

## 05 제 3 장 국소진행 유방암

### 3.1. 국소 진행 유방암의 정의

▶▶ 국소진행 유방암은 AJCC Cancer staging manual(6th edition, 2002)<sup>1,2</sup>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<sup>3,4</sup>. 유방촬영술이나 유방초음파검사서 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<sup>3-6</sup>(LE 3, GR B) 필요한 경우 유방확대촬영술을 시행할 수 있다<sup>3</sup>.

국소진행 유방암의 조직 진단은 통상적으로 영상 유도하 침생검core needle biopsy이 권고된다<sup>3</sup>. 경험이 많은 세포병리학자가 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 침윤 암과 비침윤 암을 감별할 수 없다는 단점이 있다. 유방암의 생물학적 특성(ER/PR, HER-2 등)은 수술 전 항암요법neoadjuvant therapy시행 후 특성이 변화될 수 있으며<sup>7</sup>, 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<sup>4,8-10</sup>(LE 2, GR B), 일반혈액검사(전혈구 수, 혈소판 수), 일반화학검사(알칼리인산분해효소 alkaline phosphatase; ALP, 간기능검사), 종양표지자(암종태아성항원 carcinoembryonic antigen; CEA, CA15-3, CA27, 29<sup>11-13</sup>)검사를 시행한다.

유방초음파검사로 종괴 및 종괴 이외의 소견이나 구역림프절 평가가 충분히 이루어지지 않았다고 판단되는 경우 유방암 확진 후 초음파검사를 다시 시행할 수 있다. 유방초음파검사 시 구역림프절(액와부, 쇄골하부, 쇄골상부, 내유방림프절) 전이 유무를 확인한다. 동측 혹은 반대측 유방의 다발성 병변을 확인하고 유방암의 침윤범위 정도를 파악하기 위해 유방자기공명영상검사를 시행할 수 있다<sup>3,14-16</sup>(LE 3, GR B).

증상이 있는 환자나 국소진행 유방암의 임상병기 평가를 위해 뼈 스캔, 복부초음파, 복부전산화단층촬영, <sup>18</sup>F-FDG PET을 선택적으로 시행할 수 있다<sup>4,6-8,17,18</sup>(LE 2, GR B).

유방암에서<sup>18</sup>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

<sup>18</sup>F-FDG PET은 초기부터 최근의 연구에 이르기 까지 일관되게 높은 특이도를 보이고 있어 <sup>18</sup>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 <sup>18</sup>FDG 섭취정도는 예후와 관계가 있는 것으로 보고되어, 국소진행 유방암의 임상병기 평가를 위해 증상이 있거나 필요한 경우 선택적으로 <sup>18</sup>F-FDG PET을 사용할 수 있다<sup>19-24</sup>.

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<sup>25</sup>. 특히, 유방자기공명영상검사는 유방보존술을 계획한 여성에서 정확한 종양의 범위를 결정하는 데 큰 도움이 된다<sup>26</sup>.

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 유방초음파검사 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, <sup>18</sup> 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<sup>27</sup>. 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<sup>28-30</sup>(LE 1, GR A).

원칙적으로 수술 후 항암화학요법에 사용되는 약제들이 수술 전 항암화학요법에도 사용될 수 있다. Doxorubicin을 근간으로 하는 병합요법이 주로 시행되어 왔으나<sup>31</sup>, 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<sup>27,29,32,33</sup>(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%)<sup>29</sup>, 162명을 대상으로 한 Aberdeen 연구에서도 CVAP(cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisolone) 반응 군에서 docetaxel로 전환하여 투여한 군이 CVAP요법을 지속한 군보다 병리학적 완전관해율이 높았다(34% vs 16%)<sup>32,33</sup>. 913명을 대상으로 한 GEPARDUO 연구에서는 2주 간격(dose dense) ADOC(doxorubicin, docetaxel) 동시 병합요법보다 AC(doxorubicin-cyclophosphamide) 후에 DOC(docetaxel) 순차 요법이 병리학적 완전 관해율이 높았다(14.3% vs 7%)<sup>34</sup>.

치료 횟수와 관련된 연구로 ED(epirubicin, docetaxel) 3회보다 6회가 병리학적 완전관해율이 높았으나<sup>35,36</sup>, 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<sup>37</sup>. 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<sup>38,39</sup>(LE 4, GR B).

HER-2 양성인 국소진행 유방암에서는 trastuzumab을 포함한 병합요법을 고려할 수 있다<sup>40-42</sup>. 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<sup>40,41</sup>. Coudert 등은 HER-2 양성 환자에서 수술 전 trastuzumab, docetaxel, carboplatin 병용요법으로 43%의 병리학적 완전관해와 안전성을 보고하였다<sup>42</sup>. 따라서, HER-2 양성인 국소진행 유방암에서 trastuzumab을 포함한 병합요법은 심독성이 우려되는 환자에서 사용할 수 있으나, 심독성 증가의 보고 또한 있어 적절한 평가가 병행되어야 한다<sup>43</sup>.

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<sup>31-33,37,38,44</sup> (LE 2, GR A).

수술이나 방사선 요법 등의 국소치료를 마친 후 호르몬수용체 양성인 환자에게 호르몬 치료를 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 병합 요법에서 3% 병리학적 완전 관해와 42%의 유방 보존술의 결과를 나타낸 보고가 있다<sup>45</sup>. 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<sup>37,38</sup>(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<sup>46</sup>(LE 4, GR B).

### 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

### 3.3.2. 수술적 치료

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<sup>47</sup>.

● **수술 전 항암화학요법 후 유방보존술**

국소진행 유방암에서 수술 전 항암화학요법 후 유방보존술을 시행할 수 있다<sup>48-55</sup>(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<sup>49</sup>. 또한 조기 유방암과 국소진행 유방암 환자를 대상으로 수술 전 항암화학요법 후 시행한 유방보존술이 국소재발률을 증가시키지 않음을 보여주는 보고들도 있다<sup>54,55</sup>.

● **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<sup>56</sup>(LE 3, GR B), 유방암 특이생존breast cancer specific survival에 대한 독립적 예후인자이다<sup>57</sup>(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<sup>58-61</sup>, 절제연에 종양세포가 남아 있는 경우와 같은 국소재발을 보였다는 보고도 있고<sup>62,63</sup>, 그 중간 정도의 국소재발을 보였다는 보고도 있다<sup>64-67</sup>. 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<sup>68</sup>. 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 II 까지 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<sup>69</sup>(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<sup>70</sup>. 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-27연구의 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<sup>71</sup>. 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<sup>72-75</sup>(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 즉시유방재건술 immediate breast reconstruction을 고려하고 이는 미용효과 측면이나 환자의 편리함을 고려할 때 더 우수하다고 할 수 있다<sup>76,77</sup>. 또한 즉시유방재건술은 유방암의 재발이나 생존율에 영향을 끼치지 않는 것으로 보고되고 있다<sup>78</sup>(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<sup>79</sup>. 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<sup>80</sup>.

보형물 삽입을 이용한 유방재건술은 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<sup>81,82</sup>. 수술 후 방사선치료가 예정되어 있는 환자에서 자가 조직을 이용한 재건술이 불가능한 경우 조직 확장/보형물을 이용한 재건술을 고려해 볼 수 있

다. 보형물로 인한 합병증과 구형구축 등의 합병증은 방사선치료를 하지 않았을 때 보다 높다<sup>82</sup>. 최근에는 피부보존 유방절제술(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<sup>83-85</sup>(LE 2, GR B).

수술 전 항암화학요법에 반응을 보인 경우 수술방법은 유방전절제술과 유방보존술을 모두 고려할 수 있다<sup>49, 53, 86</sup>(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<sup>87</sup>(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)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 쇄골상부림프절에 방사선요법을 시행하여 국소재발률을 낮추고 무병생존율과 전체 생존율을 향상시킨다고 보고하였다<sup>88-96</sup>(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 방사선 요법 시 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<sup>96, 97</sup>(LE 2, GR B).

국소진행 유방암 환자에서 수술을 용이하게 하고 유방보존 가능성을 높이기 위해 수술 전 항암화학요법이 시행되는데, 이 경우 수술 후 방사선요법은 항암화학요법의 반응 정도에 관계없이 진단 시 임상적 병기 상태에 따라 시행되어야 한다<sup>98, 99</sup>(LE 4, GR C). 유방보존술이 시행된 경우는 남은 유방에 대한 전유방방사선치료whole breast irradiation와 추가조사boost 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 효과 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<sup>100-102</sup>.

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

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/m<sup>2</sup> IV 1일과 8일  
 Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> IV 1일(또는 72시간까지 지속적으로 투여)  
 (Epirubicin 100mg/m<sup>2</sup> IV 1일)  
 Cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup> IV 1일  
 6주기로 21일마다 반복

2) CAF(경구)×6

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

CEF(경구, Canadian)×6

Cyclophosphamide 75mg/m<sup>2</sup> PO 1~14일  
 Epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV 1일과 8일  
 5-Fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup> IV 1일과 8일  
 6주기로 28일마다 반복

3) A(E)×4 이어서 CMF×8

Doxorubicin 75mg/m<sup>2</sup> IV 1일  
 (Epirubicin 100mg/m<sup>2</sup> IV 1일)

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

표 3-2.

Anthracycline-taxane 기반 요법

1) TAC

Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> IV 1일  
 Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> IV 1일  
 Cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup> IV 1일  
 6주기로 21일마다 반복

2) AC×4, P×4

Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup> IV 1일  
 Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup> IV 1일  
 4주기로 21일마다 반복  
 이어서  
 Paclitaxel 175~225mg/m<sup>2</sup> 3시간 동안 IV 1일  
 4주기로 21일마다 반복

3) A×4, P×4, C×4

Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup> IV 1일  
 4주기로 21일마다 반복  
 이어서  
 Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> 3시간 동안 IV 1일  
 4주기로 21일마다 반복  
 이어서  
 Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup> IV 1일  
 4주기로 21일마다 반복  
 (모든 주기에는 filgrastim을 보조 투여한다.)

4) 용량강도 AC×4, P×4

Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup> IV 1일  
 Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup> IV 1일  
 4주기로 14일마다 반복  
 이어서  
 Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> 3시간 동안 IV 1일  
 4주기로 14일마다 반복  
 GCSF 3~10일, 1~8주기

5) 용량강도 A×4, P×4, C×4

Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup> IV 1일  
 4주기로 14일마다 반복  
 이어서  
 Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> 3시간 동안 IV 1일

4주기로 14일마다 반복 이어서 Cyclophosphamide 600mg/m <sup>2</sup> IV 1일 4주기로 14일마다 반복 GCSF 3~10일, 1~12주기
<b>6) FEC-)&gt;T 102</b> 5-FU 500mg/m <sup>2</sup> 1일 Epirubicin 100mg/m <sup>2</sup> 1일 Cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup> 1일 3주기로 21일마다 반복 이어서 Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup> 1일 3주기로 21일마다 반복
<b>7) TC103</b> Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> 1일 Cyclophosphamide 600mg/m <sup>2</sup> 1일 4주기로 21일마다 반복

표 3-3.

**Trastuzumab 포함 요법(조기유방암치료 참조)**

<b>수술 전 항암화학요법</b> trastuzumab 4mg/kg IV (이후 1주마다 2mg/kg IV 23주간) paclitaxel 225mg/m <sup>2</sup> 24h IV infusion 매 3주마다 4회 이어서 FEC(5-FU 500mg/m <sup>2</sup> 1일 4일, Epirubicin 75mg/m <sup>2</sup> 1일, Cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup> 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<sup>107</sup>. 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<sup>108-113</sup> (LE 2, GR B). 수술적 난소절제와 GnRH agonist를 이용한 난소절제는 폐경 전 유방암 환자의 치료에 효과적이라는 것이 밝혀져 있다<sup>114-116</sup> (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 임상적 결과들이 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 투여 군에 비해 무병생존율이 향상되었다고 보고하고 있다<sup>117-120</sup> (LE 2, GR A). 치료 중 폐경이 된 환자에게는 폐경 후 내분비요법 권고안을 적용할 수 있으나, 정기적으로 estradiol, FSH의 혈중치를 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 AI사용의 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 효과와 독성을 가진 것으로 보고되어, 이 연구들을 근거로 폐경 후 림프절 양성인 유방암 환자에서 호르몬수용체 양성인 경우 tamoxifen을 대체하여 사용할 수 있다<sup>121,122</sup>.

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 agonist 병합요법이 tamoxifen 단독 또는 GnRH agonist 단독 투여 군에 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 시행한다.	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 예측하는 데 정보를 제공한다. 최종 병리 보고는 TNM 병기체계(2002)에 따라 보고해야 한다<sup>1</sup>. 또한 미국병리학회(UICC)의 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 생검 시 평가, 종양의 크기, 조직학적 분화도와 핵 분화도, 종양의 조직학적 형태, 절제연의 상태, 혈관과 림프관 암세포 침윤을 보고해야 한다. 또한 면역조직화학염색법 immunohistochemical 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<sup>123-125</sup> (LE 4, GR C).

3.5. 국소진행 유방암의 추적관찰

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

▶▶ 증상이 없는 잠복 원격전이에 대한 전향적, 무작위 임상시험들의 결과는 전체 생존율이나 삶의 질을 향상시켰다는 것을 증명하지 못했지만<sup>126,127</sup>, 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<sup>128-130</sup>. 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 시행한다<sup>131</sup>. 유방절제술을 시행한 환자의 경우에는 반대쪽 유방촬영술을 1년 간격으로 시행하며<sup>3,4</sup> 유방초음파검사로 유방절제부위와 반대쪽 유방을 검사하는 것이 도움이 될 수 있다<sup>132-135</sup>(LE 3, GR B). 원격전이를 감시하기 위해 ALP, 간 기능 검사, 종양 표지자(CA15-3, CEA, CA27.29<sup>11-13</sup>)검사를 통상적으로 시행하지는 않지만 선택적으로 시행할 수 있다. 또한 뼈 스캔, 흉부단순촬영, 흉부전산화단층촬영, 복부초음파검사, 복부전산화단층촬영, 복부자기공명영상 또는 <sup>18</sup>F-FDG PET은 추적관찰의 정기적 검사로 시행하지 않으나 증상이 있거나 재발이 의심되는 경우 시행할 수 있다<sup>133-139</sup>(LA 1, GR A). Tamoxifen요법을 받고 있는 환자에게는 1년마다 골밀도 검사, AI를 사용하고 있는 환자에게는 투여 전 기준 골밀도 검사와 정기적인 골밀도 추적검사, 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 추적 검사를 2 ~ 5년간 시행하며, 유방암이 없는 반대쪽 유방은 매년 정기 검사를 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 <sup>18</sup> 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, 병리검사서 해당부위의 진피림프관에서 암세포가 보이지 않을 수도 있다<sup>1,140</sup>. 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, <sup>18</sup>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<sup>141-144</sup>, 치료는 반드시 복합요법(수술 전 항암화학요법, 수술, 방사선 요법, 또는 내분비 요법 등)을 시행하도록 권유한다<sup>145-147</sup>(LE 3, GR A). 최근 수술을 먼저 시행한 경우가 그렇지 않은 경우에 비하여 열등하지 않거나 우월하다는 보고도 있으나<sup>148</sup>, 수술 전 항암화학요법을 먼저 시행하는 것을 표준으로 하며, anthracycline을 포함하는 병합요법을 사용하되, taxane계열의 약제를 병합하여 투여한 경우 향상된 전체 생존율이 보고되었다<sup>149,150</sup>(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<sup>151</sup>(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 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 수술할 경우에는 유방절제술을 권하며, 유방보존술을 시행할 경우에는 미용적인 효과가 불량할 뿐 아니라 국소재발도 빈번하여 권장되지 않는다.	4	151

## ◎ 참고문헌

- 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.
- 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.
- 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.
- NCCN clinical practice guidelines in oncology breast cancer 2008 version 2 (<http://www.nccn.org>)
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andretta 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mieog SD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *British J Surg* 2007;94:1189-200.
- 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.
- 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.
- Aman U, Buzdar. Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer-a review. *Cancer* 2007;110:2394-407.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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(15):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 stage 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, Mouriessse 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, Ambrosine 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, Distanti 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. Itrasonographic 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, Blafox 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.