

전이성 뇌종양 환자에서 원발 종양 가중치에 따른 생존을 분석

인하대학교 의과대학 인하대학교병원 방사선종양학교실

곽희근 · 김우철 · 김현정 · 박정훈 · 송창훈

목적: 전이성 뇌종양 환자에서 전뇌조사를 시행받은 160명의 환자를 대상으로 원발 종양 가중치에 따른 생존을 후향적으로 분석해보고자 하였다.

대상 및 방법: 2002년부터 2008년 사이에 인하대병원에서 전이성 뇌종양으로 진단받은 암환자들 중 전뇌 조사 방사선 치료 30 Gy를 받은 160명의 환자를 대상으로 후향적으로 분석하였다. 원발성 종양이 유방암인 경우는 20명, 폐암인 경우는 103명이었다. 160명의 환자 중 척수 연수막 전이(leptomeningeal seeding) 환자를 제외한, 142명의 환자를 대상으로 예후 인자 및 Recursive Partitioning Analysis (RPA) 분류에 따른 생존율, 중앙생존기간과, RPA 분류에 원발 종양의 종류에 따라 가중치를 둔 새로운 Weighted Partitioning Analysis (WPA) 분류에 따른 생존율과 중앙생존기간을 분석하였고 RPA분류와 비교 분석하였다.

결과: RPA분류에 의한 중앙생존기간은 분류 I (8명), 분류 II (76명), 분류 III (58명)가 각각 20.0개월, 10.0개월, 3.0개월이었으며(p=0.003), WPA 분류의 경우에는 분류 I (3명), 분류 II (9명), 분류 III (70명), 분류 IV (60명)가 각각 36개월, 23.7개월, 10.9개월, 8.6개월로(p=0.001) RPA 분류보다 더 우위성을 보였다.

결론: 새로운 예후 지표인 WPA 분류가 기존의 RPA 분류보다 전이성 뇌종양 환자에서 치료 방침을 결정함에 있어 도움을 줄 것으로 생각된다.

핵심용어: 뇌전이, 전뇌 조사, 예후 지표, 중앙생존기간

서 론

전이성 뇌종양은 영상의학적 진단과 항암치료와 방사선 치료의 효율성이 증대되어 생존기간이 길어지면서 현재 증가 추세에 있다. 한편 방사선종양학 임상외가 전이성 뇌종양 환자를 어떻게 치료를 하는가가 환자의 여명과 삶의 질 측면에서 매우 중요하다고 할 수 있다. 방사선치료만을 놓고 보더라도 전뇌조사, 감마나이프 혹은 사이버 나이프를 이용한 방사선 수술 방법 등 치료 방법이 다양하고 이를 어떻게 조합하는가에 따라 환자의 생존율에 어떻게 영향을 미치는 지에 대해 다양한 연구가 진행되어 왔다.¹⁾

하지만 아직 전이성 뇌종양 환자에게 최적의 치료법이 무엇인지는 논란의 여지가 많고, 이런 이유로 최선의 치료법을 선택할 수 있게 해주는 예후지표(prognostic index)의

필요성이 대두되었다. 기존의 Recursive Partitioning Analysis (RPA) 분류²⁾가 있지만 환자의 치료법을 선택하기에는 잘 맞지 않는 부분들이 많고 Score Index for Radiosurgery (SIR) 분류³⁾는 치료 전 치료법을 선택하기 위한 예후 지표 여야 하는데 특정 치료를 대상으로 한 예견 인자(predictive factor)이므로 치료법을 선택하기 위한 예후 지표로서 적합하지 않다고 할 수 있다.⁴⁾

이에 저자들은 인하대학교 병원에서 전이성 뇌종양으로 진단 받은 환자들을 전뇌 조사하면서 얻은 경험을 바탕으로, 방사선치료 방법을 선택하게 할 수 있는, RPA 분류에 원발 종양의 종류에 따라 가중치를 둔 Weighted Partitioning Analysis (WPA) 분류법을 제안하고자 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

2002년 1월부터 2008년 1월까지 인하대학교병원 방사선종양학과에서 전이성 뇌종양으로 진단받고 전뇌조사 방사선치료를 받은 160명의 환자를 대상으로 하였다. 방사선치료는 4 MV의 광자선을 이용하여 일회 3 Gy씩 주 5회, 총

이 논문은 2009년 6월 3일 접수하여 2009년 9월 3일 채택되었음.
책임저자: 김우철, 인하대학교병원 방사선종양학과
Tel: 032)890-3070, Fax: 032)890-3082
E-mail: hkgwak@inha.com, cancer@inha.ac.kr
본 연구는 인하대학교 교내 연구비 지원으로 수행되었음.

30 Gy를 전뇌에 조사하였다.

원발 종양이 폐암인 경우가 103명(64.4%)이었고, 유방암의 경우가 20명(12.5%)이었으며, 직장암 7명, 대장암 5명, 위암 6명, 원발병소미확인전이암 5명, 자궁경부암2명, 자궁내막암 2명, 신장암 2명, 간암 2명, 식도암 1명, 전립선암 1명, 방광암 1명, 갑상선암 1명, 원발성 중복암 1명, 후두암 1명으로 폐암과 유방암을 제외한 나머지 원발 종양 환자는 함께 묶어 비교 분석하였다(Table 1).

160명의 환자 중 모두 두개척수조사(craniospinal irradiation)를 시행하지 않았던 척수 연수막 전이(leptomeningeal seeding) 환자 18명을 제외한 142명에 대해 환자의 예후와 관련된 인자들의 단변량, 다변량 분석을 하였고 RPA분류, WPA 분류에 따른 생존율과 중앙생존기간을 통계적 유의성과 함께 비교 분석해보았다.

WPA 분류는 다음과 같이 정의하였다. RPA 분류 I, II, III를 1, 2, 3으로 생각하고 여기에 원발 종양이 유방암일 경우 1, 폐암일 경우 2, 기타 암일 경우 3의 값을 곱하여 값을 구한다.

$$(RPA \text{ 분류}) \begin{matrix} I (1) \\ II (2) \\ III (3) \end{matrix} \times \begin{matrix} \text{유방암} (1) \\ \text{폐암} (2) \\ \text{기타} (3) \end{matrix} (\text{원발 종양})$$

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	No. of patients (%)
Age (yr)	
<65	96 (67.6)
≥65	46 (32.4)
Sex	
Men	83 (58.5)
Women	59 (41.5)
Karnofsky performance status	
<70	58 (40.8)
≥70	84 (59.2)
Primary tumor	
Breast	15 (10.6)
Lung	94 (66.2)
Others	33 (23.2)
No. of cerebral metastasis	
1	44 (31.0)
2	30 (21.1)
≥3	68 (47.9)
Primary tumor controlled	
Yes	27 (19.0)
No	115 (81.0)
Extracranial metastasis	
Yes	89 (62.7)
No	53 (37.3)
Salvage treatment	
Yes	23 (16.2)
No	119 (83.8)

곱한 값이 1인 경우 WPA 분류 I, 2인 경우 WPA 분류 II, 3 또는 4인 경우 WPA 분류 III, 6 또는 9인 경우 WPA 분류 IV로 WPA 분류를 정의하였다.

통계 분석은 SPSS ver. 12.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였고, Kaplan-Meier법을 이용하여 누적생존율을 구하였다. 단변량분석의 경우에는 log-rank검사를 이용하였고, 다변량분석은 Cox proportional hazard model을 이용하였다. 통계적 유의수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

대상으로 한 160명의 중앙생존기간은 9개월이었고, 1년 생존율은 39%, 2년 생존율은 23%였다. 이중 척수 연수막 전이 환자 18명과 구제 치료를 받은 23명을 제외한 119명의 중앙생존기간은 8개월이었고, 1년 생존율은 33%, 2년 생존율은 17%였고, 척수 연수막 전이환자 18명만을 제외한 142명의 중앙생존기간은 9개월이었고, 1년 생존율은 41%, 2년 생존율은 23%였다. 18명의 척수 연수막 전이 환자를 제외한 142명의 환자에 대해서 예후 인자 분석을 하였다.

단변량 분석에서는 65세 이상의 나이, 70 이상의 Karnofsky 전신수행능력상태, 원발 종양의 조절 여부, 뇌외 전이 여부, 원발 종양의 종류, RPA분류, WPA분류, 구제치료를 여부 등이 환자의 예후에 영향을 미치는 인자로 통계적으로 유의하게 나왔다.

다변량 분석에서는 Karnofsky 전신수행능력상태(p=0.001), RPA분류(p=0.003), WPA분류(p=0.001)가 통계적으로 유의

Table 2. Univariate and Multivariate Analyses of Prognostic Factor Influence on Survival

Variables	Survival	
	Univariate p	Multivariate p
Age (<65 yr)	0.018	0.16
KPS* (≥70)	0.0001	0.001
Systemic disease controlled	0.034	0.15
Extracranial metastasis	0.04	0.20
No. of lesion (≥3, 2, 1)	0.22	0.46
Primary tumor oncotype (1, 2, 3)	0.012	0.07
Sex	0.53	0.72
RPA †	<0.0001	0.003
WPA †	<0.0001	0.001
Salvage treatment	0.001	0.09

*karnofsky performance status, †recursive partitioning analysis, ‡weighted partitioning analysis

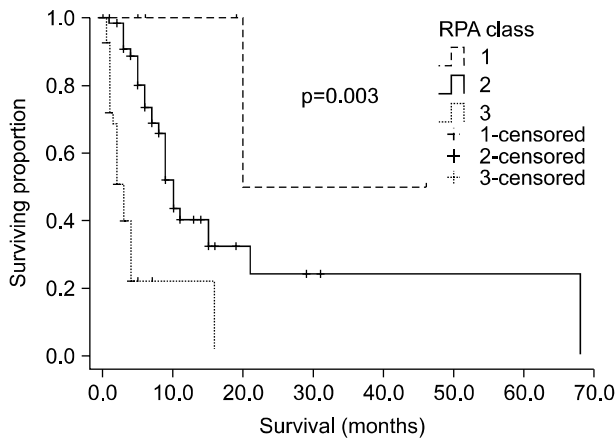


Fig. 1. Actuarial survival curves according to recursive partitioning analysis (RPA) class of patients undergoing whole brain irradiation for brain metastasis.

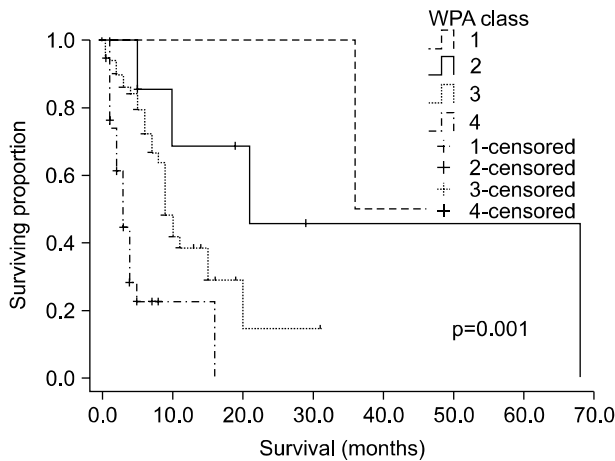


Fig. 2. Actuarial survival curves according to weighted partitioning analysis (WPA) class of patients undergoing whole brain irradiation for brain metastasis.

하게 환자의 예후와 관련이 있음을 보여 주었다(Table 2).

RPA분류에 따른 중앙생존기간과 2년 생존율은 RPA 분류 I (8명), 분류 II (76명), 분류 III (58명)이 각각 20.0개월(50%), 10.0개월(24.2%), 3.0개월(0%)이었으며(Fig. 1), WPA 분류의 경우에는 분류 I (3명), 분류 II (9명), 분류 III (70명), 분류 IV (60명)이 각각 36개월(100%), 23.7개월(45.7%), 10.9개월(14.5%), 8.6개월(0%)로(Fig. 2) RPA 분류보다 통계적 유의성은 비슷하나 환자의 중앙생존기간과 생존율을 더 잘 설명하는 것으로 우위성을 보였다(Table 3).

고안 및 결론

전이성 뇌종양의 치료법에는 수술, 전뇌조사, 방사선수

Table 3. Median Survival According to RPA*, WPA[†]

Prognostic index (No. of patients)	Median survival (month)	p-value
WPA [†] class		0.001
I (3)	36.0	
II (9)	23.7	
III (70)	10.9	
IV (60)	8.6	
RPA* class		0.003
I (8)	20.0	
II (76)	10.0	
III (58)	3.0	

*recursive partitioning analysis, [†]weighted partitioning analysis

술법 등 다양하다. 기존의 보고에 의하면, 여러 개의 병변인 경우에는 전뇌 조사가 효과적이며,^{5~8)} 표재성 병변이 하나인 경우, 신경 외과적 수술이 효과적이며^{9~13)} 수술 후 전뇌조사를 한 경우 생존율의 향상을 보고한 바 있다.^{14,15)} 최근 방사선치료 기술의 발달로 이전 감마나이프 외에 사이버 나이프 등 방사선 수술 요법이 다양해짐에 따라 전이성 뇌종양의 치료법 또한 다양하게 되었다.

방사선수술이 기존의 신경 외과적 수술을 대체할 수 있는가에 대해서는 다음 저자들에 의해 보고 된 바 있다. Schoggl 등¹⁶⁾에 의하면 방사선수술, 전뇌조사 치료군(67명, 중앙 생존 기간: 12개월)과 신경외과적 수술, 전뇌조사 치료군(66명, 중앙 생존 기간: 9개월) 사이에 통계적으로 유의한 생존율의 차이를(p=0.55) 보이지 않아 3 cm 이상의 큰 병변을 제외한 한 개의 전이성 뇌종양은 신경 외과적 수술보다는 방사선 수술을 추천하였고, O'Neill 등¹⁷⁾에 의하면 방사선 수술 치료군(23명, 중앙 생존 기간: 13개월)과 신경 외과적 수술 치료군(74명, 중앙 생존 기간: 16개월) 사이에 통계적으로 유의한 생존율의 차이는 없었다(p=0.15)고 보고하였다.

방사선수술과 전뇌조사를 조합할 경우에 전뇌 조사의 역할에 대해서는 매우 많은 논란의 여지가 있다. 기존의 보고들에 의하면 방사선 수술 후 예방적 목적의 전뇌 조사를 시행하지 않을 경우 국소 재발의 위험이 높아지는 것으로 보고하고 있고,^{18~22)} 국소 재발 시 신경 인지학적 장애를 동반한다고 보고하고 있다.^{23~25)} 하지만 Sneed 등²⁰⁾에 의하면 방사선수술 후 예방적 목적의 전뇌조사를 받은 환자들의 재발 시 구체 치료로서 추가적인 전뇌조사를 받은 환자들(중앙 국소 제어 기간: 18.1개월)과 방사선 수술만 받은 환자들의 재발 시 구체 치료로서 전뇌조사를 받은 환자들(중앙 국소 제어 기간: 19.8개월) 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다고 보고하고 있다(p=0.31).

Sneed 등²⁰⁾의 위와 같은 보고와, Aoyama 등²³⁾의 방사선 수술과 전뇌조사후의 Mini-Mental State Examination (MMSE)를 이용한 방사선 치료 후 신경 인지학적 부작용의 보고와 최근 암 치료법의 효율성 증대로 암환자들의 예후가 좋아지면서 전뇌조사 이후 보통 12개월 후에 치매와 같은 방사선 치료의 만성 부작용을^{26,27)} 고려하여 보면 전뇌조사는 방사선수술 후 재발하였을 때에만 구제 치료로서 시행하는 것이 합당하다고 하겠다.

이에 저자들은 RPA분류에 원발 종양에 따른 가중치를 둔, 새로운 예후 지표인 WPA 분류를 해보았으며, 예후가 가장 좋은 WPA 분류 I인 경우는 원발 종양이 유방암이고 RPA 분류 I인 경우로 본 연구에서는 환자수가 적지만 통계적으로 의미 있는 높은 생존율을 보였기 때문에 전뇌 조사의 만성 부작용, 환자의 여명과 신경 인지 기능의 부작용을 고려해 볼 때 첫 치료로 절대적으로 방사선수술이 필요한 환자 군으로, 재발 시에도 같은 이유로 다시 방사선 수술을 고려하는 것이 옳다고 본다. WPA 분류 II인 경우는 원발 종양이 유방이면서 RPA 분류 II이거나, 폐암이면서 RPA 분류 I인 환자 군으로 마찬가지로 방사선수술을 먼저 시행 후 재발하였을 경우 전뇌조사를 고려하는 것이 합당하다고 생각한다. WPA 분류 III인 경우에는 중앙생존 기간이 10.9개월로 환자의 여명이 짧아 전뇌조사가 첫 방사선 치료로 적합하나, 환자의 전신수행능력 상태가 좋다면 첫 치료로 방사선수술을 고려해 볼 수 있다고 생각한다. 가장 예후가 나쁜 WPA 분류 IV인 경우는 원발 종양이 폐암이면서 RPA 분류 III이거나 원발 종양이 유방암과 폐암을 제외한 다른 종양이면서 RPA 분류 II인 경우로 환자의 여명을 고려할 때 대증 요법 치료나 전뇌조사를 고려하는 것이 적합하다고 생각한다.

결론적으로, 환자수가 적어 일반적으로 적용하기에는 무리가 있지만, RPA분류에 원발 종양에 따라 가중치를 준 WPA 분류가 환자의 생존율을 더 잘 설명하였으며, 전이성 뇌종양 환자에 있어서 치료 방침을 결정할 수 있는 예후지표로서 의미가 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol* 2005; 23:6207-6219
2. Gaspar L, Scott C, Rotman M, 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;37:745-751

3. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1155-1161
4. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar L, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:510-514
5. 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;6:1-9
6. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:891-895
7. Sause WT, Scott C, Krisch R, et al. Phase I/II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG 85-28. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:653-657
8. Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG Study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:669-673
9. White KT, Fleming TR, Laws ER Jr. Single metastasis to the brain.: surgical treatment in 122 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* 1981;56:424-428
10. Galicich JH, Sundaresan N, Arbit E, et al. Surgical treatment of single brain metastasis: factors associated with survival. *Cancer* 1980;45:381-386
11. Pieper DR, Hess KR, Sawaya RE. Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997;4:481-490
12. Winston KR, Walsh JW, Fischer EG. Results of operative treatment of intracranial metastatic tumors. *Cancer* 1980;45: 2639-2645
13. Sundaresan N, Galicich JH. Surgical treatment of brain metastases: clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer* 1985;55:1382-1388
14. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500
15. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583-590
16. Schoggl A, Kitz K, Reddy M, et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142: 621-626
17. O'Neill BP, Ituria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1169-1176
18. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic

- radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-2491
19. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:519-526
 20. Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, et al. Radio-surgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:549-558
 21. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, et al. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain meta-stases. *J Clin Oncol* 1998;16:3563-3569
 22. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:797-802
 23. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1388-1395
 24. Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, et al. Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:333-338
 25. Regine WF, Scott C, Murray K, et al. Neurocognitive outcome in brain metastasis patients treated with accelerated fractionation vs accelerated hyperfractionation whole brain radiotherapy: an analysis from RTOG Study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:711-717
 26. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-796
 27. Asai A, Matsutani M, Kohno T, et al. Subacute brain atrophy after radiation therapy for malignant brain tumor. *Cancer* 1989;63:1962-1974

Abstract

Survival Analysis of Patients with Brain Metastasis by Weighting According to the Primary Tumor Oncotype

Hee Keun Gwak, M.D., Woo Chul Kim, M.D., Ph.D., Hun Jung Kim, M.D.,
Jung Hoon Park, M.D., and Chang Hoon Song, M.D.

Department of Radiation Oncology, Inha University Hospital,
Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Purpose: This study was performed to retrospectively analyze patient survival by weighting according to the primary tumor oncotype in 160 patients with brain metastasis and who underwent whole brain radiotherapy.

Materials and Methods: A total of 160 metastatic brain cancer patients who were treated with whole brain radiotherapy of 30 Gy between 2002 and 2008 were retrospectively analyzed. The primary tumor oncotype of 20 patients was breast cancer, and that of 103 patients was lung cancer. Except for 18 patients with lepto-meningeal seeding, a total of 142 patients were analyzed according to the prognostic factors and the Recursive Partitioning Analysis (RPA) class. Weighted Partitioning Analysis (WPA), with the weighting being done according to the primary tumor oncotype, was performed and the results were correlated with survival and then compared with the RPA Class.

Results: The median survival of the patients in RPA Class I (8 patients) was 20.0 months, that for Class II (76 patients) was 10.0 months and that for Class III (58 patients) was 3.0 months ($p < 0.003$). The median survival of patients in WPA Class I (3 patients) was 36 months, that for the patients in Class II (9 patients) was 23.7 months, that for the patients in Class III (70 patients) was 10.9 months and that for the patients in Class IV (60 patients) was 8.6 months ($p < 0.001$). The WPA Class might have more accuracy in assessing survival, and it may be superior to the RPA Class for assessing survival.

Conclusion: A new prognostic index, the WPA Class, has more prognostic value than the RPA Class for the treatment of patients with metastatic brain cancer. This WPA Class may be useful to guide the appropriate treatment of metastatic brain lesions.

Key Words: Brain metastasis, Whole brain radiotherapy, Prognostic index, Median survival