

유방암의 수술 후 보조화학요법

원자력병원 외과

백남선 · 노우철

= Abstract =

Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

Nam-Sun Paik, M.D., Woo-Chul Noh, M.D.

Department of Surgery, Korea Cancer Center Hospital

Breast cancer is one of the most common malignancies of lethal potential for women in the developed world. Over the past two decades, we have witnessed dramatic advances in the treatment of breast cancer. The golden age of adjuvant systemic therapy for breast cancer began in early 1970s. The early results of the initial clinical trials raised both hopes and innumerable controversies. More importantly, they stimulated many physicians to set up further prospective trials to confirm or rule out the validity of different hypotheses. The initial adjuvant therapy trials used chemotherapy to treat women with lymph node positive cancer. These trials clearly demonstrated a disease-free and overall survival benefit for women receiving combination chemotherapy in the adjuvant setting. These benefits were subsequently extended to women with lymph node negative disease and to women with steroid receptor positive breast cancer. More than 100 randomized clinical trials of breast cancer adjuvant therapy have now been completed. Many of these studies have had more than 20 years of patients follow-up, and firm conclusion can be drawn about the value of treatment in different patients subsets. Although many questions remain to be answered regarding the dose intensity of chemotherapy, the appropriate sequencing of chemotherapy agents, and the use of novel chemotherapy agents such as taxanes, sufficient information is available to conclude that appropriately administered adjuvant treatment does improve survival of patients with early-stage disease. (Korean J of Breast Cancer 1999; 2: 1~6)

Key Words: Breast Cancer, Adjuvant Chemotherapy

우선 화학요법을 처음으로 사용하게 된 역사적 배경을 보면 1898년 12월 Curie 부부가 라디움을

발견한 후 라디움을 암의 비수술적 요법으로 사용한 것이 기원이라 할 수 있으며, 이 때 수술요법에 대응하는 말로 화학요법(chemotherapy)이라고 처음 명명하게 되었다. Marie and Pierre Curie 부부는 이 업적으로 1903년 공동으로 노벨상을

연락처: 백남선, 139-706, 서울 노원구 공릉동 215-4
원자력병원 외과
Tel: (02) 974-2501, 970-1216 Fax. 972-2351

받았고 1911년 chemistry of radium으로 다시 노벨상을 수상하였으며 이 당시만 해도 radium은 만병통치약(panacea)의 하나로 간주되었다. 화학요법에 관한 또 다른 어원을 살펴보면 1909년 Paul Ehrlich가 “화학요법이란 감염성 질환이나 신생물을 치료하는 전신적 치료법을 말한다”라고 정의한 바 있다. 즉 당시 Ehrlich는 이전까지 불치병으로 알려져 있던 매독을 치료하는 데 있어 arsphenamine을 기적의 총알(magic bullets)이라고 말하였으며 이것을 화학요법이라고 명명한 바 있다.

그러나 오늘날과 같은 암의 치료로서의 화학요법이 시작된 것은 1942년 2차 대전 당시 독가스로 사용되었던 nitrogen mustard를 예일대학의 Dr. Gilman이 림프육종(lymphosarcoma)에 사용한 것이 효시가 되고, 1948년 Dr. Farber가 antifolate인 amonopterine을 급성 백혈병의 치료에 사용한 것으로 암 치료에 있어 화학요법의 장을 열었다고 할 수 있다. 그 이후 암 치료에 있어 보조화학요법(adjuvant chemotherapy)의 정의는 암 수술 후 존재하는 미세전이암 세포를 죽이거나 성장을 억제시키기 위한 전신화학요법제의 투여를 의미하고 있다.

유방암은 모든 고형암종 중에서 이와 같은 보조화학요법에 관한 연구가 가장 오랫동안 활발히 이루어진 암이다. 유방암에서의 보조화학요법이 적용된 역사적 배경은 1894년 Halsted는 유방암은 국소질환으로 암의 전파는 직접 침습(by direct invasion)에 의하거나 림프선을 따라 진행(via lymphatics) 된다는 가정하에 근치유방절제술(radical mastectomy)만이 유방암을 완치시킬 수 있다고 생각했었으나 근치적 유방절제술 후에도 10년 생존율이 12%밖에 되지 않음을 관찰하였다. 그 후 Urban 등은 더욱 광범위한 수술인 확대근치유방절제술(extended radical mastectomy)을 시행했으나 환자의 QOL(quality of life)만 나빠졌을 뿐 생존율을 증가시키지는 못하였다. 따라서 유방암은 대부분 진단 당시 전이된 유방암 세포가 이미 존재하고 이러한 세포가 자라서 원격전이의 양상을 보일 것이라는 개념이 생기기 시작하였고, 이러한 개념을 바탕으로 보조화학요법에 관한 시도가 시작되었다. 유방암에서 보조화학요법에 관한 첫 시도는 1958년부

터 시작된 NSABP B-01 연구로¹⁾ thiotepa를 수술한 날부터 3일간 투여한 군과 수술만 시행한 군을 무작위로 나누어 비교하였다. 결과에서 환자에 따라 화학요법에 대한 반응이 다양하게 나타났으며 화학요법에 의해 생존율이 향상될 가능성이 제시되기는 하였으나 많은 주목을 받지는 못하였다. 돌이켜 보건데 단독요법이면서도 3일간이라는 짧은 기간의 투여가 잘못되었던 것으로 받아들여지고 있다. 그후 1970년대 초까지는 보조화학요법에 관한 뚜렷한 발전은 없었다.

1975년 Fisher 등²⁾은 수술 후 L-PAM(melphalan)을 6주 간격으로 5일씩 2년간 사용한 군에서 수술만 받은 군에 비하여 무병 생존율 및 전체 생존율이 의미 있게 향상함을 관찰하였으며(NSABP B-05) 특히 폐경 전, 림프절 전이가 있는 환자에서 효과가 있음을 발표하였다. 한편 Milan의 Bonadonna 등³⁾은 1973년 2월부터 1975년 9월까지 386명의 환자를 대상으로 무작위 연구를 시행하여 그 결과를 1976년에 발표하였다. 이 연구에서는 림프절 전이가 있는 유방암 환자를 수술만 시행한 군과 수술 후 CMF(cytosan + methotrexate + 5FU)의 화학요법을 12개월간 시행한 군으로 나누어 비교해 본 결과 CMF군에서 생존율이 의미 있게 증가함을 증명하였고 이후 CMF요법은 현재까지도 유방암의 보조화학요법에 있어 가장 표준적인 요법의 하나로 자리잡고 있다. 또한 이러한 생존율의 증가는 10년 이상 추적한 결과에서도 계속 확인되었으며, 6개월간의 치료와 12개월간의 치료가 효과면에서 거의 동일하여⁴⁾ 오늘날에는 6개월의 CMF요법이 표준화학요법으로 받아들여지고 있다. 여담이지만 CMF regimen은 1974년 Broders 등 먼저 발표했었으나 무작위 연구가 이루어지지 않아 결과가 신빙성 있게 받아들여지지 못하였다. 결국 NSABP B-05의 L-PAM이나 Milan의 CMF요법을 통해 림프절 전이가 있는 유방암 환자의 생존율을 향상시킬 수 있음이 증명되어 유방암의 보조화학요법이 중요시되었다. CMF는 이미 진전된 전이성 유방암의 치료로 어느 정도 인정을 받고 있던 상태였고 치료기간이 L-PAM의 2년에 비하여 짧다는 점, L-PAM은 장기간 투여

시 백혈병의 발생 우려가 있다는 점 등 때문에 L-PAM보다는 CMF가 널리 통용되게 되었다.

Bonadonna는 1970년대를 유방암의 보조화학요법의 황금기(Golden Age)라고 하였으며 1970년대에 이루어진 유방암의 보조화학요법에 관한 이러한 시도들은 유방암 치료에 관한 많은 희망과 많은 논란거리를 동시에 제공하였다. 이러한 결과들을 바탕으로 1985년 NIH Consensus Conference에서는 유방암의 보조화학요법에 관하여 다음과 같은 잠정적인 결론을 내린 바 있다⁵⁾.

1) 림프절 전이가 있는 폐경 전 여성은 호르몬 수용체 존재에 상관없이 복합보조화학요법(combination chemotherapy)이 필요하다.

2) 림프절 전이가 있는 호르몬 수용체 양성, 폐경 후 여성은 타목시펜 치료를 받는다.

3) 림프절 전이가 있는 호르몬 수용체 음성, 폐경 후 여성은 보조화학요법을 고려한다.

그러나 이 당시까지는 림프절 전이가 없는 유방암의 보조화학요법에 관하여는 결론을 내릴 수가 없었으며 따라서 이에 대한 고민이 시작되었다. 1989년 Fisher 등⁶⁾이 발표한 NSABP B-13은 림프절 전이가 없고 ER 음성인 환자를 대상으로 수술만 시행한 군과 수술 후 MTX와 5-FU로 치료를 받은 군을 무작위로 비교하였다. 이 결과 림프절 전이가 없는 유방암도 ER 음성인 경우 보조화학요법에 의해 생존율이 증가함이 확인되었다. 또한 1992년 Bonadonna 등⁴⁾도 ER 음성이며 림프절 전이가 없는 유방암에서 수술 후 CMF요법을 시행한 군과 수술만 시행한 군에 비하여 무병 생존율 및 전체 생존율이 증가함을 보고하였다. 또한 CMF군과 MTX→5FU군을 무작위 비교한 NSABP B-19 연구에서는 49세 이하의 젊은 여성에서 CMF군의 무병 생존율이 MF군에 비하여 의미 있게 높음을 보인 바 있다⁷⁾.

이러한 결과를 바탕으로 1990년 NIH Consensus Conference에서는 림프절 전이가 없는 유방암 환자도 수술 후 보조화학요법을 받지 않으면 재발의 위험성이 높은 고위험군(high-risk group)이 있으며 이런 군은 화학요법을 받음으로써 재발위험을 감소시킬 수 있으나 부작용이 생길 수 있고 QOL

이 떨어지므로 이를 고려하여야 한다고 하였다.

조기 유방암의 화학요법, 호르몬요법 및 면역요법 등의 전신치료에 대해서 1990년대 초까지도 여러 가지 의견이 주장되고 있었는데 1992년 EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group)에서는 그 당시까지 이루어졌던 133개의 무작위 전향적 연구에 포함된 31,000명의 재발 환자와 24,000명의 사망 예가 포함된 75,000명 환자의 결과를 분석(meta-analysis)하여 그 결과를 보고하였다⁸⁾. 결과는 복합화학요법을 받은 군이 대조군에 비하여 무병 생존율 및 전체 생존율이 의미 있게 높았고($p < 0.00001$), 이와 같은 생존율의 증가는 림프절 전이가 없는 군에서도 의미 있게 나타났다.

EBCTCG의 분석 결과를 요약하면 다음과 같다.

1) 유방암 환자의 수술 후 보조화학요법 및 호르몬요법은 환자의 재발률과 사망률을 모두 줄여주며 이러한 이점은 10년 이상 추적한 결과에서도 나타난다.

2) 이러한 이점은 림프절 전이가 없거나(no), 몇 개 안 되거나(a few) 혹은 많은(many) 군 모두에서 거의 동등하게 나타난다. 다만 림프절 전이가 있는 환자가 재발의 확률이 많기 때문에 보조화학요법에 의한 절대적 이익(absolute benefit)이 더 높다.

3) 한번의 치료(a single cycle of therapy)는 계속되는 여러 번의 치료(consecutive multiple cycles of therapy)보다 효과가 확실히 떨어지며, 치료기간은 6개월이 이상적이고 일 년 이상 치료기간을 연장하는 것의 이득은 없다(호르몬요법 및 면역요법은 치료 기간을 더 요함).

4) ER 양성인 환자에서는 화학요법 단독이나 호르몬요법 단독의 치료보다는 두 가지의 복합치료가 더 좋은 결과를 가져온다.

이와 같이 70년대부터 90년대 초반에 걸쳐 이루어진 크고 작은 많은 무작위 임상시험을 통해 림프절 전이가 있는 유방암에서의 보조화학요법은 대조군에 비하여 무병 생존율 및 전체 생존율의 향상을 가져옴이 밝혀졌으며, 림프절 전이가 없는 유방암의 일부에서도 또한 수술 후 보조화

학요법에 의해 환자의 생존율이 증가함이 입증되었다. 이러한 결과를 토대로 1995년도 NIH Consensus Panel에서는 유방암의 보조화학요법에 관하여 다음과 같은 결론을 내린 바 있다⁹⁾.

림프절 전이가 없는 유방암에서는

1. 종양의 크기가 1 cm 이하이고 ER 양성, 분화등급 I의 조건을 모두 만족하는 최저위험군(minimal risk group)은 보조요법을 하지 않거나 타목시펜 치료만을 추천한다.

2. 종양의 크기가 1-2 cm, ER 양성, 분화등급 I,II의 조건을 만족하는 저위험군(good risk group)은 타목시펜을 추천한다(다른 호르몬요법이나 화학요법은 무작위 연구 중에 있는 음성군).

3. 종양의 크기가 2 cm 이상이거나, ER 음성 혹은 분화등급 II,III의 고위험군(high risk group)은 보조화학요법과 타목시펜의 단독 또는 병합요법을 추천한다.

림프절 전이가 있는 유방암에서는

1. 폐경 전, ER 양성은 화학요법±타목시펜
2. 폐경 전, ER 음성은 화학요법
3. 폐경 후, ER 양성은 타목시펜±화학요법
4. 폐경 후, ER 음성은 화학요법±타목시펜 치료를 각각 추천한다.

한편 1989년 Fisher 등은 ER 양성이고 림프절 전이가 없는 유방암에서 타목시펜을 이용한 보조호르몬요법이 대조군에 비하여 좋은 성적을 보임을 발표한 바 있었으나(NSABP B-14), 생존율면에 있어 그 차이는 만족할 만한 수준까지는 도달하지 못하였다¹⁰⁾. 따라서 유방암 중 가장 예후가 좋은 군으로 알려져 있는 림프절 전이가 없고 ER 양성인 유방암에서도 술후 보조화학요법이 생존율면에서 도움을 줄 수 있는지에 관한 연구가 1988년부터 1993년까지 이루어졌으며 그 결과가 1997년에 발표되었다(NSABP B-20)¹¹⁾. 결과는 림프절 전이가 없고 ER 양성인 유방암에서도 보조화학요법과 타목시펜 치료의 병행이 타목시펜 단독에 비하여 더 높은 무병 생존율 및 전체 생존율을 보이는 것으로 나타났으며, 이들은 보조화학요법으로 이익을 보지 못하는 소군을 찾아내지 못하였다. 따라서 Fisher 등은 지금까지의 연구 결

과를 토대로 유방암은 종양의 크기나 환자의 연령이나 ER 상태와 관계없이 모두 술후 보조화학요법의 적응증이 됨을 주장하였다. 그러나 이 연구에서는 종양의 크기가 1cm 이하인 최저위험군의 증례수가 충분치 않아 이러한 최저위험군에서의 보조화학요법의 효과는 아직도 논란이 지속되고 있으며 앞으로 풀어야 할 과제로 생각된다. 따라서 지금까지의 연구 결과를 토대로 한 유방암 보조화학요법에 관한 잠정적 결론은 최저위험군이나 환자의 전신상태가 매우 쇠약한 고연령층을 제외한 모든 유방암 환자는 종양의 크기, 환자의 연령, 림프절 전이 여부, ER 상태와 관계없이 수술 후 보조화학요법의 적응증이 되며 ER 양성이거나 50세 이상인 군은 여기에 타목시펜 등의 호르몬요법을 추가한다는 것으로 내려지고 있다.

가장 최근이라 할 수 있는 1998년 2월 스위스의 St.Gallen에서는 유방암의 보조화학요법에 관한 6차 consensus conference가 열렸으며 이 자리에서 제시된 유방암의 보조화학요법에 관한 지침은 Table 1에 기술된 바와 같다¹²⁾.

또한 최초에 수술적 절제가 가능한 1,2기의 유방암에서 수술 전 화학요법과 기존의 수술 후 화학요법의 효과를 비교한 NSABP B-18의 최종 보고가 최근 발표되었다¹³⁾. 이 결과에 의하면 술전화학요법이 이러한 군에서 더 많은 유방보존술을 가능하게 하였지만 무병 생존율 및 전체 생존율면에서 두 군 간에는 전혀 차이가 없었으며, 또한 여러 가지 예후인자를 바탕으로 환자의 예후를 미리 예측하는 정도에 있어서도 두 군 간에는 차이가 없었다. 따라서 진행성 유방암에서와 마찬가지로 조기유방암의 일부에서도 술전화학요법이 가능함을 주장하였으며 이에 관한 연구는 아직도 계속 중에 있다.

Anthracycline 계열의 doxorubicin은 단독 약제로서 전이성 유방암에서 가장 효과가 높은 약제 중의 하나이다. 이 doxorubicin을 포함한 복합화학요법(CAF, CEF or AC)은 림프절 전이가 있는 고위험군 환자의 보조화학요법으로 비교적 널리 쓰이고 있다. 그러나 doxorubicin을 포함한 복합화학요법이 표준 CMF요법에 비하여 성적이 우수하다는

Table 1. Adjuvant treatment for patients with breast cancer

Patient group	Node-negative			Node-positive
	Low risk	Intermediate risk	High risk	
Premenopausal ER+ or PgR+	Nil or Tam	Tam + chemotherapy	Chemotherapy + Tam	Chemotherapy + Tam
		Ovarian ablation ^a	Ovarian ablation ^a	Ovarian ablation ^a + Tam ^a
		GnRH analogue ^a	GnRH analogue ^a	GnRH analogue ^a + Tam ^a
				Chemotherapy + ovarian ablation (GnRH analogue) + Tam ^a
Premenopausal ER- and PgR-			Chemotherapy (+Tam) ^b	Chemotherapy (+Tam) ^c
Postmenopausal ER+ or PgR+	Nil or Tam	Tam (+chemotherapy)^b	Tam + chemotherapy^b	Tam + chemotherapy^b
Postmenopausal ER- or PgR-			Chemotherapy (+Tam)^c	Chemotherapy (+Tam)^c
Elderly	Nil or Tam	Tam	Tam	Tam
		If no ER or PgR expression:	If no ER or PgR expression:	
		Chemotherapy	Chemotherapy	Chemotherapy

Bold entries show treatments accepted for routine use at baseline in clinical trials. aTreatments still being tested in randomised clinical trials. bThe addition of chemotherapy is considered an acceptable option on the basis of evidence from clinical trials, but in older patients, a low relative risk of relapse and patient preference might justify the use tamoxifen alone. cThe addition of tamoxifen following chemotherapy might be considered for patients whose tumours are classified as ER- and PgR- but with some expression of either ER or PgR in the tumour. Abbreviations: ER, estrogen receptor; GnRH, gonadotrophin-releasing hormone; PgR, progesterone receptor; Tam, tamoxifen.

뚜렷한 증거는 아직 부족한 실정이며¹⁴⁾ 실제 임상에서 가장 많이 쓰이고 있는 보조화학요법이 CMF와 CAF임 고려해 볼 때 두 가지의 성적을 직접 비교한 연구가 많이 이루어지지 않았다는 사실은 의외라고 생각된다. 최근 doxorubicin은 erbB-2 발현이 높은 종양에서 더욱 효과가 있다는 사실이 밝혀지면서 erbB-2 발현이 높은 종양에서는 보조화학요법으로 doxorubicin을 포함한 복합요법을 권유하는 주장도 있고 이를 뒷받침하

는 후향적 연구결과도 발표된 바 있으나¹⁵⁾ 이는 앞으로의 전향적 연구를 통하여 검증을 받아야 할 부분이라 생각된다. 그 외에 전이성 유방암 환자에서 paclitaxel과 docetaxel 등의 taxoid 계열의 약제가 anthracycline에 저항성이 있는 종양에 대해 비교적 좋은 효과가 있음이 밝혀짐에 따라 진행성 유방암의 보조화학요법으로 이러한 taxoid 계열의 약제를 바탕으로 한 연구들이 최근 진행되고 있으며, 보다 좋은 결과가 기대되고 있다.

이와 같이 유방암에서의 수술 후 보조화학요법에 관한 연구는 다른 어떠한 고형종양에서보다 활발하게 이루어져 왔으며 유방암 환자의 생존율 증가에 많은 기여를 했다고 보여진다. 지금도 유방암에 관한 새로운 약제와 새로운 치료요법은 계속 연구되고 있으며 유방암을 정복하기 위한 노력은 끊임없이 진행되고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK: Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of cooperative investigations. Ann Surg 168: 337, 1968
- 2) Fisher B, Carbone P, Economou SG: L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer: A report of early findings. N Engl J Med 292: 117, 1975
- 3) Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 294: 405, 1976
- 4) Bonadonna G: Evolving concept in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. Cancer Res 52: 2127, 1992
- 5) Clifford A, Norton H, Norton L: Adjuvant drug therapy for operable breast cancer. Seminars in oncology 23: 475, 1996
- 6) Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV, Bowman D et al: A randomizes clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen receptor negative tumors. N Engl J Med 320: 473, 1989
- 7) Fisher B, Dignam A, Mamounas EP, Costantino JP et al: Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node negative breast cancer patients with estrogen receptor negative tumors. J Clin Oncol 14: 1982, 1996
- 8) Early breast cancer trialist's collaborative group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. Lancet 339: 71, 1992
- 9) Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH et al: Meeting highlight: International consensus panel in the treatment of primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 87: 1441, 1995
- 10) Fisher B, Costantine J, Redmond C, Poisson R et al: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen receptor positive tumors. N Engl J Med 320: 479, 1984
- 11) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A et al: Tamoxifen and chemotherapy for lymph node negative, estrogen receptor positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 89: 1673, 1997
- 12) Goldhirsh A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ: Meeting highlight: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 90: 1601, 1998
- 13) Fisher B, Bryant J, Wolmark N: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 16: 2672, 1998
- 14) Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD et al: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with node-positive breast cancer. J Clin Oncol 16: 2651, 1998
- 15) Paik SM, Bryant J, Park CH, Fisher B et al: erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node positive, hormone receptor negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 90: 1361, 1998