

유방암의 약물치료

Drug Therapy for Breast Cancer

박 연 희 | 성균관대의대 혈액종양내과 | Yeon Hee Park, MD

Division of Hematology-Oncology/Department of Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine

E-mail : yhparkhmo@skku.edu

J Korean Med Assoc 2009; 52(10): 963 - 974

Abstract

Breast cancer is the second common cancer and the leading cause of cancer deaths in women in Korea. Contrary to public perception, it is a heterogeneous disease with varying morphology, prognosis, and response to therapy. Understanding of the tumor biology results in marked advance in drug therapy proceeding to individualized molecular targeted therapy using predictive biomarkers (hormonal receptor: HR and human epidermal growth factor receptor-2: HER2). This review considers various drug therapeutic options based on biologic background of breast cancer divided into metastatic, neoadjuvant, and adjuvant systemic drug therapies. These are conventional cytotoxic chemotherapy, hormonal therapy, and molecular targeted therapies including trastuzumab, an anti-HER2 monoclonal antibody. In addition, bisphosphonate to improve outcomes of bone metastasis has seen an increased usage in adjuvant and metastatic setting. Microarray based genomic, transcription, and proteomic methods are transforming classification systems and identifying novel targets for the development of new therapeutics. It is important for us to appreciate and embrace the new developments as they will impact on daily clinical practice and require understanding of biomarkers as a tool for the determination of treatment options.

Keywords: Breast cancer; Chemotherapy; Hormone receptor; HER2; Molecular targeted therapy

핵심용어: 유방암; 항암화학요법; 호르몬 수용체; 분자표적치료

전이성 유방암의 약물요법

지난 수 십년간 암 연구의 괄목할 만한 성장에 힘입어 암환자의 치료에 있어 양적, 질적인 팽대로 진단부터 치료까지 진료가이드라인에도 현격한 변화가 있어왔다. 특히, 분자생물학의 발달에 따른 진단기법의 변화와 그에 따른 치료의 개별화(individualization), 즉 맞춤형치료(tailored therapy)로 대별되는 종양의 분자생물학적 기원의 차이에 따른 표적치료(targeted therapy)와 이에 더하여 같은 약물

이라도 환자나 종양의 유전적 특성에 따른 약물유전체(pharmacogenetics)의 발달로 기존의 고형종양도 같은 병기라도 치료가 현저히 다를 수 있는, 분자유전학적 시대가 도래하였다(Figure 1). 특히, 유방암의 경우 전이성 유방암에서부터 수술 전후 약물요법에 이르기까지 고형 종양 중 가장 다양한 치료적 선택과 예후를 가질 수 있는 경우로, 특히 아직까지 완치가 불가능하여 전신요법(systemic therapy)의 약물치료가 치료의 근간을 이루고 있는 전이성 유방암의 경우 약물요법에 대한 중요성이 그 어느 때보다

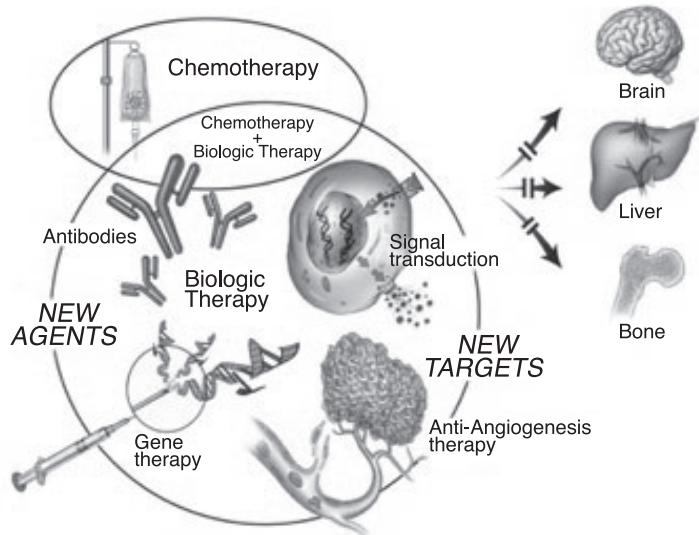


Figure 1. Integration of novel targeted therapies into the systemic treatment of breast cancer.

강조되고 있다.

전체 중앙생존기간은 약 2~3년이나 생물학적 차이에 따라 원격전이에도 불구하고, 5~10%의 환자는 5년 이상의 장기 생존을 보이고 있어 호르몬 수용체와 HER2 유전자 발현 유무 등의 강력한 예측인자(predictive factor)를 고려하여 적합한 약물의 선택으로 보다 장기적인 생존기간과 삶의 질 향상을 기대할 수 있다. 일반적으로 예후를 예측할 수 있는 위험인자에 따라 항암요법을 선택하게 되며(Table 1), 생물학적 동태가 매우 다를 수 있는 중앙암을 필히 고려하여 적절한 선택이 요구된다(1).

유방암의 경우 최근에는 치료의 결정에 호르몬 수용체의 발현과 HER2 유전자의 과발현 유무가 진단시부터 거의 예외 없이 쓰여짐에 따라 이들 예측인자의 발현 유무와 조합에 따라 화학요법의 중요성과 의존도가 달라지게 된다. 즉, 호르몬 수용체가 음성인 경우 양성인 경우에 비해 중앙의 생물학적 동태가 공격적인 경우가 많으며, 호르몬 치료의 역할이 없기 때문에 주로 항암화학요법이 전이성 유방암 치료의 주요한 위치를 차지하게 된다. 또한 HER2 유전자가 과발현된 경우, 분자표적치료제인 trastuzumab의 역할이 중요하며, 많은 HER2 과발현 유방암의 자연 경과에 영향을

주기 때문에 치료 전 면역염색의 시행으로 적절한 치료제를 찾는 것이 필수적이라고 하겠다.

1. 세포독성 항암화학요법

유방암을 비롯한 고형종양에서 역사적, 고전적으로 전이성 암 치료의 기본을 이루면서 발전하여 왔으며, 호르몬 치료의 적응증이 안 되는 환자에게 임상적 상태와 생물학적 특성을 고려하여 단일요법으로 쓰여지거나 다른 세포독성 항암제와의 병용요법, 그리고 분자 표적치료와의 병용요법으로 쓰여질 수 있다.

Doxorubicin을 비롯한 anthracyclines와 docetaxel, paclitaxel 등의 taxanes이 단일 약제로 혹은 다른 약제와 병용하여 지금까지 가장 효과적인 세포독성 항암제로 널리 쓰여

온 대표적 약제로 볼 수 있으며, 현재 초치료 약제로 되어 있다(2~7). 이 외에 alkylating agents, antimetabolites, vinca alkaloids 등이 쓰여져 왔으며, 20~80%의 반응률을 보고하고 있다(3, 4). 단일 약제로 쓰느냐 병용화학요법을 하는 것에 대한 선택은 가이드라인은 없으며, 각 임상 상태에 맞춰 임상치의 판단에 따라 다른 스케줄과 용량으로 쓸 수 있겠다. 기존의 paclitaxel의 유기용매인 cremophor에 의한 독성을 해결하고 중앙에 선택적으로 약제의 농도를 높여 치료 효과를 높일 수 있는 nano 기술을 이용한 albumin-bound paclitaxel인 nab-paclitaxel이 개발되어 무작위 3상 연구에서 paclitaxel과 비교하여 향상된 반응률을 보여주었다(33% vs 19%, $p=0.001$)(8).

2. 호르몬요법

역사적으로 가장 오래된 표적치료제로 볼 수 있으며, estrogen이 유방암의 발생에 중요한 역할을 하며, 이를 억제 또는 차단함으로써 치료효과를 기대할 수 있다는 것이 알려지게 되어 쓰이기 시작한 약제로 tamoxifen의 경우 지난 수십년간 호르몬 치료의 근간을 이루어 왔다. Estrogen receptor (ER)와 progesterone receptor (PR)이 양성인

Table 1. Therapeutic options of metastatic breast cancer according to risk factors

	Low risk		High risk	
Hormone receptor	Positive	Endocrine Therapy	Negative	Chemotherapy
HER2 expression	Negative		Positive	
Disease free interval	> 2 years		< 2 years	
Tumor growth	Slow		Fast	
Tumor burden	Limited		Extensive	
Metastatic sites	Soft tissue, bone		Viscera	

Table 2. Hormonal treatments in advanced breast cancer according to menopausal status

Premenopausal	Postmenopausal
Antiestrogen Tamoxifen	Antiestrogen Tamoxifen Toremifene Fulvestrant
Ovarian ablation LHRH agonist Oophorectomy	Aromatase Inhibitor Anastrozole Letrozole Exemestane
High-dose estrogen	High-dose estrogen

환자가 적응증이 되며, 앞서 기술한 위험인자와 함께 폐경의 유무에 따라 치료적 선택이 달라진다(Table 1). 즉 폐경 전 여성의 경우 estrogen 생산이 주로 난소에서 이루어지는 것을 이용하여 selective ER modulator (SERM)과 같이 ER을 차단하거나 LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone) agonist인 goserelin 등의 난소의 기능을 억제/차단하는 방법이 이용되며, 난소적출술이나 방사선 치료의 surgical ovarian ablation이 사용될 수 있겠다. 폐경 후 여성의 경우 난소에서 estrogen의 생성이 거의 없어 말초 변환을 억제하는 aromatase inhibitor (AI)를 쓸 수 있으며, tamoxifen도 쓰일 수 있겠다(Table 2).

(1) 폐경후 호르몬요법

Tamoxifen이 지난 30년간 표준 치료로 쓰여져 오다가 AI와 최근 들어 개발된 새로운 항에스트로젠이 널리 쓰이기 시작했다. 두 개의 대규모 무작위 3상 시험에서 AI의 하나인 anastrozole이 tamoxifen에 비해 통계적으로 유의하게 좋은 예후를 보여주었다(9, 10). Exemestane도 유럽의 연구에서 tamoxifen보다 우수함을 보여 주었다(11). 또 다른 대규모 무작위 3상 시험인 letrozole과 tamoxifen의 비교

연구에서도 유사한 연구 결과를 보여 주어(12~14), tamoxifen보다 효과 면에서 우월하고 부작용 면에서도 비교적 적고 수용할 만한 결과를 보여주어 폐경 후 여성에는 AI가 표준요법으로 tamoxifen과 함께 인정받고 있다. Fulvestrant는 순수한 항에스트로젠 제제로 경쟁적으로 ER과 결합하여 ER을 하향조절(down-regulation)하는 약제로 2차 약제로서 tamoxifen 후 anastrozole과의 비교연구에서 임상효과의 차이는 없었으며(15), 1차 치료에서도 차이는 없었다(16). 현재는 tamoxifen이나 AI에 듣지 않는 환자에 고려

될 수 있겠다.

(2) 폐경 전 호르몬요법

1차 요법으로 tamoxifen과 약물요법으로 난소의 기능을 억제하는 LHRH agonist와의 병합요법을 쓸 수 있겠다. ER 양성인 전이성 유방암 환자들을 대상으로 LHRH agonist와 tamoxifen 병합의 임상시험에서 LHRH agonist 단독에 비해 임상 반응율이 높고 무진행 생존기간과 전체 생존기간을 향상시키는 것을 보여주었다(17). LHRH agonist와 AI의 병합요법은 아직 표준화된 요법으로 증거가 부족하므로 1차 치료로 추천되지 않는다.

3. 분자표적치료

(1) 항HER2 치료

약 25~30%의 전이성 유방암 환자에서 HER2 유전자가 과발현되며, 이 유전자가 과발현되면 재발이 빠르고 생존기간이 짧아 나쁜 예후인자로 알려져 있다. Trastuzumab은 HER2 신호를 차단하는 단클론 항체(monoclonal antibody)로서 전이성 유방암에서 단일, 또는 다른 세포독성 항암제와 병용하여 사용되고 있다. 항암제에 내성을 보

Table 3. Summary of trials comparing chemotherapy plus trastuzumab with chemotherapy alone in patients with metastatic breast cancer

Reference	Patient population	Therapy	phase	Outcomes
Slamon	HER2-positive 235	T + P/A or AC	III	ORR 50% vs 32%
	234	P/A or AC		TTP 7 vs 5 months
Marty	HER2-positive 92	T + D	Randomized II	OS 25 vs 20 months
	94	D		ORR 61% vs 34%
Gasparini	HER2-positive 63	T + P	Randomized II	TTP 11 vs 6 months
	61	P		31 vs 23 months
				ORR 75% vs 57%
				TTP 12 vs 9 months

IHC: immunohistochemistry, ORR: overall response rate, OS: overall survival, TTP: time to progression, T: trastuzumab, P: paclitaxel, A: doxorubicin, AC: doxorubicin + cyclophosphamide, D: docetaxel, ORR: overall response rate, TTP: time -to progression, OS: overall survival

Table 4. Choice of treatment modalities in adjuvant systemic therapies

	Highly endocrine responsive*	Incompletely endocrine responsive†	Endocrine non-responsive‡
HER2-negative	Endocrine therapy (consider adding chemotherapy according to risk)	Endocrine therapy (consider adding chemotherapy according to risk)	Chemotherapy
HER2-positive	Endocrine therapy + Trastuzumab + Chemotherapy	Endocrine therapy + Trastuzumab + Chemotherapy	Trastuzumab + Chemotherapy

* tumors express high levels of both steroid hormone receptors in a majority of cells

† some expression of steroid hormone receptors but at lower levels or lacking either ER or PgR

‡ tumors having no detectable expression of steroid hormone receptors

인 HER2 과발현 전이성 유방암 환자를 대상으로 표준항암 화학요법만을 시행한 군과 trastuzumab을 추가한 군을 비교한 결과 병용요법군에서 높은 반응률, 무진행생존기간과 전체생존기간이 유의하게 증가(18, 19)하여 HER2 과발현 환자에서 현재 전이성 유방암의 표준 초치료제로 인정된다. 주로 docetaxel과 paclitaxel의 taxanes과의 병용요법으로 연구되었으며(Table 3), taxane 외에도 capecitabine, vinorelbine, gemcitabine, cisplatin 등과 병용하여 쓸 수 있다. 가장 중요한 부작용은 심장 부작용이나 대부분 경미하여 내과적 치료로 호전된다.

Lapatinib은 HER1 (Epidermal Growth Factor Receptor 1, EGFR)과 HER2 두 수용체의 tyrosine kinase를 차단하여 종양 세포의 성장과 생존을 억제하는 또다른 HER2 분자표적치료제로서 anthracycline, taxane, trastuzumab에 불응성인 전이성 유방암의 무작위 3상 시험에서 ca-

pecitabine과 같이 쓰여졌을 때 capecitabine 단독 군에 비하여 유의하게 진행하기까지의 기간을 증가시켰다(20). 현재 trastuzumab에 불응성인 전이성 유방암이나 trastuzumab의 단점인 혈액 뇌장벽을 통과할 수 있어 뇌 전이가 있는 환자에도 쓰일 수 있는 장점이 있으나, 더 많은 경험이 필요한 시점이다. 부작용 면에서도 설사, 발진, 오심, 피로감 등으로 대부분 경미하며, 소수의 환자에서 심장독성이 있는 것으로 보고되고 있다(21).

(2) 다른 분자표적치료

혈관내피세포성장인자 차단제(vascular endothelial growth factor inhibitor, VEGF)인 bevacizumab의

경우 다른 치료에 불응성인 전이성 유방암에서 사용해 볼 수 있었으며, 최근 전이성 유방암에서 paclitaxel과 병용하여 쓰여 paclitaxel 단독군과 비교하여 높은 반응률과 진행하기까지의 기간의 연장을 보여 주었다(22). 특히 현재 다른 분자표적치료제의 역할이 불분명한 삼중음성유방암(triple negative breast cancer: ER, PR, HER2; negative)에서 한 치료적 선택이 될 수 있겠다. 이 외에도 유방암의 분자생물학적 분류에 의한 새로운 표적치료제의 발굴로 많은 약제들이 현재 임상시험중이거나 준비중에 있다.

수술후 약물요법 (보조요법; Adjuvant Therapy)

유방암은 근치적 절제술 후 보조항암화학요법이 재발률을 낮추고 재발하기까지의 기간을 연장시킬 수 있으며, 전

Table 5. Summary of adjuvant trials containing taxanes

Study	Regimen	Number of patients	Median follow-up	DFS (Disease Free Survival)	OS (Overall Survival)
M.D. Anderson (2002)	FAC x 4 → FACx4 Tx4 → FAC x 4	524	60 months	83% 86% P = 0.09	NR
CALGB 9344	AC x 4 AC x 4 → x 4	3,121	69 months	65% 70% P = 0.0011	77% 80% P = 0.0098
BCIRG 001	FAC DAC	1,491	55 months	68% 75% P = 0.001	81% 87% P = 0.008
ECOG E2197	AC x 4 AT x 4	2,952	66 months	80% 86% P = 0.015	87% 90% P = 0.05
GEICAM 9906	FEC x 6 FEC x 4 → weekly T	1,248	46 months	HR 0.63 P = 0.001	HR 0.74 P = 0.14
HeCOG	E x 3 → T x 3 → CMF x 3 E x 4 → CMF x 4	595	62 months	HR 1.16 P = 0.31	HR 2.42 P = 0.02
NSABP B28	AC x 4 AC x 4 → T x 4	3,060	64 months	72% 76% P = 0.008	85% 85% P = 0.46
PACS 01	FEC x 6 FEC x 3 → D x 3	1,999	60 months	73.2% 78.3% P = 0.041	86.7% 90.7% P = 0.05

HR: hazard ratio, AC: doxorubicin, cyclophosphamide, T: paclitaxel, FAC: fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide, DAC: docetaxel doxorubicin cyclophosphamide, E: epirubicin, FEC: fluorouracil epirubicin cyclophosphamide

체적인 생존기간의 향상을 가져올 수 있는 암으로 액와 림프절 양성인 경우 위험률 감소의 폭이 큰 것으로 알려져 있다. 특히 액와 림프절이 4개 이상 양성인 경우 10년 재발률이 60% 정도로 보고되고 있어 보조항암요법의 역할이 크다고 볼 수 있다. 또한 trastuzumab의 adjuvant therapy로서의 역할이 여러 대규모 임상연구를 통하여 증명됨에 따라 HER2 과발현 환자에서 액와 림프절 양성이거나 음성이더라도 1 cm 이상인 경우 chemotherapy 후 1년 동안의 trastuzumab 치료를 권장하고 있다(2).

2007년 St. Galen의 조기유방암의 치료가이드라인 의하면(23) 호르몬 반응과 위험인자에 따라 환자군을 나누어 치료적 선택을 하도록 권장하고 있다(Table 4). 림프절 양성인 경우는 우선적으로 chemotherapy의 적응증이 되고, 림프절이 음성이더라도 호르몬 수용체가 음성인 경우 종양의 크기가 1 cm 이하라고 해도 chemotherapy가 고려될 수 있겠다. 반대로 호르몬 수용체가 양성인 경우 종양의 크기

가 0.5 cm 이하인 경우 chemotherapy를 생략할 수 있겠고, 1 cm 이상이면 chemotherapy가 몇 경우를 제외하고 추천된다. 최근 2009년 St. Galen consensus meeting 결과에 의하면 HER2 양성인 경우 1 cm 미만이라도 trastuzumab 등의 항HER2 치료나 chemotherapy를 고려해야 하는 고위험군으로 분류되는 경향을 보이고 있다(24~27).

1. 세포독성 항암화학요법(Adjuvant chemotherapy)

림프절 양성 여부에 관계없이 adjuvant chemotherapy는 anthracycline을 포함하는 요법이 표준요법으로 권장되고 있다. 가장 많이 사용되고 있는 regimen이 4회의 AC(doxorubicin, cyclophosphamide), 그리고 6회의 CAF(cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil)이다. 림프절 양성인 경우 재발의 고위험군으로 분류되어 AC 이후에 docetaxel이나 paclitaxel을 순차적으로 사용하는 요법이 AC만을 사용하는 군에 비해 생존기간의 연장을 보여

Table 6. Summary of randomized trials of adjuvant aromatase inhibitors

Trial	Sample Size	Follow-up (months)	Study Design	Primary End Point	HR (95% CI) for primary end point
ATAC	9,366 total 5,216 HR+	68	5yr Tam vs 5yr Anastrozole	DFS	0.87 (0.78~0.97)
BIG I-98	8,010 total 5,055 HR+	26	5yr Tam vs 5yr Letrozole vs Letrozole → Tam vs Tam → Letrozole	DFS	0.81 (0.7~0.93)
IES	4,742 total 3,853 HR+	31	2~3yr Tam → Tam vs 2~3yr Tam → Exemestane	DFS	0.68 (0.56~0.82)
ABCSG trial 8	3,700 total All HR+	30	2yr Tam → Tam vs 2yr Tam → Anastrozole	EFS	0.68 (0.49~0.91)
ITA	448 total All HR+	52	2~3yr Tam → Tam vs 2~3 Tam → Anastrozole	PFS	0.43 (0.25~0.73)
MA-17	5,170 total All HR+ All LN+	30	5yr Tam → 5yr Letrozole vs 5yr Tam → Placebo	EFS	0.58 (0.45~0.76)

HR+: hormone receptor-positive, LN+: lymph node-positive, Tam: tamoxifen, DFS: disease-free survival, EFS: event-free survival, PFS: progression-free survival

주는 결과를 가져와(28~35) 현재 표준요법으로 사용되고 있다(Table 5).

2. 호르몬요법

(1) 폐경후 호르몬요법

폐경후 보조 호르몬 치료는 다년간 tamoxifen이 표준치료로 인식되어 왔으나, 몇 개의 AI의 대규모 무작위 3상 임상연구의 결과(36~42)가 발표되면서 새로운 AI의 패러다임이 시작되었다. 3세대 AI인 anastrozole, letrozole, exemestane과 tamoxifen의 비교 연구의 결과에 의하면, 이 약제들은 tamoxifen보다 무병생존기간을 연장시키며, 일부에서는 전체 생존기간도 연장시킬 수 있는 것으로 나타나 우월함이 입증되어 현재 1차 약제로 쓰여지고 있다(2). 뿐만 아니라 부작용 면에서도 근골격계 질환의 빈도는 증가하였으나 tamoxifen과 관련된 작열감, 질 분비물, 질 출혈, 허혈성 뇌혈관 질환, 자궁내막암의 빈도는 줄어 효과적이며

안전한 약으로 평가되었다(Table 6). 그러나 AI의 선택, 적정 기간, 스케줄과 관련되어서는 현재 진행되고 있는 임상시험의 결과가 발표되고 더 많은 연구가 필요한 단계이다.

(2) 폐경전 호르몬요법

폐경전 여성에서의 호르몬치료는 난소기능억제제와 tamoxifen으로 대별해 볼 수 있다. Tamoxifen은 안면 작열감, 질 분비물의 증가 등의 흔한 부작용과 자궁내막암, 혈전의 중증 부작용이 있으나 그 빈도는 그리 높지 않아 현재 수술 후 보조화학요법 후 tamoxifen을 5년 사용하는 것은 호르몬 수용체 양성의 폐경전 여성에서는 표준요법으로 되어 있으며(2), 이에 난소억제제만을 사용하거나 tamoxifen과 병용하는 것은 아직 더 연구가 필요한 실정이다. 림프절 양성 여부에 관계없이 난소기능억제제를 시행한 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 무병생존기간과 전체 생존기간이 증가함이 보고되었으며, 특히 chemotherapy의 적응증이 안되는 폐경전 여성의 보조요법으로서 tamoxifen과 함께 쓸 수 있다.

Table 7. Summary of randomized, phase III trials evaluating adjuvant Trastuzumab in patients with HER2-positive early-stage breast cancer

	HERA	NSABP B-31/ NCCTG N9831	BCIRG 006	FinHer	PASC 04
Randomization	2001~2005	2000~2005	2001~2004	2000~2003	2000~2004
Number of patients	3,387	3,351/3,969	3,222	232	528
Design	CTx → T CTx	AC → P vs AC → P+T	AC → P vs AC → P+T vs DCT	V/D → CEF vs V/D+T → CEF	FE100C → T/No vs E75, D75 → T/No
Age < 50 years (%)	51	51	52	50	49/48
Node+ (%)	68	94	71	84	100/100
HR positive (%)	50	52	54	54	61/58
Median F/U (months)	24	24/35	36	36	48
DFS; HR	0.64	0.48 0.49	0.61/0.67	0.42	0.86
3yr DFSR (%)	81 vs 74	87 vs 75 86 vs 73	87 vs 86 vs 81	89 vs 78	Not reported
OS; HR	0.66	0.67 0.63	0.59/0.66	0.41	1.27
3yr OSR	92 vs 90	94 vs 92	97 vs 95 vs 93	96 vs 90	Not reported
Discontinuation of T d/t cardiac toxicity (%)	4.3	18	Not reported	Not reported	16

T: trastuzumab, CTx: chemotherapy, AC: doxorubicin+cyclophosphamide, P: paclitaxel, DCT: docetaxel+carboplatin+trastuzumab, V/D: vinorelbine or docetaxel, CEF: cyclophosphamide+epirubicin+fluorouracil, FECHR: hazard ratio, DFS: disease-free survival, DFSR: disease-free survival rate, OS: overall survival, OSR: overall survival rate

3. 분자표적치료

(1) 항HER2 치료

Adjuvant trastuzumab의 역할은 5개의 대규모 3상 임상 시험의 결과가 발표되면서 입증되기 시작했다(Table 7). 발표된 결과의 대부분이 최종 결과가 아닌 중간 분석의 결과이며, 추적관찰기간이 매우 짧은다는 점을 고려해야 하나, 환자의 population과 chemotherapy regimen의 차이에도 불구하고 조기 재발 위험률을 50% 정도 낮출 수 있었다는 점이 공통적인 결과라고 할 수 있다(43~48). 이와 같은 결과를 바탕으로 하여 현재는 액와 림프절 양성 환자나 음성이라도 종양의 크기가 1 cm 이상인 HER2 과발현 환자는 수술 후 trastuzumab을 항암화학요법 후 시행한다. 최근에는 1 cm 미만의 미세 종양에서도 HER2 과발현 자체가 고위험인자로 분류되어 권장되기도 하나(24) 아직은 그 증거가 충분치 않은 실정이며, 투여기간에 대해서는 논란이 있으며, 1년 이상이 추천된다.

Lapatinib에 대한 adjuvant therapy의 역할은 현재 대규모 3상 임상시험 중으로 이 임상 연구의 결과가 주목된다.

(2) 다른 분자표적치료

앞서 언급한 bevacizumab을 비롯하여 여러 분자표적치료제에 대한 수술 후 보조요법으로서의 역할은 유방암의 각 아형 별로 임상시험중이거나 임상시험 준비중에 있으며, 기존의 항암제와 병용하여, 혹은 항암제 치료 후의 유지 요법으로서 그 역할이 기대된다.

수술전 약물요법

(선행요법; Neoadjuvant Therapy)

수술전 선행 약물요법은 수술전 있을 지 모르는 미세전이를 근절할 수 있으며, 내성이 발현되기 전에 치료 효과를 높일 수 있다는 데에 그 생물학적인 근거를 가지고 있다. 따라서 이를 통하여 치료전 약물치료의 효과를 분석하여 새로운 예측인자의 발굴에도 기여하고 있다. 실제로는 이를 통하여 치료 효과를 높이는 것에서 나아가 유방 보존율을 높이는 역할을 하고 있으며, 이 치료에 대한 반응이 좋은 경우 장기적인 예후도 좋은 것으로 알려져 있으나(49, 50) 지금까지

생존기간의 연장을 가져오는지에 대해서는 좀 더 많은 연구의 결과가 필요할 것으로 생각된다.

1. 세포독성 화학요법

대부분 수술 후 보조화학요법에서 효과를 보인 약제들이 선행요법으로서도 쓰이고 있으며, AC 후 docetaxel을 쓰거나 AD (doxorubicin + docetaxel)을 쓰는 3상 임상시험의 결과가 발표됨에 따라 독성과 효과를 견주어 순차적 요법으로 AC 후 docetaxel을 쓰는 요법이 권장되고 있다(51).

2. 호르몬요법

절제 가능한 유방암에 초치료로서 호르몬요법을 시행하는 것에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 많으며, 따라서 동반 전신 질환 등으로 수술의 적응증이 되기 힘든 70세 이상 고령의 폐경 후 여성을 대상으로 연구되어 왔다. 현재는 neoadjuvant chemotherapy의 적응증이 되지 못하는 폐경 후 호르몬 양성 여성에서 3세대 AI가 고려될 수 있다(52~55).

3. 분자표적치료

수술전 선행요법에 trastuzumab을 추가하거나 순차적으로 사용하여 현격한 병리학적 완전 관해율의 증가를 보고한 연구 결과(56~58)로 보조화학요법으로서의 역할 뿐 아니라 선행요법으로서도 매우 기대가 되나 아직은 좀 더 결과를 지켜봐야 할 것으로 판단된다. 현재 trastuzumab 뿐 아니라 lapatinib이나 다른 개발된 항HER2 약물로 수술전 기존의 세포독성 항암제와 함께 쓰거나 순차적으로 사용하는 선행요법에 대한 다양한 종류의 대규모 3상 임상시험이 진행되고 있어 머지않아 이 연구들의 결과가 발표될 것으로 기대한다. 이의 결과로 선행요법에서 trastuzumab을 비롯하여 새로운 분자표적치료의 역할이 규명될 것으로 전망한다.

Bisphosphonate

현재 유방암의 요법의 하나로 최근 들어 그 역할의 중요성이 대두되며, 널리 쓰이고 있는 약제 중에 bisphosphonate를 들 수 있다. 유방암은 골 전이를 가장 흔하게 일으키

는 암으로 골 전이에 의한 통증, 골 용해(osteolysis), 골절 등의 합병증을 예방하도록 개발되었으나 새롭게 nitrogen-containing bisphosphonate (N-BP)가 소개되면서 이것이 암에서 종양의 신호전달체계와 관계있는 farnesyl diphosphonate syntase를 억제하는 것이 알려지게 되었다(59, 60). 이를 근거로 직접적으로 항종양 효과의 가능성이 있는 것으로 대두되었으며, 이는 in vitro 실험과 동물 모델을 통하여 증명되었다(61~63). 실제 다른 항암제와 병용할 경우 항종양 효과의 상승작용을 가질 가능성이 있는 것으로 보고되고 있다(62). 또한 이와 같은 항종양 효과는 항신생혈관(antiangiogenesis) 효과와 면역체계의 조정에 의해서도 매개되는 것으로 알려지고 있다(64). 현재 골 전이 유방암 환자에서 N-BP인 pamidronate나 zoledronic acid 투여가 다른 항암치료와 함께 3~5주 주기로 권장되고 있으며(2), 이는 대규모 무작위 3상 임상 시험에 의해 bisphosphonate가 생존연장의 효과는 없었으나 골 전이 관련 합병증을 낮출 수 있는 결과에 근거하고 있다(65~68). 현재 adjuvant setting에서 골 전이를 비롯한 골 관련 합병증의 예방에 기여할 수 있는지에 대한 임상 시험이 진행되고 있다.

맺음 말

무수한 노력의 결과로 수술과 방사선 등의 국소치료 후 전신 약물요법의 효과와 독성을 예측하고 이에 대한 각 종양별 적절한 치료를 선택하는 분자유전학적 기법들이 개발되었다. 이와 발 맞추어 분자표적치료제들이 앞을 다투어 개발되고 있으며, 실제로 병의 자연경과에 영향을 미칠 수 있는 매우 고무적인 치료법들이 개발되어 기여하고 있다. 그러나 한편으로 바야흐로 분자표적치료제의 춘추전국시대의 도래를 앞두고 있다. 특히, 유방암의 경우 고형 종양 중 생물학적 동태의 연구가 가장 활발히 진행되고 있는 분야의 하나로 나날이 팽창하며, 세분화 되고 급격히 발전하는 분야이다. 이에 따른 피할 수 없는 부작용으로 의료비의 상승과 적절한 치료 가이드라인의 부재로 늘어가는 환자에 비해 적절한 진료의 질과 의료적 성과를 이루기 힘든 현실에 직면

하고 있다. 이에 임상 의사는 관련 전문가들과의 끊임없는 교류와 연구의 노력으로 이와 같은 새로운 기술과 치료제를 실제 임상에 적절히 적용하기 위해 준비되어 있어야겠다.

참고문헌

- Buzdar AU. Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2001; 28: 291-304.
- National Comprehensive Cancer Network Web site. NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.1.2009: Breast/PDF/breast.pdf. Accessed
- Colozza M, de Azambuja E, Personeni N, Lebrun F, Piccart MJ, Cardoso F. Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2007; 12: 253-270.
- Estevez LG, Tusquets I, Munoz M, Adrover E, Rovira PS, Segui MA, Rodriguez CA, Lescure AR, Ruiz M, Alvarez I, Mata JG. Advanced breast cancer: chemotherapy phase III trials that change a standard. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 843-859.
- Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, Wood WC. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: An intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-592.
- Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, Pienkowski T, Zaluski J, Pinter T, Krzakowski M, Vorobiof D, Leonard R, Kennedy I, Azli N, Murawsky M, Riva A, Pouillart P; TAX 306 Study Group. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 968-975.
- Piccart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, Mackey JR, Nabholz JM, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonnetterre J, Chan S, Basaran GA, Therasse P. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line chemotherapy of patients with metastatic breast. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1980-1986.
- Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 23: 7794-7803.
- Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M, Sahmoud T, Webster A, Steinberg M; Arimidex Writing Committee; Investigators Committee Members. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast cancer. *Cancer* 2001; 92: 2247-2258
- Nabholtz JM, Budzar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, von Euler M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-3767.
- Paridaens R, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, Piccart MJ, Boqaerts J, Therasse P. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the EORTC Breast Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4883-4890.
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Janicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Lassus M, Verbeek JA, Staffler B, Chaudri-Ross HA, Dugan M. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the international Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2596-2606.
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank A, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Chaudri-Ross H, Lang R, Wyld P, Bhatnagar A. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the international Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101-2109.
- Rugo HS. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2008; 19: 16-27.
- Howell A, Phippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, Come SE, Osborne CK, Robertson JF. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2005; 104: 236-239.
- Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, Watanabe T, Morris C, Webster A, Dimery I, Osborne CK. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1605-1613.
- Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343-353.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
- Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, Maartense E, Zielinski C, Kaufmann M, Bauer

- W, Baumann KH, Clemens MR, Duerr R, Uleer C, Andersson M, Stein RC, Nekljudova V, Liobl S. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1999-2006.
20. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jaqiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berqer M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006 355: 2733-2743.
21. Moy B, Goss PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007; 12: 756-765.
22. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenker T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-2676.
23. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133-1144.
24. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319-1329.
25. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, Huntsman D, Olivotto IA, Nielsen TO, Gelmon K. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5697-5704.
26. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V. Clinical relevance of HER-2 overexpression/amplification in patients with small tumor size (pT1a-b) and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 in press
27. Smith IE. Targeting HER2 in the adjuvant setting: dealing with new standards and open questions. *Breast* 2009; 18 (Suppl 1): S17 (Abstr S41)
28. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, Rahman Z, Theriault RL, Walters R, Rivera E, Smith TL, Holmes FA, Hoy E, Frye DK, Manuel N, Kau SW, McNeese MD, Strom E, Thomas E, Hunt K, Ames F, Berry D, Hortobagyi GN. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: Preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1073-1079.
29. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-983.
30. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, Tomiak E, Al-Tweigeri T, Chap L, Juhos E, Guevin R, Howell A, Fornander T, Hainsworth J, Coleman R, Binholes J, Modiano M, Pinter T, Tang SC, Colwell B, Prady C, Provencher L, Walde D, Rodriguez-Lescure A, Hugh J, Loret C, Rupin M, Blitz S, Jacobs P, Murawsky M, Riva A, Voql C; Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-2313.
31. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano J: E2197.Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vAC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive and high risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 16s (suppl: abstract 512)
32. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, Munariz B, Rodriguez CA, Crespo C, de Alava E, Lopez Garcia-Asenjo JA, Guitian MD, Almenar S, Gonzalez-Palacio S JF, Vera F, Palacios J, Ramos M, Gracia Marco JM, Lluch A, Alvarez I, Sequi MA, Mayordomo JI, Anton A, Baena JM, Palzaola A, Modolell A, Pelegrí A, Mel JR, Aranda E, Adrover E, Alvarez JV, Garcia Puche JL, Sanchez-Rovira P, Gonzalez S, Lopez-Vega JM. Randomized phase III trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer: GEICAM9906 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 100: 805-814.
33. Fountzilias G, Skarlos D, Dafni U, Gogas H, Briasoulis E, Pectasides D, Papadimitriou C, Markopoulos C, Polychronis A, Kalofonos HP, Siafaka V, Kosmidis P, Timotheadou E, Tsavdaridis D, Bafaloukos D, Papakostas P, Razis E, Makrantonakis P, Aravantinos G, Christodoulou C, Dimopoulos AM. Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin followed by CMF with or without paclitaxel in patients with high-risk operable breast cancer: A randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2005; 16: 1762-1771.
34. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, Wickerham DL, Yothers G, Soran A, Wolmark N. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686-3696.
35. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, Symann M, Kerbrat P, Soulie P, Eichler F, Viens P, Monnier A, Vindevoqhel A, Campone M, Goudier MJ, Bonnetterre J, Martin AL, Geneve J, Asselain B. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients. The FNCLCCPACS01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664-5671.
36. The ATAC Trialists' Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment of breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62
37. The Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Trialists' Group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.

38. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802.
39. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickewicz E, Andersen J, Lonning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, van de Velde C; Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092.
40. Jonat W, Grant M, Boccardo F. Switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: A meta-analysis of the ARNO 95 trial, ABCSG trial 8, and the ITA trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: 11.
41. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, Hilfrich J, Kwasny W, Menzel C, Samonigg H, Seifert M, Gademann G, Kauffmann M, Wolfgang J; ABCSG and the GABG. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455-462.
42. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2738-2746.
43. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman J, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilchen N, Wist E, Sanchez Rovira P, Piccart MJ; HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
44. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Maufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.
45. Perez EA, Romond EH, Bryant J. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 24: 18S (abstract 512)
46. Slamon D, Eiermann W, Robert N. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: abstract 52
47. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-820.
48. Spielmann M, Roche H, Machiels JP. Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node-positive, HER2-positive breast cancer patients: 4-year follow-up results of the PACS-04 trial. 2007; 31th San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas
49. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96-102.
50. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, Theriault RL, Singh G, Binkely SM, Sneige N, Buchholz TA, Ross MI, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 460-469.
51. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. 2008; abstract 75. 32th San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas
52. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, Mauriac L, Ellis M, Chaudri-Ross HA, Dugan M, Borgs M; Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527-1532.
53. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombart-Cussac A, Janicke F, Miller WR, Evans DB, Dugan M, Brady C, Quebe-Fehling E, Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1-and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-3816.
54. Dowsett M. on behalf of the ATAC Trialists' Group. Analysis of time to recurrence in the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial according to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 83: abstract 143
55. Smith I, Dowett M. on behalf of the IMPACT Trialists. Comparison of anastrozole vs tamoxifen vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 83: abstract 1
56. Buzar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser D, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M,

- Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathological complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal group factor receptor 2-positive disease. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-3685.
57. Buzar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Singletary SE, Hunt KK, Sahin AA, Esteve F, Symmans WF, Ewer MS, Buchholz TA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 228-233.
 58. Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, McCready D, Pritchard KI, Messersmith H. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: A systemic review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 539-557.
 59. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, Rogers MJ, Russell RG, Oppermann U. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as anti-osteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7829-7834.
 60. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkenon J, Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88: 2961-2978.
 61. Corey E, Brown LG, Quinn JE, Poot M, Roudier MP, Higano CS, Vessella RL. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostatic cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 295-306.
 62. Neville-Webbe HL, Rostami-Hodjegan A, Evans CA, Coleman RE, Holen I. Sequence and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2005; 113: 364-371.
 63. Ottewill PD, Jones M, Lefley DV, Coleman RE, Holen I. Combined effects of cytotoxic drugs and anti-resorptive agents in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 2006; abstract 6102
 64. Van Valckenborgh E, De Raeye H, Devy L, Blacher S, Munaut C, Noël A, Van Marck E, Van Riet I, Van Camp B, Vanderkerken K. Murine 5T multiple myeloma cells induce angiogenesis in vitro and in vivo. *Br J Cancer* 2002; 86: 796-802
 65. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, Cauley JA, Blumenstein BA, Albain KS, Lipton A, Brown S; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-4057.
 66. Theriault RL, Biermann JS, Brown E, Brufsky A, Demers L, Grewal RK, Guise T, Jackson R, McEnery K, Podoloff D, Ravdin P, Shapiro CL, Smith M, Van Poznak CH. NCCN Task Force Report: Bone Health and Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4: 1-20.
 67. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman JJ, Knight RD, Heffernan M, Mellars K, Reitsma DJ. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038-2044.
 68. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Gluck S, Stewart JF, Costello S, Kennedy I, Simeone J, Seaman JJ, Knight RD, Mellars K, Heffernan M, Reitsma DJ. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846-854.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 국내에서 급격하게 증가하고 있는 유방암의 약물치료에 관한 각 임상 상황 및 생물학적 특성별 표준 치료를 잘 정리하고 있다. 유방암은 다른 암종에 비해 환자가 가진 병기 뿐만 아니라 종양의 생물학적 특성 및 환자의 전신 건강 상태에 따라 다른 치료법을 선택하는 소위 '맞춤치료'의 원조로, 사려 깊은 치료법의 선택이 환자의 예후에 매우 중요하다. 또한 필자가 밝힌 대로 분자생물학의 발달 및 암 연구의 급격한 진전으로 암 발생 및 진행에 중요한 역할을 하는 생물학적 인자를 발견하고 이를 표적으로 하는 치료제가 개발되면서 치료법도 복잡해졌을 뿐만 아니라, 의료비의 상승이라는 문제도 함께 직면하고 있다. 새로운 표적치료제의 도입에는 많은 의료비 상승과 치료 원칙의 혼돈이 뒤따르기 때문에 신약으로 특별히 임상적 이득을 볼 수 있는 환자군을 구별해 내는 생물학적 표지자 발굴이나 치료 가이드라인 개발에도 심혈을 기울여야 할 것으로 보인다. 본 논문에서 필자는 고전적인 항암화학요법에서부터 유방암 특유의 호르몬 요법 및 최근 개발된 임상에 도입된 새로운 표적치료제에 이르기까지 최신치료의 표준을 간략하고도 명료하게 설파하고 있다.

[정리: 편집위원회]