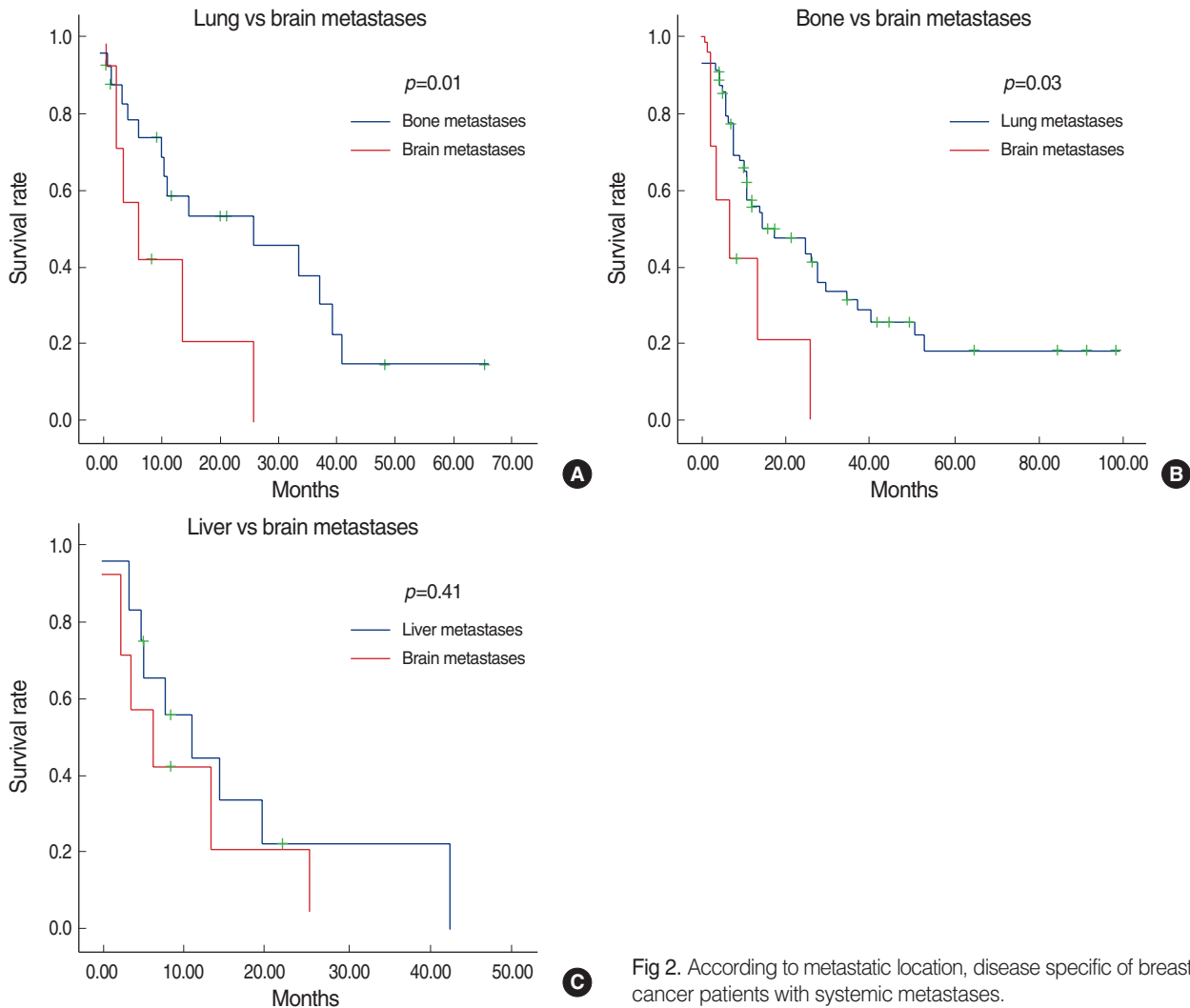


Fig 1. Overall survival and disease specific survival of breast cancer patients with brain metastases versus without brain metastases.



고 찰

유방암의 뇌전이는 질환의 진행에 의한 과정이며, 증상의 발현에 의해 진단되어도 특정한 치료에 의한 생존율의 향상이 어려운 특징을 가지고 있다. 뇌전이의 병소가 한 개로 국한된 경우에는 상대적으로 장기 무병 생존율을 보고하고 있다.(13, 14) 본 연구에서 단독 병소인 경우는 3 (10.3%)에 불과하였으며, 진단 당시에 대다수에서 다발성 병변으로 발견되었다. Her-2/neu 과발현 환자를 대상으로 뇌전이에 대한 선별검사를 시행한 연구에서 15%의 유방암 환자에서 뇌전이를 발견할 수 있었으며, 이러한 잠재성 뇌전이의 생존율은 비뇌전이 환자군에 비해 짧았으나, 증상이 발현된 뇌전이 환자군의 생존율과는 유사한 결과를 보였다.(12) 이러한 결과를 통해 모든 유방암 환자에 대한 뇌전이의 선별검사를 시행하는 것은 논란이 있다고 생각된다. Her-2/neu의 과발현은 진행이 빠르고, 원격전이가 증가하고, 예후가 불량한 유방암과 관

Fig 2. According to metastatic location, disease specific of breast cancer patients with systemic metastases.

련이 보고되어 있다.(10, 15, 16) Bendell 등(10)은 trastuzumab으로 치료한 122명 중 34%에서 중추신경계의 전이를 보고하였다. Clayton 등(17)은 trastuzumab 치료 중 25%의 환자에서 뇌전이를 발견하였으며, 뇌전이가 발생한 환자의 78%에서 다른 장기의 전이는 trastuzumab 치료로 다른 장기의 전이는 진행이 억제된 것을 보고하였다. 본 연구에서는 trastuzumab 치료를 4예에서 시행하였으나, 환자의 수가 적어 Her-2/neu의 과발현과 뇌전이의 상관관계를 찾을 수 없었다. 하지만 삼중 수용체 음성인 환자에서 통계적인 유의한 차이를 보였으며($p=0.04$), 이것은 삼중 수용체 음성인 환자에서 뼈전이보다는 내부 장기의 전이가 많았으며, 뇌전이의 비율이 높았다는 보고와 일치하는 결과였다.(18, 19) 따라서, 삼중 수용체 음성인 환자에서 중추신경계 증상을 호소한다면 세심한 주의가 필요하다고 생각된다. 유방암에서 최초전이 장소로 뼈전이가 가장 높은 빈도를 보이나,(20, 21) 본 연구에서는 최초전이 장소가 폐전이일 때 뇌전이와 동반된 경

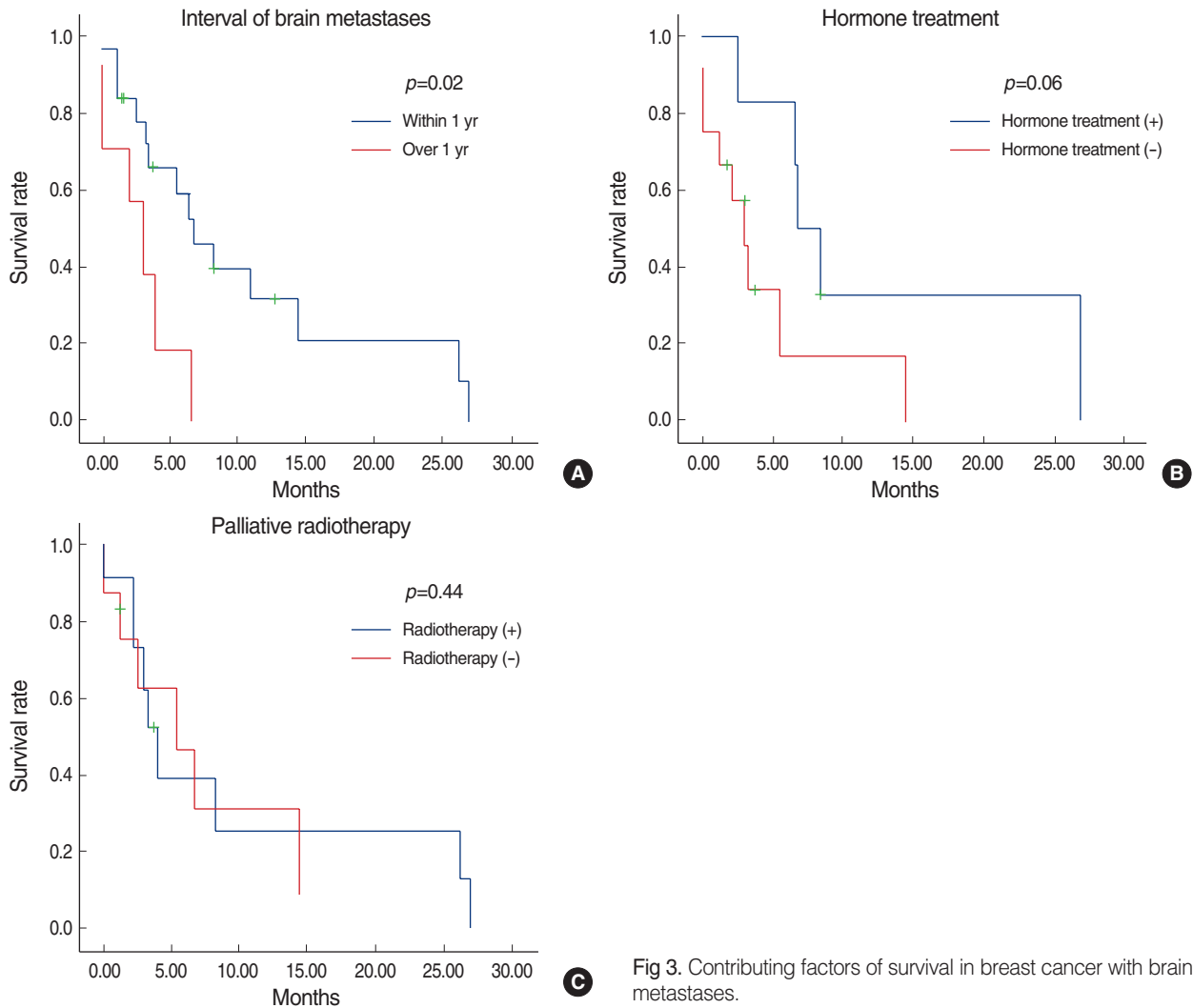


Fig 3. Contributing factors of survival in breast cancer with brain metastases.

우가 유의하게 많았다($p=0.04$). 따라서 폐전이 있는 환자에서 중추 신경계의 증상을 호소 시에는 뇌전이를 의심하여야 하겠다. 유방암의 뇌전이 시 1년 생존율은 약 20%이며 중추신경계 전이 후 2년 이상의 생존을 보이는 환자는 2% 미만이다. (6, 7) 본 연구에서도 뇌전이 후 중앙 생존기간은 4.0 (0.1–26.8)개월이었고, 최초전이가 뼈전이 환자과 폐전이 환자에서 뇌전이가 동반되었을 때 생존율에 있어 유의한 차이를 보였다($p=0.01$, $p=0.03$). 간전이 환자의 생존율과는 유의한 차이를 보이지 않았으며, 이러한 결과는 뇌전이 환자의 생존율에 있어 전신전이의 치료조절이 제한인자로 작용한다는 보고와 일치한 결과를 보였다. (6, 7) 뇌전이에서 스테로이드는 종양주위의 부종을 감소시켜 증상을 경감시켜 주나, 항암요법은 혈액 뇌 장벽으로 약물의 효과적인 이동이 제한되어 효과적인 치료효과를 기대하기 힘든 것으로 알려져 있다. 뇌전이 시 방사선 치료는 4–5개월의 생존을 향상시키고, (13, 14) 수술적 치료는 신속히 증상을 경감시키며, 생존율을 증가시키고 삶

의 질을 향상시키는 것으로 보고한다. (22–24) 이러한 결과는 제한된 병변에 적용되며 다발성 병변은 그 효과를 기대하기 힘든 것으로 보고하고 있다. 본 연구에서도 방사선 요법은 20예와 수술적으로 치료를 시행한 3예이었으나, 환자의 증례가 적어 생존율의 차이는 찾을 수 없었다. 생존율에 영향을 미치는 요인으로는 수술 후 1년 이내에 뇌전이가 발생한 경우에 3.1개월이고 1년 이후에 발견된 경우는 6.7개월로 유의한 차이를 보였다.

결론

유방암 환자에서 뇌전이는 질환의 진행단계로 이해되며 효과적인 치료를 시도가 지속적으로 시행되고 있으나, 아직은 모든 유방암 환자에서 뇌전이에 대한 선별검사의 효용성은 논란이 있다. 본 연구 결과에 의해 삼중 수용체 음성인 환자나 폐전이가 있는 환자에서 중추신경계의 증상이 발견된다면 세심한 검사의 필요성을

제안한다. 또한, 수술 후 1년 이내에 뇌전이가 발생한 환자의 생존율은 상대적으로 낮으므로 적극적인 치료를 고려해야 한다고 생각된다.

참고문헌

- Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608-17.
- Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin* 2003; 21:1-23.
- Chang EL, Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *Oncologist* 2003;8:398-410.
- Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, Chan SY, Burrell HC, Pinder SE, et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol* 2004;16:345-9.
- Issa CM, Semrau R, Kath R, Hoffken K. Isolated brain metastases as the sole manifestation of a late relapse in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:61-3.
- Engel J, Eckel R, Aydemir U, Aydemir S, Kerr J, Schlesinger-Raab A, et al. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55: 1186-95.
- Shaffrey ME, Mut M, Asher AL, Burri SH, Chaharvi A, Chang SM, et al. Brain metastases. *Curr Probl Surg* 2004;41:665-741.
- Clark GM, Sledge GW Jr, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987;5:55-61.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972-7.
- 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.
- Miller KD, Weathers T, Haney LG, Timmerman R, Dickler M, Shen J, et al. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. *Ann Oncol* 2003;14:1072-7.
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-51.
- Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:795-803.
- Shmueli E, Wigler N, Inbar M. Central nervous system progression among patients with metastatic breast cancer responding to trastuzumab treatment. *Eur J Cancer* 2004;40:379-82.
- Kallioniemi OP, Holli K, Visakorpi T, Koivula T, Helin HH, Isola JJ. Association of c-erbB-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer* 1991;49:650-5.
- 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.
- Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, Fukutomi T, Hirohashi S. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:197-202.
- Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E, Hardisson D, Calero F, Benitez J, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;12:1533-9.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350:1655-64.
- Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33: 583-90.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
- Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78:1470-6.