

## SPECIAL REPORT

## 2007년 St. Gallen 유방암 컨퍼런스 하이라이트

김승일 · 박호용<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 외과학교실, 경북대학교 의과대학<sup>1</sup>외과학교실

## Highlights of 10th St. Gallen Breast Cancer Conference: Systemic Adjuvant Treatment

Seung-Il Kim, Ho-yong Park<sup>1</sup>Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul; <sup>1</sup>Department of Surgery, Kyungpook National University, College of Medicine, Daegu, Korea

The 10th St. Gallen International Conference- Primary Therapy of Early Breast Cancer was held in March 2007. The St. Gallen Conferences has focused on reaching expert consensus for patient treatment selection. Three categories were affirmed by responsiveness of endocrine treatment- endocrine responsive, endocrine responsive uncertain, endocrine non-responsive. Risk assessment will be similar than previous meeting (9th meeting) - low, intermediate, and high risk categories. The Panel recommended that patients be offered endocrine therapy or trastuzumab according to endocrine responsiveness or HER2 status. Chemotherapy offered to

patients according to risk assessment. For patients with endocrine responsive and HER2 negative, selection of patient for chemotherapy is major challenge. The Panel of Expert attempted to answer many questions- endocrine therapy, chemotherapy, anti-HER2 therapy, and radiation therapy. This report focused on new information related to the best use of endocrine therapy and chemotherapy. (*J Breast Cancer 2007;10:1-9*)

Key Words : St. Gallen conference 2007, Endocrine therapy, Chemotherapy  
중심단어 : St. Gallen 컨퍼런스 2007, 호르몬치료, 항암치료

## 서 론

2007년 3월 14일부터 17일까지 스위스의 아름다운 도시 St. Gallen에서 "Primary Therapy of Early Breast Cancer-10th International Conference"가 개최되었다. 이번 회의는 10개 분과에서 총 42개의 주제 발표가 있었으며, 학회 마지막 날에는 유방암 치료와 관련된 여러 이슈에 대해 각 분야 전문가들로 구성된 패널 토의와 투표가 진행되었다. 그밖에 총 9개의 특별 심포지엄과 185개 포스터 발표가 있었다. 논의된 주제들은 유방암의 생물학, 진단, 추적 검사, 수술 및 방사선치료, 호르몬요법, 항암요법, 표적치료 등 유방암 치료와 관련된 거의 전 분야가 논

의 되었다. 본 문헌은 논의된 주제 중 유방암의 호르몬요법 및 항암요법에 주로 국한하여, 2007 St. Gallen Conference 내용을 정리하여 보고하고자 한다.

## 본 론

## 1. 치료 선택- 호르몬치료, 항암치료 및 표적치료

유방암의 전신치료는 호르몬치료, 항암치료 및 최근에 부각되고 있는 표적치료로 구분할 수 있다. 타목시펜은 가장 오랜 경험을 갖고 있는 호르몬치료제로 종양에서 호르몬수용체가 발현되는 경우에만 유효한 이점이 있어, 사실상 최초의 표적치료제로 인정되고 있다. 이에 비해 항암치료의 경우 치료 대상 환자 선정이나 약제 선택 과정에 있어 현재까지 해결해야 하는 과제가 많이 남아 있다. Trastuzumab은 약제의 개발 단계에서부터 임상 시험 과정에 이르기까지 종양의 특정 생물학적 표적을 대상으로 하였으

책임저자 : 박호용

700-721 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50, 경북대학교 의과대학 외과  
Tel: 053-420-5605, Fax: 053-421-0510  
E-mail : phy123@mail.knu.ac.kr

며, 현대 종양학에서 표적치료 도입의 시금석이라 할 수 있다.

2005년 St. Gallen Conference에서는 유방암 환자의 전신 치료선택에 있어 최초로 표적(호르몬수용체 발현 여부)을 먼저 고려하고, 이후 위험도를 분류하는 방식을 제안하였다. (1) 즉 호르몬치료 반응군과 비반응군을 먼저 정의한 후, 각각의 군에서 저 위험도, 중등도 위험도, 고 위험도 군을 분류하였고, 이에 따른 전신 보조요법 선택 사항을 정리하였다. 이번 2007년 회의에서도 다양한 분자생물학적 인자들이 논의되었으나, 치료 선택이나 위험도 분류 기준에 추가될만한 새로운 예후 및 예측 인자는 없어 보인다. 또한 전신 보조요법 선택 가이드라인도 2005년에 비해 큰 변화를 없을 것으로 보인다. 다만 2005년 회의부터 위험도 분류기준으로 새롭게 인정된 HER2 발현 시 trastuzumab이 표준 치료로 포함될 것으로 보인다(Table 1).

특히 이번 회의에서 HER2 발현은 호르몬 수용체 발현 여부와 함께 전신치료 선택에 중요한 판단 기준으로, 2×2 marker model이 제안되었다(Table 2). 이에 따르면 호르몬수용체 양성인 경우 호르몬치료를, HER2 양성인 경우 trastuzumab이 표준 치료로 인정되며, 모두 양성인 경우에는 두 가지 전신 치료의 대상이 된다. 항암 치료는 위험도 및 호르몬수용체 발현 정도에 따라 선택된다. 이때 항암치료의 적절한 대상을 선택하는 문제가 중요한 과제로 지적되었다. 특히 호르몬수용체 양성이면서 HER2 음성 환자 중 호르몬치료만으로 충분한 환자군을 선별하는 것이 향후 규명되어야 할 중요한 과제로 판단된다(Table 2).

St. Gallen Conference는 그 동안 유방암 환자에서 전신보조요법의 적절한 선택 기준을 제안하여 왔다. 2005년 회의 이전에는 모든 예후 및 예측 인자를 기준으로 위험도를 먼저 분류하고 이에 따른 전신치료방법을 선택하였다면, 2005년 및 2007년 회

**Table 1.** Choice of adjuvant treatments for breast cancer patients

Risk category	Endocrine responsive	Endocrine response uncertain	Endocrine non-responsive
Low risk	ET Nil	ET Nil	Not applicable
Intermediate risk	ET alone, or CT→ET (CT+ET)*	CT→ET (CT+ET)*	CT
High risk	Trastuzumab <sup>†</sup> CT→ET (CT+ET)* Trastuzumab <sup>†</sup>	Trastuzumab <sup>†</sup> CT→ET (CT+ET)* Trastuzumab <sup>†</sup>	Trastuzumab <sup>†</sup> CT

\*: No data exist to dictate sequential or concurrent use of chemotherapy with aromatase inhibitors or ovarian function suppression/ablation;  
<sup>†</sup>: Trastuzumab should be added whose tumors show overexpression or amplification of HER2.  
 ET=endocrine therapy; CT=chemotherapy.

의를 거치면서 치료 선택 시 표적(호르몬수용체, HER2)을 첫 번째로 고려하는 치료개념의 변화가 있다고 볼 수 있다. 이러한 변화를 근거로 이번 2007년 회의에 참석한 많은 전문가들은 향후 종양을 분자생물학적으로 규명하는 연구 성과가 더욱 축적되면서, 2010년 이후에는 개별 종양의 분자생물학적 특징에 따른 효과적인 맞춤 치료의 시대가 열릴 것으로 예측하였다.

**2. 호르몬 치료**

**1) 폐경 후 여성에서 호르몬 치료**

폐경 후 여성에서 호르몬치료 전략은 타목시펜을 포함한 SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator), Estrogen Receptor Down-regulator, 그리고 아로마타제억제제(Aromatase Inhibitor, AI) 등으로 분류할 수 있다. 이중 AI의 치료효과에 대한 여러 임상 연구 결과가 최근 2-3년 사이에 발표되었으며, 이번 2007년 회의에서 그 결과가 인용되었다. 현재까지 AI 사용 시 가장 이상적인 제제, 치료 도입 시기, 치료 기간, 치료 대상, 다른 전신치료와의 병합요법 등에 있어 의문점이 있지만, 많은 임상 연구 결과 폐경 후 여성에서 타목시펜 5년 단독 사용군 보다 우수한 치료 효과가 입증되었다.

폐경 후 여성에서 AI 사용 전략은 처음부터 타목시펜을 대체하는 방법(initial protocol), 타목시펜 2-3년 사용 후 AI로 전환 (switch protocol), 타목시펜 5년 사용 후 AI 5년 추가 사용(extended protocol) 등으로 분류할 수 있다(Fig 1). AI에 대한 임상연구 결과를 Table 3에 요약하였다. 처음부터 타목시펜 대신 AI를 투여하는 전략은 ATAC trial 및 BIG 1-98 trial에서 타목시펜 5년 단독투여군보다 AI 투여군의 무병생존율(disease free survival)이 유의하게 증가함을 보고하였다(ATAC trial; hazard ratio=0.83, CI=0.73-0.94, p=0.005, BIG 1-98; 0.82, 0.71-0.95, p=0.007). (2, 3) 그러나 두 임상연구 모두 양군간 생존율 (overall survival)의 유의한 차이는 없었다. 타목시펜 2-3년 사용 후 AI로 전환한 환자군과 타목시펜 단독사용군을 비교한 임상 실험은 ABCSG 8/ARNO 95 trial, ITA trial, IES trial 등의 결과가 보고되었다. 모든 임상시험에서 AI로 전환한 환자군에서 타목시펜 단독 사용군보다 무병생존율이 유의하게 증가하였다(ABCSG

**Table 2.** Adjuvant treatment for 2×2 marker model of breast cancer - St. Gallen Conference 2007

	ER positive	ER negative
HER2 positive	Trastuzumab Chemotherapy	Trastuzumab Chemotherapy
HER2 negative	Endocrine Therapy Endocrine Therapy ± Chemotherapy*	Chemotherapy

\*: Selection of patient is major challenge.

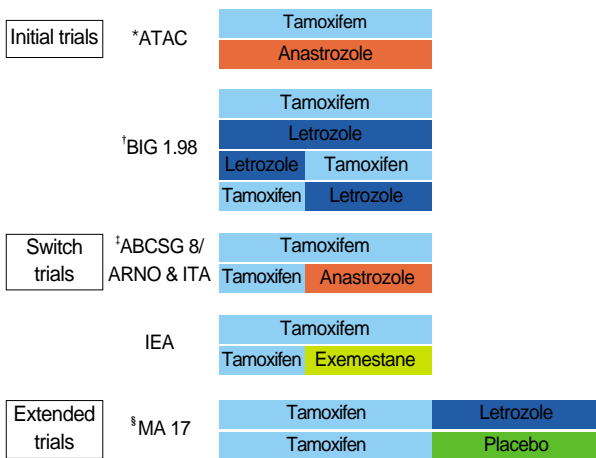
8/ARNO 95 trial; HR 0.60, CI 0.44-0.81,  $p=0.0009$ , ITA trial; HR 0.35, CI 0.18-0.68,  $p=0.001$ , IES trial; HR 0.75, CI 0.65-0.87,  $p=0.0001$ ).<sup>(4-6)</sup> ABCSG 8/ARNO 95 trial 및 ITA trial의 경우 양군간 생존율의 유의한 차이는 없었으나, IES trial에서는 AI 사용군에서 생존율의 유의한 증가를 보고하였다(HR 0.83, CI 0.69-1.00,  $p=0.05$ ). Initial protocol 및 switch protocol에 의한 임상 연구 결과에 따라 폐경 후 여성에서 처음부터 타목시펜을 대체하거나, 타목시펜 2-3년 사용 후 AI로 전환하는 방법의 우수성이 입증되었다.

세 번째 전략은 타목시펜 5년 치료가 끝난 환자에서 AI 5년 연장 사용군과 더 이상 호르몬치료를 하지 않은 대조군을 비교한 연구로, MA 17, NSABP B-33, ABCSG 6a 등의 임상 연구 결과가 보고되었다. 이번 회의에서 MA 17 결과가 많이 인용되었는데, 타목시펜 5년 사용 후 추가로 letrozole를 사용한 환자군에서 유의하게 무병생존율이 증가하였다(HR 0.58, CI 0.45-0.76,

$p<0.001$ ).<sup>(7)</sup> 한편 MA 17 임상연구 결과가 2003년 최초로 보고 될 당시에는 양군간 생존율의 차이는 없었으나, 2005년 보고에서는 액와림프절 전이 환자에서 AI 사용군의 유의한 생존율 향상이 입증되었다(HR 0.61, CI 0.38-0.98,  $p=0.04$ ). MA 17 임상연구의 성공적 결과를 근거로 타목시펜 표준치료가 종료된 환자에서 letrozole처방이 고려되어야 하겠다. AI에 대한 이상의 임상 시험 결과에 근거하여 현재 폐경 후 여성에서 타목시펜 5년 처방은 더 이상 표준치료가 아니며, AI의 처방이 반드시 고려되어야 한다.

한편 MA 17 trial은 임상 시험 진행 과정에서 letrozole 추가 투여군의 무병생존율이 추가 치료를 받지 않은 대조군(placebo 군)에 비해 유의하게 증가하는 결과를 보임에 따라, 무작위 임상 시험 시작 후 30개월에 위약(placebo) 투여군 환자에게 letrozole 투약 기회를 제공하였다. 이 결과 MA 17 trial에서 타목시펜 5년 투여 후 2-3년간 위약만 복용한 환자 중 일부가 letrozole 투약을 시작하였고, 마지막까지 letrozole 투약을 받지 않은 환자군과 치료성적을 비교 분석(MA 17 post-unblinding analysis)하여, 2006년 ASCO 및 2007년 St. Gallen Conference에서 보고되었다. 이 결과 타목시펜 5년 투약 후 2-3년간 호르몬치료를 하지 않은 환자군에서 letrozole 추가 투여 시 무병생존율 및 생존율이 유의하게 증가한다고 보고하였다(Fig 2). MA 17 post-unblinding analysis 결과는 아직까지 문헌으로 출판되지는 않았으나, 타목시펜 5년 투여 후 2-3년간 호르몬 치료를 받은 환자에서 letrozole 처방이 고려되어야 하겠다.

AI가 타목시펜에 비해 유의하게 우수한 치료 결과를 보이고 있지만, 현재까지 가장 이상적인 투여 시기, 약제 선택, 투여 기간 등에 대해서는 알 수 없다. 특히 AI 처방 시작 시점에 대해 지금까지의 임상 연구결과로는 세가지 전략의 직접 비교가 불가능하다. 이번 회의에서도 서로 다른 주장이 대립하였는데, extended protocol의 우수성을 주장하는 그룹에서는 타목시펜 5년 사용 후 AI 5년 추가 사용의 효과가 분명히 입증되었으며, 현재까지 임상 연구 결과들을 비교해 볼 때, 재발 등의 위험도 감소 정도를 나타내



**Fig 1.** Trial types of adjuvant aromatase inhibitors.  
 \*: Combination arm was closed; †: Analysis was limited to patients on two monotherapy arms; ‡: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial; §: Study was unblinded to placebo arm on 30 month from randomization.

**Table 3.** Efficacy of adjuvant aromatase inhibitors

Protocol types	Trials	Duration	Drugs	Median F/U (mos)	Patients (n)	HR for DFS* (95% CI)	p
Initial protocol	ATAC	1996-2000	Anastrozole	68	6,241	0.83 (0.73-0.94)	0.005
	BIG 1-98	1998-2003	Letrozole	51	4,922	0.82 (0.71-0.95)	0.007
Switch protocol	ABCSG 8/ARNO 95	1996-2003	Anastrozole	28	3,224	0.60 (0.44-0.81)	0.0009
	ITA	1998-2002	Anastrozole	36	458	0.35 (0.18-0.68)	0.001
	IES	1998-2003	Exemestane	58	4724	0.75 (0.65-0.87)	0.0001
Extended protocol	MA 17	1998-2002	Letrozole	30	5,187	0.58 (0.45-0.76)	<0.001

\*Definition of disease free survival; ATAC: local & distant recurrence, new primary breast cancer, death from any cause; BIG 1-98: local, regional & distant recurrence, contralateral breast cancer, second non-breast cancer, death before recurrence; ABCSG/ARNO: local & distant recurrence, contralateral breast cancer; ITA: local, regional & distant recurrence; IES: local & distant recurrence, new primary breast cancer, death without recurrence; MA 17: breast, chest wall & nodal recurrence, metastases, contralateral breast cancer.

는 hazard ratio가 extended protocol에서 가장 우수하다는 점을 근거로 주장한다(Table 3). 이에 비해 폐경 후 여성에서 호르몬치료가 결정되었다면, 가능한 일찍 AI 치료가 시작되는 것이 가장 좋다는 주장도 있다. 이들은 임상시험 결과의 hazard ratio를 직접 비교할 경우 오류가 발생할 수 있으며, 더 나아가 통계적 계산 모델을 이용하여 일찍 AI를 사용하는 것이 switch protocol이나, extended protocol보다 항상 우수한 결과를 보인다고 주장하였다(Fig 3). (8) 현재까지 이 주제와 관련한 정확한 결론을 내릴 수는 없다. 이상적인 AI의 치료 시작 시점뿐만 아니라, 이상적 치료 기간에 대해서도 현재까지 정확한 결론은 없다. AI 치료 기

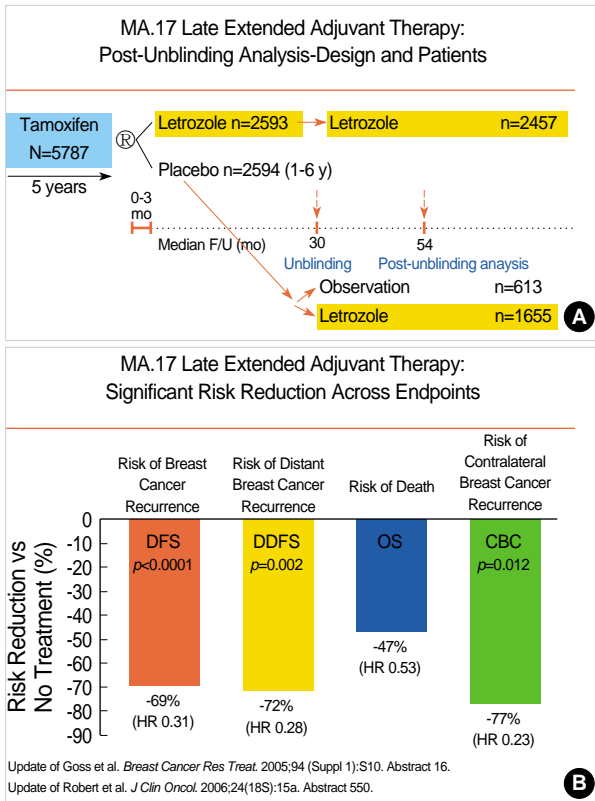


Fig 2. (A) MA 17 Post-Unblinding Cohorts, (B) Late extended adjuvant therapy- significant risk reduction across endpoint. (A, B: Presented by Dr. Goss et al. 2006 ASCO, 2007 St. Gallen Conference).

간과 관련하여 NSABP B-42, SALSA trial (Secondary Adjuvant Long Term Study with Arimidex) 등이 진행 중이며, AI 제제를 직접 비교하는 MA 27 trial (exemestane vs. anastrozole) 및 FACE trial (anastrozole vs. letrozole)과 같은 임상 연구가 진행 중이다(Fig 4). 또한 AI의 이상적인 투여 대상 선정, AI와 다른 전신 치료 제제, 특히 다른 표적치료제 등과 이상적인 병합투여 방법 등에 대한 연구 필요성이 제안되었다.

**2. 폐경 전 여성에서의 호르몬 치료**

폐경 전 여성에서 타목시펜 5년 투여 효과는 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)의 최근 보고에서 유용성이 다시 입증되었다.(9) 타목시펜 5년 투여의 효과는 나이에 상관 없이 유효하며, 40-49세, 40세 이하 모든 폐경 전 연령군에서 유의하게 재발률 및 사망률을 감소시켰다. 이번 회의에서도 EBCTCG의 중재분석(meta-analysis) 결과가 인용되었고, 이와 같은 타목시펜 효과에 대한 장기적인 경험을 근거로 현재까지 폐경 전 여성에서 타목시펜 5년 투여는 표준 호르몬치료로 인정되고 있다.

한편 EBCTCG은 약 8,000명의 50세 이하 유방암 환자에서 난소기능억제(수술, 약제, 방사선 조사법 등)에 따른 효과에 대한 중재분석은 약 30% 내외의 재발률( $p=0.00001$ ) 및 사망률( $p=0.004$ ) 감소를 보여주었다.(9) 폐경 전 여성에서 난소기능억제가 효과적이라는 사실은 EBCTCG의 이전 보고에서도 밝혀진 바 있다. 폐

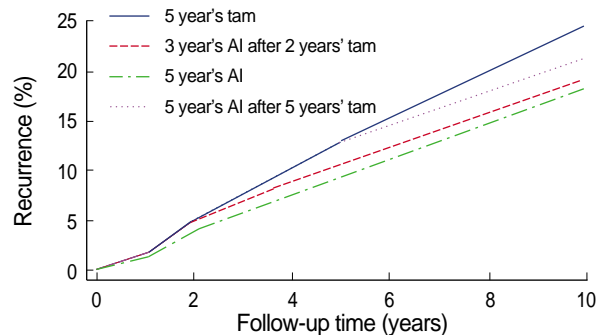


Fig 3. Recurrence in the first 10 yr of follow up. (Presented by Dr. Cuzick, St. Gallen 2007, Br J Cancer 2006;94:460-4).

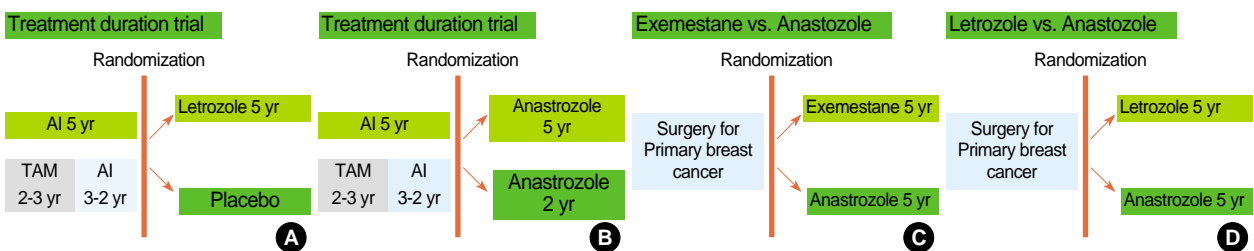


Fig 4. Aromatase inhibitors- ongoing trials.

경 전 여성에서 치료 효과가 밝혀진 난소기능억제제와 항암치료의 효과를 서로 비교하는 임상연구가 1990년대 초부터 시작되었는데 (ZEBRA, IBCSG VIII, ABCSG 5 등), 이들 연구는 폐경 전, 호르몬 수용체 양성 환자에서 두 치료의 효과가 비슷하거나(ZEBRA, IBCSG VIII), 오히려 난소기능억제제를 포함한 호르몬 치료가 우수한(ABCSG 5) 결과를 보고하였다.(10-12) 이번 회의에서도 Dr. Cuzick 등이 2006년 SABCS에서 발표한 중재분석 결과, 즉 폐경 전 여성에서 난소기능억제제가 항암치료와 유사한 효과를 보인다는 결과가 인용되었다(Data not shown). 물론 앞에서 언급한 임상연구는 항암 치료군에서 사용된 항암제가 대부분 CMF이며, 특히 타목시펜이 적절히 투여되지 않아, 현재의 항암치료군에서 시행되는 표준치료 ‘항암제+타목시펜’ 군과 비교가 불가능하다는 단점이 있다. 그러나 폐경 전 여성 중 특정 그룹 환자에서는 난소기능억제제가 항암치료 효과와 동일하며, 이러한 환자군에서는 난소기능억제제를 포함한 호르몬치료가 항암치료를 대체할 수 있을 것으로 보인다. 그러나 현재까지 이러한 환자군을 정확히 정의하지 못하고 있으며, 이번 회의에서도 이 주제와 관련한 추가적인 연구의 필요성이 강조되었다.

폐경 전 여성에서 난소기능억제제의 효과가 알려지면서, 항암치료와 난소기능억제제의 병합 요법에 대한 연구가 진행되었다. 먼저 EBCTCG의 최근 중재분석 결과는 항암치료에 난소기능억제 치료를 병합하여도 추가적인 이익이 없다고 보고하였다.(9) 그러나 중재분석 대상 환자의 호르몬수용체 상태가 일정치 않고, 또한 항암제로 인한 폐경 여부가 조사되지 않아, 환자군이 불균일하여 치료 효과를 희석시켰을 가능성을 배제할 수 없다. 그밖에 항암치료에 난소기능억제 추가 시 효과를 규명하고자 하는 전향적 임상 연구는 IBCSG VIII, ECOG/SWOG INT 0101, ZIPP trial 등이

있으며 최근에 그 결과가 보고되었다. IBCSG VIII의 경우 항암 치료 단독군과 ‘항암치료+고세레린(goserelin)’ 군 사이에 치료 성적에 차이가 없다고 보고하였으나, ER 양성인 40세 이하에서는 고세레린 추가치료 환자군에서 무병생존율이 유의하게 증가하였다고 보고하였고,(11) ECOG/SWOG INT 0101에서는 항암제 단독투여군, ‘항암제+고세레린’ 군, ‘항암제+고세레린+타목시펜’ 군 등을 비교하여, 이 중 ‘항암제+고세레린+타목시펜’ 군의 성적이 가장 우수하고, 40세 이하에서는 항암제 단독군보다, 항암 치료 후 고세레린을 추가하는 경우 무병생존율이 유의하게 증가함을 보고하였다.(13) ZIPP trial의 경우 표준 치료(±항암치료, ±방사선치료) 후 고세레린 추가 치료가 무병 생존율 및 생존율을 증가시킨다고 보고하였으나, 항암치료가 선행된 경우에는 고세레린 투여에 따른 추가적인 이익이 없었다.(14) 이상의 결과들을 종합하여 볼 때 항암치료에 난소기능억제치료를 추가하는 것이 폐경 전 일부 환자에서 추가적인 이익이 있을 가능성을 시사하지만, 현재까지 표준치료로 인정하기에는 임상연구 결과가 충분치 않다고 판단된다. 이 주제와 관련하여 2006년 SABCS에서 Dr. Cuzick 등이 황체호르몬분비자극호르몬 작용제(LHRH agonist)를 사용한 13개 임상시험을 중재분석하여 보고하였고, 이 결과가 이번 St. Gallen Conference에서 다시 인용되었다. 아직 문헌으로 출판되지 않았으나 발표된 결과의 일부를 인용하면, 항암치료 이후 LHRH agonist를 투여한 3,307명을 분석한 결과, 재발률(HR 0.88, CI 0.77-0.99,  $p=0.04$ ) 및 사망률(HR 0.85, CI 0.73-0.99,  $p=0.04$ ) 모두에서 추가적인 이점이 있다고 보고하였다(Fig 5).

이상의 결과를 종합하여 볼 때, 폐경 전 여성에서 타목시펜 5년 사용은 표준 호르몬 치료이며, 폐경 전 특정 그룹의 여성에서 난

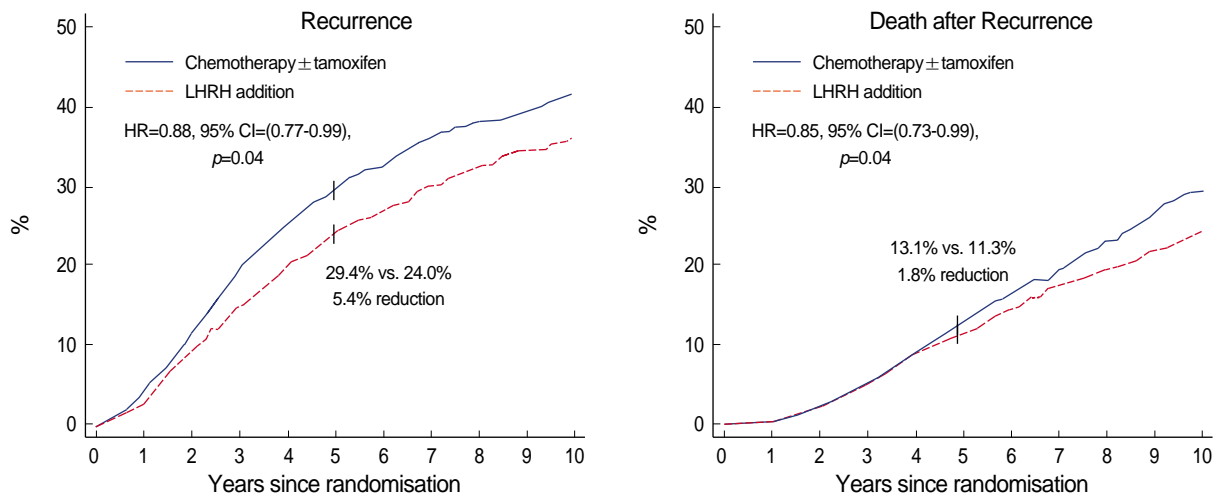


Fig 5. The impact of LHRH addition to chemotherapy on breast cancer recurrence and mortality: an overview of the randomized trials. (Presented by Cuzick et al. SABCS 2006 & Presented by Davidson. St. Gallen Conference 2007).



소기능억제를 포함한 호르몬치료는 항암 치료와 동일한 효과가 있고, 항암치료 후 난소기능을 추가로 억제하는 것은 현재까지 연구 결과가 충분치 않지만 이번 회의에서 보고된 중재분석 결과 그 가능성이 보인다고 할 수 있다. 한편 폐경 전 여성에서 AI 단독 사용은 인정되지 않으나, 폐경 후 여성에서 얻은 경험을 바탕으로 난소기능억제와 병합 사용 시 효과에 대한 연구가 진행되고 있다. 위에서 언급한 문제들에 관심을 갖고 기획된 몇몇 임상 연구가 현재 진행되고 있으며, 대표적인 연구가 SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial), TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial), PERCHE (Premenopausal Endocrine Response Chemotherapy Trial) 등이다(Fig 6). 이들 임상 연구의 초기 결과가 보고되는 약 2-3년 후에는 폐경 전 여성의 호르몬치료에 대한 몇몇 의문점이 해결될 것으로 기대한다.

3. 항암 및 표적치료

1) 항암치료 선택 여부- MammaPrint®, Oncotype DX™ 및 Adjuvant online

이번 회의에서 처음 논의된 사항은 아니지만, 주제 발표에서 여러 번 인용되어 기술하고자 한다. 먼저 MammaPrint®는 DNA microarray 기술을 도입하여 환자를 저위험군과 고위험군으로 분류할 수 있다. (15) 약 40%의 환자들이 저위험군에 속하게 되는데, 이들은 96%의 생존율을 보여서 항암제 사용이 불필요하다고 보고하였다. Oncotype DX™는 RT-PCR을 통해 16개의 암관련 유전자(cancer related gene)와 5개의 참조유전자(reference gene)의 발현을 검사한 후에 수식으로 계산하여 환자군을 분류하였다. (16, 17) 유방암 병기 1기 및 2기의 환자들 중 림프절 전이가 음성이고, 호르몬 수용체 양성으로서 타목시펜을 사용하게 될 환자들을 대상으로 하였다. RS (Recurrence Score)가 18 이하면 저위험군, 18-30이면 중등도 위험군, 31 이상이면 고위험군으로 분류하여 10년 재발 위험이 각각 6.8%, 14.3%, 30.5%였다.

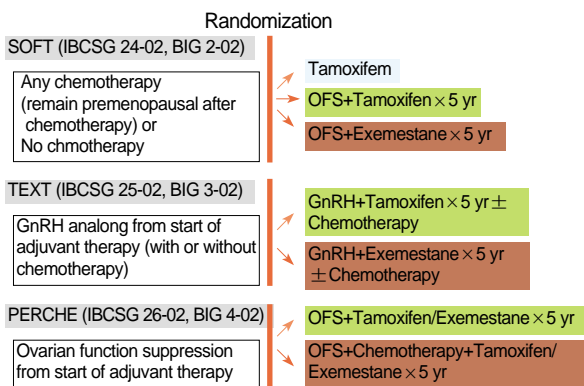


Fig 6. Ongoing trials testing endocrine therapy for premenopausal women.

이들 중 저위험군에 해당하는 환자는 항암치료를 제외하여도 되며 고위험군의 환자는 항암치료를 하는 것이 좋다. 마지막 예후 예측프로그램은 인터넷상에서 쉽게 이용할 수 있는 Adjuvant Online이다. 인터넷을 통하여 환자의 나이, 호르몬 수용체 유무, 조직학적 분화도, 유방암의 크기 및 림프절 전이 유무를 입력하면 환자의 재발위험도를 보여준다. 이 재발 위험률은 10년 위험도이기에 이를 바탕으로 호르몬요법, 항암요법 및 병용요법을 했을 때의 재발 위험도 감소효과를 각각 보여준다. 의사는 이를 바탕으로 환자와 이러한 치료들로부터 얻을 수 있는 장점과 단점을 상담할 수 있다(www.adjuvantonline.com).

그러나 항암요법을 선택할 수 있는 이러한 새로운 방법을 유방암 치료하는 임상에서 직접 사용할 것인가에 대한 물음에 60%의 의사들은 아직 사용하지는 않을 것이고, 90%정도가 여전히 림프절 전이나 St. Gallen 위험인자 그룹을 이용하겠다고 답하였다.

2) Anthracycline과 Taxanes을 이용한 3세대 항암요법

CMF와 anthracycline을 이용한 1세대 항암제, taxanes을 이용한 2세대 항암제, 그리고 anthracycline과 taxanes 계열의 항암제를 이용하여 combination 또는 sequential therapy, dose dense therapy 등을 포함하는 3세대 항암요법이 연구되고 있다. St. Gallen Conference에서는 이러한 3세대 항암요법에 대한 분석을 보여 주었다(Fig 7). (18, 19)

먼저 Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 001 trial에서는 docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC)을 이용한 항암요법을 기존의 fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC)과 비교하였다. 모두 1,491명의 림프절 양성 유방암 환자였으며 55개월의 비교 연구에서 무병생존율에 있어서 TAC의 hazard ratio가 FAC에 비하여 0.72 (p=0.001), 전체생존율에 있어서 0.70 (p=0.008)으로 TAC 항암요법이 우수한 것으로 나타났다. (20)

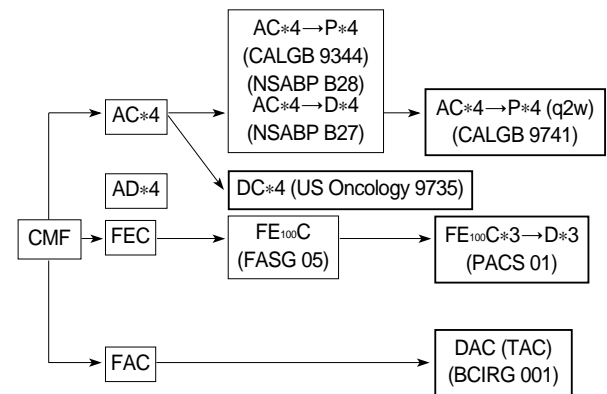


Fig 7. Adjuvant taxane therapy for women with early-stage, invasive breast cancer.

PACS 01 연구는 1,999명의 65세 이하의 림프절 양성인 환자를 대상으로 하여 기존 3주기의 FEC<sub>100</sub> 항암요법 후 docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>을 3주 간격으로 3주기 추가한 sequential therapy가 기존의 FEC<sub>100</sub>을 6주기 사용한 환자군보다 무병생존율과 전체생존율에서 더 좋은 결과를 보여주었다.(21, 22)

기존의 3주 간격의 항암요법에서 2주 간격으로, G-CSF와 함께 치료하는 dose dense therapy가 소개되었다. CALGB trial 9741는 림프절 양성인 1,973명의 유방암 환자를 대상으로 기존의 3주 간격의 4주기의 AC therapy (adriamycin 60 mg/m<sup>2</sup>+ cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>)와 4주기의 paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>)을 2주 간격으로 G-CSF와 함께 AC → T dose-dense therapy를 비교한 연구에서 2주 간격의 dose dense therapy가 통계적으로 유의하게 무병생존율(hazard ratio=0.74, p=0.010)과 전체생존율(hazard ratio=0.69, p=0.013)에서 좋은 결과를 보여주었다. G-CSF를 함께 사용하였을 때 심각한 중성구감소증(neutropenia)은 보이지 않았다.(23-26)

U.S. Oncology (USON) 9735 trial 연구에서는 4주기의 3주 간격의 DC therapy (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>+cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>)가 기존의 4주기의 3주 간격의 AC therapy보다 무병생존율(HR=0.67, p=0.015)이 좋았으나 전체생존율은 차이가 없었다(HR=0.76, p=0.131).(27-29)

이러한 3세대의 anthracycline과 taxanes을 이용한 다양한 항암요법이 임상연구에서 좋은 결과를 보여주었음에도 2007 St. Gallen Conference에서 참가자들의 투표 결과는 80% 이상이 아직은 표준치료로 사용하지 않겠다고 하였고, 여전히 6주기의 CAF (CEF)와 FAC (FEC) 같은 기존의 항암요법을 62%가 선호한다고 하였다.

**3) 항암요법과 trastuzumab의 병용치료**

HER2 과발현 전이 유방암에서 항암요법 및 trastuzumab의

병용치료가 생존율을 향상시킴으로써 HER2 과발현 조기유방암에서 수술 후 보조적인 항암요법 및 trastuzumab 병용치료를 연구하는 대규모 임상연구가 진행되었다(Fig 8).(30) NSABP B31과 North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N9831 연구는 수술 후 보조 임상연구에서 doxorubicin-based chemotherapy와 paclitaxel (AC → T)을 순차적으로 투여한 환자군과 AC → T에 trastuzumab을 paclitaxel과 병용 치료하는 군을 비교한 연구에서 2년 추적관찰에서 trastuzumab을 paclitaxel과 함께 치료한 환자군이 56% 재발 감소효과를 보여주었다.

Herceptin<sup>®</sup> Adjuvant (HERA) trial에서는 기존의 수술 후 항암치료를 마친 환자를 대상으로 대조군, 1년간 또는 2년간의 trastuzumab치료를 한 결과 46-47%의 재발 감소효과를 보여주었다.

BCIRG 006 연구는 AC → T (docetaxel) 환자군, AC → T+trastuzumab 그리고 docetaxel, carboplatin (Paraplatin<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb), trastuzumab (TCH) 항암요법을 비교하였는데 4년간의 DFS이 각각 73%, 84% 그리고 80%였다. AC → T+trastuzumab군이 가장 좋은 재발감소를 보였으며, 심장 독성은 각 군에서 비슷한 양상을 보였다.

2007 St. Gallen Conference의 마지막 하이라이트는 HER2

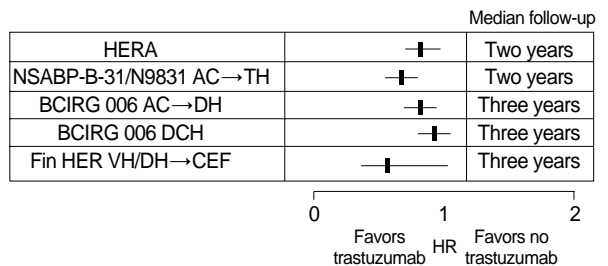


Fig 8. Adjuvant trastuzumab trials.

Table 4. Top ten breast cancer research questions by expert voting- St. Gallen Conference 2007

Question	Point
1. Identification of molecular signatures to select patients who could be spared chemotherapy	643
2. Identify molecular features which indicate the optimal chemotherapy regimen (combination or sequential, anthracyclin or not, taxane or not)	450
3. Determine the factors in DCIS and or ADH leading to progression into invasive carcinoma	406
4. Determine the role of stem cell in breast cancer development, progression and treatment sensitivity	404
5. Identify response resistance mechanism and thereby therapeutic targets for triple negative breast cancer	369
6. Develop a system (computer etc) that will integrate all the information so far gathered about breast cancer to build robust models for understanding the aetiopathogenesis, treatment and prognosis of breast cancer	305
7. Identifying which low risk patients require NO adjuvant therapy	301
8. Determine if other growth factor pathway are important targets for therapy such as EGFR, IGFR, Notch, Hedgehog, Wnt and other angiogenic pathways	287
9. Investigate which gene mutations in a cancer lead to metastases	236
10. Identify drugable targets that can be developed/exploited for therapeutic gain to overcome primary/secondary endocrine resistance	226

과발현 환자에서 trastuzumab을 사용할 것인가의 질문에 63.9%가 찬성을 하였고, 항암제와도 함께 사용하는 것에 64.1%가 찬성하였다. 기존의 예후인자를 확인하는 방법들의 사용여부와 3세대 항암요법의 사용여부에서 65% 정도가 반대하는 것과는 대조적이었다.

현재는 lapatinib (EGFR and HER2 inhibitor)을 이용한 ALTT0, 수술 전 항암 요법에 추가하여 trastuzumab, lapatinib 그리고 병용요법의 효과를 알아보기 위한 Neo-ALTT0 등의 새로운 표적치료제에 관한 연구가 진행 중이다. VEGF 억제제인 Avastin® 등의 표적치료제를 기존의 항암요법과 병용하는 연구도 진행 중이며 이러한 연구가 끝나면 곧 임상에 사용되리라 본다.

## 결론

2007 St. Gallen Conference 내용 중 전신보조요법-호르몬 치료, 항암치료 및 표적치료에 대한 내용을 정리하였다. 전신보조요법의 선택에 대한 St. Gallen Conference의 권장 사항은 여러 치료 가이드라인 중 하나로, 임상에서 개별 환자의 특성을 충분히 고려하여 결정되어야 할 것이다. 끝으로 이번 회의에서 향후 유방암 연구를 위해서 가장 중요하다고 생각되는 연구 주제에 대한 제안이 있어 소개하고자 한다. St. Gallen Conference와 San Antonio Breast Cancer Symposium에 제출된 400개의 연구 주제 중에서 70여 가지를 정리한 후에 유방암 연구를 위한 전문가들(430명)에게 보내어 약 2,400번의 투표를 거치고 난 뒤에 상위 10개의 질문을 정리하였다. 가장 중요한 주제는 유방암 1기 및 2기에서 항암제를 사용하지 않아도 되는 환자군을 선택해 내는 것이었고, 기존의 anthracycline 및 taxanes을 이용하여 효과적인 항암제의 조합을 구하는 것이 두 번째였다(Table 4). 유방암 치료에 있어 이러한 여러 과제를 해결하기 위한 지속적인 임상 및 중재적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Meeting highlight: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.
2. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-2.
3. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as

initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-92.

4. Jakesz R, Jonat W, Gnani M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-62.
5. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-47.
6. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-70.
7. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-71.
8. Cuzick J, Sasieni P, Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? *Br J Cancer* 2006;94:460-4.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
10. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I, et al. Survival analyses from the ZEBRA study, goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1711-7.
11. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1833-46.
12. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnani M, Menzel C, Bauemhofer T, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002;20:4621-7.



13. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: Results From INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23:5973-82.
14. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist, Fornander T, Nordenskjöld B, et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006; 42:895-904.
15. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1183-92.
16. Paik S, Tang G, Shak S. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-27.
17. Kaklamani V. A genetic signature can predict prognosis and response to therapy in breast cancer: Oncotype DX. *Expert Rev Mol Diagn* 2006;6:803-9.
18. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, Laing K, Latreille J, Mackey J, et al. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:886-98.
19. Verma S, Trudeau M, Dranitsaris G, Clemons M, Joy AA, MacKey JR. What is the best chemotherapy treatment option for anthracycline and taxane pretreated metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 2005;23: 6260-1.
20. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *New Engl J Med* 2005;352:2302-13.
21. Campone M, Fumoleau P, Bourbouloux E, Kerbrat P, Roche H. Taxanes in adjuvant breast cancer setting: which standard in Europe? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:167-75.
22. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-71.
23. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-9.
24. Hudis C. The best use of adjuvant chemotherapy: new drugs and new use of "old" drugs. *Breast* 2005;14:570-5.
25. Hudis CA, Winer EP. Cancer and leukemia group B breast committee: decades of progress and plans for the future. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3576-80.
26. Moore HC, Green SJ, Galow JR, Bearman SI, Lew D, Barlow WE, et al. Intensive dose-dense compared with high-dose adjuvant chemotherapy for high-risk operable breast cancer: Southwest Oncology Group/Intergroup study 9623. *J Clin Oncol* 2007;25:1677-82.
27. Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, Vukelja S, George T, Savin M, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13:903-9.
28. Jones SE, Clark G, Koleszar S, Ethington G, Mennel R, Paulson S, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide in women with rapidly proliferating node-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002;3:147-52.
29. 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;24:5381-7.
30. Gluck S. Adjuvant chemotherapy for early breast cancer: optimal use of epirubicin. *Oncologist* 2005;10:780-91.