

Anthracycline의 치료력이 있는 전이성 유방암에 대한 Docetaxel의 제2상 다기관 임상시험

¹연세대학교 의과대학 연세암센터, 내과학교실, ²아주대학교 의과대학 내과학교실,
³울산대학교 의과대학 내과학교실

안중배¹ · 심광용¹ · 박준오¹ · 정희철¹ · 유내춘¹ · 정현철¹
김주항¹ · 최진혁² · 김현수² · 김효철² · 김우건³ · 노재경¹

The Efficacy and Safety of Docetaxel in Patients with Anthracycline-pretreated Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Phase II Study

Joong Bae Ahn, M.D.¹, Kwang Yong Shim, M.D.¹, Joon Oh Park, M.D.¹
Hei Cheol Chung, M.D.¹, Nae Choon Yoo, M.D.¹, Hyun Cheol Chung, M.D.¹
Joo Hang Kim, M.D.¹, Jin Hyuk Choi, M.D.², Hyun Soo Kim, M.D.²
Hugh Chul Kim, M.D.², Woo Kun Kim, M.D.³ and Jae Kyung Roh, M.D.¹

¹Yonsei Cancer Center, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul;

²Department of Internal Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon;

³Department of Internal Medicine, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This phase II study was performed to evaluate the efficacy and safety of docetaxel in patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC).

Materials and Methods: From September 1996 to January 1998, 27 patients with metastatic breast cancer from 31 to 63 years of age with a performance status of 0 to 2 were registered in the phase II trial. All patients had metastatic breast cancer which had progressed or relapsed during or after treatment with an anthracycline-based regimen. Docetaxel 75 mg/m² was administered over 1 hour every 21 days until disease progression was documented or until toxic effects precluded further therapy. All patients received dexamethasone orally at the dose of 16 mg on days -1, 0, 1 of each cycle.

Results: Objective responses were seen in 9 of 25 assessable patients (two complete and seven partial responses), with an overall objective response rate of 36%. The median duration of response was 36 weeks (range 19.0~40.5). The median time to progression and survival duration were 17.5 and 69 weeks, respectively, for assessable patients. One hundred fifty cycles (median, five) of docetaxel were administered. Among 27 patients assessable for toxicity, the following side effects were reported: nadir neutropenia grade 3 (4 patients) and grade 4 (22 patients); grade 2 stomatitis (6 patients); grade 2 alopecia (5 patients); grade 2 to 3 neurosensory toxicity (4

책임저자 : 노재경, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교 의과대학 내과학교실, 연세암센터, 120-752

Tel: 361-7652, Fax: 393-3652, E-mail: jkroh@yumc.yonsei.ac.kr

본 임상시험은 한국통프랑로라 제약(주)의 연구비 지원으로 이루어짐.

접수일 : 2000년 1월 5일, 게재승인일 : 2000년 3월 21일

patients); no hypersensitivity reaction; mild fluid retention (4 patients).

Conclusion: Docetaxel is an active agent in patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. Docetaxel was associated with severe but reversible neutropenia. Dexamethasone prevented hypersensitivity reactions and appeared to ameliorate fluid retention.

Key Words: Docetaxel, Anthracycline, Breast neoplasm, Metastasis

서 론

우리나라 여성에서 유방암은 자궁경부암, 위암에 이어 세 번째로 호발하는 암이다. 급속한 경제 발전을 통한 생활양식의 전반적인 서구화 경향과 더불어 자궁경부암과 위암의 발생은 감소하는 추세에 있으나 유방암은 1987년에 전체 여성암 중 9.8%의 비율을 보이던 것이 1994년도에는 11.9%로 꾸준히 증가하고 있어 유방암에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다(1).

1950년대부터 유방암에 대한 항암화학요법이 시도되어 왔는데 단일 약제 중에서 anthracycline계 약물인 doxorubicin의 효과가 가장 높게 나타나 수술 후 보조화학요법 뿐만 아니라 전이성 유방암의 일차 또는 이차 화학요법으로 doxorubicin을 포함한 약제조합이 널리 사용되어 왔다. 그러나, anthracycline에 내성을 지닌 전이성 유방암의 빈도가 증가하게 되면서 이들에 대한 구제화학요법의 효과가 낮아 새로운 항암제의 필요성이 대두되었다(2,3).

Docetaxel은 paclitaxel의 반합성 유도체로 작용 기전은 paclitaxel과 차이가 없으나, 전임상시험 결과 tubulin과의 결합능이 paclitaxel에 비해 더 높아 세포증식 억제효과가 2.5배 정도 강하며 paclitaxel과의 교차내성은 불완전한 것으로 보고되었다(4,5). Docetaxel의 제1상 임상시험 결과 최대 내용량(maximum-tolerated dose)은 3주마다 1시간 동안 정맥주입하는 스케줄로 115 mg/m²이었고 용량제한 독성(dose-limiting toxicity)은 호중구 감소증이였다. Docetaxel의 독특한 부작용인 체액정체는 말초부종, 체중증가가 일어나는 현상으로 복수 또

는 흉수가 동반될 수 있으며 누적용량이 400 mg/m² 이상인 경우 그 빈도가 급격히 증가되며 부신피질 호르몬 등으로 전처치하는 경우 발생빈도가 상당히 감소하는 것으로 보고되었다(6,7).

전이성 유방암의 초치료로 docetaxel을 단독으로 투여한 지금까지의 제2상 임상시험들을 종합하여 보면 3주 간격으로 100 mg/m²의 용량을 1시간에 걸쳐 정맥주입하는 경우 54~68%의 반응율과 26~44주의 반응지속기간을 보여 paclitaxel과 비교하여 뒤지지 않는 고무적인 결과를 낳았으며(8~10) 특히 최근에 anthracycline에 내성이 있거나 불응성인 전이성 유방암을 대상으로 한 두 임상시험(11,12)에서도 53%와 57%의 높은 반응율이 나타났다. 이에 저자는 anthracycline을 포함한 약제조합으로 이미 치료받은 한국인 전이성 유방암에서 docetaxel의 유효성 및 안전성을 평가하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1996년 9월 1일부터 98년 1월 30일까지 세브란스병원, 서울중앙병원, 아주대학교병원에서 전이성 유방암으로 진단받은 환자 중 본 연구의 선정 및 제외기준을 만족하는 27명을 대상으로 하였다. 선정기준은 의약품 임상시험 관리기준(Korean Good Clinical Practice)에 따라 문서상으로 임상시험의 참가에 동의하였고, 조직학적으로 유방암으로 확진된 18세 이상 70세 이하의 여자 환자로서 일상생활 수행능력이 ECOG 기준으로 2 이하이며, 조직학적으로 또는 방사선학적으로 증명된 전이성 병변이 있고, 이차원적으로 측정가능한 병변이 있으며, anthracycline을 포함한 약제조합으로

선행유도화학요법, 보조화학요법 또는 전이성 유방암에 대한 화학요법을 받는 도중 또는 받은 후 재발하거나 진행하였고, 마지막 화학요법 후 최소한 4주, 마지막 호르몬 요법 또는 면역요법 후 최소한 3주가 경과되었고, 방사선 치료를 받은 경우 조사부위가 본 연구에서 반응을 평가하는 부위가 아니어야 하며 마지막 치료 후 최소한 3주가 경과하였으며, 12주 이상의 생존이 가능할 것으로 기대되는 환자로 적절한 골수, 간 및 신기능(호중구 $\geq 1,500/\mu\text{l}$, 혈소판 $\geq 100,000/\mu\text{l}$, 혈색소 $\geq 10.0\text{ g/dl}$, 총 혈청 bilirubin $\leq 1.25 \times$ 정상 상한치, AST/ALT $\leq 2.0 \times$ 정상 상한치, 혈청 creatinine $\leq 1.5 \times$ 정상 상한치)을 갖는 경우로 하였다.

임신 또는 수유중이거나 활동성 감염, 불안정한 심장질환, 대량 흉수, National Cancer Institute common toxicity criteria에 의한 2도 이상의 말초신경병증이 있는 경우, 뇌나 연수막에 전이가 있는 경우, 심각한 신경학적 또는 정신의학적 장애 또는 질환의 병력이 있는 경우, 다른 항암요법을 병행하고 있는 경우, 이전에 paclitaxel을 투여받은 과거력이 있는 경우에는 본 연구에서 제외시켰다.

2) 방법

(1) **치료계획:** 본 약제에 대한 과민반응 및 체액정체의 부작용을 예방하기 위하여 매 주기마다 약물투여 전일부터 투여 다음날까지 총 3일간 dexamethasone 8 mg을 1일 2회 경구투여한다. Docetaxel 75 mg/m²의 용량을 250 mL의 5% 포도당 용액이나 0.9% 식염수에 희석하여 1시간 동안 정맥주입하는 방법으로 3주마다 반복투여되며 투여 후 3주까지를 치료의 한 주기로 본다.

연구기간 중 호중구 수, 혈소판 수 등의 혈액학적 독성 및 비혈액학적 독성의 임상적 평가 결과에 따라 투약용량을 조절하였다. 4도의 호중구 감소증이 1주 이상 지속되거나 발열이 동반된 경우 또는 4도의 혈소판 감소증이 있는 경우는 다음 주기의 용량을 55 mg/m²로 감량한다. 다음주기의 시작일(투여당일)에 호중구가 1,500/ μl 이하이거나 혈소판이 100,000/ μl 이하이면 1주를 연기하며

1주 후에도 회복되지 않으면 약물투여를 종료하고 본 연구에서 제외시킨다

혈액학적으로 내약성을 보이는 환자 즉 호중구의 최저치가 1,000/ μl 이상인 경우에는 연구자의 판단에 따라 100 mg/m²로 증량시킬 수 있다. 충분한 예방이나 처치에도 불구하고 3도 이상 오심, 구토, 설사가 나타날 경우에는 55 mg/m²으로 감량하며 용량을 감량하였음에도 그 증상이 3도 이상이면 약물투여를 종료한다. 3도 이상의 신경독성, 중증의 체액정체, 탈모증과 빈혈을 제외한 4도의 기타독성이 나타나면 투약을 종료한다. 중증의 독성이나 병의 진행이 나타나지 않는 한 모든 환자의 투약기간은 6주기를 원칙으로 하며 6주기 후 불변이나 관해를 보이는 경우에는 연구자의 판단에 따라 투약을 계속할 수 있다.

(2) **환자상태의 평가:** 치료 전 평가로 병력조사, 이학적 검사, 일상생활 운동능력을 파악하고 투약 시작 전 2주 이내에 흉부 X-선(이상 소견시 흉부 전산화 단층 촬영의 추가), 복부 초음파 또는 전산화 단층 촬영, 전신 골주사 등을 시행하며 필요에 따라 기타 영상 검사를 추가할 수 있다. 1주 이내에는 ECG, 혈액학적 검사, 생화학 검사, 뇨검사 등을 시행한다. 병변의 크기는 이학적 검사 또는 영상 검사를 통하여 2차원적으로 측정한다. 병력청취 및 이학적 검사(특히 신경학적 검사), 일상생활 수행능력의 평가, 체중측정, 혈액학적 검사, 생화학 검사, 뇨검사, 심전도, 흉부 X-선 등은 매주기 전에 반복하여 시행한다. 혈액학적 검사 및 생화학 검사는 첫주기 동안 매주 시행하며 혈액학적 검사는 용량을 감량하거나 증량한 주기에 매주 시행한다. 또한 종양의 반응을 평가하기 위해 방사선학적 영상검사는 최소한 매 2주기마다 시행한다.

(3) **독성 및 반응의 평가:** 매 주기마다 병력청취, 이학적 소견, 검사실 소견 등을 통하여 National Cancer Institute common toxicity criteria에 따라 독성을 평가한다. 반응은 WHO기준에 따라 평가한다. 각 병변의 크기는 최대 직경과 그에 수직이 되는 최대 직경의 곱으로 계산하였다. 완전관해는

종양의 증거가 4주 이상 임상적으로 완전히 소실된 경우이며 부분관해는 병변들의 크기의 합이 50% 이상 감소된 상태가 4주 이상 계속되고 새로운 병변의 출현이나 진행된 병변이 없는 경우로 하였고, 진행은 한 개의 병변이라도 이전의 최소 크기보다 25% 이상 커졌거나 새로운 병변이 생긴 경우이며, 불변은 치료시작 후 최소한 6주가 지나서 평가될 때만 인정되며 부분관해에 이르지도, 진행하지도 않은 경우로 하였다. 최대 종합반응은 치료시작부터 병의 진행 또는 연구의 종료에 이르기까지 기록된 최상의 반응이다.

(4) **통계학적 방법:** 반응지속기간, 병의 진행까지의 기간, 전체생존기간은 Kaplan-Meier방법을 이용하여 분석하였다. 병의 진행까지의 기간은 첫 약물투여일에서 진행이 처음 규명된 날까지의 기간을 말하며 반응지속기간은 반응을 보인 환자들에게 병의 진행까지의 기간으로 정의하였으며 질병의 진행이전에 또다른 항암치료가 시작된 경우에는 그 치료법의 시작일에 관찰중단 예(censored case)로 처리하였다.

결 과

1) 대상환자의 특성(Table 1)

총 27명의 환자 중 1주기 후 더 이상의 투약을 거부한 1예와 6주기를 마쳤으나 매 2주기마다 계속가능한 병변의 평가가 이루어지지 않았던 1예를 제외한 총 25명의 환자에서 반응을 평가할 수 있었다. 최소한 1주기 이상의 docetaxel을 투여받은 27명 모두에서 안전성 및 독성에 대한 평가가 가능하였다.

반응을 평가할 수 있었던 25명의 특성을 보면 연령분포는 31~63세로 중앙값은 51세였으며, 일상생활 수행능력 정도(WHO performance status)는 1이 17명(68%)로 가장 많았고 관련기관(involved organ)이 1개와 2개인 경우가 각각 10명(40%)씩이었고, 3개 이상이 5명(20%)이었다. 전이병소를 기관별로 보면 내장기관 전이가 21명(84%), 림프절 전이 8명(32%), 골전이 7명(28%)으로 나타났다.

전이병소를 조직학적으로 증명한 경우는 14명(56%)이었으며 나머지 환자는 방사선학적으로 진행성 전이병소의 소견을 보이며 다른 이차 원발암의 임상적 증거가 없어 전이성 유방암으로 진단하였다. 이전에 호르몬 요법을 받은 환자는 9명(36%)이었고, 이전에 2가지 이상의 화학요법을 받

Table 1. Patient characteristics

| Characteristic | No. |
|----------------------------|-------|
| Total of No. of patients | 27 |
| Evaluable for response | 25 |
| Evaluable for toxicity | 27 |
| Age (years) | |
| Median | 51 |
| Range | 31~63 |
| ECOG* performance status | |
| 0 | 6 |
| 1 | 17 |
| 2 | 2 |
| No. of disease sites | |
| 1 | 10 |
| 2 | 10 |
| ≥3 | 5 |
| Site of disease | |
| Breast | 3 |
| Skin/soft tissue | 4 |
| Lymph node | 8 |
| Bone | 7 |
| Visceral | 21 |
| Lung | 13 |
| Pleura | 5 |
| Liver | 6 |
| No. of prior regimens | |
| 1 | 8 |
| 2 | 14 |
| ≥3 | 3 |
| Previous therapy | |
| Hormonal therapy | 9 |
| Chemotherapy | |
| Adjuvant only [†] | 7 |
| Metastatic only | 4 |
| Adjuvant + Metastatic | 14 |

*Eastern Cooperative Oncology Group, [†]Three patients received neoadjuvant chemotherapy in addition to adjuvant chemotherapy

Table 2. Administered dose and number of cycles

| Dose | No. of patients (n=27) | No. of cycles (n=150) |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| 55 mg/m ² | 3 | 22 |
| 75 mg/m ² | 27 | 100 |
| 100 mg/m ² | 7 | 28 |

은 환자가 17명(68%)이었으며 화학요법을 목적별로 보면 보조화학요법만 받은 경우가 7명(28%), 전이병소에 대한 화학요법만 받은 경우가 4명(16%), 두 가지를 모두 시행받은 경우가 14명(56%)이었다.

2) 투여용량

연구기간 중 27명의 환자를 대상으로 총 150주기의 약물투여가 시행되었다(Table 2). 2명은 호중구 감소증으로 인해, 1명은 말초 감각신경 독성으로 인해 55 mg/m²으로 감량하여 투여되었다. 150주기 중 13주기(87%)에서 3일 이상 치료가 지연되었으며 docetaxel과 직접적으로 연관되어 지연된 경우는 없었다.

환자별 투여받은 총 주기수의 중앙값은 5주기(범위 1~14)이며, 주기별 투여받은 용량의 중앙값은 75.2 mg/m² (범위 54.5~101.9) 이었다. 환자가 투여받은 누적용량의 중앙값은 389.4 mg/m² (범위 76.4~1,046)이며, 약물용량 강도의 중앙값은 25.4 mg/m²/week (범위 19.4~30.3)이고, 상대용량 강도의 중앙값은 1.02(범위 0.77~1.21)이었다.

3) 유효성

평가가능한 25명의 환자 중 완전관해는 2명(8%) 부분관해는 7명(28%)으로 전체반응률은 36%였다. Intent-to-treat 환자군에서의 반응률은 33%로 나타났다. 추적관찰 기간의 중앙값은 100주(범위 61~135)였다. 연구 종료시점에서 최종 상태의 추적이 가능하였던 23명 중에서 사망이 15명, 생존이 8명으로 나타났다. 첫 치료 시작일부터 반응이 나타날 때까지의 기간의 중앙값은 6주(범위 3.5~

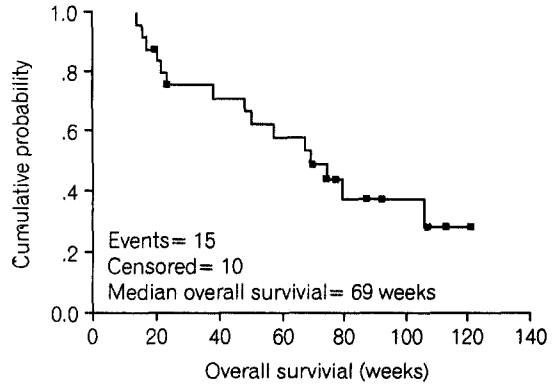


Fig. 1. Kaplan-Meier curve of overall survival in 25 assessable patients

18.0)이며, 반응지속기간의 중앙값은 36주(범위 19.0~40.5)이며 평가가능한 환자에서 진행까지의 기간의 중앙값은 17.5주(범위 3.0~40.5), 전체생존기간의 중앙값은 69주(범위 13.5~121.0)로 나타났다(Fig. 1).

4) 안전성

(1) **혈액학적 독성**(Table 3): 백혈구 감소증 및 호중구 감소증은 독성평가가 가능한 27명의 모든 환자의 첫주기에서 나타났으며 26명의 환자가 최소한 1회 이상의 3도 또는 4도의 호중구 감소증을 경험하여 docetaxel의 가장 흔한 중증의 독성은 호중구 감소증으로 나타났다. 호중구의 최저치의 중앙값은 200/μl (범위 0~1,100)이고 4도 호중구 감소증까지의 중앙기간은 8일(범위 7~14)이었으며 4도 호중구 감소증의 지속기간의 중앙값은 6일(범위 1~14)이었다. 열성 호중구 감소증은 2명에서 관찰되었다. 혈소판 감소증 및 3도 이상의 빈혈은 관찰되지 않았다

(2) **비혈액학적 독성**(Table 4): 치료와 관련된 비혈액학적 독성으로는 구내염 8명, 신경 감각독성 7명, 오심 6명, 탈모 6명 등이 있었으며 3도 이상의 독성은 신경독성으로서 1명에서만 관찰되어 심각한 비혈액학적 독성은 없었다. 본 약제에 대한 과민반응은 관찰되지 않았다. Docetaxel의 독특한 부작용인 체액정체는 4명의 환자에서 나타

Table 3. Hematologic toxicity (n=27)

| Toxicity | NCI* grade | | | | Total | % |
|------------------|------------|----|----|----|-------|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | | |
| Leukopenia | 0 | 4 | 16 | 7 | 27 | 100 |
| Neutropenia | 0 | 1 | 4 | 22 | 27 | 100 |
| Thrombocytopenia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anemia | 12 | 11 | 0 | 0 | 23 | 85 |

*National Cancer Institute

Table 4. Nonhematologic toxicity (n=27)

| Toxicity | NCI grade | | | | Total | % |
|--------------|-----------|---|---|---|-------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | | |
| Nausea | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 | 22 |
| Vomiting | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| Stomatitis | 2 | 6 | 0 | 0 | 8 | 30 |
| Diarrhea | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| Skin | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| Neurosensory | 3 | 3 | 1 | 0 | 7 | 26 |
| Alopecia | 1 | 5 | 0 | 0 | 6 | 22 |

났으며 중증의 환자는 없었다.

고 찰

유방암은 미국에서 1930년대 이후 꾸준히 증가하여 전체 여성암의 약 30%를 차지하는 가장 빈도가 높은 악성종양으로 유방암으로 인한 사망률은 전체 암 사망률의 약 19%를 차지하며 40세부터 55세까지 여성의 주요 사망원인으로 알려져 있다(12,13). 그동안 근치적 절제술, 보조화학요법 및 호르몬요법 등의 발전으로 유방암의 치료결과가 상당히 향상되었음에도 불구하고 아직 액와림프절 전이가 없는 환자의 약 25~30%에서, 액와림프절 전이가 있는 환자의 약 75~80%에서 결국 10년 내에 재발이 일어나고 있으며 이들 중의 대부분은 전이성 유방암으로 사망하고 있다(6,14).

전이성 유방암으로 진단된 경우 중앙생존기간은 24개월을 넘지 못하는 것으로 알려져 있다(4,13). 최근 유방암에서 관심을 끌어난 쟁점은 조기 미세전이이며 앞으로 유방암 환자의 생존기간을 향상시키기 위해서는 보다 나은 종양의 전신제어가 필요하며 이는 결국 약물치료법에 의해서만 이루어질 수 있을 것으로 생각된다. 일차나 이차화학요법에 실패한 재발성 또는 전이성 유방암을 대상으로 한 구제화학요법이 환자들의 생존기간에 얼마나 영향을 미치는지에 대한 전향적인 비교연구는 아직까지 윤리적 이유로 시행되지 않고 있다. 그러나 역사적인 생존자료와의 비교연구(15,16)를 보면 원위부 재발 후에 시행된 전신화학요법이 7~10개월의 생존기간의 연장효과를 나타낸 것으로 평가되고 있다(17). 그러나 항암제 투여 시 나타나는 독성의 위험도가 생존기간의 연장효과보다 더 높을 경우 삶의 질의 측면에서 볼 때 과연 전이성 유방암에서 구제화학요법이 어느 정도로 정당화될 수 있는지에 대해서는 논란이 있어 왔다(18). 또한 그동안 전이성 유방암에서 복합화학요법이 단독화학요법보다 높은 반응을 보여 왔지만 이러한 반응률의 차이가 생존기간의 연장을 의미하는 것인지에 대한 논란도 계속되고 있다(17). 그러므로 항암제에 비교적 예민하다고 알려진 유방암에서 새로운 구제화학요법의 유용성에 대한 평가는 환자의 삶의 질, 증상의 완화, 생존기간의 연장이라는 세 가지의 측면에서 이루어져야 할 것으로 생각된다.

1950년대에 몇 가지의 항암제에 대한 유방암의 감수성이 밝혀지고 1960년대에 이들 약제의 단독 투여보다는 복합화학요법의 반응률이 더 높다는 것이 증명되면서 cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil 등을 포함한 약제조합이 전이성 유방암의 표준화학요법(CMF요법)으로 이용되었으나, 1970년대 초에 유방암의 치료에 anthracycline이 도입되기 시작한 이래로 유방암의 화학요법은 큰 변환점을 맞이하는 계기가 되었다(19). Anthracycline계 약물인 doxorubicin 단일약제를 이용하여 화학요법의 과거력이 없는 환자에서 35~50%,

과거력이 있는 환자에서 25~30%의 반응률을 보여주었으며 그 후 전이성 유방암에서 doxorubicin을 포함한 FAC요법이 널리 사용되기 시작하여 1980년대까지 수많은 임상연구가 시행되어 오면서 유효성과 안전성이 입증되어 FAC요법은 현재까지 수술 후 보조화학요법으로도 널리 쓰이고 있다(19).

이와 같이 doxorubicin이 전이성 유방암에서 뿐만 아니라 수술 후 보조화학요법으로 널리 사용되면서 anthracycline에 내성을 지닌 유방암의 빈도가 증가하게 되었고 이로 인해 다른 약물과의 교차내성이 문제가 되어 구체화학요법의 효과를 기대하기가 어렵게 되었다(2).

Paclitaxel과 docetaxel의 두 taxane계제는 독특한 구조 및 작용기전과 더불어 유방암에 대한 탁월한 항암효과로 인하여 1990년대에 들어 각광을 받고 있는 항암제들이다. Paclitaxel은 1960년대부터 시작된 미국 국립암연구소의 천연자원으로부터 항암물질을 개발하려는 프로그램에 의해 *Taxus brevifolia*라는 주목나무의 껍질로부터 추출한 물질로 1979년 Horowitz 등에 의해 유사분열시 형성된 미세소관을 안정시키는 독특한 작용기전이 밝혀지면서 주목을 받기 시작하였다(20). Docetaxel은 paclitaxel의 원료획득에 한계가 있어 구하기 쉬운 유럽산 주목나무인 *Taxus baccata*의 잎에서 추출한 10-deacetyl baccatin III에 측쇄를 붙여서 반합성한 물질이다(21).

이전에 화학요법을 받은 환자를 대상으로 paclitaxel을 투여한 결과 20~38%의 반응률로 초치료로 투여된 경우의 32~56%보다 낮게 보고되었으며 특히 엄격히 규정한 anthracycline 내성 유방암 환자(anthracycline을 투여받는 동안에 재발하거나 진행한 환자로 정의함)에서 투여시 20% 이하로 반응률이 더 낮게 보고되어 anthracycline과의 교차내성이 어느 정도 있는 것으로 생각된다(12,21). 그러나 docetaxel을 anthracycline에 내성 또는 불응성인 환자에서 투여한 두 임상시험에서 53%와 57%의 반응률을 보여 paclitaxel에 비해 고무적인 결과가 나왔다(11,12).

저자들의 경우에는 엄격하게 규정한 anthracycline 내성을 지닌 환자를 선정기준으로 하지 않았고 다만 이전에 anthracycline을 포함한 화학요법을 받은 과거력이 있는 환자를 대상으로 하였다. 기존의 2상 임상시험의 대부분이 3주 간격으로 100 mg/m²의 용량을 일차 치료로 투여하여 54~68%의 반응률과 26~44주의 반응지속기간을 보였으나 본 연구는 75 mg/m²의 용량으로 감량하여 시행된 것을 고려한다면 anthracycline으로 치료 받은 과거력이 있는 환자들에서 반응률 36%와 반응지속기간의 중앙값 36주는 docetaxel의 유효성을 입증할 수 있는 결과로 생각된다.

용량제한 독성인 호중구 감소증은 모든 환자에서 관찰되었으며 가장 흔한 중증의 독성으로 나타났지만 치명적인 경우나 치료중단을 초래하지 않고 모두 회복되었으며 그 외 3도 이상의 빈혈이나 혈소판 감소증은 관찰되지 않았다.

비혈액적 독성으로는 2도 이상의 말초감각신경 독성이 4명의 환자에서 나타났으며 이중 1명에서 지속적인 독성으로 인해 본 연구가 중단되었다. 본 약제에 대한 과민 반응 및 중증의 체액정체가 관찰되지 않은 것은 스테로이드 전처치가 두 부 작용을 충분히 예방할 수 있음을 증명하였다. 따라서 스테로이드 전처치와 함께 매 3주마다 75 mg/m² 용량의 docetaxel 투여는 전이성 유방암 환자에서 독성의 면에서 볼 때 비교적 안전하다고 할 수 있다.

결 론

Anthracycline의 치료력이 있는 총 27명의 한국인 전이성 유방암 환자에서 docetaxel 단일약제를 투여한 결과 전체반응률은 36%였으며 반응지속기간의 중앙값은 36주, 전체생존기간의 중앙값은 69주로 기존의 국외 임상연구들에 비해 75 mg/m²로 감량하여 투여한 것을 고려한다면 비교적 우수한 항암효과를 나타낸 것으로 생각되며, 또한 과민반응 및 체액정체 등의 부작용은 스테로이드 전처치로 예방이 가능하였으며, 3도 이상의 호중구 감소증이 거의 모든 환자에서 관찰되었지만

이로 인한 심각한 합병증은 발생하지 않아 안전성이 입증되었다.

참 고 문 헌

1. Ahn SH, Kim MK, Kim SI. Relation between body size and body mass index and breast cancer by menopausal status in Korea. *J Korean Cancer Assoc* 1999; 31:72-81.
2. Gianni L. Anthracycline resistance: the problem and its current definition. *Semin Oncol* 1997;24(suppl 10): 11-17.
3. Valero V. Docetaxel as single-agent therapy in metastatic breast cancer: clinical efficacy. *Semin Oncol* 1997;24(suppl 13):11-18.
4. Dieras V, Chevallier B, Kerbrat P, Krakowski I, Roche H, Misset JL, Lentz MA, Azli N, Murawsky M, Riva R, Pouilart P, Fumoleau P. A multicentre phase II study of docetaxel 75 mg m⁻² as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Br J Cancer* 1996;74:650-656.
5. Von Hoff DD. The taxoids: same roots, different drugs. *Semin Oncol* 1997;24(suppl 13):3-10.
6. Chevallier B, Fumoleau P, Kerbrat P, Dieras V, Roche H, Krakowski I, Azli N, Bayssas M, Lentz MA, Van Glabbeke M. Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the Clinical Screening Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:314-322.
7. Piccart MJ, Klijn J, Paridaens R, Nooij M, Mauriac L, Coleman R, Bontenbal M, Awada A, Selleslags J, Vreckem AV, Glabbeke MV. Corticosteroids significantly delay the onset of docetaxel-induced fluid retention: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Investigational Drug Branch for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3149-3155.
8. Fumoleau P, Chevallier B, Kerbrat P, Krakowski Y, Misset JL, Maugard-Louboutin C, Dieras V, Azli N, Bougon N, Riva A, Roche H. A multicentre phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Ann Oncol* 1996;7:165-171.
9. Hudis CA, Seidman AD, Crown JPA, Balmaceda C, Freilich R, Gilewski TA, Hakes TB, Currie V, Lebwohl DE, Baselga J, Raptis G, Gollub M, Robles M, Bruno R, Norton L. Phase II and pharmacologic study of docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:58-65.
10. Trudeau ME, Eisenhauer EA, Higgins BP, Letendre F, Lofters WS, Norris BD, Vandenberg TA, Delorme F, Muldal AM. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996;14:422-428.
11. Ravdin PM, Burris HA 3rd, Cook G, Eisenberg P, Kane M, Bierman WA, Mortimer J, Genevois E, Bellet RE. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2879-2885.
12. Valero V, Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Esparza L, Fraschini G, Fonseca GA, Bellet RE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2886-2894.
13. Hortobagyi GN. Introduction: taxoids and the management of breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24(suppl 13):1-2.
14. Khayat D, Antoine E. Docetaxel in combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24(suppl 13):19-26.
15. Brincker H. Distant recurrence in breast cancer. Survival expectations and first choice of chemotherapy regimen. *Acta Oncologica* 1988;27:729-732.
16. Cold S, Jensen NV, Brincker H, Rose C. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer- a population-based study of patients treated in the 1950s, 1960s, and 1970s. *Eur J Cancer* 1993;29A: 1146-1152.
17. Joensuu H, Holli K, Heikkinen M, Suonio E, Aro AR, Hietanen P, Huovinen R. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in metastatic breast cancer: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1998;16:3720-3730.
18. Nabholz JM, Crown J. Phase III studies of single-agent docetaxel in patients with metastatic breast cancer who have progressed despite previous chemotherapy regimens: preliminary results. *Semin Oncol* 1998;25(suppl 13):4-9.
19. Hortobagyi GN. Chemotherapy of breast cancer: a historical perspective. *Semin Oncol* 1997;24(suppl 17):1-4.
20. Rowinsky EK, Donehower RC. Antimicrotubule agents.

In: DeVita VJ Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles & practice of oncology. Vol 1. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:467-483.

21. D'Andrea GM, Seidman AD. Docetaxel and paclitaxel in breast cancer therapy: present status and future prospects. *Semin Oncol* 1997;24(suppl 13):27-44.