유방암의 내과적 치료

Medical Treatment of Breast Cancer

홍 영 선
가톨릭의대 성모병원 내과
서울 영등포구 여의도동 62
Young Seon Hong, M.D.
Department of Internal Medicine
Catholic University of Korea, St. Mary's Hospital
E-mail : y331@cmc.cuk.ac.kr

Abstract

Breast cancer has the highest incidence among those occurring in Korean women. Adjuvant treatment of breast cancer aims to reduce micro-metastatic foci and to prevent relapse after surgery. Four cycles of AC showed equal survival benefits compared with 6 cycles of CMF, and it is not clear if the addition of taxane improves the survival. Adjuvant hormonal therapy shows reduction of relapse rate and mortality rate in both pre and post-menopausal women, if hormone receptors are expressed in the tumor. Metastatic breast cancer shows 3~25% long-term survival after response to chemotherapy or hormonal therapy, and thus in this situation, it is very hard to expect cure. And in advanced and metastatic breast cancer, chemotherapy is indicated in hormone-resistant breast cancer patients. However, in patients with a low probability of hormone sensitivity, in patients with very rapid progression, and in those with extensive metastases in lungs or liver, chemotherapy is the treatment of choice. The new class of chemotherapeutic agents such as tyrosine kinase inhibitors are being developed and are tried for the treatment of breast cancer with the hope of improving QOL and prolonging survival. Pre-operative chemotherapy improved not only the survival but also the local control rate. Multidiscipli-nary approach is strongly recommended to improve the efficacy of various therapy tools for breast cancer treatment in Korea, and the very rapid development of new treatment modalities together with the markers predicting response and prognosis is expected in the near future.

Keywords : **Breast cancer; Chemotherapy; Hormonal therapy**
핵 심 용 어 : 유방암; 항암제 치료; 호르몬 치료

서 론

유방암 절제 수술 후 항암제 치료 및 호르몬 치료를 사용하는 것은 미세전이 병소를 근절하여 재발을 방지하는 것이 목적이며 이에 의하여 재발률은 40~50%, 사망률은 20~30% 감소하는 것으로 평가되고 있다. 전이 유방암의 경우에는 3~25%만이 항암제나 호르몬 치료에 의하여 장기 생존을 기대할 수 있으므로 완치를 기대하긴 어렵고 다만 암의 진행을 늦추고 적은 부작용을 겪으면서 생존기간을 늘리는 것이 치료 목표가 되겠다.

수술 후 치료 (Adjuvant Treatment)

1. 항암제 치료 (Aadjuvant Chemotherapy)

수술 후에 항암제 치료를 받아야 하는가, 아닌가를 결정하는 지표 중 가장 중요한 것은 겨드랑이(액와) 림프절에 암이 침범했는가, 아닌가이다. 또 침범한 경우 침범된 림프절의 숫자가 많으면 많을수록 재발의 위험은 늘어나고 생존 가능성은 짧아진다(표 1). 겨드랑이 림프절에 암의 침범이 발견되지 않은 경우에는 종양의 크기나 조직학적인 분화도 호르몬 수용체 유무, 그리고 환자의 연령 등

표 1. 침윤된 액와 림프절 수에 따른 재발률의 차이

침윤 림프절	10년 재발률 (%)
0	20
1~3	47
4~6	59
7~12	69
>13	87

표 2. 액와 림프절 침윤이 없는 환자의 위험인자

Factors	Low risk	Intermediate risk	High risk
Tumor size	< or = 1cm	1 - 2cm	>2cm
ER or PR	+	+	—
Grade	1	1~2	2~3
Age	> or = 35		<35

이 예후를 결정하는 중요한 지표로 여겨지고 있다(표 2).

1970년대 초 이탈리아의 Milan group에서 액와 림프절 양성 환자를 대상으로 CMF 복합화학요법을 시행하여 생존기간이 연장되는 것을 보고한 이래 이 군의 환자들을 대상으로 한 수술 후 항암제 치료는 표준치료로 인정되고 있다. 다만 액와 림프절 침범이 없으면서 유방암 덩어리의 크기가 1 cm 미만이거나 1~2 cm 이상이라도 조직학적 분화도가 1도인 경우에는 수술 후 항암제 치료를 권고하지 않는다. 또 환자의 연령이 70세 이상인 경우에는 항암제 치료의 효과가 70세 미만에 비하여 현저히 떨어지므로 부작용과 효과를 신중하게 저울질하여 항암제 치료 여부를 결정하는 것이 필요하겠다.

Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG)에서 시행한 meta-analysis의 결과를 보면 수술 후 항암제 치료를 한 군에서 그렇지 않은 군에 비해 재발률이나 사망률이 통계적으로 유의하게 감소하였고, 특히 50세 이하의 환자군에서 또 액와 림프절 양성인 경우 재발이나 사망률이 더 많이 감소하였다. 또 두가지 이상의 항암제를 같이 쓰는 것이 단일 제제를 쓰는 것보다 우월한 결과를 보였고 4~6회의 치료가 적합하다고 결론지어졌으며, anthracyclin을 포함하는 경우가 anthracyclin을 포함하지 않는 경우보다 생존기간이 통계적으로 유의하게 연장되는 것을 알 수 있었다. NSABP B-16 연구에서는 4회의 AC(adrimycin, cyclophosphamide)와 6회의 CMF(cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil)가 동등한 생존율을 보이는 한편 환자들이 치료가 일찍 끝나는 AC를 선호하는 경향을 보임을 보고하였다. 특히 c-erbB2의 과발현이 있는 경우에는 심장독성이 문제되지 않는다면 anthracyclin을 포함하는 복합 항암제 치료가 권고되고 있다.

Paclitaxel을 추가하는 것이 도움이 되는지에 대해서는 아직 확실하지 않다. 자세히 보면 CALGB 9344 연구에서는 paclitaxel을 추가한 군에서 생존율의 증가를 보였고 특히 호르몬 수용체 음성인 환자에서 이러한 현상이 더 뚜렸하였으나, NSABP B-28 연구나 M.D. Anderson 연구에서는 paclitaxel 추가의 효과를 입증하지 못하였다. 또 taxane을 adriamycin, cyclophosphamide와 순차적으로 사용하는 방법인 AC-T나 T-FAC(5-FU, adriamycin, cyclophosphamide) 외에 이들 약제들과 동시에 사용하는 방법(TAC)에 대한 연구가 진행된 바, 액와 림프절 양성 환자에서 FAC에 비해서 무병 생존율, 전체 생존율이 통계적으로 유의하게 향상되었다(BCIRG 001).

2. 호르몬 치료 (Adjuvant Hormone Therapy)

수술 후 보조 호르몬요법은 폐경 전후의 여성 모두에서 재발률과 사망률을 감소시키는 것으로 알려져 있으며 이러한 효과는 호르몬 수용체의 발현 여부에 따라 결정된

표 3. 유방암 치료에 사용되는 호르몬 제제들

SERMs	Tamoxifen
	Toremifene, Droloxifene, Idoxifene
	Raloxifene, Arzoxifene, EM－800
Estrogens	Estradiol
	DES
ER down－regulator	Fulvestrant
Aromatase Inhibitors	Anastrozole
	Letrozole
	Exemestane
Progestins	Megestrol Acetate
Androgens	Fluoxymestrone
LHRH analog	

다. 에스트로겐 수용체(ER)와 프로제스테론 수용체(PR) 모두 양성(ER+/PR+)인 경우가 한쪽만 양성(ER+/PR-, ER-/PR+)인 경우에 비해 호르몬 치료의 도움을 훨씬 많이 받는 것으로 알려져 있으며, 양쪽 모두 음성인 경우에는 호르몬 치료의 효과를 기대할 수 없다.

호르몬 치료는 에스트로겐이 유방암 세포의 성장을 촉진하는 것을 막는 것을 목표로 하는데, ER을 차단하거나 에스트로겐의 합성을 억제하는 약제들이 사용되고 있다(표 3). 전자의 목적으로는 tamoxifen과 같은 SERMs를 사용하고 후자의 목적으로는 폐경 전에는 LHRH agonist를, 폐경 후에는 aromatase inhibitors를 사용하고 있다.

Tamoxifen의 사용으로 재발률과 사망률의 감소를 얻을 수 있으며 폐경 전후에 모두 도움이 되는데, 액와 림프절 침윤이 있는 환자에서 없는 환자에 비해 10년 생존율이 더욱 증가하였다고 보고된 바 있다. 사용기간에 대해서는 5년간 복용이 1~2년간 복용에 비해 우월하며 5년 이상 복용하는 것이 부가적인 도움이 되지 않는다고 알려져 있다. 수술 후 항암제와 tamoxifen을 다 써야 하는 경우에는 동시 사용으로 정맥 혈전의 위험이 증가하므로 항암제 치료가 끝난 뒤에 호르몬 치료를 시작하도록 권고하고 있다. 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 여성의 경우 tamoxifen이 보조 호르몬요법의 표준요법으로 추천되어 왔으며 tamoxifen 치료의 금기가 있는 여성의 경우 anstrozole을 추천하고 있다. tamoxifen과 동시에, 또는 순차적으로 anastrozole을 추가하는 것이 도움이 되는지는 아직 밝혀진 바 없다.

폐경 전 여성에서는 호르몬 수용체 양성인 경우 수술 후에 tamoxifen이나 난소기능 차단(ovarian ablation)이 사용될 수 있는데, 난소 적출술이나 난소 방사선 조사에 의한 난소 기능 차단이 재발이나 사망의 위험을 의미있게 줄일 뿐 아니라 6개월의 CMF와 동등한 효과를 보였다고 보고되고 있다.

전이성 유방암의 치료

전이성 유방암은 현재 통용되는 표준요법으로는 완치가 불가능한 것으로 알려지고 있는 바, 치료의 원칙은 최소한의 독성(minimal toxicity)으로 충분한 효과(effective palliation)를 얻는 데 있다. 전이성 유방암 환자의 중앙생존기간은 진단 후 3년 내외로 보고되고 있는데, 소수의 환자는 10년 이상 생존하기도 한다. 전이성 유방암에 대한 호르몬 치료는 반응률이 30~35% 정도이지만 일단 반응을 보인 환자에서는 그 반응 지속기간이 비교적 길고, 약제의 부작용이 비교적 경미하다는 장점을 갖고 있다. 반면에 항암제 치료는 반응률이 60~70% 정도로 호르몬 치료에 비해 두배나 높으나 치료에 따른 부작용이 호르몬 치료보다 심하다는 단점을 갖고 있다. 따라서 호르몬 치료에 반응할 환자에게 항암제 치료를 시행하면 환자는 불필요한 부작용을 겪게 되고, 반면에 호르몬 치료에 반응하지 않을 환자에게 그 치료를 시행하면 그동안 질병이 진행됨

으로써 나중에 환자가 항암제 치료를 받을 수 있는 기회를 빼앗을 수 있으므로 치료 시작 전에 여러 인자를 충분히 고려하여 적절한 치료방법을 선택해야만 한다. 전이성 유방암 환자들은 표 4에서와 같이 저위험군과 고위험군으 나눌 수 있는데, 일반적으로 저위험군 환자들이 호르몬 치료에 반응할 가능성이 높다.

표 4. 전이성 유방암 환자의 분류

	저위험군	고위험군
호르몬 수용체	양성	음성
전이 병변의 위치	연 조직, 골, 흉막	폐의 림프상 전이, 다발성 간 전이, 골수
전이 병변의 범위	국한적	전신적
종양 성장속도	느림	빠름
무병기간	>2년	<2년
월경상태	폐경기 후	폐경기 전
운동능력	양호	불량

1. 항암제 치료

항암제 치료는 일반적으로 호르몬 치료에 더 이상 반응하지 않는 환자에게 사용된다. 그러나 호르몬 치료에 반응할 확률이 매우 낮거나, 빠른 속도로 병이 악화되거나, 또는 간, 폐 등의 장기에 광범위하게 전이된 환자에게는 처음부터 항암제 치료가 권장된다. 전이성 유방암 환자에서 항암제 치료가 환자의 생존기간을 연장시키는지는 분명하지 않다. 그러나 항암제 치료가 전이성 유방암 환자의 증상을 완화시키고, 삶의 질(quality of life)을 개선함은 잘 알려져 있다. 환자의 예후는 항암제 치료에 대한 반응도에 따라 예측할 수 있는데, 한 보고에 의하면 완전 반응군의 평균 생존기간은 50.2개월인데 부분반응군은 20.3개월, 무반응군은 5.5개월이었다고 한다.

전이성 유방암에 유효한 항암제는 20여종 이상으로 작용기전에 따라 구분하여 보면 cyclophosphamide, melphalan, thiotepa 등의 알킬화 제제, 5−fluorouracil(5−FU), methotrexate(MTX) 등의 대사길항제, doxorubicin(adriamycin), mitomycin C 등의 항암 항생제, 빈카 알칼로이드(vinca alkaloids)계, paclitaxel, docetaxel 등의 탁산(taxanes)계 항암제 등으로 나눌 수 있다. 최근 capecitabine, gemcitabine, vinorelbine 등의 새로운 항암제들과 herceptin이 소개되었고, 소화기암의 치료를 위해 소개되었던 irinotecan과 폐암의 치료를 위해 소개되었던 iressa 등도 유방암 치료에 시도되고 있다.

1990년대 후반에 개발되었고 가장 많이 사용되었던 항암제는 taxane이었다. 전이성 유방암에서 paclitaxel은 CMFP와 효과가 비슷하나 adriamycin보다는 떨어졌다. Docetaxel은 단독으로 adrimycin과 비교시보다 높은 반응률을 보이는 것으로 보고되었다. 현재 taxane의 타 약제와의 병용요법과 AC(adriamycin, cyclophosphamide) 병용요법과의 비교연구가 진행되고 있다. Capecitabine은 antimetabolite 계열의 약물로 anthracycline과 taxane 저항성 유방암에 사용하도록 허가되었다. 종양 세포에서 특이적으로 활성화되는 5−FU 전구물질로 경구투여를 하며 5−FU 연속투여시의 불편을 없애고 생체이용도나 pharmacokinetic이 동등하다는 장점을 가지고 있고 전에 항암제 치료를 많이 받았던 유방암에 20%의 반응을, anthracycline과 taxane 저항성 유방암에 29%의 반응을 보고하고 있다. pyrimidine 유사체인 gemcitabine은 부작용이 적고 유방암 치료에 효과를 인정받고 있으며 노인 환자에게 비교임상연구를 시행하고 있다. Vinorelbine은 taxane만큼 보편화되어 있지 않으

나 전이성 유방암에서 34~41%의 반응률을 보이고 있어 여러가지 연구가 시행되고 있다.

전이성 유방암에 대한 복합화학요법은 1963년 Greenspan 등이 처음으로 보고하였고, 1963년 Cooper 등이 cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU, vincrinstine 및 prednisone(CMFVP)을 병용하는 소위 Cooper 요법의 효과를 보고한 이후 아주 널리 이용되었다. 호르몬에 반응하지 않거나 HER2 음성인 환자에게 항암제 투여시에는 CMF, CAF, AC 또는 AC나 adrimycin에 taxane을 병합 또는 연속적으로 투여하는 방법들(TAC, AC-T, A-T, T-A, AT)이 사용되며 최근에는 taxane의 사용이 점차 늘고 있다. 전에 anthracyclin을 사용한 경험이 있는 환자들의 경우에는 심장독성이나 전의 치료가 끝난 뒤 재발까지의 기간 등을 고려하여 위의 병합요법들을 사용하거나 아니면 taxane+capecitabine을 사용한다. Capecitabine은 thymidine phosphorylase에 의하여 활성화되기 때문에 thymidine phosphorylase을 upregulation시키는 taxane을 병합하는 것은 이상적인 조합이라고 할 수 있겠다. 전에 taxane 제제를 투여받은 환자의 경우에는 capecitabine, vinorelbine, gemcitabine, weekly taxane이나 capecitabine+vinorelbine, gemcitabine+vinorelbine 등을 사용할 수 있겠다.

HER-2/neu는 20~30%의 유방암 환자에서 유전자의 증폭이나 과발현이 발견되며 종양 증식의 촉진이나 전이 증가, 생존율의 감소 등이 발견되어 불량한 예후와 관련있음이 알려졌다. HER-2/neu의 세포 외 부위에 대한 쥐의 단클론항체를 hunmanization하여 개발된 trastuzumab(Herceptin)은 단독투여시 전이성 유방암에서 이전의 치료와 관계 없이 13~20%의 반응률을 보였다. Anthracycline과 같이 투여하면 심장독성이 증가하는 것이 관찰되어 대부분의 경우 anthracycline과의 병합투여를 기피하고 있고 paclitaxel, cisplatin, vinorelbine, capecitabine 등과의 병합투여가 연구되고 있다.

2. 호르몬 치료

전이성 병변이 뼈와 연부 조직에 국한된 경우, 폐경 후 여성에서 호르몬 수용체가 양성이거나 유무를 모르는 경우, 내부 장기에 전이가 있으나 증상이 없는 경우 등에 초치료로 호르몬 치료를 할 수 있으며, 그 외에도 새로 진단된 전이성 유방암 환자가 과거 항에스트로겐 호르몬 치료를 받지 않았거나 재발된 환자가 과거에 호르몬 요법을 받았더라도 끝난 지 1년 이상 경과한 경우 호르몬 치료를 시작할 수 있다. 최근 종양 내 HER-2/neu의 과발현이 있는 경우와 혈중 HER-2/neu 농도가 높은 경우에는 호르몬 치료에 대한 반응이 좋지 않을 것을 시사하는 연구 결과가 발표된 바 있다.

폐경 전 여성의 경우에는 항에스트로겐 제제의 사용 경력이 없거나 tamoxifen 보조요법이 끝난 지 1년 이후인 경우에는 tamoxifen +/- LHRH agonist를 사용하고, 항에스트로겐 제제의 사용 경력이 있거나 tamoxifen 보조요법이 끝난 지 1년 이내인 경우에는 난소 절제술, 난소 방사선 조사, LHRH agonist 등을 시도해 볼 수 있다.

폐경 후의 여성에서는 에스트로겐의 생성이 주로 extra-gonadal tissue에서 aromatase mediated conversion에 의하여 일어나므로 항에스트로겐 제제의 사용 경력이 없거나 tamoxifen 보조요법이 끝난 지 1년 이후인 경우에는 tamoxifen을, 항에스트로겐 제제의 사용 경력이 있거나 tamoxifen 보조요법이 끝난 지 1년 이내인 경우에는 aromatase inhibitor인 anastrozole이나 letrozole을 1차 치료로 사용할 수 있다.

수술 전 치료 (Pre-operative Chemotherapy, Neo-adjuvant Chemotherapy)

수술 전에 항암제를 사용하는 선행화학요법은 병기 하강을 통해 수술이 불가능했던 유방암을 수술이 가능한 상태로 변화시킬 수 있는 장점 외에도 미세전이 병소를 조기에 치료하고 항암제에 대한 반응을 미리 평가해 보는 등의 목적으로 사용되며, 이의 시행 이후 유방 보존술(breast conserving surgery)의 시행 가능성이 증가되었다. 따라서 염증성 유방암이나 국소 진행성 유방암 환자를 대상으로 수술 전 항암제 치료가 계속되고 있다. 그러나 이러한 치료가 표준치료에 비해 재발의 억제나 생존율의 증가를 가져 온다는 증거가 없으며 다만 선행화학요법에 조직학적 완전반응을 보인 경우에만 생존율의 증가가 보고되어 있다.

선행화학요법의 문제점으로는 치료 전 조직검사를 세침흡인의 방법으로 하는 경우 조직의 양이 많지 않아 위 양성의 진단을 하거나 침습성 등 암의 특성의 자세히 평가하기가 어렵다. 또 수술 후 조직으로부터 암의 예후에 관련된 인자들을 찾아 수술 후 치료의 종류를 판단하게 되는데 이러한 자료 없이 항암제 치료를 함으로써 정확한 정보를 얻지 못하고 불필요한 치료를 하게 되는 위험성이 있다. 그 외에도 선행화학요법 시행 이후 수술의 범위를 항암제 치료 전의 병변을 기준으로 하는지, 아니면 항암제 치료 후의 병변을 기준으로 결정하는지에 대한 혼란이 있을 수 있다.

선행화학요법에 사용되는 약제는 빠른 국소항암효과를 보이는 것이 필수 조건이며, anthracycline이나 taxane 등이 주로 사용되며 vinca alkaloid나 methotrexate 등이 사용되기도 한다. 국소 진행성 유방암에서 선행 화학요법 이후 60% 정도가 병기 하강을 보여 무사히 수술을 시행할 수 있으나 생존기간의 연장을 가져 오지는 못하는 것으로 알려져 있다. 조기 유방암의 경우는 선행 화학요법 이후 종양의 크기가 감소하면 유방 절제술 대신 유방 보존술을 시행하는 것이 목적이 되며 실제로 60~90%에서 유방 보존술이 가능했으나 재발 및 생존율을 낮추지는 못하였다.

결 론

한국에서 유방암 발생의 빈도는 급속히 증가하고 있어 이의 치료 뿐만 아니라 조기발견이나 예방을 위해서도 노력을 기울여야 할 때가 이르렀다고 생각된다.

유방암 절제 수술 후에 항암제 치료 및 호르몬 치료를 사용하는 것은 미세전이 병소를 근절하여 재발을 방지하는 것이 목적이다. 유방암 수술 후에서 4회의 AC (adrimycin, cyclophosphamide)와 6회의 CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil)가 동등한 생존율을 보이며 taxane의 추가로 생존율이 증가하는지는 아직 확실하지 않다. 수술 후 보조 호르몬 요법은 폐경 전후의 여성 모두에서 재발률과 사망률을 감소시키는 것으로 알려져 있으며, 에스트로겐 수용체(ER)와 프로제스테론 수용체(PR) 모두 양성(ER+/PR+)인 경우가 한 쪽만 양성(ER+/PR-, ER-/PR+)인 경우에 비해 호르몬 치료의 도움을 훨씬 많이 받는 것으로 알려져 있다. 따라서 폐경 전 여성에서는 호르몬 수용체 양성인 경우 수술 후에 tamoxifen이나 난소기능 차단(ovarian ablation)의 사용이 추천되며 폐경 후 여성의 경우 tamoxifen이 보조 호르몬 요법의 표준요법으로 추천되어 왔고, tamoxifen 치료의 금기가 있는 여성의 경우 anastrozole을 추천하고 있다.

전이를 보이는 진행성 유방암의 경우에는 3~25%만

이 항암제나 호르몬 치료에 의하여 장기 생존을 기대할 수 있으므로 완치를 기대하긴 어렵고 다만 암의 진행을 늦추고 적은 부작용을 겪으면서 생존기간을 늘리는 것이 치료 목표가 되겠다. 진행성 유방암 환자의 경우 항암제 치료는 부작용이 심하므로 일반적으로 호르몬 치료에 더 이상 반응하지 않는 환자에게 사용된다. 그러나 호르몬 치료에 반응할 확률이 매우 낮거나, 빠른 속도로 병이 악화되거나, 또는 간, 폐 등의 장기에 광범위하게 전이된 환자에게는 처음부터 항암제 치료의 사용이 권장된다. 항암제 치료가 전이성 유방암 환자의 증상을 완화시키고, 삶의 질(quality of life)을 개선함은 잘 알려져 있으며 여러가지 항암제가 사용되고 있는데 HER-2/neu가 과발현된 환자에게 herceptin의 사용이 점차 증가하고 있다. 호르몬 치료는 관해율이 30~35% 정도이지만 일단 반응을 보인 환자에서는 그 반응 지속기간이 비교적 길고, 약제의 부작용이 비교적 경미하다는 장점을 갖고 있다. 폐경 전에는 tamoxifen, 난소기능 차단 등을, 폐경 후 여성은 tamoxifen이나 anastrozole을 1차 치료로 사용할 수 있다.

수술 전에 항암제 치료를 하는 선행화학요법은 국소 진행 유방암의 병기를 하강시켜 수술을 가능하게 하고 미세 전이암을 미리 치료하며 항암제에 대한 반응을 미리 평가해보는 등의 장점이 있으나 아직 재발률이나 생존율의 증가를 보이지 못하여, 제한된 범위에서 분명한 목표를 가진 임상연구가 시행되고 있는 실정이다.

유방암의 치료를 위한 항암제는 계속 개발되고, 또 그 사용방법이 계속 연구되고 있어 향후 지속적인 발전이 기대되고 있다. 다만 유방암의 치료에 관련된 여러 과의 전문의들이 역할분담을 하여 전문성을 발휘하는 것이 정확하고 효과적인 치료를 위하여 필수적인 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclo-phosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive breast cancer. N Engl J Med 1995 ; 332 : 901 - 6
2. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Dimitrov NV, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 2483 - 93
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group. Polychemotherapy for early breast cancer : an overview of the randomized trials. Lancet 1998 ; 352 : 930 - 42
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group. Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomized trials. Lancet 1998 ; 351 : 1451 - 67
5. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr, Roter D, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement : adjuvant therapy for breast cancer, November 1 - 3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001 ; 93(13) : 979 - 89
6. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlight : International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001 ; 19(18) : 3817 - 27
7. Henderson IC, Berry D, Demetry GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Norton L, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003 ; 21(6) : 976 - 83
8. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Ferree CR, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemo-

therapy for stage II, node－positive breast carcinoma. N Engl J Med 1994 ; 330 : 1253 - 9

9. Muss H. Role of adjuvant endocrine therapy in early－stage breast cancer. Semin Oncol 2001 ; 28(4) : 313 - 21
10. Gianni L, Valagussa P, Zambetti M, Moliterni A, Capri G, Bonadonna G. Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer. Semin Oncol 2001 ; 28(1) : 13 - 29
11. Buzdar A. Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. Semin Oncol 2001 ; 28(3) : 291 - 304
12. Thomas E, Buzdar A, Thieriault R, Singletary S, Booser D, McNeese M, et al. Role of paclitaxel in adjuvant therapy of operable breast cancer : preliminary results of prospective randomized clinical trials. Proc Am Soc Clin Oncol 2000 ; 20 : 74a (abstr 285)
13. Nabholtz J, Pienkowski T, Mackey J, et al. Phase III trial comparing TAC(docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC(5－fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer(BC) patients : interim analysis of the BCIRG 001. Proc Am Soc Clin Oncol 2002 ; 21 : 36a (abstr 141)
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group. Ovarian ablation in early breast cancer : overview of the randomized trials. Lancet 1996 ; 348 : 1189 - 96
15. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. J Clin Oncol 1991 ; 19 : 881 - 94
16. Baum M. The ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal (PM) women : ATAC Trialists' Group. Breast Cancer Res Treat 2001 ; 69 : 210 (abstr)
17. Dees EC, Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. Semin Oncol 2001 ; 28 : 322 - 31
18. Davidson N, O'Neill A, Vukov A, Osborne C, Martino S, Abeloff M, et al. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal node(+) receptor(+) breast cancer : An Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup trial (E5188, INT－0101). Proc Am Soc Oncol 1999 ; 18 : 67a (abstr 249)
19. Albain K, Green S, Ravdin P, Cobau C, Levine E, Osborne K, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent : initial results from intergroup trial 0100(SWOG－8814). Proc Am Soc Clin Oncol 2002 ; 21 : 37a (abstr 143)
20. Nieto Y, Champlin RE, Wingard JR, Vredenburgh JF, Elias AD, Shpall EF, et al. Status of high－dose chemotherapy for breast cancer : a review. Biol Blood Marrow Transplant 2000 ; 6(5) : 476 - 95
21. Berenson JR, Major P, Hortabagyi G. Relevant clinical end points in biphosphonate trials. J Clin Oncol 1998 ; 16(9) : 3204 - 5
22. Pouillart P, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana－Hulin M, Namer M, Dieras V, et al. Final Results of a Phase II Randomized, Parallel Study of Doxorubicin/Cyclophosphamide (AC) and Doxorubicin /Taxol[trade] (paclitaxel) (AT) as Neoadjuvant Treatment of Local－Regional Breast Cancer. Proc Am Soc Clin Oncol, 1999
23. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr, Roter D, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement : adjuvant therapy for breast cancer, November 1－3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001 ; 93(13) : 979 - 89
24. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Tu D, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node－positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1998 ; 16(8) : 2651 - 8
25. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Liberati A, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer : a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol 1998 ; 16(10) : 3439 - 60

26. Sledge GW, D Neuberg, J Ingle, S Martino, W Wood. Phase III trial of doxorubicin (A) vs paclitaxel (T) vs doxorubicin + paclitaxel (A + T) as first—line therapy for metastatic breast cancer (MBC) : an intergroup trial. Proc Am Soc Clin Oncol, 1997
27. Sapunar F, Smith IE. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Ann Med 2000 ; 32(1) : 43 - 50
28. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Pre—operative 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 2000 ; 30 : 96 - 102

자율학습 5월호 (복강경 수술) 정답

1. 라)
2. 라)
3. 가)
4. 라)
5. 나)
6. 가)
7. 라)
8. 다)
9. 다)
10. 다)