

## 유방암의 뇌 전이 환자에 대한 감마나이프 방사선수술

전남대학교 의과대학 외과학교실

최은진 · 노혜원 · 조진성 · 박민호 · 윤정한 · 제갈영종

### Gamma Knife Surgery for Brain Metastases from Breast Carcinoma

Eun Jin Choi, M.D., Hye Won Ro, M.D., Jin Seong Cho, M.D., Min Ho Park, M.D.,  
Jung Han Yoon, M.D., Young Jong Jegal, M.D.

Department of Surgery, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

**Purpose:** This study was performed to evaluate the feasibility of the Gamma Knife Surgery on the symptomatic control of brain metastasis from breast carcinoma.

**Methods:** We retrospectively reviewed patients with brain metastases from breast cancer who underwent Gamma Knife Surgery at our hospital, between May 2004 and November 2007. Total 82 metastases were treated with 26 cycles of Leksell gamma knife. Freedom from local recurrence and survival time were analyzed by the Kaplan-Meier method.

**Results:** 17 patients with 82 metastases were treated over 26 Gamma Knife Surgery sessions. The mean time to brain metastases was 41.7 months (8~84), median number was 2.0 (1~10), and median volume was 7.4 cm<sup>3</sup> (0.6~25.4). Radiologic response occurred in 84.6%, and the rate of symptom relief was 73.1%. Local brain tumor recurrences were observed in 15.3% and intracranial distant recurrence occurred in 57.7% that occurred within 3.2 months. The median length of survival for all patients was 9.3 months (95% confidence interval, 4.23~9.37 months).

**Conclusion:** Gamma Knife Surgery is an effective and feasible treatment for symptomatic control of brain metastases from breast cancer patients who have severe extracranial metastases and short life expectancy. (J Korean Surg Soc 2009;76:81-85)

**Key Words:** Breast carcinoma, Brain metastases, Gamma Knife Surgery

중심 단어: 유방암, 뇌 전이, 감마나이프 방사선수술

## 서 론

유방암의 뇌 전이는 유방암 진행의 마지막 단계로 사료되며, 전체 전이성 뇌종양의 10~15% 정도로, 이는 폐암에 이어 두 번째로 흔한 전이성 뇌종양이다.(1,2) 이런 유방암

의 뇌 전이 병변에 대한 고식적인 치료로는 전뇌방사선조사, 항암화학요법, 뇌병변절제술 등이 있으며, 평균 생존 기간은 치료 받지 않는 경우 1~2개월, 전뇌방사선조사의 경우 3~4개월, 뇌병변절제술의 경우 13개월 정도로 알려져 있다.(3-6)

대부분 유방암의 뇌 전이 병변에 대한 치료로는 전뇌방사선조사를 시행한 후, 감마나이프 방사선수술을 포함한 정위방사선수술을 시행하게 되며 이는 기존의 수술적 치료에 비해 상대적으로 낮은 비용, 저 위험도, 그리고 최소 침습성 등의 장점 때문에, 타 장기 및 뇌 전이를 동반한 말기 유방암 환자의 치료에서 그 빈도가 증가하고 있다.(7-13) 그

책임저자: 박민호, 광주시 동구 학1동 8번지  
☎ 501-757, 전남대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 061-379-7646, Fax: 061-379-7661  
E-mail: thokthok@hanmail.net

접수일 : 2008년 6월 24일, 게재승인일 : 2008년 10월 2일

리고 국소 또는 원격 재발한 경우에도 재치료가 시행될 수 있으며, 무엇보다 타 장기 전이를 동반하여 전신 마취가 불가능한 환자에게 고식적인 수술적 치료법의 대안이 될 수 있다.

저자들은 유방암의 뇌 전이 환자에서 증상완화 및 신경학적 기능 보존을 위한 감마나이프 방사선수술의 치료효과, 임상양상, 재발률, 생존율, 부작용 등을 평가하기 위해 본 연구를 시행하였다.

## 방 법

2004년 5월부터 2007년 11월까지 화순전남대학교병원 유방·내분비종양클리닉에서, 유방암에 대한 근치적 수술치료 후 추적 관찰 중인 환자들 가운데, 자기공명영상으로 뇌 전이가 확인된 환자를 대상으로 하였다. 이들 중, 뇌 전이 종양의 단경이 3 cm 이상인 경우는 제외하였고, 기대 여명이 3개월 미만이거나, 환자가 자신을 돌볼 능력이 없는 상태인 Karnofsky performance score (KPS)가 50점 미만, 그리고 뇌 전이 이외의 병변이 진행 상태인 환자는 대상에서 제외하였다.

대상 환자 중에는 기존의 전뇌방사선조사(6예) 및 뇌병변 절제술(5예)을 받은 환자도 포함하였으며, 자기공명영상에서 뇌수막이나 뇌실막으로 전이가 있는 환자는 배제하였다.

뇌 전이를 동반한 유방암 환자 17명에서 총 82개의 뇌 전이 병소를 자기공명영상으로 확인하였다. 정위방사선수술로는 숙련된 신경외과의에 의해 Cobalt-60에서 붕괴되어 나오는  $\gamma$ -선을 이용한 Leksell 감마나이프®를 이용하여 총 26예의 감마나이프 방사선수술이 이루어졌다. 이는 주로 외래에서 이루어졌으며 뇌정위 고정장치를 머리에 착용한 후 MRI를 이용하여 최선의 선량분포가 이루어지게 하였으며, 변연부 등선량곡선(peripheral isodose curve) 부위에 1,500~2,400 cGy가 조사되도록 하였다.

시술 후 3개월, 6개월째 자기공명영상으로 추적 관찰하였으며, 그 후 6개월마다 자기공명영상을 시행하며 외래 추적 관찰하였다.

모든 통계학적 분석은 SPSS v12.0 for Windows를 사용하였으며, 생존분석은 Kaplan-Meier법을 이용하였다.

## 결 과

### 1) 환자특성

감마나이프 방사선수술을 시행한 뇌 전이를 동반한 유방암 환자는 모두 17명이었다. 이들은 전부 여성으로, 평균 연령은 47.6세(29~76세)였다. 모두 침윤성 유관암으로 수술적 치료 시행 후, 적절한 전신 항암화학요법(100%), 면역치료(76%) 및 호르몬 치료(48%)를 받았다. 감마나이프 방사선수술 전, 유방암의 뇌 전이 병변에 대해 수술적 치료를 받았던 경우는 5예(29%)였으며, 전뇌방사선조사는 6예(35%)에서 시행되었다. 시술 전 뇌 전이 이외의 다른 전이 병변이 확인된 경우는 16예(94.1%)였으며, 뇌 전이만 확인된 경우는 1예(5.9%)였다(Table 1).

### 2) 유방암의 뇌 전이 병변

17명의 유방암 환자에서 뇌 전이 병변은 총 82개로 환자당 종양 개수의 중간값은 2.0 (1~10)개였다. 단일 병변인 경우는 11예(42.3%)였으며, 종양 용적의 중간값은 7.4 cm<sup>3</sup> (0.6~25.4)였다. 유방암으로 진단된 시점부터 뇌 전이 병변이 확인되기까지 41.7개월(8~84개월)이 걸렸다(Table 1).

### 3) 감마나이프 방사선수술

이들을 대상으로 총 26예의 감마나이프 방사선수술을 시

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	No. of patients/events (%)
All patients	17
Median age (yrs)	45 (range, 29~76)
KPS*	100 (50~100)
Previous craniotomy	5 (29)
Previous WBRT <sup>†</sup>	6 (35)
Only intracranial metastasis	1 (5.9)
Extracranial metastasis	16 (94.1)
Metastatic lesions	
Total No.	82
No. per patient	2.0 (range, 1~10)
Volume (cm <sup>3</sup> )	7.4 (range, 0.6~25.4)
Single	11 (13.4)
Multiple	15 (86.5)
Time to brain metastases (months)	41.7 (range, 8~84)

\*KPS = Karnofsky performance score; <sup>†</sup>WBRT = Whole brain radiotherapy.

행하였다. 치료에 사용된 방사선 평균선량은 19.5 Gy (15~24 Gy)였으며, 변연부 등선량곡선(peripheral isodose curve)은 49.2% (40~50%)였다(Table 2).

#### 4) 방사선학적 반응

유방암의 항암 혹은 방사선 치료 후의 관해(remission)의 개념과 달리 뇌 전이 병변에서는 종양의 부피가 시술전과 비교하여 80% 이하로 감소한 경우를 수축(shrunked)으로 정의하고 이를 용적 반응률(volume response rate)이라 하며, 80%에서 120%를 성장정지(static), 120% 이상으로 증가한 경우를 부피증가(enlarged)로 정의하였다. 이 중 수축과 성장정지된 경우를 방사선학적 억제(radiologic control)로 정의하였다. 감마나이프 방사선수술에 의한 전이성 뇌병변의 용적 감소(shrunked)는 8예(30.8%), 성장정지(static)는 14예(53.8%)였으며, 용적 증가(enlarged)를 보인 경우는 4예(15.4%)였다. 즉 용적 반응률은 30.8%였으며 방사선학적 억제는 84.6%로 나타났다(Table 2).

#### 5) 신경학적 증상의 개선

임상적 반응(clinical response)은 시술 전 증상이 호전된 경우, 또는 시술 전 증상이 없던 환자에서 새롭게 발생한 증상이 없는 경우로 정의하였다. 시술 전 환자들의 신경학적 주증상은 두통이 17예로 가장 많았으며, 구토 3예, 현기증 2예, 안면 감각 소실 2예, 반부전마비가 1예였다. 이런 증상은 뇌 전이 병변에 의한 종괴효과(mass effect)로 인하

여 나타나는데 감마나이프 방사선시술을 받은 후 총 26회의 치료 중 19예(73.1%)에서 증상의 호전을 보였다. 특히 두통에 효과적이었으며, 반부전마비의 경우에도 다시 재발하긴 했지만 2개월간 증상호전을 보였다.

#### 6) 재발 및 부작용

국소 재발은 뇌 전이 병변이 있던 부위에 다시 나타난 것으로 정의하였으며, 원격 재발은 기존의 병변과 위치가 다른 새로운 뇌 전이 병변이 발견된 경우로 정의하였다. 국소 재발을 보인 경우는 4예(15.3%)였으며, 원격 재발을 보인 경우는 15예(57.7%)였다. 재발까지의 시간은 3주부터 12개월까지 다양하였으며 평균 3.2개월이 소요되었다. 감마나이프 방사선수술 후 부작용으로는 발작이 2예 발생하였으며, 기타 부작용으로 현기증과 이명이 발생하였으나 모두 보존

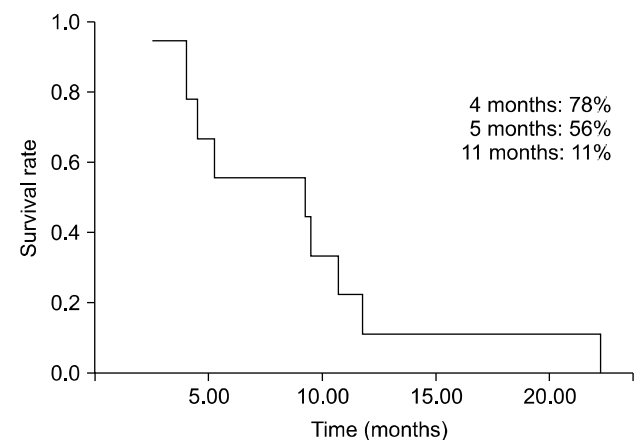
**Table 3.** Rate of local recurrence and survival in patients with brain metastases after surgery or radiosurgery

References	Wronski et al.(8) 1997	Pieper et al.(9) 1997	Our study 2008
Treatment used	Neurosurgery	Neurosurgery	GKS
Local recurrence (%)	19.7 (13/66)	17.5 (11/63)	15.3 (4/26)
Median survival (months)	14	16 (8.0*)	9.3
Multiple brain metastases (%)	21	13	86.5
Extracranial metastases (%)	66	71	94.1 (16/17)

\* = Active systemic metastasis.

**Table 2.** Treatment characteristics

Characteristics	No. of patients/events (%)
Gamma-Knife Surgery	26
1 session	8
2 session	6
3 session	2
GKS dose (Gy)	19.5 (range, 15~24)
Peripheral isodose (%)	49.2 (range, 40~50)
Tumor volume response (%)	
Shrunked (<80%)	8 (30.8)
Static (80~120%)	14 (53.8)
Enlarged (>120%)	4 (15.4)
Symptom relief	19 (73.1)
Post GKS seizure	2 (7.7)
Time to failure (months)	3.2 (range, 0.75~12.0)
Local recurrence	4 (15.3)
Distant recurrence	15 (57.7)
Time to death (months)	9.3 (range, 4.9~22.9)



**Fig. 1.** Overall survival curve for all patients after Gamma Knife Surgery (n=17).

적인 치료 후 증상이 호전되었다(Table 3).

## 7) 사망 및 생존율

본 연구 시점까지 9명이 사망하였고, 기간별 생존율은 4개월(78%), 5개월(56%), 11개월(11%)로, 생존기간의 중간값은 9.3개월(4.2~22.9개월, 95% 신뢰구간)이었다(Fig. 1).

## 고 찰

유방암이 재발하는 경우, 10~30%는 국소에, 60~70%는 원격장기에, 그리고 10~30%는 국소 재발과 원격 전이가 동시에 발생한다. 또 유방암의 원격전이는 뼈, 폐, 간의 순으로 나타나며, 뇌로의 전이는 타 장기 원격전이를 동반하여 나타나는 경우가 대부분이다. 이는 유방암 진행의 마지막 단계라 생각하며, 유방암의 뇌 전이는 전체 전이성 뇌종양의 10~15% 정도를 차지하며, 이는 폐암을 제외하고 가장 흔한 전이성 뇌종양이다.(1,2)

유방암의 뇌 전이 병변에 대한 치료로 전뇌방사선조사, 수술적 절제, 항암화학요법, 감마나이프를 포함한 정위방사선수술 등을 시행할 수 있다. 이러한 치료 없이 보존적 치료만 시행할 경우, 평균 생존기간은 1~2개월에 불과하다.(3)

전뇌방사선조사는 2주간 10회에 걸쳐 총 30 Gray가량의 방사선을 전뇌에 조사하는데, 중간생존기간은 4.2개월(1.7~8.6개월) 정도이며, 신경학적 증상을 완화시켜 주긴 하지만 효과는 만족스럽지 않았다.(5) 즉 전뇌방사선조사의 경우는 신경학적 결손이 진행되는 것을 완화시켜 주고, 삶의 질을 향상시키는데 목적이 있다고 할 수 있다.

유방암의 뇌 전이에 대한 수술적 요법은 즉각적인 증상의 호전과 종양의 치료, 조직학적 확진을 기대할 수 있다.(7) 70명을 대상으로 한 Wronski 등(8)의 연구에서, 수술적 요법과 전뇌방사선조사를 병행하여 13개월의 생존율을 얻을 수 있었다고 보고하였고, 63명을 대상으로 한 Pieper 등(9)의 연구에서는 수술과 전뇌방사선조사를 병행하여 16.2개월의 생존율을 보고하였다.

항암화학요법은 혈-뇌 장벽에 의한 항암제의 투과율이 적어 제한이 있으나, Rosner 등(10)은 완전관해율 10%, 부분관해율 40%를 보이며, 항암화학요법에 반응한 경우는 상당히 오랜 기간 생존하였다고 보고하고 있다.

마지막으로 감마나이프 방사선수술을 포함한 정위방사선수술은, 대개 전뇌방사선조사를 시행한 후에 추가적으로 시행되며, 전뇌방사선조사에 비해 정상 뇌 조직에는 영향

을 덜 주면서, 암 병변에만 집중적인 조사를 시행할 수 있어 앞서 기술한 여러 치료방법들과 함께 혹은 단독으로 시행되고 있다.(11-17) 시술 자체가 비침습적으로 국소 마취 하에 시행할 수 있어, 전신 마취에 의한 술 후 합병증의 위험성이 높은 환자들에게도 시행할 수 있다. 또 다수의 병변에도 시행할 수 있고, 기존의 수술적 방법으로 접근하기 어려운 병변에 대해서도 시행할 수 있는 장점이 있다.

반면에 감마나이프 방사선수술에 의해 생길 수 있는 합병증으로 두개 고정기구에 의한 국소 피부 병증이나, 방사선에 의한 뇌 부종 등이 있으나, 기존의 수술적 요법이나 전뇌방사선조사에 비해 훨씬 안전하다.(18) 본 연구에서 감마나이프 방사선수술 후 2예에서 발작이 관찰되었으나, 항경련제 등을 투여 후 발작은 관찰되지 않았다. 또 대부분의 환자에서 두통, 현기증, 이명 등이 발생하였는데, 대증치료로 호전되었다.

Bindal 등(19)의 수술적 절제를 시행한 연구에서 12.9%의 국소 재발률을 보고하였고, 수술과 전뇌방사선을 병행한 연구에서 Wronski 등(8)과 Pieper 등(9)은 각각 19.7%와 17.5%의 국소 재발률을 보고하였다. 다른 감마나이프 방사선수술 연구에서는 5.8~36.7%까지 보고하고 있으며,(18-21) 대부분 수술과 전뇌방사선조사를 시행한 연구에 비해, 비슷하거나 더 적은 국소 재발률을 보였다.(18,20,21) 본 연구에서 국소 재발한 경우는 앞에 기술한 타 연구에 비해 조금 높은 15.3% (4예)였다. 또, 86.5%의 다발성 뇌 전이 및 94.1%의 뇌 전이 외 다발성 전신 전이가 보여 다른 연구에 비하여 중한 환자들이 많아서인지, 생존율의 경우에도, 타 연구들에 비해 낮은 중간값 9.25개월로 나타났다. 이는 다발성 뇌 전이가 13%에 불과한(본 연구에서는 86.5%) Pieper 등(9)의 수술치료 후 16개월의 생존율이나, 50~60% (본 연구에서는 94.1%)의 뇌 전이 외 타 장기전이 환자를 대상으로 한 Firlik 등(18)과 Wronski 등(8)의 13~14개월의 생존율에 비해, 타 장기 중증 전이를 동반한 기대여명이 높지 않은 환자가 많아 낮은 생존율을 보인 것으로 생각한다.

환자들의 생존 기간 동안 57.6%의 환자가 종양의 진행기를 보였으며, 이러한 환자들은 감마나이프 방사선수술을 다시 시행하더라도, 다른 부위의 전이 종양의 진행으로 인해 전신상태가 악화되어, 사망한 경우가 대부분이었다. 94.1%의 환자에서, 뇌 전이 이전에 간이나 폐 전이가 있었고, 대부분 종양의 진행기에 뇌 전이가 발견되었다. 이는 유방암의 뇌 전이는 질환의 마지막 단계를 의미하며 제한된 치료 효과를 보이는 이유이기도 하다. 이러한 점들을 고려

할 때, 본 연구에서 환자가 질환의 진행기로 가지 않는 경우, 뇌 전이 병변에 대한 감마나이프 시술은 비교적 우수한 효과를 보인 것으로 생각한다. 또한 대개 시술 다음날 퇴원할 수 있었고, 외래에서 시행하였다. 또한 수술적 접근이 어려운 병변, 다발 병변에도 적용할 수 있다는 점 때문에 감마나이프 방사선수술은 유방암의 뇌 전이 환자들에게 적용할 수 있는 효과적인 방법이 될 수 있을 것으로 생각한다.

## 결 론

감마나이프 방사선수술은 유방암 뇌 전이 환자에서, 타 장기 중증 전이가 있으며 기대여명이 높지 않은 중환자에서도, 개두술의 위험성이나 장기입원의 필요 없이, 종양의 진행을 막고 증상 조절에 효과적임을 알 수 있었다. 그러나 본 연구는 다발성 전이가 86.5%에서, 타 장기 전이가 94.1%에서 보여 다른 연구에 비하여 중환자가 많아 제한적이긴 하지만, 감마나이프 방사선수술이 유방암의 뇌 전이 환자에서 두통 및 신경학적 증상 완화 그리고 신경학적 기능 보존에 유용함을 알 수 있었다.

## REFERENCES

- 1) Kamby C. The pattern of metastases in human breast cancer: methodological aspects and influence of prognostic factors. *Cancer Treat Rev* 1990;17:37-61.
- 2) Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983;52:2349-54.
- 3) Posner JB. *Neurologic Complications of Cancer*. Philadelphia: F.A.Davis; 1995. p.96.
- 4) Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1001-6.
- 5) Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY, Crownover RL, Barnett GH. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:810-7.
- 6) Chang EL, Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *Oncologist* 2003;8: 398-410.
- 7) Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. *Oncology (Williston Park)* 1999;13:941-54.
- 8) Wronski M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997;80:1746-54.
- 9) Pieper DR, Hess KR, Sawaya RE. Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997;4:481-90.
- 10) Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986;58:832-9.
- 11) Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1992;76: 444-9.
- 12) Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, Mackie TR, Kubsad SS, Gehring MA, et al. Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:619-25.
- 13) Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:34-40.
- 14) Caron JL, Souhami L, Podgorsak EB. Dynamic stereotactic radiosurgery in the palliative treatment of cerebral metastatic tumors. *J Neurooncol* 1992;12:173-9.
- 15) Coffey RJ, Flickinger JC, Bissonette DJ, Lunsford LD. Radiosurgery for solitary brain metastases using the cobalt-60 gamma unit: methods and results in 24 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1287-95.
- 16) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:797-802.
- 17) Kihlstrom L, Karlsson B, Lindquist C. Gamma Knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993;61(Suppl 1):45-50.
- 18) Firlik KS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:333-8.
- 19) Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbusch SJ, Shi WM, et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 1996;84:748-54.
- 20) Joseph J, Adler JR, Cox RS, Hancock SL. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 1996;14:1085-92.
- 21) Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjana A, Bhatnagar AK, Kondziolka D, Lunsford LD. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:452-64.