

06 제 4 장 재발 및 전이 유방암

4.1. 재발 및 전이 유방암의 정의

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

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

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

4.2. 국소구역 재발 (Locoregional recurrence)

4.2.1. 국소구역 재발의 진단 검사

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

▶▶ 수술과 방사선 요법 후에 수술 반흔과 방사선으로 인한 염증소견이 국소재발과 비슷한 형태로 나타날 수 있기 때문에 유방촬영술을 시행하고, 필요에 따라 유방 확대 촬영술 및 유방초음파를 추가 할 수 있다. 만약 재발이 의심되면 조직검사를 시행하고 호르몬 수용체와 HER-2 상태도 확인하는 것이 치료에 도움이 된다. 국소 구역 재발한 환자에서 흉부 컴퓨터 단층 촬영은 매우 유용한 진단법이 될 수 있다. 국소구역 재발이 있는 경우 재발 범위를 알아보고 동반된 원격전이 유무 등으로 병기를 결정하기위해 뼈 스캔, ¹⁸F-FDG PET 를 시행할 수 있다²⁻¹²(LE 2, GR B).

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

4.2.2. 국소구역 재발에 대한 수술 및 방사선 치료

▶▶ 최초 치료로 유방전절제술을 받았던 환자는 절제할 수 있다면 재발부위를 수술로 절제하고 방사선 치료를 시행한다. 수술적 절제는 절제 경계가 암세포 없이 깨끗한, 완전 절제를 목적으로 시행할 수 있다. 국소 재발한 종양의 육안 병소 완전 절제 후 방사선치료는 국소 제어율 (local control)을 의미 있게 증가시킨다¹³⁻¹⁵(LE 1, GR A). 단, 흉부 방사선 치

료의 과거력이 있는 환자는 이전에 조사된 방사선량을 고려하여 방사선치료를 추가로 시행할 수 있다. 방사선 조사범위는 방사선치료 과거력이 없는 경우 전체 흉벽을 반드시 포함하며, 액와림프절, 내유림프절, 쇄골상림프절 등 주변 림프절을 포함할 수 있다¹⁶(LE 2, GR A). 최초 치료로 유방보존술이 시행되었던 환자는 유방전절제술을 시행해야 하나^{17,18}(LE 1, GR A), 국소재발 병변이 매우 작아 유방보존술이 가능한 경우엔 선택된 환자에서 유방보존술을 시행할 수도 있다^{19,20}(LE 4, GR C). 유방보존술 후 국소재발은 방사선 치료를 시행하지 않는 것이 일반적이나 추가적으로 시행하는 경우 이전에 조사된 방사선량을 고려하여 시행할 수 있다.

국소 재발이 너무 광범위하여 완전 절제를 할 수 없는 경우, 방사선치료를 수술을 대신하는 목적으로 시행할 수 있으며 이 경우에도 높은 수준의 국소 제어율을 얻을 수 있다²¹(LE 3, GR B).

4.2.3. 국소구역 재발에 대한 전신 치료

▶▶ 국소 구역 재발만 있는 환자라도 20~30%에서 원격전이가 먼저 발생하거나 동반하여 발생하고 많은 수에서 전신 전이를 하기 때문에 수술, 방사선 요법 등 국소치료와 함께 항암 화학요법, 내분비 요법, 표적 요법 등 전신치료를 적극적으로 고려해야 한다^{22,23}(LE 2, GR A). 특히 처음부터 전이성 재발로 나타난 경우와는 달리 적절한 국소제어로 완치를 기대할 수 있는 경우도 있기 때문에 항암화학요법을 적극적으로 고려해야 한다²⁴(LE 2, GR A).

국소구역 재발 치료	근거 수준	참고문헌
국소 구역 재발만 있더라도 20%~30% 환자에서 원격전이가 동반되어 발생하며 결국 전신 전이를 하는 경우가 많기 때문에 수술, 방사선 요법 등 국소치료와 함께 항암화학 요법, 내분비 요법, 표적 요법 등 전신치료를 적극적으로 시행해야 한다.	4	2, 3, 6

4.3. 전신 전이 (Systemic metastasis)이란??

4.3.1. 전신 전이의 진단

▶▶ 전이 유방암 환자의 진단을 위해 시행해야 하는 검사로는 병력청취와 신체검사, 말초 혈액검사, 혈소판검사, 간 기능검사, 흉부 엑스선 검사, 뼈 스캔, 증상이 있는 뼈나 뼈 스캔에서 이상소견이 있는 뼈의 엑스선 검사이다. 필요한 경우 복부 및 흉부 CT, ¹⁸F-FDG PET²⁵⁻¹²(LE 3, GR B), 자기공명영상도 고려할 수 있다. 가능하면 첫 재발 부위의 조직검사를 시행하고 이전에 시행하지 않았다면 호르몬 수용체 검사(ER, PR)와 HER-2검사를 시행하는 것이 치료에 도움이 될 수 있다.

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

4.3.2 전신 전이의 치료

▶▶ 유방암 진단 당시 전신 전이가 있을 때 유방전절제술을 통해 원발 병소의 종양을 제거함으로써 항암화학요법이나 내분비요법 등 전신치료의 효과를 높일 수 있고 생존율의 향상을 기대할 수 있다^{25,26}(LE 4, GR C). 전이유방암의 치료 목적은 생존 기간을 연장시키고 삶의 질을 향상시키는 것이다. 따라서 독성이 적은 치료법이 권장되나 젊은 여성의 유방암 비율이 높은 한국의 현실을 감안하면 적극적인 항암화학요법도 고려해 볼만 하다. 그러나 전이 병변이 광범위하지 않고 호르몬 수용체 양성인 합리적인 경우엔 독성이 적은 내분비 치료가 항암화학요법보다 우선적으로 선택될 수 있다²⁷(LE 3, GR B). 전이 유방암 환자는 처음부터 뼈 전이가 있는가와 호르몬 수용체 및 HER-2 상태에 따라 치료 지침을 나눌 수 있다.

4.3.3. 전신 전이의 내분비 요법

▶▶ 재발 및 전이 유방암 환자에서 내분비요법을 먼저 고려할 수 있는 경우는 ER이나 PR 양성, 뼈 또는 연부 조직 단독전이, 국소화된 무증상 내부 장기전이 등이다. 이전에 내분비요법을 시행 받은 폐경 전 재발 환자에게는 난소기능 억제제인 황체형성호르몬 분비호르몬유사체 GnRH agonist를 단독 또는 항에스트로겐제와 병용 투여하거나²⁸(LE 1, GR A), 수술이나 방사선조사를 통한 난소절제술을 시행할 수 있으며, 프로게스테론제, 안드로겐제와 고용량 에스트로겐제를 사용할 수 있다^{29,30}(LE 1, GR A). 항에스트로겐 fulvestrant는 이전에 항에스트로겐 치료를 받은 폐경 후 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암 환자에게 사용할 수 있다. Fulvestrant는 tamoxifen의 에스트로겐 유사 작용이 적고 매달 둔부 근육 주사가 가능해 내약성이 좋다. Fulvestrant는 적어도 이전에 내분비요법으로 병이 진행되었던 환자에서 anastrozole 만큼 효과적이다³¹⁻³⁵(LE 1, GR A).

이전에 내분비요법을 시행 받은 폐경 후 재발 환자에게는 AI(Anastrozole, letrozole, and exemestane), 순수 항에스트로겐(fulvestrant), 프로게스테론제(Megesterol acetate), 안드로겐제(Fluoxymesterone), 고용량 에스트로겐제(Ethinyl estradiol) 등을 사용할 수 있다³⁶⁻³⁸(LE 1, GR A). 이전에 내분비요법을 시행 받지 않은 폐경 전 재발 및 전이 유방암 환자에게는 항에스트로겐제를 단독 투여하거나 GnRH agonist와 병용 투여하거나 수술 및 방사선 난소절제술, 프로게스테론제(Megesterol acetate), 고용량 에스트로겐제(Ethinyl estradiol) 등을 시행할 수 있다. 폐경 후 재발 및 전이 유방암 환자에게는 선택적 AI를 투여하거나 항에스트로겐제를 사용할 수 있다. 내분비요법에 반응하는 유방암 환자는 재발하거나 전이가 발생하면 추가적인 내분비요법으로 효과를 볼 수 있으며, 특히 병소의 감소나 안정화되는 양상을 보이면 지속적으로 투여해야 한다.

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

4.3.4. 전신 전이의 항암화학요법

▶▶ 재발 및 전이 유방암 환자에서 항암화학요법의 치료 목표는 근치, 생존 연장, 암 진행 억제, 삶의 질 향상, 증상 완화이며, 반응율, 병의 진행 기간 time to progression, 생존율, 독성, 삶의 질 등에 따라 효과를 판정한다. 항암화학요법은 호르몬 수용체 음성이면서 전이가 뼈나 연부 조직에만 국한되지 않는 경우, 증상이 있는 내부 장기 전이가 있는 경우, 호르몬 수용체 양성이나 이전 호르몬 치료에 반응이 없었던 경우 등에서 시행해야 한다. 한 가지 약제를 사용하는 것보다 두 가지 이상의 약제를 사용하는 것이 객관적인 반응율을 높이고 병의 진행 기간을 늘릴 수 있다. 그러나 병합요법은 단일제를 순차적으로 사용하는 것보다 독성이 많이 나타나고 생존율에 큰 차이가 없다³⁹⁻⁴²(LE 2, GR A). 일반적으로 재발 및 전이 유방암에서 표준 임상 치료 지침은 병의 진행이 있을 때까지 1차 항암화학요법을 계속하는 것이다. 병이 진행하기 전 항암화학요법의 부작용들이 심하게 나타나면 약의 용량을 줄이거나 사용을 중단해야 한다. 재발 및 전이 유방암에서 지속적 항암화학요법인 단기 항암화학요법보다 병의 진행이 없는 생존 progression-free survival을 증가시킨다는 증거는 있지만 충분하지 않고, 전체 생존율의 차이는 미약하기 때문에 항암화학요법의 기간은 전반적인 삶의 질에 미치는 영향들을 고려하여 결정되어야 한다^{43,44}(LE 2, GR A).

➔ 현재 많이 사용되는 1차 단독요법 항암제

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

➔ 많이 사용되는 1차 병합 요법 항암제

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

다른 효과적인 약제로는 cisplatin, carboplatin, 경구 etoposide, vinblastine, fluorouracil 지속 투여가 있다. 경구 5-Fluorouracil은 조기 유방암과 재발 및 전이 유방암에서 광범위하게 사용되고 있으며, 단독 또는 다른 항암제들과 병용 투여할 수 있다⁴⁷⁻⁵⁹(LE 2, GR A).

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

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

전이 유방암에서 1차 항암화학요법으로 paclitaxel을 단독투여와 bevacizumab과의 병용투여를 비교했을 때 bevacizumab과의 병용 투여가 paclitaxel 단독 투여에 비해 병의 진행이 없는 생존율은 우수하지만 전체 생존율에서 의미 있는 차이는 없었다⁶⁰(LE 2, GR A). 연속적인 3번의 항암화학요법에 반응이 없는 경우나 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 수행도가 3 이상인 경우 완화 또는 고식적 요법만을 시행할 수 있다(LE 2, GR A).

전신전이 항암화학요법	근거 수준	참고문헌
항암화학요법은 단일 약제사용보다는 두 가지 이상의 약제를 사용이 객관적인 반응을 높이고 병의 진행 기간(time to progression)을 늘릴 수 있지만 병합요법은 단일 약제를 순차적으로 사용하는 것보다 독성이 많다.	2	36-38
전이 유방암에서 지속적 항암화학요법이 단기 항암화학요법보다 병의 진행이 없는 생존율(progression-free survival)을 증가시킨다는 증거는 있지만 충분하지 않고, 전체 생존율의 차이는 미약하기 때문에 항암화학요법의 기간은 전반적인 삶의 질에 미치는 영향들을 고려하여 결정되어야 한다.	2	39,40

▶▶ 재발 및 전이 유방암 환자에서 조직의 HER-2 검사가 FISH 양성이거나 IHC 3+ 라면 HER-2 표적치료가 권장되고 FISH에서 음성이고 IHC 0, 1+ 이면 HER-2 표적치료의 반응율은 매우 낮고 trastuzumab이나 lapatinib의 사용은 권장되지 않는다⁶¹⁻⁶⁶(LE 2, GR A). 재발 및 전이 유방암 환자에서 HER-2 IHC 3+ 이거나 FISH 양성인 경우 paclitaxel과 trastuzumab의 병용요법⁵⁷⁻⁵⁹(LE 2, GR A)과 docetaxel, vinorelbine, platinum 계열과 trastuzumab의 병용요법이 효과적이다. 그러나 doxorubicin/cyclophosphamide와 trastuzumab을 병용한 환자 중 27% 정도에서 심기능 이상이 관찰되어 상당한 치료 위험률이 있다⁶⁸⁻⁷²(LE 2, GR A). Capecitabine과 lapatinib 병용요법은 HER-2 양성인 재발 및 전이 유방암 환자에서 또 다른 효과적인 치료법이 될 수 있다⁶²(LE 2, GR A). 제3상 연구에서 이전에 anthracycline, taxane, 그리고 trastuzumab을 투여 받았던 재발 및 전이 유방암환자에서 진행되는 경우 capecitabine 단독요법과 lapatinib과 capecitabine 병합요법을 비교했을 때 병 진행기간은 capecitabine 단독 투여 군에 비해 capecitabine, lapatinib 병합 투여 군이 길어 효과를 기대할 수 있다⁷³(LE

4.3.5. 재발 및 전신 전이의 표적치료

2, GR A).

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

4.3.6. 뼈 전이에서 Bisphosphonate 치료

▶▶ 뼈 전이, 특히 파골성 뼈 전이가 있지만 여명이 3개월 이상으로 예상되고 creatinine 수치가 3.0 mg/dL 이하인 경우인 유방암 환자에게 bisphosphonate를 칼슘제제, 비타민 D와 병용 투여한다^{74,75}(LE 1, GR A). 뼈 전이가 있는 유방암 환자에서 bisphosphonate 투여는 뼈 관련 합병증 및 뼈 전이로 인한 통증과 병적 골절을 감소시켜⁷⁶, 이로 인한 수술 및 방사선 치료를 줄일 수 있다. 또한 항암화학요법이나 내분비요법을 시행할 때 진통제 투여를 감소시키는 효과가 있다⁷⁷(LE 1, G A). Bisphosphonate의 유방암 환자 치료 적응증은 단순 방사선 검사에서 파골 병소를 보이는 경우, 또는 CT나 MRI로 뼈 파괴가 명확히 입증된 경우에 뼈 전이 합병증을 감소시키기 위해 사용된다. 일단 bisphosphonate를 사용하게 되면 환자의 전체 수행 상태가 악화되기 전까지는 bisphosphonate를 계속 사용하는 것이 권장된다. 새로운 뼈 관련 합병증의 나타난 후에도 bisphosphonate의 사용은 효과적일 수 있고 bisphosphonate를 중단해야 할 뚜렷한 근거는 없다⁷⁴(LE 2, GR A). 장기간의 IV bisphosphonate 사용에서 턱의 뼈 괴사가 보고되고 있어 항암치료 중이거나 스테로이드를 사용하고 있거나 구강질환이 있는 경우는 bisphosphonate 사용 전후로 구강관리를 권장한다^{78,79}(LE 3, GR B). Bisphosphonate는 다른 전신요법 (내분비요법, 항암화학요법, 생물학적 요법)과 같이 사용할 수 있다. 신독성이 있어 매 투약시 혈청 creatinine level 측정이 필수적이며 신기능이 감소하였을 때는 약용량을 감량하든지 투약을 중단해야 한다⁸⁰(LE 1, GR A). 현재 사용되고 있는 bisphosphonate 제제별 투여 방법으로 하루에 clodronate 1,600~3,200mg 경구 투여, 3~4주 간격으로 pamidronate 90mg 2시간 정맥 투여, 3~4주 간격으로 ibandronate 6mg 15~30분 정맥 투여, 하루에 ibandronate 50mg 경구 투여, 3~4주 간격으로 zoledronic acid 4mg 15분 정맥 투여가 사용되고 있다⁸⁰⁻⁸²(LE 1, GR A).

뼈 전이 치료	근거 수준	참고문헌
뼈 전이가 있는 경우 bisphosphonate 사용으로 뼈에 관련된 합병증이나 뼈 전이로 인한 통증을 줄일 수 있다.	1	80, 81

4.4. 완화 요법 또는 고식적 요법

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

이 진행될수록 전신항암치료의 역할은 감소되고 완화요법의 역할은 증대된다. 적극적인 완화요법을 고려할 수 있는 경우는 신체 수행도가 감소된 경우(ECOG ≥ 3 혹은 Kornofsky 신체 수행도 ≤ 50), 고칼슘혈증, 중추신경계 전이, 상대정맥 증후군, 척수압박, 영양실조(Cachexia), 악성 흉액질, 간 부전, 신부전, 중증질환 동반 등이다^{83,84}(LE 3, GR B). 완화요법을 위한 사전 평가는 항암 치료의 이득과 위험도, 신체 증상, 사회·정신적 고통, 개인적인 목표와 기대, 교육과 정보의 수준, 치료에 영향을 미치는 문화적 요소 등이다⁸⁵⁻⁸⁷(LE 3, GR B). 또한 환자의 증상을 세밀하게 파악하여, 환자와 가족이 우선순위를 치료와 삶의 질 향상 중 어느 쪽에 두고 있는지 충분한 대화로 확인하고 사회적, 재정적 상태도 고려해야 한다. 완화요법과 병행하는 항암치료의 목적은 근치가 아닌 생명의 연장과 증상의 완화이며, 항암화학요법, 방사선 요법, 내분비요법, 면역요법 등이 있다. 완화요법에는 통증, 식욕부진, 쇠약감, 오심, 구토, 불면증, 호흡곤란, 우울, 불안 같은 증상 치료와 더불어 정신적, 사회적, 영적 지지, 사후를 대비한 사전관리계획, 호스피스 의뢰, 진정제 투여가 포함된다⁸⁸⁻⁹¹.

4.4.1. 외부 방사선 또는 방사성 동위원소를 이용한 완화 요법

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

- **척수압박 (Spinal cord compression)** 척수 압박이 발생하면 스테로이드를 전신 투여한 후 수술적 치료를 시행한 경우, 방사선치료를 추가하고⁹²(LE 3, GR B). 수술적 치료를 하지 않은 경우, 방사선치료를 즉시 시행한다⁹³(LE 3, GR B). 이때 방사선치료는 증상 완화 측면에서 수술과 동일한 효과를 가지며, 특히 방사선 치료 전에 보행 가능하고, 방광 또는 배변 기능을 유지하고 있던 경우에 가장 양호한 신경학적 결과를 얻을 수 있다^{94,95}(LE 3, GR B).

- **뼈 전이 (Bony metastases)** 고식적 방사선치료는 뼈 전이로 인한 통증 등의 증상 완화에 매우 효과적이다⁹⁶. 방사선치료는 8Gy 1회, 4Gy 5회, 3Gy 10회 등이 흔히 시행되고, 이들 사이의 통증 완화 차이는 없다⁹⁷(LE 2, GR A). 긴 뼈 등의 뼈 전이가 우려되는 경우, 정형 외과적 내고정(internal fixation) 등을 한 후 방사선치료를 시행할 수 있다. 이때 방사선치료의 목적은 통증 완화 및 종양의 국소적 제어 등이다. 항암화학요법 혹은 내분비요법에 반응하지 않는 광범위한 뼈 전이가 있는 환자에서 반신방사선치료(hemibody radiation therapy)를 고려할 수 있다⁹⁸(LE 3, GR B). 또한 스트론튬(Sr-89) 등을 이용한 전신 방사성동위원소 치료도 뼈 전이에 의한 통증 완화에 유용하다^{99,100}(LE 3, GR B).

- **뇌전이 (Cerebral metastases)** 단일 혹은 제한된 숫자의 뇌전이가 있는 경우 외과적 절제 수술 및 전뇌방사선치료 또는 방사선수술(radiosurgery)을 시행한다¹⁰¹⁻¹⁰⁴(LE 2, GR A). 이때 방사선수술은 1회 혹은 분할 뇌정위적 방사선수술(fractionated stereotactic radiosurgery)을 시행할 수 있으며, 외과적 절제 수술을 대체하여 시행할 수 있다¹⁰⁵. 다수의 뇌전이가 있으면 뇌전이로 인한 증상 완화를 목적으로 전뇌방사선치료를 시행한다^{106,107}(LE 2, GR A). 전뇌방사선치료는 3Gy씩 10회가 가장 보편적이나, 8Gy 1회, 2Gy 20회 등도 사용되고, 이들 사이의 증상 완화 혹은 병소 진행 기간 time to disease progression 등의 차이는 없다¹⁰⁷⁻¹⁰⁹(LE 2, GR A). 그러나 고용량의 방사선 치료는 부작용

이 심해 특별한 경우 외에는 잘 사용되지 않는다.

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

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

4.5. 암 통증의 치료

▶▶ 재발 및 전이 유방암 환자에서 발생하는 암통증을 치료하기 위해서는 통증의 강도, 위치, 원인을 파악해야 하고 통증의 양상이 체간통, 내장통, 신경병통 중 어느 것에 해당하는지 확인해야 한다¹¹⁰. 암 환자의 응급 상태를 나타내는 통증의 원인은 골절, 뇌전이, 경막외 전이나 연수막 전이, 척수 압박, 감염 등이며, 이러한 통증의 원인을 확인하면 신속하게 진통제와 수술, 방사선 요법¹¹¹, 스테로이드 투여 같은 원인치료를 시행해야 한다(LE 2, GR B). 종양학적 응급 상태와 무관한 통증은 강도에 따라 치료방향을 결정하는데¹¹² 동통등급이 1~3인 환자는 비스테로이드소염제 nonsteroidal antiinflammatory drug; NSAID 또는 acetaminophen, 속효성 마약진통제, 항구토제, 보조진통제를 필요에 따라 병용한다.

동통등급 4~6인 환자는 속효성 경구 마약진통제, 항구토제, 진통보조제를 투여하며 강도가 심한 동통 등급인 7~10인 환자는 속효성 경구 또는 경정맥 마약 진통제, 항구토제와 진통보조제를 투여한다¹¹³⁻¹¹⁶(LE 1, GR A). 종양학적 응급상태와 무관한 통증치료 이후에는 반드시 통증에 대한 재평가를 하여 용량을 조절하고, 응급상태로 인한 통증이 아닌 것을 확인해야 한다. 통증이 사라지지 않으면 4시간 마다 속효성 마약진통제의 경구 투여나 경정맥 연속 투여를 고려해야 하고 이에 반응하지 않으면 지속적인 마약진통제로 대체한다¹¹⁶(LE 2, GR A).

진통제는 ibuprofen, nonacetylated salicylate, 선택적 COX-2 억제제, acetaminophen 같은 NSAID와 마약진통제를 사용하며, 진통보조제로 항우울제, 항경련제, bisphosphonate를 병용 투여 할 수 있다¹¹⁷⁻¹¹⁸(LE 3, GR B). 마약진통제의 부작용으로 변비, 오심, 구토, 진정작용이 있으며 이에 대한 적절한 예방과 치료가 필요하다. 마약진통제 사용 후 나타나는 변비는 수분섭취,식이섬유 섭취, 운동, 하제나 대변 완화제 투여로 예방할 수 있으며, 부작용이 발생하면 마약진통제의 감량, 보조진통제 투여, 하제 투여로 치료한다. 변비가 지속적으로 발생하면 MgO, bisacodyl, lactulose, sorbitol, metoclopramide, 관장, neuroaxial 진통제 또는 신경차단 치료를 고려한다¹¹⁹(LE 3, GR B). 마약진통제 부작용인 오심, 구토는 예방이 중요하며 발생하면 prochlorperazine, thioethylperazine, haloperidol, metoclopramide 투여로 치료하고 이에 반응하지 않고 오심이나 구토가 지속될 때는 세로토닌 길항제, 마약진통제 교체나 감량, 보조진통제, neuroaxial 진통제나 신경차단 치료를 고려한다. 마약진통제로 인한 진정작용은 마약진통제를 감량하거나 소량씩 자주 투여하여 예방한다¹²⁰(LE 2, GR A). 잘 조절 되지 않는 만성 통증이 발생하면 국소 마약진통제투여나 신경파괴를 고려할 수 있는데 국소마약진통제는

경막외, 척수강내, 국소 신경총에 투여 할 수 있고, 신경차단술, 신경용해술 같은 신경과괴술을 시행할 수 있으며, 필요에 따라 경피적 척추 성형술을 시행할 수도 있다¹²¹⁻¹²³(LE 4 GR C).

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

표 4-1.

재발 및 전이 유방암 치료에 사용되는 대표적 항암제 - 단독요법

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

표 4-2.

재발 및 전이 유방암치료에 사용되는 대표적인 항암제- 병합요법

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

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

표 4-3.

재발 및 전이 유방암 치료에 사용하는 대표적 항암제-HER 표적치료 포함

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

◎ 참고문헌

- Cheng JC, Cheng SH, Lin KJ, Jian JJ, Chan KY, Huang AT. Diagnostic thoracic computed tomography in radiotherapy for locoregional recurrent breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:607-613.
- 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.
- Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998;16:3375-9.
- 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.
- 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.
- Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ, et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D- glucose. *J Comput Assist Tomo* 1993;17:582-9.
- 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.
- 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.
- 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 Clinical Oncol* 2002;32:244-7.
- 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.
- Santiago JF, Gonen M, Yeung H, Macapinlac H, Larson S. A retrospective analysis of the impact of 18FDG PET scan on clinical management of 133 breast cancer patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:61-7.
- Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W, Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002195.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995;335:1444-55.
- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
- Sorlin LJ, Harris EE, Orel SG, Glick, JH. Local-regional recurrence after breast conservation treatment or mastectomy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al, eds. *Diseases of the breast*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2004;67:1067-87.
- Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:851-8.
- Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:44-8.
- Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:845-51.
- Kurtz JM, Jacquemier J, Amlric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, et al. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991;27:240-4.
- Huston TL, Simmoms RM. Locally recurrent breast cancer after conservation therapy. *Am J Surg* 2005;189:229-35.
- Janjan NA, McNeese MD, Buzdar AU, Montague ED, Oswald MJ. Management of locoregional recurrent breast cancer. *Cancer* 1986;58:1552-6.
- Tennvall-Nitty L, Tenegrup I, Landberg T. The total incidence of loco-regional recurrence in a randomized trial of breast cancer TNM stage. *Acta Oncol* 1993;32:641-6.
- Fredriksson I, Lijegren G, Palm Sjövall M, Emdin SO, Palm-Sjövall M, Fornander T, et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery—a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer* 2002;38:1860-8.
- Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2187–94.
- Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Annals of surgery* 2008;274:732-8.
- Wael Harb, George W, Sledge JR. Treatment decision process in metastatic breast cancer. *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant disorders* 2004;69:1336-7.
- Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R; Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-53.
- Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist* 2004;9:507-17.
- Osborne CK, Pippin J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blinded, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy. Results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386-95.
- Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20:3396-403.
- Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98:229-38.
- Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, et al. Phase III, multicenter, double-blind,

- randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19:3357-66.
34. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57.
 35. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
 36. Howell A, Pippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2005;104:236-9.
 37. Howell A, Osborne CK, Morris C, Wakeling AE. ICI 182,780 (Faslodex): development of a novel, “pure” antiestrogen. *Cancer* 2000;89:817-25.
 38. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1605-13.
 39. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD3372.
 40. Sledge GW, Neuberger D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial do doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial(E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-92.
 41. O’Shaughnessy J, Miles D, Vukelja D, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23.
 42. Albain K, Nag S, Calderillo-Ruiz J, Jordaán JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel(GT) vs. paclitaxel(T) as frontline therapy for metastatic breast cancer(MBC): First report of overall survival[meeting abstract]. *J Clin Oncol* 2004;22:14s(July 15 suppl). Abstract 510.
 43. Muss HB, Case LD, Richards F, 2nd, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 1991;325:1342-48.
 44. Falkson G, Gelman R, Pandey K, Osborne CK, Tormey D, Cummings FJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:1669-76.
 45. Gradishar WJ, Tjulandín S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 ;23:7794-803.
 46. Mark Harries, Paul Ellis, Peter Harper. Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7768-71.
 47. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5434-6.
 48. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-75.
 49. Alba E, Martín M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:2587-93.
 50. Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Cervantes G, Mauriac L, Van Hazel G, et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clin Breast Cancer* 2004;5:273-8.
 51. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8(3):187-9.
 52. Ghersi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003366.
 53. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, Nabholz JM, Erazo A, Lluch A, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6260; author reply 6261.
 54. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjær ST, Andersen J, Sjöström J, Kjaer M.; Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). *J Clin Oncol* 2004 ;22:2313-20.
 55. Bonnetterre J, Roché H, Monnier A, Guastalla JP, Namer M, Fargeot P, et al. Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Br J Cancer* 2002;87:1210-5.
 56. Namer M, Soler-Michel P, Turpin F, Chinet-Charrot P, de Gislain C, Pouillart P, et al. Results of a phase III prospective, randomized trial, comparing mitoxantrone and vinorelbine (MV) in combination with standard FAC/FEC in front-line therapy of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:1132-40.
 57. Khoo KS, Manzoor Zaidi SH, Srimuninnimit V, Song S, Nair R, Ngelangel CA, et al. Gemcitabine and split-dose paclitaxel or docetaxel in metastatic breast cancer: a randomized phase II study. *Eur J Cancer* 2006;42:1797-806.
 58. Leonard R, O’Shaughnessy J, Vukelja S, Gorbounova V, Chan-Navarro CA, Maraninchi D, et al. Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? *Ann Oncol* 2006;17:1379-85.
 59. O’Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23.
 60. Miller KD, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
 61. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
 62. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Romond E, Hiller W, Park K, et al. Real-world performance of HER2 testing—National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst* 2002;76(suppl):S31.
 63. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Martino S, Kaufman PA, Lingle WL, et al. HER2 testing by local, central,

- and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2006;24:3032-38.
64. Carlson RW, Moench SJ, Hammond MEH, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4(suppl 3):S1-22.
 65. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist Guideline Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-45.
 66. Roche PC, Suman VJ, Jenkins RB, Davidson NE, Martino S, Kaufman PA, et al. Concordance between local and central laboratory HER2 testing in the breast intergroup trial N9831. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:855-7.
 67. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-48.
 68. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
 69. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-26.
 70. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-21.
 71. Bengala C, Zamagni C, Pedrazzoli P, Matteucci P, Ballestrero A, Da Prada G, et al. Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) Group. Cardiac toxicity of trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study. *Br J Cancer* 2006;94:1016-20.
 72. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107-15.
 73. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Jan 11 [Epub ahead of print]
 74. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-57.
 75. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003474.
 76. Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:462-72.
 77. Veri A, D'Andrea MR, Bonginelli P, Gasparini G. Clinical usefulness of bisphosphonates in oncology: treatment of bone metastases, antitumoral activity and effect on bone resorption markers. *Int J Biol Markers* 2007;22:24-33.
 78. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1016-24.
 79. Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353(1):99-102.
 80. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-200.
 81. Cameron D, Fallon M, Diel I. Ibandronate: its role in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2006;11:27-33.
 82. Von Moos R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. *Oncologist* 2005;10 Suppl. 1:19-24.
 83. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care version 1, 2007
 84. ASCO Task Force. Cancer care during the last phase of life. *J Clin Oncol* 1998;16:1986-96.
 85. Berger A, Portenoy RK, Weissman DE, et al. Practice and Principles of Supportive Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
 86. Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, et al. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford: Oxford University, 1998.
 87. Emanuel LL, von Gunten CF, Ferris FD. The Education for Physicians on End-of-Life Care(EPEC) Curriculum. Princeton: The Robert Wood Johnson Foundation, 1999.
 88. Coates A, GebSKI V, Signorini D, Murray P, McNeil D, Byrne M, et al. Prognostic value of quality of life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10:1833-38.
 89. Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psycho* 1995;14:101-8.
 90. Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer; meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22:1369-81.
 91. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gotthel E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989;2:888-91.
 92. Ciezki J, Macklis RM. The palliative role of radiotherapy in the management of the cancer patient. *Semin Oncol* 1995;22:82-90.
 93. Turner S, Marosszeky B, Timms I, Boyages J. Malignant spinal cord compression: a prospective evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:141-6.
 94. Findlay GFG. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:761-8.
 95. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al, eds. Palliative and supportive care. In: Principles and practice of Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
 96. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-40.
 97. Douglas P, Rossier P, Mirimanoff RO, Coucke PA. Third-body irradiation as an effective palliative treatment for painful multiple bone metastases resistant to chemo- or hormonal treatment. *Radiother Oncol* 1993;28:76-8.
 98. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C, Newall J, et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* 1986;58:29-36.
 99. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, Quick DP, Grund FM, Ell PJ, et al. Palliation of pain associated with

- metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16:1574-181.
100. Alberts AS, Smit BJ, Louw WK, van Rensburg AJ, van Beek A, Kritzing V, et al. Dose response relationship and multiple dose efficacy and toxicity of samarium-153 -EDTMP in metastatic cancer to bone. *Radiother Oncol* 1997;43:175-9.
101. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
102. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:711-7.
103. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:797-802.
104. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet* 2004;363:1665-72.
105. Harwood AR, Simson WJ. Radiation therapy of cerebral metastases: a randomized prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:1091-4.
106. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:891-5.
107. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker PG. Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8:308-15.
108. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1-9.
109. Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplanche A, Lagrange JL, Tuchais C, Nagues C, et al. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 1993;26:111-6.
110. Agency of Health Care Policy and Research. Clinical practice guidelines: management of cancer pain. Rockvill, AHCPR Pun No 94-0592.1994.
111. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systemic review. *Clin Oncol(R Coll Radiol)* 1997;9:150-4.
112. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10 year prospective study. *Pain* 1995;63:65-76.
113. Ross JR, Riley J, Quigley C, Welsh K. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. *The Oncologist* 2006;11:765-73.
114. Jost LM; ESMO Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for the management of cancer pain. *Ann Oncol* 2005;16 suppl 1:i83-i85.
115. Levick S, Jacobs C, Loukas DF, Gordon DH, Meyskens FL, Uhm K. Naproxen sodium in treatment of bone pain due to metastatic cancer. *Pain* 1988;35:253-8.
116. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review *J Clin Oncol* 2004;22:1975-92.
117. Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancer? An evidence-based review. *J Clin Oncol* 1998;16:1218-25.
118. Carr DB, Goudas LC, Balk EM, Bloch R, Ioannidis JP, Lau J. Evidence report on the treatment of pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;(32):23-31.
119. Tamayo AC, Diaz-Zuluaga PA. Management of opioid-induced bowel dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer* 2004;12:613-8.
120. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al.; American Pain Society. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003;4:231-56.
121. Yang Z, Xu J, Sang C. Clinical studies on treatment of patients with malignant spinal tumors by percutaneous vertebroplasty under guidance of digital subtraction angiography. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2006;20:999-1003.
122. Jang JS, Lee SH. Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. *J Neurosurg Spine* 2005;2:243-8.
123. Cheung G, Chow E, Holden L, Vidmar M, Danjoux C, Yee AJ, et al. Percutaneous vertebroplasty in patients with intractable pain from osteoporotic or metastatic fractures: A prospective study using quality-of-life assessment. *Can Assoc Radiol J* 2006;57:13-21.