

초기 유방암 환자에서 동시에 시행한 항암제 치료와 방사선 치료의 효과와 독성에 관한 전향적 연구

인제대학교 상계백병원 외과학교실, 방사선종양학교실¹, 내과학교실²

한세환 · 서현숙¹ · 김성록² · 김홍용

= Abstract =

Preliminary Result of Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy in Stage I and II Breast Cancer Patients Treated with Breast Conservation Surgery

Sehwan Han, Hyun-Suk Suh¹, Sung-Rok Kim² and Hong-Yong Kim

*Department of Surgery, Radiation Oncology¹ and Internal Medicine²,
Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea*

Breast conserving surgery is increasingly performed in early stage breast cancer patients. A certain proportion of these patients are at substantial risk for systemic metastasis. However, there is no valid consensus about optimal sequencing of chemotherapy and radiation therapy. We conducted a randomized prospective study to investigate whether concurrent chemotherapy and radiation therapy after breast conservation surgery are associated with increased toxicity. Fifty-seven patients with stage I or II breast cancer were randomly assigned to receive CMF chemotherapy either simultaneously (n=37) or before (n=20) radiation therapy. Moist desquamation was the most common adverse effect which occurred in 46% (16/37) treated with concurrent chemotherapy and radiation therapy while 8 patients (38%) treated with sequential regimen had the finding. Difference between two groups was not statistically significant. Incidence of severe neutropenia (WBC<1,800) or abnormal elevation of liver enzymes was also not influenced by sequencing of adjuvant therapies. Arm edema was observed in 2 patients of concurrent group and was observed in 2 patients treated with sequential regimen. Two patients treated with concurrent regimen did not complete 6 cycles of chemotherapy while one patient with sequential regimen did not complete. Incidence of toxicity during chemotherapy was not altered by timing of radiation therapy. In conclusion, chemotherapy and radiation therapy can be given concurrently after breast conservation surgery in stage I or II breast cancer patients without increase of serious toxicity. (Korean J of Breast Cancer 1998;1:251~256)

Key Words: Breast cancer, Conservation surgery, Chemotherapy, Radiation therapy

서 론

초기 유방암 환자들이 늘어남에 따라서 유방보존 수술이 증가하고 있고 보조화학요법과 함께 방사선 요법의 적응도 넓어지고 있다. 그러나 유방암 환자의 수술 후 항암제 치료와 방사선 치료의 시행 순서에 대해서는 아직 확립된 이론이 없다¹⁾. 방사선 치료와 항암제 치료는 부분유방절제술이 보편화되고 있는 1병기 및 2병기의 초기 유방암 환자에 매우 중요한 보조요법이지만 동시에 두 치료법을 병행할 경우 방사선 치료에 노출되는 피부와 폐, 그리고 식도 등의 부작용이 증가하여 적정 용량보다 적은 항암제를 투여하게 되는 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 그러나 적은 용량의 항암제를 투여하게 되면 미세 병소에 대한 치료 효과가 감소하고 적절한 용량의 항암제를 투여하기 위해 방사선 치료를 항암제 치료 후로 연기한 환자들에서는 국소 재발의 빈도가 증가하는 것으로 보고되고 있다.

유방보존수술의 목적은 환자의 생존율을 극대화시키는 동시에 우수한 미용 효과를 얻음으로써 환자 삶의 질을 향상시키고 합병증을 최소화하는 것으로 요약할 수 있다. 그러나 항암제 치료가 방사선

치료 후 유방의 형태를 파괴시키는가의 여부와 합병증을 증가시키는가에 대해서는 보고마다 상반된 결과를 보이고 있다^{2,4)}. 항암제 치료를 방사선 치료와 동시에 받은 경우 유방의 미용적 형태 변화는 관계가 없지만 팔의 림프 부종이 증가한다는 보고도 있다³⁾. 연구자들은 부분유방절제술을 받은 환자들을 대상으로 효과적인 보조요법의 방법을 알아보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대상 환자들은 모두 1병기 및 2병기의 유방암 환자들로 부분유방절제술을 받은 환자들이었다. 수술 후 동시에 항암제 치료와 방사선 치료를 받은 환자들(1군) 37명과 항암제 치료 후 방사선 치료를 받은 환자(2군) 20명을 대상으로 하였고 두 군의 평균 연령은 1군이 43세 2군이 41세였다. 항암제 치료는 두 군 모두 cyclophosphamide (100 mg/m², 1-14일 경구 투여), methotrexate (40 mg/m², 정맥투여), 5-FU (600 mg/m², 정맥투여)를 28일 간격으로 6회에 걸쳐 시행하였다. 방사선 치료는 1군의 경우 첫 항암제 치료 시작 후 14일째에 시작하여 38.7-45.4 Gy를 20-28회에 걸쳐 환측 유방에 조사하고 유방암이 있

Table 1. Treatment modalities of studied patients

	Concurrent treatment	Sequential treatment
Number of patients	37	20
Mean age (year)	43	41
Chemotherapy	CMF #6 cycles	CMF #6 cycles
Radiation therapy (mean value)	39.6 Gy #22 fractions (16 Gy boost)	39.6 Gy #22 fractions (16 Gy boost)

Table 2. Acute toxicity of concurrent and sequential adjuvant therapy after breast conservation surgery

Toxicity	Concurrent (n=37)	Sequential (n=20)
Neutropenia	4	3
Abnormal LFT	12	7
Pneumonitis	5	3
Moist desquamation	16	8
Arm edema	2	2
Incomplete treatment	2	1

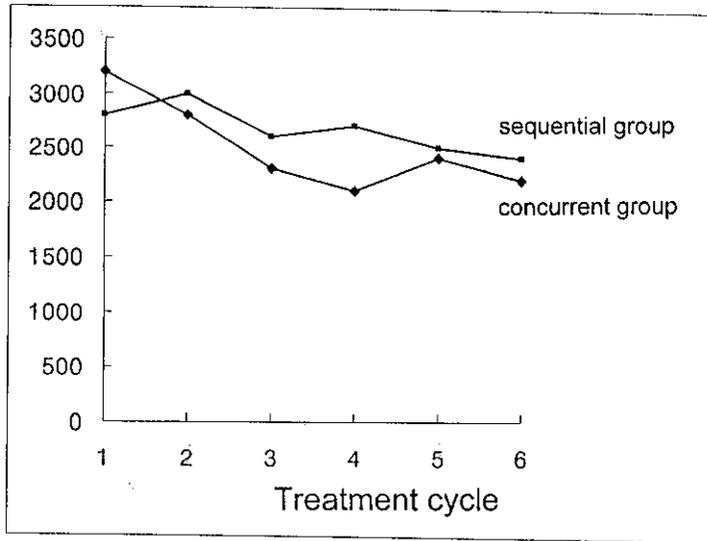


Fig. 1. Mean values of WBC count during adjuvant therapy.

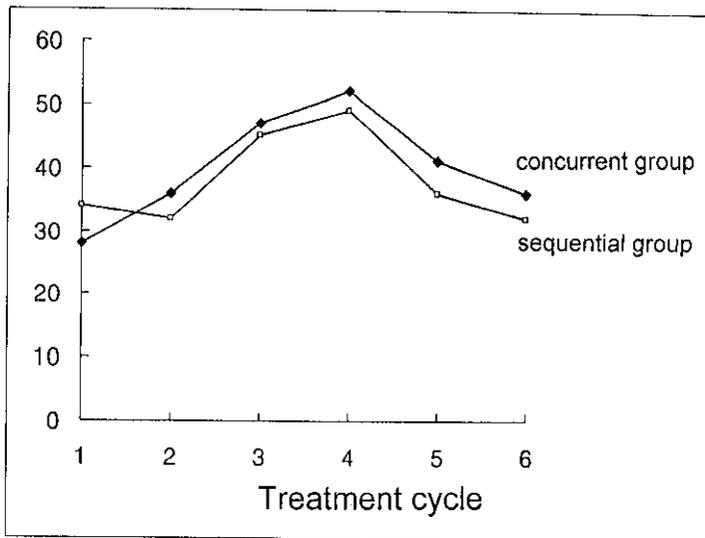


Fig. 2. Mean values of serum AST level during adjuvant therapy.

었던 부위에 15-20 Gy의 boost을 추가로 조사하였다. 2군에는 1군과 같은 방사선 용량을 마지막 항암제 치료 후 14일째에 순차적으로 조사하였다(Table 1).

항암제 치료의 각 주기마다 CBC 및 간기능검사를 시행하였고 두 군간의 평균치 및 최저치를 비교 분석하였다. 백혈구 수치의 경우 1,800 이하를 중증도의 백혈구감소로 분류하였다. 방사선 치료에 의한 식도염의 발생 여부를 확인하기 위하여 방사선 치료

가 끝난 2주 후 내시경검사를 시행하여 환자의 증상과 비교하였다. radiation pneumonitis의 평가는 흉부 방사선촬영을 이용하였고 이환된 유방의 피부 변화는 방사선 치료가 끝난 4주 후에 평가하였다.

결 과

가장 흔히 발생한 부작용은 피부의 moist des-

quamation으로 1군의 경우 16명(46%)의 환자에서 관찰되었고 2군에서는 8명(38%)에서 관찰되었다. 백혈구수치가 1,800 이하로 감소하여 항암제투여 기간이 연장된 환자는 1군에서 4명, 2군에서 3명으로 유의한 차이가 없었고 간기능검사에서 ALT/AST의 비정상적인 증가를 보인 환자는 1군에서 12명, 2군에서 7명이 있었다. 1, 2군 모두 예정했던 용량의 방사선 치료를 받았으나 항암제 치료를 6회까지 받지 못한 환자는 1군에서 2명, 2군에서 1명이 관찰되어 1군의 경우에도 94.5%에서 예정된 치료를 완전히 받을 수 있는 것으로 나타났다(Table 2).

항암제 치료 주기에 따른 백혈구 수치의 평균값을 두 군간에 비교했을 때 1군에서 수치가 다소 감소하는 양상을 보였으나 유의한 차이는 없었다(Fig. 1). 항암제 치료에 따른 AST 수치의 평균값을 분석했을 때에도 두 군간에 차이를 관찰할 수 없었다(Fig. 2).

고 찰

본 연구는 부분유방절제술 후 항암제 치료와 방사선 치료의 시행 방법에 따른 치료 효과와 부작용을 분석하기 위하여 전향적으로 진행되고 있는 연구이다. 항암제 치료를 먼저 시행하고 방사선 치료가 연기된 경우 국소재발이 증가하고, 방사선 치료가 선행되고 항암제 치료를 이후에 시행한 환자들에서는 전이성 재발이 많이 나타나는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 그러나 다른 후향적 연구에 의하면 수술과 항암제치료 사이의 기간과 재발과는 상관관계가 뚜렷이 나타나지 않는 경우도 있다⁷⁻⁹⁾. 수술 후 4주 이내에 항암제 치료를 시작한 환자들을 대상으로 한 전향적 연구에서도 원격 전이의 유의한 감소는 증명된 바가 없다^{10,11)}. 그러나 이론적으로 항암제 치료의 부적절한 연장은 전이성 재발의 위험을 가지고 있으므로 가능하면 수술 후 빠른 시간 내에 항암제 치료를 시작하는 것이 이상적일 것이다. 근래에는 부분유방절제술이 보편화되어 유방암 환자의 치료 과정에서 방사선 치료의 중요성이 점차 부각되고 있다. 유방암수술 후 국소 재발의 위험도는 방사선 치료를 시작할 때의 잔존하는 암세포 수와 연관된다. 따라서

수술 후 방사선 치료를 시작하는 시점이 연장될수록 국소 재발의 위험도는 증가하게 된다. 수술 후 국소 재발은 절제 정도, 방사선 치료 시점, 종양절제연의 압침범 등에 의하여 복합적으로 영향을 받게 된다. 이러한 여러 요소들이 유방보존수술 후 방사선 치료의 연장과 국소 재발에 대한 논란의 원인이 되는 것으로 판단된다^{12,13)}. 본 연구와 같이 항암제 치료와 방사선 치료를 동시에 안전하게 시행할 수 있다면 유방암 치료의 효과를 높이는 동시에 치료 기간이 짧아지므로 환자의 경제적 부담도 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

유방암 환자의 유방보존수술 후 방사선 치료에 의한 합병증은 비교적 드물게 관찰된다. 환측 유방에 대한 방사선 치료과정에서 방사선검사 소견으로 관찰되는 radiation pneumonitis는 드물지 않지만 임상적 증상을 동반하는 경우는 흔하지 않다. 본 연구의 결과에서도 방사선검사 소견으로는 1군의 5명, 2군의 3명에서 radiation pneumonitis의 소견이 확인되었지만 경미한 기침 이외에 호흡곤란이나 스테로이드 치료를 필요로 하는 환자는 두 군에서 한 명도 없었다. 수술 후 항암제 치료와 방사선 치료를 병행하여도 radiation pneumonitis의 빈도는 증가하지 않는 것으로 나타났다. 다른 연구에서도 증상을 동반하는 radiation pneumonitis의 발생빈도는 1% 정도로 나타나고 항암제 치료를 동시에 시행한 경우 약간 증가하는 것으로 보고되고 있다¹⁴⁾.

환측 팔의 부종은 겨드랑이 림프절에 대한 방사선 치료만으로는 잘 발생하지 않고 항암제 치료를 병행한 경우 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 본 연구의 결과에서는 두 군에서 각각 두 명의 환자에서 팔의 부종이 관찰되었는데 본원의 치료 방법은 수술 과정에서 겨드랑이 림프절의 광청술을 level II까지 시행하므로 겨드랑이 림프절에 대한 방사선 치료는 시행하지 않았다. 방사선 치료 없이 겨드랑이 림프절의 광청술만으로 발생하는 팔의 부종은 1% 내외로 보고되고 있다¹⁶⁾. 본 연구에서도 두 군에서 비슷한 발생률을 보여서 항암제 치료를 동시에 시행한다고 팔의 부종이 증가하지는 않는 것으로 보인다.

본 연구의 결과에서 동시에 항암제 치료와 방사선 치료를 병행한 1군의 환자들에서 백혈구감소나

ALT/AST의 증가가 더 높은 빈도를 보이는 것처럼 보였으나 2군과의 비교 분석 결과 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 또한 항암제 치료를 예정대로 마치지 못한 환자도 2명에 불과하여 1군의 환자들에서 초기 합병증이 증가하는 소견은 관찰할 수 없었다. 방사선 치료에 의한 장기적인 미용 효과에 대한 평가는 최소한 방사선 치료가 끝나고 1년이 지나야 정확히 평가할 수 있고 더 길게는 2-3년을 관찰하여야 최종적인 미용적 판단이 가능하다¹⁴⁾. 본 연구는 현재 중심 추적기간이 1년 5개월에 불과하여 항암제 치료와 방사선 치료에 의한 미용적 효과를 판단하기에는 다소 이른 것으로 보인다. 그러나 본 연구의 종결 시점에서 1군과 2군간에 환부 유방의 구축 등은 관찰되지 않았고 환자들의 주관적인 판단에서도 차이는 관찰되지 않았다.

유방암 환자의 유방보존수술 후 가능한 한 빠른 시간 내에 항암제 치료와 방사선 치료를 병행하는 것은 국소재발의 감소와 궁극적으로는 원격 전이를 줄여서 환자의 생존율을 높이는데 있다. 본 연구의 결과 수술 후 일주일 이내에 항암제 치료를 시작하고 같은 기간에 방사선 치료를 병행하여도 백혈구 감소나 간기능의 이상, 그리고 radiation pneumonitis 등의 빈도가 증가하지는 않는 것으로 나타났다. 다만 연구기간이 아직 짧은 관계로 미용효과에 대한 결과는 더 장기간의 관찰이 필요한 것으로 생각된다.

결 론

초기 유방암 환자들에서 유방보존수술을 시행하고 7-10일 이내에 항암제 치료와 방사선 치료를 병행하여도 별다른 부작용 없이 안전하게 시행할 수 있는 것으로 판단된다. 유방암 환자의 수술 후 빠른 시간내에 항암제 치료와 방사선 치료를 시작함으로써 국소 재발 및 원격전이의 빈도를 낮출 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) Recht A, Come SE, Silver B, Gelman RS, et al:

Sequencing of chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) following conservative surgery (CS) for patients with early stage breast cancer: Results of a randomized trial (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:148, 1995

2) Abner A, Recht A, Vicini FA, Silver B, et al: Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:331-338, 1991

3) Bader JL, Lippman ME, Swain S: Cosmetic evaluation (CE) following lumpectomy and radiation (XRT) for early stage breast cancer (BC) is similar with and without adjuvant adriamycin/cytosoxan (AC) (Abstract). *ASCO Proc* 6:62, 1987

4) Borger JH, Keijser AH: Conservative breast cancer treatment: Analysis of cosmetic results and the role of concomitant adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:1173-1177, 1987

5) Danoff BF, Goodman RL, Glick JH, Haller DG: The effect of adjuvant chemotherapy on cosmesis and complications in patients with breast cancer treated definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:1625-1630, 1983

6) Recht A, Come SE, Henderson C, Gelman RS, et al: The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 334:1356-1361, 1996

7) Recht A, Harris JR, Come SE: Sequencing of irradiation and chemotherapy for early-stage breast cancer. *Oncology* 8:19-28, 1994

8) Buzdar AU, Smith TL, Powell KC, Blumenschein GR, et al: Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2:163-169, 1982

9) Dalton WS, Brooks RJ, Jones SE, et al: Breast cancer adjuvant therapy trials at the Arizona Cancer Center using adriamycin and cyclophosphamide. In: Salmon SE, ed. *Adjuvant therapy of cancer*. V. Orlando, Fla.:Grune & Stratton. 263-269, 1987

10) The Ludwig Breast Cancer Study Group. Combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: inadequacy of a single perioperative

- cycle. *N Engl J Med* 1988;319:677-683
- 11) Sertoli MR, Bruzzi P, Pronzato P, et al: Randomized cooperative study of perioperative chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2712-2721, 1995
 - 12) Recht A, Coleman CN, Harris JR, Come SE, et al: Timing of radiotherapy in the treatment of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 11:192-193, 1993
 - 13) Hartsell WF, Recine DC, Griem KL, Murthy AK: Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence. *Cancer* 76:2497-2503, 1995
 - 14) Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, Harris EE, et al: The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:661-668
 - 15) Lingos TI, Recht A, Vicini F, Abner A, et al: Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:355-360, 1991
 - 16) Pierquin M, Mazon JJ, Glaubiger D: Conservative treatment of breast cancer in Europe: Report of the Gross Europeen de Cureitherapie. *Radiother Oncol* 15:267-274, 1989
-