

THE PROPER APPROACHES FOR BREAST DISEASE

Jihoon Yu, MD, Intaek Hwang, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Eulji University College of Medicine, Daejeon, Korea

The gynecologists are the primary care physician to women and the breast is an organ of reproduction and reproductive hormones are the most important factors for breast cancer. Therefore it seems logical to accept the position that diseases of the breast are the responsibility of the gynecologists. The breast examination is a part of the through gynecologic examination and the knowledge of the contemporary treatment of breast diseases is an essential components of the current practice of gynecology. In addition to history and physical examination, the gynecologist should be prepared to understand certain diagnostic studies. It seems a logical step that breast cancer patients will be treated by a multidisciplinary team, in which the gynecologist will also take part.

Keywords: Gynecologists, Reproductive factors, Breast diseases

유방암의 병인론 중 생식요인은 가장 중요한 요인으로서, 유방질환의 이해를 포함하여 질환의 치료와 이 과정에서 발생할 수 있는 문제들은 산부인과 영역에서 좀 더 구체적으로 접근할 수 있다. 유방질환의 선별 검사를 포함하여 병변의 진단과 추적검사, 치료와 더불어 직면할 수 있는 문제를 고찰하고자 한다.

유방의 해부학

1. 유방의 기능적 구조

유관의 종단부는 종말관(terminal duct or ductule)이라 부르고, 소엽(lobule)과 함께 유방의 기능적 단위인 종말관소엽단위(terminal duct lobular unit, TDLU)를 이루며 대부분의 병리가 이곳에서 발생한다(Fig. 1).

2. 유방의 초음파 해부학

유방초음파에서는 피하지방의 에코정도를 기준으로 병변의 에코가 지방보다 높으면 고에코, 지방과 같으면 등에코, 지방보다 낮으면 저에코라 한다. 따라서 시간게인 보상을 조절하고 검사해야 한다[1]. 정상 유방의 초음파 해부학은 다음과 같다(Fig. 2).

유방에서 나타나는 증상들

1. 유방통

유방통은 여성의 60~70%에서 인생에 한번은 겪는 매우 흔한 증상이지만 아직 정확한 원인과 적절한 치료방법은 정립되지 않았다. 유방의 통증은 생리주기와 연관하여 주기적인 유방통과 비주기적인 유방통으로 구분한다.

1) 주기적 유방통

주기적 유방통(cyclic breast pain)이 전체 통증의 2/3를 차지하며, 생리 때 통증이 가장 심하고, 생리 후 좋아지는 과정을 보인다. 대부분 양측성이며 상외측에 주로 호발한다.

치료에 앞서 유방암과 감별하고 이러한 통증이 유방암 때문은 아님을 이해시키는 것이 중요하다. 환자의 약 85%에서 특별한 치료가 필요 없으며 유방의 움직임을 줄이기 위해 견고한 브래지어를 착용하거나 온열요법 또는 acetaminophen이나 aspirin 등의 진통제도 사용할 수 있다. 커피, 초콜릿, 차 등 카페인을 줄이는 식이요법은 약 2~3개월간 시행하여야 효과를 볼 수 있고, 지방질을 줄이는 식이도 약 6개월간 시행하여야 유방의 통증을 줄일 수 있다[2]. 식이요법이나 진통제에 효과가 없는 경우 타목시펜을 하루 10 mg을 투여하여 약 80% 이상에서 효과가 있다고 보고되고 있지만[3], 용량이 증가할수록 안면홍조, 질 분비물의 증가, 우울증, 오심 등 부작용을 보이며 여러 독성검사를 종합해보면 타목시펜은 유방암 치료 시에만 사용하는 것을 권한다[4].

Received: 2010. 9.20. Accepted: 2010.12.28.

Corresponding author: Intaek Hwang, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Eulji University Hospital, 1306 Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-120, Korea

Tel: +82-42-611-3370 Fax: +82-42-611-3379

E-mail: ithwang@eulji.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2011. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

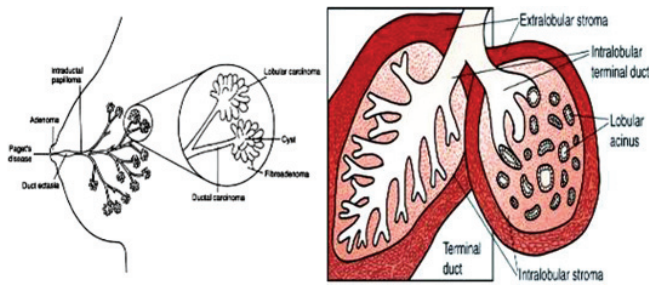


Fig. 1. Terminal duct lobular unit.

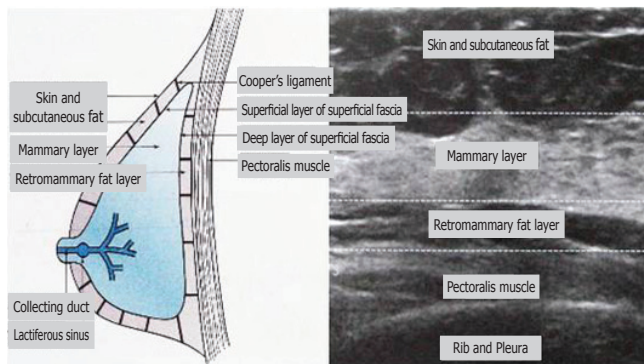


Fig. 2. Sonographic finding of normal breast anatomy.

2) 비주기적 유방통

비주기적인 유방통(non cyclic breast pain)은 생리주기와 무관하게 발생하고 지속적 또는 간헐적으로 나타나며 일측 통증으로, 유방의 안쪽 부분이나 유두아래와 같이 국소적인 형태를 띤다. 30대 여성에서 호발하고 약 50%의 환자에서 자연적으로 없어지는 과정을 보이며 주기적인 유방통보다는 짧은 자연사(natural history)를 보인다. 이런 비주기적인 통증은 약물요법에 잘 반응하지 않고 병리적 연관성이 주기적인 통증의 경우보다 높게 나타난다.

3) 유방암과 유방통

유방암환자가 유방통만을 주요 증상으로 호소하는 경우는 약 5% 이하이며, 유방암과 관련된 유방통은 대부분 일측 유방에 국한되고 지속적이며 심하다는 특징을 보인다. 유방통을 보이는 환자는 주로 폐경 전 여성이고 폐경 후의 유방통은 악성질환일 가능성이 상대적으로 증가한다. 또한 35세 이상의 환자가 최근 1년간 유방촬영술 없이 새로운 유방통을 호소하면 영상학적 검사를 시행하고 유방암의 증거가 발견되지 않았더라도 1-2개월 후 추적관찰을 하도록 권장하고 있다[5].

2. 유두분비

유두분비는 종괴, 통증과 더불어 흔한 유방증상으로 대부분은 양성 질환이지만 증상을 보이는 여성들은 유방암의 공포를 갖고 있다. 유두분비만을 보이는 여성이 유방암으로 밝혀지는 경우는 약 1%로 보고되고 있다[6].

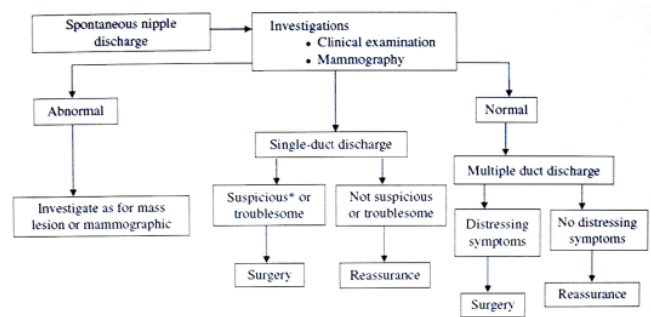


Fig. 3. Investigation of nipple discharge. *Suspicious means discharge that is blood stained or contains moderate or large amounts of blood on testing, is associated with a mass, or is a new development in women older than age 50 and is not thick or cheesy (From Dixon MJ, Bundred NJ. Diagnosis and management of benign breast diseases. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al, editors. Diseases of the breast. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 48, with permission) [66].

1) 유두분비물의 평가

자발적인지, 짜야만 분비되는지, 일측성 또는 양측성인지, 분비물의 색깔, 하나의 유관에서 분비되는지 아니면 여러 유관에서 다발성으로 분비되는지 확인해야 한다.

종양과 관계된 유두 분비는 자발적, 일측성, 혈성으로 나오는 경우이며 종괴가 만져지면서 분비물이 함께 나오는 경우는 반드시 병리적 원인을 정확히 밝혀야 한다(Fig. 3).

2) 비산욕기에 양쪽 유방에서 유즙성 분비물이 지속적으로 나오는 경우

이를 유즙과다(galactorrhea)라 부르는데 특히 시야장애, 무월경, 불임 등의 조건이 같이 나타나면 뇌하수체 선종을 생각할 수 있다. 이런 경우 혈중 프로락틴을 측정하고 지속적으로 이 수치가 증가하면 뇌 단층촬영이나 자기공명영상을 통하여 종양의 유무를 확인한다. 하지만 갑상선 기능 저하증이나 약물(항고혈압제, 경구피임약, 진정제, 제산제[H₂ blocker], phenothiazine계 약물 등)이나 유두 자극 등으로도 혈중 프로락틴이 증가할 수 있음을 기억해야 한다.

3. 유방종괴

통증이 없이 만져지는 종괴는 유방암의 가장 흔한 증상이다. 유방종괴를 진단할 때 환자의 연령과 폐경 상태에 따라 차이는 있겠지만, 먼저 이 종괴가 양성인지 고형인지를 구분하는 것이 중요하다.

1) 유방낭종의 처치

낭종은 30대부터 폐경까지 아주 흔히 발견되는 병변이고 생리주기에 따라 그 크기가 변할 수 있다[7]. 진단을 위해 초음파와 바늘흡인(needle aspiration)을 시행할 수 있는데 흡인은 이 자체가 영상학적으로 흔적(artifact)을 남길 수 있기 때문에 흡인 전 유방영상 촬영을 권한다. 낭성 종괴는 흡인 후에 완전히 사라져야 하며, 만약 사라지지 않는다면 다른

생검 방법으로 확인해야 한다. 낭종의 내용물은 혈성 액체가 아니어야 하며, 혈성 액체가 있다면 세포학적 검사와 초음파검사를 통하여 절제 생검하는 것이 좋다. 흡인 시행 약 4-6주 후에 재진찰하여 재발되었는지, 잔류 낭종이 있는지 확인하여 재발하거나 잔류성분이 있다면 외과적 절제를 한다[8].

2) 고형종괴의 진단

(1) 40세 이하의 종괴

40세 이하의 젊은 여성의 유방종괴는 거의 대부분 양성 질환으로 섬유선종, 섬유낭종성 변화, 섬유화 등으로 인하여 발생한다. 폐경 전 여성에서는 정상적으로 유방조직이 생리주기에 따라 변하거나 단단해서 진찰 결과 비정상소견으로 나타나는 경우가 흔하다. 특히 35세 미만 환자들은 초음파 검사를 동시에 실시하는 것이 좋다. 양성 유방종괴의 치료에는 외과적 절제와, 비수술적인 3중검사(triple test) 후 경과를 관찰하는 방법이 있는데 삼중검사란 유방진찰, 유방영상촬영, 침생검을 말하며 고형종괴의 평가에서 삼중검사가 표준검사이다.

(2) 40세 이상의 종괴

연령이 증가함에 따라 임상적으로 악성유방질환의 빈도가 높아지는데, 40세 이상의 여성에서 비낭종성 종괴(noncystic mass)는 임상적인 소견과 관계없이 악성 가능성을 고려해야 하고[9], 유방 내 종괴가 확실하게 있는데 유방촬영술상 정상소견을 보인다고 유방암이 없다고 단정 지을 수 없다. 보고에 따르면 약 9-22%에서 촉지성 종괴가 있음에도 불구하고 유방촬영술상 병변이 보이지 않은 예가 있다[9]. 유방영상을 촬영한 후 40세 이상의 여성의 분명한 유방종괴는 조직학적 검사를 시행한다(Fig. 4).

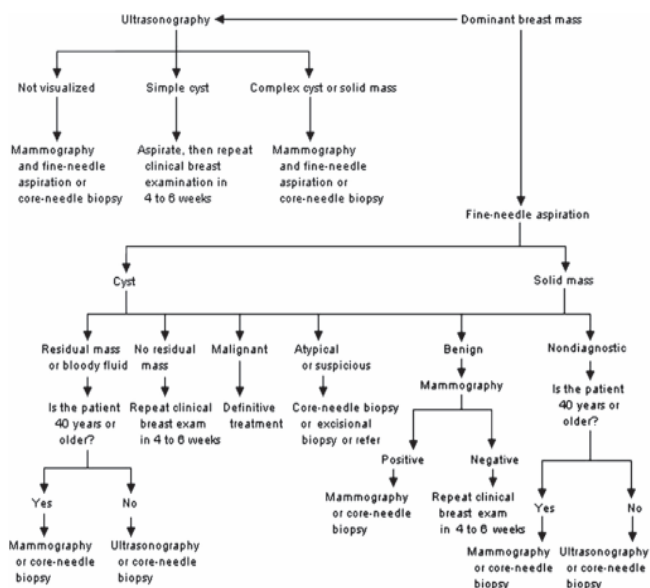


Fig. 4. Diagnostic algorithm for patients with palpable breast masses (From Klein S. Am Fam Physician 2005;71:1731-8, with permission the American Academy of Family Physicians) [67].

3) 유방의 병리학

(1) 양성병변

조직검사 후 양성으로 밝혀진 병변은 이후에 암으로 진행할 상대 위험도에 따라 다음과 같이 분류한다(Table 1) [10].

(2) 악성 병변

유방의 악성병변은 상피내암과 침윤암으로 나누어 생각할 수 있으며 이중 관상피내암과 일반형 침윤성 관상피암이 내부분을 차지한다.

· 상피내암(15-30%)

· Ductal carcinoma *in situ* (DCIS) (80%)

· Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) (20%)

· 침윤암(70-85%)

· Invasive carcinoma, No special type (Invasive ductal carcinoma, NST)

· Invasive lobular carcinoma

· Medullary carcinoma

· Mucinous (colloid) carcinoma

· Tubular carcinoma

· Invasive papillary carcinoma

· Metaplastic carcinoma

유방질환의 진찰과 진단 방법

우리나라에서는 국가 암조기검진 프로그램의 일환으로 1) 30세 이상의 여성: 매월 자가검진, 2) 35-40세의 여성: 2년에 한번 의사에 의한 유방임상진찰, 3) 40세 이상의 여성: 2년마다 유방촬영술과 유방임상진

Table 1. Classification of benign breast diseases by the relative risk (RR) for malignancy

Benign breast diseases	Risk for malignancy
(1) Non proliferative changes (fibrocystic change)	Risk (-)
Duct ectasia	
Cyst	
Apocrine change	
Adenosis	
Mild hyperplasia	
Fibroadenoma without complex feature	
(2) Proliferative disease without atypia	Mild risk (RR=1.5-2.0)
Moderate or florid hyperplasia	
Papilloma	
Complex sclerosing lesion (radial scar)	
Fibroadenoma with complex features	
(3) Proliferative disease with atypia	Moderate risk (RR=4.0-5.0)
Atypical ductal hyperplasia (ADH)	
Atypical lobular hyperplasia (ALH)	

찰을 함께 할 것을 권고하고 있다.

1. 진찰

1) 문진

유방환자의 문진 시 첫 번째로 자세한 과거력을 얻어야 한다. 문진 시 확인해야 할 정보는 표와 같다(Table 2).

2) 시진

앉거나 서 있는 자세에서 유방의 크기, 대칭성, 피부와 유두의 함몰(retraction), 종괴 등을 관찰하고, 양팔을 머리 위로 올리거나 허리를 펴고 두 팔을 내려 검사를 시행한다.

3) 촉진

앉거나 서 있는 자세에서 시행하고 누운 상태에서 시행한다. 앉은 자세는 상부 유방이 얇아져서 유방암이 가장 많이 발생하는 상부 외측의 진찰이 용이할 수 있다. 누운 자세는 유방이 흉벽에 골고루 퍼져 두께가 얇

아지므로 전체 유방을 자세히 관찰할 수 있다. 두 손을 모두 이용하고 가운데 손가락의 두 마디 정도를 사용하여 환자가 통증을 느끼지 않을 정도의 압력으로 시행하는데, 순서를 갖고 골고루 촉진하는 것이 중요하다.

환자는 본인이 만져지는 종괴를 쉽게 찾을 수 있으나 의사가 이를 찾지 못하는 경우도 있다. 이런 경우에는 환자와 같이 병변을 만져보는 것도 좋은 방법이며 이상이 있는 부위는 위치, 범위, 경도와 이동성을 기록하고 월경주기에 따라 다시 검사해도 도움이 될 수 있다.

액와림프절이 만져지는지 검사를 해야 하는데, 앉은 상태에서 팔을 이완시키고 손끝을 모아서 위쪽부터 아래쪽으로 만져본다. 1 cm 이하의 부드럽고 양측성이며, 움직이는 경우에는 악성가능성이 적다.

2. 영상검사

1) 유방촬영술

유방촬영술(mammography)은 유방암의 조기 진단에 있어 선별검사로 유일하게 그 효과를 입증 받은 검사 방법이다. 임상검사와 유방촬영술로 검진 가능성을 조사 하였던 유방암 발견 프로그램(Breast Cancer Detection Demonstration Program, BCDDP: 1977)에서 유방암의 88%가 유방촬영술에서 발견되었으며 유방촬영술에서만 발견되는 유방암이 42%였고 특히 임파선 전이가 없는 1 cm 이하의 조기유방암의 경우 50% 이상의 병변이 유방촬영술에서만 발견이 되었으며 임상검사에서만 발견되는 암도 9% 정도 있었다. 즉, 유방암의 검진을 위해서 유방촬영술은 매우 중요하며 임상검사와 유방촬영술은 서로 대체될 수 없는 보완적인 검사이다. 하지만 유방촬영술의 유방암의 병변에 대한 민감도는 63-98%이나, 치밀유방인 경우는 약 45-70%로 떨어지며, 치밀유방에서 유방암 발병률이 비치밀유방에서의 유방암에 비해 약 2.2-5배라는 사실에서 유방촬영술의 제한점을 생각해 볼 수 있다[11]. 치밀 유방이 많고 상대적으로 유방암의 호발 연령이 젊은 우리나라에서 더욱 유의해야 할 사항이라 하겠다.

2) 유방초음파

상대적으로 젊은 여성에서 유방암 발생률이 높고 치밀유방 여성이 많은 우리나라에서는 유방초음파가 유방 검진에 있어서 보조적인 역할을 할 수 있다. 초음파의 유용성에 관한 연구들은 평균 정도의 위험성을 갖

Table 2. Check list before breast examination

All women	
Age at menarche	Marital history and age at marriage
Number of pregnancy	Number of delivery and miscarriage
Age at first delivery	Breast feeding and duration
Family history of breast cancer (Relation, age at onset, bilaterality)	
History of breast operation (name of a disease)	
History of breast trauma	
Premenopausal women	
Last menstruation period	
Duration and regularity of menses	
History of oral contraceptives	
Postmenopausal women	
Age at menopause	
History of hormone replacement therapy	

Table 3. Investigations of breast sonography

Investigator/yr	No.	No. biopsy (%)	No. malig. (%)	Prevalence (%)
Gorden, et al/1995	12,706	279 (2.2)	44/279 (16)	44/12,706 (0.35)
Buchberger, et al/2000	8,103	362 (4.5)	32/362 (8.8)	32/8103 (0.39)
	867	43 (5.0)	8/43 (19)	8/867 (0.9)
Kaplan/2001	1,862	102 (5.5)	6/99 (6.6)	6/1,862 (0.3)
Kolb/2003	13,547	358 (2.6)	37/358 (10)	37/13,547 (0.27)
Crystal, et al/2003	1,517	38 (2.5)	7/38 (18)	7/1,517 (0.46)
Leconte, et al/2003	4,236	-	-	16/4,236 (0.38)
Overall	42,838	1,182 (3.1)	134/1,171 (11.4)	150/42,838 (0.35)

는 치밀유방을 가진 여성에서 이루어졌는데, 42,838명의 환자를 대상으로 한 6개 그룹의 초음파 검사에서 150건(0.35%)의 부가적인 유방암이 126명의 환자에서 초음파검사에서만 관찰 되었다(Table 3). 이러한 유방초음파는 유방의 밀도가 높을수록 유용성이 높아 126명의 환자 중 114명(90.5%)에서 비균질성 치밀유방이나 매우 치밀한 유방(pattern 3 or 4)을 보였고 유방암의 위험도가 높은 환자군에서 초음파로 암을 발견할 확률이 2-3배 높았다. 또한 초음파에서만 발견된 유방암 환자의 약 50%에서 가족력이나 이전에 비정형 상피형성증 등이 있었다. 2003년 Berg [12]가 발표한 ACRIN6666 연구 결과에 의하면 고위험군 여성에서의 유방촬영술과 함께 유방초음파 검진을 함으로써 조기유방암의 발견율을 높일 수 있다고 하였다. 하지만 이러한 유방초음파검사가 선별검사로 이용되기에는 미흡한 몇 가지 사항이 있는데, 검사자에 대한 의존도가 높고 무작위 추출 표본 검사로서의 초음파검사로 아주 작은 크기의 유방암을 발견할 수 있다든지 유방암으로 인한 사망률을 줄인다는 통계학적 근거가 아직 확립되지 않았다. 또한 진단과정에서 위양성을 피할 수 없어 환자에게 불안감을 조성할 수 있고, 추가검사와 조직검사를 위해 시간과 비용이 필요하며 조직검사가 양성으로 나오는 경우가 많아 초음파검사를 선별검사에 이용하는 것은 앞으로 많은 비교 분석이 필요하다[13,14].

3. 조직검사

1) 세침흡인생검(Fine needle aspiration biopsy, FNAB)

19-20게이지를 이용하여 흡인을 하고 검체가 맑은 액체나 치즈 같은 성분이면 단순낭종, 유낭종(galactocele)으로 진단 할 수 있고 반드시 세포검사를 보낼 필요는 없다. 하지만 흡인 후 병변이 없어지지 않거나 혈성 분비물이면 중심생검(core biopsy)을 시행한다. 민감도는 62-89%으로 재생검을 시행하는 경우가 종종 발생한다.

2) 중심생검(Core needle biopsy)

14-18게이지를 이용하며, 유방병변에 관해서는 14게이지가 선호된다. 4-5조각의 조직을 얻는 것이 좋으며 민감도는 92-98%, 특이도는 99-100%로 보고되고 있다. 이는 Breast Imaging-Reporting and Data system (BI-RADS) category 4, 5병변 생검 시 시행한다.

3) 흡인 조직 검사(Vacuum assisted biopsy)

주로 8, 11게이지가 사용되며 한번의 바늘 삽입으로 많은 양의 검체를 얻어 정확한 진단이 가능하다. 즉 다른 검사 방법에 비해 병리학적 과소평가율(underestimation rate)이 적다. 하지만 대부분의 유방병변은 중심생검으로 진단이 가능하여 모든 병변에 대해 흡인조직 검사를 시행할 필요는 없다. 적응증은 유방촬영술에서 보인 석회화가 초음파에서 보이는 경우, 병리학적 과소평가가 예측이 되는 경우, 중심생검에서 양성으로 진단되었지만 영상 소견과의 불일치를 보이는 경우, 추적 검사상 병변이 자랄 가능성이 있다고 판단되는 경우 시행할 수 있고, 단순낭종은 적응증이 되지 않는다.

유방암의 위험인자에 대한 접근

1. 나이(Age)

서구에서는 연령에 따라 지속적으로 증가하지만 우리나라에서는 50세를 기점으로 40-49세에서 가장 많은 발생을 보이다가 이후 감소하는 경향을 보이고, 사망률은 발생률과 비슷하게 50세 근처에서 가장 높고 이후 감소한다[15-17].

2. 생식요인(Reproductive factors)

생리 주기 중 유방조직의 유사분열 정도는 에스트로젠과 프로제스테론의 농도가 낮은 난포기에는 매우 천천히 일어나고 그 농도가 높은 황체기에는 매우 활발히 일어난다. 유방세포는 이런 호르몬에 의하여 증식-분화를 하는데, 호르몬에 대한 노출시간이 길면 이러한 증식과 분화를 하는 횟수가 많아지고 이런 과정속에서 암세포의 발현 기회가 늘어난다[18]. 이것은 규칙적인 배란주기가 유방암의 위험을 증가시킨다는 것을 말해준다[19].

1) 이른 초경

11세 이전의 이른 초경은 유방암의 위험인자로 여겨지고 15세 이후의 늦은 초경은 유방암의 위험이 감소하는 것으로 알려져 있으며[20], 초경이 1년 늦어질 경우 나중에 유방암의 위험이 5%씩 감소한다는 보고가 있다[21].

2) 늦은 폐경

평균 폐경 연령보다 1년씩 폐경이 늦어진다면 유방암 위험이 3%씩 증가한다는 연구결과가 있다[22].

3) 미산부

4) 늦은 연령의 첫 만삭임신

늦은 연령의 산모에서 이른 연령의 산모보다 에스트로젠 농도가 좀 더 높게 측정되는 것을 보면 알 수 있는데[23], 이른 연령에서의 만삭임신은 유방상피조직의 적절한 분화가 이루어지고 늦은 연령에서의 만삭임신은 유방상피의 부적절한 분화가 일어날 수 있다[24].

3. 생활방식

1) 비만

비만은 종종 무배란주기를 보이는데 이는 에스트로젠 단독이나 에스트로젠과 프로제스테론의 누적효과가 발생하여 호르몬에 대한 과다노출이 생길 수 있다[25]. 폐경 후 마른 여성에 비하여 비만여성에서의 에스트로젠 고농도 또한 유방암의 위험인자로 작용한다[26].

2) 음주

알코올 대사(alcohol metabolism)와 관계된 효소는 간(liver), 유방을 포함하여 다른 조직에도 존재한다. 알코올은 대사되어 아세트알데하이드(acetaldehyde)로 되는데, 이것이 에스트로겐의 대사와 반응에 있어 미묘한 변화를 가져오고 산소라디칼을 형성하여 DNA손상을 유도하게 된다[27].

4. 유방암의 가족력

한국인의 가족성 유방암의 약 21%, 젊은 연령의 유방암의 약 11%, 산발성 유방암의 약 2.6%에서 BRCA1/2 (BRCA) 돌연변이가 발견되었으며, 한국인의 이러한 유전자 돌연변이 빈도는 서구와 큰 차이가 없다[28]. 일차 관계(the first relatives)의 가족에서는 약 7.9배 정도, 일차와 이차 관계를 포괄하는 가족관계(first and second degree)에서는 약 2배(범위, 1.5-2.3) 정도로 유방암의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다[29,30].

5. 기타 위험인자

1) 예방 인자와 유발 인자

모유수유[31], 운동[31], 과일, 야채 섭취[32] 등은 유방암을 예방하는 것으로 알려져 있으며 흡연은 유방암을 유발하는 것으로 알려져 있다.

2) 폐경기 여성에서 호르몬요법(Relative risk, RR= 1.0) [33]

3) 포화지방, 육류섭취, 전리 방사선(ionizing radiation)

6. 임신 시 자궁 내 요인[34]

1) 유방암 위험을 증가시키는 요인

– 출생 시 과체중(RR:1.15), 늦은 연령의 산모(RR:1.13), 부계 연령(RR:1.12)

: 임신 시 높은 농도의 성장인자(growth factor)에 노출이 되거나 insulin-like growth factor 2 (IGF2) 유전자의 imprinting의 소실, 그리고 cancer stem-cell의 형성은 유방암의 발생에 관여하고[35], 출생 시 과체중을 보이는 경우 산모에서 높은 농도의 성장인자가 관찰되며[36], 늦은 연령의 산모는 젊은 연령의 산모보다 에스트로겐 농도가 더 높게 측정된다.

부계 연령(paternal age)이 높은 경우 그 자녀에서 상염색체 우성질환의 발생이 좀 더 높은 것으로 알려져 있고, spermatozoa에서의 염색체 이상이 높은 비율로 관찰된다[37,38].

2) 유방암 위험과 관계없는 요인

– 임신기간(RR:0.95)

: 과거 짧은 임신기간과 조산으로 태어난 여성이 나중에 유방암의 위

험이 증가한다는 연구와[39], 감소 한다는 연구가 있었는데[40] 이는 임신 기간과 자궁 내 에스트로겐, 성장인자의 노출은 비례한다는 이론을 뒷받침 해 주고 있으나 최근 연구에서는 관계가 없는 것으로 알려져 있다.

3) 유방암의 위험을 감소시키는 요인

– 자간증, 자간전증(RR:0.48), 쌍태임신(RR:0.95)

: 자간증 또는 전간증 그리고 쌍태임을 보이는 산모는 체표면적이 증가하고 임신 연령이 높아 유방암의 위험인자라고 생각이 되었으나 실제 연구에서는 그렇지 않았다[39]. 하지만 이 연구의 실험군과 대조군의 수가 적어 앞으로 많은 연구가 필요하리라 생각이 된다.

유방암과 호르몬 요법

여성호르몬은 유방암의 병인론을 설명할 수 있는 중요한 인자이며 유방암의 위험인자 가운데 생식인자(reproductive and hormonal factors)는 가장 중요한 요인으로 알려져 있어, 산부인과 영역에서 유방암의 원인과 치료에 대한 접근이 필요하다.

1. 경구피임약과 유방암

과거 연구들에서는 경구피임약이 유방암의 위험을 다소 증가시키는 것으로 보고 되었다. 하지만 이 상대위험도가 낮거나 미미하여 경구피임약의 잇점과 유방암의 위험인자로서의 의미를 반드시 생각해야 하는데[41], 최근에 보고되는 연구들에서는 임상적으로 경구피임약이 유방암의 중요한 위험인자가 아니라고 하였고 유방암의 가족력이나 BRCA1나 BRCA2 유전자 돌연변이를 보이는 고위험군에서의 경구피임약 복용도 유방암의 위험을 증가시키지 않는다고 하였다[42].

2. 호르몬 대체요법과 유방암

2002년 Women's Health Initiative (WHI) 연구에 의하면 폐경후 여성에서 5.2년 이상의 복합호르몬요법(estrogen+progesterone, E+P)은 침윤성 유방암의 위험을 약 26% 증가시킨다고 하였고[43], 다른 연구에서도 이러한 호르몬요법에 따른 유방암의 상대 위험도를 밝힌바 있다(Table 4). 하지만 이러한 호르몬요법이 서구에서는 유방암의 가능한 위험요인이나 한국에서는 위험성이 확실하지 않은 상태이므로 앞으로 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다[43]. 또한 자궁이 없는 경우, 대체요법으로 에스트론 단독투여가 유용하며 이 경우 유방암과는 상관관계가 없는 것으로 알려져 E+P 요법은 유방암 증가와 상관관계가 있는 듯하다. 그리고 아직 연구는 불충분하나 프로그스테론의 종류를 잘 선택함으로써 유방암 발생을 줄일 가능성도 있으나 현재 아직도 논쟁의 대상이다.

Table 4. Million Women Study Collaborators (from Beral V, et al. Lancet 2003;362:419-27, with permission Elsevier) [68]

Relative risk of breast cancer relating to HRT use		
HRT use at baseline	Cases/population	Relative risk (95% FCI)*
Never users	2894/392,757	1.00 (0.97-1.04)
Current users	3202/285,987	1.66 (1.60-1.72)
Last use <5 yr previously	579/81,875	1.04 (0.95-1.12)
Last use 5-9 yr previously	207/29,395	1.01 (0.88-1.16)
Last use >10 yr previously	79/12,568	0.90 (0.72-1.12)
χ^2 for heterogeneity between users = 161.5, $P < 0.0001$		
HRT use at baseline	Cases/population	Relative risk (95% FCI)*
All never users	2894/392,757	1.00 (0.96-1.04)
All past users	1044/150,179	1.01 (0.95-1.08)
Current users of :		
Oestrogen only	991/115,383	1.30 (1.22-1.38)
Oestrogen/progestogen	1934/142,870	2.00 (1.91-2.09)
Tibolone	184/18,186	1.45 (1.25-1.67)
Other/unknown types	93/9548	1.44 (1.17-1.76)

FCI, floated CI.

*Relative to never users, stratified by age, time since menopause, parity and age at first birth, family history of breast cancer, body mass index, region, and deprivation index.

유방암과 관련된 산부인과적 문제

1. 임신 중 유방암

1) 병리학적 특성

임신 중 유방암을 진단받은 경우는 그리 흔하지 않지만(in the region of 1 in 1000 pregnancies) 진단 당시 높은 종양등급과 임파절 전이를 보인다[44]. 약 60-80%의 환자에서 에스트로젠 수용체(estrogen receptor, ER) 음성을 보이며 28-58%에서 Her2-Neu (HER2) 양성을 보인다[45].

2) 진단과 치료

(1) 정상 임신 중에 유방조직에서는 비정형 세포 양상(atypical cytological features)이 흔히 관찰되기 때문에 진단을 위한 조직검사로 중심 생검(core biopsy)이 추천된다.

(2) 영상학적 검사로 유방촬영술과 초음파 그리고 자기공명영상(MRI)이 이용되고 있다. 유방촬영술의 전리 방사선으로 인한 태아의 영향에 관해서는 방사선 피폭 누적량과 임신주수에 따른 이해가 필요하다. 흉부 X-ray와 유방촬영술 시 노출되는 전리방사선의 양은 약 10 mGy 이하임을 감안하고, 착상과 기관형성이 시작되는 초기 임신 시에는 전리방사선의 누적 피폭량이 250-500 mGy 이상일 때 태아사(fetal loss)와 기형을 초래할 수 있다고 하며, 기관형성이 완료되는 임신 후반기에는 약 1,000 mGy정도까지는 이런 태아합병증의 발생이 드물다고 하므로 유

Table 5. Potential adverse effects cytotoxic agent on the foetus

First trimester	Second and third trimesters
Spontaneous abortion	Intrauterine growth retardation
Congenital malformations	Impaired neurological development
	Cardiac toxicity
	Premature labour
	Infertility
	Carcinogenesis

방병변의 진단에 이용이 되는 유방촬영술로 인한 태아합병증은 그 빈도가 미미하거나 거의 없다고 할 수 있다[46].

(3) 임신 중 유방암의 수술에 있어서는 임신 중 산모의 생리학적 변화를 인지하고 있어야 한다. 예를 들면, 심박출량의 증가, 산소소모의 증가, 신장혈류의 증가 등을 고려해야 하며, 전신 마취 등으로 인한 태아의 감시도 중요한 사항이다.

(4) 방사선치료는 많은 양의 전리 방사선에 노출이 되기 때문에 대부분 임신이 종료된 후로 미루는 경우가 흔하고 대부분 수술 후 항암치료를 시행하는데 임신 주수에 따른 항암치료의 합병증은 표와 같다(Table 5) [45].

3) 유방암 치료 후 임신

유방암 치료 후 임신이 되면 높은 농도의 에스트로젠에 노출이 되어 재발의 위험이 높아질 수 있다. 또한 BRCA1 그리고 BRCA2 유전자의

돌연변이를 갖는 보인자에서는 임신 자체가 유방암의 위험인자로 작용한다[47]. 하지만 실제 유방암 치료 후 임신이 환자의 생존율에 명확하게 나쁜 영향을 끼친다는 보고는 없다[48]. 그리고 최근 연구에서도 유방암 치료 후 임신이 된 환자들의 예후도 비임신 환자와 크게 다를 바가 없는 것을 알 수 있다[49].

유방암 치료가 이루어지고 얼마 후에 임신을 계획하느냐 하는 것에 대하여, 대부분의 유방암의 재발이 치료 후 2년 이내에 발생하는 것으로 알려져 있기 때문에 임상자들은 약 2-3년 후에 임신을 계획하도록 하고 있으며, 타목시펜(tamoxifen)의 사용기간에 관하여 논의가 필요하다[49,50].

2. 타목시펜 치료에 따른 자궁내막 병변

1) 타목시펜 치료시작 전 필요한 부인과적 검사는 자세한 병력청취(나이, 이전 항암치료 종류, 이전 호르몬치료, 체표면적(kg/m²), 초경 연령, 폐경연령, 산과력, 모유수유 등)와 골반의 이학적 검사, 자궁경부 세포진 검사, 자궁 초음파 검사를 통한 자궁내막 두께의 측정 등이 있다.

2) 수술 후 타목시펜 요법

(1) 폐경 전 타목시펜 요법

폐경 전 여성에서의 호르몬 치료는 타목시펜과 난소기능억제제로 크게 나누어 볼 수 있다. 타목시펜은 안면홍조, 질 분비물증가 등의 흔한 부작용과 자궁내막암, 혈전 등의 부작용이 있으나 그 빈도가 낮아 근치

적 수술, 항암제 치료 후 재발과 원격전이를 방지하기 위한 약제로 에스트로젠 수용체 혹은 프로게스테론 수용체가 양성인 유방암 환자에게 투여하면 약 40% 이상의 재발 및 전이율 감소의 효과가 있다고 알려져 있다[51]. 현재 추천되는 보조적 타목시펜 치료는 5년 동안 하루 20 mg 복용이 표준요법으로 되어있다[52].

(2) 폐경 후 타목시펜 요법

폐경 후 보조 호르몬 치료는 타목시펜이 표준치료로 알려져 왔으나, 몇 개의 aromatase inhibitor (AI)의 대규모 무작위 3상 임상연구결과[53-57]가 발표되면서 AI 요법이 대두가 되었다. Anastrozole, letrozole 등의 3세대 AI와 타목시펜의 비교 연구에 의하면, 이들 약제는 타목시펜보다 무병생존기간을 연장시키고 일부에서는 전체 생존기간도 연장할 수 있는 것으로 나타나 1차 약제로 쓰여지고 있다[52]. 또한 부작용 면에서도 근골격계의 질환빈도는 증가하지만 타목시펜에서 나타나는 작열감, 질 분비물증가, 질 출혈, 자궁내막암 등의 빈도는 줄어드는 것으로 알려져 있다(Table 6). 하지만 이러한 AI의 선택과 사용기간에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요한 단계이다.

3) 타목시펜은 진행된 유방암 환자에서 이에 따른 부인과적 선별검사 및 추적검사의 필요성이 대두 되었는데, 이는 타목시펜이 유방조직의 에스트로젠 수용체에는 antagonist로 작용하나 자궁을 포함한 다른 조직에서는 agonist로 작용하기에 부인과적 접근이 필요하다[58].

무증상을 보이는 폐경기 유방암 환자의 타목시펜 치료 전 자궁내막에

Table 6. Summary of randomized trials of adjuvant aromatase inhibitors

Trial	Sample size	Follow-up (month)	Study design	Primary end point	HR (95% CI) for primary end point
ATAC	9,366 total 5,216 HR+	68	5 yr Tam vs. 5 yr Anastrozole	DFS	0.87 (0.78-0.97)
BIG I-98	8,000 total 5,055 HR+	26	5 yr Tam vs. 5 yr Letrozole vs. Letrozole→Tam vs. Tam→Letrozole	DFS	0.81 (0.7-0.93)
IES	4,742 total 3,853 HR+	31	2-3 yr Tam→Tam vs. 2-3 yr Tam→Exemestane	DFS	0.68 (0.56-0.82)
ABCSG Trial 8	3,700 total All HR+	30	2 yr Tam→Tam vs. 2 yr Tam→Anastrozole	EFS	0.68 (0.49-0.91)
ITA	448 total All HR+	52	2-3 yr Tam→Tam vs. 2-3 yr Tam→Anastrozole	PFS	0.43 (0.25-0.73)
MA-17	5,170 total All HR+ All LN+	30	5 yr Tam→5 yr Letrozole vs. 5 yr Tam→Placebo	EFS	0.58 (0.45-0.76)

ATAC, Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination; BIG, Breast International Group; IES, Intergroup Exemestane Study; ABCSG, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group; ITA, Italian Tamoxifen Anastrozole; MA, Multinational multiclinical randomized study of Aromatase inhibitor; HR+, hormone receptor-positive; LN+, lymph node-positive; Tam, tamoxifen; DFS, disease-free survival; EFS, event-free survival; PFS, progression-free survival.

Table 7. Histopathologic findings in adnexal masses in women with breast cancer

Ovarian histologic finding	No. of patient (n=54)	No. of masses (n=72)
Benign	40	47
Simple cyst	8	9
Serous cystadenoma	7	8
Endometrioma	6	7
Mucinous cystadenoma	4	4
Teratoma	4	4
Fibroma	2	3
fibroid	1	1
Hydrosalpinx	1	1
Hemorrhagic cyst	1	1
Mesosalpinx cyst	1	1
Follicular cyst	1	1
Primary ovarian carcinoma	7	11
Serous ovarian carcinoma	5	8
Mixed serous and endometrioid carcinoma	1	2
Breast metastasis	7 [†]	14
Lobular carcinoma	3 [*]	6
Ductal carcinoma	4 [†]	8

*Two patients had breast metastases with a coexistent benign ovarian mass; one had a serous cyst, and one had a hemorrhagic cyst. [†]One patient had breast metastases with a coexistent fibrothecoma.

대한 초음파 검사상 자궁내막의 두께가 5 mm 이상인 경우 비정상 소견으로 간주하고 이에 대한 조직학적 검사가 필요하다. 이런 경우 비정상 병리 소견을 보이는 경우는 18.6% 정도이며 용종(polyp)이 가장 흔한 병변이다[59]. 타목시펜 사용중 자궁내막이 두께가 5 mm를 넘는다면 비정상 병리소견의 비율이 증가하고 특히 질 출혈 등의 증세가 보인다면 반드시 자궁내막에 대한 조직학적 확인이 필요하다[60]. 타목시펜 사용에 따른 자궁병변의 빈도는 그 용량과 기간에 비례한다고 알려져 있다. 1994년 발표된 대규모 임상연구인 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABBP)의 결과를 보면 수술 후 5년 미만의 타목시펜 사용 환자에서의 자궁내막암의 빈도는 0.12%였고, 5년 이상 사용한 경우는 0.63%로 증가되는 것으로 나타났다[61]. 유방암 치료 후 타목시펜을 복용하는 환자에 대하여 NSABBP에서는 최소한 1년마다 부인과 검사를 받을 것을 권고하고 있다.

3. 유방암환자에서 보이는 부속기 종괴에 대한 접근

1) 유방암환자에서 부속기에 종괴가 보이는 경우에 원발종양과 속발성종양의 빈도가 모두 2배 이상 증가한다[62]. 이는 BRCA유전자 변이를 보이는 집단에서 더욱 흔하고 난소암의 위험도 증가한다.

2) 난소에 전이된 암중 유방암이 원발암인 경우는 8.4–39.4%로 관찰

Table 8. Comparison of ovarian histopathologic finding and stage of breast cancer at US[†]

Stage of breast cancer at time of US [†]	Benign (n = 38)	Primary ovarian cancer (n = 6)	Breast metastases (n = 7)
0	8 (21)	0	0
I	11 (29)	4 (66)	0
II	13 (34)	1 (17)	0
III	1 (3)	1 (17)	0
IV	5 (13)	0	7 (100)
Unknown	2	1	0

Numbers in parentheses are percentages, with the denominator being the number of patients with known breast cancer stage. The *P*-value for ovarian histopathologic finding and the stage of breast cancer at the time of US was <0.01. *Based on 51 patients with known breast cancer stage.

[†]Based on 51 patients with known breast cancer stage, ovarian histopathologic finding (benign and ovarian cancer vs. breast metastases), and stage of breast cancer (0, I, II, III, IV).

되고[63,64], 유방암 환자에서 보이는 부속기 종괴의 조직학적 형태에 관한 연구가 있었는데, 이 중 난소에 발생한 악성종양중 원발암과 유방암으로부터 속발된 악성종양의 발생 빈도는 비슷하였다(Table 7) [65]. 또한 이 연구에서 유방암 병기에 따른 난소종괴의 조직학적 소견은 이와 같다(Table 8).

3) 과거에 유방암의 병기가 진행이 될수록 전이성 난소암의 진단시기는 짧아진다고 하였고 유방암 발병 후 약 11.5–23.9개월 후에 전이성 난소암이 진단된다고 하였다[63].

결론

최근 유방암은 여성암 발생에서 수위를 차지하고 앞으로도 증가될 것으로 생각된다. 유방암 발병원인 중 가장 중요한 요인은 바로 생식요인이며 유방질환의 치료는 여러 분야에 걸친 종합적인 진료가 필요하다. 따라서 여성의 생식기관에 대하여 가장 잘 이해하고 있는 산부인과 의사가 유방질환을 이해하고 치료에 동참하며 이에 따르는 여러 가지 문제들을 해결하는 것은 합당하다 할 수 있으며 전문적인 치료의 일환이 되리라 생각한다.

References

- Venta LA, Dudiak CM, Salomon CG, Flisak ME. Sonographic evaluation of the breast. *Radiographics* 1994;14:29-50.
- Boyd NF, McGuire V, Shannon P, Cousins M, Kriukov V, Mahoney L, et al. Effect of a low-fat high-carbohydrate diet on symptoms of cyclical mastopathy. *Lancet* 1988;2:128-32.

3. Fentiman IS, Caleffi M, Brame K, Chaudary MA, Hayward JL. Double-blind controlled trial of tamoxifen therapy for mastalgia. *Lancet* 1986;1:287-8.
4. Gateley CA, Mansel RE. Management of cyclical breast pain. *Br J Hosp Med* 1990;43:330-2.
5. Conry C. Evaluation of a breast complaint: is it cancer? *Am Fam Physician* 1994;49:445-50, 53-4.
6. Chaudary MA, Millis RR, Davies GC, Hayward JL. The diagnostic value of testing for occult blood. *Ann Surg* 1982;196:651-5.
7. Pruthi S. Detection and evaluation of a palpable breast mass. *Mayo Clin Proc* 2001;76:641-7.
8. Lucas JH, Cone DL. Breast cyst aspiration. *Am Fam Physician* 2003;68:1983-6.
9. Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician* 2000;61:2371-8, 85.
10. Is 'fibrocystic disease' of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:171-3.
11. Berg WA, Gutierrez L, Ness-Aiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233:830-49.
12. Berg WA. Rationale for a trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1225-8.
13. Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin North Am* 2002;40:431-41.
14. Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer* 1995;76:626-30.
15. Yoo KY, Kim Y, Park SK, Kang D. Lifestyle, genetic susceptibility and future trends of breast cancer in Korea. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:679-82.
16. Yoo KY, Kang D, Park SK, Kim SU, Kim SU, Shin A, et al. Epidemiology of breast cancer in Korea: occurrence, high-risk groups, and prevention. *J Korean Med Sci* 2002;17:1-6.
17. Yoo KY, Shin HR, Park SK, Yoon HC, Shin AS, Kang DH, et al. Is breast cancer incidence rate further increasing in Korea? *Korean J Epidemiol* 2001;23:1-7.
18. Potten CS, Watson RJ, Williams GT, Tickle S, Roberts SA, Harris M, et al. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988;58:163-70.
19. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer* 1985;56:1206-8.
20. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996;17:47-67.
21. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:49-56.
22. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
23. Petridou E, Panagiotopoulou K, Katsouyanni K, Spanos E, Trichopoulos D. Tobacco smoking, pregnancy estrogens, and birth weight. *Epidemiology* 1990;1:247-50.
24. de Waard F, Trichopoulos D. A unifying concept of the aetiology of breast cancer. *Int J Cancer* 1988;41:666-9.
25. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res* 1988;48:246-53.
26. Ota DM, Jones LA, Jackson GL, Jackson PM, Kemp K, Bauman D. Obesity, non-protein-bound estradiol levels, and distribution of estradiol in the sera of breast cancer patients. *Cancer* 1986;57:558-62.
27. Koch OR, Pani G, Borrello S, Colavitti R, Cravero A, Farre S, et al. Oxidative stress and antioxidant defenses in ethanol-induced cell injury. *Mol Aspects Med* 2004;25:191-8.
28. Son BH, Ahn SH, Lee MH, Park SK, Kim SW; Korean Breast Cancer Society. Hereditary breast cancer in Korea: a review of the literature. *J Breast Cancer* 2008;11:1-9.
29. Park SK, Yoo KY, Kang DH, Ahn SH, Noh DY, Choe KJ. The estimation of breast cancer disease-probability by difference of individual susceptibility. *Cancer Res Treat* 2003;35:35-51.
30. Kim EK, Kim KS, Park SK, Ahn SH, Lee MH, Kim SW, et al. The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) Study: Protocol Review. *J Breast Cancer* 2007;10:241-7.
31. Lee SY, Kim MT, Kim SW, Song MS, Yoon SJ. Effect of lifetime lactation on breast cancer risk: a Korean women's cohort study. *Int J Cancer* 2003;105:390-3.
32. Do MH, Lee SS, Jung PJ, Lee MH. Intake of fruits, vegetables, and soy foods in relation to breast cancer risk in Korean women: a case-control study. *Nutr Cancer* 2007;57:20-7.
33. Hong SA, Kim K, Nam SJ, Kong G, Kim MK. A case-control study on the dietary intake of mushrooms and breast cancer

- risk among Korean women. *Int J Cancer* 2008;122:919-23.
34. Xue F, Michels KB. Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Lancet Oncol* 2007;8:1088-100.
35. Schernhammer ES. In-utero exposures and breast cancer risk: joint effect of estrogens and insulin-like growth factor? *Cancer Causes Control* 2002;13:505-8.
36. Michels KB, Xue F. Role of birthweight in the etiology of breast cancer. *Int J Cancer* 2006;119:2007-25.
37. Jung A, Schuppe HC, Schill WB. Are children of older fathers at risk for genetic disorders? *Andrologia* 2003;35:191-9.
38. Glaser RL, Jabs EW. Dear old dad. *Sci Aging Knowledge Environ* 2004;2004:re1.
39. Ekblom A, Hsieh CC, Lipworth L, Adami HQ, Trichopoulos D. Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:71-6.
40. Hubinette A, Lichtenstein P, Ekblom A, Cnattingius S. Birth characteristics and breast cancer risk: a study among like-sexed twins. *Int J Cancer* 2001;91:248-51.
41. Casey PM, Cerhan JR, Pruthi S. Oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 2008;83:86-90.
42. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3831-6.
43. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
44. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-60.
45. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005;16:1855-60.
46. Sharp C, Shrimpton JA, Bury RF. Diagnostic medical exposures: advice on exposure to ionizing radiation during pregnancy. Oxon (England): National Radiological Protection Board; 1998.
47. Jernstrom HC, Johannsson OT, Loman N, Borg A, Olsson H. Reproductive factors in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;58:295-301.
48. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997;350:319-22.
49. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007;334:194.
50. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005;23:4347-53.
51. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y. Tamoxifen-induced endometrial polyp. *N Engl J Med* 1997;336:1389.
52. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;352:930-42.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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;349:1793-802.
57. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.
58. Kangas L. Agonistic and antagonistic effects of antiestrogens in different target organs. *Acta Oncol* 1992;31:143-6.
59. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women. *Gynecol Oncol* 2005;98:63-7.
60. Vosse M, Renard F, Coibion M, Neven P, Nogaret JM, Hertens D. Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. *Eur J Obstet*

Gynecol Reprod Biol 2002;101:58-63.

61. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst 1994;86:527-37.
62. Lingeman CH. Etiology of cancer of the human ovary: a review. J Natl Cancer Inst 1974;53:1603-18.
63. Demopoulos RI, Touger L, Dubin N. Secondary ovarian carcinoma: a clinical and pathological evaluation. Int J Gynecol Pathol 1987;6:166-75.
64. Moore RG, Chung M, Granai CO, Gajewski W, Steinhoff MM. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. Gynecol Oncol 2004;93:87-91.
65. Hann LE, Lui DM, Shi W, Bach AM, Selland DL, Castiel M. Adnexal masses in women with breast cancer: US findings with clinical and histopathologic correlation. Radiology 2000;216:242-7.
66. Dixon MJ, Bundred NJ. Diagnosis and management of benign breast diseases. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. Diseases of the breast. 2nd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p.48.
67. Klein S. Evaluation of palpable breast masses. Am Fam Physician 2005;71:1731-8.
68. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419-27.

유방질환에 대한 적절한 접근방법

을지대학교 의과대학 산부인과학교실

유지훈, 황인택

부인과 의사는 여성의 일차 진료를 하며, 유방은 여성생식기관이고 생식호르몬은 유방암의 가장 중요한 위험요인이다. 따라서 부인과 의사가 유방질환을 진료함은 타당하다고 할 수 있다. 유방진찰은 부인과 검사의 하나이고 유방질환의 치료에 대한 지식은 최근 부인과 진료의 필수 요소로, 부인과 의사는 유방질환의 과거력과 이하학적 검사에 더불어 진단에 대한 이해가 있어야 한다. 유방암 환자가 여러 전문가의 치료를 받게 되고 여기에 부인과 의사가 포함되는 것은 당연한 과정이 될 것이다.

중심단어: 산부인과 의사, 생식요인, 유방질환