

## 유방암의 전신보조요법

울산대학교 의과대학 내과학교실

유방암은 서구뿐만 아니라, 우리나라에서도 그 발생 빈도가 해마다 증가하여 2001년부터는 위암을 제치고 여성 암의 1위를 차지하게 되었다<sup>1)</sup>. 우리나라에서 유방암의 발생 빈도가 매년 증가하는 이유로는 서구화된 생활습관, 출산과 수유의 감소, 유방 검진에 따른 조기 발견 등을 들 수 있다. 유방암의 발생 빈도가 증가하는데도 오히려 사망률이 점차 감소하고 있는 것은 유방조영술을 이용한 검진의 보편화, 유방암의 정확한 진단 및 전신보조요법을 포함한 유방암 치료가 적절하게 이루어지고 있기 때문이다. 전신보조요법이란 수술 후 미세전이(micrometastasis) 된 암세포를 제거하여 재발을 막고 장기적인 생존율을 향상시키기 위한 치료를 말한다. 이미 수 많은 비교임상연구를 통해 보조요법은 재발률을 40~50% 감소시키고 사망률 역시 25~30% 이상 감소시킬 정도로 유방암 치료에 커다란 변화를 가져왔다.

1990년대 후반부터 보조항암화학요법 분야에서는 taxane의 역할과 용량 밀도(dose density)에 관한 연구가, 보조호르몬요법 분야에서는 폐경 후 여성을 대상으로 타목시펜 이외에 아로마타제 억제제에 관한 대규모 임상연구가 발표되고 있다. 최근에는 유방암의 분자생물학적 기전의 하나인 HER2/neu를 이용한 단클론항체 Trastuzumab (Herceptin)을 수술 후 보조요법으로 사용하여 HER2/neu가 과발현된 유방암 환자의 재발률과 사망률을 의미있게 감소시키는 고무적인 결과가 발표되었

다. 본 글에서는 최근 5년 내에 발표된 임상연구와 유방암 보조요법에서 높게 평가되는 이전 결과를 중심으로 유방암의 전신보조요법 현황을 살펴보고, 이를 토대로 치료 지침과 전망을 제시하고자 한다.

### 1.

보조항암화학요법이 도움이 될 환자를 선택하기 위해서는 환자 및 종양 특성에 근거한 재발 위험성에 대한 정확한 평가가 이루어져야 한다. 액와 림프절 침범 유무는 유방암 수술 후 환자의 예후를 예측하기 위한 가장 중요한 지표로서, 침범된 액와 림프절의 개수에 따라 재발의 위험성이 증가된다. 유방암 환자의 수술 후 보조요법에 관한 무작위 임상연구들을 종합하여 매 5년마다 메타 분석을 시행해온 EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group)의 2005년도 보고에 의하면 6개월간의 anthracycline 제제의 보조항암화학요법이 50세 미만 여성과 50~69세 여성 모두에서 연간 사망률을 각각 38%, 20% 의미있게 감소시켰으며, 이러한 효과는 액와 림프절 전이 유무와 관계없이 관찰되었다<sup>2)</sup>.

과거 액와 림프절 전이 환자에게만 주로 시행하였던 보조항암화학요법은 종양 크기, 조직학적 분화도, 호르몬 수용체 발현 여부 및 연령 등에 따른 재발 위험 정도에 따라 액와 림프절 음성의 고위험군 환자에게도 적용되고 있다(표 1)<sup>3)</sup>. 일반적으로 10년 생존율이 90% 이하

Table 1. Risk category of node-negative breast cancer

	Tumor size	ER/PR	Histologic gr	Age	Comment
Low risk	<2 cm	Positive	1	≥35	All factors must be present
High risk	≥2 cm	Negative	2~3	<35	At least one factor present

**Table 2. Adjuvant chemotherapy regimens**

	Dose & schedule	interval (days)
CMF (classic)	Cyclophosphamide 100 mg/m <sup>2</sup> PO (day 1 ~ 14) Methotrexate 40 mg/m <sup>2</sup> , day 1 & day 8 5-fluorouracil 600 mg/m <sup>2</sup> , day 1 & day 8	28 days, 6 cycles
CMF	Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> , day 1 Methotrexate 40 mg/m <sup>2</sup> , day 1 5-fluorouracil 600 mg/m <sup>2</sup> , day 1	21 days, 6 cycles
CAF	Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> , day 1 Adriamycin 60 mg/m <sup>2</sup> , day 1 5-fluorouracil 600 mg/m <sup>2</sup> , day 1	21 days, 6 cycles
FAC	Cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> , day 1 Adriamycin 50 mg/m <sup>2</sup> , day 1 5-fluorouracil 500 mg/m <sup>2</sup> , day 1	21 days, 6 cycles
AC	Adriamycin 60 mg/m <sup>2</sup> , day 1 Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> , day 1	21 days, 4 cycles
AC 4 → T 4	Adriamycin 60 mg/m <sup>2</sup> , day 1 (1st ~ 4th cycle) Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> , day 1 (1st ~ 4th cycle) Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> , day 1 (5th ~ 8th cycle)	21 days, cycles
TAC	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , day 1 Adriamycin 50 mg/m <sup>2</sup> , day 1 Cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> , day 1	21 days, 6 cycles

인 경우에 보조화학요법의 적응증이 되지만, 재발 위험성이 상대적으로 높지 않은 환자에서 보조항암화학요법 시행 유무는 반드시 항암치료의 효과, 부작용, 환자의 선호도 등을 모두 고려하여 결정해야 한다. 현재 NIH (National Institute of Health) consensus development conference, St. Gallen consensus conference, NCCN (National Comprehensive Cancer Network)과 같은 대표적인 보조요법 치료지침과 유방암의 예후인자에 따라 환자 개개인의 재발률을 예측하고 보조요법 시행시의 절대적 이익 정도를 평가할 수 있는 인터넷 웹사이트 [www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)와 [www.mhs.mayo.edu/adjuvant](http://www.mhs.mayo.edu/adjuvant)가 개발되어 보조항암화학요법 시행 여부를 결정하는데 도움을 주고 있다<sup>4, 5)</sup>.

최근에는 분자생물학의 발전으로 cDNA microarray나 proteomics 등의 진보된 기술이 임상에 도입되어 유방암과 관련된 유전자나 단백질을 다량으로 분석할 수 있게 되었고, 유방암 조직을 이용한 유전자 표현도 gene-expression profile가 기존에 알려진 임상적, 병리학적인 인자보다 더 유용한 예후인자로 보고되고 있다<sup>6, 7)</sup>. 향후 이에 대한 많은 연구가 요구되며, 가까운 시일 안

에 이들을 이용한 방법이 유방암 진단, 예후 판정, 조기 발견 및 환자 개개인의 재발 위험도에 따른 맞춤 치료를 결정하는데 큰 도움이 될 것으로 기대한다.

## 2.

보조항암화학요법 제제로 여러 종류가 알려져 있다 (표 2). 1990년대 EBCTCG 메타 분석에서는 anthracycline을 포함한 요법이 non-anthracycline 제제인 CMF 요법에 비해 비록 작은 차이지만 우월함이 확인되었다<sup>8)</sup>. AC 4회 요법과 CMF 6회 요법을 비교한 NSABP-B-15 연구에서는 두 군 사이에 무병 생존율이나 전체 생존율의 차이가 없었지만 치료 기간이 3개월로 짧다는 것이 AC 4회 요법의 장점이었다<sup>9)</sup>. Anthracycline은 일정한 용량 이상을 투여해야만 효과를 나타내는 '역치 용량 (threshold dose)'이 있으므로, 최소한 240 mg/m<sup>2</sup>의 용량을 사용해야 한다<sup>10, 11)</sup>. 한편, 항암화학요법은 단일 제제보다 2제 이상의 복합요법이 더 효과적이었으며, 항암제의 효과와 독성을 고려하여 4~6회, 즉 3~6개월의 치료가 권장되었다. 이와 같은 이유로 보조항암화학요법에서 anthracycline을 포함하는 항암화학요법, 즉 4주기의

**Table 3. Randomized clinical trials of taxane-containing adjuvant chemotherapy**

	Patients	No. of patients	Median follow-up duration	Disease-free survival	Overall survival
CALGB 9344	AC X 4	3170	69 months	65%	77%
	AC X 4→T X 4			70%	80%
NSABP-B28	AC X 4	3060	65 months	72%	85%
	AC X 4→T X 4			76%	85%
BCIRG 001	FAC X 6	1491	55 months	68%	81%
	TAC X 6			75%	87%

AC 요법이나 6주기의 CAF 요법이 주로 사용되어 왔으며, anthracycline 사용에 따른 심장독성의 위험성이 있는 경우에는 CMF 제제를 추천하고 있다. 1990년대 후반부터는 액와 림프절에 전이가 있는 유방암 환자에서 보조항암화학요법에 taxane 제제를 추가하거나, 항암치료의 간격을 줄이는 용량밀도에 관한 연구의 결과로 유방암 환자의 치료 성적이 향상되었다.

**1) Taxane**

전이성 유방암에 대한 임상연구에서 taxane이 anthracycline과 동등한 효과를 나타내었을 뿐만 아니라 anthracycline 내성인 경우에서도 효과적이었다. 이러한 결과를 바탕으로, 액와 림프절 전이가 있는 유방암 환자에서 taxane의 보조요법 역할에 대한 대규모의 세 가지 임상연구 결과가 최종적으로 발표되었다(표 3).

CALGB9344와 NSABP B-28 두 연구에서는 4회의 AC 요법에 4회의 paclitaxel를 추가하여 4회의 AC 단독 요법과 그 치료 성적을 비교하였다. 처음으로 발표된 CALGB 9344 연구에서는 4회의 AC요법을 시행한 후 순차적으로 paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>)를 추가함으로써 AC 단독 요법에 비해 5년 무병 생존율(70% vs. 65%,  $p=0.0023$ )과 생존율(80% vs. 77%,  $p=0.0064$ )이 유의하게 증가함을 보고하였다<sup>12)</sup>. NSABP B-28 연구에서는 paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>)을 추가한 군에서 5년 무병 생존율(76% vs. 72%,  $p=0.007$ )이 유의하게 향상되었으나 전체 생존율(두 군 모두 85%)은 차이가 없었다<sup>13)</sup>. BCIRG (Breast Cancer International Research Group) 연구에서는 taxane을 AC 요법 후 순차적으로 사용하지 않고 anthracycline을 포함한 요법과 동시에 투여하였다<sup>14)</sup>. 액와 림프절 양성인 유방암 환자 1,491명을 6회의 FAC (5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, adriamycin 50 mg/m<sup>2</sup>, cyclo-

phosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>)와 6회의 TAC (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, adriamycin 50 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>)군으로 나누어 55개월 추적관찰한 결과, TAC 군이 FAC 군에 비해 재발률을 28%, 사망률을 30%씩 감소시켰다. 5년 무병 생존율은 TAC 군과 FAC 군에서 각각 75%와 68% ( $p=0.001$ )이었으며, 전체 생존율은 각각 87%와 81% ( $p=0.008$ )로서 이러한 차이는 호르몬 수용체나 HER-2/neu 발현 유무와 관계없이 관찰되었다. BCIRG 연구 결과는 taxane의 효과가 보조항암화학요법의 기간 연장에 기인한 것이 아니라, taxane을 추가적으로 사용하는 것 자체가 치료 성적의 향상과 직접적인 관계가 있음을 시사하였다. 그러나 TAC 군에서 3/4도의 백혈구 감소증(65.6% vs. 49.3%), 열성 호중구감소증(24.7% vs. 2.5%), 심부전(1.6% vs. 0.7%) 등이 FAC 군보다 많이 발생하여, taxane과 anthracycline 동시 요법의 심한 독성이 문제점으로 지적되었다. 따라서 TAC 요법을 사용하는 경우에는 골수 억제와 이에 따른 열성 호중구감소증을 줄이기 위해 예방적인 G-CSF의 투여가 필요할 것으로 판단된다.

이러한 연구 결과가 발표된 2000년도 이후, 액와 림프절 양성인 유방암 환자의 보조항암화학요법으로써 AC→paclitaxel과 TAC 요법이 미국 FDA의 공인을 받았고, 최근 우리나라에서도 보험 적용을 받게되었다. 현재 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E1199에서 AC→paclitaxel과 AC→docetaxel을 그리고 NSABP에서 AC→docetaxel, adriamycin+ docetaxel, TAC 요법 세 군의 치료 효과를 비교하는 연구가 진행되고 있으며, 향후 이러한 임상연구 결과가 종합되면 보조항암화학요법으로서 taxane의 효과 및 가장 적절한 치료 스케줄 등에 관해 보다 자세한 정보를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

## 2) dose density

용량 밀도란 단위 시간당 투여되는 항암제의 용량을 말하며 각 주기에 투여하는 약물의 용량은 동일하고 치료 간격을 짧게하여 투여하는 것이다. 부피가 감소된 Gompertzian 종양 모델에서는 항암주기의 치료 간격 사이에 암세포가 빠르게 재성장하는 것으로 알려져 있다. 항암제의 투여 용량을 증가시키는 것 보다 항암제 치료 간격을 줄여 자주 투여함으로 잔여 종양을 최소화 하고자 하는 것이 용량 밀도 치료의 배경이다.

INT C9741 연구에서는 유방암 수술 후 액와 림프절 양성인 2,005명의 환자를 대상으로 adriamycin, paclitaxel, cyclophosphamide의 세 가지 항암제를 각각 4회씩 순차적으로 사용하거나(A X 4→T X 4→C X 4) 또는 AC 4회 투여 후에 paclitaxel을 4회 투여(AC X 4→T X 4)하는 두 군으로 나누었고, 이 두 군을 다시 표준요법인 3주 간격과 G-CSF를 사용하여 2주 마다 투여하는 두 군으로 나누어 용량 밀도와 투여 방법에 따른 치료 효과를 비교하였다<sup>15)</sup>. 36개월간 추적관찰한 예비 보고에서, 매 2주 간격으로 투여한 군의 4년 무병 생존율이 82%로서 3주 간격으로 투여한 군의 75%보다 통계적으로 유의하게 높았으며, 전체 생존율도 의미있는 차이를 나타내었다(상대 위험도 0.69,  $p=0.013$ ). 그러나 세 항암제의 순차적 요법과 동시 투여군 간에는 생존율의 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

이와 같이 용량 밀도가 액와 림프절 양성인 유방암 환자의 임상경과를 향상 시킬 수 있을 것으로 기대할 수 있으나, G-CSF 사용에 따른 고비용과 환자의 불편함도 고려해야 하며 장기적인 추적관찰 및 추가적인 연구 결과가 뒷받침되어야 할 것이다.

### 1.

유방암의 에스트로겐 의존성은 Beatson이 폐경 전 유방암 환자에서 난소를 제거하여 유방암의 진행을 변화시킬 수 있음을 보고하였고, 이는 호르몬 수용체 양성인 유방암에서 수술 후 유방암세포를 에스트로겐의 자극으로부터 차단하는 보조호르몬 요법의 이론적 배경이 되었다. 일반적으로 보조호르몬요법은 보조항암화학요법의 필요성 여부에 관계없이 모든 호르몬 수용체가 양성인 환자에게 권장된다. 2005년도에 발표된 EBCTCG 보

고<sup>3)</sup>에 따르면 ER-양성 환자에서 5년간의 타목시펜(tamoxifen)이 연간 유방암 사망률을 31% 감소시켰으며, 이러한 결과는 연령, 보조항암화학요법의 시행, 프로게스테론 수용체나 종양 특성에 영향을 받지 않았다. 타목시펜은 5년간 사용하는 것이 1~2년 사용하는 것 보다 재발과 사망을 낮추는 효과가 더 크다고 알려져 있으며, 타목시펜을 보조항암화학요법과 동시에 투여하는 것 보다는 항암치료가 끝난 후 순차적으로 투여하는 것을 추천하고 있다<sup>16)</sup>.

지금까지는 보조호르몬요법으로 폐경 여부에 상관없이 타목시펜과 같은 selective estrogen receptor modulator (SERM)를 이용하여 호르몬 수용체를 차단하는 것이 표준요법이었다. 그러나 최근에는 폐경 전 여성에서 에스트로겐의 합성을 억제하는 방법으로 goserelin과 같은 LH-RH agonist를 사용하거나 수술이나 방사선 조사로 난소의 기능을 파괴시킴으로써 같은 효과를 기대할 수 있고, 폐경 후 여성에서는 아로마타제 억제제인 anastrozole, letrozole, exemestane 등을 타목시펜 대신으로 처음부터 사용하거나 타목시펜 사용 후 순차적으로 추가하는 것이 타목시펜 단독 요법보다 우월하다는 연구 결과가 나와 폐경 후 여성에서 아로마타제 억제제의 비중이 점점 커지고 있다.

## 2. LH-RH agonist

LH-RH agonist는 지속적으로 투여 될 때 뇌하수체에 있는 LH-RH 수용체를 down-regulation 시킴으로써 뇌하수체에서 성선자극호르몬의 분비를 억제하여 난소에서 에스트로겐 합성을 폐경 후 상태로 억제시킨다. 전이성 유방암에 대한 치료제로써 goserelin이 처음으로 FDA의 공인을 받았다. 2001년 NIH consensus conference 나 2003년 St. Gallen consensus conference에서는 호르몬 수용체 양성인 폐경 전 유방암 환자에서 LH-RH agonist를 이용한 난소 절제술을 보조호르몬요법의 한 가지 방법으로 인정하였으며, 폐경 전 환자에서 호르몬 수용체가 양성인 경우에는 난소 절제술이 보조항암화학요법과 동등한 효과를 가질 수 있다고 하였다<sup>4, 5)</sup>. 그러나 많은 연구들이 보조호르몬요법을 시행하면서도 호르몬 수용체 양성 환자만을 포함시키지 않았고, 보조항암화학요법을 받았던 환자에게 그 치료 효과가 인정되어 있는 타목시펜을 사용하지 않았다. 또한, 대부분의 연구에서 anthracycline을 포함하지 않은 CMF 같은 항암화학요

**Table 4. Ongoing randomized clinical trials of ovarian ablation**

	Treatment	Patients
SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial)	TAM X 5 yr OA X 5 yr + TAM X 5 yr OA X 5 yr + EXE X 5 yr	2700 premenopausal women with endocrine-responsive disease treated with no adjuvant chemotherapy or remain premenopausal after chemotherapy
TEXT (IBCSG 25-02/BIG 3-02)	OA X 5 yr + TAM X 5 yr OA X 5 yr + EXE X 5 yr	2025 premenopausal women with endocrine responsive disease who may or may not receive chemotherapy
PERCHE (IBCSG 26-02/BIG 4-02)	OA X 5 yr + TAM or EXE ± any chemotherapy	1750 premenopausal women with endocrine-responsive disease
ABCCSG AU 12	Z + TAM X 3 yr Z + ANZ X 3 yr ± ZOL twice a year (2 X 2 design)	1250 premenopausal women with stage I/II disease (< 10 positive lymph nodes)

OA, ovarian ablation; TAM, tamoxifen; Z, goserelin; EXE, exemestane; ANZ, anastrozole; ZOL, zoledronate

법이 시도되었으며, 상대적으로 대상 환자의 수가 적어 통계적인 검정력이 부족하였다. 이와 같은 이유로 goserelin을 이용한 호르몬 요법이 CMF 같은 항암요법을 완전히 대체할 수 있는 것으로 잘못 해석해서는 안된다. 현 시점에서 LH-RH agonist 보조호르몬요법은 호르몬 수용체 양성이고 액와 림프절 전이가 없는 폐경 전 유방암 환자에서 보조항암화학요법을 시행하기에 미흡한 경우에만 고려해 보는 것이 타당하겠다.

최근에는 이전 연구들의 문제점들을 보완한 새로운 임상연구들이 계획되어 진행되고 있으며(표 4), 이 연구들의 결과가 발표되면 폐경 전 여성에서 유방암에 대한 보조항암화학요법 후 폐경이 되지 않았을 때 추가적 난소 제거술의 효과, goserelin 치료의 적절한 기간, 두 가지 보조 호르몬 요법의 복합 치료, 지속적인 에스트로겐 감소에 따른 장기적인 부작용 등에 대한 보다 자세한 정보를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

### 3. (aromatase inhibitor)

폐경 전 여성에서는 난소가 에스트로겐 합성의 주된 장소이지만, 폐경 후 여성에서는 부신과 다른 말초 조직에서 안드로겐이 아로마타제 억제제에 의해 에스트로겐으로 전환되어 합성된다. 따라서 아로마타제 억제제는 폐경 전

여성에게 사용해서는 안되며, 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 유방암 환자에서 효과적인 치료법이 될 수 있다. 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 전이성 유방암 환자에서 아로마타제 억제제가 타목시펜과 동등하거나 우월한 성적을 보여준 제3상 임상연구 결과가 발표되면서<sup>17, 18)</sup>, 아로마타제 억제제의 수술 후 보조호르몬요법으로서의 역할에 대한 관심이 높아지게 되었다. 현재, 폐경 후 유방암 환자에게 타목시펜과 아로마타제 억제제의 효과를 비교하는 대규모의 임상 연구 중 ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination), IES (Intergroup Exemestane Study), ITA (Italian Tamoxifen Anastrozole), MA-17 네 가지 연구의 최종 결과(표 5)와, BIG I-98 trial의 중간 결과가 보고되었다.

ATAC 연구와 BIG I-98 연구에서는 보조호르몬요법으로 anastrozole이나 letrozole과 같은 아로마타제 억제제를 5년 투여하는 것이 그 동안 표준요법이었던 타목시펜 5년 투여에 비하여 재발률을 의미있게 감소시켰다<sup>19, 20)</sup>. 처음부터 아로마타제 억제제를 투여하였던 상기 연구와는 달리, IES와 ITA 연구에서는 타목시펜을 2~3년 사용 후 무병 상태에서 아로마타제 억제제인 exemestane이나 anastrozole으로 바꾸어 총 5년을 투여 받았던 환자군에서 타목시펜만을 5년 투여 받은 환자군에 비해 재발률이

**Table 5. Published randomized clinical trials of aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer**

	ATAC	IES	MA-17	ITA
Number of patients	9,366	4,742	5,187	448
Timing of aromatase inhibitor	After surgery	After 2~3 years of tamoxifen	After years of tamoxifen	After 2~3 years of tamoxifen
Aromatase inhibitor	Anastrozole 1 mg	Exemestane 25 mg	Letrozole 2.5 mg	Anastrozole 1 mg
Study design	1) A 5 yr 2) TAM 5 yr 3) combination 5 yr	1) TAM 2~3 yr→E 2~3 yr 2) TAM 5 yr	1) T AM 5 yr→LET 5 yr 2) TAM 5 yr→placebo 5 yr	1) T 2~3 yr→A 2~3 yr 2) TAM 5 yr
Treatment duration	5 years	5 years	5 years or 10 years	5 years
Median follow-up	47 months	30 months	28 months	36 months
Results:	4 yr-DFS:	3 yr-DFS:	4 yr-DFS :	3 yr-DFS:
Disease-free survival (DFS)	86.9% in A arm 84.5% in TAM arm (p=0.03)	91.5% in E arm 86.8% in TAM arm (p=0.00005)	93% in LET arm 87% in TAM arm (p<0.001)	88% in A arm 83% in TAM arm (p=0.001)
Results:	No difference	No difference	No difference	No difference
Overall survival (OS)			(benefit, only in patients with lymph node-positive breast cancer)	

A, anastrozole; TAM, tamoxifen; E, exemestane, LET; letrozole

의미있게 감소하였다<sup>21, 22</sup>). 그러나 위의 모든 연구들에서 서로 다른 치료군 간에 생존율의 차이는 관찰되지 않았다. MA-17 연구에서는 타목시펜 5년 투여 후 연장 보조요법으로 letrozole을 5년 더 사용한 군에서 28개월의 추적관찰 결과 4년 무병 생존율 6% (93% vs. 87%,  $p=0.001$ )의 절대적 이익이 관찰되어 중간 결과 발표 후 연구가 종료되었다<sup>23</sup>). 이 연구의 2004년 최근 결과에서는 액와 림프절 양성인 유방암 환자에게 타목시펜 5년 후 letrozole 5년을 더 사용함으로써 전체 생존율이 향상되었다<sup>24</sup>). 위에 열거한 임상연구에서 타목시펜을 사용한 환자군에서는 폐경기 증상과 혈전증이 아로마타제 억제제를 투여받은 환자군에서는 주로 골절과 근골격계 통증이나 골다공증의 빈도가 더 높았다.

이상의 결과를 종합하면, 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 유방암 환자에서는 타목시펜을 5년간 투여하는 것 보다 아로마타제 억제제를 사용하여 수술 후 재발률과 새로운 유방암의 발생률이 감소되었다. 비록 아직까지 아로마타제 억제제의 가장 적절한 투여 시기 및 치료 기간, 타목시펜과의 투여 순서, 장기적인 안전성 등에 대한 것이 명백하지 않고 전체 생존율의 향상에 대한 결과도 미비하나, 향후 타목시펜 이외의 새로운 아로마타제 억제제의 추가로 폐경 후 유방암 환자에서 보조호르몬요

법의 효과는 더욱 향상될 것으로 기대된다.

#### HER-2/*neu* trastuzumab

유방암은 에스트로젠이나 프로게스테론 뿐만 아니라 조직의 성장 인자(growth factor)에 의해서도 암의 성장과 분화에 영향을 받는다. 그 중에서도 HER-2/*neu*는 약 20~30%의 유방암 환자에서 유전자 증폭이나 단백이 과발현되며, HER-2/*neu*가 과발현된 유방암은 비교적 예후가 나쁘고 보조호르몬요법이나 항암화학요법에 대한 반응도 좋지 않은 것으로 알려져 있다<sup>25</sup>). HER-2/*neu*는 불량한 예후를 나타낼 뿐만 아니라 치료에 대한 표적으로도 사용되어 HER-2/*neu* 단백질의 세포 외 영역에 대한 항체인 trastuzumab (Herceptin)이 개발되었고, 현재 HER-2/*neu* 과발현 전이성 유방암 환자에서 항암제와의 병용요법이 추천되고 있다<sup>26</sup>).

이와 같은 결과에 고무되어, trastuzumab이 과연 수술 후 재발을 줄이기 위한 보조요법에서도 효과적인지를 알아보기 위한 임상 연구가 진행되었다. 최근 NSABP B-31과 NCCTG N9831의 두 연구를 종합 분석한 결과와 HERA trial의 중간 결과가 발표되었다<sup>27-29</sup>(표 6). NSABP

**Table 6. Clinical trials of trastuzumab adjuvant therapy**

Trial	Schema		
NCCTG N9831	AC x 4 q 3 w→	Arm 1	Paclitaxel q w X 12
		Arm 2	Paclitaxel q w X 12 → trastuzumab q w X 52
		Arm 3	Paclitaxel/trastuzumab q w X 12 →trastuzumab q w X 40
NSABP B-31	AC x 4 q 3 w→	Arm 1	Paclitaxel X 4 q 3 w
		Arm 2	Paclitaxel X 4 q 3 w & trastuzumab q w X 12 →trastuzumab q w X 40
HERA	Any acceptable chemotherapy	Arm 1	Observation
		Arm 2	Trastuzumab X 1 yr
		Arm 3	Trastuzumab X 2 yr
BCIRG006		Arm 1	AC x 4→Docetaxel x 4
		Arm 2	AC x 4→Docetaxel x 4 →trastuzumab q 3 w X 1 yr
		Arm 3	Docetaxel/carboplatin/trastuzumab q 3 w →trastuzumab q 3 w to complete 1 yr

B-31와 NCCTG N9831는 기본적인 AC 요법 4회 후 paclitaxel을 순차적으로 시행하면서 52주간의 trastuzumab을 투여하는 환자군과 투여하지 않는 환자군의 무병생존율을 비교하기 위한 연구이다. NSABP B-31에서는 trastuzumab을 3주 간격의 paclitaxel과 동시에 NCCTG N9831 연구에서는 1주 간격의 paclitaxel과 동시에 또는 paclitaxel이 끝난 후에 시작하였다. 결과적으로 4년 무병 생존율이 각각 85%와 67% (Hazard ratio 0.48,  $p<0.001$ )로 trastuzumab 투여가 재발의 위험성을 55% 감소시켰고, 사망의 위험성도 33% (91% vs. 87%, Hazard ratio=0.67,  $p=0.015$ ) 감소시켰다. Trastuzumab의 투여 시점에 대해서는 paclitaxel과 동시에 시작하는 것이 paclitaxel 후에 투여하는 것 보다 우월하여, 이 중간 분석 이후 NCCTG N9831 연구의 paclitaxel 후 trastuzumab 투여군은 paclitaxel과의 동시 투여군으로 변경되었다. HERA 연구는 보조항암화학요법의 종류와 관계없이 HER-2/*neu*과 발현된 유방암에서 보조항암화학요법이 끝난 후에 관찰군, trastuzumab 1년 투여군, trastuzumab 2년 투여군의 세 군으로 나누어 비교하였고, 위의 두 연구와는 달리 trastuzumab을 매 3주마다 투여하였다. 이 연구에 예정된 5,090명이 모두 등록되어 1년간 추적관찰한 결과, 2년 무병 생존율이 각각 85.8%와 75.4% (Hazard ratio 0.54,  $p<0.001$ )로 trastuzumab 투여가 재발의 위험성을 46% 감소시켰다. 그러나 추적 관

찰 기간이 짧아서 전체 생존율(96% vs. 95%,  $p=0.26$ )은 아직 의미있는 차이를 나타내지 않고 있다. 이 두 연구 모두에서 trastuzumab 사용 시 1~3%의 환자에서 심독성이 발생하였으나, 기본적인 심장 기능이 양호하고 paclitaxel과 trastuzumab을 동시에 투여하지 않는 경우에는 크게 문제가 되지 않았다.

이상의 연구 결과로 trastuzumab 보조요법이 HER-2/*neu*가 과발현된 유방암 환자의 수술 후 재발률과 사망률을 감소시키는데 크게 기여할 것으로 기대한다.

#### Neoadjuvant (primary systemic treatment)

선행항암화학요법은 수술이 어려운 국소진행성 유방암에서 수술을 가능하게 할 뿐만 아니라 진단시 수술이 가능한 경우에도 종양을 줄여 유방보존술을 가능하게 하기 위해 사용되었다<sup>30)</sup>. 수술 후 보조항암화학요법에 비해 선행화학요법을 시행할 경우 생존율이 향상될 것을 기대하였으나, 현재까지 여러 연구에서 선행화학요법이 수술 후 보조항암화학요법보다 생존기간 측면에서 우월하다는 증거는 없다. 선행화학요법은 생체 내에서 치료 반응을 비교적 짧은 기간에 평가할 수 있다는 이점이 있어 서로 다른 약제의 감수성을 비교하는 목적으로 많이 이용되고 있다. 선행항암화학요법과 보조항암화학요법에 관한 가장 큰 비교 연구는 NSABP-B18 연구로

**Table 7. Algorithm for adjuvant systemic therapy**

Axillary LN status	Tumor size	ER+ or PR +	ER and PR -
LN-negative	≤1 cm	±Tamoxifen	±Chemotherapy
LN-negative	1 ~ 2 cm	Chemotherapy → tamoxifen X 5 yr	Chemotherapy
LN-positive	any size	Chemotherapy ±Taxane or ±Dose dense → Tamoxifen X 5 yr ±Aromatase inhibitor	Chemotherapy ±Taxane ±Dose dense

서, 1,523명의 환자를 대상으로 4회의 AC 항암제를 각각 수술 전과 수술 후에 투여하였는데, 반응률은 80% (cCR 36%), 병리학적 완전관해는 13%이었다. 5년 생존율과 무병생존율 면에서 양군간의 차이는 없었으나, 선행항암 화학요법군에서 유방보존술 비율이 높았다(67% vs. 60%)<sup>31)</sup>. HER-2/neu 양성인 수술 가능한 유방암에서 4회의 paclitaxel 투여 후 4회의 FEC를 순차적으로 투여 시 매주 trastuzumab을 병용투여함으로 항암제 단독투여에 비해 높은 병리학적 관해율(65.2% vs. 26.3%,  $p=0.016$ )을 얻을 수 있었고<sup>32)</sup>, 순차적으로 비교차성 항암제를 투여함으로 관해율이 향상됨을 보고하여 선행화학요법의 효율성을 높이는 방법으로 인식되고 있다<sup>33)</sup>. 수술 전 보조항암화학요법을 받는 환자에서 병리학적 완전관해를 예측하는데 Gene expression profiling이 도움이 될 수 있다<sup>34)</sup>.

수술 전 호르몬 요법은 선행화학요법에 비해 삶의 질 면에서 부작용이 적다는 장점이 있다. 호르몬 수용체 양성인 경우 아로마타제 억제제를 사용함으로 타목시펜보다 더 나은 성적을 얻을 수 있다<sup>35, 36)</sup>. 그러나 호르몬 수용체 양성인 경우에도 수술 전 선행화학요법이 수술 전 호르몬 요법에 비해 우선적으로 고려되어야 하며, 호르몬 치료는 가급적 수술 후에 사용하는 것이 바람직하다<sup>37)</sup>.

**(bisphosphonate)**

유방암 치료로 골밀도가 감소될 수 있으며, 이는 골절의 위험성을 높여 환자의 삶의 질에 영향을 줄 수 있다. 비스포스포네이트는 생체의 실험에서 골 전이와 연관된 중요한 단계를 차단하고, 동물실험 모델에서는 골 전이

를 예방하는 효과가 알려져 있다. 또한, 전이성 유방암에서 비스포스포네이트는 골과 연관된 합병증을 감소시키는 것이 증명되었다. 유방암 수술 후 조기 유방암 환자에게 비스포스포네이트를 사용하여 골밀도 감소를 예방할 수 있으나, 비스포스포네이트가 전신재발을 낮추어 생존기간까지 연장시키는데 대해서는 소수의 상반된 예비적 자료만 있을 뿐이다<sup>38, 39)</sup>. 병기 I, II 기인 유방암 환자를 대상으로 clodronate를 3년간 보조요법으로 투여하는 것과 위약을 비교하는 NSABP B-34 등의 연구 결과가 나오면 비스포스포네이트 보조요법이 유방암 재발 방지에 기여하는지를 결정하는데 도움이 될 것으로 기대한다. 최근에는 병기 I-IIIa인 유방암 환자를 대상으로 3년간 비스포스포네이트 3제(clodronate, ibandronate, zoledronic acid)를 보조요법으로 투여하여 비교하는 연구가 진행되고 있다.

유방암 수술 후의 보조요법은 호르몬 수용체, 액와 림프절의 침윤 상태, 폐경 여부, 종양의 크기 그리고 암세포의 분화도 등을 종합하여 결정하여야 한다(표 7).

1) 액와 림프절 양성 환자에서는 기본적으로 anthracycline을 포함한 보조항암화학요법을 시행하고, taxane 제제의 투여를 고려해야 한다. 호르몬 수용체가 양성인 경우에는 보조항암화학요법이 끝난 후부터 타목시펜을 5년간 복용하도록 한다. 그러나 폐경 후 환자에서는 아로마타제 억제제의 사용을 고려할 수 있다.

2) 액와 림프절 음성 환자에서는 우선적으로 종양의 크기에 따라서 보조항암화학요법의 시행 유무를 결정한다. 종양의 크기가 2 cm 이상인 경우에는 액와 림프절

양성인 경우와 동일한 치료 지침을 적용한다. 종양의 크기가 1 cm 이하인 경우에는 보조항암화학요법을 생략할 수 있으며 호르몬 수용체가 양성인 경우 타목시펜을 5년간 투여한다. 최근에는 종양의 크기가 1 cm 보다 큰 경우부터 보조항암화학요법의 시행을 고려하는 추세이지만, 호르몬 수용체, 조직학적 분화도, 연령 등의 예후인자를 토대로 재발 위험도와 보조요법의 이익 및 독성에 대하여 환자와 충분히 상의 후 결정해야 한다.

3) 아울러 보조요법시 방사선 조사는 유방보존술을 시행한 모든 환자와 유방절제술을 시행한 환자 중 종양 크기가 5 cm 이상이거나 4개 이상의 액와 림프절이 침범된 경우에 표준 치료로 권장되고 있다<sup>40)</sup>.

수술 후 보조 요법의 발전으로 유방암 환자의 생존율은 점차 향상되고 있다. 최근에는 액와 림프절 양성인 유방암에서 taxane을 포함한 보조항암화학요법과 dose dense treatment의 효과가 주목을 받았다. 또한, 폐경 후 유방암 환자를 위한 보조호르몬 요법에서는 수 십 년간 사용해 오던 타목시펜 이외에 아로마타제 억제제의 효과가 밝혀지고 있다. 특히, 최근에 보고된 trastuzumab 보조요법의 효과로 HER-2/neu 과발현 유방암 환자의 예후가 매우 향상될 것으로 기대한다. 이와 같이 유방암의 보조요법은 수 많은 임상연구 결과의 축적과 함께 계속 변화하고 있으며, 향후에는 환자 개개인의 재발 위험성과 치료 효과를 정확히 예측하여 이에 따른 맞춤 치료를 제공할 수 있는 시대가 올 것으로 예상된다.

**Key Words** : Breast neoplasms, Adjuvant therapy, Neoadjuvant therapy, Chemotherapy, Hormonal therapy  
: 유방암, 보조항암화학요법, 선행항암화학요법, 항호르몬요법

**REFERENCES**

- 1) Annual report of the central cancer registry in Korea (based on registered data from 139 hospitals) (2002, 1~2002, 12). Central cancer registry center in Korea. Ministry of Health and Welfare. Republic of Korea. 2003
- 2) Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group (EBCTCG). *Effects of chemotherapy and hormonal*

- therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 365:1687-1717, 2005*
- 3) Pestalozzi BC, Luporsi-Gely E, Jost LM, Bergh J. *ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. Ann Oncol 16(Suppl 1):17-19, 2005*
- 4) Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr, Deshler A, Fulton S, Hendricks CB, Kemeny M, Kornblith AB, Louis TA, Markman M, Mayer R, Roter D. *National Institute of Health Consensus Development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer. November 1~3, 2000. J Natl Cancer Inst 93:979-989, 2001*
- 5) Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD. *Meeting highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 21:3357-3365, 2003*
- 6) van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, Bernard R. *A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 347:1999-2009, 2002*
- 7) Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N. *A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 351:2817-2826, 2004*
- 8) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group. *Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 352:930-9421, 1998*
- 9) Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, Bowman D, Wolmark N, Wickerham DL, Kardinal CG, Shibato H, Paterson AHG, Sutherland CM, Robert NJ, Joyce Ager P, Levy L, Wolter J, Wozniak T, Fisher ER, Deutsch M. *Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol 8:1483-1496, 1990*
- 10) Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, Wolmark N, Pugh R, Atkins JN, Meyers FJ, Abramson N, Wolter J,

- Bornstein RS, Levy L, Romond EH, Caggiano V, Grimaldi M, Jochimsen P, Deckers P. *Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. J Clin Oncol 15:1858-1869, 1997*
- 11) Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L. *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 21:976-983, 2003*
  - 12) Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L. *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 21:976-983, 2003*
  - 13) Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, Wickerham DL, Yothers G, Soran A, Wolmark N. *Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. J Clin Oncol 23:3686-3696, 2005*
  - 14) Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, Tomiak E, Al-Tweigeri T, Chap L, Juhos E, Guevin R, Howell A, Fornander T, Hainsworth J, Coleman R, Vinholes J, Modiano M, Pinter T, Tang SC, Colwell B, Prady C, Provencher L, Walde D, Rodriguez-Lescure A, Hugh J, Loret C, Rupin M, Blitz S, Jacobs P, Murawsky M, Riva A, Vogel C. *Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 352:2302-2313, 2005*
  - 15) Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. *Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 21:1431-1439, 2003*
  - 16) Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, Cobau CD, Levine EG, Ingle JN, Pritchard KI, Schneider DJ, Abeloff MD, Norton L, Henderson IC, Lew D, Livingston RB, Martino S, Osborne CK. *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 21:abstract 143, 2002*
  - 17) Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sneeboom HP, Janicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Lassus M, Verbeek JA, Staffler B, Chaudri-Ross HA, Dugan M. *Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study. J Clin Oncol 19:2596-2606, 2001*
  - 18) Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, von Euler M. *Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 18:3758-3767, 2000*
  - 19) Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hoctin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS. *Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 365:60-62, 2005*
  - 20) Thurlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Smith I, Goldhirsch A. *BIG 1-98: randomized, double-blind phase III study to evaluate letrozole vs tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 23:abstract 511, 2005*
  - 21) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lonning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM. *A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 350:1081-1091, 2004*
  - 22) Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, Paladini G, Mesiti M, Romeo D,

- Rinaldini M, Scali S, Porpiglia M, Benedetto C, Restuccia N, Buzzi F, Franchi R, Massidda B, Distante V, Amadori D, Sismondi P. *Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: Preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol 23:5138-5147, 2005*
- 23) Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL. *A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 349:1793-1802, 2003*
- 24) Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. *Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo controlled trial of letrozole after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. J Clin Oncol 22:suppl, abstract 3641, 2004*
- 25) Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, Styles J, Rudenstam CM, Golouh R, Reed R, Martinex-Tello F, Tiltman A, Torhorst J, Grigolato P, Bettelheim R, Neville AM, Burki K, Costiglione M, Collins J, Lindtner J, Senn HJ. *Prognostic importance of c-erbB2 expression in breast cancer. J Clin Oncol 10:1049-1056, 1992*
- 26) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 344:783-792, 2001*
- 27) Romond E. *Advances in monoclonal antibody therapy for breast cancer: joint analysis of NSABP-B-31 and NCCTG-N9831. Proc Am Soc Clin Oncol. Late-breaking Scientific Symposium, 2005*
- 28) Perez EA. *Advances in monoclonal antibody therapy for breast cancer: further analysis of NCCTG-N9831. Proc Am Soc Clin Oncol. Late-breaking Scientific Symposium, 2005*
- 29) Piccart-Gebhart M. *Advances in monoclonal antibody therapy for breast cancer: HERA trial. Proc Am Soc Clin Oncol. Late-breaking Scientific Symposium, 2005*
- 30) Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, Howell A, Costa SD, Beuzeboc P, Untch M, Blohmer JU, Sinn HP, Sittek R, Souchon R, Tulusan AH, Volm T, Senn HJ. *International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations, J Clin Oncol 21:2600-2608, 2003*
- 31) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. *Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 16:2672-2685, 1998*
- 32) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Puzstai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. *Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 23:3676-3685, 2005*
- 33) Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, Ah-See AK, Eremin O, Walker LG, Sarkar TK, Eggleton SP, Ogston KN. *Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol 20:1456-1466, 2002*
- 34) Ayers M, Symmans WF, Stec J, Damokosh AI, Clark E, Hess K, Lecoche M, Metivier J, Booser D, Ibrahim N, Valero V, Royce M, Arun B, Whitman G, Ross J, Sneige N, Hortobagyi GN, Puzstai L. *Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol 22:2284-2293, 2004*
- 35) Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F, Miller WR, Evans DB, Dugan M, Brady C, Quebe-Fehling E, Borgs M. *Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 19:3808-3816, 2001*
- 36) Sainsbury R. *Aromatase inhibition in the treatment of advanced breast cancer: is there a relationship between potency and clinical efficacy? Br J Cancer 90: 1733-1739, 2004*
- 37) Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, Howell A, Costa SD, Beuzeboc P, Untch M, Blohmer JU, Sinn HP, Sittek R, Souchon R, Tulusan AH, Volm T, Senn HJ.

- R, Souchon R, Tulusan AH, Volm T, Senn HJ. *International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations, J Clin Oncol 21:2600-2608, 2003*
- 38) Saarto T, Vehmanen L, Blomqvist C, Elomaa I. *Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol 22:abstract 527, 2004*
- 39) Powles T, McCloskey E, Kurkilahti M. *Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Proc Am Soc Clin Oncol 22:abstract 528, 2004*
- 40) Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW Jr, Whelan TJ, Pfister DG. *American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 19:1539-1569, 2001*