Contents

제3차 유방암 진료권고안 2008

한국 유방암학회
유방암 진료권고안 위원회

위원장 한세환(인제의대 외과)
간 사 박우찬(가톨릭의대 외과),
김성용(순천향의대 외과)

[비침습유방암 진료권고안 위원회]
위원장 김이수(한림의대 외과)
간 사 신혁재(관동의대 외과)
위 원 공경엽(울산의대 병리과)
곽범석(동국의대 외과)
방사익(성균관의대 성형외과)
윤현조(전북의대 외과)
이은혜(순천향의대 영상의학과)
최두호(성균관의대 방사선종양학과)
최준영(성균관의대 핵의학과)

[조기유방암 진료권고안 위원회]
위원장 조영업(인하의대 외과)
간 사 김승기(포천중문의대 외과)
위 원 강희준(한림의대 외과)
금기창(연세의대 방사선종양학과)
김세중(인하의대 외과)
신희정(울산의대 영상의학과)
우상욱(고려의대 외과)
유대현(연세의대 성형외과)
조은윤(성균관의대 병리과)
최준영(성균관의대 핵의학과)

[진행유방암 진료권고안 위원회]
위원장 강성수(관동의대 외과)
간 사 이일균(미즈메디병원 외과)
위 원 박경미(인제의대 병리과)
박 원(성균관의대 방사선종양학과)
손대구(계명의대 성형외과)
안진경(을지의대 영상의학과)
이해경(관동의대 외과)
최운정(원광의대 외과)
최준영(성균관의대 핵의학과)
한부경(성균관의대 영상의학과)
허 호(건강보험일산병원 외과)

[재발전이유방암 진료권고안 위원회]
위원장 김권천(조선의대 외과)
간 사 곽금희(인제의대 외과)
위 원 고경란(국립암센터 영상의학과)
곽희숙(부산의대 외과)
김민석(원자력의학원 병리과)
김제룡(충남의대 외과)
신경환(국립암센터 방사선종양학과)
양경무(전북의대 성형외과)
조규란(고려의대 영상의학과)
최준영(성균관의대 핵의학과)

01 제 3차 유방암 진료권고안 발표의 배경과 경과보고

▶▶ 한국유방암학회는 2002년 11월, 제 1차 유방암 진료권고안을 발표했다. 이 권고안은 한국유방암학회가 국내 유방암의 치료를 선도하고 있음을 대외적으로 알리는 기회가 되었으나 근거 중심의 원칙에 충실하지 못했고 실제 유방암 치료에 대한 세부적인 내용을 포함하지 못했다.

이후 한국유방암학회는 2005년 6월 유방암진료권고안위원회의 조직을 개편하고 인력을 보완하여 2006년 제 2차 유방암 진료권고안을 완성하였다. 제 2차 유방암 진료권고안은 제 1차 유방암 진료권고안과는 달리 방대한 문헌 검색을 시행하고 근거 수준을 객관적으로 평가하는 도구를 개발하였다.

제 2차 유방암 진료권고안은 근거 수준에 따라 권고 등급을 표기하여 실제 진료에 도움이 되도록 하였고 구체적인 치료법과 추적 검사 항목을 추가하였다. 한국유방암학회의 지속적인 노력은 2007년 대한의학회와 공동으로 모든 유관학회가 참여하는 유방암진료권고안을 발표하는 결과를 낳았다. 2008년 제 3차 유방암 진료권고안은 보건복지가족부의 연구비 지원을 받아 7개 유관학회가 공동으로 발표하는 형태를 취하였다. 형식적으로는 다학제 참여에 의한 공동 작업이지만 한국유방암학회가 주도하는 결과가 되었다.

한국유방암학회의 지속적인 유방암 진료권고안위원회의 활동이 없었다면 짧은 시간에 방대한 분량의 진료권고안을 완성할 수 없었다는 것을 참여 학회들이 모두 인정하지 않을 수 없는 사실이었다. 한국유방암학회가 유관 학회들에게 포용과 배려의 마음으로 양보심을 보인 것은 앞으로도 한국유방암학회가 유방암 진료의 중심이 되는데 많은 도움이 될 것이다. 대승적인 차원에서 양보와 격려와 협조를 아끼지 않은 회장님, 이사장님을 비롯한 모든 한국유방암학회 회원님들께 감사의 말씀을 전하는 바이다.

바쁜 일정 중에서도 여러 학회와의 연락과 조율에 힘써준 박우찬, 김성용 교수에게 감사의 뜻을 전하며 마지막까지 교정 작업에 힘써준 곽금희 교수를 비롯한 진료권고안 위원들의 헌신적인 노력에 경의를 표하는 바이다.

02 권두언

▶▶ 2008년 가을, 한국유방암학회에서는 제3차 유방암 진료권고안을 발간하게 되었습니다. 2002년 1차 권고안과 2006년 2차 권고안에 이은 이번 권고안은 이전의 권고안과 여러 가지로 다른 의미를 가지고 있습니다. 잘 아시는 바와 같이 한국유방암학회에서는 유방암진료권고안 위원회를 두고 두 차례의 권고안을 발간한 바 있습니다. 그러나 이번 3차 권고안에서는 한국유방암학회 차원을 떠나 우리나라를 대표할 수 있는 진료권고안을 만들고자 대한의학회 소속 유방암 관련 학회가 모두 참여하여 공동으로 함께 사용할 진료권고안을 마련했다는 점에서 이전과는 매우 다른 의미가 있다고 하겠습니다. 물론 지금까지 학회가 주체가 되어왔던 전통과 명맥을 유지하는 점에서는 부족하게 보일 수는 있겠습니다만, 다학제 진료가 세계적인 흐름인 이 시대에 한국 유방암 진료의 발전을 위해 대승적으로 다른 학회의 전문가들과 함께 유방암 진료권고안을 마련한 사실은 한국유방암학회가 우리나라 유방암 관련 전문가들을 모두 포용하고 함께 발전해 나갈 수 있는 큰 초석을 마련했다는 점에서 높이 평가하고 싶습니다.

이제 유방암의 진료는 해마다 변화하고 있습니다. 새롭게 진행되는 연구와 실험으로 도출되는 새로운 결과가 거의 매일 쏟아져 나오고 있는 상황 속에서 유방암의 진료는 큰 변화와 발전을 이루고 있습니다. 이에 한국유방암학회에서는 이러한 내용을 회원 여러분들께 알려드리고, 또 정립된 내용에 대해서는 해마다 진료권고안의 개정작업을 통하여 진료에 도움이 될 수 있도록 지속적으로 노력할 예정입니다. 이번에 발표되는 진료권고안은 이러한 취지에 따라서 가능한 모든 내용의 근거(evidence)를 찾아서 그 수준을 밝혔고, 우리나라 진료상황을 고려하여 해당 진료를 권고(recommendation)하였습니다. 따라서 근거 중심의 이번 권고안은 매년 이루어질 개정 작업의 훌륭한 기초가 될 것이라고 믿어 의심치 않습니다.

유방암 진료권고안은 실제로 유방암의 진료에 직접 이용되어야 진정한 그 의미를 가질 수가 있습니다.

이번 권고안에서는 본문의 내용뿐만 아니라 유방암 진료의 권고사항에 대한 요약을 일목요연하게 표로 정리하여 참고하는 사람들의 편의를 고려한 점은 좋은 시도로 생각되며, 회원 여러분께서 직접 이용하면서 부족한 부문에 대해서 아낌없이 지적해주시어 보다 나은 진료권고안이 될 수 있는 기회가 되기를 바랍니다. 무덥고 길었던 2008년 여름에 진료권고안 작업을 위해 헌신적인 노고를 아끼지 않으신 진료권고안 위원회 한세환 위원장님과 참여하신 여러 회원님들께 깊은 감사를 드리며, 새롭게 시도된 이번 권고안이 유방암학회 회원들에게 좋은 참고자료로 널리 이롭게 이용되기를 기원합니다.

2008년 10월 한국유방암학회

회 장 이 수 정

이사장 이 민 혁

03 근거 수준 및 권고 등급의 정의

근거수준(Level of Evidence : LE)의 정의

Level 1	모든 무작위 대조시험(randomized controlled trial: RCT)을 체계적으로 검토(systemic review: SR)하여 얻은 근거
Level 2	적절하게 고안된 하나 이상의 무작위 대조시험에서 얻은 근거
Level 3	잘 고안된 대조시험(controlled trial: CT)에서 얻은 근거이거나, 다기관에서 시행한 코호트 또는 환자대조연구에서 얻은 근거, 혹은 개입(intervention)없이 연속적 연구에서 얻은 근거
Level 4	권위 있는 전문가의 임상경험에 기초한 의견이나, 전문가로 구성된 위원회에서 발표된 연구결과나 보고 자료에서 얻은 근거

권고 등급(Grade of Recommendation : GR)의 정의

Grade A	최소 1 개 이상의 무작위 대조시험이 요구되며, 내용의 지속성(consistency)이 있는 경우
Grade B	잘 고안된 대조시험(CT)의 근거는 있으나, 무작위 대조시험(RCT)의 근거가 없는 경우
Grade C	권위 있는 전문가의 임상경험이나 전문가로 구성된 위원회에서 발표된 의견에 따른 경우

04 유방암 진료 권고 사항 요약

제 1 장 비침습 유방암 : 관상피내암과 소엽상피내암

관상피내암의 진단 영상검사	근거 수준	참고문헌
유방촬영술을 기본으로 하며 미세석회화로 나타나는 경우는 유방확대촬영술과 조직검사가 필요하다. 미세석회화 병소의 조직검사에서는 반드시 표본촬영술을 시행하여 미세석회화 병소가 포함되었는지 확인해야 한다.	4	2, 3, 6
미세석회화가 없고 종괴나 비대칭 음영으로 나타나는 병변은 초음파검사를 추가하여 발견할 수 있다.	4	2, 3
유방자기공명영상(magnetic resonance imaging: MRI)검사는 다발성 병소를 발견하거나 병소의 범위를 보다 정확하게 평가할 수 있으므로 유방보존술을 시행하기 전에 추가로 이용할 수 있다.	3	4, 5

관상피내암의 병리조직검사	근거 수준	참고문헌
병리조직검사시 침윤유방암의 재발억제 효과를 위해 항여성호르몬제를 사용하기 전 호르몬 수용체 ER/PR 면역화학염색(Immunohistochemistry Staining: IHC Staining)을 시행한다.	2	33, 34

관상피내암의 치료	근거 수준	참고문헌
유방전절제술의 시행시 고위험 환자군이나 침윤 병변을 배제할 수 없는 환자에서는 감시림프절 생검을 시행할 수 있다.	3	28, 29
젊은 여성 환자에서는 국소재발률이 높기 때문에 추가로 boost radiation을 시행 할 수 있다.	3	42
저위험군 환자에서는 선택적으로 유방보존술 후 방사선 요법을 생략 할 수 있다.	4	43, 44

관상피내암의 추적검사	근거 수준	참고문헌
유방전절제술을 받은 환자에서는 매년 양측 유방 진찰과 반대측 유방촬영술을 시행한다. 유방보존술을 받은 환자에서는 첫 5년 동안 6개월이나 1년 간격으로 양측 유방 진찰과 동측 유방촬영술을 시행하고 필요에 따라 유방확대촬영술을 시행한다. 반대측 유방촬영술은 1년 간격으로 시행한다. 그 이후에는 매년 유방 진찰과 유방촬영술을 시행한다.	4	3, 35, 36
필요에 따라 유방확대촬영술과 유방초음파검사를 시행할 수 있다.	4	3

소엽상피내암의 치료	근거 수준	참고문헌
소엽상피내암의 치료에 추천되는 방법은 정기적인 추적 관찰이다.	1	37, 38
폐경 후 여성에서는 이차 침윤암 발생의 예방을 위해 tamoxifen 혹은 raloxifene을 5년간 투여할 수 있다.	1	45

제 2 장 조기 유방암

조기 유방암의 진단 영상검사	근거 수준	참고문헌
유방촬영술과 유방초음파검사를 조직검사 이전에 시행하며, 이 때 종양의 크기는 적어도 2차원(dimension)으로 길이를 측정해야 한다. 조기유방암의 조직학적 진단은 통상적으로 영상유도하 침생검(core needle biopsy)이 바람직하다.	4	2
필요하면 유방확대촬영술을 시행할 수 있다.	4	2
고밀도 유방에서 종양이 미만성이고 유방촬영술과 유방초음파검사 소견이 불확실한 경우에는 유방자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI)검사를 추가로 시행할 수 있다.	3	2
전신검사를 위해 흉부단순촬영을 시행하며 필요한 경우 병기결정 목적으로 뼈 스캔(bone scan), 복부초음파검사 또는 전산화 단층촬영(computed tomography; CT) 또는 양전자방출단층촬영(^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; ^{18}F-FDG PET)을 시행할 수 있다.	2	2–7

조기 유방암의 병리조직검사	근거 수준	참고문헌
병리조직검사시 침윤유방암의 재발 억제효과를 위해 항여성호르몬제를 사용하기전 원발종양의 호르몬 수용체 ER/PR 면역화학염색을 시행한다.	2	10, 11
원발종양 조직에서 HER-2 발현은 예후 예측, anthracycline 기반의 수술 후 보조항암화학요법 선택, 내분비 치료에 대한 상대적 저항성 예측, 재발이나 전이된 환자에서 taxane 또는 trastuzumab 치료의 효과 예측 등에 사용할 수 있다.	2	12–19

조기 유방암의 수술적 치료	근거 수준	참고문헌
병기 I, II의 조기유방암에서 유방전절제술(유방전절제술+액와림프절절제술)과 유방보존술(부분유방절제술+액와림프절절제술+방사선치료)은 환자의 장기 생존율에서 동등한 효과가 있다.	2	22–25
유방전절제술을 받은 환자는 즉시 또는 지연유방재건술 시행의 대상이 될 수 있다. 유방전절제술 후 방사선요법이 필요치 않은 경우 즉시유방재건술이 가장 좋은 미용적 결과를 보이지만 수술 후 방사선요법이 필요한 경우에는 지연유방재건술이 선호된다.	3	26, 27
70세 이상의 유방암 환자에서 림프절 음성, ER 양성이고 절제연 음성의 유방보존술을 시행했을 경우 방사선요법을 시행하지 않고 tamoxifen 또는 아로마타제 억제제 aromatase inhibitor; AI 단독요법도 가능하다.	2	39, 40
Anthracycline 기반의 수술 후 보조항암화학요법이 적응이 되는 경우 방사선요법과 항암화학요법을 동시에 시행하지 않는 것이 바람직하다.	2	41
감시림프절 생검의 대상은 임상적으로 액와림프절 전이가 없거나 전이가 의심되는 림프절에 대한 생검 또는 세포진검사 결과 음성이고, 원발종양의 최대 직경이 5cm 미만인 경우가 적합하며, 경험이 많은 감시림프절 생검 팀이 있어야 하는 것이 선행조건이다.	3	44–51

조기 유방암의 유방전절제술 후 방사선요법	근거 수준	참고문헌
유방전절제술을 받은 경우 종양의 직경이 5cm 이상이거나 절제연이 양성 또는 1mm 미만으로 근접해 있는 경우에 흉벽에 대한 방사선요법을 시행한다.	3	52–54

조기 유방암의 유방보존술 후 방사선요법	근거 수준	참고문헌
유방보존술을 시행 받은 경우 모든 환자에서 전체 유방에 방사선 조사가 필요하다.	1	56–61
액와림프절이 1~3개 전이 양성인 유방암에서 쇄골상부림프절에 방사선 조사를 고려할 수 있으며 같은 쪽 내유방림프절에 대한 방사선요법에 대해서는 아직 논란이 있다.	2, 3	55, 62, 63

조기 유방암의 수술 후 내분비요법	근거 수준	참고문헌
원발종양의 호르몬수용체 ER/PR 발현 유무를 검사해야 하고, 양성인 경우 환자의 나이, 액와림프절 전이 여부, 수술 후 항암화학요법 여부, HER-2 유무 등에 관계없이 보조 내분비요법을 시행한다.	1	67
호르몬수용체 양성인 폐경 전 여성에서는 tamoxifen의 사용을 우선적으로 고려하고 사용기간은 5년을 원칙으로 한다. Tamoxifen의 사용 중 GnRH agonist의 투여나 ovarian ablation 치료를 병합하여 사용할 수 있다.	2	73, 74
호르몬수용체 양성인 폐경 후 여성에서는 AI의 사용을 고려할 수 있다. 투여방법은 AI를 처음부터 tamoxifen 대신 5년간 투여하거나(선행요법, upfront therapy as initial adjuvant), 2~3년간 tamoxifen을 투여한 후 AI를 투여하거나(순차요법, switch therapy as sequential with tamoxifen), tamoxifen을 5년간 사용한 뒤 AI를 투여하는 방법 (연장요법, extended therapy) 등이 있다.	2	84–90
골다공증의 위험도를 감소시키기 위하여 AI 사용 전 골밀도검사가 권장되며 필요한 경우 적절한 신체 운동과 calcium 제제 및 vitamin D의 투여가 고려될 수 있다. 호르몬 치료의 기간은 5년에서 10년 동안이 권장된다.	1	93, 94

조기 유방암의 수술 후 항암화학요법	근거 수준	참고문헌
항암화학요법을 시행할 때는 적어도 2개 이상의 약제를 3~6개월 동안 투여해야 하며, 가능한 한도에서 최대 용량을 투여하는 것이 바람직하다.	2	96
림프절 양성이거나 HER-2가 과발현된 암에서는 anthracycline 계열의 약제사용이 더 효과적이다.	2	13, 14, 16, 101, 104–107
HER-2 IHC염색에서 3+이거나 FISH검사 양성인 조기 유방암 환자에서 림프절 양성이거나 림프절 음성이며 종양의 크기가 1cm보다 큰 경우에는 항암화학요법과 함께 1년 동안 trastuzumab 투여를 고려할 수 있다.	2	101, 107, 108
Trastuzumab 사용시 심장독성의 증가가 보고되고 있어 적절한 평가가 병행되어야 한다.	1	109, 110
Paclitaxel의 투약 빈도를 높이는 용량강도요법의 우수한 초기 결과가 보고되고 있으며 무병생존율과 생존율에 있어 우수한 결과를 보이고 있다.	2	118
Docetaxel과 cyclophosphamide(TC) 항암요법은 AC 항암요법과 비교한 무작위 연구에서 5년 무병생존율은 우월하였다.	2	103
경구용 5-FU 항암화학요법은 일본을 중심으로 조기 유방암과 전이유방암, 재발유방암에서 광범위하게 사용되고 있으며, 단독요법으로 시행하거나 cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, etoposide, paclitaxel 등과 병용해서 시행할 수 있다.	3	115, 120–122

조기유방암의 추적 검사	근거 수준	참고문헌
유방보존술과 방사선요법을 받은 환자에서는 방사선요법이 끝난 후 6개월에 유방촬영술을 시행하고, 이후 6개월에서 1년 간격의 추적 검사를 2~5년간 시행하며, 반대쪽 유방은 매년 정기검사를 시행한다.	3	2
필요하면 유방확대촬영술과 유방초음파검사를 시행할 수 있다.	3	2
원격전이를 검사하기 위해 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase)를 포함한 간기능검사, 흉부단순촬영, 흉부전산화단층촬영, 뼈 스캔, 복부초음파, 복부전산화단층촬영 또는 자기공명영상, ^{18}F-FDG PET, 종양표지자검사 등은 무증상의 1기 또는 2기 조기 유방암 환자에게 추적관찰의 정기적 검사로 시행하지 않으나 증상이 있거나 필요한 경우 시행할 수 있다.	1	126–134

제 3 장 국소진행 유방암

국소진행 유방암의 진단 영상검사	근거 수준	참고문헌
유방촬영술과 유방초음파검사를 조직검사 이전에 시행하며 이 때 종양의 크기는 적어도 2 차원(dimension)으로 길이를 재야한다. 조직 진단은 통상적으로 영상유도하 침생검(core needle biopsy)이 권고된다.	4	3, 4
고밀도 유방에서 종양이 미만성인 경우에 유방촬영술과 유방초음파검사 소견이 불확실하다면 유방자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI)검사를 추가로 실시할 수 있으며 필요시 유방확대촬영술을 시행할 수 있다.	3	3–6
증상이 있거나 국소진행 유방암인 환자의 임상병기 평가를 위해 뼈 스캔, 복부초음파, 복부전산화단층촬영, ^{18}F–FDG PET 등을 선택적으로 시행할 수 있다.	2	4, 6–8

국소진행 유방암의 병리조직검사	근거 수준	참고문헌
병리조직검사시 침윤유방암의 재발억제 효과를 위해 항여성호르몬제를 사용하기 전 호르몬 수용체 ER/PR 면역화학염색을 시행한다.	2	비침습 유방암 참조
원발종양의 조직에서 HER–2 발현은 예후 예측, anthracycline 기반의 수술 후 보조항암화학요법 선택, 내분비 치료에 대한 상대적 저항성 예측, 재발이나 전이된 환자에서 taxane 또는 trastuzumab 치료의 효과 예측 등에 사용할 수 있다.	2	조기유방암 참조

국소진행 유방암의 수술 전 항암화학요법	근거 수준	참고문헌
수술 전 항암화학요법에 의한 병리학적 완전관해는 생존율을 향상시키는 예후 인자로 사용될 수 있다.	1	28–30
수술 후 보조 항암화학요법에서와 같이 taxane을 포함한 요법이 생존율의 우위를 보이므로 수술 전 항암화학요법에서도 taxane을 추가한 다양한 요법이 권장된다.	2	27, 29, 32, 33
수술 전 항암화학요법 2~3회를 마친 후에는 반드시 임상적, 방사선학적 반응평가를 실시해야 한다. 반응평가에 따라 계획된 항암화학요법을 지속할 것인지 새로운 요법으로 바꾸거나 국소치료를 먼저 시행할지 결정하여야 한다.	2	31–33, 37, 38, 44

국소진행 유방암의 수술 전 내분비요법	근거 수준	참고문헌
수술 전 항암요법으로서 AI는 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 여성의 치료로 선택할 수 있으며, 수술 전 내분비 요법의 적절한 기간은 4–6개월로 권장되고, 항암화학요법과 AI제제를 동시에 투여하는 것은 바람직하지 않다.	2	37, 38

국소진행 유방암의 수술적 치료	근거 수준	참고문헌
일반적으로 수술 가능한 국소진행 유방암 환자에 대한 수술적 치료는 조기유방암 환자의 수술적 치료와 동일하다.	2	조기유방암 참조
수술 전 항암화학요법에 반응을 보인 경우 유방전절제술과 유방보존술을 모두 고려할 수 있으며, 액와림프절 절제는 level I/II까지 시행하는 것을 기본으로 한다.	1	49, 53, 86
최초의 임상병기가 높은 경우는 수술 전 항암화학요법 후 유방전절제술을 시행 받은 환자에서도 국소재발의 가능성이 높으므로 수술 후 방사선치료가 필요하다.	4	87
수술후 유방재건술은 지연유방재건술이 적절하지만 수술 후 방사선요법이 필요 없다면 즉시유방재건술을 고려한다. 즉시유방재건술은 유방암의 재발이나 생존율에 영향을 끼치지 않는 것으로 보고되고 있다.	3	76–78

국소진행 유방암의 수술 후 방사선요법	근거 수준	참고문헌
유방전절제술 후 액와림프절 전이가 4개이상인 환자에서는 항암화학요법 후 흉벽과 동측 쇄골상부림프절에 대한 방사선요법이 시행 되어야 한다.	1	88–96
액와림프절 전이가 1–3개인 유방암에 대해서도 항암화학요법 후에 흉벽과 동측 쇄골상부림프절에 대한 방사선요법을 적극 고려해야 한다.	2	88–96
액와림프절 전이가 없더라도 종양 크기가 5cm 이상이거나 절제연이 양성인 경우 흉벽에 대한 방사선요법이 시행되어야 한다.	3	88–96
수술 후 보조요법으로서 방사선요법과 항암화학요법의 적절한 시행 시기와 순서에 대해서는 아직까지 확실치 않으나, 부작용 측면을 고려하여 동시에 시행하지 않는 것이 바람직하다.	2	96, 97
국소진행 유방암 환자에서 수술을 용이하게 하고 유방보존 가능성을 높이기 위해 수술 전 선행 항암화학요법이 시행되는데, 이 경우 수술 후 방사선요법은 항암화학요법의 반응 정도에 관계없이 진단 시 임상병기에 따라 시행되어야 한다.	4	98, 99

국소진행 유방암의 수술 후 보조 항암화학요법	근거 수준	참고문헌
국소진행 유방암에서 약제 선택은 강력한 효과를 가진 superior efficacy 약제를 선택하는 것이 권장된다. ER 음성 또는 호르몬수용체 저발현 유방암과 HER–2 과발현 유방암은 우선적으로 anthracycline 기반요법+taxane(순차적 요법 또는 병합요법)을 선택하는 것이 권장된다.	2	29, 32, 33, 100–102
HER–2 과발현 유방암에서 림프절 양성이거나, 림프절 음성이면서 고위험군인 경우 항암화학요법과 함께 1년 동안 trastuzumab을 투여할 수 있다.	2	103, 104

국소진행 유방암의 수술 후 보조 내분비요법	근거 수준	참고문헌
폐경 전 환자에서 호르몬 수용체 양성인 경우 내분비요법은 tamoxifen 5년 투여가 권장되며, 또한 최소 2년간의 GnRH agonist 투여를 고려할 수도 있다. 하지만, 최근의 여러 연구에서 폐경 전 호르몬수용체 양성인 유방암 치료에서 tamoxifen+GnRH agonist 병합요법이 tamoxifen 단독 또는 GnRH agonist 단독 투여 군에 비해 무병생존율이 향상되었다고 보고하고 있다.	2	117–120
폐경 후 환자에서 호르몬 수용체 양성인 경우 3세대 AI 사용은 보조요법의 일차요법(upfront)으로 사용하거나, 총 5년의 기간 중 tamoxifen 2–3년 투여한 후 순차적으로 투여하는 요법(switch) 혹은 tamoxifen 5년 투여 후 연장하여 사용하는 요법(extended) 중 한 가지 방법으로 시행할 수 있다.	2	109–121, 113

국소진행 유방암의 추적검사	근거 수준	참고문헌
유방보존술과 방사선요법을 받은 환자에서는 방사선요법이 끝난 후 약 6개월에 유방촬영술을 시행하고, 이후 6개월에서 1년 간격의 추적 검사를 2~5년간 시행하며, 유방암이 없는 반대쪽 유방은 매년 정기검사를 시행한다.	3	131
필요시 유방확대촬영술과 유방초음파검사를 시행할 수 있다.	3	132–135
원격전이를 감시하기 위해 ALP, 간기능검사, 종양표지자(CA15–3, CEA, CA27.29)검사를 통상적으로 시행하지는 않지만 선택적으로 시행할 수 있다. 또한 뼈 스캔, 흉부단순촬영, 흉부전산화단층촬영, 복부초음파검사, 복부전산화단층촬영, 복부자기공명영상 또는 ^{18}F–FDG PET은 추적관찰의 정기적 검사로 시행하지는 않으나 증상이 있거나 재발이 의심되는 경우 시행할 수 있다.	1	136–139

염증성 유방암	근거 수준	참고문헌
염증성 유방암은 비염증성 유방암에 비하여 HER-2 양성율과, 호르몬 수용체의 음성의 빈도가 더 높고 예후가 불량하기 때문에, 치료는 반드시 복합요법(수술 전 항암화학요법, 수술, 방사선치료, 또는 내분비 요법 등)을 시행하도록 권유한다.	3	141-147
수술 전 항암화학요법을 먼저 시행하는 것을 표준으로 하며, anthracycline을 포함하는 병합요법을 사용하되, taxane계열의 약제를 병합하여 투여하는 것이 전체 생존율 향상에 도움이 된다.	2	149, 150
수술 전 항암화학요법 후 수술은 유방전절제술이 권장되는데 유방보존술을 시행할 경우에는 미용적인 효과가 불량할 뿐 아니라 국소재발도 빈번하여 권장되지 않는다.	4	151

제 4장 재발 및 전이 유방암

국소구역 재발 치료	근거 수준	참고문헌
국소 구역 재발만 있더라도 20%~30% 환자에서 원격전이가 동반되어 발생하며 결국 전신 전이를 하는 경우가 많기 때문에 수술, 방사선 요법 등 국소치료와 함께 항암화학 요법, 내분비 요법, 표적 요법 등 전신치료를 적극적으로 고려해야 한다.	3	22-24

전신 전이 진단	근거 수준	참고문헌
전이 유방암 환자의 진단을 위해 병력청취와 신체검사, 말초혈액검사, 혈소판검사, 간 기능검사, 흉부 엑스선 검사, 뼈 스캔, 증상이 있는 뼈나 뼈 스캔에서 이상소견이 있는 뼈의 엑스선 검사를 시행하며 필요한 경우 복부 및 흉부 CT, ^{18}F-FDG PET, 자기공명영상도 고려할 수 있다.	2	1-12

전신 전이 내분비 요법	근거 수준	참고문헌
전신전이 발생시 암의 치료보다는 생존기간의 연장, 삶의 질 향상이 더 중요하다. ER 양성이면서 전신전이가 광범위 하지 않고, 내부 장기에 전이가 없는 환자에서는 우선적으로 내분비 요법을 시도할 것을 권장한다.	2	27
내분비 요법으로 사용되는 약제는 tamoxifen, AI가 대표적이고 3번의 서로 다른 약제를 시도한 후에도 병이 진행하거나 반응이 없는 경우에는 항암화학요법이나 표적치료를 고려하는 것이 바람직하다.	1	28-38

전신전이 항암화학요법	근거 수준	참고문헌
항암화학요법은 단일 약제사용보다는 두 가지 이상의 약제를 사용하는 것이 객관적인 반응율을 높이고 병의 진행 기간(time to progression)을 늘일 수 있지만 병합요법은 단일 약제를 순차적으로 사용하는 것보다 독성이 많다.	2	39-42
전이 유방암에서 지속적 항암화학요법이 단기 항암화학요법보다 병의 진행이 없는 생존율(progression-free survival)을 증가시킨다는 증거는 있지만 충분하지 않고, 전체 생존율의 차이는 미약하기 때문에 항암화학요법의 기간은 전반적인 삶의 질에 미치는 영향들을 고려하여 결정되어야 한다.	2	43, 44

전신 전이 표적치료	근거 수준	참고문헌
전이 유방암에서 조직의 HER-2 검사가 FISH 양성이거나 IHC 3+ 라면 HER-2 표적치료가 권장되고 항암제와 trastuzumab, lapatinib 병용요법으로 치료효과를 얻을 수 있다.	2	61-66

뼈 전이 치료	근거 수준	참고문헌
뼈 전이가 있는 경우 bisphosphonate 사용으로 뼈에 관련된 합병증이나 뼈 전이로 인한 통증을 줄일 수 있다.	1	74-77

완화요법	근거 수준	참고문헌
적극적인 완화 요법을 고려할 수 있는 경우는 신체 수행도가 감소된 경우(ECOG≥3 혹은 Kornofsky 신체 수행도≤50), 고칼슘혈증, 중추신경계 전이, 상대정맥 증후군, 척수압박, 영양실조(Cachexia), 악성 흉액질, 간 부전, 신부전, 중증질환 동반 등이다.	1	83, 84

암통증 치료	근거 수준	참고문헌
암 환자에서 응급 통증의 원인은 골절, 뇌전이, 경막외 전이나 연수막 전이, 척수 압박, 감염 등이며, 이러한 통증의 원인이 확인되면 신속하게 진통제와 수술, 방사선 요법, 스테로이드 투여 등의 방법으로 치료를 해야 한다.	2	110-112
통증은 강도에 따라 NSAID 또는 acetaminophen, 속효성 경구 혹은 정맥 항구토제, 보조 진통제를 필요에 따라 사용한다.	1	113-118

05 제 1 장 비침습 유방암 : 관상피내암과 소엽상피내암

1.1. 관상피내암의 정의

▶▶ 관상피내암은 유관에서 기원하여 기저막을 침범하지 않은, AJCC cancer Staging Manual(6th edition, 2002)의 기준에 따르면 0기(TisN0M0)암을 말한다[1].

1.2. 관상피내암의 진단 검사

▶▶ 관상피내암의 영상 진단에는 유방촬영술이 기본적이고 유용한 검사이다. 미세석회화로 나타나는 경우는 유방확대촬영술이 필수적이다. 그러나 10% 정도는 유방촬영술에서 미세석회화가 없이 종괴나 비대칭 음영으로 나타나기 때문에, 이 경우에는 초음파검사를 추가함으로써 유방촬영술에서 발견되기 어려운 병소를 발견할 수 있다[2,3]. 진행성 유방암과 달리 상피내암에서는 유방자기공명영상 magnetic resonance imaging; MRI검사의 역할이 아직 완전히 확립되지는 않았으나, 다발성 병소를 발견하거나 병소의 범위를 보다 정확하게 평가할 수 있으므로 유방보존술을 시행하기 전에 추가로 시행할 수 있다[4,5](LE 3, GR B). 수술 전 조직검사를 시행하는 것은 필수적이다. 종괴 음영없이 미세석회화만 있는 경우는 수술 전에 유방촬영술 유도하에 병소 부위를 철사(wire)로 표시하여 국소 절제 및 수술적 조직검사를 시행하거나, 유방촬영술 유도하에 침생검을 시행한다. 미세석회화를 포함하는 병소가 초음파검사에서 보이는 경우는 초음파 유도하에 침생검을 시행할 수 있다. 미세석회화 병소를 조직 검사한 경우는 반드시 표본촬영술을 시행하여 미세석회화가 포함되었는지 확인한다[3,6].

관상피내암의 진단검사	근거 수준	참고문헌
유방촬영술을 기본으로 하며 미세석회화로 나타나는 경우는 유방확대촬영술과 조직검사가 필요하다. 미세석회화 병소의 조직검사에서는 반드시 표본촬영술을 시행하여 미세석회화 병소가 포함되었는지 확인해야 한다.	4	2, 3, 6
미세석회화가 없이 종괴나 비대칭 음영으로 나타나는 병변은 초음파검사를 추가하여 발견할 수 있다.	4	2, 3
유방자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI)검사는 다발성 병소를 발견하거나 병소의 범위를 보다 정확하게 평가할 수 있으므로 유방보존술을 시행하기 전에 추가로 이용할 수 있다.	3	4, 5

1.3. 관상피내암의 치료

▶▶ 미세석회화 병소로 국소 절제술을 시행 받았거나 영상유도하 침생검을 시행한 환자는 수술 전에 유방촬영술 유도하에 석회병소 부위를 바늘이나 철사로 표시하여야 하며, 수술 후 표본촬영술을 시행하여 미세석회화 병소가 완전히 절제되었는지 확인해야 한다[3,6].

1.3.1. 수술적 치료

관상피내암의 수술적 치료에는 유방보존술 후 방사선 치료를 시행하는 경우와 유방전절제술을 시행하는 경우가 있다(LE 1, GR A). 유방촬영술이나 유방초음파검사에서 우연히 발견된 작은 관상피내암의 경우 광범위 국소절제술 후 조직검사에서 종양과 절제연 사

이에 일정 거리가 확보되면 유방보존술로 충분히 국소제어를 할 수 있다[6~10]. 종양과 절제연 간의 거리는 1cm이상이면 충분하다고 인정되며, 최소한 1mm이상은 확보해야 한다. 수술할 때는 동결절편 검사에서 종양과 절제연의 거리가 1mm이하이면 다시 절제를 해야 한다. 그러나 다음 몇 가지 경우에는 유방전절제술을 우선적으로 고려한다(LE 1, GR A).

① 상대적으로 종양의 크기가 큰 경우[12~17]
② 다발성 종양인 경우[11,18]
③ 광범위 미세석회화가 동반된 경우[18]
④ 국소절제술을 3번 이상 시행했음에도 불구하고 절제연 양성인 경우[11]
⑤ 방사선요법이 금기인 경우 : 임신, 교원혈관질환, 흉부에 방사선요법을 시행한 경험이 있는 경우[19~21]

유방전절제술이 국소제어에는 가장 확실한 방법이지만, 장기 생존율을 비교했을 때 유방전절제술을 시행한 경우와 유방보존술에 방사선 요법을 병합한 경우, 유방보존술(국소절제술)만 시행한 경우 모두에서 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있다[22~24,43,44](LE 2, GR B).

유방전절제술을 시행한 경우 유방재건술은 어느 때라도 적절히 시행할 수 있다[25](LE 3, GR B). 순수한 관상피내암의 경우 여러 연구에서 1~2% 정도로 매우 낮은 액와림프절 전이율을 보이므로 액와림프절 절제술 및 감시림프절 생검은 일반적으로 권장되지 않는다[26,27](LE 1, GR A). 그러나, 고위험군의 관상피내암으로 유방전절제술을 시행하는 경우와 침윤암을 배제할 수 없는 경우에 감시림프절 생검을 시행할 수 있다[28,29](LE 3, GR B).

1.3.2. 방사선요법

▶▶ 유방보존술 후에는 국소재발률을 낮추기 위해 5~6주 동안 45~50Gy의 방사선 요법을 추가하게 된다[30~32](LE 1, GR A). 최근 자료에 따르면 45세 이하의 환자에서 국소 재발률이 높기 때문에 추가 방사선(boost radiation)을 시행할 수 있다[42](LE 3, GR B).

유방보존술(국소절제술) 후에 방사선요법을 생략한 경우 국소재발률은 방사선 치료를 시행한 군에 비하여 유의하게 높으나, 환자의 나이가 50세 이상, 종양의 크기가 1cm이하, 종양 절제연 음성, 병리 소견에 면포성 괴사 음성, 낮은 핵 등급 등의 조건을 모두 만족하는 저위험군인 경우에는 전체적인 생존률에 차이는 없으며 5년 국소재발률도 7%로 국소절제술만을 시행할 수도 있다[43,44](LE 4, GR C).

1.3.3. 항암화학요법

▶▶ 관상피내암의 수술적 치료 후 항암화학요법은 실시하지 않는다.

1.3.4. 내분비요법

▶▶ 관상피내암의 수술적 치료 후 항여성호르몬제인 tamoxifen의 사용이 의미있게 침윤암의 재발을 억제하는 효과가 있는 것으로 보고되었고, 이러한 목적으로 호르몬수용체(에스트로겐수용체estrogen receptor; ER, 프로게스테론수용체progesterone receptor; PR) 양성인 환자에게는 수술 후 5년간 tamoxifen의 투여를 고려할 수 있다.

Tamoxifen을 투여 받는 환자에서는 자궁내막암의 발생 위험이 있으므로 1년 간격으로 부인과 검진을 받아야 한다[31,32]. 호르몬수용체 양성인 폐경 후 여성에서 tamoxifen 투여 시 간 독성이나 심혈관계 부작용을 보인 환자에서는 제한적으로 toremifene의 투여를 고려할 수 있다. 호르몬수용체 양성인 폐경 후 여성에서 예방 목적의 아로마타제 억제제 aromatase inhibitors; AI의 사용은 대규모 임상 시행 중으로 현재는 권장되지 않는다.

관상피내암의 치료	근거 수준	참고문헌
유방전절제술의 시행시 고위험 환자군이나 침윤 병변을 배제할 수 없는 환자에서는 감시림프절 생검을 시행할 수 있다.	3	28, 29
젊은 여성 환자에서는 국소재발률이 높기 때문에 추가로 boost radiation을 시행할 수 있다.	3	42
저위험군 환자에서는 선택적으로 유방보존술 후 방사선 요법을 생략할 수 있다.	4	43, 44

1.4. 관상피내암의 추적 관찰

▶▶ 관상피내암의 추적검사는, 유방전절제술을 시행한 경우에는 매년 유방의 이학적 진찰과 반대쪽 유방촬영술을 시행한다. 유방보존술을 받은 경우에는 처음 5년간 6개월이나 1년 간격으로 유방의 이학적 진찰과 동측의 유방촬영술을 시행하고 필요에 따라 유방확대촬영술을 시행한다. 반대쪽 유방촬영술은 1년 간격으로 시행한다. 그 이후에는 1년 간격으로 유방의 이학적 진찰과 유방촬영술을 시행한다[3,35,36]. 필요에 따라 유방초음파검사를 시행할 수 있다.

관상피내암의 추적검사	근거 수준	참고문헌
유방전절제술 환자에서는 매년 유방의 진찰과 반대측 유방촬영술을 시행한다. 유방보존술 환자에서는 첫 5년 동안 6개월이나 1년 간격으로 유방의 진찰과 동측의 유방촬영술을 시행하고 필요에 따라 유방확대촬영술을 시행한다. 반대측 유방촬영술은 1년 간격으로 시행한다. 그 이후에는 매년 유방 진찰과 유방촬영술을 시행한다.	4	3, 35, 36
필요에 따라 유방확대촬영술과 유방초음파검사를 시행할 수 있다.	4	3

1.5. 소엽상피내암의 정의

▶▶ 소엽상피내암은 소엽에서 기원하여 기저막을 침범하지 않은, AJCC cancer Staging Manual(6th edition, 2002)의 기준에 따르면 0기(TisN0M0)암을 말한다[1].

1.5.1. 소엽상피암의 진단검사

▶▶ 소엽상피내암은 다른 병소의 조직검사를 시행하는 도중 우연히 진단되는 경우가 많다[39]. 소엽상피내암은 다발성 병소를 갖는 특징이 있기 때문에 많은 환자에서 다발성과 양측성으로 발견된다.

1.5.2. 소엽상피암의 치료

1) 치료원칙

소엽상피내암은 비교적 이차 암 발생의 위험도가 낮은 편이며, 15년 이상 관찰하여 21%에서 침윤암의 발생이 나타났다[37,38]. 이런 이유로 소엽상피내암의 치료에 추천되는 방법은 정기적인 추적 관찰이다.

2) 이차암 발생의 위험 감소를 위한 예방적 치료

가족력이 있는 고위험군 여성에서는 BRCA 1 혹은 BRCA 2 유전자의 변이검사를 시행할 수 있으며 변이가 확인되면 예방을 위해 양측 유방전절제술을 고려할 수 있다. 이 때 동시 유방재건술을 추가하기도 한다[39]. 항여성호르몬제인 tamoxifen을 5년 동안 투여한 결과 이차 침윤암의 발생이 56% 감소했다. 그러므로 소엽상피내암이 발생해서 관찰하고 있는 여성에서는 호르몬수용체 양성인 경우 tamoxifen의 사용을 고려할 수 있다[40].

최근 발표된 Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial의 결과 소엽상피내암의 폐경 후 여성에서 이차침윤암의 발생을 억제하기 위해 raloxifene 5년 투여한 군과 tamoxifen 5년 투여한 군을 비교한 결과 위험도 감소 효과가 유사하다고 발표되었다.

따라서 소엽상피내암이 발생하여 관찰하고 있는 여성에서는 호르몬수용체 양성인 경우 폐경 전 여성에서는 tamoxifen 5년 투여를 고려할 수 있으며, 폐경 후 여성에서는 tamoxifen 혹은 raloxifene 5년 투여를 이차 침윤암 예방을 위해 고려할 수 있다[45](LE 1, GR A).

1.5.3. 추적관찰

▶▶ 소엽상피내암은 이차적 유방암의 위험도가 지속적으로 증가하기 때문에 6개월 또는 1년 간격으로 진찰을 시행하고 매년 유방촬영술을 시행한다[36].

소엽상피내암의 치료	근거 수준	참고문헌
소엽상피내암의 치료에 추천되는 방법은 정기적인 추적 관찰이다.	1	37, 38
폐경 후 여성에서는 이차적 침윤암 발생의 예방을 위해 tamoxifen 혹은 raloxifene을 5년간 투여할 수 있다.	1	45

⊙ 참고문헌

1. Greene F, Page D, et al. eds. AJCC Cancer staging manual. 6th edition. New york: Springer-Verlag,2002.
2. Moon WK, Myung JS, Lee YJ, Park IA, Noh DY, Im JG. US of ductal carcinoma in situ. RadioGraphics 2002;22:269-80.
3. ACR practice guideline for the management of ductal carcinoma in-situ of the breast. ACR. 2006;21:569-93.
4. Berg WA, Guierrez L, NessAvier MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology 2004;233:830-49.
5. 김도연, 고은숙, 양상규. 관상피내암의 역동적 조영증강 자기공명영상과 유방촬영술에 크기 예측 비교. 대한유방암검진학회지 2005;2:119-29.
6. Rubin E. Specimen radiography. In: Rubin E, Simpson JF. Breast specimen radiography: Needle localization and radiographic pathologic correlation. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:p27.
7. Lagios MD. Duct carcinoma in situ: pathology and treatment. Surg Clin North Am 1990;70:853-71.
8. Hwang ES, Esserman LJ. Management of ductal carcinoma in situ. Surg Clin North Am 1999;79:1007-30.
9. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. N Engl J Med 1993;328:1581-6.
10. Morrow M, Storm EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, Harris JR, et al. Standard for the management of ductal in situ of the breast(DCIS). CA Cancer J Clin 2002;52:256-76.
11. Silverstein MJ, Parker R, Grotting JC, Cote RJ, Russell CA. Ductal carcinoma in situ(DCIS) of the breast: diagnostic and therapeutic controveries. J Am Coll Surg 2001;192:196-214.
12. Sakorafas GH, Farley DR. Breast Conservation therapy for breast cancer; atlas of the therapeutic intervention. Monograph(ebook), Digital Contents S.A,. Athens, 2003, www.e-bookshop.gr95,p.12.
13. Sakorafas GH. Breast cancer surgery-historical evolution, current status and future perspectives. Acta Oncol 2001;166:835-46.
14. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Selection criteria for the breast conservation in breast cancer. Eur J Surg 2000;166:835-46.
15. Soran A, Vogel VG. Optimal management of primary breast cancer. Breast J 1999;5:81-93.
16. Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. American college of Surgeons. College of American Pathologists. Society of Surgical Oncology. CA Cancer J Clin 1998;48:83-107.
17. Leach SD, Feig BW, Berger DH. Invasive breast cancer. In: Leach SD, Feig BW, Berger DH, eds. The M.D. Anderson surgical oncology handbook. Boston: Little, Brown and Company, 1995;p12-37.
18. Corral CJ, Mustoe TA. Controversy in breast reconstruction. Surg Clin North Am 1996;76:309-26.
19. Veraridis MP, Bland KI. Surgical and medical management of in situ and early stage breast carcinoma. In: Singletary SE, eds. Breast cancer. New York: Spinger-Verlag, 1999;p132-48.
20. Robertson JM, Clarke DH, Pevnzer MM, Matter RC. Breast conservation therapy. Severe breast fibrosis after radiation therapy in patient with collagen vascular disease. Cancer 1991;68:502-8.
21. Ross JG, Hussey DH, Mayr NA, Davis CS. Acute and late reaction to radiation therapy in patients with collagen vascular disease. Cancer 1993;71:3744-52.
22. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, Spitalier JM, Amalric R, Hünig R, et al. Conservation therapy for breast cancers others than infiltrating ductal carcinoma. Cancer 1989;63:1630-5.

23. Bornstein BA, Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Cady B, Koufman C, et al. Results of treating ductal carcinoma in situ of the breast with conservative surgery and radiation therapy. Cancer 1991;67:7-13.
24. Silverstein MJ, Cohlan BF, Gierson ED, Furmanski M, Gamagami P, Colburn WJ, et al. Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. Eur J Cancer 1992;28:630-4.
25. Fowble B, Hanlon AL, Fein DA, Hoffman JP, Sigurdson ER, Patchefsky A, et al. Results of conservative surgery and radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ(DCIS). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Jul 15;38:949-57.
26. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. Plast Reconstr Surg 1998;102:49-62.
27. Intra M, Rotmensz N, Veronsi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. Ann Surg 2008; 247:315-9.
28. Julian TB, Land SR, Fourchotte V, Haile SR, Fisher ER, Mamounas EP, et al. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? Ann Surg Oncol 2007;14:2179-81.
29. Moore KH, Sweeney KJ, Wilson ME, Goldberg JI, Buchanan CL, Tan LK, et al. Outcomes for women with ductal carcinoma-in-situ and a positive sentinel node: a multi-institutional audit. Ann Surg Oncol 2007;14:2911-7.
30. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al, Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J clin Oncol 1998;16: 441-52.
31. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Radiotherapy Group. Lancet 2000;355;528-33.
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer. Lancet 2000;355:1757-70.
33. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Semin Oncol 2001;28:400-18.
34. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1993-2000.
35. Mendelson EB. Evaluation of the postoperative breast. Radiol Clin North Am 1992;30:107-38.
36. NCCN Practice Guidelines in Oncology v.2. 2008-04-28.
37. Kopan DB, Breast imaging. 2nd ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 1998;592-3.
38. Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, Adair F, Braun DW Jr. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. Am J Surg Pathol 1978;2:225-51.
39. Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast : higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. Hum Pathol 1991;22:1232-9.
40. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Eng J Med 1999; 340:77-84.
41. Fisher B, Costatino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention

of breast cacner: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371-88.
42. Boughey JC, Gonzalea RJ, Bonner E, Kuerer HM. Current Treatment and clinical trial Developments for Ductal Carcinoma In Situ. Oncologist 2007;12;1276-87.
43. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fourneret P, Poortmans P, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. Lancet Oncol 2006;7:652-56.
44. Hughes L, Wang M, Page D, et al. Five year results of intergroup study E5194: Local excision alone (without radiation treatment) for selected patients with ductal carcinoma in situ (DCIS). Breast Cancer Res Treat 2006; 100 (suppl 1):S15
45. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL,Gadd MA, Gelman R, Lester SC, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol 2006;24:1031–6.
46. Vogel GV, Joseph PC, D. Lawrence Wickerham, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295:2727-41.

06 제 2 장 조기 유방암

2.1. 조기유방암의 정의

▶▶ 조기 유방암은 AJCC Cancer Staging Manual(6th edition, 2002)[1]의 기준에 따르면 I기(T1N0M0), IIA기(T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0), IIB기(T2N1M0, T3N0M0)에 해당하는 침윤 유방암이다.

2.2. 조기유방암의 진단

▶▶ 조기 유방암의 진단을 위해 병력청취, 신체검사, 말초혈액검사, 간기능검사, 흉부단순촬영 및 유방촬영술과 유방초음파검사를 시행한다.

2.2.1. 영상검사

▶▶ 유방촬영술이나 유방초음파검사는 조직검사 전에 시행하며, 병변의 크기와 다발성암의 유무 등을 검사한다. 필요하면 유방확대촬영술을 시행할 수 있고 유방촬영술이나 유방초음파검사에서 종양의 크기는 적어도 2차원(dimension)으로 길이를 측정해야 한다(LE 4, GR C).

조직 진단은 통상적으로 영상유도하 침생검(core needle biopsy)이 권고된다. 시설이 갖추어진 기관에서는 고밀도 유방에서 종양이 미만성인 경우 유방촬영술과 유방초음파검사 소견이 불확실하거나 유방보존술을 고려하는 환자에서 동측 혹은 반대측 유방의 다발성 병변을 확인하고 유방암의 침윤 범위 정도를 파악하기 위해 유방자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI)검사를 추가로 시행할 수 있다(LE 3, GR B). 필요한 경우 조기 유방암 환자에서 병기 결정 목적으로 뼈 스캔(bone scan), 복부초음파검사 또는 전산화 단층촬영(computed tomography; CT) 또는 양전자방출단층촬영(^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; ^{18}F-FDG PET)을 시행할 수 있다[2~7](LE 2, GR B).

조기 유방암의 진단 영상검사	근거 수준	참고문헌
유방촬영술과 유방초음파검사를 조직검사 이전에 시행하며, 이 때 종양의 크기는 적어도 2차원(dimension)으로 길이를 측정해야 한다. 조직 진단은 통상적으로 영상유도하 침생검core needle biopsy이 바람직하다.	4	2
필요하면 유방확대촬영술을 시행할 수 있다.	4	2
고밀도 유방에서 종양이 미만성이고 유방촬영술과 유방초음파검사 소견이 불확실한 경우에는 유방자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI)검사를 추가로 시행할 수 있다.	3	2
전신검사를 위해 흉부단순촬영을 시행하며 필요한 경우 병기결정 목적으로 뼈 스캔(bone scan), 복부초음파검사 또는 전산화 단층촬영(computed tomography; CT) 또는 ^{18}F-FDG PET를 시행할 수 있다.	2	2–7

2.2.2. 종양표지자

▶▶ 수술 후 추적검사를 위해 혈청 암종태아성항원carcinoembryonic antigen; CEA, CA15-3, CA27.29, HER-2 등의 종양표지자를 검사할 수 있다[8,9](LE 3, GR B).

2.2.3. 병리조직검사

▶▶ 원발종양을 생검한 경우에는 검체의 에스트로겐수용체estrogen receptor; ER와 프로게스테론수용체progesterone receptor; PR, HER-2 등을 검사한다[10,11]. 원발종양의 조직에서 HER-2 발현은 예후 예측[12], anthracycline을 기반으로 한 수술 후 보조 항암화학요법의 CMF[cyclophosphamide-methotrexate-5-FU]요법에 대한 우월성[13~16], 내분비치료에 대한 상대적 저항성, 재발이나 전이된 환자에서 paclitaxel 또는 trastuzumab치료의 효과 예측[17~19] 등에 사용할 수 있다(LE 2, GR B). 형광제자리부합법 fluorescence in-situ hybridization; FISH으로 HER-2 유전자 증폭 유무를 확인하는 것은 면역조직화학염색 immunohistochemical staining; IHC staining보다 비용은 많이 들지만 더 정확한 것으로 보고되고 있다[20,21](LE 2, GR B).

조기 유방암의 병리조직검사	근거 수준	참고문헌
병리조직검사시 침윤유방암의 재발억제 효과를 위해 항여성호르몬제를 사용하기전 원발종양의 호르몬 수용체 ER/PR 면역화학염색을 시행한다.	2	10, 11
원발종양 조직에서 HER-2 발현은 예후 예측, anthracycline 기반의 수술 후 보조항암화학요법 선택, 내분비 치료에 대한 상대적 저항성 예측, 재발이나 전이된 환자에서 taxane 또는 trastuzumab 치료의 효과 예측 등에 사용할 수 있다.	2	12-19

2.3. 조기유방암의 치료

2.3.1. 국소 치료

1) 수술

▶▶ 병기 I과 II의 조기유방암에 대한 국소치료로써 수술 방법에는 유방전절제술(유방전절제술+액와림프절 절제술), 유방보존술(부분유방절제술+액와림프절 절제술) 등이 있으며, 액와림프절 절제술 대신 감시림프절 생검을 시행할 수 있다. 유방전절제술과 유방보존술은 환자의 장기 생존율에서 동등한 효과가 있다[22~25](LE 2, GR B). 유방전절제술을 받은 환자는 즉시 또는 지연유방재건술 시행의 대상이 될 수 있다. 유방전절제술 후 방사선요법이 필요치 않은 경우 즉시유방재건술이 가장 좋은 미용적 결과를 보이지만, 수술 후 방사선요법이 필요한 경우에는 지연유방재건술이 선호된다[26,27](LE 3, GR B). 피부보존유방절제술skin-sparing mastectomy[28~31]과 유두보존유방절제술 nipple sparing mastectomy[32,33]은 즉시유방재건술을 시행하는 환자에서 선택적으로 시행할 수 있다(LE 3, GR C).

유방보존술이 절대적인 금기가 되는 환자는 1)유방이나 흉벽에 중등도 또는 고용량의 방사선요법을 받은 경험이 있는 환자, 2)임신 중에 방사선요법을 받아야 하는 환자, 3)유방촬영술에서 악성으로 의심되거나 악성이 명백한 미만성 미세석회화 병소가 있는 환자, 4)2개 이상의 유방사분역에 발생한 다발성 암 등 유방의 병소가 확산되어 있어 단일 절개창으로는 충분한 절제연을 형성할 수 없는 환자, 5)병리학적으로 절제연이 양성인 환자 등

이다. 병리학적으로 절제연 양성인 경우 음성 절제연을 얻기 위해 재절제(re-excision)를 시행한다. 만약 재절제 후에도 절제연이 양성이면 적절한 국소치료를 위해서 유방전절제술을 시행해야 한다. 병리학적 국소 절제연 침범이 있으면서 재절제를 시행하지 않은 경우에는 고용량 방사선요법을 고려해야 한다. 유방보존술의 상대적인 금기는 1)절개창을 2개 이상 만들어야 하는 다발성 암, 2)피부를 침범한 활동성 결합조직 질환(공피증 또는 루푸스 등), 3)5cm 보다 큰 종양(LE 3, GR B), 4)병리학적 초점의 절제연 침범 focally positive pathologic margins 등이다. 폐경 전의 젊은 여성이 BRCA 1 또는 2 유전자 변이를 보이면 동측 또는 반대측 유방에 재발의 위험이 크므로 유방전절제술이 권유되며, 예방적 양측 유방전절제술을 위험성 방지 목적으로 시행할 수 있다[34~38](LE 4, GR C).

70세 이상의 유방암 환자에서 림프절 음성, ER 양성이고 절제연 음성의 유방보존술을 시행했을 경우에는 방사선요법을 시행하지 않고 tamoxifen 또는 AI 단독요법도 가능하다[39,40](LE 2, GR A).

Anthracycline 기반의 수술 후 보조항암화학요법이 적응이 되는 경우, 방사선요법과 항암화학요법을 동시에 시행하지 않는 것이 바람직하다[41](LE 2, GR A). 국소재발의 위험이 전신재발의 위험보다 유의하게 크다고 판단되는 경우 방사선요법 후에 항암화학요법을 시행할 수 있다. 방사선요법은 CMF 항암화학요법과 동시에 시행할 수 있지만, methotrexate 투여는 방사선요법 중에 중단하거나, 동시에 시행한다면 2회 이내로 투여 횟수를 제한해야 한다(LE 3, GR C).

액와림프절 절제술은 국소구역 재발의 예방과 병기결정이 목적이기 때문에 적절한 병기결정을 위해서는 충분한 수(10개 이상)의 림프절을 얻어야 하며[42](LE 4, GR C), level I(소흉근의 외측 림프절군)과 level II(소흉근 직하방 림프절군)의 림프절 절제를 권장한다. 수술 시야에서 level I 또는 level II 림프절의 전이가 강력히 의심되거나 동결절편검사에서 전이가 확인되었을 때는 level III(소흉근 내측 림프절군)의 림프절을 절제할 수 있다[43](LE 3, GR C).

감시림프절 생검의 대상은 임상적으로 액와림프절 전이가 없거나 전이가 의심되는 림프절에 대한 생검 또는 세포진검사 결과 음성이고, 원발종양의 최대 직경이 5cm 미만인 경우가 적합하며[44~50](LE 3, GR B), 경험이 많은 감시림프절 생검팀이 있어야 하는 것이 선행조건이다[51](LE 3, GR B). 림프계 지도화(lymphatic mapping)에서 감시림프절이 내유방림프절에서 발견되는 경우에는 선택적으로 내유방림프절 절제를 시행할 수 있다(LE 4, GR C). 감시림프절의 전이 여부는 일차적으로 H&E염색(hematoxylin-eosin staining)의 결과에 따라 판정하며 결과가 불분명할 경우에는 cytokeratin IHC염색으로 판정할 수 있다(LE 4, GR C). 병기 결정 방법으로 감시림프절 생검을 선택적으로 고려할 수는 있으나 액와림프절 절제술을 대체할 수 있는 방법은 아니다. 따라서 수술 시야에서 감시림프절 탐색에 실패했거나 동결절편검사에서 전이가 확인된 경우 또는 동결절편검사에서는 음성으로 판정되었으나 수술 후 영구병리조직 소견에서 전이가 확인된 경우에는 액와림프절 절제술을 시행해야 한다.

고령 환자, 예후가 좋은 병리학적 아형(유두상 암종, 관상 암종 등), 심각한 동반 질환이 있는 환자, 림프절 전이 여부가 수술 후 보조요법의 선택에 영향을 주지 못하는 경우에는 액와림프절 절제술을 선택적으로 시행할 수 있다.

조기 유방암의 수술적 치료	근거 수준	참고문헌
병기 I, II의 조기유방암에서 유방전절제술(유방전절제술+액와림프절절제술)과 유방보존술(부분유방절제술+액와림프절절제술+방사선치료)은 환자의 장기 생존율에서 동등한 효과가 있다.	2	22–25
유방전절제술을 받은 환자는 즉시 또는 지연유방재건술 시행의 대상이 될 수 있다. 유방전절제술 후 방사선요법이 필요치 않은 경우 즉시유방재건술이 가장 좋은 미용적 결과를 보이지만 수술 후 방사선요법이 필요한 경우에는 지연유방재건술이 선호된다.	3	26, 27
70세 이상의 유방암 환자에서 림프절 음성, ER 양성이고 절제연 음성의 유방보존술을 시행했을 경우 방사선요법을 시행하지 않고 tamoxifen 또는 아로마타제 억제제 aromatase inhibitor; AI 단독요법도 가능하다.	2	39, 40
Anthracycline 기반의 수술 후 보조항암화학요법이 적응이 되는 경우 방사선요법과 항암화학요법을 동시에 시행하지 않는 것이 바람직하다.	2	41
감시림프절 생검의 대상은 임상적으로 액와림프절 전이가 없거나 전이가 의심되는 림프절에 대한 생검 또는 세포진검사 결과 음성이고, 원발종양의 최대 직경이 5cm 미만인 경우가 적합하며, 경험이 많은 감시림프절 생검팀이 있어야 하는 것이 선행조건이다.	3	44–51

2) 방사선요법

● 유방전절제술 후 방사선요법

유방전절제술을 받은 경우 종양의 직경이 5cm 이상이거나 절제연이 양성 또는 1mm 미만으로 근접해 있는 경우에 흉벽에 대한 방사선요법을 시행한다[52~54](LE 3, GR B). 1~3개의 액와림프절 전이가 있는 유방암에 대해서는 항암화학요법 후에 흉벽과 쇄골상부림프절에 대한 방사선요법을 고려할 수 있으며(LE 2, GR B), 동측의 내유방림프절에 대한 방사선요법도 선택적으로 시행할 수 있다[53,55](LE 3, GR B).

조기유방암의 유방전절제술 후 방사선요법	근거 수준	참고문헌
유방전절제술을 받은 경우 종양의 직경이 5cm 이상이거나 절제연이 양성 또는 1mm 미만으로 근접해 있는 경우에 흉벽에 대한 방사선요법을 시행한다.	3	52–54

● 유방보존술 후 방사선요법

유방보존술을 시행 받은 경우 모든 환자에서 전유방 방사선조사가 필요하다[56~61](LE 1, GR A). 선량은 분획선량을 1.8~2 Gy씩, 일주일에 5회, 총 45~50 Gy를 조사한다. 이후 수술 전 종양의 위치로 범위를 줄여 분획선량을 1.8~2 Gy씩, 일주일에 5회, 총 10~15 Gy를 추가 조사한다. 1~3개의 액와림프절 전이가 있는 유방암에 대해서는 쇄골상부림프절 조사를 고려할 수 있으며(LE 2, GR B), 같은 쪽 내유방림프절에 대한 방사선요법에 대해서는 아직 논란이 있다[55,62,63](LE 3, GR B).

조기유방암의 유방보존술 후 방사선요법	근거 수준	참고문헌
유방보존술을 시행 받은 경우 모든 환자에서 전체 유방에 방사선 조사가 필요하다.	1	56–61
액와림프절이 1~3개 전이가 있는 유방암에서 쇄골상부림프절에 방사선 조사를 고려할 수 있으며 같은 쪽 내유방림프절에 대한 방사선요법에 대해서는 아직 논란이 있다.	2, 3	55, 62, 63

2.3.2. 전신치료

1) 수술 전 전신요법

▶▶ 종양의 크기를 제외한 유방보존술의 적응증에 해당하는 병기 IIA와 IIB에서 수술 전 항암화학요법이나 내분비요법을 고려할 수 있다. 수술 전 항암화학요법을 계획하고 있는 환자에게는 원발종양에 대한 생검이나 세포진검사가 필요하며, 임상적으로 액와림프절 전이가 의심되는 경우, 림프절에 대한 생검이나 세포흡인 생검을 고려할 수 있다.

수술 전 항암화학요법 후에 완전관해가 일어나 육안으로 원발종양을 발견할 수 없는 경우에 대비하여 항암화학요법 시작 전에 유방촬영술을 시행하거나 초음파 유도하에 경피적으로 금속 클립을 삽입하는 등, 원래 종양이 있던 영역만큼 절제하는 데 도움을 줄 수 있는 다른 방법을 사용할 것을 권장한다.

조기유방암의 수술 후 보조요법에 권장되는 약제를 수술 전 항암화학요법에서도 사용할 수 있다. 흔히 권장되는 약제로는 FEC(fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide), AT(doxorubicin+taxane), AC(doxorubicin-cyclophosphamide), AC+taxane 등이 있다. 호르몬수용체 양성이며 폐경 후 환자에서는 수술 전 내분비요법으로 3세대 아로마타제 억제제aromatase inhibitor; AI를 사용할 수 있고[64,65](LE 2, GR A) 이는 tamoxifen 보다 더 효과적이며 사용 기간은 4~6개월을 권장한다[66](LE 4, GR C).

만약 종양이 수술 전 항암화학요법에 반응하여 유방보존술을 위한 필요조건을 충족시키는 경우 유방보존술을 시행할 수 있다. 수술 전 항암화학요법에 반응을 보이지 않거나 계속 진행하는 경우 유방전절제술과 액와림프절 절제술을 시행해야 하며, 즉시유방재건술을 고려할 수 있다.

2) 수술 후 보조적 전신요법

▶▶ 70세 미만의 모든 연령군에서 수술 후 보조적 전신요법, 즉 항암화학요법이나 내분비요법을 고려해야 한다[67,68](LE 1, GR A). 보조적 전신요법의 사용을 결정할 때에는 국소치료만을 했을 때 재발의 위험, 보조 치료로 얻을 수 있는 효과 정도, 치료의 독성, 동반 질환 등을 고려해야 한다[69,70](LE 1, GR A). 치료방침을 결정하는 과정에서 의사와 환자의 협의가 있어야 한다.

3) 수술 후 내분비요법

▶▶ 원발종양의 호르몬수용체 ER, PR 유무를 검사해야 하고, 양성인 경우 환자의 나이, 액와림프절 전이 여부, 수술 후 항암화학요법 여부, HER-2 유무 등에 관계없이 보조내분비요법을 시행한다[67](LE 1, GR A). 림프절 음성이면서 원발종양의 크기가 0.5cm 이하인 경우나 림프절 음성이면서 양호한 예후인자를 가진 원발종양의 크기가 0.6~1cm인 경우는 예외가 될 수 있다.

내분비요법에서 일차적으로 사용하는 약제는 tamoxifen으로 하루에 20mg을 경구 투여한다[67]. Toremifene은 tamoxifen과 유사한 효능과 독성을 가지고 있기 때문에 tamoxifen을 대체할 수 있으며, 하루에 40mg을 1회 경구 투여한다[71,72](LE 3, GR B).

● 폐경 전 여성의 유방암에 대한 내분비요법

호르몬수용체 양성인 폐경 전 여성에서는 tamoxifen 투여를 우선적으로 고려하고 사용기간은 5년을 원칙으로 한다. Tamoxifen 사용 중에 GnRH agonist의 투여나 ovarian ablation 치료를 병합 사용할 수 있다[73,74,82,83] (LE 2, GR A). GnRH agonist의 단독 투여는 권장되지 않으나 임신이 계획되어 있는 경우는 고려해 볼 수 있다. GnRH agonist는 림프절 전이가 있거나 HER-2 양성인 경우 5년간 사용이 권장된다[75](LE 4, GR C). Tamoxifen 사용 중 폐경이 되었을 경우 tamoxifen을 5년간 투여한 후 AI를 5년간 추가로 사용하거나 tamoxifen을 2~3년 사용한 후 나머지 5년까지 AI를 투여한다[76~79](LE 2, GR A).

Tamoxifen 투여가 금기인 경우 ovarian function suppression과 AI를 병합 사용하는 것은 현재로서는 임상 연구 목적 외에는 권장되지 않는다. 난소가 기능을 하고 있는 폐경 전 여성에게서 GnRH agonist, 난소절제, 난소에 대한 방사선 치료 등을 포함한 난소억제요법과 tamoxifen의 병합요법은 CMF 항암화학요법과 동등한 치료성적을 보인다[80,81](LE 2, GR A).

● 폐경 후 여성의 유방암에 대한 내분비요법

호르몬수용체 양성인 폐경 후 여성에서는 AI를 고려할 수 있다. AI를 처음부터 tamoxifen 대신 5년간 투여하거나 (선행요법, upfront therapy as initial adjuvant)[84~86](LE 2, GR A), 2~3년간 tamoxifen을 투여한 후 AI를 투여하거나 (순차요법, switch therapy as sequential with tamoxifen)[87,88](LE 2, GR A), tamoxifen을 5년간 사용한 뒤 AI를 투여하는 방법 (연장요법, extended therapy)[89,90](LE 2, GR A) 등이 있다. AI는 난소가 기능하는 여성에서는 효과가 없다. AI 사용이 금기인 여성이거나 AI의 사용에 적합하지 않은 경우 tamoxifen을 5년간 투여한다[91,92](LE 1, GR A). 골다공증의 위험도를 감소시키기 위하여 AI 사용 전 골밀도bone mineral density; BMD를 측정하는 것이 권장되며 필요한 경우 적절한 신체적 운동과 calcium 제제 및 vitamin D의 투여가 고려될 수 있다. 호르몬 치료의 기간은 5년에서 10년 동안으로 한다[93,94](LE 1, GR A).

크기가 0.5cm 이하이고 림프절 침범이 없는 경우 예후가 매우 좋으므로 일반적으로 보조적 전신요법이 권장되지 않으나, tamoxifen은 ER 양성인 환자에서 반대쪽 유방의 이차암 발생 위험을 감소시키기 위해서 고려할 수 있다[95](LE 3, GR B).

4) 수술 후 항암화학요법

▶▶ 림프절 음성이면서 원발종양의 크기가 0.6~1cm인 침윤 유방암은 재발의 저위험군과 고위험군으로 나누어 고려해야 한다. 고위험군을 구성하는 나쁜 예후인자는 혈관림프관 침습, 높은 핵등급, 높은 조직학적 등급, HER-2 과발현, 호르몬수용체 음성, 35세 미만 등이며 고위험군은 보조적 전신요법이 필요하다(LE 2, GR B).

조기유방암의 수술 후 내분비요법	근거 수준	참고문헌
원발종양의 호르몬수용체 ER, PR 유무를 검사해야 하고, 양성인 경우 환자의 나이, 액와림프절 전이 여부, 수술 후 항암화학요법 여부, HER-2 유무 등에 관계없이 보조내분비요법을 시행한다.	1	67
호르몬수용체 양성인 폐경 전 여성에서는 tamoxifen의 사용을 우선적으로 고려하고 사용기간은 5년을 원칙으로 한다. tamoxifen의 사용 중 GnRH agonist의 투여나 ovarian ablation 치료를 병합 사용할 수 있다.	2	73, 74
호르몬수용체 양성인 폐경 후 여성에서는 AI를 고려할 수 있다. AI를 처음부터 tamoxifen 대신 5년간 투여하거나(선행요법, upfront therapy as initial adjuvant), 2~3년간 tamoxifen을 투여한 후 AI를 투여하거나(순차요법, switch therapy as sequential with tamoxifen), tamoxifen을 5년간 사용한 뒤 AI를 투여하는 방법 (연장요법, extended therapy) 등이 있다.	2	84-90
골다공증의 위험도를 감소시키기 위하여 AI 사용 전 골밀도 검사가 권장되며 필요한 경우 적절한 신체적 운동과 calcium 제제 및 vitamin D의 투여가 고려될 수 있다. 호르몬 치료의 기간은 5년에서 10년 동안이 권장된다.	1	93, 94

● 예후가 양호한 조직형의 유방암에 대한 항암화학요법

관상 암종(tubular carcinoma), 교질 암종(colloid carcinoma) 등 양호한 조직학적 아형의 침윤 암에서 종양의 크기가 1cm 미만인 경우에는 보조요법이 필요 없으며, 1cm 이상 3cm 미만인 경우에는 항암화학요법, 호르몬수용체 양성이면 내분비요법을 고려할 수 있고, 3cm 이상인 경우에는 항암화학요법, 호르몬수용체 양성이면 내분비요법을 시행한다. 높은 조직학적 등급의 침윤암이 수질 암종(medullary carcinoma)으로 잘못 분류될 가능성이 있으므로 수질 암종에 대해서는 침윤암과 같은 치료방침을 따른다.

● 항암화학요법의 대상

림프절 침범이 있거나 종양의 크기가 1cm를 넘는 환자는 보조적 전신요법의 대상이다. 림프절 음성, 호르몬수용체 음성이면서 원발종양의 크기가 1cm 이상인 경우 항암화학요법을 시행한다. 림프절 음성, 호르몬수용체 양성이면서 1cm 이상인 경우에는 내분비요법과 항암화학요법을 시행한다. 림프절 양성 암은 항암화학요법의 대상이며, 호르몬수용체 양성인 경우에는 항암화학요법 완료 후 내분비요법을 시행한다.

● 고령 유방암환자의 항암화학요법

70세 이상인 환자의 경우에는 수술 후 항암화학요법에 대한 임상시험 자료가 드물기 때문에 일반적인 진료지침을 내리기 어렵다. 70세 이상인 환자의 전신적 보조요법은 동반 질환과 전신상태 등을 고려하여 개별적으로 결정해야 한다. 수술 후 항암화학요법의 이점은 50세 미만의 여성에서 가장 현저하며, 그 이상에서는 연령 증가에 따라 감소한다.

● 항암화학요법의 약제

항암화학요법은 적어도 2개 이상의 약제를 사용하여 3~6개월 동안 투여해야 하며, 가능한 한 최대 용량을 투여하는 것이 중요하다[96](LE 2, GR A). 액와림프절 음성 유방암에는 CMF (cyclophosphamide+ methotrexate+5-FU), FAC/CAF(5-

FU+doxorubicin+cyclophosphamide)[97,98], AC(doxorubicin+ cyclophosphamide) 등의 항암화학요법이 권장된다. 액와림프절 양성 유방암에서는 FAC/CAF, CEF(cyclophosphamide+epirubicin+5-FU), AC, EC(epirubicin+cyclophosphamide)[99], TAC(docetaxel+ doxorubicin+cyclophosphamide), AC 후 paclitaxel, doxorubicin 후 CMF[100,101], CMF 단독요법[102], TC(docetaxel+cyclophosphamide)[103]등의 항암화학요법이 권장된다(LE 2, GR A). 림프절 양성 이거나[67] HER-2가 과발현한 암에서는[13,14,16,101,104~107] anthracycline 계열의 약제를 포함하는 항암화학요법이 더 권장된다(LE 2, GR A).

● 표적치료의 적용

최근 HER-2 유전자 증폭이 있는 환자에서 trastuzumab을 보조요법으로 1년간 투여한 군에서 무병생존율 또는 전체생존율이 유의하게 향상되는 것을 보고한 NSABP B-31[110], NCCTCG N9831[135], HERA[101], BCIRG 006[136,137] 등의 결과들이 있다. 이를 근거로 하여, IHC염색에서 HER-2가 3+으로 확인되거나 FISH검사에서 증폭이 있으며, 림프절 양성이거나 또는 림프절 음성이면서 종양의 크기가 1cm보다 큰 경우 항암화학요법과 함께 1년 동안 trastuzumab을 투여할 수 있다[101,107,108](LE 2, GR A). FinHer 연구에 의하면 trastuzumab의 9주 사용으로도 3년간의 추적관찰 결과 재발의 감소를 보였다[109](LE 2, GR A). Trastuzumab 사용시 심장독성의 증가가 보고되고 있어 적절한 평가가 병행되어야 한다[109,110](LE 1, GR A).

● 각종 항암화학요법

Doxorubicin과 cyclophosphamide를 4주기 투여하면 CMF 항암화학요법을 6주기 시행한 것과 동등한 효과를 얻을 수 있다[108~113](LE 2, GR A). Doxorubicin 또는 cyclophosphamide의 용량을 표준용량보다 증가시켜서 얻을 수 있는 이점은 없다[114,115]. 자가골수이식, 줄기세포이식 등의 지지요법을 이용해 용량강도dose-dense를 높인 항암화학요법은 일반적으로 권장되지 않는다.

림프절 전이 양성인 유방암에서는 anthracycline에 paclitaxel을 추가할 수 있다[116,117](LE 2, GR B). Paclitaxel의 투약 빈도를 높이는 용량강도요법의 우수한 초기 결과가 보고되고 있으며 무병생존율과 전체생존율에 있어 우수한 결과를 보이고 있다[118](LE 2, GR B). 림프절 전이가 있는 유방암에서 docetaxel을 사용하는 TAC와 FAC 항암화학요법을 비교한 무작위 임상시험의 초기 결과에서는 TAC가 FAC보다 우월한 것으로 나타났으나[119](LE 2, GR B), 더 긴 추적관찰 기간과 이를 지지하는 다른 연구 결과가 필요하다.

Docetaxel과 cyclophosphamide (TC) 항암화학요법은 AC 항암화학요법과 비교한 무작위 연구에서 5년 무병생존율은 우월하였다[103](LE 2, GR A). 경구용 5-FU 항암화학요법은 일본을 중심으로 조기 유방암과 전이유방암, 재발유방암에서 광범위하게 사용되고 있으며[115,120~122] 단독요법으로 시행하거나 cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, etoposide, paclitaxel 등과 병용해서 시행할 수 있다[123~125](LE 3, GR C).

조기유방암의 수술 후 항암화학요법	근거 수준	참고 문헌
항암화학요법을 시행할 때는 적어도 2개 이상의 약제를 3~6개월 동안 투여해야 하며, 가능한 한도에서 최대 용량을 투여하는 것이 바람직하다.	2	96
림프절 양성인 암이나 HER-2가 과발현한 암에서는 anthracycline 계열의 약제 사용이 더 효과적이다.	2	13, 14, 16, 101, 104–107

HER-2 IHC염색에서 3+이거나 FISH검사 양성이며, 림프절 양성이거나 림프절 음성이며 종양의 크기가 1cm보다 큰 경우에는 항암화학요법과 함께 1년 동안 trastuzumab을 투여할 수 있다.	2	101, 107, 108
trastuzumab 사용시 심장독성의 증가가 보고되고 있어 적절한 평가가 병행되어야 한다.	1	109, 110
Paclitaxel의 투약의 빈도를 높이는 용량강도요법의 우수한 초기 결과가 보고되고 있으며 무병생존율과 생존율에 있어 우수한 결과를 보이고 있다.	2	118
Docetaxel과 cyclophosphamide(TC) 항암요법은 AC 항암요법과 비교한 무작위 연구에서 5년 무병생존율은 우월하였다.	2	103
경구용 5-FU 항암화학요법은 일본을 중심으로 조기 유방암과 전이유방암, 재발유방암에서 광범위하게 사용되고 있으며, 단독요법으로 시행하거나 cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, etoposide, paclitaxel 등과 병용해서 시행할 수 있다.	3	115, 120-122

2.4. 조기유방암의 추적관찰

▶▶ 문진과 진찰은 첫 3년 동안 3~6개월 간격으로 하며 다음 2년 동안은 6~12개월 간격으로 하고 이후에는 1년 간격으로 시행한다. 유방자가검진은 매달 1회 시행하게 한다. 유방보존술과 방사선요법을 받은 환자에서는 치료받은 유방에 대해 방사선요법이 끝난 후 약 6개월에 유방촬영술을 시행하고, 이후 6개월에서 1년 간격의 추적 검사를 2~5년간 시행하며, 유방암이 없는 반대쪽 유방은 매년 유방촬영술을 시행한다. 유방전절제술을 시행한 환자의 경우에는 반대쪽 유방의 유방촬영술을 1년 간격으로 시행하며(LE 1, GR A), 유방초음파검사로 유방절제부위와 반대쪽 유방을 검사하는 것이 도움이 될 수 있다(LE 3, GR B). 이때 필요한 경우(악성 석회화로 보인 유방암을 제거한 경우 잔여 석회화 유무를 평가하기 위해) 확대촬영술을 시행할 수 있다[2].

원격전이를 검사하기 위한 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase)를 포함한 간기능검사, 흉부단순촬영, 흉부전산화단층촬영, 뼈 스캔, 복부초음파, 복부전산화단층촬영 또는 자기공명영상, ^{18}F-FDG PET , 종양표지자검사 등은 무증상의 1기 또는 2기 조기 유방암 환자에게 추적관찰의 정기적 검사로 시행하지 않으나 증상이 있거나 필요한 경우 시행할 수 있다[126~134](LE 1, GR A). 흡연 환자에서 매년 흉부단순촬영을 할 수 있다(LE 3, GR B).

Tamoxifen 요법을 받고 있는 환자에게는 자궁내막암 발생의 위험이 증가하므로 자궁을 절제하지 않은 여성은 1년마다 골반진찰을, AI를 사용하고 있는 환자에게는 골감소증, 골다공증과 골절의 위험이 증가하므로 투여 전 초기 골밀도 검사와 추적 골밀도 검사를 시행한다. 골다공증으로 진단된 환자에게는 bisphosphonate 제제의 사용을 권고한다(LE 3, GR B).

조기유방암의 추적 검사	근거 수준	참고 문헌
유방보존술과 방사선요법을 받은 환자에서는 방사선요법이 끝난 후 6개월에 유방촬영술을 시행하고, 이후 6개월에서 1년 간격의 추적 검사를 2~5년간 시행하며, 반대쪽 유방은 매년 정기검사를 시행한다.	3	2
필요하면 유방확대촬영술과 유방초음파검사를 시행할 수 있다.	3	2
원격전이를 검사하기 위한 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase)를 포함한 간기능검사, 흉부단순촬영, 흉부전산화단층촬영, 뼈 스캔, 복부초음파, 복부전산화단층촬영 또는 자기공명영상, ^{18}F-FDG PET, 종양표지자검사 등은 무증상의 1기 또는 2기 조기 유방암 환자에게 추적관찰의 정기적 검사로 시행하지 않으나 증상이 있거나 필요한 경우 시행할 수 있다.	1	126–134

표 2-1. 림프절 전이에 따른 항암화학요법

림프절 음성

CMF(cyclophosphamide+methotrexate+5-fluorouracil)
FAC/CAF(5-fluorouracil+doxorubicin+cyclophosphamide)
AC(doxorubicin+cyclophosphamide)

림프절 양성

FAC/CAF(5-fluorouracil+doxorubicin+cyclophosphamide) 또는
FEC/CEF(cyclophosphamide+epirubicin+5-fluorouracil)
AC(doxorubicin+cyclophosphamide)에 이어서 paclitaxel
EC(epirubicin+cyclophosphamide)
TAC(docetaxel+doxorubicin+cyclophosphamide)와 함께 filgrastim 보조 투여
A→CMF(doxorubicin 투여 후 cyclophosphamide+methotrexate+5-fluorouracil)
E→CMF(epirubicin 투여 후 cyclophosphamide+methotrexate+5-fluorouracil)
CMF(cyclophosphamide+methotrexate+5-fluorouracil)
AC×4(doxorubicin+cyclophosphamide)+이어서 paclitaxel×4,
2주마다 filgrastim 보조요법
A→T→C(doxorubicin 투여 후 paclitaxel 투여 후 cyclophosphamide) 2주마다 filgrastim 보조요법
FEC→T(5-fluorouracil+epirubicin+cyclophosphamide 투여 후 docetaxel)

표 2-2. CMF 및 anthracyline(A) 기반 항암화학요법

CMF 항암화학요법

Cyclophosphamide 100mg/m^2 PO 1~14일
Methotrexate 40mg/m^2 IV 1일과 8일
5-Fluorouracil 600mg/m^2 IV 1일과 8일
6주기로 28일마다 반복

A(E)C 항암화학요법

Doxorubicin 60mg/m^2 IV 1일
(또는 Epirubicin 100mg/m^2 IV 1일)
Cyclophosphamide 600mg/m^2 IV 1일
4주기로 21일마다 반복

A 투여 후 CMF
Doxorubicin 75mg/m^2 IV 1일
4주기로 21일마다 반복
이어서
Cyclophosphamide 600mg/m^2 IV 1일
Methotrexate 40mg/m^2 IV 1일
5-Fluorouracil 600mg/m^2 IV 1일
8주기로 21일마다 반복

E 투여 후 CMF
Epirubicin 100mg/m^2 IV 1일
4주기로 21일마다 반복
이어서
Cyclophosphamide 100mg/m^2 PO 1~14일
Methotrexate 40mg/m^2 IV 1일과 8일
5-Fluorouracil 600mg/m^2 IV 1일과 8일
4주기로 28일마다 반복 또는 Cyclophosphamide 750mg/m^2 IV 1일
Methotrexate 50mg/m^2 IV 1일
5-Fluorouracil 600mg/m^2 IV 1일
4주기로 21일마다 반복

FAC 항암화학요법
5-Fluorouracil 500mg/m^2 IV 1일과 8일 또는 1일과 4일
Doxorubicin 50mg/m^2 IV 1일(또는 72시간 동안 지속적으로 투여)
Cyclophosphamide 500mg/m^2 IV 1일
6주기로 21일마다 반복

CAF 항암화학요법
Cyclophosphamide 100mg/m^2 PO 1~14일
Doxorubicin 30mg/m^2 IV 1일과 8일
5-Fluorouracil 500mg/m^2 IV 1일과 8일
6주기로 28일마다 반복

FEC 항암화학요법
Cyclophosphamide 75mg/m^2 PO 1~14일
Epirubicin 60mg/m^2 IV 1일과 8일
5-Fluorouracil 500mg/m^2 IV 1일과 8일
이와 함께 cotrimoxazole 보조 투여 6주기로 28일마다 반복

표 2-3. anthracyline-taxane 기반 항암화학요법

AC항암화학요법 후 paclitaxel 항암화학요법
Doxorubicin 60mg/m^2 IV 1일
Cyclophosphamide 600mg/m^2 IV 1일 4주기로 21일마다 반복
이어서 Paclitaxel 175~225mg/m^2 3시간 동안 IV 1일 4주기로 21일마다 반복

용량강도 AC항암화학요법 후 paclitaxel 항암화학요법
Doxorubicin 60mg/m^2 IV 1일

Cyclophosphamide 600mg/m² IV 1일 4주기로 14일마다 반복
이어서 Paclitaxel 175mg/m² 3시간 동안 IV 1일
4주기로 14일마다 반복(모든 주기에는 filgrastim을 보조 투여한다.)

용량강도 A-T-C 항암화학요법
Doxorubicin 60mg/m² IV 1일 4주기로 14일마다 반복
이어서 Paclitaxel 175mg/m² 3시간 동안 IV 1일 4주기로 14일마다 반복
이어서 Cyclophosphamide 600mg/m² IV 1일
4주기로 14일마다 반복(모든 주기에는 filgrastim을 보조 투여한다.)

TAC 항암화학요법
Docetaxel 75mg/m² IV 1일
Doxorubicin 50mg/m² IV 1일
Cyclophosphamide 500mg/m² IV 1일
6주기로 21일마다 반복(모든 주기에는 filgrastim을 보조 투여한다.)

FEC항암화학요법에 이어서 docetaxel 항암화학요법
5-Fluorouracil 500mg/m² IV 1일
Epirubicin 100mg/m² IV 1일
Cyclophosphamide 500mg/m² 1일
3주기로 21일마다 반복
이어서 Docetaxel 100mg/m² 1일
3주기로 21일마다 반복

표 2-4. Anthracylcline을 포함하지 않는 taxane 기반 항암화학요법

TC 항암화학요법
Docetaxel 75mg/m² IV 1일
Cyclophosphamide 600mg/m² IV 1일 4주기로 21일 마다 반복

표 2-5. Trastuzumab 포함 항암화학요법

보조요법
AC→T+Trastuzumab(doxorubicin+cyclophosphamide 투여 후 paclitaxel+trastuzumab)
Docetaxel+Trastuzumab→FEC
TCH(docetaxel, carboplatin, trastuzumab)
Chemotherapy followed by trastuzmab sequentially
AC→docetaxel+Trastuzumab

수술 전 항암화학요법
T+Trastuzumab→CEF+Trastuzumab
(paclitaxel+trastuzumab 투여 후 cyclophosphamide+epirubicin+5-FU+trastuzumab)

⦿ 참고문헌

1. Greene F, Page D, Fleming D, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. eds. AJCC Cancer staging manual. 6th edition. New York: Springer-Verlag, 2002.
2. ACR practice guideline for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma and ductal carcinoma in situ. 2006;543-93.
3. Jones A, Bernstein V, Davis N, Bryce C, Wilson D, Mankoff D. Pilot Feasibility Study to Assess the Utility of PET Scanning in the Pre-Operative Evaluation of Internal Mammary Nodes in Breast Cancer Patients Presenting with Medial Hemisphere Tumors. Clin Positron Imaging 1999;2:331.
4. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. Breast Cancer Res Treat 2005;90:105-12.
5. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18 FDG-PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. J Clin Oncol 1998;16:3375-9.
6. Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:1253-8.
7. Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J, Kumnig G, Igerc I, Mikosch P, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging. Investigative radiology 2003;38:250-6.
8. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. J Natl Cancer Inst 1996;88:456-66.
9. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1865-78.
10. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Semin Oncol 2001;28:400-18.
11. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1993-2000.
12. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. Ann Oncol 2001;12 Suppl 1:S23-S28.
13. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:1361-370.
14. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Yothers G, Park C, Wickerham DL, et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. J Natl Cancer Inst 2000;92:1991-8.
15. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2. a ‘predictive factor’ ready to use in the daily management of breast cancer patients? Eur J Cancer 2000;36:1755-61.
16. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:1346-60.
17. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the

efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999;17:2639-48.
18. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-92.
19. Vogel C, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. First-line, single-agent Herceptin(R) (trastuzumab) in metastatic breast cancer. a preliminary report. Eur J Cancer 2001;37 Suppl 1:25-9.
20. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. J Clin Oncol 2000;18:3651-64.
21. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. J Clin Oncol 2002;20:3095-105.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. N Engl J Med 1995;333:1444-55.
23. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol 1996;14:1558-64.
24. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1233-41.
25. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227-32.
26. Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM, Babiera G, McNeese MD, Buchholz TA, et al. Delayed-immediate breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2004;113:1617-28.
27. Langstein HN, Cheng MH, Singletary SE, Robb GL, Hoy E, Smith TL, et al. Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance. Plast Reconstr Surg 2003;111:712-720; discussion 721-2.
28. Simmons RM, Fish SK, Gayle L, La Trenta GS, Swistel A, Christos P, et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. Ann Surg Oncol 1999;6:676-81.
29. Gerber B, Krause A, Reimer T, Müller H, Küchenmeister I, Makovitzky J, et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. Ann Surg 2003;238:120-7.
30. Downes KJ, Glatt BS, Kanchwala SK, Mick R, Fraker DL, Fox KR, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option for patients with high-risk breast carcinoma. Cancer 2005;103:906-13.
31. Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, Hwang ES, Do H. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. Ann Surg Oncol 2002;9:462-6.
32. Psaila A, Pozzi M, Barone Adesi L, Varanese A, Costantini M, Gullo P, et al. Nipple sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: a short term analysis of our experience. J Exp Clin Cancer Res 2006;25:309-12.

33. Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, Luini A, Pluchinotta A, Pinotti M, et al. Nipple sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? J Am Coll Surg 2006;203:704-14.
34. Robson M, Levin D, Federici M, Satagopan J, Bogolminy F, Heerdt A, et al. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. J Natl Cancer Inst 1999;91:2112-7.
35. Metcalfe KA, Lubinsky J, Ghadirian P, Lynch H, Kim-Sing C, Friedman E, et al. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. J Clin Oncol 2008;26:1093-7.
36. Fatouros M, Baltoyiannis G, Roukos DH. The predominant role of surgery in the prevention and new trends in the surgical treatment of women with BRCA1/2 mutations. Ann Surg Oncol 2008;15:21-33.
37. Samuel JC, Ollila DW. Prophylaxis and screening options: recommendations for young women with BRCA mutations. Breast Dis 2005-2006;23:31-5.
38. NCCN Practice Guidelines in Oncology v.2. 2008-04-28;MS 9.
39. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004;351:971-7.
40. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004;351:963-70.
41. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver BJ, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 2005;23:1934-40.
42. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer 1992;28A:1415-8.
43. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. Cancer 1992;69:2496-501.
44. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, Ku NN, Berman C, Durand K, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy. Breast J 1999;5:288-95.
45. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. Ann Surg Oncol 2001;8(9 Suppl):67S-70S.
46. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? Am Surg 2001;67:513-519; discussion 519-21.
47. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. N Engl J Med 1998;339:941-6.
48. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd DR, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer not yet the standard of care. N Engl J Med 1998;339:990-5.
49. O'Hea BJ, Hill AD, El Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. J Am Coll Surg 1998;186:423-7.
50. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. Lancet 1997;349:1864-7.
51. Dupont E, Cox C, Shivers S, Salud C, Nguyen K, Cantor A, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. J Surg Res 2001;97:92-6.
52. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. The influence of pathologic

tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:735-42.

53. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. J Clin Oncol 2000;18:2817-27.
54. Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault R, et al. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:397-403.
55. Stemmer SM, Rizel S, Hardan I, Adamo A, Neumann A, Goffman J, et al. The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study. J Clin Oncol 2003;21:2713-8.
56. Sarrazin D, Lê MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. Radiother Oncol 1989;14:177–84.
57. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227–32.
58. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1233–41.
59. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. Cancer 2003;98:697–702.
60. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. J Natl Cancer Inst Monogr 1992:15–8.
61. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr 1992:19–25.
62. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:883–94.
63. Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: is there a benefit? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:997–1003.
64. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2001;19:3808-16.
65. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol 2005;23:5108-16.
66. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from

an international expert panel on the use of neoadjuvant(primary) systemic treatment of operable breast cancer: New perspectives 2006. Annals of Oncology 2007;18:1927-34.
67. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998;352:930-42.
68. 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 randomized trials. Lancet 2005;365:1687-717.
69. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:972-9.
70. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:980-91.
71. Holli K, Valavaara R, Blanco G, Kataja V, Hietanen P, Flander M, et al. Safety and efficacy results of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. Finnish Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2000;18:3487-94.
72. International Breast Cancer Study Group, Pagani O, Gelber S, Price K, Zahrieh D, Gelber R, Simoncini E, et al. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93. Ann Oncol 2004;15:1749-59.
73. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen M-B, Bengtsson NO, Bergh J, Cold S, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:4956–62.
74. von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, Eiermann W, Jonat W, Conrad B, et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: a randomized trial (GABG trial IV-A-93). Eur J Cancer 2006;42:1780–88.
75. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cacer 2007. Ann Oncol 2007;18:1133-44.
76. 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. JNCI Cancer Spectrum 2005;97:1262–71.
77. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al.; 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.
78. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al.; ABCSG and the GABG. 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.
79. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol 2005;23:619–29.
80. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. Lancet 1996;348:1189-96.
81. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, et al.; Austrian Breast and

Colorectal Cancer Study Group Trial 5. 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.

82. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist , Fornander T, Nordenskjold 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.
83. 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.
84. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al.; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. Lancet 2002;359:2131-9.
85. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al.; The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone of in Combination) trial efficacy and safety update analyses. Cancer 2003;98;1802-10.
86. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women early breast cancer. N Engl J Med 2005;353:2747-57.
87. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol 2005;23:5138-47.
88. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081-92.
89. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after two to three years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003;349:1793-802.
90. 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;97:262-71.
91. Abrams JS. Adjuvant therapy for breast cancer-results from the USA consensus conference. Breast Cancer 2001;8:298-304.
92. Aapro MS. Adjuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the 7th international conference, St. Gallen, February 2001. 2001;6:376-85.
93. Brutsky AM. Managing bone loss in women with early-stage breast cancer receiving aromatase inhibitors. Clin Breast Cancer 2007;8 Suppl 1:S22-34
94. Hadji P. Reducing the risk of bone loss associated with breast cancer treatment. Breast 2007;16 Suppl 3:S10-5.
95. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP, Bryant J, Wickerham DL, Fisher B, et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:516-23.
96. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of

adjuvant chemotherapy for stageII, node-positive breast carcinoma. N Engl J Med 1994;330:1253-59.
97. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1998;16:2651-8.
98. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol 2001;19:602-11.
99. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:3103-10.
100. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. JAMA 1995;273:542-7.
101. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659-72.
102. Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Ann Oncol 1998; 9:489-93.
103. 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.
104. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. Semin Oncol 2000;27(6 Suppl 11):46-52; discussion 92-100.
105. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, Gianni L, Biganzoli E, Boracchi P, et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. J Clin Oncol 2001;19:329-35.
106. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. N Engl J Med 1994;330:1260-6.
107. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-84.
108. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. Lancet 2007;369:29-36.
109. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809-20.
110. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. J Clin Oncol 2005;23:7811-9.
111. Bang SM, Heo DS, Lee KH, Byun JH, Chang HM, Noh DY, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. Cancer 2000;89:2521-6.

112. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol 2001;19:931-42.
113. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol 1990;8:1483-96.
114. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. J Clin Oncol 1997;15:1858-69.
115. Bunnell CA, Winer EP. Oral 5-FU analogues in the treatment of breast cancer. Oncology (WillistonPark)1998; 12(10Suppl7):39-43.
116. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:976-83.
117. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol 2005;23:3686-96.
118. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 2008;358:1663-71.
119. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:2302-13.
120. Munoz R, Shaked Y, Bertolini F, Emmenegger U, Man S, Kerbel RS. Anti-angiogenic treatment of breast cancer using metronomic low-dose chemotherapy. Breast 2005;14:466-79.
121. Ogawa M. Current Status and Perspectives in Cancer Chemotherapy. Breast Cancer 1999;6:270-4.
122. Yoshimoto M, Tada K, Tokudome N, Kutomi G, Tanabe M, Goto T, et al. The potential for oral combination chemotherapy of 5'-deoxy-5-fluorouridine, a 5-FU prodrug, and cyclophosphamide for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2003;89:1627-32.
123. Saeki T. What is the Japanese consensus on adjuvant chemotherapy in breast cancer? Breast Cancer 2003;10:15-20.
124. Tashiro H, Nomura Y, Ohsaki A. A double blind comparative study of tegafur (FT) and UFT (a combination of Tegafur and uracil) in advanced breast cancer. Jpn J Clin Oncol 1994;24:212-7.
125. Watanabe T. Phase III randomized comparison of postoperative adjuvant chemotherapy with 2-year oral uracil/tegafur versus 6-cycle cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil in high-risk node-negative breast cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 1998;42 Suppl:S68-70.
126. ACR Appropriateness criteria: Stage I breast carcinoma 2006;1-4
127. Lind P, Igerc I, Beyer T, Reinprecht P, Hausegger K. Advantages and limitations of FDG PET in the follow-up of breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31 Suppl 1:S125-34.
128. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ, et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. J Comput Assist Tomogr 1993;17:582-9.

129. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, von Schulthess GK, Goerres GW. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2003;129:147-53.
130. Suárez M, Pérez-Castejón MJ, Jiménez A, Domper M, Ruiz G, Montz R, et al. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. Q J Nucl Med 2002;46:113-21.
131. Liu CS, Shen YY, Lin CC, Yen RF, Kao CH. Clinical impact of [(18)F]FDG-PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptomatically elevated tumor marker serum levels: a preliminary report. Jpn J Clin Oncol 2002;32:244-7.
132. Goerres GW, Michel SC, Fehr MK, Kaim AH, Steinert HC, Seifert B, et al. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. Eur Radiol 2003;13:1635-44.
133. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:273-8.
134. Santiago JF, Gonen M, Yeung H, Macapinlac H, Larson S. A retrospective analysis of the impact of 18F-FDG PET scans on clinical management of 133 breast cancer patients. Q J Nucl Med Mol Imaging 2006;50:61-7.
135. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. J Clin Oncol 2008;26:1231-8.
136. Nabholtz JM, Reese DM, Lindsay MA, Riva A. HER2-positive breast cancer: update on Breast Cancer International Research Group trials. Clin Breast Cancer 2002;3 Suppl 2:S75-9.
137. Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. Oncologist 2006;11 Suppl 1:4-12.

07 제 3 장 국소진행 유방암

3.1. 국소 진행 유방암의 정의

▶▶ 국소진행 유방암은 AJCC Cancer staging manual(6th edition, 2002)[1,2]의 기준에 따르면, 병기 IIIA기(anyTN2M0, T3N1M0), 병기 IIIB기(T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0), 병기 IIIC기(anyTN3M0)에 해당한다. 임상적 병기에 따라 수술할 수 있는 국소진행 유방암operable locally advanced disease(임상병기 T3N1M0)과 수술할 수 없는 국소진행 유방암inoperable locally advanced disease(임상병기 T3N1M0를 제외한 IIIA, IIIB, IIIC)으로 분류할 수 있다. 이와 더불어 본 권고안에서는 염증성 유방암을 추가하여 기술한다.

3.2. 국소 진행 유방암의 진단 검사

▶▶ 국소진행 유방암의 진단을 위해서 신체진찰과 유방촬영술, 유방초음파검사를 시행한다[3,4]. 유방촬영술이나 유방초음파검사에서 종괴의 정확한 크기 측정을 위해 적어도 2차원(dimension)의 길이를 재야한다. 고밀도 유방에서 종양이 미만성인 경우 유방촬영술과 유방초음파검사 소견이 불확실하다면 유방자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI)검사를 추가로 실시할 수 있으며[3~6](LE 3, GR B) 필요한 경우 유방확대촬영술을 시행할 수 있다[3].

국소진행 유방암의 조직 진단은 통상적으로 영상 유도하 침생검core needle biopsy이 권고된다[3]. 경험이 많은 세포병리의사가 있는 경우 세침흡인세포검사fine needle aspiration cytology; FNAC로 진단할 수 있으나 채취한 검체의 양이 충분치 않아 대부분의 예후인자들에 대한 검사(ER/PR, HER-2, PCNA, p-53 등)가 불가능한 경우가 많고, 무엇보다도 침윤암과 비침윤암을 감별할 수 없다는 단점이 있다. 유방암의 생물학적 특성(ER/PR, HER-2 등)은 수술 전 항암요법neoadjuvant therapy 시행 후 특성이 변화될 수 있으며[7], 예후와 치료제 선택에 중요한 예측 정보를 제공하기 때문에 침생검을 통해 검체를 충분히 획득하는 것이 더욱 권고된다.

유방암이 확진되면 다시 한 번 문진과 신체진찰(유방과 구역림프절), 흉부단순촬영[4,8~10](LE 2, GR B), 일반혈액검사(전혈구 수, 혈소판 수), 일반화학검사(알칼리인산분해효소 alkaline phosphatase; ALP, 간기능검사), 종양표지자(암종태아성항원 carcinoembryonic antigen; CEA, CA15-3, CA27. 29[11~13])검사를 시행한다.
유방초음파검사로 종괴 및 종괴 이외의 소견이나 구역림프절 평가가 충분히 이루어지지 않았다고 판단되는 경우 유방암 확진 후 초음파검사를 다시 시행할 수 있다. 유방초음파검사시 구역림프절(액와부, 쇄골하부, 쇄골상부, 내유방림프절) 전이 유무를 확인한다. 동측 혹은 반대측 유방의 다발성 병변을 확인하고 유방암의 침윤범위 정도를 파악하기 위해 유방자기공명영상검사를 시행할 수 있다[3,14~16](LE 3, GR B).

증상이 있는 환자나 국소진행 유방암의 임상병기 평가를 위해 뼈 스캔, 복부초음파, 복부전산화단층촬영, ^{18}F-FDG PET을 선택적으로 시행할 수 있다[4,6~8,17,18](LE 2, GR B).

유방암에서 ^{18}F-FDG PET은 액와림프절 전이에 대한 음성예측도가 낮아 감시림프절 생검을 대신할 수 없으므로 모든 국소진행 유방암 환자에게 일상적으로 수술 전 액와림프절의 병기 결정을 목적으로 시행하는 것은 권고되지 않는다(LE 3, GR B). 그러나

[18]F-FDG PET은 초기부터 최근의 연구에 이르기 까지 일관되게 높은 특이도를 보이고 있어 [18]F-FDG PET에서 액와림프절 양성일 경우에는 불필요한 감시림프절 생검을 피할 수 있고, 종격동 림프절과 내유방림프절 전이 발견을 위해 사용할 수도 있으며(LE 3, GR B), 뼈 전이 진단에는 뼈 스캔과 상호보완적으로 유용하다고 보고되고 있다. 또한 전체 환자의 32~58%에서 PET으로 인하여 치료계획이 변경되었고, 원발종양의 [18]FDG 섭취정도는 예후와 관계가 있는 것으로 보고되어, 국소진행 유방암의 임상병기 평가를 위해 증상이 있거나 필요한 경우 선택적으로 [18]F-FDG PET을 사용할 수 있다[19~24].

최근 국소진행 유방암에서 수술 전 항암화학요법을 통한 임상적 완전관해 또는 부분관해가 흔하기 때문에 유방보존술을 시행할 기회가 많아지고, 또한 임상적 또는 병리학적 완전관해가 국소진행 유방암의 예후에 대한 정보를 제공한다. 따라서 수술 전 항암화학요법 시행 전과 후에 정확한 종양의 범위를 측정하는 것이 매우 중요하며 종양의 크기 변화를 측정하기 위해 신체 진찰과 유방촬영술 또는 유방초음파검사를 시행한다[25]. 특히, 유방자기공명영상검사는 유방보존술을 계획한 여성에서 정확한 종양의 범위를 결정하는 데 큰 도움이 된다[26].

국소진행 유방암의 진단영상검사	근거 수준	참고문헌
유방촬영술과 유방초음파검사를 조직검사 이전에 시행하며 이 때 종양의 크기는 적어도 2 차원 (dimension)으로 길이를 재야한다. 조기 유방암의 조직 진단은 통상적으로 영상유도하 침생검 core needle biopsy이 권고된다.	4	3, 4
고밀도 유방에서 종양이 미만성인 경우에 유방촬영술과 유방초음파 검사 소견이 불확실하다면 유방자기공명영상 magnetic resonance imaging; MRI검사를 추가로 실시할 수 있으며 필요시 유방확대촬영술을 시행할 수 있다.	3	3–6
증상이 있는 환자나 국소진행성 유방암의 임상병기 평가를 위해 뼈 스캔, 복부초음파, 복부전산화단층촬영 또는 자기공명영상검사, [18]F-FDG PET 등을 선택적으로 시행할 수 있다.	2	4, 6–8

3.3. 국소진행 유방암의 치료

3.2.1. 수술 전 치료

1) 항암화학요법

▶▶ 수술 전 항암화학요법의 목적은 수술이 불가능한 환자에서 종양 혹은 전이된 림프절의 반응을 유도하여 수술이나 방사선 치료 등의 국소치료가 가능하도록 하는 것과 수술 가능한 환자에서는 유방보존술이 가능하게 하는데 있다. 더불어 종양의 화학요법 감수성을 알아볼 수 있다는 점과, 이론상으로 미세전이에 대한 조기치료를 시행할 수 있다는 장점이 있다[27]. 하지만, 대부분의 연구에서 수술 전 항암화학요법의 효과가 수술 후 항암화학요법과 비교하여 보다 우월한 생존율을 나타내지는 못하였다. 다만, 수술 전 항암화학요법에 의한 병리학적 완전관해는 생존율을 향상시키는 예후 인자로 사용될 수 있다[28~30](LE 1, GR A).

원칙적으로 수술 후 항암화학요법에 사용되는 약제들이 수술 전 항암화학요법에도 사용될 수 있다. Doxorubicin을 근간으로 하는 병합요법이 주로 시행되어 왔으나[31], 수술 후 보조 항암화학요법에서 taxane을 포함한 요법이 생존율에 우위를 보임에 따라 수술 전 항

암화학요법에서도 taxane을 추가한 다양한 요법이 활발하게 연구되었고, 보다 우수한 병리학적 완전 관해를 보고 하였다[27,29,32,33](LE 2, GR A). 2400여명을 대상으로 한 NSABP B-27 연구에서 AC(doxorubicin, cyclophosphamide)요법 시행 후에 docetaxel을 추가한 군이 추가하지 않은 군에 비해 완전관해율이 높았으며(26% vs 13%)[29], 162명을 대상으로 한 Aberdeen 연구에서도 CVAP(cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisolone) 반응군에서 docetaxel로 전환하여 투여한 군이 CVAP요법을 지속한 군보다 병리학적 완전관해율이 높았다(34% vs 16%)[32,33]. 913명을 대상으로 한 GEPARDUO 연구에서는 2주 간격(dose dense) ADOC(doxorubicin, docetaxel) 동시 병합요법보다 AC(doxorubicin-cyclophosphamide) 후에 DOC(docetaxel) 순차 요법이 병리학적 완전관해율이 높았다(14.3% vs 7%)[34].

치료 횟수와 관련된 연구로 ED(epirubicin, docetaxel) 3회보다 6회가 병리학적 완전관해율이 높았으나[35,36], 최근 2000여명을 대상으로 한 GEPARTRIO 연구에서는 2회의 TAC(docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) 시행 후 반응군인 1390명에 대해 6회의 추가 TAC을 시행한 군과 4회의 추가 TAC 군 사이에 병리학적 완전관해율의 차이가 없는 것으로 보고 하였다[37]. 수술이 가능한 유방암 환자의 수술 전 항암화학요법의 투여 기간 및 횟수는 2006년 international expert panel들의 권고안에서 anthracycline 또는 taxane을 포함한 병합요법을 4~6개월 동안 최소 6회를 투여하도록 권장하였다[38,39](LE 4, GR B).

HER-2 양성인 국소진행 유방암에서는 trastuzumab을 포함한 병합요법을 고려할 수 있다[40~42]. Buzdar 등은 수술 전 paclitaxel 3회 요법 후 FEC(5-FU, epirubicin, cyclophosphamide) 3회 요법에 trastuzumab을 병용 사용하여 50~60%에 달하는 병리학적 완전관해율을 보고 하였으며, anthracycline제제의 동시투여로 우려되는 치명적인 심독성은 없었다고 보고 하였다[40,41]. Coudert 등은 HER-2 양성 환자에서 수술 전 trastuzumab, docetaxel, carboplatin 병용요법으로 43%의 병리학적 완전관해와 안전성을 보고하였다[42]. 따라서, HER-2 양성인 국소진행 유방암에서 trastuzumab을 포함한 병합요법은 심독성이 우려되는 환자에서 사용할 수 있으나, 심독성 증가의 보고 또한 있어 적절한 평가가 병행되어야 한다[43].

수술 전 항암화학요법을 2~3회 마친 후에는 반드시 임상 평가, 영상 검사를 통한 반응 평가를 실시해야 한다. 반응 평가에 따라 계획된 항암화학요법을 지속할 것인지 새로운 요법으로 바꾸거나 국소치료를 먼저 시행할지 결정하여야 한다[31~33,37,38,44] (LE 2, GR A).

수술이나 방사선 요법 등의 국소치료를 마친 후 호르몬수용체 양성인 환자에게 호르몬치료를 추가할 수 있다. Doxorubicin 혹은 taxane을 근간으로 하는 수술 전 항암화학요법이 완료된 상태라면, 국소 치료 후에 추가의 보조 항암화학요법을 시행하는 근거는 아직 마련되지 않았다.

국소 진행 유방암의 수술 전 항암화학요법	근거 수준	참고문헌
수술 전 항암화학요법에 의한 병리학적 완전관해는 생존율을 향상시키는 예후 인자로 사용될 수 있다.	1	28-30
수술 후 보조 항암화학요법에서와 같이 taxane을 포함한 요법이 생존율의 우위를 보이므로 수술 전 항암화학요법에서도 taxane을 추가한 다양한 요법이 권장된다.	2	27, 29, 32, 33

수술 전 항암화학요법 2~3회를 마친 후에는 반드시 임상 평가, 영상 검사를 통한 반응평가를 실시해야 한다. 반응평가에 따라 계획된 항암화학요법을 지속할 것인지 새로운 요법으로 바꾸거나 국소치료를 먼저 시행할지 결정하여야 한다.	2	31–33, 37, 38, 44

2) 내분비요법

▶▶ 호르몬수용체 양성인 폐경 전 여성에서의 수술 전 내분비요법에 관한 연구는 매우 제한적인 상태이며 GnRH agonist 와 letrozole 의 병합요법에서 3% 병리학적 완전 관해와 42%의 유방 보존술의 결과를 나타낸 보고가 있다[45]. 폐경 후 여성의 수술 전 내분비치료에 대한 여러 연구들은 tamoxifen, anastrozole, anastrozole과 tamoxifen, 혹은 letrozole사이에서 객관적 반응율과 유방보존율을 비교하였으며, anastrozole 단독 혹은 letrozole 단독 요법은 유방보존율과 객관적 반응율에서 우수한 성적을 보여 주었다. 이러한 연구를 토대로 수술 전 항암요법으로서 AI는 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 여성의 치료법으로 선택할 수 있으며, 수술 전 내분비요법의 적절한 기간은 4~6개월이 권장되고, 항암화학요법과 AI제제를 동시에 투여하는 것은 바람직하지 않다[37,38](LE 2, GR A).

수술 전 내분비요법	근거 수준	참고문헌
수술 전 항암요법으로서 AI는 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 여성의 치료법으로 선택할 수 있으며, 수술 전 내분비 요법의 적절한 기간은 4–6개월로 권장되고, 항암화학요법과 AI 제제를 동시에 투여하는 것은 바람직하지 않다.	2	37, 38

3) 방사선요법

▶▶ 수술 전 항암화학요법 또는 내분비요법에 반응하지 않거나 진행되는 유방암 환자에서 수술 전 또는 고식적 목적의 방사선요법을 고려한다. 또한, 국소진행 유방암으로 수술 전 항암화학요법 후 임상적 반응을 보인 환자에서 근치적 수술 대신 고선량 방사선요법을 시행한 경우와 표준 병합요법이 시행된 경우를 비교하였을 때 장기간 국소 제어율과 생존율이 동등했다는 소규모 개별 연구의 보고에 따라 수술 전 항암화학요법 후 환자가 수술을 원하지 않는 경우 또는 수술 위험성이 높은 경우에 제한적으로 고선량 방사선요법을 고려할 수 있겠다[46](LE 4, GR B).

3.3.2. 수술적 치료

1) 수술 가능한 국소진행유방암(임상적 병기 T3N1M0)

▶▶ 임상 병기에 따라 첫 치료로 수술을 시행했을 때 모든 병변을 제거하는 것이 가능한 수술할 수 있는 국소진행 유방암(병기 T3N1M0)과 모든 병변을 병리학적으로 완전히 제거하는 것이 불가능하다고 판단되는 수술할 수 없는 국소진행유방암(병기 T3N1M0를 제외한 IIIA, IIIB, IIIC)으로 분류할 수 있다. 일반적으로 임상병기 T3N1M0 환자들인 수술 가능한 국소진행 유방암 환자에 대한 수술적 치료는 조기유방암 환자의 수술적 치료와 동일하다.

● 유방보존술의 적응증

종양의 크기 그 자체가 유방보존술의 금기는 아니지만 유방보존술에 대한 대부분의 보

고는 5cm 이하의 종양에서 시행한 것이고, 5cm 이상인 종양에서 시행한 유방보존술에 대한 보고는 찾아보기 힘들다. 국소진행 유방암은 종양의 크기가 5cm 이상으로 큰 경우가 많아 유방보존술을 시행하는 경우가 많지 않다. 하지만 덴마크 임상시험 Danish trial에서는 대상 환자군에 I, II, III기를 모두 포함시켰고 유방전절제술군과 유방보존술군 간에 생존율이나 국소재발에 차이는 없다고 보고했다. 따라서 유방의 크기가 유방 보존술을 시행하기에 충분할 정도로 크다면 종양의 크기는 큰 문제가 되지 않을 것이다. 반대로 유방의 크기가 작다면 종양의 크기가 작더라도 유방보존술을 시행하기가 어려울 것이다. 다른 유방보존술의 금기사항들은 조기 유방암에서와 동일하다[47].

● 수술 전 항암화학요법 후 유방보존술

국소진행 유방암에서 수술 전 항암화학요법 후 유방보존술을 시행할 수 있다[48~55](LE 1, GR A). 그러나 수술 전 항암화학요법 후 종양이 주변에서부터 중심 쪽으로 작아지지 않고 주변에 흩어진 형태로 작아질 경우에 대한 우려가 있었다. 이런 우려에 대해 Singletary 등은 국소진행 유방암 환자들을 대상으로 수술 전 항암화학요법 후 유방전절제술을 시행하였고, 세밀한 병리학적 검사를 통해 23%의 환자에서 하나의 종양으로 작아져(4cm이하) 유방보존술이 가능한 상태로 전환되었음을 확인 하였다[49]. 또한 조기 유방암과 국소진행 유방암 환자를 대상으로 수술 전 항암화학요법 후 시행한 유방보존술이 국소재발률을 증가시키지 않음을 보여주는 보고들도 있다[54,55].

● 절제연

유방보존술을 시행할 때 절제연에 종양세포가 존재하는 것(양성 절제연 positive margin)은 국소재발의 중요한 위험인자이다. 절제연에 종양세포가 남아 있는 경우 절제연에 종양세포가 남아 있지 않은 경우(음성절제연 negative margin)에 비해 국소재발률이 높고[56](LE 3, GR B), 유방암 특이생존breast cancer specific survival에 대한 독립적 예후인자이다[57](LE 3, GR B).

절제연에 가깝게 종양세포가 있는 경우(근접 절제연 close margin, 절제연에서 1~3mm 이내)에 대해서는 상반된 보고들이 있다. 종양세포가 절제연에 가까운 경우 절제연에 종양세포가 존재하지 않는 경우와 같은 국소재발을 보였다는 보고가 있는 반면[58~61], 절제연에 종양세포가 남아 있는 경우와 같은 국소재발을 보였다는 보고도 있고[62,63], 그 중간 정도의 국소재발을 보였다는 보고도 있다[64~67]. 따라서 수술할 때 절제연에 종양세포가 남지 않도록 절제하는 것이 중요하며, 절제연에 종양세포가 남아 있는 경우에는 가능하면 다시 절제하는 것이 안전하다(LE 1, GR A).

● 사분역절제술 vs 종괴절제술

밀란 II 연구 Milan II trial에 따르면 유방보존술에서 사분역절제술quadrantectomy은 종괴절제술lumpectomy에 비해 국소재발이 적지만 원격전이나 생존율에는 차이가 없다[68]. 또 유방보존술 후 미용효과 측면에서는 종괴절제술이 우월하기 때문에 사분역절제술이 우수하다고 단정할 수는 없다.

● 액와림프절 절제

국소진행 유방암 중 병기 IIIA는 액와부 림프절의 병기 결정을 위해 액와림프절 level II까지 제거하는 것이 권장된다. 광범위한 액와림프절 절제는 림프절 전이가 양성일지라도

국소재발은 감소시키나 예후에 영향이 없으며 합병증만 더 증가시킨다. 즉 level II까지 제거하는 방법은 전이가 있는 경우에는 효과적인 국소치료 방법이지만, 림프절 전이가 없는 경우에는 다른 보조요법으로도 동일한 효과를 얻을 수 있다[69](LE 3, GR B).

● 수술 전 항암화학요법 후 감시림프절 생검

수술 전 항암화학요법 후 감시림프절 생검률은 82~100%로 보고자에 따라 다양하며, 위음성률 역시 0~39%로 다양하게 보고되고 있다[70]. 수술 전 항암화학요법을 시행한 경우 항암화학요법으로 인한 조직학적 변화 때문에 림프배액lymphatic drainage에 영향을 주게 되어 감시림프절 생검률과 위음성률에 변화를 초래한다는 보고도 있으나 이에 대해서는 아직 논란의 여지가 많은 상태이다. 수술 가능한 유방암 환자를 대상으로 한 무작위 다기관 시험인 NSABP B-27 연구의 결과에 따르면 수술 전 항암화학요법을 시행한 군의 감시림프절 생검률은 84.4%, 위음성률은 12.5%로 항암화학요법을 시행하지 않은 군의 감시림프절 생검률 86.6%, 위음성률 10.7%와 비교해 큰 차이가 없다[71]. 따라서 수술 가능한 국소진행 유방암의 경우에 있어 수술 전 항암화학요법 후 임상적으로 액와부 림프절이 음성으로 전환되었을 것이라고 판단될 때에는 감시림프절 생검의 시행을 고려할 수 있다[72~75](LE 1, GR A).

● 유방 재건술

국소진행 유방암에서 수술 후 유방 재건술의 효과에 대해서는 수술 후 재발 발견, 정신과적 문제, 경제적 비용과 성형 결과 평가 등을 고려하기 때문에 보고자에 따라 차이가 있다. 일반적으로 수술 후 합병증이 발생하면 항암화학요법이나 방사선요법 시작이 늦어지기 때문에 수술 후 보조요법이 종료된 후에 시행하는 지연유방재건술delayed breast reconstruction이 적절하지만, 수술 후 방사선요법이 필요 없다면 즉시유방재건술immediate breast reconstruction을 고려하고 이는 미용효과 측면이나 환자의 편리함을 고려할 때 더 우수하다고 할 수 있다[76,77]. 또한 즉시유방재건술은 유방암의 재발이나 생존율에 영향을 끼치지 않는 것으로 보고되고 있다[78](LE 3, GR B).

● 재건술 방법

보형물 삽입술은 횡복직근-근피부피판(transverse rectus abdominis myocutaneous flap; TRAM flap) 이나 광배근-근피부피판(latissimus dorsi myocutaneous flap; LD flap)과 비교대상이 되는 방법이라기보다는 환자의 상태나 원발암의 치료계획 등에 따라 선택할 수 있는 한 가지 방법이다[79]. 국소재발은 남아있는 피부나 피하조직, 흉벽(근육)에서 주로 발생하므로 국소재발을 조기 발견하는 것은 대흉근 아래에 보형물을 삽입한 경우가 TRAM이나 LD피판 보다 쉽지만 종양학적 측면에서는 차이가 없으며, 미용효과 측면도 환자의 상황에 따라 달라질 수 있으므로 큰 차이가 있다고 보기는 어렵다[80].

보형물 삽입을 이용한 유방재건수술은 보형물을 덮을 만한 충분한 양의 건강한 조직이 있어야 가능하며, 양측 혹은 예방적 유방전절제술(bilateral or prophylactic mastectomy)후의 재건, 공여부의 조직이 충분하지 않은 경우, 유방의 크기가 비교적 작은 경우, 공여부에 흉터가 생기는 것을 원하지 않는 경우, 장시간 수술을 견디기 힘든 경우에 적합하다. 그러나 환자가 실리콘에 알레르기가 있거나 보형물에 대한 혐오나 공포가 있는 경우에는 피해야 한다[81,82]. 수술 후 방사선치료가 예정되어 있는 환자에서 자가 조직을 이용한 재건수술이 불가능한 경우 조직 확장/보형물을 이용한 재건술을 고려해 볼 수 있

다. 보형물로 인한 합병증과 구형구축 등의 합병증은 방사선치료를 하지 않았을 때 보다 높다[82]. 최근에는 피부보존 유방절제수술(skin sparing mastectomy) 또한 비교적 많이 시행되고 있다.

2) 수술 불가능한 국소진행유방암(임상적 병기 IIIA[T3N1M0제외], IIIB, IIIC)

▶▶ 수술 불가능한 국소진행 유방암 환자들은 우선 수술 전 항암화학요법을 시행 받은 후 임상적으로 반응을 보였을 때 수술을 고려하게 되며 수술 전 항암화학요법에 반응을 보이지 않는 경우는 수술 전 방사선치료를 고려할 수 있다[83~85](LE 2, GR B).

수술 전 항암화학요법에 반응을 보인 경우 수술방법은 유방전절제술과 유방보존술을 모두 고려할 수 있다[49,53,86](LE 1, GR A). 이 경우 액와림프절 절제는 level I/II까지 시행하는 것을 권장한다. 그러나 수술 전 항암화학요법 후 유방보존술에 대한 연구들이 염증성 국소진행 유방암은 포함하고 있지 않으므로 염증성 국소진행 유방암에서는 수술 전 항암화학요법에 반응을 보인 경우에도 유방전절제술을 시행하는 것이 적절하다. 최초의 임상병기가 높은 경우는 수술 전 항암화학요법 후 유방전절제술을 시행 받은 환자에서도 국소재발의 가능성이 높으므로 수술 후 방사선치료가 필요하며[87](LE 4, GR B) 자가 조직 autologous tissue을 이용한 유방 재건술을 고려할 때는 지연유방재건술을 고려해야 한다. 수술 불가능한 국소진행 유방암 환자에서 수술 전 항암화학요법 후 액와부 림프절 병기결정 방법으로 감시림프절 생검을 시행하는 것은 현재 권고되지 않는다.

국소진행 유방암의 수술적 치료	근거 수준	참고문헌
일반적으로 임상병기 T3N1M0 환자들인 수술 가능한 국소진행 유방암 환자에 대한 수술적 치료는 조기유방암 환자의 수술적 치료와 동일하다.	2	조기유방암 참조
수술 전 항암화학요법에 반응을 보인 경우 수술방법은 유방전절제술과 유방보존술을 모두 고려할 수 있으며, 액와림프절 절제는 level I/II까지 시행하는 것을 기본으로 한다.	1	49, 53, 86
최초의 임상병기가 높은 경우는 수술 전 항암화학요법 후 유방전절제술을 시행 받은 환자에서도 국소재발의 가능성이 높으므로 수술 후 방사선치료가 필요하다.	4	87
지연유방재건술이 적절하지만 수술 후 방사선요법이 필요 없다면 즉시유방재건술을 고려한다. 즉시유방재건술은 유방암의 재발이나 생존율에 영향을 끼치지 않는 것으로 보고되고 있다.	3	76–78

3.3.3. 수술 후 보조요법

1) 방사선요법

▶▶ 국소진행 유방암 환자에서 먼저 유방전절제술이 시행된 경우 방사선치료 시행유무 및 방사선요법 범위는 종양의 크기, 림프절 전이 상태 및 절제연 상태에 따른다(LE 2, GR A). 또한, 국소진행 유방암이라도 유방보존술이 시행된 경우는 남은 유방에 대한 전유방방사선치료(whole breast irradiation)와 추가조사(boost radiation)가 시행되어야 하며, 방사선요법 범위는 유방전절제술과 마찬가지로 림프절 전이 상태에 따른다(LE 2, GR A).

국소진행 유방암을 대상으로 한 무작위 임상 연구와 메타분석은 유방전절제술 후 액와림프절에 전이가 있는 경우에 흉벽과 동측 국소림프절에 방사선요법을 시행하여 국소재발률을 낮추고 무병생존율과 전체 생존율을 향상시킨다고 보고하였다[88~96](LE 1, GR A). 유방전절제술 후 액와림프절 4개 이상 양성인 환자에서는 항암화학요법 후 흉벽과 동측 쇄

골상부림프절에 대한 방사선요법이 시행 되어야 하고(LE 1, GR A), 액와림프절 1~3개 양성인 유방암에 대해서도 항암화학요법 후에 흉벽과 동측 쇄골상부림프절에 대한 방사선요법을 적극 고려해야 한다(LE 2, GR B). 그리고, 액와림프절 전이가 없더라도 종양 크기가 5cm 이상이거나 절제연이 양성인 경우 흉벽에 대한 방사선요법이 시행되어야 하며(LE 3, GR B), 이 경우 동측 쇄골상부림프절에 대한 방사선요법이 함께 시행될 수 있다(LE 4, GR C).

액와림프절 양성이거나 종양 크기가 5cm 이상인 경우에 방사선요법 범위에 동측 내유방림프절을 포함시키는 것에 대해서는 논란이 있다. 임상적 또는 병리학적으로 내유방림프절 양성으로 판단되면 방사선요법시 내유방림프절이 반드시 포함되어야 하지만, 내유방림프절 양성이라 판단할 수 없을 때 방사선요법 범위에 내유방림프절을 포함시켜야 하는지에 관한 임상적 증거들은 아직까지 불충분하다. 그러나 유방전절제술 후 방사선요법의 필요성을 보고한 무작위 임상시험들이 치료 범위에 내유방림프절을 포함한 연구들이었기에 방사선요법을 시행한다면 내유방 림프절 포함을 고려할 수 있다(LE 4, GR C).

수술 후 보조요법으로서 방사선요법과 항암화학요법의 적절한 시행 시기와 순서에 대해서는 아직까지 확실치 있으나, 부작용 측면을 고려하여 동시에 시행하지 않는 것이 바람직하다[96,97](LE 2, GR B).

국소진행 유방암 환자에서 수술을 용이하게 하고 유방보존 가능성을 높이기 위해 수술 전 항암화학요법을 시행하는데, 이 경우 수술 후 방사선요법은 항암화학요법의 반응 정도에 관계없이 진단 시 임상적 병기 상태에 따라 시행되어야 한다[98,99](LE 4, GR C). 유방보존술이 시행된 경우는 남은 유방에 대한 전유방방사선치료whole breast irradiation와 추가조사boost radiation 및 동측 쇄골상부림프절에 대한 방사선요법이 시행되어야 하고, 유방전절제술이 시행된 경우에는 흉벽과 동측 쇄골상부림프절에 대한 방사선요법을 시행한다. 내유방림프절을 방사선 범위에 포함시킬지는 아직까지 논란이 있으나, 내유방림프절 양성이라고 판단된 경우에는 반드시 포함해야 한다.

국소진행 유방암의 수술 후 방사선요법	근거 수준	참고문헌
유방전절제술 후 액와림프절 전이가 4개 이상인 환자에서는 항암화학요법 후 흉벽과 동측 쇄골상부림프절에 대한 방사선요법이 시행 되어야 한다.	1	88–96
액와림프절 전이가 1–3개인 유방암에 대해서도 항암화학요법 후에 흉벽과 동측 쇄골상부림프절에 대한 방사선요법을 적극 고려해야 한다.	2	88–96
액와림프절 전이가 없더라도 종양 크기가 5cm 이상이거나 절제연이 양성인 경우 흉벽에 대한 방사선요법이 시행되어야 한다.	3	88–96
수술 후 보조요법으로서 방사선요법 및 항암화학요법의 적절한 시행 시기와 순서에 대해서는 아직까지 확실치 있으나, 부작용 측면을 고려하여 동시에 시행하지 않는 것이 바람직하다.	2	96, 97
국소진행 유방암 환자에서 수술을 용이하게 하고 유방보존 가능성을 높이기 위해 수술 전 항암화학요법이 시행되는데, 이 경우 수술 후 방사선요법은 항암화학요법의 반응 정도에 관계없이 진단시 임상병기 상태에 따라 시행되어야 한다.	4	98, 99

2) 항암화학요법

▶▶ 수술 전 항암화학요법을 시행한 경우 계획된 투여주기가 수술 후에 남아 있으면 이를 완료하도록 한다. 유방암 환자의 수술 후 항암화학요법 약제는 표준 효과standard efficacy의 약제(AC×4, CMF×6)와, 강력한 효과superior efficacy의 약제 [anthracycline 기반 요법(표 1), anthracycline 기반 요법+taxane 계열(표 2)]로 분류되며, 국소진행 유방암에서 약제 선택은 강력한 효과의 약제를 선택하는 것이 권장된다. ER 음성 또는 호르몬수용체 저발현 유방암과 HER-2 과발현 유방암은 우선적으로 anthracycline 기반 요법+taxane(순차적 요법 또는 병합요법)을 선택하는 것이 권장된다[100~102].

최근의 연구에 따르면 HER-2 과발현 유방암에서 림프절 양성이거나, 림프절 음성이면서 고위험군인 경우 항암화학요법과 함께 1년 동안 trastuzumab을 투여할 수 있다[103,104].

수술 후 보조 항암화학요법	근거 수준	참고문헌
국소진행 유방암에서 약제 선택은 강력한 효과superior efficacy의 약제를 선택하는 것이 권장된다. ER 음성 또는 호르몬수용체 저발현 유방암과 HER-2 과발현 유방암은 우선적으로 anthracycline 기반요법 +taxane(순차적 요법 또는 병합요법)을 선택하는 것이 권장된다.	2	29, 32, 33, 100–102
HER-2 과발현 유방암에서 림프절 양성이거나, 림프절 음성이면서 고위험군인 경우 항암화학요법과 함께 1년 동안 trastuzumab을 투여할 수 있다.	2	103, 104

표 3-1. 강력한 anthracycline(A) 기반 요법

1) FA(E)C×6
5-Fluorouracil 500mg/m² IV 1일과 8일
Doxorubicin 50mg/m² IV 1일(또는 72시간까지 지속적으로 투여)
(Epirubicin 100mg/m² IV 1일)
Cyclophosphamide 500mg/m² IV 1일
6주기로 21일마다 반복

2) CAF(경구)×6
Cyclophosphamide 100mg/m² PO 1~14일
Doxorubicin 30mg/m² IV 1일과 8일
5-Fluorouracil 500mg/m² IV 1일과 8일
6주기로 28일마다 반복

CEF(경구, Canadian)×6
Cyclophosphamide 75mg/m² PO 1~14일
Epirubicin 60 mg/m² IV 1일과 8일
5-Fluorouracil 500mg/m² IV 1일과 8일
6주기로 28일마다 반복

3) A(E)×4 이어서 CMF×8
Doxorubicin 75mg/m² IV 1일
(Epirubicin 100mg/m² IV 1일)

4주기로 21일마다 반복
이어서
Cyclophosphamide 600mg/m^2 IV 1일
Methotrexate 40mg/m^2 IV 1일
5-Fluorouracil 600mg/m^2 IV 1일
8주기로 21일마다 반복

표 3-2. Anthracycline-taxane 기반 요법

1) TAC
Docetaxel 75mg/m^2 IV 1일
Doxorubicin 50mg/m^2 IV 1일
Cyclophosphamide 500mg/m^2 IV 1일
6주기로 21일마다 반복

2) AC×4, P×4
Doxorubicin 60mg/m^2 IV 1일
Cyclophosphamide 600mg/m^2 IV 1일
4주기로 21일마다 반복
이어서
Paclitaxel 175~225mg/m^2 3시간 동안 IV 1일
4주기로 21일마다 반복

3) A×4, P×4, C×4
Doxorubicin 60mg/m^2 IV 1일
4주기로 21일마다 반복
이어서
Paclitaxel 175mg/m^2 3시간 동안 IV 1일
4주기로 21일마다 반복
이어서
Cyclophosphamide 600mg/m^2 IV 1일
4주기로 21일마다 반복
(모든 주기에는 filgrastim을 보조 투여한다.)

4) 용량강도 AC×4, P×4
Doxorubicin 60mg/m^2 IV 1일
Cyclophosphamide 600mg/m^2 IV 1일
4주기로 14일마다 반복
이어서
Paclitaxel 175mg/m^2 3시간 동안 IV 1일
4주기로 14일마다 반복
GCSF 3~10일, 1~8주기

5) 용량강도 A×4, P×4, C×4
Doxorubicin 60mg/m^2 IV 1일
4주기로 14일마다 반복
이어서
Paclitaxel 175mg/m^2 3시간 동안 IV 1일

4주기로 14일마다 반복
이어서
Cyclophosphamide 600mg/m^2 IV 1일
4주기로 14일마다 반복
GCSF 3~10일, 1~12주기

6) FEC->T 102
5-FU 500mg/m^2 1일
Epirubicin 100mg/m^2 1일
Cyclophosphamide 500mg/m^2 1일
3주기로 21일마다 반복
이어서
Docetaxel 100mg/m^2 1일
3주기로 21일마다 반복

7) TC103
Docetaxel 75mg/m^2 1일
Cyclophosphamide 600mg/m^2 1일
4주기로 21일마다 반복

표 3-3. Trastuzumab 포함 요법(조기유방암치료 참조)

수술 전 항암화학요법
trastuzumab 4mg/kg IV (이후 1주마다 2mg/kg IV 23주간)
paclitaxel 225mg/m^2 24h IV infusion 매 3주마다 4회
이어서 FEC(5-FU 500mg/m^2 1일 4일, Epirubicin 75mg/m^2 1일,
Cyclophosphamide 500mg/m^2 1일) 3주마다 4회

3) 내분비요법

▶▶ 지난 30여 년간 tamoxifen은 ER 또는 PR 양성 유방암과 호르몬수용체 상태를 확인할 수 없는 유방암에서 환자의 나이, 림프절 전이 유무, 폐경 상태, 항암화학요법 시행 여부와 무관하게 재발 위험률을 50%, 사망 위험률을 31% 감소시켰다[107]. 최근 폐경 후 유방암 환자의 치료에서, 호르몬수용체 양성인 유방암의 경우 3세대 AI(anastrozole, letrozole, exemestane)사용에 대한 수많은 임상시험 결과는 tamoxifen 표준요법에 비해 재발 위험도를 더욱 낮추었지만, 생존율 향상에 대한 결과는 추적관찰 중이다. 또한 심혈관계와 골밀도에 대한 장기 부작용에 대한 평가가 남아있다[108~113](LE 2, GR B). 수술적 난소절제와 GnRH agonist를 이용한 난소절제는 폐경 전 유방암 환자의 치료에 효과적이라는 것이 밝혀져 있다[114~116](LE 3, GR B).

유방암 치료를 위한 내분비요법은 호르몬수용체 양성 유방암 환자를 대상으로 시행해야 하며, 호르몬수용체 음성 유방암 환자에서 내분비요법을 시행하는 것은 바람직하지 않다. HER-2 과발현 유방암에서 tamoxifen에 저항성이 있는 경우 AI가 유용하다는 임상결과들이 있으나, 현재 HER-2 상태는 내분비요법 시행을 결정하기 위한 종양표지자로 인정되지 않는다. Tamoxifen은 폐경 전과 폐경 후 환자에서 모두 효과적이며, AI는 폐경 후 유방암 환자에서만 사용해야 한다. 난소의 기능이 있는 환자의 치료 효과에 대한 AI의 임상자료는 제한되어 있다. 따라서 폐경 전 유방암 환자에게 AI를 임상적으로 사용이 권장되지 않는다. Tamoxifen 투여와 항암화학요법을 모두 필요로 하는 환자에서의 tamoxifen

투여는 항암화학요법을 마친 후 시작하는 것이 바람직하다.

현재까지의 임상 자료를 근거로 폐경 전 환자에서 내분비요법은 tamoxifen 5년 투여가 표준요법이며, 또한 최소 2년간의 goserelin 투여를 고려할 수도 있다. 하지만, 최근의 여러 연구에서 폐경 전 호르몬수용체 양성인 유방암 치료에서 tamoxifen+GnRH agonist 병합요법이 tamoxifen 단독 또는 GnRH agonist 단독 투여군에 비해 무병생존율이 향상되었다고 보고하고 있다[117~120](LE 2, GR A). 치료 중 폐경이 된 환자에게는 폐경 후 내분비요법과 동일하게 치료할 수 있으나, 정기적으로 estradiol, FSH의 혈중 치를 확인하여 AI의 지속적인 투여 여부를 결정한다. 폐경 후 환자의 내분비요법으로는 AI를 우선 사용할 것을 권유하며(LE 2, GR A), tamoxifen 역시 폐경 후 환자의 내분비요법에 사용할 수 있다. AI가 금기이거나, AI로 인한 극심한 근, 골격계 통증 등의 부작용으로 환자가 복용할 수 없거나 환자가 원할 때는 tamoxifen을 사용한다. 그렇지만 tamoxifen과 AI 사용의 선택은 각 약제들의 이점과 부작용에 대해 환자와 상의한 후 결정하는 것이 바람직하다. 3세대 AI 사용은 폐경 후 유방암 환자에게 보조요법의 일차요법(upfront)으로 사용하거나, 총 5년의 기간 중 tamoxifen 2~3년 투여한 후 순차적으로 투여하는 요법(switch) 혹은 tamoxifen 5년 투여 후 연장하여 사용하는 요법(extended) 중 한 가지 방법으로 시행한다(LE 2, GR A). Toremifene은 조기 유방암에서 tamoxifen과 유사한 효능과 독성을 가진 것으로 보고되어, 이 연구들을 근거로 폐경 후 림프절 양성인 유방암 환자에서 호르몬수용체 양성인 경우 tamoxifen을 대체하여 사용할 수 있다[121,122].

국소진행 유방암의 수술 후 보조 내분비요법	근거 수준	참고문헌
폐경 전 환자에서 내분비요법은 tamoxifen 5년 투여가 표준요법이며, 또한 최소 2년간의 GnRH agonist 투여를 고려할 수도 있다. 하지만, 최근의 여러 연구에서 폐경 전 호르몬수용체 양성인 유방암 치료에서 tamoxifen+GnRH agonist병합요법이 tamoxifen 단독 또는 GnRH agonist 단독 투여군에 비해 무병생존율이 향상되었다고 보고하고 있다.	2	117–120
3세대 AI 사용은 폐경 후 유방암 환자에게 보조요법의 일차요법(upfront)으로 사용하거나, 총 5년의 기간 중 tamoxifen 2–3년 투여한 후 순차적으로 투여하는 요법(switch) 혹은 tamoxifen 5년 투여 후 연장하여 사용하는 요법(extended)중 한 가지 방법으로 시행 한다.	2	109–111, 113

3.4. 국소진행 유방암의 병리학적 평가

▶▶ 절제된 유방암 조직에 대한 병리학적 검사를 통해 결정된 인자들은 유방암의 치료에서 병기결정, 재발 위험도의 추정, 치료에 대한 반응도를 예측하는데 정보를 제공한다. 최종 병리 보고는 TNM 병기체계(2002)에 따라 보고해야 한다[1,2]. 또한 미국병리학회의 유방암에 대한 병리조직검사 결과 보고 지침서(www.cap.org)는 병리조직학적 검사의 표준화에 도움이 될 수 있다. 이 방법에 따르면 절제된 림프절 상태 또는 감시림프절 생검시 평가, 종양의 크기, 조직학적 분화도와 핵 분화도, 종양의 조직학적 형태, 절제연의 상태, 혈관과 림프관 암세포 침윤을 보고해야 한다. 또한 면역조직화학염색법immunohistochemical staining; IHC staining을 이용한 ER/PR과 HER-2 상태에 대한 검사는 필수적이다. IHC 염색에서 ER/PR 양성 세포와 HER-2 과발현의 비율 역시 검사해야 하며, HER-2가 2+일 때는 형광제자리부합법fluorescence in-situ hybridization; FISH 또는 색소제자리부합법chromogenic in situ hybridization; CISH을 고려해야 한다. 이 외에 증식 지수proliferation index, 유사분열 지수mitotic index, uPA/PA-1, p53, Ki-67에 대한 검사는 유방암의 예후와 예측인자로서 도움을 준다[123~125](LE 4, GR C).

국소진행 유방암의 병리학적 평가	근거 수준	참고문헌
면역조직화학염색법을 이용하여 HER-2 과발현의 비율을 검사해야 하며, HER-2가 2+일 때는 형광제자리부합법fluorescence in-situ hybridization; FISH 또는 색소제자리부합법chromogenic in situ hybridization; CISH을 고려해야 한다.	3	123-125

3.5. 국소진행 유방암의 추적관찰

▶▶ 증상이 없는 잠복 원격전이에 대한 전향적, 무작위 임상시험들의 결과는 전체 생존율이나 삶의 질을 향상시켰다는 것을 증명하지 못했지만[126,127], 국소재발이나 반대편 유방에 발생한 새로운 암의 조기 발견은 환자의 생존율을 증가시킬 수 있다.

몇몇 기관에서 권장하는 재발 감시 권고안은 거의 모두 유사하며, 이들의 권고안은 다음과 같다[128~130]. 문진과 진찰은 첫 3년 동안 3~6개월 간격으로 하며 다음 2년 동안은 6~12개월 간격으로 하고 이후에는 1년 간격으로 시행한다. 유방 자가 검진은 매달 1회 시행하게 한다. 유방보존술과 방사선 치료를 받은 경우에 치료받은 유방에 대해 방사선요법이 끝난 시점에서 6개월 후 유방촬영술을 시행한 다음 6개월에서 1년 간격으로 2~5년간 유방촬영술을 시행하며, 유방암이 없는 반대쪽 유방은 매년 정기 검사를 시행 한다[131]. 유방절제술을 시행한 환자의 경우에는 반대쪽 유방촬영술을 1년 간격으로 시행하며[3,4] 유방초음파검사로 유방절제부위와 반대쪽 유방을 검사하는 것이 도움이 될 수 있다[132~135](LE 3, GR B). 원격전이를 감시하기 위해 ALP, 간 기능 검사, 종양 표지자(CA15-3, CEA, CA27.29[11~13])검사를 통상적으로 시행하지는 않지만 선택적으로 시행할 수 있다. 또한 뼈스캔, 흉부단순촬영, 흉부전산화단층촬영, 복부초음파검사, 복부전산화단층촬영, 복부자기공명영상 또는 ^{18}F-FDG PET은 추적관찰의 정기적 검사로 시행하지 않으나 증상이 있거나 재발이 의심되는 경우 시행할 수 있다[133~139](LA 1, GR A). Tamoxifen을 사용하고 있는 환자에게는 1년마다 골반진찰, AI를 사용하고 있는 환자에게는 투여 전 기준 골밀도 검사와 추적 골밀도 검사를 시행하고 골다공증으로 진단된 환자에게는 bisphosphonate제제의 사용을 권고한다.

국소진행 유방암의 추적검사	근거 수준	참고문헌
유방보존술과 방사선요법을 받은 환자에서는 방사선요법이 끝난 후 약 6개월에 유방촬영술을 시행하고, 이후 6개월에서 1년 간격의 추적검사를 2 ~ 5년간 시행하며, 유방암이 없는 반대쪽 유방은 매년 정기검사를 시행한다.	3	131
필요시 유방확대촬영술과 유방초음파검사를 시행할 수 있다.	3	132-135
원격전이를 감시하기 위해 ALP, 간 기능 검사, 종양 표지자(CA15-3, CEA, CA27.29)검사를 통상적으로 시행하지는 않지만 선택적으로 시행할 수 있다. 또한 뼈 스캔, 흉부단순촬영, 흉부전산화단층촬영, 복부초음파검사, 복부전산화단층촬영, 복부자기공명영상 또는 ^{18}F-FDG PET은 추적관찰의 정기적 검사로 시행하지 않으나 증상이 있거나 재발이 의심되는 경우 시행할 수 있다.	1	136-139

3.6. 염증성 유방암

▶▶ 염증성 유방암의 진단은 임상적인 소견에 의하며, 한 쪽 유방 피부의 1/3 이상의 구역에서 발적과 피부부종(peau d'orange)을 동반한 경우를 말한다. 6판 AJCC의 분류에 의하면 액와림프절 전이 유무 또는 원격 전이 유무 등에 따라 stage IIIb, IIIc, 또는 IV에 속할 수 있으며, 병리검사에서 해당부위의 진피림프관에서 암세포가 보이지 않을 수도 있다[1,140]. 임상적 또는 병리학적으로 염증성 유방암으로 진단되었고 원격전이가 발견되지 않은

환자에 대해서는 병기 결정을 위한 검사가 필요하며, 여기에는 병력청취 및 신체 진찰, 일반 혈액 검사, 일반화학검사, 종양표지자 검사 등이 반드시 필요하다. 원격전이 여부를 알아보기 위하여 뼈 스캔, 흉부전산화단층촬영, 복부전산화단층촬영, ^{18}F-FDG PET을 시행할 수 있다(LE 2, GR B). 국소 질환의 범위를 결정하기 위하여 양측 유방촬영술을 시행하며, 초음파 검사를 추가할 수 있다. 유방자기공명영상검사는 선택적으로 추가할 수 있다.

병리학적 평가 및 수술 전 항암요법을 위한 호르몬 수용체와 HER-2의 상태를 반드시 확인한다. 염증성 유방암은 비염증성 유방암에 비하여 HER-2 양성율과, 호르몬 수용체의 음성율이 더 높고 예후가 불량하기 때문에[141~144], 치료는 반드시 복합요법(수술 전 항암화학요법, 수술, 방사선 요법, 또는 내분비 요법 등)을 시행하도록 권유한다[145~147](LE 3, GR A). 최근 수술을 먼저 시행한 경우가 그렇지 않은 경우에 비하여 열등하지 않거나 우월하다는 보고도 있으나[148], 수술 전 항암화학요법을 먼저 시행하는 것을 표준으로 하며, anthracycline을 포함하는 병합요법을 사용하되, taxane계열의 약제를 병합하여 투여한 경우 향상된 전체 생존율이 보고되었다[149,150](LE 2, GR A). 또한 이 환자들을 수술 전 항암화학요법 후 수술할 경우에는 유방절제술을 권유하며, 유방보존술을 시행할 경우에는 미용적인 효과가 불량할 뿐 아니라 국소재발도 빈번하여 권장되지 않는다[151](LE 4, GR A).

HER-2 양성인 환자에 대해서 수술 전 또는 수술 후에 trastuzumab을 투여할 수 있다. 수술 및 보조항암화학요법이 완료된 후에는 흉벽 및 동측 림프절 구역에 방사선치료를 추가하기를 권유한다.

염증성 유방암	근거 수준	참고문헌
염증성 유방암은 비염증성 유방암에 비하여 HER-2 양성율과, 호르몬 수용체의 음성의 빈도가 더 높고 예후가 불량하기 때문에, 치료는 반드시 복합요법(수술 전 항암화학요법, 수술, 방사선치료, 또는 내분비요법 등)을 시행하도록 권유한다.	3	141-147
수술 전 항암화학요법을 먼저 시행하는 것을 표준으로 하며, anthracycline을 포함하는 병합요법을 사용하되, taxane계열의 약제를 병합하여 투여하는 것이 전체 생존율 향상에 도움이 된다.	2	149, 150
수술 전 항암화학요법 후 수술할 경우에는 유방전절제술을 권하며, 유방보존술을 시행할 경우에는 미용적인 효과가 불량할 뿐 아니라 국소재발도 빈번하여 권장되지 않는다.	4	151

⊙ 참고문헌

1. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. eds. AJCC Cancer staging manual. 6th edition. New York: Springer-Verlag, 2002.
2. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:3628-36.
3. American College of Radiology. Practice guideline for the breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. J Am Coll Surg 2007;205:362-76.
4. NCCN clinical practice guidelines in oncology breast cancer 2008 version 2 (http://www.nccn.org)
5. Hata T, Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Itoh T, et al. Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography. J Am Coll Surg. 2004;198:190-7.
6. Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmans L, Van Der Auwera JC, Weyler J, Verslegers I, et al. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. Eur Radiol 2004;14:809-16.
7. Piper GL, Patel NA, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer results in alterations in preoperative tumor marker status. Am Surg 2004;70:1103-06.
8. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T; Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. CMAJ 2001;164:1439-44.
9. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. Breast Cancer Res Treat 2002;72:53-60.
10. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andreetta C, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. Ann Oncol 2005;16:263-26.
11. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:5287-312.
12. Gion M, Mione R, Leon AE, Lüftner D, Molina R, Possinger K, et al. CA27.29: a valuable marker for breast cancer management. A confirmatory multicentric study on 603 cases. Eur J Cancer 2001;37:355-63.
13. Gion M, Mione R, Leon AE, Dittadi R. Comparison of the diagnostic accuracy of CA27.29 and CA15.3 in primary breast cancer. Clin Chem 1999;45:630-7.
14. Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Verslegers I, Biltjes I, et al. MR mammography is useful in the preoperative locoregional staging of breast carcinomas with extensive intraductal component. Eur J Radiol 2007;62:273-82.
15. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer. J Clin Oncol 2008;26:3248-58.
16. Kuhl C, Kuhn W, Braun M, Schild H. Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: one step forward, two steps back? Breast 2007;16 Suppl 2:S34-44.
17. Schirrmeister H, Kühn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Hörster T, Nüssle K, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. Eur J Nucl Med 2001;28:351-8.
18. van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS, Comans EF, Boom RP, van Geldere D, et al. 18F-2-fluoro-2-

deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2004;22:1253-9.

19. Fehr MK, Hornung R, Varga Z, Burger D, Hess T, Haller U, et al. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. Breast J 2004;10:89-93.
20. Kumar R, Zhuang H, Schnall M, Conant E, Damia S, Weinstein S, et al. FDG PET positive lymph nodes are highly predictive of metastasis in breast cancer. Nucl Med Commun 2006;27:231-6.
21. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, et al. 18fluorodeoxy glucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:3516-23.
22. Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Sola J, Regueira FM, Pina L, Beorlegui C. 18F-FDGPET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. Eur J Surg Oncol 2004;30:15-9.
23. Yang SN, Liang JA, Lin FJ, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body (18)F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2002;128:325-8.
24. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N, et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using 18F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging(18F-FDGPET/CT) in primary breast cancer. Jpn J Clin Oncol 2008;38:250-8.
25. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. Clin Cancer Res 1997;3:1565-9.
26. Drew PJ, Kerin MJ, Mahapatra T, Malone C, Monson JR, Turnbull LW, et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer with dynamic contrast-enhanced MRI of the breast. Eur J Surg Oncol 2001;27:617-20.
27. Mieog SD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. British J Surg 2007;94:1189-200.
28. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001;30:96-102.
29. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26:778-85.
30. Aman U. Buzdar. Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer-a review. Cancer 2007;110:2394-407.
31. Mathew J, Asgeirsson KS, Agrawal A, Mukherjee A, Ellis IO, Cheung KL, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced primary breast cancers-The Nottingham experience. Eur J Surg Oncol 2007;33:972-6.
32. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK; Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2003;79(s1):S19-S24.
33. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. Breast Cancer Res Treat 2005;90:169-85.
34. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with

cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPARDUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005;23:2676-85.

35. Steger GG, Galid A, Gnant M, Mlineritsch B, Lang A, Tausch C, et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: Results of ABCSG-14. J Clin Oncol 2008;25:2012-18.
36. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Hitzl W. Pathologic complete response rates comparing 3 versus 6 cycles of epidoxorubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with statge II and III breast cancer. Anti-Cancer Drugs 2005;16:867-70.
37. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: Phase III randomized GeparTrio Study. J Natl Cancer Inst 2008;100:552-62.
38. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 2006;24:1940-9.
39. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant(primary) systemic treatment of operable breast cancer: New perspectives 2006. Ann Oncol 2007;18:1927-34.
40. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:3676-85.
41. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 2007;13:228-33.
42. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: Results of the GETN(A)-1 trial. J Clin Oncol 2007;25:2678-84.
43. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. J Clin Oncol 2005; 23:7811-9.
44. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 2008;26:814-9.
45. Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G, Ghisini R, Bottiglieri L, Magni E, et al. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. Br J Cancer 2007;97:802-8.
46. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Dirbas FM, Stockdale FE. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? Breast J 2001;7:131-7.

47. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, Giuliano A, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. CA Cancer J Clin 2002;52:277-300.
48. Newman LA, Kuerer HM. Advances in breast conservation therapy. J Clin Oncol 2005;23:1685-97.
49. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN, Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. Cancer 1992;69:2849-52.
50. American College of Radiology.Practice guideline for the breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. J Am Coll Surg 2007;205:362-76.
51. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007(2):CD005002.
52. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001;30:96-102.
53. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol 2001;19:4224-37.
54. Cance WG, Carey LA, Calvo BF, Sartor C, Sawyer L, Moore DT, et al. Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. Ann Surg 2002;236:295-302.
55. McIntosh SA, Ogston KN, Payne S, Miller ID, Sarkar TK, Hutcheon AW, et al. Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy. Am J Surg 2003;185:525-31.
56. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. Am J Surg 2002;184:383-93.
57. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. Cancer 2003;97:926-33.
58. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. Cancer 1996;78:1921-28.
59. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R,et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. J Clin Oncol 2000;18:1668-75.
60. Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P,et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;4:25-38.
61. Pittinger TP, Maronian NC, Poulter CA, Peacock JL. Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma. Surgery 1994;116:605-8.
62. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblik MJ. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. Cancer 1995;76:259-67.
63. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:1005-15.
64. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. N Engl J Med 1996;334:1356-61.

65. Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. J Clin Oncol 1994;12:653-60.
66. Slotman BJ, Meyer OW, Njo KH, Karim AB. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. Radiother Oncol 1994;30:206-12.
67. Ryoo MC, Kagan AR, Wollin M, Tomé MA, Tedeschi MA, Rao AR, et al. Prognostic factors for recurrence and cosmesis in 393 patients after radiation therapy for early mammary carcinoma. Radiology 1989;172:555-9.
68. Mariani L, Salvadori B, Marubini E, Conti AR, Rovini D, Cusumano F, et al. Ten year results of a randomized trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. Eur J Cancer 1998;34:1156-62.
69. Bembenek A, Schlag PM. Lymph-node dissection in breast cancer. Langenbecks Arch Surg 2000;385:236-45.
70. Kang SH, Kim SK, Kwon Y, Kang HS, Kang JH, Ro J, et al. Decreased identification rate of sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. World J Surg 2004;28:1019-24.
71. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2005;23:2694-702.
72. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, Le Bouedec G, Cachin F, Penault-Llorca F, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. Ann Surg Oncol 2008;15:1316-21.
73. Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer 2007;14:10-5.
74. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, Schott A, Diehl KM, Cimmino VM, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. Ann Surg Oncol 2007;14:2946-52.
75. Trocha SD, Giuliano AE. Sentinel node in the era of neoadjuvant therapy and locally advanced breast cancer. Surg Oncol 2003;12:271-6.
76. Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM, Babiera G, McNeese MD, Buchholz TA, et al. Delayed-immediate breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2004;113:1617-28.
77. Langstein HN, Cheng MH, Singletary SE, Robb GL, Hoy E, Smith TL, et al. Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance. Plast Reconstr Surg 2003;111:712-20.
78. Ringberg A, Tengrup I, Aspegren K, Palmer B. Immediate breast reconstruction after mastectomy for cancer. Eur J Surg Oncol 1999;25:470-476.
79. Shaikh-Naidu N, Preminger BA, Rogers K, Messina P, Gayle LB. Determinants of aesthetic satisfaction following TRAM and implant breast reconstruction. Ann Plast Surg 2004;52:465-70.
80. Le GM, O'Malley CD, Glaser SL, Lynch CF, Stanford JL, Keegan TH, et al. Breast implants following mastectomy in women with early-stage breast cancer: prevalence and impact on survival. Breast Cancer Res 2005;7:184-93.
81. Spear SL, Onyewu C. Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. Plast Reconstr Surg 2000;105:930-42.
82. Jugenburg M, Disa JJ, Pusic AL, Cordeiro PG. Impact of radiotherapy on breast reconstruction. Clin Plastic Surg 2007;34:29-37.
83. Lerouge D, Touboul E, Lefranc JP, Genestie C, Moureau-Zabotto L, Blondon J. Combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer: updated results in a series of 120

patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:1062-73.
84. Touboul E, Buffat L, Lefranc JP, Blondon J, Deniaud E, Mammar H, et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;34:1019-28.
85. Thomas F, Arriagada R, Mouriesse H, Sillet-Bach I, Kunkler I, Fontaine F, et al. Radical radiotherapy alone in non-operable breast cancer: the major impact of tumor size and histological grade on prognosis. Radiother Oncol 1988;13:267-76.
86. Rustogi A, Budrukkar A, Dinshaw K, Jalali R. Management of locally advanced breast cancer: evolution and current practice. J Cancer Res Ther 2005;1:21-30.
87. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ 2004;170:983-94.
88. Hellman S. Stopping metastases at their source. N Engl J Med 1997;337:996-7.
89. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1997;337:956-62.
90. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy:20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:116-26.
91. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 1997;337:949-55.
92. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. Lancet 1999;353:1641-8.
93. Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82b and c randomized studies. J Clin Oncol 2006;24:2268-75.
94. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. Radiother Oncol 2007;82:247-53.
95. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J Clin Oncol 2000;18:1220-29.
96. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1539-69.
97. Fiets WE, van Helvoirt RP, Nortier JW, van der Tweel I, Struikmans H. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients: a prospective, comparative, non-randomized study. Eur J Cancer 2003;39:1081-108.
98. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:1004-9.
99. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, et al. Postmastectomy radiation

improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy J Clin Oncol 2004;22:4691-9.

100. Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Glick JH, Thürlimann B, Senn HJ, et al. First--select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. 1. Ann Oncol 2006;17:1772-6.
101. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol 2007;18:1133-44.
102. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. N Engl J Med 2007;357:1496-506.
103. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659-72.
104. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-84.
105. Roché 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.
106. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, Blum JL, Vukelja S, McIntyre KJ, 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.
107. 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.
108. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. 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.
109. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann 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.
110. 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.
111. Jakesz R, Jonat W, Gnant 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.
112. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081-92.
113. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003;349:1793-1802.
114. 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.
115. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer 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;20:4621-27.
116. Love RR, Duc NB, Allred DC, Binh NC, Dinh NV, Kha NN, et al. Oophorectomy and tamoxifen adjuvant therapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with operable breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:2559-66.
117. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 2007;369:1711-23.
118. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001;19:343-53.
119. Tan SH, Wolff AC. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in premenopausal hormone receptor-positive breast cancer. Clin Breast Cancer 2007;7:455-64.
120. Sharma R, Beith J, Hamilton A. Systematic review of LHRH agonists for the adjuvant treatment of early breast cancer. Breast 2005;14:181-91.
121. Holli K, Valavaara R, Blanco G, Kataja V, Hietanen P, Flander M, et al. Safety and efficacy results of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. Finnish Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2000;18:3487-94.
122. International Breast Cancer Study Group, Pagani O, Gelber S, Price K, Zahrieh D, Gelber R, et al. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93. Ann Oncol 2004;15:1749-59.
123. Hammond ME, Fitzgibbons PL, Compton CC, Grignon DJ, Page DL, Fielding LP, et al. College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors-which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. Cancer Committee and Conference Participants. Arch Pathol Lab Med 2000;124:958-65.
124. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:118-45.
125. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med 2007;131:18-43.
126. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. JAMA 1994;271:1587-92.
127. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA 1994;271:1593-7.
128. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol 1999;17:1080-2.

129. Pestalozzi BC, Luporsi-Gely E, Jost LM, Bergh J; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. Ann Oncol 2005;16 Suppl 1:i7-9.
130. NCCN breast Cancer Practice Guidelines in Oncology 2005 version2 (http://www.nccn.org)
131. Mendelson EB. Evaluation of the postoperative breast. Radiol Clin North Am 1992;30:107-38
132. Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Park BW, Kim SI, Sohn J, et al. Role of sonography in the detection of contralateral metachronous breast cancer in an Asian population. AJR Am J Roentgenol 2008;190:476-80.
133. Shin JH, Han BK, Choe YH, Nam SJ, Park W, Im YH. ltrasonographic detection of occult cancer in patients after surgical therapy for breast cancer. J Ultrasound Med 2005;24:643-9.
134. Kim SM, Park JM. Normal and abnormal US findings at the mastectomy site. Radiographics 2004;24:357-65.
135. Yilmaz MH, Esen G, Ayarcan Y, Aydogan F, Ozgüroglu M, Demir G, et al. The role of US and MR imaging in detecting local chest wall tumor recurrence after mastectomy. Diagn Interv Radiol 2007;13:13-8.
136. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting. J Clin Oncol 2006;24:5091-97.
137. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. Breast Cancer Res Treat 2005;90:105-12.
138. Lind P, Igerc I, Beyer T, Reinprecht P, Hausegger K. Advantages and limitations of FDG PET in the follow-up of breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31(Suppl 1):S125-34.
139. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, von Schulthess GK, Goerres GW. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. J Cancer Res Clin 2003;129:147-53.
140. Haagensen CD. Inflammatory carcinoma; disease of the breast. Philadelphia,WB saunders, 1956;p488-498
141. Paradiso A, Tommasi S, Brandi M, Marzullo F, Simone G, Lorusso V, et al. Cell kinetics and hormonal receptor status I n inflammatory breast carcinoma. Comparison with locally advanced disease. Cancer 1989;64:1922-7
142. Turpin E, Bièche I, Bertheau P, Plassa LF, Lerebours F, de Roquancourt A, et al. Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer. Oncogene 2002;21:7593-7.
143. Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, Kau SW, Broglio KR, Gonzalez-Angulo AM, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. Cancer 2007;110:1436-44.
144. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. J Clin Oncol 2005;23:1941-50.
145. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? Oncology (Williston Park) 2007;21:673-87.
146. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, McNeese MD, Ames FC, Ross MI, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. Ann Surg Oncol 1997;4:452-61.
147. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. Cancer Chemother Pharmacol 1997;40:321-9.
148. Smoot RL, Koch CA, Degnim AC, Sterioff S, Donohue JH, Grant CS, et al. A Single-Center experience with inflammatory breast cancer, 1985-2003. Arch Surg 2006;141:567-73.

149. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. J Clin Oncol 2003;21:843-50.
150. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Clin Breast Cancer 2004;4:415-9.
151. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. Breast Dis 2005-2006;22:67-73.

08 제 4 장 재발 및 전이 유방암

4.1. 재발 및 전이 유방암의 정의

▶▶ 재발 암이란 유방암에 대한 근치적 치료 후 원발 병소인 유방과 그 주위 조직에서 다시 발생한 유방암을 말하며, 전이 유방암이란 원발 유방암의 치료와 관계없이 원격 장기에서 발견된 유방암을 말한다.

치료할 때는 유방암의 원발 병소를 치료함과 동시에 원격전이에 대한 국소치료와 전신치료를 고려해야 하며, 환자의 삶의 질을 향상시키기 위한 완화요법을 시행하게 된다. 치료 목표는 가능하다면 근치적 치료, 암 진행의 최대한 억제, 암 관련 증상의 완화, 생활 활동 능력 증진, 생존기간 연장, 삶의 질 향상이다.

치료방법은 국소 구역 재발과 전신전이에 따라 구분하며 국소 구역 재발의 치료는 수술, 방사선 치료와 국소 항암화학요법 등을 병합 사용한다. 국소 치료와 동시에 필요하면 전신 치료인 항암화학요법, 내분비 요법, 표적치료, bisphosphonate, 완화요법 등을 시행한다.

4.2. 국소구역 재발 (Locoregional recurrence)

▶▶ 국소재발이란 최초의 치료 후 동측 유방, 흉근, 피부에 암이 다시 발생하는 경우를 말하며 구역재발이란 동측 액와림프절, 쇄골 상부와 쇄골 하부 림프절, 내유림프절 등에 암이 발생하는 것을 말한다.

4.2.1. 국소구역 재발의 진단 검사

▶▶ 수술과 방사선 요법 후에 수술 반흔과 방사선으로 인한 염증소견이 국소재발과 비슷한 형태로 나타날 수 있기 때문에 유방촬영술을 시행하고, 필요에 따라 유방 확대 촬영술 및 유방초음파를 추가 할 수 있다. 만약 재발이 의심되면 조직검사를 시행하고 호르몬 수용체와 HER-2 상태도 확인하는 것이 치료에 도움이 된다. 국소 구역 재발한 환자에서 흉부 컴퓨터 단층 촬영은 매우 유용한 진단법이 될 수 있다[1]. 국소구역 재발이 있는 경우 재발 범위를 알아보고 동반된 원격전이 유무 등으로 병기를 결정하기위해 뼈 스캔, ^{18}F-FDG PET 를 시행할 수 있다[2~12](LE 2, GR B).

국소구역 재발의 진단	근거 수준	참고문헌
국소 구역 재발이 의심되면 ER, PR, HER-2 검사를 포함한 조직검사를 시행하고 전신재발을 확인하기 위하여 혈액검사와 흉부 엑스선 검사, 뼈 스캔, 흉부 및 복부 CT, ^{18}F-FDG PET등을 시행할 수 있다.	2	1-12

4.2.2. 국소구역 재발에 대한 수술 및 방사선 치료

▶▶ 최초 치료로 유방전절제술을 받았던 환자는 절제할 수 있다면 재발부위를 수술로 절제하고 방사선 치료를 시행한다. 수술적 절제는 절제 경계가 암세포 없이 깨끗한, 완전 절제를 목적으로 시행할 수 있다. 국소 재발한 종양의 육안 병소 완전 절제 후 방사선치료는 국소 제어율 (local control)을 의미 있게 증가시킨다[13~15](LE 1, GR A). 단, 흉부 방사선 치

료의 과거력이 있는 환자는 이전에 조사된 방사선량을 고려하여 방사선치료를 추가로 시행할 수 있다. 방사선 조사범위는 방사선치료 과거력이 없는 경우 전체 흉벽을 반드시 포함하며, 액와림프절, 내유림프절, 쇄골상림프절 등 주변 림프절을 포함할 수 있다[16](LE 2, GR A). 최초 치료로 유방보존술이 시행되었던 환자는 유방전절제술을 시행해야 하나[17,18](LE 1, GR A), 국소재발 병변이 매우 작아 유방보존술이 가능한 경우엔 선택된 환자에서 유방보존술을 시행할 수도 있다[19,20](LE 4, GR C). 유방보존술 후 국소재발은 방사선 치료를 시행하지 않는 것이 일반적이나 추가적으로 시행하는 경우 이전에 조사된 방사선량을 고려하여 시행할 수 있다.

국소 재발이 너무 광범위하여 완전 절제를 할 수 없는 경우, 방사선치료를 수술을 대신하는 목적으로 시행할 수 있으며 이 경우에도 높은 수준의 국소 제어율을 얻을 수 있다[21](LE 3, GR B).

4.2.3. 국소구역 재발에 대한 전신 치료

▶▶ 국소 구역 재발만 있는 환자라도 20~30%에서 원격전이가 먼저 발생하거나 동반하여 발생하고 많은 수에서 전신 전이를 하기 때문에 수술, 방사선 요법 등 국소치료와 함께 항암 화학요법, 내분비 요법, 표적 요법 등 전신치료를 적극적으로 고려해야 한다[22,23](LE 3, GR B). 특히 처음부터 전이성 재발로 나타난 경우와는 달리 적절한 국소제어로 완치를 기대할 수 있는 경우도 있기 때문에 항암화학요법을 적극적으로 고려해야 한다[24](LE 3, GR B).

국소구역 재발 치료	근거 수준	참고문헌
국소 구역 재발만 있더라도 20%-30% 환자에서 원격전이가 동반되어 발생하며 결국 전신 전이를 하는 경우가 많기 때문에 수술, 방사선 요법 등 국소치료와 함께 항암화학 요법, 내분비 요법, 표적 요법 등 전신치료를 적극적으로 시행해야 한다.	3	22-24

4.3. 전신 전이 (Systemic metastasis)

4.3.1. 전신 전이의 진단

▶▶ 전이 유방암 환자의 진단을 위해 시행해야 하는 검사로는 병력청취와 신체검사, 말초혈액검사, 혈소판검사, 간 기능검사, 흉부 엑스선 검사, 뼈 스캔, 증상이 있는 뼈나 뼈 스캔에서 이상소견이 있는 뼈의 엑스선 검사이다. 필요한 경우 복부 및 흉부 CT, ^{18}F-FDG PET[2~12](LE 3, GR B), 자기공명영상도 고려할 수 있다. 가능하면 첫 재발 부위의 조직검사를 시행하고 이전에 시행하지 않았다면 호르몬 수용체 검사(ER, PR)와 HER-2검사를 시행하는 것이 치료에 도움이 될 수 있다.

전신 전이 진단	근거 수준	참고문헌
전이 유방암 환자의 진단을 위해 병력청취와 신체검사, 말초혈액검사, 혈소판검사, 간 기능검사, 흉부 엑스선 검사, 뼈 스캔, 증상이 있는 뼈나 뼈 스캔에서 이상소견이 있는 뼈의 엑스선 검사를 시행하며 필요한 경우 복부 및 흉부 CT, ^{18}F-FDG PET, 자기공명영상도 고려할 수 있다.	2	2-12

4.3.2 전신 전이의 치료

▶▶ 유방암 진단 당시 전신 전이가 있을 때 유방전절제술을 통해 원발 병소의 종양을 제거함으로서 항암화학요법이나 내분비요법 등 전신치료의 효과를 높일 수 있고 생존율의 향상을 기대할 수 있다[25,26](LE 4, GR C). 전이유방암의 치료 목적은 생존 기간을 연장시키고 삶의 질을 향상시키는 것이다. 따라서 독성이 적은 치료법이 권장되나 젊은 여성의 유방암 비율이 높은 한국의 현실을 감안하면 적극적인 항암화학요법도 고려해 볼만 하다. 그러나 전이 병변이 광범위하지 않고 호르몬 수용체 양성인 합리적인 경우엔 독성이 적은 내분비 치료가 항암화학요법보다 우선적으로 선택될 수 있다[27](LE 3, GR B). 전이 유방암 환자는 처음부터 뼈 전이가 있는가와 호르몬 수용체 및 HER-2 상태에 따라 치료 지침을 나눌 수 있다.

4.3.3. 전신 전이의 내분비 요법

▶▶ 재발 및 전이 유방암 환자에서 내분비요법을 먼저 고려할 수 있는 경우는 ER이나 PR 양성, 뼈 또는 연부 조직 단독전이, 국소 화된 무증상 내부 장기전이 등이다. 이전에 내분비요법을 시행 받은 폐경 전 재발 환자에게는 난소기능 억제제인 황체형성호르몬 분비호르몬유사체 GnRH agonist를 단독 또는 항에스트로겐제와 병용 투여하거나[28](LE 1, GR A), 수술이나 방사선조사를 통한 난소절제술을 시행할 수 있으며, 프로게스테론제, 안드로겐제와 고용량 에스트로겐제를 사용할 수 있다[29,30](LE 1, GR A). 항에스트로겐 fulvestrant는 이전에 항에스트로겐 치료를 받은 폐경 후 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암 환자에게 사용할 수 있다. Fulvestrant는 tamoxifen의 에스트로겐 유사 작용이 적고 매달 둔부 근육 주사가 가능해 내약성이 좋다. Fulvestrant는 적어도 이전에 내분비요법으로 병이 진행되었던 환자에서 anastrozole 만큼 효과적이다[31~35](LE 1, GR A).

이전에 내분비요법을 시행 받은 폐경 후 재발 환자에게는 AI(Anastrozole, letrozole, and exemestane), 순수 항에스트로겐(fulvestrant), 프로게스테론제(Megesterol acetate), 안드로겐제(Fluoxymesterone), 고용량 에스트로겐제(Ethinyl estradiol) 등을 사용할 수 있다[36~38](LE 1, GR A). 이전에 내분비요법을 시행 받지 않은 폐경 전 재발 및 전이 유방암 환자에게는 항에스트로겐제를 단독 투여하거나 GnRH agonist와 병용 투여하거나 수술 및 방사선 난소절제술, 프로게스테론제(Megesterol acetate), 고용량 에스트로겐제(Ethinyl estradiol) 등을 시행할 수 있다. 폐경 후 재발 및 전이 유방암 환자에게는 선택적 AI를 투여하거나 항에스트로겐제를 사용할 수 있다. 내분비요법에 반응하는 유방암 환자는 재발하거나 전이가 발생하면 추가적인 내분비요법으로 효과를 볼 수 있으며, 특히 병소의 감소나 안정화되는 양상을 보이면 지속적으로 투여해야 한다.

전신전이 내분비 요법	근거 수준	참고문헌
전신전이 발생 시 암의 치료보다는 생존기간의 연장, 삶의 질 향상이 더 중요하다. ER 양성이면서 전신전이가 광범위 하지 않고, 내부 장기에 전이가 없는 환자에서는 우선적으로 내분비 요법을 시도할 것을 권장한다.	2	27
내분비 요법으로 사용되는 약제는 tamoxifen, AI가 대표적이고 3번의 서로 다른 약제를 시도한 후에도 병이 진행하거나 반응이 없는 경우에는 항암화학요법이나 표적 치료를 고려하는 것이 바람직하다.	1	28-38

4.3.4. 전신 전이의 항암화학요법

▶▶ 재발 및 전이 유방암 환자에서 항암화학요법의 치료 목표는 근치, 생존 연장, 암 진행 억제, 삶의 질 향상, 증상 완화이며, 반응율, 병의 진행 기간 time to progression, 생존율, 독성, 삶의 질 등에 따라 효과를 판정한다. 항암화학요법은 호르몬 수용체 음성이면서 전이가 뼈나 연부 조직에만 국한되지 않는 경우, 증상이 있는 내부 장기 전이가 있는 경우, 호르몬 수용체 양성이나 이전 호르몬 치료에 반응이 없었던 경우 등에서 시행해야 한다. 한 가지 약제를 사용하는 것보다 두 가지 이상의 약제를 사용하는 것이 객관적인 반응율을 높이고 병의 진행 기간을 늘일 수 있다. 그러나 병합요법은 단일제를 순차적으로 사용하는 것보다 독성이 많이 나타나고 생존율에 큰 차이가 없다[39~42](LE 2, GR A). 일반적으로 재발 및 전이 유방암에서 표준 임상 치료 지침은 병의 진행이 있을 때까지 1차 항암화학요법을 계속하는 것이다. 병이 진행하기 전 항암화학요법의 부작용들이 심하게 나타나면 약의 용량을 줄이거나 사용을 중단해야 한다. 재발 및 전이 유방암에서 지속적 항암화학요법이 단기 항암화학요법보다 병의 진행이 없는 생존 progression-free survival을 증가시킨다는 증거는 있지만 충분하지 않고, 전체 생존율의 차이는 미약하기 때문에 항암화학요법의 기간은 전반적인 삶의 질에 미치는 영향들을 고려하여 결정되어야 한다[43,44](LE 2, GR A).

➔ 현재 많이 사용되는 1차 단독요법 항암제

Doxorubicin,
Epirubicin,
Pegylated liposomal doxorubicin,
Paclitaxel,
Albumin-bound paclitaxel
Docetaxel,
Capecitabine,
Vinorelbine,
Gemcitabine

➔ 많이 사용되는 1차 병합 요법 항암제

FAC/CAF(Cyclophosphamide+doxorubicin+5-Fluorouracil),
FEC(5-Fluorouracil+epirubicin+cyclophosphamide),
AC(Doxorubicin+ cyclophosphamide),
EC(Epirubicin+cyclophosphamide),
AT(Doxorubicin+docetaxel/paclitaxel),
ET(Epirubicin+docetaxel/paclitaxel),
CMF(Cyclophosphamide+methotrexate+5-Fluorouracil),
Capecitabine+docetaxel/paclitaxel,
Gemcitabine+docetaxel/paclitaxel,
Vinorelbine+docetaxel/paclitaxel,
Vinorelbine+epirubicin,
Vinorelbine+5-FU,
Gemcitabine+ vinorelbine

다른 효과적인 약제로는 cisplatin, carboplatin, 경구 etoposide, vinblastine, fluorouracil 지속 투여가 있다. 경구 5-Fluorouracil은 조기 유방암과 재발 및 전이 유방암에서 광범위하게 사용되고 있으며, 단독 또는 다른 항암제들과 병용 투여할 수 있다

[47~59](LE 2, GR A).

이전 항암화학요법으로 CMF 보조요법 후 재발하거나 전이된 유방암 환자에게는 FAC/FEC, AC/EC, docetaxel 단독 또는 병합용법, paclitaxel 단독 또는 병합용법, capecitabine 단독 또는 병용요법을 시행할 수 있다. 이전에 anthracycline 보조용법을 받은 후 재발되거나 전이된 유방암 환자에게는 단독 요법으로 paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, capecitabine 등을 사용할 수 있고, 병용요법으로 paclitaxel+capecitabine, paclitaxel+ vinorelbine, paclitaxel+ carboplatin(cisplatin), paclitaxel+ ifosfamide, docetaxel+ capecitabine, docetaxel+ vinorelbine, gemcitabine+ vinorelbine, gemcitabine+ paclitaxel, gemcitabine+ docetaxel, CMF 등을 사용할 수 있다.

병용요법의 원칙은 각 항암제의 교차 내성이 없어야 하고, 각 항암제의 전체 용량을 투여해야 하며, 각 항암제를 병용 투여했을 때 치료효과가 상승한다는 증거가 있어야 하고, 각 항암제의 독성이 증가하지 말아야 한다.

전이 유방암에서 1차 항암화학요법으로 paclitaxel을 단독투여와 bevacizumab과의 병용투여를 비교했을 때 bevacizumab과의 병용 투여가 paclitaxel 단독 투여에 비해 병의 진행이 없는 생존율은 우수하지만 전체 생존율에서 의미 있는 차이는 없었다[60](LE 2, GR A). 연속적인 3번의 항암화학요법에 반응이 없는 경우나 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 수행도가 3 이상인 경우 완화 또는 고식적 요법만을 시행할 수 있다(LE 2, GR A).

전신전이 항암화학요법	근거 수준	참고문헌
항암화학요법은 단일 약제사용보다는 두 가지 이상의 약제를 사용이 객관적인 반응율을 높이고 병의 진행 기간(time to progression)을 늘일 수 있지만 병합요법은 단일 약제를 순차적으로 사용하는 것보다 독성이 많다.	2	39–42
전이 유방암에서 지속적 항암화학요법이 단기 항암화학요법보다 병의 진행이 없는 생존율(progression-free survival)을 증가시킨다는 증거는 있지만 충분하지 않고, 전체 생존율의 차이는 미약하기 때문에 항암화학요법의 기간은 전반적인 삶의 질에 미치는 영향들을 고려하여 결정되어야 한다.	2	43, 44

4.3.5. 재발 및 전신 전이의 표적치료

▶▶ 재발 및 전이 유방암 환자에서 조직의 HER-2 검사가 FISH 양성이거나 IHC 3+ 라면 HER-2 표적치료가 권장되고 FISH에서 음성이고 IHC 0, 1+ 이면 HER-2 표적치료의 반응율은 매우 낮고 trastuzumab이나 lapatinib의 사용은 권장되지 않는다[61~66](LE 2, GR A). 재발 및 전이 유방암 환자에서 HER-2 IHC 3+ 이거나 FISH 양성인 경우 paclitaxel과 trastuzumab의 병용요법[57~59](LE 2, GR A)과 docetaxel, vinorelbine, platinum 계열과 trastuzumab의 병용요법이 효과적이다. 그러나 doxorubicin/cyclophosphamide와 trastuzumab을 병용한 환자 중 27% 정도에서 심기능 이상이 관찰되어 상당한 치료 위험률이 있다[69~72](LE 2, GR A). Capecitabine과 lapatinib 병용요법은 HER-2 양성인 재발 및 전이 유방암 환자에서 또 다른 효과적인 치료법이 될 수 있다[62](LE 2, GR A). 제3상 연구에서 이전에 anthracycline, taxane, 그리고 trastuzumab을 투여 받았던 재발 및 전이 유방암환자에서 진행하는 경우 capecitabine 단독요법과 lapatinib과 capecitabine 병합요법을 비교했을 때 병 진행기간은 capecitabine 단독 투

여 군에 비해 capecitabine, lapatinib 병합 투여 군이 길어 효과를 기대할 수 있다[73](LE 2, GR A).

전신 전이 표적치료	근거 수준	참고문헌
전이 유방암에서 조직의 HER-2 검사가 FISH 양성이거나 IHC 3+라면 HER-2 표적치료가 권장되고 항암제와 trastuzumab, lapatinib 병용요법으로 치료효과를 얻을 수 있다.	2	61-66

4.3.6. 뼈 전이에서 Bisphosphonate 치료

▶▶ 뼈 전이, 특히 파골성 뼈 전이가 있지만 여명이 3개월 이상으로 예상되고 creatinine 수치가 3.0 mg/dL 이하인 경우인 유방암 환자에게 bisphosphonate를 칼슘제제, 비타민 D와 병용 투여한다[74,75](LE 1, GR A). 뼈 전이가 있는 유방암 환자에서 bisphosphonate 투여는 뼈 관련 합병증 및 뼈 전이로 인한 통증과 병적 골절을 감소시켜[76], 이로 인한 수술 및 방사선 치료를 줄일 수 있다. 또한 항암화학요법이나 내분비요법을 시행할 때 진통제 투여를 감소시키는 효과가 있다[77](L1, G A). Bisphosphonate의 유방암 환자 치료 적응증은 단순 방사선 검사에서 파골 병소를 보이는 경우, 또는 CT나 MRI로 뼈 파괴가 명확히 입증된 경우에 뼈 전이 합병증을 감소시키기 위해 사용된다. 일단 bisphosphonate를 사용하게 되면 환자의 전체 수행 상태가 악화되기 전까지는 bisphosphonate를 계속 사용하는 것이 권장된다. 새로운 뼈 관련 합병증의 나타난 후에도 bisphosphonate의 사용은 효과적일 수 있고 bisphosphonate를 중단해야 할 뚜렷한 근거는 없다[74](LE 2, GR A). 장기간의 IV bisphosphonate 사용에서 턱의 뼈 괴사가 보고되고 있어 항암치료 중이거나 스테로이드를 사용하고 있거나 구강질환이 있는 경우는 bisphosphonate 사용 전후로 구강관리를 권장한다[78,79](LE 3, GR B). Bisphosphonate는 다른 전신요법 (내분비요법, 항암화학요법, 생물학적 요법)과 같이 사용할 수 있다. 신독성이 있어 매 투약시 혈청 creatinine level 측정이 필수적이며 신기능이 감소하였을 때는 약용량을 감량하든지 투약을 중단해야 한다[82](LE 1, GR A). 현재 사용되고 있는 bisphosphonate 제제별 투여 방법으로 하루에 clodronate 1,600~3,200mg 경구 투여, 3~4주 간격으로 pamidronate 90mg 2시간 정맥 투여, 3~4주 간격으로 ibandronate 6mg 15~30분 정맥 투여, 하루에 ibandronate 50mg 경구 투여, 3~4주 간격으로 zoledronic acid 4mg 15분 정맥 투여가 사용되고 있다[80~82](LE 1, GR A).

뼈 전이 치료	근거 수준	참고문헌
뼈 전이가 있는 경우 bisphosphonate 사용으로 뼈에 관련된 합병증이나 뼈 전이로 인한 통증을 줄일 수 있다.	1	74-77

4.4. 완화 요법 또는 고식적 요법

▶▶ 재발 및 전이 유방암 환자의 치료에서 우선적으로 고려해야 할 것은 삶의 질이다. 오심, 피로, 동통과 같은 증상을 완화시키고 암으로 인한 합병증 발생을 예방하거나 지연시켜 사회 활동을 유지하고 심리적 안정을 찾을 수 있게 도와주는 치료를 완화요법이라 하고 전신항암치료 자체가 완화요법에 포함될 수 있다. 완화 요법의 목적은 환자의 증상 완화, 정신적, 종교적 지지와 더불어 삶의 질을 향상 시키는 것이며 전이 유방암 환자 전체가 대상이 된다. 전이 유방암 환자에서 전신항암치료와 완화요법은 동시에 이루어져야 하며 암

이 진행될수록 전신항암치료의 역할은 감소되고 완화요법의 역할은 증대된다. 적극적인 완화요법을 고려할 수 있는 경우는 신체 수행도가 감소된 경우(ECOG ≥ 3 혹은 Kornofsky 신체 수행도 ≤ 50), 고칼슘혈증, 중추신경계 전이, 상대정맥 증후군, 척수압박, 영양실조(Cachexia), 악성 흉액질, 간 부전, 신부전, 중증질환 동반 등이다[83,84](LE 3, GR B). 완화요법을 위한 사전 평가는 항암 치료의 이득과 위험도, 신체 증상, 사회 정신적 고통, 개인적인 목표와 기대, 교육과 정보의 수준, 치료에 영향을 미치는 문화적 요소 등이다[85~87](LE 3, GR B). 또한 환자의 증상을 세밀하게 파악하여, 환자와 가족이 우선순위를 치료와 삶의 질 향상 중 어느 쪽에 두고 있는지 충분한 대화로 확인하고 사회적, 재정적 상태도 고려해야 한다. 완화요법과 병행하는 항암치료의 목적은 근치가 아닌 생명의 연장과 증상의 완화이며, 항암화학요법, 방사선 요법, 내분비요법, 면역요법 등이 있다. 완화요법에는 통증, 식욕부진, 쇠약감, 오심, 구토, 불면증, 호흡곤란, 우울, 불안 같은 증상 치료와 더불어 정신적, 사회적, 영적 지지, 사후를 대비한 사전관리계획, 호스피스 의뢰, 진정제 투여가 포함 된다[88~91].

4.4.1. 외부 방사선 또는 방사성 동위원소를 이용한 완화 요법

▶▶ 방사선 요법의 적응증에는 뇌전이 척수 압박, 뼈 전이, 동통을 유발하는 연부 조직전이, 소화기 폐쇄, 요로 폐쇄, 담도 폐쇄, 기도 폐쇄, 조절되지 않는 암성 출혈 등이 있다. 전이부위에 따른 완화 목적 또는 치료 목적의 방사선치료는 다음과 같다.

● 척수압박 (Spinal cord compression) 척수 압박이 발생하면 스테로이드를 전신 투여한 후 수술적 치료를 시행한 경우, 방사선치료를 추가하고[92](LE 3, GR B). 수술적 치료를 하지 않은 경우, 방사선치료를 즉시 시행한다[93](LE 3, GR B). 이때 방사선치료는 증상 완화 측면에서 수술과 동일한 효과를 가지며, 특히 방사선 치료 전에 보행 가능하고, 방광 또는 배변 기능을 유지하고 있던 경우에 가장 양호한 신경학적 결과를 얻을 수 있다[94,95] (LE 3, GR B).

● 뼈 전이 (Bony metastases) 고식적 방사선치료는 뼈 전이로 인한 통증 등의 증상 완화에 매우 효과적이다[96]. 방사선치료는 8Gy 1회, 4Gy 5회, 3Gy 10회 등이 흔히 시행되고, 이들 사이의 통증 완화 차이는 없다[97](LE 2, GR A). 긴 뼈 등의 뼈 전이가 우려되는 경우, 정형 외과적 내고정(internal fixation) 등을 한 후 방사선치료를 시행할 수 있다. 이때 방사선치료의 목적은 통증 완화 및 종양의 국소적 제어 등이다. 항암화학요법 혹은 내분비요법에 반응하지 않는 광범위한 뼈 전이가 있는 환자에서 반신방사선치료 (hemibody radiation therapy)를 고려할 수 있다[98](LE 3, GR B). 또한 스트론튬(Sr−89) 등을 이용한 전신 방사성동위원소 치료도 뼈 전이에 의한 통증 완화에 유용하다[99,100](LE 3, GR B).

● 뇌전이 (Cerebral metastases) 단일 혹은 제한된 숫자의 뇌전이가 있는 경우 외과적 절제 수술 및 전뇌방사선치료 또는 방사선수술 (radiosurgery)을 시행한다[101~104](LE 2, GR A). 이때 방사선수술은 1회 혹은 분할 뇌정위적 방사선수술 (fractionated stereotactic radiosurgery)을 시행할 수 있으며, 외과적 절제 수술을 대체하여 시행할 수 있다[105]. 다수의 뇌전이가 있으면 뇌전이로 인한 증상 완화를 목적으로 전뇌방사선치료를 시행한다[106,107](LE 2, GR A). 전뇌방사선치료는 3Gy씩 10회가 가장 보편적이나, 8Gy 1회, 2Gy 20회 등도 사용되고, 이들 사이의 증상 완화 혹은 병소 진행 기간 time to disease progression 등의 차이는 없다[107~109](LE 2, GR A). 그러나 고용량의 방사선 치료는 부작용

이 심해 특별한 경우 외에는 잘 사용되지 않는다.

완화요법 시행 후 결과에 따라 치료방향을 수정하게 되는데 죽음을 지연 시키지 않으면서 증상이 개선되고 환자의 삶의 질이 좋아졌다면 바람직한 결과로 판단하여 치료를 지속한다. 반대로 환자 상태가 악화되면 치료를 재평가하여 치료를 중단하거나 강화된 완화요법, 호스피스 의뢰를 고려한다.

완화요법	근거 수준	참고문헌
적극적인 완화 요법을 고려할 수 있는 경우는 신체 수행도가 감소된 경우(ECOG≥3 혹은 Kornofsky 신체 수행도≤50), 고칼슘혈증, 중추신경계 전이, 상대정맥 증후군, 척수압박, 영양실조(Cachexia), 악성 흉액질, 간 부전, 신부전, 중증질환 동반 등이다	1	83, 84

4.5. 암 통증의 치료

▶▶ 재발 및 전이 유방암 환자에서 발생하는 암통증을 치료하기 위해서는 통증의 강도, 위치, 원인을 파악해야 하고 통증의 양상이 체간통, 내장통, 신경병통 중 어느 것에 해당하는지 확인해야 한다[110]. 암 환자의 응급 상태를 나타내는 통증의 원인은 골절, 뇌전이, 경막외 전이나 연수막 전이, 척수 압박, 감염 등이며, 이러한 통증의 원인을 확인하면 신속하게 진통제와 수술, 방사선 요법[111], 스테로이드 투여 같은 원인치료를 시행해야 한다(LE 2, GR B). 종양학적 응급 상태와 무관한 통증은 강도에 따라 치료방향을 결정하는데[112] 동통등급이 1~3인 환자는 비스테로이드소염제 nonsteroidal antiinflammatory drug; NSAID 또는 acetaminophen, 속효성 마약진통제, 항구토제, 보조진통제를 필요에 따라 병용한다.

동통등급 4~6인 환자는 속효성 경구 마약진통제, 항구토제, 진통보조제를 투여하며 강도가 심한 동통 등급인 7~10인 환자는 속효성 경구 또는 경정맥 마약 진통제, 항구토제와 진통보조제를 투여한다[113~116](LE 1, GR A). 종양학적 응급상태와 무관한 통증치료 이후에는 반드시 통증에 대한 재평가를 하여 용량을 조절하고, 응급상태로 인한 통증이 아닌 것을 확인해야 한다. 통증이 사라지지 않으면 4시간 마다 속효성 마약진통제의 경구 투여나 경정맥 연속 투여를 고려해야 하고 이에 반응하지 않으면 지속적인 마약진통제로 대체한다[116](LE 2, GR A).

진통제는 ibuprofen, nonacetylated salicylate, 선택적 COX-2 억제제, acetaminophen 같은 NSAID와 마약진통제를 사용하며, 진통보조제로 항우울제, 항경련제, bisphosphonate를 병용 투여 할 수 있다[117~118](LE 3, GR B). 마약진통제의 부작용으로 변비, 오심, 구토, 진정작용이 있으며 이에 대한 적절한 예방과 치료가 필요하다. 마약진통제 사용 후 나타나는 변비는 수분섭취, 식이섬유 섭취, 운동, 하제나 대변 완화제 투여로 예방할 수 있으며, 부작용이 발생하면 마약진통제의 감량, 보조진통제 투여, 하제 투여로 치료한다. 변비가 지속적으로 발생하면 MgO, bisacodyl, lactulose, sorbitol, metoclopromide, 관장, neuroaxial 진통제 또는 신경차단 치료를 고려한다[119](LE 3, GR B). 마약진통제 부작용인 오심, 구토는 예방이 중요하며 발생하면 prochloroperazine, thioethylperazine, haloperidol, metoclopromide 투여로 치료하고 이에 반응하지 않고 오심이나 구토가 지속될 때는 세로토닌 길항제, 마약진통제 교체나 감량, 보조진통제, neuroaxial 진통제나 신경차단 치료를 고려한다. 마약진통제로 인한 진정작용은 마약진통제를 감량하거나 소량씩 자주 투여하여 예방한다[120](LE 2, GR A). 잘 조절 되지 않는 만성 통증이 발생하면 국소 마약진통제투여나 신경파괴를 고려할 수 있는데 국소마약진통제는

경막외, 척수강내, 국소 신경총에 투여 할 수 있고, 신경차단술, 신경용해술 같은 신경파괴술을 시행할 수 있으며, 필요에 따라 경피적 척추 성형술를 시행할 수도 있다[121~123](LE 4 GR C).

암통증 치료	근거 수준	참고문헌
암 환자에서 응급 통증의 원인은 골절, 뇌전이, 경막외 전이나 연수막 전이, 척수 압박, 감염 등이며, 이러한 통증의 원인이 확인되면 신속하게 진통제와 수술, 방사선 요법, 스테로이드 투여 등의 방법으로 치료를 해야 한다.	2	110–112
통증은 강도에 따라 NSAID 또는 acetaminophen, 속효성 경구 혹은 정맥 항구토제, 보조 진통제를 필요에 따라 사용한다.	1	113–118

표 4-1. 재발 및 전이 유방암 치료에 사용되는 대표적 항암제 – 단독요법

1) Doxorubicin 60–75mg/m² IV	3주마다 반복
2) Doxorubicin 20mg/m² IV	1주마다 반복
3) Epirubicin 60–90mg/m² IV	3주마다 반복
4) Pegylated liposomal encapsulated Doxorubicin 50mg/m² IV	4주마다 반복
5) Paclitaxel 175mg/m² IV 3시간동안	2주마다 반복
6) Paclitaxel 80mg/m² IV 1시간동안	1주마다 반복
7) Docetaxel 60–100mg/m² IV 1시간동안	3주마다 반복
8) Docetaxel 40mg/m² IV 1시간동안	매주, 6주 뒤 2주 휴식 다시 반복
9) Vinorelbine 25mg/m² IV	1주마다 반복
10) Capecitabine 1000–1250 mg/m² 경구 매일 2회 2주 동안	3주마다 반복
11) Gemcitabine 800–1200mg/m² IV 1,8,15일째 투여	4주마다 반복
12) Albumin-bound paclitaxel 250 mg/m² IV 30분 동안	3주마다 반복

표 4-2. 재발 및 전이 유방암치료에 사용되는 대표적인 항암제– 병합요법

1) CAF Cyclophosphamide 100mg/m² 경구 1–14일 Doxorubicin 30mg/m² IV 1, 8일 5–Fluorouracil 500mg/ m² IV 1, 8일	4주마다 반복
2) FAC 5–Fluorouracil 500mg/ m² IV 1, 8일 Doxorubicin 50mg/m² IV 1일 Cyclophosphamide 500mg/m² IV 1일	3주마다 반복
3) AC Doxorubicin 60mg/m² IV 1일 Cyclophosphamide 600mg/m² IV 1일	3주마다 반복
4) CMF Cyclophosphamide 100mg/m² 경구 1–14일 Methotrexate 40mg/m² IV 1, 8일 5–Fluorouracil 600mg/m² IV 1, 8일	4주마다 반복

5) DX	3주마다 반복
Docetaxel 75mg/m² IV 1일	
Capecitabine 950mg/m² 경구 1-14일, 하루 2번	
6) GT	3주마다 반복
Paclitaxel 175mg/m² IV 3시간동안 1일	
Gemcitabine 1250mg/m² IV 1, 8일	
7) FEC	4주마다 반복
5-Fluorouracil 500mg/m² IV 1, 8일	
Epirubicin 50mg/m² IV 1, 8일	
Cyclophosphamide 400mg/m² IV 1, 8일	

표 4-3. 재발 및 전이 유방암 치료에 사용하는 대표적 항암제-HER 표적치료 포함

1) Trastuzumab 단독요법	
Trastuzumab 4mg/m² IV 90분 동안, 1일	
이어서 Trastuzumab 2mg/m² IV 30분 동안, 8일	
또는	
Trastuzumab 8mg/m² IV 90분 동안, 1일	
이어서 Trastuzumab 6mg/m² IV 90분 동안, 8일	매주반복
2) Trastuzumab과 단독 항암화학요법	
Trastuzumab component plus	
Paclitaxel 175mg/m² IV 3시간 동안	매주반복
Paclitaxel 80~90mg/m² IV 1시간 동안	
Docetaxel 80~100mg/m² IV 30분 동안	
Docetaxel 35mg/m² IV 30분 동안	3주마다 반복
3) Trastuzumab과 병합 항암화학요법	매주반복
① PCH	3주마다 반복
Trastuzumab component plus	매주반복
Carboplatin AUC 분당 6mg/m² IV, 1일	
Paclitaxel 175mg/m² IV 3시간 동안, 1일	3주마다 반복
② weekly TCH	
Trastuzumab component plus	
Carboplatin AUC 분당 2mg/m² IV,	
Paclitaxel 80mg/m² IV 1시간 동안,	매주 반복
4) Bevacizumab과 항암화학요법	
Paclitaxel 90mg/m² IV 1시간동안 1,8,15일	
Bevacizumab 10mg/kg IV 1, 15일	4주마다 반복
5) Lapatinib과 항암화학요법	
Capecitabine 1000mg/m² 경구 하루 2번 1-14일	
Lapatinib 1250mg 경구 매일 한번 3주 동안	3주마다 반복

⊙ 참고문헌

1. Cheng JC, Cheng SH, Lin KJ, Jian JJ, Chan KY, Huang AT. Diagnostic thoracic computed tomography in radiotherapy for locoregional recurrent breast carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:607-613.
2. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. Breast Cancer Res Treat 2005;90:105-12.
3. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. J Clin Oncol 1998;16:3375-9.
4. Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:1253-8.
5. Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J, Kumnig G, Igerc I, Mikosch P, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging. Investigative radiology 2003;38:250-6.
6. Lind P, Igerc I, Beyer T, Reinprecht P, Hausegger K. Advantages and limitations of FDG PET in the follow-up of breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31(Suppl 1):S125-34.
7. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ, et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D- glucose. J Comput Assist Tomo 1993;17:582-9.
8. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, von Schulthess GK, Goerres GW. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. J Cancer Res Clin 2003;129:147-53.
9. Suárez M, Pérez-Castejón MJ, Jiménez A, Domper M, Ruiz G, Montz R, et al. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. Q J Nucl Med 2002;46:113-21.
10. Liu CS, Shen YY, Lin CC, Yen RF, Kao CH. Clinical impact of [(18)F]FDG-PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptomatically elevated tumor marker serum levels: a preliminary report. Jpn J Clinical Oncol 2002;32:244-7.
11. Goerres GW, Michel SC, Fehr MK, Kaim AH, Steinert HC, Seifert B, et al. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. Eur Radiol 2003;13:1635-44.
12. Santiago JF, Gonen M, Yeung H, Macapinlac H, Larson S. A retrospective analysis of the impact of 18FDG PET scan son clinical management of 133 breast cance rpatients. Q J Nucl Med Mol Imaging 2006;50:61-7.
13. Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W, Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4):CD002195.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. N Engl J Med 1995;335:1444-55.
15. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995;333:1456-61.
16. Sorlin LJ, Harris EE, Orel SG, Glick, JH. Local-regional recurrence after breast conservation treatment or mastectomy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al, eds. Diseases of the breast. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2004;67:1067-87.
17. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:851-8.

18. Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 1993;11:44-8.
19. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:845-51.
20. Kurtz JM, Jacquemier J, Amlric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, et al. is breast conservation after local recurrence feasible? Eur J Cancer 1991;27:240-4.
21. Huston TL, Simmoms RM. Locally recurrent breast cancer after conservation therapy. Am J Surg 2005;189:229-35.
22. Janjan NA, McNeese MD, Buzdar AU, Montague ED, Oswald MJ. Management of locoregional recurrent breast cancer. Cancer 1986;58:1552-6.
23. Tennvall-Nitty L, Tenegrup I, Landberg T. The total incidence of loco-regional recurrence in a randomized trial of breast cancer TNM stage. Acta Oncol 1993;32:641-6.
24. Fredriksson I, Lijegren G, Palm Sjovall M, Emdin SO, Palm-Sjövall M, Fornander T, et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery-a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. Eur J Cancer 2002;38:1860-8.
25. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data. Ann Surg Oncol 2007;14:2187–94.
26. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. Annals of surgery 2008;274:732-8.
27. Wael Harb, George W, Sledge JR. Treatment decision process in metastatic breast cancer. The Breast: Comprehensive management of benign and malignant disorders 2004;69:1336-7.
28. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R; Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001;19:343-53.
29. Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? Oncologist 2004;9:507-17.
30. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blinded, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine theraphy. Results of a North American trial. J Clin Oncol 2002;20:3386-95.
31. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002;20:3396-403.
32. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, et al. fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer 2003;98:229-38.
33. Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, et al. Phase III, multicenter, double-blind,

randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. J Clin Oncol 2001;19:3357-66.

34. Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol 2000;18:3748-57.
35. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001;19:2596-606.
36. Howell A, Pippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. Cancer 2005;104:236-9.
37. Howell A, Osborne CK, Morris C, Wakeling AE. ICI 182,780 (Faslodex): development of a novel, "pure" antiestrogen. Cancer 2000;89:817-25.
38. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22:1605-13.
39. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;2:CD3372.
40. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial do doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial(E1193). J Clin Oncol 2003;21:588-92.
41. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja D, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-23.
42. Albain K, Nag S, Calderillo-Ruiz J, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Global phaseIII study of gemcitabine plus paclitaxel(GT) vs. paclitaxel(T) as frontline therapy for metastatic breast cancer(MBC): First report of overall survival[meeting abstract]. J Clin Oncol 2004;22:14s(July 15 suppl). Abstract 510.
43. Muss HB, Case LD, Richards F, 2nd, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. N Engl J Med 1991;325:1342-48.
44. Falkson G, Gelman R, Pandy K, Osborne CK, Tormey D, Cummings FJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. J Clin Oncol 1998;16:1669-76.
45. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005 ;23:7794-803.
46. Mark Harries, Paul Ellis, Peter Harper. Nanoparticle Albumin–Bound Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2005:23;7768-71.
47. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5434-6.
48. Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a

randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol 2003;21:968-75.
49. Alba E, Martín M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. J Clin Oncol 2004;22:2587-93.
50. Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Cervantes G, Mauriac L, Van Hazel G, et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. Clin Breast Cancer 2004;5:273-8.
51. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol 2007;8(3):187-9.
52. Ghersi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD003366.
53. Keller AM, Mennel RG, Georgoulias VA, Nabholtz JM, Erazo A, Lluch A, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:6260; author reply 6261.
54. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, Andersen J, Sjöström J, Kjaer M.; Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). J Clin Oncol 2004 ;22:2313-20.
55. Bonneterre J, Roché H, Monnier A, Guastalla JP, Namer M, Fargeot P, et al. Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. Br J Cancer 2002;87:1210-5.
56. Namer M, Soler-Michel P, Turpin F, Chinet-Charrot P, de Gislain C, Pouillart P, et al. Results of a phase III prospective, randomized trial, comparing mitoxantrone and vinorelbine (MV) in combination with standard FAC/FEC in front-line therapy of metastatic breast cancer. Eur J Cancer 2001;37:1132-40.
57. Khoo KS, Manzoor Zaidi SH, Srimuninnimit V, Song S, Nair R, Ngelangel CA, et al. Gemcitabine and split-dose paclitaxel or docetaxel in metastatic breast cancer: a randomized phase II study. Eur J Cancer 2006;42:1797-806.
58. Leonard R, O'Shaughnessy J, Vukelja S, Gorbounova V, Chan-Navarro CA, Maraninchi D, et al. Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? Ann Oncol 2006;17:1379-85.
59. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-23.
60. Miller KD, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357:2666-76.
61. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733-43.
62. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Romond E, Hiller W, Park K, et al. Real-world performance of HER2 testing—National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. J Natl Cancer Inst 2002;76(suppl):S31.
63. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Martino S, Kaufman PA, Lingle WL, et al. HER2 testing by local, central,

and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. J Clin Oncol 2006;24:3032-38.

64. Carlson RW, Moench SJ, Hammond MEH, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. J Natl Compr Canc Netw 2006;4(suppl 3):S1-22.
65. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist Guideline Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:118-45.
66. Roche PC, Suman VJ, Jenkins RB, Davidson NE, Martino S, Kaufman PA, et al. Concordance between local and central laboratory HER2 testing in the breast intergroup trial N9831. J Natl Cancer Inst 2002;94:855-7.
67. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999;17:2639-48.
68. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-92.
69. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab ad a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:719-26.
70. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002;20:1215-21.
71. Bengala C, Zamagni C, Pedrazzoli P, Matteucci P, Ballestrero A, Da Prada G, et al. Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) Group. Cardiac toxicity of trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study. Br J Cancer 2006;94:1016-20.
72. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol 2006 ;24:4107-15.
73. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008 Jan 11 [Epub ahead of print]
74. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:4042-57.
75. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD003474.
76. Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates. J Pain Symptom Manage 2007;33:462-72.
77. Verì A, D'Andrea MR, Bonginelli P, Gasparini G. Clinical usefulness of bisphosphonates in oncology: treatment of bone metastases, antitumoral activity and effect on bone resorption markers. Int J Biol Markers 2007;22:24-33.
78. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory

conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. J Natl Cancer Inst 2007;99:1016-24.
79. Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 2005;353(1):99-102.
80. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. Cancer 2001;91:1191-200.
81. Cameron D, Fallon M, Diel I. Ibandronate: its role in metastatic breast cancer. Oncologist 2006;11:27-33.
82. Von Moos R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. Oncologist 2005;10 Suppl. 1:19-24.
83. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care version 1, 2007
84. ASCO Task Force. Cancer care during the last phase of life. J Clin Oncol 1998;16:1986-96.
85. Berger A, Portenoy RK, Weissman DE, et al. Practice and Principles of Supportive Oncology. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1998.
86. Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, et al. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford: Oxford University, 1998.
87. Emanuel LL, von Gunten CF, Ferris FD. The Education for Physicians on End-of-Life Care(EPEC) Curriculum. Princeton: The Robert Wood Johnson Foundation, 1999.
88. Coates A, Gebski V, Signorini D, Murray P, McNeil D, Byrne M, et al. Prognostic value of quality of life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group. J Clin Oncol 1992;10:1833-38.
89. Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. Health Psycho 1995;14:101-8.
90. Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer; meta-analysis of 116 studies. Oncol Nurs Forum 1995; 22:1369-81.
91. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. Lancet 1989;2:888-91.
92. Ciezki J, Macklis RM. The palliative role of radiotherapy in the management of the cancer patient. Semin Oncol 1995;22:82-90.
93. Turner S, Marosszeky B, Timms I, Boyages J. Malignant spinal cord compression: a prospective evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:141-6.
94. Findlay GFG. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:761-8.
95. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al, eds. Palliative and supportive care. In: Principles and practice of Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
96. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. Radiother Oncol 1998;47:233-40.
97. Douglas P, Rossier P, Mirimanoff RO, Coucke PA. Third-body irradiation as an effective palliative treatment for painful multiple bone metastases resistant to chemo- or hormonal treatment. Radiother Oncol 1993;28:76-8.
98. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C, Newall J, et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. Cancer 1986;58:29-36.
99. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, Quick DP, Grund FM, Ell PJ, et al. Palliation of pain associated with

metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. J Clin Oncol 1998;16:1574-181.

100. Alberts AS, Smit BJ, Louw WK, van Rensburg AJ, van Beek A, Kritzinger V, et al. Dose response relationship and multiple dose efficacy and toxicity of samarium-153 -EDTMP in metastatic cancer to bone. Radiother Oncol 1997;43:175-9.

101. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990;322:494-500.

102. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29:711-7.

103. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:797-802.

104. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. Lancet 2004;363:1665-72.

105. Harwood AR, Simson WJ. Radiation therapy of cerebral metastases: a randomized prospective clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1977;2:1091-4.

106. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:891-5.

107. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker PG. Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol.) 1996;8:308-15.

108. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1980;6:1-9.

109. Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplanche A, Lagrange JL, Tuchais C, Nogues C, et al. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. Radiother Oncol 1993;26:111-6.

110. Agency of Health Care Policy and Research. Clinical practice guidelines: management of cancer pain. Rockvill, AHCPR Pun No 94-0592.1994.

111. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systemic review. Clin Oncol(R Coll Radiol) 1997;9:150-4.

112. Zech DF, Grond S, Lynch J,Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10 year prospective study. Pain 1995;63:65-76.

113. Ross JR, Riley J, Quigley C, Welsh K. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. The Oncologist 2006;11:765-73.

114. Jost LM; ESMO Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for the management of cancer pain. Ann Oncol 2005;16 suppl 1:i83-i85.

115. Levick S, Jacobs C, Loukas DF, Gordon DH, Meyskens FL, Uhm K. Naproxen sodium in treatment of bone pain due to metastatic cancer. Pain 1988;35:253-8.

116. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review J Clin Oncol 2004;22:1975-92.
117. Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancer? An evidence-based review. J Clin Oncol 1998;16:1218-25.
118. Carr DB, Goudas LC, Balk EM, Bloch R, Ioannidis JP, Lau J. Evidence report on the treatment of pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst Monogr 2004;(32):23-31.
119. Tamayo AC, Diaz-Zuluaga PA. Management of opioid-induced bowel dysfunction in cancer patients. Support Care Cancer 2004;12:613-8.
120. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al.; American Pain Society. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. J Pain 2003;4:231-56.
121. Yang Z, Xu J, Sang C. Clinical studies on treatment of patients with malignant spinal tumors by percutaneous vertebroplasty under guidance of digital subtraction angiography. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2006;20:999-1003.
122. Jang JS, Lee SH. Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. J Neurosurg Spine 2005;2:243-8.
123. Cheung G, Chow E, Holden L, Vidmar M, Danjoux C, Yee AJ, et al. Percutaneous vertebroplasty in patients with intractable pain from osteoporotic or metastatic fractures: A prospective study using quality-of-life assessment. Can Assoc Radiol J 2006;57:13-21.

비침습 유방암의 진료흐름도

관상피내암의 진료 흐름도

진단

Ductal Carcinoma In Situ(DCIS)
Stage 0
Tis, N0, M0

→

진단검사

- 병력청취와 이학적 검진
- 유방촬영술, 양측
- 병리슬라이드재검사
- ER상태에 대한 평가

→

치료

겨드랑이 림프절 수술을 포함하지 않는 유방보존술 · 유방방사선요법 혹은 유방전절제술±겨드랑이 감시림프절생김±유방재건술 혹은 제한적으로 저위험군에서 방사선 요법 없이 유방보존술만 시행

수술 후 치료

유방보존술을 시행 받은 ER 수용체 양성인 환자에서 동측 유방의 이차 침윤암 발생을 예방하기 위하여 타목시펜 5년 투여를 시행한다.
반대편 유방의 이차암 발생 위험도를 낮추기 위한 타목시펜의 5년간 투여를 고려할 수 있다.

→

추적 관찰

유방전절제술 : 매년 유방의 이학적 진찰과 반대쪽 유방촬영술을 시행
유방보존술 : 처음 5년간 6개월이나 1년 간격으로 유방의 이학적 진찰과 동측의 유방촬영술을 시행 + 확대촬영술을 시행한다. 반대쪽 유방촬영술은 1년 간격으로 시행, 이후에는 1년 간격으로 유방의 이학적 진찰과 유방촬영술을 시행.
추가 : 필요에 따라 유방초음파검사를 시행할 수 있다.

소엽상피내암의 진료 흐름도

진단

Lobular Carcinoma In Situ(LCIS)
Stage 0
Tis, N0, M0

→

진단검사

· 유방촬영술, 양측
· 조직검사

→

치료

경과 관찰

수술 후 치료

폐경 전 : 타목시펜 5년간 투여
폐경 후 : 타목시펜 혹은 Raloxifene 5년간 투여
혹은 고위험군환자의 경우(유전성 유방암, 가족성 유방암, 젊은 여성의 경우) 예방적 유방전절제술, 양축+유방재건술 고려

→

추적 관찰

6개월에서 1년 마다 이학적 검사 및 매년 유방촬영술.

조기유방암의 진료 흐름도

임상병기

병기 I
T1N0M0

병기 IIA
T0N1M0
T1N1M0
T2N0M0

병기 IIB
T2N1M0
T3N0M0

진단검사

필수사항
- 병력청취, 진찰
- 말초혈액검사 (전혈구수치,혈소판수치)
- 일반화학검사 (간기능검사포함)
- 흉부단순촬영
- 유방촬영술, 유방초음파검사
- 병리조직검사
- ER/PR 및 HER-2검사

선택사항
- 유방 확대촬영술
- 유방 MRI
- 뼈 스캔
- 복부초음파검사 또는 CT
- ^{18}F-FDG PET
- 종양표지자검사

종양의 크기를 제외한 유방보존술의 적응증에 해당하는 병기(IIA, IIB)에서 수술 전 항암화학요법이나 수술 전 내분비 요법 (호르몬수용체 양성인 폐경 여성) 고려

반응(-)

반응(+)

국소영역 치료

유방전절제술 :
유방 전절제술 +
액와림프절 절제술(level I/II)
또는 감시림프절 생검술
± 유방재건술 :
(방사선요법이 필요한 경우 지연 유방재건술 선호)
± 방사선요법 :
종양의 크기 ≥ 5cm
절제연 양성 또는 1mm미만 근접
1~3개의 림프절 양성인 경우 시행

유방보존술 : 유방부분절제술
+ 액와림프절 절제술(level I/II)
또는 감시림프절 생검술
+ 방사선요법

전신적 보조요법

항암화학요법 :
림프절 음성, 0.6~1.0cm의 고위험군
림프절 양성
종양의 크기 ≥ 1.0 cm
표적치료(trastuzumab) :
HER-2가 IHC염색에서 3+ 양성 또는 FISH검사에서 증폭이 있으며, 림프절 양성이거나, 림프절 음성이면서 종양의 크기가 1cm보다 큰 경우 1년 동안 투여 가능
내분비요법 : 항암화학요법 후 시행
· 호르몬수용체 양성인 폐경 전 여성에서는 tamoxifen을 5년 투여
· 호르몬수용체 양성인 폐경 후 여성에서는 AI를 고려
– 처음부터 5년간 투여(선행요법, upfront therapy as initial adjuvant)
– 2~3년간 tamoxifen을 투여 후 AI를 투여(순차요법, switch therapy as sequential with tamoxifen)
– Tamoxifen을 5년간 투여 후 AI를 투여(연장요법, extended therapy)

추적검사

문진, 진찰(3년 동안 3~6개월, 이후 2년 동안 6~12개월, 이후 1년마다 시행)
유방촬영술(6개월~1년 간격)
부인과 검진(1년 간격):
자궁있는 tamoxifen 투여환자
골밀도 검사(1년 간격)
AI 투여환자
그 외 필요시
유방초음파
유방 확대촬영술
간기능검사(ALP 포함)
흉부단순촬영/CT
복부초음파/CT
뼈 스캔
^{18}F-FDG PET
종양표지자검사 등

국소진행 유방암(Ⅰ)

임상병기

병기 IIIA
- T0N2M0
- T1N2M0
- T2N2M0
- T3N1M0
- T3N2M0

병기 IIIB
- T4AnyNM0

병기 IIIC
- AnyTN3M0

➡

진단 검사

필수 사항
- 문진, 진찰
- 일반혈액검사(전혈구 수치, 혈소판 수치)
- 일반화학검사(간기능검사 포함)
- 흉부단순촬영
- 유방촬영술, 유방초음파검사
- 병리검사
- 수술 전 항함화학요법 결정을 위한 ER/PR 및 HER-2 검사

선택사항
- 확대유방촬영술
- 유방 MRI
- 뼈 스캔
- 복부-초음파, CT, MRI
- ^{18}F-FDG PET 검사

→ **수술 전 항암화학요법**: 내분비 요법(호르몬수용체 양성인 폐경 후 여성인 경우)

→ 국소치료

국소진행 유방암(Ⅱ)

수술 전 항암화학요법 Anthracyclin ± Taxane, Trastuzumab 포함요법

반응(+) → **국소 치료**

유방 전절제술+액와림프절 절제술(level I/II)+ 흉벽과 쇄골 상부림프절에 대한 방사선 조사 (내유방 림프절이 침범된 경우는 포함)±유방재건술

부분유방절제술+액와림프절절제술(level I/II)+ 유방과 쇄골상부 림프절에 대한 방사선 조사(내유방림프절이 침범된 경우는 포함)

➡ **보조치료**

수술 전 항암화학요법 과정이 남아 있는 경우 추가 종결+호르몬수용체 양성인 경우 내분비요법(항암 화학치료 후 시행)

➡ **추적검사**

문진, 진찰(3년 동안 3-6개월, 이후 1년 마다 시행
유방촬영술
Tamoxifen요법(1년간격 골반진찰-자궁 있는 환자)
AI제재요법(매년 골밀도 측정)

그 외 필요시
- 유방 확대촬영술
- 유방초음파
- 간기능검사(ALP 포함)
- 흉부단순촬영/CT
- 복부초음파/CT
- 뼈 스캔, ^{18}F-FDG PET
- 종양표지자검사 등

반응(-) → 추가의 다른 항암화학요법 ± 수술 전 방사선 요법

- 반응(+) → 상기 치료
- 반응(-) → 환자개별치료

염증성 유방암

임상양상

임상적, 병리학적 진단

T4d,anyN,M0

진단 검사

필수 사항
- 문진, 진찰
- 일반혈액검사 (전혈구 수치, 혈소판 수치)
- 일반화학검사 (간기능검사 포함)
- 병리진단 재확인
- 유방촬영술
- 유방초음파검사
- ER/PR 및 HER-2 검사

선택사항
- 유방 MRI
- 뼈 스캔
- 전산화단층촬영 (흉부, 복부)
- [18]F-FDG PET 검사

→ 수술전 항암화학요법 anthracycline ±taxane Trastuzumab 포함요법 (anthracycline과 순차적)

반응(+) → 유방 전절제술+액와림프절절제술(level I/II)+흉벽과 쇄골상부림프절에 대한 방사선 조사(내유방 림프절이 침범된 경우는 포함, 임상적으로 의심되지 않는 경우도 가능 ± 유방재 건술) → 수술 전 항암화학요법 과정이 남아있는 경우 추가 종결+호르몬수용체 양성인 경우 내분비요법(항암화학치료 후 시행) HER2 양성인 경우 trastuzumab 1년간 투여

반응(–) → 추가의 다른 항암화학요법± 수술 전 방사선요법

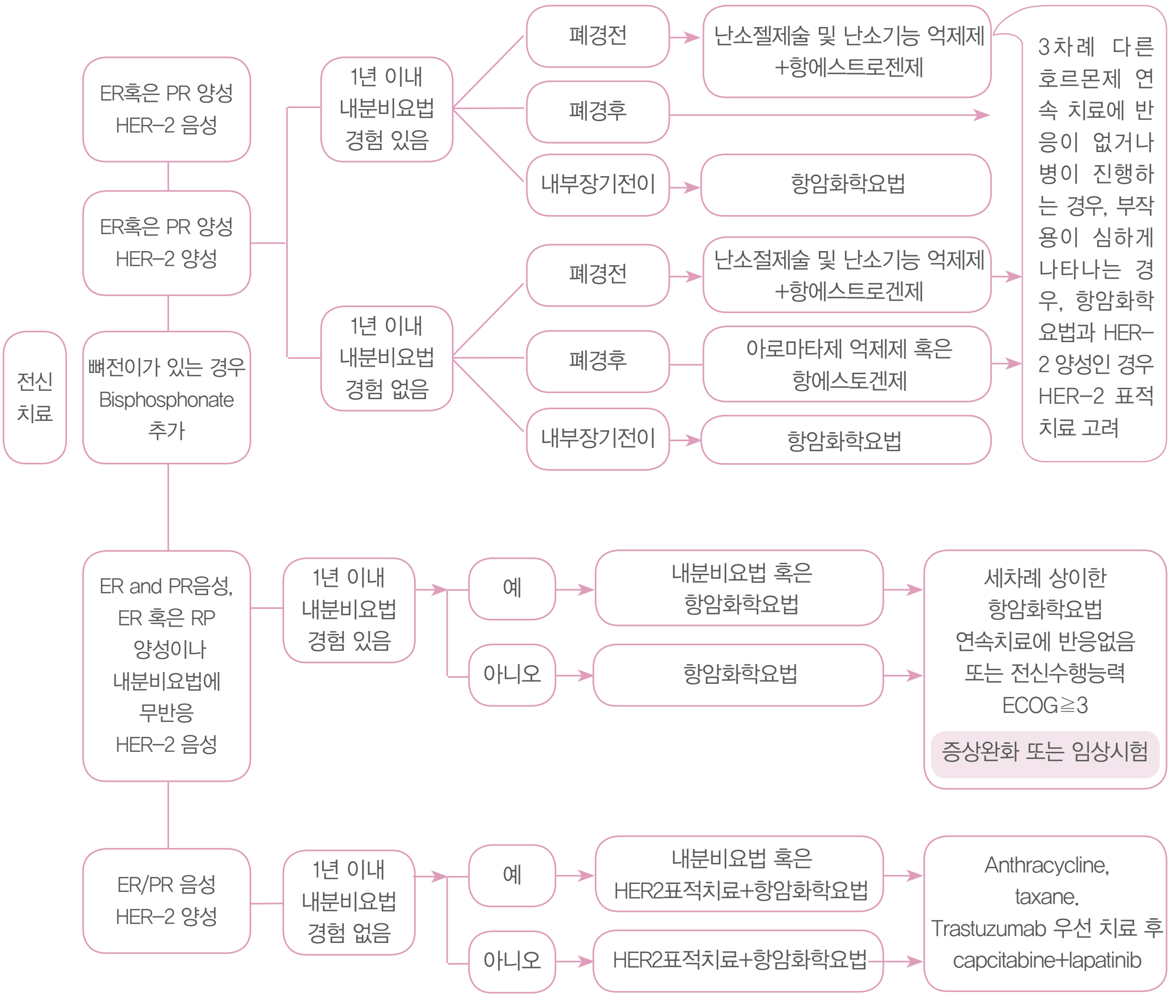
- 반응(+) → 상기 치료
- 반응(–) → 환자개별치료

재발 전이 유방암의 진료 흐름도

국소 구역 재발 유방암의 국소 치료

국소 치료
- → 유방전절제술 → 수술적 절제(가능하면) + 방사선 요법(가능하면) → 전신치료고려
- → 유방보존술 + 방사선 치료
  - → 유방절제술 → 전신치료고려
  - → 유방보존술 + 부분방사선치료 → 전신치료고려

재발 및 전이 유방암의 전신요법



재발 및 전이 유방암의 완화요법

환자선별

조절되지 않는 증상
암과 관련된 중증의 증상
심한 정신적 , 신체적 중증 질환
추정여명이 12개월 이하
– 불량한 신체수행도 (ECOG≥3 or kornofsky PS≤50)
– 고칼슘 혈증
– 뇌 및 척수 전이
– 상대정맥증후군
– 척수압박
– cachexia
– 악성 흉액증
– bilirubin≥2.5 creatinine≥3
환자와 가족의 요구도

사전평가

항암치료의 이득과 위험도 평가
증상
정신사회적 고통
개인적 기대와 목표
교육과 정보의 수준
치료에 영향을 주는 문화적 요소

환자선별

환자 요소

· 치료법에 한계가 있는 경우
· 조절되지 않거나 치료에 반응이 없는 통증
· 정신과적인 질환의 과거력
· 치료에 반응이 없는 증상
· 암관련 통증 및 증상 치료에 과잉면역반응이 나타난 경우
· 인공삽관 등 중환자실 입원이 필요한 경우
· 높은 고통 점수(>5)
· 인지기능의 저하
· 중증의 동반질환
· 의사소통의 장애
· 죽음에 대한 반복적인 요구

사회환경적 요소/ 예정된 사별문제

· 가족이나 간병인의 문제
· 부적절한 사회적 지원
· 심한 의존적인 관계
· 제정적 한계
· 의료기관의 접근성 부족
· 가족간의 불화
· 부양가족의 문제
· 정신적 혹은 존재감의 위기
· 해결되지 못한 반복된 사별

완화요법

· 조기에 완화요접 전문가와 협진
· 여러전문가와 협력
· 지역사회의 지원 동원
· 적절한 시기에 호스피스 위탁

만족

· 항암치료에대한 반응에 환자가 만족
· 암 통증이나 증상의 적절한 조절
· 환자나 가족의 고통 완화
· 삶의 질을 최대한 개선

지속적인
재분석
환자/치료자/간병인
의사소통

불만족

· 다른 완화요법을 고려
· 정신과 자문
이전에 가지고 있던 정신질환, 약물남용, 적응기능장애를 진단하고 치료하기 위함

사후간호

가족에 대한 간호
가족의 암 위험도
평가와 처지

유방암 영상검사 요약표

	비침습유방암 : 관상피내암/소엽상피내암	조기 유방암	국소진행 유방암	재발 및 전이성 유방암
진단검사 (필수)	유방촬영술 확대유방촬영술(미세석회화) 영상유도하 조직검사 표본촬영술(미세석회화)	유방촬영술 유방초음파검사 영상유도하 침생검 흉부단순촬영	유방촬영술 유방초음파검사 영상유도하 침생검 흉부단순촬영	유방촬영술 (국소재발의심시) 흉부단순촬영 뼈스캔
진단검사 (선택)	유방초음파검사 유방자기공명영상검사	확대유방촬영술 유방자기공명영상검사 뼈스캔 복부초음파검사 또는 전산화 단층촬영 양전자방출단층촬영	확대유방촬영술 유방자기공명영상검사 뼈스캔 복부초음파검사 또는 전산화 단층촬영 양전자방출단층촬영	확대유방촬영술 유방초음파검사 (국소재발의심시) 흉부 또는 복부전산화단층촬영 양전자방출단층촬영 이상부위 뼈의 단순촬영
추적검사 (필수)	반대쪽 유방은 1년 간격으로 유방촬영술 유방보존술을 받은 유방은 방사선요법이 끝난 후 6개월에 유방촬영술, 이후 6개월–1년 간격으로 5년간, 그 후에는 1년 간격으로 유방촬영술	반대쪽 유방은 1년 간격으로 유방촬영술 유방보존술과 방사선치료를 받은 유방은 방사선요법이 끝난 후 6개월에 유방촬영술, 이후 6개월– 1년 간격으로 2–5년간 유방촬영술	반대쪽 유방은 1년 간격으로 유방촬영술 유방보존술과 방사선치료를 받은 유방은 방사선요법이 끝난 후 6개월에 유방촬영술, 이후 6개월–1년 간격으로 2–5년간 유방촬영술	
추적검사 (선택)	확대유방촬영술(유방보존술) 유방초음파검사	확대유방촬영술(유방보존술) 유방초음파검사 흉부단순촬영 흉부전산화단층촬영 뼈스캔 복부초음파검사 또는 전산화 단층촬영 (또는 자기공명영상검사) 양전자방출단층촬영	확대유방촬영술(유방보존술) 유방초음파검사 흉부단순촬영 흉부전산화단층촬영 뼈스캔 복부초음파검사 또는 전산화 단층촬영 (또는 자기공명영상검사) 양전자방출단층촬영	

Memo

Memo