

ORIGINAL ARTICLE

한국 유방암 환자에서 TAC 보조항암화학요법의
독성 및 내성에 대한 연구

우희두 · 김형수 · 이지현 · 김혁문 · 한선욱 · 김성용 · 임철완 · 이민혁

순천향대학교 의과대학 외과학교실

Toxicity and Tolerability Study of Adjuvant TAC Regimen Chemotherapy in
Korean Patients with Breast CancerHee Doo Woo, Hyung Soo Kim, Ji Hyoun Lee, Hyuk Moon Kim, Sun Wook Han, Sung Yong Kim, Cheol Wan Lim,
Min Hyuk Lee

Department of Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Recent randomized phase III trial by the Breast Cancer International Research Group (BCIRG 001) showed that docetaxel plus doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) is superior to fluorouracil plus doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) as adjuvant chemotherapy for node-positive operable breast cancer. Unfortunately, TAC was clearly more toxic than FAC not only with respect to neutropenic fever events, but also with respect to many extrahematological side effects. The aim of this study was to evaluate the toxicity and tolerability of Korean patients with breast cancer treated with TAC. **Methods:** This study was conducted on 80 patients with breast cancer who underwent primary surgery at the Department of Surgery in Soonchunhyang University (4 affiliated hospitals) from October 2005 to October 2008. The patients received 480 courses consisting of TAC (75/50/500 mg/m², every 3 weeks for 6 cycles) without prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Toxicity was graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0.

Results: The main toxicities were hematologic (neutropenia grade 3/4 in 98.8% of patients and 92.3% of cycles; febrile neutropenia in 42.5% of patients and 16.0% of cycles). No cases of septic death occurred. The peak time of occurrence for febrile neutropenia was 7-10 days after receiving chemotherapy (mean duration, 2.05 days). Severe nonhematologic adverse events were as follows: myalgia (30.0%), neurotoxicity (17.5%), fatigue (16.3%), stomatitis (12.5%), and nausea (11.3%). **Conclusion:** An adjuvant TAC regimen without prophylactic G-CSF was tolerable in Korean patients with breast cancer. Although most of the patients developed neutropenia, the nonhematologic toxicities (cardiac toxicity) were tolerable. Further studies on prophylactic G-CSF use to assess the contribution to reduced hematologic toxicities are required in Korean patients with breast cancer.

Key Words: Breast neoplasms, Chemotherapy, Colony-stimulating factor, Drug toxicity

중심단어: 유방암, 항암화학요법, 집락자극인자, 약물 독성

서 론

유방암의 치료에 있어 수술 후 보조 항암화학요법은 지난 수 십

책임저자: 이민혁

140-743 서울시 용산구 한남동 657, 순천향대학교 의과대학 외과
Tel: 02-709-9499, Fax: 02-795-1682

E-mail: mhlee@hosp.sch.ac.kr

접수일: 2010년 8월 18일 게재승인일: 2011년 1월 25일

2008년 대한암학회 춘계학술대회 포스터 발표한 내용을 이후 보완함.

년간 비약적인 발전을 이루어왔다. 1976년 Bonadonna 등(1)에 의해 CMF (cyclophosphamide+methotrexate+fluorouracil) 요법이 처음 보고된 이후 이는 현재까지도 널리 사용될 뿐 아니라 유방암에서 새로운 보조 항암화학요법의 효과를 분석할 때 비교의 기준으로 사용되고 있다. 이후 진행성 유방암의 치료에 있어 효과적인 약제로 사용되고 있는 것이 anthracycline 계열의 약제로 이는 doxorubicin과 epirubicin으로 대표되며, 1990년 Fisher 등(2)의 연구에 따르면 AC (doxorubicin+cyclophosphamide)

4회 요법을 CMF 6회 요법과 비교하여 대등한 치료효과를 보고하였다. 또한, 캐나다에서 시행한 임상연구에서는 림프절 양성 유방암 환자에서 6회의 CEF (cyclophosphamide+epirubicin+fluorouracil) 항암화학요법과 6회의 CMF 항암화학요법을 비교하였을 때 10년 추적관찰 결과 CEF 항암화학요법을 받은 환자군의 무병생존율이 7% 높은 것을 보고하였다.(3) 하지만 이처럼 anthracycline을 포함한 항암화학요법이 우수한 치료효과를 보인 반면 오심, 구토, 호중구감소증 등의 부작용은 증가하였으며, 급성 백혈병 및 올혈성 심부전의 발생을 유발할 수 있다는 결과를 보였다.(4)

Taxane은 먼저 전이성 유방암에서 우수한 치료성적이 확인되었고, 이후 보조 항암화학요법에 도입되어 림프절 전이 양성 환자에서 현재 흔히 사용되는 4회 AC요법 후 4회 paclitaxel요법이 기존의 AC나 CEF요법보다 효과적임을 보고하였다.(5,6) Taxane 계열 중 하나인 docetaxel을 이용한 보조 항암화학요법의 대표적인 임상연구인 Breast Cancer International Research Group 001 (BCIRG 001)에 따르면 TAC (docetaxel+doxorubicin+cyclophosphamide) 항암화학요법이 FAC (fluorouracil+doxorubicin+cyclophosphamide) 항암화학요법과 비교하였을 때 재발률을 28%, 사망률을 30% 감소시키는 결과를 보여 현재 림프절 양성 환자에서 보조 항암화학요법의 표준치료 중 하나로 간주되고 있다.(7) 그러나, 이러한 우수성에도 불구하고 TAC 항암화학요법을 시행한 군에서 열성 호중구감소증을 포함한 혈액학적 독성과 구내염, 설사, 근육통 등의 비혈액학적 독성 또한 의미 있게 빈번하게 발생하는 것으로 알려져 있다.

그러나 이상의 연구들은 모두 서양인을 대상으로 이루어진 것으로 한국의 유방암은 서구와 다른 특성을 갖는다. 첫째, 체형의 차이로 항암제 용량을 결정하는 체표면적이 서양 여성에 비해 상대적으로 적고, 둘째, 나이에 따른 유방암 발생 빈도에 차이가 있다. 우리나라 유방암은 진단 당시 중간 나이(median age)가 47.0세로 서구의 61세보다 14세 젊고, 연령 군 발생률에서도 서양은 폐경기 이후 계속 증가하여 60-70대에 발생률이 가장 높은 반면 우리나라는 40대가 10만 명당 87.5명으로 가장 높고 폐경 전에 유방암 진단을 받는 여성의 비율이 60% 정도로 서구와 반대 현상을 보인다.(8) 또한 우리나라의 건강보험 급여기준에 의하면 현재 예방적 granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF)의 사용은 허용되지 않고 있다. 이러한 차이에도 불구하고 현재까지 국내에서 액와 림프절 전이가 있는 유방암 환자에 대한 혈액학적 및 비혈액학적 독성이 심하다고 알려진 TAC 항암화학요법이 얼마나 시행되고 있는지, 그리고 그 독성의 빈도가 서양인과 어떠한 차이가 있는지에 대한 연구는 거의 없다.

이에 본 연구에서는 액와 림프절 전이가 있는 국내 유방암 환자

에 대하여 후향적 자료분석을 통해 수술 후 보조항암제로 TAC항암화학요법을 사용하였을 때의 혈액학적 및 비혈액학적 독성의 빈도와 환자의 순응도에 대하여 알아보려고 하였다. 본 연구는 순천향 대학병원 기관 윤리 심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 통과하였다(IRB N 2010-120).

방 법

대상

2005년 10월부터 2008년 10월까지 순천향대학교 의과대학 4개 부속병원에서 유방암 진단 하에 수술을 시행한 후, 액와 림프절 전이가 있었던 83명의 환자를 대상으로 하였다. 이 중 보조적 항암요법 치료 중 추적관찰이 되지 않았던 2명과 반대편 유방암이 발견되어 수술을 시행한 1명은 제외하였다. TAC 보조 항암화학요법을 투여하기 위한 선정 기준으로 첫째, American Joint Committee on Cancer (AJCC) 6판(9) 기준에 따라 임상적으로 병기 II, III인 환자, 둘째, World Health Organization (WHO) 활동도(performance status)가 2 이하인 70세 이하의 환자, 셋째, 항암요법 전 시행한 병력, 이학적 검사, 심전도 및 심초음파, 흉부 X-선 사진, 일반혈액검사, 간기능 및 신기능검사, 소변검사에서 정소견을 보인 환자를 대상으로 하였다.

방법

수술 후 보조적 항암요법으로 사용한 TAC 항암화학요법은 체표면적당 docetaxel 75 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²의 용량으로 3주 간격으로 6주기를 투여하였다. 투여 방법은 먼저 doxorubicin을 15분간 정맥 주사하고 이어서 cyclophosphamide를 5분 내에 정맥주사하였다. 이후 1시간 간격을 갖고 docetaxel를 다시 1시간 동안 천천히 정맥 주사하였다.

각 주기마다 전처치로 먼저 docetaxel에 대한 급성 과민반응의 위험을 줄이기 위하여 항암제 투여 전날부터 스테로이드제제(dexamethasone)를 12시간 간격으로 8 mg씩 6회 경구 투여하였고, 항암제 투여 후 5일째부터 14일째까지는 예방적 항생제(ciprofloxacin)를 하루에 두 번씩 경구 투여하였다.

G-CSF의 사용은 국내 건강보험 급여 기준에 준하여 호중구 수(neutrophil count)가 500/mm³ 미만일 경우에 투여를 시작하여 1,000/mm³에 도달할 때까지 투여하였으나, 발열을 동반한 호중구감소증(febrile neutropenia)환자에서는 호중구 수가 1,000/mm³ 미만일 경우 투여를 시작하여 3,000/mm³까지 투여함을 원칙으로 하였다. 예방적 G-CSF의 사용은 하지 않았다. 3, 4등급의 빈혈 및 혈소판 감소증이 발생하였을 경우 환자의 동의 하에

수혈하였다. 또한, 비혈액학적 독성에 의한 증상이 있을 경우 대증적인 약물치치 및 보조치료(예: 항구역/구토제, 진통제, gamma aminobutyric acid 길항제, 비스테로이드성 항염제 등)를 시행하였다.

항암제 투여 용량의 감량은 다음 항암 주기의 첫째 날 시행한 평가에서 혈액학적 독성의 경우 1등급 미만으로 호전되거나, 비혈액학적 독성(탈모는 제외)이 2등급 미만으로 호전된 경우에는 시행하지 않았다.

독성 평가

항암제 투여 후 나타나는 독성의 평가는 모두 National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria version 3.0을 이용하였다. 혈액학적 독성은 평가 항목으로 3, 4등급의 호중구 감소증, 열성 호중구감소증(4등급의 호중구감소증에 38°C 이상의 발열을 동반하는 것으로 정의함), 빈혈, 혈소판감소증, 감염 및 수혈 유무를 평가하였고, 이를 평가하기 위하여 말초혈액검사(complete blood cell count)를 매 주기마다 항암제 투여 후 1주일 이내에 시행함을 원칙으로 하여 이상이 있을 경우 그 수치가 정상화 될 때까지 매일 추적검사 하였다.

비혈액학적 독성은 평가 항목으로 피로, 탈모, 오심, 구토, 설사, 구내염, 관절 및 근육통, 신경독성, 울혈성 심부전, 알레르기 유무 및 간기능 검사결과를 조사하였으며 평가 시기는 각 항암 주기의 20-21일에 시행하였다. 단, 간기능 검사는 일반화학검사를

통해 평가하였으며 평가 시기는 혈액학적 독성의 평가와 동일하게 하였다.

결 과

환자의 임상병리학적 특징

TAC 항암화학요법을 시행 받은 총 80명의 환자의 평균 나이는 43.3세(범위, 28-63)였으며, 폐경 전 환자는 50예(62.5%)였고 폐경 후 환자는 30예(37.5%)였다. 종양의 크기는 2 cm 이하(T1)가 27예(33.7%)였고 2-5 cm (T2)가 42예(52.6%)로 가장 많았으며, 5 cm 초과(T3)인 경우가 11예(13.7%)였다. 림프절의 전이 여부는 N1 45예(56.3%), N2 24예(30.0%), N3 11예(13.7%)였고, 호르몬 수용체 양성인 경우는 60예(75.0%)였다. 항암화학요법 전 시행한 수술의 유형은 변형 근치적 유방절제술 50예(62.5%), 피부보존유방절제술 4예(5.0%), 유방보존술 26예(32.5%)였다(Table 1).

항암요법에 대한 순응도

TAC 항암화학요법을 시행한 전체 83명의 환자 중 6주기를 모두 마친 환자는 80명(96.4%)이었으며, 중간에 추적 관찰되지 않는 환자가 2명(2.5%)이었고 1명은 항암요법 중 반대편 유방암이 발견되어 수술을 시행하였다. 환자 항암 주기(cycle)로 살펴보면 전체 환자에서 총 480주기의 항암요법이 시행되었으며, 이 중 항암제의 투여를 늦추거나 용량을 줄인 경우는 없었고, 또한 항암제 투여와 관련된 합병증에 의해 사망한 환자도 없었다(Table 2).

혈액학적 독성

TAC 항암화학요법 투여 후 발생하는 3, 4등급의 혈액학적 독성을 환자 수 및 주기별로 분석하였을 때, 호중구감소증이 전체 80명 중 79명(98.8%), 480주기 중 443주기(92.3%)로 대부분의 환자에서 나타났다. 열성 호중구감소증은 34명(42.5%), 77주기

Table 1. Clinical characteristics of patients (n=80)

Characteristics	No. (%)
Age (yr)*	43.3 (28-63)
Menopausal status	
Premenopausal	50 (62.5)
Postmenopausal	30 (37.5)
T stage	
T1	27 (33.7)
T2	42 (52.6)
T3	11 (13.7)
Nodal status	
N1	45 (56.3)
N2	24 (30.0)
N3	11 (13.7)
Hormonal receptor status	
ER+ and/or PR+	60 (75.0)
ER- and PR-	20 (25.0)
Operation	
Modified radical mastectomy	50 (62.5)
Skin sparing mastectomy	4 (5.0)
Breast conserving surgery	26 (32.5)

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

*Value represents mean age (range).

Table 2. Compliance with TAC chemotherapy

	No. (%)
Treated patients	83
Completed six cycle	80 (96.4)
Ceased chemotherapy*	1 (1.2)
Loss to follow-up	2 (2.4)
Total no. of cycles administered	480
No. of cycles with dose delay/reduction	0
Chemotherapy related death	0

TAC=docetaxel+doxorubicin+cyclophosphamide.

*Patient who ceased chemotherapy due to operation for contralateral breast cancer.

(16.0%)에서, 빈혈은 38명(47.5%), 98주기(20.4%)에서, 혈소판 감소증은 5명(6.3%), 9주기(1.9%)에서 발생하였다. 적혈구 및 혈소판 수혈을 시행한 경우는 각각 16명(20.0%), 22주기(4.6%)와

Table 3. Hematologic toxicities

	Patients (n=80)	Cycles (n=480)
Neutropenia (Grade 3/4)	79 (98.8)	443 (92.3)
Febrile neutropenia	34 (42.5)	77 (16.0)
Anemia (Grade 3/4)	38 (47.5)	98 (20.4)
Red cell transfusion	16 (20.0)	22 (4.6)
Thrombocytopenia (Grade 3/4)	5 (6.3)	9 (1.9)
Platelet transfusion	4 (5.0)	6 (1.3)

Values represent number (%).

4명(5.0%), 6주기(1.3%)였다(Table 3). 호중구감소증 및 열성 호중구감소증의 발생 양상을 분석하였을 때 호중구감소증은 항암제 투여 후 6-8일에 가장 많았으며(66.7%) 그 지속기간은 1-12일로 평균 4.16일이었고, 열성 호중구감소증은 투여 후 7-10일에 주로 발생하여(85.7%) 지속기간은 1-7일로 평균 2.05일이었다(Figure 1).

비혈액학적 독성

비혈액학적 독성을 평가하였을 때 1, 2등급의 독성으로는 탈모(100%), 구역(87.5%), 피로(82.5%), 구토(85.0%), 관절통 및 근육통(61.3%)의 순서대로 주로 나타났으며, 3, 4등급의 독성은 관절통 및 근육통(30.0%), 신경독성(17.5%), 피로(16.3%), 구내염(12.5%), 구역(11.3%) 등이 주로 발생하였다. 그러나 올혈성 심부

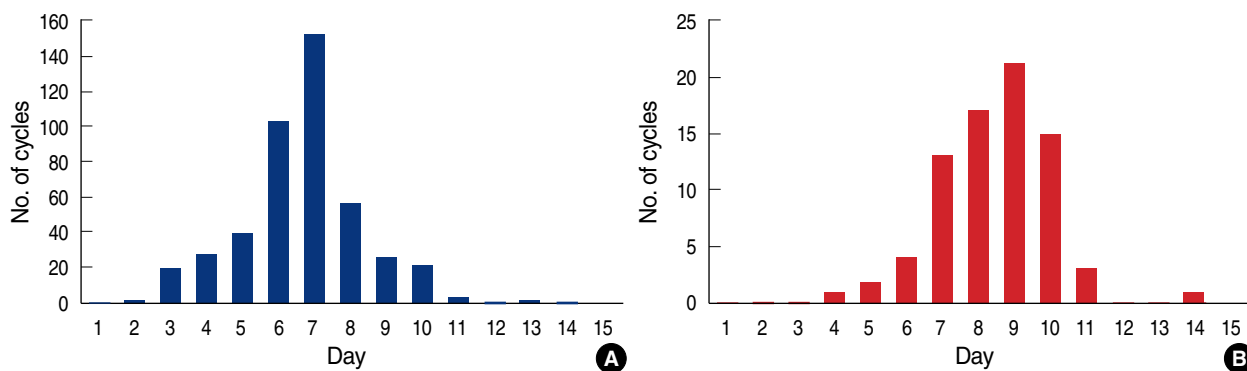


Figure 1. Time of occurrence of grade 3/4 neutropenia and febrile neutropenia. (A) The peak time of occurrence of grade 3/4 neutropenia was 6-8 days after receiving chemotherapy. (B) The peak time of occurrence of febrile neutropenia was 7-10 days after receiving chemotherapy.

Table 4. Non-hematologic toxicities

	Patients (n=80)		Cycles (n=480)	
	Grade 1/2	Grade 3/4	Grade 1/2	Grade 3/4
Fatigue	66 (82.5)	13 (16.3)	419 (87.3)	36 (7.5)
Alopecia	80 (100.0)	-	444 (92.5)	-
Nausea	70 (87.5)	9 (11.3)	424 (88.3)	24 (5.0)
Vomiting	52 (65.0)	5 (6.3)	264 (55.0)	10 (2.1)
Diarrhea	13 (16.3)	4 (5.0)	24 (5.0)	4 (0.8)
Stomatitis	40 (50.0)	10 (12.5)	166 (34.6)	33 (6.9)
Arthralgia/Myalgia	49 (61.3)	24 (30.0)	368 (76.7)	66 (13.8)
Neurotoxicity	30 (37.5)	14 (17.5)	182 (37.9)	35 (7.3)
CHF	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GOT/GPT	17 (21.3)	0 (0)	38 (7.9)	0 (0)
Bilirubin	0 (0)	1 (1.3)	0 (0)	1 (0.2)
ALP	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Allergy	18 (22.5)	0 (0)	53 (11.0)	0 (0)
Infection	0 (0)	3 (3.8)	0 (0)	7 (1.5)

CHF=congestive heart failure; GOT=glutamic oxalacetic transaminase; GPT=glutamic pyruvate transaminase; ALP=alkaline phosphatase. Values represent number (%).

전은 모든 환자에서 관찰되지 않았다(Table 4).

고 찰

TAC 항암화학요법의 독성에 대한 보고는 먼저 전이성 유방암에 대한 임상연구에서 찾아볼 수 있다. Nabholz 등(10)에 따르면 54명의 전이성 유방암 환자를 대상으로 총 359주기의 TAC 항암화학요법을 예방적 G-CSF의 사용 없이 시행하였는데 주요 독성은 혈액학적 독성으로 3, 4등급의 호중구감소증이 100%의 환자, 95%의 항암주기에서 나타났으며, 열성 호중구감소증은 34%의 환자, 9%의 항암주기에서 나타났으나 독성에 의한 사망은 없음을 보고하였다. 또한 비혈액학적 독성은 심하지 않았으며 울혈성 심부전은 4%에서 발생함을 보고하며 지지요법을 통해 충분히 관리할 수 있다고 하였다.

Martin 등(7)에 의해 보고된 보조항암치료로서 TAC 항암화학요법에 대한 대표적인 연구인 BCIRG 001에 따르면, 1,491명의 액와 림프절 전이가 있는 환자를 대상으로 TAC 항암화학요법과 FAC 항암화학요법을 비교하였는데, 2차 예방적 G-CSF를 사용한 TAC 항암화학요법군에서 혈액학적 독성으로 3, 4등급의 호중구감소증은 65.5%, 열성 호중구감소증은 24.7%였으며, 그 외 다른 혈액학적 독성은 발생 빈도가 낮았고 3, 4등급의 독성은 거의 없었다고 보고하였다. 또한, Boér 등(11)은 61명의 환자를 대상으로 한 연구에서 역시 2차 예방적 G-CSF를 투여하였는데, 호중구감소증이 76%, 열성 호중구감소증이 26%에서 발생하여 그 발생 빈도가 상대적으로 BCIRG 001 연구보다 많았으나, 그 외 다른 혈액학적 독성은 거의 없음을 보고하였다.

최근 이러한 혈액학적 독성의 발생을 더욱 감소시키기 위하여 1차 예방적 G-CSF의 사용에 대한 연구들이 보고되고 있다. G-CSF는 monocyte-macrophage lineage의 세포들과 중배엽에서 기원하는 정상 세포들에 의해 분비되는 당단백질로 호중구 전구물질의 증식과 분화를 촉진하는 것으로 알려져 있으며, (12, 13) 또한 성숙된 호중구의 기능을 강화시키는 역할도 하는 것으로 알려져 있다. (14-17) GEICAM 9805 (Spanish Breast Cancer Research Group) 연구에서는 TAC 항암화학요법을 시행함에 있어 2차 예방적 G-CSF 사용군과 1차 예방적 사용군을 비교하였는데 1차 예방적 G-CSF를 사용하였을 때 열성 중성구감소증이 6.5%로 사용하지 않았을 때(24%) 보다 현저히 감소하였으며 더불어 다른 혈액학적 독성들도 의미 있게 감소한다는 결과를 발표하였다. (18) 본 연구에서는 혈액학적 독성으로 3, 4등급의 호중구감소증이 80명의 환자 중 79명(98.8%)에서 발생하였으며, 주기별로는 총 480주기 중 443주기(92.3%)에서 발생하였다. 또한, 열성 호중구감소증은 80명 중 34명(42.5%), 주기별로는 480주

기 중 77주기(16.0%)에서 발생하였다. 이는 이전의 예방적 G-CSF를 사용한 다른 연구와 비교하여 높은 발생 빈도를 보였으나 예방적 G-CSF를 사용하지 않은 Nabholz 등(10)의 연구와는 비슷한 결과였다. 이렇듯 혈액학적 독성의 빈도는 G-CSF의 투여 방법의 차이와 관계가 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 우리나라의 건강의료보험 급여기준에 준하여 예방적 G-CSF의 사용은 하지 않았으며 호중구 수 $500/\text{mm}^3$ 이하, 열성 호중구감소증에서는 $1,000/\text{mm}^3$ 이하에서만 치료 목적으로 G-CSF를 투여하였다. 따라서 TAC 항암화학요법을 이용한 항암화학치료를 시행하는 경우에 세계적인 G-CSF 처방 지침에 따른 G-CSF의 1차 예방적 투여를 허용하기 위한 우리나라 건강보험 급여기준의 개정이 필요할 것으로 생각된다.

비혈액학적 독성에 관한 연구를 보면, BCIRG 001 연구에서는 3, 4등급의 독성은 무력감(asthenia)만이 11.2%로 나타났고, 다른 독성은 10%를 넘기지 않아 대부분의 환자에게 큰 무리 없이 사용될 수 있음을 보고하였다. (7) Martín 등(18)은 1,047명의 환자를 대상으로 한 연구에서 2등급 이상의 무력감, 근육통, 설사, 통증, 부종이 FAC 항암요법에 비해 TAC 항암화학요법에서 의미 있게 증가함을 나타내었다. 또한, Jones 등(19)은 AC요법과 TC(docetaxel+cyclophosphamide)요법을 비교한 연구에서 TC군에서 1, 2등급의 부종과 몸살, 관절통이 의미 있게 증가함을 보고하였다. 본 연구에서는 3, 4등급의 비혈액학적 독성으로는 관절통 및 근육통이 30%로 가장 많았고, 이외 신경독성, 피로감, 구내염, 구역 증상이 10% 이상 관찰되었다. 이는 다른 연구들과 비교해 볼 때 대체로 비슷한 증상들을 나타냈지만, 발생 빈도는 약간 높음을 알 수 있었다. 그러나, 울혈성 심부전과 같은 치명적인 심장독성은 발생하지 않았다.

이전의 연구들을 살펴보면 호중구감소증 및 열성 호중구감소증의 발생시기 및 지속기간에 대한 보고는 거의 알려진 바 없었다. 본 연구에서는 각 항암 주기마다 이를 조사하여 분석하였는데 3, 4등급의 호중구감소증은 항암제가 투여된 후 6-8일에 전체 발생의 66.7%가 발생함을 알 수 있었고 지속기간은 평균 4.16일이었으며, 열성 호중구감소증의 경우 투여 후 7-10일에 85.7%에서 발생하였으며 그 지속기간은 평균 2.05일임을 알 수 있었다. 이를 바탕으로 투여 후 혈액학적 독성의 발생 시기를 어느 정도 예측한다면 이에 대한 보조적 치료에 도움이 될 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnattelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976;294:405-10.

2. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-96.
3. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2651-8.
4. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, Shepherd LE, Tu D, Paul N, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005;23:5166-70.
5. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. 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;21:976-83.
6. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-96.
7. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.
8. The Korean Breast Cancer Society. Nationwide Korean breast cancer data of 2004 using breast cancer registration program. *J Breast Cancer* 2006;9:151-61.
9. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am* 2003;83:803-19.
10. Nabholz JM, Mackey JR, Smylie M, Paterson A, Noël DR, Al-Tweigeri T, et al. Phase II study of docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:314-21.
11. Boér K, Láng I, Juhos E, Pintér T, Szántó J. Adjuvant therapy of breast cancer with docetaxel-containing combination (TAC). *Pathol Oncol Res* 2003;9:166-9.
12. Demetri GD, Zenzie BW, Rheinwald JG, Griffin JD. Expression of colony-stimulating factor genes by normal human mesothelial cells and human malignant mesothelioma cells lines in vitro. *Blood* 1989;74:940-6.
13. Zsebo KM, Yuschenkoff VN, Schiffer S, Chang D, McCall E, Dinarrello CA, et al. Vascular endothelial cells and granulopoiesis: interleukin-1 stimulates release of G-CSF and GM-CSF. *Blood* 1988;71:99-103.
14. Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986;232:61-5.
15. Kitagawa S, Yuo A, Souza LM, Saito M, Miura Y, Takaku F. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor enhances superoxide release in human granulocytes stimulated by the chemotactic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;144:1143-6.
16. Yuo A, Kitagawa S, Ohsaka A, Saito M, Takaku F. Stimulation and priming of human neutrophils by granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: qualitative and quantitative differences. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;171:491-7.
17. Platzter E, Welte K, Gabrilove JL, Lu L, Harris P, Mertelsmann R, et al. Biological activities of a human pluripotent hemopoietic colony stimulating factor on normal and leukemic cells. *J Exp Med* 1985;162:1788-801.
18. Martín M, Lluch A, Seguí MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006;17:1205-12.
19. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5381-7.