

## ORIGINAL ARTICLE

Doxetaxel과 Adiramycine을 이용한 수술 전 항암  
화학요법; 반응률에 영향을 미치는 임상병리학적  
인자

류동원 · 전창완 · 이충한

고신대학교 의과대학 외과학교실

Neoadjuvant Chemotherapy with Docetaxel and Adriamycin in Breast Cancer;  
Clinicopathologic Factors Influencing to Response Rate

Dong Won Ryu, Chang Wan Jun, Chung Han Lee

Department of Surgery, Kosin University Medical School, Busan, Korea

**Purpose:** The objective of this study was to test the efficacy and toxicity of adriamycin plus docetaxel as the primary chemotherapy for women with advanced breast carcinoma, and including those patients with inflammatory breast cancer. Our study also evaluated the clinicopathologic factors influencing the response rate to neoadjuvant chemotherapy.

**Methods:** Twenty-eight patients who underwent neoadjuvant chemotherapy between 2002 and 2004 were included for this study. The patients were treated with adriamycin (50 mg/m<sup>2</sup>; intravenous bolus) followed by docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>; 1-hr intravenous infusion) on the first day of each cycle for an average four cycles. We analysed the response rate to adjuvant chemotherapy by reviewing the post operative pathologic report. Additionally we compared the clinicopathologic factors related to the response rate. Statistical analyses were performed with  $\chi^2$ -tests and using SPSS 11.0.

**Results:** The mean age at diagnosis was 48.9 yr old (range 29-63 yr). The tumoral response to neoadjuvant chemotherapy was, 3 patients (10.7%) showed a complete response

(CR), 21 patients (75%) showed a partial response (PR), and which about lymph node were that 15 patients (75%) have shown responder, 5 patients (25%) have shown non-responder. The overall response rate to neoadjuvant chemotherapy was 85.7%. The preoperative serum-CEA level was influenced the response rate to neoadjuvant chemotherapy ( $p=0.025$ ). Grade 3 or 4 neutropenia was recorded in 81.9% of the patients (N=59/72). Grade 3 or 4 anemia was recorded in 2.8% of the patients.

**Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy with adriamycin plus docetaxel was effective treatment for patients with locally advanced breast cancer. The preoperative serum CEA level could be the important factor for the neoadjuvant chemotherapy response rate.

**Key Words :** Neoadjuvant chemotherapy, Locally advanced breast cancer, Response rate, Serum CEA level

**중심단어 :** 수술 전 항암치료, 국소 진행성 유방암, 반응률, 혈중 CEA수치

## 서론

책임저자 : 전창완

602-831 부산광역시 서구 압남동 34, 고신대학교 의과대학 외과

Tel: 051-990-6462, Fax: 051-246-6093

E-mail : surgeons@paran.com

접수일 : 2007년 9월 13일 게재승인일 : 2008년 5월 2일

\*본 논문은 2006년 추계 임상종양학회에서 구연발표되었음.

수술 전 항암화학요법은 1970년대에 국소진행성 또는 염증성 유방암의 치료성적을 향상시키는 방법으로 처음 시도되었으며, (1) 이후 종괴의 크기를 줄여 유방보존술이 가능한 환자가 증가하면서 유방암 환자의 삶의 질이 향상되었으며, 수술 전 항암화학요법

후 병리적 완전관해를 보인 환자군에서는 생존기간 연장의 효과를 얻게 되었다.(2, 3) 수술 전 항암화학요법은 병기를 감소시켜 유방보존술을 가능하도록 하고, 수술이 불가능한 환자의 수술가능성을 증가시키며, 항암제 내성 세포군이 발현하기 전에 미세 전이를 조기에 치료하여 원격전이를 예방하고, 수술 중 종양세포의 확산 위험을 감소시켜 국소재발의 위험을 감소시키며, 종양의 항암제에 대한 반응도를 예측할 수 있는 장점이 있다. 반면에 병기의 감소로 인한 치료의 혼돈, 즉 전신치료를 위한 환자 선택에 필요한 종양의 크기, 액와 림프절, 조직학적 분화도 같은 전통적인 예후인자의 소실, 수술만으로 치료될 수 있는 환자의 과잉치료가 가능성과 치료 지연 가능성도 있다는 점이 단점으로 지적되고 있다.(4, 5) 본 연구는 AT (doxorubicin-doxetaxel) regimen을 이용한 수술 전 항암화학요법의 반응률과 독성을 조사하고, 수술 전 항암화학요법의 반응률을 예측할 수 있는 임상 병리학적 인자를 확인하기 위해 연구하였다.

## 방 법

2002년 1월 1일부터 2004년 12월 31일까지 고신대학교 의과대학 외과학교실에서 진단 당시 종괴의 크기가 5.0 cm를 초과하거나 종양이 유두에서 3 cm 이내의 거리에 위치하여서 유방보존술을 시행하는데 상대적 금기에 해당하는 환자를 대상으로 하여 수술 전 항암화학요법을 실시 후 수술을 시행받은 28명의 유방암 환자를 대상으로 하였다. 환자는 본원 외래방문 시 세침흡입검사를 통해서 침습성 유방암으로 진단받은 후 수술 전 항암화학요법을 시작하였고 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론수용체(PR), p53, c-erbB2 등의 biologic tumor marker는 수술 후 병리조직보고서의 결과를 이용하였다. 항암화학제병용요법은 adriamycin (50 mg/m<sup>2</sup>; intravenous bolus)와 taxotere (75 mg/m<sup>2</sup>; 1-hr intravenous infusion)을 3주마다 시행하였으며 투여주기는 최소 2회에서 최고 6회까지 시행하였다. 수술 후 보조요법은 환자의 상태에 따라 항암화학요법, 방사선요법, 그리고 타목시펜을 이용한 보조적 항암호르몬요법을 시행하였다. 수술 후 병리학적 병기(Pathologic stage, pTNM)는 2002년 제6판 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 병기결정 기준에 따라 분류하였다. 수술 전 항암화학요법에 대한 반응률은 수술 후 병리학보고서를 근거하여 침습성 유방암 및 DCIS의 소견이 없는 경우를 병리학적 완전반응 또는 관해(Pathologic Complete response, PCR)군, 수술 전 유방종괴와 림프절크기에 비해서 50% 이상의 감소가 있는 경우를 부분반응(Partial response, PR)군, 50% 이하의 감소 또는 종괴의 크기 증가가 20% 이하인 경우를 안정반응(Stable Disease, SD)군, 크기 증가

가 20% 이상인 경우를 진행성 병변(Progressive Disease, PD)군으로 분류하였으며 뚜렷한 반응(objective response)은 PR군과 PCR군으로 정의하였다. 반응률을 예측할 수 있는 예측인자를 확인하기 위해 objective response와 수술 전 임상적 인자와 수술 후 병리학적 인자를 교차분석을 통해서 분석하였다. 고품종물에 대한 반응률은 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 기준으로 재검토를 하였다. 통계처리는 SPSS for windows 11.0을 사용하였다. 임상적 인자 및 병리학적 인자의 반응을 비교는 교차분석(Cross tabulation,  $\chi^2$ -test)을 이용하여 비교하였다. 통계학적 유의성 검증은 95% 유의수준으로  $p$ 값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 임상병리학적 특성

대상 환자의 평균 연령은 48.9세(29-63세)이었으며, 수술 전 항암화학요법의 평균투여 횟수는 3.2회(2-6회)였다. 수술 전 초음파에서 측정된 평균 종양의 크기는 3.68 cm (1.3-7)였다. 수술 전 임상적으로 종양의 크기가 5 cm 이상인 경우가 18예(63.3%)였고, 수술 전 액와부 초음파소견상 림프절 전이가 의심이 되는 경우가 20예(70%)였다. 수술 전 임상적 병기 IIIa 이상인 환자는 19예(66.6%)였고 이중 병기 IIIa가 14예(46.6%)로 가장 많았고, IIIb가 3예(10%), IIIc가 2예(6%)였다. 수술방법으로는 변형 근치적 유방절제술을 시행한 경우가 19예(66.6%)로 가장 많았고, 부분유방절제술 및 액와 림프절 광청술을 시행한 경우가 9예(33.3%)였다(Table 1).

Table 1. Patient characteristics

Age (mean)	48.9 (29-63)
CTx cycle (mean)	3.2 (2-6)
Tumor diameter	3.68 cm (1.3-7)
Preopstage	IIa 3
	IIb 6
	IIIa 14
	IIIb 3
	IIIc 2
Primary tumor	T1 1
	T2 9
	T3 14
	T4 4
Clinical nodal status	N0 8
	N1 9
	N2 8
	N3 3

CTx=chemotherapy.

**Table 2.** Response rate of tumor size and lymph node after neoadjuvant chemotherapy

	No. of patient (%)
Tumor size	
CR	3 (10.7)
PR	21 (75)
SD	4 (14.2)
PD	0

CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease.

## 2. 반응률

수술 전 항암화학요법 시행한 후 종양 크기에 대한 반응률은 병리적 완전관해가 3예(10.7%)였고, 부분관해는 21예(75%)였다 (Table 2). 수술 전 초음파 검사에서 림프절 전이가 의심이 되는 20예 중 수술 전 항암화학요법 치료에 반응을 보여 수술 후 병리 조직학적 림프절 전이 음성으로 판정된 예가 15예(75%)였고, 반응을 보이지 않아서 림프절 양성으로 판정된 경우가 5예(25%)였다. 수술 전 항암화학요법 후에 뚜렷하게 병기의 감소(down-staging)가 있었던 경우는 IIb에서 60% (3예), IIIa에서 50% (7예), IIIc에서 50% (1예)였다.

## 3. 임상병리학적 인자와 반응률과의 상관성

환자의 임상적 인자 및 병리학적 인자(환자의 폐경유무, 종양의 좌우측 위치, 수술 전 병기 등) 중에서 종양의 크기에 대한 수술 전 항암화학요법의 반응률과 통계학적으로 의미 있는 인자는 없었다(Table 3). 수술 전 환자의 혈중 CEA의 농도가 높은 환자 에 비해서 정상인 환자에서 액와 림프절에 대한 수술 전 항암화학요법의 반응률이 의미 있게 증가하는 것으로 나왔다( $p=0.025$ ) (Table 4). 그러나 대상환자의 숫자가 적어서 앞으로 조금 더 많은 환자에 대한 조사가 필요할것으로 생각된다.

## 4. 독성

수술 전 항암화학요법에 따르는 독성을 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)기준에 따라서 혈액학적 독성과 비 혈액학적 요소로 분류하였으며 Table 5와 같았다. 혈액학적 독성 중에서 호중구 감소증은 총 73회의 수술 전 항암화학요법 중 Grade II는 14회(19.4%), Grade III는 36회(50%)였고, 빈혈은 Grade I 이 28회(38.9%), Grade II가 39회(54.2 %), Grade III와 Grade IV가 각각 1회 있었다. 비혈액학적 독성으로는 구역, 구토, 설사, 구내염, 탈모 등이 있었다. 비혈액학적 독성 중 Grade II의 탈모가 48 (66.7%)회로 가장 빈번하게 나타났고 구역이 31 (43.1%)회였다(Table 5).

**Table 3.** Clinicopathologic factors influencing to tumoral response rate after chemotherapy

	Tumoral response rate after neoadjuvant chemotherapy			
	CR	PR	SD	p-value
Menopause				
Menopause	2	9	3	0.358
Premenopause	1	12	1	
Tumor site				
Right	1	10	1	0.878
Left	2	10	3	
Both	0	1	0	
Staging				
IIa	0	4	0	0.402
IIb	0	5	0	
IIIa	2	10	2	
IIIb	0	1	2	
IIIc	1	1	0	
CA15-3				
High	0	1	1	0.234
Normal	3	20	3	
CEA				
High	0	3	0	0.887
Normal	3	18	4	
ER				
Positive	0	8	2	0.806
Negative	2	10	2	
Unknown	1	3	0	
PgR				
Positive	0	10	2	0.812
Negative	2	7	2	
Unknown	1	4	0	
Tumor grade				
1	0	2	0	0.217
2	0	6	1	
3	0	10	2	
Unknown	3	3	1	
c-erbB2				
Positive	1	1	2	0.675
Negative	0	12	1	
Unknown	2	8	1	
EIC				
Positive	0	4	1	0.066
Negative	3	16	3	
Unknown	0	1	0	
Ki67				
Positive	0	10	2	0.122
Negative	3	10	1	
Unknown	0	1	1	

CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; ER=estrogen receptor; PgR=progesterone receptor; EIC=extensive intraductal component.

**Table 4.** Clinicopathologic factors influencing to nodal response rate after neoadjuvant chemotherapy

	Nodal Response rate after neoadjuvant chemotherapy		
	Responder	Non-Responder	p-value
Menopause			
Menopause	12	2	0.381
Premenopause	11	3	
Position			
Right	11	1	0.372
Left	11	4	
Both	1	0	
Staging			
Ila	4	0	0.896
Ilb	4	1	
IIla	11	3	
IIlb	2	1	
IIlc	1	1	
CA15-3			
High	2	0	0.894
Normal	21	5	
CEA			
High	2	1	0.025
Normal	21	4	
ER			
Positive	8	2	0.717
Negative	11	3	
Unknown	4	0	
PgR			
Positive	10	2	0.536
Negative	8	3	
Unknown	5	0	
Tumor grade			
1	2	0	0.315
2	5	2	
3	9	3	
Unknown	7	0	
c-erbB2			
Positive	3	1	0.687
Negative	11	2	
Unknown	9	2	
EIC			
Positive	5	0	0.794
Negative	17	5	
Unknown	1	0	
Ki67			
Positive	9	3	0.578
Negative	12	2	
Unknown	2	0	

ER=estrogen receptor; PgR=progesterone receptor; EIC=extensive intraductal component.

**Table 5.** Toxicity of neoadjuvant chemotherapy

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	0 (0)	14 (19.4%)	36 (50%)	23 (31.9%)
Anemia	28 (38.9%)	39 (54.2%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Thrombocytopenia	21 (29.2%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0%)
Nausea	31 (43.1%)	11 (15.3%)	2 (2.8%)	0 (0%)
Vomiting	9 (12.5%)	5 (6.9%)	1 (1.4%)	0
Diarrhea	5 (6.9%)	9 (12.5%)	0	1 (1.4%)
Stomatitis	20 (27.8%)	7 (9.7%)	2 (2.8%)	0
Neurosensory	15 (20.8%)	3 (4.1%)	0	0
Alopecia	2 (2.8%)	48 (66.7%)	0	0

## 고 찰

선행 항암화학요법으로 인한 종양과 액와 림프절의 병기 감소를 측정함에 있어 최근에는 수술 전 화학요법 전에 감시림프절 생검을 시행하여 정확한 액와 병기 결정을 하기도 한다. 본 연구에서는 수술 전 항암화학요법 또는 진단 시 이학적 검사 및 초음파 촬영과 치료 후 조직검사를 비교하여 수술 전 항암 화학요법으로 인한 종양과 액와 림프절의 병기 감소를 측정하였다. Table에서 본 바와 같이 종양의 크기에서 완전관해를 보인 경우가 3명, 부분 관해를 보인 경우가 21명이었고 액와 림프절에서 완전 관해를 보인 경우가 7명, 부분 관해를 보인 경우가 16명이었다.

수술 전 항암화학요법에서 치료방법을 결정할 때는 초기 임상 병기, 종양의 특성, 유방과 림프절의 치료에 대한 반응률을 고려해야 한다. (6, 7) 예를 들어 어떤 항암화학요법에 조직학적 완전 관해를 보인 경우는 예후가 좋을 것이며 이 경우에 추가적인 항암 화학요법이 필요 없지만 반대로 광범위한 잔류암이 있거나 항암 화학요법 후 림프절 양성을 보이는 경우는 추가적으로 약제내성을 보이지 않는 약물요법이 효과적일 것이다. (8, 9) 본 연구에서는 종양의 특성에 따라서 반응률이 차이가 날것으로 생각하고 임상적 인자와 병리학적 인자를 비교해 보았다. 수술 전 CEA의 혈중 농도가 정상인 환자에서 수술 전 항암화학요법에 대한 반응률이 다소 높게 측정이 되었는데 혈중 농도가 높은 환자의 경우가 3명이어서 환자의 수가 많아지면 더 의미 있는 결과가 나올 것으로 생각한다. 수술 전 항암화학요법에 대한 최근의 연구들은 표준치료로 알려진 anthracycline 포함 항암화학요법에 taxane을 추가하는 것을 중심으로 이루어지고 있다. (10, 11) Buzdar 등은 수술 전 4주기의 paclitaxel 투여군과 FAC 4주기 투여군을 비교하여 두 군 간에는 임상반응, 조직학적 완전 관해, 유방보존율에 차이가 없다고 발표했다. (12, 13) Bonadonna 등의 연구에서 종괴의 크기가 3 cm 이상인 경우에서 FAC 요법을 사용하여 78%의 전체 반응률과 21%의 임상적 완전 관해를 보고 하였고, 병리학적

완전 관해의 경우도 4%로 조사되었다. 또한 전이성 유방암에서 doxorubicin과 cyclophosphamide 병용 수술 전 항암화학요법을 비교한 결과 반응률은 64.9% 대 50.3%로 doxorubicin과 adriamycine 병용 수술 전 항암화학요법군에서 의미 있게 높았다. (14, 15) 따라서 본 연구도 국소 진행된 유방암과 원격전이된 유방암 환자에 있어 docetaxel과 adriamycin을 이용한 수술 전 항암화학요법을 시도했으며, 그 결과 원발종양의 완전 관해율은 10.7%, 부분관해율은 75%였으며 림프절의 반응률은 75%였다. 임상의사가 접하게 되는 항암화학제 사용 후 생기는 독성의 종류에는 탈모, 기면, 오심, 구토, 백혈구 감소증 등이 있다. von Minckwitz 등은 42명의 환자를 대상으로 doxorubicin과 docetaxel로 수술 전 항암화학요법을 시행하여 2명(5%)의 환자에서 병리학적 완전 관해를 보고하였으며, Grade IV 독성은 나타나지 않았고 Grade III 독성은 탈모(95%), 기면(17%), 식욕부진(10%), 구내염(7%), 백혈구감소증(2%), 피부 낙של(5%), 감염(5%), 운동성신경증(2%), 오심(2%)으로 보고하였다. (16, 17) 본 연구에서는 28명의 환자를 대상으로 doxorubicin과 docetaxel의 선행요법으로 10%의 병리학적 완전 관해율을 얻었으며, 환자의 항암화학요법에 대한 독성은 ECOG criteria를 바탕으로 하였으며 비혈액학적 독성 중에서는 Grade II의 탈모가 66.7%로 가장 높은 빈도를 보였고 혈액학적 독성 중에서는 Grade II의 빈혈의 빈도가 가장 높게 나왔다.

## 결론

국소 진행된 유방암과 원격 전이된 유방암 환자에 있어 docetaxel과 adriamycin을 이용한 수술 전 항암화학요법을 통해서 원발종양의 반응률은 85.7%였고 림프절의 반응률은 75%였다. 수술 전 화학요법을 통한 액와림프절의 반응률에 영향을 미치는 임상적 인자에 대한 교차분석에서 수술 전 혈중 CEA의 농도가 반응률과 관계가 있었으나, 표본의 수가 적어서 신뢰도가 낮았고 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 조사를 해야 할 것으로 생각한다.

## 참고문헌

1. Lee SI, Lee CJ, Choi JH, Kim JR, Chang ES. Short term effect of neoadjuvant therapy with docetaxel and adriamycin in advanced breast cancer. J Korean Breast Cancer Soc 2003;6:189-95.
2. Bae JM, Won YJ, Jung KW, Suh KA, Ahn DH, Park JC. Annual report of the central cancer registry in Korea-1999; based on registered date from 128 hospitals. Cancer Res Treat 2001;33:367-72.
3. Osborne CK, Ravdin PM. Adjuvant systemic therapy of primary breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK,

- editors. Disease of the breast. second ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000;599-632.
4. Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea, Annual report of cancer registry program in the Republic of Korea (1998. 1.1.-1998. 12. 31)
5. Ko SS, Lee IK, Kim SK, Kim SI, Park BW, Lee KS. Neoadjuvant chemotherapy for the local advanced breast cancer. J Korean Breast Cancer Soc 2002;5:311-8.
6. Abeloff MD, Lichter AS, Niederhuber JE. Breast. In: Abeloff MD, Armitage JO, editors. Clinical Oncology. second ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000;2051-59.
7. Hunt KK, Ames FC, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced noninflammatory breast cancer. Sur Clin North Am 1996;76:393-410.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer; An overview of the randomised trials. Lancet 1998;352:930-42.
9. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN Jr, Bader J, Wesley MN, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. Cancer Res 1987;47:3889-94.
10. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Statement: Adjuvant therapy for Breast Cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001;93:979-89.
11. Hobar PC, Jones RC, Schouten J, Leitch AM, Hendler F. Multimodality treatment of locally advanced breast carcinoma Arch Surg 1988;123:951-5.
12. Hortobagyi GN, Singletary SE, Stroma EA. Treatment of Locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. Disease of the breast. second ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000;645-60.
13. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:3412-79.
14. Merajver SD, Weber BL, Cody R. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer. The university of Michigan experience. J Clin Oncol 1997;15:2873-85.
15. Fisher B, Bryant J, Wolmark N. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998;16:2672-85.

16. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL. Clinical course of breast cancer patients with pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460-9.
17. Korea Breast Cancer Society. Korea breast cancer data of 1997. *J Korea Cancer Assoc* 1999;31:1202-9.
18. Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, Bonadonna G. Natral history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer* 1976;37:1442-31.
19. Lopez MJ, Andriole DP, Kraybill WG, Khojasteh A. Multimodal therapy in locally advanced breast carcinoma. *Am J Surg* 1990;160:669-74.
20. Lee SH, Lee KS, Min JS, Lee KP, Kim BS, Koh EH. Preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer. *J Korean Sug Soc* 1990;38:34-9.
21. Park BW, Lee WJ, Lee KS. Induction chemotherapy in locally advanced breast cancer. *J Korean Surg Soc* 1994;47:616-22.