

of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371-88.

42. Judy C. Boughey, Ricardo J Gonzalez, Everett Bonner and Henry M.Kuerer. Current Treatment and trial Developments for Ductal Carcinoma In Situ. Oncologist 2007;12:1276-87.

43. Aurelius O, Maurizio Amichetti, David Azria, Cole BF, Fournier 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.

04 제 2 장 초기 유방암

2.1 초기유방암의 정의

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

2.2 초기유방암의 진단

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

2.2.1. 영상검사

▶▶ 유방촬영술이나 유방초음파검사는 조직검사 전에 시행하며, 병변의 크기와 다발성 암의 유무 등을 검사한다. 필요하면 유방확대촬영술을 시행할 수 있고 유방촬영술이나 유방초음파검사서 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 경우에 유방촬영술과 유방초음파검사 소견이 불확실한 경우 또는 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). 초기 유방암 환자에서 필요한 경우 병기 결정 목적으로 뼈 스캔(bone scan), 복부초음파검사 또는 전산화 단층촬영(computed tomography; CT) 또는 양전자방출단층촬영(¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; ¹⁸F-FDG PET)을 시행할 수 있다²⁻⁷(LE 2, GR B).

초기 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 예측¹², anthracycline을 기반으로 한 수술 후 보조 항암화학요법의 CMF[cyclophosphamide-methotrexate-5-FU]요법에 대한 우월성¹³⁻¹⁶, 내분비 치료에 대한 상대적 저항성, 재발이나 전이된 환자에서 paclitaxel 또는 trastuzumab치료의 효과 예측¹⁷⁻¹⁹ 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
병리조직검사 시 침윤유방암의 재발억제 효과를 위해 항여성호르몬제를 사용하기전 원발종양의 호르몬 수용체 ER/PR 면역화학염색을 시행한다.	2	10, 11
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	12-19

2.3. 조기유방암의 치료

2.3.1
국소 치료

1) 수술

▶▶ 병기 I과 II의 조기유방암에 대한 국소치료로서 수술적인 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 있다²²⁻²⁵(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 mastectomy²⁸⁻³¹과 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 절제창으로는 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 있다³⁴⁻³⁸(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 적용이 되는 경우, 방사선요법과 항암화학요법을 동시에 시행하지 않는 것이 바람직하다⁴¹(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^{42,43}(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(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 적합하며⁴⁴⁻⁵⁰(LE 3, GR B), 경험이 많은 감시림프절 생검팀이 있어야 하는 것이 선행조건이다⁵¹(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 실패하거나 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+액와림프절 절제술)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 시행한다⁵²⁻⁵⁴(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^{23,55}(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 필요하다⁵⁶⁻⁶¹(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).

2.3.2. 전신치료

조기유방암의 유방보존술 후 방사선요법	근거 수준	참고문헌
유방보존술을 시행 받은 경우 모든 환자에서 전체 유방에 방사선 조사가 필요하다.	2	22-25
액와림프절이 1~3개 전이가 있는 유방암에서 쇄골상부림프절에 방사선 조사를 고려할 수 있으며 같은 쪽 내유방림프절에 대한 방사선요법에 대해서는 아직 논란이 있다.	3	26, 27

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(Anthracycline+taxane), AC (anthracycline-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 권장한다⁶⁶(LE 4, GR C).

만약 종양이 수술 전 항암화학요법에 반응하면 유방보존술을 위한 필요조건을 충족시키는 경우 유방보존술을 시행할 수 있다. 수술 전 항암화학요법에 반응을 보이지 않거나 계속 진행되는 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 시행한다⁶⁷(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 투여한다⁶⁷. 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 여성유방암에 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}(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 권장된다⁷⁵(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 투여한다⁷⁶⁻⁷⁸(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 난소억제 요법과 tamoxifen의 병합요법은 CMF 항암화학요법과 동등한 치료성적을 보인다^{80,81}(LE 2, GR A). 항암화학요법 후 tamoxifen 치료와 병행하여 GnRH agonist, 난소절제, 난소에 대한 방사선 치료 등을 포함한 난소억제요법은 이점이 보고되고 있기도 하나 효과는 불확실 하다^{82,83}(LE 2, GR A).

● **폐경 후 여성유방암에 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 골밀도(bone mineral density; BMD)를 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 있다⁹⁶(LE 3, 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.	2	22-25
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.	3	26, 27
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	39, 40
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.	2	41

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).

● **예후가 양호한 조직형의 유방암에 대한 항암화학요법**

관상 암종(tubular carcinoma), 교질 암종(colloid carcinoma) 등 양호한 조직학적 유형의 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 침윤관암과 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.

● **고령유방암환자의 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 이점

은 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 중요하다⁹⁶(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}, CMF단독요법¹⁰², TC(docetaxel+cyclophosphamide)¹⁰³ 등의 항암화학요법이 권장된다(LE 2, GR A). 림프절 양성 이거나⁵⁷ 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 전체 생존율이 유의하게 향상되는 것을 보고한 NSABP B-31¹¹⁰, NCCTCG N9831¹³⁵, HERA¹⁰¹, BCIRG 006^{136,137} 등의 결과들이 있다. 이를 근거로 하여, IHC염색에서 HER-2가 3+으로 확인되거나 FISH검사서 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 보였다¹⁰⁹(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 양성인 유방암에서는 anthracycline에 paclitaxel을 추가할 수 있다^{116,117}(LE 2, GR B). Paclitaxel의 투약 빈도를 높이는 용량강도요법의 우수한 초기 결과가 보고되고 있으며 무병생존율과 생존율에 있어 우수한 결과를 보이고 있다¹¹⁸(LE 2, GR B). 림프절 전이가 있는 유방암에서 docetaxel을 사용하는 TAC와 FAC 항암화학요법을 비교한 무작위 임상시험의 초기 결과에서는 TAC가 FAC보다 우월한 것으로 나타났으나¹¹⁹(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 우월하였다¹⁰³(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^{123~126}(LE 3, GR C). 이번 권고안에서는 권장되는 보조 항암화학요법제의 대표적인 용량과 투여 주기를 제시했다.

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 있다².

원격전이를 검사하기 위한 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase)를 포함한 간기능 검사, 흉부단순촬영, 흉부전산화단층촬영, 뼈 스캔, 복부초음파, 복부전산화단층촬영 또는 자기공명영상, ¹⁸F-FDG PET, 종양표지자검사 등은 무증상의 1기 또는 2기 조기 유방암 환자에게 추적관찰의 정기적 검사로 시행하지 않으나 증상이 있거나 필요한 경우 시행할 수 있다¹²⁶⁻¹³⁴(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 간기능 검사, 흉부단순촬영, 흉부전산화단층촬영, 뼈 스캔, 복부초음파, 복부전산화단층촬영 또는 자기공명영상, ¹⁸ F-FDG PET, 중앙표지자검사 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

<p>↳ 림프절 음성 CMF(cyclophosphamide+methotrexate+5-fluorouracil) FAC/CAF(5-fluorouracil+doxorubicin+cyclophosphamide) AC(doxorubicin+cyclophosphamide)</p> <p>↳ 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)</p>

표 2-2.

CMF 및 anthracycline(A) 기반 항암화학요법

<p>CMF 항암화학요법 Cyclophosphamide 100mg/m² PO 1~14일 Methotrexate 40mg/m² IV 1일과 8일 5-Fluorouracil 600mg/m² IV 1일과 8일 6주기로 28일마다 반복</p> <p>A(E)C 항암화학요법 Doxorubicin 60mg/m² IV 1일 (또는 Epirubicin 100mg/m² IV 1일) Cyclophosphamide 600mg/m² IV 1일 4주기로 21일마다 반복</p>
--

A 투여 후 CMF

Doxorubicin 75mg/m² IV 1일
 4주기로 21일마다 반복
 이어서
 Cyclophosphamide 600mg/m² IV 1일
 Methotrexate 40mg/m² IV 1일
 5-Fluorouracil 600mg/m² IV 1일
 8주기로 21일마다 반복

E 투여 후 CMF

Epirubicin 100mg/m² IV 1일
 4주기로 21일마다 반복
 이어서
 Cyclophosphamide 100mg/m² PO 1~14일
 Methotrexate 40mg/m² IV 1일과 8일
 5-Fluorouracil 600mg/m² IV 1일과 8일
 4주기로 28일마다 반복 또는 Cyclophosphamide 750mg/m² IV 1일
 Methotrexate 50mg/m² IV 1일
 5-Fluorouracil 600mg/m² IV 1일
 4주기로 21일마다 반복

FAC 항암화학요법

5-Fluorouracil 500mg/m² IV 1일과 8일 또는 1일과 4일
 Doxorubicin 50mg/m² IV 1일(또는 72시간 동안 지속적으로 투여)
 Cyclophosphamide 500mg/m² IV 1일
 6주기로 21일마다 반복

CAF 항암화학요법

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

FEC 항암화학요법

Cyclophosphamide 75mg/m² PO 1~14일
 Epirubicin 60mg/m² IV 1일과 8일
 5-Fluorouracil 500mg/m² IV 1일과 8일
 이와 함께 cotrimoxazole 보조 투여 6주기로 28일마다 반복

표 2-3.

anthracycline-taxane 기반 항암화학요법

<p>AC항암화학요법 후 paclitaxel 항암화학요법 Doxorubicin 60mg/m² IV 1일 Cyclophosphamide 600mg/m² IV 1일 4주기로 21일마다 반복 이어서 Paclitaxel 175~225mg/m² 3시간 동안 IV 1일 4주기로 21일마다 반복</p> <p>용량강도 AC항암화학요법 후 paclitaxel 항암화학요법 Doxorubicin 60mg/m² IV 1일</p>

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.

Anthracycline을 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 trastuzumab sequentially
 AC→docetaxel+Trastuzumab

수술 전 항암화학요법

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

◎ 참고문헌

- Greene F, Page D, Fleming D, et al.eds. AJCC Cancer staging manual. 6th edition. New York: Springer-Verlag, 2002.
- ACR practice guideline for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma and ductal carcinoma in situ. 2006;543-93.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, Heerd 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, Baltoyianis 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, McCreedy 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, Zurrada 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 cancer 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, Gnani 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, Gnani 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 premenopausal 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 or 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. Brtisky 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, Cirincione 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 asymptotically 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. Nabholz 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.