



전이성 유방암(Metastatic Breast Cancer) (3)

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 진행된 상태이므로 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 활성화(증폭)와 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.

그중 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 맞춤형 치료를 통한 치료 효과의 상승 및 독성을 최소화하는 것이 가능해진다.

이에 따라 HR 음성 또는 HER 2 음성인 경우 항암화학요법, HR 양성(ER 양성이면 ER 양성이면 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®)이 미 FDA에서 'HER2 양성 유방암 치료'에 승인되었고, 사이클린의존성키나제(cyclin-dependent kinase, CDK) 4/6 억제제인 리보시클립(Ribociclib, 제품명: 키스칼리 정, Kisqali®)와 아베마시클립(Abemaciclib, 제품명: 버제니오 정, Verzenio®)은 'HR 양성 및 HER2 음성을 나타내는 진행성 또는 전이성 유방암 치료'에 승인되었다. 또한 PARP 억제제인 탈라조파립(Talazoparib, 제품명: 탈젠나 캡슐, Talzenna®)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 예상된다.

치료약제

국내 유방암 치료제 허가 현황(세포독성 항암제 제외)

분류	성분명	제품명	적응증	투여요법(비용 등)
Selective estrogen receptor modulator	Tamoxifen	놀바텍스 정, 디정 Novadex®	유방암	-
	Toremifene	화레스톤 정, Fareston®	폐경 후 유방암	-
Selective estrogen receptor degrader	Fulvestrant	파슬로텍스 주, Faslodex®	HR 양성, HER2 음성, 진행성/전이성 유방암(폐경기 후 여성)	-단독요법 -병용요법 팔보시클립과 병용
Aromatase inhibitor	Anastrozole	아리미텍스 정, Arimisex®	-진행성 유방암(폐경 후 여성) -HR 양성 조기 유방암(폐경 후 여성)	조기 유방암의 보조요법
	Letrozole	페마라 정, Femara®	-HR 양성이거나 또는 수용체 상태가 알려지지 않은 국소적으로 진전된 또는 전이성 유방암(폐경 후 여성) -항에스트로겐요법 후 재발된 자연적 또는 인공적으로 폐경이 된 여성의 진전된 유방암 -HR 양성이거나 또는 수용체 상태가 알려지지 않은 침습성 조기 유방암(폐경 후 여성)	조기 유방암의 보조요법

Aromatase inhibitor	Exemestane	아로마신정, Aromasin [®]	-진행성 유방암(폐경 후 여성) -HR 양성 조기 유방암(폐경 후 여성)	조기 유방암의 보조요법
GnRH analog	Goserelin	졸라텍스 주, 데포주, Zoladex [®]	-진행성 유방암(폐경기 전 및 주 폐경기 여성) -ER 양성 조기 유방암(폐경기 전 및 주 폐경기 여성)	-
	Leuprolide	루피어 데포주, Luphier [®]	폐경전 유방암	-
Progestins	Megestrol acetate	메게시아정, megesia [®]	재발성/전이성 수술이 불가능한 유방암	
HER2 inhibitor	Trastuzumab	허셉틴 주 Herceptin [®]	-HER2 양성 전이성 유방암 -HER2 양성 조기 유방암	전이성 유방암: -단독요법 -파클리탁셀, 도세탁셀, 아로마타제억제제와의 병용
	Trastuzumab + Emtasine	캐싸일라 주, Kadcyla [®]	-HER2 양성 국소 진행성/전이성 유방암	-
	Pertuzumab	퍼제타 주, Perjeta [®]	-HER2 양성 전이성/절제 불가능한 국소 재발성 유방암 -조기 유방암	-전이성 유방암: 도세탁셀 및 트라스투주맙과 병용 -조기 유방암: 트라스투주맙과 병용
	Lanitinib	타이커브 정, Tykerb [®]	-HER2 양성 진행성/전이성 유방암 -HR 음성, HER2 양성 전이성 유방암 -HR 양성, HER2 양성 전이성 유방암(폐경 후 여성)	-HER2 양성 진행성 또는 전이성 유방암: 타페시타빈과 병용 -HR 음성, HER2 양성 전이성 유방암 : 트라스투주맙과 병용 -HR 양성, HER2 양성 전이성 유방암(폐경 후 여성): 아로마타제억제제와 병용

Angiogenesis Inhibitor	Bevacizumab	아바스틴 주, Avastin®	전이성 유방암	-전이성 유방암: 파클리탁셀과 병용 -탁산 또는 안트라싸이클린을 포함하는 화학요법이 적절하지않은 전이성 유방암: 카페시타빈과 병용
mTOR inhibitor	Everolimus	아피니토 정, Afinitor®	ER 양성, HER2 음성 국소 진행성/전이성 유방암(폐경기 후 여성)	에스메스탄과 병용
Cyclin-dependent kinase inhibitor	Palbociclib	입랜스 캡슐, Ibrance®	HR 양성, HER2 음성 진행성/전이성 유방암	-폐경 후 여성: 레트로졸과 병용 -내분비요법 후 질환이 진행된 여성: 폴베스트란트와 병용

■ 항호르몬요법

항호르몬요법에는 첫째 항에스트로겐제로서 tamoxifen, toremifene과 같은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)와 fulvestrant와 같은 스테로이드계 항에스트로겐제가 있다. 둘째, 에스트로겐을 박탈(deprivation)하는 방법인데 아로마타제 억제제(Aromatase Inhibitor, AI)로 에스트로겐의 말초 변환을 억제하거나, 수술, 방사선치료 또는 goserelin과 같은 LH-RH 작용제(Leutinizing Hormone-Releasing Hormone agonist, LHRH agonist)로 난소 기능을 차단하거나 억제하는 방법(ovarian ablation/suppression)이 있다. 셋째, 성호르몬치료법으로 progestin이나 고용량 에스트로겐이 있다.

Hormonal agents commonly used for management of metastatic breast cancer

Table 17-5. Hormonal agents commonly used for management of metastatic breast cancer.

Drug	Action	Dose, Route, Frequency	Major Side Effects
Tamoxifen citrate (Nolvadex)	SERM	20 mg orally daily	Hot flushes, uterine bleeding, thrombophlebitis, rash
Toremifene citrate (Fareston)	SERM	60 mg orally daily	Hot flushes, sweating, nausea, vaginal discharge, dry eyes, dizziness
Fulvestrant (Faslodex)	Steroidal estrogen receptor antagonist	500 mg intramuscularly days 1, 15, 29 and then monthly	Gastrointestinal upset, headache, back pain, hot flushes, pharyngitis, injection site pain
Goserelin (Zoladex)	Synthetic luteinizing hormone releasing analog	3.6 mg subcutaneously monthly	Arthralgias, blood pressure changes, hot flushes, headaches, vaginal dryness, bone loss
Leuprolid (Lupron)	Synthetic luteinizing hormone releasing analog	3.75 or 7.5 mg subcutaneously monthly	Arthralgias, blood pressure changes, hot flushes, headaches, vaginal dryness, bone loss
Megestrol acetate (Megace)	Progestin	40 mg orally four times daily	Fluid retention; venous thromboembolic events; rarely used except in very late stage, treatment refractory disease
Anastrozole (Arimidex)	AI	1 mg orally daily	Hot flushes, skin rashes, nausea and vomiting, bone loss
Exemestane (Aromasin)	AI	25 mg orally daily	Hot flushes, increased arthralgia/arthritis, myalgia, bone loss
Letrozole (Femara)	AI	2.5 mg orally daily	Hot flushes, arthralgia/arthritis, myalgia, bone loss

AI, aromatase inhibitor; SERM, selective estrogen receptor modulator.

■ 항에스트로겐제

항에스트로겐제는 에스트로겐 수용체(Estrogen Receptor, ER)를 차단하여 에스트로겐이 ER와 결합하는 것을 방해함으로써 암세포의 성장을 억제하는 약제이다.

1. 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)

SERM에는 tamoxifen, toremifene 등이 있다. 이 약제들은 선택적으로 유방조직과 뇌에서 ER 길항제로 작용하지만 지질 대사, 혈관계통, 혈액 응고 기전, 자궁, 뼈에 대해서는 ER 효능제로 작용을 한다. 따라서 유방에 있는 ER와 경쟁적으로 결합하여 estrogen의 활성을 억제하는 길항제로 작용한다.

이 중 tamoxifen은 지난 수십 년간 호르몬 치료의 근간을 이루어 왔고 특히 폐경 전, 폐경 후 ER-양성 유방암에서 표준 보조 요법으로 사용되고 있으며 ER과 결합하게 되면 세포주기 중 G1기의 순환을 막게 되어 종양의 성장을 억제하고 세포 자멸사(apoptosis)를 유도한다.

ER+/PR+ 유방암의 경우 20~25%는 호르몬치료에 처음부터 반응하지 않고, 처음에 반응을 보인 경우도

결국에는 거의 대부분에서 호르몬치료에 내성을 획득하게 된다. Tamoxifen 내성에 대한 원인으로 ER α 과 ER β 의 다양한 발현, 종양에 따라 다른 coactivator와 corepressor와 결합, spliced ER mRNA 변종이나 EGFR이나 HER2의 활성화에 따른 ER 발현 저하 등이 알려져 있다.

Tamoxifen의 부작용은 주로 50세 이상에서 많이 관찰되는데, 폐색전증, 심부정맥혈전증, 뇌경색, 백내장과 자궁내막암 같은 중대한 부작용과 안면홍조, 구역 및 질 분비가 흔하다.

2. 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(Selective Estrogen Receptor Degradator / Down-regulator, SERD)

SERD에는 fulvestrant가 있다. 이 약제는 스테로이드성 항에스트로겐제로 에스트로겐과 경쟁적으로 ER과 결합하여 ER의 이합체(dimer) 형성과 DNA와의 결합을 방해하고 ER을 하향조절(down-regulation)하면서 효과를 나타내는 estrogen 유사작용(agonist)은 없다. 따라서 이 약제는 기존의 SERM, AI, CDK 4/6 억제제, mTOR 억제제와 기전이 다르다.

즉 에스트로겐-ER 결합→ER 이합체화→이합체가 세포핵으로 이동하여 에스트로겐 반응 유전자에 결합→전사 활동을 조절하는 activation function(AF)을 활성화하는데, 이 약제는 SERD의 작용으로 인해 에스트로겐 수용체가 분해되어 하향 조절되고, 이합체가 세포핵으로 이동하는 것이 감소되고, AF1 및 AF2 차단으로 인한 전사 활동이 완전히 중단되어 결국 암세포가 사멸된다.

기존의 내분비 요법인 비스테로이드성 아로마타제 억제제의 경우 에스트로겐 의존적 신호만 차단하기 때문에 에스트로겐에 의존하지 않은 ER 신호를 통해 증식하는 종양을 억제하지 못하지만, 이 약제는 ER를 표적 하여 분해하는 약제로 에스트로겐 의존적 및 비의존적 신호를 모두 억제하는 장점이 있다.

아울러 비스테로이드성 아로마타제 등의 내분비 요법은 호르몬 수용체 민감성 유방암 환자들의 약 25%는 내분비 요법에 자연 내성(intrinsic resistance)을 일으키며, 초기 반응자 대다수가 ESR 변이 등의 획득 내성으로 인해 궁극적으로 질병이 진행되거나 재발되지만 이 약제는 자연 및 획득 내성의 발현이 적은 것으로 알려져 있다.

이 약제는 보조요법이나 일차 치료제로 tamoxifen을 사용한 후에 진행된 폐경 후 유방암 환자를 대상으로 이차치료로서 anastrozole과 비교한 연구에서 두 약제 간에 임상 효과의 차이는 없었다. 또한 이 약제는 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 전이성 유방암에서 tamoxifen을 일차 치료제로서 비교한 3상 연구에서 효과 차이는 없었다.

■ 에스트로겐 박탈 요법(Estrogen Deprivation Therapy, ADT)

1. 아로마타제 억제제(Aromatase Inhibitor, AI)

AI는 1세대 aminoglutethimide, 2세대 formestane, fadrozole, 3세대 비스테로이드계(anastrozole, letrozole)와 스테로이드계(exemestane)가 있지만, 현재는 3세대 AI만이 사용되고 있다. Aromatase는 생식샘, 유방 종양 조직, 지방, 근육 뇌에 존재하는 물질로 androgen을 estrogen으로 전환시키는 기능을 하며, 이 과정은 폐경 후 여성에게 estrogen의 주요 공급원이 된다. 폐경 후 환자에서 난소의 기능이 저하됨에 따라 난소 외의 피하지방이나 근육에서 분비되는 estrogen을 차단할 목적으로 개발되었다. 따라서 AI는 폐경 후 여성에서 부신 피질의 스테로이드 형성에는 영향을 주지 않으면서 aromatase의 기능을 억제하여 혈중 estradiol의 공급을 줄일 수 있다.

AI 중 anastrozole과 letrozole은 가역적 반응을 하지만 exemestane은 비가역적인 반응을 한다. 폐경 후 환자는 난소의 기능이 저하된 상태이기 때문에 aromatase를 억제함으로써 estrogen의 생성을 억제할 수 있지만, 폐경 전 환자에서는 난소의 기능이 활발하기 때문에 AI로는 효과적으로 estrogen의 생성을 억제하기 어렵다.

AI는 효과 면에서 tamoxifen보다 우월하고 부작용도 tamoxifen에 비해 수용할 만하므로 이전에 호르몬 치료를 받은 적이 없는 환자나 tamoxifen 보조요법 중 재발하였거나, tamoxifen 혹은 AI 보조요법 종료 1년 후 재발한 호르몬 수용체 양성 폐경 후 여성에서 일차 치료제로 인정되고 있다.

AI는 안면홍조, 관절통을 비롯한 근골격계 증상이 흔하고, 자궁내막암이나 혈전증의 빈도는 tamoxifen보다 유의하게 낮다. 또한 골다공증과 골절의 위험이 증가하므로 정기적인 골밀도 측정과 치료가 필요하다.

2. 성호르몬 방출 호르몬 유사체(Gonadotropin Releasing Hormone, GnRH analog)

GnRH 유사체에는 goserelin이 있다. 이 약제는 난소가 estrogen을 생성하도록 자극하는 뇌하수체로부터 나오는 신호를 방해함으로써 estrogen의 주 생산을 담당하고 있는 난소의 기능을 억제하여 혈중 estrogen의 농도를 낮춘다.

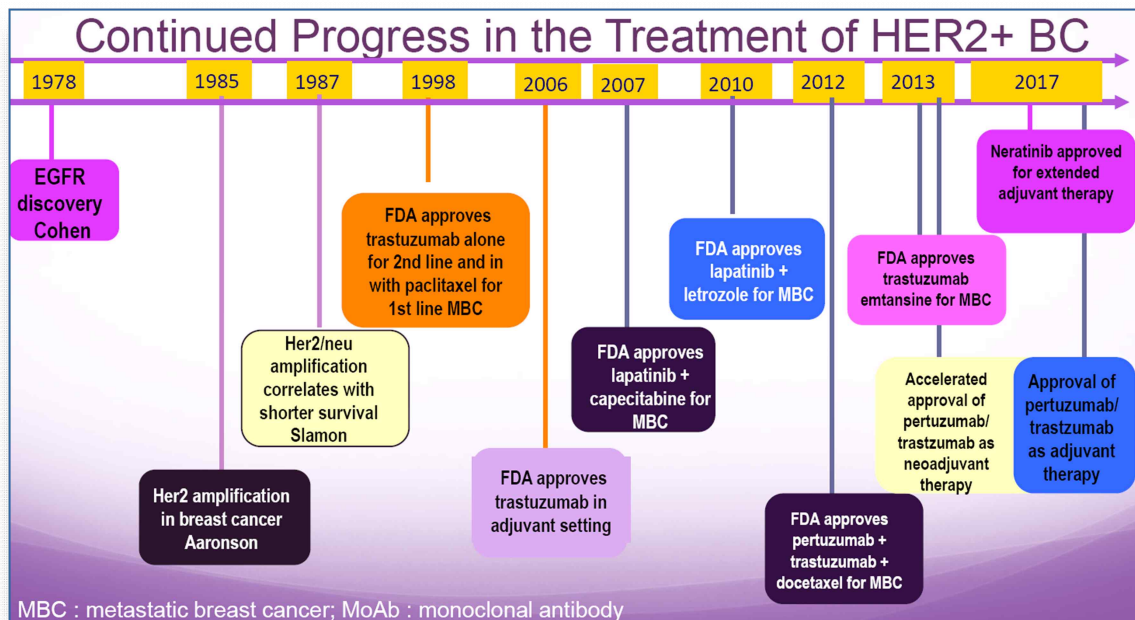
■ HER2 양성(과발현) 전이성 유방암 환자의 표적 치료

유방암에서 HER2 과발현은 세포의 생존, 증식, 혈관 생성, 침습, 및 전이를 촉진하는 역할을 하는 것으로 알려졌다. 또한 유방암에서 전통적인 전신 항암화학요법에 내성을 보여 불량한 예후를 예견해왔기 때문에 종양 치료의 표적이 되었다.

따라서 전이성 유방암 환자의 항암화학요법을 결정하기 전 반드시 HER2 수용체에 대한 검사를 해야 하며 HER2 과발현은 immunohistochemical(IHC) stain(3+)인 경우나 HER2 IHC(2+)인 경우는 fluorescence in-situ hybridization(FISH)이나 silver in-situ hybridization(SISH)을 이용하여 과발현 여부를 평가한다.

HER2(HER2/neu, HER2, c-erb-B2)와 유방암과의 연관성이 알려지면서, 세포막 표면의 HER2와 강하게 결합하여 HER2 유전자 신호를 차단하는 재조합 인간화 단클론항체인 trastuzumab 등과 HER2의 세포 내 티로신키나제를 불활성화시키는 소분자약제인 lapatinib 등이 개발되어 임상에서 사용되고 있다.

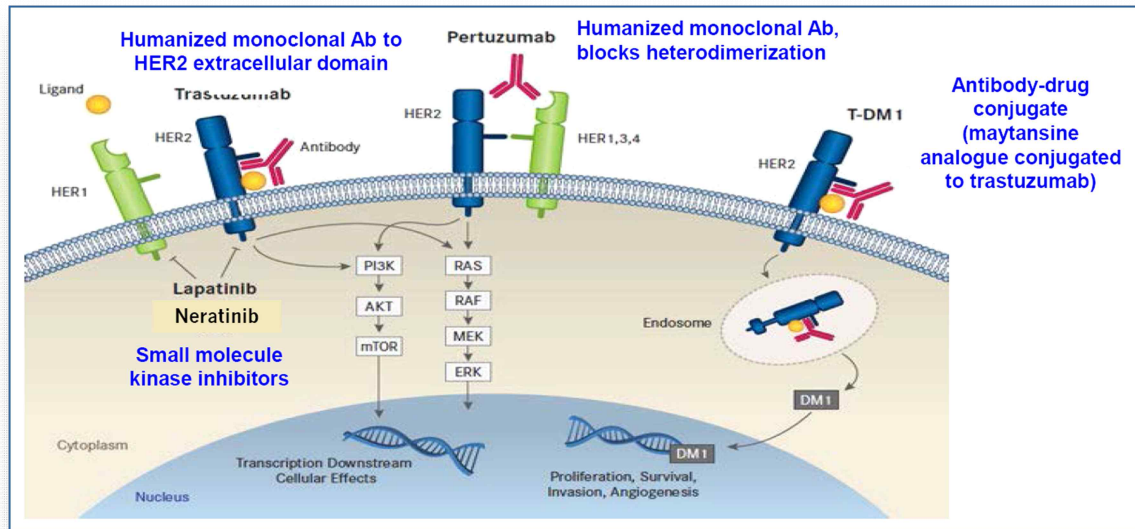
Continued Progress in the treatment of HER2 + Breast Cancer



■ Human Epidermal Growth Factor Receptor 2(HER2) 억제제 또는 항HER2제

NCCN 가이드라인에 따르면 HER2 양성인 재발성 또는 전이성 유방암에서 가장 많이 사용하는 HER2

억제제는 trastuzumab이다. 최근에는 pertuzumab이 HER2와 HER3에 모두 결합하면서 중합 작용을 억제하는 기전을 갖고 있으며 cytotoxic agent를 결합한 T-DM1 등의 약제도 개발되었다. 또한 티로신키나제억제제(tyrosine kinase inhibitor)로 lapatinib이 있다.



Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1 and Lapatinib(출처: www.meccinc.com)

1. Monoclonal antibody(단클론항제)

1) Trastuzumab(제품명: 허셉틴 주, Herceptin®)

Trastuzumab은 유방암의 대표적인 표적 치료제로서 1998년에 HER2 단백질의 extracellular domain 부위를 표적으로 하는 humanized monoclonal antibody로 개발되어 1998년 처음으로 미 FDA 승인을 받았다. 이 약제는 HER2/neu 단백질만을 표적으로 HER2 기능을 억제하여 암세포의 분열을 늦추거나 막음으로써 HER2 양성인 경우에 효과가 있고 재발성과 전이성 유방암뿐만 아니라 조기 유방암에서도 1년간 투여했을 때 재발률이 50%, 사망률은 30% 낮아지는 것으로 보고되었다.

HER2는 유방암과의 연관성이 알려지면서 세포막 표면의 HER2와 강하게 결합하여 HER2 유전자 신호를 차단하는 재조합 인간화 단클론 항체(monoclonal antibody)와 HER 2의 세포 내 티로신키나제를 불활성화시키는 티로신키나제억제제(tyrosine kinase inhibitor)가 있다. 또한 mTOR 억제제 및 CDK 4/6 억제제도 소개되었다. 표적 치료제는 항호르몬제(exemestane 또는 letrozole)와 병용하며 HR 양성 전이성 유방암 환자에서도 좋은 효과를 보이고 있다.

이 약제는 전이성 유방암에서 단독 또는 다른 세포 독성 항암제와 병용하여 사용되고 있다. 항암제에 내성을 보인 HER2 과발현 전이성 유방암 환자를 대상으로 표준 항암화학요법만을 시행한 군과 trastuzumab을 추가한 군을 비교한 결과 병용요법 군에서 높은 반응률, 무진행 생존 기간과 전체 생존 기간이 유의하게 증가하여 HER2 과발현 환자에서 현재 전이성 유방암의 표준 치료제로 인정된다.

이 약제는 과거에 세포독성 항암화학요법을 받지 않은 HER2 과발현 환자에서 단일 약제로 사용 시 30% 정도의 반응률이 보고되었고 전이성 유방암에서 사전에 항암화학요법을 받은 환자의 경우 15% 정도의 반응률을 보였으며 taxane, AC(doxorubicin/cyclophosphamide) 병용 투여 시에는 전체 생존 기간, 반응률, 진행까지의 기간 모두 향상을 보였다.

이 약제와 병용 투여 하는 항암제는 주로 paclitaxel과 docetaxel 등의 taxane 제제가 있고 그 외에도 vinorelbine, capecitabine, cisplatin, gemcitabin 등이 보고되고 있다. 또한 한가지 항암제를 병용하는 것보다 paclitaxel/carboplatin이나 platinum salts/docetaxel 등과 병용 하는 것이 우월한 효과를 보여 주고 있어 1차 치료제로 사용되지만, 상대적으로 독성도 흔하게 발생할 수 있다.

이 약제의 부작용으로는 미열, 오한, 피로감 같은 전신 증상이 주로 첫 번째 투여 시에 발생하며 심각한 부작용은 드물다. 하지만 anthracyclin 제제와의 병용투여 시 심독성이 유의하게 증가하는 것을 관찰할 수 있어 가능하면 병용 투여는 권고되지 않는다.

2) Pertuzumab(제품명: 퍼제타 주, Perjeta®)

Pertuzumab은 HER2 이합체화 저해제(HER2 Dimerization Inhibitor, HDI)로서 HER2와 HER family members(EGFR, HER3, HER4 포함)의 이합체를 억제하여, 암 증식 및 생존을 촉진시키는 신호전달을 차단하는 작용기전을 가지고 있다. 이 약제는 최초의 HER2의 dimerization domain(subdomain II)을 표적으로 하는 재조합 인간화 단클론 항체이다.

특히 이 약제는 HER2 단백질의 기존 치료제인 trastuzumab와 다른 항원 결정 부위에 결합하여 HER2 단백질이 이종이합단백질을 형성하는 것을 보다 효과적으로 차단하는 새로운 작용 기전을 가지고 있는 것으로 알려져 있다.

HER2 이합체화는 암의 증식에 대한 강한 신호를 보내기 위해 HER2가 다른 수용체와 쌍을 이루는 것을 의미하며, 이 약제는 이러한 암의 증식과 관련된 신호전달 체계를 억제하기 위해 HER2에 결합하여, 다

른 수용체가 HER2와 이합체화되는 것을 억제시킴으로써 기존 HER2 표적항암제와 전혀 다른 작용기전을 가진 새로운 계열의 치료약제이다.

이 약제는 HER2 이합체화를 억제하여 암의 성장과 생존을 억제하는 작용기전을 가지는 반면 trastuzumab은 HER2 수용체와 결합하여 세포 내 신호전달경로를 억제하는 작용 기전을 가짐에 따라 이 약제와 trastuzumab의 병용요법은 다중적인 암의 성장과 생존을 억제한다.

임상연구에서 이 약제는 HER2 양성이며 절제 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 유방암 환자를 대상으로 trastuzumab + docetaxel 병용요법 대비 무진행 생존 기간(PFS)을 6.3개월 증가시켰다. 또한 전체 생존 기간(OS) 역시 비교군 대비 15.7개월 증가시킴에 따라 비교 약제 대비 임상적 효과의 우월성을 나타냈다.

2. Antibody-Drug Conjugate(ADC)

* Trastuzumab+Emtansine(T-DM1, 제품명: 캐싸일라 주, Kadcyla®)

Trastuzumab+Emtansine는 HER2 수용체를 표적으로 하는 단클론항체인 trastuzumab과 강력한 세포독성 항암제인 emtansine(DM1)이 연결된 항체-약물 결합체(Antibody-Drug Conjugate, ADC)이다.

Trastuzumab은 HER2의 활성형인 p95HER2 형성을 억제하고 HER2 매개 세포 내 신호 전달 체계를 방해함으로써 세포 증식을 억제하고, 세포독성 물질인 emtansine은 anti-mitotic 약물인 maytansine의 여러 유도체 중 하나인 maytansinoid로, 미세소관에 바로 결합하여 중합작용을 억제(tubulin polymerization inhibitor)하고 세포 주기 정지와 사멸을 유도하며, 두 약물을 연결해 주는 linker는 emtansine이 trastuzumab에서 분리되는 것을 방지하며, 정상 세포에 영향을 최소화하면서 HER2 양성 세포의 노출을 증가시킨다.

임상연구에서 이전에 trastuzumab과 taxane 치료를 받은 경험이 있는 HER2 양성, 절제 불가능한 국소 진행성/전이성 유방암 환자를 대상으로 trastuzumab emtansine(T-DM1)과 lapatinib+capecitabine 병용요법을 비교한 결과 무진행 생존 기간은 각각 9.6개월, 6.4개월로 유의한 차이를 보였다.

3. Tyrosine kinase inhibitor

1) Lanitinib(제품명: 타이커브 정, Tykerb®, 노바티스)

Lapatinib은 HER1(Epidermal Growth Factor Receptor1, EGFR)와 HER2 두 수용체의 tyrosine kinase ATP 결합부위에 경쟁적으로 결합함으로써 신호전달을 가역적으로 차단하여 종양 세포의 성장과 생존을 억제하는 소분자 경구 약제이다. 이 약제는 EGFR 양성일지라도 HER2 음성이면 효과가 없다. 이 약제는 trastuzumab에 불응성인 전이성 유방암이나 trastuzumab의 단점인 혈액뇌장벽(BBB)을 통과할 수 있어 뇌전이 있는 환자에 사용할 수 있는 장점이 있다.

이 약제는 trastuzumab과 마찬가지로 단독 투여보다는 항암제와의 병용요법이 더 효과적이다. 이전에 anthracyclin, taxane 및 trastuzumab에 노출된 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 capecitabine과 lapatinib의 병용요법이 capecitabine 단독과 비교 시 진행까지의 중앙값 및 전체 반응률이 모두 병용요법이 우월하다고 보고되었다.

HER2 양성 유방암 세포주에서 lapatinib과 trastuzumab은 서로 상승효과가 있고 두 약제 사이에 교차내성이 없다. 따라서 trastuzumab 치료 중 진행된 HER2 양성 유방암 환자에서 trastuzumab과 lapatinib 병용요법이 lapatinib 단독과 비교하여 무진행 생존 기간이 12주 대 8.4주로 증가하여 표적 치료제 간의 병용요법이 가능하다.

호르몬 수용체 양성과 HER-2 과발현 폐경 후 전이성 유방암 환자에서 아로마타제 억제제인 letrozole에 lapatinib을 추가하는 병용요법이 letrozole 단독에 비해 우월함이 입증되어 사용되고 있다.

이 약제에서 주로 나타나는 부작용은 설사, 발진, 오심, 피로감 등으로 대부분 경미하며, 소수의 환자에서 심장 독성이 있는 것으로 보고되고 있다.

2) 네라티닙(Neratinib, 제품명: 너링스 정, Nerlynx®, Puma)

너링스는 티로신키나제 억제제로서 2017년 8월 미 FDA에서 ‘초기 HER2 과발현/증폭된 유방암 성인 환자들에서 보조 trastuzumab 기반요법에 이어 연장 보조 요법제’로 승인하였고 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 HER2 양성 유방암 환자들은 1차 선택 약으로 치료를 종료한 이후 암 재발 위험성을 낮추기 위해 추가로 투여하는 약제이다.

이 약제는 표피 성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR), HER2 및 HER4에 비가역적으로 결합하여 EGFR와 HER2의 자가 인산화를 감소시켜 하부 MAPK와 AKT 신호전달경로를 억제함으로써 EGFR 또는/혹은 HER2 과발현 종양 세포주(carcinoma cell line)에 대해 항종양작용을 나타낸다.

이 약제의 부작용은 설사, 구역, 복통, 피로, 구토, 발진, 종창 및 구내염, 식욕감퇴, 근육경직, 소화불량, 간 손상, 손발톱 장애, 피부 건조증, 고창, 체중감소 및 요로감염증 등이 있다. 이에 따라 미 FDA는 치료를 진행할 때 처음 56일 동안 지사제 loperamide를 복용하고, 이후에도 설사 증상을 관리가 필요한 경우 추가로 복용할 것을 권고하고 있다. 또한 설사 증상 관리에 임상적으로 필요할 경우 지사제와 수액, 전해질 등을 추가로 투여토록 하였다.

그럼에도 불구하고 설사 또는 간 독성 등 중증 부작용이 나타날 경우에는 이 약제의 복용을 중단토록 요망했으며, 임신부 또는 수유부의 경우에는 태아 또는 신생아에 유해한 영향을 미칠 수 있으므로 사용하지 말아야 한다.

■ HER2 음성 전이성 유방암 환자의 표적 치료

유방암에서의 표적 치료는 주로 HER2 과발현된 환자를 대상으로 이루어져 왔다. 그러나 HER2 과발현이 없는 80%의 환자를 대상으로 한 표적 치료도 지속적으로 연구되고 있다. 이에 신생혈관 억제제인 bevacizumab와 PARP 억제제 등이 있다.

■ 신생혈관 형성억제제(Angiogenesis Inhibitor)

종양의 성장에는 신생혈관 형성이 관여하므로 종양세포는 혈관신생을 촉진시킨다. 이 과정에서 필요한 물질이 혈관 내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)이며 VEGF 수용체는 정상 혈관 보다는 종양 혈관에 과발현된다.

* Bevacizumab(제품명: 아바스틴 주, Avastin®)

Bevacizumab은 VEGF에 대한 재조합 인간화 단클론 항체(recombinant humanized monoclonal antibody)로서 VEGF와 결합하여 수용체에 결합하지 못하게 함으로 암세포에 산소 및 영양분을 공급하는 신생혈관의 생성을 억제함으로써 암세포의 성장을 억제한다.

이 약제는 일 주 간격으로 투여하는 paclitaxel과 bevacizumab을 병용한 경우 일 주 간격으로 투여하는 paclitaxel 단독보다 전체 반응률과 무진행 생존 기간의 향상을 가져왔다. 또한 이전에 항암화학요법(taxane

또는 anthracycline)을 받았던 전이성 유방암 환자에서 bevacizumab과 capecitabine을 병용 투여한 경우 capecitabine 단독보다 반응률의 향상은 보였으나 무진행 생존 기간과 전체 생존 기간의 연장은 없었다.

■ PARP[poly (ADP-ribose) polymerase] 억제제

PARP는 핵에서 손상된 DNA를 인지하여 활성화된 후 여러 단백질들을 poly(ADP-ribosyl)ation이라는 post-translation 과정을 통해 변형시키는 효소이다. 만약 DNA 회복 이전에 돌연변이가 생긴 암세포 내에서 PARP 활성이 증가되면 암세포의 생존메커니즘을 제공한다. PARP 억제제는 암세포의 DNA 회복을 억제하고 방사선과 알킬화제 같은 일반적인 암치료제의 효과를 증가시킨다.

2014년 12월 최초의 PARP 저해제인 olaparib(린파자, Lynparza[®])이 germline BRCA 변이가 있는 진행성 난소암 치료에 승인되었으며, 2016년 ribrucaparib(루브라카, Rubraca[®])과 2017년 niraparib제줄라, Zejula[®])이 난소암에 승인되었다. 이후 2018년 olaparib과 niraparib은 germline BRCA 유전자 변이 및 HER2 음성 전이성 유방암 환자에 대한 적응증을 추가로 승인되었다. 또한 talazoparib(탈젠나, Talzenna[®])도 최근 승인되었다.

▣ HR 양성 및 HER2 음성 진행성/전이성 여성 유방암

Common Agents Added to Endocrine Therapies for Metastatic Breast

Class	How administered	Agents	Common Toxicities
Anti-mTOR	Oral	Everolimus	Mucositis, diarrhea, rash
CDK4/6 inhibitors	Oral	Palbociclib, ribociclib, abemaciclib (not FDA approved)	Neutropenia; uncommon leukopenia, fatigue, and nausea

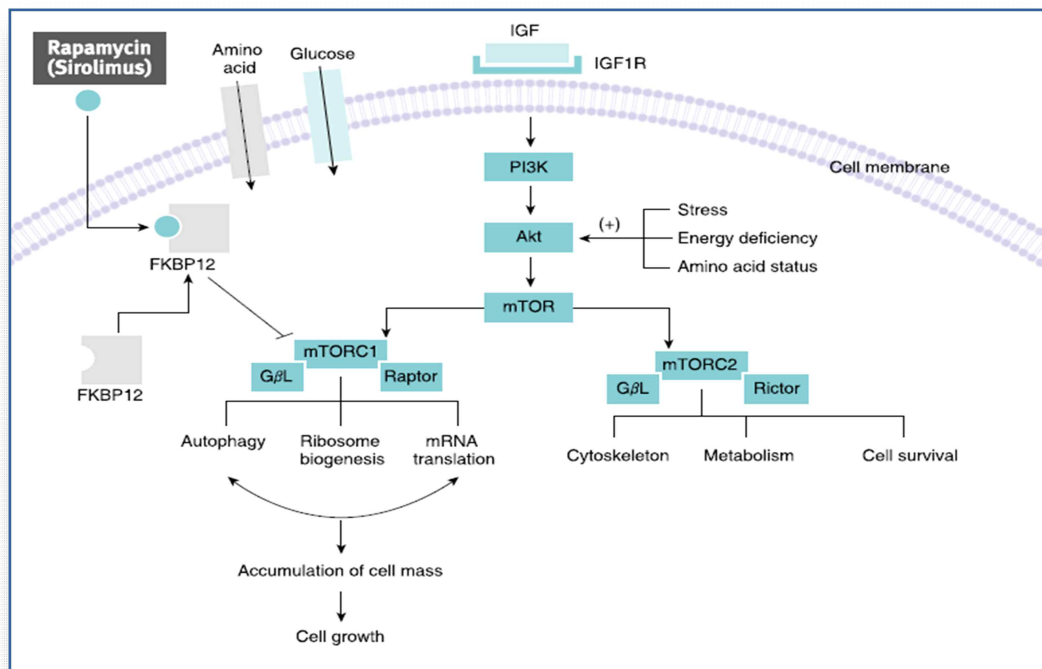
Abbreviations: CDK4/6, cyclin D kinase 4/6; FDA, Food and Drug Administration; mTOR, mammalian target of rapamycin.

■ mTOR(mammalian target of rapamycin) 억제제 또는 Anti-mTOR

mTOR은 일종의 serine-threonine kinase로 mTORC1(mTOR complex 1)과 mTORC2 (mTOR complex 2)로 구분한다. mTORC1은 mTOR, GβL(G protein β-subunitlike protein), Raptor(regulatory associated protein of mTOR)와 함께 구성되며 성장인자, 체내 에너지 및 영양 상태, 저산소증, 활성 산소, DNA

손상 등의 여러 신호에 따라 세포 내부 리보솜의 생성 및 여러 단백질의 합성 작용을 일으키고, 자가 포식 현상을 억제한다. 이러한 모든 작용은 rapamycin(sirolimus)에 의해서 억제될 수 있다. mTORC2는 mTOR, G β L, Rictor(rapamycin-independent companion of mTOR)와 함께 구성되며, 아직 정확한 활성 요소는 알려져 있지 않으나 여러 성장인자의 작용으로 활성화되는 것으로 생각되며 세포 골격의 구성을 조절하고 Akt 활성화를 촉진하지만 rapamycin에는 반응하지 않는다.

mTOR 억제제에는 everolimus 등이 있다. mTOR 억제제는 세포질 내로 흡수되어 FKBP(FK binding protein)와 결합하여 mTOR를 선택적으로 억제한다. mTOR의 억제는 세포 주기의 진행과 세포의 성장을 결정하는 세포 내 신호 전달 체계에 지대한 영향을 미친다. 궁극적으로 G1에서 S phase로 진행하는 T 세포의 세포주기를 차단하며 동시에 내피세포 등 다양한 세포의 성장을 억제한다.



mTOR Inhibitor

* Everolimus(에베로리무스, 제품명: 아피니토 정, Afinitor®)

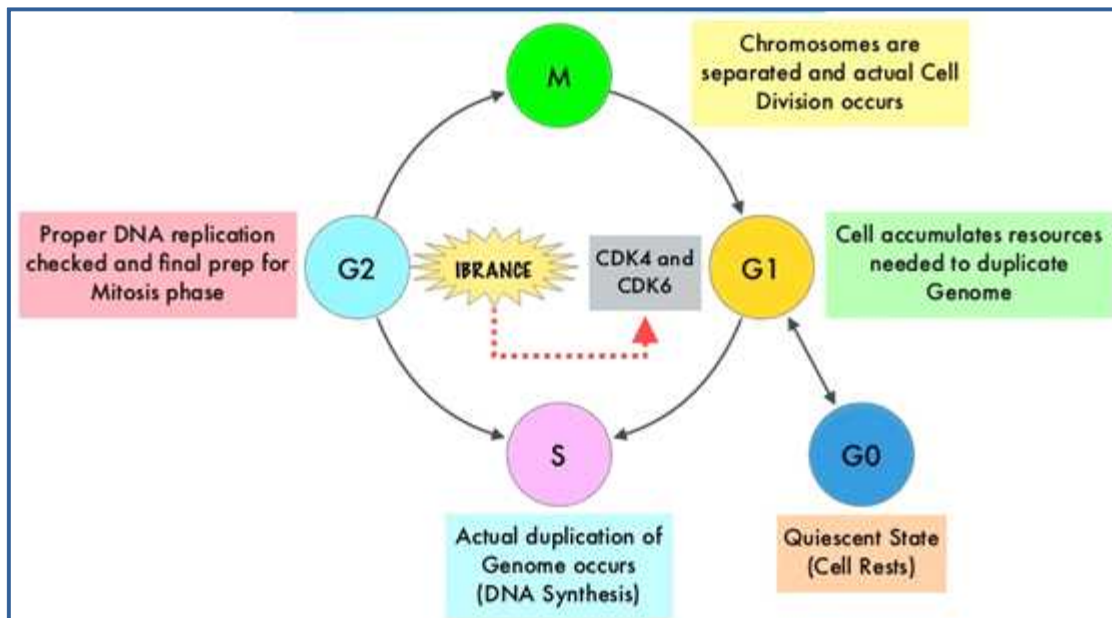
Everolimus는 sirolimus의 유도체로 스테로이드성 아로마타제 억제제와의 병용요법으로 비스테로이드성 아로마타제 억제제에 저항성을 나타내는 유방암에서 사용된다.

■ 사이클린 의존성 키나아제 4/6(Cyclin-dependent kinase 4/6, CDK 4/6) 억제제

CDK 4/6 억제제에는 Palbociclib, Ribociclib(국내 승인 없음) 및 Abemaciclib(국내 승인 없음)등이 있으며, 이 약제들은 암세포분열과 성장을 조절하는 세포주기(cell cycle) G1 phase에서 CDK 4/6을 선택적으로 억제함으로써 암세포의 증식을 차단하며 내분비 치료 후에도 암이 진행된 HR 양성, HER2 음성 진행성/전이성 유방암 환자에 사용한다.

1. 팔보시클립(Palbociclib, 제품명: 입랜스 캡슐, Ibrance®)

Palbociclib는 세계 최초의 CDK 4/6 억제제로서 2015년 2월 미 FDA, 2016년 8월 국내에서 'HR 양성 및 HER2 음성 진행성/전이성 유방암 치료'에서 '폐경 후 여성의 일차 내분비 요법으로 레트로졸(letrozole)과 병용하거나, 내분비 요법 후 환이 진행된 HR 양성 및 HER2 음성 진행성/전이성 여성 유방암에서 풀베스트란트(fulvestrant)와 병용'에 승인되었다.



Ibrance®(Palbociclib)

이 약제는 조기 유방암이 아니라 폐나 뼈 등 다른 신체 부위에 암이 전이된 4기 유방암 환자에 사용할 수 있으며 임상연구에서 폐경 후 환자의 1차 내분비 요법으로서 letrozole과 병용 또는 내분비 요법 후 유방암이 진행된 경우 fulvestrant와 병용하여 항호르몬제 단독 사용에 비해 항암화학요법을 시작하는 시기를 2

배 이상 지연시키는 효과를 나타냈다.

2. 리보시클립(Ribociclib, 제품명: 키스칼리 정, Kisqali®, 노바티스)

키스칼리는 팔보시클립(palbociclib)에 이은 CDK 4/6 억제제로 2017년 3월 미 FDA에서 ‘폐경 전/주위 폐경 후 여성으로서 HR 양성 및 HER2 음성 진행성/전이성 유방암 환자에 1차 내분비요법 치료로써 아로마타제 저해제와 병용요법’과 ‘폐경 후 여성으로서 HR 양성 및 HER2 음성 진행성/전이성 유방암 환자에 1차 내분비요법 혹은 내분비요법 이후 진행된 경우의 치료로써 fulvestrant와 병용요법’으로 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

3. 아베마시클립(Abemaciclib, 제품명: 버제니오 정, Verzenio®, 일라이릴리)

버제니오는 세 번째 CDK 4/6 억제제로서 2017년 10월 ‘내분비 요법 이후 진행된 HR 양성 및 HER2 음성 진행성/전이성 유방암 환자를 위한 치료에서의 fulvestrant와의 병용요법과 ‘내분비 요법과 사전 화학요법제 이후 진행된 HR 양성 및 HER2 음성 진행성/전이성 유방암 환자를 위한 치료에서의 단독요법’에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

이 약제는 ER 양성 유방암 세포주(cell line)에서 D-cyclin을 활성화하는 CDK 4/6를 억제하여 retinoblastoma protein(Rb)의 인산화, 세포주기 진행(G1→S) 및 세포 증식을 억제하여 노화 또는 세포자멸사 시킨다.

■ 탈라조파립(Talazoparib, 제품명: 탈젠나 캡슐, Talzenna®, 화이자)

탈젠나는 손상 DNA 복구에 관여된 효소인 poly (ADP-ribose) polymerase(PARP)를 차단하는 약제로서 olaparib과 niraparib에 이어 2018년 8월 미 FDA에서 ‘위험한 또는 위험한 것으로 추정되는 생식세포 계열 BRCA 변이(gBRCAm), HER2 음성 국소 진행성/전이성 유방암 환자를 위한 치료[(treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline BRCA-mutated(gBRCAm) HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer)]’에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

특히 이 약제를 사용하기 위해서는 BRCA배리시스 CDx(BRCAAnalysis CDx) 테스트를 통해 사전에 사용 여부를 결정되어야 한다. 이는 BRCA 변이는 유전성 유방암의 25~30%, 전체 유방암의 5~10%에서

나타나며 BRCA 변이 유무를 확인해야 하기 때문이다.

이 약제는 poly (ADP-ribose) polymerase(PARP) 효소 억제제로서 이 효소에는 PARP1과 PARP2가 있으며 DNA 손상에 주요한 역할을 한다.

* 허가 임상(EMBRACA Study)

허가 임상연구는 위험하거나 위험한 것으로 의심되는 생식세포 계열 BRCA 유전자 변이, HER2-음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자를 대상으로 TALAZENNA 또는 의사가 선택한 항암화학요법제를 사용해 연구가 진행되었다.

연구에서 의사가 선택한 항암화학요법제는 capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine 등이었다. 이 환자들은 시험에 참여하는 동안 anthracycline and/or a taxane 계열 치료제를 신 보조요법, 보조요법 또는 전이성 단계 요법으로 함께 투여받았다. 시험에서 나타난 일차적인 효능은 ‘고형암 반응 평가 기준’(RECIST) 척도를 적용해 무진행 생존 기간(PFS)을 평가하는 방식으로 이루어졌다.

연구 결과, TALAZENNA 투여군은 평균 무진행 생존 기간(PFS)이 8.6개월이었으며, 항암화학요법제 대조군의 5.6개월로 나타났다(Table 5, Figure 1). 임상서 나타난 가장 일반적인 부작용은 피로, 빈혈, 구역, 호중구 감소증, 두통, 혈소판 감소증, 구토, 탈모증, 설사, 식욕 저하 등이었다. 따라서 TALAZENNA의 처방 정보에는 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 골수 억제 및 태아 독성 등에 관한 경고 및 주의사항이 삽입되어야 한다.

Table 5. Summary of Efficacy Results – EMBRACA Study

	TALZENNA	Chemotherapy
Progression-Free Survival by BICR	N=287	N=144
Events, number (%)	186 (65)	83 (58)
Median months (95% CI)	8.6 (7.2, 9.3)	5.6 (4.2, 6.7)
Hazard Ratio (95% CI) ^a	0.54 (0.41, 0.71)	
p-value ^b	p<0.0001	
Patients with Measurable Disease by Investigator ^c	N=219	N=114
Objective Response Rate, % (95% CI) ^d	50.2 (43.4, 57.0)	18.4 (11.8, 26.8)
Duration of Response Median ^e months (95% CI)	6.4 (5.4, 9.5)	3.9 (3.0, 7.6)

Abbreviations: BICR=blinded independent central review; CI=confidence interval.

^a Hazard ratio is estimated from a Cox proportional hazards model stratified by prior use of chemotherapy for metastatic disease (0 versus 1, 2, or 3), by triple-negative disease status (triple-negative breast cancer [TNBC] versus non TNBC), and by history of central nervous system metastasis (yes versus no).

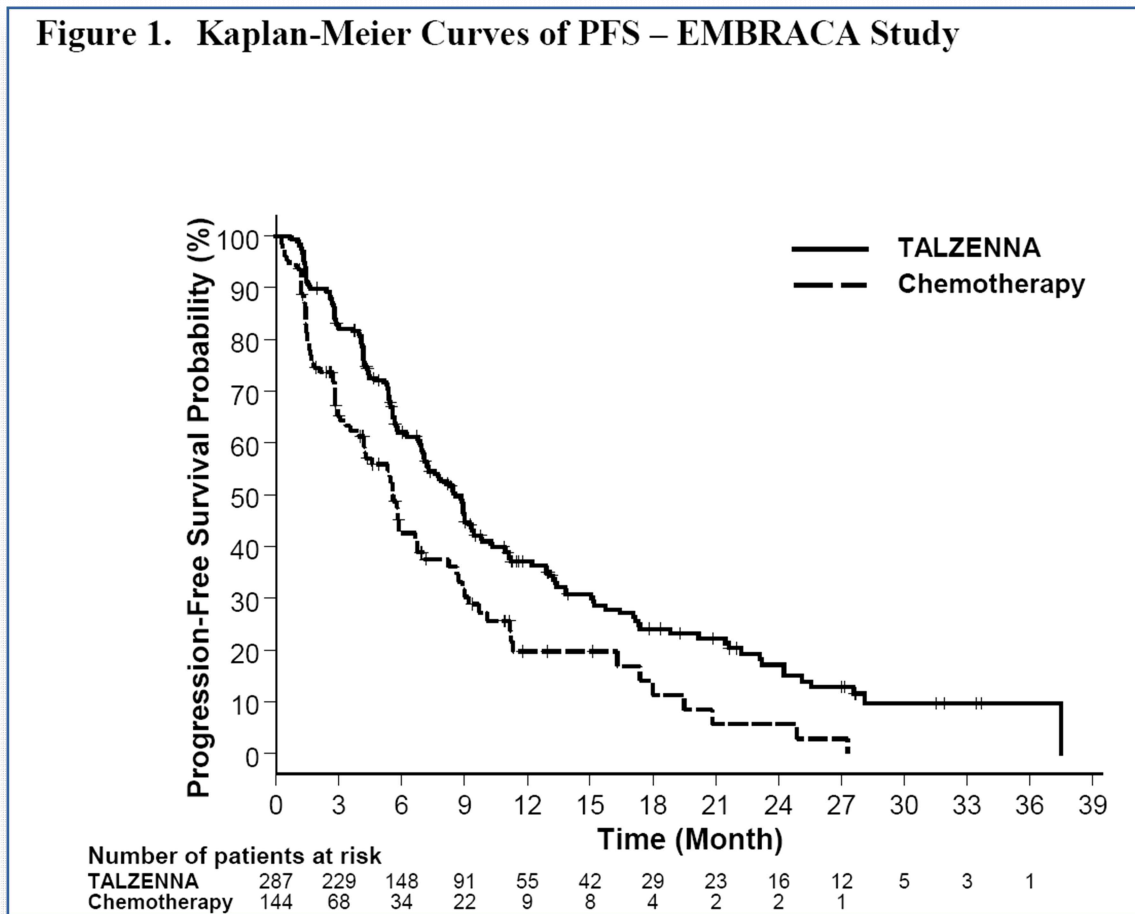
^b P-values from stratified log-rank test (2-sided).

^c Conducted in intent-to-treat (ITT) population with measurable disease at baseline.

^d Response rate based on confirmed responses.

^e Median estimated from Kaplan-Meier probabilities.

Figure 1. Kaplan-Meier Curves of PFS – EMBRACA Study



결론

전이성 유방암은 치료 후 재발한 경우 환자의 임상적 상태와 암의 특성에 따라 각 치료방법에 대한 반응을 예측하고 치료법의 독성을 고려하여야 치료의 부작용은 최소화하면서 생존 기간을 향상시키고 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

그중 호르몬 수용체와 HER2 과발현 여부는 치료에 대한 반응 예측에 가장 중요한 인자이다. 원발성 유방암은 물론 전이성 유방암에서 다시 검사하는 것이 추천된다. 호르몬치료는 부작용이 적으므로 호르몬 수용체 양성인 환자에서 일차치료가 되며, 그간 tamoxifen이 호르몬치료의 근간을 이루었으나 최근에는 폐경 후 여성에서 3세대 아로마타제 억제제가 더 선호되고 있다. 또한 호르몬치료에 반응하지 않는 환자, 호르몬 수용체 음성인 환자와 급격히 진행되는 전이성 유방암에서는 항암화학요법이 추천된다.

하지만 전이성 HER2 양성 환자에서는 HER2 억제제인 trastuzumab이 일차 치료제로 항암제와의 병용 요법이 표준치료이며, tyrosine kinase inhibitor인 lapatinib은 trastuzumab 치료에 실패한 환자에서 효과가 입증되어 있다.

최근 주목 2014년 12월 최초의 PARP 저해제인 olaparib(린파자, Lynparza[®])이 germline BRCA 변이가 있는 진행성 난소암 치료에 승인되었으며, 2016년 ribrucaparib(루브라카, Rubraca[®])과 2017년 niraparib제 줄라, Zejula[®])이 난소암에 승인되었다. 이후 2018년 olaparib과 niraparib은 germline BRCA 유전자 변이 및 HER2 음성 전이성 유방암 환자에 대한 적응증을 추가로 승인되었다. 또한 talazoparib(탈젠나, Talzenna[®])도 최근 승인되었다.

최근 olaparib(린파자, Lynparza[®])과 niraparib제줄라, Zejula[®])에 이어 탈라조파립(Talazoparib, 제품명: 탈젠나 캡슐, Talzenna[®])이 손상 DNA 복구에 관여된 효소인 poly (ADP-ribose) polymerase(PARP)를 차단하는 기전으로 2018년 8월 미 FDA에서 '위험한 또는 위험한 것으로 추정되는 생식세포 계열 BRCA 변이 (gBRCAm), HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자를 위한 치료에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

특히 이 약제는 BRCA넬리시스 CDx(BRCAAnalysis CDx) 테스트를 통해 사전에 사용 여부를 결정되어야 한다. 이는 BRCA 변이는 유전성 유방암의 25~30%, 전체 유방암의 5~10%에서 나타나며 BRCA 변이 유무를 확인해야 하기 때문이다.

PARP 억제제 외에도 삼중음성 또는 BRCA 돌연변이가 있는 전이성 유방암 환자에 HER2 억제제, 비가역적인 EGFR계 억제제, mTOR 억제제, 다중표적 치료제, src 억제제 등이 전이성 유방암 환자를 대상으로 연구되고 있어 향후 이들의 결과가 주목된다.

특히 최근 유전에 기인한 유방암과 난소암에서 BRCA 유전자 돌연변이가 높은 비율로 발견됨에 따라 PARP 단백질 저해제에 대한 관심이 높아지고 있다. BRCA 유전자 돌연변이를 가진 여성의 경우 유방암 또는 난소암 발병확률이 각각 최대 80%, 60%까지 증가되기 때문에 PARP 억제제의 개발이 기대된다.

아울러 임상에서 항암화학요법 효과를 예측할 수 있는 지표가 필요하다. 이에 유전자 발현에 따른 분자생물학적 분류를 통해 임상적으로 의미 있는 아형으로 나눌 수 있으며, 이미 조기 유방암에서 유전자 발현 양상에 따라 재발 위험을 예측하고 치료 방향을 결정하는데 이용되고 있지만 전이성 유방암에서 유전자발현과 치료 계획 수립에 대해서는 앞으로 많은 연구가 필요하다.

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