

유방암의 뇌실질 및 뇌막전이

연세대학교 의과대학 ¹연세 암센터, ²암연구소, ³내과학교실
⁴외과학교실, ⁵치료방사선과학교실

장윤수³ · 서정훈³ · 이루다³ · 안중배^{1,2,3} · 심광용^{1,2,3} · 공수정^{1,2,3}
이화영^{1,2,3} · 라선영^{1,2,3} · 유내훈^{1,2,3} · 서창욱⁵ · 김주항^{1,2,3}
노재경^{1,2,3} · 이경식⁴ · 민진식^{1,2,4} · 김병수^{1,2} · 정현철^{1,2,3}

Brain Metastasis and Leptomeningeal Carcinomatosis in Breast Cancer

Yoon Soo Chang, M.D.³, Jeong Hun Seo, M.D.³, Ruth Lee, M.D.³
Joong Bae Ahn, M.D.^{1,2,3}, Kwang Yong Shim, M.D.^{1,2,3}, Soo Jung Gong, M.D.^{1,2,3}
Hwa Young Lee, M.D.^{1,2,3}, Sun Young Rha, M.D.^{1,2,3}, Nae Choon Yoo, M.D.^{1,2,3}
Chang Ok Suh, M.D.⁵, Joo Hang Kim, M.D.^{1,2,3}, Jae Kyung Rho, M.D.^{1,2,3}
Kyong Sik Lee, M.D.⁴, Jin Sik Min, M.D.^{1,2,4}, Byung Soo Kim, M.D.^{1,2}
and Hyun Cheol Chung, M.D.^{1,2,3}

¹Yonsei Cancer Center, ²Yonsei Cancer Research Institute,
Department of ³Internal Medicine, ⁴General Surgery, ⁵Radiation Oncology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Brain metastasis is estimated to occur in 20 to 40% of cancer patients, and meningeal involvement has been reported in 5% to 8% of cancer patients. Even if the prognosis is grave, standard treatment modality of brain metastasis or leptomeningeal carcinomatosis has not been established. We evaluated the prognosis and the clinical features of the brain and leptomeningeal metastasis of the breast cancer.

Materials and Methods: The 43 patients who was diagnosed as brain parenchymal metastasis or leptomeningeal carcinomatosis clinically, radiologically and/or cytologically were included in this study. The median age was 44(range: 27~61) years.

Results: The median duration from brain metastasis to death was 181 days(range: 8~1599), and the median duration from leptomeningeal carcinomatosis to death was 39 days(range: 25~152). Age($p=0.7174$) and number of brain metastatic lesion($p=0.4097$) did not influence the survival, but the presence of other systemic metastatic lesion affected the survival($p=0.0224$). When we compared the survival rates of patients according to treatment modality, the patients with systemic chemotherapy versus patients without systemic chemotherapy showed differences($p=0.0009$). Patients treated with whole brain radiation only versus patients with whole brain radiation and other systemic management also showed different survival rate($p=0.0009$). But intrathecal chemotherapy had no effect on survival. Well differentiated, solitary lesions were treated by operation and/or γ -knife surgery, and their effects were good.

Conclusion: Prolongation of survival was suggested with whole brain radiotherapy combined with systemic treatment in brain or leptomeningeal metastasis. Further study is expected to confirm this finding.

Key Words: Brain metastasis, Leptomeningeal carcinomatosis, Breast cancer

서 론

고형종양의 뇌실질전이는 20%~40%의 암환자에서 발생하며(1,2), 5%~8%에서는 연수막 암종증으로 나타난다. 뇌실질 혹은 연수막 암종증을 유발하는 대표적인 암종으로는 폐암, 유방암, 악성흑색종, 림프종 및 백혈병이 있다(2,3). 뇌실질전이는 방사선학적 검사에 의해 보다 쉽게 진단이 가능한 반면, 연수막 암종증의 가장 보편적인 진단방법인 뇌척수액의 세포화학적 검사는 뇌실질의 전이병변으로부터 유리된 세포에 의해서도 양성 결과의 결과가 얻어질 수 있다. 반면에 연수막 암종증이 의심되는 경우에도 세포학적 검사상 음성의 결과가 나타나는 경우도 적지 않다. 유방암에서의 뇌전이 또는 연수막 암종증에 대한 연구는 그리 많지 않고 각기 다른 치료 방법들의 평가를 가능하게 하는 전향적 무작위 연구 결과가 거의 없다(4).

유방암의 뇌실질전이 병소에 대한 치료는 전뇌 방사선 치료가 표준 치료방법으로 되어 있으며 전신 항암약물요법, 수막강내 항암약물요법 등도 병용되고 있다. 이와같은 치료방법들은 연수막 암종증의 치료에도 이용되고 있으나 아직 그 치료결과에 대한 평가는 제대로 되어 있지 않은 상태이다. 저자들은 연세암센터 및 연세의료원에서 유방암의 뇌실질전이 혹은 연수막 암종증으로 진단되어 치료가 시행되었던 환자들을 후향적으로 조사하여, 이들의 임상양상과 생존율을 조사하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

1976년부터 1996년까지 연세 암센터 및 연세의

료원에 내원하여 임상적 또는 방사선학적, 세포학적으로 유방암의 뇌실질전이 또는 연수막 암종증이 진단되었던 43명의 환자를 대상으로 하였다. 전체 환자 연령의 중앙값은 44세(범위: 27세~61세)였다.

뇌실질전이가 있었던 환자는 모두 38명으로 연령의 중앙값은 44세(범위: 27세~61세)이었다. 유방암의 최초 진단 후 neoadjuvant 항암약물요법을 2명의 환자에서 cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil(FAC)를 이용하여 3회 및 4회 각각 시행하였다. 수술 후 adjuvant 항암약물요법은 6명을 제외한 32명의 환자에서 시행되었다. 뇌실질전이가 있었던 환자들에서 전신적 항암약물요법은 전신상태가 양호한 환자에서 시행되었으며 수막강내 항암약물요법은 전신상태가 양호하고 45세 이하의 젊은 환자에서 전신적 항암약물요법과 함께 시행되었다. 뇌실질 전이 진단 후 아무런 치료를 시행받지 않은 사람은 2명이었으며 전뇌 방사선치료만 받은 사람이 19명이었다. 방사선 치료와 함께 전신적 항암약물요법을 시행받은 사람이 9명, 방사선 치료, 전신적 항암약물요법, 수막강내 항암약물요법을 받은 사람이 3명, 방사선 치료와 전신적 항암약물요법, 수막강내 항암약물요법, 호르몬 치료를 받은 사람이 2명이었다. 방사선 치료, 전신 항암약물요법, 호르몬 치료를 시행받은 경우가 1예, 전이부위의 수술적 제거후 방사선 치료, 전신 항암약물요법, 호르몬 치료를 시행한 경우가 1예, 전신 항암약물요법과 함께 γ -knife 수술을 시행 받은 경우가 1예였다.

연수막 암종증이 진단되었던 예는 5예로 연령의 중앙값은 44세(범위: 36세~55세)였다. 진단 후 전뇌방사선치료만 받은 사람이 1명, 방사선 치료와 전신적 항암약물요법을 시행받은 사람이 1

명, 방사선 치료, 전신적 항암약물요법, 수막강내 항암약물요법을 시행받은 사람이 2명, 전신적 항암약물요법과 함께 수막강내 항암약물요법을 시행받은 사람이 1명이었다(Table 1).

2) 치료 방법

방사선치료는 전뇌영역에 시행되었으며, 25명에서 3,000 cGy, 2명에서 2,500 cGy가 조사되었다. 1예에서 3,000 cGy의 방사선 치료 후 다시 전

Table 1. Patients characteristics with brain metastasis and leptomeningeal carcinomatosis in breast cancer

	Brain metastasis	Leptomeningeal carcinomatosis
Age (years)		
Median (Range)	44 (27 - 61)	44 (36 - 55)
Stage		
I	1	
IIA	4	
IIIB	8	2
IIIA	8	1
IIIB	2	
IV	2	
unknown	13	2
Treatment to primary lesion		
No treatment	1	
Surgery	4	1
Surgery + hormone therapy	1	1
Surgery + radiation	4	
Surgery + chemotherapy	16	1
Surgery + chemotherapy + hormone therapy	3	1
Surgery + chemotherapy + radiation	4	1
Surgery + chemotherapy + radiation + hormone therapy	3	
Disease free survival (days) Median (Range)	823.5(0~4,620)	590(133~5,929)
Duration from initial diagnosis to brain (leptomeningeal) metastasis (days) Median(Range)	832.5(0~4,688)	599(136~6,014)
Treatment to metastatic brain lesion and leptomeningeal carcinomatosis		
No treatment	2	
Whole brain radiation	19	1
Whole brain radiation + chemotherapy	8	1
Whole brain radiation + chemotherapy + intrathecal chemotherapy	4	2
Whole brain radiation + chemotherapy + intrathecal chemotherapy + hormone therapy	2	
Whole brain radiation + chemotherapy + hormone therapy	1	
Chemotherapy + gamma knife surgery	1	
Chemotherapy + intrathecal chemotherapy	0	1
Duration from brain (leptomeningeal) metastasis to death (days) Median (Range)	181(8~1,599)	39(25~152)

뇌에 1,000 cGy의 증폭 치료가 시행되었으나 치료도중 전신질환의 악화로 사망하였다. 3,000 cGy의 방사선 치료 후 국소 병변부위를 초점으로 하여 증폭 치료를 시행한 환자는 3명이었다.

뇌실질 전이 후 시행된 항암약물요법은 5-fluorouracil, cyclophosphamide, adriamycin(FAC)가 6예, 5-fluorouracil, etoposide, cisplatin(FEP)가 3예 였으며, 그외 cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil(CMF), 5-fluorouracil, adriamycin, vincristine (FAV) 등의 regimen도 시행되었다. 수막강내 항암약물요법은 모두 methotrexate를 이용하였으며 1회 10 mg/m²씩 주 2회 수막강내 투약하여 최대 8회까지(중양값 4회: 범위1~8회)투여되었다. 유방암의 뇌막전이가 있었던 5명 중 항암약물요법은 FAC가 2예, mitomycin, etoposide를 병용한 경우가 1예였다. 수막강내 항암약물요법은 역시 모두 methotrexate를 1회 10 mg/m²씩 주 2회 투여하여 최대 8회까지(중양값 4회: 범위4~8회) 시행하였다.

3) 총 계

Kaplan-Meier법을 이용하여 생존합수를 구하였으며 Log rank test를 이용하여 각 군간의 생존율을 비교하였다.

결 과

1) 임상적 증상

유방암의 뇌실질전이에 의한 증상은 두통 50.0%, 식욕부진, 오심, 구토 39.5%, 국한성 및 전신성 운동 약화가 21.0%의 환자에서 관찰되었다. 그외 의식장애, 구음장애, 시력장애, 발작, 어지럼증이 관찰되었다. 유방암의 연수막 암종중에 의한 증상은 두통 60.0%, 오심 및 구토가 40.0%에서 관찰되었다. 그외 발작, 운동력 약화 및 전신 동통도 관찰되었다(Table 2).

2) 진단방법 및 병소수

유방암의 뇌실질전이 38명 중 36명은 뇌전산화

Table 2. Clinical manifestations of brain metastasis and leptomeningeal carcinomatosis in breast cancer

Symptoms	Brain metastasis		Leptomeningeal carcinomatosis	
	Number of patients	%	Number of patients	%
Headache	19	50.0	3	60
Anorexia, nausea, vomiting	15	39.5	2	40
Focal motor weakness	4	10.5	—	—
Generalized weakness	4	10.5	1	20
Mental change	4	10.5	—	—
Speech problem	4	10.5	—	—
Visual disturbance	3	7.9	—	—
Seizure	3	7.9	1	20
Dizziness	2	5.3	—	—
Low back pain	1	0.3	—	—
Chest discomfort	1	0.3	—	—
Facial edema	1	0.3	—	—
Polydipsia, excessive thirsty	1	0.3	—	—
Cough	1	0.3	—	—
Voiding difficulty	1	0.3	—	—
Focal sensory disturbance	1	0.3	—	—

촬영으로, 2명은 핵자기 공명영상으로 진단받았다(Table 3). 전이병변수가 1개인 경우 15명, 2개인 경우 4명, 4개인 경우 2명, 5개 이상의 다발성 병변인 경우 9명, 병변수가 불분명한 경우 8명이었다. 전이병변수가 1개이었던 15명의 환자에서 병변의 위치는 대뇌반구에 분포된 경우가 10예, 소뇌반구에 분포된 경우가 4예, 뇌교각에 위치한 경우가 1예였다(Table 4).

연수막 암종증은 임상적 소견만으로 2예, 뇌전산화단층촬영으로 1예, 핵자기공명영상으로 1예에서 진단되었다. 세포학적 진단을 위한 요추천자는 13명에서 51회에 걸쳐 시행되었으며(중앙값: 3회, 범위: 1~10), 이중 악성세포의 발견은 1명의 환자에 불과하였다(Table 3).

Table 3. Diagnostic methods in brain metastasis and leptomeningeal carcinomatosis of breast cancer

	Brain metastasis	Leptomeningeal carcinomatosis
Computed tomography	36	1
Magnetic resonance image	2	1
Cytology	0	1
Clinical diagnosis	0	2
Total	38	5

3) 진단당시의 병기 및 뇌실질 전이와 연수막 암종증 진단까지의 기간

뇌실질전이 환자의 유방암 진단 당시 병기는 stage I 1명, stage IIA 4명, stage IIB 8명, stage IIIA 8명, stage IIIB 2명, stage IV는 2명이었으며 타병원에서 전원되어 stage를 알 수 없는 경우도 13예였다. 이들 중 stage I의 환자 1명의 뇌실질전이까지의 기간이 583일이었으며 이 환자는 뇌실질전이후 671일 현재 생존해 있는 상태이다. Stage II 환자의 뇌실질전이까지 기간의 중앙값은 824일이었으며, stage III 환자들은 1,012일이었다. Stage IV의 환자는 2명으로 이들중 1명은 진단 당시부터 뇌실질전이가 동반되어 있었으며 1명은 처음 진단후 268일만에 뇌실질전이가 발생하여 초기 병기와 전이까지의 기간은 무관하였다(p=0.1300)(Table 5). 뇌실질 전이 후 사망까지 기간의 중앙값은 181일(범위: 8일~1599일)이었으며 이들

Table 5. Median duration between initial breast cancer diagnosis and brain metastasis based on stages

Stage (number of patients)	Median (days)	Range
I (1)	583	
II (12)	824	148~3413
III (10)	1012	260~1609
IV (2)	268	0~268

Table 4. Location and number of brain metastasis

Number of metastatic lesion	Number of patients (%)	Location of metastatic brain lesion	Number of patients (%)
1	15 (39.5%)	Both Cerebrum	22 (59.5%)
2	4 (10.5%)	cerebellum	9 (24.3%)
3	0 (0.0%)	Basal ganglia	2 (5.4%)
4	2 (5.3%)	Brainstem	1 (2.7%)
Multiple(>4)	9 (23.7%)	pituitary stock	1 (2.7%)
Unknown	8 (21.1%)	whole brain	2 (5.4%)
Total	38(100.0%)		

의 1년 생존율은 23.8%이었다.

연수막 암종증 환자들의 진단당시의 병기는 Stage IIB 2명, stage IIIA 1명이었으며 나머지 2명의 병기는 미상이었다. 이들 중 Stage IIB 환자의 연수막 전이까지 기간은 각각 1499일, 599일이었으며, stage IIIA 환자는 185일 이었다. 진단당시의 병기를 알 수 없었던 2명의 연수막 전이까지의 기간은 136일 및 6,014일이었으며 전자는 핵자기 공명영상으로 후자는 임상적 소견만으로 연수막 암종증이 진단되었다. 이들 환자의 무병 생존기간은 590일(범위: 133일~5,929일)이었다. 유방암의 진단일로부터 사망까지는 638일(범위: 236일~6,735일)이었으며, 연수막 암종증 진단 후부터 사망까지 기간은 110일(범위: 25일~721일)이었다.

4) 예후 인자 및 생존비교

뇌실질전이 환자에서 연령을 50세 이하와 51세 이상으로 나누어 생존율 비교시, 50세 이하 환자들의 생존기간은 181일(95% CI: 44~318), 1년 생존율은 18.2%였으며, 51세 이상 환자들의 생존기간은 162일(95% CI: 0~432), 1년 생존율은 30.0%

였다(p=0.7174). 뇌실질전이 병변수에 따라 비교시 1개의 전이성 병변을 가진 환자의 생존기간은 208일(95% CI: 0~579일), 1년 생존율은 33.3%이었다. 둘 이상의 전이성 병변 환자의 생존기간은 162일(95% CI: 83~291), 1년 생존율은 11.1%였다(p=0.4097).

유방암 진단시부터 타장기 전이가 있었던 환자 2명 중 1명은 간, 다발성 골 및 복강내 다발성 림프절 전이가 있었으며 나머지 1명은 뇌실질에만 전이가 있었다. 전자는 유방암 진단후 286일째 뇌실질 전이가 발생하여 18일후 사망하였으며 후자는 유방암진단후 12일째 사망하였다. 유방절제술 후 뇌실질전이가 발생한 환자 78.9%는 뇌실질전이 이시 타부위의 전이가 존재하였다(Table 6). 뇌실질전이 당시 타부위의 전이병소가 없는 경우 생존기간은 162일(95% CI: 0일~345일), 6개월 생존율 0.0%였으며, 타부위의 병소가 동반된 경우 생존기간은 529일(95% CI: 168일~890일), 6개월 생존율 57.1%, 1년 생존율 42.9%였다(p=0.0224).

유방암 진단 당시 병기에 따른 뇌실질전이 후 생존기간 비교시에 병기 II 환자의 생존기간은

Table 6. Sites of systemic metastasis associated with brain metastasis and leptomeningeal carcinomatosis

	Prior to metastasis	Simultaneous with metastasis	After metastasis
Lung	9(1)*	5	1
Pleura	0	1	0
Liver	3	2(1)	0
Bone	9	8(1)	5
Local recur with regional lymph node	5(1)	0	0
Distant lymph node	4(2)	1	0
Contralateral breast	1	0	0
Thyroid	1	0	0
No Systemic metastasis	8(1)		
Regional lymph node	3(1)		
1-distant metastasis site	14(3)		
2-distant metastasis sites	7		
3-distant metastasis sites	6		
Total	38(5)		

*The numeric in parenthesis is the number of patients with leptomeningeal carcinomatosis

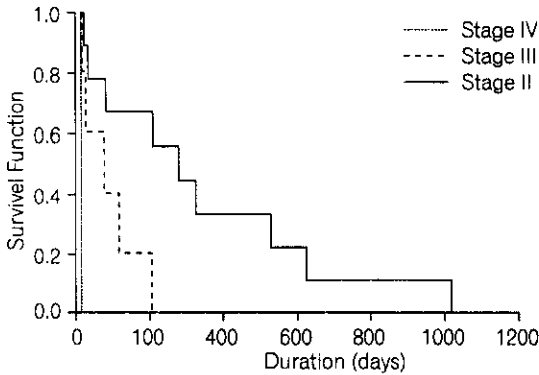


Fig. 1. Survival curve of patients with different stage at initial diagnosis

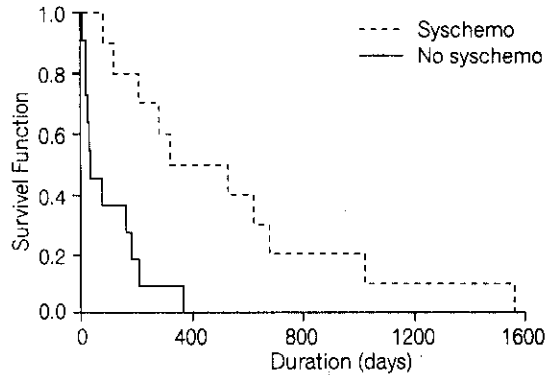


Fig. 2. Survival curve of patients with systemic chemotherapy and without systemic chemotherapy

279일(95% CI: 72일~486일), 1년 생존율은 33.3%였으며, 병기 III 환자의 생존기간은 77일(95% CI: 0일~182일), 3개월 생존율 20.0%, 6개월 생존율은 0.0%이었다. 병기 IV 환자는 2명으로 1명은 18일간 생존하였으며, 1명은 현재까지 추적 관찰중이다(p=0.0001)(Fig. 1).

5) 치료에 따른 생존비교

진단당시부터 전신상태가 매우 불량하였던 2명을 제외한 모든 환자들에서 전뇌방사선 치료가 시행되어 방사선 치료에 따른 생존비교는 불가능하였다. 뇌실질전이 후 전신 항암약물요법을 시행받은 군의 생존기간은 325일(95% CI: 0일~712일), 6개월 생존율 70.0%, 1년 생존율 50.0%이었던 반면, 시행하지 않은 환자군의 생존기간은 34일(95% CI: 0일~92일), 6개월 생존율 9.1%, 1년 생존율 0.0%였다(p=0.0009)(Fig. 2).

뇌실질전이 후 수막강내 항암약물요법을 시행받은 환자는 6명으로 모두 전뇌방사선 치료와 전신 항암약물요법이 병행되었다. 이들의 생존기간은 325일(95% CI: 123일~527일), 1년 생존율 26.7%였으며, 수막강내 치료를 추가하지 않았던 환자의 생존기간은 370일(95% CI: 42일~698일), 1년 생존율 45.5%였다(p=0.8860). 뇌실질전이 후 전뇌방사선 요법만을 시행받은 환자는 19명으로 이들의 생존기간은 34일(95% CI: 0일~92일), 6개월

생존율은 9.1%이었으며 방사선 치료 이외에 다른 치료를 병용하였던 환자들의 생존기간은 325일(95% CI: 0~712일), 6개월 생존율은 70.0%였다(p=0.0009). 뇌실질전이 후 전뇌 방사선 치료와 함께 전신 항암약물요법을 시행받은 환자는 9명으로 이들의 생존기간은 529일(95% CI: 0일~1,218일), 6개월 생존율은 60.0%이었으며 이러한 치료와 호르몬 치료를 병행한 환자는 1명으로 뇌전이 발생 후 624일째 사망하였다. 뇌실질전이후 전뇌방사선 치료, 전신 항암약물요법 및 수막강내 항암약물요법을 시행받은 환자는 3명으로 이들의 생존기간은 279일(95% CI: 0일~595.9일)이었고, 이러한 치료에 호르몬 치료를 병행한 환자는 2명으로 이 중 1명은 뇌전이 진단 후 1,559일째 사망하였고 다른 1명은 뇌전이 진단후 166일째 추적 관찰 중이다.

뇌실질전이후 수술 또는 γ -knife 수술을 시행받은 환자 2명은 모두 주위 정상 조직과 경계가 잘 지어지는 1개의 뇌실질전이성 병변이 있었던 경우로 뇌실질 전이 후 457일째 및 275일째 현재 모두 생존하여 있다.

고 찰

고형암의 뇌실질 전이는 원발종양에 따라 분류시 폐암 48%, 유방암 15%, 악성흑색종 9%, 대장

암 5%, 기타 13%, 원발병소를 찾지 못한 경우가 11%이다. Carcinoma 등이 뇌실질 전이를 동반한 392명의 환자에서 관찰되는 주 증상으로 두통 42%, 국한성 쇠약 27%, 의식장애 31%, 발작 20%, 보행장애 17%, 구음장애 10%, 감각 이상 6%를 보고하여 본 연구에서와 비슷한 양상을 보였다(5). 따라서 환자가 유방암의 과거력과 함께 방사선 검사상 이상소견이 관찰된다면 뇌실질전이 진단이 용이하지만 상기의 모호한 증상과 함께 뇌 병변이 관찰될 경우 여러 가지 병인(원발성 뇌종양, 뇌종양, 뇌경색 또는 뇌출혈)과의 감별이 필수적이다.

현재까지 유방암의 뇌실질전이 진단의 가장 좋은 방법은 조영증강 핵자기 공명영상이다. 다른 원발성 뇌종양 혹은 뇌교종과의 감별진단시에 다발성 뇌 병변의 존재가 가장 유용한 지표이며, 회색질-백색질 접합부 병변, 경도의 변연 불규칙성, 혈관성 부종을 동반한 작은 종양 핵 등도 전이성 병변을 강하게 시사하는 소견이다(6). 본원에서는 38명의 환자중 핵자기공명영상을 이용한 2명을 제외한 나머지 모든 환자가 뇌전산화 촬영으로 진단되었다.

뇌전이는 대부분 동맥 혈행을 통한 혈행성 전이다. 따라서 문헌상 고형암의 뇌실질전이가 동반되었던 환자의 60% 이상에서 폐에 전이병소가 관찰되었다(7). 본 연구에서도 전이병소가 뇌실질에 국한되었던 경우는 8명(21.1%)이었던 반면, 뇌실질전이와 폐 또는 늑막 전이병소가 39.5%에서 관찰되었고, 뇌실질전이와 골전이가 동시에 관찰된 경우는 44.7%이었다. 따라서 이러한 소견은 전신적 항암 약물치료의 필요성을 제시한다 하겠다. 뇌실질전이의 가장 흔한 장소는 회색질-백색질 접합부 바로 아래로(7), 그 이유로는 혈관의 크기가 이 부분에서 작아져 종양색전의 덩어리로 작용하기 때문으로 보고된다. 또 전이병소의 분포는 각 부위의 상대적 무게와 각 부위로의 혈류량에 비례하여 80%가 대뇌반구, 15%는 소뇌, 그리고 5%가 뇌간에 발생한다(7,8). 본 연구에서는 전이병소가 양대뇌반구에 74.2%, 소뇌에 16.1%, 기

저핵, 뇌간 및 뇌하수체 줄기에 각각 3.2%이었다. 또한 전뇌에 걸쳐 5개 이상의 다발성 병변이 있어 연수막 암종증으로 진행할 가능성이 높은 경우도 29%였다.

전이성 유방암 환자의 1~3.5%에서 연수막 암종증이 발생한다(9~11). 뇌척수액 자체는 암 세포의 전파에 큰 영향을 주지 않으며(11) 연수막 암종증에 의한 신경학적 증상은 뇌실질전이가 증상과 유사하다(12~14). 연수막 암종증이 암의 유일한 현상인 경우는 드물며 유방암의 70~90%에서 전신성 질환을 동반한다(12,13,15). 본원에서 연수막 암종증을 진단받은 환자 5명 중 1명을 제외한 나머지 환자 모두에서 원격림프절, 폐, 간, 뼈 등 중추신경계이외의 부위에 전이병변이 관찰되어 이들 환자에서도 전신적 치료의 필요성이 관찰되었다. 연수막 암종증의 진단은 뇌척수액에서 암 세포를 증명하여 이루어지나 뇌막 바로 아래 뇌실질에 종양세포 침착시에 뇌척수액에서 암 세포가 관찰되기도 한다. 첫번째 요추 천자에서 암 세포가 발견되는 확률은 73~90%이다(12,13,15). 뇌척수액압이나 생화학적 이상이 관찰될 확률은 첫 요추천자에서 70% 이상이지만 비특이적 변화가 발생하는 경우가 많아 단백질 농도 증가는 76%, 당 감소는 32~75%에서 관찰된다(11,14). 그러나 뇌실질의 전이에서도 양성 세포학적 소견이 관찰되므로 다발성의 신경학적 장애가 동시에 관찰될 경우 보다 진단이 용이하다(16).

과거 40여년간 뇌실질전이의 치료근간은 방사선 치료로 주된 목적은 신경학적 증상의 완화이었다. Borgelt 등은 2주에 걸쳐 30 Gy의 조사를 전 뇌에 시행하였으며(18) Berk 등은 Karnofsky scale 70 이상, 4개 이하의 병변, 뇌 이외에 타 부위로의 전이가 없는 경우 예후가 양호함으로 보고하였다(19). 본원에서 유방암의 뇌실질전이를 진단 받은 환자중 내원 당시부터 전신상태가 좋지 않았던 2명을 제외한 36명 환자 모두가 전뇌 방사선 조사를 받았으며 이들의 생존 기간 중앙값은 181일이었다. 유방암의 뇌실질전이에 대한 수술은 본원에서 1명의 환자에서만 시행되었다. 뇌실

질전이시 수술여부는 종양의 크기, 위치, 조직학적 진단, 환자의 연령, 신경학적 상태, 전신적 상태, 발견되지 않은 두개강 내로의 전이 가능성, 종양의 전신적인 파종 정도, 이전의 치료에 대한 반응, 이전치료에 의한 다른 장기손상 등이 고려된다. 그러나 수술을 시행받은 환자의 주 사망 원인은 원질환의 진행이므로 가장 중요한 변수는 전신질환의 범위로 생각되고 있다. 본원에서 수술을 시행받은 1명의 환자는 초기 병기가 T2N-2M0(stage IIIa)로 수술과 항암약물요법후 836일만에 좌측 두정엽에 두개골전이를 동반한 병변이 발견되어 두개골을 포함하여 종괴를 제거하고 방사선 조사와 전신적 항암약물요법 시행 후 현재 생존하고 있다. 뇌실질전이에 있어서 방사선수술(radiosurgery)은 다발성의 고도로 조준된 폭주선을 이용하여 표적 부피내에 임상적으로 의미있는 양의 방사선을 조사하는 것으로(20,21) 일부 연구자에 의해 젊고 단발성 뇌실질전이를 가진 환자에서 수술의 대안으로서 제시되고 있다(22). 본원에서 γ -knife 수술을 시행받은 환자는 1명으로 폐전이와 함께 뇌실질전이가 발견되어, 뇌실질전이 병변에 대한 방사선 수술후 전신적 항암약물요법을 시행받고 생존해 있다.

수막강내 주사에 이용되는 약제로 methotrexate, cytarabine, thiothepa 등이 있다. 이들 항암제들은 투여 횟수가 증가함에 따라 통증과 요추천자의 어려움이 증가하고, 주사 부정확성이 높아 질뿐 아니라 뇌척수액내에서 약제의 분포의 불균형이 단점으로 제시된다. 이러한 단점을 해결하기 위해 뇌실내 저장고(intraventricular reservoir)를 이용하여 뇌실내로 직접 약제를 투입시 반복된 요추천자보다는 안전한 것으로 보고되고 있다(23). 본원에서는 뇌실질전이 후 수막강내 항암 약물요법 단독만은 시행하지 않았으며, 전뇌 방사선치료 및 전신적 항암약물요법에 추가적으로 수막강내 항암약물요법을 시행받은 환자가 5명이었으며 모두 10 mg/m^2 의 용량의 methotrexate를 주 2회 투여 받았다. 이중 1명이 생존하고 있으며 수막강내 항암약물요법을 추가로 시행하지 않은 환자군과 생

존기간에는 큰 차이가 없어, 두 비교군간에 대상 환자특성이 서로 다르고 후향적 조사이기는 하지만 아직까지는 수막강내 약제투여의 치료효과를 확인하지 못하였다.

전이성 유방암에 대한 전신 항암 약물요법은 1970년 Rosner등에 의해 시작되었으나 뇌 전이성 병변에 대한 전신 항암 약물요법의 역할은 아직까지도 정확히 정립되지 못한 상태이다. 현재에도 전이성 뇌 병변의 치료를 위해 전신적 항암약물요법을 시행하는 경우는 매우 드물며, 혈관-뇌장벽이 약제의 도달을 방해할 것이라는 고전적인 가정은 변함이 없다. 고용량 전신 항암 약물요법은 뇌 실질 전이 혹은 암종성 연수막염을 가진 대부분의 환자가 활동성 전신전이 병소를 가지고 있으며, 절반 이상이 뇌실질전이 및 연수막 전이 이외의 병소진행으로 사망한다는 이유에서 최근 활발히 논의되고 있다(12~15). 제시되고 있는 이러한 치료법의 장점은 약제의 균일한 분포와 반복되는 요추천자가 필요하지 않다는 것이다(24). 본 연구결과에서도 전신적 항암 약물치료가 시행되었던군에서 시행되지 않았던 군에 비해 생존기간이 증가하였다. 이러한 차이는 환자의 전신상태와 전신적 전이 정도에 따라 나타나는 차이임을 배제할 수는 없지만 비록 뇌전이가 있어도 다방면 치료를 시행함으로써 생존기간을 10개월 이상 유도할 수 있음은 적극적 치료의 필요성을 제시한다 하겠다.

고형암에 의한 암종성 연수막염의 중앙 생존기간은 지난 20년간 변화가 없어 4~11주이다(12,14). 따라서 삶의 질을 보전하기 위해 보존적 치료만 시행할 환자와 적극적인 치료를 시행할 환자를 구분하는 것은 매우 중요하다. 이에 대한 지표가 원발성 암의 종류로, 유방암에 의한 연수막 암종은 치료 반응률이 60%, 중앙 생존기간이 3개월인 반면, 소세포성 폐암일 경우 생존기간은 매우 짧다(23). 신경학적 장애 유무도 중요한 예후 인자이며 특히 환자의 전신상태가 가장 중요하여 Karnofski scale 60 이하인 환자는 36일인 반면, 70 이상인 환자에서는 313일 이었다(25,26). 연수막

암종증 환자가 그 자체로 사망하는 것이 아니며, 14~56%가 전신적인 질환으로 사망하므로(12~14) 특히 전신적치료의 필요성을 제시하고 있다. 본 연구에서도 방사선 치료만을 시행한 군에 비해 약물치료 등을 병용한 경우 생존기간이 증가함이 이러한 치료의 필요성을 의미한다 하겠다.

결 론

유방암의 뇌전이와 혹은 연수막 암종증이 발생한 경우 전뇌 방사선 치료외에 전신적 치료를 시행함으로써 생존율의 향상 가능성을 제시하였으며 향후 전향적 연구에 의한 확인이 필요하다고 생각된다. 반면 아직 예수가 작기는 하였지만 방사선 치료에 수막강내로 직접 항암제를 병용 투여하는 방법의 효과는 확인하지 못하였다.

참 고 문 헌

- Willis RA. The spread of tumors in the human body. In Pathology Metastasis. Boston: GK Hall, 1978: 167.
- Neurlogic complication of cancer. Philadelphia: FA Davis, 1995.
- Bleyer WA. Leptomeningeal cancer in leukemia and solid tumors. Current Probl Cancer 1988; 12: 185-237.
- GC Jayson, A Howell. Carcinomatous meningitis in solid tumours. Ann Oncol 1996; 7: 773-786.
- Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, et al. Treatment for patients with cerebral metastasis. Arch Neurol 1978; 35: 754-756.
- Williams AL, Williams AL, Haughton VM, eds. Tumors In Cranial computed tomography - a comprehensive text. St. Louis; CV Mosby, 1985: 17.
- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, et al. Distribution of brain metastasis. Arch Neurol 1988; 45: 741-744.
- Cairncross JG, Posner JB, Walker MD, eds. The management of brain metastases. Oncology of the nervous system. Boston: Nijhoff, 1983: 341.
- Gonzales-Vitale JC, Garcia-Bunuel R. Meningeal carcinomatosis. Cancer 1976; 37: 2906-2911.
- Ongerboer de Visser BW, Somers R, Nooyen WH, et al. Intraventricular methotrexate therapy of leptomeningeal metastasis from breast cancer. Neurology 1983; 33: 1565-1572.
- Olson ME, Chernik NL, Posner JB. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. Arch Neurol 1974; 30: 122-137.
- Liaw C, Ng K, Huang J, et al. Meningeal carcinomatosis from solid tumors; Clinical analysis of 42 cases. J Formosan Med Assoc 1992; 91: 299-303.
- Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis from solid tumors; Experience with 90 patients. Cancer 1982; 49: 759-772.
- Hichins RN, Bell DR, Woods RL, et al. A prospective randomised trial of single agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. J Clin Oncol 1987; 5: 1655-1662.
- Theodore WH, Gendelman S. Meningeal carcinomatosis. Arch Neurol 1981; 38: 696-699.
- Glass JP, Melaned M, Chernik NL, et al. Malignant cells in the cerebrospinal fluid(CSF); The meaning of a positive CSF cytology. Neurology 1979; 29: 1369-1375.
- Sze G, Soletsky S, Bronen R, et al. MR imaging of the cranial meninges with emphasis on contrast enhancement and meningeal carcinomatosis. Am J Nucl Radiol 1989; 10: 965-975.
- Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases; final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6: 1-7.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsflod LD, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28: 797-802.
- Loeffler JS, Flickinger JC, Shrieve DC, et al. Radiosurgery of the treatment of intracranial lesion. In DeVita VT, Hellman S, Rosengerg SA, eds. Important advance in oncology. Philadelphia: Lippincott, 1995: 141.
- Loeffler HS, Kooy HM, Were PW, et al. The treatment of recurrent brain metastasis with stereotactic radiosurgery. J Clin Oncol 1990; 8: 576-582.
- Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, et al. Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24: 619-625.
- Shapiro WR, Posner JB, Ushio Y, et al. Treatment of meningeal neoplasms. Cancer Treat Rep 1977; 61: 733-743.
- Blaney SM, Balis FM, Popleck DG. Pharmacologic approaches to the treatment of meningeal malignancy.

Oncology 1991; 5: 107-116.

25. Jayson G, C, Howell A, Harris M, et al. Carcinomatous meningitis in breast cancer; An aggressive disease variant. Cancer 1994; 74: 3135-3141.

26. Boogerd W, Hart AM, van der Sande JJ, et al. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. Cancer 1991; 67: 1685-1695.