

## 대장암의 뇌 전이

원자력의학원 원자력병원 외과, <sup>1</sup>신경외과

김인경 · 이령아 · 문선미 · 황대용 · 곽호신<sup>1</sup> · 장웅규<sup>1</sup> · 이창훈<sup>1</sup>

### Brain Metastasis of Colorectal Cancer

In Kyoung Kim, M.D., Ryung-Ah Lee, M.D., Sun Mi Moon, M.D., Dae-Yong Hwang, M.D., Ho Shin Gwak, M.D.<sup>1</sup>, Ung Kyu Chang, M.D.<sup>1</sup>, Chang Hun Rhee, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Neurosurgery, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

**Purpose:** Brain metastasis is infrequent in colorectal cancer patients. The purpose of this study was to analyze the clinical characteristics including the survival, type of treatment, and metastatic patterns of brain metastasis in colorectal cancer.

**Methods:** Between January 1993 and September 2002, we analyzed 2,019 surgical patients with colorectal carcinoma operated at Korea Cancer Center Hospital. Among these patients, 13 patients were identified with metastatic colorectal cancer to the brain. The medical records of these patients were reviewed retrospectively and survival analysis was performed.

**Results:** During the study period, the incidence of brain metastasis of colorectal cancer was 0.6%. Male-to-female ratio was 1 : 1.6. Mean age was 55.2±9.7 years and median age was 56 years (34~67years). The most frequent primary tumor site was the rectum (11 cases, 84.6%). and the most frequent symptom of brain metastasis was headache. According to the TNM staging system, there were 1 case in stage II, 8 cases in stage III, and 4 cases in stage IV at the time of initial diagnosis of colorectal cancer. Brain metastases were often occurred concurrently with lung metastases (9 cases, 69.2%), otherwise solitary brain metastasis was found in 4 cases. Between the diagnosis of primary cancer and the diagnosis of brain metastasis, the mean interval was 25.9±6.9 months and the median interval was 16 months (5~97) in stage II and III patients. The mean survival time after the diagnosis of brain metastasis was 18.5 months for patients who underwent surgery and 3.3 months for patients who received non-surgical therapy.

**Conclusions:** Brain metastasis of colorectal cancer is relatively uncommon and the incidence is significantly low, commonly more or less than 1%. It is often accompanied by pulmonary metastasis. The results of this study show that surgical resection may increase the survival of these patients. Though inability to the awareness of the possibility and early diagnosis of brain metastasis in colorectal cancer could affect the poor prognosis, aggressive treatment in suitable cases might enhance the survival for this group of patients. *J Korean Soc Coloproctol* 2003;19:165-169

**Key Words:** Colorectal cancer, Brain metastasis

대장암, 뇌 전이

### 서 론

대장암은 한국이나 일본을 비롯한 아시아 각 국에서 서구에 비하여 그 발생률이 낮으나 근래에는 식생활이 서구화 되어감에 따라 대장암의 발생률이 증가되어 가고 있는 추세로 2000년 보건복지부 조사<sup>1</sup>에 따르면 우리나라에서는 위암, 폐암, 간암에 이어서 네 번째로 흔한 암종(10.3%)으로 알려져 있다.

대장암에서의 뇌 전이는 매우 드문 전이 양상으로 그 임상 양상에 대해 알려진 바가 적고 따라서 이에 대한 치료방침도 확실하게 정립되어 있지 않으며 우리나라 대부분의 보고에서는 그 수가 적어 증례보고 수준을 벗어나지 못하고 있어 문헌 보고가 매우 적은 실정이다. 따라서, 여러 해 동안의 대장암 환자를 바탕으로 대장암 뇌 전이에 대한 임상 양상 및 치료 방침 등을 알아보는 것은 의미 있는 일이라고 생각된다.

본 연구의 목적은 대장암의 뇌 전이 시 원발 장소의 분포, 원발암 진단과 수술 후 전이가 발견되었을 때 원발 종양의 치료와 뇌 전이 진단 사이의 간격, 치료 방법에 따른 예후 비교 및 생존율의 차이 등에 대해 분석하고, 이 분석을 통해, 비록 적은 수이지만 이들의 치료방침에 어떤 방향을 제시할 수 있는가에 대해 알아보고자 하였다.

책임저자: 황대용, 서울시 노원구 공릉 2동 215-4  
원자력의학원 원자력병원 외과(우편번호: 139-706)  
Tel: 02-970-1219, Fax: 02-978-2005  
E-mail: hwangerc@kccr.re.kr

본 논문의 요지는 2002년 대한외과학회 추계학술대회에서 구연 발표하였음.

## 방 법

1993년 1월부터 2002년 9월 사이에 원자력의학원 원자력병원 외과에서 수술을 받은 2,019예의 원발성 대장암 환자에서 추적 진료 중에 뇌 전이가 발생한 13예의 환자를 대상으로 후향적 분석을 실시하였다.

분석은 대장암의 원발 장소, 대장암 진단 시의 병기, 수술 후의 보조 치료, 대장암 진단 시와 뇌 전이 진단 사이의 기간, 뇌 전이 시 주 증상, 뇌 전이 진단 시 혈청 CEA 수치, 뇌내 병변 숫자 및 위치, 병합 전이 장기, 뇌 전이시 치료 방법 및 생존 기간 등에 대하여 시행하였다. 생존율의 통계 분석은 Kaplan-Meier method를 이용하였고 생존기간의 차이는 Log-rank test를 사용하여 분석하였는데 P값이 0.05 이하인 경우를 유의성이 있다고 판정하였다.

## 결 과

### 1) 빈도 및 환자의 구성

조직학적으로 확인된 2,019예의 원발성 대장암 환자 중에서 뇌 전이가 발생한 환자는 13예로 0.6%의 빈도를 나타내었다. 남녀비는 남자 5예, 여자 8예(남 : 여 = 1 : 1.6)로 여자환자가 좀 더 많았으며, 평균 연령은 55.2±9.7세(34~67세)였다.

### 2) 원발 장소 및 초기 진단 시 병기

원발암 장소는 직장이 11예(84.6%), 결장이 2예(15.4%)로 주로 직장에 분포하였다. 원발암 초기 진단 시 TNM병기는 II기가 1예(7.7%), III기가 8예(61.5%), IV기가 4예(30.8%)였으며, 4기는 대장암 진단 당시 모두 폐전이 동반되었다.

**Table 1.** Location and multiplicity of colorectal brain metastasis

	No. of patients	%
Cerebrum	9	69.2
Cerebellum	1	7.7
Cerebrum+Cerebellum	3	23.1
Solitary	4	30.8
Multiple	9	69.2

### 3) 뇌 전이 시 증상, 혈청 CEA 수치 및 뇌내 전이 양상

뇌전이를 보인 환자는 모두 진단 전에 자각증상을 나타내었는데, 증상으로는 두통이 84.6% (11/13)로 가장 많았고, 46.2% (6/13)에서 근력약화, 마비, 어지러움, 언어장애 등 신경학적 증상을 나타내었다. 뇌전이 시 혈청 CEA수치가 참고치 이상(>5 ng/ml)으로 증가한 경우는 7예(63.6%)에서였다.

뇌 전이 진단은 치료 전 컴퓨터단층촬영이나 자기공명 영상법으로 이루어졌다. 뇌내 전이 병변 수로는 30.8% (4/13)가 단일 병소를 나타내었고, 69.2% (9/13)가 2개 이상의 다수 전이 병소를 나타내었다. 병소는 9예(69.2%)가 대뇌에 위치하였고, 1예(7.7%)가 소뇌, 3예(23.1%)는 대뇌와 소뇌 모두에서 전이병변이 있었다 (Table 1).

### 4) 타장기 전이 양상

대장암의 뇌 전이는 단독전이가 비교적 드문 것으로 알려져 있는데, 본 연구에서는 3예에서 뇌 단독전을 나타내었다. 나머지 10예에서는 뇌 전이와 함께 타 장기로의 전이를 동반하였는데, 7예에서는 폐 전이를, 1예는 폐와 간의 동반전이를, 1예는 폐, 간 및 뼈의 동반전이를, 그리고 나머지 1예는 늑막의 전이를 동반하였다. 폐 전이와의 동반전이가 9예로 가장 많았다 (Table 2).

### 5) 뇌 전이 진단 시까지 기간 및 추적기간

원발성 대장암의 수술적 치료(12예는 절제, 1예는 장루술)후 뇌 전이 진단까지의 간격은 평균 25.9±6.9개월

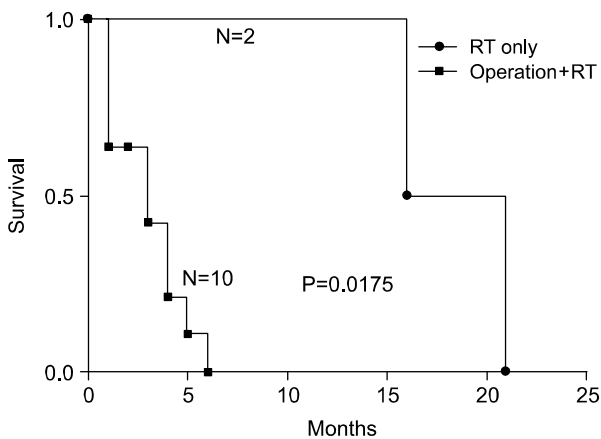
**Table 2.** Site of colorectal cancer in relation to metastatic site

Primary site	Site of metastasis				
	Brain only	Brain+			
		Lung	Liver	Lung+liver	*Others
Colon	1	0	0	1	0
† Upper rectum	1	3	0	1	0
‡ Lower rectum	1	4	0	0	1
Total	3	7	0	2	1

\*Others sites included bone, chest wall, buttock, † Tumor located between 8 cm and 16 cm above the anal verge, ‡ Tumor located within 8 cm above the anal verge.

**Table 3.** Survival of colorectal brain metastasis

Survival after diagnosis of brain metastasis	Mean survival (months)
All (13 cases)	5.7
Surgery (2 cases)	18.5
Non-surgical therapy (10 cases)	3.3



**Fig. 1.** Survival curve of colorectal brain metastasis (surgical vs. non-surgical).

월(5~97개월)이었고 중앙기간은 16개월이었다. 13예 환자의 중앙 추적기간은 23개월(8~99개월)이었다.

**6) 치료방법 및 생존율**

뇌 전이 시 치료 방법으로는 수술적 절제 후 방사선 치료를 실시한 경우는 2예, 방사선 치료만 실시한 경우는 10예였으며, 1예는 방사선 치료 예정이었으나 환자의 치료 거부로 뇌 전이에 대한 치료는 하지 않았다 (Table 3). 수술적 절제를 실시한 경우와 비수술적 치료를 실시한 경우의 생존율 비교에서 평균 생존 기간이 비수술적 치료 시 3.3개월인데 비해 수술적 절제시 18.5개월로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 (P=0.0175). 전체 생존기간은 뇌전이 진단 후 평균 5.7 ±1.9개월이었다(Fig. 1).

**고 찰**

원발성 대장암에서의 뇌 전이는 매우 드문 전이 양상으로 그 임상 양상에 대해 알려진 바가 매우 적고 이에 대한 치료방법도 확실하게 정립되어 있지 않

며, 우리나라에서는 아직 대장암의 뇌 전이에 대한 문헌의 보고가 거의 없는 실정이다. 따라서, 이에 대한 임상 분석을 통해 치료 방침 등을 연구하고 제시하는 것은 의미있는 일이라고 생각된다.

뇌로 전이를 일으키는 원발 장기로는 폐, 유방, 피부, 신장, 위장관 등이 있다. 이러한 여러 고형암들로부터 뇌 전이의 빈도가 증가하는 이유로는 진단 기술의 발달과 더불어 여러 암들에 대한 치료 및 그것들의 전신 질환에 대한 보조 치료의 발달에 있다고 하겠다.<sup>2,3</sup> 뇌 전이는 모든 암환자의 25~35%에서 발생하고, 대장암에서의 뇌 전이는 모든 뇌 전이 환자의 약 3~8%를 차지한다.<sup>4,7</sup> 대장암의 뇌 전이의 빈도는 대장암의 간 전이 빈도인 22~29%와 대장암의 폐 전이 빈도인 8~18%에 비해,<sup>10</sup> 훨씬 낮은 0.4~1.8% 정도를 차지하고 있다고 보고되어 있는데,<sup>6,8</sup> Cascino 등<sup>9</sup>은 4%로 상대적으로 높은 빈도를 보고하고 있다. 본 연구에서의 원발성 대장암 뇌 전이의 빈도는 0.6% (13/2,019)로, Ko 등<sup>8</sup>의 1.03%의 빈도를 포함한 다른 문헌 보고들의 결과와 유사하였다.<sup>5,6,10,11</sup>

대장암에서의 뇌 전이 시 뇌로의 단독 전이는 매우 드물게 발생한다고 알려져 있고,<sup>6,12</sup> 본 연구에서도 뇌 단독전이는 3예에서만 발생하였으며 뇌 전이와 함께 타 장기로의 동반전이를 보이는 경우가 10예로 폐 전이와 병행된 경우는 7예, 폐와 간 전이가 동시에 동반된 경우는 2예였다. 원발 종양의 위치에 따른 뇌 전이 양상의 비교에서 원발 종양의 위치에 따른 뇌 전이는 원발종양의 위치에 따른 통계적 차이를 보이지는 않았지만 폐 전이는 주로 직장암에서 발생하였고, 특히 직장암을 항문연으로부터 8 cm을 기준으로 상부 직장 과 하부 직장으로 나누어 볼 때 결장암에 더불어 상부 직장암에서는 주로 간 전이가 동반되었다(Table 2). Patanaphan과 Salazar<sup>13</sup>도 163예 환자 연구에서, 상행 결장, 횡행 결장, 비장 곡부에 위치한 대장암에서 간 전이가 더 많았고, 직장-에스 결장 부분의 대장암에서는 폐 전이가 더 많이 발생하였음을 보고하였다. Ko 등<sup>8</sup>도 결장이나, 항문연으로부터 12 cm 상방 이상의 직장에 위치한 대장암보다 하부직장에서 폐 전이가 주로 발생하였다고 보고하였다.

대장은 결장과 직장이 배액되는 정맥의 혈관 구조 차이로 인해 이렇게 상이한 전이 양상의 특성을 보여 준다고 생각된다. 결국 중직장정맥 및 하직장정맥은 내장골정맥을 통해 전신 순환계인 하대정맥으로 유입되고, 상직장정맥은 문맥계인 하장간막정맥으로 유입되어 간으로 배액이 된다. 따라서 하부직장에 있는 암

은 간보다는 폐로 전이를 일으키는 경향이 높다는 것을 유추할 수 있다. 본 연구에서도 대장암 진단 시 이미 TNM 병기 IV기였던 4예에서 모두 폐 전이가 관찰되었고, 13예 전체에서 폐 전이가 뇌 전이에 가장 많이 동반된 전이임(9/13, 69.2%)을 알 수 있었다. Hammoud 등<sup>6</sup>도 뇌 전이 시 간보다 폐의 동반전이가 더 많음을 (71% vs 42%) 보고하였고, 기타 다른 연구에서도 이와 유사한 결과를 보고하였다.<sup>8,12,14,15</sup>

뇌내에서의 전이 양상은 대뇌가 69.2%, 소뇌가 7.7%, 대뇌 및 소뇌가 23.1%로 뇌의 대부분을 차지하고 있는 대뇌에서 발생하였다(Table 1). Alden 등<sup>12</sup>도 전이의 대부분이 대뇌에서 발생하며 소뇌에서는 단지 10~15%에서만 발생하였다고 하였다. 병변의 숫자는 4예(30.8%)에서만 단일병소였고, 나머지 9예(69.2%)에서는 다수병소를 나타내어 대부분이 다수의 전이 양상을 나타내었다.

대장암 수술 후 추적 검사 시 혈청 CEA의 증가는 재발을 의미하며, 상승속도는 국소 재발보다는 혈행에 의한 원격 전이 시 좀 더 빠르게 증가한다고 알려져 있다.<sup>16</sup> 특히, 대장암 뇌 전이에서는 본 연구에서와 같이 뇌 단독 전이보다는 다른 장기와의 병합전이가 많기 때문에 대부분 혈청 CEA치의 증가를 보인다고 한다.<sup>6,12,17</sup>

뇌 전이 진단 시 모든 환자가 전이에 의한 증상을 보였는데, 거의 모두 대부분 두통을 호소하였고(11/13, 84.6%), 이 외에 근력약화, 마비, 언어장애, 어지러움 등의 신경학적 증상을 나타내었다. Sigurdson<sup>18</sup>은 두통이 가장 특징적인 증상이라고 하였고, Ko 등<sup>8</sup>은 의식 변화가 가장 흔한 증상이라고 보고하였다.

뇌 전이의 진단은 수술을 하거나 정위적 조직검사를 하지 않는 한 두개골이라는 특성으로 인해 조직학적 증명이 어려운데 본 연구에서와 같이 대장암 수술의 과거력과 다수의 전이양상을 보이는 등의 특징적인 영상에 의존하여 진단을 내려야 하는 어려움이 있다고 하겠다.

뇌 전이 환자의 생존 기간은 여러 요소에 의해 영향을 받고 있는데 그중에 하나가 원발암의 장소이다. 예를 들어 뇌전이가 전이성 폐암인 경우 상당히 좋은 생존율이 보고되어 왔으며, 그 이유로는 원발암이 비교적 잘 조절된다는 것과 폐암이 여러 장기로의 전이 시 뇌로는 단독 전이하는 경향이 있다는 것이다.<sup>19,20</sup> 이에 비해 원발암이 대장암인 경우, 뇌 전이 시 타 장기로의 전이와 병행되는 경우가 많고, 따라서 상대적으로 낮은 생존율을 보이고 있는 것으로 알려져 있다.<sup>9</sup>

본 연구에서 원발성 대장암의 진단 후 뇌 전이 진단 시까지의 기간은 평균 25.9±6.9개월이었고, 중앙기간은 16개월이었으며, 뇌 전이 진단 후 평균 생존기간은 5.7±1.9개월이었다. Sato 등<sup>21</sup>의 19예 환자 연구결과에서 전자는 평균 23개월이었고, 후자의 중간 생존값은 7개월이었다고 하였으며, Hammoud 등<sup>6</sup>의 보고에서는 전자의 중앙값이 26개월이었고, 후자의 중간 생존기간이 5개월이었다고 하였으며, Ko 등<sup>8</sup>의 보고에서는 전자의 기간이 평균 36.5개월(7~85)이었다고 하였다. 이들 보고에서와 같이 대장암 수술 후 대부분의 뇌 전이는 다소 늦은 발현을 보인다고 하겠다.

뇌 전이에 대한 치료방법으로는 수술적 절제 후 방사선 치료가 2예, 단독 방사선 치료가 10예로 이들 수술적 치료가 시행되었던 경우는 병변이 비교적 수술적 접근이 용이한 위치에 있었고 단일병소인 경우이었다.

Alden 등<sup>12</sup>의 보고에서는 대장암의 뇌 전이 시 중간 생존기간이 수술적 절제 시 4.9개월이었고, 방사선 치료시 2.6개월이었다고 보고하였다(P=0.03). Hammoud 등<sup>6</sup>의 보고에서는 중간생존기간이 수술적 절제 시 9개월, 비수술적 치료 시 3개월이었다. Ko 등<sup>8</sup>의 보고에서도 평균생존기간이 수술 시 86.6±17.35개월, 비수술 시 2.90±0.59개월로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(P<0.005). 본 연구에서도 평균생존기간은 비록 수술적 절제를 시행한 군이 비수술적 치료를 시행한 군보다 통계적으로 우수한 생존기간을 보였지만 이는 수술의 고려 대상이 지극히 제한적일 수밖에 없다는 점을 고려한다면 당연한 결과라고 생각된다. 따라서, 생존기간에 영향을 주는 요소가 수술적 절제라면 현재로서 수술 이외의 다른 치료법이 개발되지 않는 한 대장암 뇌전이 환자의 예후는 극히 불량할 것으로 생각된다.

## 결 론

대장암의 뇌 전이는 대장암 환자에서 약 1% 내외의 빈도를 보이는 매우 드문 전이 양상으로, 임상적으로 매우 불량한 예후를 보인다. 이것은 다른 장기의 전이와 병합전이가 많으며 특히 폐 전이와 자주 동반되는 특성을 보이고 있다. 뇌 전이가 있을 경우 방사선 치료와 항암제 치료 등을 받는다 할지라도 예후는 그리 좋지 않은 것으로 보인다. 대장암 중에서도 원위부대장암, 그중에서도 특히 직장암 치료 후 추적관찰 중에 두통이나 신경학적 증상 등이 나타나면 비록 대장암 치

료 후 기간이 많이 경과하였을지라도 뇌 전이의 가능성을 인식하여 환자의 변화된 증상을 주의 깊게 관찰하고 조사하여야 할 것으로 보인다. 그리고 이들 중 단일병소이며 뇌 주변부에 위치한 병변 등의 뇌내 전이 양상과 환자의 전신상태 등을 고려하여 수술적 절제 등 적극적인 치료가 환자의 생존 기간을 연장시킬 수 있으리라 생각한다.

## REFERENCES

1. Annual report of Korean central cancer registry program, Headquarter of Korea central cancer registry, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea, 2002.
2. 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.
3. Moertel CG, Accomplishments in surgical adjuvant therapy for large bowel cancer. *Cancer* 1992;70:1364-71.
4. Farnell GF, Buckner JC, Cascino TL, O'Connell MJ, Schomberg PJ, Suman V. Brain metastases from colorectal carcinoma. The long term survivors. *Cancer* 1996;78:711-6.
5. Rovirosa A, Bodi R, Vicente P, Alastuey I, Giralt J, Salvador L. Cerebral metastases in adenocarcinoma of the colon. *Rev Esp Enferm Dig* 1991;79:281-3.
6. Hammoud MA, McCutcheon IE, Elsouki R, Schoppa D, Patt YZ. Colorectal carcinoma and brain metastasis: distribution, treatment, and survival. *Annals of Surgical Oncology* 1996;3:453-63.
7. Le Cesne A, Le Chevalier T, Caille P, Cvitkovic E, Contesso G, Spielmann M, et al. Metastases from cancers of unknown primary site. data from 302 autopsies. *Presse Med* 1991;20:1369-73.
8. Ko FC, Liu JM, Chen WS, Chiang JK, Lin TC, Lin JK. Risk and pattern of brain metastases in colorectal cancer: 27-year experience. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1467-71.
9. Cascino TL, Leavengood JM, Kemeny N, Posner JB. Brain metastases from colon cancer. *J Neurooncol* 1983;1:203-9.
10. Floyd CE, Stirling CT, Cohn IJr. Cancer of the colon, rectum and anus: review of 1,687 cases. *Ann Surg* 1966;163:829-37.
11. Salvati M, Cervoni L, Paolini S, Delfini R. Solitary cerebral metastases from intestinal carcinoma. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;133:181-3.
12. Alden TD, Gianino JW, Saclarides TJ. Brain metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39:541-5.
13. Patanaphan V, Salazar OM. Colorectal cancer: metastatic patterns and prognosis. *South Med J* 1993;86:38-41.
14. Chyun Y, Hayward E, Lokich J. Metastasis to the central nervous system from colorectal cancer. *Med Pediatr Oncol* 1980;8:305-8.
15. Wron'ski M, Arbit E. Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients. *Cancer* 1999;85:1677-85.
16. Wood CB, Ratcliffe JG, Burt RW, Malcolm AJH, Blumgart LH. The clinical significance of the pattern of elevated serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in recurrent colorectal cancer. *Br J Surg* 1980;67:46-8.
17. Eden EA, Muggia JM, Hiesiger EM, Muggia FM. Plasma carcinoembryonic antigen as an indicator of cerebral metastases. *J Neurooncol* 1990;8:281-7.
18. Sigurdson ER. Surgical palliation of colorectal cancer. *Curr Probl Cancer* 1995;19:348-59.
19. Sundaresan N, Galicich JH. Surgical treatment of brain metastases: clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer* 1985;55:1382-8.
20. Buchner J. Surgery, radiation therapy and chemotherapy for metastatic tumor to the brain. *Curr Opin Oncol* 1992;4:518-24.
21. Sato H, Tsuchiya A, Nomizu T, Andoh Y, Nihei M, Yoshida T, et al. The neurosurgical management of brain metastasis from colorectal cancer: a report of three cases. *Surg Today* 1993;23:639-43.