

유방암 특집

## 유방암의 항암치료

이안복, 문병인

이화여자대학교 의학전문대학원 외과학교실

# Chemotherapy in Breast Cancer

Anbok Lee, Byung-In Moon

Department of Surgery, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Breast cancer is the second most common cancer in Korean women and its incidence has increased. Among the various treatment methods for breast cancer, chemotherapy plays an important role. The use chemotherapy to treat breast cancer began at the mid 20th century and first combination chemotherapy was conducted in mid 1970s. This chemotherapy reduced breast cancer mortality up to 25~30%, anthracycline and taxane based chemotherapeutic regimens are widely used. Chemotherapy could be classified to neoadjuvant, adjuvant and palliative setting according to its aim and role. In this review, various drug therapeutic options and their backgrounds are considered based on neoadjuvant, adjuvant and metastatic systemic therapies. (**Ewha Med J 2014;37(2):75-82**)

Received July 31, 2014  
Accepted August 25, 2014

**Corresponding author**

Byung-In Moon  
Department of Surgery,  
Ewha Womans University School of Medicine,  
1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu,  
Seoul 158-710, Korea  
Tel: 82-2-2650-5584, FAX: 82-2-2644-7984  
E-mail: mbit@ewha.ac.kr

**Key Words**

Breast neoplasms; Chemotherapy

## 서 론

유방암은 매우 다양한 생물학적 특성을 가지고 있으며, 이에 따른 치료도 발전해 왔다. 유방암의 치료법에는 여러 가지가 있으며, 이중 대표적인 것이 항암치료일 것이다.

19세기 후반 Halsted는 유방암 치료를 위하여서 근치적 유방암 절제술을 시행하였으나 수술을 시행 받은 환자의 10년 생존율은 약 12% 정도에만 머물렀으며, 이러한 결과는 확대 근치적 수술과 같은 더욱 광범위한 수술을 시행한 경우에도 차이가 없었다. 이에 대해 Fisher 등은 유방암은 진단 당시의 이미 미세전이 존재하며, 수술만 시행 받은 유방암 환자의 낮은 생존율은 이러한 미세전이에 기인한다고 제안하였다[1]. 유방암의 미세전이는 림프절 전이가 있는 경우에는 약 35~90%의 경우에 존재하며, 림프절 전이가 없는 경우에는 10~30% 정도에서 존재한다고 보고되고 있다[2].

이러한 배경을 바탕으로 수술 후 보조적 항암요법이 등장하였으며, 실제적으로 이는 수술 후 유방암의 사망률을 25~30%정

도 감소시키는 결과를 가지고 왔다. 유방암의 첫 보조 항암치료는 Watson과 Turner 등[3]에 의해 1958년 시행 되었으며, 현재 많이 쓰이고 있는 복합 항암요법의 경우 1976년 Bonadonna 등[4]에 의한 CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) 요법이 최초로 시행되었다. 현재의 항암요법은 anthracycline과 taxane 계통의 약물을 근간으로 한 복합 항암요법이 주를 이루고 있다.

항암요법은 시행 목적에 따라 수술 후에 잠재적 미세전이 성장을 억제하여 암의 재발을 막기 위한 보조요법, 수술 전 암의 크기를 최소화 하고 미세전이를 없애기 위한 신보강화학요법 과 전이성 환자들에게서 질병의 완화 및 삶의 질 향상을 위해 시행하는 완화 화학요법 등이 있다.

## 본 론

### 1. 신보강화학요법

신보강화학요법의 목적은 다음과 같다. 수술이 불가능한 국소진

행성 유방암을 수술이 가능하게 할 경우, 수술종양의 크기를 감소시켜 유방 보존술의 가능성을 증가시킬 경우, 환자의 사정으로 당장 수술이 불가능 할 경우 등에서 신보강화학요법을 시행할 수 있다. 이러한 점 이외에도 항암제에 대한 종양의 감수성 정도를 평가할 수 있으며, 항암제에 대한 종양의 반응 정도를 평가하여 환자의 예후를 판단하는 것이 가능하며, 또한 미세전이를 조기에 치료할 수 있다는 장점이 있다. 하지만 보조 화학요법과 비교하여서 예후의 차이는 없는 것으로 알려져 있다[5-7]. 그러나, 수술 전 항암요법을 시행함으로써 환자의 정확한 병기를 판단하기가 어려우며, 종양의 완전관해가 일어날 경우 수술 시 원발 종양의 위치 판단이 어려운 경우가 발생하기도 한다. 또한 항암치료 전 조직검사를 통하여서 유방암세포의 생물학적 특성을 검사하지 않았을 경우, 항암요법을 통하여 이러한 생물학적 특성이 변할 수 있으므로 정확한 종양 세포의 특성을 판별하기가 힘든 경우가 발생하기도 한다.

신보강화학요법은 anthracycline을 기본으로 하는 치료가 주가 되고 있으며, 최근에는 여기에 taxane을 추가하는 요법이 많이 시행되고 있다. 실제적으로 미국 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols (NSABP) B-27에 따르면 신보강화학요법을 시행한 환자들을 항암요법에 따라 비교해 보았을 때 AC (doxorubicin + cyclophosphamide) 요법을 받은 군보다 AC 항암치료 후 taxane (docetaxel)을 추가하여서 치료한 군에서 병리학적 완전관해율이 높은 것으로 보고되었다[8]. Taxane 시기에 대해서는 German Preoperative Adriamycin Docetaxel (GEPARDO) 그룹에서 연구를 시행하였다. 이 연구는 913명의 유방암 환자들을 대상으로 AC 시행 후 순차적으로 taxane (docetaxel) 항암치료를 시행한 군과 AT 항암치료를 결과를 비교 분석하였으며, 각각의 완전관해율이 14.3%와 7.0%로 AC후 taxane (docetaxel) 순차요법을 시행한 환자 군에서 완전관해율이 의미있게 높은 것으로 보고되었다( $P < 0.001$ ) [9]. 따라서 taxane 추가 요법의 경우 순차적 항암요법이 병행요법보다 결과가 우수한 것을 알 수 있다.

Anthracycline 및 taxane을 기본으로 한 항암요법의 회수에 관해서는 몇몇 연구가 있으며 이에 대해서는 3차 보다는 6차 항암요법을 시행하는 것이 병리학적 관해율이 높은 것으로 보고하였다(Fig. 1) [10,11]. Steger 등[10]은 292명의 환자들을 대상으로 epirubicin+taxane (docetaxel)을 3회 투여하였을 경우와 6회 투여하였을 경우의 병리학적 완전관해율을 비교하였으며, 이 결과 완전관해율이 7.7%와 18.6%로 6회의 신보강화학요법을 시행하였을 경우 완전관해율이 더 높은 것으로 나타났다( $P=0.0045$ ). Reitsamer 등[11]도 임상병기 2기와 3기의 환자들을 대상으로 하여 3주기와 6주기의 epidoxorubicin+taxane (docetaxel)의 반응을 평가하였으며 6주기의 항암요법에서 더욱 높은 관해율을 보고하였다.

최근 유방암의 분자 생물학적 연구가 많이 진행됨에 따라서 HER-2 양성 유방암에서 anthracycline 과 taxane 요법에 trastuzumab을 추가하여 항암요법을 시행한 임상 연구 결과가 보고되었으며, 이 결과 완전관해율이 31.7%로서 기존의 보고치인 15.7%보다 훨씬 좋은 결과를 보여 주었다[12]. 이러한 결과를 바탕으로 HER-2 양성 유방암에서 기존의 anthracycline 및 taxane 요법에 trastuzumab을 추가하는 것이 추천되고 있다[13].

이외에도 현재 유방암의 신보강화학요법으로 gemcitabine의 효과에 대하여 연구가 시행되고 있으나, 병리학적 관해율에는 크게 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다[14]. 또한 lapatinib이나 bevacizumab 같은 표적치료제를 함께 사용한 연구가 발표되고 있으나, 이에 대한 연구 결과는 좀 더 지켜봐야 할 것으로 생각한다[15,16].

## 2. 보조항암요법

보조항암치료 여부를 결정하는 데 있어서 가장 대표적인 권고안은 미국의 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 권고안[17], 유럽의 St. Gallen 권고안[18]과 한국유방암학회 권고

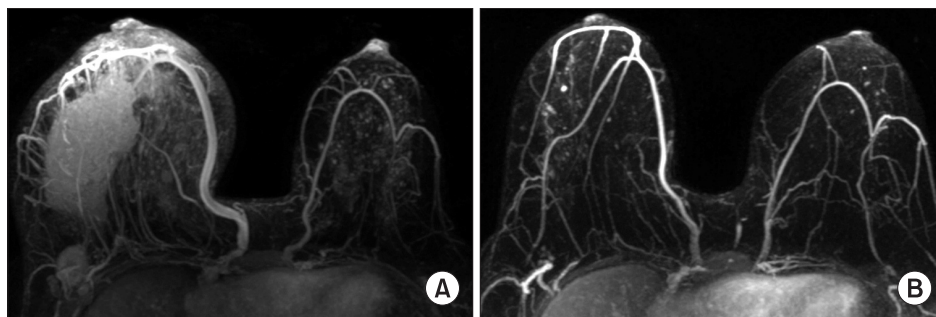


Fig. 1. Magnetic resonance imagings of 40-years-old woman, who was diagnosed with breast cancer and received 6 cycles of neoadjuvant AT (doxorubicin+docetaxel) chemotherapy. Pathologic complete response was identified after 6 cycles of neoadjuvant chemotherapy. (A) Before the neoadjuvant chemotherapy, tumor mass occupied over the half of right breast and axillary node is enlarged due to metastasis. (B) After 6 cycles of neoadjuvant chemotherapy, tumor mass and metastatic axillary nodes are completely resolved.

안[13] 등을 들 수 있다. NCCN 권고안과 한국유방암학회 권고안의 경우에는 2 mm 이상 크기의 암세포가 겨드랑이 림프절에 전이가 있는 경우에는 반드시 항암요법을 시행하는 것을 권고하고 있으며, 겨드랑이 림프절의 전이가 없거나 전이가 있더라도 2 mm 미만의 미세전이일 경우에는 종양의 크기와 특성에 따라서 항암 여부를 결정하도록 권고하고 있다. 종양의 크기에 관해서는 1 cm 보다 큰 경우에는 항암요법을 권고하고 있으며, 1 cm 이하의 경우에는 종양의 특성 및 겨드랑이 림프절의 미세전이 여부에 따라서 생략이 가능할 수도 있다고 권고하고 있다. 하지만 St. Gallen 권고안의 경우 항암치료를 생략할 수 있는 종양의 크기를 2 cm 기준으로 권고 하고 있다.

최근 우리나라도 고령화 사회로 진입하면서 고령의 유방암 환

자가 증가하고 있는 실정이며, 이들에게서의 보조 항암요법의 시행 여부를 결정하여야 하는 경우가 많다. 유방암에서의 항암요법은 대개 70세 이상의 고령의 환자들에게서 시행하지 않고 있으나, 경우에 따라서는 항암제의 종류에 따른 독성, 환자의 신체상태에 따라서 시행할 수도 있다. 하지만 이러한 경우에는 항암제의 독성 및 환자의 신체적 상황과 항암치료로 얻을 수 있는 환자의 이득을 고려하여 신중한 판단을 하여야 할 것이다. 유방암의 보조 항암요법에서 주로 쓰이는 항암제는 CMF 요법, anthracycline 기반요법, taxane 기반요법이 있다(Table 1).

1) CMF 요법

1970년대 중반 Bonadonna 등[4]은 겨드랑이 림프절 전이가 있

**Table 1.** Regimens for adjuvant chemotherapy [17]

Regimen	Drugs	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Route	Day	Interval and cycle
CMF (PO)	Cyclophosphamide	100	PO	1-14	28 days, 6 cycles
	Methotrexate	40	IV	1,8	
	5-Fluorouracil	600	IV	1,8	
CMF (IV)	Cyclophosphamide	600	IV	1,8	28 days, 6 cycles
	Methotrexate	40	IV	1,8	
	5-Fluorouracil	600	IV	1,8	
AC	Doxorubicin	60	IV	1	21 days, 4 cycles
	Cyclophosphamide	600	IV	1	
EC	Epirubicin	100	IV	1	21 days, 8 cycles
	Cyclophosphamide	830	IV	1	
FAC	5-Fluorouracil	500	IV	1,8 or 1,4	21 days, 6 cycles
	Doxorubicin	50	IV	1	
	Cyclophosphamide	500	IV	1	
CAF	Cyclophosphamide	100	PO	1-14	28 days, 6 cycles
	Doxorubicin	30	IV	1,8	
	5-Fluorouracil	500	IV	1,8	
FEC	5-Fluorouracil	500	IV	1,8	28 days, 6 cycles
	Epirubicin	60	IV	1,8	
	Cyclophosphamide	75	PO	1-14	
FEC100	5-Fluorouracil	500	IV	1,8	28 days, 6 cycles
	Epirubicin	100	IV	1,8	
	Cyclophosphamide	75	PO	1-14	
AC→taxane	Doxorubicin	60	IV	1	21 days, 8 cycles
	Cyclophosphamide	600	IV	1	1-4 cycles
	Paclitaxel/docetaxel	175/75	IV	1	1-4 cycles
					5-8 cycles
TAC	Docetaxel	75		1	21 days, 6 cycles
	Doxorubicin	50	IV	1	
	Cyclophosphamide	500	IV	1	
TC	Docetaxel	75	IV	1	21 days, 4cycles
	Cyclophosphamide	600	IV	1	

PO, per os; IV, Intravenous.

는 386명의 원발성 유방암 환자들을 대상으로 하여서, 이 중 207명의 환자들에게 수술 후 CMF 보조 항암치료요법을 실시하였다. 27개월의 추적 관찰 결과 CMF의 유효성을 입증하였으며, 이들 환자를 20년 추적 관찰한 결과 대조군과 비교하여 35%의 재발 위험을 감소와 24%의 사망률 감소 효과를 보여주었다[19]. CMF 요법과 anthracycline 기반요법의 효능성에 대한 연구로서는 NSABP B-15 및 B-23가 있다. NSABP B-15 연구의 경우 1개 이상의 겨드랑이 림프절 전이가 있는 2,194명의 유방암 환자들을 대상으로 4주기 AC 요법과 6주기의 CMF 항암요법을 시행하였으며, 이 결과 3년 무병 생존율 및 전체 생존율의 차이는 없으므로 나타났다[20]. NSABP B-23의 경우 2,008명의 겨드랑이 림프절 전이가 없는 환자들에게서 CMF 6주기 요법과 AC 4주기 요법을 비교 하였으며, 이 결과 역시 두 군간의 유효한 차이는 보이지 않았다[21]. CMF는 6주기 요법을 시행하고 있으며 투여 방법에는 경구 및 정맥 주사 방법이 있으며, 경구 투여 방법이 더욱더 효과적이다[2]. 최근 겨드랑이 림프절 전이가 있는 환자 군에서 AC, taxane 순차 요법의 효용성이 밝혀짐에 따라[22], CMF 요법은 겨드랑이 림프절 전이가 없는 조기 유방암 환자들을 대상으로 하여서 시행하고 있다.

## 2) Anthracycline 기반 항암요법

Anthracycline 계열의 약제로는 doxorubicin, epirubicin 등이 있으며, 이를 기반으로 한 항암요법은 AC (doxorubicin+cyclophosphamide), EC (epirubicin+cyclophosphamide), FAC (5-fluorouracil [FU]+doxorubicin+cyclophosphamide), FEC (5-FU+epirubicin+cyclophosphamide), CAF (cyclophosphamide+doxorubicin+5-FU) 등이 있다. Martin 등[23]은 985명의 근치적 유방암 수술을 받은 환자들을 대상으로 CMF와 FAC의 효과에 대해 비교연구를 시행하였으며, 이 결과 겨드랑이 림프절 전이가 있는 군에서만 FAC가 CMF 요법에 비해 5년 무병 생존율의 경우 2%, 7.5년 무병 생존율의 경우 5%의 생존 향상률을 보여주었다. 또한 전체 생존율에 있어서도 FAC 요법이 유의하게 높은 생존율을 보여주었다 ( $P=0.0378$ ).

Epirubicin을 기반으로 한 요법과 CMF 요법을 비교한 연구들을 살펴보면, 겨드랑이 림프절 양성인 환자들을 대상으로 EC 8주기와 CMF 6주기를 비교하였을 때 무병 생존율이나 전체 생존율의 차이는 보여주지 못하였다[24]. 하지만 FEC 6주기 요법과 CMF 6주기의 요법을 비교 분석하였을 때에는 겨드랑이 림프절 전이 여부에 상관 없이 FEC가 좀더 좋은 결과를 보여주었다[25-27]. 이상의 결과들을 종합하여 볼 때 림프절 전이 여부와 상관 없이 4주기 AC 요법이 6주기 CMF 요법과 비슷한 효과를 나타내는 것을 알 수 있었으며, 6주기의 FAC나 FEC 요법이 6주기의 CMF 요법 보다는 좀더 우수한 효과를 보이는 점을 알 수 있다.

Topoisomerase II  $\alpha$ 는 유전자 복제에 있어서 핵심적인 역할을 하는 효소이며, 이는 많은 항암치료제의 표적이 되고 있다. 이 효소의 유전자는 17번 염색체에 위치하고 있으며, 이는 HER-2/neu 종양유전자와 매우 가까이 위치하고 있다. 이러한 연관성 때문에 HER-2 양성 유방암의 경우 많게는 약 40% 정도에서까지 topoisomerase II  $\alpha$  유전자가 같이 과발현 된다. Doxorubicin의 경우 topoisomerase II  $\alpha$ 을 억제하여서 항암제로서의 기능을 하게 되며, 따라서 HER-2/neu가 과발현되는 유방암의 경우 topoisomerase II  $\alpha$  유전자 과발현이 같이 동반될 경우 다른 항암제 보다 높은 doxorubicin의 효과를 기대할 수 있다[28]. 하지만 모든 환자들에게서 이러한 유전자 검사를 시행할 수 없기 때문에 HER-2 양성 유방암의 경우 CMF보다는 anthracycline 을 포함한 항암요법을 시행하는 것을 권고하고 있다[13].

Anthracycline 계열의 항암제의 주요 부작용으로서는 심장 독성을 들 수가 있다. 이는 항암제의 누적 용량에 비례하게 되며, doxorubicin의 경우 누적 용량이  $450/m^2$ , epirubicin의 경우  $750/m^2$ 를 초과하는 경우 심부전의 위험성은 증가하게 된다. 심장 독성을 예방하기 위해 dexrazoxane을 anthracycline과 병용 투여할 수 있다[2].

## 3) Taxane 기반 항암요법

Taxane 계열의 약물로는 paclitaxel과 docetaxel이 있으며, 이들은 세포 분열 시 microtubule에 작용하여서 항암효과를 나타낸다. 이러한 taxane 약물을 포함하는 항암요법은 AC 4주기 후 taxane 4주기 요법(총 8주기), 6주기 TAC (docetaxel + doxorubicin + cyclophosphamide), 4주기 TC (docetaxel + cyclophosphamide) 요법 등이 있다.

보조항암요법으로서의 taxane의 효과는 Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9344 연구를 통하여서 보고되었다. 이 연구에서는 3,121명의 림프절 전이가 있는 환자를 대상으로 4주기 AC후 순차적으로 4주기 추가 paclitaxel 항암요법을 시행한 군과 시행하지 않은 군을 비교 분석을 시행하였다. 이 결과 추가 paclitaxel 항암요법 시행군에서 무병 생존율과 전체 생존율이 의미 있게 향상되었다[22].

TAC 요법의 경우 Breast Cancer International Group (BCIRG) 001 연구에서 FAC 요법과 비교분석을 시행하였다. 이 연구에서는 1,491명의 겨드랑이 림프절 양성인 환자를 대상으로 6주기의 TAC 요법과 6주기의 FAC 요법을 비교 분석하였으며, 이 결과 TAC 요법을 받은 그룹에서 28%의 재발 위험률 감소( $P=0.001$ )와 30%의 사망률 감소( $P=0.008$ )를 보여 주었다 [29].

US Oncology Trial 9735 경우 1,016명의 환자들을 대상으로 하여서 4주기의 TC와 4주기의 AC 요법을 5년 및 7년 추적 관찰을 시행 후 비교 분석하였다. 이 연구의 5년 추적관찰의 결과 무병 생



존율의 경우 TC군에서 좋은 결과를 보였으나, 전체 생존율의 경우 두 군간의 유의한 차이는 보이지 않았다[30]. 하지만 7년 추적 관찰 결과 무병 생존율의 경우 TC군이 81%, AC군이 75%로 TC군에서 유의하게 높았으며(P=0.032), 전체 생존율도 TC 87%, AC가 82%로 TC군에서 유의하게 높았다(P=0.032) [31]. 따라서 이러한 결과를 살펴 볼 때 심장 독성의 위험성이 높은 환자에게서 AC 요법대신 TC 요법을 사용할 수도 있을 것으로 생각된다. 이러한 연구 결과들을 종합하여 현재 겨드랑이 림프절 전이가 있는 유방암 환자의 보조 치료에서 taxane을 포함한 보조요법을 시행하고 있다.

Paclitaxel의 주요 부작용으로서는 말초신경병증이 있으며 이는 약 60%의 환자에서 나타나는 것으로 보고되고 있다. 이는 약제의 용량과 관련이 있으며, 주로 사지 말단의 감각이상의 형태로 나타나게 된다. 하지만 경우에 따라서는 운동 장애나 자율신경병증이 나타나는 경우도 있다. 약 5~15%의 환자들에게서는 관통통과 근육통이 동반될 수 있다. Docetaxel의 경우에도 paclitaxel과 유사한 부작용들이 나타날 수 있으며, 특이적인 부작용으로는 체액 저류의 빈도가 paclitaxel보다 높다는 점이다. 이는 주로 docetaxel의 누적 사용량과 관련이 있으며, 총 누적 용량이 400 mg/m<sup>2</sup> 이상 일 때 발생률은 급격히 증가하게 된다. 이로 인해 말초부종, 늑막 삼출, 체중 증가와 같은 현상이 생길 수 있다[32].

### 3. 전이성 유방암의 항암요법

전이성 유방암의 치료의 목적은 환자의 삶의 질을 향상시키고, 질병의 완치보다는 완화를 목적으로 하고 있다. 전이성 유방암의 치료에는 항호르몬 치료, 표적치료, 항암요법 등과 같은 여러 방법이 있다. NCCN 권고안에서는 호르몬 수용체, HER-2의 발현 여부와는 상관없이 뼈나 연부 조직 전이를 제외한 내부 장기로의

전이와 이로 인한 증상이 있을 경우 항암요법을 우선으로 선택하는 것을 제시하고 있으며, 또한 특별한 분자 생물학적 표적이 없는 삼중 음성 유방암의 경우에도 항암요법을 우선 치료 방법으로 권유하고 있다. 아울러 호르몬 수용체가 발현하더라도 항호르몬 치료에 반응하지 않는 경우도 항암요법의 대상이 된다.

항암치료 약제의 선택에 있어서 고려하여야 할 점은 먼저 종양에 대한 적절한 관해율이나 종양의 안정화를 이룰 수 있는지 여부이다. 종양의 적절한 관해율은 적어도 20~30% 이상이 되어야 하며, 종양이 안정화되어 더 이상 성장을 안하는 경우에는 부분 관해를 보인 환자와 비슷한 생존기간을 보인다. 전이성 유방암의 약제 선택에 있어서 항암제 감수성 검사가 도움이 될 수 있을 것이다. 다음으로 고려하여야 할 것이 부작용을 최소화 할 수 있으며, 아울러 가능하면 간편하게 시행할 수 있는 항암제를 선택하는 것이 고려의 대상이 될 것이다[1].

전이성 유방암 항암요법에서는 단독요법 보다는 병합요법이 병의 진행 기간을 늘출 수 있다고 보고되고 있으나, 단독요법과 병합요법 두 군간의 전체 생존율의 차이는 크게 차이가 없는 것으로 나타났다[33-36]. 선호되는 단독 항암제들로서는 doxorubicin, paclitaxel, capecitabine, gemcitabine, vinorelbine, eribulin 등이 있으며, 주로 사용하는 병합요법들로서는 CAF/FAC, FEC, AC, EC, CMF, docetaxel/capecitabine, GT (gemcitabine/paclitaxel) 등을 들 수 있다 (Tables 2, 3). HER2 양성 전이성 유방암일 경우에는 기존의 항암제에 trastuzumab을 포함한 요법을 사용할 수 있으며, 이러한 약물들에는 paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, capecitabine 등이 있다. 병용요법에서 항암제 선택 시 고려사항은 각 약물간의 교차내성이 없어야 하며, 병용 투여 시 치료 효과가 상승한다는 증거가 있어야 하며, 항암제의 독성이 증가하지 않아야 한다[17].

**Table 2.** Single agent chemotherapy regimens for metastatic breast cancer [17]

Single regimen	Drug	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Route	Day	Interval (day)
Prefer drug	Doxorubicin	60-75	IV	1	21
		20	IV	1	7
	Paclitaxel	175	IV	1	21
		80	IV	1	7
		Capecitabine	1,000-1,250	PO, 2/day	1-14
	Gemcitabine	800-1,200	IV	1, 8, 15	28
	Vinorelbine	25	IV	1	7
	Eribulin	1.4	IV	1, 8	21
	Others	Cyclophosphamide	50	PO	1-21
Docetaxel		60-100	IV	1	21
		40	IV	1	7 (after 6 cycles, 2 wk rest)
Cisplatin		75	IV	1	3
Epirubicin		60-90	IV	1	3

IV, Intravenous; PO, per os.

**Table 3.** Combination chemotherapy regimens for metastatic breast cancer [17]

Combination regimen	Drug	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Route	Day	Interval (day)
CAF	Cyclophosphamide	100	PO	1-14	28
	Doxorubicin	30	IV	1, 8	
	5-Fluorouracil	500	IV	1, 8	
FAC	5-Fluorouracil	500	IV	1, 8 or 1, 4	21
	Doxorubicin	50	IV	1	
	Cyclophosphamide	500	IV	1	
FEC	5-Fluorouracil	500	IV	1, 8	28
	Epirubicin	60	IV	1, 8	
	Cyclophosphamide	500	IV	1, 8	
AC	Doxorubicin	60	IV	1	21
	Cyclophosphamide	600	IV	1	
EC	Epirubicin	75	IV	1	21
	Cyclophosphamide	600	IV	1	
CMF	Cyclophosphamide	100	PO	1-14	28
	Methotrexate	40	IV	1, 8	
	5-Fluorouracil	600	IV	1, 8	
Docetaxel/capecitabine	Docetaxel	75	IV	1	21
	Capecitabine	950	PO, 2/day	1-14	
GT	Paclitaxel	175	IV	1	21
	Gemcitabine	1,250	IV	1, 8 (after paclitaxel on 1st day)	

PO, per os; IV, Intravenous.

최근에는 mTOR 억제제인 everolimus와 스테로이드성 아로마타제 억제제의 병용요법이 비스테로이드성 아로마타제 억제제에 저항성을 나타내는 유방암에서 사용되어 효과를 보이고 있다[37]. 또한 신생혈관 억제제인 bevacizumab을 포함한 여러 항암요법이 연구되었으며, 이 결과 병의 진행기간을 늦추기는 하였으나 전체 생존율에는 차이가 없는 것을 보여 주었다 [38,39].

전이성 유방암 환자에게 있어서 항암요법의 적정 기간은 정해진 바는 없으나, 항암요법에 대한 반응 평가를 시행 후 암이 악화되지 않으면 항암요법을 계속 지속하는 것을 권유하고 있다. 하지만 이는 환자의 삶의 질 및 항암제의 독성 등을 고려해서 진행하여야 할 것이며, 이러한 조건이 만족하지 못할 경우 항암요법의 중단을 고려 할 수 있다.

## 결 론

유방암의 치료에 있어 항암요법은 매우 중요한 부분을 차지하고 있으며, 이는 유방암의 재발률과 사망률을 낮추는 데 혁혁한 공을 세우고 있다. 아울러서 과거에는 수술이 불가능 하였던 유방암을 수술을 가능하게 하거나, 유방 보존술이 가능하게 하는 등의 부가적인 활약까지 하고 있다. 하지만 이러한 이면에는 항암요

법의 부작용으로 인한 삶의 질 저하와 같은 어두운 면이 존재하는 실정이며 이로 인해 항암치료를 포기하는 경우가 다수 발생하기도 하며, 이는 특히 전이성 유방암 환자와 같이 지속적인 항암치료를 요하는 경우에는 더욱더 그러하다. 현재의 유방암의 약물치료에 대한 연구의 가장 큰 흐름 중의 하나는 종양 유전자들에 대한 표적치료다. 이러한 방향은 항암치료에서 오는 부작용을 최소화할 수 있는 방향으로 진행 될 수 있을 것이라 기대하며, 아울러 항암제 치료에 있어 항암 효과뿐만 아니라 환자의 삶의 질 문제에 더욱 초점을 맞추었으면 한다.

## 참고문헌

1. The Korean Breast Cancer Society. The breast. 2nd ed. Seoul: Ilchokak; 2008.
2. Korean Hereditary Breast Cancer Study Group; The Korean Breast Cancer Society. Hereditary breast cancer. Seoul: Koonja; 2012.
3. Watson GW, Turner RL. Breast cancer; a new approach to therapy. *Br Med J* 1959;1:1315-1320.
4. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-

- 410.
5. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940-1949.
  6. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224-4237.
  7. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002;95:681-695.
  8. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-785.
  9. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schutte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-2685.
  10. Steger GG, Galid A, Gnant M, Mlineritsch B, Lang A, Tausch C, et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. *J Clin Oncol* 2007;25:2012-2018.
  11. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Hitzl W. Pathological complete response rates comparing 3 versus 6 cycles of epirubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer. *Anticancer Drugs* 2005;16:867-870.
  12. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28:2024-2031.
  13. The Korean Breast Cancer Society. Breast cancer treatment guideline. 5th ed. Seoul. [http://www.kbcs.or.kr/journal/file/d\\_5\\_08.pdf](http://www.kbcs.or.kr/journal/file/d_5_08.pdf); 2013.
  14. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28:2015-2023.
  15. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:135-144.
  16. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:299-309.
  17. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN guideline ver. 3. Fort Washington, PA: The National Comprehensive Cancer Network; 2014.
  18. A. Goldhirsch, E. P. Winer, A. S. Coates, R. D. Gelber, M. Piccart-Gebhart, B. Thürlimann, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* 2013;24:2206-2223.
  19. G. Bonadonna, P. Valagussa, A. Moliterni, M. Zambetti, C. Brambilla. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332:901-906.
  20. 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;8:1483-1496.
  21. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003;14:833-842.
  22. 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;21:976-983.
  23. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003;14:833-842.
  24. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3103-3110.
  25. Coombes RC, Bliss JM, Wils J, Morvan F, Espie M, Amadori D, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:35-45.
  26. 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;16:2651-2658.
27. Poole CJ, Earl HM, Hiller L, Dunn JA, Bathers S, Grieve RJ, et al. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1851-1862.
  28. Jarvinen TA, Tanner M, Rantanen V, Barlund M, Borg A, Grenman S, et al. Amplification and deletion of topoisomerase IIalpha associate with ErbB-2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. *Am J Pathol* 2000;156:839-847.
  29. 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;352:2302-2313.
  30. 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;24:5381-5387.
  31. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of us oncology research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-1183.
  32. Verweij J, Clavel M, Chevalier B. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Ann Oncol* 1994;5:495-505.
  33. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-3957.
  34. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003372.
  35. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-2823.
  36. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-592.
  37. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529.
  38. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortes J, Pivrot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3239-3247.
  39. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1252-1260.