

진행성 유방암에서의 Docetaxel과 Adriamycin을 이용한 술 전 항암화학요법의 단기효과

충남대학교 의과대학 외과학교실

이상일 · 이철주 · 최정훈 · 김제룡 · 장일성

Short Term Effect of Neoadjuvant Therapy with Docetaxel and Adriamycin in Advanced Breast Cancer

Sang-Il Lee, Cheol-Joo Lee, Jeong-Hun Choi, Je-Ryong Kim and Eil-Sung Chang

Department of Sugery, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Purpose: The objective of this study was to test the efficacy and toxicity of adriamycin plus docetaxel as primary chemotherapy for women with locally advanced breast carcinoma, including patients with inflammatory breast cancer.

Methods: From 2001, April to 2003, July, 18 patients with locally advanced breast cancer were treated with Adriamycin (50 mg/m²; intravenous bolus) followed by docetaxel (75 mg/m²; 1-hour intravenous infusion) on day of each cycle for four cycles.

Results: Two of 18 patients (11.8%) had inflammatory breast carcinoma. 17 (94.4%) patients underwent surgery. 14 (82.4%) patients had clinical responses, of them, two (11.8%) patients had complete clinical response in primary tumor. One case showed a pathologic complete response. In the lymph node response, four (23.6%) patients had clinical complete responses and 11 (64.7%) patients had partial clinical responses. Grade 3 or 4 neutropenia was recorded in 21.7% (21/97 cycles) and febrile neutropenia was recorded in 13.4% (13/97 cycles). Grade 3 or 4 anemia was recorded in 4.2% (4/97 cycles), but there was no severe thrombocytopenia. Other side effects were diarrhea, oral mucositis and mild emesis.

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy with adriamycin plus docetaxel was a feasible and effective threatment in an unfavorable series of patients with locally advanced breast

cancer including patients with inflammatory breast cancer. (Journal of Korean Breast Cancer Society 2003;6:189-195)

Key Words: Advanced breast cancer, Neoadjuvant therapy
중심 단어: 진행성유방암, 수술 전 항암화학요법

서 론

우리나라 여성의 유방암은 서구화에 따라서 두 번째로 흔한 암으로 1999년 한국유방암등록 연례 보고서에 따르면 여성의 전체 암 발생의 14.7%를 차지하였으며 식생활의 변화와 함께 점차 증가하고 있다.(1) 유방암의 완치를 위해서는 유방 변형근치절제술 또는 유방 부분절제술 및 술 후 항암화학요법과 방사선 치료가 시행되는데 각각 치료방법에 따라 국소재발률의 차이는 있지만 사망률에는 영향을 미치지 못한다.(2,3) 즉, 유방암 환자들에서 결국 술 후 보조적인 치료에도 불구하고 많은 환자들이 재발로 인하여 사망에 이르게 되는데 이는 국소재발로 인한 것보다는 폐, 골, 뇌 등 전신전이가 주를 이룬다. 술 후 보조요법을 시행받지 않을 경우, 액와림프절에 전이가 있는 경우에는 약 75%, 전이가 없는 경우에는 약 30%가 전신전이로 인하여 사망하게 된다. 이와 같은 원격전이의 재발 원인은 진단 당시 이미 존재하는 미세전이에 기인하는 것으로 알려져 있다.(2,3) 따라서 수술 당시 존재하는 미세전이에 대한 전신적인 치료가 생존율을 의미 있게 증가시켰으나 여전히 원격전이로 인해 사망에 이르는 환자들이 상당 수 존재한다. 이는 대부분의 술 후 항암화학요법에 대한 세포의 내인성 혹은 획득성 저항성과 관련이 있다.(2-4) 이에 국소 진행성 또는 염증성 유방암 환자의 치료 성적을 향상시키는 방법의 하나로써 외과적 치료 전에 항암화학요법을 시행하는 선행항암화학요법이 시행되고 있다. 선행항암화학요법의 이론적 배경은 다음과 같다. 첫째, 술 전 항암제를 투여함으로써 수술 후 미세전이가 급격히 증식되는 것을 최소화할 수 있다. 둘째, 암종의 크기

책임저자 : 장일성, 대전시 중구 대사동 640번지
☎ 301-721, 충남대학병원 외과
Tel: 042-220-7175, 301-721, Fax: 042-257-8024
E-mail: gslab@cnuh.co.kr
접수일 : 2003년 7월 18일, 게재승인일 : 2003년 9월 23일

가 비교적 적은 상태인 초기에 항암제를 투여함으로써 항암제에 대한 저항성의 발생을 최소화할 수 있다. 셋째, 선행항암화학요법을 시행하여 원발종양의 크기를 감소시킴으로써 유방 보존수술의 가능성을 높일 수 있다. 넷째, 항암화학요법에 대한 반응을 평가하여 외과적 치료 후 보조요법에 사용한 약제를 선택하는 데 도움을 줄 수 있다.(3-6) 수술 전 항암화학요법은 30~90%의 임상적 반응률과 10~35%의 환자에서 임상적 완전 관해를 보이며 Stage IIIA 환자에서는 40~60% 정도의 5년 생존율을 보고하고 있다.(7) 국소 진행성 유방암에 대한 수술 전 항암화학요법은 doxorubicin을 포함하는 요법이 주로 시도되었는데, 25-35% 정도의 환자에서 완전 관해와 75~90% 정도의 임상적 반응률을 보이며 병리학적 완전관해는 전체 환자의 10~20%에서 보고되었다.(3,6-10) 또한, paclitaxel이나 docetaxel을 포함한 수술 전 항암화학요법이 최근에 시도되고 있으며 11~33% 정도의 완전관해를 포함하여 85~100%의 환자에서 임상적 반응을 보고한 바 있다.(11-13) 따라서 저자들은 임상적 병기 III, IV의 유방암 환자에서 doxorubicin, docetaxel 수술 전 항암화학요법 후의 관해율과 항암화학요법의 치료 독성을 평가하고자 한다.

방 법

2001년 4월부터 2003년 7월까지 평균나이 47.2세인 18명의 환자를 대상으로 연구하였으며 환자들은 AJCC기준에 따라 임상적으로 병기 III, IV였으며 병기 IV인 환자는 6예로 1예는 간전이와 있었으며 5예는 전신골주사검사에서 골전이가 의심되는 환자였다. 18명의 환자는 모두 WHO 활동도(performance status)가 2 이하인 70세 이하의 환자였으며 치료 전 검사로는 신장, 체중, 병력, 이학적 검사, 심전도, 흉부 X-선사진, 전신골주사, 복부초음파, 일반혈액검사, 간기능검사, 소변검사, CA15-3, CEA, 유방초음파검사, 유방촬영술 등이 시행되었다. 수술 전 항암화학요법의 투약 방법은 doxorubicin 50 mg/m²를 생리식염수 100 ml에 혼합하여 약 15분에 걸쳐 정맥주사하고 매 3주마다 반복 시행하였다. Doxorubicin을 먼저 투여 후 1시간 후에 docetaxel을 투여했으며 docetaxel 75 mg/m²를 5% dextrose water 250 ml에 혼합하여 약 1시간에 걸쳐 정맥 주사하고 매 3주마다 반복 시행했다. 수술 전 항암화학요법의 독성에 따라 투여시기에 있어 약간의 변동이 있었으나 항암제의 용량을 줄이거나 중단한 경우는 없었다. Docetaxel의 과민 반응을 최소화하기 위해서 투여 전 처치로는 dexamethasone 8 mg을 경구 투여했으며 총 6회가 docetaxel 투여 전날, 당일 날, 다음 날에 걸쳐 투여되었다. Dexamethasone 투여 시 경구용 H2 blocker를 병용 투여하였다. 수술 전 항암화학요법은 술 전 3회를 원칙으로 했으며 반응이 있는 경우 3회를 추가하여 6회 실시 후 수술하는 것을 원칙

으로 했으며 반응이 없다고 판단된 경우나 환자의 상태, 항암화학요법의 독성에 따라 3~9회까지 실시하였다. 매번 선행 항암화학요법 시마다 이학적 검사를 시행했으며 반응률은 수술 전 항암화학요법 3회마다 이학적 검사, 혈액학적 검사, 유방 초음파, 항암 표시자 검사, 전신골주사, 혈청 생화학검사, 혈청 전해질검사로 비교 판정하였다. 결국, 반응률은 초기 초음파를 통한 임상적 병기와 술 후 병리학적 검사를 통한 병기로 비교분석하였다. 또한 수술 전 항암화학요법의 독성은 WHO 기준에 따라 호중구감소증, 열성 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증 등의 혈액학적 독성과 설사, 구내염, 오심 및 구토, 탈모 등의 비혈액학적 독성으로 나누어 비교 분석하였다.

결 과

18명의 치료 전 환자 특성은 Table 1과 같다. 환자의 평균 나이는 47.2세이었으며 치료 전 검사를 통한 임상적 병기는 III, IV인 환자를 대상으로 했다. 18명의 환자에서 시행된 항암화학요법은 총 97회로 평균 5.3회이며 범위는 3회에서 9회였다. 환자의 병기는 2002 AJCC TNM 병기에 따라 치료전 임상적 병기와 술 후 병리학적 병기에 적용했다. 이학적 검사와 초음파를 통한 종양의 크기는 평균 5.9 cm (2~12 cm)으로 T1은 1예, T2는 6예, T3는 4예였고 피부궤양이나 주위 피부결절이 있는 T4b는 5예였

Table 1. Patient characteristics

| Patient number | | 18 |
|-----------------------|------|---------------|
| Age (mean) | | 47.2 (26~70) |
| CTx cycle (mean) | | 5.3 (3~9) |
| Tumor diameter (cm) | | 5.9 (2~12 cm) |
| Stage | IIIA | 8 |
| | IIIB | 3 |
| | IIIC | 1 |
| | IV | 6 |
| | | |
| Primary tumor | T1 | 1 |
| | T2 | 6 |
| | T3 | 4 |
| | T4a | 0 |
| | T4b | 5 |
| | T4d | 2 |
| Clinical nodal status | N0 | 0 |
| | N1 | 1 |
| | N2 | 15 |
| | N3 | 2 |
| Metastasis | M0 | 12 |
| | M1 | 6 |

며 염증성 유방암은 2예였다. 이학적 검사를 통한 림프절은 고정되지 않은 경우가 1예, 고정된 경우가 15예였으며, 2예에서 쇄골상부림프절이 만져졌다. 초음파와 전신 골주사검사를 통해 발견된 원격전이는 1예에서 간전이기가 있었고 5예에서 골전이가 있었다. 각 병기에 따른 수술 전 항암화학요법의 횟수는 Table 2와 같다. 18명의 환자에서 IIIA 병기의 8예에서는 평균 4.7회, IIIB 병기의 3예에서는 평균 6.0회, IIIC 병기의 1예에서는 6.0회, IV 병기의 6예에서는 평균 6.0회 시행했다. 수술 전 항암화학요법에 따른 반응률을 알아보기 위한 검사로서 치료 전 이학적 검사와 유방 초음파촬영을 시행하였고, 항암화학요법 후 시행된 수술 후 조직검사 결과를 비교 분석하였으며 결과는 Table 3과 같다. 선행 항암화학요법의 반응 평가는 WHO 기준으로 평가하였으며 임상적 완전관해(cCR)는 이학적 검사 그리고 유방 촬영과 유방 초음파 촬영에서 유방의 원발 종괴 및 액와림프절 종대가 소실되며 이 상태가 4주 이상 지속되는 경우로 정의했고 이 중 병리학적 완전관해(pCR)는 술 후 조직검사에서 암세포가 없는 경우로 정의했다. 임상적 부분관해(cPR)는 유방 원발 종괴 및 액와림프절 종대의 가장 큰 직경과 이와 수직으로 교차하는 직경의 곱으로 계산된 종양의 면적의 합이 50% 이상 감소되며 4주 이상 감소가 지속되는 경우로 정의했고, 안정병변(cSD)은 계산된 종양의 면적의 합이 50% 미만 감소되거나 25% 미만으로 커진 경우였으며 진행병변(cPD)은 계

산된 종양의 면적이 25% 이상 커지거나 새로운 병변이 발생한 경우로 정의했다. 액와림프절은 수술 전 조직검사를 시행하지는 않았으며 초음파 소견상 모두 임상적으로 전이가 된 것으로 간주하였다. Table 3에서는 선행 항암화학요법을 시행받은 18명의 환자 중 수술을 받지 않은 1명을 제외한 17명의 환자를 통해 반응률을 비교하였다. 원발종양은 17명의 환자에서 임상적, 병리학적인 부분관해가 12명에서 보였으며 이중 2명은 minimal residual disease였고 10명은 macroscopic carcinoma였다. 17명의 환자 중 2명에서 임상적 완전관해를 보였으며 이 중 1명에서는 원발 종양과 액와림프절에서 병리학적 완전관해를 보였으며, 다른 1명에서는 원발부위의 병리학적 완전관해와 액와림프절의 병리학적 부분관해가 나타났다. 액와림프절은 임상적 완전관해와 병리학적 완전관해를 보인 경우가 4예, 임상적 부분관해가 림프절 1~3개인 경우는 7예, 림프

Table 2. Disease stage and number of cycle

| Stage | n=18 | Mean cycle |
|-------|------|------------|
| IIIA | 8 | 4.7 |
| IIIB | 3 | 6.0 |
| IIIC | 1 | 6.0 |
| IV | 6 | 6.0 |

Table 4. Downstaging after preoperative chemotherapy

| Pre-chemotherapy | | | n=18 | Post-chemotherapy | | | n=17 |
|------------------|-----------------------|--|-------------------|-------------------|-----------------------|--|------------------|
| Clinical stage | II III IV T0 | | 0 12 6 0 | Pathologic stage | CR II III IV | | 1 5 6 5 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Primay tumor | T1 T2 T3 T4 | | 1 6 4 7 | Primary tumor | T1 T2 T3 T4 | | 4 5 3 3 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Nodal status | N0 N1 N2 | | 0 1 15 | Nodal status | N0 N1 N2 | | 4 7 4 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | N3 | | 2 | | N3 | | 2 |

Table 3. Clinical & pathologic response

| Pathologic response | n=17 | pCR | cCR | cPR | cSD | cPD |
|--------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| No residual carcinoma | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Minimal residual disease | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Macroscopic carcinoma | 12 | 0 | 0 | 9 | 3 | 0 |
| Axillary lymph node | | | | | | |
| Negative | 4 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| 1~3 | 7 | 0 | 1 | 6 | 0 | 0 |
| 4~10 | 5 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 |
| >10 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

pCR = pathologic complete response; cCR = clinical complete response; cPR = clinical partial response; cSD = clinical stable disease; cPD = clinical progressive disease.

Table 5. Hematologic toxicity of preoperative chemotherapy (n=97)

| | Grade I | Grade II | Grade III | Grade IV |
|------------------|--------------|--------------|--------------|------------|
| Neutropenia | 6/n (6.2%) | 29/n (29.9%) | 18/n (18.6%) | 3/n (3.1%) |
| Anemia | 16/n (16.5%) | 35/n (36.1%) | 2/n (2.1%) | 2/n (2.1%) |
| Thrombocytopenia | 2/n (2.1%) | 0 | 0 | 0 |

절 4~10인 경우는 4예에서 나타났으며 안정병변은 림프절 4~10개와 림프절 10개 이상인 경우에서 각각 1예씩이었다. 따라서 선행 항암화학요법에서 원발종양의 임상적, 병리학적 완전관해는 11.8% (2/17)이고 임상적 부분관해는 70.6% (12/17)였고 림프절의 임상적 병리학적 완전관해는 23.6% (4/17)였으며 임상적 부분관해는 64.7% (11/17)였다. 즉 원발종양과 림프절의 반응률은 각각 82.4% (14/17), 88.3% (15/17)였다. 진행성 유방암 환자에서 선행 항암화학요법에 따른 병기감소(downstaging)는 Table 4와 같다. 유방암 환자의 병기감소는 원발 종양 및 림프절의 병기감소를 통해서 이루어진다. 치료 전 원격전이에서 간전이와 있었던 1예는 수술을 받지 않았으며 9차례의 항암화학요법 후 시행한 유방검사와 간 초음파 촬영에서 임상적인 완전관해가 있었으며 5예의 골전이 환자에서는 3명에서 임상적인 부분관해가 있었고 나머지 2명은 원발병소에서 안정병변이 있었으나 원격전이 병소에 대한 전신 골주사 검사에서는 호전이 있었다. 수술 전 항암화학요법에 따르는 독성을 WHO 기준에 따라 혈액학적 독성과 비혈액학적인 독성으로 분류하였으며 각각 Table 5와 Table 6과 같았다. 호중구감소증은 총 97회의 항암화학요법 중 Grade I은 6회(6.2%), Grade II는 29회(29.9%), Grade III는 18회(18.6%), Grade IV는 3회(3.1%)였으며 이 중 열성 호중구감소증은 13회(13.4%) 정도였다. 혈액학적 독성으로 인하여 1예에서는 항암화학요법 3회 실시 후 수술하였으며 7명의 환자에서 12번의 항암스케줄의 변동이 있었으나 GM-CSF, G-CSF의 보조요법으로 항암제 용량의 변동 없이 유지되었다. 빈혈은 Grade I, II에서 16회(16.5%), 35회(36.1%)였으며 Grade III, IV는 각각 2회(2.1%)였다. 혈소판 감소증은 Grade I에서 2회(2.1%) 정도로 미미했다. 따라서 의미 있는 Grade III 이상의 혈액학적 독성은 25.9%였다. 선행 항암화학요법으로 인한 비혈액학적 독성으로는 설사, 구내염, 오심 및 구토 등이 경미하게 각각 20회, 38회, 18회 등으로 Grade I, II 정도에서 있었으며 감염은 총 97회 중 5회(5.2%)는 Grade I, II 정도였다. 정맥 내 항생제 투여를 필요로 하는 Grade III는 10회 정도였으며 항생제로 비교적 잘 조절되었다. 그외 탈모는 모든 환자에서 나타났으며 전처치로 인해 폐부종은 경미했으며 체중증가는 대부

Table 6. Nonhematologic toxicity of preoperative chemotherapy (n=97)

| | Grade I & II | Grade III | Grade IV |
|------------------|--------------|--------------|----------|
| Infection | 5/n (5.2%) | 10/n (10.3%) | 0 |
| Diarrhea | 20/n (20.6%) | 0 | 0 |
| Oral mucositis | 38/n (39.1%) | 0 | 0 |
| Nausea, vomiting | 18/n (18.5%) | 0 | 0 |

분의 환자에서 나타났다. 선행항암화학요법 후 수술방법은 17명의 환자 중 16명에서는 유방 변형근치절제술을 시행하였으며 이 중 2명에서는 피부괴사로 인해 피부이식을 시행했다. 1명은 유방 부분절제술과 감시림프절 생검술을 시행했다. 또한, 유방 변형근치절제술을 시행한 16명 중 수술 전 항암화학요법을 3회만 실시했던 1명에서는 수술 후 6개월 후에 유방전절제를 시행한 부위의 국소재발로 인해 국소절제술을 시행했다. 유방 변형근치절제술을 시행한 16명의 환자에서 2명은 양쪽 유방암이었으며 1명은 양쪽 유방 변형근치절제술을, 1명은 좌측유방 변형근치절제술과 우측유방 부분절제술 및 감시림프절 생검을 시행하였다. 골전이가 의심되었던 5명의 환자에서 선행 항암화학요법 후 시행한 골주사 검사를 통해서 골전이의 소견이 감소되었음을 확인하였고 더불어 유방종양의 병기 감소로 유방보존수술이 가능하였다. 또한 1명의 간전이가 있었던 환자는 본인의 거부로 인해 수술을 시행하지 않았지만 유방의 종양과 간 전이의 종양이 9차례의 항암화학요법 후 검사에서 모두 소실되었음을 확인했다.

고 찰

1970년대부터 유방근치절제술을 포함한 국소적 치료 외에도 유방암의 전신치료의 이점은 오랫동안 인식되어 왔다. 보조적 항암화학요법으로 생존율이 증가하면서 항암제 및 호르몬제의 투여에 관심이 증가하게 되었다. 수술 전 화학요법은 1970년대에 처음으로 보고(14,15)된 이래로 종괴의 크기 감소와 더불어 유방보존술을 시행할 수 있게 하였으며 이에 따라 유방암 환자의 질적인 삶의 향상을 가져다 주었고, 생존연장의 치료 효과를 얻게 되었다. 수술 전 화학요법의 목적은 병기를 감소시켜 유방보존수술을 가능하도록 하고 수술이 불가능한 환자의 수술 가능성을 증가시키며, 항암제 내성 세포군이 발현되기 전에 미세전이를 조기에 치료하여 원격전이를 예방하고, 수술 중 종양세포의 수술 중 확산의 위험을 감소시켜 국소재발의 위험을 감소시키며 종양의 항암제에 대한 반응도를 측정할 수 있는(16) 반면, 병기의 감소로 인한 치료의 혼돈, 즉 전신치료를 위한 환자 선택에 필요한 종양의 크기, 액와

림프절, 조직학적 분화도와 같은 전통적인 예후인자의 소실, 수술만으로 치료될 수 있는 환자의 과잉치료와 화학요법에 효과가 없는 유방암 환자의 치료를 지연시킬 수도 있는 점이 단점으로 지적되고 있다. 선행 항암화학요법으로 인한 종양과 액와 림프절의 병기 감소를 측정함에 있어 최근에는 수술 전 화학요법 전에 감시림프절 생검을 시행하여 정확한 액와 병기 결정(axillary staging)을 하기도 하나, (17) 본 연구에서는 치료 전 이학적 검사 및 초음파촬영과 치료 후 조직검사를 비교하여 수술 전 항암화학요법으로 인한 종양과 액와 림프절의 병기 감소를 측정하였다. Table 4에서 본 바와 같이 치료 전 병기 III에 해당되었던 12명의 환자가 치료 후 수술로 인한 조직검사 결과에서는 완전관해가 1명, 병기 II가 5명, 병기 III가 6명이었다. 그러나 좀 더 정확한 반응을 측정하기 위해서는 치료 전에 액와 림프절에 대한 새로운 검사 방법이 이루어져야 할 것이다.

항암화학요법은 단독요법보다는 복합요법이 더욱 효과적인 것으로 증명되었으며 (18), 항암화학요법제의 선택은 환자의 상태나 독성, 기존질환의 존재 여부, 폐경 여부 등 여러 요소들을 고려하여 결정하게 된다. 현재까지 알려진 복합요법으로는 alkylating 약제인 cyclophosphamide와 doxorubicin 및 5-fluorouracil (CAF), 혹은 methotrexate 및 5-fluorouracil (CMF) 요법을 비롯하여 MMM (mitozantrone, methotrexate, mitomycin-C), CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine), AVCF (doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, 5-fluorouracil), AC (doxorubicin, cyclophosphamide) 등의 다양한 복합 항암화학요법제가 사용되어져 왔다. 현재 보조적 항암화학요법의 1차적인 약제로는 anthracycline 계열, 2차 약제로는 taxane 계열, 3차 약제로는 gemstastine이나 capecitabine을 고려하고 있다. Bonadonna 등 (19)의 연구에서 종괴의 크기가 3 cm 이상인 경우에서 FAC 요법을 사용하여 78%의 전체 반응률과 21%의 임상적 완전관해를 보고하였고, 병리학적 완전관해의 경우도 4%로 조사되었다. 또한 전이성 유방암에서 doxorubicin과 docetaxel (AT) 복합 항암화학요법과 doxorubicin과 cyclophosphamide (AC) 복합 항암화학요법을 비교한 결과 반응률은 64.9% 대 50.3%로 AT군에서 의미 있게 높았고 ($P=0.009$), 질병 진행까지의 중앙기간은 37.3주 대 31.9주로 AT 군에서 의미 있게 길었다. (20) 따라서 이런 결과를 토대로 본 연구에서는 국소 진행된 유방암과 원격 전이된 유방암 환자에 있어 docetaxel과 adriamycin을 이용한 선행 항암화학요법을 시도했으며 그 결과 원발종양의 반응률은 약 82.4%, 림프절의 반응률은 88.4%였고 각각의 완전관해는 11.8%와 23.6%였다. 이는 Buzdar 등이 발표한 결과와 비슷하였으며 adriamycin과 cyclophosphamide의 병합요법보다는 adriamycin과 docetaxel의 병합요법이 유방암의 종양에 대한 반응률이 더욱 높은 것을 의미했고 또한

수술 전에 투여함으로 인해서 여러 다른 이점을 얻을 수 있었다. 수술 전 항암제의 사용은 종양의 생물학적 성질의 변화를 초래할 수 있으며 이는 항암제의 치료에 대한 효과 판정을 위해서 무병 생존이나 생존율과의 관계를 토대로 더욱 연구되어야 할 것이다. (21)

연구가와 임상이가 직면하게 되는 과제 중에는 반응률의 향상 외에도 독성의 조절이다. von Minckwitz 등은 42명의 환자를 대상으로 doxorubicin과 docetaxel로 선행화학요법을 시행하여 2명(5%)의 환자에서 병리학적 완전관해를 보고하였으며 grade IV 독성은 나타나지 않았고 grade III 독성은 탈모(95%), 기면(17%), 식욕부진(10%), 구내염(7%), 백혈구감소증(2%), 피부 낙설(5%), 감염(5%), 운동성 신경증(2%), 오심(2%)으로 보고하였다. (22) 본 연구에서는 18명의 환자를 대상으로 doxorubicin과 docetaxel의 선행요법으로 11.3%의 병리학적 완전관해율을 얻었으며, 혈액학적 독성은 호중구감소증이 grade III 이상인 경우가 21.7%, 빈혈은 grade III 이상인 경우가 4.2%였으며 혈소판감소증은 grade I이 2.1%였으며 GM-CSF, G-CSF로 tolerable 했다. 그 외 비혈액학적 독성인 설사, 구내염, 오심, 구토 등은 grade I-II로 나타났고 감염은 grade III에서 10.3%로 나타났으나 항생제 주입으로 인해 비교적 잘 조절되었다.

본 연구는 진행성 유방암에서 docetaxel과 adriamycin을 통한 선행화학요법의 반응률과 독성을 알아보려고 시도했다. 반응률은 환자의 병기가 비록 III, IV이었지만 완전관해율이 종양과 액와림프절에서 각각 11.8%와 23.6%로 비교적 좋은 성적을 나타냈다. 비록 환자군의 수가 적었지만 본 논문의 결과에 따르면 docetaxel과 adriamycin의 선행화학요법은 국소적으로 진행된 유방암 환자와 원격 전이된 유방암 환자에서도 비교적 좋은 결과를 보였다. 이는 앞으로 더욱 많고 광범위한 환자군으로 선택된 연구 진행을 통해서 무병생존율, 5년 생존율 등을 연관해서 알아보아야 하며 그에 따른 예후 인자와 예측 인자와의 연관성을 알아보아야 할 것이다.

결 론

국소 진행된 유방암과 원격 전이된 유방암 환자에 있어 docetaxel과 adriamycin을 이용한 수술 전화학요법을 통해서 원발종양의 반응률은 약 82.4%였고 림프절의 반응률은 88.4%였다. 또한 선행화학요법을 통한 완전관해율은 종양과 림프절에서 각각 11.7%와 23.6%였다. Docetaxel과 adriamycin의 병용요법으로 인한 부작용은 일부 있었으나, 일정기간 후 모두 호전되었고 부작용으로 인해 치료를 중단한 경우는 한 예도 없었다.

REFERENCES

- 1) Bae JM, Won YJ, Jung KW, Suh KA, Ahn DH, Park JC. Annual report of the central cancer registry in Korea-1999; based on registered data from 128 hospitals. *Cancer Research and Treatment* 2001;33:367-72.
- 2) Osborne CK, Ravdin PM. Adjuvant systemic therapy of primary breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Disease of the breast*. second ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p.599-632.
- 3) Abeloff MD, Lichter AS, Niederhuber JE. Breast. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, editors. *Clinical Oncology*. second ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.2051-2159.
- 4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer; An overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
- 5) National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Statement: Adjuvant therapy for Breast Cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979-89.
- 6) Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Treatment of Locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Disease of the breast*. second ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p.645-60.
- 7) Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412-79.
- 8) Merajver SD, Weber BL, Cody R. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer. The University of Michigan experience. *J Clin Oncol* 1997; 15:2873-81.
- 9) Fisher B, Bryant J, Wolmark N. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-85.
- 10) Kuerer HM, Newman LA, Smith TL. Clinical course of breast cancer patients with pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460-9.
- 11) Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412-7.
- 12) Gradishar WJ, Loh K, Erban J. Preliminary results from a phase II study of taxotere as primary chemotherapy followed by doxorubicin and cyclophosphamide in stage III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;46:74(abstr.).
- 13) von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Edidtmann H, Hilfrich J, et al. Study Groups. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 2001;19:3506-15.
- 14) Bonadonna G. Primary chemotherapy to avoid mastectomy on tumors with diameter of three centimeter or more. *Journal of the National Cancer Institute* 1990;82:1539-45.
- 15) Broadwater JR, Edwards MJ, Kuglen C, Hortobagyi GN, Ames FC, Balch CM. Mastectomy following preoperative chemotherapy. Strict operative criteria control operative morbidity. *Ann Surg* 1991;213:126-9.
- 16) Haagensen CD, Bodian C. A personal experience with Halsted's radical mastectomy. *Ann Surg* 1984;199:143-50.
- 17) Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, Merajver S, Cimmino VM, Dielhl KM, et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2003;186:102-105.
- 18) Piccart MJ, de Valeriola D, Paridaens R, Balikdjian D, Mattheiem WH, Loriaux C, Arrigo C, Cantraine F, Heuson JC. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988;62:2501-6.
- 19) Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Salvadori B. Primary chemotherapy in surgically respectable breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1995;45:227-43.
- 20) Nabholz JM, Falkson G, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S. International TAX306 Study Group. A phase III trial comparing doxorubicin (A) and docetaxel (T) (AT) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 Abstract #485.
- 21) Vincent-Salomon A, Jouve M, Genin P, Freneaux P, Sigal-Zafrani B, Caly M, et al. Her2 status in patients with breast carcinoma is not modified selectively by preoperative chemotherapy and is stable during the metastatic process. *Cancer* 2002;94:2169-73.
- 22) Von Minckwitz G, Costa SD, Eiermann W, Blohmer JU, Tulusan AH, Jackisch C, et al. Maximized reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel. *J Clin Oncol* 1999;17:1999-2005.
- 23) Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, Moiseyenko VM, Ivanova OA, Seleznev IK, et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol* 1994;5:591-5.
- 24) Gradishar WJ. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer. *Oncology* 1997;11:15-8.
- 25) Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Dhingra K, Hunt KK, Buchholz TA, et al. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. *Cancer J Sci Am* 1998;4:230-6.

- 26) Valero V. Primary chemotherapy with docetaxel for the manage of breast cancer. *Oncology* 2002;16:35-43.
 - 27) Gradishar WJ. Primary chemotherapy with docetaxel in breast cancer. *Clin Brast Cancer* 2001;2 Suppl 1:S31-5.
 - 28) Costa SD, von Minckwitz G, Raab G, Blohmer JU, Dresel V, Eidtmann H, et al. The role of docetaxel (Taxotere) in neo-adjuvant chemotherapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1999; 26(3 suppl 9):24-31.
-