

유방보존술 후 항암화학요법과 방사선치료 동시병용의 유효성과 안전성에 관한 연구

인제대학교 의과대학 상계백병원 ¹외과, ²방사선종양학과, ³병리과

조현진¹ · 곽금희¹ · 김주리² · 손승창² · 박경미³ · 한세환¹

Feasibility of Concurrent Adjuvant Chemotherapy and Radiotherapy after Breast-conserving Surgery in Early Breast Cancer

HyunJin Cho¹, KeumHee Kwak¹, JuRee Kim², Seung Chang Sohn², KyeongMee Park³ and Sehwan Han¹

Departments of ¹Surgery, ²Radiation Oncology and ³Pathology, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, South Korea

Purpose: The optimal sequence of chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) remains uncertain although both can reduce breast cancer recurrence after breast-conserving surgery (BCS). The current study was performed to evaluate whether concurrent RT with CT increases chemotherapy-associated toxicities.

Methods: Two hundred and thirty-eight patients with stage I and II breast cancers were prospectively allocated concurrent CT and RT (N=133) or sequential CT and RT (N=105) after BCS. In the sequential group, the RT was started after completion of 3 cycles of CT with an additional 3 cycles of CT delivered after the RT. All patients underwent intravenous CMF chemotherapy composed of cyclophosphamide (500 mg/m²), methotrexate (50 mg/m²) and 5-FU (500 mg/m²), every 3 weeks for 6 cycles following surgery.

Results: There were no significant differences between the two groups with regard to the grade 3 or 4 hematologic toxicities during chemotherapy or in abnormal liver enzyme elevation. Radiation related adverse effects, such as moist desquamation and pneumonitis symptom, were no different between the two groups. During the median 42 month follow-up period, range 16- to 60 months, 18 (13.5%) and

20 (19.1%) patients in the concurrent and sequential groups had systemic recurrences of breast cancer. The disease-free survival and local recurrence rates were no different between the two groups.

Conclusion: Concurrent CT and RT were not associated with an increased toxicity and reasonable cosmetic results were achieved in this current study. The current study indicates that concurrent RT with CT after BCS is a feasible treatment modality, with the advantage of a shortening treatment time. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2004;7:289-293)

Key Words: Breast conserving surgery, Chemotherapy, Radiotherapy, Toxicity

중심 단어: 독성, 방사선치료, 유방보존술, 항암화학요법

서론

수술 후 보조항암화학요법의 조기 사용은 환자의 연령과 항암제의 종류에 상관없이 유방암의 재발과 사망률을 낮출 수 있다.(1) 이는 유방암의 예후가 국소적 수술이 아니라 원격전이의 유무와 관련되어 있다는 것을 의미한다. 유방보존술은 초기 유방암에 있어서 표준 치료법으로 인정되어 왔다. 유방보존술과 방사선치료를 받은 환자의 생존율은 유방전절제술을 시행받은 환자들의 생존율과 차이가 없으나 국소재발률은 보조항암화학요법과 방사선치료를 모두 시행하더라도 유방전절제술을 시행한 경우보다 유방보존술을 시행한 경우에 유의하게 높았다.(2-4) 그러나 보조항암화학요법과 방사선치료가 유방암의 재발위험도를 감소시키지만 유방보존술 후에 항암화학요법과 방사선치료의 적절한 시행 순서는 아직 확립되어 있지 않다. 항암화학요법을 시행한 후 방사선치료를 시행한 경우에는 국소재발이 증가하는 반면에 방사선치료 후로 항암화학요법이 연기되는 경우는 전신재발이 증가하는 것으로 알려져 있다.(5-8) 유방암의 국소재발과 전신전이를 줄

책임저자 : 한세환, 서울시 노원구 상계 7동 761-1
139-707, 상계백병원 외과
Tel: 02-950-1022, Fax: 02-950-1955
E-mail: shwhan@unite1.co.kr

접수일 : 2004년 10월 12일, 게재승인일 : 2004년 11월 30일
본 연구는 2002년도 인제대학교 학술 연구비 보조로 이루어졌음.

이기 위해서는 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 시행하는 것이 이상적이지만 독성이 증가되는 결과가 보고되었고(7,9,10) 이러한 결과들은 수술 후 항암화학요법과 방사선치료의 동시 시행을 꺼리게 하고 있다. 본 연구는 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 시행했을 때 항암화학요법의 독성이 증가되는지를 확인하기 위하여 시행되었다. 또한 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 시행한 임상 결과와 미용적인 효과를 순차적으로 치료를 받은 환자의 치료 결과와 비교 분석하였다.

방 법

1997년부터 2001년까지 인제대학교 상계백병원 외과에서 원발성 유방암으로 유방보존술을 시행받은 총 238명의 환자들을 대상으로 하였다. 치료를 시행하기 전에 항암화학요법과 방사선치료의 동시병용에 대하여 충분히 설명한 후 이에 동의한 환자들을 대상으로 수술 후 동시병용 치료를 시행하였다. 동시병용 치료군은 133명, 순차적 치료군은 105명이었다. 암의 크기, 림프절 전이 유무, 호르

몬 수용체 등의 종양의 임상적, 생물학적 특징은 두 군 간에 차이가 없었다(Table 1). 병변 절제연은 73%에서 음성 이었고 13%에서 2 mm 이내, 4%에서 양성이었으며 나머지 7%의 환자에서는 확인되지 않았다(Table 1). 하지만 병변 절제연의 상태는 두 대조군 간에 차이가 없었다. 모든 환자들은 수술 후 3주 간격으로 총 6회의 CMF (cyclophosphamide 500 mg/m², methotrexate 50 mg/m², 5-FU 500 mg/m²) regimen의 항암화학요법을 받았다. 모든 환자들은 전체 유방 조직에 대칭 접사면 조사야(tangential field)를 통해 6 MV의 광자선을 이용한 치료를 받고 종양을 제거한 부위(tumor bed)에 추가 조사를 시행받았다. 방사선의 평균 조사량은 56 Gy (range: 52~63 Gy)였고 평균 분할 횟수는 30회(range: 28~33회)였다. 각각의 분할 조사선량은 1.8 Gy였고 종양을 제거한 부위의 추가 조사는 5번 분할로 총 5.5 Gy를 조사하였다. 동시병용 치료군에서 수술과 방사선치료 시작 사이 기간의 중간값은 14일이었으나 순차적으로 치료를 시행한 군에서는 수술 후 3주기의 항암화학요법을 시행한 뒤 방사선 치료를 시행하였기 때문에 수술과 방사선치료 시작 사이 기간의 중간값은 80일이었고(Table 2) 치료기간은 14일이었다. 방사선치료와 관련된 독성은 RTOG/EORTC 기준으로 평가하였다.

미용적인 효과는 외래로 환자를 추적 관찰하면서 이루어졌고 다음의 기준에 따라 평가되었다.; excellent-치료받은 유방이 치료받지 않은 유방과 거의 차이가 없는 경우; good-어느 정도 양측 유방의 차이가 있는 경우; fair-두 유방 사이에 명백한 차이가 있으나 심각한 일그러짐은 없음; poor-치료된 유방에 주요한 미용적인 후유증이 있음.

두 군 간의 혈액학적 독성과 다른 부작용들의 차이와 미용효과에 대한 결과는 χ^2 분포에 의한 분석으로 비교하였다.

Table 1. Clinical characteristics of patients

	Concurrent (N=133)	Sequential (N=105)	Total (N=238)
Median age (range)	41 (29~67)	45 (21~68)	42 (21~68)
Tumor size			
< 2 cm	106	89	195
≥ 2 cm	27	16	43
Nodal status			
Negative	101	85	186
Positive	32	20	52
Estrogen receptor			
Positive	76	57	133
Negative	57	48	105
Histologic grade			
I	45	13	58
II	42	47	89
III	46	45	91
Extensive intraductal component			
Present	41	31	72
Absent	77	70	147
Unknown	15	4	19
Pathologic margin			
Negative	98	77	175
Close	18	13	31
Positive	6	4	10
Unknown	11	11	22

Table 2. Radiation treatment

	Concurrent	Sequential
Median dose (Gy)	56	56
Median no. of fraction	30	30
Median dose per fraction	1.8	1.8
Median boost dose (Gy)	5.5	5.5
Interval btw. OP & RT start (median day)	14	80
Interval btw. OP & chemotherapy (median day)	7	6
Median duration of RT (day)	50	50

Gy = grey; OP = operation; RT = radiotherapy.

Table 3. Adverse effects of chemotherapy and radiotherapy

	Concurrent (N=133)	Sequential (N=105)	Total	P-value
Hemoglobin $\leq 6.5\text{g\%}$ in any cycle	25	18	43	NS
Platelets $< 50,000/\text{mm}^2$ in any cycle	2	0	2	NS
Granulocytes $< 500/\text{mm}^2$ in any cycle	301	202	503	NS
Febrile neutropenia in any cycle	92	89	181	NS
Abnormal LFT ≥ 1.26 in any cycle	66	65	131	NS
Total cycles of chemotherapy	781	618		
Radiation related adverse effects				
Moist desquamation	43	38	81	NS
Symptomatic pneumonitis	4	3	7	NS

*NS = not significant; LFT = liver function test.

Table 4. Cosmetic results

	Concurrent	Sequential	Total	P-value
Excellent	65	57	122	NS
Good	36	32	68	NS
Fair	29	15	44	NS
Poor	3	1	4	NS

*NS = not significant.

결 과

두 군 간의 혈액학적 독성과 다른 부작용들의 차이에 대해서 비교 분석하였다. 동시병용 치료군에서 2예의 Grade 3 혈소판 감소증이 관찰되었으나 순차적으로 치료를 받은 군에서는 Grade 3 이상의 혈소판 감소증이 관찰되지 않았다. Grade 4 빈혈이 동시병용 치료군에서 항암화학요법 총 781주기 동안 25회(3.2%)에서 발생한 반면에 순차적으로 치료받은 군에서는 618주기 동안 18회(2.9%)에서 발생하였다. Grade 4 백혈구 감소증이 동시병용 치료군에서는 301주기(38.5%)에서 관찰되었고, 순차적으로 치료받은 군에서는 202주기(32.7%)에서 관찰되었다. 열성 호중구감소(febrile neutropenia)가 동시병용 치료군에서 92주기(11.7%)에서 관찰되었고 순차적으로 치료받은 군에서는 89주기(14.4%)에서 관찰되었다. 두 군 사이에 항

Table 5. Clinical outcome of the patients

	Concurrent	Sequential	Total
Local recurrence	5	3	8
Systemic recurrence	18	20	38
Death	11	15	26

암화학요법과 방사선치료 기간 동안의 혈액학적 독성에는 유의한 차이가 없었다(Table 3). 두 대조군 사이의 비정상적인 간효소 수치에도 차이가 없었다. 방사선치료와 연관된 습진성 피부탈락(moist desquamation)이나 폐렴 증상에도 두 그룹 사이에 차이가 없었다. 동시병용 치료군에서 7명, 순차적 치료군에서 6명의 환자에서 습진성 피부탈락 증상으로 방사선치료를 일시 중단하였으나 모든 환자들에게 계획된 용량의 방사선을 조사하였다.

동시병용 치료군에서 의사와 환자가 함께 미용적인 효과를 평가한 결과 모두 76%에서 excellent 혹은 good으로 평가하였고 2%의 환자에서 마음에 들지 않는 미관상의 손상(poor)이 발생하였다(Table 4). 동시병용 치료군에서 8명, 순차적 치료군에서 4명의 환자가 6주기의 계획된 항암화학요법을 마치지 못했는데 동시병용 치료군에서 5명은 열성 호중구 감소증이 발생하여 적절한 대증요법으로 치료한 후 회복되었으나 남은 주기의 항암화학요법을 거부하였다. 다른 3명은 의학적이 아닌 다른 이유로 4주기가 끝난 후 나머지 항암화학치료를 거부하였다. 순차적 치료군 중 4명은 3주기의 항암화학치료 후 방사선치료를 시행 받았으나 나머지 3주기의 항암화학치료를 거부하였다.

추적 관찰기간의 중간값은 42개월(범위: 16~60개월)이었고, 동시병용 치료군 중 18명(13.5%)에서 유방암의 전신 재발이 있었고 순차적 치료군 중 20명(16.7%)에서 전신 재발이 발생하였다. 동시병용 치료군에서 122명(91.7%)의 환자가 추적기간 동안 생존하였으며, 순차적 치료군에서 90명(85.7%)의 환자가 생존하였다(Table 5). 동시병용 치료군 중 5명(3.7%)의 환자에서 국소재발이 발생하였고, 순차적 치료군 중 3명(2.8%)에서 국소재발이 발생하였다. 무병생존율과 국소재발 모두 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다.

고 찰

본 연구는 초기 유방암 환자에서 유방보존술 시행 후 항암화학요법과 방사선치료의 동시병용과 순차적 치료 간에 치료 효과와 독성 정도에서 차이가 있는지를 알아보기 위해 시행되었다. 두 군 사이에서 혈액학적 검사 수치, 간효소 수치 그리고 방사선치료와 연관된 독성 등의 부작용 발생률은 차이를 보이지 않았다. 항암화학요법 기간

중에 방사선치료를 동시 병용하였을 경우 방사선치료의 부작용이 증가한다고 보고한 연구들은 방사선치료의 부작용을 줄이기 위하여 상대적으로 낮은 용량의 항암화학요법을 시행할 것을 제안하였다.(5,7,9-13) 반면에 본 연구 결과와 같이 항암화학요법과 방사선치료의 동시병용요법이 부작용을 증가시키지 않는다는 보고도 있다.(14,15) 이렇게 상충되는 결과들은 서로 다른 항암약제 사용에 의한 결과로 해석되기도 하는데 피부의 퇴축, 경화, 색소침착 같은 부작용들은 독소루비신을 사용하는 경우 많이 보고된다.(16) 본 연구는 CMF 항암화학요법을 방사선치료와 동시에 시행하였고 미용적인 효과에 거의 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 최근의 연구에는 항암제의 종류에 상관없이 항암화학요법과 방사선치료의 동시병용요법이 부작용 발생을 유의하게 증가시킨다고 보고하고 있다.(17) 하지만 이 연구는 혈액학적인 독성에 대하여서는 분석을 하지 않았고 피부변화, 식도염 그리고 호흡기 증상 등 방사선치료와 관련된 독성에 대하여만 언급하였다. 또한 환자들의 임상적 특징은 본 연구자의 대상 환자들과 차이가 있는데 연구는 대상 환자의 대부분이 유방전절제술을 시행받고 국소적인(loco-regional) 방사선치료를 시행받은 사람들이었다. 유방전절제술 후에 시행하는 방사선치료는 기술적으로 불가피하게 폐나 식도의 폭로가 증가되어 이러한 결과를 낳은 것으로 보인다. CMF 항암화학요법과 방사선치료의 동시 시행과 CMF 단독 항암화학요법 또는 방사선치료와의 순차적 치료법을 비교한 연구는 항암제의 투여 용량에 따라 부작용이 증가하지는 않음을 보고하고 있다.(18) 본 연구의 결과도 항암화학요법과 방사선치료의 동시병용요법에서 혈액학적 그리고 방사선치료와 관련된 부작용의 증가는 없었다.

보조적 항암화학요법의 조기 사용은 미세전이병소를 효과적으로 치료하여 전신재발의 빈도를 감소시킬 수 있다. 본 연구의 결과는 비록 통계적으로 유의하지는 않았으나 순차적 치료군에서 더 높은 전신재발의 빈도를 보였다. 유방보존술을 시행받은 초기 유방암 환자에 대한 무작위 전향적 임상 연구의 결과 전신재발은 항암화학치료가 늦어질수록 증가하였고 국소재발은 방사선치료가 늦어질수록 증가하는 것으로 보고되었으나(8) 추가적인 추적관찰을 통한 결과는 항암화학요법과 방사선치료의 순서와 관련하여 재발, 원격전이와 생존율의 차이는 없는 것으로 나타났다.(19) International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trial VI의 결과는 수술 후 방사선치료를 시작하기까지의 기간과 국소재발의 빈도와는 상관이 없는 것으로 나타났다.(20) 반면에 프랑스에서 시행된 연구는 수술 후 방사선치료가 7주 이상 연기될 경우 국소재발의 상대적인 위험이 3배까지 증가된다고 보고하였다.(21) 두 연구들 사이에서의 국소재발에 대한 상반되는 결과는 유방보존술 후 각각 다른 절제변연과 방사선치료 범위에 쉐

골 위 영역(supraclavicular fossa)을 포함하는가 등 서로 다른 방사선치료의 술식에 의한 것으로 생각된다. 현재까지 진행된 대부분의 연구들은 대상 환자 수가 상대적으로 적고 무작위 추출로 진행된 연구가 아니었으므로 이 연구들의 결과로 결론을 내릴 수는 없겠다.

초기 유방암에서의 다중약제를 이용한 항암화학요법은 전신재발을 효과적으로 줄일 수 있으며 수술 후 방사선치료는 국소재발을 유의하게 감소시킨다.(1-3) 항암화학요법과 방사선치료의 동시병용은 전체적인 치료시간을 줄일 뿐 아니라 환자의 일상생활로의 복귀도 빠르게 할 수 있는 장점이 있다. 설문 조사 결과는 대다수의 유방암 환자는 선택을 하게 하였을 때 두 요법의 동시병용이 부작용을 증가시킬 수 있다 하더라도 동시병용요법을 선택하는 경향을 확인한 바 있다.(22) 본 연구를 기초로 하여 본 저자들은 유방보존술 후 표준 용량의 CMF 항암화학요법과 방사선치료의 동시병용요법이 치료기간을 줄일 수 있는 장점을 지닌 비교적 안전한 치료법으로 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

REFERENCES

- 1) Early Breast Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
- 2) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
- 3) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher E, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
- 4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favorable and unfavorable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
- 5) Recht A, Come SE, Gelman RS, Goldstein M, Tischler S, Gore SM. Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early-stage, node positive breast cancer: sequencing, timing and outcome. *J Clin Oncol* 1991;9:1662-7.
- 6) Hartsell WF, Recine DC, Greim KL, Murthy AK. Delaying the initiation of intact breast irradiation from patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence. *Cancer* 1995;76:2497-503.
- 7) Banerjee TK, Hoehn JL, Greenlaw RH, Jacoby C. Chemotherapy drug dose alteration due to radiation therapy in an adjuvant situation in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1984; 7:437-42.

- 8) Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-61.
- 9) Habibollahi F, Fentiman IS, Chaudary MA, Winter PJ. Influence of radiotherapy on the dose of adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1989;13:237-41.
- 10) Pronzato P, Campora E, Amoroso D, Bertilli G, Botto F. Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989;12:481-5.
- 11) Denham JW, Hamilton CS, Christie D, O'Brien M, Bonaventura A. Simultaneous adjuvant radiation therapy and chemotherapy in high-risk breast cancer-toxicity and dose modification: a Transstasman Radiation Oncology Group Multi-Institutional study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:305-13.
- 12) Goldhirsch A, Coates M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD. Adjuvant chemoendocrine therapy in postmenopausal breast cancer: cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil dose and schedule may make a difference. *J Clin Oncol* 1998;16:1358-62.
- 13) Glick JH, Fowble BL, Haller DG, Rosato EF, Mackie JA. Integration of full dose adjuvant chemotherapy with definitive radiotherapy for primary breast cancer: four year update. *NCI Monographs* 1988;6:297-301.
- 14) Harrigan-Hardenbergh P, Recht A, Gollamudi S, Come SE, Hayes DF, Shulman LN, et al. Treatment-related toxicity from a randomized trial of the sequencing of doxorubicin and radiation therapy in patients treated for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:69-72.
- 15) Faul C, Brufsky A, Gerszten K, Flickinger J, Kunschner A, Jacob H, et al. Concurrent sequencing of full-dose CMF chemotherapy and radiation therapy in early breast cancer has no effect on treatment delivery. *Eur J Cancer* 2003;39:763-8.
- 16) Dunagin WG. Clinical toxicity of chemotherapeutic agents: dermatologic toxicity. *Semin Oncol* 1982;9:14-22.
- 17) Fiets WE, van Helvoirt RP, Nortier JWR, van der Tweel I, Struikmans H. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients: a prospective, comparative, non-randomised study. *Eur J Cancer* 2003;39:1081-88.
- 18) Isaac N, Panzarella T, Lau A, Mayers C, Kirkbride P, Tannock IF, et al. Concurrent cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy and radiotherapy for breast carcinoma: a well tolerated adjuvant regimen. *Cancer* 2002;95:696-703.
- 19) Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver B, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for patients with early stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial (Abstr). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(suppl 1):2.
- 20) International Breast Cancer Study Group. Duration and reintroduction of adjuvant chemotherapy for node positive premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1996;14:1885-94.
- 21) Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, Lacombe MJ, Fontaine F, Travagli JP, et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:137-45.
- 22) Protiere C, Viens P, Genre D, Cowen D, Camerlo J, Gravis G, et al. Patient participation in medical decision-making: a French study in adjuvant radiochemotherapy for early breast cancer. *Ann Oncol* 2000;11:39-45.