

Good Responders in Primary Chemotherapy on the Breast Cancer

충남대학교 의과대학 일반외과학교실

장일성 · 김장용 · 박혜덕

= Abstract =

Good Responders in Primary Chemotherapy on the Breast Cancer

Eil Sung Chang, M.D., Jang Yong Kim, M.D. and Hae Duck Park, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Chungnam National University

The therapeutic responsibles of the inductive preoperative chemotherapy on the breast cancer were variable and we examined relations between age, chemotherapeutic regimens, size of tumor, mammographic and sonographic findings, hormonal factors in tumor mass and responsibles of the inductive chemotherapy in 44 cases of good responders among 101 cases of breast cancer patient underwent preoperative inductive chemotherapy at Chungnam National University Hospital, from Jan. 1993 to Dec. 1997. The results of the study were obtained as follows : 1) The premenopause women were 29 patients (28.7%), postmenopause women were 15 patients (48.4%) and the response was good in postmenopause women than premenopause women ($p=0.06$). 2) The good responders were underwent MMM regimen (46.3%) compare with FAC regimen (38.2%)($p=0.07$). 3) The result was good in smaller maximum diameter of initial tumor mass than larger one. There were 86.7% of responders in less than 2cm of tumor size, 42.6% in 2-4cm and 20.0% in more than 4 cm ($p=0.001$). 4) The relations between degree of marginations, density, microcalcification, spiculation on mammography and sonography and responsibles of inductive chemotherapy were no significant one. (Korean J of Breast Cancer 1998;1:257~262)

Key Words: The good responders, Inductive preoperative chemotherapy

서 론

수술 전 복합화학요법은 1970년대에 처음으로 보고된 이래 최근에는 유방 근치 절제술을 필요로 하는 환자에서 종괴크기의 감소로 유방보존 수술을 시행할 수 있게 되었고, micrometastasis를 제거할 수

있으며, 수술 후 화학요법 치료에 대한 chemosensitivity를 높일 수 있고 유방암의 병기를 낮추어 유방암 환자의 질적, 양적인 삶의 향상을 도모하게 되었다.

본 교실에서는 1993년부터 1997년까지 충남대학교병원에 입원하여 유방암으로 치료받은 환자들 중에서 수술 전 inductive chemotherapy를 받은 환자 중 excisional biopsy를 시행한 경우를 제외한 환자 101명 가운데, 치료의 반응도가 다양한 바, 화학요법을 시행하여 반응이 좋은 환자 44명을 대상으로 연

연락처: 장일성, 301-040, 대전시 중구 대사동 640번지
충남대학병원 일반외과
Tel: (042) 220-7179

령, 사용약제, 유방사진 및 초음파 소견, 내원시 종괴의 최대 크기, 조직검사 소견 등을 조사하고 이들 요소들과 화학요법과의 반응도와의 상관관계를 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1993년부터 1997년까지 5년동안 유방암으로 본 병원에 입원하여 치료받은 환자 가운데 화학요법을 시행하기 전에 mammography와 breast sonography를 시행받고 fine needle biopsy나 needle aspiration cytology로 유방암으로 확진되어 MMM 및 FAC regimen을 사용한 preoperative chemotherapy를 시행받은 환자 101명 중 화학요법 시행 후 종괴의 크기가 약 50% 이상 감소한 44예를 대상으로 연령, 사용약제, 유방사진 및 초음파 소견, 종괴의 크기, 조직검사 소견 등을 조사하여 전체 환자 101명의 경우와

비교하였다. 화학요법 시행 전 환자 내원시 환자에게 화학요법의 필요성을 충분히 설명하고 이에 동의한 환자에 한하여 이학적 검사 및 유방사진과 초음파로 종양의 크기를 측정하고, 화학요법 cycle이 모두 끝났을 때 크기를 재 측정하여 비교하였다. 화학요법제는 MMM regimen으로써 첫날 Novantron 10 mg/m², Mitomycin-C 10 mg/m², Methotrexate 40 mg/m²를 정맥주사하고 3주 후 Novantron 10 mg/m²과 Methotrexate 40 mg/m²를 정맥주사하는 것을 1 cycle로 하여 3주 간격으로 수술전 3 cycle 및 수술 후 3 cycle을 시행하였고, FAC regimen으로써 첫날 5-Fu 500 mg/m², Cyclophosphamide 500 mg/m², Epirubicin 60 mg/m²를 정맥주사하고 1주 후 5-Fu 500 mg/m²를 정맥주사하는 것을 1 cycle로 하여 3주 간격으로 수술 전 3 cycle 및 수술 후 3 cycle을 시행하였다. 수술 전에는 방사선 치료나 호르몬 치료는 시행하지 않았고, 수술 후에 보조 치료로써 선택적

Table 1. Age distribution of studied patients

Age	No. (%)	Proportion to all population (%)
Premenopause	29 (65.9)	29/70 (28.7)
Menopause	15 (34.1)	15/31 (48.4)
Total (%)	44 (100)	p=0.06

Table 2. Response rate according to chemotherapy regimen

Chemotherapy	No. (%)	Proportion to all population (%)
MMM	31 (70.5)	31/67 (46.3)
FAC	13 (29.5)	13/34 (38.2)
Total (%)	44 (100)	p=0.07

Table 3. Response rate according to tumor size

Size	No. (%)	Proportion to all population (%)
<2 cm	13 (29.5)	13/15 (86.7)
2-4 cm	26 (59.1)	26/61 (42.6)
>4 cm	5 (11.4)	5/26 (20.0)
Total (%)	44 (100)	p=0.001

Table 4. Radiologic findings

Radiology	Character	No. of patients (%)
Mammography	Ill-defined	40 (90.9)
	Well-defined	4 (9.1)
	Fatty	5 (11.4)
	Intermediate	35 (79.5)
	Dense, grandula	4 (9.1)
	Microcalcification	5 (11.4)
	Spiculation	9 (20.5)
Sonography	Ill-defined	42 (95.5)
	Well-defined	2 (4.5)

으로 시행하였다.

결 과

1. 연령별 반응도

연령분포는 수술 당시의 나이로 폐경기 이전이 29명(28.7%), 폐경기 이후가 15명(48.4%)이었다. 폐경기 이후의 경우가 폐경기 이전의 경우에서보다 화학요법에 다소 반응이 좋은 것으로 나타났다($p=0.06$)(Table 1).

2. 화학요법제별 반응도

화학요법제 종류별로는 MMM이 31예(46.3%), FAC가 13예(38.2%)였고, MMM regimen을 사용한 경우가 FAC의 경우보다 종괴의 크기감소가 많은 것으로 나타났다($p=0.07$)(Table 2).

3. 종괴의 크기에 따른 반응도

화학요법전 종괴의 크기는 최대직경이 2 cm 이하인 경우가 13예(86.7%), 2-4 cm인 경우가 26예(42.6%), 4 cm 보다 큰 경우가 5예(20.0%)였다. 초진시 종괴의 크기가 작은 경우에 화학요법에 잘 반응하는 것으로 나타났다($p=0.001$)(Table 3).

4. 유방사진 및 유방 초음파 결과

유방사진상 ill-defined로 나타난 경우는 40예, well-defined로 나타난 경우가 4예 있었고, 유방의 성

상이 fatty한 경우가 5예, intermediate의 경우가 35예, 그리고, dense, grandula한 경우가 4예였으며, microcalcification을 보인 경우는 5예에서 있었고, spiculation이 동반된 경우는 9예에서 있었다. 유방 초음파 검사상 ill-defined로 나타난 경우는 42예, well-defined로 나타난 경우가 2예였다. microcalcification이나 spiculation, 그리고 유방의 성상 등과 반응도와는 유의한 상관관계는 없는 것으로 나타났다(Table 4).

고 찰

Breast cancer의 systemic treatment의 잇점은 오랫동안 인식되어 왔지만 그동안 radical breast surgery를 포함하여 aggressive한 국소적 치료에 의해 크게 부각되지는 않았다¹⁾. 이후 adjuvant systemic treatment 후 생존율이 연장됨에 따라 medical anticancer treatment에 관심이 증가하게 되었다.

수술 전 복합화학요법은 1970년대에 처음으로 보고^{2,3)}된 이래로 종괴의 크기 감소와 더불어 유방보존술을 시행할 수 있게 하였으며 이에 따라 유방암 환자의 질적, 양적인 삶의 향상을 가져다 주었고, 생존 연장의 치료 효과를 얻게 되었다. 수술 전 유도 화학요법의 목적은 병기를 감소시켜 유방보존수술을 가능하도록 하고 수술이 불가능한 환자의 수술 가능성을 증가시키며, chemoresistant clones이 발현되기 전에 micrometastatic disease를 조기에 치료하여 distant metastasis를 예방하고, 수술 중 종양세포의 surgical spread의 위험을 감소시켜 국소재발의 위험을 감소시키며 종양의 항암제에 대한 반응도를 측정할 수 있는⁴⁾ 반면, 병기의 감소로 인한 치료의 혼동, 즉 전신치료를 위한 patient selection을 하는데 필요한 종양의 크기, 액와임파절, 조직학적 분화도와 같은 traditional prognostic criteria의 소실, 수술만으로 치료될 수 있는 환자의 overtreatment와 화학요법에 효과가 없는 유방암 환자의 치료를 지연시킬 수도 있는 점이 단점으로 지적되고 있다.

본 교실에서는 이와 같은 단점을 고려하여 치료 가능성 및 반응성을 예측할 수 있도록 치료의 반응도를 조사하여 그 요소들을 찾아 내어 환자 선택에

보다 유의한 근거를 마련하고자 연구하게 되었다.

환자의 연령면에서 볼 때, 많은 연구 논문에서 항암치료의 반응도와 생존에 연령이나 폐경 상태 등에는 유의한 상관관계가 보이지 않는다고 조사되었다. 예외적인 보고에서, Scholl 등⁵⁾은 35세 이전의 여성에서 그 이후의 경우보다 전이 재발률의 위험성이 2.46배(95% CI=1.2-5.0) 높다고 보고하였고, Jacquillet 등⁶⁾은 tumor response가 연령에 반비례하여, 50세 이전의 경우의 완전관해가 18%인데 비해 50세 이후의 경우는 37%라고 보고하였다($p=0.007$). 본 연구에서도 폐경기 이후(48.4%)가 폐경기 이전(28.7%)의 경우보다 다소 반응도가 좋은 것으로 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다($p=0.06$).

화학요법은 단독요법보다는 복합요법이 더욱 효과적인 것으로 증명되어 있으며⁷⁾, 화학요법의 선택은 환자의 survival이나 독성, 기존질환의 존재 여부, 폐경 여부 등 여러 요소들을 고려하여 결정하게 된다. 현재 알려진 화학요법제로는 alkylating 약제인 cyclophosphamide와 doxorubicin 및 5-fluorouracil (CAF), 혹은 methotrexate 및 5-fluorouracil (CMF)를 병합한 복합요법, mitozantrone, methotrexate 및 mitomycin-C를 병합한 MMM regimen, 그외 CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine), AVCF (doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, 5-fluorouracil), FAC (5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide) 등 다양한 복합화학요법제가 널리 사용되고 있다. Smith 등⁸⁾에 의한 연구에서 종괴의 크기가 4 cm 이상인 경우에서 MMM regimen을 사용하여 67%의 overall response를 보고하였고, complete response도 11%로 보고하였다. Bonadonna 등⁹⁾의 연구에서 종괴의 크기가 3 cm 이상인 경우에서 FAC regimen을 사용하여 78%의 overall response와 21%의 complete clinical response를 보고하였고, complete pathological response의 경우도 4%로 조사되었다. 본 연구에서는 MMM regimen의 경우 46.3%의 반응도를 보였고, FAC regimen의 경우 38.2%의 반응도를 보여, 통계학적 유의성은 없었으나($p=0.07$), MMM regimen의 경우가 다소 좋은 반응도를 보였다. 이는 MMM regimen을 주로 폐경 이후의 환자에서 주로 사용하였고, 폐경 이후의 경우

가 폐경 이전의 경우보다 다소 좋은 결과를 보인 것과 연관해서 볼 때 다른 연구결과들과 차이를 보였다고 생각된다.

Radiologic image로써 유방암을 진단하거나 예후적 요소를 찾는 데에는 판독자의 편견 등 아직도 여러가지 문제점 및 객관성의 한계점을 가지고 있다. 그러나, 화학요법에 반응하고 있는지의 추적 검사에는 비교적 객관성을 가질 수 있다. Semiglazov 등¹⁰⁾의 조사에서 mammography로 35%의 complete remission rate를 판독할 수 있었는데, 이는 임상 진찰만으로 complete remission을 진단한 12%보다 높은 진단율을 보인다. 그러나, Royal Marsden experience의 연구결과에 따르면 mammography는 매우 부정확한 방법이라고 하였으며, 대부분의 경우에서 mammography상 변화를 보이지만, architecture에 distortion을 보이거나, microcalcification이 존재할 경우는 정확한 판단을 어렵게 한다고 하였다. Royal Marsden 연구팀은 초음파 진단으로 pathological remission의 예견을 시도하였다. 그러나, 한계적인 성공밖에는 성과를 올릴 수 없었다. 한 연구에서 52명의 환자에서 31명(60%)의 complete clinical remission을 보인 환자 가운데 5명의 경우에서만 초음파적으로 정상소견을 보였다. 나머지 경우에는 종괴가 남아 있는 것으로 나타나거나 diffuse하게 조직이 남아 보였다. 본 연구에서는 mammography 및 유방 초음파로 나타나는 image 특성으로써 화학요법의 반응도를 조사하여 예후적 요소를 예측하려 했으나, 판독에 관찰자의 편견이 개입되고 객관적인 판정기준 설정에 어려운 점이 있었으며, 비교 대상군과의 뚜렷한 차이를 보이는 특성이 부족하여 바리는 결과를 얻지 못하였다.

종괴의 크기와 화학요법과의 반응성에 관해서는 여러가지 보고들이 많이 나와 있다. 종괴의 크기는 일반적으로 유방암 치료에서 prognostic survival significance로 정립되어 있다. Scholl 등⁵⁾은 종괴의 크기가 클수록 metastatic recurrence rate가 증가하고, T3 tumor인 경우는 상대적으로 2.02배(95% CI=1.2-3.4)가 된다고 보고하였다. Khayat 등¹¹⁾도 multivariate Cox analysis ($p=0.0001$)로 clinical tumor size가 중요한 prognostic indicator가 된다고 하였다.

Bonadonna 등⁹⁾은 종괴의 크기가 2 cm 미만인 경우 50%의 완전 관해율을 보고했고, 2-4 cm 크기의 경우와 4 cm 이상인 경우에서 각각 38%와 18%의 완전 관해율을 보여 종괴의 크기와 반응도와는 역비례함을 보고하였다. 본 조사에서도 종괴의 크기가 2 cm 이하인 경우 87%가 화학요법에 반응한데 비하여 4 cm 이상인 경우 20%가 반응하여 종괴의 크기가 화학요법과의 관련성이 있었으며 통계학적으로도 유의한 결과를 보였다($p=0.001$).

본 연구에서 수술전 화학요법에 대한 반응도에 관련을 주는 요소들에 대하여 조사해본 바, 요소 선택에 있어서 제한적인 한계점이 있었고, 종양의 크기와 반응도 이외에는 통계학적으로 유의한 결과를 얻을 수 없었다. 기존의 화학요법 약제의 사용에 대해서도 대부분의 경우에서 일률적으로 body surface에 따른 약제의 용량을 사용하고 있어 본 연구에서도 나타난 바와 같이, 반응도에 영향을 주는 종양의 크기 등을 고려하여 용량을 가감하는 방법들이 연구되어야 할 것이며, 이를 위해 아직 밝혀지지 않은 요소들과 화학요법제와의 상관관계를 규명하는 보다 적극적이고 많은 통계와 연구가 필요하리라고 생각된다. 아울러, 환자가 불필요한 항암화학요법이나 endocrine treatment를 받는 것을 방지하고, 치료를 지연함으로써 발생하는 환자의 불이익을 감소시키기 위한 새로운 연구들이 행해져야 하며, 앞으로는 good prognosis의 immunocytochemistry에 바탕을 둔 biological and molecular basis 등에 더 많은 관심과 연구가 필요할 것이다.

결 론

1993년부터 1997년까지 5년간 충남대학교병원 일반외과학 교실에서 시행한 수술 전 inductive chemotherapy를 시행하여 수술받은 환자들 중 excisional biopsy를 시행한 경우를 제외한 환자 101명 가운데 화학요법에 대한 반응이 좋은(종괴의 크기가 50% 이상 감소한 경우) 환자 44명을 대상으로 한 조사에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 초진시의 종괴의 크기가 작을수록 화학요법에 잘 반응하는 것으로 나타났다($p=0.001$).

2) 폐경상태($p=0.06$)나 화학요법제의 종류($p=0.07$)와 화학요법제의 반응도와는 유의한 상관관계를 나타내지 못하였다.

3) 방사선 검사상 나타난 특성 등과의 화학요법과의 반응도 간의 상관관계는 유의성을 찾지 못하였다.

참 고 문 헌

- 1) Halsted WS: The results of operations for the cure of the breast performed at Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. Johns Hopkins Hospital Bull 4:497-555, 1894
- 2) Bonadonna G, et al: Primary chemotherapy to avoid mastectomy on tumors with diameter of three centimeter or more, Journal of the National Cancer Institute 82:1539, 1990
- 3) Broadwater JR, et al: Mastectomy following preoperative chemotherapy. Ann Surg 213:126, 1990
- 4) Haagensen CD, Bodian C: A personal experience with Halsted's radical mastectomy. Ann Surg 199: 143-50, 1984
- 5) Scholl SM, Pierga JY, Asselain B, et al: Breast tumor response predicts local and distant control as well as survival. Eur J Cancer 12:1969-75, 1995
- 6) Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al: Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. Cancer 66: 119-29, 1990
- 7) Piccart MJ, et al: Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. Cancer 62:2501, 1988
- 8) Smith IE, Jones AL, O'Brien MER, et al: Primary medical (neo-adjuvant) chemotherapy for operable breast cancer. Eur J Cancer (part A) 29:592-5, 1993
- 9) Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Salvadori B: Primary chemotherapy in surgically respectable breast cancer. CA Cancer J Clin 45:227-43, 1995
- 10) Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, et al: Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy

- compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. Ann Oncol 5:591-5, 1994
- 11) Khayat D, Weil M, Auclerc G, et al: Clinical relevance of tumor regression (TR) in neoadjuvant (neoadj) chemotherapy (chemo) in breast cancer (BC) revisited [abstract]. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 13:A99, 1994
-