

전이성 유방암(Metastatic Breast Cancer) (2)

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

요약

유방암은 발생 부위에 따라 유관과 소엽 등의 실질조직(panenchymal tissue)에서 생기는 암과 그 외 간질 조직(interstitial tissue)에서 생기는 암으로 나눌 수 있으며, 유관과 소엽에서 발생하는 암은 암세포의 침윤 정도에 따라 침윤성 유방암(invasive breast cancer)과 비침윤성 유방암(상피내암, carcinoma in-situ)으로 나눌 수 있다. 침윤성 유방암은 유관이나 소엽의 기저막을 침범한 암으로써 비침윤성 유방암보다 진행한 상태 이므로 더 나쁜 예후를 보이고, 비침윤성 유방암은 자신의 구역 내에 한정되어 있는 아주 초기의 암이라 할 수 있다.

이러한 유방암은 다른 암과 마찬가지로 연속적으로 일어난 유전자 변이들이 축적되고, 정상 세포가 일련의 형태학적 변화를 거쳐 암이 발생한다. 종양 유전자의 활성(증폭)과 종양 억제 유전자의 불활성(돌연변이, 결손, promoter hypermethylation)을 야기하는 유전적 변이들이 다발성으로 일어나 점진적으로 축적되고 서로 밀접하게 연관됨으로써 암 발생에 이르게 된다.

따라서 유방암의 극히 일부는 부모로부터 물려받은 특정 유전자의 생식 세포주 변이(germ-line mutation)와 밀접한 관련이 있으나, 대부분 유방암은 체세포에 발생하는 산발성 유전자 변이(sporadic and somatic mutation)로 인해 발생한다. 이에 따라 유방암은 유전성(hereditary), 가족성(familial), 그리고 산발성(sporadic) 유방으로 분류된다.

전이성 유방암은 암세포가 인체의 다른 장기로 전이되어 완치가 어려운 4기 유방암을 말하며, 5년 생존율은 조기 진단 유방암의 경우 90% 이상인데 비해 22%에 불과하다. 전이성 유방암의 약물치료는 항호르몬 요법, 항암 화학 요법, 표적 치료제 등으로 크게 분류할 수 있다. 이들 약제는 호르몬 수용체(HR) 또는 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER 2) 유무, 암 재발 기간, 전이 진행된 속도, 전이 부위 등을 고려하여 결정한다.

그 중 유전성 유방암은 보통 염색체 우성 유전 질환으로 암세포가 인체의 다른 장기로 전이되어 완치가 어려운 4기 유방암을 말하며, 전체 유방암의 약 5~10%를 차지하며 특정 유전자의 돌연변이 표현형이 멘델의 유전법칙에 따라 가족 내에 분리(segregation)되는 양상을 보인다. 가족성 유방암은 전체 유방암의 약 15~20%를 차지하고 발단자(proband)가 1명 이상의 1등친 혹은 2등친의 유방암 가족력을 갖고 있으나 멘델의 유전법칙을 따르지 않는다. 산발성 유방암은 전체 유방암의 약 70~80%를 차지하고 1등친 혹은 2등친에서 유방암의 가족력이 없는 경우이다.

우리나라의 유방암은 갑상샘암에 이어 흔히 발생하는 암으로 전체 유방암 환자 중 5% 미만에서 전이성 유방암(metastatic breast cancer)으로 처음 진단된다. 하지만, 전이성 유방암의 근치적 치료를 받은 환자 중 약 40%에서 재발하며 주로 뼈, 간, 폐, 림프절, 늑막 등에 전이되게 된다. 전이성 유방암은 다른 고형암에 비해 비교적 항암요법에 반응이 좋고 중앙 생존 기간도 약 2~3년으로 길지만 완치는 어렵다. 생물학적 특성 또한 매우 다양하여 진단 후 수개월만 생존하는가 하면 5~10%의 환자가 5년 이상 생존하고, 2~5%는 그 이상 생존하기도 한다.

현재 전이성 유방암의 전신치료에는 항호르몬요법, 항암화학요법, 생물학적 치료인 표적 치료제 등이 있다. 이 요법들은 호르몬 수용체(hormone receptor, HR) 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 유무, 암 재발 기간, 전이가 진행된 속도, 전이 부위 등을 고려하여 결정한다. 이를 통해 개개 환자에게 맞춤치료를 통한 치료 효과의 상승 및 독성을 최소화하는 것이 가능해진다.

이에 따라 HR 음성 또는 HER 2 음성인 경우 항암화학요법, HR 양성(ER 양성이던지 ER 양성이면서 PR 양성)인 경우 항호르몬요법, HER2 양성인 경우 HER2 억제제를 사용하는 것이 원칙이다. 반면 HR 음성(ER 및 HR 모두 음성) 및 HER 2 음성인 삼중음성 또는 BRCA 변이가 있는 유방암 환자의 경우에는 현재 치료약제가 충분하지 않은 실정이다.

최근 티로신키나제(tyrosine kinase)억제제로서 네라티닙(Neratinib, 제품명: 너링스 정, Nerlynx^①)이 미 FDA에서 ‘HER2 양성 유방암 치료’에 승인되었고, 사이클린의존성키나제(cyclin-dependent kinase, CDK) 4/6억제제인 리보시클립(Ribociclib, 제품명: 키스콸리 정, Kisqali^②)과 아베마시클립(Abemaciclib, 제품명: 베제니오 정, Verzenio^③)은 ‘HR 양성 및 HER2 음성을 나타내는 진행성 또는 전이성 유방암 치료’에 승인되었다. 또한 PARP 억제제인 탈라조파립(Talazoparib, 제품명: 탈젠티 캡슐, Talzenna^④)은 ‘생식세포주 BRCA 변이(gBRCAm), HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 치료’에 승인되었다.

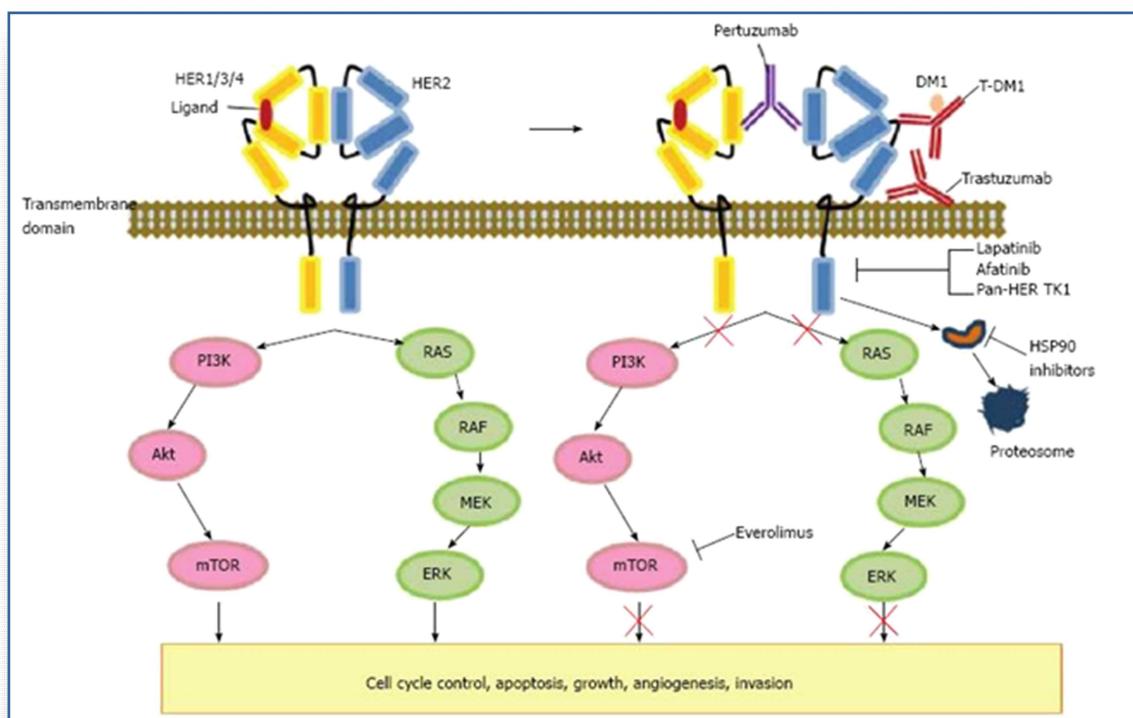
특히 2014년 12월 최초의 PARP 억제제인 olaparib(린파자, Lynparza®)이 germline BRCA 변이가 있는 진행성난소암 치료에 승인되었으며, 2016년 ribrucaparib(루브라카, Rubraca®)과 2017년 niraparib(제줄라, Zejula®)이 난소암에 승인되었다. 이후 2018년 olaparib과 niraparib은 germline BRCA 유전자 변이 및 HER2 음성 전이성 유방암 환자에 대한 적응증을 추가로 승인된 바 있다.

따라서 여러 PARP 억제제가 소개되면서 난치성 전이성 유방암 환자의 치료에 큰 도움이 될 것으로 예상 한다.

유방암(Breast cancer)

▣ 유방암 치료를 위한 분자표적(Molecular targets for treatment of breast cancer)

■ HER2 Signaling Pathway



HER2 Signaling Pathway and Interaction with Other Pathways(출처: www.wjgnet.com)

1. Human epidermal growth factor receptor(HER) family

HER family는 4개의 수용체 EGFR(ErbB-1, HER1), HER2(c-ErbB-2), HER3(c-ErbB-3) 및 HER4(c-ErbB-4)로 구성되며, 세포막에 걸쳐 존재하는 수용체가 세포 외부, 세포막, 세포 내부 영역으로 나뉘어 세포 증식 등에 관련된 신호를 핵 내로 전달하는 형태의 구조를 갖는다.

HER2를 제외한 EGFR, HER3, HER4는 수용체의 세포 외부 영역에 세포 밖의 리간드(ligand)와 특이적으로 결합할 수 있는 구조를 가지며, 이에 리간드가 결합하면 신호가 발생하여 세포 내로 전달하는 과정이 시작된다. HER3를 제외한 EGFR, HER2, HER4의 세포 내 영역에는 티로신키나아제 효소의 작용을 갖는 구조를 가지고 있어 이합체를 형성한 HER family 수용체가 세포 내부 티로신키나아제 효소의 인산화 작용으로 접수된 신호를 핵 내부로 전달하게 된다.

특히 HER2는 전체 유방암의 20~30%에서 발현되며, 리간드와 결합하는 능력은 없지만 다른 수용체들과 이합체를 형성하여 도달된 신호를 증폭하여 전달하는 매우 중요한 역할을 담당하기 때문에 HER2의 작용 억제를 위한 치료제의 개발에 많은 노력이 이루어지고 있다.

현재 임상에서 HER2 과발현 유방암 환자에게 사용 중인 대표적인 HER2 억제제 trastuzumab은 인간화 단클론항체로서 그 작용은 첫째, HER2 수용체의 세포 외부 영역의 세포막에 가까운 부위에 결합하여 HER2의 세포 외부 영역 구조물의 틸락을 방지함으로써 남은 HER2 구조물인 p95 HER2를 통한 신호 활성화를 방지하고, 둘째, HER family 수용체 간의 중합체 형성을 방해하여 신호전달을 억제하며, 셋째, 항체 의존성세포매개세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) 작용을 유도하거나, 넷째, 결합한 HER2 수용체를 세포 내로 이입시켜 HER2 수용체를 감소시킨다.

또한 이와 유사한 인간화단클론항체인 pertuzumab은 HER2 수용체의 세포 외부 II 도메인에 결합하여 HER2가 EGFR이나 HER3와 이합체를 형성하지 못하도록 방해하는 작용을 통해 신호전달을 억제함으로써 치료 효과를 나타낸다.

Pertuzumab은 단독요법으로는 효과가 제한적이지만 trastuzumab과 병용하면 상승효과를 나타낸다. 따라서 trastuzumab 내성 환자에서 trastuzumab+pertuzumab 병용요법과 HER2+ 전이유방암에서 trastuzumab+decetaxel+perstuzumab 병용요법은 임상적으로 좋은 치료 효과를 나타낸다.

Lapatinib은 4-anilinoquinazoline계 효소억제제로서 EGFR과 HER2 수용체의 세포 내부 구조물인 티로신키나아제 효소의 ATP 결합부위에 선택적, 경쟁적, 가역적인 결합을 형성하여 신호전달체계 하류로 전달되

는 신호를 차단함으로써 암세포의 증식과 생존을 억제한다.

특히 HER2 수용체의 세포 외부 구조물이 탈락하여 trastuzumab 치료에 반응을 보이지 않는 p95 HER2 활성 유방암의 치료에 효과적이어서 trastuzumab의 내성 치료제로서의 역할을 한다.

Trastuzumab 내성 치료를 위하여 진균독소 성분으로 강력한 미소관(microtubule) 중합억제제인 maytansine DM1을 trastuzumab에 결합시킨 trastuzumab-DM1 (T-DM1)이 개발되었다. T-DM1은 HER2와 결합 후 세포 내부로 이입되어 세포 내부로 전달된 DM1의 작용으로 세포사를 유도하는 약제로 특히 이전에 trastuzumab뿐만 아니라 lapatinib에도 내성을 보이는 HER2+ 전이선 유방암 환자에서 치료의 효과를 보인다.

Neratinib은 EGFR/HER2/HER4 티로신키나아제 효소의 시스테인 잔류체와 비가역적인 공유결합을 형성하여 ATP 결합을 방해함으로 효소의 작용을 억제하며, trastuzumab 내성 환자에서도 치료 효과가 있다.

2. PI3K/Akt/mTOR pathway

HER family가 그 수용체와 결합 후 세포 내부의 티로신키나아제효소가 활성화되어 발생한 신호, G단백질의 작용에 의해 발생한 신호 혹은 세포부착에 의해 인테그린(integrin)을 통해 발생한 신호는 phosphoinositide 3-kinase(PI3K) 효소를 활성화하여 세포 내로 전달된다.

전달된 신호에 의해 세포막으로 소집되어 활성화된 PI3K 효소는 세포막에서 phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate(PIP2)를 PIP3로 변환시키고, 형성된 PIP3는 세포막으로 PH(pleckstrin-homology) 도메인과 신호전달에 관여하는 단백질을 소집하고 이를 활성화 시킨다. 여기에는 Akt, phosphoinositide-dependent kinase 1(PDK1) 등의 세린-트레오닌키나아제, Tec family의 티로신키나아제, GTP 결합 단백질의 교환 인자(exchange factor)인 Grp1과 Rac exchange factor, 연결 단백질인 GAB-1 등이 포함된다. 결국 이들 단백질들의 작용으로 단백질 합성, 액틴의 중합반응, 세포의 생존 및 세포 주기 조절 등의 작용이 이루어지게 된다.

Mammalian target of rapamycin(mTOR)은 일종의 세린-트레오닌 키나아제로 여러 신호전달 단백질의 복합체인 mTORC1(mTOR complex 1)과 mTORC2(mTOR complex 2)로 구분되어 작용한다. mTORC1은 mTOR, Raptor(regulatory associated protein of mTOR), G β L(G protein β -subunitlike protein)으로 구성된다.

mTORC1은 성장인자, 체내 에너지 및 영양 상태, 저산소증, 활성 산소, DNA 손상 등의 여러 신호에 따라 세포 내부 리보솜의 생성 및 여러 단백질의 합성을 조절하고, 자가포식 현상을 억제한다. 이러한 모든 작용은 rapamycin에 의해서 억제될 수 있다. mTORC2는 mTOR, G β L, Rictor(rapamycin-independent companion of mTOR), mSIN1(mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1) 등으로 구성되며 아직 정확한 활성 요소는 알려져 있지 않으나 여러 성장인자의 작용으로 활성화되는 것으로 생각되며 세포골격의 구성을 조절하고 Akt 활성화를 촉진하지만 rapamycin에는 반응하지 않는다. Akt는 mTORC1의 활성을 조절하며 mTORC1와 mTORC2의 작용에는 순환고리가 형성되어 있다.

PI3K/Akt/mTOR 경로는 세포 내부의 매우 다양한 신호전달체계와 서로 연결되어 상호 작용하기 때문에 단순하게 효소나 단백질의 작용억제만으로 유방암의 치료 효과를 거두기 어렵다. PI3K 효소는 PTEN(phosphatase and tensin homologue)의 작용으로 PIP3 형성 과정이 억제된다. 실제로 많은 수의 PI3K 억제제가 개발되었으나 약제의 동역학적인 문제와 심한 부작용 등으로 임상 적용에서 좋은 결과를 얻기 어렵다.

mTOR 억제제로 sirolimus(rapamycin) 유도체인 everolimus은 암세포 증식억제 효과가 있으면서 독성이 심하지 않다. 특히 에스트로겐 수용체의 신호 경로와 PI3K/Akt/mTOR 신호경로 사이에 신호의 혼선(crosstalk)이 발생함으로 인하여 유방암 내분비 치료제의 효과가 약화되거나, 혹은 내성이 생기는 문제가 지적되고 있어 이를 해결하기 위하여 내분비 치료제와 mTOR 억제제의 병합 사용이 고려되어 왔다. ER+ 유방암 환자의 수술 전 내분비 치료로 아로마타제 억제제와 everolimus의 병용요법이 효과적이다.

3. RAF/MEK/MAPK(ERK) pathway

HER family가 세포막 수용체에 결합하여 형성된 신호는 일련의 연결 단백질의 결합을 거쳐 SOS1 단백질을 소집하고, 이는 guanosine triphosphate(GTP)에서 guanine nucleotide 분해를 촉진하여 RAS 단백질과 결합을 촉진하여 RAS 단백질을 활성화시킨다.

활성화된 RAS-GTP는 GTPase-activating protein의 촉매작용으로 RAS-GDP로 변화되어 활성이 억제된다. 활성화된 RAS-GTP는 단백질과 결합하여 다양한 신호전달이 이루어지는데 이 중에서 Raf-MEK(mitogen-activated and extracellular-signal regulated kinase)-ERK(extracellular signal regulated kinase) 경로는 세포의 증식, 생존 및 분화 등 성장 발달과 큰 관계를 보이며 암 발생과도 연관되는 것으로 알려져 있다.

4. Heat shock protein 90(HSP90)

HSP90는 신호전달에 관여하는 Akt, HER2, Bcr-Abl, c-KIT, EGFR, PDGFR- α 등의 여러 단백질에 결합하여 3차원의 구조를 유지하여 기능을 발휘할 수 있도록 보호하여 주는 역할을 하는 단백질이다. HSP90의 기능을 유지하기 위해서 ATP 결합이 필요하며 HSP90 억제제는 이러한 체내 ATPase 작용을 차단하는 작용을 한다.

■ 싸이클린 의존성 인산화효소(Cyclin-dependent kinase, Cdk)

세포의 분열은 한 개의 세포가 두 개의 동일한 세포를 만들어내는 과정이다. 세포주기(cell cycle)는 하나의 세포가 분열하여 두 개의 세포로 나누어지는 일련의 과정이 순차적으로 일어나는 것으로, 이는 분열의 시작에서부터 다음 분열이 시작되기까지의 기간을 말한다. 한편 주기가 완전히 순환하는데 걸리는 시간을 세대시간(generation time)이라고 하며 세대시간은 세포에 따라 매우 다양하다. 인체 세포들은 분열하는데 걸리는 시간은 각 세포마다 다른데, 일반적으로 약 10시간에서 48시간 정도 걸리며 어떤 세포들은 몇 년에 한번 분열을 하거나 또는 분화 후에는 더 이상 분열을 하지 않는 세포들도 있다.

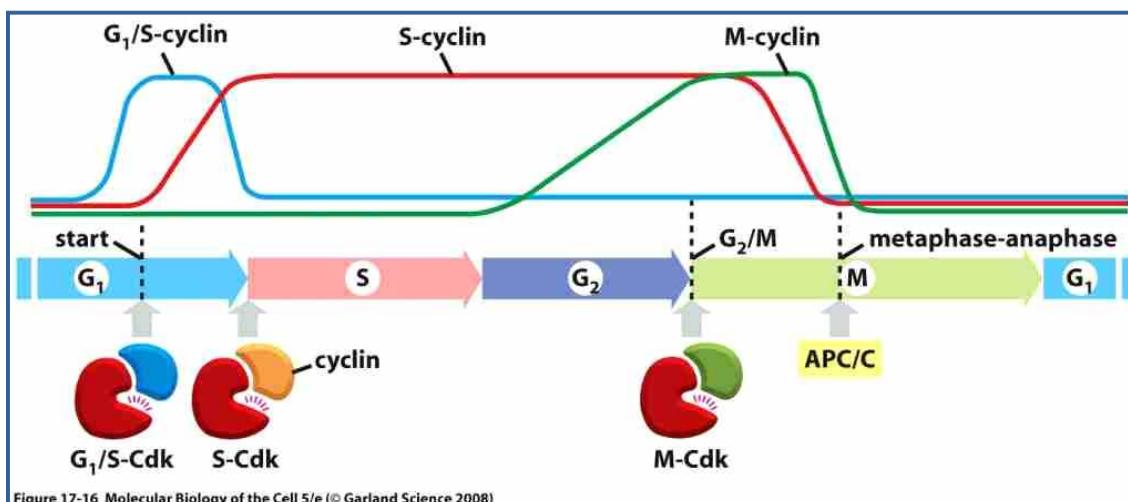
세포주기는 G1→S→G2→M phase의 4단계를 거치는데, G1 phase에서 외부의 신호전달에 의해 세포주의 시작이 결정되며 DNA 합성이 일어나는 시기를 S phase, 세포분열이 일어나는 시기를 M phase(mitosis)라 한다. 세포주기는 M phase와 간기(interphase)로 나누어 간기는 다시 S phase와 휴지기인 G1, G2 phase로 구성된다. 간기는 세포가 새로운 물질과 세포 내 소기관을 합성하고 성장하는 시기이며 G2 phase까지 초기 세포 함유물을 거의 두 배로 증가시킨다. 일반적으로 세포주기의 시작은 G1 phase 후기에서 시작된다.

세포주기는 이와 같은 시작점을 지나게 되면 다시는 뒤쪽으로 되돌아갈 수 없게 된다. S, M phase 사이에 존재하는 G1과 G2 phase는 S, M phase를 준비하는 단계로 이 시기에 checkpoint라는 세포 주기 감시 시스템이 작동하게 된다. 세포주기는 방향성을 가지며 순차적으로 진행되는 과정이므로 만약 DNA 복제 과정에 문제가 발생하거나 복제된 상동염색체 분리에 이상이 발생할 경우 비정상적인 세포가 만들어질 수 있다.

이렇게 만들어진 비정상 세포들은 세포자멸사(apoptosis)이라는 과정을 거쳐 제거되지만 그렇지 않은 경우 비정상적으로 계속 분열을 하여 암을 일으키는 원인이 된다. 그러므로 세포는 checkpoint라는 감시체계를 가동하여 세포주기의 각 단계마다 세포 주기가 정상적으로 진행되고 있는지를 조사하게 된다. 만약

checkpoint system에 의해 어떤 이상이 발견되면 세포는 더 이상 세포 주기 과정을 진행시키지 않고 복구 기작(repair system)을 활성화시켜 잘못된 것을 고치도록 한다. 이러한 checkpoint system에서 세포주기 조절이 제대로 이루어지지 않으면 암과 같은 비정상적인 세포 증식을 유발하게 된다.

이러한 세포주기 조절을 위해서는 많은 인자들이 필요한데, 그중에 가장 중요한 역할을 담당하고 있는 것이 cyclin-dependent kinase(Cdk)이다. Cdk는 세포주기의 각 단계마다 특이적으로 발현되는 cyclin이라는 조절 단백질과 결합함으로써 기능적 단위체를 형성하게 한다. 이들에 의해 세포주기의 각 단계마다 cyclin은 G₁/S-Cdk, S-Cdk, M-Cdk과 결합하여 cyclin-Cdk 복합체가 만들어지게 되고 이 복합체의 활성은 여러 메커니즘에 의해서 세포주기를 조절된다.



Cyclin-Cdk 복합체의 세포주기 조절

■ Poly (ADP-ribose) polymerase(PARP)

인간의 DNA는 복제 시 필연적으로 에러가 발생되며, 정상세포 기준으로 하루에 약 1,000~1,000,000번의 DNA breaking이 일어난다고 보고되고 있다. 특히 암세포의 경우 이러한 DNA breaking은 정상 세포에 비해 수십에서 수백 배 높다. PARP는 DNA 복제 시 필연적으로 발생되는 이러한 에러를 복구하기 위해 필연한 단백질로서 핵에서 손상된 DNA를 인지하여 활성화된 후 DNA repair 관련 단백질들을 post-translation 과정을 통해 활성화시키는 효소이다.

지금까지 약 17개의 PARP family가 알려졌지만, 오직 PARP-1과 PARP-2 단백질 만이 poly(ADP-ribosylation)이 가능한 DNA-repairing enzyme로서 밝혀져 있으며 세포의 생존에 반드시 필요한 단백질로 알려져 있다.

PARP-1은 유전자의 안정성을 유지하는 효소로서 DNA 한 가닥에 결손이 생기면 이를 감지하고 즉시 결손 부위의 복구를 위한 신호를 보내 이를 해결하는 역할을 한다. PARP-1 단백질 저해 시 정상 세포와는 달리 암세포에서 선택적으로 강한 세포독성이 유발되는데, 이는 후속의 DDR(DNA damage response)이라는 수선 시스템이 인체에 존재하기 때문이다. 가장 대표적 DDR으로는 BRCA1/2가 관여하는 상동 재조합(homologous recombination, HR)이 있다.

BRCA1/2 유전자는 두 가닥의 DNA 결손이 발생할 때 상동 재조합으로 이를 복구하는 역할을 담당한다. 만약 BRCA1/2의 돌연변이로 그 기능을 상실한 경우에는 DNA 한 가닥의 결손을 유도하면서 PARP-1 억제제를 사용하면 한 가닥의 DNA 손상은 복제과정에서 두 가닥의 손상으로 진행되고 결국 상동 재조합으로 복구가 어렵기 때문에 염색체의 불안정으로 인한 세포자멸사에 이르게 된다.

■ 혈관내폐피성장인자(Vasoendothelial growth factor, VEGF)

VEGF는 내피세포의 증식과 이동 촉진 및 내피세포의 자멸사를 억제하며, 혈관의 투과성 증가 및 확장, 세포 외 기질의 재형성을 위한 효소를 유도하는 등의 작용을 하며 암종의 크기 증가에 필수적인 역할을 하며, 이미 이를 표적으로 하는 인간화단클론항체인 bevacizumab이 개발되어 여러 항암 화학요법 약제와 함께 임상에서 사용되고 있다.

약물요법

전이성 유방암의 전신치료는 항암화학요법, 항호르몬요법, 생물학적 치료인 표적 치료제 및 기타로 분류 할 수 있다. 이 요법들은 호르몬 수용체(hormone receptor, HR) 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 유무, 암 재발 기간, 전이가 진행된 속도, 전이 부위 등을 고려하여 결정하여야 한다.

따라서 HR 음성 또는 HER2 음성인 경우 항암화학요법, HR 양성(ER 양성 +/- PR 양성)인 경우 항호르몬요법, HER2 양성인 경우 HER2 억제제를 사용하는 것이 원칙이다.

Table 2. Treatment options according to disease status

Treatment	Characteristics of disease
Endocrine therapy	ER+/PR+ Long time to recurrence Non-visceral disease Response to prior endocrine therapy
Chemotherapy	ER-/PR- Short time to recurrence Rapidly progressing visceral disease Lack of response to endocrine therapy
Anti-HER2 therapy	HER2+

■ 세포독성 항암화학요법

유방암을 비롯한 고령 종양에서 역사적, 고전적으로 전이성 암 치료의 기본을 이루면서 발전하여 왔으며, 호르몬치료의 적응증이 안되는 환자에게 임상적 상태와 생물학적 특성을 고려하여 단일요법으로 쓰여지거나 다른 세포독성 항암제와의 병용요법, 그리고 분자표적치료와의 병용요법으로 쓰여질 수 있다.

항암화학요법은 수술 전 종양의 크기를 줄여서 가능한 한 유방을 보존하기 위한 경우, 수술 후 재발을 막기 위한 경우, 재발이 된 후 병의 진행을 최대한 늦추고 증상을 완화하기 위해 사용한다. 전이성 유방암에는 주로 HR 음성이거나, HR 양성이나 항호르몬요법에 내성을 발현될 경우 사용한다.

항암화학요법에는 doxorubicin을 비롯한 anthracycline과 taxane(docetaxel, paclitaxel) 등이 단독 혹은 다른 약제와 병용하여 사용한다. 이 외에 alkylating agents, antimetabolites, vinca alkaloids 등도 사용한다. 특히 기존의 paclitaxel의 유기용매인 cremophor에 의한 독성을 해결하고 종양에 선택적으로 약제의 농도를 높여 치료 효과를 높일 수 있는 nano 기술을 이용한 albumin-bound paclitaxel인 nab-paclitaxel이 개발되어 있다.

1. 신보강화학요법(Neoadjuvant Therapy)

신보강화학요법은 주로 수술이 불가능한 국소진행성 유방암을 수술이 가능하게 할 경우, 수술종양의 크기를 감소시켜 유방 보존술의 가능성을 증가시킬 경우, 환자의 사정으로 당장 수술이 불가능할 경우 등에서 시행한다.

신보강화학요법은 anthracycline을 기본으로 하는 치료가 주가 되며 taxane을 추가하는 병용요법이 많이 시행되고 있다. AC(doxorubicin+cyclophosphamide) 요법을 받은 군보다 AC 항암치료 후 taxane(docetaxel)을 추가하여서 치료한 군에서 병리학적 완전관해율이 높은 것으로 보고되었다.

또한 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. 이러한 결과를 바탕으로 HER-2 양성 유방암에서 기존의 anthracycline 및 taxane 요법에 trastuzumab을 추가하는 것이 추천되고 있다.

2. 보조항암요법(Adjuvant Therapy)

보조항암치료 여부를 결정하는 경우 NCCN 권고안과 한국유방암학회 권고안은 2mm 이상 크기의 암세포가 겨드랑이 림프절에 전이가 있는 경우에는 반드시 항암요법을 시행하는 것을 권고하고 있으며, 겨드랑이 림프절의 전이가 없거나 전이가 있더라도 2mm 미만의 미세전이일 경우에는 종양의 크기와 특성에 따라서 항암 여부를 결정하도록 권고하고 있다.

종양의 크기에 관해서는 1cm 보다 큰 경우에는 항암요법을 권고하고 있으며, 1cm 이하의 경우에는 종양의 특성 및 겨드랑이 림프절의 미세전이 여부에 따라서 생략이 가능할 수도 있다고 권고하고 있다.

유방암의 보조항암요법에서 주로 쓰이는 항암제에는 CMF 요법, anthracycline 기반요법, taxane 기반요법이 있다.

1) CMF(Cyclophosphamide+Methotrexate+5-Fluorouracil) 요법

CMF의 투여방법에는 경구 및 정맥 주사 방법이 있으며 경구 투여가 더욱 효과적이다. 겨드랑이 림프절 전이가 있는 환자군에서 AC, taxane 순차 요법의 효용성이 밝혀짐에 따라 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+doxorubicin+cyclophosphamide), FEC(5-FU+epirubicin+cyclophosphamide), CAF(cyclophosphamide+doxorubicin+5-FU) 등이 있다.

HER2 양성 유방암의 경우 CMF보다는 anthracycline 을 포함한 항암요법을 시행하는 것을 권고하고 있다. 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.

3) Taxane 기반 항암화학요법

Taxane계 약제에는 paclitaxel과 docetaxel이 있으며. 이들은 세포 분열 시 microtubule에 작용하여서 항암효과를 나타낸다. 이를 기반으로 항암요법은 TAC(docetaxel+doxorubicin+cyclophosphamide), TC(docetaxel+cyclophosphamide) 요법 등이 있다.

이 항암화학요법은 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 감각 이상의 형태로 나타나게 된다. 하지만 경우에 따라서는 운동 장애나 자율신경병증이 나타나는 경우도 있다. 약 5~15%의 환자들에게서는 관절통과 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 $400mg/m^2$ 이상일 때 발생률은 급격히 증가하게 된다. 이로 인해 말초부종, 늑막삼출, 체중 증가와 같은 현상이 생길 수 있다.

3. 전이성 유방암의 항암화학요법

전이성 유방암 항암화학요법에서는 단독요법보다는 병합요법이 병의 진행 기간을 늦출 수 있다고 보고되고 있으나, 단독요법과 병합요법 두 군간의 전체 생존율의 차이는 크게 차이가 없는 것으로 나타났다.

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.

HER2 양성 전이성 유방암일 경우에는 기존의 항암제에 trastuzumab을 포함한 요법을 사용 할 수 있으며 이러한 약제에는 paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gapecitabine 등이 있다. 병용요법에서 항암제 선택 시 고려사항은 각 약물 간의 교차내성이 없어야 하며, 병용 투여 시 치료 효과가 상승한다는 증거가 있어야 하며, 항암제의 독성이 증가하지 않아야 한다.

■ 항호르몬요법(Anti-hormonal therapy)

항호르몬요법은 내분비 요법(endocrine therapy, ET)라고도 하며, 1896년 폐경 전 유방암 환자에서 난소 절출술 후 유방암의 진행이 억제되는 것이 보고되면서 에스트로겐이 유방암 발생에 중요한 역할을 하고, 이를 억제 또는 차단하면 유방암 치료에 효과적일 것이라 예상하게 되었다.

항호르몬요법은 암세포의 성장을 촉진할 수 있는 호르몬이 HR와 결합하는 것을 방해하거나 호르몬 자체의 생성을 억제하는 방법이다. 특히 항호르몬요법은 ER 또는 PR가 존재(양성)하며 연조직, 뼈, 또는 폐로 전이가 되었을 경우 선택하며 치료 반응은 항암화학요법과 비슷한 반면 독성이 적은 장점이 있다. 과거엔 항호르몬제와 항암제를 동시에 사용하기도 했는데 두 약제에 의한 부작용이 커지는 반면 항암효과의 증대는 크지 않아 최근에는 따로 투여하도록 권고하고 있다.

호르몬치료에 대한 반응을 예측하는데 가장 중요한 인자는 암세포에서의 HR의 존재 유무와 발현 정도로 ER와 PR가 모두 양성인 환자의 경우 약 70%의 환자에서 호르몬치료에 반응하고, 두 개 중 한 개만 양성인 경우는 약 40%에서 반응을 하는 반면, ER과 PR의 발현이 없는 경우는 10% 미만에서만 반응을 하므로 호르몬치료를 시작하는 것은 적절하지 못하다. 처음 호르몬치료에 반응하였다가 진행하게 되는 경우 다른 종류의 호르몬치료에 반응할 수 있으므로, 순차적으로 호르몬치료를 시도할 수 있다.

폐경 전 여성에서는 난소에서 주로 에스트로겐이 생성되고 난소 외 조직에서 말초 변환에 의해 androstenedione과 테스토스테론이 아주 소량 estrone과 estradiol로 변환되지만, 폐경 후 여성에서는 대부분 말초조직에서 aromatase 효소에 의해 에스트로겐이 생성되고 난소에서 생성되는 에스트로겐이 거의 없다. 그러므로 폐경 전과 폐경 후 여성에서 호르몬치료는 다르며, 폐경 전 여성에서는 ER을 차단하거나 난소기능을 차단/억제하고, 폐경 후 여성에서는 ER을 차단하거나 AI를 사용하는 것이 바람직하다.

즉 폐경 전 여성의 경우 에스트로겐 생성이 주로 난소에서 이루어지는 것을 이용하여 선택적 에스트로겐 수용체조절제(selective ER modulator, SERM)과 같이 ER을 차단하거나 LH-RH(luteinizing hormone-releasing hormone) agonist인 goserelin 등의 난소의 기능을 억제하는 방법이 사용되며 난소 적출술이나 방사선 치료가 사용될 수 있다. 하지만 폐경 후 여성의 경우 난소에서 에스트로겐의 생성이 거의 없어 말초 변환을 억제하는 aromatase inhibitor(AI)를 사용할 수 있으며 tamoxifen도 사용할 수 있다.

Table 3. Endocrine agents for advanced breast cancer

Premenopausal	Postmenopausal
Antiestrogens	Antiestrogens
SERMs (Tamoxifen)	SERMs (Tamoxifen, Toremifene) Fulvestrant
Estrogen-deprivation therapy: Ovarian ablation	Estrogen-deprivation therapy: Aromatase inhibitors (AI)
Oophorectomy	Anastrozole
LHRH agonist	Letrozole Exemestane
Sex steroid therapies	Sex steroid therapies
Progestins	Progestins
High-dose estrogens	High-dose estrogens

NCCN(National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인에 따르면 HR(ER, PR) 양성 환자는 암이 진행되거나 환자가 견디기 어려운 이상 반응이 발생할 때까지 ET(endocrine therapy)를 권고하고 있다. 또한 다양한 종류의 ET를 3번에 걸쳐 투여해도 반응이 없거나 증상이 있는 내장 전이가 발생한 환자는 다음 단계의 화학요법을 고려하거나 새로운 ET를 진행해야 한다고 권고하고 있다.

1. 폐경 전 호르몬요법

폐경 전 여성의 1차 약물치료에는 tamoxifen 혹은 LHRH 작용제와 이 두 약제의 병용요법이 있다. 호르몬 수용체(HR)-양성인 폐경 전 여성에서 tamoxifen은 표준요법으로 알려져 왔다. LHRH 작용제는 HR-양성인 전이성 유방암 환자에서 난소 적출술과 비교하여 반응률, 무진행 생존 기간과 전체 생존 기간의 차이는 없으며, 수술에 비해 안면홍조와 종양 플레이어(flare)가 흔하지만 LHRH 작용제 사용을 중단했을 때 난소 기능이 가역적으로 되고 부작용 빈도가 낮은 장점이 있다.

LHRH 작용제와 tamoxifen의 병용요법은 HR-양성인 전이성 유방암 환자들을 대상으로 LHRH 작용제 단독에 비해 임상 반응률이 높고 무진행 생존 기간과 전체 생존 기간을 향상키므로 폐경 전 HR-양성인 유

방암 환자에서 일차치료로서 추천된다. 그러나 그 차이가 크지 않으므로 tamoxifen을 먼저 사용하고 암이 진행하면 LHRH 작용제를 순차적으로 사용하는 것도 타당하다.

한편, LHRH 작용제 단독요법과 LHRH 작용제로 난소기능을 억제한 후 AI와의 병용요법과의 비교에서 아직 표준화된 요법으로 증거가 부족하므로 1차 치료로 추천되지 않는다.

2. 폐경 후 호르몬요법

폐경 후 여성에서 tamoxifen이 호르몬치료의 일차 요법제로 여겨져 왔으나, 최근 AI와 새로운 항에스트로겐이 개발되면서 호르몬치료의 근간이 바뀌었다. 특히 반응률, 진행까지의 기간과 전체 생존 기간 모두 AI군에서 높아, 폐경 후 여성에서 AI가 1차 치료제로서 자리 잡게 되었다.

1세대 AI인 aminoglutethimide의 부작용을 최소화하고 효과를 높인 3세대 AI에는 비스테로이드계 AI인 anastrozole, letrozole과 스테로이드계 AI인 exemestane이 있다.

Tamoxifen이 지난 30년간 표준 치료로 사용해 오다가 AI와 최근 들어 개발된 새로운 항에스트로겐들이 널리 사용되고 있다.

두 개의 대규모 무작위 3상 시험에서 AI의 하나인 anastrozole이 tamoxifen에 비해 통계적으로 유의하게 좋은 예후를 보여주었다. Exemestane도 유럽의 연구에서 tamoxifen보다 우수함을 보여 주었다. 또 다른 대규모 무작위 3상 시험인 letrozole과 tamoxifen의 비교 연구에서도 유사한 연구 결과를 보여 주어, tamoxifen보다 효과 면에서 우월하고 부작용 면에서도 비교적 적고 수용할 만한 결과를 보여주어 폐경 후 여성에는 AI가 표준요법으로 tamoxifen과 함께 인정받고 있다.

Fulvestrant는 순수한 항에스트로겐 제제로 경쟁적으로 ER과 결합하여 ER을 하향조절(down-regulation)하는 약제로 2차 약제로서 tamoxifen 후 anastrozole과의 비교연구에서 임상효과의 차이는 없었으며, 1차 치료에서도 차이는 없었다. 현재는 tamoxifen이나 AI에 듣지 않는 환자에 고려될 수 있다.

▣ 표적치료제(Targeted Therapy)

표적치료제는 기존 사용해오던 세포독성(cytotoxic) 항암제와는 치료 기전에 차이가 있다. 세포독성 항암제는 빠르게 분열하는 세포의 DNA 나 microtubule 등에 작용하므로 정상 세포에 대한 독성을 피할 수 없

지만 표적치료제는 분자 표적을 이용하여 암세포만 선별적으로 공격한다.

표적치료제의 분자 표적으로는 혈관신생, 세포사멸, 세포의 신호전달경로, 세포주기 조절인자 등이 있으며 다양한 표적을 대상으로 한 표적치료제가 개발되고 있다. 표적치료제의 치료 효과는 대개 세포의 증식을 억제하는 작용을 하므로 장기간 단독으로 사용하거나 다른 세포독성 항암제와 병용하여 사용하는 것이 일반적이다.

표적치료제는 암세포에서 특이하게 나타나는 수용체나 단백질 또는 유전자를 선택적으로 차단함으로써 정상 세포에는 피해를 최소한 줄이려는 방법이다. 즉 유방암 세포 증식과 관련된 HER 2(Human Epidermal growth factor Receptor 2)의 세포 전달경로만을 선택적으로 차단한다.

진료지침

■ 유방암의 최근 치료법(한국유방암학회)

유방암 치료는 발생 연령, 병기, 암의 병리학적 특성, 환자의 심리 상태 등을 고려하여 수술, 방사선치료, 항암화학요법, 내분비 치료, 표적 치료 등 적절한 치료법을 적용하게 된다.

1. 유방암 수술과 수술 전·후 치료법

수술적 치료는 크게 유방부분절제술(유방보존수술)과 유방전절제술로 나눌 수 있다. 근래에 수술 후 림프부종 등의 합병증을 줄이기 위해 임상적으로 견드랑이 림프절 전이가 없는 환자에게 견드랑이 감시림프절 생검을 시행하는 것이 표준치료법으로 자리 잡고 있다. 또 유방전절제술을 시행 받은 환자들을 대상으로 유방재건수술을 적극적으로 시도함으로써 환자들의 삶의 질을 향상시키려고 노력하고 있다.

현재는 대부분 1차적으로 수술을 시행한 뒤, 재발을 막기 위한 보조요법으로 방사선치료, 항암화학요법, 항호르몬요법, 표적 치료 등을 시행한다. 국소적으로 많이 진행되었거나 종양의 크기를 줄여서 유방부분절제술을 시도하고자 할 때는 수술 전에 먼저 항암제나 표적치료제, 항호르몬제를 투여하기도 한다.

2. 방사선치료

방사선치료는 유방절제술 후 고에너지의 방사선을 이용하여 암세포를 제거하는 방법으로 유방절제술 후 보조적 치료법으로 사용하거나, 수술 후 국소재발이나 뼈, 뇌 등에 전이된 경우에 완화요법의 일환으로 사용한다. 전신 상태가 나빠 수술이 어렵거나, 심하게 진행되어 수술이 어려운 유방암 환자에게는 수술을 대신하는 치료법으로 선택할 수도 있다.

유방부분절제술을 받은 모든 환자에게 전체 유방에 대한 방사선치료가 필요하며, 경우에 따라 유방전절제술을 받은 환자도 전유방 방사선치료를 할 수 있고, 수술 후 결과에 따라 겨드랑이 림프절에 대한 치료를 포함하기도 한다.

3. 항호르몬(내분비)요법

일반적으로 유방암의 약 70% 정도는 여성 호르몬의 영향으로 암세포가 성장하는데, 항호르몬 보조요법은 여성 호르몬이 생성되지 않게 하거나(아로마타제 억제제), 작용하지 못하게(선택적 에스트로겐 수용체 조절제) 하는 방법이다. 항호르몬 요법은 다른 보조치료에 비해 약제에 의한 합병증이 적고 효과적으로 유방암을 치료할 수 있어, 호르몬 수용체를 가진 유방암(호르몬 수용체 양성)일 때 사용하게 된다.

폐경 후 호르몬 수용체 양성 유방암으로 진단된 환자에서 보다 나은 치료 효과를 보인다. 폐경 전 진단된 호르몬 수용체 양성 유방암 환자는 치료 효과를 높이기 위해 경구 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(tamoxifene) 복용 외에 난소기능을 억제하는 수술이나 방사선치료, 혹은 약물치료를 추가하기도 한다. 또한 전이나 재발된 호르몬 수용체 양성 유방암에서는 앞에서 설명한 아로마타제 억제제나 tamoxifene 외에도 상황에 따라 선택적 에스트로겐 수용체 파괴제(fulvestrant)를 치료에 사용할 수 있다.

4. 항암화학요법

항암화학요법은 수술 전에 종양의 크기를 줄이거나, 수술 후에 재발 위험이 높은 환자들 또는 다른 장기에 암이 전이된 환자들을 대상으로 시행한다. 다양한 약제들이 사용되며, 대개 2가지 이상의 약제를 병합 또는 순차적으로 투여한다. 많이 사용되는 약제로는 cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU, doxorubicin(adriamycin), epirubicin, paclitaxel, docetaxel 등이 있다. 아직 많은 항암화학요법제들은 정맥주사로 투여되고, 경우에 따라서는 전신에 미치는 부작용이 심한 경우도 있다.

그러나 폐, 뼈 등의 장기에 전이되어, 그로 인해 환자가 고통받을 때에는 항암화학요법으로 통증을 줄일 수 있어 완화요법의 일환으로 사용하기도 한다. 대표적인 부작용은 구토, 전신 쇠약, 식욕부진, 탈모, 신경증 등이며, 항암제 투여로 인해 무월경 및 얼굴이 화끈거리는 등 폐경 증상이 초래되기도 한다. 또한 합병증으로 골수 기능이 억제되어 적혈구, 백혈구, 혈소판, 림프구 등의 수가 감소하기도 한다.

5. 표적치료

유방암의 표적치료는 일반적인 항암화학요법이 가지는 정상 세포와 암세포를 가리지 않는 비특이성과 약물의 독성으로 인한 부작용 등의 한계점을 극복하고, 유방암의 발생과 진행에 관여하는 특정 유전자를 선택적으로 억제시키고자 표적화한 치료법을 말한다.

c-erb B2 유전자는 침윤성 유방암 환자의 약 20~25%에서 과발현되어 있으며, 이런 경우 재발이 빠르고 생존 기간이 짧아 불량한 예후인자로 알려져 있다. 이러한 c-erb B2 유전자를 표적으로 하여 개발되어 현재 유방암에서 공인된 표적치료제로는 trastuzumab, lapatinib이 있다.

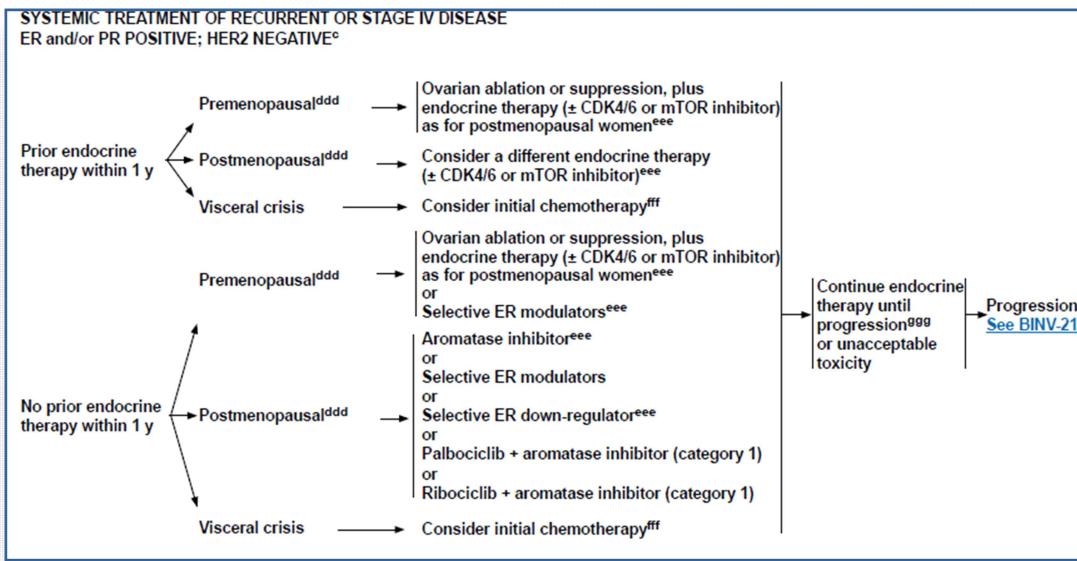
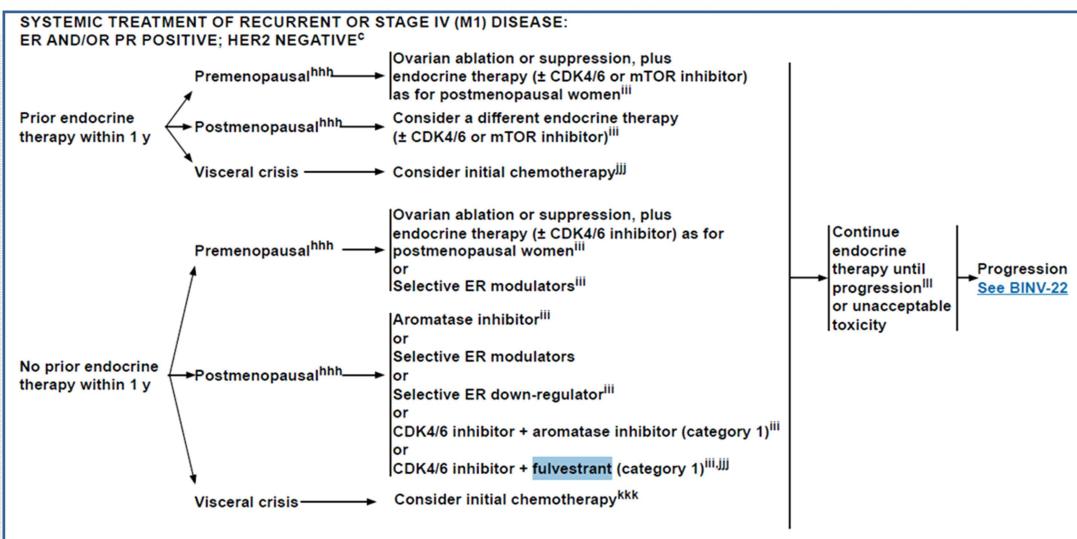
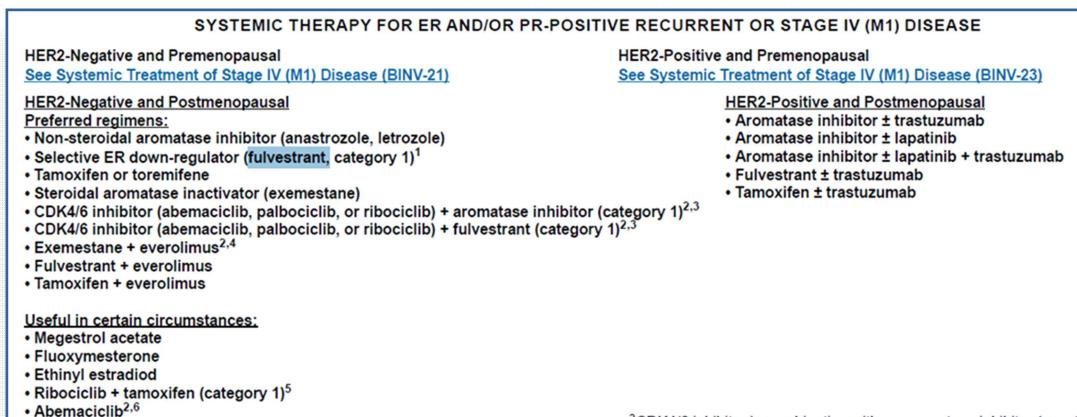
6. 그 외의 약제

또한 pertuzumab, everolimus, T-DM1이 승인되었고, eribulin, ixabepilone 등이 전이 및 재발성 유방암에서 효능이 있는 것으로 입증되어 쓰이고 있다. 특히 everolimus는 볼레로 연구를 통해 아로마타제 억제제 투여에도 불구하고 내성을 가지고 진행하는 유방암 환자에서, exemestane과 같이 사용 시 효과가 있는 것으로 확인되었다. 최근에는 면역항암제에 대한 긍정적인 연구 결과가 발표되고 있어 주목받고 있으나, 임상에 적용하기 위해서는 좀 더 지켜봐야 할 것이다

■ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2018

NCCN은 침습성 유방암에서 호르몬 수용체 양성이면서 HER2-음성 폐경 후 재발성 또는 전이성 유방암의 경우 광범위한 내부장기 전이로 인해 생명의 위협이 있는 상황(stage IV)에서는 세포독성 항암제를 1차적으로 권고하고, 그 외의 경우는 내분비 요법을 1차적으로 권고한다. 호르몬 치료제로 선택적 에스트로겐 수용체 하향조절제(selective ER down-regulator, SEDR)인 fulvestrant, CDK 4/6 억제제+아로마타제 억제제(AI) 또는 fulvestrant 병용요법이 category1으로 권고되고 있다.

Invasive Breast Cancer



▣ 암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항

(건강보험심사평가원, 2018. 12)

9 유방암(Breast Cancer)**[유방암 항암요법 투여 원칙]**

- 국소진행성 유방암(locally advanced breast cancer)은 병기 분류로 stage III를, 전이성 유방암은 병기 분류로 stage IV(원격전이)를 의미하고, 재발성 유방암은 국소, 구역, 원격 재발을 모두 포함함
- 재발한 환자 중 '국소재발'의 경우 완치 목적의 수술을 시행 후 재발 방지를 위해 투여한 항암요법은 <수술후보조요법(adjuvant)>으로 시행할 수 있음
- 'HER2 양성(과발현)'은 IHC 3+ 또는 FISH 양성 또는 SISH 양성인 경우를 의미함
- '호르몬 수용체 양성'은 에스트로겐수용체 양성 또는 프로게스테론수용체 양성인 경우임
- '폐경 후 여성'은 아래의 (가) 또는 (나)에 해당되는 경우임

(가) 50세 이상의 폐경 여성 (마지막 월경일로부터 1년 이상 생리가 없는 경우)

(나) 50세 미만의 여성 중 다음 중 한가지 이상을 만족하는 경우

- ① 항암치료 전 1년 이상 무월경인 경우
- ② 무월경 기간이 1년 이내인 경우와 자궁적출술 상태의 여성은 항암치료 전 3~6개월 이상 간격을 두고 시행한 혈중 FSH농도가 30~40 mIU/ml 이상인 경우
- ③ 항암치료 전 혈중 FSH 농도가 30~40 mIU/ml 이하인 여성에서 항암요법 종료 이후 또는 난소 방사선요법 시행 이후 또는 항에스트로겐 투여 중 3~6개월 이상 간격을 두고 시행한 혈중 FSH농도가 연속하여 30~40 mIU/ml 이상인 경우
- ④ 양측 난소절제술에 의한 인공 폐경인 경우

※ ②, ③에 따른 무월경으로 아로마타제 억제제를 사용하는 경우 AI 투여에 의한 배란이 유도될 수 있기 때문에 3~6개월 이상 간격으로 FSH 농도가 폐경 범위에 해당하는지 여부를 확인하며 추적 관찰하는 것이 요구됨

[1군 항암제 단독 또는 병용요법]

연번	항암요법
1	cyclophosphamide + doxorubicin (AC)
2	cyclophosphamide(IV, PO) + doxorubicin + fluorouracil
3	cyclophosphamide(IV, PO) + methotrexate + fluorouracil
4	vinorelbine
5	cyclophosphamide(IV, PO) + epirubicin + fluorouracil
6	epirubicin + cyclophosphamide
7	tamoxifen
8	medroxyprogesterone
9	vinorelbine + cisplatin
10	cisplatin + etoposide
11	etoposide + ifosfamide + carboplatin
12	vinorelbine + doxorubicin
13	vinorelbine + ifosfamide
14	vinorelbine + epirubicin
15	cyclophosphamide + doxorubicin + fluorouracil + vincristine
16	fluorouracil + leucovorin + cisplatin
17	cyclophosphamide + mitoxantrone + fluorouracil
18	etoposide(PO)
19	goserelin ± tamoxifen ※ 'goserelin'의 경우 허가사항 범위를 초과하여 프로게스테론 수용체 양성인 폐경기 전 및 주폐경기 여성의 조기 유방암의 보조요법으로 투여 시에도 요양급여를 인정함 (제2010-10호: 2010.10.1, 개정 제2011-2호: 2011.4.1)
20	etoposide(IV, PO) (초치료 실패한 재발성 유방암)
21	leuprolide + tamoxifen ※ 호르몬 수용체 양성인 폐경기 전 및 주폐경기 여성의 조기 유방암의 보조요법으로 투여 시 요양급여를 인정함. (제2009-6호: 2009.10.1, 개정 제2017-106호: 2017.5.1)

[2군 항암제를 포함한 요법]

1. 선행화학요법(neoadjuvant)

- trastuzumab 병용 선행화학요법(연번 6~8) 관련: 선행화학요법에 효과가 있는 경우 수술후보조요법으로 trastuzumab을 단독으로 투여할 수 있음. 또한 약제 독성 문제로 인해 'NICE(National Institute for Health and Care Excellence)'에서 권장하는 '투여 제외기준(수술후보조요법 참고)을 동일하게 적용토록 함.
- 연번 6의 경우 trastuzumab은 3주 요법을 인정하고('cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil'와 병용 투여 중에는 4주 요법도 인정함), 연번 7, 8의 trastuzumab은 chemotherapy와 병용 투여 중에는 1주 또는 3주 요법 모두 인정함 (제2013-187호: 2013.12.1)

연번	항암요법	투여대상
1	paclitaxel + epirubicin	국소진행성 유방암
2	docetaxel + doxorubicin (DA) (제2006-3호: 2006.1.9)	국소진행성 유방암
3	docetaxel + epirubicin (ED) (제2006-3호: 2006.1.9, 개정 제2007-7호: 2007.11.20)	* stage IIIA 이상으로서 선행화학요법에 효과가 있는 경우 수술 후 연장요법을 인정함
4	AC(doxorubicin + cyclophosphamide) → paclitaxel (제2014-147호: 2014.8.1)	stage II ~ III 유방암
5	AC (doxorubicin + cyclophosphamide) → docetaxel (제2014-147호: 2014.8.1)	
6	[doxorubicin + paclitaxel → paclitaxel → cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil] + trastuzumab(IV, SC) (제2013-187호: 2013.12.1, 개정 제2014-187호: 2014.10.1)	아래의 조건을 모두 만족하는 유방암 ① HER2 양성 ② 국소진행성(염증성 포함) 또는 직경 > 2cm (선행화학요법과 수술후보조요법의 투여 기간을 합한 총 trastuzumab 투여기간: 1년 이내)
7	doxorubicin + cyclophosphamide → trastuzumab(IV, SC) + paclitaxel (제2013-187호: 2013.12.1, 개정 제2014-187호: 2014.10.1)	
8	doxorubicin + cyclophosphamide → trastuzumab(IV, SC) + docetaxel (제2013-187호: 2013.12.1, 개정 제2014-187호: 2014.10.1)	

연번	항암요법	투여대상
9	FEC(fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide) → pertuzumab(100/100) + trastuzumab(IV, SC) + docetaxel ※ 'pertuzumab'은 약값 전액을 본인이 부담도록 함 (제2017-132호: 2017.6.1)	국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(직경 > 2cm)인 HER2 양성 유방암 ※ 허가사항에 따라 수술후보조요법으로 trastuzumab 단독요법을 시행함. (선행화학요법과 수술후보조요법의 투여기간을 합한 총 trastuzumab 투여기간: 1년 이내)
10	pertuzumab(100/100) + trastuzumab(IV, SC) + docetaxel + carboplatin ※ 'pertuzumab'은 약값 전액을 본인이 부담도록 함 (제2017-132호: 2017.6.1)	국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(직경 > 2cm)인 HER2 양성 유방암 ※ 허가사항에 따라 수술후보조요법으로 trastuzumab 단독요법을 시행함. (선행화학요법과 수술후보조요법의 투여기간을 합한 총 trastuzumab 투여기간: 1년 이내)
11	pertuzumab(100/100) + trastuzumab(IV, SC) + docetaxel ※ 'pertuzumab'은 약값 전액을 본인이 부담도록 함 (제2017-132호: 2017.6.1)	국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(직경 > 2cm)인 HER2 양성 유방암 ※ 허가사항에 따라 수술후보조요법으로 'FEC (fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide) + trastuzumab(IV, SC)' 요법을 시행함. (선행화학요법과 수술후보조요법의 투여기간을 합한 총 trastuzumab 투여기간: 1년 이내)

2. 수술후보조요법(adjuvant 요법)

연번 7~10 trastuzumab 수술후보조요법 관련:

- (1) trastuzumab 요법 관련: trastuzumab 단독요법에서는 3주 요법을 인정하며, trastuzumab과 chemotherapy 병용 투여 중에는 1주 또는 3주 요법 모두 인정하고, 이후 trastuzumab 단독 투여 기간에는 3주 요법을 인정함. 또한 호르몬 수용체 양성으로 호르몬 치료의 대상에 해당하는 경우에는 호르몬요법과 병용을 인정함.
- (2) 약제 독성 문제로 인해 'NICE(National Institute for Health and Care Excellence)'에서 권장하는 다음의 '투여 제외기준'을 적용토록 하며, 이를 조정·평가할 수 있는 요양기관에서 사용하는 것을 권장함 (제2008-2호: 2008.4.1, 개정 제2009-3호: 2009.7.1, 개정 제2009-5호: 2009.9.1, 개정 제2012-6호: 2012.2.1, 개정 제2012-151호: 2012.11.1, 개정 제2013-65호: 2013.5.1)

※ 투여제외 기준

- ① 좌심실 박출률(LVEF, left ventricular ejection fraction) 55% 이하인 환자
- ② 울혈성심부전의 병력이 있는 환자 (a history of documented congestive heart failure)
- ③ 조절되지 않는 고위험 부정맥 환자 (high-risk uncontrolled arrhythmias)
- ④ 약물 치료를 요하는 협심증 환자 (angina pectoris requiring medication)
- ⑤ 임상적으로 유의한 관막질환 환자 (clinically significant valvular disease)
- ⑥ ECG 상 transmural infarction이 있는 환자 (evidence of transmural infarction on electrocardiograph, ECG)
- ⑦ 조절이 어려운 고혈압 환자 (poorly controlled hypertension)

연번	항암요법	투여대상
1	anastrozole (제2007-7호: 2007.11.20, 개정 제2008-1호: 2008.2.1, 개정 제2009-3호: 2009.7.1)	가. 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 유방암에 수술후보조요법으로 처음부터 투여하는 경우 (투여기간: 5년) 나. 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 유방암에 수술후보조요법으로 2~3년간 타목시펜 투여 후 전환하여 투여하는 경우 (투여기간: 타목시펜을 포함하여 총 5년) ※ 폐경은 약제 전환 시점에 확인 되어야 함
		가. 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 유방암에 수술후보조요법으로 처음부터 투여하는 경우 (투여기간: 5년) 나. 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 유방암에 수술후보조요법으로 5년 동안 타목시펜 투여 후 전환하여 투여하는 경우 (투여기간: 5년) ※ 폐경은 약제 전환 시점에 확인 되어야 함
2	letrozole (제2006-5호: 2006.6.1, 개정 2009-3호: 2009.7.1)	호르몬 수용체 양성인 유방암에 수술후보조요법으로 2~3년간 타목시펜 투여 후 전환하여 투여하는 경우 (투여기간: 타목시펜을 포함하여 총 5년) ※ 폐경은 약제 전환 시점에 확인되어야 함
		호르몬 수용체 양성인 유방암에 수술후보조요법으로 2~3년간 타목시펜 투여 후 전환하여 투여하는 경우 (투여기간: 타목시펜을 포함하여 총 5년) ※ 폐경은 약제 전환 시점에 확인되어야 함
3	exemestane (제2009-2호: 2009.6.1, 개정 2009-3호: 2009.7.1)	호르몬 수용체 양성인 유방암에 수술후보조요법으로 2~3년간 타목시펜 투여 후 전환하여 투여하는 경우 (투여기간: 타목시펜을 포함하여 총 5년) ※ 폐경은 약제 전환 시점에 확인되어야 함



연번	항암요법	투여대상
4	AC (doxorubicin + cyclophosphamide) → paclitaxel (제2006-3호: 2006.1.9, 개정 제2014-147호: 2014.8.1)	가. 림프절 양성 유방암 나. 림프절 음성의 stage II 유방암 ※ 가항은 paclitaxel 3주 또는 1주 요법이며, 나항은 paclitaxel 1주 요법임.
5	AC (doxorubicin + cyclophosphamide) → docetaxel (제2006-3호: 2006.1.9)	림프절 양성 유방암
6	docetaxel + doxorubicin + cyclophosphamide (제2006-1호: 2006.1.9, 개정 제2015-135호: 2015.7.1)	가. 림프절 양성 유방암 나. HER2 음성이며 림프절 음성 유방암으로 다음 중 한 가지 이상을 만족하는 경우 ① 종양 크기 > 2 cm ② 35세 미만 ③ 호르몬 수용체(ER and PR) 음성 ④ 종양분화도 2~3 (투여기간: 6주기)
7	trastuzumab(IV, SC) (제2008-2호: 2008.4.1, 개정 제2009-3호: 2009.7.1, 개정 제2009-3호: 2009.7.1, 개정 제2009-5호: 2009.9.1, 개정 제2010-10호: 2010.10.1, 개정 제2010-11호: 2010.12.1, 개정 제2012-6호: 2012.2.1, 개정 제2012-151호: 2012.11.1, 개정 제2013-65호: 2013.5.1, 개정 제2014-187호: 2014.10.1)	아래 조건을 모두 만족하는 유방암 ① HER2 양성 ② 림프절 양성 또는 종양크기가 1cm을 초과하는 림프절 음성 (투여기간: 1년 이내) ※ 허가사항에 따라 수술 전 또는 후 화학요법(필요시 방사선요법)을 받은 후 동요법을 시행하여야 함
8	trastuzumab(IV, SC) + paclitaxel (제2008-2호: 2008.4.1, 개정 제2012-6호: 2012.2.1, 개정 제2014-187호: 2014.10.1)	아래 조건을 모두 만족하는 유방암 ① HER2 양성 ② 림프절 양성 (투여기간: 1년 이내)
9	trastuzumab(IV, SC) + docetaxel (제2012-151호: 2012.11.1, 개정 제2013-65호: 2013.5.1, 개정 제2014-187호: 2014.10.1)	※ 허가사항에 따라 'cyclophosphamide + doxorubicin (AC)' 보조화학요법을 시행한 후 동요법을 시행하여야 함
10	trastuzumab(IV, SC) + docetaxel + carboplatin (제2013-65호: 2013.5.1, 개정 제2014-187호: 2014.10.1)	아래 조건을 모두 만족하는 유방암 ① HER2 양성 ② 림프절 양성 (투여기간: 1년 이내)
11	docetaxel + cyclophosphamide (제2015-47호: 2015.4.1)	수술 가능한 유방암 환자 (1cm≤원발 종양 크기<7cm)

3. 고식적요법(palliative)

가. 투여단계: 1차(first line)

연번	항암요법	투여대상
1	trastuzumab(IV, SC) + paclitaxel (제2006-7호: 2006.9.1, 개정 제2010-10호: 2010.10.1, 개정 제2011-2호: 2011.4.1, 개정 제2012-6호: 2012.2.1, 개정 제2012-151호: 2012.11.1, 개정 제2014-187호: 2014.10.1)	HER2 양성인 전이성 유방암
2	trastuzumab(IV, SC) + docetaxel (제2006-7호: 2006.9.1, 개정 제2010-10호: 2010.10.1, 개정 제2011-2호: 2011.4.1, 개정 제2012-6호: 2012.2.1, 개정 제2012-151호: 2012.11.1, 개정 제2014-167호: 2014.9.1, 개정 제2014-187호: 2014.10.1, 개정 제2017-132호: 2017.6.1)	
3	lapatinib + letrozole (제2011-133호: 2011.12.1, 개정 제2010-9호: 2010.9.1, 개정 제2011-133호: 2011.12.1)	아래의 조건을 모두 만족하는 폐경기 이후 전이성 유방암 ① HER2 양성 ② 호르몬 수용체 양성 ③ 이전에 aromatase inhibitor를 투여받은 적이 없는 경우 (수술후보조요법으로 aromatase inhibitor를 사용한 경우에는 투여 종료 후 1년 이후 재발한 경우도 인정함)
4	bevacizumab(100/100) + paclitaxel ※ 'bevacizumab'은 약값 전액을 본인이 부담도록 함 (제2008-7호: 2008.9.1, 개정 제2014-15호: 2014.3.5)	아래의 조건을 모두 만족하는 전이성 유방암 ① HER2 음성 ② 이전에 paclitaxel을 투여 받은 적이 없는 경우 (paclitaxel을 포함한 보조요법을 사용한 경험이 있는 환자는 투여 종료 후 1년 이후 재발한 경우도 인정)
5	pertuzumab + trastuzumab(IV, SC) + docetaxel (제2017-132호: 2017.6.1)	HER2 양성인 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암
6	palbociclib + letrozole (제2017-229호: 2017.11.6)	아래의 조건을 모두 만족하는 폐경기 이후 전이성, 재발성 유방암 ① HER2 음성 ② 호르몬 수용체 양성 ③ 이전에 비스테로이드성 aromatase inhibitor를 투여 받은 적이 없는 경우 (수술후보조요법 또는 선행화학요법으로 비스테로이드성 aromatase inhibitor를 사용한 경우에는 투여 종료 후 1년 이후 재발한 경우도 인정함)

나. 투여단계: 1차 이상

연번	항암요법	투여대상
1	anastrozole (제2007-7호: 2007.11.2, 개정 제2009-3호: 2009.7.1)	호르몬 수용체 양성인 폐경 후의 국소진행성, 전이성 유방암
2	letrozole (제2007-7호: 2007.11.20, 개정 제2009-3호: 2009.7.1)	
3	paclitaxel	
4	paclitaxel + doxorubicin	
5	paclitaxel + carboplatin	
6	paclitaxel + cisplatin	
7	paclitaxel + ifosfamide	
8	paclitaxel + vinorelbine	
9	docetaxel	
10	docetaxel + carboplatin	전이성, 재발성 유방암
11	docetaxel + cisplatin	
12	docetaxel + cisplatin + fluorouracil	
13	docetaxel + cisplatin + ifosfamide	
14	docetaxel + vinorelbine	
15	docetaxel + capecitabine	
16	capecitabine	
17	capecitabine + epirubicin + cisplatin	
18	capecitabine + vinorelbine	
19	docetaxel + doxorubicin (DA) (제2007-7호: 2007.11.20, 개정 제2009-3호: 2009.7.1)	국소진행성, 전이성, 재발성 유방암
20	docetaxel + epirubicin (ED) (제2007-7호: 2007.11.20, 개정 제2009-3호: 2009.7.1)	
21	trastuzumab(IV, SC) + anastrozole (제2008-4호: 2008.6.1, 개정 제2010-9호: 2010.9.1, 개정 제2010-10호: 2010.10.1, 개정 제2011-2호: 2011.4.1, 개정 제2010-9호: 2010.9.1, 개정 제2014-187호: 2014.10.1)	아래의 조건을 모두 만족하는 폐경기 이후 전이성 유방암 ① HER2 양성 ② 호르몬 수용체 양성 ③ 이전에 trastuzumab을 투여받은 적이 없는 경우 ④ 이전에 aromatase inhibitor를 투여받은 적이 없는 경우 (수술후보조요법으로 trastuzumab이나 aromatase inhibitor를 사용한 경우에는 투여 종료 후 1년 이후 재발한 경우도 인정함)

다. 투여단계: 2차 이상

연번	항암요법	투여대상
1	exemestane (제2009-6호: 2009.10.1)	호르몬 수용체 양성인 폐경 후 국소진행성, 전이성 유방암으로 아래의 하나에 해당되는 경우 ① 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(tamoxifen, toremifene 등)에 실패한 경우 ② anastrozole, letrozole 또는 프로게스틴 치료에 실패한 경우
2	everolimus + exemestane (제2014-3호: 2014.4.1)	폐경 후 유방암으로 다음을 모두 만족하는 경우 ① anastrozole 또는 letrozole에 실패한 경우 ② 에스트로겐 수용체(ER) 양성 ③ HER2 음성
3	docetaxel	
4	docetaxel + capecitabine	국소진행성 유방암
5	capecitabine	
6	albumin-bound paclitaxel (제2009-4호: 2009.8.1)	전이성 유방암
7	gemcitabine (제2006-4호: 2006.1.9, 개정 제2006-5호: 2006.6.1, 개정 제2007-7호: 2007.11.20)	
8	gemcitabine + doxorubicin (제2006-4호: 2006.1.9, 개정 제2006-5호: 2006.6.1, 개정 제2007-7호: 2007.11.20)	anthracycline 또는 taxane에 실패한 국소진행성, 전이성, 재발성 유방암 (투여 단계는 이전에 anthracycline과 taxane에 실패한 환자에서 2차 요법제 이상으로 투여하는 경우를 의미함)
9	gemcitabine + epirubicin (제2006-4호: 2006.1.9, 개정 제2006-5호: 2006.6.1, 개정 제2007-7호: 2007.11.20)	※ 이 경우 유방암의 특성을 고려하여 특별한 경우를 제외하고는 anthracycline과 taxane을 모두 투여해 보고 실패한 경우에 투 여하는 것이 의학적으로 타당하므로 이를 권장함
10	gemcitabine + vinorelbine (제2006-4호: 2006.1.9, 개정 제2006-5호: 2006.6.1, 개정 제2007-7호: 2007.11.20)	
11	gemcitabine + cisplatin (제2006-4호: 2006.1.9, 개정 제2006-5호: 2006.6.1, 개정 제2007-7호: 2007.11.20)	
12	gemcitabine + paclitaxel (제2006-7호: 2006.9.1)	임상적으로 금기가 아닌 이상 이전의 anthracycline계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 전이성, 재발성 유방암 ※ anthracycline계 수술후보조요법이 사용된 경우에는 1차 투여가 실시된 것으로 간주(1차 이상에도 급여 인정)
13	trastuzumab(IV, SC) (제2006-7호: 2006.9.1, 개정 제2011-2호: 2011.4.1, 개정 제2014-187호: 2014.10.1)	anthracycline계와 taxane계 항암제 모두에 실패한 HER2 양성인 전이성 유방암 ※ 두 가지 regimen 모두를 사용할 수 없는 타당한 의사소견서가 있는 경우에는 한 가지 regimen을 사용 후 투여한 경우에도 급여 인정함

연번	항암요법	투여대상
14	lapatinib + capecitabine (제2010-5호: 2010.3.1, 개정 제2010-10호: 2010.10.1, 개정 제2011-2호: 2011.4.1)	이전에 anthracycline, taxane, trastuzumab 세 가지 약제 모두 사용 후 진전된 HER 2 양성인 전이성 유방암
15	anastrozole + LHRH agonist (제2017-106호: 2017.5.1)	호르몬 수용체 양성인 폐경기 전 및 주폐경기 전이성, 재발성 유방암으로 다음을 모두 만족하는 경우 ① tamoxifen ± LHRH agonist 투여 후 진행된 경우 (고식적 요법 투여 중 또는 투여 종료 후 1달 이내에 진행된 경우, 수술 후 보조요법 투여 중 또는 투여 종료 후 1년 이내에 진행된 경우도 인정함) ② aromatase inhibitor를 투여 받은 적이 없는 경우 ※ 'LHRH agonist'는 4주 간격의 goserelin과 leuprolide만 인정함
16	letrozole + LHRH agonist (제2017-106호: 2017.5.1)	호르몬 수용체 양성인 폐경기 전 및 주폐경기 전이성, 재발성 유방암으로 아래의 하나에 해당되는 경우 ① tamoxifen ± LHRH agonist 투여 후 진행된 경우 ② anastrozole + LHRH agonist, letrozole + LHRH agonist 투여 후 진행된 경우 (고식적 요법 투여 중 또는 투여 종료 후 1달 이내에 진행된 경우, 수술 후 보조요법 투여 중 또는 투여 종료 후 1년 이내에 진행된 경우도 인정함) ※ 'LHRH agonist'는 4주 간격의 goserelin과 leuprolide만 인정함
17	exemestane + LHRH agonist (제2017-106호: 2017.5.1)	호르몬 수용체 양성인 폐경기 전 및 주폐경기 전이성, 재발성 유방암으로 아래의 하나에 해당되는 경우 ① tamoxifen ± LHRH agonist 투여 후 진행된 경우 ② anastrozole + LHRH agonist, letrozole + LHRH agonist 투여 후 진행된 경우 (고식적 요법 투여 중 또는 투여 종료 후 1달 이내에 진행된 경우, 수술 후 보조요법 투여 중 또는 투여 종료 후 1년 이내에 진행된 경우도 인정함) ※ 'LHRH agonist'는 4주 간격의 goserelin과 leuprolide만 인정함
18	trastuzumab emtansine (제2017-176호: 2017.8.3.)	trastuzumab과 taxane계 항암제 모두에 실패한 HER2 양성인 절제 불가능한 국소진행성 또는 전이성 유방암 (수술후보조요법을 받는 도중 또는 투여 종료 후 6개월 이내에 재발한 경우도 인정함)

라. 투여단계: 3차 이상

연번	항암요법	투여대상
1	eribulin (제2014-96호: 2014.6.1, 개정 제2017-21호: 2017.2.1)	전이성 유방암 (단, 이전에 anthracycline계와 taxane계 항암제 모두 사용 경험이 ^{있어야 하며} 이러한 치료가 부적절한 환자는 예외로 함)

참고자료

식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

NCCN(US National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in oncology, Breast cancer, version 3. 2018.

유방암백서 2017(한국유방암학회)

KISTI 글로벌동향브리핑, 2015-02-24

Ewha Med J 2014;37(2):75-82

Ewha Med J 2014;37(2):83-91

Hanyang Medical Reviews Vol. 32, No. 2, 2012

제5차 유방암진료권고안, 한국유방암학회, 2011.

대한내과학회지: 제77권 제1호 통권 제587호, 2009

J Korean Med Assoc 2009; 52(10): 963 – 974

각종 인터넷 자료