

국소 진행성 유방암의 유도항암요법

연세대학교 의과대학 ¹외과학교실, ²Brain Korea 21 Project, ³한림대학교 의과대학 외과학교실,
⁴포천중문 의과대학 외과학교실

고승상¹ · 이일균¹ · 김승기¹ · 김승일³ · 박병우^{1,2} · 이경식⁴

Neoadjuvant Chemotherapy for the Local Advanced Breast Cancer

Seung Sang Ko, M.D.¹, Il Kyoon Lee, M.D.¹, Seung Ki Kim, M.D.¹, Seung Il Kim, M.D.³, Byeong Woo Park, M.D.^{1,2} and Kyong Sik Lee, M.D.⁴

¹Department of Surgery, ²Brain Korea 21 Project, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ³Department of Surgery, College of Medicine, Hallym University, Pyungchon, ⁴Department of Surgery, College of Medicine, Pochon Cha University, Pocheon, Korea

Purpose: The definition of locally advanced breast cancer (LABC) includes stage III breast cancer. In order to investigate the factors influencing on the final outcome we analysed the data of LABC patients that received neoadjuvant chemotherapy prior to definitive surgery.

Methods: 122 LABC patients, who underwent neoadjuvant chemotherapy between 1980 and 1997, were included for the analysis. Clinical responses to neoadjuvant chemotherapy were classified as complete response (CR), partial response (PR), and no response (NR). Overall survival (OS), Loco-regional relapse free survival (LRRFS), and distant relapse free survival (DRRFS) probabilities were investigated according to initial clinical stage, clinical response to neoadjuvant chemotherapy, and pathologic stage after neoadjuvant chemotherapy. Statistical analyses were performed with χ^2 -test, Kaplan-Meier, and Cox-regression methods using SPSS.

Results: The mean age at diagnosis was 47 years old (range 31~73) and median follow-up period was 61.6 months (range 3~227 months). Among 122 LABC patients, 69 (56.6%) were included in stage IIIA, 37 (30.3%) in stage

IIIB, and 16 (13.1%) in IIIC at diagnosis. 10 patients (8.2%) have shown CR, 85 (69.7%) patients PR, and the remaining 27 (22.1%) patients showed NR. The overall response rate to neoadjuvant chemotherapy was 77.5%. However, only 51 (41.8%) were demonstrated to have pathologically down-staged results. There were 32 loco-regional recurrences and 59 distant metastases. All of the initial clinical stage, clinical response to neoadjuvant chemotherapy, and pathologic stage influenced the final outcome of 10 year OS, LRRFS, DRFS. However, in multivariate analysis pathologic stage after neoadjuvant chemotherapy was the most influencing factor on the final outcome.

Conclusion: Pathologic stage after neoadjuvant chemotherapy could be the most important prognostic factor of the LABC. (*Journal of Korean Breast Cancer Society 2002; 5:311-318*)

Key Words: Locally advanced breast cancer, Neoadjuvant induction chemotherapy, Clinical response, Prognostic factor

중심 단어: 국소진행성 유방암, 유도항암요법, 임상적 반응, 예후인자

서 론

유방암에 대한 여성들의 관심이 증가하면서 조기 유방암의 빈도는 해마다 증가 추세에 있고,(1) TNM 병기 III 이상의 국소진행성 유방암의 빈도는 과거에 비하여 감소 추세를 보이고 있으나,(2) 우리나라의 국소진행성 유방암 환자의 비율은 10~15%로 선진국의 5% 내외에 비하여 여전히 높은 빈도를 보이고 있다.(3)

과거 국소진행성 유방암의 치료로 국소 치료만 단독으로 시행할 경우 대부분 원격전이로 인해 치료에 실패하였으며,(4,7) 보조화학요법 등 전신치료의 필요성을 인식하면서 병합치료가 발전하여 왔고, 무병생존율 및 전체생존율의 향상을 가져 왔다.(7,8) 국소진행성 유방암에서 유도화학요법은 1970년대 최초로 보고되기 시작하였고,(9) 이후 국소진행성 유방암에서 유도화학요법의 효용성이 여

책임저자 : 박병우, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5564, Fax: 02-313-8289
E-mail: bwpark@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2002년 11월 26일, 게재승인일 : 2002년 12월 16일
본 논문의 요지는 2002년 추계외과학회에서 발표하였음.

리 임상연구에서 발표되면서 그 효과를 입증하게 되었다.(10,11)

국소진행성 유방암의 수술적 치료 후 불량한 예후와 관련하여 1943년 Haagensen 등(12)이 처음으로 피부부종, 피부궤양, 피부고착 및 흉벽침윤 등의 예후인자들을 제시하였고, 그 후 연구들에서 액와림프절 침범 여부와 개수, 최초의 임상병기, 유도화학요법에 대한 반응률, 폐경상태 등이 국소진행성 유방암의 예후인자라고 보고되었다.(13,14) 최근 유방암의 병기결정 방법의 변화에 따라 저자들은 진단 당시 국소 진행성 유방암 환자에서 수술 전 유도항암요법 실시 후 최종결과에 영향을 주는 인자 등을 평가하고자 하였다.

방 법

1980년 1월 1일부터 1997년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 진단 당시 종양의 크기가 5.0 cm를 초과하거나, 액와림프절의 크기가 2.0 cm를 초과하여 주변조직에 유착된 국소 진행성 및 염증성 유방암 환자 중 수술 전 유도항암요법을 실시 후 근치적 목적의 수술을 시행 받은 122명의 유방암 환자를 대상으로 하였다.

유도항암요법은 조직학적 진단 후 시작하였고 복합항암요법으로 5-FU, Doxorubicin, Cyclophosphamide를 포함한 FAC regimen을 최소 3회에서 최고 5회까지 시행하였다. 수술 후에는 보조항암치료는 항암약물요법, 방사선치료, 그리고 항에스트로젠 호르몬요법 등을 각각 또는 병합하여 사용하였다. 진단 당시 수술 전 임상병기(Clinical stage; cTNM)와 수술 후 병리학적 병기(Pathologic stage; pTNM)는 2002년의 제6판 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 병기 결정 기준에 따라 분류하였고, 염증성 유방암(Inflammatory breast cancer)은 따로 분류하지 않았다. 유도항암요법에 대한 반응률은 임상적인 반응으로 다음과 같이 구분하였다. 즉 종괴와 액와림프절 크기의 감소가 뚜렷하지 않거나 오히려 증가된 경우를 무반응(No response; NR)군으로, 종괴와 액와림프절의 크기가 20% 이상 뚜렷하게 감소한 경우를 부분반응(Partial response; PR)

Table 1. Initial clinical stage (T and N stage) of patients

	N0	N1	N2	N3	Total
T1	0	0	4	0	4
T2	0	0	26	3	29
T3	0	27	12	7	46
T4	5	25	7	6	43
Total	5	52	49	16	122

군으로, 종괴의 크기를 측정할 수 없거나 조직학적으로 병기 0인 경우를 완전반응(Complete response; CR)군으로 각각 분류하였다.

재발여부는 국소재발과 전신재발로 나누어 분류하였고 국소 재발과 전신 재발이 모두 있었던 경우는 분석 시 양측에 모두 포함시켰다. 동측 흉벽, 액와, 수술부위, 잔여유방, 쇄골상림프절, 그리고 내유림프절에 전이된 경우는 국소영역재발로 분류하였고, 이외의 모든 신체 부위에 전이된 경우는 전신재발로 분류하였다. 재발률, 전체생존율(overall survival; OS), 무병생존율(disease free survival; DFS)을 분석하였으며, 무병기간은 진단날짜, 수술날짜를 기준으로 처음 재발여부가 확인되었던 날로 계산하였고 무병생존율은 Loco-regional relapse free survival (LRRFS)과 Distant relapse free survival (DRFS)로 나누어 분석하였다. 추적관찰 기간은 마지막으로 생사 여부가 파악되었던 날로 계산하였으며 중간(median) 추적 기간은 61.5개월(3~227개월)이었다.

통계처리는 SPSS for windows 11.01을 사용하였다. 재발을 비교는 교차분석(Cross tabulation, χ^2 test)을 이용하여 비교하였고 OS 및 무병 생존율 분석은 Kaplan-Meier 생존 분석 방법을 이용하여 비교하였다. 다변량분석은 Cox regression 방법으로 시행하였다. 통계적 유의성 검증은 95%

Table 2. Operation methods and postoperative adjuvant treatments according to initial clinical stage

	n	Number of patients by Initial stage (%)		
		IIIA (n=69)	IIIB (n=37)	IIIC (n=16)
Operation				
PM*	2	2 (2.9)	0	0
SM [†]	3	1 (1.4)	1 (2.7)	1 (6.3)
MRM [‡]	114	66 (95.7)	34 (91.9)	14 (87.6)
SRM [§]	3	0	2 (5.4)	1 (6.3)
Chemotherapy				
None	6	4 (5.8)	1 (2.7)	1 (6.3)
Done	116	65 (94.2)	36 (97.3)	15 (93.8)
Radiotherapy				
None	82	52 (75.4)	23 (62.2)	7 (43.8)
Done	40	17 (24.6)	14 (37.8)	9 (56.3)
Endocrine therapy				
None	63	38 (55.1)	18 (48.6)	7 (43.8)
Done	59	31 (44.9)	19 (51.4)	9 (56.3)

Numbers in parenthesis are percents. *PM = partial mastectomy; [†]SM = simple mastectomy; [‡]MRM = modified radical mastectomy; [§]SRM = standard radical mastectomy; ^{||}Endocrine therapy with Tamoxifen.

유의수준으로 P값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판단하였다.

결 과

대상 환자의 평균 연령은 47세(31~73세)이었으며, 진단 당시 임상적 병기(cTNM)는 T3 이상이 89예(73%)였고, 액와림프절 전이 양성(N1 이상)이 117예(96.0%)로 모두 병기 IIIA 이상이었으며, 병기 IIIA가 69예(56.6%)로 가장 많았고, IIIB가 37예(30.3%), 그리고 IIIC가 16예(13.1%)였다(Table 1). 수술방법으로는 변형 근치적 유방절제술을 시행한 경우가 114예(93.4%)로 가장 많았고, 부분유방절제술 및 액와림프절 절제술을 시행한 경우가 2예, 그리고 단순 유방절제술을 시행한 경우가 3예였다(Table 2). 수술 후 치료로서 항암약물요법, 방사선 치료, 그리고 타목시펜(Tamoxifen)을 이용한 내분비 치료를 시행하였으며, 항암약물 치료가 전체 122예 중 116예(95.1%)로 가장 많이 시행되었고, 방사선치료가 40 (32.8%), 그리고 타목시펜을 사용한 항에스트로젠 치료가 59예(48.4%)였다(Table 2).

유도항암요법에 대한 반응을 보인 군이 95예(77.9%)로

Table 3. Response and pathologic stage after neoadjuvant chemotherapy according to initial clinical stage

	n	Number of patients by Initial stage (%)		
		IIIA (n=69)	IIIB (n=37)	IIIC (n=16)
Response				
NR*	27	14 (20.3)	11 (29.7)	2 (12.5)
PR [†]	85	49 (71.0)	24 (64.9)	12 (75.0)
CR [‡]	10	6 (8.7)	2 (5.4)	2 (12.5)
Response rate (R [§])	95	79.7%	70.3%	87.5%
Pathologic stage				
0	9	6 (8.7)	2 (5.4)	1 (6.3)
I	6	5 (7.2)	1 (2.7)	0
IIA	15	11 (15.9)	3 (8.1)	1 (6.3)
IIB	10	9 (13.0)	1 (2.7)	0
IIIA	36	26 (37.7)	10 (27.0)	0
IIIB	16	2 (2.9)	13 (35.1)	1 (6.3)
IIIC	30	10 (14.5)	7 (18.9)	13 (81.3)

Numbers in parenthesis are percents, Bold letter numbers mean down-staging at each clinical stage. *NR = no response group; [†]PR: partial response group; [‡]CR = complete response group; [§]R = response group including PR and CR.

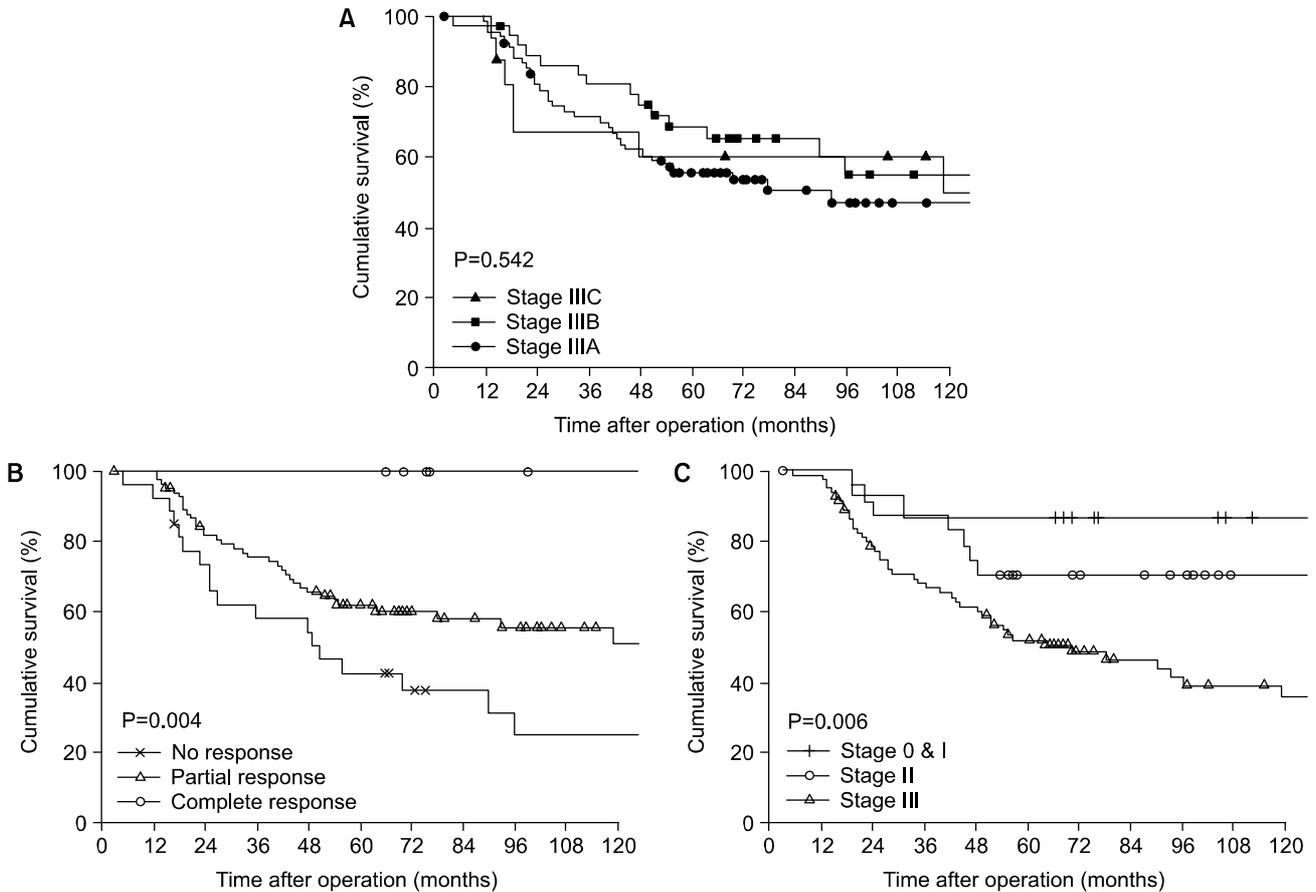


Fig. 1. Overall survival curve (A) according to clinical stage, (B) according to response of neoadjuvant chemotherapy, (C) according to pathologic stage.

이 중 CR을 보인 경우가 10예(8.2%)였고 PR을 보인 경우는 85예(69.7%)였다. 27예(22.1%)의 환자는 NR군이였다. cTNM IIIA에서 79.7%, IIIB에서 70.3%, IIIC에서 87.5%의 반응률을 보였고, 최종 병리학적 병기, 즉 pTNM의 분포를 보면 병기 0이 9예(7.4%), I기 6예(4.9%), II기 25예(20.5%), 그리고 III기가 82예(67.2%)였다(Table 3). 유도항암요법 후에 뚜렷하게 병기의 감소(Down-staging)가 있었던 경우는 IIIA에서 44.9% (31예), IIIB에서 46.0% (17예), IIIC에서 18.8%(3예)였다(Table 3).

유도항암요법 이전의 종괴 크기(cT)와 액와림프절전이 여부(cN)에 따른 재발률은 유의한 차이가 없었다. cTNM에 따라서는 국소 재발률에 차이가 없었으나, 전신 재발률은 병기 IIIC에서 유의하게 높았다(P=0.009). 유도항암요법과 수술 후 병리학적 인자들 중 종괴의 크기(이하 pT로 표기)가 2.0 cm를 초과하는 경우의 재발률이 높았으나 유의하지 않았고, 병리학적 액와림프절 전이 여부(이하 pN으로 표기)에 따른 재발률은 전이된 경우가 전이가 없는 경우에 비해 높았으나 국소 재발률은 유의하지 않았고,

전신재발률은 유의한 차이를 보였다(P=0.011). pTNM에 따른 재발률은 국소 재발률의 경우 병기가 III일 때 유의하게(P=0.029) 높았고, 전신 재발률의 경우에는 높은 병기일수록 전신 재발률이 유의하게(P<0.001) 높았다. 유도항암요법의 반응률에 따른 재발률의 차이는 국소 재발률과 전신 재발률에서 모두 유의하였는데, 국소 재발률은 NR군(47.8%)이 R군(23.3%)보다 유의하게 높았으나 PR (23.5%)와 CR (22.2%)로 각각 분류하였을 때는 유의하지 않았다. 전신 재발률은 NR군이 78.3%로 가장 높았고, PR군이 45.6%, CR군이 11.1%로 반응률이 클수록 재발률이 낮았다(P=0.002).

cT와 cN에 따른 생존율의 차이는 유의하지 않았으나 pN (전이된 액와림프절의 개수)에 따른 생존율의 차이는 전이가 있는 군의 OS (P=0.002), LRRFS (P=0.003), 그리고 DRFS (P=0.001)이 모두 유의하게 낮았다. cTNM, pTNM, 그리고 유도항암요법에 대한 반응률에 따른 생존율 곡선은 Fig. 1, 2, 그리고 3에 나타내었다. cTNM에 따라서는 OS과 LRRFS는 차이가 없었으나(Fig. 1-A, 2-A), 병기 IIIC

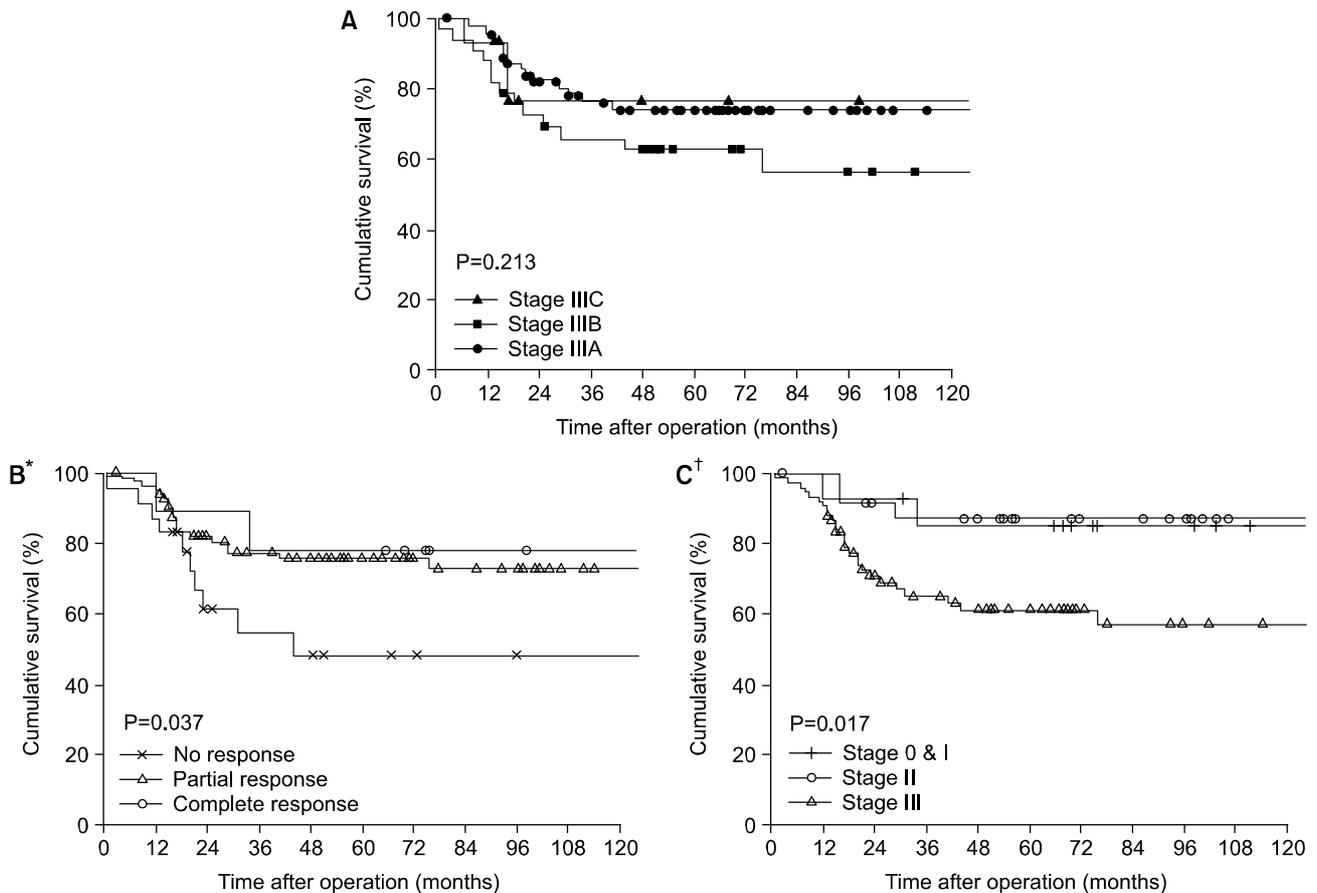


Fig. 2. Loco-regional relapse free survival curve (A) according to clinical stage, (B) according to response of neoadjuvant chemotherapy, (C) according to pathologic stage. *No significant difference (P=0.791) between CR and PR, † No significant difference (P=0.890) between stage 0/I and II.

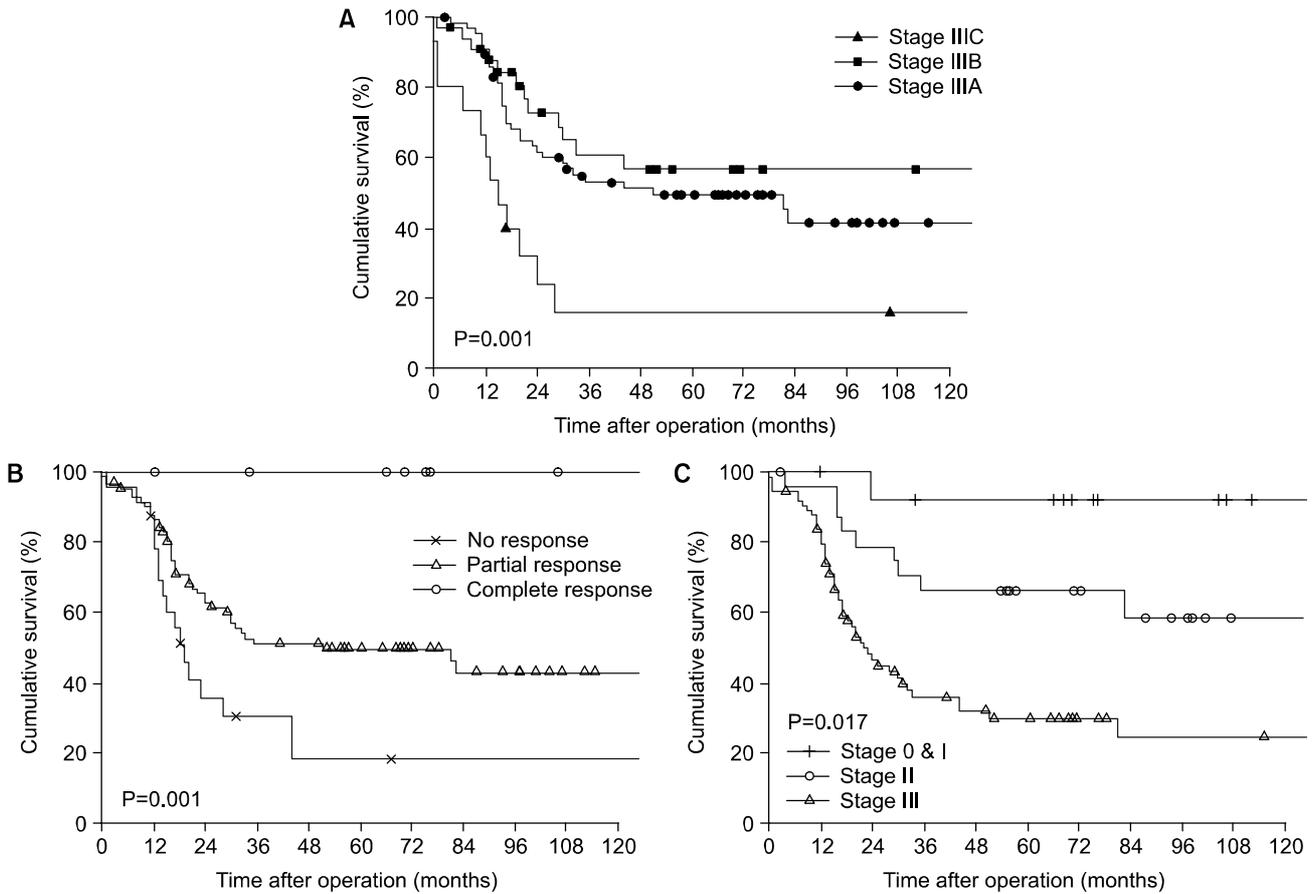


Fig. 3. Distant relapse free survival curve (A) according to clinical stage, (B) according to response of neoadjuvant chemotherapy, (C) according to pathologic stage. *No significant difference (P=0.358) between stage IIIA and IIIB.

Table 4. Multivariate analysis for overall and disease free survival

	RR [†]	95% Confidence interval	P value
Overall survival			
Initial clinical stage	0.759	0.502~1.147	0.191
Clinical response*	0.673	0.382~1.184	0.169
Pathologic stage	2.043	1.111~3.760	0.022
Loco-regional relapse free survival			
Initial clinical stage	1.003	0.607~1.658	0.990
Clinical response*	0.698	0.319~1.526	0.368
Pathologic stage	2.064	0.931~4.578	0.075
Distant relapse free survival			
Initial clinical stage	1.292	0.876~1.905	0.197
Clinical response*	0.675	0.377~1.210	0.187
Pathologic stage	2.238	1.239~4.039	0.00

*Response to neoadjuvant chemotherapy; [†] RR = relative risk.

에서 DRFS이 유의하게(P=0.001) 낮았다(Fig. 3-A). 전체 생존율은 유도항암요법에 대한 반응률이 높을수록 유의하게(P=0.004) 높았고(Fig. 1-B), pTNM이 높을수록 유의하게(P=0.006) 낮았다(Fig. 1-C). LRRFS은 유도항암요법에 대한 반응을 보인 군이 유의하게(P=0.037) 높았고(Fig. 2-B), pTNM III C에서 유의하게(P=0.017) 낮았다(Fig. 2-C). DRFS 분석 결과 유도항암요법에 대한 반응률이 높을수록 유의하게(P=0.001) 높았고(Fig. 3-B), pTNM이 높을수록 유의하게(P<0.001) 낮았다(Fig. 3-C). cTNM, pTNM, 그리고 유도항암요법에 대한 반응률에 따른 각 생존율의 다변량분석 결과 pTNM이 가장 강한 예후인자로 나타났다(Table 4).

고 찰

국소진행성 유방암의 정의는 일반적으로 원발암 종괴의 크기가 크고(5 cm 이상) 액와림프절에 암 전이가 있으며 피부 또는 흉벽에 원발암의 직접 침윤이 있는 경우로 AJCC의 병기 분류기준의 III에 속하는 환자로 정의할 수 있다.(3) 과거 국소진행성 유방암 환자의 대부분은 근치적

유방절제술을 단독으로 시행 받았고 대부분의 환자에서 국소재발과 전신재발이 발생하여 치료에 실패하였으며, (7,12) 결국 국소 진행성 유방암 환자에서 수술만 단독으로 시행하는 것은 적절한 치료 방법이 아니라고 보고되었다. (7) 이후 복합적 국소 치료법으로서 수술과 방사선요법을 함께 하는 병합요법이 보고되었고, (15) 국소재발은 감소되어 국소 치유의 향상은 있었으나 생존율의 향상은 유의하지 않았다. (4,16,17) 결국 전신치료 없이 국소 치료만으로는 60~80%의 환자가 전신전이로 사망한다고 보고되었다. (6) 이러한 결과로부터 국소진행성 유방암은 이미 발견 초기부터 전신적 미세전이가 있을 것이라는 개념이 대두되었다. (4,5)

이후 많은 연구에서 수술, 방사선 치료, 그리고 항암약물요법 및 호르몬 치료를 포함한 병합요법이 무병생존율 및 전체생존율을 증가시키는 것으로 보고되었다. (7,8) 이러한 병합요법을 시행함에 있어 전신치료와 국소치료의 시기, 그리고 치료순서 조합에 대해서는 확립된 바 없으나 국소진행성 유방암은 미세전이에 의한 원격전이가 결국 생존율에 결정적 영향을 미친다는 사실에 기초하여 먼저 전신치료를 시행한 후 수술과 방사선 치료를 병합하는 것이 일반적으로 받아들여지고 있다.

국소진행성 유방암에서 유도화학요법은 1970년대 최초로 보고되었으며, (9) 이후 유도화학요법의 효용성이 여러 임상연구에서 발표되면서 그 효과가 입증되었다. (10,11) 대부분의 임상연구에서 부분반응(Partial response; PR)은 60~80%의 환자에서, CR은 10~20%의 환자에서 나타난다고 보고되고 있다. (10,18) 그러나 유도화학요법에 대한 반응률이 크거나 반응 기간이 길어도 유의한 생존율의 증가는 없다는 보고가 있으며, (10) 반대로 무병생존율에 유의한 효과가 있다는 보고도 있다. (11) 임상적 CR이란 유도화학요법 후 이학적 검사 또는 영상적 검사(유방촬영술 또는 초음파검사)에서 잔류종양이 없는 상태인데 이 중 약 60~70%만이 조직학적 CR의 상태로 확인되며, 역으로 조직학적 CR 중 30%는 이학적 검사 또는 영상 검사에서 잔류암의 소견을 보인다. (19) 한편 국내의 연구에서도 유도항암요법에 대해서 서로 유사한 반응률(72~88.8%)을 보고하였다. (20,21) 저자들의 연구에서는 cTNM IIIA에서 79.7%, IIIB가 70.3%, IIIC가 87.5%의 반응률을 보였으며, 전체적인 반응률은 77.9%였고, CR은 8.2%로 나타났는데 이것은 다른 연구들과 비슷한 양상이었다. 저자들의 연구에서는 유도항암요법의 반응률에 따른 재발률의 차이는 국소 재발률과 전신 재발률에서 모두 유의한 차이를 보였는데, 국소 재발률은 무반응(NR)군(47.8%)이 반응(R)군(23.3%)보다 유의하게($P=0.020$) 높았으나 PR(23.5%)과 CR(22.2%) 간의 차이는 유의하지 않았다. 전신 재발률은 NR군이 78.3%, PR군이 45.6%, 그리고 CR군이 11.1%로 반응률이 클수록 재발률이 유의하게($P=0.002$) 낮았다. 또한

CR군에서도 11.0%의 전신재발률을 보이는 것은 수술 전 이미 미세원격전이(micrometastasis)를 대변하는 것으로서 수술 전 유도항암요법의 필요성을 강조하는 근거가 될 수 있겠다. 또한 Fig. 3-B에서 보듯이 원발종양의 반응정도에 따라 DRFS의 유의한 차이가 있는 것은 원발종양의 반응정도가 미세전이의 반응정도를 대변하는 간접적 증거임을 시사한다고 판단된다.

한편 유도화학요법을 받은 환자의 약 70%에서 병기가 낮아진다는 보고가 있으나, (9) 저자들의 병기의 감소(Downstaging)는 41.8%로 임상적 반응에 비해 낮았다. 그 이유는 원발 종괴와 액와림프절의 크기가 상당히 감소하여 PR로 분류된 경우라도 병기는 낮아지지 않은 경우가 있기 때문이라고 판단된다. 특히 본 연구는 AJCC 6판에 따라 병기를 분류하였고 이 분류체계는 전이된 액와림프절의 개수를 반영하여 결정하는 것이므로, 항암치료로 종양세포의 크기는 감소하더라도 완전히 사라지지 않는 경우 병기의 감소는 미미하기 때문이라고 사료된다. 따라서 정확한 치료 방향의 결정과 예후의 예측을 위해서는 초기의 임상적 병기에 따른 임상적 반응보다는 수술 후 병리학적 병기에 따른 병리학적 반응이 더욱 중요하다고 하겠다.

유도항암요법은 수술전처치방법으로만 사용하는 것은 부적절하고, 수술 등의 국소치료 후에도 항암약물치료를 지속할 때만 효과가 우수하다는 보고가 있으며, (22) 또 다른 연구에서는 이러한 수술 후 지속적인 항암치료를 한 경우가 하지 않은 경우보다 전체생존율의 향상이 뚜렷하므로 국소치료 후의 전신치료의 중요성도 주장하였다. (23) 유도화학요법 후 국소치료에 대한 연구에서 유방절제술을 시행한 군과 방사선 치료만 시행한 군의 생존율의 차이는 없다고 보고된 바 있고, (24) 유방절제술 및 액와림프절 절제술을 시행한 군이 방사선 치료만 시행한 군보다 국소치료 효과가 우수하고, 비록 통계적 유의성은 없으나 생존율도 증가한다고 보고되었다. (25) 저자들이 수술 후 보조치료 여부에 따른 재발률과 생존율을 분석한 결과 수술 후 보조화학요법을 시행한 군의 생존율이 다소 높은 양상을 보였으나 유의한 차이는 아니었다. 방사선 치료를 시행한 군의 국소 및 전신 재발률이 받지 않은 군보다 낮았는데, 이 결과는 유도항암요법의 반응률이 낮은 경우나 병기의 감소가 뚜렷하지 않은 높은 병기에서 주로 방사선 치료를 받았기 때문이라고 판단되며 따라서 국소진행성 유방암의 예후는 수술 후 보조 치료 시행 여부보다는 유도항암요법의 반응과 수술 후 최종병리학적 병기에 좌우된다는 것을 시사하는 것으로 판단된다. 또한 유도항암요법을 시행한 국소진행성 유방암의 수술 후 보조항암치료 시행은 수술 후 최종병리학적 병기에 따라 결정하면 될 것으로 사료된다.

국소 진행성 유방암 환자에 대한 여러 연구에서 일반적인 5년 생존율을 약 50% (반응군 70~80%, 무반응군 45%)

라고 보고하고 있으며,(22,26) 병합요법군에서 더 우수한 것으로 보고되고 있다.(5) 그러나 국소진행성 유방암에서 유도화학요법을 먼저 시행할지, 아니면 국소치료 후 보조화학요법을 시행하는 것이 유리한지 아직 확실한 결론은 없는 실정이다. 하지만 현재까지 국소진행성 유방암은 수술 전 유도항암요법에 대한 반응률과 생존율이 높은 편이고, 염증성 유방암에서도 그 효과가 뛰어나다.(27) 또한 수술 전 유도항암요법은 종양에 약제의 도달이 용이하고 약제의 효과를 반영하여 수술 후 보조치료 계획에도 도움을 줄 수 있을 뿐만 아니라(6) 경우에 따라 유방보존술식을 가능하게 하는 장점이 있기 때문에(23,28) 수술 후 보조화학요법보다 수술 전 유도항암요법이 더 인정받고 있다고 사료된다.

국소진행성 유방암 환자에서 유방보존술식의 도입은 이미 예후가 나쁜 환자에게 불필요하고 과도한 수술을 피해보자는 착안에서 시작하였으나, 1990년대 초반에 이르러 유도화학요법에 반응률이 좋아 병기가 완화된 환자에서 치료목적으로의 가능성이 보고되었다.(28) 이후 여러 연구자들에 의해 유도화학요법 후 유방보존술식의 결과가 보고되었으며, 이들 연구들은 전반적으로 유방보존술식 후 국소재발이 유방절제술과 비교하여 그 성적이 유사한 것으로 보고하고 있다.(29) 본 연구에서는 122예 중 120예에서 전유방절제술을 시행하였으나 부분유방 절제술을 시행한 예가 2예 있었고, 그 수가 적어 정확한 비교는 할 수 없었으나 수술방법에 따른 재발률과 생존율의 차이는 보이지 않았다.

국소진행성 유방암의 예후인자들에 대한 연구 보고들을 보면 생존율에 가장 중요한 예후인자는 임상증후보다는 액와림프절 전이 여부가 가장 강력한 예후인자라고 보고되었고,(7) 국소진행성 유방암에서도 다른 유방암과 마찬가지로 액와림프절 침범 여부 및 개수가 가장 강력한 예후인자이며 그 다음으로 최초의 임상병기, 유도화학요법에 대한 반응률, 폐경상태 등이라고 보고하고 있다.(13) 우리나라의 연구결과를 보면 예후 결정인자는 환자의 수술 전 병기보다는 수술 전 항암요법 후 이에 대한 반응에 따른 병리조직학적 병기에 따라 결정되고 특히 완전반응을 보인 경우 예후가 월등하다고 하였다.(20) 저자들의 연구 결과 역시 임상적 병기에 따른 국소 및 전신재발률, 전체생존율 그리고 무병생존율에 차이가 없었으나, 병리학적 병기가 높을수록 전신 재발률이 유의하게 높았으며 생존율은 낮았다. 또한 유도항암요법의 반응률이 클수록 국소 재발률과 전신 재발률은 낮았으며 생존율은 높았는데, 이것은 국소진행성 유방암의 예후가 임상적 병기보다는 유도항암요법에 대한 반응과 병리학적 병기에 따라 결정되는 것을 시사한다고 사료된다.

국소 진행성 유방암에서 전신 미세전이에 대한 치료로서 유도항암요법은 중요하며, 유도항암요법에 반응을 보

이고 조직학적 병기 감소가 뚜렷한 경우 재발률이 낮고 전체생존율과 무병생존율이 높다. 유도항암요법을 시행한 국소진행성유방암의 예후를 결정하는 인자는 역시 수술 후 병리학적 병기라고 사료된다. 따라서 추가적인 치료 방향은 최종 병리학적 병기와 종양 생물학적 검사결과에 따라 결정하는 것이 필요할 것으로 생각되며 다른 유방암 환자보다 좀 더 적극적인 추적관찰을 요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) 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).
- 2) Korean Breast Cancer Society. Korean breast cancer data of 1997. J Korean Cancer Assoc 1999;31:1202-9.
- 3) Hunt KK, Ames FC, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced noninflammatory breast cancer. Surg Clin North Am 1996;76(2):393-410.
- 4) Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, Bonadonna G. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. Cancer 1976;37:1422-31.
- 5) 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.
- 6) Hortobagyi GN. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. Cancer 1990;66(6 Suppl):1387-91.
- 7) Fracchia AA, Evans JF, Eisenberg BL. Stage III carcinoma of the breast. A detailed analysis. Ann Surg 1980;192(6):705-10.
- 8) Lopez MJ, Andriole DP, Kraybill WG, Khojasteh A. Multimodal therapy in locally advanced breast carcinoma. Am J Surg 1990;160(6):669-74.
- 9) De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy - radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1978;1(1):53-9.
- 10) Rubens RD, Sexton S, Tong D, Winter PJ, Knight RK, Hayward JL. Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer. Eur J Cancer 1980;16(3):351-6.
- 11) Kantarjian HM, Hortobagyi GN, Smith TL, Blumenschein GR, Montague E, Buzdar AU, et al. The management of locally advanced breast cancer: a combined modality approach. Eur J Cancer Clin Oncol 1984;20(11):1353-61.
- 12) Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: criteria of inoperability. Am Surg 1943;118:859.
- 13) McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, Smith TL, Buzdar AU, Balch CM. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. Arch Surg 1989;124(1):21-5.
- 14) Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blu-

- menschlein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986;46(5):2578-81.
- 15) Harris JR, Sawicka J, Gelman R, Hellman S. Management of locally advanced carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(3):345-9.
- 16) Hortobagyi GN, Buzdar AU. Locally advanced breast cancer. a review including the MD. Anderson experience. In Ragaz J, Ariel IM (eds): High risk breast cancer. Springer Verlag, Berlin, 1991:382.
- 17) Rao DV, Bedwinek J, Perez C, Lee J, Fineberg B. Prognostic indicators in stage III and localized stage IV breast cancer. *Cancer* 1982;50(10):2037-43.
- 18) Lippman ME, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DW Jr, Lichter A, Wesley MN. Treatment of locally advanced breast cancer using primary induction chemotherapy with hormonal synchronization followed by radiation therapy with or without debulking surgery. *NCI Monogr* 1986;(1):153-9.
- 19) Hobar PC, Jones RC, Schouten J, Leitch AM, Hendler F. Multimodality treatment of locally advanced breast carcinoma. *Arch Surg* 1988;123(8):951-5.
- 20) Park BW, Lee WJ, Lee KS. Induction chemotherapy in locally advanced breast cancer. *J Korean Surg Soc* 1994;47(5):616-22.
- 21) Lee SH, Lee KS, Min JS, Lee KP, Kim BS, Koh EH. Pre-operative chemotherapy in locally advanced breast cancer. *J Korean Sug Soc* 1990;38(1):34-9.
- 22) Valagussa P, Zambetti M, Bignami P, de Lena M, Varini M, Zucali R, et al. T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis* 1983;1(2):191-202.
- 23) Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M, et al. Locally advanced breast cancer: 10-year results after combined treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988;7:A33.
- 24) Papaioannou A, Lissaios B, Vasilaros S, Miligos S, Papadimitriou G, Kondilis D, et al. Pre- and postoperative chemohormone treatment with or without postoperative radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1983;51(7):1284-90.
- 25) Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G, Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990;15(3):137-47.
- 26) Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, Mansfield CM, Cantor RI, Biermann WA, et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994;73(2):362-9.
- 27) Fastenberg NA, Martin RG, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Montague ED, Blumenschein GR, et al. Management of inflammatory carcinoma of the breast. A combined modality approach. *Am J Clin Oncol* 1985;8(2):134-41.
- 28) Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(19):1539-45.
- 29) Calais G, Descamps P, Chapet S, Turgeon V, Reynaud-Bougnot A, Lemarie E, et al. Primary chemotherapy and radio-surgical breast-conserving treatment for patients with locally advanced operable breast cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(1):37-42.