

2023 제10차 한국유방암 진료권고안

2023 The 10th Korean Clinical Practice Guideline for Breast Cancer

| 발행기관 | 한국유방암학회

| 참여학회 | 한국유방암학회, 대한종양내과학회, 대한항암요법연구회,
대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한영상의학회,
대한핵의학회, 대한성형외과학회



한국유방암학회
Korean Breast Cancer Society

목 차

유방암 진료권고안 10차 개정안을 내면서	4
머리글	5
근거 수준 및 권고 등급의 정의	9
근거 수준(Level of Evidence : LE)의 정의	9
권고 등급(Grade of Recommendation : GR)의 정의	9
AJCC 암병기 (8판)	13
Primary Tumor (T)	13
Regional Lymph Nodes – Clinical (cN)	14
Regional Lymph Nodes – Pathological (pN)	15
Distance Metastasis (M)	17
AJCC Anatomic Stage Groups	17
AJCC Prognostic Stage Groups	19
유방암 진료권고안 주요 개정 내용 요약	29
유방암 진료권고안 내용	41
제1장 비침습 유방암: 관상피내암과 소엽상피내암	41
제2장 조기 유방암	59
제3장 재발 및 전이성 유방암	143
제4장 유전성 유방암	177

진료 흐름도	257
전이성 유방암의 진료 흐름도 (1)	257
전이성 유방암의 진료 흐름도 (2)	258
전이성 유방암의 진료 흐름도 (3)	259
유전성 유방암 진료 흐름도	260

부록. 권고안 개정 과정	263
1. 이해 당사자의 참여	263
2. 진료권고안의 목적과 범위	264
3. 개발의 엄격성	264
4. 진료권고안 보급 계획	267
5. 진료권고안 개정 작업	268
6. 진료권고안 개정의 갱신 절차	269
7. 편집의 독립성 및 재정 지원	269

유방암 진료권고안 10차 개정안을 내면서

1996년 유방암연구회로 시작된 한국유방암학회는 1999년 정식 학회로 활동을 시작하면서 근거중심의학, 가치기반의학 등 격변하는 의료 환경의 변화 속에서, 환자를 위한 최선의 진료를 위해 노력해 왔습니다. 진료권고안은 근거중심의학의 구현을 위한 방대한 작업이며, 이를 위해 많은 분들이 헌신적으로 봉사해왔습니다.

2002년 한국유방암학회 주관으로 진료권고안이 처음 출간되었으며 비슷한 시기에 여러 다른 질환에서도 진료권고안이 도출되었습니다. 그러나, 열 번이나 개정판을 발간하며, 발전을 거듭하고 있는 것은 한국유방암 진료권고안이 유일합니다. 이러한 성과는 여러 유관 학회의 이해와 협조, 양보 그리고 헌신이 있었기에 가능하였다고 생각합니다. 유방외과 의사들을 중심으로 시작된 한국유방암학회의 진료권고안은 이후 총 8개 학회, 대한항암요법연구회, 대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한영상의학회, 대한핵의학회, 대한성형외과학회 등의 열성적인 참여로 발전과 확장을 거듭할 수 있었습니다. 또한 이러한 노력과 헌신을 바탕으로 COVID-19 팬데믹 속에서도 매2년마다 이루어지던 개정작업을 지속하였기에 제9차 및 10차 개정작업이 진행될 수 있었습니다. 이에 다시 한번 참여하여 주신 분들의 노고를 치하하는 바입니다.

한국유방암 진료권고안이 지속 가능한 발전의 모델 한가지를 제시하였다고 생각합니다. 또한 한국유방암 진료권고안의 발전과 확장을 통해, 한국유방암 진료의 수준이 더 높아질 수 있었다고 생각합니다. 향후, 형식론과 방법론에서의 보완을 통해 한 차원 높은 진료권고안이 될 수 있기를 기대합니다. 또한 적절한 근거가 없어 진료권고안이 도출되지 못하는 임상 난제들을 숙제로 생각하시고, 이에 대한 답변도 제시할 수 있기를 바랍니다.

다시 한번 제10차 한국유방암 진료권고안 개정판을 발간하게 된 것을 기쁘게 생각하며, 참여하여 주신 많은 분들께 감사드립니다. 제10차 진료권고안이 한국유방암 진료의 질적 향상의 밑거름이 되어 궁극적으로는 환자의 안녕과 복지에 크게 이바지할 수 있기를 기원하는 바입니다.

한국유방암학회 회장 **김 권 천**
이사장 **정 준**

머리글

한국유방암 진료권고안이 시작된 이래 어느덧 열 번째 개정안을 내게 되었습니다. 그간 의학의 눈부신 발전만큼이나, 의료환경 역시 급변하여 왔습니다. 먼저 의학적 성과로는 유방암의 아형을 이해함에 따라 좀 더 정교한 맞춤 치료가 가능해지게 되었습니다. 아형에 대한 이해를 통해 보다 정교한 맞춤치료를 지향하게 되면서, 항호르몬치료제, 단클론 항체 의약품을 위시한 다양한 표적치료제, 그리고 항체-약물 접합체 등의 분야에서 눈부신 발전이 있었습니다. 최근 급속도로 발전하는 암 정밀의학이 유방암 진단과 치료 분야에도 적극적으로 수용되면서 유방암 진료는 더욱 복잡해졌습니다. 반가운 사실은 이러한 최신 지견의 적극적 적용이 환자의 생존과 건강관련지표의 향상이라는 의료의 질적 향상을 이룰 수 있었습니다. 그러나 첨단 의학의 적용은 필연적으로 가치기반의료라는 개념의 공세에서 벗어날 수 없었으며, 임상에서는 보다 직접적으로 한국의료현실과 글로벌의료환경의 차이로 인한 많은 갈등을 겪을 수밖에 없었습니다.

이에 한국유방암학회 진료권고안은 근거를 바탕으로 과학적, 합리적인 진료안을 권고하고자 하였습니다. 또한 이러한 권고안이 궁극적으로는 환자중심의학을 구현하기 위한 근거로서, 환자의 안녕과 복지가 최우선시되어야 하는 이해임을 천명하고자 하였습니다.

한편, 임상에서는 여전히 근거가 부족하거나, 권고안을 도출하기 어려운 난제들이 산적해 있습니다. 이를 위해 진료 권고안 위원회에서는 컨센서스 미팅, 특별소위원회 활성화 및 그 밖의 다양한 통로로 해답을 제시하고자 하였습니다.

COVID-19 팬데믹 속에서 시작된 지난 10차 개정위원회 활동기간동안, 적극적 지지와 도움을 주신 김권천 회장님, 정준 이사장님, 이상욱 총무님께 감사드립니다. 열성적으로 수고해주신 모든 위원님들, 소위원회 위원장님과 간사님들, 그리고 강영준, 김세현, 차윤진 간사님들께도 고마운 마음을 전합니다. 물심양면 도움을 주신 한국유방암학회 사무국의 한결 같은 수고에도 늘 감사드립니다.

마지막으로, 진료권고안 위원회의 모든 활동이 궁극적으로 우리나라 환자의 쾌유와 행복한 삶에 있기에 우리의 활동이 그 밑거름이 되기를 희망합니다.

한국유방암학회 진료권고안 위원회 위원장
한 애 리, 박 경 화

2023 The 10th Korean Clinical Practice Guideline for Breast Cancer

근거 수준 및 권고 등급의 정의



근거 수준 및 권고 등급의 정의

근거 수준(Level of Evidence : LE)의 정의

Level 1	모든 무작위 대조시험(randomized controlled trial : RCT)을 체계적으로 검토(systemic review : SR)하여 얻은 근거
Level 2	적절하게 고안된 하나 이상의 무작위 대조시험에서 얻은 근거
Level 3	잘 고안된 대조시험(controlled trial : CT)에서 얻은 근거이거나, 다기관에서 시행한 코호트 또는 환자 대조연구에서 얻은 근거, 혹은 개입(intervention) 없이 연속적 연구에서 얻은 근거
Level 4	권위 있는 전문가의 임상경험에 기초한 의견이나, 전문가로 구성된 위원회에서 발표된 연구결과나 보고자료에서 얻은 근거

권고 등급(Grade of Recommendation : GR)의 정의

Grade A	최소 1개 이상의 무작위 대조시험이 요구되며, 내용의 지속성(consistency)이 있는 경우
Grade B	잘 고안된 대조시험(CT)의 근거는 있으나, 무작위 대조시험(RCT)의 근거가 없는 경우
Grade C	권위 있는 전문가의 임상경험이나 전문가로 구성된 위원회에서 발표된 의견에 따른 경우

AJCC 암병기(8판)

Primary Tumor (T)

Regional Lymph Nodes – Clinical (cN)

Regional Lymph Nodes – Pathological (pN)

Distance Metastasis (M)

AJCC Anatomic Stage Groups

AJCC Prognostic Stage Groups

AJCC 암병기(8판)

* January 1, 2018 is the new implementation date of the AJCC 8th Edition for cancer data collection
 <from The AJCC Executive Committee>

Primary Tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)*	Ductal carcinoma in situ
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor $\leq$ 20 mm in greatest dimension
Tmi	Tumor $\leq$ 1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor $>$ 1 mm but $\leq$ 5 mm in greatest dimension (round any measurement 1.0-1.9 mm to 2 mm)
T1b	Tumor $>$ 5 mm but $\leq$ 10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor $>$ 10 mm but $\leq$ 20 mm in greatest dimension
T2	Tumor $>$ 20 mm but $\leq$ 50 mm in greatest dimension

T3	Tumor > 50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that do not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma

*Note: Lobular carcinoma in situ (LCIS) is a benign entity and is removed from TNM staging in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition.

Regional Lymph Nodes - Clinical (cN)

cNX*	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
cN0	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
cN1	Metastases to movable ipsilateral level I, II axillary lymph node(s)
cN1mi**	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
cN2	Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases

cN2a	Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; or in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or fine needle aspiration/core needle biopsy respectively

* The cNX category is used sparingly in cases where regional lymph nodes have previously been surgically removed or where there is no documentation of physical examination of the axilla.

**cN1mi is rarely used but may be appropriate in cases where sentinel node biopsy is performed before tumor resection, most likely to occur in cases treated with neoadjuvant therapy.

Regional Lymph Nodes – Pathological (pN)

pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only

pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by RT-PCR; no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or in positive internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes

pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or FNA/core needle biopsy respectively, with NO further resection of nodes.

Distance Metastasis (M)

M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastasis*
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
M1	Distant metastases detected by clinical and radiographical means (cM) and/or histologically proven metastases larger than 0.2 mm (pM)

*Note that imaging studies are not required to assign the cM0 category.

AJCC Anatomic Stage Groups

T	N	M	Anatomic Stage Group
Tis	N0	M0	Stage 0
T1	N0	M0	Stage IA
T0	N1mi	M0	Stage IB
T1	N1mi	M0	Stage IB
T0	N1	M0	Stage IIA
T1	N1	M0	Stage IIA

T	N	M	Anatomic Stage Group
T2	N0	M0	Stage IIA
T2	N1	M0	Stage IIB
T3	N0	M0	Stage IIB
T0	N2	M0	Stage IIIA
T1	N2	M0	Stage IIIA
T2	N2	M0	Stage IIIA
T3	N1	M0	Stage IIIA
T3	N2	M0	Stage IIIA
T4	N0	M0	Stage IIIB
T4	N1	M0	Stage IIIB
T4	N2	M0	Stage IIIB
Any T	N3	M0	Stage IIIC
Any T	Any N	M1	Stage IV

- T1 includes T1mi.
- T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from stage IIA and classified stage IB
- M0 includes M0(i+).
- The designation pM0 is not valid; any M0 is clinical.
- If a patient presents with M1 disease prior to neoadjuvant systemic therapy, the stage is Stage IV and remains Stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
- Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided that the studies are performed within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression, and provided the patient has not received neoadjuvant therapy.
- Staging following neoadjuvant therapy is denoted with a “yc” or “yp” prefix to the T and N classification. No stage group is assigned if there is a complete pathological response (pCR) to neoadjuvant therapy, for example, ypT0ypN0cM0.

AJCC Prognostic Stage Groups

T	N	M	G	HER2*	ER	PR	Prognostic Stage Group
Tis	N0	M0	1-3	Any	Any	Any	Stage 0
T1	N0	M0	1	Positive	Any	Any	Stage IA
T1	N0	M0	1-2	Negative	Positive	Positive	Stage IA
T1	N0	M0	2	Positive	Positive	Positive	Stage IA
T1	N0	M0	3	Positive	Positive	Any	Stage IA
T0-1	N1mi	M0	1	Positive	Any	Any	Stage IA
T0-1	N1mi	M0	1-2	Negative	Positive	Positive	Stage IA
T0-1	N1mi	M0	2	Positive	Positive	Positive	Stage IA
T0-1	N1mi	M0	3	Positive	Positive	Any	Stage IA
MultiGene Panel** – Oncotype Dx® Recurrence Score Less Than 11							
T1-2	N0	M0	1-3	Negative	Positive	Any	Stage IA
T1	N0	M0	1	Negative	Positive	Negative	Stage IB
T1	N0	M0	1	Negative	Negative	Positive	Stage IB
T1	N0	M0	2	Positive	Positive	Negative	Stage IB
T1	N0	M0	2	Positive	Negative	Any	Stage IB
T1	N0	M0	2	Negative	Negative	Positive	Stage IB
T1	N0	M0	3	Positive	Negative	Any	Stage IB
T1	N0	M0	3	Negative	Positive	Positive	Stage IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negative	Positive	Negative	Stage IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negative	Negative	Positive	Stage IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positive	Positive	Negative	Stage IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positive	Negative	Any	Stage IB
T0-1	N1mi	M0	2	Negative	Negative	Positive	Stage IB
T0-1	N1mi	M0	3	Positive	Negative	Any	Stage IB
T0-1	N1mi	M0	3	Negative	Positive	Positive	Stage IB
T2	N0	M0	1-3	Positive	Positive	Positive	Stage IB

T	N	M	G	HER2*	ER	PR	Prognostic Stage Group
T2	N0	M0	1-2	Negative	Positive	Positive	Stage IB
T1	N1	M0	1-3	Positive	Positive	Positive	Stage IB
T1	N1	M0	1-2	Negative	Positive	Positive	Stage IB
T2	N1	M0	1	Negative	Positive	Positive	Stage IB***
T2	N1	M0	2	Positive	Positive	Positive	Stage IB***
T0-2	N2	M0	1-2	Positive	Positive	Positive	Stage IB***
T3	N1-2	M0	1	Positive	Positive	Positive	Stage IB***
T3	N1-2	M0	2	Positive	Positive	Positive	Stage IB***
T1	N0	M0	1	Negative	Negative	Negative	Stage IIA***
T1	N0	M0	2	Negative	Negative	Negative	Stage IIA***
T1	N0	M0	3	Negative	Positive	Negative	Stage IIA***
T1	N0	M0	3	Negative	Negative	Positive	Stage IIA***
T1	N0	M0	3	Negative	Negative	Negative	Stage IIA***
T0-1	N1mi	M0	1	Negative	Negative	Negative	Stage IIA
T0-1	N1mi	M0	2	Negative	Negative	Negative	Stage IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negative	Positive	Negative	Stage IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negative	Negative	Positive	Stage IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negative	Negative	Negative	Stage IIA
T0-1	N1	M0	1	Positive	Positive	Negative	Stage IIA
T0-1	N1	M0	1-2	Positive	Negative	Any	Stage IIA
T0-1	N1	M0	1	Negative	Positive	Negative	Stage IIA
T0-1	N1	M0	1	Negative	Negative	Positive	Stage IIA
T0-1	N1	M0	3	Negative	Positive	Positive	Stage IIA
T2	N0	M0	1	Positive	Positive	Negative	Stage IIA
T2	N0	M0	1-2	Positive	Negative	Any	Stage IIA
T2	N0	M0	1	Negative	Positive	Negative	Stage IIA

T	N	M	G	HER2*	ER	PR	Prognostic Stage Group
T2	N0	M0	1	Negative	Negative	Positive	Stage IIA
T2	N0	M0	3	Negative	Positive	Positive	Stage IIA
T0-2	N2	M0	1	Negative	Positive	Positive	Stage IIA***
T3	N1-2	M0	1	Negative	Positive	Positive	Stage IIA
T0-1	N1	M0	1	Negative	Negative	Negative	Stage IIB
T0-1	N1	M0	2	Positive	Positive	Negative	Stage IIB
T0-1	N1	M0	2	Negative	Positive	Negative	Stage IIB
T0-1	N1	M0	2	Negative	Negative	Positive	Stage IIB
T0-1	N1	M0	3	Positive	Positive	Negative	Stage IIB
T0-1	N1	M0	3	Positive	Negative	Any	Stage IIB
T2	N0	M0	1	Negative	Negative	Negative	Stage IIB
T2	N0	M0	2	Positive	Positive	Negative	Stage IIB
T2	N0	M0	2	Negative	Positive	Negative	Stage IIB
T2	N0	M0	2	Negative	Negative	Positive	Stage IIB
T2	N0	M0	3	Positive	Positive	Negative	Stage IIB
T2	N0	M0	3	Positive	Negative	Any	Stage IIB
T2	N1	M0	1	Positive	Any	Any	Stage IIB
T2	N1	M0	1	Negative	Negative	Positive	Stage IIB
T0-2	N2	M0	2	Negative	Positive	Positive	Stage IIB
T0-2	N2	M0	3	Positive	Positive	Positive	Stage IIB
T3	N1-2	M0	2	Negative	Positive	Positive	Stage IIB
T3	N1-2	M0	3	Positive	Positive	Positive	Stage IIB
T0-1	N1	M0	2	Negative	Negative	Negative	Stage IIIA***
T0-1	N1	M0	3	Negative	Positive	Negative	Stage IIIA
T0-1	N1	M0	3	Negative	Negative	Any	Stage IIIA

T	N	M	G	HER2*	ER	PR	Prognostic Stage Group
T2	N0	M0	2	Negative	Negative	Negative	Stage IIIA***
T2	N0	M0	3	Negative	Positive	Negative	Stage IIIA***
T2	N0	M0	3	Negative	Negative	Any	Stage IIIA***
T2	N1	M0	1	Negative	Positive	Negative	Stage IIIA
T2	N1	M0	2	Positive	Negative	Negative	Stage IIIA
T2	N1	M0	2	Negative	Positive	Negative	Stage IIIA
T2	N1	M0	3	Positive	Positive	Negative	Stage IIIA
T2	N1	M0	3	Positive	Negative	Negative	Stage IIIA
T3	N0	M0	1	Negative	Positive	Negative	Stage IIIA
T3	N0	M0	2	Positive	Negative	Negative	Stage IIIA
T3	N0	M0	2	Negative	Positive	Negative	Stage IIIA
T3	N0	M0	3	Positive	Positive	Negative	Stage IIIA
T3	N0	M0	3	Positive	Negative	Negative	Stage IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positive	Positive	Negative	Stage IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positive	Negative	Any	Stage IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negative	Positive	Negative	Stage IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negative	Negative	Positive	Stage IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positive	Positive	Negative	Stage IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positive	Negative	Any	Stage IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positive	Positive	Negative	Stage IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positive	Negative	Any	Stage IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negative	Positive	Negative	Stage IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negative	Negative	Positive	Stage IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positive	Positive	Negative	Stage IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positive	Negative	Any	Stage IIIA
T4	N0-2	M0	1	Negative	Positive	Positive	Stage IIIA
Any	N3	M0	1	Negative	Positive	Positive	Stage IIIA***

T	N	M	G	HER2*	ER	PR	Prognostic Stage Group
T2	N1	M0	1-2	Negative	Negative	Negative	Stage IIIB***
T2	N1	M0	3	Negative	Positive	Negative	Stage IIIB***
T3	N0	M0	1-2	Negative	Negative	Negative	Stage IIIB
T3	N0	M0	3	Negative	Positive	Negative	Stage IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negative	Positive	Negative	Stage IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negative	Negative	Positive	Stage IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positive	Positive	Negative	Stage IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positive	Negative	Any	Stage IIIB
T0-2	N2	M0	3	Negative	Positive	Positive	Stage IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negative	Positive	Negative	Stage IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negative	Negative	Positive	Stage IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positive	Positive	Negative	Stage IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positive	Negative	Any	Stage IIIB
T3	N1-2	M0	3	Negative	Positive	Positive	Stage IIIB
T4	N0-2	M0	1	Positive	Any	Any	Stage IIIB
T4	N0-2	M0	2	Positive	Positive	Positive	Stage IIIB
T4	N0-2	M0	2	Negative	Positive	Positive	Stage IIIB
T4	N0-2	M0	3	Positive	Positive	Positive	Stage IIIB
Any	N3	M0	1	Positive	Any	Any	Stage IIIB
Any	N3	M0	2	Positive	Positive	Positive	Stage IIIB
Any	N3	M0	2	Negative	Positive	Positive	Stage IIIB
Any	N3	M0	3	Positive	Positive	Positive	Stage IIIB
T2	N1	M0	3	Negative	Negative	Any	Stage IIIC***
T3	N0	M0	3	Negative	Negative	Any	Stage IIIC
T0-2	N2	M0	2	Negative	Negative	Negative	Stage IIIC***

T	N	M	G	HER2*	ER	PR	Prognostic Stage Group
T0-2	N2	M0	3	Negative	Positive	Negative	Stage IIIC***
T0-2	N2	M0	3	Negative	Negative	Any	Stage IIIC***
T3	N1-2	M0	2	Negative	Negative	Negative	Stage IIIC***
T3	N1-2	M0	3	Negative	Positive	Negative	Stage IIIC***
T3	N1-2	M0	3	Negative	Negative	Any	Stage IIIC***
T4	N0-2	M0	1	Negative	Positive	Negative	Stage IIIC
T4	N0-2	M0	1	Negative	Negative	Any	Stage IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positive	Positive	Negative	Stage IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positive	Negative	Any	Stage IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negative	Positive	Negative	Stage IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negative	Negative	Any	Stage IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positive	Positive	Negative	Stage IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positive	Negative	Any	Stage IIIC
T4	N0-2	M0	3	Negative	Any	Any	Stage IIIC
Any	N3	M0	1	Negative	Positive	Negative	Stage IIIC
Any	N3	M0	1	Negative	Negative	Any	Stage IIIC
Any	N3	M0	2	Positive	Positive	Negative	Stage IIIC
Any	N3	M0	2	Positive	Negative	Any	Stage IIIC
Any	N3	M0	2	Negative	Positive	Negative	Stage IIIC
Any	N3	M0	2	Negative	Negative	Any	Stage IIIC
Any	N3	M0	3	Positive	Positive	Negative	Stage IIIC
Any	N3	M0	3	Positive	Negative	Any	Stage IIIC
Any	N3	M0	3	Negative	Any	Any	Stage IIIC
Any T	Any N	M1	1-3	Any	Any	Any	Stage IV

* For cases where HER2 is determined to be “equivocal” by ISH (FISH or CISH) testing under the 2013 ASCO/CAP HER2 testing guidelines, HER2 “negative” category should be used for staging in the Prognostic Stage Group Table.

** If Oncotype Dx® is not performed, not available, or if the Oncotype Dx® score is 11 or greater for

patients with T1-2 N0 M0 HER2 negative ER positive cancer, then the Prognostic Stage Group is assigned based on the anatomic and biomarker categories shown above. Oncotype Dx® is the only multigene panel included to classify Prognostic Stage because prospective Level I data supports this use for patients with a score < 11 . Future updates may include results from other multigene panels to assign cohorts of patients to prognostic stage groups when there are high level data to support these assignments.

*** Denotes a Stage Group for which the use of grade and prognostic factors changed the group more than one stage group from the anatomic stage group (e.g. from Anatomic Stage Group IIB to Prognostic Stage Group IB).

Note: The prognostic value of these Prognostic Stage Groups is based on populations of persons with breast cancer that have been offered and mostly treated with appropriate endocrine and/or systemic chemotherapy.

2023 The 10th Korean Clinical Practice Guideline for Breast Cancer

유방암 진료권고안 주요 개정 내용 요약

유방암 진료권고안 주요 개정 내용 요약

제1장 비침습 유방암: 관상피내암과 소엽상피내암 주요 개정 요약

1.3.4. 내분비요법

Low-dose tamoxifen에 복용에 대한 내용을 관련 연구 결과와 NCCN guideline을 반영하여 추가함.

제2장 조기 유방암 주요 개정 요약

2.2 조기 유방암의 진단

2.2.1. 영상의학적검사 (변화 없음)

2.2.2. 유방암의 병리학적 평가 (추가) (p33-34)

* 2018년 ASCO/CAP guideline에 따라 HER2 equivocal 에 대한 삭제된 내용 기술, HER2에 대한 판독 기준 제시

* neoadjuvant chemotherapy 시행 후 pathologic staging 에서 RCB score 이외에 Miller-Payne regression grade 기술

2.3 초기 유방암의 치료

2.3.1. 국소치료

1) 수술적 치료

- (1) 유방수술 (p35)
- (2) 유방암 수술 후 재건술
유방전절제술 이후 동시재건절제술 시행 관련 내용을 재건술 → 유방수술 파트로 변경
- (3) 겨드랑이림프절의 수술적 진단 (Surgical axillary staging)
* sentinel LN Bx 이후 ALND 대상이 되는 환자에 대한 기준 및 관련 연구 근거를 명확화
- (4) 수술 전 전신치료의 대상 및 전신치료 이후의 수술적 치료(변화 없음)

2) 방사선치료

- (1) 유방보존술 후 방사선치료 (p40)
* ultrahypofractionated radiotherapy 에 대한 내용 기술
- (2) 유방전절제술 후 방사선치료(변화 없음)
* IMRT 에 대한 기술 추가
: 유방전절제술 후 방사선치료를 위해서도 유방보존술 후 방사선치료와 마찬가지로 방사선 치료계획용 전산화단층촬영을 시행하여 표적체적을 정의하여 3차원 입체조형치료 또는 정상 장기의 부작용을 줄이거나 균등한 선량분포를 얻기 위한 세기조절 방사선치료를 시행할 수 있다.)
- (3) 수술 전 방사선치료(변화 없음)
- (4) 수술 후 방사선치료 시행 시기(변화 없음)

2.3.2. 수술 전 전신치료

- 1) 항암화학요법 (변화 없음)
- 2) 선행내분비요법 (변화 없음)

2.3.2 수술 후 보조 전신치료(목차 재구성, 추가, 삭제)

1) 보조항암화학요법의 원칙과 종류 (추가, 수정) (p50-52)

* 보조항암화학요법의 일반 원칙 기술 추가

: 보조 항암화학요법을 시행할 때 생존율 향상을 위해 가능하면 표준 용량을 유지하도록 권장한다

* 고령 유방암 환자의 항암화학요법 (추가, 수정)

: USON 9735 데이터 추가 기술

2) 예후가 양호한 조직형의 유방암의 보조전신요법(변동 없음)**3) 호르몬수용체 양성인 유방암의 보조내분비요법(추가, 삭제, 수정) (p53-56)**

나. 폐경 후 여성 유방암에 대한 내분비요법 (추가, 삭제)

* 폐경의 정의에서 토레미펜 삭제

* ABCSG-18연구 결과 추가

: ABCSG-18 연구에서는 보조내분비요법으로 아로마타제억제제를 복용하는 폐경 후 여성에서 denosumab 60mg을 6개월마다 피하주사하는 경우 임상적 골절의 발생을 유의하게 지연시켰다.

다. 보조요법으로 CDK4/6 inhibitor 병합요법 (항목 추가)

* MONARCHE, PALLAS 연구 결과 추가

4) 호르몬수용체 양성 유방암에서 재발 위험도 예측과 전신요법의 선택 (추가, 삭제) (p56-58)

* node 1-3 환자를 대상으로 RxPONDER data 추가

* multigene assay 에 대한 해석, 적용에 대한 추가 기술

5) 호르몬수용체 음성이면서 HER2 음성인 유방암(삼중음성유방암) (추가) (p58-59)

* 백금제제 보조요법 내용 추가 (BrighTNess 3상 연구 내용 추가)

: Paclitaxel에 carboplatin을 병합할 경우, paclitaxel 단독에 비하여 병리학적 완전관해를 비율은 58% 대 31%로 우수함이 확인되었다. 또한 본 연구가 분석하기로 목표한 일차 목적(primary endpoint)은 아니었으나 최근 보고된 4.5년 추적 관찰 데이터에서, paclitaxel에 carboplatin을 병합한 환자는 paclitaxel 단독에 비해 EFS가 hazard ratio 0.57 (95% CI 0.36-0.91, $p=0.02$)로 개선하는 것으로 나타나, carboplatin은 추가가 재발율을 감소시키는 데에도 효과가 있을 수 있음을 시사하였다.

* KEYNOTE-522 data 내용 추가

: 선행항암화학치료 시에 immune-related adverse event (irAE) 에 대한 충분한 고려, irAE 에 대한 모니터링을 하면서 선행항암화학치료를 시행하도록 기술

6) HER2 양성 유방암(추가) ^(p59-61)

* ATEMP/TBCRC033연구 추적 관찰 내용 추가

* Trastuzumab 1년 투여 및 6개월 투여에 대한 내용 구체화하여 기술

7) 선행항암화학요법을 받은 유방암에서 수술 후 항암화학요법 (변화 없음)

8) gBRCA mutant breast cancer 환자를 대상으로 한 OlympiA trial 결과 추가

2.5. 염증성 유방암(변화 없음)

2.7 임신기 유방암(수정) ^(p70-72): 용어의 수정

2.8 남성 유방암(추가) ^(p72-73)

* CDK4/6 inhibitor 에 대한 real-world data 분석 결과에 대한 내용 추가 기술

제3장 재발 및 전이성 유방암 주요 개정 요약

3.1 국소구역재발 (변경 없음)

3.2.1. 전신전이의 진단

1) ¹⁸FES PET-CT 에 대한 내용을 추가함.

3.2.2 전신전이의 치료 (변경 없음)

3.2.3. 전신전이의 내분비요법

- 1) 호르몬수용체 양성, HER2 음성 폐경 전 재발 또는 전이성 유방암 환자의 GnRH agonist + aromatase inhibitor + ribociclib (MONALEESA-7)의 전체 생존 기간에 대한 최근 자료를 반영함.
- 2) MONALEESA-2, PALOMA-2, MONARCH-3 임상시험 결과 및 전체 생존 기간에 대한 최근 자료를 반영함.
- 3) 경구용 선택적 에스트로겐 수용체 분해제인 elacestrant 에 대한 임상시험 결과를 추가함.

3.2.4. 전신전이의 항암화학요법

- 1) 전이성 삼중음성 유방암과 호르몬 수용체 양성 유방암에서 각각 sacituzumab govitecan 임상시험 결과에 대한 최근 자료를 반영함.

3.2.5. 전신전이의 표적치료

- 1) HER2양성 전이성 유방암에서 trastuzumab deruxtecan(T-Dxd) 에 대한 내용을 추가함. 이전에 치료를 받았던 HER2 양성 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 DESTINY-Breast01임상연구와 2차 표준치료인 T-DM1과 비교하는 임상연구인 DESTINY-Breast03 결과를 추가함.
- 2) HER2-저발현 (HER2-low, HER2 IHC 1+ 또는 IHC 2+ & ISH negative) 전이성 유방암 환자를 대상으로 T-Dxd와 의사가 선택한 세포독성 항암제를 비교한 DESTINY-Breast04 임상연구 결과를 추가함.

3.2.6. 전신전이에 대한 면역 관문 억제제사용

- 1) IMpassion130 연구의 nab-paclitaxel과 atezolizumab 병용요법의 전체 생존기간에 대한 최근 자료를 반영함.
- 2) KEYNOTE-355 연구의 pembrolizumab 과 임상이가 선택한 약제(nab-paclitaxel, paclitaxel, gemcitabine+carboplatin) 병용요법의 전체 생존기간에 대한 최근 자료를 반영함.

3.2.7. gBRCA (+) 전이성 유방암에 대한 PARP inhibitor 사용

- 1) HER2 음성, gBRCA1/2 변이가 있는 전이성 유방암 환자를 대상으로 PARP 저해제인 olaparib을 이용한 OlympiAD 임상연구의 전체 생존기간에 대한 최근 자료를 반영함.
- 2) PARP 저해제인 talazoparib을 이용한 EMBRACA 임상연구의 전체 생존기간에 대한 최근 자료를 반영함.
- 3) HER2 음성, gBRCA1/2 변이가 있는 전이성 유방암에서 paclitaxel+carboplatin에 PARP 저해제인 veliparib을 추가한 BROCADE3 임상연구 결과를 추가함.

3.2.8. 암종 무상관 치료

- 1) MSI-H 고형암에서 pembrolizumab 사용에 대한KEYNOTE-158 참고문헌 추가함.

3.2.9. 뼈 전이에 대한 골용해억제제 치료 (변경 없음)

3.2.10. 뼈 전이에 대한 방사선 치료 (변경 없음)

3.2.11. 전신 전이 환자의 원발 종양 및 구역 림프절에 대한 치료

- 1) 전신전이를 동반한 환자에서 전신치료와 함께 원발 부위 및 구역림프절에 대한 수술적 절제를 시행하는 것에 대한 무작위 임상연구(MF07-01)에 대한 내용을 추가함.
- 2) 4기 환자에서 원발 종양의 수술적 절제가 생존율에 미치는 영향을 분석한 무작위 배정 전향적 임상연구 EA2108 연구결과를 추가함.

3.2.12. 뇌전이에 대한 치료

- 1) 뇌전이 치료에 대한 문구를 일부 수정하고, 3.2.13 소수 전이암(oligometastases)에 대한 치료 부분을 신설 하여 정위적체부방사선치료에 대한 내용을 추가함.

3.2.14. 전이성 유방암 모니터링의 원칙

- 1) 모니터링 검사 간격을 일부 수정함.

제4장 유전성 유방암 주요 개정 요약

4.1. 유전성 유방암 개요: 침투도 최신 정보로 개정

- *BRCA1/2* 비중과 고침투도 유전자 비중 수정, 표 수정
- Core gene 20개로 개정
- 보인자의 유방/난소암 평생 발생위험률 개정
- 남성 보인자 평생위험도 개정
- 췌장암에 대한 변이 빈도 추가

4.2. 위험도 평가와 유전상담

4.2.1. 위험도 예측 → 위험도 평가

- 급여 검사에 언급된 3등친 범위까지 가족 관계를 구체적으로 언급함.
- 가계도 도형에 대한 언급이 있는데 실제 기호가 없어서 혼한 기호 삽입함.
- 가족력 청취 및 가계도 작성에 대하여 권고수준 요약표 포함, '통합적인' 의미를 추가함.
- 카우텐 증후군과 관련한 신체 진찰 항목의 예를 문단 마지막에서 전반부로 이동 배치.
- 유전성 유방/난소암 뿐만 아니라 암 증후군과 관련한 보다 일반적인 위험도 평가에 대한 기준을 제시함.
- 난소암과 자궁암에 대한 가족력의 신뢰도가 떨어진다는 내용은 근거가 불충분하여 삭제
- 발단자와 내담자의 개념을 구분하여 추가
- 그림1 : 3등친 기호 추가, 가족 관계명의 다양한 예를 들고 본문과 맞춤
- 제한적인 가계도 작성의 예의 설명을 추가함

4.2.2. 유전상담

- 그림3 : 염기순서검사(표준검사) → 염기서열분석 검사, 필요시 MLPA 검사 및/또는 다중유전자패널 검사
- 미확인변이는 미분류 변이로 명칭 변경
- 위험감소 수술, 화학적 예방법(영어 병기)
- 미분류 변이는 위험감소 수술의 의학적 근거가 될 수 없다(추가)
- 양성, 음성, 미분류 변이에 대한 용어 추가
- Positive 양성, Negative 음성, PV/LPV (준)병원성변이, BV/LBV (준)양성(benign)변이 BV/LBV의 benign 을 양성으로 보통 번역하지만 유전자 변이를 보유한 양성(positive)과 혼용의 가능성이 있어, BV 는 'BV' 또는 양성(benign)을 병기하여 뜻을 명확히 함
- 서면동의서 구독 내용 추가

4.2.3. 유전상담의 윤리적, 법적, 사회적문제

- 성인의 정의: 만 19세 이상 추가
- 법정대리인의 의미: 민법상의 내용 추가
- 금지되는 유전자검사 항목, 태아/배아를 대상으로 할 수 있는 유전자에 대한 설명 추가
- 유전정보, 기록에 관한 준수사항, 권고표에 추가함.

4.3. *BRCA* 연관 유전성 유방/난소암의 치료

4.3.1. *BRCA* 연관 유방암 수술적 치료 (변화없음)

4.3.1.1. 보인자 유방암 환자에서의 유방보존수술 (변화없음)

4.3.1.2. 보인자 유방암 환자에서 반대쪽 유방암 발생률과 위험감소 수술 (참고문헌추가)

4.3.1.3. 보인자 유방암 환자에서의 위험감소 난소난관절제술 후 동측 유방 내 재발률 및 반대쪽 유방암 발생률 (변화없음)

4.3.2. *BRCA* 연관 유방암의 전신치료 (개정: PARP 저해제 사용 추가)

4.4. 건강한 *BRCA* 보인자에 대한 유전상담 및 보인자 관리

4.4.1. 위험도 예측

- 예측모델, web site추가

4.4.2. 검사대상

- 유방암 가족구성원의 수는 급여기준에서는 세부기준이 없어서, 근거 수준 표에서 삭제하고 본문에만 언급:
- 3등친 이내 가족
- 나이 표기 급여기준과 같이 만 나이로 수정
- 검사기준에 본인 유방암과 췌장암인 경우가 누락되어 있어 수정
- 삼중음성 유방암 → 침윤성 삼중음성 유방암
- 췌장암과 *BRCA* 변이 빈도에 대한 내용 추가
- 전이성 HER2-음성 유방암에서 PARP저해제를 이용한 치료를 고려할 때 *BRCA* 검사를 고려하는 내용 추가
- 가족력이 있는 유방소엽암(Lobular breast cancer)에 대한 *CDH1* 검사기준 참고내용으로 추가함
- *BRCA* 음성인 경우 MLPA 검사와 다중유전자패널 검사 고려할 수 있다 추가
- *BRCA*의 LGRs의 빈도와 MLPA 검사의 선택에 관한 내용 추가

4.4.3. 검사결과의 해석

미분류변이 발견시 보인자관리와 변이재분류 필요성 언급

한국에서 발견된 *BRCA1/2* 변이 중 미분류 변이에서 병원성(PV/LPV)으로 재분류된 변이 목록 추가함

4.4.4. 보인자 관리

4.4.4.1. 여성 *BRCA*보인자를 위한 유방암과 난소암 검진 원칙

- 소제목 수정

4.4.4.2. 남성 *BRCA*보인자를 위한 유방암과 전립선암 검진 원칙

- 소제목 수정: 남성 보인자 → 남성 *BRCA* 보인자.
- DRE 시작 나이를 40세로 수정. 근거 수준 표에는 40세로 되어 있음.
- *BRCA* 보인자의 전립선암이 더 공격적이라는 것은 논점이 있어 삭제. 생존율 감소 등을 추가

4.4.4.3. *BRCA* 보인자의 기타 암에 대한 검진 원칙

- 소제목에 '*BRCA* 보인자의' 로 수정함.
- 위암, 대장암 검진 항목을 아시아인, 한국인의 높은 발병률을 고려하여 추가
- 가족력을 고려한 일반적인 검진 시작 나이에 대한 설명 추가
- 췌장암 검진 방법과 대상자 추가

4.4.4.4. 위험감소 수술 시 고려사항 (변화없음)

4.4.4.5. 위험감소 유방절제술 (변화없음)

4.4.4.6. 위험감소 난소난관절제술 (변화없음)

4.4.4.7. 화학적 예방법 (변화없음)

4.5. 리-프라우메니 증후군 관리 (변화없음)

4.5.1. 위험도 평가

4.5.2. 검사대상 및 관리

- *TP53* 유전자 변이에 대해 산전진단, 보조생식술 및 자녀계획에 대한 상담관련 기술 추가, 국내진료환경에서 선택이 제한적임을 추가 기술함

4.5.3. 리-프라우메니증후군 관련 유방암 치료

4.6. 카우덴 증후군 관리 (신규)

4.6.1. 위험도 평가

4.6.2. 검사대상 및 관리

4.6.3. 카우덴 증후군 관련 유방암 치료

4.7. 다중유전자 검사 (보완)

4.7.1. 다중유전자 패널을 이용한 검사의 임상 적용

다중유전자 패널의 사용에 있어 유의점 추가기술
기타유전자 변이 동반시 암위험도 최신자료 추가

4.7.2. 유전성 유방/난소암 증후군과 관련된 기타 유전 변이에 대한 임상 지침

기타 유전자 변이시 진료 지침 추가

2023 The 10th Korean Clinical Practice Guideline for Breast Cancer

유방암 진료권고안 내용

제1장 비침습 유방암: 관상피내암과 소엽상피내암

제2장 조기 유방암

제3장 재발 및 전이성 유방암

제4장 유전성 유방암

제1장 비침습 유방암: 관상피내암과 소엽상피내암

1.1. 관상피내암의 정의

관상피내암은 말단 유관 소엽 (terminal duct-lobular unit) 단위에서 기원하여 기저막을 침범하지 않은 상피세포의 종양성 증식이며, AJCC Cancer Staging Manual 7th edition의 기준에 따르면 0기(TisN0M0)암을 말한다[1].

1.2. 관상피내암의 진단 검사

관상피내암의 약 90%는 미세석회를 동반한다[2]. 따라서, 영상진단에는 유방촬영술이 기본적이고 유용한 검사이다. 미세석회화로 나타나는 경우는 유방확대촬영술이 필수적이다. 그러나, 유방암 진단 성능을 높이는 것으로 알려져 있는 삼차원 디지털 유방 토모신테시스 (3D Digital Breast Tomosynthesis) 검사는 관상피내암의 진단능을 높인다는 근거는 없다[3]. 또한, 10% 정도는 유방촬영술에서 미세석회화가 없이 종괴나 비대칭 음영으로 나타나기 때문에, 이 경우에는 초음파검사를 추가함으로써 유방촬영술에서 발견되기 어려운 병소를 발견할 수 있다[4]. 상피내암에서의 유방자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 유방촬영술 및 초음파와 비교해서 병변의 크기를 평가하는데 있어 정확하다는 보고들이 있으며[5,6], 새로 진단받은 관상피내암 환자의 경우 반대편 유방 및 편측 유방의 동시다발성 병소를 발견하거나, 진행성 유방암의 동반 여부를 확인하는 목적으로 수술을 시행하기 전에 추가로 시행할 수 있다[7-11]. 추가 병변이 발견된 경우, 병변이 확인되는 영상으로, 영상 유도 하에 조직검사로 확인하는 것이 권고된다(LE 3, GR B). 그러나, 유방자기공명영상을 시행함으로써 부분절제 후 양성 병연 빈도 및 재수술의 횟수를 줄이는 등 수술적 관점에서의 유익성에 대해서는 아직까지 충분한 근거가 부족하다[8,12,13] (LE 1, GR A).

수술 전 조직검사는 필수적인데 종괴 음영 없이 미세석회화만 있는 경우는 유방촬영술 유도 하에 병소 부위를 철사로 표시한 후 국소 절제하여 수술적 조직검사를 시행하거나, 유방촬영술 유도 하에 침샘검을 시행한다. 미세석회화를 포함하는 병소가 초음파검사서 보이는 경우는 초음파 유도 하에 중심침생검 (core biopsy) 혹은 진공보조 유방생검(vacuum assisted breast biopsy)을 시행할 수 있다. 미세석회화 병소를 조직검사한 경우 반드시 표본촬영술을 시행하여 조직 표본 안에 미세석회화가 포함되었는지 확인한다[4,14].

관상피내암의 영상의학적검사	참고문헌
유방촬영술을 기본으로 하며 미세석회화로 나타나는 경우는 유방확대촬영술과 조직검사가 필요하다. 미세석회화 병소의 조직검사 후에 반드시 표본촬영술을 시행하여 미세석회화 병소가 포함되었는지 확인해야 한다.	[2,4]
미세석회화가 없이 종괴나 비대칭 음영으로 나타나는 병소는 초음파검사를 추가하여 발견할 수 있다.	[4]
유방자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 유방촬영술 및 초음파와 비교해서, 병변의 크기를 평가하는데 있어 정확하다고 보고되고 있으며 새로 진단받은 관상피내암 환자의 경우 반대편 유방 및 편측 유방의 동시다발성 병소를 발견하거나, 진행성 유방암의 동반 여부를 확인하는 등의 목적으로 수술을 시행하기 전에 추가로 시행할 수 있다.	[7-11]
유방자기공명영상을 시행함으로써 부분절제 후 양성 절제연의 빈도 및 재수술의 횟수를 줄이는 등 수술적 관점에서의 유익성에 대해서는 충분한 근거는 부족하다.	[8,12,13]

모든 임상적 또는 영상 의학적 의심 병소는 병리검사를 통해 확인되어야 하며, 육안검사에서 식별되지 않는 병소는 검체에 대한 영상의학적 검사를 통해 도움을 받을 수 있다[15-19]. 관상피내암 병소의 크기가 T classification을 결정하는 데 영향을 주는 것은 아니지만 치료를 결정하는 데 영향을 줄 수 있으므로 병리보고서에 비침윤성암 병소의 크기가 포함되기를 권장한다. 또한 종양의 재발 등의 위험군 여부를 결정하는데 영향을 주므로 관상피내암의 핵등급 및 괴사 유무를 기술하여야 한다. 핵등급은 저, 중, 고등급의 3등급으로 나누어 기술하며, 괴사의 경우 형태에 따라 초점성(작은 부위 또는 단일 세포 괴사) 및 중심부(넓은 부위, 면포형 괴사)로 구별한다. 또한 미세석회화의 유무 및 그 위치에 대한 기술도 권고된다.

종양과 가장 근접한 절제연 사이의 거리가 병리보고서에 포함되어야 한다[20]. 림프절생검에서 전이가 있고, 전체 유방암 조직에 대한 병리 검사가 이루어지지 않은 경우, 침윤성 유방암을 확인하기 위한 추가 병리검사가 반드시 시행되어야 한다[21-35]. 항호르몬 치료를 고려하기 위하여 호르몬수용체에 관한 면역조직화학염색이 필요하며, 그 결과가 병리보고서에 포함되어야 한다[19].

관상피내암의 병리조직검사	참고문헌
병리보고서에 관상피내암 병소의 크기와 종양의 등급이 포함되기를 권장하고, 종양과 가장 근접한 절제연 사이의 거리가 포함되어야 한다.	[19]
항호르몬치료를 고려하기 위하여 호르몬수용체에 관한 면역조직화학염색이 필요하다.	[19]

1.3. 관상피내암의 치료

1.3.1. 수술적 치료

미세석회화 병소로 부분절제술을 시행 받았거나 영상 유도 하 침생검을 시행한 환자는 필요한 경우 수술 전에 유방촬영술 또는 초음파 유도 하에 석회병소 부위를 바늘이나 철사로 표시하여야 하며, 수술 후 표본촬영술을 시행하여 미세석회화 병소가 완전히 절제되었는지 확인해야 한다[11,14].

관상피내암의 수술적 치료에는 유방보존술과 유방전절제술이 있다. 유방촬영술이나 유방초음파검사에서 우연히 발견된 작은 관상피내암의 경우 광범위 부분절제술 후 조직검사에서 종양과 절제연 사이에 일정 거리가 확보되면 유방보존술로 충분히 국소제어를 할 수 있다[11,24-27]. 종양과 절제연 사이의 거리가 최소 2mm가 동측 재발률을 최소화하는 거리이지만, 2mm 이상의 넓은 절제연사이의 거리를 확보하는 것이 동측 재발률을 의미 있게 줄이지는 못한다[36] (LE1, GRA). 다음 몇 가지 경우에는 유방전절제술을 우선적으로 고려한다(LE 1, GR A).

- ① 유방 크기에 비해 상대적으로 종양의 크기가 큰 경우[30-35]
- ② 다발성 종양인 경우[37,38]
- ③ 광범위 미세석회화가 동반된 경우[38]
- ④ 부분절제술을 3번 이상 시행했음에도 불구하고 절제연 양성인 경우[37]
- ⑤ 방사선치료가 금지인 경우: 임신, 교원혈관질환, 흉부에 방사선치료를 시행한 경험이 있는 경우[39-41]

유방전절제술이 국소제어에는 가장 확실한 방법이지만, 국소제어에 있어서 유방전절제술을 시행한 경우와 비교하여 유방보존술에 방사선치료를 병합한 경우가 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있으며, 또한 장기 생존율을 비교했을 때는 유방전절제술을 시행한 경우, 유방보존술에 방사선치료를 병합한 경우, 유방보존술(부분절제술)만 시행한 경우, 세가지 모두에서 차이가 없는 것으로 보고되고 있다[42-45] (LE 2, GR B).

유방전절제술을 시행한 경우 유방재건술은 어느 때라도 적절히 시행할 수 있다[46] (LE 3, GR B). 순수한 관상피내암의 경우 여러 연구에서 1~2% 정도로 매우 낮은 겨드랑이림프절 전이율을 보이고 대부분이 미세전이나 고립종양세포 소견을 보이므로 통상적인 겨드랑이림프절 절제술 및 감시림프절생검은 일반적으로 권장되지 않는다[47,48] (LE 1, GR A). 그러나, 유방전절제술을 계획하고 있거나, 유방보존술을 시행하는 경우에는 유방암의 위치가 액와부에 가깝거나 중심침생검으로 진단된 관상피내암이 수술 후 침윤성암으로 병기 상승할 가능성에 기초해서 선택적으로 감시림프절생검을 고려할 수 있으며, 다음과 같은 경우이다[21-24,49-53] (LE 3, GR B).

- ① 광범위한 관상피내암
- ② 수술 전 생검의 병리소견상 침윤성 또는 미세 침윤성 병소가 의심되는 경우
- ③ 영상의학적 또는 만저지거나 흉벽에 고정되어 있는 등 임상적 소견상 침윤성 병소가 의심되는 경우
- ④ 넓은 면포형이거나 조직학적 등급이 높은 관상피내암

1.3.2. 방사선치료

유방보존술 후에는 국소 재발률을 낮추기 위해 방사선치료가 추천된다[46,48,54-56] (LE 1, GR A). 방사선치료의 분할요법으로는 소분할 전유방 방사선치료 (hypofractionated whole breast irradiation) 혹은 통상분할 전유방 방사선치료 (conventionally fractionated whole breast irradiation) 모두 사용할 수 있다[57,58]. 저위험군에서는 가속부분유방방사선치료 (accelerated partial breast irradiation)도 고려할 수 있으며, 가속부분유방 방사선치료의 선량 스케줄에 대해서는 추가적인 연구 결과를 확인할 필요가 있다[59,60]. 전유방 방사선치료 후 boost radiation은 현재 진행 중인 무작위 연구 결과를 확인할 필요가 있다[61-66] (LE 3, GR B).

유방보존술 후에 방사선치료를 생략한 경우 국소 재발률은 방사선치료를 시행한 군에 비하여 모든 환자군에서 유의하게 높다. 그러나 절대적인 재발율이 낮으므로, 선택된 환자군에서는 수술 후 방사선치료를 생략할 수 있다. 방사선치료를 생략할 수 있는 환자군을 결정할 때에는 종양의 크기, 핵 등급, 절제연 너비, 환자의 나이 등을 고려할 수 있고, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다[67-72] (LE3, GR B). 종양 절제연이 양성인 경우 추가 절제 후 음성 종양 절제연을 획득하는 것이 권고되나, 추가 절제를 하지 못한 경우 또는 재절제 후 최종적으로 양성 종양 절제연인 경우, 이때 시행하는 방사선치료는 가능하면 전유방 방사선치료 및 원발 종양 부위 추가 치료(boost)를 시행한다[73] (LE4, GR C).

1.3.3. 항암화학요법

관상피내암의 수술적 치료 후 항암화학요법은 실시하지 않는다.

1.3.4. 내분비요법

관상피내암의 치료로 유방보존술 (부분절제술) 및 방사선치료를 시행한 후에 추가로 타목시펜을 5년간 사용했을 경우, 호르몬수용체 양성인 관상피내암에 있어서 양쪽 유방 모두에서 침윤암을 포함한 재발이 유의하게 감소하였다[74,75]. 부분절제를 시행한 관상피내암 환자를 대상으로 타목시펜 복용 여부, 방사선 치료 시행 여부를 2×2 무작위 배정 시험 12.7년 추적관찰 결과에서 타목시펜 사용군에서 동측 관상피내암의 발생률과 (0.07, 0.51-0.86; p=0.03) 반대편 유방암의 발생률(0.44, 0.25-0.77;P=0.005)을 감소시켰다. 즉, 방사선 치료의 여부에 상관없이 5년간 사용할 것을 권고한다[76,77](LE 1, GR A).

최근 NSABP B-35 연구는 관상피내암으로 유방보존술 및 방사선치료를 시행한 호르몬수용체 양성인 폐경 후 환자에서 타목시펜과 아로마타제억제제인 anastrozole의 효과를 비교한 결과를 발표했다. 9년 추적에서 anastrozole군에서 보다 적은 유방암 발생이 관찰되었으며 혈전색전증과 자궁 내막암의 빈도가 적게 관찰되는 반면 골다공증으로 인한 골절과 근육통의 발생빈도가 높게 관찰되었고 전체 생존에는 차이가 없었다. 이에 anastrozole은 관상피내암으로 유방보존술 및 방사선치료를 받은 폐경 후 환자에서 타목시펜의 대체약제로 사용할 수 있다[78] (LE 2, GR A).

추가적으로 부작용 등의 이유로 표준 용량의 타목시펜을 복용할 수 없거나, 순응도가 떨어질 것으로 우려되는 경우 저용량의 타목시펜(5mg/day for 3 years)을 권고할 수 있다[79].

관상피내암의 치료	근거 수준	참고문헌
광범위한 관상피내암, 수술 전 생검의 병리소견상, 침윤성 또는 미세침윤성 병소가 의심되는 경우, 영상의학적 또는 임상적 소견상 침윤성 병소가 의심되는 경우 또는 계획된 유방절제술, 유방암의 위치가 액와부에 가까운 경우와 같이 재수술 시 감시림프절 수술이 위치적으로 용이하지 못하는 경우에는 감시림프절생검을 고려할 수 있다.	3	[22-25], [48,49,52-54]
유방보존술 후에는 국소 재발률을 낮추기 위해 방사선치료를 추천한다.	1	[51,55,56,61,62]
유방보존술을 시행 받은 호르몬수용체 양성인 관상피내암 환자는 수술 후 5년간 타목시펜의 투여가 권장된다.	1	[76,77]
유방보존술을 시행 받은 호르몬수용체 양성인 관상피내암 환자 중 폐경 후 환자에서 타목시펜을 대체하여 anastrozole을 투여할 수 있다.	2	[78]
표준 용량의 타목시펜을 복용하기 어려운 경우, 저용량의 타목시펜을 권고할 수 있다.		[79]

1.3.5 관상피내암의 비수술적 치료

관상피내암의 잠재적인 악성도의 정도는 조직학적 등급에 따라 다르기 때문에 저, 중등도의 관상피내암, 호르몬수용체 양성, HER-2음성과 같은 예후가 좋을 것으로 생각되는 관상피내암 환자를 대상으로 현재까지의 표준 치료인 수술과 비교하여 수술 없이 적극적으로 감시하는 환자에서 동측 유방의 침윤성 유방암 발생이 없는 생존 기간과 전체 생존 기간을 비교한 3상 임상 연구가 진행 중에 있으며 저위험군 관상피내암에서 수술의 역할에 대한 결론은 추가적인 연구 결과가 필요하다[80].

1.4. 관상피내암의 추적 관찰

관상피내암의 추적 검사는, 유방전절제술을 시행한 경우에는 매년 유방의 이학적 진찰과 반대쪽 유방촬영술을 시행한다. 유방보존술을 받은 경우에는 처음 5년간 6개월이나 1년 간격으로 유방의 이학적 진찰과 동측의 유방촬영술을 시행하고 필요에 따라 유방확대촬영술을 시행한다. 반대쪽 유방촬영술은 1년 간격으로 시행한다. 그 이후에는 1년 간격으로 유방의 이학적 진찰과 유방촬영술을 시행한다[4,75,81]. 필요에 따라 유방 초음파검사를 시행할 수 있다. 타목시펜을 투여 받는 환자는 자궁내막암의 발생 위험이 있으므로 1년 간격으로 부인과 검진을 받아야 한다[74,81].

관상피내암의 추적 검사	참고문헌
유방전절제술을 받은 환자에서는 매년 양측 유방의 이학적 진찰과 반대측 유방촬영술을 시행한다. 유방보존술을 받은 환자에서는 첫 5년 동안 6개월이나 1년 간격으로 양측 유방 진찰과 동측 유방촬영술을 시행하고 필요에 따라 유방확대촬영술을 시행한다. 반대측 유방촬영술은 1년 간격으로 시행한다. 그 이후에는 매년 유방 진찰과 유방촬영술을 시행한다.	[4,74,75]
필요에 따라 유방확대촬영술과 유방 초음파검사를 시행할 수 있다.	[4]

1.5. 소엽상피내암의 정의

최근 AJCC Cancer Staging Manual 8th edition (2017)[82]은 소엽상피내암을 양성 증식성 병변으로 보고 Tis에 포함하지 않았으며, 실제 적용은 2018년부터 시행 할 것으로 유보하였다. 하지만, 본 권고안에서는 소엽상피내암의 진단과 치료를 고려함에 있어서는 크게 변화된 것이 없음을 근거로 하여 내용을 유지하기로 결정하였다.

1.6. 소엽상피내암의 진단검사

소엽상피내암은 다른 병소의 조직검사를 시행하는 도중 우연히 진단되는 경우가 많다[83]. 소엽상피내암은 다발성 병소를 갖는 특징이 있기 때문에 많은 환자에서 다발성과 양측성으로 발견된다. 소엽상피내암의 병리검사는 관상피내암과 기본적으로 같다.

1.7. 소엽상피내암의 치료

1.7.1. 치료원칙

소엽상피내암은 비교적 이차 침윤암 발생의 위험도가 낮은 편이며, 일부 보고에서는 15년 이상 관찰하여 21%에서 침윤암의 발생이 나타났다[84]. 처음 시행된 조직검사 방법이 총 조직검사 방법인 경우 치료에 대한 이견이 있다. 총생검에서 소엽상피내암이 진단되고 추가로 수술적 절제를 시행한 경우 수술 검체의 0-50%에서 침윤성 암이나 관상피내암의 동반이 보고되고 있다[85-91]. 수술적 절제술 후 최종 조직학 진단이 소엽상피내암인 경우에는 유방암 고위험군에 준해서 예방적 치료 및 추적검사를 시행하며 추가적인 절제는 필요 없다[92-94] (LE4, GR C).

총조직검사에서 소엽상피내암이 우연히 진단된 경우 영상검사와 병리소견을 검토하여 구조상의 이상과 미세석회화가 없고 비정형 유관증식증, 유두종, 방사선 반흔 등의 다른 고위험이 없는 경우, 순수 비정형 소엽증식증을 보이는 경우 수술적 절제술 없이 임상적 관찰을 고려할 수 있다[95,96] (LE 4, GR C). 공격적 아형으로 알려져 있는

다형성 소엽상피내암은 수술적 절제술과 음성 절제연 확보를 권장하기도 하지만 전반적인 근거자료가 부족하다 [97,98]. 방사선 치료의 효과에 대하여 증명된 연구결과는 없다.

1.7.2. 이차암 발생의 위험 감소를 위한 예방적 치료

가족력이 있는 고위험군 여성에서는 *BRCA 1* 혹은 *BRCA 2* 유전자 변이검사를 시행할 수 있으며 변이가 확인되면 검진 강화(close observation), 타목시펜의 사용 및 예방적 양측 유방전절제술을 고려할 수 있다. 고위험군 여성에서 양측 유방전절제술은 유방암의 발생 위험을 약 90% 감소시켰다. 예방적 유방전절제술을 시행할 때 겨드랑이림프절 절제술은 필요하지 않으며, 이 때 동시 유방재건술을 추가하기도 한다[81]. 소엽상피내암이나 비정형 증식증(atypical hyperplasia)이 있는 여성에게 타목시펜을 5년 동안 투여한 결과 이차적 침윤암의 발생의 위험도를 감소시켰으므로 소엽상피내암이 발생해서 관찰하고 있는 여성에서는 호르몬수용체 양성인 경우 타목시펜 사용을 고려할 수 있다[99].

Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial의 결과 소엽상피내암인 폐경 후 여성에서 이차 침윤암의 발생을 억제하기 위해 raloxifene 5년 투여군과 타목시펜 5년 투여군을 비교한 결과 위험도 감소 효과가 유사하다고 발표되었다. 따라서 소엽상피내암으로 관찰중인 여성이 호르몬수용체 양성인 경우 이차 침윤암 예방을 위해 폐경 전에는 타목시펜, 폐경 후에는 타목시펜 혹은 raloxifene 5년간 투여를 고려할 수 있다[100] (LE 1, GR A). MAP.3의 결과에 의해 폐경 후 고위험 환자에서 exemestane이 63% 예방효과를 보여 주어 대체약제로 고려할 수 있다[101] (LE 2, GR A).

1.7.3. 추적 관찰

매년 유방촬영술, 6-12개월 간격 임상 유방진찰을 권유하며, 매년 유방자기공명영상 촬영은 고려 수준으로 권고한다. 그러나 소엽상피내암 환자의 추적 검사에서 유방 자기공명영상 역할에 관한 연구에서는 유방암 발견율에 있어서 유방자기공명영상의 추가적 이득이 없었다[84,102].

소엽상피내암의 진단 및 치료	근거 수준	참고문헌
총 조직검사에서 소엽상피내암이 진단되는 경우에 영상검사와 병리 소견을 검토하여 동반된 고위험이 없는 경우, 순수 비정형 소엽증식증을 보이는 경우 수술적 절제술 없이 임상적 관찰을 고려할 수 있다	4	[95,96]
수술적 절제술 후 최종 조직학 진단이 소엽상피내암인 경우에는 유방암 고위험군에 준해서 예방적 치료 및 추적검사를 시행하며 추가적인 절제는 필요 없다.	4	[92-94]
폐경 후 여성에서는 이차 침윤암 발생의 예방을 위해 타목시펜 혹은 raloxifene을 5년간 투여할 수 있다.	1	[100]
폐경 후 고위험 환자에서 exemestane을 예방을 위해 대체약제로 고려할 수 있다.	2	[101]

참고문헌

1. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual 7th edition. New York: Springer; 2009.
2. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. Radiology 1989;170:411-5.
3. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. JAMA 2014;311:2499-507.
4. American College Of R. Practice guideline for the management of ductal carcinoma in-situ of the breast (DCIS). J Am Coll Surg 2007;205:145-61.
5. Nori J, Meattini I, Giannotti E, Abdulcadir D, Mariscotti G, Calabrese M, et al. Role of preoperative breast MRI in ductal carcinoma in situ for prediction of the presence and assessment of the extent of occult invasive component. Breast J 2014;20:243-8.
6. Proulx F, Correa JA, Ferre R, Omeroglu A, Aldis A, Meterissian S, et al. Value of pre-operative breast MRI for the size assessment of ductal carcinoma in situ. Br J Radiol 2016;89:20150543.
7. Kondo T, Hayashi N, Ohde S, Suzuki K, Yoshida A, Yagata H, et al. A model to predict upstaging to invasive carcinoma in patients preoperatively diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. J Surg Oncol 2015;112:476-80.
8. Wang S-Y, Long JB, Killelea BK, Evans SB, Roberts KB, Silber A, et al. Preoperative breast magnetic resonance imaging and contralateral breast cancer occurrence among older women with ductal carcinoma in situ. Breast cancer research and treatment 2016;158:139-48.
9. Bae MS, Moon WK, Cho N, Chang JM, Seo M, Park I-A, et al. Patient age and tumor size determine the cancer yield of preoperative bilateral breast MRI in women with ductal carcinoma in situ. American Journal of Roentgenology 2013;201:684-91.
10. 김 도, 고 은, 양 상. 관상피내암의 역동적 조영증강 자기공명영상과 유방촬영술에 크기 예측 비교. 대한유방암검진학회지 2005;2005:11.
11. Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ, Lu Y, Weidner N, Hylton NM. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in the diagnosis of residual disease, occult invasion, and multicentricity. Ann Surg Oncol 2003;10:381-8.
12. Fancellu A, Turner RM, Dixon JM, Pinna A, Cottu P, Houssami N. Meta-analysis of the effect of

- preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg* 2015;102:883-93.
13. Kaufman SA, Harris EE, Bailey L, Chadha M, Dutton SC, Freedman GM, et al. ACR Appropriateness Criteria[R] ductal carcinoma in situ. *Oncology* 2015;29:446-.
 14. Rubin E. *Breast Specimen Radiography: Needle Localization and Radiographic Pathologic Correlation*. Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
 15. Owings DV, Hann L, Schnitt SJ. How thoroughly should needle localization breast biopsies be sampled for microscopic examination? A prospective mammographic/pathologic correlative study. *Am J Surg Pathol* 1990;14:578-83.
 16. Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017;9:313-23.
 17. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 1997;80:1798-802.
 18. Silverstein MJ, Lagios MD, Recht A, Allred DC, Harms SE, Holland R, et al. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2005;201:586-97.
 19. Thrall MJ. *Manual of Surgical Pathology*: Author: Susan C. Lester, Illustrators: Christopher A. French and Glenn Curtis, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2006. Wiley Online Library; 2006.
 20. Delfino S, Brunetti B, Toto V, Persichetti P. Burn after breast reconstruction. *Burns* 2008;34:873-7.
 21. Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1515-38.
 22. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR. Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 1982;50:1309-14.
 23. Maffuz A, Barroso-Bravo S, Najera I, Zarco G, Alvarado-Cabrero I, Rodriguez-Cuevas SA. Tumor size as predictor of microinvasion, invasion, and axillary metastasis in ductal carcinoma in situ. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25:223-7.
 24. Moore KH, Sweeney KJ, Wilson ME, Goldberg JI, Buchanan CL, Tan LK, et al. Outcomes for women with ductal carcinoma-in-situ and a positive sentinel node: a multi-institutional audit.

- Ann Surg Oncol 2007;14:2911-7.
25. Lagios MD. Duct carcinoma in situ. Pathology and treatment. Surg Clin North Am 1990;70:853-71.
 26. Hwang ES, Esserman LJ. Management of ductal carcinoma in situ. Surg Clin North Am 1999;79:1007-30, viii.
 27. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. N Engl J Med 1993;328:1581-6.
 28. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, Harris J, et al. Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). CA Cancer J Clin 2002;52:256-76.
 29. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst 2012;104:507-16.
 30. Sakorafas G, Farley D. Breast conservation therapy for breast cancer; atlas of therapeutic intervention, monograph (e-book). Athens: Digital Content SA 2003.
 31. Sakorafas GH. Breast cancer surgery--historical evolution, current status and future perspectives. Acta Oncol 2001;40:5-18.
 32. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Selection criteria for breast conservation in breast cancer. Eur J Surg 2000;166:835-46.
 33. Soran A, Vogel VG. Optimal Management of Primary Breast Cancer. Breast J 1999;5:81-93.
 34. Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. American College of Radiology. American College of Surgeons. College of American Pathologists. Society of Surgical Oncology. CA Cancer J Clin 1998;48:83-107.
 35. Leach S, Feig B, Berger D. Invasive breast cancer. The MD Anderson surgical oncology textbook. Boston: Little, Brown and Company 1995:12-37.
 36. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. Journal of Clinical Oncology 2016;34:4040-6.
 37. Silverstein MJ, Parker R, Grotting JC, Cote RJ, Russell CA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: diagnostic and therapeutic controversies. J Am Coll Surg 2001;192:196-214.

38. Corral CJ, Mustoe TA. Controversy in breast reconstruction. *Surg Clin North Am* 1996;76:309-26.
39. Vezeridis MP, Bland KI. Surgical and medical management of in situ and early stage breast carcinoma. *Breast Cancer: Springer*; 1999. p.132-48.
40. Robertson JM, Clarke DH, Pevzner MM, Matter RC. Breast conservation therapy. Severe breast fibrosis after radiation therapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer* 1991;68:502-8.
41. Ross JG, Hussey DH, Mayr NA, Davis CS. Acute and late reactions to radiation therapy in patients with collagen vascular diseases. *Cancer* 1993;71:3744-52.
42. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, Spitalier JM, Amalric R, Hunig R, et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer* 1989;63:1630-5.
43. Bornstein BA, Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Cady B, Koufman C, et al. Results of treating ductal carcinoma in situ of the breast with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1991;67:7-13.
44. Silverstein MJ, Cohan BF, Gierson ED, Furmanski M, Gamagami P, Colburn WJ, et al. Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 1992;28:630-4.
45. Vargas C, Kestin L, Go N, Krauss D, Chen P, Goldstein N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1514-21.
46. Fowble B, Hanlon AL, Fein DA, Hoffman JP, Sigurdson ER, Patchefsky A, et al. Results of conservative surgery and radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ (DCIS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:949-57.
47. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:49-62.
48. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-52.
49. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology

- clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:1365-83.
50. Cody HS, 3rd. Sentinel lymph node biopsy for DCIS: are we approaching consensus? *Ann Surg Oncol* 2007;14:2179-81.
 51. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is not indicated for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:207-12.
 52. Cody HS, 3rd, Van Zee KJ. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:199-206.
 53. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
 54. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000;355:528-33.
 55. Group EBCC, Group ER, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3381-7.
 56. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, Sandelin K, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26:1247-52.
 57. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Krause M, et al. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3615-25.
 58. King MT, Link EK, Whelan TJ, Olivetto IA, Kunkler I, Westenberg AH, et al. Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:685-98.
 59. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch RA, et al. Long-term

- primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 2019;394:2155-64.
60. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, Kim DH, Germain I, Nichol AM, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:2165-72.
 61. Kim JH, Choi DH, Park W, Ahn SD, Kim SS, Ha SW, et al. Influence of boost radiotherapy in patients with ductal carcinoma in situ breast cancer: a multicenter, retrospective study in Korea (KROG 11-04). *Breast Cancer Res Treat* 2014;146:341-5.
 62. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fournier P, Poortmans P, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7:652-6.
 63. Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol* 2017;3:1060-8.
 64. Azria D, Cowen D, Bourcier C, Lande Bdl, Gourgou-Bourgade S, Gaci ZD, et al. Phase III randomized French multicentric study to evaluate the impact of a localized 16-Gy boost after conservative surgery and a 50-Gy whole-breast irradiation in breast ductal carcinoma in situ (the BONBIS trial). *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:TPS131-TPS.
 65. TROG. A randomized phase III study of radiation doses and fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast.: 2018 <https://www.trog.com.au/TROG-0701-DCIS> Accessed August, 2018.
 66. Chua BH, Link E, Kunkler I, Olivotto I, Westenberg AH, Whelan T, et al. Abstract GS2-04: A randomized phase III study of radiation doses and fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast (BIG 3-07/TROG 07.01). *Cancer Research* 2021;81:GS2-04.
 67. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:3938-44.
 68. Wong JS, Chen Y-H, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, Schnitt SJ, et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low-or intermediate-grade ductal carcinoma

- in situ (DCIS). *Breast cancer research and treatment* 2014;143:343-50.
69. Kim K, Jung S-Y, Shin KH, Kim JH, Han W, Lee H-B, et al. Recurrence outcomes after omission of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast: a multicenter, retrospective study in Korea (KROG 16-02). *Breast Cancer Research and Treatment* 2017;1-7.
 70. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. *Annals of surgery* 2015;262:623.
 71. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Narod SA, Hanna W, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. Can we select individuals with low risk ductal carcinoma in situ (DCIS)? A population-based outcomes analysis. *Breast cancer research and treatment* 2013;138:581-90.
 72. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:709-15.
 73. Monteau A, Sigal-Zafrani B, Kirova YM, Fourchette V, Bollet MA, Vincent-Salomon A, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast with close or focally involved margins following breast-conserving surgery: treatment with reexcision or radiotherapy with increased dosage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1021-8.
 74. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.
 75. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001;28:400-18.
 76. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-102.
 77. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *The lancet oncology* 2011;12:21-9.
 78. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole

- versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387:849-56.
79. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol* 2019;37:1629-37.
 80. Francis A, Thomas J, Fallowfield L, Wallis M, Bartlett JM, Brookes C, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS: the LORIS trial. *Eur J Cancer* 2015;51:2296-303.
 81. Boughey JC, Gonzalez RJ, Bonner E, Kuerer HM. Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma in situ of the breast. *Oncologist* 2007;12:1276-87.
 82. Amin M, Edge S, Greene F. American Joint Committee on cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
 83. Page DL, Kidd TE, Jr., Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991;22:1232-9.
 84. Kopans DB. Breast imaging. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
 85. Nagi CS, O'Donnell JE, Tismenetsky M, Bleiweiss IJ, Jaffer SM. Lobular neoplasia on core needle biopsy does not require excision. *Cancer* 2008;112:2152-8.
 86. Elsheikh TM, Silverman JF. Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature. *The American journal of surgical pathology* 2005;29:534-43.
 87. O'Malley FP. Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. *Mod Pathol* 2010;23 Suppl 2:S14-25.
 88. Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Modern Pathology* 2008;21:1208-16.
 89. Chaudhary S, Lawrence L, McGinty G, Kostroff K, Bhuiya T. Classic lobular neoplasia on core biopsy: a clinical and radio-pathologic correlation study with follow-up excision biopsy. *Modern Pathology* 2013;26:762-71.
 90. Buckley E, Webster F, Hiller J, Roder D, Farshid G. A systematic review of surgical biopsy for

- LCIS found at core needle biopsy-Do we have the answer yet? *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2014;40:168-75.
91. Masannat YA, Bains SK, Pinder SE, Purushotham AD. Challenges in the management of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *The Breast* 2013;22:194-6.
 92. Reis-Filho JS, Pinder SE. Non-operative breast pathology: lobular neoplasia. *Journal of clinical pathology* 2007;60:1321-7.
 93. Ben-David MA, Kleer CG, Paramagul C, Griffith KA, Pierce LJ. Is lobular carcinoma in situ as a component of breast carcinoma a risk factor for local failure after breast-conserving therapy? *Cancer* 2006;106:28-34.
 94. Ciocca RM, Li T, Freedman GM, Morrow M. Presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Annals of surgical oncology* 2008;15:2263-71.
 95. Shah-Khan MG, Geiger XJ, Reynolds C, Jakub JW, Deperi ER, Glazebrook KN. Long-term follow-up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ) diagnosed on core needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3131-8.
 96. Subhawong AP, Subhawong TK, Khouri N, Tsangaris T, Nassar H. Incidental minimal atypical lobular hyperplasia on core needle biopsy: correlation with findings on follow-up excision. *The American journal of surgical pathology* 2010;34:822-8.
 97. Carder PJ, Shaaban A, Alizadeh Y, Kumaraswamy V, Liston JC, Sharma N. Screen-detected pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS): risk of concurrent invasive malignancy following a core biopsy diagnosis. *Histopathology* 2010;57:472-8.
 98. Sullivan ME, Khan SA, Sullu Y, Schiller C, Susnik B. Lobular carcinoma in situ variants in breast cores: potential for misdiagnosis, upgrade rates at surgical excision, and practical implications. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2010;134:1024-8.
 99. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1998;90:1371-88.
 100. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *Jama* 2006;295:2727-41.

101. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine* 2011;364:2381-91.
102. King TA, Muhsen S, Patil S, Koslow S, Oskar S, Park A, et al. Is there a role for routine screening MRI in women with LCIS? *Breast cancer research and treatment* 2013;142:445-53.

제2장 조기 유방암

2.1. 조기 유방암의 정의

AJCC Cancer Staging Manual 8th edition (2017)의 Anatomic classification기준에 따르면 조기 유방암은 IA기(T1N0M0), IB기(T0N1miM0, T1N1miM0), IIA기(T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0), IIB기(T2N1M0, T3N0M0)에 해당하는 침윤성 유방암이다(1). 국소진행성 유방암은 IIIA기(T0-3N2M0, T3N1M0), IIIB기(T4N0-2M0), IIIC기(anyTN3M0)에 해당한다. 국소진행성 유방암은 근치적 수술이 가능한 유방암(T3N1M0)과 근치적 수술이 어려운 유방암(N2-3 혹은T4)으로 나눌 수 있다. 근치적수술이 어려운 국소진행성 유방암의 경우 수술 전 항암요법이 필수적이다.

2.2. 조기 유방암의 진단

유방암의 진단을 위해 병력청취, 신체검사, 혈액검사, 흉부단순촬영 및 유방촬영술과 유방초음파를 시행한다. 필요에 따라 유방자기공명영상을 시행할 수 있다.

2.2.1. 영상의학적검사

유방암의 영상의학적검사로서는 유방촬영술이 기본적으로 시행되며, 필요한 경우 유방초음파를 병행할 수 있다. 유방초음파는 치밀유방에서 크기가 작은 병변이나 경계가 불분명한 종괴를 찾는 데 유용하며, 유방촬영술보다 침윤성 유방암의 크기를 좀 더 정확하게 측정할 수 있다(2, 3). 디지털 토모신테시스는 디지털 유방촬영술에 비해 유방암 발견율을 증가시키고, 위양성율을 감소시키며, 특히 50세 이하의 치밀 유방조직을 가진 여성에서 병변의 발견에 도움이 될 수 있다. 석회화를 동반하지 않은 병변, 침윤상 종괴, 또는 비대칭 음영의 특성화에 도움을 줄 수 있고, 병변의 위치결정과 특성화에도 도움을 줄 수 있다(4-6). 또한, 유방초음파는 수술 전 겨드랑이림프절의 전이 여부를 판단하고, 필요한 경우 초음파 유도하 조직검사를 시행함으로써 겨드랑이림프절 절제술의 필요 여부를 미리 결정하는 데에 도움이 된다(7, 8). 유방자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 새로 진단된 암 환자에서 종양의 범위, 다발성 또는 다중심성 병변을 진단하는데 정확성을 보여주었으나 예후를 향상시키거나 재 절제술의 비율을 감소시키지는 못하였다(9-13). 따라서 유방 MRI의 수술 전 검사는 유방보존술이 고려되는 환자

에서 유방촬영술과 유방초음파 소견이 불확실한 경우, 유방암의 흉벽 침범 여부를 확인하는 경우, Paget병에서 유방내 병소를 확인하는 경우, 선행항암화학요법에 대한 반응을 평가하는 경우, 겨드랑이림프절의 선암 형태로 발견된 잠재성 유방암(occult breast cancer)에서 일차암을 확인하는 경우 등에서 선택적으로 사용될 수 있으며, 유방암이 진단된 환자에서 반대측 유방 및 편측 유방의 동시다발성 병소를 확인하기 위해 사용될 수 있다(14-18). 특히 다발성 병소가 많이 발견되는 침윤성 소엽암, 고위험군(가족력, 유전성) 여성의 유방암, luminal B 및 HER2 enriched intrinsic subtype, 부분유방방사선치료를 고려하는 경우에 도움이 될 수 있다(19-22). 그러나 유방 MRI의 위양성 소견이 흔하므로 수술 방법의 결정은 유방 MRI소견 자체만으로 판단해서는 안 되고 반드시 병리적으로 확인되어야 하며, 현재까지는 수술 전 병기 결정을 위한 기본 검사라기보다는 선택적인 추가 검사로 받아들여지고 있다(13-17, 23-25).

조기 유방암 환자에서 수술 전 병기 결정 방법으로 뼈스캔, 복부검사, 흉부촬영은 기본 검사로 권장되지는 않으나 관련 증상이나 징후가 있는 경우 시행할 수 있다(뼈스캔: 골증상, alkaline phosphatase 증가; 복부검사: 복부 증상, 간기능검사 이상, alkaline phosphatase 증가; 흉부촬영: 폐증상)(26-28). 국소진행성 유방암의 경우 증상이 없어도 임상병기 평가를 위해 뼈스캔, 흉부컴퓨터단층촬영, 복부골반컴퓨터단층촬영 또는 자기공명영상검사, ^{18}F FDG PET/CT 등을 선택적으로 시행할 수 있다(29-33). 초음파검사는 단층촬영이나 자기공명영상검사 시행이 어려운 경우 추가적으로 시행될 수 있다.

유방암의 영상의학적검사	참고문헌
디지털 토모신테시스는 디지털 유방촬영술에 비해 유방암 발견율을 증가시키고, 위양성율을 감소시키며, 특히 50세 이하의 치밀 유방조직을 가진 여성에서 병변의 발견에 도움이 될 수 있다. 석회화를 동반하지 않은 병변, 침윤성 종괴, 또는 비대칭 음영의 특성화에 도움을 줄 수 있고, 병변의 위치결정과 특성화에도 도움을 줄 수 있다.	[4-6]
유방초음파는 수술 전 겨드랑이림프절의 전이 여부를 판단하고, 필요한 경우 초음파 유도하 조직검사를 시행함으로써 액와림프절절제술의 필요 여부를 미리 결정하는 데에 도움이 된다	[7, 8]
유방 MRI는 유방보존술이 고려되는 환자에서 유방촬영술과 유방초음파 소견이 불확실한 경우, 흉벽 침범 여부를 확인, Paget병에서 유방내 병소를 확인하는 경우, 선행항암화학요법에 대한 반응을 평가하는 경우, 겨드랑이림프절 양성으로 유방암이 의심되는 경우, 등을 위해 선택적으로 사용될 수 있다. 또한 유방암이 진단된 환자에서 반대측 유방 및 편측 유방의 동시다발성 병소를 확인하기 위해 사용될 수 있다.	[14-17]
조기 유방암에서 수술 전 뼈스캔, 복부검사, 흉부촬영은 관련 증상이나 징후가 있는 경우 시행할 수 있다.	[26, 27]
국소진행성 유방암의 임상병기 평가를 위해 뼈스캔, 복부초음파, 흉부 및 복부골반 컴퓨터단층촬영, 자기공명영상검사, ^{18}F FDG PET/CT 등을 선택적으로 시행할 수 있다	[29-31]

● 국소진행성 유방암의 수술 전 선행전신요법 시 영상의학적 검사

국소진행성 유방암에서 수술 전 선행전신요법 시행 전과 후에 정확한 종양의 범위를 측정하는 것이 매우 중요하다. 정확한 종양의 크기 변화를 측정하기 위해 신체진찰과 유방촬영술도 유용하지만 좀 더 객관적인 계측이 가능한 유방초음파 또는 유방 MRI가 권장된다(34). 유방 MRI는 동측 유방의 다발성 병변을 발견하여 병변의 범위를 좀 더 정확히 평가하는 데 도움을 주고 반대측 유방의 잠재 병변을 발견하는데 유용하다. 특히 수술 전 선행항암화학요법 전후로 유방 MRI를 시행하여 병변의 범위 측정, 치료에 대한 반응 평가, 유방보존의 가능성 등을 평가하는 데 도움이 된다(35-37). 국소진행성 유방암의 선행항암화학요법 후 유방내 종양의 반응 평가는 치료 전 이상소견을 보였던 영상 기법(유방촬영술, 유방초음파, 디지털 토모신테시스 및 유방 MRI)으로 시행할 수 있으며, MRI가 잔존암의 크기를 정확하게 측정하는 것으로 보고되었다(38). 겨드랑이림프절 평가에는 유방초음파가 가장 유용하며, 유방 MRI로도 평가할 수 있다. 또한, 전이성 병변이 임상적으로 의심되는 경우 Tc-99m 뼈스캔, ¹⁸FDG-PET/CT, 복부 및 흉부 CT를 시행할 수 있다.

수술 전 선행항암화학요법 시 치료 전에 중심부바늘생검이나 세침흡인생검을 통해 조직검사를 시행해야 하며, 이때 종양이 위치한 곳에 영상감지마커(image-detectable marker)를 위치시켜 향후 외과적 절제술시 종양절제범위를 정하는데 도움을 받을 수 있다. 또한 전이가 확인된 겨드랑이림프절에 클립삽입으로 표시하는 것은 외과적 절제술 시 제거를 용이하게 할 수 있다(39) (LE 3, GR C).

국소진행성 유방암의 수술 전 선행전신요법 시 영상의학적 검사	참고문헌
국소진행성 유방암의 선행항암화학요법 후 유방내 종양의 반응 평가는 치료 전 이상소견을 보였던 영상 기법(유방촬영술, 유방초음파, 디지털 토모신테시스 및 유방 MRI)으로 시행할 수 있으며, 겨드랑이림프절 평가에는 유방초음파가 가장 유용하며, 유방자기공명영상으로도 평가할 수 있다. 또한, 전이성 병변이 임상적으로 의심되는 경우 Tc-99m 뼈스캔, ¹⁸ FDG PET/CT, 복부, 흉부 CT를 시행할 수 있다.	[36, 37]

2.2.2. 유방암의 병리학적 평가

절제된 유방암 조직에 대한 병리학적 검사를 통해 결정된 다양한 병리학적 인자들은 유방암 환자의 병기 결정, 재발 위험도의 추정, 치료에 대한 반응 예측에 중요한 정보를 제공한다. 최종 병리학적 병기는 American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 제8판(2017) (1)에 있는 TNM 병기 체계를 따라야 하며 조직학적 분류는 World Health Organization (WHO) 분류 제5판(40)을 기준으로 한다. 유방암 병리보고서는 대한병리학회 유방병리연구회에서 제안한 표준화된 진단 양식을 따르는 것이 권장된다(41). 이 지침에 따르면 병리보고서에는 조직학적 예후 인자인 기본적인 병리 소견으로 구성된 “표준 요소”와 치료 방침 결정에 필수적인 생물학적 표지자에 대한 검사 결과가 포함되어야 한다.

병리보고서의 표준 요소로 원발 종양과 관련된 인자는 유방암의 조직학적 아형, 종양의 크기, 조직학적 등급, 관상

피내암종 성분 유무, 종양의 피부 및 흉벽 침윤 여부, 절제연의 상태 및 종양과의 거리, 림프관/혈관 침습 여부 등이다. 관상피내암종 성분이 존재하는 경우에는 핵등급, 괴사, 광범위한 관상피내암종 성분(extensive intraductal component) 유무, 범위를 추가로 표기하여야 한다. 림프절과 관련된 인자는 림프절 전체 개수, 전이 개수, 가장 큰 전이 크기, 피막외 침습 여부가 포함된다. 마지막으로 앞서 기술된 소견을 종합하여 TNM 병기가 명기되어야 한다.

유방암에서 확인해야 할 필수적인 생물학적 표지자에는 estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR)를 포함한 호르몬수용체, HER2, Ki-67이 포함된다. 호르몬수용체 검사는 면역조직화학염색 검사를 이용하며 판독 기준은 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) 지침(42)에 따라 1% 이상의 종양 세포 핵에 염색될 때 양성으로 판정하고 염색 강도를 같이 보고하며, 1% 미만의 종양 세포가 염색되거나 염색되는 종양 세포가 없는 경우는 음성으로 판정한다. 단, 음성으로 판정 시 정상 유방 조직과 같은 양성 대조군의 염색 결과를 꼭 확인해야 한다. 또한 ER이 종양의 1~10%에서 염색되는 경우는 ER Low Positive로 판정한다. 추가적으로 Allred scoring system(43)을 병용할 수 있다.

HER2 상태는 면역조직화학염색과 제자리부합법(in situ hybridization, ISH)검사를 통해 확인하며 ASCO/CAP 지침(44)에 따라 판정한다. ISH는 형광제자리부합법(fluorescence in situ hybridization, FISH), 은제자리부합법(silver in situ hybridization, SISH)을 사용할 수 있다. HER2 면역조직화학염색 결과는 0, 1+, 2+, 3+로 판독하고, 0과 1+인 경우는 음성으로, 3+인 경우는 양성으로 간주한다. 2+인 경우는 반드시 HER2 ISH검사 결과를 통해 HER2 상태를 확인해야 한다. 제자리부합법 검사 보고서에는 HER2 유전자 증폭 여부, 분석한 세포의 수, HER2/CEP17 비율, 세포당 평균 HER2 유전자 복제 수, 세포당 평균 CEP17 복제 수가 포함되어야 한다. 2018년 개정된 ASCO/CAP 지침에서는 이전에 존재하던 equivocal 범주가 없어지고, HER2/CEP17 비율, 세포 당 평균 HER2 유전자 복제 수에 따라 group을 결정하고, group 2(HER2/CEP17 비율 2 이상, 세포 당 평균 HER2 유전자 복제 수 4 미만), group 3(HER2/CEP17 비율 2 미만, 세포 당 평균 HER2 유전자 복제 수 6 이상), group 4(HER2/CEP17 비율 2 미만, 세포 당 평균 HER2 유전자 복제 수 4 이상 6미만)의 경우 면역조직화학염색 결과를 재확인을 통해 최종 HER2 상태를 결정하게 되었다(44).

높은 Ki-67 증식능은 재발과 관련된 예후 인자 및 치료 반응의 예측 인자로 알려져 있으나 Ki-67 증식능 측정에 있어서 관찰자 간 변동성이 크고 표준화된 진단 지침이 마련되어 있지 않아 아직까지 논란이 있는 상황이다. 현재로서는 international Ki-67 in Breast Cancer Working Group(45)에서 제시한 기준을 도입해서 사용할 수 있다.

진단을 위한 유방암 생검 검체의 병리학적 진단에도 가능하면 종양의 조직학적 아형과 조직학적 등급에 대한 평가가 포함되어야 하며, 수술 전 항암화학요법을 시행하는 경우 기본적인 생물학적 표지자에 대한 평가가 수반되어야 한다.

선행항암화학요법 후 절제된 유방암 검체에 대한 병리보고서에는 위에서 언급한 표준 요소 외에도 치료에 대한 병리학적 반응을 평가하기 위해 Miller-Payne regression 등급 (46), Residual Cancer Burden (RCB) 등급(47)과

같은 분류 체계를 도입할 수 있다. 선행항암화학요법 후 절제된 유방암 검체에서 기본적인 생물학적 표지자에 대한 검사 시행 여부에 대한 명확한 지침은 없으나 치료 전 생검에서 침윤성 종양 조직이 충분하지 않았거나 검사 결과가 불확실했던 경우, 치료 전후의 조직학적 소견이 상이한 경우, 치료에 대한 반응이 미약한 경우는 재검이 권장되고 있다.

2.3. 조기 유방암의 치료

2.3.1. 국소 치료

1) 수술적 치료

(1) 유방수술

유방암의 수술적 치료에는 유방조직을 다 절제하는 전절제술과 병변이 있는 부위를 부분적으로 절제하는 유방보존술로 구분할 수 있다. 여러 무작위 전향적 연구의 장기추적 결과를 통해 유방보존술 후 방사선치료를 병행한 경우와 전절제를 받은 경우에서 생존율이 동등함이 충분히 입증되었다(48-51). 전절제와 유방보존술의 장단점에 대한 정보를 제공한 후 의학적 필요성과 환자의 선호도 등을 고려하여 수술방법을 결정하게 된다. 유방보존술은 방사선치료를 병행하기 힘든 산모나 병변의 범위가 넓어 미용적 목적을 달성하기 힘든 경우 금기이며 과거 유방이나 흉벽에 방사선치료를 받은 경우나 피부에 활동성 결절조직질환(특히 scleroderma나 lupus)이 있는 경우 상대적인 금기증에 해당한다.

침윤암 환자에서 유방보존술을 시행하는 경우 절제연 상태를 평가하는 것이 필요하며, 음성 절제연은 “no ink on tumor”(절제연에 침윤암 혹은 관상피내암 세포가 존재하지 않음)로 정의할 수 있다. 절제연에 암 세포가 병리적으로 확인된 경우 음성 절제연을 확보하기 위해 일반적으로 추가절제나 전절제술로의 전환이 필요하다(52). 유방보존술 후 whole breast radiation 예정인 환자의 경우 더 넓은 절제연의 확보는 국소재발에 의미 있는 영향을 주지 못하며(53), 절제연의 침범이 국소적인 경우(focally positive) 중 EIC가 없는 경우에 한해 병변부위의 방사선조사 boost의 용량을 증가하는 것으로 치료할 수 있다.

유방전절제술을 받는 환자들 중 유방재건술을 동시에 시행 받는 경우에는 통상적인 유방절제술과 달리, 피부 및 유두유륜을 보존하는 skin sparing mastectomy, nipple areola complex sparing mastectomy를 시행하게 된다. 특히 유두유륜을 보존하게 되는 경우 수술 중 직하방의 유선조직의 동결절편검사를 통한 종양침범 여부 확인이 필요할 수 있다. 피부보존 유방전절제술은 최근 많은 관심을 받고 있으며 종양학적인 안정성에 대한 우려가 존재하고 있다(54). 지금까지 발표된 논문들을 살펴보면 피부보존 유방전절제술을 선별적인 환자에서 시행할 경우 변형근치적 유방절제술에 못지않게 종양학적으로 안전하다고 발표하고 있으나 대부분의 연구들은 후향적으로 연구된 것들이고 경과 관찰 기간이 5년 내외로 짧은 편이었다(55-59). 아직 전향적인 무작위 대조시험은 없는 상태이나 최근 메타분석연구가 발표되어 안전성에 대한

근거 수준을 보다 높여주었다(60). 피부보존 유방전절제술이 유방암 수술의 표준적 치료로 자리잡기 위해서는 좀 더 많은 근거가 필요하겠으나 선별적인 환자에서 제한적으로 시행하는 경우 미용적 효과를 더 높일 수 있는 방법이라 할 수 있다(LE 2, GR B). 유두유륜보존 유방절제술의 경우에도 종괴가 유두에서 멀리 떨어져 있고 그 크기가 작으면 종양학적으로 안전하게 시행될 수 있음이 여러 후향적 연구와 전향적 관찰 연구들을 통해 보고되고 있어 선별적인 환자에서 미용적인 효과를 높이기 위해 선택할 수 있는 방법이 될 수 있다(61, 62) (LE 3, GR B).

유방보존술 후 유방재건은 유방암의 제거 범위가 광범위하여 수술 후 미용적 효과가 나쁠 때 적극적으로 고려할 수 있다(63, 64). 그러나 원칙적으로 수술 후 미용적 효과가 종양학적 안전보다 우선시될 수 없으며, 따라서 치료 결정에 영향을 미쳐서는 안된다(65-67).

유방전절제술을 받는 환자 중 유방암의 유전적 소인이 있는 환자에서 동측 유방의 재발위험 및 반대편 유방암의 발생위험을 감소시키기 위해 예방적 양측 유방절제술을 고려할 수 있다. 이 경우 적절한 위험평가와 유전상담, 다학제적 평가를 통해 환자와 충분히 상의한 후 결정해야 한다. 유방암의 유전적 소인이 있는 경우가 아니라면 한쪽 유방암으로 전절제를 받더라도 반대편 유방의 예방적 절제를 권하지 않는다.

(2) 유방암 수술 후 재건술

유방전절제술을 받은 환자는 즉시 또는 지연 유방재건술을 시행 받을 수 있다. 유방전절제술 후 방사선요법이 필요치 않은 경우 즉시 유방재건술이 가장 좋은 미용적 결과를 보이지만 수술 후 방사선요법이 필요한 경우에는 자가조직을 이용한 지연 유방재건술이 선호된다(68, 69) (LE 3, GR B). 조직확장 보형물(expander-implant) 삽입을 이용한 유방재건수술은 보형물을 덮을 만한 충분한 양의 조직이 있어야 가능하며, 양측 혹은 예방적 유방전절제술(bilateral or prophylactic mastectomy) 후의 재건, 적절한 공여부가 없을 경우, 유방의 크기가 비교적 작은 경우, 공여부에 흉터가 생기는 것을 원하지 않는 경우, 장시간 수술을 견디기 힘든 경우에 적합하다(70, 71). 보존된 피부의 혈액순환이 원활하지 않거나 수술 후 방사선요법이 필요한 경우, 환자가 보형물 삽입을 원하지 않는 경우, 흡연자인 경우에는 보형물을 이용한 재건수술은 피하는 것이 좋다(72). 국소 재발을 남아 있는 피부나 피하조직, 흉벽(근육)에서 주로 발생하므로 국소 재발을 조기에 발견하는 것은 대흉근 아래에 보형물을 삽입한 경우가 횡복직근-근피부피판(transverse rectus abdominis myocutaneous flap, TRAM flap)이나 광배근-근피부피판(latissimus dorsi myocutaneous flap, LD flap)보다 쉽지만 종양학적 안전성 측면이나 미용적인 결과에는 큰 차이가 없다(73). TRAM의 일차 적응증은 유방전절제술 후 충분한 양의 피부조직이 남아있지 않고 많은 양의 자가조직을 이용한 재건수술이 필요할 때이다. 당뇨, 비만, 흡연 등은 상대적인 금기이다(74, 75). 광배근-근피부피판은 유방보존술을 위한 유방사분위절제술 후의 재건이나, 유방절제술 후 충분한 양의 피부조직이 남아있지 않아 피판수술이 필요하나 너무 아위었거나 하복부에 흉터가 있어 하복부를 공여부로 이용할 수 없는 경우, 조직확장 보형물을 이용한 재건수술에서 보형물을 덮어주기 위한 경우에 이용된다.

(3) 겨드랑이림프절의 수술적 진단(Surgical axillary staging)

겨드랑이림프절의 정확한 병기 결정은 환자의 예후에 가장 중요한 인자 중 하나이다. 수술 전에 겨드랑이림프절 전이가 임상적으로 의심될 경우 생검이나 세포검사를 통해 전이여부를 확인할 수 있다. 수술 전에 생검이나 세포검사를 통해 겨드랑이림프절 전이가 확인된 경우 Level I/II 겨드랑이림프절 광청술(axillary lymph node dissection)을 시행한다. 수술 전 임상적으로 의심되더라도 생검이나 세포검사로 겨드랑이림프절 전이가 확인되지 않은 경우나, 임상적으로 겨드랑이림프절 전이가 의심되지 않는 경우에는 수술 시 감시림프절 생검을 통해 전이여부를 평가하는 것을 추천한다. 여러 전향적 연구에서 감시림프절 생검은 기존의 겨드랑이림프절 절제술에 비해 팔의 부종 등 합병증 발생을 줄이며, 겨드랑이림프절 전이여부 평가의 정확도에서 차이가 나지 않음이 보고된 바 있다(76, 77). 감시림프절 생검술을 시행하기 전에 림프계 지도화(lymphatic mapping)를 위해 종양 주위(peritumoral), 유륜 아래(subareolar) 또는 피부 아래(subdermal)에 생체염료나 방사성 동위원소를 주사할 수 있다. 단, 종양 주위(peritumoral)에 주사하는 경우만이 내유림프절을 찾을 수 있다. 림프계 지도화(lymphatic mapping)에서 감시림프절이 내유림프절에서 발견되는 경우에는 선택적으로 내유림프절 절제를 시행할 수 있다(LE 4, GR C). 감시림프절에 전이가 있는지 판단하는 것은 H&E (hematoxylin and eosin) 염색방법으로 평가한다. Cytokeratin 면역화학염색법은 H&E 방법으로 판단하기 모호한 경우에 시행한다. 모든 경우에 Cytokeratin 면역화학염색법을 시행하는 것은 권장하지 않는다.

감시림프절 생검에서 감시림프절을 찾지 못한 경우 겨드랑이림프절 절제술이 일반적으로 권장되나 전절제 수술 후 방사선치료가 예정된 환자에서는 액와부 방사선조사로 대체할 수 있다. 겨드랑이림프절의 병기판정은 임상적으로 매우 중요한 정보를 제공하지만 일부 예후가 좋은 조직학적 진단을 가진 환자 또는 고령이나 동반질환이 심한 환자와 같이 겨드랑이림프절 병기정보가 환자의 치료 결정에 영향을 미치지 않을 경우 선택적으로 시행할 수 있다.

감시림프절 생검술을 시행하여 감시림프절 양성으로 보고된 경우 다음의 기준을 모두 충족하면 추가적인 겨드랑이림프절 절제술이 필요하지 않다: 진단 당시 림프절이 임상적으로 음성(만져지는 결절 없음)이거나, 영상에서 의심되는 림프절이 2개 이하이거나, 바늘 생검에서 양성 림프절이 2개 이하로 확인되면 감시림프절 생검술 시행을 고려하며 림프절에서 전이가 확인되더라도 ACOSOG Z 0011 결과에 근거하여 1) cT1-2, N0, 2) 전이가 림프절 2개 이하에서 확인되고, 3) 유방보존술 및 유방방사선조사가 예정된 환자에서 수술 전 항암치료를 받지 않은 환자에서는 추가적인 겨드랑이 림프절 절제술이 필요하지 않다. ACOSOG Z0011 연구는 비록 목표한 환자수를 채우지는 못했지만 장기추적 결과를 통해 해당 조건의 환자에서는 추가적인 겨드랑이림프절 절제술이 생존율의 향상을 보이지 않는다는 결과를 도출하였다(78). 다만 해당 임상시험에 참여한 환자의 대부분에서 수술 후 전신치료를 받았다는 점에 유의하여야 한다. AMAROS와 OTOASAR trial에 근거하여 cT1-2, N0 이며 수술 전 항암치료를 받지 않은 환자에서 두개 이하의 감시림프절 전이가 확인되었고 보존술 혹은 전절제술 후 액와부를 포함한 보조적방사선 치료가 계획되어 있다면 추가 겨드랑이 림프절 절제술이 필요하지 않겠다(79, 80). 이와 같은 EORTC AMAROS

연구의 결과는 ACOSOG Z0011 연구의 기준에 포함되지 않는 일부 환자에서 겨드랑이림프절 절제술 대신 액와부 방사선조사를 선택할 수 있는 근거를 제공한다. 다만 전절제를 받은 환자가 상대적으로 소수였다는 점 및 전체 ITT(intention-to-treat) 분석대상의 21%에서 프로토콜과 달리 치료가 진행되었다는 점 등을 고려하여 해석해야 한다.

앞서 기술된 경우에 해당하지 않는다면, 감시림프절 양성의 경우 겨드랑이 림프절 절제술을 시행하는 것을 추천한다. 겨드랑이 림프절 절제술은 전이된 림프절의 절제를 통한 병기 결정이 목적이며 10개 이상의 충분한 림프절을 병리학적으로 검사할수록 병기예측의 정확도가 향상된다(81, 82) (LE 4, GR C). 그러나 대규모 환자군 데이터에서 7~40%의 환자에서는 겨드랑이림프절 절제술을 받은 경우에도 10개 미만의 림프절이 검출됨이 보고되었고(83, 84), 수술 전 선행항암화학요법을 받은 환자의 45%에서는 겨드랑이 림프절 절제술을 받더라도 10개 미만의 림프절이 검출된다는 보고도 있어(85) 절제된 겨드랑이 림프절의 개수만으로 수술의 범위를 판정하지 못한다.

겨드랑이 림프절 절제술 시에는 level I(소흉근 외측 림프절군)과 level II(소흉근 직하방 림프절군)의 림프절 절제를 권장한다. 이 때, 겨드랑이 정맥 아래쪽이면서 광배근(넓은 등근; latissimus dorsi) 내측과 소흉근 외측의 조직을 절제하여야 한다. 수술 시야에서 level II 또는 level III 림프절의 전이가 강력히 의심되거나 동결 절편 검사에서 전이가 확인되었을 때는 level III(소흉근 내측 림프절군)의 림프절을 절제한다.

(4) 수술 전 전신치료의 대상 및 전신치료 이후의 수술적 치료

수술적 절제가 힘든 유방암이나 국소진행성 유방암 환자는 수술 전 전신치료의 대상이 되며 여기에는 염증성 유방암, N2-N3 유방암, T4 유방암 등이 포함된다. 또한 수술이 가능한 환자에서도 종양의 크기를 감소시켜서 유방보존술을 시도하는 목적이나, 전신치료에 반응이 좋을 것으로 예상되는 아형의 경우 수술 전 전신치료를 적극적으로 고려할 수 있다. 수술이 가능한 유방암 환자에서 수술 전 전신치료는 수술 후 전신치료와 비교했을 때 치료성적의 차이가 없으며 유방보존술의 빈도를 증가시킬 수 있다는 것은 여러 임상연구를 통해 확인된 바 있다(86, 87). 그러나 in situ 병변을 광범위하게 동반하거나 병변의 경계 평가가 힘든 경우는 수술 전 전신치료를 통해 유방보존술로의 전환이 힘들 수 있어 주의해야 한다. 또한 수술 전 전신치료 중 질환이 진행되는 경우 치료를 중단하고 수술적 절제를 시행해야 한다. 수차례의 수술 전 전신치료를 통해 종괴의 크기가 충분히 줄어든 후 유방보존술을 시행할 수 있다(88-91) (LE 1, GR A). 수술 전 화학 요법의 환경에서 연구되고 있는 질문은 수술 전 치료 후 완전한 병리학적 반응을 보이는 환자에서 겨드랑이 림프절 절제술(ALND)을 생략할 수 있는지 여부이다.

수술 전 전신치료를 시행하는 경우 치료 전 진찰과 영상검사를 통해 겨드랑이 림프절 상태를 평가해야 하며 의심되는 림프절에 대해서는 생검을 시행하여 확인하는 것을 추천한다(92, 93). 전신치료 전 생검에서 전이가 확인되지 않고 전신치료 후에도 임상적으로 전이가 의심되지 않으면 감시림프절 생검을 통해 액와

부를 평가할 수 있다. 또한 전신치료 전 생검에서 림프절 전이가 확인된 경우에도 전신치료 후 음성으로 전환된 일부 환자에서는 선택적으로 감시림프절 생검을 시행할 수 있다. 이 경우, 전신치료 후에는 감시림프절 생검의 위음성률이 높아질 수 있음을 유의해야 한다(94, 95). 연구의 하위 그룹 분석에 따르면 1) 이중 제제 사용 림프 매핑(방사선 추적자 및 청색 염료); 2) 3개 이상의 감시림프절 식별; 3) 수술 전 항암 요법 전에 클립으로 전이 림프절을 표시한 후 수술 시 절제하면 위음성률을 10% 미만으로 줄일 수 있다(96).

조기 유방암의 수술적 치료	근거 수준	권고 등급	참고문헌
병기 I, II의 조기 유방암에서 유방보존술 후 방사선치료를 받은 경우와 유방 전절제를 받은 경우에서 장기 생존율이 동등한 것으로 입증되었다.	1	A	[48-51]
유방보존술 또는 유방전절제술을 받은 환자는 즉시 또는 지연 유방재건술 시행의 대상이 될 수 있다. 유방전절제술 후 방사선요법이 필요치 않은 경우 즉시 유방재건술이 가장 좋은 미용적 결과를 보이지만 수술 후 방사선요법이 필요한 경우에는 자가 조직을 이용한 지연 유방재건술이 선호된다.	3	B	[68, 69]
피부보존 유방전절제술은 선별적인 환자에서 시행할 경우 종양학적으로 안전하면서도 미용적인 효과를 높일 수 있는 방법이다.	2	B	[55-60]
유두유륜보존 유방전절제술은 종괴가 유두에서 멀리 떨어져 있고 그 크기가 작으면 종양학적으로 안전하게 시행될 수 있다.	3	C	[61, 62]
감시림프절 생검의 대상은 임상적으로 겨드랑이림프절 전이가 없거나 전이가 의심되는 림프절에 대한 생검 또는 세포검사 결과가 음성인 경우이고, 경험이 많은 감시림프절 생검팀이 있어야 하는 것이 선행조건이다. 염증성 유방암과 더불어 T4인 경우에는 감시림프절 생검을 추천하지 않는다.	2	B	[76, 77]
병기 IIA, IIB인 환자 중 종괴의 크기를 제외한 모든 것이 유방보존술에 적합한 환자가 유방보존술을 받기 원한다면 선행항암화학요법을 고려해야 하며 유방 종괴의 크기가 충분히 줄어든 이후 유방보존술을 시행할 수 있다.	1	A	[88-91]

2) 방사선치료

(1) 유방보존술 후 방사선치료

유방보존술을 시행 받은 경우, 모든 환자에서 전유방 조사가 필요하다(50, 51, 97-103) (LE 1, GR A). 다만, 일부 고령인 환자(70세 이상, 3cm 이하의 종양, 림프절 음성, 호르몬수용체 양성, 절제연 음성)에서 동반질환의 중증도와 기대 여명을 고려하여 방사선치료를 시행하지 않고, 타목시펜 또는 아로마타제억제제 등의 내분비치료 단독요법도 가능하다(104-109) (LE 2, GR B). 선량은 분할선량을 1.8~2 Gy씩, 일주일에 5회, 총 45~50.4 Gy를 조사하거나 3~4주에 걸쳐 40~42.5 Gy를 조사하는 소분할 방사선치료(hypofractionated radiotherapy)가 선호된다(110-115) (LE 1, GR A). 또한 26~28.5 Gy를 5회에 걸쳐 조사하는 초소분할 방

사선치료(ultra-hypofractionated radiotherapy)도 환자에 따라 고려할 수 있다(116, 117) (LE 2, GR A). 이 후 수술 전 종양의 위치로 범위를 줄여 추가방사선치료를 시행하고, 분할선량을 1.8~2 Gy씩, 일주일에 5회, 총 10~16 Gy를 시행할 수 있다(118) (LE 1, GR A). 또는 전유방 조사 시에 수술 전 종양의 위치의 선량을 전유방 조사 선량보다 높여 동시에 치료하는 방법도 고려될 수 있다(119-121) (LE 2, GR A). 전이된 겨드랑이 림프절이 4개 이상인 경우 쇄골상부림프절, 겨드랑이림프절 및 내유림프절에 대한 방사선치료를 시행한다(103, 122) (LE 1, GR A). 1~3개의 겨드랑이림프절 전이가 있는 유방암의 경우에 방사선치료를 시행 받아야 하는 영역림프절의 범위에 대해서 아직 논란이 있으나(122-125), 동측 겨드랑이림프절, 쇄골상부림프절 및 내유림프절에 대한 방사선치료를 적극 고려해야 한다(126-128) (LE 2, GR B). 임상적으로 림프절 전이가 없는 조기 유방암 환자에서 감시림프절 생검을 시행하고 겨드랑이림프절 전이가 발견되었음에도 액와림프절 절제술을 시행하지 않은 경우, 전유방 방사선치료 시에 절제되지 않은 겨드랑이림프절을 포함하여 치료하는 것을 고려할 수 있다(78, 79, 129) (LE 2, GR B).

유방 및 영역림프절의 치료를 위해 치료계획용 전산화단층촬영을 시행하고 표적체적을 정의하여 3차원 입체조형치료를 시행하는 것이 추천된다. 균등한 방사선 치료 계획과 정상조직의 부작용을 고려하여 췌기(wedge)나 조사역(beam segment)등을 추가하거나 세기조절방사선치료(intensity modulated radiotherapy: IMRT)를 시행할 수 있다(130-136). 또한 유방 주변 정상 조직인 심장이나 폐의 조사선량을 낮추기 위해 호흡통제기법 치료기법(Breath-hold technique)을 사용하거나, 복와위 자세(prone position)를 하여 방사선치료를 시행할 수 있다(135, 137, 138).

유방보존술 후 방사선치료	근거 수준	권고 등급	참고문헌
유방보존술을 시행 받은 경우 모든 환자에서 전체 유방에 방사선 조사 및 수술 부위에 대한 추가 조사를 시행한다.	1	A	[50, 51, 97-100]
전체 유방에 대한 방사선 조사 시 선량은 분할 선량을 1.8~2 Gy씩, 일주일에 5회, 총 45~50.4 Gy를 조사하거나, 3~4주에 걸쳐 40~42.5 Gy를 조사하는 소분할 방사선치료(hypofractionated radiotherapy)가 선호된다.	1	A	[110-114]
겨드랑이림프절이 4개 이상 전이 양성인 유방암에서 동측 겨드랑이림프절, 쇄골상부림프절, 내유림프절에 방사선조사를 시행한다.	1	A	[103, 122]
겨드랑이림프절이 1~3개 전이 양성인 유방암에서 동측 겨드랑이림프절, 쇄골상부림프절, 내유림프절에 방사선조사를 적극 고려할 수 있다.	2	B	[126-128]
예후가 좋은 일부 선택된 환자군에서 유방보존술 후 근접 방사선치료나 외부 방사선치료를 이용한 가속 부분유방 방사선치료를 고려할 수 있다.	1	A	[139-143]
70세 이상, 종양크기 3cm 이하, 림프절 음성, ER 양성이고 절제연 음성인 환자에서는 유방보존술을 시행한 후에도 방사선치료를 시행하지 않고 타목시펜 또는 아로마타제억제제 등의 내분비치료 단독요법도 가능하다.	2	B	[104-109]

예후가 좋은 일부 선택된 환자군에서 유방보존술 후 근접 방사선치료나 외부 방사선치료를 이용한 가속부분 유방방사선치료(accelerated partial breast irradiation, APBI)가 고려될 수 있다(139-152) LE 1, GR A).

(2) 유방전절제술 후 방사선치료

유방전절제술 후 방사선치료(Post-Mastectomy Radiotherapy, PMRT)는 흉벽, 동측 겨드랑이림프절, 쇄골상부림프절 및 내유림프절에 대해 시행하며(153, 154), 분할선량을 1.8~2 Gy씩, 일주일에 5회, 총 45~50.4 Gy를 조사한다. 또한 소분할방사선치료도 시행할 수 있으나, 재건술을 시행 받은 환자 등에서는 추가 연구들이 필요하다(155-159).

선행항암화학요법이 시행되지 않고 먼저 유방전절제술이 시행된 경우, 방사선치료 시행 여부 및 방사선 치료 범위는 종양의 크기, 림프절 전이 상태 및 절제연 상태에 따른다(103, 160). 여러 무작위 임상 연구와 메타 분석 연구에서 유방전절제술 후 겨드랑이림프절에 전이가 있는 국소진행성 유방암 환자를 대상으로 흉벽과 동측 영역림프절에 방사선치료를 시행하여 국소 제어율, 무병 생존율, 그리고 전체 생존율을 향상시킨다고 보고하였다(126-128, 161-169) (LE 1, GR A). 이에 겨드랑이림프절 4개 이상 양성인 유방암 환자에서는 흉벽, 동측 겨드랑이림프절, 쇄골상부림프절 및 내유림프절에 대한 방사선치료가 시행되어야 하고(LE 1, GR A), 겨드랑이림프절 1~3개 양성인 환자에 대해서도 흉벽, 동측 겨드랑이림프절, 쇄골상부림프절 및 내유림프절에 대한 방사선치료를 적극 고려해야 한다(122-125, 168) (LE 2, GR B). 또한 종양의 직경이 5 cm 초과인 경우와 절제연이 양성 또는 1 mm 미만으로 근접해 있는 경우에도 흉벽에 대한 방사선치료가 시행되어야 하며, 이 경우 영역림프절에 대한 방사선치료를 함께 시행할 수 있다(103, 160, 170, 171) (LE 2, GR B). 선행항암화학요법을 시행받은 경우 방사선치료의 적응증 및 치료 범위는 선행항암화학요법 전의 진단 시 임상 병기와 수술 후의 병리 결과에 따른 병기 중 최대 병기에 따라 결정한다(153, 154, 172-174) (LE 2, GR B). 하지만 선행항암화학요법을 시행 받은 환자에서 수술 후 병리학적 완전관해가 확인된 경우에는 방사선치료의 적응과 치료 범위에 대한 논란이 있는 상태이다. 이에 미국 국립암연구소(National Cancer Institute)와 미국 방사선종양학 임상연구회(Radiation Therapy Oncology Group)에서는 겨드랑이림프절 양성인 유방암 환자에게 선행항암화학요법 후 유방보존술 및 유방전절제술을 시행하여 조직학적으로 겨드랑이림프절 음성이 확인된 경우, 방사선치료의 치료 범위(림프절영역 방사선 치료군 vs. 림프절영역 방사선 비치료군)에 대한 무작위 3상 임상 연구(NSABP B-51/RTOG 1304, NCT01872975)가 시행되고 있으므로 추후 결과를 지켜보아야 하겠다. 덧붙여, 유방전절제술과 동시에 유방재건 성형술을 시행한 경우, 방사선치료의 적응증은 유방전절제술의 경우와 동일하다(175-177) (LE2, GR B).

유방전절제술 후 방사선치료를 위해서도 유방보존술 후 방사선치료와 마찬가지로 방사선 치료계획용 전산화단층촬영을 시행하여 표적체적을 정의하여 3차원 입체조형치료 또는 정상 장기의 부작용을 줄이거나 균등한 선량분포를 얻기 위한 세기조절 방사선치료를 시행할 수 있다.

유방전절제술 후 방사선치료	근거 수준	권고 등급	참고문헌
유방전절제술 후 거드랑이림프절 4개 이상 양성인 환자에서는 항암화학요법 후 흉벽과 동측 거드랑이림프절, 쇄골상부림프절 및 내유림프절에 대한 방사선치료가 시행되어야 한다.	1	A	[126, 128, 161-166]
유방전절제술 후 1~3개 양성인 유방암에 대해서 항암화학요법 후에 흉벽과 동측 거드랑이림프절, 쇄골상부림프절 및 내유림프절에 대한 방사선치료를 적극 고려해야 한다.	2	B	[126, 128, 161-166]
유방전절제술 후 거드랑이림프절 전이가 없더라도 종양 크기가 5 cm 이상이거나 절제연이 양성 또는 근접한 경우 흉벽에 대한 방사선치료가 시행되어야 한다.	2	B	[167, 178]
국소진행성 유방암 환자에서 수술 전 항암화학요법이 시행된 경우, 수술 후 방사선치료의 적응증 및 치료 범위는 선행항암화학요법 전의 진단 시 임상 병기와 수술 후 병리 병기 중 최대 병기에 따라 결정한다	2	B	[153, 154]

(3) 수술 전 방사선치료

국소진행성 유방암에서 수술 전 항암화학요법 또는 내분비요법에 반응하지 않거나 진행되는 유방암 환자에서 수술 전 또는 고식적 목적의 방사선치료를 고려한다. 또한, 수술 전 항암화학요법 후 임상적 반응을 보인 환자에서 근치적 수술 대신 고선량 방사선치료를 시행한 경우와 표준 병합요법이 시행된 경우를 비교하였을 때 장기간 국소 제어율과 생존율이 동등했다는 소규모 개별 연구의 보고에 따라 수술 전 항암화학요법 후 환자가 수술을 원하지 않는 경우 또는 수술 위험성이 높은 경우에 제한적으로 고선량 방사선치료를 고려할 수 있겠다(179) (LE 4, GR B).

(4) 수술 후 방사선치료 시행 시기

수술 후 보조요법으로서 방사선치료 및 항암화학요법의 적절한 시행 시기와 시행 순서에 대해서는 아직까지 확실하지 않으나, Anthracycline 기반의 수술 후 보조항암화학요법이 적응이 되는 경우 부작용 측면을 고려하여 방사선치료와 항암화학요법을 동시에 시행하지 않는 것이 바람직하며(178), 수술 후 항암화학요법이 필요한 경우 일반적으로 수술 후에 항암화학요법을 모두 마친 뒤에 방사선치료를 시행하는 것을 권고한다(178, 180, 181) (LE 2, GR A). 국소 재발의 위험이 전신 재발의 위험보다 유의하게 크다고 판단되는 경우 방사선치료 후에 항암화학요법을 시행할 수 있다.

방사선치료 시행 시기	근거 수준	권고 등급	참고문헌
Anthracycline 기반의 수술 후 보조항암화학요법이 적응이 되는 경우, 방사선치료와 항암화학요법을 동시에 시행하지 않는 것이 바람직하다.	2	A	[178, 180, 181]

2.3.2. 수술 전 전신치료

1) 항암화학요법

수술 전 항암화학요법(선행항암화학요법, neoadjuvant chemotherapy)의 목적은 근치적 수술이 어려운 환자(N2-3 혹은 T4)에서 종양 혹은 전이된 림프절의 반응을 유도하여 수술이나 방사선치료 등의 국소 치료가 가능하도록 하는 것과 근치적 수술이 가능한 환자에서는 유방보존술이 가능하게 하는 데 있다. 더불어 종양의 화학요법 감수성을 알아볼 수 있다는 점과 이론상으로 미세 전이에 대한 조기 치료를 시행할 수 있다는 장점이 있다(182). 대부분의 연구에서 수술 전 선행항암화학요법과 수술 후 항암화학요법을 비교하여 유사한 임상 경과 및 예후를 보여 표준 치료의 한 요법으로 널리 사용되어 왔다. 또한 병리학적 완전관해(pathologic complete response, pCR)는 장기 생존의 예후인자로 사용할 수 있다(87, 183, 184) (LE 1, GR A).

12개의 선행항암화학요법 임상연구를 메타 분석한 EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)의 CTNeoBC 분석에 따르면, 전체 환자에서 선행항암화학요법 후 병리학적 완전관해는 우월한 event-free survival (EFS, HR 0.49 95% CI 0.33-0.71)과 전체 생존율(OS, 0.43, 95% CI 0.23-0.71)과 연관이 있었다. 특히 삼중음성유방암(HR for EFS: 0.24; HR for OS: 0.16)과 Trastuzumab을 투여 받은 호르몬수용체 음성/HER2 양성 유방암(HR for EFS: 0.15; HR for OS: 0.08)에서 병리학적 완전관해와 생존율 간의 가장 강력한 상관 관계가 나타났으며, 호르몬수용체 양성/HER2 음성 유방암에서는 Histologic Grade 3인 환자에서 Histologic Grade 1 혹은 2인 환자보다 병리학적 완전관해와 생존율 간의 상관관계가 높았다(185).

수술을 먼저하고 이후 보조항암화학요법을 할 것인지, 선행항암화학요법을 먼저 하고 이후 수술을 할 것인지는 유방암의 병기, 조직형, 호르몬수용체 및 HER2수용체 발현 상태, 유방보존술 가능 여부 등을 종합적으로 판단하여 결정해야 한다. 수술 전 선행항암화학요법은 국소진행성 유방암이나, 수술이 가능하지만 크기가 큰 유방암에서 수술의 범위를 줄이기 위해서 시행 가능하다. 또한 2 cm가 넘는 삼중음성 또는 HER2 양성 유방암 환자에서 고려되어야 한다.

원칙적으로 수술 후 보조항암화학요법에 사용되는 약제들이 수술 전 선행항암화학요법에도 사용될 수 있다. Doxorubicin을 근간으로 하는 병합요법이 주로 시행되어 왔으나(186), 수술 후 보조 항암화학요법에서 taxane을 포함한 요법이 생존율에 우위를 보임에 따라 수술 전 항암화학요법에서도 taxane을 추가한 다양한 요법이 활발하게 연구되었고, 보다 우수한 병리학적 완전관해를 보고하였다(87, 182, 187, 188) (LE 2, GR A). 2,400여 명을 대상으로 한 NSABP B-27 연구에서 AC (doxorubicin, cyclophosphamide) 요법 시행 후에 docetaxel을 추가한 군이 추가하지 않은 군에 비해 완전관해율이 높았으며(26% vs. 13%) (87), 162명을 대상으로 한 Aberdeen 연구에서도 CVAP (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisolone) 반응군에서 docetaxel로 전환하여 투여한 군이 CVAP요법을 지속한 군보다 병리학적 완전

관해율이 높았다(34% vs. 16%)(187, 188). 913명을 대상으로 한 GEPARDUO연구에서는 2주 간격(dose dense) ADOC (doxorubicin, docetaxel) 동시 병합요법보다 AC (doxorubicin, cyclophosphamide) 후 DOC (docetaxel) 순차 요법이 병리학적 완전관해율이 높았다(14.3% vs. 7%)(189).

Taxane을 이용한 선행항암화학요법 연구들에 이어서, Nanoparticle albumin-bound (nab)-paclitaxel에 관한 2 개의 3상 연구가 보고되었다. GeparSepto 연구는 nab-paclitaxel 또는 paclitaxel 후 Epirubicin/cyclophosphamide 투여를 비교하는 연구였고, 병리학적 완전관해율은 38% 대 29% 로, nab-paclitaxel 군이 우수함을 보였다(86). 본 연구의 4년 추적관찰 결과 nab-paclitaxel 투여 군이 paclitaxel 투여 군에 비해 우월한 invasive DFS (84.0% vs. 76.3%; HR, 0.66; 95% CI, 0.51-0.86; $p=0.002$)를 나타냈으며, 전체 생존율에는 차이가 없었다(89.7% vs. 87.2%; HR, 0.82; 95% CI, 0.59-1.16; $p=0.260$)(190). 이에 반해 ETNA 연구에서는 완전관해 비율은 22.5% 대 18.6%($p=0.19$)로 nab-paclitaxel의 우월성을 보여주지 못하였다(87). 서로 다른 대규모 연구에서 nab-paclitaxel은 일관된 병리학적 관해율의 우월성을 보여주지 못하였으나, 기존의 paclitaxel 과 비슷한 병리학적 완전관해율 성적을 보였으며 장기 생존 추적결과를 지켜볼 필요가 있다.

선행항암화학요법 치료 횟수와 관련된 연구로 ED (epirubicin, docetaxel) 3회보다 6회가 병리학적 완전관해율이 높았으나(191, 192), 2,000여 명을 대상으로 한 GeparTrio연구에서는 2회의 TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) 시행 후 반응군인 1,390명 중 6회의 추가 TAC를 시행한 군과 4회의 추가 TAC 군 사이에 병리학적 완전관해율의 차이가 없는 것으로 보고했다(193). 수술이 가능한 유방암 환자의 수술 전 항암화학요법의 투여 기간 및 횟수는 2006년 International Expert Panel들의 권고안에서 anthracycline 또는 taxane을 포함한 병합요법을 4~6개월 동안 최소 6회를 투여하도록 권장했다(194, 195) (LE 4, GR B).

최근 1,509명을 대상으로 진행된 GeparQuattro 연구에서는 4주기의 EC (epirubicin, cyclophosphamide) 요법 후에 docetaxel 단독요법(EC-T), docetaxel + capecitabine (EC-TX) 병합요법, docetaxel → capecitabine (EC-T-X) 순차적 투여 3군을 비교하였는데, 병리학적 완전관해율(22.3%, 19.5%, 22.3%)이나 유방보존술(70.1%, 68.4%, 65.3%) 면에 있어 차이가 없어, anthracycline-taxane요법의 기간을 증가시키거나 capecitabine을 추가하는 것은 권고되지 않는다(196).

수술 전 항암화학요법을 2~3회 마친 후에는 반드시 임상평가, 영상검사를 통한 반응평가를 실시해야 한다. 반응평가에 따라 계획된 항암화학요법을 지속할 것인지 새로운 요법으로 바꾸거나 국소치료를 먼저 시행할 것인지 결정해야 한다(186-188, 193, 194, 197) (LE 2, GR A). 수술 후 trastuzumab이나 호르몬 치료의 적응증이 되는 경우에는 방사선치료와 병행할 수 있다.

다음에 유방암의 호르몬수용체 및 HER2 수용체 발현에 따른 선행항암화학요법 시 고려 사항을 정리했다.

(1) HER2 양성 유방암

가. Trastuzumab

Trastuzumab은 HER2를 표적으로 하는 단클론항체 표적치료제이다. HER2 양성 유방암의 선행항암화학요법에서는 trastuzumab을 포함한 병합요법을 고려해야 한다(198-203). HER2 양성 유방암 중 재발 고위험 유방암, 2-3기 유방암, 혹은 국소진행성 유방암을 대상으로 한 임상연구들에서 trastuzumab을 추가한 선행항암화학치료는 유의하게 병리학적 완전관해율을 증가시켰다(198, 200, 202). 또한, NOAH 3상 임상연구에서는 HER2 양성 국소진행성 혹은 염증성 유방암 환자를 대상으로 doxorubicin, paclitaxel, cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU 선행항암화학요법만 시행한 군과 동일한 화학요법에 trastuzumab을 병합투여하고 총 1년간 trastuzumab 치료를 시행한 군을 무작위로 비교했다. 그 결과 trastuzumab 치료군에서 event-free survival이 증가(3-year EFS, 71% vs. 56%; HR, 0.59; 95% CI, 0.38-0.90; p=0.013)했고 doxorubicin과 동시에 trastuzumab이 투여되었음에도 불구하고 낮은 심장독성(2%의 증상을 동반한 심부전)을 보고했다(201). 상기 결과들을 바탕으로 HER2 양성 유방암 환자에서 선행항암화학요법을 시행할 때 trastuzumab을 추가하는 것이 추천된다(LE 2, GR B).

나. Pertuzumab

Pertuzumab은 HER2 단백질이 다른 HER수용체(EGFR, HER3, HER4)와 dimerization되는 것을 막아주는 단클론 항체이며, 다음의 세가지 연구를 통해 trastuzumab과 병용하였을 때 병리학적 완전관해율을 개선함이 증명되었다.

첫번째, NeoSphere 연구로 trastuzumab + docetaxel, pertuzumab + trastuzumab + docetaxel, pertuzumab + trastuzumab, pertuzumab + docetaxel의 4군으로 환자를 배정하여 비교하였다(204). 일차 목적이었던 병리학적 완전관해율이 3제 병용요법인 trastuzumab + pertuzumab + docetaxel 군에서 45.8%(95% CI, 36.1-55.7)로 docetaxel + trastuzumab군의 29%(95% CI, 20.6-38.5)보다 높았다(p=0.0063).

두번째, TRYPHAENA 연구는 pertuzumab과 trastuzumab 복합요법의 안전성을 평가한 2상 임상시험으로 6주기의 FEC + trastuzumab + pertuzumab → docetaxel + trastuzumab + pertuzumab 대 FEC → docetaxel + trastuzumab + pertuzumab 대 docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab 요법을 비교하였다(205). 병리학적 완전관해율은 3군 모두에서 높아서 57.3 - 66.2%로 보고되었고 병리학적 완전관해율이 가장 높았던 군은 docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab의 66.2%였다. 증상을 동반한 좌심실 수축기능이상은 모두 낮게 보고되었다.

마지막으로, BERENICE연구는 pertuzumab과 trastuzumab의 병합요법을 선행요법뿐 아니라 보조요법에서도 사용한 첫번째 연구이다. 연구자 판단에 의해 dose-dense AC 4주기에 이어 weekly paclitaxel 12주를 사용하는 코호트와 FEC 4주기에 이어 docetaxel 4주기를 사용하는 코호트로 나누

있고 pertuzumab, trastuzumab 병합요법을 선행요법의 taxane치료 시 12주간 같이 투여하고 수술 후에 총 13주기의 보조요법으로 투여하였다. 양 코호트에서 병리학적 완전관해율은 61.8%와 60.7%로 나왔고 심장 및 다른 독성 문제는 없었다(206).

위의 연구의 결과를 종합할 때 HER2 양성 유방암 환자에서 선행항암화학요법이 필요할 때, trastuzumab과 항암화학요법의 복합요법을 사용해야 하며, pertuzumab을 추가하여 병리학적 완전관해율을 높이는 것을 고려할 수 있다(LE 1A, GR A). 또한, 최근의 TRAIN-2 연구 결과에 따르면 docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab 병합요법에 anthracycline을 추가하더라도 병리학적 완전관해율의 상승은 없고 심장독성은 높은 것으로 나타났다(207).

다. 기타 항HER2 표적치료제

HER2 양성 유방암에서 다음의 두 연구는 tyrosine kinase inhibitor인 lapatinib 추가요법을 시험하였다. GeparQuinto 연구는 epirubicin/cyclophosphamide 이후 docetaxel + trastuzumab 병합요법 대 docetaxel + lapatinib 병합요법을 비교했으며, 병리학적 완전관해율은 trastuzumab 병합군에서 30.3%, lapatinib 병합군에서 22.7%였고 trastuzumab 군에서는 부종과 호흡곤란이 더 흔하게 발생하였고 lapatinib 군에서는 설사와 피부발진이 더 흔하게 발생했다(208). NeoALTTO 연구는 lapatinib + paclitaxel, trastuzumab + paclitaxel, 또는 lapatinib + trastuzumab + paclitaxel 요법의 3군으로 무작위 배정하여 비교했다. 병리학적 완전관해율은 3제 요법군에서 51.3%(95% CI, 43.1-59.5)로 lapatinib 병합군의 24.7%(95% CI, 18.1-32.3), trastuzumab 병합군의 29.5%(95% CI, 22.4-37.5)보다 높았으며 이는 통계적으로 유의한 차이였으나($p=0.0001$), 설사와 AST/ALT 상승 등 독성은 lapatinib 군에서 더 높게 나타났다(209).

또한 KRISTINE 3상 임상연구는 trastuzumab emtansine (T-DM1) + trastuzumab + pertuzumab 병합 요법을 pertuzumab + trastuzumab + docetaxel + carboplatin(대조군)에 비교했으며, 병리학적 완전관해율은 T-DM1 병합군에서 대조군에 비해 낮게 나타나 연구의 가설을 충족하지 못했으며 (44.4% vs. 55.7%), 다만 3-4등급의 독성은 T-DM1 군에서 더 낮게 나타났다(210).

최근 2상 NeoAPT 임상연구에서는 4회의 선행항암요법으로 pyrotinib과 trastuzumab을 weekly paclitaxel-cisplatin의 효과를 확인했다. 병리학적 완전관해율은 69.8%였으며, 가장 흔한 3-4등급 독성은 설사(45.3%), 백혈구감소(39.6%)였다(211).

(2) 삼중음성 유방암

가. Carboplatin

삼중음성유방암의 경우 carboplatin을 추가하는 선행항암화학요법 연구가 지속되고 있다. GeparSixto 2상 연구는 수술 전 항암치료에 paclitaxel, non-pegylated liposomal doxorubicin, bevacizumab을 사용했고 weekly carboplatin의 추가를 통해서 병리학적 완전관해율을 36.9%에

서 53.2%로 향상시켰다($p=0.005$)(212). 또 다른 연구인 CALGB 40603 2상 연구도 수술 전 항암치료에 weekly paclitaxel과 dose-dense AC 요법을 기본으로 여기에 bevacizumab 혹은 carboplatin의 추가 효과를 본 연구였다. 이 연구에서 역시 Carboplatin의 추가를 통해서 병리학적 완전관해율을 41%에서 54%로 향상시킴을 증명하였다(213). 최근 발표된 BrighTNess 3상연구는 Paclitaxel 단독, paclitaxel + carboplatin 병합, paclitaxel + carboplatin + veliparib의 병합을 비교한 연구이다(214). 본 연구에서 Veliparib 투여는 pCR에 대한 영향은 없었으나, Paclitaxel에 carboplatin을 병합할 경우, paclitaxel 단독에 비하여 병리학적 완전관해율 비율은 58% 대 31%로 우수함이 확인되었다. 또한 본 연구가 분석하기로 목표한 일차 목적(primary endpoint)는 아니었으나 최근 보고된 4.5년 추적 관찰 데이터에서, paclitaxel에 carboplatin을 병합한 환자는 paclitaxel 단독에 비해 EFS가 hazard ratio 0.57 (95% CI 0.36-0.91, $p=0.02$)로 개선하는 것으로 나타나, carboplatin은 추가가 재발율을 감소시키는 데에도 효과가 있을 수 있음을 시사하였다. 단, 생식세포 *BRCA* 돌연변이가 있는 환자의 경우, carboplatin을 추가하는 것이 병리학적 완전관해율의 상승을 보여주었으나, 통계적 의미는 없었다(50% vs. 41%). Platinum 제제를 추가한 임상연구를 대상으로만 메타분석에서, platinum 약제의 추가는 병리학적 완전관해율을 37.0%에서 52.1%로 향상시킴을 확인했다(215). 그러나 생식세포 *BRCA* 돌연변이에 따른 의미 있는 병리학적 완전관해율의 차이는 없었다. 하지만 아직 carboplatin에 의한 장기생존 개선을 일차 목적으로 삼고 이를 입증한 확정적인 전향 임상연구 결과는 없는 상태로, 현재로서는 선행항암화학요법에서 platinum 제제를 추가하는 것을 표준 치료로 정립하려면 현재 진행 중인 전향적 다기관 연구의 장기 생존 결과를 기다려 볼 필요가 있다(LE 1A, GR A). 다만, 수술을 위해서 빠른 반응이 필요한 경우와 임상적으로 예후가 나쁠 것으로 보이는 경우에는 platinum 제제를 선행항암화학요법에 추가할 수 있다(LE 1, GR A).

나. Anti-PD-1/PD-L1 면역관문억제제

최근의 연구들을 통해 고위험(stage II-III) 삼중음성유방암의 선행항암화학요법과 수술 후 보조항암화학요법에 Anti-PD-1/PD-L1 면역관문억제제를 추가하는 것이 병리학적 완전관해율을 상승시키며, EFS를 유의하게 개선하는 것으로 보고되어 Anti-PD-1/PD-L1 + 세포독성 항암치료가 새로운 표준치료로 제시되고 있다. KEYNOTE-522 임상시험은 II-III기 삼중음성유방암 환자에서 Paclitaxel-carboplatin과 후속 Anthracycline 선행항암화학요법을 기본으로 하여 Pembrolizumab 또는 위약을 추가했을 때 병리학적 완전관해율과 EFS를 비교한 3상 임상연구이다. 본 연구에서 Pembrolizumab은 선행항암화학요법과 병합되어 3주간격 8회 투여되었고, 수술 후 보조요법 단독으로 3주간격 9회 투여되었다. 본 연구에서 Pembrolizumab을 선행항암화학요법에 추가했을 때 병리학적 완전관해율의 상승(64.8% vs. 51.2%, $p<0.001$)이 보고되었으며, PD-L1 양성인 환자나(68.9% vs. 54.9%) PD-L1 음성인 환자에서(45.3% vs. 30.3%) 모두 병리학적 완전관해율의 상승이 보고되었다(216). 또한 후속 생존관찰연구에서 3년 EFS도 Pembrolizumab투여군에서(84.5%) 위약 군보다(76.8%) 통계적으로 유의하게 더 우월한 것으로 나타났다(HR 0.63, 95% CI, 0.48 to 0.82; $P<0.001$) (217). 전체 생존

을 (OS)는 추적관찰 기간이 아직 짧지만, 3년 전체 생존율은 pembrolizumab 군에서 (89.7%) 위약군보다(86.9%) 높게 나타났으며, 추가 추적 관찰이 필요한 상태이다. 안전성 측면에서 Pembrolizumab의 추가가 임상적으로 유의한 항암화학요법 독성 증가를 일으키지는 않았지만, Pembrolizumab 군이 위약군보다 면역관련부작용으로서 갑상선기능저하증 (15.1% 대 5.7%), 갑상선기능항진증 (5.2% 대 1.8%) 심각한 피부 반응 (5.7% 대 1.0%) 등이 더 높게 나타났으며, 면역관련 부작용으로 나타난 pulmonary embolism과 autoimmune encephalitis로 사망 환자가 2명 (전체 환자의 0.3%) 발생했으므로, Pembrolizumab 사용시 면역 관련 부작용을 진단, 치료하는 것이 필요하며 수술 전 내분비 관련 부작용에 대해 재평가가 필요하다. 또 이와 독립적으로 진행된 IMPassion 031 3상 임상 연구에서도 삼중음성유방암 환자의 nab-paclitaxel → doxorubicin plus cyclophosphamide 선행항암화학치료에 atezolizumab을 추가하였을 때 PD-L1 발현에 상관없이 병리학적 완전관해율을 높이는 것으로 보고되었다(58% vs. 41%, $p=0.0044$)(218). KEYNOTE-522 연구 결과를 종합했을 때, stage II-III 고위험 삼중음성유방암에서 선행항암화학치료에 Pembrolizumab을 병합하는 요법이 pCR과 EFS를 개선하기 위해 권장된다. 단, 아직 Pembrolizumab 병합요법에 관련한 전체 생존기간의 개선 여부는 장기적인 추적 관찰이 필요하다. 또한 pembrolizumab 사용 시 발생 가능한 면역 관련 부작용을 고려하여 치료 방향을 결정해야 할 것으로 생각되며 pembrolizumab을 사용하기 어려운 경우 carboplatin 병합 선행항암화학요법을 BrightNess 연구 등을 통해 고려할 수 있다. 보조항암화학요법 측면에서, KEYNOTE-522 연구에서는 수술 후 capecitabine, olaparib 사용을 허락하지 않았기 때문에 non-pCR환자에서 보조요법으로서 1) capecitabine, 2) Pembrolizumab, 3) 또는 두 약제의 병합요법 중 어떤 방법이 더 우월하거나 열등한지는 임상결과가 없는 상태이다.

유방암의 수술 전 항암화학요법	근거 수준	권고 등급	참고문헌
수술 전 항암화학요법에 의한 병리학적 완전관해는 생존율을 향상시키는 예후 인자로 사용될 수 있다.	1	A	[87, 183, 184]
수술 후 보조전신요법에서와 같이 taxane을 포함한 요법이 생존율의 우위를 보이므로 수술 전 항암화학요법에서도 taxane을 추가한 다양한 요법이 권장된다.	2	A	[189, 191, 194, 195]
HER2 양성 유방암 환자에서 선행항암화학요법을 시행할 때 trastuzumab과 항암화학요법의 복합요법을 사용해야 하며 pertuzumab을 추가하여 병리학적 완전관해율을 높이는 것을 고려할 수 있다.	1	A	[204-206]
수술 전 항암화학요법 2~3회를 마친 후에는 반드시 임상평가, 영상검사를 통한 반응평가를 실시해야 한다. 반응평가에 따라 계획된 항암화학요법을 지속할 것인지 새로운 요법으로 바꾸거나 국소치료를 먼저 시행할지 결정하여야 한다.	2	A	[193-195, 200, 201, 209]
stage II-III 고위험 삼중음성유방암에서 선행항암화학치료와 Pembrolizumab의 병합요법이 병리학적 완전관해율을 높이고 무사고생존기간 (EFS)을 개선하기 위해 추천된다	2	B	[216, 217]

2) 선행 내분비요법

호르몬수용체 양성인 폐경 전 여성에서의 수술 전 선행 내분비요법에 관한 연구는 매우 제한적인 상태이며 GnRH agonist와 letrozole의 병합요법에서 3% 병리학적 완전관해와 42%의 유방보존술의 결과를 나타낸 보고가 있다(219). 폐경 후 여성의 수술 전 내분비치료에 대한 여러 연구들은 tamoxifen + anastrozole, anastrozole과 tamoxifen, 혹은 tamoxifen과 letrozole사이에서 반응율과 유방보존율을 비교하였으며, anastrozole 단독 혹은 letrozole 단독 요법이 유방보존율과 객관적 반응률에서 우수한 성적을 보여주었다(220, 221). 이러한 연구를 토대로 수술 전 선행내분비요법으로써 아로마타제억제제는 호르몬수용체 양성인 폐경 후 여성의 치료법으로 선택할 수 있으며, 수술 전 선행 내분비요법의 적절한 기간은 4~6개월이 권장되고, 항암화학요법과 아로마타제억제제를 동시에 투여하는 것은 바람직하지 않다(194, 195) (LE 2, GR A). 이에 더하여 최근 CDK4/6 inhibitor와 내분비치료의 병합 선행요법이 임상연구에서 시도되고 있으며, CORALLEEN 2상 임상연구에서 6개월의 ribociclib + letrozole 병합 선행 내분비요법과 doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel 선행항암화학요법을 비교하였을 때, 두 요법이 수술 시에 동등한 수준의 낮은 risk-of-relapse (ROR) 점수를 나타냄이 보고되었다(Low ROR의 비율: ribociclib군 46.9% vs. 선행 항암화학요법군 46.1%) (222).

수술 전 내분비요법	근거 수준	권고 등급	참고문헌
수술 전 항암요법으로서 아로마타제억제제는 호르몬수용체 양성인 폐경 후 여성의 치료법으로 선택할 수 있으며, 수술 전 선행 내분비요법의 적절한 기간은 4~6개월로 권장되고, 항암화학요법과 아로마타제억제제를 동시에 투여하는 것은 바람직하지 않다.	2	A	[194, 195]

2.3.3. 수술 후 보조 전신치료

EBCTCG분석에 따르면 보조항암화학요법과 보조 내분비요법이 재발과 사망을 줄이는 효과를 모든 연령군에서 보여주었다. 그래서 나이와 상관없이 수술 후 보조 전신요법을 고려해야 한다(223, 224)(LE 1, GR A). 보조 전신요법의 사용을 결정할 때에는 국소 치료만을 했을 때 재발의 위험, 보조치료로 얻을 수 있는 효과 정도, 치료의 독성, 동반 질환 등을 고려해야 하며, 결정하는 과정에서 의료진과 환자의 협의가 필요하다(225, 226) (LE 1, GR A).

1) 보조 항암화학요법의 원칙과 종류

보조 항암화학요법은 조직형, 호르몬수용체 및 HER2 과발현 여부와 림프절 침범 여부에 따라 결정하는 것을 권장한다. 항암화학요법과 내분비요법은 동시에 투여하지 않고 순차적으로 투여한다. CMF와 방사선요법은 동시에 시행 가능하나 특별한 경우를 제외하면 모든 다른 항암화학요법은 방사선치료에 선행되어 시행된다. 또한 보조 항암화학요법을 시행할 때 생존율 향상을 위해 가능하면 표준 용량을 유지하도록 권장한다(227).

유방암에서 보조항암화학요법에 대하여 최초로 시행된 무작위 연구는 수술 후 CMF 보조항암화학요법이 치료실패율을 유의하게 낮추는 것을 입증했다(228). Doxorubicin과 cyclophosphamide를 4주기 투여하면 CMF 항암화학요법을 6주기 시행한 것과 동등한 효과를 얻을 수 있다(229, 230) (LE 2, GR A). Doxorubicin 또는 cyclophosphamide의 용량을 표준용량보다 증가시켜서 얻을 수 있는 이점은 없다(231). NSABP B-36연구에서 림프절 음성 유방암에서 AC 4주기와 FEC-100 6주기를 비교했고 양 군간의 무병생존기간과 전체 생존기간의 차이가 없었지만 독성은 FEC-100요법이 높았고, 삶의 질의 저하와 항암 후 무월경의 빈도 역시 높았다(232). 림프절 양성 유방암에서 고용량 epirubicin에 기반한 CEF요법은 CMF 요법에 비하여 무병생존율을 향상시켰으며, 두 가지 epirubicin 용량을 비교한 FASG-05 연구에서는 고용량 epirubicin 기반 FEC-100 요법에서 유의한 생존율의 향상이 관찰되었다(233, 234).

수술 후 보조요법으로 taxane의 역할에 대하여도 다양한 연구가 시행되었다. 림프절 양성 유방암에서 FEC 요법에 docetaxel 또는 paclitaxel을 순차적으로 투여하는 요법은 FEC단독보다 생존율의 향상을 보여주었다(235, 236). 여러 3상 연구들에서 Taxane을 anthracycline-based 요법에 추가하는 것이 림프절 양성 유방암의 임상경과를 향상시킬 수 있음이 증명되었고(237-242) (LE 1, GR A), 고위험 림프절 음성에서도 재발의 위험을 낮추었다(243). EBCTCG 메타분석에서 역시 고정된 용량의 anthracycline 포함요법을 투여하는 경우에 4주기의 taxane을 추가하는 경우 유방암으로 인한 사망률이 유의하게 감소하였다(RR 0.86, $p=0.0005$) (223). The Eastern Cooperative Oncology Group E1199 연구에서는 AC 항암화학요법 이후 투여하는 paclitaxel 또는 docetaxel의 스케줄을 비교하였다. 12년 추적 결과에서 paclitaxel 매주 요법과 docetaxel 3주 요법이 paclitaxel 3주 요법에 비해 무병생존기간의 의미 있는 연장을 보여주어, AC 4주기 이후 순차적으로 투여하는 경우 paclitaxel 매주 요법 또는 docetaxel 3주 요법이 권고된다(244) (LE 1, GR A). 특히 삼중음성유방암에서 paclitaxel 매주 요법이 무병생존기간과 전체생존율을 의미 있게 연장하였다(245). USON 9735연구는 docetaxel과 cyclophosphamide의 복합요법과 doxorubicin과 cyclophosphamide(AC)을 비교하였으며, TC요법에서 의미 있게 높은 무병생존율의 향상을 보여주었다(246, 247) (LE 2, GR A).

CALGB 9741연구는 용량집중 항암화학요법과 표준 순차적 항암화학요법을 동시에 비교한 연구로 용량집중 요법은 생존율을 향상시켰다(239) (LE1 GR B). 용량집중 항암화학요법은 메타분석에서도 무병생존율(HR, 0.84; 95% CI, 0.77 - 0.91; $p<0.0001$)뿐 아니라, 전체생존율(HR, 0.86; 95% CI, 0.79 - 0.93; $p=0.0001$)을 유의하게 향상시키는 것으로 보고되었다(248). 같은 용량을 사용한 임상연구만을 메타분석해도, 용량집중 항암화학요법은 생존율을 유의하게 향상시켰으며, 항암치료 관련 부작용도 증가시키지 않았다(248). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)에서 26개 연구를 대상으로 시행한 메타분석 결과에서도 용량집중 항암화학요법은 10년 재발율을 대조군 대비 31.4%에서 28.0%로(RR 0.86, 95% CI 0.82-0.89; $p<0.0001$), 10년 유방암 사망률을 21.3%에서 18.0%로(RR 0.87, 95% CI 0.83-0.92; $p<0.0001$) 유의하게 낮추었다(249). 따라서 예방적 G-CSF보조가 동반된 용량집중 항암화학요법이 생존율 향상의 측면에서는 선호되며 부작용의 위험을 고려하여 결정할 수 있다(LE 1, GR A).

• 고령 유방암 환자의 항암화학요법

70세 미만의 모든 연령군에서 항암화학요법은 권장될 수 있다(223, 224). 수술 후 항암화학요법의 이점은 50세 미만의 여성에서 가장 현저하며, 그 이상에서는 연령 증가에 따라 감소한다. 70세 이상인 환자의 경우에는 수술 후 항암화학요법에 대한 임상시험 자료가 드물기 때문에 일반적인 진료지침을 내리기 어렵지만, CALGB 49907 연구에서 AC나 CMF 표준요법보다 capecitabine으로 치료받은 환자들의 성적이 더 열등하였고, 특히 ER음성 유방암 환자에서 차이를 보여 노인 유방암 환자에서도 젊은 유방암환자와 동일한 표준요법을 시행하는 것이 추천됨을 시사하는 근거를 제시하였다(250). USON 9735연구에서도 65세부터 75세까지의 환자가 포함되었고 docetaxel과 cyclophosphamide(TC) 요법이 doxorubicin과 cyclophosphamide(AC) 보다 의미 있게 높은 무병생존율을 보여주었다(246). 또한 수술적 절제를 시행 받은 70-80세 HER2 양성 유방암 환자를 대상으로 trastuzumab 단일요법과 trastuzumab과 항암화학치료의 병합요법을 비교한 무작위 배정 공개 임상시험에서, 3년 DFS가 trastuzumab 단일요법군 85.9%, trastuzumab/항암치료 병합요법군 93.8%(HR 1.36, 95% CI 0.72-2.58; p=0.51)로 보고되어 trastuzumab 단일요법의 비열등성을 입증하지 못하였다(251). 이를 바탕으로 70세 이상인 환자의 전신적 보조요법은 표준요법을 시행함이 원칙이되, 동반 질환과 전신상태 등을 고려하여 개별적으로 결정해야 한다(224).

조기 및 국소진행성 유방암의 수술 후 항암화학요법	근거 수준	권고 등급	참고문헌
Anthracycline-based요법에 Taxane을 추가하는 것은 효과를 향상시키는 것이 확인되어 환자의 재발 위험성을 고려하여 사용할 수 있다.	1	A	[237-242]
AC요법 후 순차적으로 Taxane요법을 사용할 때 Paclitaxel 매주 요법과 docetaxel 3주 요법이 paclitaxel 3주 요법보다 선호된다.	1	A	[244]
용량집중 항암요법은 유의하게 생존율을 향상시켰으므로 부작용을 고려하여 사용할 수 있다.	1	A	[248, 249]

2) 예후가 양호한 조직형의 유방암의 보조 전신요법

관상 암종(tubular carcinoma), 점액성 암종(mucinous carcinoma) 등 양호한 조직학적 아형의 침윤암에서 림프절 침범이 없거나 2 mm 미만의 림프절 침범이 있고, 종양의 크기가 1 cm 미만인 경우에는 보조 전신요법이 필요 없으며, 1 cm 이상 3 cm 미만인 경우에는 호르몬수용체 양성이면 내분비요법을 고려할 수 있고, 3 cm 이상이면 내분비요법을 시행해야 한다. 종양의 크기에 상관없이 림프절 침범이 2 mm 이상 있으면 내분비요법에 항암화학요법을 고려할 수 있다(LE 2, GR A). 호르몬수용체가 재검 후에도 음성일 경우 일반적인 조직형(ductal, lobular, mixed or metaplastic등)에 준한 항암화학요법을 고려해 볼 수 있다(252) (LE 2, GR A).

예후가 양호한 조직형 유방암의 수술 후 항암화학요법	근거 수준	권고 등급	참고문헌
예후가 양호한 조직학적 아형의 침윤암에서 림프절 침범이 없거나 2 mm 미만의 림프절 침범이 있고, 종양의 크기가 1 cm 미만인 경우에는 보조 전신요법이 필요 없으며, 1 cm 이상 3 cm 미만인 경우에는 호르몬수용체 양성이면 보조 내분비요법을 고려할 수 있고, 3 cm 이상이면 보조 내분비요법을 시행해야 한다. 종양의 크기에 상관없이 림프절 침범이 2 mm 이상 있으면 보조 내분비요법에 보조 항암화학요법을 고려할 수 있다.	2	B	[252]

3) 호르몬수용체 양성인 유방암의 보조 내분비요법

모든 유방암 환자는 ER, PR 발현 여부를 검사해야 하며, 이 중 하나가 양성인 경우에는 환자의 나이, 겨드랑이 림프절 전이 여부, 보조항암화학요법 여부, HER2 과발현 유무 등에 관계없이 보조 내분비요법을 시행한다(253, 254) (LE 1, GR A).

크기가 0.5 cm 이하이고 림프절 침범이 없는 경우에는 수술 후 예후가 매우 좋으므로 경우에 따라서는 보조 내분비요법을 생략할 수도 있겠으나, 타목시펜이 ER 양성인 환자에서 반대편 유방의 이차암 발생 위험을 감소시키므로 보조 내분비요법의 시행을 권장한다.

가. 폐경 전 여성 유방암에 대한 내분비요법

호르몬수용체 양성인 폐경 전 여성에서는 타목시펜을 하루에 20mg 경구 투여하는 것을 우선적으로 고려하고 사용기간은 최소 5년을 권장한다(224, 253) (LE 1, GR A). SOFT, TEXT 연구 결과에서 타목시펜에 난소억제요법을 추가하는 경우가 타목시펜 단독으로 사용하는 경우와 비교해서 무병생존율과 전체 생존율의 의미 있는 향상을 보여주었으며, 난소억제요법으로 폐경을 유도하고 아로마타제억제제를 투여하는 경우 무병생존율의 향상을 보여 폐경 전 상태인 여성에게 5년간 난소억제요법으로 폐경을 유도하고 타목시펜이나 아로마타제억제제를 함께 사용할 수 있다(255-257) (LE 1, GR A). 난소억제요법의 이득은 재발의 고위험군으로 항암치료를 필요로 하거나 그외 임상-병리학적인 재발의 위험도가 높을수록(35세 이하, 높은 종양등급, N2 이상 등) 크나 난소억제요법으로 발생할 수 있는 부작용과 이득, 약물 순응도 등을 고려해서 결정할 수 있다(258, 259) (LE 1, GR A).

타목시펜을 5년 동안 사용하면서 폐경이 되었을 경우에는 아로마타제억제제로 교체하여 5년 더 치료할 수 있으며(LE 1, GR A), 또는 ATLAS 연구 결과를 근거로 하여 폐경 유무와 상관없이 타목시펜을 5년 더 사용함으로써 10년 동안 내분비요법을 지속할 수 있다(260). 아로마타제억제제는 난소가 기능하는 여성에서 효과가 없으므로 이 그룹의 환자에서 아로마타제억제제 치료를 고려할 때에는 혈중 LH, FSH 및 estradiol 농도를 3~6개월 간격으로 반복해서 확인해야 한다(261).

타목시펜 대사 과정에 영향을 주는 인자들에 의해 혈중 endoxifen 농도가 달라질 수 있다는 연구 결과

들이 최근에 증가하고 있는데, CYP2D6 효소 기능 저해제(bupropion, paroxetine, fluoxetine)와 유전자다형성(SNP)이 대표적인 것들이다(262-264). 그러나 현재까지의 결과로는 이 유전자의 SNP가 타목시펜 치료를 받는 환자들의 장기 치료 결과에 대한 영향이 확실하게 알려져 있지 않고 검사의 접근성 문제 때문에 타목시펜 치료 전에 유전자 검사는 권장되지 않는다(265-267). 그러나 타목시펜을 복용하는 환자에서는 약물 상호 작용을 일으킬 수 있는 SSRI를 포함한 약제들을 가능하면 다른 대체 약제로 교체하여 투여할 것을 권한다(268).

폐경 전 환자에서 GnRH agonist와 아로마타제억제제를 병합 투여하는 경우, zoledronic acid를 투여하면 무병생존 기간이 유의하게 연장되는 효과가 보고된 바 있고, 골밀도 손실이 지연되며 치료 중단 후 골밀도 회복에도 도움이 되는 효과가 있다(269, 270) (LE 2, GR A).

나. 폐경 후 여성 유방암에 대한 내분비요법

일반적으로 다음 중 하나의 경우에 해당하는 경우 폐경 후 상태로 정의할 수 있다.

- 양측 난소절제술을 시행한 경우
- 60세 이상의 여성
- 60세 미만인 경우, 항암제, 타목시펜 등의 치료없이 12개월 이상 무월경 상태이거나, 난소기능억제제 투여 중이면서 FSH와 E2가 폐경 후 범위에 있을 때

타목시펜을 복용중인 60세 미만의 여성에서는 FSH와 E2가 폐경 후 범위에 있을 때 보조 항암제 치료 시작 시점에 폐경 전 여성이라면, 항암제 치료 후 폐경 상태는 무월경으로 판단할 수 없다. 따라서, 치료에 의한 무월경 상태의 환자는 FSH와 E2를 정기적으로 추적한 후에 폐경이 확인된 경우에만 아로마타제억제제를 투여할 수 있다.

호르몬수용체 양성인 폐경 후 여성에서는 아로마타제억제제를 일차적으로(up-front therapy as initial adjuvant) 권장하고 있다(LE 1, GR A). 아로마타제억제제를 처음부터 타목시펜 대신 5년간 투여하면 국소 재발, 반대편 유방암 발생 및 원격전이 위험을 낮추는 것으로 알려져 있으나, 전체 생존율에는 차이가 없다(271-273). 다른 방법으로는 타목시펜을 2~3년간 복용 후 아로마타제 억제제로 변경하여 총 5년간 투여하거나(순차요법, switch therapy as sequential with tamoxifen)(273-278) (LE 1, GR A), 타목시펜을 5년간 사용한 뒤 아로마타제억제제를 5년 더 사용하는 방법(연장요법, extended therapy)등이 있다(279, 280) (LE 1, GR A). 아로마타제억제제 사용 전 타목시펜의 적절한 투여 기간에 대한 비교 연구는 아직 없기 때문에 그 기간을 단정 지을 수는 없으나, 타목시펜을 2~3년 유지해 온 환자에서는 아로마타제억제제로 전환할 것을 권한다(LE1, GR A). ATLAS 연구 결과를 근거로 타목시펜을 5년 사용한 후에 같은 약제로 계속 10년까지 더 투여하는 것도 가능하지만 아직까지 아

로마타제억제제로 변경하는 것과 비교하여 어느 방법이 더 효과적인가에 대해서는 연구 결과가 없다. 타목시펜과 아로마타제억제제 사용의 선택은 각 약제들의 이점과 부작용에 대해 환자와 상의한 후 결정하는 것이 바람직하다. 그러므로, 아로마타제억제제의 사용이 금기인 여성이거나 사용에 적합하지 않은 경우에는 타목시펜을 5년간 투여하는 것을 권장하며, 이 경우에도 선택적으로 타목시펜을 10년 동안 사용할 수 있다(258, 268, 281, 282) (LE 1, GR A).

지금까지 아로마타제억제제를 5년 이상 유지하는 것은 권장되지 않았다. 최근 수술 후 보조 내분비요법으로 초기에 아로마타제억제제를 포함하는 요법으로 5년을 사용 후 추가적인 아로마타제 억제요법을 연장하여 최장10년까지 사용하는 요법에 대한 연구 결과가 보고되었고 일부 결과에서 무병생존율의 향상을 보이는 경향을 보여주었지만 그 차이가 크지 않고 전체생존율의 향상을 보여주는 결과는 없었다(283-287). 하지만 유방암의 장기간의 재발가능성을 고려하였을 때, 연구결과에서 2차 유방암의 감소 효과를 보여주었으므로 재발 위험이 높은 환자에서 아로마타제억제제를 10년까지 연장하여 투여하는 것을 고려할 수 있으며 개인에 따라 재발률 감소의 이득과 내약성, 부작용을 고려하여 결정해야 한다(288) (LE 2, GR A).

골다공증의 위험도를 감소시키기 위하여 아로마타제억제제 사용 전 골밀도(bone mineral density)를 측정하는 것이 권장되며 필요한 경우 적절한 신체적 운동과 calcium 제제, vitamin D를 투여하고 추가로 zoledronic acid를 투여할 수 있다(289-293) (LE 2, GR A). ABCSG-18 연구에서는 보조 내분비요법으로 아로마타제억제제를 복용하는 폐경 후 여성에서 denosumab 60mg을 6개월마다 피하 주사하는 경우 임상적 골절의 발생을 유의하게 지연시켰다(294).

다. 보조요법으로 CDK4/6 inhibitor 병합요법

전이성 유방암의 1차 치료로 내분비요법 + CDK4/6 inhibitor 병합요법이 확립된 이후, 수술 후 보조 전신치료로서 내분비요법 + CDK4/6 inhibitor 병합요법으로 재발율을 줄이려는 임상연구들이 진행되었다. MonarchE 연구는 호르몬수용체 양성 HER2 음성 유방암으로 수술받은 환자 중 1) 4개 이상의 림프절 침범이 있거나, 2) 림프절 1-3개 양성이며 고위험 인자를 가진[Tumor size 5 cm 이상 또는 histologic grade 3] 환자, 3) 그리고 림프절 1-3개 양성이며 중간 위험 인자를 가졌으나[tumor size <5 cm, grade <3] Ki67 지수가 $\geq 20\%$ 인 환자를 대상으로 진행되었다(환자 코호트 1은 1번/2번 기준, 코호트 2는 3번 기준). 이 환자들에게 보조 내분비요법에 추가로 abemaciclib을 2년간 투여한 결과, 보조 내분비요법 단독군에 비하여 4년 무침습적질병생존율(invasive DFS)을 79.4% 대비 85.8%로 향상시켰다(중간 추적기간 42개월, HR 0.664; 95% CI 0.578-0762; $p < 0.0001$) (295). 또한 4년 무원격전이생존율(distant relapse free survival rate) 82.5% 대비 88.4%로 향상시켰다(295). MONARCHE 연구가 첫 보고 이후 42개월 추적 관찰에서도 abemaciclib 병합치료의 지속적인 재발 예방 효과를 입증하였으나, 추후 장기간 추적관찰 결과와 전체 생존기간(overall survival) 개선 결과에 대한 관찰이 필요하다. 또한,

임상연구에서 코호트 2에 해당하는 림프절 1-3개 양성이며 중간 위험 인자를 가졌으나 Ki67지수가 $\geq 20\%$ 인 환자 군은 전체 환자의 9%만 포함되었으므로 이 환자 군 결과 해석에는 주의가 필요하다고 하겠다. 반대로, 2-3기 환자를 대상으로 보조 내분비요법에 palbociclib 2년 투여를 추가한 PALLAS 연구에서는 3년 무침습적질병생존율에 유의한 차이를 보이는데 실패하여(296), 상반된 연구 결과를 보였다. 또한 (295) 또 다른 CDK4/6 inhibitor인 ribociclib의 보조요법으로서의 역할을 연구한 NATALEE 연구 결과를 기다려야 하겠다.

유방암의 수술 후 내분비요법	근거 수준	권고 등급	참고문헌
원발 종양의 호르몬수용체 ER, PR 발현 여부를 검사해야 하고, ER 또는 PR 양성인 경우 환자의 나이, 거드랑이림프절 전이 여부, 수술 후 항암화학요법 여부, HER2 유무 등에 관계없이 보조 내분비요법을 시행한다.	1	A	[224, 254]
호르몬수용체 양성인 폐경 전 여성에서는 타목시펜의 사용을 우선적으로 고려하고 사용 기간은 최소 5년을 원칙으로 한다.	1	A	[253, 297]
재발의 고위험군인 경우에는, GnRH agonist 와 같은 난소억제요법을 아로마타제억제제나 타목시펜에 병합하여 사용할 수 있다.	1	A	[255-257, 260, 297-300]
타목시펜 5년간 투여한 후 폐경이 되는 경우 아로마타제억제제를 5년 더 투여하거나 또는 타목시펜을 5년 더 사용할 수 있다.	1	A	[260, 279, 280]
호르몬수용체 양성인 폐경 후 여성에서는 아로마타제억제제를 우선적으로 고려할 수 있다. 아로마타제억제제를 처음부터 타목시펜 대신 5년간 투여하거나(선행요법, upfront therapy as initial adjuvant), 2~3년간 타목시펜을 투여한 후 아로마타제억제제를 투여하거나(순차요법, switch therapy as sequential with tamoxifen), 타목시펜을 5년간 사용한 뒤 아로마타제억제제를 투여하는 방법(연장요법, extended therapy) 등이 있다.	1	A	[271-278]
재발 위험이 높은 폐경 후 여성에서 아로마타제억제제를 10년까지 연장하여 투여하는 것을 고려할 수 있다.	2	A	[283-288]
골다공증의 위험도를 감소시키기 위하여 아로마타제억제제 사용 전 골밀도 검사가 권장되며 필요한 경우 적절한 신체적 운동과 calcium 제제, vitamin D 및 zoledronic acid의 투여를 고려할 수 있다. 호르몬치료의 기간은 5년에서 10년이 권장된다.	1	A	[289-293]
호르몬수용체 양성 HER2 음성 유방암으로 수술 받은 환자 중 4개 이상의 림프절 침범이 있거나, 림프절 1-3개 양성이며 고위험 인자를 가진[Tumor size 5cm이상 또는 histologic grade 3] 환자에서는 Abemaciclib과 내분비요법 병합 치료를 재발율을 줄이기 위해 고려할 수 있다.	1	A	[295, 301, 302]

4) 호르몬수용체 양성 유방암에서 재발 위험도 예측과 전신요법의 선택

가장 강력한 예후인자는 나이, 동반질환, 종양의 크기, 겨드랑이림프절 전이 개수와 HER2 발현 유무라고 할 수 있다. 이와 같은 예후인자의 분석에 기반한 모델이 재발이나 전체 생존기간을 예측할 수 있도록 고안되어 수 년 전까지 쓰이기도 했다(226, 303)(www.adjuvantonline.com, www.predict.nhs.uk).

호르몬수용체 양성/HER2 음성이면서 림프절 침범이 N2-3 인 경우 보조 내분비요법과 함께 보조항암화학요법의 대상이다(LE 1, GR A). 호르몬수용체 양성/HER2 음성인 경우 폐경 여부와 관계없이 종양의 크기가 0.5 cm 이하이고 림프절 침범이 없는 경우 보조 내분비요법을 권장한다. N1 인 경우 폐경 여부 및 gene expression assay 결과에 따라 보조 항암화학요법을 결정하며 보조 내분비요법의 대상이 된다.

최근 원격 재발, 국소 재발 또는 생존 등의 예후를 예측하기 위한 유전자분석에 기반한 모델이 개발되어 호르몬수용체 양성, HER2 음성 조기 유방암에서 보조 전신요법을 결정하는 데에 사용하고 있다. 대표적인 것으로 21-gene RT-PCR assay (Oncotype Dx)가 있으며, TAILORx 연구에 근거하여 호르몬수용체 양성, HER2 음성, 림프절 전이가 없는 조기 유방암의 경우 재발 위험성과 보조항암화학요법의 반응을 예측할 수 있어 특히 종양의 크기 0.5cm이 넘는 경우 보조항암화학요법 결정에 사용되고 있다(79, 304-312) (LE 1, GR A). MINDACT 연구에 따르면 호르몬수용체 양성, HER2 음성 유방암에서 임상적 고위험군에 해당하는 림프절 전이가 0-3개인 환자의 경우 70-gene signature assay (MammaPrint)를 시행하여 5년 또는 10년 후 전신전이의 고위험군과 저위험군으로 분류함으로써 보조 항암치료 시행여부를 결정하는데 도움을 줄 수 있다. 다만 MINDACT 연구에서 임상적으로 저위험군으로 분류되는 경우에는 그 자체만으로 항암제치료의 이득이 없었기 때문에 MammaPrint사용의 대상이 아니다(78, 313-315) (LE 2, GR B). 또한 TAILORx 연구에서 Oncotype DX로 측정된 재발점수가 16-25인 경우 추가적인 보조항암화학요법의 이득이 전반적으로는 보이지 않았으나 50세 이하의 여성에서는 항암화학요법의 추가적인 이득이 있었고(316), MINDACT 연구의 장기간 추적관찰 결과에서도 임상적으로 고위험군이면서 MammaPrint 결과 저위험군으로 분류되는 경우 보조항암화학요법을 추가로 시행하거나 하지 않았을 때 8년 무원격전이 생존율이 50세 이상에서는 90.2%와 90.0%로 추가적인 항암화학요법의 이득이 없어 보였으나, 50세 이하에서는 항암화학요법을 시행한 경우 8년 무원격전이 생존율이 93.6%로 보조 내분비요법만을 시행한 경우의 88.6%와 비교하여 약 5%의 차이를 보였다(317). 이러한 차이는 폐경 전 여성에서 항암화학요법이 폐경을 유도하는 효과에 의한 것으로 해석되기도 하지만, 항암화학요법과 ovary function suppression을 직접적으로 비교한 연구는 없어 해석에 유의가 필요하다. 이러한 세부 분석 결과를 고려하면 50세 이하의 여성에서는 Oncotype DX 또는 MammaPrint 결과를 적용하여 항암화학요법을 생각하고 내분비요법만을 시행하기로 결정할 때 주의가 필요하다. 림프절 전이가 N1으로 확인된 경우, RxPONDER 연구 결과에 따르면 recurrence score (RS) 25 점 이하인 폐경 후 여성의 경우에는 보조항암화학치료 없이 보조 내분비요법을 고려할 수 있으나(LE 1, GR A), 폐경 전 여성의 경우 보조항암화학치료 및 보조 내분비요법을 모두 받는 것이 invasive disease free survival을 89%에서 93.9%로 향상시키는 결과를 보였다. 다만 iDFS의 향상이 항암화학치료로 인한 것인지, 아니면 2차적인 ovarian function suppression의 영향인지는 확실하지 않다. 이에 폐경 전 여성의 경우 보

조 항암화학치료와 보조 내분비요법을 모두 고려하거나, ovarian function suppression과 보조 내분비요법을 병용할 것을 고려할 수 있다(LE 2, GR B). 다만 상기 기술된 multigene assay의 경우 multinational, phase III 연구이며 국내 유방암 환자를 대상으로 개발된 assay가 아닌 점을 고려하여 결과 해석 및 처방에 주의를 요한다. 국내에서 개발된 multigene assay는 데이터베이스에 기반한 후향적 분석이 진행되었으나 추후 전향적 분석 및 이를 이용한 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

이외 EndoPredict는 호르몬수용체 양성, HER2음성, 림프절 전이가 없는 경우 12개 gene risk score에 따라서 보조항암치료 결정에 사용할 수 있다(318-320) (LE 2, GR B). 유방암의 intrinsic subtype (luminal A, luminal B, HER2 enriched 그리고 basal-like)분류에 사용되는 PAM50 검사를 활용하여 호르몬수용체 양성, HER2 음성, 림프절 전이가 없는 유방암에서 risk of recurrence (ROR) score 및 다른 임상 인자들을 조합하여 보조 전신요법 결정에 사용할 수 있다(321-323) (LE 2, GR B). Breast Cancer Index는 호르몬수용체 양성, HER2 음성, 림프절 전이가 없는 유방암에서 보조 전신요법 결정에 사용할 수 있다(324-326) (LE 2 GR B). 종양 조직에서 urokinase plasminogen activator (uPA)와 plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) 발현에 따라서 호르몬수용체 양성, HER2 음성, 림프절 전이가 없는 유방암에서 보조 전신요법 결정에 사용할 수 있다(327) (LE 2, GR C).

호르몬수용체 양성/HER2 음성 유방암에서 재발 위험 예측과 보조항암화학요법의 선택	항암제 이득 예측	예후 예측	근거 수준	권고 등급	참고 문헌
호르몬수용체 양성/HER2 음성이고 림프절 음성인 경우 종양크기가 0.5 cm를 초과하면 21-gene RT-PCR assay (Oncotype DX) 검사를 통해 재발의 위험성과 추가적인 항암제의 이득을 예측할 수 있어 보조항암화학요법 시행 여부에 도움을 받을 수 있다.	가능	가능	1	A	[79, 304-312]
호르몬수용체 양성/HER2 음성이고 림프절 1-3개 양성이며 폐경 후 여성인 경우 21-gene RT-PCR assay (Oncotype DX) 검사를 통해 재발의 위험성과 추가적인 항암제의 이득을 예측할 수 있어 보조항암화학요법 시행 여부에 도움을 받을 수 있다.	가능	가능	1	A	
호르몬수용체 양성/HER2 음성이고 림프절 1-3 개 양성 (N1)인 폐경 전 여성의 경우 21-gene RT-PCR assay (Oncotype DX) 검사를 통해 재발의 위험성을 예측할 수 있다.	가능	가능	2	B	
림프절 음성이고 종양크기가 0.5cm를 초과하는 경우나 림프절 1-3개 양성인 경우 70-gene signature assay (MammaPrint) 검사를 통해 예후를 예측할 수 있어 보조항암화학요법 시행 여부에 도움을 받을 수 있다.	확인 불가	가능	1	A	[78, 313-315]

호르몬수용체 양성/HER2 음성 유방암에서 재발 위험 예측과 보조항암화학요법의 선택	항암제 이득 예측	예후 예측	근거 수준	권고 등급	참고 문헌
림프절 음성이고 종양크기가 0.5cm를 초과하는 경우나, 림프절 1~3개 양성인 경우 EndoPredict, PAM50 검사를 통해 예후를 예측하여 보조 항암화학요법 시행 여부에 도움을 받을 수 있다.	확인 불가	가능	2	B	[318-320] [321-323]
림프절 음성인 경우 종양크기가 0.5 cm를 초과하면 Breast Cancer Index 검사를 통해 예후를 예측하여 보조항암화학요법 시행 여부에 도움을 받을 수 있다.	확인 불가	가능	2	B	[324-326]

5) 호르몬수용체 음성이면서 HER2 음성인 유방암 (삼중음성 유방암)

림프절 침범이 있으면 종양의 크기에 상관없이 보조항암화학요법의 대상이다(LE1, GR A). 림프절 침범이 없고 종양의 크기가 0.5 cm 이하이거나 미세 침윤암의 경우 림프절 미세 전이가 있으면 보조항암화학요법을 고려할 수 있으며 (LE2, GR B), 종양의 크기가 0.6~1 cm인 경우 보조항암화학요법이 고려될 수 있다. 종양의 크기가 1 cm이 넘는 경우 보조항암화학요법이 시행되어야 한다(LE 1, GR A).

삼중음성 유방암만을 대상으로 하는 보조항암화학요법의 경우 PATTERN연구에서 paclitaxel과 carboplatin 병합요법 6주기를 CEF-T요법과 비교하여 5년 무질병생존율의 향상을 보인 바 있으며, 세부분 석에서는 *BRCA1/2* 또는 homologous recombination repair (HRR) 돌연변이를 가진 경우에 이러한 차이가 더 두드러졌다(328). 그러나 삼중음성 유방암에서 백금제제 포함 요법을 수술 후 표준요법으로 권고하기 위해서는 후속 연구 결과들을 더 지켜볼 필요가 있겠다.

6) HER2 양성 유방암

HER2 과발현이 동반된 유방암에서 기존의 보조항암화학요법에 추가로 trastuzumab을 1년간 투여한 군에서 무병생존율 또는 전체 생존율이 유의하게 향상되는 것을 보고한 NSABP B-31(329, 330), NCCTCGN 9831(329, 331), HERA(332), BCIRG 006(333, 334) 등의 결과들이 있다. 이를 근거로 하여, HER2 단백 과발현이나 유전자 증폭이 있으면서, 림프절 양성이거나 또는 림프절 음성이면서 종양의 크기가 1 cm 보다 큰 경우 항암화학요법과 함께 1년 동안 trastuzumab을 투여해야 한다(329, 332, 333) (LE 1, GR A). Trastuzumab 사용 시 심장 독성의 증가가 보고되고 있어(330, 335-337) (LE 1, GR A), 치료 전과 치료 중 3개월마다 적절한 평가가 병행되어야 한다(330, 337) (LE 4, GR C). Trastuzumab을 항암화학요법과 함께 투여하는 경우에는, trastuzumab은 심장 독성으로 anthracycline과 동시에 투여되어서는 안 된다(332, 334, 338). 따라서 anthracycline이 포함된 항암화학요법을 종료한 이후 trastuzumab투여를 시작하며 docetaxel 또는 paclitaxel과는 동시에 투여될 수 있다. NCCTG N9831연구에서는 중간분석에서

trastuzumab을 taxane과 동시에 투여하는 경우 taxane 종료 후 시작하는 것보다 질병진행의 위험을 25% 더 낮추는 것으로 나타났다(339). 따라서 HER2 양성 유방암에서 보조항암화학요법으로 anthracycline포함 요법과 taxane을 순차적으로 투여하는 경우 trastuzumab은 taxane과 동시에 투여를 시작하는 것이 권고된다(LE1, GR A). BCIRG006 연구는 HER2 양성 유방암에서 보조요법으로 기존의 AC-T요법에 trastuzumab을 병합한 요법과 anthracycline을 생략한 TCH요법을 비교하였고 5년째 무질병생존율이 TCH군에서 81%, AC-T와 trastuzumab 병합군에서 84%로 차이가 없었으나 증상을 동반한 심부전 발생율은 대조군 2.0% 대비 TCH군에서 0.4%로 유의하게 낮게 나타나 anthracycline에 의한 심독성의 위험성이 높거나, anthracycline을 견디기 어려울 것으로 판단되는 환자에서는 anthracycline을 제외한 해당 요법 사용을 고려할 수 있다(333).

수술 후 trastuzumab의 투여 기간을 1년 이하로 단축하여 1년과 비교한 3상 연구들이 다수 존재하는데, PERSEPHONE(340), PHARE(341), HORG(342)연구는 6개월, SOLD(343), FinHER(334) 연구는 trastuzumab 9주 투여를 1년과 비교하였다. 그러나 이 중에서 수술 후 trastuzumab 단축기간의 비열등성을 유의하게 입증한 연구는 PERSEPHONE와 FinHER 두 개 연구뿐이었고, 다수의 3상 연구에서 수술 후 trastuzumab 투여기간을 단축하는 것이 비열등하다는 것을 입증하지 못했다. 또한 HERA 연구에서는 수술 후 trastuzumab 1년 투여와 2년 투여를 비교했는데, 양군의 효과는 같은 반면 2년 투여 시 심장독성이 증가하는 결과를 보여주어 trastuzumab은 1년 간 투여해야 하며(344, 345) (LE 1, GR A). 수술 후 trastuzumab 투여기간을 6개월로 단축하는 것은 일부 질병재발의 위험이 높지 않고, 심독성과 같은 이상반응의 우려가 높은 환자에서 신중하게 고려할 수도 있겠다.

재발위험이 높은 HER2 양성 유방암을 대상으로 수술 전후 두 가지 이상의 항-HER2 차단제 투여에 대한 3상 연구로는, lapatinib, pertuzumab, neratinib을 각각 표준치료 trastuzumab에 추가하는 방식으로 진행된 ALTTO, APHYNITY, EXteNET 연구가 있다. ALTTO연구(346)에서는 수술 후 trastuzumab과 lapatinib combination 1년 또는 trastuzumab 12주 이후 순차적으로 lapatinib 34주를 투여한 군 모두 trastuzumab 단독치료 1년에 비하여 무질병생존기간의 향상을 입증하지 못했다. APHYNITY연구(347)는 trastuzumab과 같이 pertuzumab을 1년간 사용하여서 19% Invasive DFS의 향상을 보여주었다(3년 침습적 무병생존율 94.1% vs. 93.2%; HR 0.81; 95% CI 0.66-1.00; p=0.045). 다만 세부분석에서는 림프절 양성 환자에서만 유의한 생존율 향상이 유지되었고, 6년 추적관찰 결과에서도 마찬가지로 림프절 양성 환자에서는 6년째 침습적 무병생존율에 유의한 향상이 유지되었으나(87.9% vs. 83.4%, HR 0.72; 95% CI 0.59-0.87) 림프절 음성 환자에서는 침습적 무병생존율에 유의한 차이가 없었다(95.0% vs. 94.9%; HR 1.02; 95% CI 0.69-1.53)(348). EXteNET연구는 trastuzumab 1년을 마치고 추가로 neratinib 1년을 사용하여서 Invasive DFS가 27% 향상되었다(5년 무질병생존율 90.2% vs. 87.7%; HR 0.73; 95% CI 0.57-0.92; p=0.0083). 그러나 세부분석에서는 이러한 차이가 호르몬수용체 음성에서는 나타나지 않고 호르몬수용체 양성에서만 나타났으며(5년 무질병생존율 91.2% vs. 86.8%; HR 0.60; 95% CI 0.43-0.83)(347, 349), 최종 분석에서도 호르몬수용체 양성이고 trastuzumab 투여 완료 1년 이내 neratinib 복용을 시작한 환자군에서

생존율 향상이 유의하게 나타났다(HR 0.58; 95% CI 0.41-0.82)(350). 수술 후 보조요법으로 neratinib 추가 투여 시 3등급 이상의 설사가 40%로 높게 나타난 바 있어 이에 대한 예방이 필요하다. 따라서 고위험군, 특히 림프절 양성 환자에서는 수술 후 trastuzumab에 pertuzumab을 추가하여 1년동안 사용하는 것을 고려할 수 있으며, 호르몬수용체 양성 환자에서는 trastuzumab 1년 투여 후에 neratinib 1년 연장 투여를 고려할 수 있다(347, 349) (LE 1, GR B).

수술 후 보조요법으로 trastuzumab 1년 투여의 효과를 증명한 무작위 3상 연구에는 림프절 음성, 종양크기 1.0cm이하의 T1a,bN0 병기는 포함되지 않았다. 그러나 T1a,bN0 병기라도 HER2 양성인 경우 HER2 음성에 비하여 장기적인 예후가 불량하다는 후향 연구들이 보고된 바 있다(351-354). APT 연구는 단일군 연구로서 3cm이하 림프절 전이가 없는 HER2 양성 조기 유방암 환자들에게 수술 후 보조 전신요법으로 anthracycline없이 매주 paclitaxel과 trastuzumab 병합요법 12주에 이어 trastuzumab을 총 1년 투여하였고 3년 무질병생존율이 98.7%였으며(355), 7년 추적관찰 결과에서도 7년 무질병생존율이 93.3%(95% CI 90.4-96.2)였다(356). ATEMPT/TBCRC033 연구(357)는 2 cm 이하 림프절 전이가 없는 HER2 양성 조기 유방암 환자들에게 수술 후 보조요법으로 T-DM1 1년 투여 또는 paclitaxel과 trastuzumab 병합요법에 3:1로 무작위 배정하였다. 이 연구에서는 T-DM1군에서 침습적 질병 무진행 생존기간(invasive disease free survival, iDFS)과 양군 간에 임상적으로 관련 있는 독성(clinically relevant toxicity, CRT)의 차이가 있는지를 co-primary endpoint로 하였는데, CRT의 빈도에서는 양군 간에 차이가 없었지만, T-DM1 투여군에서 3년 무병생존율이 97.8%였고, T-DM1으로 치료받은 환자에서 trastuzumab, paclitaxel군에 비해 신경병증 및 탈모 등 이상 반응의 빈도가 더 낮았고 환자의 삶의 질 등의 지표는 더 호전되었다. 따라서 종양이

HER2 양성 유방암의 수술 후 항암화학요법	근거 수준	권고 등급	참고문헌
HER2 양성인 유방암은 림프절 침범이 있거나 종양의 크기가 1 cm를 넘는 경우 호르몬수용체 발현 여부에 관계없이 보조항암화학요법의 대상이면서 trastuzumab 1년 투여 적용 대상이다.	1	A	[329-334]
종양의 크기가 1cm 이하이면서 림프절 음성인 HER2 양성 유방암에서도 HER2 표적치료와 보조 항암화학요법 병용투여를 고려할 수 있다.	2	B	[351-356, 358, 359]
HER2 양성 유방암 환자 중 고위험군, 특히 림프절 양성 환자에서는 수술 후 보조요법으로 trastuzumab에 pertuzumab 1년을 추가하는 것을 고려할 수 있다.	2	A	[347, 348]
HER2 양성 유방암 환자 중 고위험군, 특히 호르몬수용체 양성인 경우 수술 후 보조요법으로 trastuzumab 1년을 마친 후 neratinib 1년을 추가로 투여하는 것을 고려할 수 있다.	2	A	[349, 350]
Trastuzumab 사용 시 심장 독성의 증가가 보고되고 있어 적절한 평가가 병행되어야 하며, anthracycline과의 병용은 하지 않는 것으로 한다.	1	A	[329, 330, 332, 334-338, 355]

1cm 이하인 림프절 음성 HER2 양성 유방암의 경우에도 수술 후 HER2 표적치료와 보조항암화학요법 병용 투여를 고려할 수 있겠다(351, 355, 357-359) (LE 2, GR B).

7) 선행항암화학요법을 받은 유방암에서 수술 후 항암화학요법

CREATE-X 연구는 수술 전 항암치료(anthracycline, taxane이 포함된) 후 잔여암이 있는 HER2 음성 유방암 환자에서 수술 후 capecitabine의 효용성에 대해 알아보려고 하였다. 수술 전 항암치료 후 잔여암이 있는 HER2 음성 유방암 환자가 수술 후 6-8주기 capecitabine을 복용하면, 5년 무병생존율(74% vs. 68%; HR, 0.70; 95% CI, 0.53 to 0.92; $p=0.01$) 및 5년 전체생존율(89% vs. 84%; HR, 0.59; 95% CI, 0.39 to 0.90; $p=0.01$)이 의미 있게 향상되었다(360) (LE 2, GR A). 다만 세부분석에서 이러한 생존율 향상이 삼중음성 유방암에서만 유의하게 나타났다.

KATHERINE 연구에서는 수술 전 trastuzumab과 taxane을 포함한 항암치료를 받고 침습적 잔여암이 있는 HER2 양성 유방암 환자에서 수술 후 14주기의 T-DM1을 투여한 경우 adjuvant trastuzumab과 비교하여 3년 침습적 무병생존율이 88.3%로 trastuzumab군의 77.0%보다 유의하게 높았다(HR 0.50; 95% CI 0.39-0.64; $p<0.001$)(361) (LE 2, GR A).

수술 전 선행항암화학요법 후 보조 전신요법	근거 수준	권고 등급	참고문헌
수술 전 항암화학요법 후 침습적 잔여병변이 있는 HER2 음성 유방암, 특히 삼중 음성 유방암에서 수술 후 추가 보조요법으로 Capecitabine을 사용할 수 있다.	2	A	[360]
Trastuzumab과 Taxane을 포함한 수술 전 항암화학요법 후 침습적 잔여병변이 있는 HER2 양성 유방암에서 수술 후 보조요법으로 T-DM1이 선호된다.	2	A	[361]

8) gBRCA 돌연변이가 있는 유방암에서 수술 후 보조 요법

OlympiA 연구에 따르면, gBRCA1/2 돌연변이가 있는 HER2 음성 조기 유방암 환자의 경우 보조요법으로 1년의 olaparib 을 투여할 경우 3년 무병생존율(85.9% vs. 77.1%; HR 0.58; 99.5% CI, 0.41 to 0.82; $P<0.001$)이 유의미하게 향상되었다(362). (LE 1, GR A). 필요시 선행항암화학치료 또는 보조항암화학치료, 그리고 수술 및 방사선치료를 시행 받은 환자를 대상으로 하였으며 선행항암화학치료를 시행한 환자의 경우는 병리학적 완전관해에 도달하지 않은 환자를 대상으로 하였다. 4년 IDFS/DDFS 역시 olaparib arm에서 향상되는 결과를 보여 gBRCA mutation 이 있는 환자를 대상으로 1년간의 adjuvant olaparib을 고려할 수 있다(363).

gBRCA 돌연변이가 있는 유방암의 수술 후 보조 요법	근거 수준	권고 등급	참고문헌
gBRCA 돌연변이가 있는 HER2 음성 유방암을 대상으로 선행 또는 보조 항암화학요법, 수술 및 방사선치료를 종료 후 1년간의 adjuvant olaparib을 사용할 수 있다.	1	A	[362, 363]

2.4. 조기 유방암의 추적 관찰

문진과 진찰은 첫 3년 동안 3~6개월 간격으로 하며 다음 2년 동안은 6~12개월 간격으로 하고 이후에는 1년 간격으로 시행한다. 유방자가검진은 매달 1회 시행하게 한다. 유방보존술과 방사선요법을 받은 환자에서는 수술한 유방에 대해 수술 후 약 6개월에 유방촬영술을 시행하고, 이후 6개월에서 1년 간격의 추적 검사를 2~5년간 시행하며, 유방암이 없는 반대쪽 유방은 매년 유방촬영술을 시행한다. 유방전절제술을 시행한 환자의 경우에는 반대쪽 유방의 유방촬영술을 1년 간격으로 시행하며(364, 365), 이러한 정기검사는 유방촬영술 또는 디지털 토모신테시스로 시행할 수 있다. 필요한 경우에는 유방초음파로 유방절제부위와 반대쪽 유방을 검사하는 것이 도움이 될 수 있다(366). 또한 유방암으로 수술받은 과거력이 있고, 치밀 유방인 50세 이하의 유방보존술을 받은 여성에서는 1년마다 유방자기공명영상으로 정기검사를 시행할 수 있다(367).

원격전이를 확인하기 위한 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase)를 포함한 간기능검사, 흉부 단순촬영, 흉부 전산화단층촬영, 뼈스캔, 복부초음파, 복부 전산화단층촬영 또는 자기공명영상, ¹⁸FDG PET/CT, 종양 표지자 검사 등은 무증상의 I기 또는 II기 조기 유방암 환자에게 추적 관찰의 정기적 검사로 시행하지 않으나 증상이 있거나 필요한 경우 시행할 수 있다(368~374). 흡연 환자에서 매년 흉부단순촬영을 할 수 있으며, 수술 후 추적 검사를 위해 혈청 암종태아성항원(carcinoembryonic antigen; CEA, CA15-3, CA27.29, HER2) 등의 종양 표지자를 검사할 수 있다(375) (LE 3, GR B).

조기 유방암의 추적 검사	참고문헌
유방보존술과 방사선요법을 받은 환자에서는 수술한 유방은 수술 후 6개월에 유방촬영술을 시행하고, 이후 6개월에서 1년 간격의 추적 검사를 2~5년간 시행하며, 반대쪽 유방은 매년 유방촬영술로 정기검사를 시행한다. 이러한 정기검사는 유방촬영술 또는 디지털 토모신테시스 검사로 시행할 수 있고, 수술 후 필요한 경우 유방초음파를 시행할 수 있다. 유방암으로 유방보존술을 받은 과거력이 있고, 치밀 유방인 50세 이하의 여성에서는 1년마다 유방자기공명영상으로 정기검사를 시행할 수 있다.	[364~367]
원격전이를 확인하기 위해 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase)를 포함한 간기능검사, 흉부 단순촬영, 흉부 전산화단층촬영, 뼈스캔, 복부초음파, 복부 전산화단층촬영 또는 자기공명영상, ¹⁸ FDG PET/CT, 종양 표지자 검사 등은 무증상의 I기 또는 II 조기 유방암 환자에게 추적 관찰의 정기적 검사로 시행하지 않으나 증상이 있거나 필요한 경우 시행할 수 있다.	[368~374]

타목시펜요법을 받고 있는 환자에게는 자궁내막암 발생의 위험이 증가하므로 자궁을 절제하지 않은 여성은 1년마다 골반 진찰(376)을, 아로마타제억제제를 사용하고 있는 환자는 골감소증, 골다공증과 골절의 위험이 증가하므로 투여 전 기준 골밀도 검사와 골밀도 추적 검사를 시행한다. 골절의 위험이 높은 환자군에서는 아로마타제억제제 사용과 함께 bisphosphonate 혹은 denosumab의 예방적 사용을 고려할 수 있다(377, 378) (LE 1B, GR A).

유방암의 치료 후 불임, 임신과 관련된 환자 삶의 질

유방암 치료를 받는 가임기의 여성의 경우 불임 및 임신 등과 관련된 상담을 시행함으로써 임신과 관련된 직접적 처치는 물론, 환자-의사 관계의 개선, 삶의 질 등을 높일 수 있다. 따라서 종양학적 안전과 함께 치료 후 불임, 임신과 관련된 상담을 적극적으로 시행할 것을 권고하는 바이다(379-381) (LE 3, GR B).

표 1. 권장 항암화학요법의 종류

Trastuzumab을 쓰지 않을 때의 항암화학요법 (LE 1, GR A)

Dose-dense AC

AC every 3 weeks

EC (epirubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks

FAC (5-fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide)

FEC (5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide)

TC (docetaxel/cyclophosphamide) every 3 weeks

CMF (cyclophosphamide+methotrexate+5-fluorouracil)

Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) → paclitaxel every 2 weeks

Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) → weekly paclitaxel

AC → docetaxel every 3 weeks

AC → weekly paclitaxel*

* Anthracycline과 paclitaxel은 순서를 변경하여 투여하는 것을 고려할 수 있다(382) (LE 2, GR A).

* Nab-paclitaxel: 의학적인 필요 (예; 과민반응)에 의해 paclitaxel이나 docetaxel을 대체하여 사용할 수 있음. 매주요법의 Nab-paclitaxel의 용량은 독성의 문제로, 125mg/m²을 초과하지 않도록 해야함(383) (LE 2, GR B).

TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)

FEC or FAC → T (docetaxel or weekly paclitaxel)

PCb → AC ± pembrolizumab

Trastuzumab을 쓸 때의 항암화학요법 (LE 1, GR A)

AC → weekly paclitaxel + trastuzumab ± pertuzumab

TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab) ± pertuzumab

AC → Docetaxel + trastuzumab ± pertuzumab

Docetaxel + cyclophosphamide + trastuzumab (384)

FEC → docetaxel + trastuzumab + pertuzumab

FEC → paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab

Paclitaxel + trastuzumab

Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel → FEC

Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel → FEC

표 2. 주요 항암화학요법의 용량 및 스케줄

Dose-dense A(E)C 요법

Doxorubicin 60 mg/m² IV 1일

(또는 Epirubicin 100 mg/m² IV 1일)

Cyclophosphamide 600 mg/m² IV 1일 4주기로 14일마다 반복 (매주기 G-CSF 보조 투여)

A(E)C 요법

Doxorubicin 60 mg/m² IV 1일

(또는 Epirubicin 100 mg/m² IV 1일)

Cyclophosphamide 600 mg/m² IV 1일 4주기로 21일마다 반복

FAC 요법

5-Fluorouracil 500 mg/m² IV 1일

Doxorubicin 50 mg/m² IV 1일Cyclophosphamide 500 mg/m² IV 1일 6주기로 21일마다 반복

FEC 요법

5-Fluorouracil 500 mg/m² IV 1일

Epirubicin 100 mg/m² IV 1일

Cyclophosphamide 500 mg/m² IV 1일 6주기로 21일마다 반복

CMF 항암화학요법

Cyclophosphamide 100 mg/m ² PO 1~14일	
Methotrexate 40 mg/m ² IV 1일과 8일	
5-Fluorouracil 600 mg/m ² IV 1일과 8일	6주기로 28일마다 반복
또는	
Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV 1일과 8일	
Methotrexate 40 mg/m ² IV 1일과 8일	
5-Fluorouracil 600 mg/m ² IV 1일과 8일	8주기로 21일마다 반복
TC 요법	
Docetaxel 75 mg/m ² IV 1일	
Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV 1일	4주기로 21일마다 반복(매 주기 G-CSF 보조 투여)
Dose-dense AC → paclitaxel every 2 weeks 요법	
Doxorubicin 60 mg/m ² IV 1일	
(또는 Epirubicin 100 mg/m ² IV 1일)	
Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV 1일	4주기로 14일마다 반복(매주기 G-CSF 보조 투여)
이어서	
Paclitaxel 175 mg/m ² IV 1일	4주기로 14일마다 반복(매주기 G-CSF 보조 투여)
Dose-dense AC → weekly paclitaxel 요법	
Doxorubicin 60 mg/m ² IV 1일	
(또는 Epirubicin 100 mg/m ² IV 1일)	
Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV 1일	4주기로 14일마다 반복(매주기 G-CSF 보조 투여)
이어서	
Paclitaxel 80 mg/m ² IV 1일 12주간 매주	
AC → docetaxel every 3 weeks 요법	
Doxorubicin 60 mg/m ² IV 1일	
Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV 1일	4주기로 21일마다 반복
이어서	
Docetaxel 75mg~100 mg/m ² 1일	4주기로 21일마다 반복

TAC 항암화학요법Docetaxel 75 mg/m² IV 1일Doxorubicin 50 mg/m² IV 1일Cyclophosphamide 500 mg/m² IV 1일 6주기로 21일마다 반복(매 주기 G-CSF 보조 투여)**FEC → T (docetaxel or weekly paclitaxel) 요법**5-Fluorouracil 500 mg/m² IV 1일Epirubicin 100 mg/m² IV 1일Cyclophosphamide 500 mg/m² 1일 3주기로 21일마다 반복

이어서

Docetaxel 75 or 100 mg/m² 1일 3주기로 21일마다 반복또는 Paclitaxel 80 mg/m² IV 1일 12주간 매주**PC followed by AC 요법**Paclitaxel 80mg/m² IV 1일, 8일, 15일

Carboplatin 5/AUC IV 1일 4주기로 21일마다 반복

이어서

Doxorubicin 60mg/m² IV 1일Cyclophosphamide 600mg/m² IV 1일 4주기로 21일마다 반복**PC followed by AC + pembrolizumab 요법**

Pembrolizumab 200mg IV 1일

Paclitaxel 80mg/m² IV 1일, 8일, 15일

Carboplatin 5/AUC IV 1일 4주기로 21일마다 반복

이어서

Pembrolizumab 200mg IV 1일

Doxorubicin 60mg/m² IV 1일Cyclophosphamide 600mg/m² IV 1일 4주기로 21일마다 반복

수술 진행 후

Pembrolizumab 200mg IV 1일 9주기로 21일마다 반복

2.5. 염증성 유방암

염증성 유방암의 진단은 임상적인 소견에 의하며, 한 쪽 유방 피부의 1/3 이상의 구역에서 발적과 피부부종(peau d'orange)을 동반한 경우를 말한다. AJCC Cancer Staging Manual 8th edition의 분류에 의하면 림프절 전이 유무 또는 원격전이 유무 등에 따라 stage IIIb, IIIc, 또는 IV에 속할 수 있으며, 병리검사에서 해당 부위 피부의 진피 림프관에 암세포 침윤이 관찰되는 것이 전형적이지만, 진피림프관에서 암세포가 보이지 않을 수도 있으며 진피림프관의 암세포 유무가 염증성 유방암의 진단기준은 아니다(385). 임상적 또는 병리학적으로 염증성 유방암으로 진단되었고 원격전이가 발견되지 않은 환자에 대해서는 병기 결정을 위한 검사가 필요하며, 여기에는 병력 청취 및 신체 진찰, 일반혈액검사, 일반화학검사, 종양표지자 검사 등이 반드시 필요하다. 원격전이 여부를 알아보기 위하여 뼈스캔, 흉부 전산화단층촬영, 복부 전산화단층촬영, ¹⁸FDG PET을 시행할 수 있다. 국소 질환의 범위를 결정하기 위하여 양측 유방촬영술을 시행하며, 초음파검사를 추가할 수 있다. 유방 자기공명영상검사는 선택적으로 추가할 수 있다. 병리학적 평가 및 수술 전 항암요법을 위한 호르몬수용체와 HER2의 상태를 반드시 확인한다. 염증성 유방암은 비염증성 유방암에 비하여 HER2 양성율과, 호르몬수용체의 음성률이 더 높고 예후가 불량하기 때문에 (386-389), 치료는 반드시 복합요법(수술 전 항암화학요법, 수술, 방사선요법, 또는 내분비요법 등)을 시행하도록 권유한다(390-392) (LE 3, GR B).

수술 전 항암화학요법을 먼저 시행하는 것을 표준으로 하며, anthracycline을 포함하는 병합요법을 사용하되, taxane계열의 약제를 병합하여 투여한 경우 향상된 전체 생존율이 보고되었다(393, 394) (LE 2, GR A). 세침흡인검사에서 겨드랑이림프절 전이가 확인된 염증성 유방암환자를 대상으로 한 연구에서는, 수술 전 선행항암화학요법으로 anthracycline 기반 병합요법에 taxane을 추가한 경우 병리학적 완전관해의 비율이 높았을 뿐 아니라, 액와 림프절에서 완전관해를 얻은 환자가 완전관해를 얻지 못한 환자에 비해 우월한 전체생존율 및 무재발생존율을 보임을 입증하였다(395). HER2 양성 유방암 환자에서는 trastuzumab과 항암화학요법의 병합요법을 사용해야 한다. 염증성 유방암을 포함한 국소진행성 유방암 환자를 대상으로, 수술 전 선행요법으로 anthracycline 기반 병합요법 후 수술 후 1년간의 trastuzumab 투여 여부에 따른 치료성적을 비교한 전향적 무작위배정 임상시험(NOAH trial)에서, 수술 후 trastuzumab 투여군에서 유의미한 생존율의 증가를 보고하였다(201). 이에 따라 HER2 양성 염증성 유방암환자에서도 trastuzumab 투약이 권고된다. NEOSPHERE 임상시험 또한 염증성 유방암 환자가 포함되었으며, 수술 전 선행항암화학치료로 pertuzumab 포함 요법이 포함되지 않은 요법에 비해 완전관해율이 증가함을 보여주어, HER2 양성 염증성 유방암 환자에서도 pertuzumab 포함 요법을 고려할 수 있겠다(396).

수술 전 항암화학요법 후 수술을 진행할 경우, 유방보존술은 미용적인 효과가 불량할 뿐 아니라 국소 재발도 빈번하여 권장되지 않으므로 유방전절제술 및 액와림프절 광청술을 권유한다(397) (LE 4, GR C). 수술 및 보조항암화학요법이 완료된 후에는 흉벽 및 동측 림프절 구역에 방사선치료를 추가하기를 권유한다. 호르몬수용체 양성인 경우 수술 후 보조 내분비요법이 필요하다.

수술 전 전신요법에 반응하지 않는 염증성 유방암의 경우, 일반적으로 유방절제술을 권장하지 않는다. 이러한 환자에 대해서는 추가적인 전신화학요법 또는 수술 전 방사선치료를 고려해야 한다. 이러한 2차요법에 반응하는 경우, 상기에 기술한 바와 같이 유방절제술 및 후속치료를 고려할 수 있다.

염증성 유방암	근거 수준	권고 등급	참고문헌
염증성 유방암은 비염증성 유방암에 비하여 HER2 양성율과 호르몬수용체의 음성의 빈도가 더 높고 예후가 불량하기 때문에, 치료는 반드시 복합요법(수술 전 항암화학요법, 수술, 방사선치료, 또는 내분비요법 등)을 시행하도록 권유한다.	3	B	[390-392]
수술 전 항암화학요법을 먼저 시행하는 것을 표준으로 하며, anthracycline을 포함하는 병합요법을 사용하되, taxane계열의 약제를 병합하여 투여하는 것이 전체 생존율 향상에 도움이 된다.	2	A	[393, 394]
수술 전 항암화학요법 후 수술할 경우에는 유방전절제술을 권하며, 유방보존술을 시행하는 것은 미용적인 효과가 불량할 뿐 아니라 국소 재발도 빈번하여 권장되지 않는다.	4	C	[397]

2.6. 잠재성 유방암(Occult Breast Cancer/axillary breast cancer)

잠재성 유방암은 조직학적 검사상 겨드랑이림프절에 전이(adenocarcinoma or poorly differentiated carcinoma)가 확인되었지만 임상적 진찰이나 영상학적 검사(유방촬영술, 유방초음파, 유방자기공명영상)에서 유방암의 원발 병소를 찾지 못한 경우를 말한다. 모든 잠재성 유방암 환자들은 국소 치료를 위해 겨드랑이림프절 절제술을 시행해야 한다(398, 399) (LE 3, GR B). 동측 유방에 대한 적절한 치료 방법에 대해서는 지금까지 논란이 있다. 일반적으로 유방 절제술과 겨드랑이림프절 절제술(ALND)을 시행하였지만, 일부는 겨드랑이림프절 절제술 후 방사선 요법(whole breast radiation)을 시행하는 것도 가능하다(400, 401). 유방 자기공명영상(MRI)는 잠재적인 유방암의 식별을 용이하게 할 수 있으며 유방절제술로 혜택을 받을 가능성이 가장 높은 환자를 선택하는 데 도움이 될 수 있다(400, 402). 그러나 동측 유방에 대하여 추적 관찰만 시행하는 방법은 권장되지 않는다(403) (LE 3, GR B). T0N1M0 환자에서는 겨드랑이 림프절절제술과 전절제술 또는 겨드랑이 림프절절제술과 방사선치료(whole breast radiation)을 고려할 수 있지만, 국소진행성(T0N2-3M0) 환자에서는 수술 전 항암화학요법 후 겨드랑이 림프절 절제술(ALND)과 전절제술을 고려해야 한다(404) (LE3, GRB). 겨드랑이림프절 절제술 후 림프절 전이가 4개 이상인 환자에서는 흉벽과 쇄골주위림프절 및 내유림프절에 방사선요법을 고려해야 한다(126, 161) (LE 1, GR A).

2.7 임신기 유방암(Breast cancer during pregnancy)

임신 중 또는 출산 후 1년 내에 발견된 유방암을 breast cancer during pregnancy 라고 한다.

2.7.1 임신기 유방암의 진단 및 병기설정

유방암이 의심되는 임신 환자의 평가 시, 유방 및 국소림프절에 특히 주의를 기울여 신체검사를 시행해야 한다. 태아에게 미치는 위험도를 최소화하기 위하여 진단 시 유방초음파를 시행할 수 있다(405). 유방촬영술은 복부를 차폐하고 안전하게 시행될 수 있으며, 정확도는 80% 이상으로 보고된다(406-408).

병기설정검사는 태아의 방사선노출을 최소화하기 위해 임상병기에 맞추어 진행되어야 한다. 임상적으로 겨드랑이림프절 전이 음성인 T1-2 종양의 경우 흉부방사선(with abdominal shielding) 및 간, 신기능 검사(renal function test, liver function test), 분별혈구검사(Complete blood cell count with differential)가 적절하다. 임신 중 CT와 핵의학검사(bone scan, PET-CT)는 금기이다. 임상적으로 겨드랑이림프절 전이가 있거나 T3이상의 종양인 경우, 간전이 유무에 대한 평가를 위한 간초음파 검사 및 골전이에 대한 평가를 위해 흉추/요추부위 비조영MRI검사를 고려할 수 있다. 전이유무를 확인하는 것이 임신유지 여부에 대한 환자의 의사결정에 영향을 미칠 수 있기 때문이다. 초음파 검사를 통한 태아 성장/발달 정도 및 태아 연령(fetal age)를 파악해야 하며, 출산예정일을 확인하는 것이 전신항암치료 계획을 세우는데 도움이 된다.

2.7.2 임신기 유방암의 치료

전신전이가 없는 유방암으로 진단이 된 경우, 임신 주수에 따라 치료계획을 수립해야 한다.

- 1) 임신 초기의 경우(1분기) 임신중절에 대해 상의할 수 있다. 임신 유지를 원할 경우, 유방전절제 및 림프절 생검술을 시행하고, 보조항암치료가 필요한 경우 임신 2분기부터 진행한다. 방사선치료 및 보조 내분비요법은 분만 후 시작을 고려한다.
- 2) 임신 중기(2분기/3분기 초)의 경우 임신 초기와 같이 수술을 먼저 고려할 수 있으나, 수술 후 방사선치료까지 기간이 짧을 경우 유방전절제술 뿐 아니라 유방보존술도 고려할 수 있다. 수술 전 선행항암화학요법 후 수술 또한 고려할 수도 있다. 항암치료는 수술 후 진행 가능하며, 방사선치료 및 보조 내분비요법은 분만 후 진행한다.
- 3) 임신 말기(3분기 말)의 경우, 수술을 우선적으로 고려하며, 대상이 되는 경우 분만 후에 항암, 방사선, 보조 내분비요법을 진행한다. 임신 35-36주 이후부터는 분만을 먼저 진행한 이후 보조 항암화학치료, 방사선치료 및 내분비요법을 고려한다.

수술의 경우 일반적으로 유방전절제술이 권고되지만, 방사선치료를 출산 후로 지연하는 것이 가능하다면 유방보존술도 가능하며(409), 유방보존술이 전절제술에 비해 임신기 유방암 환자에서 생존율에 나쁜 영향은 미치지 않는 것으로 보인다(409, 410). 감시림프절 생검에 대해서는 아직 데이터가 부족하며 30주 미만의 경우 권장하지 않는

다. 청색염료(blue dye)의 사용은 임신중에 금기이며, technetium-99m sulfur colloid의 사용은 제한적이지만 안전성에 대해 보고한 데이터가 있다(411).

전신항암화학치료의 적응증은 임신기 유방암이 아닌 경우와 동일하다. 하지만 임신1분기에는 항암제가 투여되어서는 안 된다. 임신기 유방암에서 가장 많은 경험에 있는 약제는 anthracycline과 알킬화제이다(412, 413). 항암치료의 자궁 내 노출에 대한 데이터를 종합해 보면, 임신 1기가 태아기형의 위험이 가장 높음을 시사한다(414, 415). 임신 2분기 및 3분기에서 태아기형의 위험은 1.3%로, 이는 화학요법에 노출되지 않은 태아에서 기형의 빈도와 다르지 않다. 단일기관 전향적연구데이터에 따르면, 임신 2기 및 3기에서 FAC 항암화학요법(5-FU 500mg/m² IV days 1-4, doxorubicin 50mg/m² by IV infusion over 72 hours, and cyclophosphamide 500mg/m² IV day)은 비교적 안전하게 투여되었다(413). Gwyn 등이 보고한 바에 따르면, 분만시의 평균 재태연령은 38 주였으며, 50% 이상에서 질분만을 하였고 태아 사망은 없었다(416). 이 연구의 추적보고에 따르면, FAC 치료를 받은 57명의 여성에서 모두 태아는 출생하였고, 이 중 40명의 어린이의 건강이 보고되었는데 한 명이 다운증후군, 2명이 선천기형이 동반되었다(만곡족[club foot], 선천성양측성요관역류[congenital bilateral ureteral reflux]). 임신 중 taxane의 일반적인 사용을 권장하기에는 안전성 데이터가 충분하지 않다. 임신 중 taxane을 투여한 40례에 대한 분석에서 spontaneous abortion이나 자궁내 태아사망은 보고되지 않았으나, 한 명의 신생아는 ventriculomegaly를 포함한 다양한 기형을 동반하였으며 생후 5일에 사망하였다(417). NCCN guideline에서는 taxane 치료가 꼭 필요하다면, 임신 1분기 이후 weekly paclitaxel 투약을 권한다.

항 HER2 요법의 사용은 임신 중에 금기이다. Trastuzumab 투약과 관련해서는 증례보고만이 존재하며, 대부분의 증례에서 oligo- or anhydramnios를 보고하였으며 fetal renal failure가 한 케이스에서 보고되었다(418-421).

전신항암화학치료가 진행되는 경우, 항암치료 매 주기 투약 전마다 태아상태에 대한 모니터링이 필요하다. 항암치료는 분만 중 혈액학적 합병증 가능성을 피하기 위해 임신 35주 이후 또는 출산 예정일 3주 이내에는 투여되지 않아야 한다.

Metoclopramide(US FDA pregnancy category A, 태아에 대한 통제된 연구결과 위험성 없음), Ondansetron(category B, 태아에 대해 위험성을 나타낸다는 증거가 없음, 태아에게 독성이 있을 가능성은 희박하지만, 전혀 없다고 할 수는 없다)은 화학요법시 항구토제로 사용할 수 있다. Dexamethasone, olanzapine은 category C(태아에 대한 위험성을 완전히 배제할 수 없음, 해당 약물이 임부에게 투여될 경우 태아에게 위험할 가능성도 있으나, 약물투여로 인한 치료적 이득이 위험을 상회할 가능성이 있음)이며, alprazolam, lorazepam은 category D이다(422). Aprepitant, fosaprepitant의 경우 동물시험에서 embryotoxicity, fetotoxicity, malformation, postnatal development impairment 등은 보고되지 않았으나, human pregnancy에서의 data가 없으며, US FDA pregnancy category가 배정되지 않았다.

Filgrastim 은 태반을 통과한다. 중증 만성 호중구감소증을 가진 환자에서 filgrastim의 사용이 유산, 조산 또는 adverse fetal outcome(저체중 또는 감염)과 연관성이 없었으나 그 외 질환에서는 데이터가 부족하며, FDA category C로 배정되어 있으므로 이득이 위험성을 상회한다고 판단될 때만 신중히 고려한다.

2.8 남성 유방암

유방암 임상시험에 등록된 남성의 수가 매우 적었으므로, 남성 유방암 환자의 치료에 대한 권고사항은 여성 유방암 환자를 대상으로 한 임상시험 데이터에 근거해 추정할 수밖에 없다. 남성 유방암과 여성 유방암은 일부 생물학적, 임상적 차이를 보이기는 하나, 전반적인 치료과정은 동일하게 적용된다. 남성 유방암 환자에게서 특별히 고려해야 할 사항은 아래와 같다.

- 1) 한국인 유전성 유방암 연구(Korean hereditary breast cancer study, KOHBRA study)의 결과에 따르면, 남성 유방암의 5.9%에서 *BRCA1/2* 유전자 변이가 발견되었으며(423), 서구의 연구에서는 40%까지 보고된 바가 있다(424). 따라서 남성 유방암 환자에서 유전성암에 대한 유전자검사가 권고된다
- 2) 수술: 남성의 경우 유방보존술보다는 전절제술이 보통 시행되었으나, 최근 남성에서도 유방보존술이 많이 시행되고 있으며 전절제술과 비슷한 성적을 보이는 것으로 보고되고 있다. 이에 유방보존술과 전절제술에 대한 결정은 여성과 동일한 기준에 따라 논의되어야 한다. 또한 여성과 마찬가지로 임상적으로 거드랑이림프절 전이 음성인 경우 감시림프절 생검을 시행해야 한다(425-427).
- 3) 방사선치료: 적응증 및 방법은 여성과 동일하다(427, 428).
- 4) Molecular assay: 남성 유방암에서 유전자 분석에 기초한 예측 모델(molecular assay)로 예후 및 항암화학요법의 효용성을 예측하는 것에 대해서는 연구가 부족하나, 21-gene assay recurrence score의 경우 남성 유방암 환자에서도 예후 예측에 도움을 주는 것으로 보고되었다(429, 430).
- 5) 선행 혹은 보조 전신요법: 항암화학요법과 항HER2 요법의 적응증 및 방법은 여성과 동일하다. 보조 내분비요법으로는 타목시펜 단독요법이 표준치료이며, GnRH agonist와 아로마타제억제제의 병합요법을 고려할 수 있다. 남성에서는 타목시펜 단독요법보다 아로마타제억제제 단독요법이 나쁜 치료성적을 보였던 바, 아로마타제억제제의 단독요법은 권고되지 않는다(427, 431, 432).
- 6) 추적관찰: 조기 남성 유방암에서 일상적인 유방촬영술은 권고되지 않는다. GnRH agonist 치료를 받는 경우, 치료 전과 치료 후 매 2년마다 골밀도검사가 권고된다(433).
- 7) 진행성질환에 대한 전신요법: 진행성 유방암에 대한 치료 역시 여성과 동일하지만, 아로마타제억제제를 투여할 경우에는 GnRH agonist를 동시 투여해야 한다. Fulvestrant는 남성과 여성에서 비슷한 효과를 보였다(434). CDK4/6 inhibitor 인 palbociclib과 아로마타제억제제 및 혹은 fulvestrant 병합요법은 Real world data에서 남성 유방암에서도 그 효과가 입증되어, 남성환자에게 권고할 수 있다(435). mTOR inhibitor, PIK3CA inhibitor는 남성 유방암에서 연구가 되지 않았으나, 보고된 약제의 효과 및 부작용을 고려할 때 남성환자에게서도 권고할 수 있겠다.

참고문헌

1. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F, editors. American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer; 2017. p. 589-636.
2. Madjar H, Ladner HA, Sauerbrei W, Oberstein A, Prompeler H, Pfeleiderer A. Preoperative staging of breast cancer by palpation, mammography and high-resolution ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993;3(3):185-90.
3. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver 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(3):830-49.
4. Park JM, Franken EA, Jr., Garg M, Fajardo LL, Niklason LT. Breast tomosynthesis: present considerations and future applications. *Radiographics.* 2007;27 Suppl 1:S231-40.
5. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA.* 2014;311(24):2499-507.
6. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology.* 2013;267(1):47-56.
7. Park SH, Kim MJ, Park BW, Moon HJ, Kwak JY, Kim EK. Impact of preoperative ultrasonography and fine-needle aspiration of axillary lymph nodes on surgical management of primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(3):738-44.
8. Kramer GM, Leenders MW, Schijf LJ, Go HL, van der Ploeg T, van den Tol MP, et al. Is ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of adequate value in detecting breast cancer patients with three or more positive axillary lymph nodes? *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(2):271-8.
9. Hollingsworth AB, Stough RG, O'Dell CA, Brekke CE. Breast magnetic resonance imaging for preoperative locoregional staging. *Am J Surg.* 2008;196(3):389-97.
10. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, Storm RK, Plaisier PW, van Dalen T, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2011;47(6):879-86.
11. DeMartini W, Lehman C. A review of current evidence-based clinical applications for breast

- magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*. 2008;19(3):143-50.
12. Houssami N, Hayes DF. Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer? *CA Cancer J Clin*. 2009;59(5):290-302.
 13. Turnbull LW, Brown SR, Olivier C, Harvey I, Brown J, Drew P, et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). *Health Technol Assess*. 2010;14(1):1-182.
 14. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008;18(7):1307-18.
 15. Lehman CD, DeMartini W, Anderson BO, Edge SB. Indications for breast MRI in the patient with newly diagnosed breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(2):193-201.
 16. Kim JY, Cho N, Koo HR, Yi A, Kim WH, Lee SH, et al. Unilateral breast cancer: screening of contralateral breast by using preoperative MR imaging reduces incidence of metachronous cancer. *Radiology*. 2013;267(1):57-66.
 17. Yi A, Cho N, Yang KS, Han W, Noh DY, Moon WK. Breast Cancer Recurrence in Patients with Newly Diagnosed Breast Cancer without and with Preoperative MR Imaging: A Matched Cohort Study. *Radiology*. 2015;276(3):695-705.
 18. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3248-58.
 19. Grimm LJ, Johnson KS, Marcom PK, Baker JA, Soo MS. Can breast cancer molecular subtype help to select patients for preoperative MR imaging? *Radiology*. 2015;274(2):352-8.
 20. Fortune-Greeley AK, Wheeler SB, Meyer AM, Reeder-Hayes KE, Biddle AK, Muss HB, et al. Preoperative breast MRI and surgical outcomes in elderly women with invasive ductal and lobular carcinoma: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143(1):203-12.
 21. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiol*. 2011;46(2):94-105.
 22. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance

- imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296-316.
23. Lim HI, Choi JH, Yang JH, Han BK, Lee JE, Lee SK, et al. Does pre-operative breast magnetic resonance imaging in addition to mammography and breast ultrasonography change the operative management of breast carcinoma? *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1):163-7.
 24. Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, Aberg W, Lofgren L, Iliescu G, et al. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg*. 2014;38(7):1685-93.
 25. Ravaoli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72(1):53-60.
 26. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andretta C, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol*. 2005;16(2):263-6.
 27. Chen EA, Carlson GA, Coughlin BF, Reed WP, Jr., Garb JL, Frank JL. Routine chest roentgenography is unnecessary in the work-up of stage I and II breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(20):3503-6.
 28. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9217):1757-70.
 29. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(3):324-54.
 30. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T, Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines I. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ*. 2001;164(10):1439-44.
 31. Piper GL, Patel NA, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer results in alterations in preoperative tumor marker status. *Am Surg*. 2004;70(12):1103-6.
 32. Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(3):351-8.

33. van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS, Comans EF, Boom RP, van Geldere D, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1253-9.
34. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1997;3(9):1565-9.
35. Drew PJ, Kerin MJ, Mahapatra T, Malone C, Monson JR, Turnbull LW, et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer with dynamic contrast-enhanced MRI of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(7):617-20.
36. Lobbes MB, Prevost R, Smidt M, Tjan-Heijnen VC, van Goethem M, Schipper R, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging*. 2013;4(2):163-75.
37. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(5):321-33.
38. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK, et al. MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(6):1376-85.
39. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016;263(4):802-7.
40. Board WHOCOTe, International Agency for Research on C, World Health O. WHO classification of tumours. Breast Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
41. Cho SY, Park SY, Bae YK, Kim JY, Kim EK, Kim WG, et al. Standardized Pathology Report for Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2021;24(1):1-21.
42. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen

- and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-66.
43. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998;11(2):155-68.
 44. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-22.
 45. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(22):1656-64.
 46. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast*. 2003;12(5):320-7.
 47. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414-22.
 48. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1558-64.
 49. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.
 50. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41.
 51. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227-32.
 52. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for

- breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1507-15.
53. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3219-32.
 54. Sotheran WJ, Rainsbury RM. Skin-sparing mastectomy in the UK--a review of current practice. *Ann R Coll Surg Engl*. 2004;86(2):82-6.
 55. Simmons RM, Fish SK, Gayle L, La Trenta GS, Swistel A, Christos P, et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(7):676-81.
 56. Carlson GW, Bostwick J, 3rd, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg*. 1997;225(5):570-5; discussion 5-8.
 57. Ueda S, Tamaki Y, Yano K, Okishiro N, Yanagisawa T, Imasato M, et al. Cosmetic outcome and patient satisfaction after skin-sparing mastectomy for breast cancer with immediate reconstruction of the breast. *Surgery*. 2008;143(3):414-25.
 58. Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *Am J Surg*. 2005;190(6):918-22.
 59. Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, Ames FC, Wang BG, Reece GP, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(2):421-5.
 60. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminis DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg*. 2010;251(4):632-9.
 61. Chung AP, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: where are we now? *Surg Oncol*. 2008;17(4):261-6.
 62. Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(2):143-8.
 63. Huemer GM, Schrenk P, Moser F, Wagner E, Wayand W. Oncoplastic techniques allow breast-conserving treatment in centrally located breast cancers. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(2):390-

- 8.
64. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol.* 2005;6(3):145-57.
65. Meretoja TJ, Svarvar C, Jahkola TA. Outcome of oncoplastic breast surgery in 90 prospective patients. *Am J Surg.* 2010;200(2):224-8.
66. Iwuchukwu OC, Harvey JR, Dordea M, Critchley AC, Drew PJ. The role of oncoplastic therapeutic mammoplasty in breast cancer surgery--a review. *Surg Oncol.* 2012;21(2):133-41.
67. Chakravorty A, Shrestha AK, Sanmugalingam N, Rapisarda F, Roche N, Querci Della Rovere G, et al. How safe is oncoplastic breast conservation? Comparative analysis with standard breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(5):395-8.
68. Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM, Babiera G, McNeese MD, Buchholz TA, et al. Delayed-immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(6):1617-28.
69. Langstein HN, Cheng MH, Singletary SE, Robb GL, Hoy E, Smith TL, et al. Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(2):712-20; discussion 21-2.
70. Spear SL, Onyewu C. Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(3):930-42.
71. Jugenburg M, Disa JJ, Pusic AL, Cordeiro PG. Impact of radiotherapy on breast reconstruction. *Clin Plast Surg.* 2007;34(1):29-37; abstract v-vi.
72. Mathes S.J., J. L. Breast cancer: diagnosis, therapy, and postmastectomy reconstruction. In: Mathes S.J., J.G. M, editors. *Plastic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 631-789.
73. Le GM, O'Malley CD, Glaser SL, Lynch CF, Stanford JL, Keegan TH, et al. Breast implants following mastectomy in women with early-stage breast cancer: prevalence and impact on survival. *Breast Cancer Res.* 2005;7(2):R184-93.
74. Larson DL, Yousif NJ, Sinha RK, Latoni J, Korkos TG. A comparison of pedicled and free TRAM flaps for breast reconstruction in a single institution. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104(3):674-80.
75. Chang DW, Wang B, Robb GL, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, et al. Effect of obesity on flap and donor-site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(5):1640-8.

76. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546-53.
77. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609.
78. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-75.
79. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-10.
80. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017;43(4):672-9.
81. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer*. 1992;28A(8-9):1415-8.
82. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 1992;69(10):2496-501.
83. Weir L, Speers C, D'Yachkova Y, Olivotto IA. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1793-9.
84. Somner JE, Dixon JM, Thomas JS. Node retrieval in axillary lymph node dissections: recommendations for minimum numbers to be confident about node negative status. *J Clin Pathol*. 2004;57(8):845-8.
85. Belanger J, Soucy G, Sideris L, Leblanc G, Drolet P, Mitchell A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer results in a lower axillary lymph node count. *J Am Coll Surg*.

2008;206(4):704-8.

86. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-94.
87. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778-85.
88. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer.* 1992;69(11):2849-52.
89. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19(22):4224-37.
90. Newman LA, Kuerer HM. Advances in breast conservation therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(8):1685-97.
91. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD005002.
92. Schrenk P, Hochreiner G, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *Breast J.* 2003;9(4):282-7.
93. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7703-20.
94. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2000;89(11):2187-94.
95. Fernandez A, Cortes M, Benito E, Azpeitia D, Prieto L, Moreno A, et al. Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl Med Commun.* 2001;22(4):361-6.
96. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama.* 2013;310(14):1455-61.

97. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol.* 1989;14(3):177-84.
98. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer.* 2003;98(4):697-702.
99. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992(11):15-8.
100. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992(11):19-25.
101. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-106.
102. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-16.
103. Ebcctg, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127-35.
104. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):783-91.
105. Hancke K, Denking MD, Konig J, Kurzeder C, Wockel A, Herr D, et al. Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Ann Oncol.* 2010;21(4):748-53.
106. Smith BD, Buchholz TA. Radiation treatments after breast-conserving therapy for elderly patients. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2367-8.

107. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(10):971-7.
108. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(10):963-70.
109. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2382-7.
110. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):467-71.
111. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(6):513-20.
112. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098-107.
113. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(4):331-41.
114. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, Herchek HA, Nalepinski DC, Kapadia NS. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;162(3):409-17.
115. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Krause M, et al. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase III trial: the DBCG HYPO trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(31):3615-25.
116. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10237):1613-26.

117. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, et al. Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(28):3261.
118. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):47-56.
119. Coles C, Haviland J, Kirby A, Bhattacharya I, Brunt A, Chan C, et al. IMPORT HIGH trial: Dose escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2021;161(S1):S197-S9.
120. Hörner-Rieber J, Forster T, Hommertgen A, Haefner MF, Arians N, König L, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) with simultaneously integrated boost shortens treatment time and is noninferior to conventional radiation therapy followed by sequential boost in adjuvant breast cancer treatment: results of a large randomized phase III trial (IMRT-MC2 Trial). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2021;109(5):1311-24.
121. Forster T, Hommertgen A, Häfner MF, Arians N, König L, Harrabi SB, et al. Quality of life after simultaneously integrated boost with intensity-modulated versus conventional radiotherapy with sequential boost for adjuvant treatment of breast cancer: 2-year results of the multicenter randomized IMRT-MC2 trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2021;163:165-76.
122. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(5):860-6.
123. Stemmer SM, Rizel S, Hardan I, Adamo A, Neumann A, Goffman J, et al. The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2713-8.
124. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(4):883-94.
125. Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: is there a benefit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(5):997-1003.

126. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol.* 2007;82(3):247-53.
127. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307-16.
128. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):317-27.
129. Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Buchholz TA. Positive sentinel nodes without axillary dissection: implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol.* 2011;29(34):4479-81.
130. Harsolia A, Kestin L, Grills I, Wallace M, Jolly S, Jones C, et al. Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(5):1375-80.
131. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson C, Dorling L, et al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol.* 2013;31(36):4488-95.
132. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2085-92.
133. Krueger EA, Fraass BA, McShan DL, Marsh R, Pierce LJ. Potential gains for irradiation of chest wall and regional nodes with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(4):1023-37.
134. Krueger EA, Fraass BA, Pierce LJ. Clinical aspects of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2002;12(3):250-9.
135. Shah C, Badiyan S, Berry S, Khan AJ, Goyal S, Schulte K, et al. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2014;112(1):9-16.
136. Choi KH, Ahn SJ, Jeong JU, Yu M, Kim JH, Jeong BK, et al. Postoperative radiotherapy with intensity-modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in early breast cancer: A randomized clinical trial of KROG 15-03. *Radiotherapy and Oncology.* 2021;154:179-86.

137. Formenti SC, DeWyngaert JK, Jozsef G, Goldberg JD. Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy. *Jama*. 2012;308(9):861-3.
138. Lymberis SC, deWyngaert JK, Parhar P, Chhabra AM, Fenton-Kerimian M, Chang J, et al. Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(4):902-9.
139. Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL, Li BD. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(8):996-1002.
140. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):987-1001.
141. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10015):229-38.
142. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):451-63.
143. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9917):603-13.
144. Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Coombs N, Singer J, Ebbs S, et al. Reduced mortality with partial-breast irradiation for early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2016;96(2):259-65.
145. Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Tobias JS, Joseph D, Baum M. Targeted radiotherapy for early breast cancer. *The Lancet*. 2018;391(10115):26-7.
146. Korzets Y, Fyles A, Shephelovich D, Amir E, Goldvaser H. Toxicity and clinical outcomes of partial breast irradiation compared to whole breast irradiation for early-stage breast cancer: a

- systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019;175:531-45.
147. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;390(10099):1048-60.
 148. Bhattacharya IS, Haviland JS, Kirby AM, Kirwan CC, Hopwood P, Yarnold JR, et al. Patient-reported outcomes over 5 years after whole-or partial-breast radiotherapy: longitudinal analysis of the IMPORT LOW (CRUK/06/003) phase III randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(4):305.
 149. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim D-H, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(32):4038-45.
 150. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, Kim D-H, Germain I, Nichol AM, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10215):2165-72.
 151. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *European journal of cancer*. 2015;51(4):451-63.
 152. Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, Desideri I, Francolini G, Scotti V, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *European Journal of Cancer*. 2017;76:17-26.
 153. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4691-9.
 154. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK, et al. Postmastectomy

- radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(4):1004-9.
155. Khan AJ, Poppe MM, Goyal S, Kokeny KE, Kearney T, Kirstein L, et al. Hypofractionated Postmastectomy Radiation Therapy Is Safe and Effective: First Results From a Prospective Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2037-43.
 156. Wang S-L, Fang H, Song Y-W, Wang W-H, Hu C, Liu Y-P, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(3):352-60.
 157. Poppe MM, Yehia ZA, Baker C, Goyal S, Toppmeyer D, Kirstein L, et al. 5-year update of a multi-institution, prospective phase 2 hypofractionated postmastectomy radiation therapy trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2020;107(4):694-700.
 158. Liu L, Yang Y, Guo Q, Ren B, Peng Q, Zou L, et al. Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Radiation Oncology*. 2020;15:1-15.
 159. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Marta GN, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2022;23(1):e21-e31.
 160. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(3):735-42.
 161. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2268-75.
 162. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*. 1997;337(14):949-55.

163. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9165):1641-8.
164. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*. 1997;337(14):956-62.
165. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(2):116-26.
166. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4431-42.
167. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1539-69.
168. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(4):314-20.
169. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18(6):1220-9.
170. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol*. 2000;18(15):2817-27.
171. Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault R, et al. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(2):397-403.
172. Bellon JR, Wong JS, Burstein HJ. Should response to preoperative chemotherapy affect radiotherapy recommendations after mastectomy for stage II breast cancer? *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3916-20.

173. Hoffman KE, Mittendorf EA, Buchholz TA. Optimising radiation treatment decisions for patients who receive neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):e270-6.
174. Shim SJ, Park W, Huh SJ, Choi DH, Shin KH, Lee NK, et al. The role of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy in clinical stage II-III breast cancer patients with pN0: a multicenter, retrospective study (KROG 12-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(1):65-72.
175. Barry M, Kell MR. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):15-22.
176. Kronowitz SJ. Current status of autologous tissue-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(2):282-92.
177. Kronowitz SJ. Current status of implant-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(4):513e-23e.
178. Fiets WE, van Helvoirt RP, Nortier JW, van der Tweel I, Struikmans H. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients. a prospective, comparative, non-randomised study. *Eur J Cancer.* 2003;39(8):1081-8.
179. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Dirbas FM, Stockdale FE. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? *Breast J.* 2001;7(2):131-7.
180. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver BJ, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1934-40.
181. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1356-61.
182. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg.* 2007;94(10):1189-200.
183. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001(30):96-102.
184. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The*

- Lancet. 2014;384(9938):164-72.
185. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164-72.
 186. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol. 2008;26(5):814-9.
 187. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. Breast Cancer Res Treat. 2005;90(2):169-85.
 188. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2003;79 Suppl 1:S19-24.
 189. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schutte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol. 2005;23(12):2676-85.
 190. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. J Clin Oncol. 2019;37(25):2226-34.
 191. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Hitzl W. Pathological complete response rates comparing 3 versus 6 cycles of epirubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer. Anticancer Drugs. 2005;16(8):867-70.
 192. Steger GG, Galid A, Gnant M, Mlineritsch B, Lang A, Tausch C, et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. J Clin Oncol. 2007;25(15):2012-8.
 193. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. J Natl Cancer Inst. 2008;100(8):552-62.
 194. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol. 2006;24(12):1940-9.

195. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol.* 2007;18(12):1927-34.
196. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2015-23.
197. Mathew J, Asgeirsson KS, Agrawal A, Mukherjee A, Ellis IO, Cheung KL, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced primary breast cancers: the Nottingham experience. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(8):972-6.
198. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3676-85.
199. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res.* 2007;13(1):228-33.
200. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2678-84.
201. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377-84.
202. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2024-31.

203. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs*. 2011;22(2):128-35.
204. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32.
205. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278-84.
206. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2018;29(3):646-53.
207. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentje VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1630-40.
208. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):135-44.
209. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379(9816):633-40.
210. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):115-26.
211. Yin W, Wang Y, Wu Z, Ye Y, Zhou L, Xu S, et al. Neoadjuvant Trastuzumab and Pyrotinib for Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer (NeoATP): Primary Analysis of a Phase II Study.

- Clinical Cancer Research. 2022;28(17):3677-85.
212. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747-56.
 213. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(1):13-21.
 214. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2018;19(4):497-509.
 215. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Ponde NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology.* 2018;29(7):1497-508.
 216. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21.
 217. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, et al. KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab D chemotherapy vs. placebo D chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for earlystage TNBC. *ANNALS OF ONCOLOGY.* 2021;32(9):1198-200.
 218. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10257):1090-100.
 219. Wong ZW, Ellis MJ. First-line endocrine treatment of breast cancer: aromatase inhibitor or antioestrogen? *Br J Cancer.* 2004;90(1):20-5.
 220. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F, et al. 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. 2001;19(18):3808-16.
221. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol. 2005;23(22):5108-16.
 222. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Munoz M, Pare L, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(1):33-43.
 223. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012;379(9814):432-44.
 224. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;365(9472):1687-717.
 225. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19(4):972-9.
 226. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19(4):980-91.
 227. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. New England Journal of Medicine. 1994;330(18):1253-9.
 228. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnattelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. New England Journal of Medicine. 1976;294(8):405-10.
 229. Bang SM, Heo DS, Lee KH, Byun JH, Chang HM, Noh DY, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. Cancer. 2000;89(12):2521-6.
 230. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and

- chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol.* 2001;19(4):931-42.
231. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, et al. 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.* 1997;15(5):1858-69.
 232. Geyer Jr CE, Bandos H, Rastogi P, Jacobs SA, Robidoux A, Fehrenbacher L, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing six cycles of FEC-100 to four cycles of AC in women with operable node-negative breast cancer: the NSABP B-36 trial (NRG Oncology). *Breast cancer research and treatment.* 2022;193(3):555-64.
 233. Levine MN, Pritchard KL, Bramwell VHC, Shepherd LE, Tu DS, Paul N. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: Update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(22):5166-70.
 234. Group FAS. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2001;19(3):602-11.
 235. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(11):805-14.
 236. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5664-71.
 237. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(15):1496-506.
 238. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(22):2053-65.
 239. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. 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*. 2003;21(8):1431-9.
240. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2302-13.
 241. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, 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.
 242. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3686-96.
 243. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(23):2200-10.
 244. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1663-71.
 245. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(21):2353.
 246. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(34):5381-7.
 247. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1177-83.
 248. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-Dense Chemotherapy in Nonmetastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(24):1845-54.
 249. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of

- chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *The lancet*. 2019;393(10179):1440-52.
250. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2055-65.
 251. Sawaki M, Taira N, Uemura Y, Saito T, Baba S, Kobayashi K, et al. Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. *J Clin Oncol*. 2020;38(32):3743-52.
 252. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2006;295(14):1658-67.
 253. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;351(9114):1451-67.
 254. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;352(9132):930-42.
 255. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18.
 256. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-46.
 257. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-37.
 258. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1689-701.
 259. Saha P, Regan MM, Pagani O, Francis PA, Walley BA, Ribi K, et al. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(27):3113-22.
 260. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing

- adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-16.
261. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lonning PE, Santen RJ, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2444-7.
 262. Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(1):61-74.
 263. Goetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(1):160-6.
 264. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*. 2009;302(13):1429-36.
 265. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(6):441-51.
 266. Goetz MP, Schaid DJ, Wickerham DL, Safgren S, Mushiroda T, Kubo M, et al. Evaluation of CYP2D6 and efficacy of tamoxifen and raloxifene in women treated for breast cancer chemoprevention: results from the NSABP P1 and P2 clinical trials. *Clin Cancer Res*. 2011;17(21):6944-51.
 267. Higgins MJ, Stearns V. Pharmacogenetics of endocrine therapy for breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:281-93.
 268. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3784-96.
 269. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(7):679-91.
 270. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kassmann H, Piswanger-Solkner JC, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy.

- Lancet Oncol. 2008;9(9):840-9.
271. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):45-53.
 272. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(8):766-76.
 273. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):509-18.
 274. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol.* 2006;17 Suppl 7:vii10-4.
 275. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5138-47.
 276. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9561):559-70.
 277. 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(9484):455-62.
 278. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2664-70.
 279. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(17):1262-71.
 280. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Efficacy of letrozole extended

- adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2006-11.
281. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
 282. Freedman OC, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Dent SF, Trudeau ME, et al. Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Curr Oncol.* 2015;22(Suppl 1):S95-s113.
 283. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med.* 2016;375(3):209-19.
 284. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1502-11.
 285. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer: Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1).
 286. Clement Z, Kollias J, Bingham J, Whitfield R, Bochner M. Extended duration of adjuvant aromatase inhibitor in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gland Surg.* 2018;7(5):449-57.
 287. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Rastogi P, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018.
 288. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018;JCO1801160.
 289. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, Carroll R, Tan-Chiu E, Seidler C, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(7):829-36.
 290. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, Lambert-Falls R, Mena R, Hadji P, et al. Integrated analysis

- of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist*. 2008;13(5):503-14.
291. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(2):77-85.
 292. Brufsky AM. Managing bone loss in women with early-stage breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer*. 2007;8 Suppl 1:S22-34.
 293. Hadji P. Reducing the risk of bone loss associated with breast cancer treatment. *Breast*. 2007;16 Suppl 3:S10-5.
 294. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABC SG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(9992):433-43.
 295. Johnston SR, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023;24(1):77-90.
 296. Mayer E, Gnant M, DeMichele A, Martin M, Burstein H, Prat A, et al. LBA12 Pallas: a randomized phase III trial of adjuvant palbociclib with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for HR+/HER2-early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1145.
 297. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
 298. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist, Fornander T, Nordenskjold B, et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *Eur J Cancer*. 2006;42(7):895-904.
 299. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1319-29.
 300. Hackshaw A, Baum M, Fornander T, Nordenskjold B, Nicolucci A, Monson K, et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(5):341-9.

301. Johnston SR, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(34):3987.
302. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1571-81.
303. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2716-25.
304. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2817-26.
305. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1829-34.
306. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(23):3726-34.
307. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1677-83.
308. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):55-65.
309. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE, Jr., et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(1):133-42.
310. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective

- Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2005-14.
311. Paik S. Development and clinical utility of a 21-gene recurrence score prognostic assay in patients with early breast cancer treated with tamoxifen. *Oncologist.* 2007;12(6):631-5.
 312. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):721-8.
 313. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(25):1999-2009.
 314. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002;415(6871):530-6.
 315. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, Bender RA, Hauptmann M, van de Vijver MJ, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(3):655-61.
 316. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(2):111-21.
 317. Cardoso F, van't Veer L, Poncet C, Lopes Cardozo J, Delaloge S, Pierga J-Y, et al. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *American Society of Clinical Oncology;* 2020.
 318. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res.* 2014;16(2):R38.
 319. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(3):640-7.
 320. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res.* 2011;17(18):6012-20.
 321. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant

- recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2783-90.
322. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*. 2014;25(2):339-45.
 323. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(5):1298-305.
 324. Jerevall PL, Ma XJ, Li H, Salunga R, Kesty NC, Erlander MG, et al. Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial. *Br J Cancer*. 2011;104(11):1762-9.
 325. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T, et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res*. 2013;19(15):4196-205.
 326. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1067-76.
 327. . !!! INVALID CITATION !!![279].
 328. Yu K-D, Ye F-G, He M, Fan L, Ma D, Mo M, et al. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2020;6(9):1390-6.
 329. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.
 330. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Jr., Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7811-9.
 331. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety

- analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1231-8.
332. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-72.
 333. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83.
 334. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(8):809-20.
 335. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Pippin JE, Jr., Roe MT, Wood F, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3416-21.
 336. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3422-8.
 337. 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(5):1215-21.
 338. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9555):29-36.
 339. Perez E, Suman V, Davidson N, Gralow J, Kaufman P, Ingle J, et al. Results of Chemotherapy Alone, with Sequential or Concurrent Addition of 52 Weeks of Trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-Positive Adjuvant Breast Cancer Trial. *AACR*; 2009.
 340. Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2019;393(10191):2599-612.

341. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga J-Y, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *The Lancet*. 2019;393(10191):2591-8.
342. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Annals of Oncology*. 2015;26(7):1333-40.
343. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M, et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2018;4(9):1199-206.
344. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021-8.
345. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):741-8.
346. Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlertsen B, Kaufmann M, Boyle F, et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(1):88-96.
347. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):122-31.
348. Piccart M, editor Interim OS analysis of APHINITY (BIG 4-11): a randomised multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive eBC2019: SABCS.
349. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2017;18(12):1688-700.

350. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlersen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clinical breast cancer*. 2020.
351. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5693-9.
352. McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, Patil S, Jacks LM, Howard J, et al. Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer*. 2011;117(24):5461-8.
353. Park YH, Kim ST, Cho EY, La Choi Y, Ok O-N, Baek HJ, et al. A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (≤ 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? *Breast cancer research and treatment*. 2010;119(3):653-61.
354. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HJ, Edge SB, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(20):2142.
355. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(2):134-41.
356. Tolaney SM, Barry WT, Guo H, Dillon D, Dang CT, Yardley DA, et al. Seven-year (yr) follow-up of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H)(APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
357. Tolaney SM, Tayob N, Dang C, Yardley DA, Isakoff SJ, Valero V, et al. Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(21):2375-85.
358. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5700-6.
359. Park YH, Kim ST, Cho EY, Choi YL, Ok ON, Baek HJ, et al. A risk stratification by hormonal

- receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (≤ 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(3):653-61.
360. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(22):2147-59.
 361. Von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(7):617-28.
 362. Tutt AN, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*-or *BRCA2*-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(25):2394-405.
 363. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. *Annals of Oncology.* 2022;33(12):1250-68.
 364. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220.
 365. Park YH, Senkus-Konefka E, Im SA, Pentheroudakis G, Saji S, Gupta S, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with early breast cancer: a KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2020;31(4):451-69.
 366. Houssami N, Cho N. Screening women with a personal history of breast cancer: overview of the evidence on breast imaging surveillance. *Ultrasonography.* 2018;37(4):277-87.
 367. Cho N, Han W, Han BK, Bae MS, Ko ES, Nam SJ, et al. Breast Cancer Screening With Mammography Plus Ultrasonography or Magnetic Resonance Imaging in Women 50 Years or Younger at Diagnosis and Treated With Breast Conservation Therapy. *JAMA Oncol.* 2017;3(11):1495-502.
 368. 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.
 369. 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 Tomogr.*

- 1993;17(4):582-9.
370. 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 Oncol*. 2003;129(3):147-53.
 371. Suarez M, Perez-Castejon MJ, Jimenez 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(2):113-21.
 372. 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 Clin Oncol*. 2002;32(7):244-7.
 373. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(5):273-8.
 374. Santiago JF, Gonen M, Yeung H, Macapinlac H, Larson S. A retrospective analysis of the impact of 18F-FDG PET scans on clinical management of 133 breast cancer patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;50(1):61-7.
 375. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1865-78.
 376. American College of O, Gynecologists Committee on Gynecologic P. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1475-8.
 377. Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, Reginster JY, Piscitelli P, Brandi ML. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporos Int*. 2012;23(11):2567-76.
 378. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):433-43.
 379. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, Desai M, Petrek JA, Hiatt RA, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J*. 2010;16(4):404-11.
 380. Cruz MR, Prestes JC, Gimenes DL, Fanelli MF. Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review. *Fertil Steril*. 2010;94(1):138-

- 43.
381. Redig AJ, Brannigan R, Stryker SJ, Woodruff TK, Jeruss JS. Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients. *Cancer*. 2011;117(1):4-10.
382. Earl HM, Vallier AL, Hiller L, Fenwick N, Young J, Iddawela M, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2014;15(2):201-12.
383. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial (vol 17, pg 351, 2016). *Lancet Oncology*. 2016;17(7):E270-E.
384. Jones SE, Collea R, Paul D, Sedlacek S, Favret AM, Gore I, Jr., et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1121-8.
385. Haagensen CD. *Disease of Breast*. WB Saunders Company. 1971.
386. Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, Kau SW, Broglio KR, Gonzalez-Angulo AM, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. *Cancer*. 2007;110(7):1436-44.
387. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1941-50.
388. Paradiso A, Tommasi S, Brandi M, Marzullo F, Simone G, Lorusso V, et al. Cell kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma. Comparison with locally advanced disease. *Cancer*. 1989;64(9):1922-7.
389. Turpin E, Bieche I, Bertheau P, Plassa LF, Lerebours F, de Roquancourt A, et al. Increased incidence of ERBB2 overexpression and *TP53* mutation in inflammatory breast cancer. *Oncogene*. 2002;21(49):7593-7.
390. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(6):673-9; discussion 9-80, 86-7.
391. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, McNeese MD, Ames FC, Ross MI, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1997;4(6):452-61.

392. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;40(4):321-9.
393. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer.* 2004;4(6):415-9.
394. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):843-50.
395. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Cristofanilli M, Kau SW, Broglio K, et al. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer.* 2006;106(5):1000-6.
396. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791-800.
397. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis.* 2005;22:67-73.
398. Lanitis S, Behranwala KA, Al-Mufti R, Hadjiminis D. Axillary metastatic disease as presentation of occult or contralateral breast cancer. *Breast.* 2009;18(4):225-7.
399. Walker GV, Smith GL, Perkins GH, Oh JL, Woodward W, Yu TK, et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer.* 2010;116(17):4000-6.
400. Olson JA, Morris EA, Zee KJV, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Annals of surgical oncology.* 2000;7:411-5.
401. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, Watroba N, Janarthanan BR. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology.* 2006;71(5-6):456-9.
402. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, Watroba N, Janarthanan BR. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology.* 2006;71(5-6):456-9.

403. Foroudi F, Tiver KW. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(1):143-7.
404. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2022;20(6):691-722.
405. Wolters V, Amant F. Chemotherapy during pregnancy: careful fetal growth monitoring is mandatory. *JCO Oncology Practice.* 2020;16(9):559-+.
406. Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, Helvie M. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *AJR-American Journal of Roentgenology.* 2011;196(3):716.
407. Carmichael H, Matsen C, Freer P, Kohlmann W, Stein M, Buys SS, et al. Breast cancer screening of pregnant and breastfeeding women with *BRCA* mutations. *Breast cancer research and treatment.* 2017;162:225-30.
408. Wang PI, Chong ST, Kielar AZ, Kelly AM, Knoepp UD, Mazza MB, et al. Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations. *American Journal of Roentgenology.* 2012;198(4):778-84.
409. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery.* 2002;131(1):108-10.
410. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther.* 2005;20(5):442-4.
411. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Annals of Oncology.* 2004;15(9):1348-51.
412. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol.* 2004;15(1):146-50.
413. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer.* 2006;107(6):1219-26.
414. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol.* 1989;16(5):337-46.
415. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther.* 1997;74(2):207-20.

416. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)*. 2001;15(1):39-46; discussion, 9-51.
417. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol*. 2010;21(2):425-6.
418. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristaux G, Petru E. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol*. 2007;8(1):79-81.
419. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, Farrar W, Shapiro CL. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1567-9.
420. Waterston AM, Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol*. 2006;24(2):321-2.
421. Witzel ID, Muller V, Harps E, Janicke F, Dewit M. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol*. 2008;19(1):191-2.
422. ACOG guidelines on psychiatric medication use during pregnancy and lactation. *Am Fam Physician*. 2008.
423. Kang E, Kim SW. The korean hereditary breast cancer study: review and future perspectives. *J Breast Cancer*. 2013;16(3):245-53.
424. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, Olafsdottir G, Jonasson JG, Tryggvadottir L, et al. Study of a single *BRCA2* mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet*. 1997;60(5):1079-84.
425. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol*. 2018;29(2):405-17.
426. Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(5):1545-50.
427. Giordano SH. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2311-20.
428. Jardel P, Vignot S, Cutuli B, Creisson A, Vass S, Barranger E, et al. Should Adjuvant Radiation Therapy Be Systematically Proposed for Male Breast Cancer? A Systematic Review. *Anticancer Res*. 2018;38(1):23-31.
429. Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, McCullough D, Petkov VI, Shak S. Molecular

- Characterization and Mortality From Breast Cancer in Men. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1396-404.
430. Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M, Fried G, Kaufman B, Peretz T, et al. The 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX) in estrogen receptor-positive male breast cancer: experience in an Israeli cohort. *Oncology*. 2014;87(1):1-6.
 431. Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, Boepple PA, Crowley WF, Jr. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3027-35.
 432. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Rohl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):465-70.
 433. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, Kumar R, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11 Suppl 3:S1-50; quiz S1.
 434. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Zografos E, Rudas M, Steger G, et al. Fulvestrant and male breast cancer: a case series. *Ann Oncol*. 2013;24(1):265-6.
 435. Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, Tang S, Sridhara R, Goldberg KB, et al. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast CancerFDA Approval of Palbociclib for Male Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(6):1208-12.

제3장 재발 및 전이성 유방암

재발암이란 유방암에 대한 근치적 치료 후 암이 다시 발생하는 것으로 국소구역재발과 전신재발을 포함한다. 전이성 유방암이란 원발 유방암의 치료와 관계없이 원격장기에서 발견된 유방암을 말한다.

치료는 유방암의 원발 병소에 대한 치료와 더불어 원격전이에 대한 국소치료와 전신치료를 고려해야 하며, 환자의 삶의 질을 향상시키기 위한 완화요법을 시행하게 된다. 치료목표는 가능하다면 근치적 치료, 암의 진행억제, 생존기간연장, 암 관련증상 완화, 생활활동능력 증진, 삶의 질 향상 등을 포함한다.

치료방법은 국소구역재발과 전신전이에 따라 구분하며 국소구역재발의 치료는 수술, 방사선 치료와 항암화학요법 등을 병합 사용한다. 전신 재발의 경우, 전신 치료인 항암화학요법, 내분비요법, 표적치료 및 뼈 전이가 있는 경우 골용해억제제를 투여할 수 있고 증상 완화를 위한 완화 요법을 시행할 수 있다. 환자 증상에 따라 국소 치료를 병행할 수 있다.

3.1. 국소구역재발(Loco-regional recurrence)

국소재발이란 최초의 치료 후 동측 유방, 흉근, 피부 등에 암이 다시 발생하는 경우를 말하며 구역재발이란 같은 쪽 겨드랑이림프절, 쇄골 상부와 쇄골 하부 림프절, 내유림프절 등에 암이 발생하는 것을 말한다.

3.1.1. 국소구역재발의 진단검사

수술과 방사선 요법 후에 수술 반흔과 방사선으로 인한 염증소견이 국소재발과 비슷한 형태로 나타날 수 있기 때문에 유방촬영술을 시행하고, 필요에 따라 유방확대촬영술과 유방초음파를 추가할 수 있다. 만약 재발이 의심되면 조직검사를 시행하고 호르몬수용체와 HER2 발현 상태도 확인하는 것이 치료에 도움이 된다. 국소구역재발이나 전이가 있는 경우 재발 범위를 알아보고, 동반된 원격전이 유무 등을 평가하기 위해 흉부 및 복부 컴퓨터단층촬영을 시행한다. 뼈스캔 또는 ^{18}F FDG-PET/CT를 시행할 수 있으며, 뼈스캔에서 이상이 있었던 부위에 대하여 방사선 촬영을 시행할 수 있다. 신경 증상이 있을 경우 뇌 자기공명영상 또는 척추 자기공명영상을 시행할 수 있다(1).

3.1.2. 국소구역재발에 대한 수술 및 방사선치료(2-4)

1) 국소 재발 단독

기존에 유방보존술, 방사선치료를 받은 경우 유방전절제 및 액와 림프절 수술이 추천되며, 기존에 유방전절제, 액와 림프절 광청술, 방사선치료를 받은 경우에는 수술이 추천된다. 기존에 유방전절제를 받고, 방사선치료는 받지 않은 경우에는 수술 후 방사선치료가 추천된다.

2) 림프절영역 재발 단독 또는 국소 및 림프절영역 재발

액와 림프절 재발인 경우 수술이 가능한 경우 수술을 먼저 시행한 후 방사선치료가 추천된다. 쇄골상 림프절 재발 또는 내유림프절 재발인 경우에는 방사선치료가 추천된다. 만약, 재발한 부위가 기존에 방사선치료를 받았던 경우에는 방사선 재치료로 인한 후기 부작용에 대해 충분히 고려해야 한다.

3.1.3. 국소구역재발에 대한 전신치료

국소구역재발 환자에서 동시에 원격전이를 동반하는 경우는 보고마다 차이가 많지만 10-30% 정도 인 것으로 알려져 있다(5-8). 국소구역재발만 있는 환자라도 결국 많은 수에서 전신전이가 발생하여(5, 8-10) 국소치료와 더불어 전신치료를 고려하게 된다(11)(LE 2, GR A).

그러나 유방암의 생물학적 특성이 매우 이질적이고, 잘 고안된 3상연구가 부족하여 국소구역재발에 대한 표준 전신치료 지침은 없는 것이 현실이다(12).

전향적 임상연구로는 국소치료 후 시행한 내분비요법이 재발률을 낮출 수 있다는 내용의 3상 연구 하나가 있으며(13), 그 외 국소치료 후항암화학요법 혹은 내분비요법과 같은 전신치료의 효과에 대한 후향적 보고가 다수 있다(14, 15). 최근 발표된 CREATE-X 3상 임상연구에서는 국소구역재발만 있는 환자에서 수술적 절제 후 시행한 항암화학요법이 무병생존율과 전체생존율을 유의하게 향상시킨 것으로 보고하였다(16). 이런 연구 결과들을 바탕으로 일반적으로 호르몬수용체 양성인 경우는 내분비요법 ± 항암화학요법을, 호르몬수용체 음성인 경우는 항암화학요법을, HER2 양성인 경우는 trastuzumab을 포함하는 전신치료를 국소요법 후 고려해야 한다. 국소요법을 먼저 시행하기 어려운 경우는 전신치료를 먼저 고려할 수 있다(LE1, GRA).

국소구역재발 치료	근거 수준	참고문헌
국소구역재발만 있더라도 20-30%환자에서 원격전이가 동반되어 발생하며 결국 전신전이를 하는 경우가 많기 때문에 수술, 방사선요법 등 국소치료와 함께 항암화학요법, 내분비요법, 표적요법 등 전신치료를 적극적으로 고려해야 한다.	1	[11, 13-16]

3.2. 전신전이(systemic metastasis)

3.2.1. 전신전이의 진단

전이성 유방암 환자의 진단을 위해 병력청취와 신체검사 외에 시행해야 하는 검사로는 전체혈구계산, 간기능검사, alkaline phosphatase 검사, 흉부 엑스선 검사, 흉부 CT 및 복부 CT, 뼈스캔, 증상이 있는 뼈나 뼈스캔에서 이상 소견이 있는 뼈의 엑스선검사이다(LE 1, GRB).

신경 증상이 있을 경우 뇌 자기공명영상 (brain MRI) 또는 척추 자기공명영상(spine MRI)을 시행할 수 있으며, 필요한 경우 ^{18}F FDG PET-CT를 고려할 수 있다(2-12)(LE 2, GR B). 가능하면 첫 재발 부위의 조직검사를 시행하고 호르몬수용체 검사(ER, PR)와 HER2검사를 시행하는 것이 치료에 도움이 될 수 있다. 조직 검사가 어려운 경우 전신 ^{18}F ES PET-CT 를 시행하여 에스트로겐 수용체 전신평가를 고려할 수 있다(17, 18)(LE 1, GR B).

전신전이 진단	참고문헌
전이성 유방암 환자의 진단을 위해 병력청취와 신체검사, 말초혈액검사, 혈소판검사, 간기능검사, 흉부 엑스선 검사, 흉부 및 복부 컴퓨터단층촬영, 뼈스캔, 증상이 있는 뼈나 뼈스캔에서 이상 소견이 있는 뼈의 방사선 검사를 시행한다.	[2-12]
신경 증상이 있을 경우 뇌자기공명영상(brain MRI) 또는 척추자기공명영상(spine MRI)을 시행할 수 있으며, 필요한 경우 ^{18}F FDG PET-CT 를 고려할 수 있다.	[2-12]

3.2.2. 전신전이의 치료

전이성 유방암 환자의 치료는 호르몬 수용체 양성 여부, HER2양성 여부에 따라 치료 지침을 나눌 수 있다. 전이성 유방암의 치료 목적은 생존 기간을 연장시키고 삶의 질을 향상시키는 것이다. 따라서, 전이 병변이 광범위하지 않고 호르몬수용체 양성인 경우에는 독성이 적은 내분비치료가 항암화학요법보다 우선적으로 선택될 수 있다(19).

3.2.3. 전신전이의 내분비요법

재발 및 전이성 유방암 환자에서 첫 치료로 내분비요법을 먼저 고려할 수 있는 경우는 ER이나 PR 양성, 뼈 또는 연부 조직에만 국한된 전이, 내부 장기에 전이가 되어있으나 비교적 국소적이고 증상이 없는 경우 등이다. 내분비요법을 시행하기 전에, 환자의 폐경 여부를 확인하며 이전에 보조내분비요법을 시행 받았던 환자의 경우 사용하던 약제를 확인한다. 특히 재발까지의 기간이 2년 이상으로 길고 내부 장기에 전이가 없어 병의 진행 속도가 느릴 것으로 예상되는 경우에는 부작용 없이 장기간 내분비요법에 잘 반응할 수 있다. 반대로 폐 및 간 등의 주요 장기에 광범위한 전이가 있으며 이에 따라 증상이 있는 경우에는(visceral crisis) 전신 항암화학치료를 먼저 고려할 수 있다.

1) 폐경 전 전이성 유방암에 대한 내분비요법

이전에 내분비요법을 시행 받았던 폐경 전 환자에게는 난소기능 억제제인 GnRH agonist를 폐경 후 환자에 준한 내분비요법과 병용하여 투여하거나(20, 21)(LE 1/GR A), 난소난관 절제술을 시행한 후 폐경 후 환자에 준하여 내분비요법을 시행할 수 있다(22)(LE 1, GR A). 이전에 타목시펜 치료를 받던 중 재발을 보인 경우 GnRH agonist 를 사용하면서 aromatase inhibitor, ribociclib 병합요법을 사용하거나, 난소난관 절제술을 시행하고 letrozole + palbociclib을 투여할 수 있다(23, 24). GnRH agonist + aromatase inhibitor + ribociclib 을 사용한 호르몬수용체 양성, HER2 음성 폐경 전 재발 또는 전이성 유방암 환자군의 경우 무진행 생존기간이 27.5개월로 대조군인 GnRH agonist + aromatase inhibitor 환자군과 비교하여 약 10개월 가량의 연장효과를 보였다(27.5개월 대 13.8개월, HR 0.57, 95% CI 0.44-0.74)(25). 또한 전체 생존기간에서도 우월한 성적을 보여 내분비 단독 요법과 비교하여 사망 확률이 24% 감소했다(58.7개월 대 48.0개월, HR 0.76)(26).

기존에 타목시펜을 투여 받은 기왕력이 있는 폐경 전 호르몬 양성 HER2 음성 유방암 환자의 경우, palbociclib과 exemestane 병합 요법이 capecitabine 단독 치료에 비해 무진행 생존 기간이 6개월 가량 연장되는 것을 보였다(20.1개월 대 14.4개월, HR 0.659, P=0.0235)(27). 이는 폐경 전 여성의 경우에서도 다발성 장기 전이로 인한 증상이 없을 경우, 내분비 요법을 먼저 사용하는 근거가 된다. 또한 전이 병소 범위가 적거나, CDK4/6 inhibitor 에 대한 부작용으로 약제 유지가 어려운 경우, GnRH agonist + aromatase inhibitor 또는 GnRH agonist + fulvestrant 를 대신 사용할 수 있겠다(28).

이전에 내분비요법을 시행 받지 않은 폐경 전 여성의 경우에서도, 첫 치료로 GnRH agonist + aromatase inhibitor + Ribociclib을 투여한 경우 aromatase inhibitor + GnRH agonist 와 비교하여 유의한 무진행 생존기간 및 전체 생존기간의 연장을 보여주었다(23, 25, 26). 이외에 타목시펜을 단독 또는 GnRH agonist 와 병용 투여할 수 있고, 폐경 후 환자에 준한 내분비요법을 GnRH agonist 와 병용 투여하거나 난소난관절제술 후 투여할 수 있다.

2) 폐경 후 전이성 유방암에 대한 내분비요법

이전에 내분비요법을 시행 받은 적이 없거나 보조 내분비요법 종료 후 1년 이상 경과된 폐경 후 재발 및 전이성 유방암 환자에게는 aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole, exemestane)와 CDK4/6 억제제 (palbociclib, abemaciclib, ribociclib)의 병용요법을 1차 내분비요법으로 고려한다(24, 29, 30)(LE 1, GR A). 내분비 단독요법과 비교할 때 CDK4/6 억제제를 병용할 경우 세 가지 CDK4/6 억제제 모두 무진행 생존기간이 약 13개월 정도 유의하게 연장되는 것이 확인되었다. 전체생존기간은 ribociclib 병용요법의 경우 약 12개월 정도 연장되는 것을 확인하였으나, palbociclib의 경우는 의미 있는 생존기간의 연장은 확인하지 못하였다(31). 전이 병소의 범위가 적거나, 환자의 전신 수행능력이 저하되어 있는 제한적인 경우, fulvestrant 단독요법이나 aromatase inhibitor 단독요법을 고려할 수 있다. Fulvestrant 500mg 요법과 anastrozole

단독요법을 비교한 FALCON trial에서는 fulvestrant가 anastrozole에 비해 무진행 생존기간 및 전체 생존기간의 연장을 보였다(32). 또 다른 1차 호르몬 병용요법으로 저용량 fulvestrant (250mg)와 anastrozole 병용 요법의 효과를 탐색한 두 개의 대규모 임상연구가 시행되었으나, 일치된 결과를 보이지 못했다(33, 34) (LE 2, GR B).

수술 후 보조요법으로 aromatase inhibitor 를 사용하던 중 또는 치료 종료 후 1년 미만 시점에서 병이 재발했거나, 1차 고식적 내분비요법치료 중 병 진행을 보이는 경우, fulvestrant + CDK4/6 억제제 병용 요법을 2차 고식적 내분비요법으로 권고할 수 있다(35-37)(LE 1, GR A). 타목시펜을 투여 받던 중 병의 재발 또는 진행 소견을 보이거나, 타목시펜으로 보조 내분비요법 종료 후 1년 이상 경과되지 않은 폐경 후 재발 환자에서는 aromatase inhibitor나 fulvestrant 단독요법 또는 CDK4/6 inhibitor와 병합 요법을 사용할 수 있다. 1차 내분비요법으로 aromatase inhibitor를 사용하던 중 병 진행을 보인 경우, fulvestrant 단독 요법을 사용할 수 있다(38). Non-steroidal aromatase inhibitor에 내성을 보이는 경우 mTOR 억제제인 everolimus 와 steroidal aromatase inhibitor 인 exemestane 병합요법을 고려할 수 있다(39). 내분비요법 후 병 진행을 보이는 환자 중 PIK3CA 유전자 돌연변이가 있는 환자를 대상으로 PIK3 α 억제제인 alpelisib을 fulvestrant 와 병용하여 사용할 수 있으며 이는 fulvestrant 단독에 비해 무진행 생존기간의 이득을 보이거나(11.0개월 대 5.7개월, HR 0.65, $p < 0.001$), 의미 있는 생존기간의 연장은 확인하지 못했다(40, 41)(LE 2, GR B). 그 외에 프로그스테론제(megesterol acetate), 안드로겐제(fluxymesterone), 고용량 에스트로겐제(ethinyl estradiol) 등의 사용을 고려해 볼 수 있으나 근거 자료는 부족하다(LE 4, GR C). 내분비요법에 반응하였던 전이성 유방암 환자는 교차저항이 없다면 연속되는 내분비요법으로 효과를 볼 수 있으며, 특히 병소의 감소나 안정화되는 양상을 보이면 지속적으로 투여해야 한다. 하지만 연속적인 내분비요법에 내성을 보이거나, visceral crisis가 발생하는 경우 전신 항암화학요법을 고려한다. 경구용 선택적 에스트로겐 수용체 분해제인 elacestrant는 CDK4/6 저해제를 포함한 내분비요법 치료를 1-2회 받은 적이 있는 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 유방암 환자를 대상으로 elacestrant와 임상이가 선택한 표준 내분비요법을 비교한 3상 임상시험에서 무진행 생존기간 유의한 개선을 보고하였다(6개월 무진행 생존비율 34.3% 대 20.4%, HR 0.70, $p = 0.0018$)(42).

전신전이 내분비요법	근거 수준	참고문헌
전신전이가 발생 시 생존기간의 연장, 삶의 질 향상이 중요하다. 호르몬수용체 양성이라면 전신 전이가 광범위하지 않고, 장기 전이가 없거나 제한적인 장기 전이가 있으며 호르몬 내성을 보이지 않는 경우 내분비요법을 우선적으로 시도한다.	1	[19]
폐경 전 여성의 경우 GnRH agonist 를 투여하거나, 난소난관절제술 시행 후 폐경 후 여성에 준하여 치료할 수 있다.	1	[20, 21]
폐경 전 호르몬수용체 양성 재발성/전이성 유방암의 경우 Aromatase inhibitor + GnRH agonist + ribociclib 또는 난소난관절제술 후 Aromatase inhibitor + palbociclib 또는 abemaciclib 을 우선적으로 고려할 수 있다.	1	[23, 29]
폐경 후 호르몬수용체 양성 재발성/전이성 유방암의 경우 aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor 를 우선적으로 고려할 수 있다.	1	[24, 29, 30]
1차 고식적 내분비요법 시행 중, 또는 보조 내분비요법 중 병 진행 소견을 보이는 경우 fulvestrant + CDK4/6 inhibitor +/- GnRH agonist 를 고려할 수 있다.	1	[35-37]
내분비요법 중 병 진행을 보이며 PIK3CA mutation 이 있는 경우, fulvestrant + alpelisib 을 고려할 수 있다.	1	[40]

3.2.4. 전신전이의 항암화학요법

재발 및 전이성 유방암환자를 대상으로 한 항암화학요법은 병의 완치보다는 생명을 연장시키고 삶의 질을 향상시키며 암의 진행을 억제하여 증상을 완화시키는 것을 목적으로 하기 때문에 치료 관련 독성을 최소화하는 전략이 필요하다. 항암화학요법의 대상이 되는 환자는 삼중음성유방암으로 진단되었거나, 호르몬수용체 양성이지만 광범위한 내부 장기로의 전이를 동반하며 이로 인한 증상이 있을 경우, 그리고 이전의 여러 내분비요법에 연속적으로 내성을 보이는 경우이다.

어떤 약제를 어떻게 조합하는 것이 적절한가에 대한 기존의 여러 연구들에서 한 가지 약제를 사용하는 것보다 두 가지 이상의 약제를 병용하여 사용하는 것이 객관적인 반응율을 높이고 질병 진행을 늦출 수 있는 것으로 보고되고 있다. 그러나 병용요법은 단일 약제를 순차적으로 사용하는 것보다 독성이 심하게 나타나고 전체 생존기간에는 큰 차이가 없었다(43-46)(LE 2, GR A). 단일요법으로 순차적으로 사용하는 경우에는 병용요법과 비교하여 오히려 무진행 생존기간을 늦출 수 있으며, 독성을 감소시킬 수 있다(47). 따라서 생명의 위협이 되거나 증상이 매우 심하여 빠른 종양 축소가 요구되는 경우를 제외하고는 순차적 단일제제 치료가 권장된다.

일반적으로 재발 및 전이성 유방암에서 항암화학요법 치료 기간은 정해지지 않았지만 병의 진행이 확정될 때까지 치료를 계속 유지하는 것을 추천한다. 그것에 대한 근거로는 전이성 유방암 환자들을 대상으로 1차 요법으로 paclitaxel + gemcitabine 병용요법 6회 시행 이후 약물을 중단하는 것과 병 진행시까지 유지하는 것을 비교한 3

상 연구에서 치료를 유지하는 군의 무진행 생존기간 및 전체 생존기간이 연장되는 결과를 보였기 때문이다(48). 그러나 병이 진행하기 전에도 항암화학요법의 부작용으로 인하여 약의 용량을 줄이거나 치료를 중단해야 하는 경우도 있다. 따라서 항암화학요법의 기간은 부작용이나 전반적인 삶의 질에 미치는 영향을 고려하여 결정해야 한다(49, 50)(LE 2, GR A).

전이성 유방암 환자에서는 anthracycline, taxane, capecitabine, gemcitabine, eribulin, vinorelbine 등의 항암제를 단일요법으로 고려할 수 있으며, gBRCA mutation이 있거나 삼중음성유방암인 경우 platinum agent 등을 고려할 수 있다(2)(LE2, GRB).

최근 전이성 유방암에서 Trop-2를 표적으로 하는 항체 약물 복합체인 sacituzumab govitecan의 효과가 입증되었다. 2가지 이상의 항암화학치료를 받은 전이성 삼중음성 유방암에서 sacituzumab govitecan은 기존 표준 항암화학치료에 비해 무진행 생존기간 1.7개월 대 5.6개월, 전체 생존기간 6.7개월 대 12.1개월로 더 나은 효과를 증명한 바 있어 적용을 고려할 수 있다(51). 최소 2가지 이상 4가지 이하의 전신치료를 받은 전이성 호르몬 수용체 양성 유방암에서 sacituzumab govitecan은 기존 표준 항암화학치료에 비해 무진행 생존기간 4.0개월 대 5.5개월, 전체 생존기간 11.2개월 대 14.4개월로 더 우월한 효과를 입증하였다(52).

연속적인 세 번의 항암화학요법에 반응이 없는 경우나 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행도가 3 이상인 경우에는 세포독성 항암화학요법을 중단하고 완화적 치료를 하는 것을 고려할 수 있겠다(LE 2, GR A). 항암화학요법에 반응이 없다는 의미는 최소한의 반응이 아예 없는 경우를 의미하며, 반응이 어느 정도 있다가 진행되는 경우는 대상이 되지 않는다.

전신전이 항암화학요법	근거 수준	참고문헌
단일 약제사용보다는 두 가지 이상의 약제를 사용하는 것이 객관적인 반응율을 높일 수 있지만, 순차적 단일 요법이 부작용이 적고 병의 진행 기간(time to progression)을 늦출 수 있어, 종양의 빠른 축소가 요구되는 경우가 아니라면 순차적 단일 요법이 우선적으로 권장된다.	1	[43-47]
전이성 유방암에서 지속적 항암화학요법이 단기 항암화학요법보다 무진행 생존기간을 증가시킨다는 증거는 있지만 충분하지 않고, 전체 생존기간의 차이는 미약하기 때문에 항암화학요법의 기간은 부작용과 전반적인 삶의 질에 미치는 영향을 고려하여 결정되어야 한다.	2	[48-50, 53]

3.2.5. 전신전이의 표적치료

HER2 양성 유방암은 전체 유방암의 15% 정도를 차지하고 있으며, 재발 및 전이를 잘 일으키고, 질병의 진행 속도가 빨라서 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 하지만, trastuzumab을 비롯한 HER2를 표적으로 하는 표적치료제들이 사용되면서 예후가 크게 개선되었다(54). 따라서, 재발 및 전이성 유방암 환자에서 종양조직의 HER2 면역조직화학검사(IHC) 결과 (1) 3+(positive)이거나 (2) 2+(equivocal)이면서 HER2 ISH (FISH 또는 SISH) 양성인

경우, HER2를 표적으로 하는 치료가 권장된다(55-58)(LE 1, GR A).

HER2 양성 재발 및 전이성 유방암 환자에서 현재 1차 치료 약제로는 docetaxel, trastuzumab, pertuzumab의 세가지 약제 병용요법이 권고되고 있다(59)(LE 1, GR A). Pertuzumab은 HER2와 HER3의 ligand-dependent dimerization과 그 이후의 신호전달을 억제하는 인간화 단클론항체로서, trastuzumab과 함께 HER2 수용체에 결합하여 작용하며, trastuzumab 단독 투여에 비해 병용했을 때 항종양효과가 뛰어난 것으로 알려진 약제이다. HER2 양성 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 1차 치료로서 pertuzumab+trastuzumab+docetaxel과 trastuzumab+docetaxel을 비교한 3상 연구에서 6.1개월의 무진행 생존기간의 이득을 보였으며(18.5개월 대 12.4개월, HR 0.62, $P > 0.001$)(59) pertuzumab을 병행한 군에서 전체 생존기간도 연장되었다(60). Pertuzumab을 병행한 군에서의 이상반응은 조절 가능한 정도의 독성으로 보고되었다(59)(LE 1, GR A).

이 외 pertuzumab을 제외한 trastuzumab과 paclitaxel의 병용요법과 trastuzumab과 docetaxel (61), vinorelbine (62), platinum 계열(63, 64) 등의 병합 요법도 효과적이다. 그러나 doxorubicin/cyclophosphamide와 trastuzumab을 병용한 환자 중 27% 정도에서 심장기능 이상이 관찰되어 trastuzumab과 doxorubicin을 비롯한 anthracycline 계열 약제의 병합 요법은 권고되지 않는다(65-67)(LE 1, GR A).

HER2 양성이면서 호르몬 수용체 양성인 전이성 유방암 환자의 경우, 종양의 범위가 비교적 적고 환자가 임상적으로 안정적이거나, 환자 전신 수행 능력이 저하되어 항암화학요법에 대한 순응도가 떨어질 것으로 판단되는 경우 HER2를 표적으로 하는 표적치료제와 호르몬 요법의 병합 요법을 고려할 수 있다. 이런 경우 호르몬 요법 단독에 비해 항HER2 표적치료제를 병합하였을 때 무진행 생존기간이 증가되는 것을 볼 수 있다(68, 69)(LE2, GR A). 특히 아로마타제억제제 호르몬 요법에 이중 항HER2치료제(lapatinib, trastuzumab)를 사용하였을 경우 각각의 항HER2 치료제 병합요법에 비해 반응율과 무진행 생존기간이 증가됨을 확인하였다(11개월 대 5.6개월; HR 0.62, $p = 0.0063$). 하지만 3제 병용요법의 우수한 효과만큼 부작용도 심하였고, 특히 3등급 이상의 설사가 약 13%의 환자에서 보고되었다(70)(LE2, GR A).

HER2를 표적으로 하는 치료제에 실패한 HER2양성 유방암 환자들의 후속 치료에서도 HER2 표적치료의 사용이 권고된다. HER2 양성 전이성 유방암 환자에서 1차 치료로 trastuzumab과 taxane을 사용한 후 질병이 진행한 경우, HER2에 대한 항체약물 복합체인 trastuzumab emtansine(T-DM1)을 투여하는 군과 표준요법인 capecitabine과 lapatinib을 투여하는 군의 치료 효과를 비교한 연구에서 1년 생존율 85% 대 65%, 2년 생존율 77% 대 47.5%로 전체 생존율과 무진행 생존율을 향상시켜 2차 표준치료로서의 효과를 입증하였다(71)(LE 1, GR A). 또한 2가지 이상의 HER2 표적 치료를 시행하였던 전이성 유방암 환자를 대상으로 시행된 임상 연구에서 T-DM1은 의사가 선택한 치료와 비교하였을 때, 무진행 생존기간이 유의하게 연장된 결과(6.2개월 대 3.2개월; HR 0.558, $P < 0.0001$)를 보여 trastuzumab과 lapatinib을 이용한 치료를 이전에 시행하고 진행한 환자에서도 도움이 된다(72)(LE 2, GR A).

최근 개발된 Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd)은 anti-HER2 antibody와 topoisomerase I inhibitor로 이

루어진 항체 약물 복합체(ADC, antibody drug conjugate)로서, 이전에 치료를 받았던 HER2 양성 전이성 유방암 환자를 대상으로 60.9%의 반응율, 16.4개월의 무진행 생존기간을 보여, 2차 이상의 anti-HER2 치료를 받은 전이성 유방암 환자에게 단독요법으로 승인되었다(73). 이후 HER2 양성 전이성 유방암 환자의 2차 표준치료인 T-DM1과 비교하는 임상연구가 진행되었고, T-Dxd가 T-DM1에 비해서 연구의 1차 평가 변수였던 12개월 무진행 생존율에서 우월한 효과를 보이면서 T-DM1 대신 새로운 2차 표준치료가 되었다(75.8% 대 34.1%, HR 0.28, $p<0.001$)(74)(LE 1, GR A). T-Dxd 사용시 주의해야 할 중요한 독성으로 간질성 폐질환(interstitial lung disease)과 폐렴(pneumonitis)이 있으며, 초기 임상연구에서 T-Dxd를 사용한 환자의 약 12.6%에서 간질성 폐질환이 보고되었고, 이 중 5등급 치명적 사례가 1.4%에서 발생하여 주의를 요한다. 간질성 폐질환 발생시, 약제 투여 중단 및 스테로이드 치료를 시작하고, 증상이 있는 2등급 이상의 간질성 폐질환 발생시 T-Dxd 연구 투여 중단을, 증상이 없는 1등급에서는 28일 이내에 0등급으로 회복된 경우는 기존 용량을 유지하고, 28일 지난 후 해결된 경우는 한 단계 용량 감량을 권고하고 있다(75).

또한, 이전에는 HER2 음성이라고 판단되었던 HER2 IHC 1+ 또는 IHC 2+ & ISH negative 를 ‘HER2-저발현’ (HER2-low) 유방암으로 구분하고, 이전에 1차 혹은 2차 항암치료를 받은 HER2-저발현 전이성 유방암 환자에서 T-Dxd를 의사가 선택한 세포독성 항암제와 비교하는 임상연구가 진행되었다. 호르몬 수용체 양성인 환자와 전체 환자군 모두에서 무진행 생존기간 (10.1개월 대 5.4개월, HR 0.51, $p<0.001$; 9.9개월 대 5.1개월, HR 0.5, $p<0.001$), 전체 생존기간 (23.9개월 대 17.5개월, HR 0.64, $p=0.0028$; 23.4개월 대 16.8개월, HR 0.64, $p=0.001$) 모두 T-Dxd가 우월한 효과를 입증하였다(76).

Tucatinib은 HER2를 단독으로 억제하는 tyrosine kinase inhibitor이다. 이전에 trastuzumab, pertuzumab, T-DM1을 사용한 HER2 양성 전이성 유방암 환자를 대상으로 trastuzumab + capecitabine + tucatinib을 사용할 경우 대조군인 trastuzumab + capecitabine 에 비해 무진행 생존기간을 약 2개월 연장시켰으며, 뇌전이를 동반한 환자에게도 유사한 무진행 생존기간의 연장을 보였다. 현재 tucatinib은 1차 이상의 anti-HER2치료를 받은 환자를 대상으로 뇌전이 유무에 관계없이 투여하는 것으로 승인되었다(77).

진행성 유방암의 첫 번째 약제로 trastuzumab을 사용하다가 질병이 진행되었을 때에도 항암제 단독요법에 비하여 항암제와 trastuzumab 병용요법이 무진행 생존기간을 연장할 수 있다(78). 같은 맥락에서 수술 후 보조요법으로 trastuzumab을 사용한 환자에서도 재발했을 때 trastuzumab을 다시 사용할 수 있다(78, 79). Trastuzumab은 일반적으로 질병 진행시까지 사용하나, 장기간 질병이 조절되고 있는 환자에서 언제까지 사용하는 것이 적절한지에 대해서는 확실한 지침이 없다.

Capecitabine과 lapatinib 병용요법은 HER2 양성인 재발 및 전이성 유방암 환자에서 또 다른 효과적인 치료법이 될 수 있다(LE 2, GR A). 제3상 연구에서 이전에 anthracycline, taxane, 그리고 trastuzumab을 투여 받았던 재발 및 전이성 유방암 환자에서 capecitabine 단독요법과 lapatinib과 capecitabine 병용요법을 비교했을 때 capecitabine 단독요법에 비해 capecitabine, lapatinib 병용 요법이 더 우수한 무진행 생존기간을 입증하였다(80)(LE 2, GR A). 그리고, trastuzumab으로 치료 하던 중 질병이 진행된 진행성 유방암 환자에서 항암화학요

법 없이 lapatinib 단독요법과 lapatinib과 trastuzumab 병용요법을 비교한 3상연구에서 병용요법이 무진행 생존과 전체 생존기간에 이득이 있음을 입증하였으나(81), 항암제와 trastuzumab, lapatinib 표적치료제 두 가지를 함께 병용 투여하는 것은 근거가 없어 추천되지 않고 있다(LE 2, GR B).

Trastuzumab의 바이오시밀러인 CT-P6와 SB3가 개발되어, 각각의 약제에 대하여 trastuzumab 과의 동등성을 비교하는 대규모 3상 연구가 진행되었다. 각각 선행항암화학요법에 사용하였을 때 trastuzumab 에 비해 병리학 적 완전관해율(pathologic complete response) 에 있어서 비열등성을 입증하여 trastuzumab 의 대체약으로 사용 가능하겠다(82, 83)(LE2, GRB).

전신전이 표적치료	근거 수준	참고문헌
전이성 유방암에서 조직의 HER2 면역조직화학검사(IHC)가 (1) 3+(positive) 이거나 (2) 2+(equivocal) 이면서 HER2 ISH(FISH 또는 SISH) 가 양성이면 HER2 표적치료제의 사용이 권장된다.	1	[55-58]
HER2 양성 전이성 유방암의 1차 치료로는 pertuzumab + trastuzumab + docetaxel의 병용요법이 권장된다.	1	[59]
HER2 양성 전이성 유방암의 2차 치료로는 T-Dxd가 선호되며, 이외에 T-DM1을 사용할 수 있다.	1	[74]
Trastuzumab에 이미 노출되고 저항성이 의심되는 경우 T-Dxd나 T-DM1이 선호되며, 이외에 lapatinib + capecitabine을 사용할 수 있다.	1	[71, 72, 80, 81]

3.2.6. 전신전이에 대한 면역관문 억제제 사용(immune-checkpoint inhibitor)

최근 여러 암종에서 효과를 보이고 있는 면역관문 억제제는 유방암에서도 많은 연구가 진행되고 있으며, 특히 삼중음성 유방암에서 그 효과가 보고되었다(LE 2, GR 2). IMpassion130 연구에서는 삼중음성 유방암에서 1차 요법으로 nab-paclitaxel 단독요법과 nab-paclitaxel + 항PD-L1 항체인 atezolizumab 병용요법을 비교하였고, 결과 PD-L1 양성 (SP-142, IC>1%)인 환자에서 무진행 생존기간이 5개월에서 7.5개월로 연장되었고(84), 전체 생존기간은 18개월에서 25개월로 연장됨을 확인하였다(85). 반면 IMpassion131연구에서는 nab-paclitaxel 을 paclitaxel로 대체하여 atezolizumab과 병용 요법을 시도하였으나, 앞선 연구와 달리 paclitaxel 단독 요법과 비교하여 무진행 생존기간의 연장을 증명하지 못하였다(86). 항PD-1항체인 pembrolizumab 의 경우 1차 요법으로 pembrolizumab 과 임상의 선택 약제(nab-paclitaxel, paclitaxel, gemcitabine+carboplatin)의 병합요법을 연구한 KEYNOTE-355 연구에서 PD-L1의 발현이 높은 군(CPS≥10)에서 무진행 생존기간이 5.6개월에서 9.7개월로 연장되었고, 전체 생존기간 역시 16개월에서 23개월로 연장됨을 증명하였다(87).

반면 2차 이상에서 면역관문 억제제를 사용한 Keynote-119 3상 연구에서 전이성 삼중음성 유방암의 2차 및 3차

치료로 pembrolizumab 단독 요법을 사용할 경우 표준 항암화학치료보다 의미 있는 생존의 개선 효과를 보여주지는 못하였다(88). 따라서, 삼중음성 유방암에서 면역관문 억제제를 사용할 경우, 환자 대상군을 선정할 때 주의가 필요하겠다. 앞선 연구(IMpassion130, IMpassion131, KEYNOTE-355) 사용된 생체지표인 PD-L1 발현 정도는 모두 면역조직화학염색을 통하여 확인하였으나, 검사에 사용한 면역염색용 항체가 다르며 양성 판정의 기준 또한 다르다. Atezolizumab에 기반한 임상연구에서는(IMpassion130/ IMpassion131) VENTANA사의 SP142 anti-PD-L1 항체를 사용하였고, 종양 침윤 면역세포(tumor-infiltrating immune cell)가 1% 이상 염색되는 경우를 PD-L1 양성으로 판단하였다. 반면 pembrolizumab에 기반한 KEYNOTE-355 연구는 DAKO사의 22C3 anti-PD-L1 항체를 사용하였고, 복합양성점수(Combined positive score, CPS)기준 10점 이상일 경우 의미 있는 환자 대상군임을 확인하였다. 면역관문억제제의 활용에 있어서 효과가 있는 환자의 선택방법(PD-L1 검사 및 발현정도) 및 병합하는 세포독성 항암제의 종류가 중요할 수 있어, 향후 추가 연구가 필요하다.

3.2.7. gBRCA (+) 전이성 유방암에 대한 PARP inhibitor 사용

gBRCA1/2 변이는 유전성 유방암의 90% 이상을 차지하고 있으며, 변이가 확인된 재발 및 전이성 유방암의 경우 PARP 억제제를 사용할 수 있다. gBRCA1/2는 만 60세 이하에 진단된 삼중음성 유방암, 만 40세 이하에 진단된 유방암, 양측성 유방암, 남성 유방암, 유방암과 함께 난소암 또는 췌장암이 같이 발생한 경우 및 가족력이 있는 경우 검사 대상이 된다.

PARP 억제제는 gBRCA mutation이 있는 경우, DNA double strand break의 복구를 억제하여 임상적 효과를 나타낸다. HER2 음성, gBRCA1/2 변이가 있는 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 OlympiAD 3상 임상연구에서 PARP 억제제인 olaparib 은 기존의 표준 항암화학치료와 비교하여 무진행 생존기간(7.0개월 대 4.2개월, HR 0.58, $p<0.001$) 및 반응율(59.9% 대 28.8%)에 있어서 의미 있는 증가를 보였고(89)(LE2, GRB), 전체 생존기간(19.3개월 대 17.1개월, HR 0.90, $p=0.513$)에서는 유의한 차이가 없었다(90). EMBRACA 연구에서 또 다른 PARP 억제제인 talazoparib 역시 기존 표준 항암화학치료와 비교하여 무진행 생존기간(8.6개월 대 5.6개월, HR 0.54, $p<0.001$) 및 반응율(62.6% 대 27.2%)에 있어서 의미 있는 증가를 보였고(91)(LE2, GRB), 전체 생존기간(19.3개월 대 19.5개월, HR 0.848, $p=0.17$)은 차이가 없었다(92). 최근 HER2 음성, gBRCA1/2 변이가 있는 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 BROCADE3 3상 임상연구에서 표준 항암화학요법인 paclitaxel+carboplatin 에 PARP 저해제인veliparib을 추가한 경우, 기존 표준항암화학요법 대비 무진행 생존기간(14.5개월 대 12.6개월, HR 0.71, $p=0.0016$)이 연장됨을 확인하였다(93).

3.2.8. 암종 무상관 치료(Tumor agnostic approach)

1) MMR-d (mismatch repair-deficiency)가 있거나, MSI-H (microsatellite instability-high) 고형암일 경우, 암종에 관계 없이 2차 이상요법으로 pembrolizumab을 사용할 수 있다(94, 95). MMR-d는 MMR 단백질인 *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* 면역조직화학검사를 통해 종양에서 하나 이상의 단백질 발현이 소실되는 것을 확인한다. MSI-H 는 microsatellite marker 여러 개에 대한 PCR을 통해 확인하며 마커들 중 30% 이상, 또는

두 개 이상의 표지자에서 불안정성을 보이는 경우를 의미한다. 유방암에서 MSI-H 빈도는 낮으며, 차세대 염기 서열분석 (NGS) 기반 연구에서 1.53~1.7%의 빈도로 보고되고 있다(96, 97).

- 2) NGS 결과 종양변이 정도가 높고(Tumor mutation burden)-high (TMB-H, ≥ 10 muts/mb), 기존 치료에 불응성을 보일 경우 면역관문 억제제인 pembrolizumab 의 사용을 고려할 수 있다(98).
- 3) NTRK fusion gene은 FISH, NGS 또는 PCR을 통해 확인하며, NTRK fusion gene이 확인될 경우 larotrectinib, entrectinib을 사용할 수 있다(99, 100)(LE3, GRB).

3.2.9. 뼈 전이에 대한 골용해억제제 치료

뼈 전이, 특히 골용해성 뼈 전이가 있는 유방암 환자에게 RANK ligand 에 대한 단클론 항체인 denosumab 또는 bisphosphonate를 칼슘 및 비타민 D와 병용 투여한다(101)(LE 1, GR A). 뼈 전이가 있는 유방암 환자에서 denosumab 또는 bisphosphonate 투여는 뼈 관련 합병증 및 뼈 전이로 인한 통증과 병적 골절을 감소시켜(102, 103), 이로 인한 수술 및 방사선 치료를 줄일 수 있다. 또한 항암화학요법이나 내분비요법을 시행할 때 진통제 투여를 감소시키는 효과가 있다(104)(LE 1, GR A). Denosumab 또는 bisphosphonate는 질환의 진행과 관계 없이 지속적으로 사용하는 것이 권장된다. 새로운 뼈 관련 합병증의 나타난 후에도 denosumab 및 bisphosphonate의 사용은 효과적일 수 있고 bisphosphonate를 중단해야 할 뚜렷한 근거는 없다(101)(LE 2, GR A). Bisphosphonate 의 경우, 1년 이상 치료를 안정적으로 유지한 환자에게 투여 간격을 4주에서 12주로 연장해도 뼈 전이 관련 합병증 발생에 차이가 없었다(105, 106)(LE 2, GR A). 장기간의 IV bisphosphonate 사용에서 턱의 뼈 괴사가 보고되고 있어 항암치료 중이거나 스테로이드를 사용하고 있거나 구강 질환 있는 경우는 bisphosphonate 사용 전후로 치과 진료 등의 구강관리를 권장한다(107)(LE 2, GR B). Denosumab은 zoledronic acid 와 비교하여 뼈 관련 합병증의 발생을 지연시키는 효과를 보였으며 신독성은 적게 발생하였다. 저칼슘혈증은 denosumab 을 사용할 경우에 보다 빈번히 발생할 수 있어 칼슘 및 비타민 D 보충이 필요하며 턱뼈 괴사는 denosumab 및 zoledronic acid 사용 시 유의한 차이를 보이지 않았다(108).

뼈 전이에 대한 골용해억제제 사용	근거 수준	참고문헌
뼈 전이가 있는 경우 denosumab 이나 bisphosphonate 사용으로 뼈에 관련된 합병증을 줄일 수 있다.	1	(101)

3.2.10. 뼈 전이에 대한 방사선 치료

(1) 통증을 동반한 뼈 전이

뼈 전이로 인한 인한 통증에 대해서 통증 조절을 위하여 방사선 치료를 진행할 수 있으며, 80%에서 증상 개선을 보인다. 척수 전이로 인하여 압박골절이 발생하여 기능 이상이 발생한 경우 수술 여부에 상관없이 방사선 치료를 시행한 경우 89%의 환자에서 증상 개선을 보고 하고 있으며(109) 특히 3개 이하의 뼈에만 전이가 발생한 경우 98% 환자에서 증상의 개선을 가져왔다(110). 다양한 방사선치료 스케줄(8 Gy/1회, 20 Gy/5회, 24 Gy/6회, 30 Gy/10회)이 가능하며, 통증 완화 효과는 동등하다(111, 112). 하지만, 적은 회수 스케줄로 치료한 경우, 많은 회수 스케줄로 치료한 경우에 비해 치료 부위 통증이 재발하여 재방사선 치료가 필요한 경우가 흔하다(111, 112).

(2) 척수 압박을 동반한 뼈 전이

척수 압박을 동반한 척추뼈 전이가 있을 경우, 발견 즉시 스테로이드를 투여해야 한다. 수술이 가능한 경우에는 수술로 척수 압박을 완화하고, 척추 골절을 안정화한 후에 방사선치료를 하는 것이 추천된다. 방사선치료는 30Gy/10회가 추천된다(111, 112).

3.2.11. 전신 전이 환자의 원발 종양 및 구역 림프절에 대한 치료

전신전이 환자의 일차적인 치료는 전신치료이며, 피부괴양, 출혈, 통증 등의 합병증과 증상을 완화하기 위한 목적으로 수술적인 치료를 일차적인 전신치료 후 또는 첫 치료로 고려할 수 있다. 다른 대안으로 고식적인 방사선 치료를 고려할 수도 있다.

전신전이 환자에 있어 수술적 절제를 고려한다면, 방법은 수술 이후 전신치료를 하는 것이 전신치료 단독에 비해 생존율에 있어 좋은 결과를 보였다는 무작위 임상연구(MF07-01)가 발표되었다(113).

여러 후향적인 연구에서 전신전이가 있는 환자에서 유방의 원발 종양을 완전히 절제함으로써 생존율이 향상된다는 결과를 제시하고 있다(114-116). 그러나 선행 연구들의 경우, 중대한 선택비뚤림(selection bias)이 작용했을 가능성이 높아 이를 극복하기 위한 통계 기법을 적용한 연구가 최근 발표되었다(117-119). 이 중 가장 대규모 연구는 최소 1년 이상 생존한 4기 환자 25,000명을 대상으로 하였으며 원발 종양의 수술적 절제는 수술 시행 시기와 관계없이 생존율을 높인다는 통계적인 결론을 내렸다(117). 하지만, 이 연구에서는 HER2에 대한 자료가 포함되어 있지 않아 해석에 주의를 요한다. 또한, 시기적으로는 3군데 이하의 전이 병변이 있는 경우, 1년내 원발 종양을 제거하는 경우 생존율의 이점을 보일 수 있다고 보고한 연구도 있다.

지금까지 발표된 무작위 배정 전향적 임상 연구의 결과, 4기 환자에서 원발종양을 절제하더라도 생존기간의 연장은 보이지 않았으며(120-122), 가장 최근에 보고된 EA2108 연구 역시 무작위 배정 전향적 임상연구로서 원발 병

변의 제거로 생존에는 이득이 없음을 확인하였다(123). 다만, 한 연구에서 추가적으로 환자를 장기 추적하여 분석한 사후 분석(post-hoc analysis)에서 원발 종양 절제군이 생존율이 보다 우월함을 보고하였으나(121) 사후 분석은 전향적 연구의 일차 목표가 아님을 고려하여 이에 대한 주의 깊은 임상 적용이 요구된다. 또한 2019년에 발표된 POSITIVE, ABCSG28 연구는 환자 모집의 어려움으로 조기 종료되어 결과의 해석에 주의를 요한다(122). 몇몇 연구에서는 제한된 폐전이기가 있을 때 폐의 전이암 절제술이 전신적인 치료만 시행한 환자과 비교하여 무병기간의 연장과 생존율의 향상이 있다고 보고하기도 하나, 역시 선택 비돌림의 가능성이 있어 신중하게 고려해야 한다(124, 125). 최근 국내에서도 전신항암화학요법 후 전신의 종양 점유율이 크게 감소한 환자를 대상으로 원발 부위 및 구역 림프절에 대해 수술 및 방사선치료를 시행하였을 때 종양 진행기간의 연장 및 생존율의 향상을 기대할 수 있다는 결과가 보고된 바 있으나 후향적 연구로 해석에 주의를 요한다(126, 127).

현재까지의 연구 결과들을 감안해 볼 때, 아직까지 전신전이 유방암 환자의 원발 종양 및 구역 림프절에 대한 치료의 명확한 적응증, 시행 시기 및 수술의 범위, 방사선치료 범위와 용량의 지침에 대해서는 권고할 수준의 근거가 부족한 상황이다. 하지만, 전신전이 환자의 진단 당시, 또는 전신치료 후 반응 평가가 이루어졌을 때 등의 시기에 다학제 통합 진료와 같은 방법을 통해 원발 종양 및 구역 림프절 치료가 도움이 될 수 있는 경우인지를 상의하고 적절한 치료의 선택지로 제시하는 것이 고려될 수 있겠다.

3.2.12. 뇌전이에 대한 치료

(1) 방사선치료

유방암의 생존율이 증가함에 따라 뇌전이 발생도 증가하는 추세이다. 유방암의 아형 중 삼중음성 유방암과 HER2 양성 유방암에서 그 빈도가 높다. 뇌전이에 대해 방사선치료 시 뇌전이로 인한 증상완화를 기대할 수 있다. 뇌에만 전이가 있는 환자 중 일부 환자에서는 수술 또는 방사선수술이 전뇌 방사선치료에 비해 생존기간과 국소질병제어를 향상시킬 수 있다. 환자의 전신상태, 신경학적 증상유무, 뇌전이의 크기, 뇌전이의 개수, 뇌전이 이외의 장기 전이 상태를 고려하여 수술, 방사선 수술, 전뇌 방사선치료를 결정하는 것이 추천된다. 결정하는 것이 추천된다(112, 128).

(2) 항암화학치료

HER2 양성 유방암 환자의 경우, tucatinib이 뇌전이 환자에게 임상적인 효과가 있는 것이 확인되어 tucatinib + capecitabine + trastuzumab 을 투여할 경우 capecitabine + trastuzumab 과 비교하여 2개월 가량의 무진행 생존기간의 연장을 보였다(129). Neratinib + capecitabine 병합 요법의 경우, lapatinib + capecitabine 병합 요법과 비교하여 전반적인 무진행 생존기간을 연장시키는 것 이외에 뇌전이에 대한 중재시술 시작 시점을 지연시키는 효과를 보여 뇌전이에 대한 임상적 효과가 있는 것으로 생각된다(130). 이외에 capecitabine + lapatinib 을 사용하는 경우에는 뇌전이 병변에 대한 종양 반응율이 29.2%로 보고되었다(131).

전신전이의 진행의 증거가 없는 상태에서 뇌전이 병변만 악화 소견을 보일 경우, 전신치료를 유지하면서 뇌 병변에 대한 방사선, 수술 등의 국소치료의 병행을 고려할 수 있다(132).

(3) 연수막 암종증(leptomeningeal carcinomatosis)

연수막 암종증에 대해 최적의 치료에 대한 합의는 없지만, 많은 전문가들이 전신상태가 양호한 환자에서, 전 뇌 방사선치료, 증상을 야기하는 척수부위 방사선치료가 증상 완화에 일부 도움이 된다고 생각한다. 방사선치료는 30Gy/10회가 추천된다. 또한 환자 상태에 따라 경막내 항암치료(intrathecal chemotherapy)를 고려할 수 있다.

3.2.13 소수 전이암(oligometastases)에 대한 치료

유방암 소수 전이에 대한 정위적체방사선치료(stereotactic body radiotherapy, SBRT) 효과를 보기 위한 2/3 상 무작위배정 연구(NRG-BR002)에 따르면, 표준 항암치료에 정위적체방사선치료의 추가가 생존율 향상을 보이지는 못했다(133).

3.2.14 전이성 유방암 모니터링의 원칙

전이성 유방암을 치료하는 과정에서 현재의 치료가 환자에게 이득이 되는지 혹은 효과적이지 않은 치료로 인해 독성만 가중되는 것은 아닌지를 평가하기 위해서 환자의 증상 유무 그리고 병의 경과를 동시에 평가하는 것이 필요하다. 전이성 유방암의 경과를 모니터링 하기 위해서는 환자의 다양한 증상에 대한 정기적인 평가, 신체 검사, 정기적인 혈액검사 및 영상 검사, 적절한 종양표지자 검사 등이 포함되어야 한다. 모니터링의 결과는 치료에 반응하는 경우, 치료효과가 계속 유지되는 경우, 안정적인 경우, 질병상태가 확실하지 않은 경우, 질병이 진행되는 경우로 구분할 수 있다. 임상 의사는 병의 조절 여부 및 치료에 대한 독성 평가 등을 결정하기 위해 다양한 정보를 평가하고 균형 잡힌 판단을 할 수 있어야 한다. 때로 이러한 정보들이 상호모순적일 수도 있다.

(1) 질병 진행의 정의

질병 진행을 확정적으로 진단하려면 현재의 변화가 비효과적인 치료 때문인지 혹은 기존에 제공된 치료에 저항성을 획득한 것은 아닌지를 증명할 수 있는 한가지 이상의 확실한 요인이 필요하다. 질병 진행은 이전에 병이 있었던 곳에서 병이 커졌거나 상태가 악화되는 것, 그리고 새로운 자리에 병이 발생했을 때로 정의할 수 있다.

질병 진행을 시사하는 징후들은 다음과 같다.

- 통증과 호흡곤란과 같은 증상의 악화
- 신체진찰에서 발견되는 악화 소견 혹은 새로운 질병의 증거

- 일상생활 수행능력의 악화
- 예상치 못한 체중 감소
- ALP, ALT, AST, bilirubin의 증가
- 고칼슘혈증
- 새로운 병변 발생 혹은 이전 영상의학적 검사에서 이상 소견을 보였던 병변의 크기 증가
- 뼈스캔이나 ^{18}F FDG PET-CT와 같은 기능적 영상검사에서 새로운 이상 소견의 발생
- 종양표지자(CEA, CA 15-3, CA27.29)의 증가

(2) 치료의 결과(반응/안정/진행)에 대한 객관적인 기준

질병 활성도에 대한 가장 정확한 평가는 기존의 병변에 대해 정기적이고 반복적인 측정을 기반으로 하는 것이 좋다. 일반적인 원칙은 같은 검사도구를 반복적으로 사용하여 병변을 판단하는 것이다. 예를 들면 흉부 컴퓨터단층촬영으로 발견된 병변은 같은 흉부 컴퓨터단층촬영을 반복 시행하여 평가해야 한다. 그리고 임상적인 요인 이외에 객관적인 검사에 의해 병변을 측정하는 것이 필요하다. 가장 널리 일반적으로 사용되는 것은 RECIST 혹은 WHO 기준을 이용하는 것이다.

치료 반응을 평가할 때 뼈스캔이나 ^{18}F FDG PET-CT 과 같이 기능을 평가하는 검사들은 아직 고려할 요인이 많다. 뼈스캔의 경우 최초 치료 후 1번째 추적검사에서 흔히 활성도가 높게 나타나는 경우가 흔한데 이것을 질병 진행으로 잘못 해석할 수 있다. ^{18}F FDG PET-CT 영상도 반복적이지 못하고 타당성이 입증되지 않아 질병의 활성도를 평가하는 기준으로 받아들이기에는 아직 무리가 있다.

(3) 모니터링의 간격

얼마나 자주 검사를 반복할 것인가는 아직까지 확실하지 않고 대개의 유방암 임상연구에서 이용되는 모니터링 방법에 근거하고 있다. 모니터링의 주기는 질병 진행을 발견할 수 있으면서도 비효율적인 치료로 인한 독성을 불필요하게 경험하지 않을 수 있는 간격 사이에서 균형점을 찾아야 한다. 다음 표에서 기준을 제시하고 있으나, 이는 병의 위치, 생물학적 특징, 치료기간 등의 환자의 임상 특성을 반영하여 변형되는 것이 필요하다. 그러나 어떤 증상과 징후가 새롭게 나타나거나 악화되는 경우, 이전 검사 후 시간 간격이 얼마나 되었는지에 국한되지 않고 즉각적으로 재평가해야 한다.

	새로운 치료를 시작하기 전	항암화학요법	내분비요법	질병진행을 의심할 때
증상 평가	시행	매 주기 전	1-3개월에 한번	시행
신체 검사	시행	매 주기 전	1-3개월에 한번	시행
일상생활 수행능력 평가	시행	매 주기 전	1-3개월에 한번	시행
몸무게	시행	매 주기 전	1-3개월에 한번	시행
CBC, LFTs	시행	매 주기 전	2-6개월에 한번	시행
CT (chest/abdomen/pelvis)	시행	2-4주기에 한번	2-6개월에 한번	시행
Bone scan	시행	4주기에 한번	2-6개월에 한번	시행
¹⁸ FDG PET-CT	선택적	선택적	선택적	선택적
종양표지자	선택적	선택적	선택적	선택적

표 1. 재발 및 전이성 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) Paclitaxel 175mg/m ² IV 3시간 동안	3주마다 반복
5) Paclitaxel 80mg/m ² IV 1시간 동안	1주마다 반복
6) Albumin-bound paclitaxel 260mg/m ² IV	3주마다 반복
7) Albumin-bound paclitaxel 100mg/m ² or 125mg/m ² IV 1, 8, 15일째 투여	4주마다 반복
8) Docetaxel 60-100mg/m ² IV 1시간 동안	3주마다 반복
9) Docetaxel 35mg/m ² IV 1시간 동안	매주, 6주 뒤 2주 휴식 다시 반복
10) Vinorelbine 25-30mg/m ² IV 1, 8일째 투여	3주마다 반복
11) Capecitabine 1,000-1,250 mg/m ² 경구 매일 2회 2주 동안	3주마다 반복
12) Gemcitabine 1,250 mg/m ² IV 1, 8일째 투여	3주마다 반복
13) Eribulin 1.4mg/m ² IV 1, 8일째 투여	3주마다 반복
14) Cisplatin 75mg/m ² IV	3주마다 반복
15) Carboplatin AUC 5-6 IV	3-4주마다 반복

표 2. 재발 및 전이성 유방암 치료에 사용되는 대표적인 항암제-병합요법

1) FAC5-Fluorouracil 500mg/ m² IV 1±8일Doxorubicin 50mg/m² IV 1일Cyclophosphamide 500mg/m² IV 1일

3주마다 반복

2) ACDoxorubicin 60mg/m² IV 1일Cyclophosphamide 600mg/m² IV 1일

3주마다 반복

3) CMFCyclophosphamide 100mg/m²경구 1-14일Methotrexate 40mg/m² IV 1, 8일5-Fluorouracil 600mg/m² IV 1, 8일

4주마다 반복

4) DXDocetaxel 75mg/m² IV 1일Capecitabine 950mg/m²경구 1-14일, 하루 2번

3주마다 반복

5) GTPaclitaxel 175mg/m² IV 3시간 동안 1일Gemcitabine 1250mg/m² IV 1, 8일

3주마다 반복

6) FEC5-Fluorouracil 500mg/m² IV 1, 8일Epirubicin 50mg/m² IV 1, 8일Cyclophosphamide 400mg/m² IV 1, 8일

4주마다 반복

표 3. 재발 및 전이성 유방암 치료에 사용하는 HER2표적치료

1) Trastuzumab 단독요법		
첫 투여 시 Trastuzumab 4mg/m ² IV 90분 동안, 다음 주부터 Trastuzumab 2mg/m ² IV 30분 동안, 또는		매주 반복
첫 투여 시 Trastuzumab 8mg/m ² IV 90분 동안, 3주후 투여 시부터 Trastuzumab 6mg/m ² IV 30분 이상		3주마다 반복
2) Trastuzumab과 단일항암화학요법		
Trastuzumab component plus Paclitaxel 175mg/m ² IV 3시간 동안		3주마다 반복
Paclitaxel 80~90mg/m ² IV 1시간 동안		매주 반복
Docetaxel 75~100mg/m ² IV 30분 동안		3주마다 반복
Docetaxel 35mg/m ² IV 30분 동안		매주 반복
3) Trastuzumab과 병합항암화학요법		
PCH Trastuzumab component plus Carboplatin AUC 6mg/ml/min IV, Paclitaxel 175mg/m ² IV 3시간 동안, weekly PCH		3주마다 반복
Trastuzumab component plus Carboplatin AUC 2mg/ml/min IV, Paclitaxel 80mg/m ² IV 1시간 동안,		매주 반복
4) Lapatinib과 항암화학요법		
Capecitabine 1,000mg/m ² 경구 하루 2번 1~14일 Lapatinib 1250mg 경구 매일 한 번 3주 동안		3주마다 반복
5) Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel 요법		
Pertuzumab 첫 투여 시 840mg을 60분간 투여, 다음 주기부터는 420mg을 30~60분간 투여 Trastuzumab 첫 투여 시 8mg/kg를 90분간 투여, 다음 주기부터는 6mg/kg를 30~60분간 투여 Docetaxel 75mg/m ² 를 60분간 투여		3주마다 반복
6) T-DM1 단독 요법		
T-DM1 3.6mg/kg IV 첫 투여시는 90분간 투여, 이상 반응이 없는 경우 다음 주기부터는 30분간 투여 가능		3주마다 반복
7) T-Dxd 단독 요법		
T-Dxd 5.4mg/kg IV 첫 투여시는 90분간 투여, 이상 반응이 없는 경우 다음 주기부터는 30분간 투여 가능		3주마다 반복

참고자료

1. Cheng JC, Cheng SH, Lin KJ, Jian JJ, Chan KY, Huang AT. Diagnostic thoracic-computed tomography in radiotherapy for loco-regional recurrent breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(3):607-13.
2. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2020;18(4):452-78.
3. Solin L, Harris E, Orel S, Glick J. Local-regional recurrence after breast conservation treatment or mastectomy. *Diseases of the Breast*, 3rd Ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004:1067-87.
4. Harris JR, Lippman ME, Morrow M. *Diseases of the Breast*. 5th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
5. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *Journal of the American College of Surgeons.* 2006;203(4):469-74.
6. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 1990;19(4):833-42.
7. Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology.* 1999;17(6):1689-.
8. Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, Schumacher M, Group GBCS. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *Journal of Clinical Oncology.* 2000;18(8):1696-708.
9. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong J-H, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(15):2466.

10. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer Jr CE, Jeong J-H, Tan-Chiu E, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(13):2028-37.
11. Hu X-C, Zhang J, Xu B-H, Cai L, Ragaz J, Wang Z-H, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2015;16(4):436-46.
12. Rauschecker HH, Clarke MJ, Gatzemeier W, Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001(4).
13. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *Journal of clinical oncology*. 1994;12(10):2071-7.
14. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J, Basco VE, Wilson KS. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2000;46(2):355-62.
15. Lê MG, Arriagada R, Spielmann M, Guinebretière JM, Rochard F. Prognostic factors for death after an isolated local recurrence in patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2002;94(11):2813-20.
16. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *The lancet oncology*. 2014;15(2):156-63.
17. van Geel JJL, Boers J, Elias SG, Glaudemans A, de Vries EFJ, Hospers GAP, et al. Clinical Validity of 16alpha-[(18)F]Fluoro-17beta-Estradiol Positron Emission Tomography/Computed Tomography to Assess Estrogen Receptor Status in Newly Diagnosed Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(31):3642-52.
18. Mo JA. Safety and Effectiveness of F-18 Fluoroestradiol Positron Emission Tomography/Computed Tomography: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2021;36(42):e271.
19. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300.

20. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, Rivera E, Chung CT, Phan S-C, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(25):3917-21.
21. Park IH, Ro J, Lee KS, Kim E-A, Kwon Y, Nam B-H, et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(16):2705-11.
22. Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *The oncologist*. 2004;9(5):507-17.
23. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):307-16.
24. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20):1925-36.
25. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2018;19(7):904-15.
26. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2022;28(5):851-9.
27. Park YH, Kim T-Y, Kim GM, Kang SY, Park IH, Kim JH, et al. Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(12):1750-9.
28. Kim J-Y, Im S-A, Jung KH, Ro J, Sohn J, Kim JH, et al. Fulvestrant plus goserelin versus anastrozole plus goserelin versus goserelin alone for hormone receptor-positive, HER2-negative tamoxifen-pretreated premenopausal women with recurrent or metastatic breast cancer (KCSG BR10-04): a multicentre, open-label, three-arm, randomised phase II trial (FLAG study). *European Journal of Cancer*. 2018;103:127-36.

29. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(18):1738-48.
30. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(32):3638-46.
31. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942-50.
32. Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10063):2997-3005.
33. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(5):435-44.
34. Bergh J, Jönsson P-E, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1919-25.
35. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(4):425-39.
36. Sledge Jr GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *Journal of clinical oncology*. 2017;35(25):2875-84.
37. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-72.

38. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4594-600.
39. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris III HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(6):520-9.
40. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(20):1929-40.
41. André F, Ciruelos E, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer I, et al. LBA18 Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP)+ fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Annals of Oncology*. 2020;31:S1150-S1.
42. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3246-56.
43. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(24):3950-7.
44. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(2).
45. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub J-P, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(12):2812-23.
46. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *Journal of Clinical*

- Oncology. 2003;21(4):588-92.
47. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(12).
 48. Park YH, Jung KH, Im S-A, Sohn JH, Ro J, Ahn J-H, et al. Phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation in patients with metastatic breast cancer after achieving disease control with six cycles of gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy: KCSG-BR07-02. Journal of clinical oncology. 2013;31(14):1732-9.
 49. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, 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. Journal of clinical oncology. 1998;16(5):1669-76.
 50. Muss HB, Case LD, Richards F, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. New England Journal of Medicine. 1991;325(19):1342-8.
 51. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2021;384(16):1529-41.
 52. Rugo HS, Bardia A, Marme F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2022;40(29):3365-76.
 53. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews[Internet]. 2011.
 54. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. Journal of clinical oncology. 2010;28(1):92.
 55. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(20):2105-22.

56. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England journal of medicine*. 2006;355(26):2733-43.
57. 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;94(11):852-4.
58. 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. *New England journal of medicine*. 2001;344(11):783-92.
59. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(2):109-19.
60. Swain SM, Miles D, Kim S-B, Im Y-H, Im S-A, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):519-30.
61. Marty M, Cogne F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(19):4265-74.
62. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(15):2889-95.
63. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, Eiermann W, Patel R, Fumoleau P, et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(10):759-69.
64. Leonard R, O'Shaughnessy J, Vukelja S, Gorbounova V, Chan-Navarro C, 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? *Annals of oncology*.

- 2006;17(9):1379-85.
65. Bengala C, Zamagni C, Pedrazzoli P, Matteucci P, Ballestrero A, Da Prada G, et al. Cardiac toxicity of trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study. *British journal of cancer*. 2006;94(7):1016-20.
 66. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(5):1215-21.
 67. 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. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(3):719-26.
 68. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5529-37.
 69. Johnston S, Pippin J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5538-46.
 70. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):741-8.
 71. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(19):1783-91.
 72. Krop IE, Kim S-B, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero J-M, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):689-99.
 73. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-21.

74. Cortes J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143-54.
75. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(4):100553.
76. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20.
77. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597-609.
78. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):1999-2006.
79. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(25):3853-8.
80. 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 research and treatment*. 2008;112(3):533-43.
81. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(7):1124-30.
82. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):917-28.
83. Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, Dvorkin M, Trishkina E, Ahn J-H, et al. Phase III, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety, and immunogenicity of SB3 (trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab in patients treated with neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(10):968-74.

84. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2108-21.
85. Emens LA, Adams S, Barrios CH, Dieras V, Iwata H, Loi S, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021;32(8):983-93.
86. Miles D, Gligorov J, Andre F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(8):994-1004.
87. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217-26.
88. Cortés J, Lipatov O, Im S-A, Gonçalves A, Lee K, Schmid P, et al. KEYNOTE-119: Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Annals of Oncology*. 2019;30:v859-v60.
89. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(6):523-33.
90. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-66.
91. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(8):753-63.
92. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Goncalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline *BRCA1/2*-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1526-35.
93. Dieras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in *BRCA*-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1269-82.

94. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2509-20.
95. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
96. Wen YH, Brogi E, Zeng Z, Akram M, Catalano J, Paty PB, et al. DNA mismatch repair deficiency in breast carcinoma: a pilot study of triple-negative and non-triple-negative tumors. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(11):1700-8.
97. Walsh MD, Buchanan DD, Cummings MC, Pearson S-A, Arnold ST, Clendenning M, et al. Lynch syndrome-associated breast cancers: clinicopathologic characteristics of a case series from the colon cancer family registry. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(7):2214-24.
98. Subbiah V, Solit D, Chan T, Kurzrock R. The FDA approval of pembrolizumab for adult and pediatric patients with tumor mutational burden (TMB) ≥ 10 : a decision centered on empowering patients and their physicians. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1115-8.
99. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-9.
100. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol*. 2019;30 Suppl 8:viii23-viii30.
101. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Clemons MJ, et al. Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: an American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario focused guideline update. *Journal of clinical oncology*. 2017;35(35):3978-86.
102. Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates. *Journal of pain and symptom management*. 2007;33(4):462-72.
103. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, Von Moos R, Fallowfield L, Mathias SD, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer*. 2013;119(4):832-8.
104. Veri A, D'Andrea M, Bonginelli P, Gasparini G. Clinical usefulness of bisphosphonates in oncology: treatment of bone metastases, antitumoral activity and effect on bone resorption

- markers. The International journal of biological markers. 2007;22(1):24-33.
105. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, Gradishar WJ, Chew H, Dakhil SR, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: the OPTIMIZE-2 randomized clinical trial. JAMA oncology. 2017;3(7):906-12.
 106. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. The Lancet Oncology. 2013;14(7):663-70.
 107. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(25):2270-90.
 108. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. Journal of clinical oncology. 2010;28(35):5132-9.
 109. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, Bajrovic A, Karstens JH, Rudat V, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. Journal of clinical oncology. 2010;28(22):3597-604.
 110. Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Rudat V, Karstens JH, et al. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. Journal of clinical oncology. 2006;25(1):50-6.
 111. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO evidence-based guideline. Practical radiation oncology. 2017;7(1):4-12.
 112. Halperin EC WD, Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
 113. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Primary Surgery with Systemic Therapy in Patients with de Novo Stage IV Breast Cancer: 10-year Follow-up; Protocol MF07-01 Randomized Clinical Trial. J Am Coll Surg. 2021;233(6):742-51 e5.
 114. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. Annals of surgical oncology. 2006;13(6):776-82.

115. 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. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(8):2187–94.
116. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132(4):620–7.
117. Lane WO, Thomas SM, Blitzblau RC, Plichta JK, Rosenberger LH, Fayanju OM, et al. Surgical resection of the primary tumor in women with de novo stage IV breast cancer: contemporary practice patterns and survival analysis. *Annals of surgery*. 2019;269(3):537.
118. Wang K, Shi Y, Li Z-Y, Xiao Y-L, Li J, Zhang X, et al. Metastatic pattern discriminates survival benefit of primary surgery for de novo stage IV breast cancer: a real-world observational study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;45(8):1364–72.
119. Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, Campone M, Geffrelot J, Mazouni C, et al. Survival impact of locoregional treatment of the primary tumor in de novo metastatic breast cancers in a large multicentric cohort study: a propensity score-matched analysis. *Annals of surgical oncology*. 2019;26(2):356–65.
120. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2015;16(13):1380–8.
121. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: protocol MF07-01. *Annals of surgical oncology*. 2018;25(11):3141–9.
122. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impact of breast surgery in primary metastasized breast cancer: outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG-28 POSYITIVE trial. *Annals of surgery*. 2019;269(6):1163–9.
123. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, et al. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108). *J Clin Oncol*. 2022;40(9):978–87.
124. Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, Makita M, Iwase T, Kasumi F, et al. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2008;110(3):485–91.
125. Yhim HY, Han SW, Oh DY, Han W, Im SA, Kim TY, et al. Prognostic factors for recurrent breast

- cancer patients with an isolated, limited number of lung metastases and implications for pulmonary metastasectomy. *Cancer*. 2010;116(12):2890-901.
126. Kim HJ, Kang E, Kim JH, Kim SH, Kim YJ, Kim IA, et al. Survival benefit of surgical removal of primary tumor in patients with stage IV breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2018;18(5):e1037-e44.
 127. Choi SH, Kim JW, Choi J, Sohn J, Kim SI, Park S, et al. Locoregional treatment of the primary tumor in patients with de novo stage IV breast cancer: a radiation oncologist's perspective. *Clinical breast cancer*. 2018;18(2):e167-e78.
 128. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis (es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical radiation oncology*. 2012;2(3):210-25.
 129. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):597-609.
 130. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, Dai M-S, Chen S-W, Hurvitz SA, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(27):3138.
 131. Petrelli F, Ghidini M, Lonati V, Tomasello G, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: a systematic review and pooled analysis. *European Journal of Cancer*. 2017;84:141-8.
 132. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, et al. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(11):1537-70.
 133. Chmura S, Winter KA, Robinson C, Pisansky TM, Borges V, Al-Hallaq H, et al. Evaluation of Safety of Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Patients With Multiple Metastases: Findings From the NRG-BR001 Phase 1 Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):845-52.

제4장 유전성 유방암

4.1. 유전성 유방암의 개요

유전성 유방암은 일부 생식세포성(germline) 유전자의(준)병원성 변이(pathogenic/likely pathogenic variant, PV/LPV)로 인해 발생하는 유방암을 말하며, 전체 유방암의 5%-10%를 차지한다. 이들 유전자는 주로 세포 성장이나 DNA 손상 복구와 관련이 있으며[1,2] 대부분 상염색체 우성으로 유전되고 산발성 유방암에 비해 조기에 발병하고 양측성, 다발성 일차암을 동반하며 가까운 친척의 일부 암종의 발병 위험도가 증가하는 특징을 가진다. 가족성 유방암은 부분적으로 유전성 유방암의 특성을 나타내지만 발병 나이나 가족 내 나타나는 암종, 유전양식 등이 일부 부합하지 않는 경우로 전체 유방암의 약 15% 정도를 차지한다. 가족 내 공통된 환경적 요인, 침투도가 낮은 유전자에서의 원인 또는 다유전자 위험도 점수(polygenic risk scores, PRSs)로 요약되는 단일염기다형성(single nucleotide polymorphisms, SNPs)과 같은 복합적 요인을 원인으로 들 수 있다[3-7].

유전성 유방암의 감수성 유전자 중 *BRCA1*, *BRCA2* 유전자가 약 25%로 가장 많은 비중을 차지하고 하며 그 외 고 침투도 또는 중침투도 유전자가 약 5% 정도이다. 다수의 대규모 연구에서 *BRCA1/2* 외에 중침투도 이상의 주요 유전자(core genes)로 *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* 등을 보고하고 있다(표 1)[7-14].

최근 보고에서 *BRCA1* 유전자의 (준)병원성 변이가 있는 여성의 경우 80세까지 유방암 발생위험률은 72%(95% Confidence Interval, CI 65-79%), 난소암 발생위험률은 44%(95% CI 36-53%)이며, *BRCA2*의 경우 유방암과 난소암 발생위험은 각각 69%(95% CI 61-77%), 17%(95% CI 11-25%)로 나타났다[15]. 한국인 유전성 유방암 연구회(KOHBRA, Korean Hereditary Breast Cancer study) 보고에서는 *BRCA1* 변이 여성의 경우 70세까지 유방암의 발생위험률은 49% (95% CI 11-98), 난소암의 발생위험률은 24.6%(0-50.3%)였으며, *BRCA2* 변이의 경우에는 각각 35%(95% CI 16-65), 11.1%(0-31.6%)로 서구와 유사한 결과를 보였다[16,17]. 일반 여성 인구의 유방암 평생위험도는 약 12%, 난소암 평생위험도는 1%-2%로 알려져 있으며[15,18] 2019년 한국인 여성의 74세까지 누적위험도는 유방암이 6.3%, 난소암은 0.7%로 보고되었다[19].

남성의 경우 비보인자인 남성의 평생 유방암 발생위험률은 0.1% 정도이나[20], *BRCA2* (준)병원성 변이를 가진 남성의 70세까지 유방암 발생위험률은 1.8%-7.1%, 전립선암은 19%-61%로 보고되었다[21]. *BRCA1* (준)병원성 변이를 가진 남성의 70세까지 유방암 발생위험률은 0.2%-1.2%, 전립선암은 7%-26%로 알려져 있다[21].

표1: 유전성 유방암 감수성 유전자(hereditary breast cancer (HBC) susceptibility genes) [7-14]

Gene	Syndrome (Other cancer risk)	% in HBC (Susceptibility)
<i>BRCA1/2</i>	Hereditary breast and ovarian syndrome (Ovary, pancreas, and prostate)	~25% (High)
<i>TP53</i>	Li-Fraumeni Syndrome (Adrenocortical gland, central nervous system, bone, and soft tissue)	~5% (High-Moderate)
<i>PTEN</i>	Cowden syndrome/Hamartoma tumor syndrome (Thyroid, kidney, endometrium, and colon)	
<i>PALB2</i>	(Ovary, pancreas)	
<i>CDH1</i>	Hereditary diffuse gastric cancer (Stomach)	
<i>STK11</i>	Peutz-Jeghers syndrome (Colon, stomach, small bowel, pancreas, cervix, uterus, ovary, testis, and lung)	
<i>CHEK2</i>	(Colon)	
<i>ATM</i>	(Ovary, pancreas)	
<i>BARD1</i>	(Insufficient evidence)	
<i>RAD51C</i>	(Ovary)	~1% (Moderate-Low)
<i>RAD51D</i>	(Ovary)	
<i>NF1</i>	(Peripheral nerve sheath, brain, central nervous system)	
<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Lynch syndrome / Hereditary non-polyposis colorectal cancer / Muir-Torre syndrome	
<i>BRIP1</i>	(Ovary)	
<i>NBN</i>	(Unknown)	30~40%
Other low-risk genes / Polygenic risk	-	
Unknown	-	

HBC: hereditary breast cancer, BC: breast cancer

BRCA1/2 유전자의 (준)병원성 변이는 유방암, 난소암 또는 남성 전립선암의 발병 위험뿐만 아니라 췌장암, 위암, 담도암, 대장암 등 다양한 암의 위험도를 높이는 것으로 알려져 있다[22]. 췌장암 가족력 또는 아슈케나지 인종 등

고위험군이 포함된 췌장암 환자에서 *BRCA1* (준)병원성 변이 빈도는 1%-11%, *BRCA2* (준)병원성 변이 빈도는 0%-17%로 보고되어 있으며[23-31], 최근 연구에서는 일부 췌장암 환자에서의 *BRCA* (준)병원성 변이는 *BRCA1*의 경우 0%-3%, *BRCA2*의 경우 1%-6%로 나타났다[32-36].

따라서, 유전성 유방/난소암 환자와 가계를 확인하고 관리하는 것은 이미 암이 발병한 개인뿐 아니라 암에 이환되지 않은 가족의 암 관리와 예방을 위해서 매우 중요한 과정이라 할 수 있다. 유전성 유방암 진료권고안은 임상에서 의료인들이 유전자검사가 필요한 고위험군을 확인하여, 그들의 유방암 및 난소암의 위험도를 평가하고 적절한 유전상담을 제공할 수 있도록 도와주며, *BRCA* 유전자 및/또는 암 감수성 관련 유전자의 (준)병원성 변이가 발견된 경우에는 결과에 따라 환자와 가족들의 유방암, 난소암, 췌장암, 전립선암 또는 기타 암종의 관련 증상에 대한 교육, 발병 감시를 위한 검진 및 치료 방법을 제공하는 것에 그 목적이 있다. 유전상담과 유전자검사, 유전성 유방/난소암 가계의 관리는 의학적·사회심리적 측면을 모두 고려하여 진행되는 포괄적인 과정으로, 의료진은 이에 대한 교육을 받아 본 진료권고안의 권고사항을 충분히 이해한 후 임상에 적용해야 한다.

4.2. 위험도 평가와 유전상담

4.2.1. 위험도 평가

위험도 평가(risk assessment)는 개개인의 유전성 유방암 또는 난소암 발생 위험도 평가와 가계 내 유전자의 (준)병원성 변이를 보유하고 있을 위험도 예측을 모두 포함한다. 위험도 평가는 내담자(consultand, counselee)의 개인 병력과 가족력을 수집하여 작성된 가계도를 통해 암이 산발성(sporadic), 가족성(familial), 또는 유전성(hereditary)인지 평가하게 된다.

유전성 암의 위험을 평가하기 전에, 유전상담을 의뢰한 내담자의 요구 및 불안(needs and concerns)을 평가하는 것이 중요한데, 보통 유전성 유방암 유전상담 내담자는 실제로보다 과도하게 위험을 인지하는 경우가 많기 때문이다[37]. 이는 유전상담 및 유전자검사 전후에 환자의 이해도에 영향을 미칠 수 있어 주의를 요한다.

유전성 유방암의 위험성을 식별하기 위해서는 개인의 암 기왕력 및 가족력에 대한 통합적인 기초자료를 정확하게 수집해야 한다[38](LE 4, GR C). 유방암 및 난소암뿐만 아니라 다른 암종에 대해서도 자세한 병력 청취가 필요하다. 한 사람에게 발생한 다발성 일차암, 같은 혈연계 또는 가까운 가족 내에서 같은 암종의 발생, 남성 유방암이나 횡문근육종과 같은 발생 빈도가 낮은 암종, 방사선 노출과 같은 특정 환경의 노출 여부, 특정 유전성 암 증후군과 관련이 높은 암종이나 특징적인 양성 병변이 나타나는 가계 등과 같은 위험요인을 고려하며 가족력을 청취한다[39,40]. 암 가족력 청취 이외에 특이적인 신체증상을 진찰하는 것도 도움이 될 수 있다. 카우덴 증후군(Cowden syndrome)의 경우 특징적인 피부점막 병변이 나타나므로, 전체적인 피부 및 구강점막 진찰, 갑상선 진찰, 머리둘레 측정 등이 필요할 수 있다.

유전성 유방암의 위험도는 가계 내에 질병에 이환된 구성원 수가 많거나, 가까운 혈연 관계인 경우, 그리고 이른

연령대에서 발병한 경우 더욱 상승한다[41,42]. 암 가족력을 적절히 청취하지 못했을 경우 유전성 유방암의 위험성이 높은 환자를 선별하지 못하거나 유전성 유방암의 위험성이 낮은 환자가 불필요한 검사를 받는 경우가 발생할 수 있다. 이때, 가계 내 남성 가족 구성원과 그 자녀의 위험도 평가가 제외되지 않도록 유의한다.

가족력을 조사할 때는 적어도 3세대 이상, 3등친에 걸친 암 가족력을 문진해야 한다. 가족 구성원의 수가 적거나, 성인기 발병 질환과 관련하여 가족 구성원의 이른 사망, 일정 연령 이상의 특정 성별의 수가 극히 적은 경우(예, 유방암과 관련하여 만 45세까지 생존한 1-2등친 여성 가족이 2명 미만인 경우)[43] 질환의 침투도가 낮은 경우, 위험감소 수술 여부, 입양, 부정확한 정보 등은 가계도를 이용한 위험도 평가의 정확도를 감소시킨다. 가족의 등친 범위를 살펴보면, 발단자(proband)의 1등친 가족은 부모, 형제, 자매, 자녀, 2등친 가족은 친조부모, 외조부모, 부모의 형제/자매(친삼촌, 고모, 외삼촌, 이모), 내담자의 이복/이부 형제/자매, 조카(질, 질녀, 생질, 생질녀), 손주, 3등친 가족은 친사촌, 외사촌, 부모의 이복/이부 형제/자매, 양가 조부모의 형제/자매, 양가 증조부모, 증손주가 포함된다. 대개 유전성 질환과 관련하여 ‘가까운 친척’은 같은 혈연계의 3등친 범위의 가족을 의미하지만 더 먼 친척이라 하더라도 암 발생 여부를 알 수 있다면 가계도에 포함시켜야 한다. 가계도 작성 시 암이 발생한 구성원과 발생하지 않은 구성원을 모두 포함시켜야 암의 유전양식을 쉽게 알아볼 수 있다. 암이 발생한 구성원에 대해서는 원발암의 종류, 진단 연령, 현재 연령, 사망 여부, 사망 연령 및 사인, 암의 양측성 여부, 유방암의 경우 삼중음성 여부와 같은 병리적 특성 및 결과, 치료력에 대한 기초자료를 수집하며, 암이 발생하지 않은 구성원에 대해서는 현재 연령, 사망한 경우 사망 연령과 사인, 위험감소 수술 또는 화학적 예방법 여부 등에 대한 자료를 수집한다. 이미 유전자 변이가 있다고 알고 있는 가계의 경우 가능하다면 유전자 변이가 생식세포성(germline)인지 체세포성(somatic)인지 구분하여 기록한다.

수집된 기본 정보와 가족력을 바탕으로 표준화 가계도 명명법(Standardized Pedigree Nomenclature)에 따라 가계도를 작성한다[44,45](LE 4, GR C). 발단자(Proband)는 질병이 발생해서 해당 가족이 의학적 진료 또는 유전상담을 시작한 계기가 된 사람으로 가계도 상에서 약자 ‘P’와 함께 화살표로 표시한다. 발단자와 내담자가 항상 일치하지 않을 수 있다. 질병의 발생 여부와 상관없이 유전상담 또는 유전자검사를 받기 위해 방문한 사람은 내담자(consultand, counselee)로 칭하며 약자의 표시가 없는 단순 화살표로 표기할 수 있다[44,45]. 질병이 발생했거나 임상적으로 증상이 있는 구성원은 도형을 어두운 색으로 채우며, 보인자는 도형의 중심에 점을 찍어 표시한다. 가족 관계를 나타내는 가계도선에는 배우자(relationship line), 부모-자녀(descend line), 형제/자매(sibship line), 개인(individual’s line)에 대한 기본적인 4가지 관계선이 있으며, 입양, 이혼, 재혼 등 다양한 관계선에 대한 기호도 표준화 가계도 명명법을 통해 확인할 수 있다[45].

가계도에는 해당 가족 구성원의 모든 사회적, 생물학적 정보가 포함되어 있으므로 비밀보장의 원칙을 철저히 준수하고, 사생활 보호를 위해 노력해야 한다. 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 기초하여 유전정보는 환자 외의 자에게 제공하는 의무기록 및 진료기록에 포함되어서는 안된다[46,47](LE 4, GR A).

위험도 평가를 위한 가족력 청취 및 가계도 작성	근거 수준	권고 등급	참고문헌
성공적으로 유전성 유방암의 위험성을 식별하기 위해서는 개인의 암 <i>기왕력</i> 및 가족력에 대한 통합적인 기초자료를 정확하게 수집해야 한다.	4	C	[38]
표준화 가계도 명명법을 이용하여 수집된 기초자료를 바탕으로 가계도를 작성하고 정보를 기입한다.	4	C	[44,45]
개인정보와 유전정보가 포함된 가계도는 비밀보장의 원칙을 철저히 준수한다. ^{주1}	4	A	[47,48]

주1 생명윤리 및 안전에 관한 법률: [https://www.law.go.kr/법령/생명윤리및안전에관한법률/\(17472,20200811\)](https://www.law.go.kr/법령/생명윤리및안전에관한법률/(17472,20200811))

4.2.2. 유전상담

유전성 유방암에서 유전상담의 목적은 암 발생 위험도에 대한 평가로부터 시작하여[49] 내담자에게 유전정보의 특성, 유전에 대한 교육과 함께 가족 내의 유전성 암 발병 가능성에 대해 논의하며 유전자 변이가 있는 경우 본인의 유전정보의 의미를 이해하며 암 발생 위험성과 내담자 가족의 유전자 변이 가능성에 관하여 전달하는데 있다. 또한 유전자검사의 위해와 이득 및 그 한계를 설명하고, 유전성 질환의 위험성과 치료 방법에 대한 명확하고 적절한 설명을 통해 충분한 이해에 근거한 자율적인 결정을 할 수 있도록 도와주며 동시에 심리적 지지를 병행해야 한다 [3,50-52](LE 4, GR C). 유전상담과 관련하여 암의 발생이나 사망률에 대한 연구는 아직 없으나, 다기관 코호트 연구에 따르면 유전상담을 실시한 경우 암 발생 위험에 관련된 지식도가 상승하였으며, 암에 대한 불안이 감소하였다[53-56].

유전성 유방암 유전상담	근거 수준	권고 등급	참고문헌
유전성 유방암이 의심되어 유전자검사가 필요한 경우 검사 전후 반드시 적절한 유전상담을 시행해야 한다.	4	C	[56-59]

유전자검사 전후 가족에게 유전자검사 결과를 알리거나 가족과의 소통에 있어서도 지지적 역할이 필요하다[60-62]. 전문유전상담 인력이 부족한 점과 효율적인 지식 전달을 고려할 때 유전상담 보조자료(decision aids)를 사용한 경우 내담자의 지식도 상승을 기대할 수 있다[63,64] (LE 2, GR A).

검사전 유전상담(pre-test counseling)에서는 1) 검사에서 나올 수 있는 결과의 다양성(양성 (positive: (준)병원성 변이, pathogenic/likely pathogenic variant, PV/LPV), 음성(negative: (준)양성 변이, benign/likely benign variant, BV/LBV), 미분류 변이(variant of uncertain significance, VUS))와 그 의미, 2) 정기검진 계획, 화학적 예방법(chemoprevention), 위험감소 수술(risk-reducing surgery)의 형태와 효과, 3) 유전자검사 결과에 따른 심리적 변화, 4) 검사의 정확성을 포함한 검사로 인한 득실 및 검사의 제한점과 같은 검사에 대한 정보, 5) 유전자

검사의 보험적용 여부와 비용, 6) 개인정보 유출의 위험성과 유전정보로 인한 교육·고용·승진·보험 등의 차별과 관련한 법적 보호장치, 7) 유전자검사를 하지 않기로 결정하였을 때의 선택사항, 8) 검사 결과를 가족과 공유하는 것의 중요성, 9) 의무기록으로 서면동의서 구득 등이 포함되어야 한다[58,65] (LE 3, GR B). 유전상담 시행 전 심리평가를 통해 필요한 경우 정신건강의학적 자문을 받는다[66].

검사후 유전상담(post-test counseling)에서는 유전자검사 결과에 따른 각각의 심리적 어려움을 파악하고 대처할 수 있어야 한다[67-75]. 검사 결과의 정확한 전달과 양성, 음성, 미분류 변이 결과의 해석과 그에 따른 적절한 향후 계획의 수립이 필요하다[76](LE 3, GR B). 미분류 변이 결과는 향후 음성 또는 양성으로 결과의 재분류될 가능성으로 인하여 위험감소 수술에 대한 의학적 근거가 될 수 없으며[77](LE 3, GR B), 음성 결과의 경우 검사의 선택이나 검사의 제한점, 가족력을 고려하여 확인되지 않은 잠재적인 유전적 원인 등을 설명한다. 양성 결과인 경우 가족과 검사 결과를 공유하는 것에 대한 중요성과 고위험 가족의 위험도 평가와 검사 및 최신의 표준 임상 정보에 따른 관리 방안에 대하여 상의한다[78]. 발견된 변이가 상염색체 열성 질환과 관련된 경우 배우자에게 같은 유전자에 대한 보인자 검사를 고려하고 가임기 환자들에게 착상전유전진단과 같은 적절한 의학적 선택안에 대하여 논의한다[79].

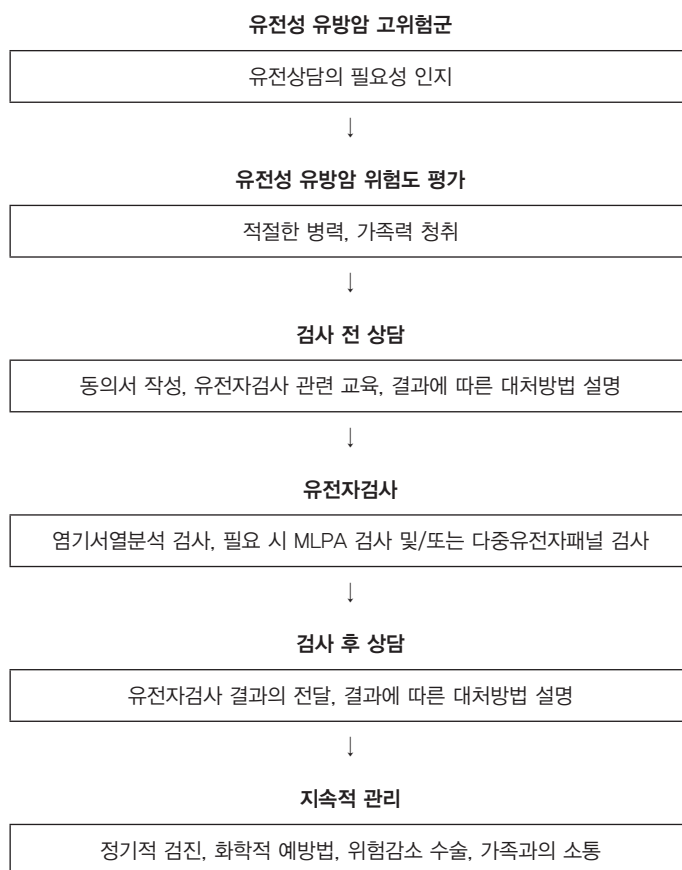


그림3. 유전상담의 진행과정

유전상담의 실제	근거 수준	권고 등급	참고문헌
유전상담의 효율성과 내담자의 지식도 향상을 목적으로 보조자료(decision aids)를 사용하는 것이 도움이 될 수 있다.	2	A	[63,64]
검사 전 상담에서는 유전자검사 결과의 종류와 그에 따른 심리적 변화 및 향후 계획, 검사에 대한 정보, 동의서 작성, 윤리적, 법적, 사회적 문제, 가족과의 소통 등이 논의되어야 한다.	3	B	[58,65]
검사 후 상담에서는 검사 결과를 전달하고 적절한 향후 계획을 수립하며, 고위험 가족에 대한 논의와 적절한 심리적 지지를 제공해야 한다.	3	B	[67-75, 80]
미분류 변이의 결과는 위험감소 수술에 대한 의학적 근거가 될 수 없으며, 음성 결과의 경우 검사의 선택이나 가족력을 고려하여 확인되지 않은 잠정적인 유전적 원인 등을 설명한다.	3	B	[77]

4.2.3. 유전상담의 윤리적, 법적, 사회적 문제(Ethical, Legal and Social Implications, ELSI)

유전상담에는 자율성, 수혜성, 기밀, 신뢰, 정의의 윤리적 원칙이 있다[81]. 유전상담 및 유전자검사 수행 전반에 있어 생명윤리 및 안전에 관한 법률(약칭: 생명윤리법)을 준수하여야 한다(LE 3, GR A).

생명윤리법 제51조에 의해 유전자검사를 위한 검사대상물을 채취하기 전에 검사대상자에게 유전자검사의 목적과 방법, 예측되는 유전자검사의 결과와 의미, 검사대상자의 권리 및 정보보호 등 관련 내용에 대하여 충분히 설명하여야 하고 법정동의서를 서면으로 받아야 한다[48]. *BRCA1/2*를 포함한 암 감수성 유전자검사는 성인기에 발병하는 질환과 관련되어 있으므로 유전자검사의 장단점을 비교하고 스스로 결정할 수 있는 만 19세 이상의 성인에게 시행한다[82,83] (LE 3, GR A). 특히, 생명윤리법 제50조, 생명윤리법 시행령 제20조에 의해 *BRCA1/2* 유전자는 진료를 담당하는 의사가 해당 질환의 고위험군에 속한다고 판단하거나 해당 질환에 확실하게 진단된 사람을 대상으로 진료를 하는 과정에서 필요하다고 판단하는 경우를 제외하고 금지되는 유전자검사 항목이므로 적절한 검사대상자에게 검사가 시행되어야 한다[84]. 또한 생명윤리법 제50조 및 생명윤리법 시행령 제21조에 따라 *BRCA1/2* 유전자는 배아나 태아를 대상으로 검사할 수 있는 유전자에 포함되지 않으므로 가임기의 보인자 유전상담 시에 주의가 필요하다[83].

유전정보의 공개는 검사대상자 외에 엄격히 제한한다. 생명윤리법 제46조에 근거하여 의료기관은 환자 외의 자에게 제공하는 의무기록 및 진료기록 등에 유전정보를 포함시킬 수 없다[48]. 다만, 해당 환자와 동일한 질병의 진단 및 치료를 목적으로 다른 의료기관의 요청이 있고 개인정보 보호에 관한 조치를 한 경우에 한하여 허가되어 있다. 따라서, 직무상 얻거나 알게 된 유전정보 등의 기록이나 보관 시 각별한 주의를 필요로 한다. 생명윤리법 제52조에 따라 검사대상자와 그의 법정대리인은 유전자검사와 관련한 기록 보관 및 정보의 공개를 유전자검사기관에 요청할 수 있으나[48], 법정대리인(친권자·미성년후견인·성년후견인)은 민법상 법정대리인임을 증명하는 서류가 필요

하다[85] (LE 3, GR A).

누구든지 유전정보를 이유로 교육·고용·승진·보험 등에 사회활동에서 차별을 받지 못하며 타인에게 유전자검사를 받도록 강요하거나 유전자검사의 결과를 제출하도록 강요할 수 없도록 법으로 규제되어 있으나[3], 유전상담에서 반드시 그 가능성과 위험성에 대해 충분히 설명하여야 한다[3] (LE 3, GR A).

유전상담의 윤리적, 법적, 사회적 문제 ^{주1}	근거 수준	권고 등급	참고문헌
<i>BRCA1/2</i> 유전자검사는 만 19세 이상의 성인에서 시행하며, 충분한 설명 후 자 율적인 검사의 결정과 동의서 작성 과정을 거쳐야 한다.	2	A	[3,58]
유전상담 및 유전자검사 수행 전반에 있어 생명윤리 및 안전에 관한 법률을 준수 하여야 한다.	2	A	[47,48]
유전자검사 결과로 인하여 교육·고용·승진·보험 등에 사회활동에서 차별을 받지 못하도록 법으로 규제하고 있으나, 그 가능성과 위험성에 대해서 충분히 설명하여 야 한다.	2	A	[3,47, 48,58]
유전정보의 공개는 검사대상자 외에 엄격히 제한하며 환자 외의 자에게 제공하는 의무기록 및 진료기록 등에 유전정보를 포함시킬 수 없다.	2	A	[48]

^{주1} 생명윤리 및 안전에 관한 법률: [https://www.law.go.kr/법령/생명윤리및안전에관한법률/\(17472,20200811\)](https://www.law.go.kr/법령/생명윤리및안전에관한법률/(17472,20200811))

4.3. *BRCA* 연관 유전성 유방/난소암의 치료 (Treatment of *BRCA*-related breast/ovarian cancer)

*BRCA1*과 *BRCA2*는 종양억제 유전자이다. 서구에서 *BRCA1/2* 유전자 변이의 빈도는 300명중 1명에서 800명중 1명으로 추산되고 있으며[65,86], 유전성 유방암의 25-50% 이상이 *BRCA1/2* 유전자 이상에 기인할 것으로 여겨지고 있다[87]. 유전성 유방암의 감수성 유전자 중 *BRCA1*, *BRCA2* 유전자가 약 25%로 가장 많은 비중을 차지하는 것으로 알려져 있다[4,7,8] 한국인 유전성 유방암 연구(Korean hereditary breast cancer study, KOHBRA study)의 결과에 따르면, 한국인에서의 유전자 변이 빈도는 서구의 결과와 유사하게 나타났으며, 1967명의 고위험군 유방암 환자를 대상으로 *BRCA1/2* 유전자 변이 빈도를 조사한 결과 유방암이나 난소암의 가족력이 있는 경우 21.7%, 35세 이전에 유방암이 발생한 경우 10%, 양측성 유방암에서 17.7%, 남성 유방암의 5.9%에서 유전자 변이가 발견되었다[88]. *BRCA1/2* 변이는 침투도가 높은 변이에 속하며, 같은 변이를 가지고 있더라도 보인자 개개인에서의 암 위험도는 다르게 나타날 수 있다. KOHBRA study의 결과에 따르면 우리나라 여성에서 *BRCA1/2* 변이의 70세까지의 유방암 누적위험도는 *BRCA1*에서 49%(95% CI 11-98), *BRCA2*에서 35%(95% CI 16-65)로 예측되었다. 이 위험도는 연령별로 차이가 있을 수 있는데, 예를 들어 40세의 *BRCA1* 변이 보인자의 경우 향후 10년간 유방암의 발생 위험도는 19.5%로 예측되는 반면, 70세까지 무병생존한 *BRCA1*보인자의 경우 향후 10년간의

위험도는 8.7%로 낮게 예측될 수 있다[17]. 현재까지 침투도에 관련된 인자가 특정 변이인지 또는 다른 유전적 또는 환경적 인자가 관여하는지는 명확하지 않다. 그러나 *BRCA1/2* 변이 보인자의 경우 유방암 및 난소암의 위험이 증가하는 것은 명백하므로 이에 대한 철저한 대비가 필요할 것이다.

BRCA1/2 연관 유방암이 나쁜 예후를 가지는지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 한 메타분석에 따르면 *BRCA1* 변이 유방암은 변이가 없는 유방암에 비해 나쁜 예후를, *BRCA2* 변이 유방암은 비슷한 결과를 보였다[89]. 최근 발표된 또 다른 메타분석에서는 *BRCA1* 변이 유방암에서 생존율이 낮게 보고되었고, *BRCA2* 변이 유방암에서는 유방암 관련 생존율은 낮게 나타났으나 전체 생존율은 일반 유방암과 유사하게 나타났다[90]. 이러한 연구 결과는 아직 결론에 도달하기에는 근거가 부족한 것으로 판단되고 있다. 반면 *BRCA1/2* 변이 난소암의 경우 일반 암보다 예후가 좋다는 보고가 이어지고 있으며[91,92], 세포독성 항암화학요법에 잘 반응할 뿐만 아니라 PARP 저해제의 효과도 보고되고 있다.

BRCA1/2 변이로 인해 전립선암, 췌장암, 악성 흑색종 등 다른 암의 발생도 증가한다. *BRCA2* 변이가 있는 경우 전립선암의 위험도는 2-6배 증가하며 예후도 좋지 않은 것으로 알려져 있다.

4.3.1. *BRCA* 연관 유방암 수술적치료

4.3.1.1. 보인자 유방암 환자에서의 유방보존수술

BRCA 유전자 변이가 있는 유방암 환자에서 전절제가 유방보존수술에 비해 생존 이득이 있다는 근거는 현재까지는 불충분하다. 따라서, 유방보존수술은 *BRCA* 유전자 변이가 있는 유방암 환자에서 유방암 표준 술식 중에 하나이다. 비록 유전자 변이가 있는 유방암 환자에서 수술방법에 따른 생존율 차이를 비교한 무작위 대조연구는 없지만, 각각 13.4년, 5.3년의 추적 관찰 기간을 가진 두 개의 후향적 질환-대조군 연구에 의하면 유방보존수술을 받은 보인자와 비보인자 유방암 환자에서 전체 생존율의 차이는 없었다[93,94]. 유방암 특이 생존율에서도 Pierce 등은 후향적 질환-대조군 연구를 통해 5년 유방암 특이 생존율이 보인자(92%)와 비보인자(91%) 사이에 차이가 없음을 보고하였다[94]. 따라서 *BRCA* 유전자 변이 보인자 유방암 환자에서도 비보인자와 같은 정도의 생존율을 기대하면서 유방보존수술을 시행할 수 있겠다(LE 3, GR C).

526명의 유전자 보인자와 2320명의 대조군을 비교한 메타분석에 의하면 유전자 보인자에서의 동측 유방 내 재발률은 17.3% (95 % CI 11.4-24.2%), 대조군은 11% (95 % CI 6.5-15.4%)였으며 두 군간의 의미 있는 차이는 없었다(RR 1.45, 95 % CI 0.98-2.14). 하지만 subgroup 분석에서 중간 추적 관찰 기간 7년을 기준으로 하였을 때(6개 연구, 총 1212명), 7년 미만 관찰한 연구에서는 유전자 변이 보인자군은 11.7% (95 % CI 8.2-15.6), 대조군은 8.9%(95 % CI 4.8-14.2%)로 의미 있는 차이가 없었지만(RR 1.38, 95 % CI 0.53-3.60), 7년 이상의 추적 기간을 가진 연구에서는(5개 연구, 1634명) 유전자 변이 보인자의 경우 동측 유방 내 재발률이 23.7%(95 % CI 12.1-37.8)인데 비해 대조군에서는 15.9%(95 % CI 8.7-24.8 %)로 동측 유방 내 재발률에 의미 있는 차이가 있었다(RR 1.51, 95 % CI 1.15-1.98)[95]. 따라서 *BRCA* 유전자 변이 보인자에서 유방보존수술 이후 동측 유방 내 재발률은 7년 이상 경과 시 증가가 있을 수 있으므로, 유방보존수술 이후 장기간의 추적 관찰과 검사를 권

고한다(LE 3, GR C).

4.3.1.2. 보인자 유방암 환자에서 반대쪽 유방암 발생률과 위험감소 수술

반대쪽 유방절제술은 해외 및 국내에서도 그 빈도가 증가하는 추세를 보이고 있다[96-98]. 7개의 코호트 연구와 4개의 환자-대조군 연구에 대한 메타분석을 통해 807명의 *BRCA* 유전자 변이 보인자와 3163명의 대조군의 반대편 유방암 발생률을 비교한 결과, *BRCA* 유전자 변이 보인자에서는 23.7% (95 % CI 17.6-30.5%), 대조군에서는 6.8% (95 % CI 4.2-10%) 반대편 유방암 발생률을 보여 의미 있는 차이를 나타냈다(RR 3.56, 95 % CI 2.50-5.08)[95]. 또한, *BRCA* 유전자 변이 보인자 유방암 환자 651명에 대해 70세까지 반대편 유방암 발생률을 조사한 결과, *BRCA1* 유전자 변이 보인자는 83%, *BRCA2* 유전자 변이 보인자는 62%에서 반대편 유방암이 발생하였다[99]. 그리고 총 5개의 코호트 연구로부터 구한 반대편 유방에서의 누적 유방암 발생위험률에서는 5년째 발생률이 *BRCA1* 유전자 변이 보인자에서 15%, *BRCA2* 유전자 변이 보인자에서는 9%였다. 이는 비보인자에서의 5년째 발생위험률 3%에 비해 매우 높은 것이었다. 이러한 발생률은 첫번째 유방암 진단 이후부터 매년 꾸준히 증가하여 10년째에는 *BRCA1* 유전자 변이 보인자에서 27%, *BRCA2* 유전자 변이 보인자에서 19%까지 반대편 유방에서의 유방암 발생률이 증가하였다[100]. 하지만, 일측 유방암에 이환된 *BRCA* 유전자 변이 보인자에서 위험감소 반대쪽 유방절제술이 생존 이득을 주는지 평가한 두 개의 연구에 의하면, 위험감소 반대쪽 유방절제술을 시행한 군과 시행하지 않은 환자들의 유방암 특이 생존율에 의미 있는 차이를 보이지 않았다(HR 0.78, 95 % CI 0.44-1.39)[101,102]. 496,488명의 유방암 환자를 대상으로 한 최근의 보고에 따르면, 반대쪽 유방절제술을 시행한 환자에서 전체생존율에 차이를 보이지 않았다(HR 1.08, 95 % CI 1.03 - 1.14)[97]. 한편, *BRCA1/2* 변이를 보유한 총 724명의 일측 유방암 환자에서 메타분석에서는 위험감소 반대쪽 유방절제술을 시행받은 군이 의미있는 생존 증가(summary RR, 1.15; 95%CI 1.04-1.26, I²=26%)와 유방암 특이생존 향상(summary RR, 1.18; 95%CI 1.07-1.31, I²=64%)을 보였다[103]. 현재까지는 *BRCA* 유전자 변이 보인자인 경우 비록 생존율의 이득이 명확하지는 않으나 반대편 유방암의 발생률을 현저히 감소시키기 위해 위험감소 반대쪽 유방절제술을 시행할 수 있겠다(LE 3, GR C). 미분류 변이이거나 증침투도 또는 저침투도의 유전자 변이인 경우 일반적으로는 반대편 유방적 절제술을 권유하지 않고 근거가 부족한 경우는 가족력에 따라 결정하는 것이 바람직하다[21,97,104].

4.3.1.3. 보인자 유방암 환자에서의 위험감소 난소난관절제술 후 동측 유방 내 재발 및 반대쪽 유방암 발생률

556명의 *BRCA* 유전자 변이 보인자를 대상으로 한 연구 결과, 위험감소 난소난관절제술은 유방보존수술 후 동측 유방 내 재발률을 유의하게 낮추었다(RR 0.42, 95 % CI 0.22-0.81). *BRCA* 유전자 변이가 있는 유방암 환자가 위험감소 난소난관절제술을 받은 경우, 반대편 유방암 발생률이 의미 있게 낮았다(RR 0.52, 95 % CI 0.37-0.74). 수술 후 tamoxifen 치료도 반대편 유방암의 발생률을 낮출 수 있었으며(RR 0.57, 95 % CI 0.43-0.75), 이는 난소절제수술을 받지 않은 경우에 더 강한 예방 효과를 나타냈다(RR 0.42, 95 % CI 0.27-0.63). 그러나 수술 후 항암화학요법은 반대편 유방암의 발생률을 의미 있게 낮출 수 없었다(RR 0.90, 95 % CI 0.66-1.22)[95]. 676명의 보인자 유방암 환자를 대상으로 한 또다른 연구에서 *BRCA1* 변이가 있는 경우 위험감소 난소난관

절제술은 사망률을 크게 낮추었으나(HR 0.38, 95% CI 0.19-0.77), *BRCA2* 변이에서는 유의하지 않았다(HR 0.57, 95%CI 0.32-1.78). 호르몬수용체 음성 유방암의 경우 위험감소 난소난관절제술이 유방암 특이 생존율에 이득이 있었다(HR 0.07, 95%CI 0.19 - 0.77)[105]. 따라서 보인자 유방암 환자에서 동측 유방 재발률 및 반대측 유방암 발생률을 낮추기 위해 위험감소 난소난관절제술을 시행할 수 있겠다(LE 3, GR C).

<i>BRCA</i> 유전자 변이 보인자 유방암 환자의 수술적 치료	근거 수준	권고 등급	참고문헌
보인자 유방암 환자에서의 유방보존수술 시 유방암 특이 생존율과 전체생존율은 비 보인자 유방암 환자와 차이가 없으므로 유방보존수술이 시행될 수 있다. 하지만 7년이상 경과 시 동측 유방 내 재발률의 증가가 있을 수 있으므로 이에 따른 세밀한 추적 관찰과 검사가 필요하다.	3	B	[93-95]
보인자 유방암 환자에서 반대측 유방에 대한 위험감소 절제수술은 유방암 특이 생존율과 전체 생존율을 의미 있게 향상시키지 못하지만, 반대편 유방암 발생률이 비보인자에 비해 현저히 높기 때문에 선택적으로 시행할 수 있겠다.	3	B	[95,99, 101, 102]
보인자 유방암 환자에서 동측 유방 내 재발률 및 반대측 유방암 발생률을 낮추기 위해 위험감소 난소난관절제술을 시행할 수 있다.	3	B	[95]

4.3.2. *BRCA* 연관 유방암의 전신치료

BRCA 유전자의 변이를 가지는 유방암은 DNA의 상동재조합 결핍(homologous recombination deficiency, HRD)을 특징으로 하며 전통적으로 세포주 및 전임상 수준에서 taxane등의 microtubule 제제에 반응이 좋지 않고[106,107] platinum이나 mitomycin 등 DNA 손상을 일으키는 제제들 및 Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 억제제에 반응이 좋다고 보고되어 왔다[108-110]. *BRCA* 관련 유방암의 낮은 발생 빈도로 인하여 *BRCA* 유전자 변이와 연관된 유방암의 최적의 전신요법에 대한 근거가 부족하였으나, platinum 항암제와 PARP저해제에 대한 연구들의 결과가 연이어 발표되고 있고 면역항암제와의 병합 요법에 대한 신약 임상시험이 활발하게 진행되고 있어 기대를 모으고 있다.

Platinum 제제는 DNA 나선의 break를 일으키는 기전으로 인하여 *BRCA* 유전자 변이를 가지는 유방암에서 효과가 좋을 것으로 기대되었고, cisplatin 단독요법을 선행 항암화학요법에서 사용한 후향적 연구에서 83%의 높은 병리학적 완전 관해율을 보였다[111]. 삼중음성 유방암 혹은 알려진 *BRCA1/2* 유전자 변이를 가진 전이성 혹은 재발된 국소진행성 유방암 376명을 대상으로 carboplatin (AUC 6)과 docetaxel (100mg/m²)의 효과를 비교한 전향적 3상 임상시험(TNT trial)에서 전체 환자에서는 carboplatin 군(31.4%)과 docetaxel 군(35.6%)의 반응률에 있어 차이가 없었으나 (P = 0.44) *BRCA1/2* 유전자 변이를 가지고 있던 환자군 43명에서는 carboplatin 군의 반응률이 68.0%로 docetaxel 군(33.3%)의 2배 이상을 보였고 무진행 생존기간(progression free survival, PFS) 역시 6.8개월 대 4.8개월로 우월하였다[112]. 적은 환자수를 대상으로 하였으나 TNT 연구는 *BRCA* 유전자 변이

를 가지는 전이성 유방암 환자를 대상으로 platinum을 사용할 수 있는 근거를 제공하였다. PARP저해제는 *BRCA* 기능저하로 인하여 상동재조합 경로의 결함을 보이는 경우 single strand break (SSB)의 base excision repair (BER)에 의한 복구를 방해하여 synthetic lethality를 일으킨다. 이전에 두종류 이하 항암화학요법 치료를 받은 germline *BRCA* (g*BRCA*) 변이가 있는 HER2음성 전이성 유방암 환자에서 PARP저해제와 연구자 선택 치료의 효과를 비교한 두가지 3상 임상시험 결과가 발표되었다. 먼저 OlympiAD연구의 경우 302명의 환자를 2:1로 무작위 배정하여 olaparib (300mg 하루 2회 복용)과 연구자선택 단독 제제 항암화학요법(eribulin, capecitabine 혹은 vinorelbine 중 택일)의 효과를 비교하였다. Primary endpoint였던 무진행생존기간의 중앙값은 7.0개월 대 4.2개월로 olaparib 군에서 더 우월하였고(HR 0.58, 95% CI 0.43-0.80; $P<0.001$), 반응을 또한 59.9% 대 28.8%로 olaparib 군이 우월하였으나 전체생존기간의 차이는 없었다[113]. 또다른 PARP저해제인 talazoparib과 연구자선택 항암제 (capecitabine, eribulin, gemcitabine, 혹은 vinorelbine)을 비교한 EMBRACA 연구에서도 talazoparib 군의 무진행 생존기간의 중앙값이 8.6개월로 대조군의 5.6개월보다 길었고(HR 0.54 95% CI 0.41-0.71; $P<0.001$) 반응을 또한 62.6% 대 27.2%로 talazoparib 이 더 우월하였으나 olaparib에서와 마찬가지로 양군간에 전체생존기간의 차이는 없었다(HR 0.848, 95% CI 0.760-1.073; $P=0.17$)[114,115]. PARP저해제 계통의 공통된 주된 부작용으로 빈혈, 구역, 피곤감 등이 가장 빈번하게 발생하였다. 위의 결과로 과거 보조 항암화학요법, 선행 항암화학요법 혹은 전이된 상태에서 항암화학요법으로 치료받았던 HER2 음성 *BRCA* 변이가 있는 전이성 유방암 환자에서 olaparib과 talazoparib은 미국 FDA 및 국내 식약처의 허가를 받아 사용이 가능하다. 이 외에 *BRCA* 유전자 변이가 있는 유방암에서 면역 항암제의 효과를 검증하기 위한 임상시험이 진행되고 있고 PARP저해제와의 병합요법들도 활발하게 시도되고 있어, 향후 더 많은 전신치료 방법이 생길 것으로 기대되고 있다. Somatic *BRCA* 변이나 타 HRD 변이가 있는 전이성 유방암에서의 PARP저해제 임상시험도 진행 중이다.

g*BRCA1/2*변이가 있는 HER2음성 조기유방암환자에서 수술적 절제 및 방사선치료, 선행-/보조 항암화학치료를 완료한 후 1년간 olaparib 과 위약을 비교한 3상 OlympiA 임상연구에서 1036명의 환자를 1:1로 무작위배정하여 primary endpoint로 침습성병변 무발생 생존기간(invasive disease-free survival, iDFS)을 확인하였다. 3년째 iDFS는 olaparib 군에서 85.9%, 위약군에서 77.1%로 olaparib 군에서 유의하게 향상된 결과를 보였다(HR 0.58, 95% CI 0.41-0.82; $P<0.001$)[116]. 최근에 추가된 전체생존기간 중간 분석에서 3년째 전체생존기간의 중앙값이 95.0% 대 92.8%로 3.8%의 절대적인 향상으로 보였고, HR 0.68 (95% CI 0.47-0.97; $P=0.009$)로 통계적으로 유의함을 보였다[117]. OlympiA 임상시험 결과를 바탕으로 미국 FDA에서 HER2음성, g*BRCA* 변이가 있는 고위험 조기유방암환자에서 보조적 요법으로 승인받았다.

과거 보조 항암화학요법, 선행 항암화학요법 혹은 전이된 상태에서 항암화학요법으로 치료받았던 HER2 음성 *BRCA* 유전자 변이가 있는 전이성 유방암 환자에서 PARP저해제의 사용을 고려할 수 있다(LE2, GR A). 과거 선행 항암화학요법 또는 보조 항암화학요법을 받았던 g*BRCA*변이 HER2음성 고위험 조기유방암환자에서 보조요법으로 olaparib의 사용을 고려할 수 있다(LE2, GR A). 그 외에는 *BRCA* 유전자 변이 보인자들도 유방암의 표준 요법을 따르되, PARP저해제의 사용이 불가한 경우는 platinum 제제의 사용을 적극 고려할 수 있으며(LE3, GR B), 활발하게 임상시험에 참여하는 것이 권유된다.

BRCA 유전자 변이 보인자 유방암 환자의 전신치료	근거 수준	권고 등급	참고문헌
gBRCA변이 유방암 환자 중 과거 보조 항암화학요법, 선행 항암화학요법 혹은 전이된 상태에서 항암화학요법으로 치료받았던 HER2 음성 전이성 유방암 환자에서 PARP저해제의 사용을 고려할 수 있다.	2	A	[113-115]
gBRCA변이 HER2 음성 고위험 조기유방암환자에서 수술전 선행 항암화학요법 또는 수술 후 보조 항암화학요법 치료 후 보조요법으로 olaparib 사용을 고려할 수 있다.	2	B	[117]

4.4. 건강한 BRCA 보인자에 대한 유전상담 및 보인자 관리

4.4.1. 위험도 예측

유전상담과 유전자검사를 제공할 적절한 대상자를 선별할 때 유전성 유방/난소암 위험도(BRCA1/2 유전자의 (준)병원성 변이 보유 확률) 평가를 실시한다. 다수의 임상 지침에서 유전자검사의 결정 시 위험도 예측모델의 도움을 받을 수 있다고 권고하고 있다[21,118-121]. BRCA1/2 유전자 변이 보유 확률은 가계도 분석에 기초한 다양한 모델을 이용하여 예측할 수 있으며, BRCAPRO(www.projects.iq.harvard.edu/bayesmendel/bayesmendel-r-package), Tyrer-Cuzick(<https://ibis-risk-calculator.magview.com/>), BOADICEA의 CanRisk(canrisk.org), ASK2ME(ask2me.org), Myriad II(<https://webapps.myriad.com/BRCA-risk-calculator/calc-embed.html>) 등이 대표적이다[46,122-124].

NCCN이나 ASCO 등 일부 권고안에서는 유전자 변이 위험도가 약 10% 이상인 자를 유전자검사의 대상으로 권고했으며, 이는 BRCA 유전자 변이 유병률을 근거한 것이다[125-127]. 현재는 미국의 경우, 기존의 유전성 유방/난소암 증후군과 관련된 고침투도 유전자검사 기준에 해당되지 않을 때 예측모델에서 BRCA1/2 유전자의 (준)병원성 변이 보유 확률이 2.5%-5%로 예측될 경우 검사를 고려하고[21], 영국의 경우 BRCA1/2 유전자 변이 보유 확률이 10% 이상인 경우 유전상담과 함께 유전자검사를 시행할 것을 권하고 있다[118]. 그러나 이러한 예측모델은 백인종(Caucasian)의 정보를 바탕으로 개발되었고, 아시아 인종에서의 모델 예측력은 BRCA1/2 유전자 보유 위험도를 저평가하는 경향을 보였다[128]. 한국인 가족성 유방암 환자를 대상으로 BRCAPRO와 Myriad II 예측모델의 평가에서 두 모델 모두 BRCA1/2 유전자 변이 보유 확률이 낮게 예측되었다. 환자군에서 관찰된 BRCA 변이 빈도는 19.5%인데 반하여 BRCAPRO는 9.0 % (P = 0.001), Myriad는 5.6 % (P < 0.001)로 예측되었다[129]. 또한 BRCA1/2 유전자검사를 시행한 한국인 난소암 환자 232명(난소암 206명, 난소암과 유방암 26명)을 대상으로 BRCAPRO와 Myriad 예측모델의 민감도와 양성예측률을 평가하였는데 두 모델 모두 유방/난소암 가족력이 있는 환자에서 유전자 변이 보유 확률을 과평가(각각 1.55 배, 1.50배)하였고 가족력이 없는 환자에서는 저평가하는 것으로 나타났다(두 모델 모두 0.54배)[130].

이처럼 유전성 유방/난소암 위험도 평가에 서구 예측모델(probability model)을 이용할 때 주의가 필요하고 한국인에게 적합한 임계점(cut-off point)을 다시 찾거나 한국인의 정보에 기초한 새로운 예측모델을 이용할 것을 추천한다. 한국인 유전성 유방암 연구회(KOHBRA study)에서는 연구에 등록된 약 1,600여명의 환자(유전성 유방암의 고위험군으로 *BRCA1/2* 유전자 변이 검사를 시행한 환자)의 정보(개인의 암 기왕력, 조직병리소견, 암 가족력 등)에 기초한 한국형 *BRCA* 위험도 예측모델(KOHBRA *BRCA* Risk Calculator, KOHCal)을 개발하였으며, 한국인 유전성 유방암 연구 홈페이지(www.kohbra.kr)를 통해 이용할 수 있다[129]. KOHBRA 연구에 등록된 대상자를 바탕으로 KOHCal 모델의 *BRCA1/2* 유전자 변이 예측력을 평가한 결과, 가족성 유방암과 비가족성 유방암 환자군에서 관측된 *BRCA* 유전자 변이 빈도는 각각 21.3%(39/183)와 12.8%(28/219)로, KOHCal에서 예측된 변이 보유 확률은 각각 25.4%와 8.5%로 나타났다. KOHCal의 AUC는 가족성 유방암에서 0.756(95% CI 0.669-0.842, $P < 0.001$), 비가족성 유방암에서 0.620 (95% CI 0.498-0.741 $P = 0.041$)이며, *BRCA* 유전자 변이 보유 확률 10%에 대한 가족성 유방암에 대한 민감도와 특이도는 각각 94.9%, 30.6%로 나타났고, 비가족성 유방암에 대한 민감도와 특이도는 각각 53.6%, 70.7%로 나타났다[129]. 따라서, 현 시점에서는 검사대상자 선택을 위해 본 진료권고안에서 제시한 검사 적응증을 우선적으로 참고하기를 권장하며, 한국형 *BRCA* 위험도 예측모델은 *BRCA1/2* 유전자 변이 보유 확률을 가시화하여 환자의 이해도를 향상시키고 검사의 순응도를 높이기 위한 방법으로 이용할 수 있다(LE 4, GR C).

<i>BRCA</i> 위험도 예측	근거 수준	권고 등급	참고문헌
<i>BRCA1/2</i> 유전자 변이 보유 확률을 예측하고 검사 순응도를 높이기 위해 한국형 <i>BRCA</i> 위험도 예측모델(KOHBRA <i>BRCA</i> risk calculator, KOHCal)을 이용할 수 있다.	4	C	[51]

4.4.2. 검사대상

BRCA1/2 유전자 변이를 보유할 가능성이 높은 고위험군에 대해서는 유전상담과 유전자검사가 필요하다. 동시에 다중유전자패널 검사의 시행이 확대됨에 따라 *BRCA1/2* 유전자와 침투도가 높은 다른 유전자(특히, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *TP53*)를 함께 고려하여 유전성 유방암 고위험군이 누락되지 않도록 보다 확대된 고위험군의 선별이 필요하다. 이 권고안에서 *BRCA1/2* 유전자검사는 염기서열분석 검사와 MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification, 다중결찰의존프로브증폭) 검사를 포함한다. 다만, MLPA 검사의 시행은 기관별 임상 환경에 따라 달리 반영할 수 있다.

BRCA1/2 유전자 변이가 확인된 가계의 환자와 가족은 우선적으로 해당 변이에 대한 *BRCA* 유전자검사의 대상이 된다.

가계 내 *BRCA1/2* 유전자검사를 시행한 구성원이 없는 경우는 본인이 유방암 환자이며 3등친 이내에 유방암과 난소암 가족력이 있는 경우 검사가 권고된다. 특히, 발병 나이와 관계없이 본인을 포함한 유방암 가족력이 3명 이상

이거나, 본인을 포함한 유방암 가족력이 2명인 경우에 적어도 한 명이 50세 이전에 진단된 경우, 그리고 본인이 유방암이며 적어도 한 명 이상의 가족이 상피성 난소암을 진단받은 경우 *BRCA1/2* 유전자 변이 빈도(variant allele frequency)는 9.8-48.1%로[46,127,131-133] 유전성 유방암에 대한 유전상담과 검사가 권고된다(LE 3, GR B).

유방암 또는 난소암의 가족력이 없는 경우, 본인이 유방암 환자이며 상피성 난소암이나 췌장암을 진단받았거나, 40세 이하에 유방암을 진단받은 경우, 양측성 유방암을 진단받은 경우 가족력이 없는 경우에도 검사의 대상이 된다. *BRCA* 보인자에서 70세까지 반대편 유방암 누적위험도는 *BRCA1* 보인자는 83%(95% CI = 69% to 94%), *BRCA2* 보인자는 62% (95% CI = 44% to 79.5%)[99]이며 첫번째 유방암 발생 후 반대편 유방암 환자의 누적위험도는 20년후 *BRCA1* 보인자는 40%(95%CI, 35%-45%), *BRCA2* 보인자는 26%(95% CI, 20%-33%)로 보고되었다[15]. 또한 다수의 연구에서 다발성 일차 유방암이 있는 개인에서 나이와 상관없이 *BRCA1/2* 또는 유방암 감수성 유전자의 (준)병원성 변이를 더 많이 가지고 있는 것으로 나타났다(7.1%-13.2% vs. 4.2%-9.4%)[134-136]. 따라서, 동시성 또는 이시성으로 양측성 유방암이 발생한 경우 *BRCA1/2* 유전자검사를 권고하며 (LE 3, GR B) 동시에 다중유전자패널 검사를 고려한다(LE 3, GR B).

현재 난소암, 난관암, 복막암에서는 점액성 조직형을 제외한 모든 조직형에서 *BRCA* 유전자검사가 권고되므로, *BRCA* 위험도 예측과 무관하게 검사의 적응증이 된다. 혈액 검체로 유전성 유전자검사가 급여로 시행할 수 있고, 종양조직에서 차세대염기서열분석(NGS)이나 상동재조합결핍(HRD)검사를 시행할 수 있다. 종양조직에서 확인되는 종양 *BRCA*변이의 약 2/3는 혈액 검체로 생식세포성 변이 기원임을 확인할 수 있다.

서구의 연구에 따르면 삼중음성 유방암에서 *BRCA1/2* 변이의 유병률이 높은 것으로 보고되어 60세 이전에 발생한 삼중음성 유방암의 경우 *BRCA1/2* 유전자검사를 권유하고 있다[137]. 한 대규모 연구에서, 가족력에 관계없이 모집된 삼중음성 유방암 환자에서 *BRCA1* 변이의 유병률은 가족력이 있는 경우 48%, 40세 이전에 유방암이 발생한 경우 36%, 50세 이전에 발병한 경우 27%로 나타났다[138,139]. 국내 연구에서 999명의 한국인의 무작위 삼중음성 유방암에서 60세 이전에 발생한 경우, *BRCA1/2* 변이의 유병률이 14.5% 임이 확인되었다. 이로써 국내에서도 만 60세 이하에서 발생한 침윤성 삼중음성 유방암에서 *BRCA1/2* 검사를 권유하고 있다[137] (LE 3, GR B).

췌장암의 가족력이 있는 유방암 환자의 경우 *BRCA1/2* 유전자 변이 유병률은 9.8%-19%로 알려져 있으나[23,133,140,141], 국내 보고는 미흡한 실정이다. 췌장암 환자를 대상으로 한 다수의 연구에서 췌장암 가족력 또는 아슈케나지 인종 등 고위험군이 포함된 *BRCA1* (준)병원성 변이 빈도는 1%-11%, *BRCA2* (준)병원성 변이 빈도는 0%-17%로 보고되어 있다[23-31]. 최근의 연구 결과에서는 다중유전자패널 검사 결과로 일부 췌장암 환자에서의 *BRCA* (준)병원성 변이는 *BRCA1*의 경우 0%-3%, *BRCA2*의 경우 1%-6%로 확인되었다[32,33,35,36,142] (LE 3, GR B).

남성 유방암은 여성 유방암과 달리 유방암 가족력으로 병원성 유전자 변이에 대한 유병률이 더 가중된다고 보기 어려우며, 고위험 전립선암 사례 중 *BRCA1/2* 및 *ATM* 보인자의 60%에서 가족력이 없는 것으로 보고되었다[20,143]. 남성 유방암에서 *BRCA2* (준)병원성 변이의 빈도는 4%-14%로 나타났다[20,144-146]. 한국인 유전성

유방암 연구 결과, 남성 유방암 환자에서 *BRCA1/2* 유전자 변이 유병률은 5.9%로 낮았으나 대상자 수가 적은 한 계로 생각되며, 서구에서는 4-40%로 보고되었다[23,46,140,147,148]. 따라서, 가족력과 관계없이 남성 유방암 환자에서도 *BRCA1/2* 유전자검사를 고려한다(LE 3, GR B).

전립선암은 *BRCA1/2* 유전자 변이와의 관련성이 확인되었고, 특히, *BRCA2* 유전자 변이가 있는 경우 전립선암의 발생 위험은 2-6배까지 증가된다[149-152]. 최근 2,019명의 대규모 코호트 연구를 통해, *BRCA* 유전자 변이와 연관된 전립선암은 산발성 암에 비해 림프절 및 전신전이와 많고, Gleason score가 높은 환자의 비율이 큰 것으로 나타났다[153]. 국내에는 아직까지 췌장암과 전립선암에 대한 *BRCA* 관련 연구가 부족한 상태로, 이러한 서구 연구결과를 근거로 본인이 유방암 환자이며 3등친 이내의 가족에서 한 명 이상이 췌장암 또는 전립선암(Gleason score ≥ 7)을 진단받은 경우에 검사의 대상으로 간주한다(LE 3, GR B).

상기 검사대상에 포함되어 *BRCA1/2* 유전자의 염기서열분석 검사를 시행하였으나 음성 또는 미분류 변이로 결과가 나온 경우, *BRCA1/2* 유전자의 MLPA 검사 및/또는 다중유전자패널 검사를 순차적으로 고려할 수 있다. 전체 유방암 환자를 대상으로 시행한 다중유전자패널 검사에서 4.4%의 환자가 고침투도 유전자의 병원성 변이(*BRCA1/2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*)를 가지고 있는 것으로 보고되었고, 폐경 후 유방암 환자의 3.6%-5.6%에서 (준)병원성 변이를, 65세 이하의 유방암 환자에서 약 7%가 (준)병원성 변이를 가지고 있는 것으로 나타났다[78,154-157]. 단일염기변이(SNVs, single nucleotide variants) 위주의 염기서열분석 검사와 다중유전자패널 검사로는 검출이 어려운 엑손 단위 이상의 대규모 유전체 재배열(LGRs, Large genomic rearrangements) 변이는 MLPA 검사로 확인이 가능하지만 시행 빈도가 상대적으로 낮아 변이의 빈도 또한 저평가되어 있을 가능성이 있다. 특히, 아시아인에서 *BRCA* 유전자의 대규모 유전체 재배열 변이의 빈도는 다른 인종에 비하여 더 낮은 것으로 보고되고 있는데 전체 *BRCA* 변이 중 LGR은 유럽인은 9.6%, 라틴계 미국인 21.4%인데 반하여 아시아 고위험 인구에서는 1.3%로 보고된 바 있다[158]. 한국인 유방암 환자에 대한 대규모 연구는 아직 부족한 상태이다. 직접염기서열분석 검사로 *BRCA* 유전자에서 변이가 확인되지 않은 고위험 유방암 환자의 0.8%(1/122)에서 *BRCA1* 엑손의 결실이 확인된 바 있고 다른 연구에서 *BRCA* 유전자 염기서열분석 검사에서 음성인 고위험 환자군의 7%, 전체 환자의 2%에서 *BRCA1* 엑손의 결실과 중복이 보고된 바 있다[159, 160]. 따라서, *BRCA1/2* 유전자의 염기서열분석 검사에서 음성 또는 미분류 변이의 결과가 보고된 경우 *BRCA* LGR 추가 확인을 위한 *BRCA1/2* 유전자의 MLPA 검사를 순차적으로 고려해 볼 수 있다(LE 4, GR C).

2등친 이내 위 조건을 만족하는 가족 구성원이 있는 경우 원칙적으로는 암에 이환된 가족이 먼저 검사를 해야 하나 사망 또는 이민 등의 불가피한 이유로 검사가 어려운 경우, 암에 이환되지 않은 개인이 검사를 시행할 수 있다(LE 4, GR C). 또한 1등친에서만 췌장암이나 전립선암인 가족력이 있는 경우, 위 기준에 해당하지 않은 환자 본인 또는 무증상 개인이 예측모델(probability model)에서 예측된 위험도가 > 5%인 경우에도 *BRCA1/2* 유전자를 포함한 고침투도 유전자검사를 고려한다[21] (LE 4, GR C).

유방암 발병 나이와 무관하게 전이성 유방암의 PARP저해제를 이용한 치료 결정에 도움이 될 경우[114,161] 고위험, HER2 음성 유방의 올라파립을 이용한 보조항암 치료 결정에 도움이 될 경우, 모든 연령의 침윤성 삼중음성 유

방암 환자에서도 생식세포성 *BRCA1/2* 유전자검사를 고려할 수 있다[21](LE 4, GR C).

<i>BRCA1/2</i> 유전자 변이 검사대상	근거 수준	권고 등급	참고문헌
아래의 조건 중 한가지 이상 충족하는 경우			
<i>BRCA1/2</i> 유전자 변이가 밝혀진 환자의 가족	3	B	[125,166,167]
본인이 유방암(침윤성 유방암 및 관상피내암)이며, 3등친 이내 가족 중에 한명 이상이 유방암, 상피성 난소암/나팔관암/원발성 복막암, 췌장암 또는 전립선암 (전이성 또는 Gleason score ≥ 7)을 진단받은 경우	3	B	[23,24,26, 30,46,59, 127,131-133, 153,168,169]
본인이 유방암이며, 아래 조건 한가지 이상을 충족할 경우 40세 이하에서 유방암을 진단받은 경우 양측성 유방암(동시성 또는 이시성)을 진단받은 경우 60세 이하에서 침윤성 삼중음성 유방암을 진단받은 경우 본인이 남성 유방암인 경우	3	B	[46,137,144, 146-148, 170-175]
본인이 점액성 종양을 제외한 상피성 난소암, 난관암, 복막암을 진단받은 경우	3	B	[15,99]
본인이 암에 이환되지 않고, 2등친 이내 가족 중 위 조건을 만족하는 가족이 있는 경우(원칙적으로 암에 이환된 가족이 먼저 검사를 해야 하나 사망 또는 이민 등의 이유로 검사가 불가피한 경우 고려)	4	C	[21]
HER2-음성 전이성 또는 조기 유방암의 PARP저해제를 이용한 치료 결정에 도움이 될 경우	4	C	[114,161]
MLPA 검사 및 또는 다중유전자패널 검사대상	근거 수준	권고 등급	참고문헌
상기 검사대상으로 <i>BRCA1/2</i> 유전자 염기서열검사에서 음성 또는 미분류 변이의 결과를 받은 경우, <i>BRCA1/2</i> 유전자의 MLPA 검사 및 또는 다중유전자패널 검사를 순차적으로 고려할 수 있다.	4	C	[78,154-160]
소엽 유방암 (lobular breast cancer)으로 본인 또는 가족에서 미만성 위암 (diffuse gastric cancer)이 있는 경우는 다중유전자패널 검사를 고려한다.	4	C	[162-164]

한편, *CDH1* 유전자의 (준)병원성 변이는 유전성 미만성 위암(hereditary diffuse gastric cancer)과 소엽 유방암(lobular breast cancer)과 연관이 있어 *CDH1* 보인자의 평생 유방암 누적위험도는 41%-60%로 알려져 있다 [162-164]. 소엽 유방암으로 본인 또는 가족에서 미만성 위암이 있는 경우에서는 *CDH1* 유전자의 (준)병원성 변이를 고려한 *BRCA1/2* 유전자를 포함한 고침투도 유전자검사를 시행할 수 있다[21,165] (LE 4, GR C).

4.4.3. 검사 결과의 해석

유전자검사 전후 가족에게 유전자검사 결과를 알리거나 가족과의 소통에 있어서도 지지적 역할이 필요하다[60-62]. 부족한 유전상담 인력과 효율적인 지식 전달을 위하여 유전상담 보조자료(decision aids)를 사용한 경우 내담자의 지식도 상승을 기대할 수 있다[63,64] (LE 2, GR A). 유전자검사 결과에 따른 각각의 심리적 어려움을 파악하고 대처할 수 있어야 한다[67-71,73-75].

검사전 유전상담(pre-test counseling)에서는 1) 검사 결과의 다양성(양성, 음성, 미분류 변이)과 그 의미; 2) 정기 검진 계획, 화학적 예방법(chemoprevention), 위험감소 수술(risk-reducing surgery)의 형태와 효과; 3) 유전자 검사 결과에 따른 심리적 변화; 4) 유전자검사의 보험적용 여부와 비용; 5) 검사 결과의 정확성; 6) 교육·고용·승진·보험 등의 차별, 개인정보 유출의 위험성과 법적 보호장치; 7) 유전자검사를 하지 않기로 결정하였을 때의 선택사항; 8) 검사 결과를 가족과 공유하는 것의 중요성 등이 논의되어야 한다[58,65] (LE 3, GR B). 유전상담 시행 전 심리 평가를 통해, 필요한 경우 정신의학과적 자문을 받는다[66].

검사후 유전상담(post-test counseling)에서는 검사 결과의 정확한 전달과, 양성/음성 결과에 따른 적절한 향후 계획의 수립이 필요하다[76] (LE 3, GR B).

1. 양성(true-positive (pathogenic variant[PV] /likely pathogenic variant[LPV])): 임상적으로 의미 있는 *BRCA1/2* 유전자 변이는 단백절단 변이(protein-truncatingvariant)와 일부 과오 변이(missense variant)로 확인되었다. 이러한 변이가 확인된 개인에 대한 검진과 위험감소 조치 관련 권고는 4.4.4장을 참조한다. 또한, 양성 검사 결과를 바탕으로 추가 가족 검사를 계획한다.
2. 진음성(true-negative (benign variant[BV]/likely benign variant[LBV])): 변이가 발견된 가계 내 구성원의 음성 결과인 경우 유방암과 난소암의 위험은 증가되지 않으므로 일반적인 검진을 시행하며, 유방암의 위험인자와 관련된 개개의 특성을 고려한다[176].
3. 부정확 음성(uninformative (benign/likely benign variant)): 발단자(표준 증례)를 검사하여 음성 결과를 얻은 경우를 말한다. 이 경우 가계 내 *BRCA* 병원성 변이가 존재하나 검사한 발단자는 원인 변이를 보유하지 않거나, 사용한 검사법으로는 검출 불가능한 *BRCA* 유전자 변이가 존재하거나, 아직 알려지지 않은 다른 유전자 변이가 존재할 가능성, 유전적 요인 외 환경적 요인일 가능성을 의미한다. 부정확 음성의 경우 진료권고는 진음성의 경우와 같으나, 유전자검사의 정확성의 한계를 설명하고 다른 원인에 의한 유방암 발생 또한 고려할 필요가 있다. 가족의 경우 유방암 위험은 증가하나 난소암 위험은 증가되지 않는 것으로 보고되어 있으므로[177] 정기적 유방암 검진을 권고한다. *BRCA* 변이 이외의 다른 유전적 질환의 동반이 의심되는 경우 각각의 원인 유전자(*PTEN*, *TP53*, *MLH*, *STK11*, *CHEK2*, *ATM* 등) 검사를 실시 할 수 있으며 이에 음성일 경우 향후 새롭게 연구되고 있는 유방암 관련 유전자검사를 추가로 실시할 수 있다(예: Multi-gene testing).
4. 미분류 변이(variants of uncertain significance, VUS): 향후 연구 결과에 따라 암과의 연관성이 밝혀질 수도

있다는 가능성을 설명해야 한다[74,75]. 또한, 미분류 변이의 결과는 위험감소 수술에 대한 의학적 근거가 될 수 없으며 미분류 변이나 부정확 음성의 경우를 진음성의 결과로 착각하여 가족 내의 위험이 없는 것으로 인식하거나[73] 또는 위험을 과도하게 인지할 수 있으므로 정확한 설명이 필요하다. 현재 미분류 변이는 약 80%-90%가 양성(BV/LBV), 약 10%-20%가 병원성(PV/LPV)로 재분류된다고 알려져 있다[21]. 미분류 변이가 발견된 경우 가족에 대한 검사를 진행하지 않는다. 유전성 암 위험에 관한 지식기반이 확장됨에 따라 미분류 변이가 병원성이나 양성(benign, BV, LBV)으로 재분류 될 수 있기 때문에 유전자검사 제공자에게 다시 연락하도록 권장해야 하며, 미분류 변이가 발견된 대상자의 변이 재분류 프로그램(variant reclassification program) 등록을 권장한다. 오랜 기간 근거 자료들이 축적되면서 한국인 유전성 유방암 연구 당시 미분류 변이로 분류되었던 변이들의 일부가 (준)병원성(PV/LPV)으로 재분류되어 환자 상담 및 치료 방침 결정에 참고를 권장한다[178-180].

표 2. 한국에서 발견된 *BRCA1/2* 변이 중 미분류 변이에서 병원성(PV/LPV)으로 재분류된 변이

재분류 시기	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
2017, 2019	<i>BRCA1</i> :c.5339T>C (p.Leu1780Pro)[179,180]	
2021	<i>BRCA1</i> :c.5089T>C (p.Cys1697Arg)[178]	<i>BRCA2</i> :c.8023A>G (p.Ile2675Val)[178]
	<i>BRCA1</i> :c.5509T>C (p.Trp1837Arg)[178]	<i>BRCA2</i> :c.9004G>A (p.Glu3002Lys)[178]
	<i>BRCA1</i> :c.5516T>C (p.Leu1839Ser)[178]	
	<i>BRCA1</i> :c.81-9C>G[178]	
2022	<i>BRCA1</i> :c.5017_5019del (p.His1673del)[181]	

4.4.4. 보인자 관리

4.4.4.1. 여성 *BRCA* 보인자를 위한 유방암과 난소암 검진 원칙

만 18세 이상의 성인이 된 여성 보인자는 매달 자가검진(self-examination)을 시행하도록 교육한다. 25세가 되면 임상외에 의한 유방진찰(clinical breast examination)을 시작하며, 빈도는 일반적으로 1년에 2회 정도를 권하고 있다. 30세 이전 여성의 경우 방사선 노출이 유방암의 위험도를 증가시킬 수 있으므로, 25세에서 29세 사이 여성은 매년 유방자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 시행하며, 30세에서 75세 여성은 1년 간격의 유방촬영술(mammography)과 유방자기공명영상(조영증강)을 시행한다. 유방자기공명영상의 민감도는 77-94%로 높으나, 유방초음파의 민감도는 33-65%에 불과해 유방자기공명영상 대신 유방초음파를 *BRCA* 보인자의 효과적인 검진에 활용하기에는 한계가 있다. 유방자기공명영상 영상은 생리주기에 따른 유선의 변화에 영향을 받으므로, 검사시기는 폐경 전 여성의 경우 생리주기 7-15일로 권고한다. 75세 이상의 여성에서는 개별화한 유방암 검진을 고려한다. 30세부터 난소암에 대한 검진으로 경질초음파(transvaginal ultrasound)와 CA125 혈액검사를 시작하도록 하고 있으나, 현재까지의 연구결과로는 난소암 검진이 난소난관절제술을 대체할 만한 근거가 부족하다[81,182-185] (LE 3, GR B). 경질초음파의 경우 생리주기의 1-10일에, CA125 혈액검사의 경우 생리주기의 5일 이후에 시행하기를 권고하며, 유방자기공명영상(조영증강)을 포함한 세가지 검사를 위해 생리주기 7-10일에 시행하는 것이 용이할 수 있다. 각 검진의 시작 시기와 빈도에 대해서는 가족구성원의 암 발생력을 철저히 조사하여 이에 근거한 개별화된 원칙을 정하는 것이 필요하다[81] (LE 3, GR C). 원칙적으로 유방암이나 난소암에 대한 상기 기술한 검진 원칙은 위험감소 수술(risk-reducing surgery)을 시행하지 않은 보인자에 대한 여러 관리 방안 중 하나가 될 수 있으며, 예방적 화학요법과 위험감소 수술 방안과 함께 그 효과와 비용이 종합적으로 고려되어야 한다. 여성 보인자에 대한 철저한 유방암 검진이 유방암 관련 사망률을 감소시키는데 대한 무작위 임상 시험 결과는 없다. 특히 난소암의 경우에는 난소암 관련 사망률을 감소시키기 위한 상기 검진의 효과는 매우 미미하다고 판단된다[186].

4.4.4.2. 남성 *BRCA* 보인자를 위한 유방암과 전립선암 검진 원칙

남성 보인자의 경우에는 35세부터 매월 자가검진과 12개월 간격으로 임상외에 의한 유방진찰을 시작하도록 한다. 남성의 경우 유방영상검사의 효과를 입증할 만한 근거가 매우 제한적이지만 여성형유방증이 있는 경우는 50세 이후 12개월 간격의 유방촬영을 고려한다[5,187]. 남성 *BRCA* 변이 보인자는 45세가 되면 전립선암 조기 진단을 위한 직장수지검사(digital rectal examination, DRE)와 PSA 혈액검사를 시작하며, *BRCA2* 변이 보인자는 전립선암 후속 검진을 진행하도록 권고하고, *BRCA1* 변이 보인자도 전립선암 후속 검진을 고려하도록 한다[81,188,189] (LE 3, GR B). 특히 산발성 전립선암에 비해 *BRCA* 보인자에서 발생하는 전립선암의 경우 발병시기가 빠르거나 생존 기간이 현저히 감소하는 등의 예후를 보이기 때문에, 남자 가족 구성원이 검사에서 누락되지 않도록 해야 하며 보인자의 경우 면밀한 검진을 받을 수 있도록 해야 한다[153,190-196].

4.4.4.3. *BRCA* 보인자의 기타 암에 대한 검진 원칙

BRCA 변이 보인자에게 가장 흔한 암으로는 유방암과 난소암, 그리고 남성의 경우 전립선암이다[87,189,197].

이외에 호발하는 기타 암으로는 췌장암이 있으며 위암, 대장암의 위험도 일부 증가한다는 보고가 있다 [22,188,198-200]. 최근, *BRCA1/2* 유전자의 병원성 변이를 가진 5,81341 가계를 대상으로 여성 유방암과 난소암을 제외한 22종의 암종의 위험도와 *BRCA1/2* 병원성 변이와의 상관관계를 조사한 결과, 남성 유방암, 췌장암, 위암과의 상관성은 확인되었으나, 다른 암과 *BRCA1/2* 변이와의 유의한 상관성은 나타나지 않았다. *BRCA1* 병원성 변이의 경우, 남성 유방암(RR = 4.30; 95% CI, 1.09 - 16.96), 췌장암(RR = 2.36; 95% CI, 1.51 - 3.68), 위암(RR = 2.17; 95% CI, 1.25 - 3.77)의 위험과 관련이 있었다. 그 외 대장암과 담낭암의 위험도도 제시하였다. *BRCA2* 병원성 변이의 경우, 남성 유방암(RR = 44.0; 95% CI, 21.3 - 90.9), 위암(RR = 3.69; 95% CI, 2.40 - 5.67), 췌장암(RR = 3.34; 95% CI, 2.21 - 5.06), 전립선암(RR = 2.22; 95% CI, 1.63 - 3.03)과 관련이 있었다. *BRCA2* 보인자 여성은 *BRCA2*의 보인자 남성에 비하여 위암의 상대위험도가 높았다(6.89 v 2.76; P = .04). 80세까지 절대위험도가 *BRCA1* 보인자에서 남성 유방암은 0.4%, 췌장암은 약 2.5%이었으며, *BRCA2* 보인자에서 췌장암은 약 2.5%, 전립선암은 27%이었다. 따라서 이 연구에서는 *BRCA1/2* 병원성 변이가 있는 여성의 유방암과 난소암 외에, 남성 유방암, 췌장암, 위암, 그리고 전립선암(*BRCA2* 병원성 변이 한정)의 위험 증가와 연관이 있으며 이전에 관련이 있다고 제시된 다른 암종에서는 연관성을 관찰하지 못했다[22] 이에, 보인자들에게는 이들 암에 대하여도 그 증상과 징후에 대한 교육을 시행하여야 하며, 일반적인 암 검진 원칙에 따라 검진을 시행하는 것을 권한다[81]. 아시아 인종과 한국인에서의 높은 위암 또는 대장암 발생률을 함께 고려할 때[19,201,202], *BRCA1/2* 병원성 변이가 있는 남녀 보인자는 위암 발생 감시를 위하여 40세부터 또는 가족력이 있는 경우 가장 빠른 발병 나이보다 10년 먼저, 2년마다 위 내시경을 시행하기를 권고한다. 대장암 발생 감시는 40세부터 또는 가족력이 있는 경우 가장 빠른 발병 나이보다 10년 먼저, 5년마다 위 내시경을 시행한다(LE 4, GR C).

췌장암 감수성 유전자 변이를 보유한 고위험군에서 내시경 초음파(Endoscopic ultrasound, EUS)로 초기 검진을 시행하고 이후 EUS 와 췌장 조영증강자기공명영상/자기공명췌담도조영술을 번갈아 시행하거나, 매년 MRI를 시행하여 췌장암에 대해 검진을 시행할 것을 권한다(LE 4, GR C)[202]. 췌장암에 대한 검진은 다음의 3가지 고위험군의 경우에 권유하며, 병기축소(downstaging) 및 사망률 감소 효과를 기대할 수 있다[169,203,204].

1. 췌장암 감수성 유전자들(*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*, *PALB2*, *STK11*, *TP53*)의 pathogenic/likely pathogenic variant를 가지면서, 해당 유전자 변이를 가진 쪽 가족(친가/ 외가)에서 췌장암의 가족력(1등친 또는 2등친)을 가지고 있는 경우
2. pathogenic/ likely pathogenic 유전자 변이가 없는 경우라도, 1등친 가족(친가 또는 외가 한쪽) 중에서 2명 이상 췌장암의 가족력을 가지고 있는 경우
3. pathogenic/ likely pathogenic 유전자 변이가 없는 경우라도, 2등친 이내 가족(친가 또는 외가 한쪽) 중에서 3명 이상의 췌장암의 가족력을 가지고 있는 경우

BRCA 변이 보인자에 대하여 기타 암에 대한 검진을 언제부터 어떻게 시행해야 하는지에 대한 명확한 근거는 아직 없는 실정이지만, 가족 내에 호발하는 기타 암이 있는 경우에는 이에 근거한 개별화된 검진 원칙이 필요하다.

BRCA 보인자의 암 조기 진단을 위한 검진	근거 수준	권고 등급	참고문헌
만 18세 이상의 여성 보인자는 매월 자가검진을, 25세부터 6개월 간격으로 임상익에 의한 유방검진을 시행한다. 25세에서 29세 사이 여성은 매년 유방자기 공명영상을 시행하며, 30세 이후 여성은 1년 간격의 유방촬영술과 유방자기공명영상을 시행한다.	3		[80,81, 116,117]
여성 보인자는 30세부터 난소암에 대한 검진으로 경질초음파와 CA125 혈액 검사를 6개월 간격으로 시행한다.	3		[80,81, 116,117]
남성 보인자는 35세부터 매월 유방 자가검진과 12개월 간격으로 임상익에 의한 검진을 추천한다.	3	B	[80,122, 123]
여성형 유방증이 있는 남성보인자는 50세부터 1년 간격의 유방촬영술을 고려한다.	3	B	[121]
남성 보인자 40세가 되면 전립선암의 조기 진단을 위한 검진으로 직장수지검사와 PSA 혈액검사를 시작한다.	3	B	[80,122, 123]
췌장암			
남녀 보인자는 40세부터 위암과 대장암에 대한 검진을 시작하며 위내시경을 2년마다 그리고 대장내시경을 5년마다 고려한다.	4	C	[19,201, 202]

4.4.4.4. 위험감소 수술 시 고려사항

BRCA1/2 유전자 변이 보인자에서의 위험감소 수술의 목적은 유방/난소암의 발생 위험과 사망을 낮추기 위한 것이다. 위험감소 수술의 종류로 위험감소 유방절제술(위험감소 양측 유방절제술, 위험감소 반대쪽 유방절제술), 위험감소 난소난관절제술, 그리고 두 가지를 모두 시행하는 방법이 있다. 상피성 난소암의 가장 흔한 형태인 고등급장액성 난소암은 난관의 조직에서 기원하는 것으로, 최근에는 위험감소 난소난관절제술보다는 폐경 전 젊은 여성에서는 난관절제술만 시행하는 임상시험이 진행 중이다(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251052>).

위험감소 수술은 암이 발생하지 않은 정상 유방이나 난소를 절제하는 것이므로 시행 여부에 대해 당사자와 충분히 상의하여 결정해야 하며, 암 발생 예방의 정도, 유방 재건의 방법, 위험감소 수술의 위험 등을 포함하여 상담한다. 또한 수술 부작용으로 여성성(feminity) 상실(26%), 성관계(sexual relationship)의 문제(23%), 일상의 스트레스(17%), 자신감(self-esteem) 상실(17%) 등의 발생 가능성에 대해 수술 전에 충분히 논의가 되어야 하며, 수술 전후로 정신심리학적 평가와 정서적 지지가 필요하다[205]. 유전자검사와 관련된 오류로 인한 불필요한 수술을 방지하기 위해서, 수술 시행 전 새로운 혈액을 채취하여 유전자검사를 다시 시행할 수 있다.

4.4.4.5. 위험감소 유방절제술

위험감소 양측 유방절제술은 유전자 변이 보인자의 유방암 발생 위험을 낮추는 데 가장 효과적인 방법이다(LE

3, GR B). 위험감소 양측 유방절제술은 유방암 고위험군과 *BRCA* 변이 보인자에서의 유방암 발생 위험을 90-95% 낮추는 것으로 보고되었다[206-208]. 두 개의 전향적 연구에서, 유방암 발생 감시만 했던 그룹에서는 평균 3년 동안 7-13%에서 유방암이 발생한 반면, 위험감소 양측 유방절제술을 받은 그룹에서는 유방암이 발생하지 않았다[209,210]. 그리고 6개의 연구들을 포함한 메타분석에서는 위험감소 양측 유방절제술은 유방암의 발생 위험도를 낮추는 것으로 나타났다(RR, 0.11; 95% CI, 0.04-0.32)[211]. 그러나 위험감소 유방절제술의 생존 이득에 대한 근거는 아직까지는 불충분하며, 개개인의 암 발생 위험도와 암 발생 억제 효과의 정도에 근거하여 개별화한 상담이 필요하다.

현재까지 유방절제술의 방법에 따른 효과를 비교한 무작위 연구는 없다. 유방전절제술(total mastectomy)은 과거부터 유방암 발생 예방에 있어 가장 선호되는 술식인데, 이는 피부나 유두-유륜 복합체를 절제하지 않은 경우 잔존 유방 조직에서의 유방암 발생에 대한 우려 때문이다. 종양학적 안전성은 유지하면서 미용효과를 증대시키는 피부보존 유방전절제술(skin-sparing mastectomy)이나 유두보존 유방절제술(nipple-sparing mastectomy)에 대한 연구가 이루어지고 있다. 피부보존 유방전절제술은 유방피부의 대부분을 보존하고 유방조직을 제거하는 술식으로, 종양학적 안전성이 일부 대규모 연구에서 보고되었고, 고식적 유방전절제술과 비교하였을 때 국소재발이 비슷하다(LE 3, GR B). 유두감각 상실에 따른 환자 만족도 저하에 대한 우려도 있으나, 피부보존 유방전절제술은 고식적 유방전절제술에 비해 미용결과가 뛰어나다는 장점이 있다[212-214]. 유두보존 유방절제술은 피부와 유두-유륜 복합체를 보존하는 술식으로, 추적기간이 짧은 것은 하지만 초기 연구결과는 고식적 유방전절제술에 비해 미용효과가 뛰어나고 국소재발은 비슷하다고 보고하고 있다[200,215-217] (LE 3, GR C).

위험감소 반대쪽 유방절제술은 유방암으로 진단받고 수술을 한 *BRCA* 유전자 변이 보인자에서 고려할 수 있는 방법이다(LE 4, GR C). 위험감소 반대쪽 유방절제술은 반대측 유방암 발생 위험을 낮추지만 생존 이익 증가에 대한 근거는 부족하다[102,211,218,219]. 2018년 개정된 코크란 리뷰에서는 26개의 연구에서 위험감소 반대쪽 유방절제술이 반대편 유방암 발생률의 위험을 낮추지만, 생존이득에 대해서는 결론에 일관성이 없으며, 생존이득이 명확하게 보였던 7개 연구에서도 위험감소 난소난관절제술의 효과를 보정하였을 때는 생존이득이 상쇄되는 결과가 보였다는 기존의 결론을 견지하였다[220]. 위험감소 양측 유방절제술에 대한 상담은 수술의 이득과 위험, 심리적 영향에 대해 설명하는 것이 중요하다[221]. 위험감소 유방절제술 시행 시 유두-유륜 복합체 보존이 가능하고, 고식적 유방전절제술에 비해 잔존 유방조직에서 유방암 발생 가능성이 있으며, 수술 후 감각저하나 상실, 피부괴사 등 합병증이 발생할 수 있음을 알려야 한다. 또한 유방절제술의 종류와 즉시 유방재건의 문제는 사전에 환자와 개별적으로 상의하여 결정하는 것이 바람직하다[222].

4.4.4.6. 위험감소 난소난관절제술

BRCA1/2 변이가 있는 여성은 유방암뿐만 아니라 난소암(난관암, 원발성 복막암 포함) 발생 위험이 높아진다[223-225]. 위험감소 난소난관절제술은 *BRCA1/2* 변이 보인자의 유방암 발생 위험과 난소암 발생 위험을 낮추며, 사망률 감소에도 효과가 있다[208,226-228] (LE 3, GR B). 최근의 메타분석에 의하면 위험감소 양측 난소난관절제술은 *BRCA1/2* 변이 보인자에서 난소/난관암의 위험을 80%까지 낮추는 효과가 있었고[229], 1,079명

의 *BRCA1/2* 변이 보인자를 3년 추적 관찰하여 분석한 대규모 전향적 연구에서는 위험감소 난소난관절제술이 추적 관찰만 한 그룹에 비해 난소암, 난관암, 원발성 복막암을 포함한 부인과 종양의 위험을 85% 감소시킨 것으로 나타났다(HR=0.15; 95% CI, 0.04-0.56; P=0.005)[226]. *BRCA* 변이 보인자 5,783명을 대상으로 한 관찰연구에서 위험감소 난소난관절제술은 난소, 난관, 복막암의 위험을 80% (HR=0.20, 95% CI=0.13-0.30), 사망률을 77% (HR=0.23, 95% CI=0.13-0.39)까지 낮추는 것으로 보고하였으며, 위험감소 난소난관절제술은 *BRCA1* 변이 보인자의 모든 연령군에서 사망률 감소 효과가 있지만 *BRCA2* 변이 보인자에서는 41~60세에서만 사망률 감소 효과가 있다고 하였다[230].

위험감소 난소난관절제술 후의 유방암 발생 위험은 메타분석에 의하면 *BRCA1/2* 변이 보인자에서 50% 가량 감소하였고[229], 전향적 코호트 연구에 따르면 *BRCA1* 보다 *BRCA2* 변이 보인자에서 유방암 발생 감소의 이익이 더 큰 것으로 나타나, 원인에 대한 추가 연구가 필요하다. *BRCA1* 변이 보인자에서 40세 전에 위험감소 난소난관절제술을 시행한 경우(OR 0.36, 95% CI 0.20-0.64)가 41-50세에 위험감소양측 난소난관술을 시행한 경우(OR 0.50, 95% CI 0.27-0.92) 보다 유방암 발생 위험의 감소 효과가 더 크다고 보고되었으며[228], Rebbeck 등의 메타분석에서도 50세 이후에 시행하는 위험감소 난소난관절제술은 유방암 발생 위험감소에 기여하지 않는다는 결과가 있어[225] 최적의 수술 시점을 결정하기 위해서는 추가 근거가 필요하겠다.

BRCA1 변이 보인자의 난소암 발생 위험은 40대 이후부터 증가하기 시작하여 50세까지 10-21%이며, *BRCA2* 변이 보인자는 이보다 낮은 50세까지의 난소암 발생 위험이 3% 가량이다[168,231]. 그러나 *BRCA2* 변이 보인자는 50세까지 유방암 발생 위험이 26-34% 이므로[87,168], 가능한 한 50세 이전에 난소를 제거할수록 이에 따른 난소암과 유방암 위험감소 이익이 최대가 된다[209,232]. 따라서 위험감소 난소난관절제술의 시행 시기는 환자의 개인적 상황을 고려하여 개별 상담을 통해 결정하는 것이 바람직하며, 35-40세의 출산 계획이 종료된 여성에게 권할 수 있다. *BRCA2* 변이 보인자의 경우 위험감소 양측 유방절제술 등을 통해 이미 유방암의 발생 위험감소를 위한 노력을 최대화했다면 위험감소 난소난관절제술을 40-45세까지 지연하는 방법도 고려할 수 있다(LE 3, GR B).

수술 중 복강 내 세척(peritoneal washing)을 하고, 제거한 검체 중 난소와 난관에 대한 자세한 병리조직 검사가 이루어져야 한다[233,234]. 난소난관절제술 후 단기간의 호르몬대체요법(hormonal replacement therapy)은 유방암 발생 위험을 증가시킨다는 증거가 없어, 고려해 볼 수 있다[235-237](LE 3, GR B).

위험감소 수술	근거 수준	권고 등급	참고문헌
위험감소 수술을 시행하기 전에는 <i>BRCA</i> 유전자 변이 결과에 대한 재검사와 심리평가가 필요하며, 수술의 이익과 합병증을 자세히 설명하고, 당사자와 충분한 상의를 거쳐 신중하게 시행여부를 결정해야 한다.	4	B	[205,221, 222]
<i>BRCA1/2</i> 유전자 변이 보인자의 유방암 발생위험을 감소시키기 위해 위험감소 양측 유방절제술의 시행을 고려할 수 있다.	3	B	[206-208, 210,238]

위험감소 수술	근거 수준	권고 등급	참고문헌
위험감소 반대쪽 유방절제술은 유방암으로 진단받고 수술을 받은 <i>BRCA1/2</i> 유전자 변이 보인자에서 고려할 수 있다.	4	B	[102,218]
위험감소 난소난관절제술은 <i>BRCA1/2</i> 유전자 변이 보인자의 유방암 발생 위험과 난소암 발생 위험을 낮추며, 사망률 감소에도 효과가 있기 때문에 <i>BRCA1/2</i> 유전자 변이 보인자에게 권한다.	3	B	[208, 226-228]
위험감소 난소난관절제술의 시행 시기는 환자와 개별적으로 상의하여 결정하는 것이 바람직하며, 35-40세 이후의 출산 계획이 종료된 여성에게 권한다.	3	B	[168,209, 231,232]

4.4.4.7. 화학적 예방법

타목시펜(Tamoxifen)

유방암의 고위험군에서 타목시펜이 유방암의 발생을 약 50%가량 감소시킨다는 연구 결과에 따라 1998년에 미국 식약청은 타목시펜의 유방암 감소 효과를 승인하였다. 유방암 고위험군에 대한 타목시펜의 유방암 예방효과를 연구한 NSABP-P1의 일환으로 *BRCA1/2* 유전자 변이를 가진 보인자를 대상으로 타목시펜과 위약의 예방효과를 비교한 연구에 따르면, 타목시펜의 예방적 사용은 *BRCA2* 변이를 가진 건강한 보인자에서 62% 가량의 유방암 발생 감소 효과를 나타내었고, *BRCA1* 변이를 가진 보인자에서는 감소효과를 나타내지 못하였다. 아마도 *BRCA1* 보다 *BRCA2* 보인자의 경우 에스트로겐 수용체 양성인 유방암이 발생할 가능성이 더 높기 때문에 이런 결과가 나왔을 가능성이 있지만, 이 연구에 포함된 *BRCA1/2* 유전자 변이를 가진 보인자의 수가 19명에 불과하여 많은 제한점을 가지고 있다[239].

BRCA1/2 유전자 변이가 있는 양측성 유방암 환자 209명과 *BRCA1/2* 유전자 변이가 있는 일측성 유방암 환자 384명을 대상으로 한 matched case-control 연구 결과에 따르면, 타목시펜을 복용한 경우 *BRCA1* 유전자 변이를 가진 보인자의 유방암 발생은 62%가량 감소하였고, *BRCA2* 유전자 변이를 가진 보인자의 유방암 발생은 37%가량 감소하였다. 타목시펜 복용기간과 관련해서는 2-4년 동안 복용한 경우 반대측 유방암이 발생할 가능성이 75%가량 감소한다고 하였다. 이 연구에서 위험감소 난소절제술의 반대측 유방암의 발생 억제 효과는 58%, 보조 항암화학요법의 반대측 유방암의 발생 억제 효과는 60%로 관찰되었는데, 난소절제술의 위험감소 효과와 타목시펜 복용의 위험감소 효과는 서로 독립적으로 작용하는 것으로 보인다[240]. *BRCA1/2* 유전자 변이를 가진 유방암 환자들의 타목시펜 복용이 자궁내막암의 빈도를 높인다는 연구 결과가 있으므로 예방적으로 타목시펜을 복용하는 경우 위험감소 자궁 및 난소절제술의 장단점을 고려할 필요가 있다[241].

랄록시펜(Raloxifene)

폐경 후 고위험군 여성을 무작위 배정하여 타목시펜(20 mg/d)과 랄록시펜(60 mg/d)을 각각 5년 복용하며 유방암의 발생률을 관찰하는 NSABP-P2 (STAR) trial 결과에 따르면 두 약제 모두 유방암의 발생을 감소시키는 효

과를 보인다. 탈록시펜의 유방암 예방 효과는 타목시펜과 비슷하거나 약간 낮은 것으로 보이거나 탈록시펜의 경우가 자궁내막증식증이나 자궁내막암의 발생, 혈전이나 색전증의 발생빈도가 유의하게 적었다[242-244]. 그러나, *BRCA1/2* 유전자 변이를 가진 보인자를 대상으로 탈록시펜의 예방 효과는 아직 명확하게 밝혀진 바 없다.

아로마타제억제제(Aromatase inhibitor)

아로마타제억제제의 경우 유방암 환자의 재발과 또 다른 유방암의 발생을 억제하고, 최근에는 폐경 후 유방암의 고위험군 여성에서 유방암의 발생을 예방하는 효과도 있다는 보고가 있다[245]. 그러나, 폐경 후 고위험군 여성에서 아로마타제억제제와 탈록시펜을 사용하였을 때 자궁내막증식증이나 자궁내막암의 발생, 혈전이나 색전증의 발생빈도를 비교한 연구는 아직 없다. 또한, *BRCA1/2* 유전자 변이를 가진 보인자를 대상으로 한 예방 효과는 아직 명확하게 밝혀진 바 없다.

경구용 피임약과 난소암

경구용 피임약이 *BRCA1/2* 유전자 변이를 가진 보인자들의 암 발생 위험도를 줄인다는 것에 착안한 case-control 연구 결과 난소암 발생은 *BRCA1* 유전자 변이를 가진 보인자에서는 45-50% 가량, *BRCA2* 유전자 변이를 가진 보인자에서는 60%가량 억제되었다[246]. 경구피임약을 사용하는 기간이 길수록 난소암의 예방효과는 더 큰 것으로 관찰되었다[247]. 최근에 시행된 메타 분석(meta-analysis)에 따르면 *BRCA1/2* 유전자 변이를 가진 보인자 중에서 난소암이 발생한 1,503명과 난소암이 발생하지 않은 6,315명을 비교하였을 때, 경구용 피임약을 복용하는 것이 *BRCA1*과 *BRCA2* 보인자 모두에서 난소암의 위험도를 50% 가량 줄인다고 한다[248].

하지만 경구용 피임약이 *BRCA1/2* 유전자 변이를 가진 보인자에서 유방암 발생의 위험도를 올릴 수 있다는 보고가 있으므로 그 사용에 주의를 요한다. 과거의 case-control 연구들을 살펴보면, *BRCA1* 변이 보인자에서 유방암 발생을 1.2배 상승시킨다고 하였으며, 특히 5년 이상 경구용 피임약을 복용하였을 때 33%가량, 40세 전에 유방암 진단을 받은 경우 38%가량 유방암이 발생할 가능성이 상승하였다[249]. 반면, 또 다른 case-control 연구에 따르면, 적어도 1년 동안 경구용 피임약을 복용한 경우에는 *BRCA1*과 *BRCA2* 유전자 변이 보인자 모두에서 유방암의 위험도가 높아지지 않았으나, 5년 이상 경구용 피임약을 복용한 경우에는 *BRCA2* 유전자 변이 보인자에서 유방암의 위험도가 2배가량 증가되는 것이 관찰되었다[250]. 하지만, 유방암이 발생한 2,855명과 유방암이 발생하지 않은 2,954명의 *BRCA1/2* 변이 보인자를 포함한 메타 분석(meta-analysis)에 따르면, 경구용 피임약의 복용은 *BRCA1/2* 유전자 변이를 가진 보인자의 유방암과 연관성이 떨어져 보인다[248].

<i>BRCA1/2</i> 유전자 변이를 가진 보인자의 화학적 예방법	근거 수준	권고 등급	참고문헌
<i>BRCA1/2</i> 유전자 변이를 가진 보인자의 향후 유방암 발생을 감소시키기 위해 탈록시펜 복용을 고려할 수 있다.	2	B	[239,240]
<i>BRCA1/2</i> 유전자 변이를 가진 보인자의 향후 난소암 위험도를 감소시키기 위해 경구용 피임약 복용을 고려할 수 있다.	3	B	[246-248]

4.5. 리-프라우메니 증후군(Li-Fraumeni Syndrome, LFS)

리-프라우메니 증후군(Li-Fraumeni Syndrome, LFS)은 드문 유전성 암 증후군으로 *TP53* 유전자의 생식세포성 변이와 연관이 있다[251]. 이 증후군과 유전성 유방암의 연관성은 약 1% 라고 알려져 있었지만[252], 최근 연구들에 따르면 유전성 유방암 중 *TP53* 유전자의 생식세포성변이가 5,000명 중 한 명으로 보고되어, 기존에 알려졌던 20,000 명 중 한 명보다 더욱 흔할 수 있다고 제시되었다[253,254]. 리-프라우메니 증후군은 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Member Institution과 National Cancer Institute (NCI)에 의해 유지되고 있는 “리-프라우메니 증후군 레지스트리”에 단 300 가구 정도만 보고되어 있으며 국내에서는 수 개의 사례가 보고되는 것 뿐이다[255-259].

4.5.1. 위험도 평가

TP53 유전자는 염색체 17번에 위치한 암 억제 유전자(tumor suppressor gene)와 DNA와 직접 결합하여 단백질 생산하는 유전자로 구성된다[260,261]. 일명 “guardian of the genome”으로 불리고 있고 세포 주기(cell cycle)와 사멸(apoptosis)을 조절하는 중요한 역할을 한다[260-262]. *TP53* 유전자 생식세포성 변이(germline variant)는 리-프라우메니 증후군의 고전적 정의(classic definition)의 50% 이상에서 관찰되고 있다[254,263]. 리-프라우메니 증후군은 일생 중 암 침투도가 매우 높은 증후군이다. NCI의 리-프라우메니 증후군 레지스트리를 통한 분석에 따르면 (N=286), 일생 중 누적 암 발생률이 거의 100%에 가까웠다[264]. 리-프라우메니 증후군은 다양한 암이 젊은 나이에 발생하는 것을 특징으로 하며 연부조직육종(soft tissue sarcoma), 골육종(osteosarcomas), 폐경전유방암(premenopausal breast cancer), 대장암(colon cancer), 위암(gastric cancer), 부신피질암(adrenocortical carcinoma), 그리고 뇌종양(brain tumor)과 관련이 있다[254,255,263,265-270]. 이 중 육종, 유방암, 부신 종양과 특정 뇌종양은 “core cancer” 라고 불리고 있고 *TP53* 유전자 변이 중 생식세포성 변이와 관련이 있다고 알려져 있다[254]. 리-프라우메니 증후군에서 암 위험도는 여자에서 70세까지 유방암 누적위험도가 54%였고, 연부조직 육종, 뇌종양, 골육종이 발생할 누적 발생률이 각각 15%, 6%, 5%로 보고되고 있다[264]. 남자에서는 70세까지 연부조직 육종, 뇌종양 및 골육종이 발생할 확률이 각각 22%, 19%, 11%로 보고되었다. *TP53* 생식세포성 변이 보인자의 유방암 중 67 - 83 % 정도가 HER-2 양성 유방암이라고 두 개의 후향적 연구에서 보고되었다[271,272].

4.5.2. 검사대상 및 관리

리-프라우메니 증후군 검사대상 선정에는 두가지 기준이 있다. Classic LFS criteria는 Li와 Fraumeni의 24 LFS kindreds의 연구에 기초를 두고 있으며 그 기준은 다음과 같다. 45세 미만에 육종이 진단되고, 45세 미만에 1등친에서 암이 발견된 경우이거나, 추가로 1등친 혹은 2등친이 45세 미만에 암이 걸렸거나, 나이와는 무관하게 육종이 진단된 가족력이 있는 경우이다. Classic LFS criteria는 민감도(sensitivity)는 40%로 비교적 낮지만 높은 양성 예측도(positive predictive value) (56%)와 높은 특이도(specificity)를 보이고 있다[254]. 따라서, 이 기준에 벗

어났더라도 *TP53* 변이를 보이는 암 환자가 종종 발견된다[270,273]. 이러한 점을 보완하기 위해 많은 그룹에서는 classic LFS criteria의 범위를 넓히려는 시도들이 진행되고 있다[265,274-276]. 그 중 Chompret criteria는 46세 미만에 (연부조직 육종, 골육종, 뇌신경계 종양, 유방암, 부신피질암)이 진단되고, 적어도 한 명 이상 1등친이나 2등친에서 56세 미만에 LFS 관련암이 진단되거나 나이와 무관하게 다발성 암이 진단된 가족력이 있는 환자나, 46세 미만에 LFS 관련암이 두 개 이상 진단된 경우, 부신피질 종양, 맥락막신경총 암(choroid plexus carcinoma), 배아 미분화 세포종의 횡문근육종(rhabdomyosarcoma of embryonal anaplastic subtype) 진단된 경우, 혹은 31세 미만에 유방암이 진단된 경우 검사를 권유하고 있다[275]. Chompret criteria는 양성예측도가 20%에서 35%이고 classic LFS criteria와 조합을 하였을 때 민감도가 95%에 이른다[254].

<i>TP53</i> 유전자 변이 검사대상	근거 수준	권고 등급	참고문헌
<i>TP53</i> 변이가 확인된 환자의 가족	3		
Classic LFS criteria	3	B	[270,273]
45세 미만에 육종이 진단되고 45세 미만에 1등친에서 암이 발견된 경우이거나, 1등친 혹은 2등친내에 가족이 45세 미만에 암이 걸렸거나, 나이와는 무관하게 육종이 진단된 가족력이 있는 경우			
Chompret criteria	3	B	[275]
46세 미만에 LFS 관련 암(연부조직 육종, 골육종, 뇌신경계 종양, 유방암, 부신피질암)이 진단되고 적어도 한명이상 1등친이나 2등친에서 56세 미만에 LFS 관련 암이 진단되거나 나이와 무관하게 다발성 암이 진단된 가족력이 있는 경우 46세 미만에 LFS 관련암이 두 개 이상 진단된 경우 부신피질 종양, 맥락막신경총 암(choroid plexus carcinoma), 배아 미분화 세포종의 횡문근육종(rhabdomyosarcoma of embryonal anaplastic subtype) 진단된 경우			
31세 미만에 유방암 진단된 경우	3	B	[277]
소아 저이배체 급성림프모구성백혈병인 경우			

리-프라우메니 증후군처럼 기타 유전성 유방암을 가진 환자의 가족들에 대한 접근법은 유전성 유방/난소암 증후군에 대한 접근과 여러 면에서 유사하다. 하지만, 진단과 치료 및 관리에 있어서 리-프라우메니 증후군 고유의 특징을 고려해야 한다. 리-프라우메니 증후군처럼 다양한 암종이 소아기와 성인기에 걸쳐 발생하는 증후군에 접근하기 위해 가계도를 작성할 때는 리-프라우메니 증후군에 특징적인 폐경전유방암, 뼈나 연부조직육종, 뇌종양, 부신피질, 급성백혈병, 저배체급성아구성발증백혈병(hypodiploid acute lymphoblastic leukemia), 젊은 나이에 진단된 다른 선암(adenocarcinoma)이나 기타 소아암 외에도 매우 드문 희귀암들까지 확장하여 기록하는 것이 중

요하다[254,277-279].

TP53 변이를 가진 가까운 가족 구성원들은 *TP53* 변이를 가진 보인자들과 같은 기준에 따라서 *TP53* 변이를 검사하여야 한다. 만약 *TP53* 변이가 발견된 적 없는 가족의 구성원에게 유전자검사를 시행한 결과 *TP53* 변이가 발견되지 않았다면, *BRCA* 변이와 연관된 유전성 유방/난소암 증후군 또는 대상자의 임상적 특징에 맞는 기타 유전성 유방/난소암 증후군을 염두에 두고 검사를 시행해야 한다. 또한 가족 검사를 할 때에는 검사하기 전에 유전상담을 먼저 시행한 뒤 검사 후 해석하는 것이 매우 중요하다. 또한, 차세대염기서열분석법을 이용한 유전자 분석에서 발견된 *TP53* 유전자의 체세포 변이는 생식세포성 유전자검사 결과 해석에 오류를 일으킬 수 있다. 배발달 후기에 생성된 체세포 모자이시즘에 *TP53* PV/LPV가 포함되었거나 일반 인구 성인의 혈액에서 고령으로 갈수록 발견 빈도가 높은 클론성 조혈증(Clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)이 원인일 수 있다. 따라서, 혈액 검체로 생식세포성 *TP53* 유전자 변이를 검사하는 경우, 혈액이 아닌 다른 검체와 함께 추가 분석하거나 검사 대상자의 전혈구계산(complete blood count, CBC) 및 말초혈액도말 검사가 필요할 수 있다[21,280,281].

MRI를 포함하여 암 검진을 시행하면, 되면 리-프라우메니 증후군이 있는 환자에서 조기 암 발견율을 향상시킬 수 있다[282]. 본 권고안은 리-프라우메니 증후군을 가진 성인들을 대상으로 하며, 변이를 보유한 가계의 구성원들은 소아암에 대한 위험관리를 소아과 전문의와 상의해야 한다[283]. 또한 이 증후군을 가지고 있는 사람들에게 심리학적인 측면과 삶의 질에 대해 상담하여야 하고 리-프라우메니 증후군 치료의 복잡성으로 인해, 이 증후군에 전문화된 센터에서 치료받는 것을 권유하고 있다.

유방암 위험도와 관련하여, 18세부터 유방 자가검진에 관한 교육이 필요하고, 환자들에게 매달 정기적으로 자가검진을 시행한다. 리-프라우메니 증후군 환자의 가족들은 임상양의 의한 유방암 검진을 20세 이후부터 6개월에서 12개월마다 시행한다(만약 가족 중에 유방암이 20세 이전에 진단받은 경우에는 20세 이전에 시행하는 것이 권유된다.). 리-프라우메니 증후군 환자에서는 유방 검사를 이른 나이에 시작해야 하나, 전반적인 방법은 *BRCA1/2* 변이와 연관된 유전성 유방/난소암 증후군과 비슷하다. 20-29세에서 매년 유방 MRI 검사가 권유되고 만약 MRI가 불가능하다면 유방촬영술을 시행한다. 30-75세에서 매년 유방 MRI와 유방촬영술을 시행하고, 75세 이후에는 각 개인의 상태에 따른 검진방법을 선택한다. 20세 이전에 유방암의 가족력이 있는 사람은 유방 MRI를 가장 젊은 나이에 진단받은 가족의 나이 기준으로 검사를 시행한다. 양측 유방 절제술을 시행 받지 않은 유방암 환자들은 나이에 따른 유방촬영술과 유방 MRI를 시행하여야 한다. *BRCA1/2* 변이가 함께 있는 보인자들과 마찬가지로 30세 전에 잠재적 방사선 노출 위험과 낮은 민감도 때문에 유방 MRI를 이용한 추적 관찰이 유방촬영술 보다 선호된다.

TP53 생식세포성 변이와 연관된 다양한 암종을 조기발견하기 쉽지 않기 때문에, 신경학적인 검사를 포함한 전신 신체 검진을 6개월에서 12개월 간격으로 시행하며, 신체검진을 시행할 때는 암생존자에서의 2차암과 발생률이 낮은 희귀암에 대해서도 경계해야 한다. 25세 이후에는 반드시 2년에서 5년마다 대장내시경(colonoscopy)과 위내시경(endoscopy)을 시행하여야 한다. 만약 가족 중에 대장암 환자가 있으면 그 나이보다 5년 먼저 내시경을 시행한다. 암과 관련된 증상에 관한 교육 또한 중요하다. 환자들에게 친척의 위험도에 관해 설명하여야 하고 유전상담을 권유하여야 한다. 18세 이후에 매년 피부과 검사를 시행해야 한다. 리-프라우메니 증후군과 연관된 암의 전신

MRI를 이용한 추적관찰의 효용성은 다기관 연구에서 확인 되었다. 전신 MRI의 사용은 많은 연구에서 환자가 겪을 수 있는 잠재적 암을 확인할 수 있다는 점에서 선호되고 있다[284].

TP53 보인자의 암 조기 진단을 위한 검진	근거 수준	권고 등급	참고문헌
만 18세 이상의 여성 보인자는 매월 자가검진을, 20세이후부터 6개월에서 12개월마다 임상익에 의한 유방검진을 시행한다. 20세에서 29세 사이 여성은 매년 유방 MRI를 시행하며, 30세 이후 여성은 1년 간격의 유방촬영술과 유방 MRI를 시행한다.	3	B	[254,258, 282, 285-288]
6개월-1년 간격의 정밀한 이학적 검사를 시행한다.	3	B	[282]
25세 이후에는 2년에서 5년마다 대장내시경 (colonoscopy) 과 위내시경 (endoscopy)을 시행한다.	3	B	[263,279]
1년 간격의 전신 MRI 및 뇌 MRI를 시행한다.	3	B	[282,289]

리-프라우메니 증후군을 가진 가족의 TP53 변이를 확인하는데 산전진단과 유전검사에 대한 연구는 매우 제한적이다[290,291]. 산전진단(prenatal diagnosis), 착상전유전진단(preimplantation genetic diagnosis)과 보조생식술(assisted reproduction) 같은 선택에 관한 상담은 미래 자녀가 변이의 보인자가 될 수 있는 것을 걱정하는 부부들에게 권유된다. 그러나 국내에서는 생명윤리법 제50조 및 생명윤리법 시행령 제21조 관련 배아 또는 태아를 대상으로 유전자검사를 할 수 있는 유전질환에 리-프라우메니 증후군이 포함되어 있지 않아 임신과 출산을 계획하는 부부들에게 산전진단과 착상전유전진단에 대한 선택은 현재 매우 제한적이다. 전반적인 자녀 계획에 대한 상담은 BRCA1/2 변이와 연관된 유전성 유방/난소암 증후군과 동일하다.

4.5.3. 리-프라우메니 증후군 관련 유방암 치료

리-프라우메니 증후군을 가진 유방암 환자의 치료는 일반 유방암 환자의 치료와 유사하긴 하지만, 다학제적인 접근이 필요하며 수술 방법 선택, 항암 및 방사선 치료의 선택은 득실을 고려하여 각각의 경우 개인에 맞게 접근하는 것이 필요하다[292]. 리-프라우메니 증후군을 가진 유방암에서 부분절제 및 방사선 치료와 전절제와의 예후는 차이가 없다고 밝힌 몇몇 연구가 있긴 하지만, 리-프라우메니 증후군을 가진 유방암 환자에서 방사선 치료는 이로 인한 육종의 위험을 높일 수 있으므로 전절제가 권유된다[279,293,294]. 액와부 수술은 표준 가이드라인을 따른다. 또한, 항암 여부 및 항암제 선택은 TP53 변이가 있는 경우 항암에 저항성이 높고, 항암제에 따라 다른 암의 위험을 높일 수 있는 경우가 존재하므로 경우에 따라 신중한 선택이 필요하다[295-297]. 리-프라우메니 증후군을 가진 여성에서 위험감소 수술에 관해서는 아직 근거가 부족하지만, 위험감소 유방절제술을 고려해 볼 수는 있다. 위험감소 수술의 경우 암의 위험을 줄이는 정도와 수술에 따른 위험도, 나이에 따른 암의 위험도 등에 따라 상의가 되어야 한다.

4.6. 카우덴 증후군(Cowden syndrome)

*PTEN*의 생식세포성 (준)병원성 변이(germline pathogenic/likely pathogenic variant)에서 유래된 질환군을 *PTEN* 과오종 종양 증후군(*PTEN* hamartoma tumor syndrome, PHTS)이라고 한다[298]. *PTEN* 과오종 종양 증후군(PHTS)의 스펙트럼은 카우덴 증후군(Cowden syndrome), 반나얀-릴리-루발카바 증후군(Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, BRRS), 성인 레르밋-두클로스병(adult Lhermitte-Duclos disease, LDD), 프로테우스 유사증후군(Proteus-like syndrome) 및 대두증(macrocephaly)을 동반한 자폐 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder) 등을 포함한다[298].

카우덴 증후군(Cowden syndrome)은 1/200,000의 발생률을 보이며, 성인기에 다발성으로 발생하는 과오종성 병변 (피부, 대장, 갑상선 등)과 암 위험성 증가(유방암, 갑상선암, 자궁내막암 등)를 특징으로 하는 질환으로, 1997년 처음 *PTEN* 생식세포성 변이가 확인된 이후 전체 환자군의 약 80%에서 *PTEN* 유전자 변이가 발견되는 것으로 알려져 있고, 이러한 변이는 상염색체 우성으로 유전된다[299,300].

반나얀-릴리-루발카바 증후군(BRRS)은 드문 소아 질환으로 대두증, 장의 과오종성 폴립, 지방종, 음경의 색소성 반점(macule) 등의 임상 특징이 가장 흔하게 나타나며, 발달 지연, 혈관기형, 출생 시 과체중, 관절의 과신전(hyperextensibility)이 보고되는 경우가 있고, 이 질환군의 60%에서 *PTEN* 변이가 발견된다[301].

성인 레르밋-두클로스병(LDD)은 소뇌의 이형성 신경절세포종(dysplastic gangliocytoma)을 특징으로 하는데, 이 종양은 드물고, 천천히 성장하는 과오종으로 대개 환자가 20대 또는 30대일 때에 진단된다. 일반적으로, 성인기에 발생한 레르밋-두클로스병(LDD)은 아동기에 발생한 경우에 비해 *PTEN* 변이와 더욱 연관이 있는 것으로 알려져 있다[302].

프로테우스 증후군(Proteus syndrome, PS)은 빠른 속도로, 서로 다른 여러 조직의 과성장이 일어나는 희귀질환으로 손과 발의 부분적인 거인증, 모반, 편측 비대증(hemihypertrophy), 대두증, 혈관 기형 등이 발견된다[303]. 프로테우스 유사증후군(Proteus-like syndrome)은 일반적으로 프로테우스 증후군의 임상 양상을 보이나 프로테우스 증후군의 진단 기준[304]을 만족하지 않는 경우를 지칭하는 용어로, 프로테우스 증후군 또는 프로테우스 유사증후군 환자 중 일부에서 *PTEN* 변이가 발견되었다[305].

PTEN 생식세포성 변이는 약 80%의 전통적인 카우덴 증후군, 60%의 반나얀-릴리-루발카바 증후군, 20% 이하의 프로테우스 증후군, 약 50%의 프로테우스 유사증후군 환자에서 확인되었다[306]. 카우덴 증후군의 임상적인 진단을 위해 국제 카우덴 컨소시엄(the International Cowden Consortium)의 진단 기준이 제시되었으며[307], 현재는 카우덴 증후군과 PHTS의 개정된 진단 기준 및 *PTEN* 생식세포성 유전자 변이 검사를 진단에 이용할 수 있다(4.6.2. 검사대상 및 관리를 참조)[21,308].

국내 *PTEN* 유전자 변이가 진단된 유방암 환자에 대한 증례[309-311] 및 유전성 유방암 고위험군 환자에서 시행한 다유전자 패널 검사에서 *PTEN* 유전자 변이가 드물게 발견된 경우[312,313]가 적은 수로 보고되고 있다. 다만,

유전자검사를 포함한 진단이 어려운 점을 고려하면 실제 발생빈도는 알려진 것보다 높을 것으로 추정된다.

4.6.1. 위험도 평가

카우텐 증후군/PHTS는 피부, 점막, 유방, 갑상선, 자궁내막, 뇌 등 많은 기관과 조직에서 여러 개의 과오종 및 암성 병변을 일으킬 수 있다. 이전의 연구들에서 카우텐 증후군/PHTS 환자군의 평생 암 위험도는 89%에 이르는 것으로 보고되었는데, 환자군 중 여성 유방암이 77-85%, 갑상선암이 21-38%, 자궁내막암이 19-34%, 신장암이 15%, 대장암이 9-16%, 악성흑색종이 6%에서 발견되었고, 소뇌의 이형성 신경절세포종(dysplastic gangliocytoma)의 평생 위험도는 32%로 보고되었다[314-316]. 또한, 다른 많은 유전성 암 증후군과 같이, 양측 성이나 다발성 암의 진단 확률이 높은 것으로 알려져 있다[303].

카우텐 증후군/PHTS 진단을 받은 여성의 평생 유방암 위험도는 40%-60%에 이르며, 평균 진단연령은 38-50세이다[308,317]. 다른 연구들에서는 더 높은 유방암 평생위험도(약 77%-85%)에 달하는 것으로 보고되기도 하였으며[314-316], 카우텐 증후군/PHTS이 동반된 남성에서 유방암은 단 두 예만 보고되고 있다[318,319]. 비록 카우텐 증후군/PHTS을 진단받은 여성은 많은 양성 유방 결절을 경험하지만[317], 이러한 양성 유방 결절의 빈도가 일반 인구보다 더 높다는 증거는 없다[308].

카우텐 증후군/PHTS 환자군의 약 30-68%에서 다발성 갑상선종(goiter), 선종성 결절, 여포성 선종을 포함한 갑상선 질환이 발견되나[301,320], 평생 갑상선암 위험도(여포성 또는 유두성)는 3-10% 정도로 추정된다[317,320]. 카우텐 증후군/PHTS 환자군 중 가장 어린 나이에서 갑상선암이 진단된 경우는 7세이다[321].

카우텐 증후군/PHTS 환자군 중 약 절반이 위장관 폴립을 가지고 있는 것으로 추정되었으나, 다른 연구에서는 92.5%에서 결직장 폴립, 67%에서 상부 위장관 폴립을 발견하는 등 더 높은 확률을 보고하기도 하였으며[322], 젊은 나이(50세 이전)에 대장암을 진단받은 환자의 13%에서 *PTEN* 생식세포성 변이가 발견되고, 대장암의 평생 위험도가 9-16%에 이르는 점[315,316]을 고려하여 적극적인 대장내시경 검진 대상이 된다[322].

4.6.2. 검사대상 및 관리

전통적으로 카우텐 증후군의 진단 기준은 반나얀-릴리-루발카바 증후군의 과거력, 성인 레르밋-두클로스병, 대두증을 동반한 자폐 스펙트럼 장애, 또는 두 개 이상의 조직학적으로 진단된 모종(trichilemmoma) 등을 포함하며, 이 중 일부 진단 기준은 “질병 특징적인(pathognomonic)” 것으로 분류되었던 적이 있었으나, 현재 이러한 조건만으로 카우텐 증후군/PHTS을 진단할 수 있는 기준이 되지는 못한다.

개정된 카우텐 증후군/PHTS을 위한 검사 및 진단기준은 표 3. 개정된 카우텐 증후군/PHTS을 위한 임상 진단기준의 ‘주 진단기준(major criteria)’과 ‘부 진단기준(minor criteria)’을 조합하여 결정한다. 주 진단기준 중 세 가지 이상을 만족하거나(이 중 한 가지는 반드시 대두증 또는 레르밋-두클로스병 또는 소화기 과오종이어야 함), 두 가지 주 진단기준과 세 가지 부 진단기준을 만족할 경우 임상적으로 진단되며, 개정된 PHTS 진단 기준을 만족하

거나 *PTEN* 유전자 변이를 진단 받은 환자의 가족구성원이 두 가지 이상의 주 진단기준을 만족하거나 한 가지 주 진단기준과 두 가지 부 진단기준을 만족하거나, 세 가지 부 진단기준을 만족할 경우도 임상적으로 진단되어 *PTEN* 유전자검사가 권고된다.

또한, 알려진 *PTEN* 유전자의 변이 보인자인 가족이 있을 경우, 유전자검사를 고려할 수 있으며, 암 조직에서 *PTEN* 유전자 변이가 발견된 경우 생식세포성 유전자검사를 통하여 확인할 필요가 있다. 또한 *PTEN* 유전자는 11~44%에서 de novo 변이[323,324]와 변이 빈도(variant allele frequency, VAF) 10~20% 수준에서 모자이시즘(mosaicism)으로 인한 PHTS의 보고[324,325]가 있어 부모 유전자검사에서 검출되지 않거나 관련 가족력이 없는 경우에 결과 상담 시 유의가 필요하다.

표3. 개정된 카운텐 증후군/PHTS를 위한 임상 진단기준[21,308]

주 진단기준 (Major criteria)
유방암 자궁내막암 여포성 갑상선암(follicular thyroid cancer) 다발성 소화기 과오종(hamartoma) 또는 신경절 신경종(ganglioneuroma) 레르밋-두클로스병(이형성 소뇌 신경절세포종, dysplastic cerebellar gangliocytoma) 대두증(macrocephaly, $\geq 97\%$, 성인 여성 기준 58cm 이상, 성인 남성 기준 60cm 이상) 귀두의 반점상 색소침착(macular pigmentation) • 점막상피성 병변조직학적으로 진단된 하나의 모종(trichilemmomas) • 다발성 손발바닥 각질피부증(palmoplantar keratoses) • 다발성 또는 광범위한 구강 점막 유두종증(oral mucosal papillomatosis) • 다발성 피부 안면 발진(papules, 때로 사마귀 양[verrucous])
부 진단기준 (Minor criteria)
자폐성 스펙트럼 장애 대장암 3개 이상의 식도 글리코겐 가시세포증(glycogenic acanthoses) 지방종(3개 이상) 지적 장애(예, $IQ \leq 75$) 유두성 또는 유두성 갑상선암의 여포성 변이(follicular variant) 갑상선의 구조적 병변(선종, 결절, 갑상선종[goiter]) 신장암 한 개의 소화기 과오종(hamartoma) 또는 신경절 신경종(ganglioneuroma) 고환 지방종증(Testicular lipomatosis) 혈관 기형(Vascular anomalies, 뇌혈관 발달 기형 포함)

PTEN 생식세포 유전자검사 기준은 다음과 같다.

<i>PTEN</i> 유전자 변이 검사대상	근거 수준	권고 등급	참고문헌
표3에 언급된 임상 진단기준에서 세 가지 이상(한 가지는 반드시 대두증 또는 레르 및-두클로스병 또는 소화기 과오종이어야 함)의 주 진단기준을 만족하거나(또는) 두 가지 주 진단기준과 세 가지 부 진단기준을 만족할 경우	3	C	[21,308]
표3에 언급된 임상 진단 기준을 만족하거나 <i>PTEN</i> 유전자 변이를 진단 받은 환자의 가족이, 두 가지 이상의 주 진단기준을 만족하거나(또는) 한 가지 주 진단기준과 두 가지 부 진단기준을 만족하거나(또는) 세 가지 부 진단기준을 만족할 경우	3	C	[21,308]

PTEN 과오종 종양 증후군은 우리나라 극희귀질환 산정특례 대상 질환으로, 신규등록을 위해서는 임상 진단기준을 만족하고 생식세포성 *PTEN* 유전자 (준)병원성 변이가 발견될 필요가 있으며, 임상 진단기준에 해당하는 병변의 조직학 검사 결과가 필요하다.

PTEN 보인자로 진단될 경우, 유방암의 이차 예방(조기 발견)을 적극적으로 권고한다. *PTEN* 보인자 여성에서는 18세부터 매월 자가검진을 시작하고, 25세부터(또는 가장 빨리 유방암을 진단받은 가족의 유방암 진단 연령보다 5-10년 앞서) 반년마다 임상외에 의한 유방 검진을 시작하는 것을 권한다. 또한 35세부터는(또는 가장 빨리 유방암을 진단받은 가족의 유방암 진단 연령보다 10년 앞서) 1년에 한번 유방촬영과 조영증강 유방 MRI를 시행하도록 권고하되, 75세 이후의 검진은 개별적 위험에 따르도록 권하고 있다. 이미 유방암을 치료 받은 환자에서도, 양측 유방절제술을 받지 않았다면 연령에 따른 유방촬영과 조영증강 유방 MRI 검사를 유지하도록 권한다. 유방촬영 검사를 할 때, 단층촬영술(tomosynthesis)를 고려하도록 권고하기도 한다.

외국의 가이드라인에서는 아직 예방수술에 대한 데이터가 충분하지는 않으나, 유방암 위험도가 높은 것을 고려하여 위험감소 유방절제술에 대해 논의하도록 권고된다. 상담 중 암 위험감소 및 예방 효과, 수술에 관련된 위험성, 유방 재건술 선택 등에 대해 논의 되어야 하며, 위험감소 수술과 관련된 정신사회적 문제, 삶의 질 측면도 다루어질 필요가 있다. 다만 국내에서는 *PTEN* 유전자 변이 보인자의 위험감소 유방절제수술이 국민건강보험공단에서 인정되지 않아, 실제 임상에서 시행하기는 어렵다.

자궁내막암의 위험성을 고려하여, 35세부터 자궁내막암 검진 시작을 고려한다. 여성 보인자는 월경 주기가 불규칙한지 잘 확인할 필요가 있으며, 자궁내막암 관련 증상(비정상적인 자궁 출혈, 폐경 후 출혈 등)이 발생할 경우 빠르게 내원할 수 있도록 교육해야 한다. 자궁내막암 검진은 카우텐 증후군/PHTS 환자들에게서 이점이 입증되지 않았다. 다만 자궁내막 생검은 진단 도구로서의 민감도와 특이도가 높기 때문에 매 1-2년마다 자궁내막 조직검사를 이용한 검진을 고려할 수 있다. 경질초음파 검사가 폐경 후 여성에서 자궁내막암 검진 도구로서 충분히 민감도와 특이도가 높은지는 아직 밝혀지지 않았으나, 임상외의 재량에 따라서 고려될 수 있다. 그러나 폐경 전 여성에서는 정상적인 월경 주기 중 자궁내막선(endometrial stripe)의 두께가 변할 수 있는 범위가 넓어, 경질초음파가 검진 도

구로 권고되지 않는다. 자녀 출산 계획이 끝난 상황이라면 자궁 절제술에 대해서도 논의할 수 있으며, 암 위험도 및 예방 효과, 자녀 출산 계획 등을 고려하여 상담할 필요가 있다. 난소암 위험 증가의 근거가 없기 때문에 카우텐 증후군 단독으로 위험감소 난소절제술 대상이 되지 않는다.

대장암 검진을 위하여 증상이 없다면 35세부터(40세 이전에 대장암을 진단 받은 가족이 있다면, 가장 빨리 대장암을 진단 받은 가족의 진단 연령보다 5-10년 앞서) 대장 내시경 검사를 시작하되, 매 5년마다 정기적으로 검사되어야 하고, 증상이 있거나 폴립이 발견되면 더 자주 진행할 수 있다.

신장암 검진을 위해 만 40세부터 신장 초음파 검사를 시작하고, 매 1-2년마다 검사하도록 고려할 수 있다. 보인자로 진단 받은 소아에서 진단 시 정신운동(psychomotor) 평가, 증상이 있다면 뇌 MRI 검사를 고려할 수 있다. 악성흑색종의 위험성을 고려하여 정기적인 피부과 진료를 고려할 수 있다. 갑상선 암 위험도를 고려하여 *PTEN* 유전자 변이 보인자인 어린이라면 7세부터 매년 정기적인 갑상선 초음파 검사를 권고할 수 있고, 만약 어린이에게 보인자 가능성이 있으나 부모가 유전자검사를 자녀가 18세가 된 이후로 미루기를 원하는 경우라면, 갑상선 초음파 검사를 보인자와 마찬가지로 고려할 수 있다.

<i>PTEN</i> 보인자의 암 조기 진단을 위한 검진	근거 수준	권고 등급	참고문헌
만 18세 이상의 여성 보인자는 매월 자가검진을, 25세부터 반년마다 임상의를 의한 유방 검진을 시행한다. 또한 35세부터는 1년에 한번 유방촬영과 조영증강 유방 MRI를 시행하되, 75세 이후의 검진은 개별 위험에 따른다.	3	C	[21]
이미 유방암을 치료 받은 환자에서도, 양측 유방절제술을 받지 않았다면 연령에 따른 유방촬영과 조영증강 유방 MRI 검사를 유지한다.	3	C	[21]
만 35세 이상의 여성 보인자에서 자궁내막암의 조기 발견을 위해 월경 주기를 정기적으로 점검하고, 자궁내막암 관련 증상 (비정상적인 자궁 출혈, 폐경 후 출혈 등)이 발생할 경우 빠르게 내원하도록 교육하며, 매 1-2년마다 자궁내막 조직검사를 이용한 검진을 고려할 수 있다.	3	C	[21]
폐경 후 여성에서 경질초음파 검사를 통한 검진은 민감도와 특이도가 충분히 검증되지 않았으나, 임상의를 재량에 따라서 고려할 수 있다.	3	C	[21]
만 35세부터 매 5년마다 대장 내시경 검사를 권고한다.	3	C	[21]
만 40세부터 매 1-2년마다 신장 초음파 검사를 고려한다.	3	C	[21]
만 7세부터 매년 정기적인 갑상선 초음파 검사를 고려한다.	3	C	[21]

4.6.3. 카우덴 증후군 관련 유방암 치료

현재 카우덴 증후군/PHTS 환자에서 발생한 유방암에 대한 치료는 일반적인(산발적인) 유방암 치료와 동일하다.

4.7 다중유전자 검사(패널검사, Multi-gene testing)

4.7.1 다중유전자 패널을 이용한 검사의 임상 적용

2005년 대용량 병렬적(massive parallel) 분석 방식을 이용한 차세대염기서열분석법(next generation sequencing, NGS)이 도입되었다[326,327]. 이로 인해 다중유전자패널 검사(multi-gene testing)를 이용하여 유전성 유방암과 관련된 유전자 집합을 동시에 분석할 수 있게 되면서 유전성 암 고위험군에 대한 임상적인 접근 방식이 급격히 변화하였다. 다중유전자 패널은 암의 기원력 또는 가족력을 가지고 있는 환자에서 특정한 암 증후군을 관리하기 위해 적절하게 사용될 수 있다. 예를 들어, 둘 이상의 유전자 변이가 특정 암 증후군에 관련된다면, 다중유전자패널을 이용하여 검사하는 것이 더 효율적이고 비용 효과적일 수 있다. 또한 한 가지 증후군에 관련된 유전자 변이는 음성으로 확인되었으나, 가족력이나 기원력을 고려할 때에 다른 증후군의 가능성이 있는 경우라면 다중유전자패널을 사용해 볼 수 있다.

그러나 다중유전자패널을 임상에 적용하는 데에는 몇 가지 고려할 사항이 있다.

첫째, 다중유전자패널에는 고침투도(고위험) 유전자뿐 아니라 중간 또는 저침투도(중간 또는 저위험) 유전자가 포함될 수 있다(표3). 이러한 유전자들은 많은 경우 변이에 대한 암 위험도나 변이 보인자를 위한 가이드라인이 부족하기 때문에, 다중유전자패널에 포함될 수 있는 유전자 변이 정보가 모두 임상적으로 활용 가능한 것은 아님을 염두에 두어야 한다. 고위험 유전자와 마찬가지로, 중간 위험 유전자와 관련된 위험은 전적으로 그 유전자에 의한 것이 아니라, 다른 유전자, 또는 환경과의 상호작용에 의해 영향을 받을 수 있다. 또한, 같은 유전자의 (준)병원성 변이라 하더라도 변이의 위치에 따라 질병의 위험도가 달라질 수 있다. 따라서 알려진 변이의 위험도만을 이용하여 암을 진단받지 않은 다른 가족구성원의 암 위험도를 예측하지 못할 수 있다. 중간 위험 유전자 변이 검사 결과는 유방암 가족력에 근거한 암 검진 및 관리 원칙을 바꿀 정도의 영향을 주지 않을 수도 있다.

둘째, 단일 유전자를 검사할 때에 비하여, 다중유전자패널을 이용하여 유전자 변이를 검사할 때 미분류 변이(variant of uncertain significance, VUS)가 발견될 가능성이 증가한다[328-330]. 다만 다중유전자패널의 이용이 증가하고 임상 데이터가 축적되면서, 미분류 변이의 비율은 점차 감소할 것으로 예상되며, 유전적으로 구별되는 세포주(genetic mosaicism)를 발견할 확률도 증가한다[331].

셋째, 여러 가지 다중유전자패널은 포함된 유전자의 종류, 검사 후 결과 확인까지 걸리는 검사결과소요일(turnaround time, TAT), 유전자 변이의 재분류에 관련된 프로토콜, DNA/RNA 분석 방법이 서로 다를 수 있어 의료기관과 대상 환자의 조건에 적합한 검사실과 검사 패널을 선택할 필요가 있다. 또한 국민건강보험 적용 여부

를 정확하게 확인하고 환자에게 설명한 후 처방할 필요가 있다. 2021년 현재 국내에서는 조건부 선별급여 50% 항목으로 입원·외래 불문하고 환자 본인부담률이 50%이며 한 가지 진단명에 대한 패널 검사는 한 번만 적용되므로 환자의 치료 계획에 따라 체세포성·생식세포성 유전자 변이 검사를 선택하고 적용할 것이 권고된다.

마지막으로, DNA 수리(repair)에 관련된 많은 유방암 감수성 유전자(*ATM*, *BRCA2*, *BRIP1*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C* 등)는 상염색체 열성(autosomal recessive)상태일 때에 여러 희귀 질환의 발생과 관련될 수 있다. 따라서 원칙적으로는 해당 유전자 변이 보인자로 진단될 경우, 배우자도 같은 변이 보인자일 경우 자녀에게 해당 유전자와 관련된 희귀 질환이 발생할 수 있다는 점을 염두에 두고 상담을 진행할 필요가 있다.

이상의 여러 가지 이유로, 다중유전자 검사는 유전학 전문가의 검사전 유전상담 및 검사후 유전상담과 함께 제공되는 것이 이상적이다[332,333]. 즉, 다중유전자패널을 이용한 유전자검사의 경우도 4.2.2항목에 설명된 유전상담의 주요 요소와 진행 과정이 포함될 필요가 있다.

결론적으로, 다중유전자패널 검사를 임상에 적용하는 데에는 여러 가지 고려할 부분이 있으나, *BRCA1/2* 외 유방암 관련 유전자 변이의 발견을 위해 다중유전자패널 검사가 효율적인 대안이 될 수 있음을 고려할 때, 기왕력 혹은 가족력에서 여러 가지 유전성 유방암을 의심할 수 있거나, 단일 유전자검사에서도 변이가 발견되지 않은 유전성 유방암 고위험군의 경우, 다중유전자패널 검사를 고려할 수 있다.

구체적인 유전자 종류와 위험감소 전략에 대한 내용은 다음 장에서 다룰 예정이다.

다중유전자패널 검사	근거 수준	권고 등급	참고문헌
기왕력 혹은 가족력에서 여러 가지 유전성 유방암을 의심할 수 있거나, 단일 유전자검사에서도 변이가 발견되지 않은 유전성 유방암 고위험군의 경우, 다중유전자패널 검사를 고려할 수 있다.	4	B	[93-95, 334,335]

표 4. 다중유전자 검사를 통해 확인할 수 있는 고침투도 및 중침투도 유전자 변이의 유방암 상대위험도[9,334-337]

		유방암 상대위험도 범위 (95% 신뢰구간)*	평생 유방암 누적 위험률
고침투도 유전자			
	<i>BRCA1</i>	7.62-11.4	55-72%[15,338]
	<i>BRCA2</i>	5.23-11.7	45-69%[15,197]
	<i>TP53</i>	3.06 (0.63-14.91) 105 (62-165)	49-85%[264,339]

	<i>PTEN</i>	2.25 (0.85–6.00)	25–50%[303,340]
	<i>CDH1</i>	2.50–6.6	39–52%[341,342]
	<i>PALB2</i>	3.83–7.46	32–58%[9,343]

중침투도 유전자

	<i>NF1</i>	1.93–2.6	15–40%[344,345]
	<i>ATM</i>	1.82–2.8	15–52%[346–349]
	<i>CHEK2</i>	2.26–3.0	20–44%[350–353]
	<i>NBN</i>	0.9–2.7	
	<i>BARD1</i>	2.09–2.16	
	<i>BRIP1</i>	1.11–1.63	

* 보고된 상대위험도의 예가 적은 경우 해당 논문에서의 95% 신뢰구간을 함께 표기하였음.

4.7.2. 유전성 유방/난소암 증후군과 관련된 기타 유전 변이

여러 연구에서 유전성 유방암 고위험군에 대한 다중유전자패널 검사 후 비교적 흔히 발견되는 기타 유전자 변이는 *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *NBN*, *NF1*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *PTEN*, *TP53* 등 이었다. 최근의 여러 대규모 다중유전자패널 검사에서 비교적 일관되게 유방암 발생에 대해 통계학적으로 유의한 오즈비를 보여 주는 유전자는 *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*로[8,9,334], 유전성 유방암 고위험군에 대한 다중유전자패널을 선택할 때에 *BRCA1*, *BRCA2*와 *TP53*, *PTEN* 등 고침투도 유전자에 더하여 *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* 유전자 등이 포함된 것을 선택할 수 있다.

Breast Cancer Association Consortium (BCAC)에 포함되어 있는 유방암 환자 60,000명과 대조군 53,000명을 대상으로 시행한 연구는, *ATM*, *BRCA1/2*, *CHEK2*, *PALB2*가 유방암 발생 위험 증가와 밀접하게 관련되어 있음을 보여주었다. 특히 유방암의 아형에 따라 다른 위험도를 보여주었는데, *ATM*과 *CHEK2*는 ER 양성 유방암과 관련성이 높았으며, *PALB2*는 ER 음성 유방암과 관련성이 더 높았다[8]. Cancer Risk Estimates Related to Susceptibility (CARRIERS) consortium에서 유방암 환자 32,000명과 대조군 32,000명을 대상으로 시행한 연구에서는 유방암 환자 중 5.03%에서, 대조군의 1.63%에서 pathogenic variants가 확인되었다. *BRCA1/2*는 high risk (OR=7.62), *PALB2*는 moderate risk (OR=3.83)로 분류되었고, *ATM*과 *CHEK2*는 ER 양성 유방암에서 위험도 증가와 관련성을 보였다. *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D*는 ER 음성 유방암과 삼중음성 유방암의 발생 증가와 관련성을 보여주었다[9].

한국인 유방암 환자군에 대한 다중유전자검사 결과를 국내 여러 기관에서 보고 하였으며, *BRCA1/2* 유전자 변

이가 발견되지 않은 유전성 유방암 고위험 환자군에서 *BRCA* 외 다른 유전자 변이 발견율은 3.3-10.9% 였다. 이 중 *TP53* 0.9-1.7%, *CDH1* 3.1%, *PALB2* 0~2.5%, *ATM* 1.4% *CHEK2* 0.1% 등이 주로 보고되었으나[313,354-357], 아직 외국에 비해 연구된 증례수가 많지 않아 외국의 결과와의 차이를 확인할 만큼의 근거가 부족하여, 한국인에게만 선별적으로 적용할 만한 다중유전자패널의 유전자 선정이나 위험감소 전략의 근거를 마련하기 어렵다. 따라서 본 권고안에서는 외국의 대규모 연구와 관련 가이드라인을 바탕으로 유전자검사 결과 해석 및 보인자 관리 전략을 제시하고자 한다.

생식세포성 유전자 변이를 가진 보인자의 경우, 평생 절대 위험도 예측(absolute lifetime risk estimates)을 통하여 평생 절대 위험도가 일반 인구 집단보다 유의하게 높을 경우 위험감소를 위한 검진 또는 예방 전략을 논의할 수 있다. 미국의 경우 SEER 데이터를 근거로 했을 때, 일반 인구의 유방암 위험도는 12~13%, 난소암 위험도는 1~2%으로 예상된다[358-361].

일반적으로 일반 인구에 비해 변이 보인자의 유방암 위험도를 증가시킬 위험도가 높다는 근거가 있는 유전자에는 *BRCA1*, *BRCA2* 외에 *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*이 있고 이에 대한 유방암 위험도와 예방 전략을 표4와 같이 제시하였다. 그 외 *BARD1*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*에 대해서는 삼중음성 유방암의 위험도를 증가시킨다는 제한적인 증거가 있으나 예방 전략을 제시하기에는 근거가 부족하며, 가족력을 바탕으로 예방 전략을 논의할 수 있다. 본 권고안에서는 유방암 위험도 증가에 대해서는 증거가 제한적인 린치 증후군(Lynch syndrome) 관련 유전자(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*)에 대해서는 다루지 않았다.

고침투도 유전자 중 변이를 가진 보인자들의 평생 유방암 절대 위험도가 60%를 상회하는 경우는 *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*이 있다. 해당 유전자 변이 보인자에 대해서는 별도의 장에서 다루고 있으므로 이 장에서는 다루지 않는다. 그 외 평생 유방암 절대 위험도가 41-60%로 예측되는 유전자에는 *CDH1*, *PALB2*, *STK11*이 있다. 고침투도 유전자 변이 보인자의 경우 일반적으로 30세부터 유방촬영술이 권고되며, 이와 함께 유방 자기공명영상, 토모신테시스를 고려하고, 유방의 위험감소 절제술을 권고할 만한 근거는 부족하나 가족력을 고려하여 관리하도록 권고된다.(표4)

이에 비해, 중침투도 유전자(*ATM*, *CHEK2*, *NF1*, *RAD51C*, *RAD51D*) 변이 보인자의 평생 유방암 절대 위험도는 15-40% 정도로 예측된다. 중침투도의 유전자 변이를 가진 보인자들은 절대 위험도 접근법에 근거하여, 유방암의 5년 발생 위험도가 1%를 넘어갈 때부터 유방촬영술을 이용한 선별검사를, 위험도가 2.2%를 넘어갈 때부터 유방 자기공명영상을 고려한다[360]. 그러나 실제로 두 시기의 차이는 보통 5년 이내이므로, 선별검사로서 유방촬영술과 유방자기공명영상은 동시에 시작하는 것이 합리적이다. *ATM*, *CHEK2* 유전자 변이 보인자에게 유방의 선별검사를 시작하도록 권고하는 시기는 대개 40세이나, 젊은 나이에 발생한 유방암 가족력이 있는 경우 더 이른 나이에 검사를 권유할 수 있다[360]. 이런 경우, 가족구성원 중 유방암으로 진단받은 가장 어린 나이보다 5-10년 먼저 선별검사를 시작한다. 유방암으로 치료받은 여성 보인자 역시, 양측 유방 절제술을 받지 않았다면 나이별 지침에 따라 유방암 선별 검사를 시행한다. 중침투도를 가진 유전자 변이 보인자에서 위험감소 유방절제술은 유방암 가족력이 있는 경우 고려해 볼 만한 선택 중 하나이지만[360], 아직 근거가 부족하다.

중침투도를 가지는 유전자 변이 보인자에서 위험감소 난소난관절제술은 해당 변이 보인자의 난소암 발생 위험도를 고려하여 결정할 필요가 있다. 중침투도의 유전자 변이 보인자들에서 난소암의 위험도를 분석한 Tung 등은 위험감소 난소난관절제술은 난소암의 발생 위험도가 2.64%를 넘는 경우에만 고려해야 한다고 주장하였다[360]. 2.64%의 위험도는 *BRCA* 음성인 난소암 가족력을 가진 여성의 난소암 위험도에 해당되며, 유방암에 대해 중침투도를 가지는 유전자 변이 중 평생 절대 난소암 발생 위험도가 3% 미만인 경우는 *ATM*, 10% 이상인 경우는 *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*이 해당한다. 따라서 50-55세 경에 난소암 발생 위험도 2.64%를 초과하게 되는 *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* 유전자 변이 보인자는 45-50세에 위험감소 난소난관절제술을 고려할 수 있으며, 젊은 나이에 발생한 난소암의 가족력이 있는 경우에는 보다 이른 나이에 위험감소 수술을 고려할 수 있다[360]. 수술을 원하지 않는 경우에는 경질 자궁 초음파 검사와 혈중 CA125를 이용하여 검진하는 방법을 이용해 볼 수 있다. 그러나, 이런 검진의 이득은 불명확하다.

고위험 및 중증도 위험 유전자 중 비교적 발현 빈도가 높은 *PTEN*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*에 대한 내용을 정리하였다.

PTEN (Phosphatase and tensin homolog) 4.6장 참조

ATM (Ataxia-telangiectasia mutated)

ATM 유전자의 변이는 유방암의 위험도를 증가시킬 수 있다. Ataxia-telangiectasia (모세혈관확장성운동실조)를 가진 가계에 대한 3개의 코호트 연구를 메타 분석한 결과 상대위험도(RR)는 2.8 (90% CI, 2.2-3.7; $P < .001$)였다[335]. 여성유방암 환자들에 대한 다른 분석들에서는 *ATM* 변이가 1%-8.5%로 나타났다[330,334,362].

특정 유형의 *ATM* 유전자 변이와 유방암 감수성 사이의 연관성은 명확하지 않다[363-366]. 5개의 연구를 포함한 메타분석에 따르면 *ATM* 변이 보인자는 평생 동안 38%의 유방암 발병 위험이 있으며, c.7271T>G missense 변이 보인자들은 70세까지 유방암에 걸릴 확률이 69%였다[367]. 특히 c.7271T>G 변이는 유방암 발생과 유의한 연관성이 보고된 바 있다[368,369].

ATM 변이를 가진 여성들에게는 40세부터 매년 유방촬영술을 권유하며, 매년 MRI 시행에 대해서도 고려한다. *ATM* 변이 여성에서 위험감소 유방절제술의 이득에 대해서는 근거가 충분하지 않다[360]. 그러나 가족력이 강하게 있는 경우 고려될 수 있다. *ATM* 과 상염색체 열성 혈관확장성 운동실조증의 연관성을 고려하여, *ATM* 변이 보인자에 대한 유전상담에는 임신과 출산에 관련한 상담 내용을 포함할 필요가 있다.

CHEK2 (Cell cycle checkpoint kinase 2)

*CHEK2*의 pathogenic 또는 likely pathogenic variant 유병률은 1~2% 이다[134,334,370-372]. *CHEK2* 변이와 유방암의 가족력을 함께 가지고 있는 여성에서 유방암 평생 누적 위험률은 약 28~37%이며, 더 강한 유방암 가족력을 가진 여성에서 위험률 보다 더 높다[352,353]. 두 개의 대단위 환자-대조군 연구의 데이터를 기반으로 유방암의 상대위험도는 3.0 (90% CI, 2.6-3.5)로 확인된다[335].

CHEK2 변이와 유방암의 상관성에 대한 연구들은 대부분 truncating variant 1100delC 를 다루고 있으며, 특히 ER 양성 유방암 발생과 밀접한 관련이 있다[373-375]. 18개의 환자-대조군 연구를 이용한 메타분석 결과는 missense variant I157T 도 유방암 발생 위험도 증가와 관련 있음을 보여주었다[376].

CHEK2 변이를 가진 보인자들은 40세부터 유방촬영술을 권유하며, 매년 MRI 시행도 함께 고려한다. 위험감소 유방절제술의 이득에 대해서는 근거가 없지만, 가족력이 있는 경우 고려해볼 수 있다.

***PALB2* (Partner and localizer of *BRCA2*)**

*PALB2*는 Fanconi 빈혈 유전자이다. 이 유전자 변이는 유방암 위험 증가와 연관성이 있으며, 유방암 여성의 1-3%가 병원성 *PALB2* 변이를 가지고 있다고 보고된다[333,377-379]. 메타분석의 상대위험도는 5.3 (90% CI, 3.0-9.4)이었으나[335], *PALB2* 변이를 가진 764가족을 대상으로 한 연구에서 여성 유방암의 상대위험도는 7.18로 확인되었다[380]. *PALB2* 변이는 유방암의 평생위험도가 33~53%이다[165,343,380]. *PALB2* 를 가진 여성에서 나이가 증가함에 따라 유방암의 위험도는 증가하며, 50세까지 14%, 70세까지 35%의 위험도를 보인다[343]. 또한, 유방암에 걸린 가족구성원의 수가 증가함에 따라 유방암의 위험도가 증가한다. 70세까지 유방암의 위험도는 가족력상 두 명의 1등친 유방암이 있는 경우 58%인데 비해, 1등친 유방암 환자가 없는 경우 33%로 확인되었다[343].

PALB2 변이 보인자에서 유방암 평균 5년 위험도가 1%는 넘는 연령인 30세부터 매년 유방촬영술을 시행하며, 추가적인 유방자기공명영상도 고려한다[343,360]. 위험감소 유방절제술의 이득에 대한 데이터는 없지만[360], 가족력에 근거하여 고려해 볼 수 있다. 몇몇 연구들이 *PALB2* 와 난소암의 위험 증가 사이의 연관성이 있다고 보고하였으므로[380,381], 폐경이 된 경우 또는 가족력이 있는 경우에는 위험감소 난소난관절제술을 고려해볼 수 있다. *PALB2*는 상염색체 열성 양식으로 유전하는 Fanconi 빈혈과 관련되어있다. 그러므로, 보인자들에게 유전 상담을 시행할 때 임신과 출산에 관련한 논의를 포함해야 한다.

표5. 유전자검사 결과에 따른 유방 및 난소 관리

유전자	유방암 위험도와 관리	다른 암의 위험도와 관리
<i>ATM</i>	◇ 위험도에 대한 근거: 강함 ◇ 절대 위험도: 20-40% ◇ 선별 검사 : 40세부터 매년 유방촬영술 시행, 30~35세부터 조영증강유방 MRI 고려 ◇ 위험감소 유방절제술 : 근거 부족, 가족력에 따라 관리 □ 자녀에서 상염색체 열성 질환 위험에 대한 유전상담 고려	난소암, 췌장암 위험도 증가. 전립선암 위험도 증가 보고됨.

유전자	유방암 위험도와 관리	다른 암의 위험도와 관리
<i>BARD</i>	◇ 위험도에 대한 근거: 강함 ◇ 절대 위험도: 20~40% ◇ 선별 검사: 40세부터 매년 유방촬영술 시행, 40세부터 조영증강유방 MRI 고려	관련성 근거 부족함.
<i>BRCA1</i>	◇ 위험도에 대한 근거: 매우 강함 ◇ 절대 위험도: >60% ◇ 선별 검사 및 치료: 4.4 <i>BRCA</i> 보인자관리참고	난소암, 췌장암 위험도 증가
<i>BRCA2</i>	◇ 위험도에 대한 근거: 매우 강함 ◇ 절대 위험도: >60% ◇ 선별 검사 및 치료: 4.4 <i>BRCA</i> 보인자관리참고	난소암, 췌장암 위험도 증가
<i>BRIP1</i>	◇ 위험도에 대한 근거: 제한적임 ◇ 절대 위험도: 근거 부족 ◇ 선별 검사 및 치료: 근거 부족, 가족력에 따라 관리	난소암 위험도 증가
<i>CDH1</i>	◇ 위험도에 대한 근거: 강함 ◇ 절대 위험도: 41~60% ◇ 선별 검사 : 30세부터 매년 유방촬영술, 30세부터 조영증강유방 MRI 고려 ◇ 위험감소 유방절제술 : 근거 부족, 가족력에 따라 관리	난소암 위험도 증가하지 않음 유전성 미만성 위암 위험도 증가
<i>CHEK2</i>	◇ 위험도에 대한 근거: 강함 ◇ 절대 위험도: 20~40% ◇ 선별 검사 : 40세부터 매년 유방촬영술, 30~35세부터 조영증강유방 MRI 고려 ◇ 위험감소 유방절제술 : 근거 부족, 가족력에 따라 관리	난소암 위험도 증가하지 않음 대장암
주) 위의 권고사항은 frameshift 변이에 근거하여 작성. 대부분의 missense 변이에 대한 위험은 분명하지 않지만, Ile157Thr와 같은 일부의 경우, 유방암의 위험은 낮아 보임. 실제 관리는 각 변이 (pathogenic/ likely pathogenic variant)에 대한 암 위험도에 근거하여 이루어져야 함.		

유전자	유방암 위험도와 관리	다른 암의 위험도와 관리
NF1	◇ 위험도에 대한 근거: 강함 ◇ 절대 위험도: 20-40% ◇ 선별 검사 : 30세부터 매년 유방촬영술, 30-50세부터 조영증강유방 MRI 고려 ◇ 위험감소 유방절제술 : 근거 부족, 가족력에 따라 관리	난소암 위험도 증가하지 않음 악성 말초 신경초 종양, GIST 등
	선별 검사는 임상적으로 신경섬유종증에 진단된 개인에 한함. 동시에, 50세 이후 유방암의 위험도를 높인다는 자료는 없음. MRI 판독시, 유방 섬유종으로 인한 위양성 가능성을 주의해야 함.	
PALB2	◇ 위험도에 대한 근거: 강함 ◇ 절대 위험도: 41-60% ◇ 선별 검사 : 30세부터 매년 유방촬영술 및 조영증강유방 MRI ◇ 위험감소 유방절제술 고려	난소암, 췌장암 위험도 증가
	남성 유방암 ◇ 위험도에 대한 근거: 강함 ◇ 절대 위험도: 70세까지 0.9%	
	자녀에서 상염색체 열성 질환 위험에 대한 유전상담 고려	
PTEN	◇ 위험도에 대한 근거: 강함 ◇ 절대 위험도: 40-60%(코호트 자료 근거), >60%(예상 추정치) ◇ 선별 검사 : 카우덴 증후군 관리 참조 ◇ 위험감소 유방절제술 고려	난소암 위험 증가하지 않음 갑상선암, 대장암, 자궁내막암
RAD51C	◇ 위험도에 대한 근거: 강함 ◇ 절대 위험도: 20-40% ◇ 선별 검사 및 치료 : 40세부터 매년 유방촬영술, 40세부터 조영증강유방 MRI고려	난소암 위험도 증가
	자녀에서 상염색체 열성 질환 위험에 대한 유전상담 고려. RAD51C 변이 보인자에서 난소암 평생 위험도를 감안하면 위험감소 난소난관절제술이 타당할 수 있음. 단, 수술 시점에 대해서는 논의가 필요하고, 가족력을 감안해야 함.	

유전자	유방암 위험도와 관리	다른 암의 위험도와 관리
<i>RAD51D</i>	◇ 위험도에 대한 근거: 강함 ◇ 절대 위험도: 20-40% ◇ 선별 검사 및 치료 : 40세부터 매년 유방촬영술, 40세부터 조영증강유방 MRI고려	난소암 위험도 증가
	<i>RAD51D</i> 변이 보인자에서 난소암 평생 위험도를 감안하면 위험감소 난소난관절제술이 타당할 수 있음. 단, 수술 시점에 대해서는 논의가 필요하고, 가족력을 감안해야 함.	
<i>STK11</i>	◇ 위험도에 대한 근거: 강함 ◇ 절대 위험도: 32-54% ◇ 선별 검사: 30세부터 매년 유방촬영술 및 조영증강유방 MRI. 유전성 대장암 가이드라인에 따라 진행 ◇ 위험감소 유방절제술 : 근거 부족, 가족력에 따라 관리	난소암, 췌장암 위험도 증가
<i>TP53</i>	◇ 위험도에 대한 근거: 강함 ◇ 절대 위험도: >60% ◇ 선별 검사 및 치료 : 리-프라우메니증후군 관리를 참조.	난소암 위험도 증가하지 않음 췌장암 위험도 증가

다중유전자검사패널	근거 수준	권고 등급	참고문헌
유전성 유방암 관련 다중유전자패널 검사를 할 때에는 <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>TP53</i> , <i>PTEN</i> , <i>PALB2</i> , <i>ATM</i> , <i>CHEK2</i> 유전자 등이 포함된 것을 선택할 수 있다.	3	C	[9,334, 336]
유전자 변이가 발견될 경우, 유방암의 가족력과 평생 위험도를 고려하여 조기선별검사와 위험감소 수술 (유방절제술, 난소난관 절제술)에 대해 논의할 필요가 있다.	4	C	[119,360, 361]

참고자료

1. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
2. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993;9:138-41.
3. Berliner JL, Fay AM. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2007;16:241-60.
4. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008;359:2143-53.
5. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, Peters J, Stopfer J, Grumet SC, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns* 2004;13:83-114.
6. Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002;31:33-6.
7. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, Lush M, Fachal L, Lee A, et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet* 2019;104:21-34.
8. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021;384:428-39.
9. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:440-51.
10. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, Rhodes D, Wick M, Okuno S, et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA Oncol* 2021;7:230-7.
11. Corso G, Robson ME, Sacchini V. Points to Consider Regarding Risk-Reducing Mastectomy in High-, Moderate-, and Low-Penetrance Gene Carriers. *Ann Surg Oncol* 2022;29:5821-5.
12. Practice Bulletin No 182: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Obstet Gynecol* 2017;130:e110-e26.
13. Yoshimura A, Imoto I, Iwata H. Functions of Breast Cancer Predisposition Genes: Implications for Clinical Management. *Int J Mol Sci* 2022;23.
14. Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes - a review of the genetic

- background in familial breast cancer. *Acta Oncol* 2019;58:135-46.
15. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317:2402-16.
 16. Han SA, Park SK, Ahn SH, Son BH, Lee MH, Choi DH, et al. The Breast and Ovarian Cancer Risks in Korea Due to Inherited Mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: A Preliminary Report. *J Breast Cancer* 2009;12:92-9.
 17. Park B, Dowty JG, Ahn C, Win AK, Kim SW, Lee MH, et al. Breast cancer risk for Korean women with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:659-65.
 18. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. *BRCA1*- and *BRCA2*-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, Copyright © 1993-2022; 1993.
 19. 2019년 국가암등록사업 연례보고서. 2019.
 20. Ding YC, Steele L, Kuan CJ, Greilac S, Neuhausen SL. Mutations in *BRCA2* and *PALB2* in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:771-8.
 21. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (Version 1.2023). 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. accessed Sep 30, 2022.
 22. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, et al. Cancer Risks Associated With *BRCA1* and *BRCA2* Pathogenic Variants. *J Clin Oncol* 2022;40:1529-41.
 23. Goggins M, Schutte M, Lu J, Moskaluk CA, Weinstein CL, Petersen GM, et al. Germline *BRCA2* gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1996;56:5360-4.
 24. Lal G, Liu G, Schmocker B, Kaurah P, Ozcelik H, Narod SA, et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germ-line p16, *BRCA1*, and *BRCA2* mutations. *Cancer Res* 2000;60:409-16.
 25. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, Petersen GM, Bansal R, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and *BRCA2* in familial pancreatic cancer: deleterious *BRCA2* mutations in 17%. *Cancer Res* 2002;62:3789-93.
 26. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, Brune K, de Andrade M, Goggins M, et al. The prevalence of

- BRCA2* mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:342-6.
27. Ghiorzo P, Fornarini G, Sciallero S, Battistuzzi L, Belli F, Bernard L, et al. *CDKN2A* is the main susceptibility gene in Italian pancreatic cancer families. *J Med Genet* 2012;49:164-70.
 28. Lucas AL, Shakya R, Lipsyc MD, Mitchel EB, Kumar S, Hwang C, et al. High prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations with loss of heterozygosity in a series of resected pancreatic adenocarcinoma and other neoplastic lesions. *Clin Cancer Res* 2013;19:3396-403.
 29. Holter S, Borgida A, Dodd A, Grant R, Semotiuk K, Hedley D, et al. Germline *BRCA* Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:3124-9.
 30. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, Syngal S, Schwartz AG, Goggins MG, et al. *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, and *CDKN2A* mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med* 2015;17:569-77.
 31. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, Ashraf AM, Lowery MA, Yu KH, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2015;121:4382-8.
 32. Mandelker D, Zhang L, Kemel Y, Stadler ZK, Joseph V, Zehir A, et al. Mutation Detection in Patients With Advanced Cancer by Universal Sequencing of Cancer-Related Genes in Tumor and Normal DNA vs Guideline-Based Germline Testing. *Jama* 2017;318:825-35.
 33. Shindo K, Yu J, Suenaga M, Fesharakizadeh S, Cho C, Macgregor-Das A, et al. Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3382-90.
 34. Lebo MS, Zakoor KR, Chun K, Speevak MD, Waye JS, McCready E, et al. Data sharing as a national quality improvement program: reporting on *BRCA1* and *BRCA2* variant-interpretation comparisons through the Canadian Open Genetics Repository (COGR). *Genet Med* 2018;20:294-302.
 35. Huang KL, Mashl RJ, Wu Y, Ritter DI, Wang J, Oh C, et al. Pathogenic Germline Variants in 10,389 Adult Cancers. *Cell* 2018;173:355-70.e14.
 36. Hu C, Hart SN, Polley EC, Gnanaolivu R, Shimelis H, Lee KY, et al. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. *Jama* 2018;319:2401-9.
 37. Bluman LG, Rimer BK, Berry DA, Borstelmann N, Iglehart JD, Regan K, et al. Attitudes, knowledge, and risk perceptions of women with breast and/or ovarian cancer considering

- testing for *BRCA1* and *BRCA2*. *J Clin Oncol* 1999;17:1040-6.
38. Murff HJ, Byrne D, Syngal S. Cancer risk assessment: quality and impact of the family history interview. *Am J Prev Med* 2004;27:239-45.
 39. Tanaka M, Kamoi K, Nagaoka N, Ishida T, Karube H, Takase H, et al. Bilateral diffuse retinal pigment epithelium proliferation induced by choroidal inflammation: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18152.
 40. Schiend J, Stopfer J. Cancer Genetic Counseling-Current Practice and Future Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10.
 41. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993;270:338-43.
 42. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. *JAMA* 1993;270:1563-8.
 43. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, Gambol PJ, Culver JO, Blazer KR, et al. Limited family structure and *BRCA* gene mutation status in single cases of breast cancer. *Jama* 2007;297:2587-95.
 44. Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, O'Sullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. *Am J Hum Genet* 1995;56:745-52.
 45. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2008;17:424-33.
 46. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002;20:1480-90.
 47. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *JAMA* 2004;292:1480-9.
 48. 생명윤리및안전에관한법률 제17783호. 2022.
 49. Stopfer JE. Genetic counseling and clinical cancer genetics services. *Semin Surg Oncol* 2000;18:347-57.

50. Genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1975;27:240-2.
51. Bernhardt BA, Biesecker BB, Mastromarino CL. Goals, benefits, and outcomes of genetic counseling: client and genetic counselor assessment. *Am J Med Genet* 2000;94:189-97.
52. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Denayer L, Welkenhuysen M, Claes E, Legius E, et al. Predictive testing for hereditary breast and ovarian cancer: a psychological framework for pre-test counselling. *Eur J Hum Genet* 2000;8:130-6.
53. Braithwaite D, Emery J, Walter F, Prevost AT, Sutton S. Psychological impact of genetic counseling for familial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:122-33.
54. Meiser B, Butow PN, Barratt AL, Schnieden V, Gattas M, Kirk J, et al. Long-term outcomes of genetic counseling in women at increased risk of developing hereditary breast cancer. *Patient Educ Couns* 2001;44:215-25.
55. Hilgart JS, Coles B, Iredale R. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003721.
56. Butow PN, Lobb EA, Meiser B, Barratt A, Tucker KM. Psychological outcomes and risk perception after genetic testing and counselling in breast cancer: a systematic review. *Med J Aust* 2003;178:77-81.
57. Balmana J, Diez O, Rubio I, Castiglione M. *BRCA* in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v20-2.
58. Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2010;28:893-901.
59. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL. Genetic risk assessment and *BRCA* mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;143:362-79.
60. Cheung EL, Olson AD, Yu TM, Han PZ, Beattie MS. Communication of *BRCA* results and family testing in 1,103 high-risk women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2211-9.
61. Eunyoung Kang SKP, Ku Sang Kim, Doo Ho Choi, Seok-Jin Nam, Nam Sun Paik, Jong Won Lee, Min Hyuk Lee, Sung-Won Kim and Korean Breast Cancer Society. Communication with Family Members about Positive *BRCA1/2* Genetic Test Results in Korean Hereditary Breast Cancer Families. *Journal of Genetic Medicine* 2011;8:105-12.

62. Lapointe J, Bouchard K, Patenaude AF, Maunsell E, Simard J, Dorval M. Incidence and predictors of positive and negative effects of *BRCA1/2* genetic testing on familial relationships: a 3-year follow-up study. *Genet Med* 2012;14:60-8.
63. Green MJ, Peterson SK, Baker MW, Harper GR, Friedman LC, Rubinstein WS, et al. Effect of a computer-based decision aid on knowledge, perceptions, and intentions about genetic testing for breast cancer susceptibility: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:442-52.
64. O'Connor AM, Legare F, Stacey D. Risk communication in practice: the contribution of decision aids. *BMJ* 2003;327:736-40.
65. American College of O, Gynecologists, Bulletins--Gynecology ACoP, Genetics ACo, Society of Gynecologic O. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2009;113:957-66.
66. Vadaparampil ST, Miree CA, Wilson C, Jacobsen PB. Psychosocial and behavioral impact of genetic counseling and testing. *Breast Dis* 2006;27:97-108.
67. Wagner Costalas J, Itzen M, Malick J, Babb JS, Bove B, Godwin AK, et al. Communication of *BRCA1* and *BRCA2* results to at-risk relatives: a cancer risk assessment program's experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;119C:11-8.
68. Wiseman M, Dancyger C, Michie S. Communicating genetic risk information within families: a review. *Fam Cancer* 2010;9:691-703.
69. Lerman C, Narod S, Schulman K, Hughes C, Gomez-Caminero A, Bonney G, et al. *BRCA1* testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996;275:1885-92.
70. Claes E, Evers-Kiebooms G, Denayer L, Decruyenaere M, Boogaerts A, Philippe K, et al. Predictive genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer: psychological distress and illness representations 1 year following disclosure. *J Genet Couns* 2005;14:349-63.
71. Valverde KD. Why me? Why not me? *J Genet Couns* 2006;15:461-3.
72. Schlich-Bakker KJ, ten Kroode HF, Ausems MG. A literature review of the psychological impact of genetic testing on breast cancer patients. *Patient Educ Couns* 2006;62:13-20.
73. Claes E, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Decruyenaere M, Denayer L, Legius E. Diagnostic genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer in cancer patients: women's looking back on the pre-test period and a psychological evaluation. *Genet Test* 2004;8:13-21.
74. Petrucelli N, Lazebnik N, Huelsman KM, Lazebnik RS. Clinical interpretation and

- recommendations for patients with a variant of uncertain significance in *BRCA1* or *BRCA2*: a survey of genetic counseling practice. *Genet Test* 2002;6:107-13.
75. Lee E, McKean-Cowdin R, Ma H, Chen Z, Van Den Berg D, Henderson BE, et al. Evaluation of unclassified variants in the breast cancer susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2* using five methods: results from a population-based study of young breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2008;10:R19.
 76. Metcalfe KA, Liede A, Hoodfar E, Scott A, Foulkes WD, Narod SA. An evaluation of needs of female *BRCA1* and *BRCA2* carriers undergoing genetic counselling. *J Med Genet* 2000;37:866-74.
 77. Mersch J, Brown N, Pirzadeh-Miller S, Mundt E, Cox HC, Brown K, et al. Prevalence of Variant Reclassification Following Hereditary Cancer Genetic Testing. *Jama* 2018;320:1266-74.
 78. Pal T, Agnese D, Daly M, La Spada A, Litton J, Wick M, et al. Points to consider: is there evidence to support *BRCA1/2* and other inherited breast cancer genetic testing for all breast cancer patients? A statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2020;22:681-5.
 79. Offit K, Levran O, Mullaney B, Mah K, Nafa K, Batish SD, et al. Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1548-51.
 80. Hallowell N, Foster C, Ardern-Jones A, Eeles R, Murday V, Watson M. Genetic testing for women previously diagnosed with breast/ovarian cancer: examining the impact of *BRCA1* and *BRCA2* mutation searching. *Genet Test* 2002;6:79-87.
 81. Baumiller RC, Cunningham G, Fisher N, Fox L, Henderson M, Lebel R, et al. Code of ethical principles for genetics professionals: an explication. *Am J Med Genet* 1996;65:179-83.
 82. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics* 2013;131:620-2.
 83. Berliner JL, Cummings SA, Boldt Burnett B, Ricker CN. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer syndromes-Practice resource of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2021;30:342-60.
 84. 생명윤리및안전에관한법률 시행령 대통령령 제32268호. 2022.
 85. 민법 제19098호 제911조, 제928조, 제938호. 2022.
 86. Whittemore AS. Risk of breast cancer in carriers of *BRCA* gene mutations. *N Engl J Med* 1997;337:788-9.

87. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
88. Kang E, Kim SW. The Korean hereditary breast cancer study: review and future perspectives. *J Breast Cancer* 2013;16:245-53.
89. Zhong Q, Peng HL, Zhao X, Zhang L, Hwang WT. Effects of *BRCA1*- and *BRCA2*-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2015;21:211-20.
90. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of *BRCA* germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4975.
91. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012;307:382-90.
92. Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. Effect of *BRCA1/2* mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:20-5.
93. Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, de La Rochefordiere A, Salmon RJ, This P, et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in *BRCA1/2* mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:119-26.
94. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, Oliviotto I, Eisen A, Dawson L, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline *BRCA1/2* mutations. *J Clin Oncol* 2000;18:3360-9.
95. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in *BRCA*-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144:443-55.
96. Lee J, Kim S, Kang E, Park S, Kim Z, Lee MH, et al. Influence of the Angelina Jolie Announcement and Insurance Reimbursement on Practice Patterns for Hereditary Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2017;20:203-7.
97. Wright FC, Look Hong NJ, Quan ML, Beyfuss K, Temple S, Covelli A, et al. Indications for Contralateral Prophylactic Mastectomy: A Consensus Statement Using Modified Delphi Methodology. *Ann Surg* 2018;267:271-9.

98. Jung SM, Ryu JM, Park HS, Park JS, Kang E, Lee S, et al. Trends in Risk-Reducing Mastectomy and Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in Korean Carriers of the *BRCA1/2* Mutation. *J Breast Cancer* 2020;23:647-55.
99. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:812-22.
100. Molina-Montes E, Perez-Nevot B, Pollan M, Sanchez-Cantalejo E, Espin J, Sanchez MJ. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers with a first breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014;23:721-42.
101. Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, vd Ouweland A, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from *BRCA2*-, *BRCA1*- and non-*BRCA1/2* families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* 2007;43:867-76.
102. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer* 2005;93:287-92.
103. Jia Z, Li J, Zhang Y, Wang X, Xing J, Xing Z, et al. Contralateral risk-reducing local therapy in breast cancer patients with *BRCA1/2* mutations: systemic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2021;21:512.
104. Elsayegh N, Webster RD, Gutierrez Barrera AM, Lin H, Kuerer HM, Litton JK, et al. Contralateral prophylactic mastectomy rate and predictive factors among patients with breast cancer who underwent multigene panel testing for hereditary cancer. *Cancer Med* 2018;7:2718-26.
105. Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, et al. Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA Oncol* 2015;1:306-13.
106. Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A, Blotta S, Quaresima B, Martelli ML, et al. *BRCA1* expression modulates chemosensitivity of *BRCA1*-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer* 2003;88:1285-91.
107. Chabalier C, Lamare C, Racca C, Privat M, Valette A, Larminat F. *BRCA1* downregulation leads to premature inactivation of spindle checkpoint and confers paclitaxel resistance. *Cell Cycle*

- 2006;5:1001-7.
108. Moynahan ME, Cui TY, Jasin M. Homology-directed dna repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a *BRCA1* mutation. *Cancer Res* 2001;61:4842-50.
 109. Michalak EM, Jonkers J. Studying therapy response and resistance in mouse models for *BRCA1*-deficient breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011;16:41-50.
 110. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, Johnston PG, Harkin DP. The role of *BRCA1* in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1659-68.
 111. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, et al. Pathologic complete response rates in young women with *BRCA1*-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:375-9.
 112. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in *BRCA1/2*-mutated and triple-negative breast cancer *BRCA*ness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24:628-37.
 113. Robson M, Goessl C, Domchek S. Olaparib for Metastatic Germline *BRCA*-Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1792-3.
 114. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753-63.
 115. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline *BRCA1/2*-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020;31:1526-35.
 116. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394-405.
 117. Tutt ANJ GJ, Gelber RD. Prespecified event-driven analysis of overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in germline *BRCA1/2* mutation associated breast cancer. ESMO Virtual Plenary: Abstract VP1-2022. Presented March 16, 2022.
 118. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Copyright © NICE 2020.; 2019.
 119. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of

- Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:2080-106.
120. Hereditary Cancer Syndromes and Risk Assessment: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 793. *Obstet Gynecol* 2019;134:e143-e9.
 121. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for *BRCA*-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2019;322:652-65.
 122. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004;91:1580-90.
 123. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2*. *Am J Hum Genet* 1998;62:145-58.
 124. Antoniou AC, Hardy R, Walker L, Evans DG, Shenton A, Eeles R, et al. Predicting the likelihood of carrying a *BRCA1* or *BRCA2* mutation: validation of BOADICEA, *BRCAPRO*, *IBIS*, *Myriad* and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet* 2008;45:425-31.
 125. Robson ME. Treatment of hereditary breast cancer. *Semin Oncol* 2007;34:384-91.
 126. Genetic risk assessment and *BRCA* mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2005;143:355-61.
 127. Han SA, Kim SW, Kang E, Park SK, Ann SH. The prevalence of *BRCA* mutations among familial breast cancer patients in Korea: results of the Korean Hereditary Breast Cancer study. *Fam Cancer* 2012.
 128. Kurian AW, Gong GD, Chun NM, Mills MA, Staton AD, Kingham KE, et al. Performance of *BRCA1/2* mutation prediction models in Asian Americans. *J Clin Oncol* 2008;26:4752-8.
 129. Kang E, Park SK, Yang JJ, Park B, Lee MH, Lee JW, et al. Accuracy of *BRCA1/2* mutation prediction models in Korean breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012.
 130. Eoh KJ, Park JS, Park HS, Lee ST, Han J, Lee JY, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutation predictions using the *BRCAPRO* and *Myriad* models in Korean ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2017;145:137-41.
 131. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A. Family history of breast and ovarian cancers and *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population-based series of early-onset

- breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1215-23.
132. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and penetrance of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:700-10.
 133. Zhang J, Pei R, Pang Z, Ouyang T, Li J, Wang T, et al. Prevalence and characterization of *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations in Chinese women with familial breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:421-8.
 134. Hauke J, Horvath J, Groß E, Gehrig A, Honisch E, Hackmann K, et al. Gene panel testing of 5589 *BRCA1/2*-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med* 2018;7:1349-58.
 135. Weitzel JN, Kidd J, Bernhisel R, Shehayeb S, Frankel P, Blazer KR, et al. Multigene assessment of genetic risk for women for two or more breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188:759-68.
 136. Maxwell KN, Wenz BM, Kulkarni A, Wubbenhorst B, D'Andrea K, Weathers B, et al. Mutation Rates in Cancer Susceptibility Genes in Patients With Breast Cancer With Multiple Primary Cancers. *JCO Precis Oncol* 2020;4.
 137. Ryu JM, Choi HJ, Kim I, Nam SJ, Kim SW, Yu J, et al. Prevalence and oncologic outcomes of *BRCA 1/2* mutations in unselected triple-negative breast cancer patients in Korea. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173:385-95.
 138. Comen E, Davids M, Kirchhoff T, Hudis C, Offit K, Robson M. Relative contributions of *BRCA1* and *BRCA2* mutations to "triple-negative" breast cancer in Ashkenazi Women. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:185-90.
 139. Fostira F, Tsilaidou M, Papadimitriou C, Pertesi M, Timotheadou E, Stavropoulou AV, et al. Prevalence of *BRCA1* mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: implications for genetic screening selection criteria: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:353-62.
 140. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, Allen PJ, Jarnagin W, Brennan MF, et al. *BRCA* germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:433-8.
 141. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, et al. *BRCA2* germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:214-21.

142. Chaffee KG, Oberg AL, McWilliams RR, Majithia N, Allen BA, Kidd J, et al. Prevalence of germline mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history. *Genet Med* 2018;20:119-27.
143. Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, et al. Germline Mutations in *ATM* and *BRCA1/2* Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol* 2017;71:740-7.
144. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4:R2.
145. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, Tavtigian SV, Calzone K, Campeau L, et al. *BRCA2* germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996;13:123-5.
146. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, et al. Mutation analysis of *BRCA1* and *BRCA2* in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet* 1997;60:313-9.
147. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, Olafsdottir G, Jonasson JG, Tryggvadottir L, et al. Study of a single *BRCA2* mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997;60:1079-84.
148. Haraldsson K, Loman N, Zhang QX, Johannsson O, Olsson H, Borg A. *BRCA2* germ-line mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer Res* 1998;58:1367-71.
149. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, et al. Cancer risks in *BRCA2* families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005;42:711-9.
150. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchhoff T, Balistreri L, Vora K, et al. Germline *BRCA* mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2115-21.
151. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Fam Cancer* 2012;11:235-42.
152. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with *BRCA1* and *BRCA2* founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009;15:1112-20.
153. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline

- BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1748-57.
154. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, et al. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *J Clin Oncol* 2019;37:453-60.
 155. Kurian AW, Bernhisel R, Larson K, Caswell-Jin JL, Shadyab AH, Ochs-Balcom H, et al. Prevalence of Pathogenic Variants in Cancer Susceptibility Genes Among Women With Postmenopausal Breast Cancer. *Jama* 2020;323:995-7.
 156. Chavarri-Guerra Y, Hendricks CB, Brown S, Marcum C, Hander M, Segota ZE, et al. The Burden of Breast Cancer Predisposition Variants Across The Age Spectrum Among 10 000 Patients. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:884-8.
 157. Yadav S, Hu C, Hart SN, Boddicker N, Polley EC, Na J, et al. Evaluation of Germline Genetic Testing Criteria in a Hospital-Based Series of Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:1409-18.
 158. Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, Burbidge LA, Geary W, Barrus T, et al. Clinical significance of large rearrangements in *BRCA1* and *BRCA2*. *Cancer* 2012;118:5210-6.
 159. Seong MW, Cho SI, Noh DY, Han W, Kim SW, Park CM, et al. Low contribution of *BRCA1/2* genomic rearrangement to high-risk breast cancer in the Korean population. *Fam Cancer* 2009;8:505-8.
 160. Kim DH, Chae H, Jo I, Yoo J, Lee H, Jang W, et al. Identification of large genomic rearrangement of *BRCA1/2* in high risk patients in Korea. *BMC Med Genet* 2017;18:38.
 161. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523-33.
 162. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, Hampel HL, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2015;33:3660-7.
 163. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, et al. Spectrum of mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *TP53* in families at high risk of breast cancer. *Jama* 2006;295:1379-88.
 164. Slavin TP, Banks KC, Chudova D, Oxnard GR, Odegaard JI, Nagy RJ, et al. Identification of Incidental Germline Mutations in Patients With Advanced Solid Tumors Who Underwent Cell-

- Free Circulating Tumor DNA Sequencing. *J Clin Oncol* 2018;36:Jco1800328.
165. Hu C, Polley EC, Yadav S, Lilyquist J, Shimelis H, Na J, et al. The Contribution of Germline Predisposition Gene Mutations to Clinical Subtypes of Invasive Breast Cancer From a Clinical Genetic Testing Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2020;112:1231-41.
 166. Kurian AW. *BRCA1* and *BRCA2* mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:72-8.
 167. Force USPST. Genetic risk assessment and *BRCA* mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2005;5:355-61.
 168. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science* 2003;302:643-6.
 169. Canto MI, Almario JA, Schulick RD, Yeo CJ, Klein A, Blackford A, et al. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. *Gastroenterology* 2018;155:740-51.e2.
 170. Son BH, Ahn SH, Kim SW, Kang E, Park SK, Lee MH, et al. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in non-familial breast cancer patients with high risks in Korea: the Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) Study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:1143-52.
 171. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, Shapiro C, Hammond LS, Miller J, et al. The prevalence of *BRCA1* mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009;9:86.
 172. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population *BRCA1* and *BRCA2* mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1694-706.
 173. Gershoni-Baruch R, Dagan E, Fried G, Kepten I, Robinson E. *BRCA1* and *BRCA2* founder mutations in patients with bilateral breast cancer. *Eur J Hum Genet* 1999;7:833-6.
 174. Lidereau R, Eisinger F, Champeme MH, Nogues C, Bieche I, Birnbaum D, et al. Major improvement in the efficacy of *BRCA1* mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res* 2000;60:1206-10.
 175. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:943-9.
 176. Katki HA, Gail MH, Greene MH. Breast-cancer risk in *BRCA*-mutation-negative women from

- BRCA*-mutation-positive families. *Lancet Oncol* 2007;8:1042-3.
177. Kauff ND, Mitra N, Robson ME, Hurley KE, Chuai S, Goldfrank D, et al. Risk of ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1382-4.
 178. Kim JH, Park S, Park HS, Park JS, Lee ST, Kim SW, et al. Analysis of *BRCA1/2* variants of unknown significance in the prospective Korean Hereditary Breast Cancer study. *Sci Rep* 2021;11:8485.
 179. Park JS, Nam EJ, Park HS, Han JW, Lee JY, Kim J, et al. Identification of a Novel *BRCA1* Pathogenic Mutation in Korean Patients Following Reclassification of *BRCA1* and *BRCA2* Variants According to the ACMG Standards and Guidelines Using Relevant Ethnic Controls. *Cancer Res Treat* 2017;49:1012-21.
 180. So MK, Jeong TD, Lim W, Moon BI, Paik NS, Kim SC, et al. Reinterpretation of *BRCA1* and *BRCA2* variants of uncertain significance in patients with hereditary breast/ovarian cancer using the ACMG/AMP 2015 guidelines. *Breast Cancer* 2019;26:510-9.
 181. Bang YJ, Kwon WK, Kim JW, Lee JE, Jung BY, Kim M, et al. Comprehensive clinical characterization of patients with *BRCA1*: c.5017_5019del germline variant. *Ann Surg Treat Res* 2022;103:323-30.
 182. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. *BRCA1* and *BRCA2*. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997;277:997-1003.
 183. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in *BRCA* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002;20:1260-8.
 184. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89.
 185. Woodward ER, Sleightholme HV, Considine AM, Williamson S, McHugo JM, Cruger DG. Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *Bjog* 2007;114:1500-9.
 186. Bermejo-Perez MJ, Marquez-Calderon S, Llanos-Mendez A. Effectiveness of preventive interventions in *BRCA1/2* gene mutation carriers: a systematic review. *Int J Cancer* 2007;121:225-31.

187. Gao Y, Goldberg JE, Young TK, Babb JS, Moy L, Heller SL. Breast Cancer Screening in High-Risk Men: A 12-year Longitudinal Observational Study of Male Breast Imaging Utilization and Outcomes. *Radiology* 2019;293:282-91.
188. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2*: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004;22:735-42.
189. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-8.
190. Han Y, Rand KA, Hazelett DJ, Ingles SA, Kittles RA, Strom SS, et al. Prostate Cancer Susceptibility in Men of African Ancestry at 8q24. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
191. Mahal BA, Aizer AA, Ziehr DR, Hyatt AS, Sammon JD, Schmid M, et al. Trends in disparate treatment of African American men with localized prostate cancer across National Comprehensive Cancer Network risk groups. *Urology* 2014;84:386-92.
192. Yamoah K, Johnson MH, Choeurng V, Faisal FA, Yousefi K, Haddad Z, et al. Novel Biomarker Signature That May Predict Aggressive Disease in African American Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2789-96.
193. Mitra A, Fisher C, Foster CS, Jameson C, Barbachanno Y, Bartlett J, et al. Prostate cancer in male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer* 2008;98:502-7.
194. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, Armel S, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a *BRCA2* mutation. *Br J Cancer* 2008;99:371-4.
195. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E, Hoh IM, Li J, Clouston D, et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with *BRCA2* mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1002-10.
196. Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdóttir EJ, Olafsdóttir GH, et al. Prostate cancer progression and survival in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:929-35.
197. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *The American Journal of Human Genetics* 2003;72:1117-30.

198. Kirchhoff T, Satagopan JM, Kauff ND, Huang H, Kolachana P, Palmer C, et al. Frequency of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in unselected Ashkenazi Jewish patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:68-70.
199. Niell BL, Rennert G, Bonner JD, Almog R, Tomsho LP, Gruber SB. *BRCA1* and *BRCA2* founder mutations and the risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:15-21.
200. Gerber B, Krause A, Dieterich M, Kundt G, Reimer T. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg* 2009;249:461-8.
201. Globocan 2020 Stomach. 2020.
202. Globocan 2020 Colorectal cancer. 2020.
203. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, Kamel IR, Schulick R, Zhang Z, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012;142:796-804; quiz e14-5.
204. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *J Clin Oncol* 2016;34:2010-9.
205. Frost MH, Slezak JM, Tran NV, Williams CI, Johnson JL, Woods JE, et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol* 2005;23:7849-56.
206. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
207. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1633-7.
208. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967-75.
209. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.
210. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-

- Pluymer MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.
211. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in *BRCA1* or *BRCA2* Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res* 2016;22:3971-81.
 212. Singletary SE, Robb GL. Oncologic safety of skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:95-7.
 213. Reefy S, Patani N, Anderson A, Burgoyne G, Osman H, Mokbel K. Oncological outcome and patient satisfaction with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective observational study. *BMC Cancer* 2010;10:171.
 214. Patani N, Devalia H, Anderson A, Mokbel K. Oncological safety and patient satisfaction with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Surg Oncol* 2008;17:97-105.
 215. de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3117-22.
 216. Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, Luini A, Pluchinotta A, Pinotti M, et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg* 2006;203:704-14.
 217. Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, Ewing CA, Alvarado M, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy in *BRCA* mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2014;21:37-41.
 218. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002748.
 219. Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral Prophylactic Mastectomy After Unilateral Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2014.
 220. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:Cd002748.
 221. van Dijk S, van Roosmalen MS, Otten W, Stalmeier PF. Decision making regarding prophylactic mastectomy: stability of preferences and the impact of anticipated feelings of regret. *J Clin Oncol* 2008;26:2358-63.
 222. Morrow M, Mehrara B. Prophylactic mastectomy and the timing of breast reconstruction. *Br J*

- Surg 2009;96:1-2.
223. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. JAMA 2006;296:185-92.
 224. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, Marshall DS, Olvera N, Bogomolny F, et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with *BRCA* mutations. J Clin Oncol 2003;21:4222-7.
 225. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. Cancer 1993;71:2751-5.
 226. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of *BRCA1*- and *BRCA2*-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol 2008;26:1331-7.
 227. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a prospective cohort study. Lancet Oncol 2006;7:223-9.
 228. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. N Engl J Med 2007;357:154-62.
 229. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009;101:80-7.
 230. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. J Clin Oncol 2014;32:1547-53.
 231. Satagopan JM, Boyd J, Kauff ND, Robson M, Scheuer L, Narod S, et al. Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations. Clin Cancer Res 2002;8:3776-81.
 232. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an international case-control study. J Clin Oncol 2005;23:7491-6.
 233. Powell CB, Chen LM, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in *BRCA* mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol Cancer

- 2011;21:846-51.
234. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaluski C, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA* mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:127-32.
 235. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804-10.
 236. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1361-7.
 237. Chlebowski RT, Prentice RL. Menopausal hormone therapy in *BRCA1* mutation carriers: uncertainty and caution. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1341-3.
 238. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:1055-62.
 239. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251-6.
 240. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000;356:1876-81.
 241. Beiner ME, Finch A, Rosen B, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, et al. The risk of endometrial cancer in women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;104:7-10.
 242. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Ford LG, et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:535 e1-5.
 243. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-41.

244. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:696-706.
245. Zhang Y, Simonsen K, Kolesar JM. Exemestane for primary prevention of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:1384-8.
246. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007;8:26-34.
247. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:424-8.
248. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in *BRCA1/2* carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-84.
249. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.
250. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, Felberg A, John EM, Milne RL, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1863-70.
251. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
252. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, Zehnbauser B, Rausch G, Shelton B, et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1992;52:2984-6.
253. Lalloo F, Varley J, Ellis D, Moran A, O'Dair L, Pharoah P, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *Lancet* 2003;361:1101-2.
254. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009;27:1250-6.
255. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, Lauwers GY, Zheng H, Achatz MI, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med* 2011;13:651-7.
256. Park KJ, Choi HJ, Suh SP, Ki CS, Kim JW. Germline *TP53* Mutation and Clinical Characteristics

- of Korean Patients With Li-Fraumeni Syndrome. *Ann Lab Med* 2016;36:463-8.
257. Bang YJ, Kang SH, Kim TY, Jung CW, Oh SM, Choe KJ, et al. The first documentation of Li-Fraumeni syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 1995;10:205-10.
 258. Hwang SM, Lee ES, Shin SH, Kong SY. Genetic counseling can influence the course of a suspected familial cancer syndrome patient: from a case of Li-Fraumeni like syndrome with a germline mutation in the *TP53* gene. *Korean J Lab Med* 2008;28:493-7.
 259. Alyami H, Yoo TK, Cheun JH, Lee HB, Jung SM, Ryu JM, et al. Clinical Features of Breast Cancer in South Korean Patients with Germline *TP53* Gene Mutations. *J Breast Cancer* 2021;24:175-82.
 260. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358:15-6.
 261. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997;88:323-31.
 262. Garber JE, Goldstein AM, Kantor AF, Dreyfus MG, Fraumeni JF, Jr., Li FP. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 1991;51:6094-7.
 263. Nichols KE, Malkin D, Garber JE, Fraumeni JF, Jr., Li FP. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:83-7.
 264. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016;122:3673-81.
 265. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994;54:1298-304.
 266. Krutikova V, Trkova M, Fleitz J, Gregor V, Novotna K, Krepelova A, et al. Identification of five new families strengthens the link between childhood choroid plexus carcinoma and germline *TP53* mutations. *Eur J Cancer* 2005;41:1597-603.
 267. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71:747-52.
 268. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48:5358-62.
 269. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Jr., Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250:1233-8.
 270. Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review. *Br J*

- Cancer 1997;76:1-14.
271. Melhem-Bertrandt A, Bojadzieva J, Ready KJ, Obeid E, Liu DD, Gutierrez-Barrera AM, et al. Early onset HER2-positive breast cancer is associated with germline *TP53* mutations. *Cancer* 2012;118:908-13.
 272. Wilson JR, Bateman AC, Hanson H, An Q, Evans G, Rahman N, et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline *TP53* mutations. *J Med Genet* 2010;47:771-4.
 273. Birch JM, Blair V, Kelsey AM, Evans DG, Harris M, Tricker KJ, et al. Cancer phenotype correlates with constitutional *TP53* genotype in families with the Li-Fraumeni syndrome. *Oncogene* 1998;17:1061-8.
 274. Chompret A. The Li-Fraumeni syndrome. *Biochimie* 2002;84:75-82.
 275. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugieres L, Pages S, Feunteun J, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001;38:43-7.
 276. Eeles RA. Germline mutations in the *TP53* gene. *Cancer Surv* 1995;25:101-24.
 277. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345-52.
 278. Kamihara J, Rana HQ, Garber JE. Germline *TP53* mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* 2014;35:654-62.
 279. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF, Jr., Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:606-11.
 280. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:2488-98.
 281. Weitzel JN, Chao EC, Nehoray B, Van Tongeren LR, LaDuca H, Blazer KR, et al. Somatic *TP53* variants frequently confound germ-line testing results. *Genet Med* 2018;20:809-16.
 282. Mai PL, Khincha PP, Loud JT, DeCastro RM, Bremer RC, Peters JA, et al. Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. *JAMA Oncol* 2017;3:1640-5.
 283. Kratz CP, Achatz MI, Brugieres L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res* 2017;23:e38-e45.
 284. Greer MC, Voss SD, States LJ. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI. *Clin Cancer Res* 2017;23:e6-e13.

285. Ginsburg OM, Akbari MR, Aziz Z, Young R, Lynch H, Ghadirian P, et al. The prevalence of germ-line *TP53* mutations in women diagnosed with breast cancer before age 30. *Fam Cancer* 2009;8:563-7.
286. Lalloo F, Varley J, Moran A, Ellis D, O'Dair L, Pharoah P, et al. *BRCA1*, *BRCA2* and *TP53* mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer* 2006;42:1143-50.
287. Lee DS, Yoon SY, Looi LM, Kang P, Kang IN, Sivanandan K, et al. Comparable frequency of *BRCA1*, *BRCA2* and *TP53* germline mutations in a multi-ethnic Asian cohort suggests *TP53* screening should be offered together with *BRCA1/2* screening to early-onset breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2012;14:R66.
288. McCuaig JM, Armel SR, Novokmet A, Ginsburg OM, Demsky R, Narod SA, et al. Routine *TP53* testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? *Fam Cancer* 2012;11:607-13.
289. Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA, et al. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:1634-9.
290. Avigad S, Peleg D, Barel D, Benyaminy H, Ben-Baruch N, Taub E, et al. Prenatal diagnosis in Li-Fraumeni syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:541-5.
291. Prochazkova K, Foretova L, Sedlacek Z. A rare tumor and an ethical dilemma in a family with a germline *TP53* mutation. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;180:65-9.
292. Nandikolla AG, Venugopal S, Anampa J. Breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome - a case-series study and review of literature. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017;9:207-15.
293. Heymann S, Delaloge S, Rahal A, Caron O, Frebourg T, Barreau L, et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol* 2010;5:104.
294. Chadaz T, Hobbs SK, Son H. Chest wall sarcoma: 18F-FDG PET/CT in a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Clin Nucl Med* 2013;38:818-20.
295. Kappel S, Janschek E, Wolf B, Rudas M, Teleky B, Jakesz R, et al. *TP53* germline mutation may affect response to anticancer treatments: analysis of an intensively treated Li-Fraumeni family. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151:671-8.
296. Lu C, El-Deiry WS. Targeting p53 for enhanced radio- and chemo-sensitivity. *Apoptosis* 2009;14:597-606.

297. Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Med* 2015;13:195.
298. Orloff MS, Eng C. Genetic and phenotypic heterogeneity in the *PTEN* hamartoma tumour syndrome. *Oncogene* 2008;27:5387-97.
299. Nelen MR, van Staveren WC, Peeters EA, Hassel MB, Gorlin RJ, Hamm H, et al. Germline mutations in the *PTEN/MMAC1* gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet* 1997;6:1383-7.
300. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the *PTEN* gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997;16:64-7.
301. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting *PTEN* mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011;48:505-12.
302. Zhou XP, Marsh DJ, Morrison CD, Chaudhury AR, Maxwell M, Reifenger G, et al. Germline inactivation of *PTEN* and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway cause human Lhermitte-Duclos disease in adults. *Am J Hum Genet* 2003;73:1191-8.
303. Hobert JA, Eng C. *PTEN* hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med* 2009;11:687-94.
304. Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham JM, Jr., Viljoen DL, et al. Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. *Am J Med Genet* 1999;84:389-95.
305. Zhou X, Hampel H, Thiele H, Gorlin RJ, Hennekam RC, Parisi M, et al. Association of germline mutation in the *PTEN* tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet* 2001;358:210-1.
306. Eng C. *PTEN*: one gene, many syndromes. *Hum Mutat* 2003;22:183-98.
307. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 1996;13:114-6.
308. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the *PTEN* hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1607-16.
309. Seo M, Cho N, Ahn HS, Moon HG. Cowden syndrome presenting as breast cancer: imaging and

- clinical features. Korean J Radiol 2014;15:586-90.
310. Won HS, Chang ED, Na SJ, Whang IY, Lee DS, You SH, et al. *PTEN* Mutation Identified in Patient Diagnosed with Simultaneous Multiple Cancers. Cancer Res Treat 2019;51:402-7.
 311. Kwon SY, Yeo SH, Ha JS, Kang SH. Synchronous Bilateral Breast Carcinoma in a Patient with Cowden Syndrome with *PTEN* Mutation: A Case Report. J Breast Dis 2018;6:79-83.
 312. Park JS, Shin S, Lee YJ, Lee ST, Nam EJ, Han JW, et al. Implication and Influence of Multigene Panel Testing with Genetic Counseling in Korean Patients with *BRCA1/2* Mutation-Negative Breast Cancer. Cancer Res Treat 2021.
 313. Shin HC, Lee HB, Yoo TK, Lee ES, Kim RN, Park B, et al. Detection of Germline Mutations in Breast Cancer Patients with Clinical Features of Hereditary Cancer Syndrome Using a Multi-Gene Panel Test. Cancer Res Treat 2020;52:697-713.
 314. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with *PTEN* hamartoma tumour syndrome. J Med Genet 2013;50:255-63.
 315. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hered Cancer Clin Pract 2010;8:6.
 316. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. Clin Cancer Res 2012;18:400-7.
 317. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. J Genet Couns 2009;18:13-27.
 318. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline *PTEN* mutations. J Med Genet 2001;38:159-64.
 319. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline *PTEN* mutation. Hum Mol Genet 1998;7:507-15.
 320. Tan MH, Mester J, Peterson C, Yang Y, Chen JL, Rybicki LA, et al. A clinical scoring system for selection of patients for *PTEN* mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. Am J Hum Genet 2011;88:42-56.
 321. Smith JR, Marqusee E, Webb S, Nose V, Fishman SJ, Shamberger RC, et al. Thyroid nodules and

- cancer in children with *PTEN* hamartoma tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:34-7.
322. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of *PTEN* mutation carriers. *Gastroenterology* 2010;139:1927-33.
 323. Mester J, Eng C. Estimate of de novo mutation frequency in probands with *PTEN* hamartoma tumor syndrome. *Genet Med* 2012;14:819-22.
 324. Chen JL, Miller DT, Schmidt LS, Malkin D, Korf BR, Eng C, et al. Mosaicism in Tumor Suppressor Gene Syndromes: Prevalence, Diagnostic Strategies, and Transmission Risk. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2022;23:331-61.
 325. Newman H, Long JM, Zelley K, Baldino S, Li MM, Maxwell KN, et al. Looking closely at overgrowth: Constitutional mosaicism in *PTEN* hamartoma tumor syndrome. *Clin Genet* 2022;102:557-9.
 326. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005;437:376-80.
 327. Shendure J, Porreca GJ, Reppas NB, Lin X, McCutcheon JP, Rosenbaum AM, et al. Accurate multiplex polony sequencing of an evolved bacterial genome. *Science* 2005;309:1728-32.
 328. Kapoor NS, Curcio LD, Blakemore CA, Bremner AK, McFarland RE, West JG, et al. Multigene Panel Testing Detects Equal Rates of Pathogenic *BRCA1/2* Mutations and has a Higher Diagnostic Yield Compared to Limited *BRCA1/2* Analysis Alone in Patients at Risk for Hereditary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3282-8.
 329. Mauer CB, Pirzadeh-Miller SM, Robinson LD, Euhus DM. The integration of next-generation sequencing panels in the clinical cancer genetics practice: an institutional experience. *Genet Med* 2014;16:407-12.
 330. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:1460.
 331. Renaux-Petel M, Charbonnier F, Thery JC, Fermey P, Lienard G, Bou J, et al. Contribution of de novo and mosaic *TP53* mutations to Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 2018;55:173-80.
 332. Domchek SM, Bradbury A, Garber JE, Offit K, Robson ME. Multiplex Genetic Testing for Cancer Susceptibility: Out on the High Wire Without a Net? *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:1267-70.

333. Thompson ER, Rowley SM, Li N, McInerny S, Devereux L, Wong-Brown MW, et al. Panel Testing for Familial Breast Cancer: Calibrating the Tension Between Research and Clinical Care. *J Clin Oncol* 2016;34:1455-9.
334. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2017;3:1190-6.
335. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015;372:2243-57.
336. Breast Cancer Association C, Dorling L, Carvalho S, Allen J, Gonzalez-Neira A, Luccarini C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021;384:428-39.
337. Kwong A, Chen JW, Shin VY. A new paradigm of genetic testing for hereditary breast/ovarian cancers. *Hong Kong Med J* 2016;22:171-7.
338. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *Journal of clinical oncology* 2007;25:1329.
339. Masciari S, Dillon DA, Rath M, Robson M, Weitzel JN, Balmana J, et al. Breast cancer phenotype in women with *TP53* germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast cancer research and treatment* 2012;133:1125-30.
340. Bennett KL, Mester J, Eng C. Germline epigenetic regulation of *KILLIN* in Cowden and Cowden-like syndrome. *Jama* 2010;304:2724-31.
341. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C, Consortium IGCL. Incidence of gastric cancer and breast cancer in *CDH1* (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-53.
342. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, et al. Founder and recurrent *CDH1* mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *Jama* 2007;297:2360-72.
343. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pykäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*. *New England Journal of Medicine* 2014;371:497-506.
344. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Poyhonen M, Leppavirta J, Ylä-Outinen H, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol* 2016;34:1978-86.
345. Seminog OO, Goldacre MJ. Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *Br J Cancer* 2015;112:1546-8.

346. Renwick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M, et al. *ATM* mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nature genetics* 2006;38:873.
347. Thompson D, Duedal S, Kirner J, McGuffog L, Last J, Reiman A, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous *ATM* mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97:813-22.
348. Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, Kopelovich L, Petersen GM, Bondy ML, et al. *ATM* mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer discovery* 2012;2:41-6.
349. Ahmed M, Rahman N. *ATM* and breast cancer susceptibility. *Oncogene* 2006;25:5906.
350. Consortium C-BC. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to *CHEK2**1100delC in noncarriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Nature genetics* 2002;31:55.
351. Narod S. Testing for *CHEK2* in the cancer genetics clinic: ready for prime time? *Clinical genetics* 2010;78:1-7.
352. Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. *CHEK2**1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol* 2008;26:542-8.
353. Cybulski C, Wokołorczyk D, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, et al. Risk of breast cancer in women with a *CHEK2* mutation with and without a family history of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:3747-52.
354. Park JS, Lee YJ, Lee ST, Han JW, Kim TI, Nam EJ, et al. Cancer worry, genetic knowledge, and attitudes towards NGS multigene panel testing among Korean breast cancer patients. *Annals of Oncology* 2019;30:ix141.
355. Yoo J, Lee GD, Kim JH, Lee SN, Chae H, Han E, et al. Clinical Validity of Next-Generation Sequencing Multi-Gene Panel Testing for Detecting Pathogenic Variants in Patients With Hereditary Breast-Ovarian Cancer Syndrome. *Ann Lab Med* 2020;40:148-54.
356. Park JS, Lee ST, Nam EJ, Han JW, Lee JY, Kim J, et al. Variants of cancer susceptibility genes in Korean *BRCA1/2* mutation-negative patients with high risk for hereditary breast cancer. *BMC Cancer* 2018;18:83.
357. Kim H, Cho DY, Choi DH, Oh M, Shin I, Park W, et al. Frequency of pathogenic germline mutation in *CHEK2*, *PALB2*, *MRE11*, and *RAD50* in patients at high risk for hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;161:95-102.
358. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:284-96.

359. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:438-51.
360. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nature reviews Clinical oncology* 2016;13:581.
361. Domchek SM, Robson ME. Update on Genetic Testing in Gynecologic Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2501-9.
362. Broeks A, Urbanus JH, Floore AN, Dahler EC, Klijn JG, Emiel JT, et al. *ATM*-heterozygous germline mutations contribute to breast cancer-susceptibility. *The American Journal of Human Genetics* 2000;66:494-500.
363. Brunet J, Gutiérrez-Enríquez S, Torres A, Bérez V, Sanjosé S, Galceran J, et al. *ATM* germline mutations in Spanish early-onset breast cancer patients negative for *BRCA1/BRCA2* mutations. *Clinical genetics* 2008;73:465-73.
364. Heikkinen K, Rapakko K, Karppinen SM, Erkkö H, Nieminen P, Winqvist R. Association of common *ATM* polymorphism with bilateral breast cancer. *International journal of cancer* 2005;116:69-72.
365. Thompson D, Antoniou AC, Jenkins M, Marsh A, Chen X, Wayne T, et al. Two *ATM* variants and breast cancer risk. *Human mutation* 2005;25:594-5.
366. Tommiska J, Jansen L, Kilpivaara O, Edvardsen H, Kristensen V, Tamminen A, et al. *ATM* variants and cancer risk in breast cancer patients from Southern Finland. *BMC cancer* 2006;6:209.
367. van Os N, Roeleveld N, Weemaes C, Jongmans M, Janssens G, Taylor A, et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clinical genetics* 2016;90:105-17.
368. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, Pylkäs K, Couch F, Tischkowitz M, et al. *PALB2*, *CHEK2* and *ATM* rare variants and cancer risk: data from COGS. *Journal of medical genetics* 2016:jmedgenet-2016-103839.
369. Goldgar DE, Healey S, Dowty JG, Da Silva L, Chen X, Spurdle AB, et al. Rare variants in the *ATM* gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Research* 2011;13:R73.
370. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, Gutin A, Allen B, Hartman A-R, et al. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in

- Women. 2017;1-12.
371. Lu HM, Li S, Black MH, Lee S, Hoiness R, Wu S, et al. Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol* 2019;5:51-7.
 372. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2019;37:1305-15.
 373. *CHEK2**1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet* 2004;74:1175-82.
 374. Näslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased Risk for Other Cancers in Addition to Breast Cancer for *CHEK2**1100delC Heterozygotes Estimated From the Copenhagen General Population Study. *J Clin Oncol* 2016;34:1208-16.
 375. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, Cornelissen S, Broeks A, Adank MA, et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for *CHEK2**1100delC Carriers. *J Clin Oncol* 2016;34:2750-60.
 376. Han FF, Guo CL, Liu LH. The effect of *CHEK2* variant I157T on cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. *DNA Cell Biol* 2013;32:329-35.
 377. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2015;33:304.
 378. Casadei S, Norquist BM, Walsh T, Stray S, Mandell JB, Lee MK, et al. Contribution of inherited mutations in the *BRCA2*-interacting protein *PALB2* to familial breast cancer. *Cancer research* 2011;71:2222-9.
 379. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, Wokołorczyk D, Kashyap A, Jakubowska A, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a *PALB2* mutation: a prospective cohort analysis. *The lancet oncology* 2015;16:638-44.
 380. Yang X, Leslie G, Doroszk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated With Germline *PALB2* Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol* 2020;38:674-85.
 381. Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ, Kozłowski P. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes - Providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecol Oncol* 2019;153:452-62.

진료 흐름도

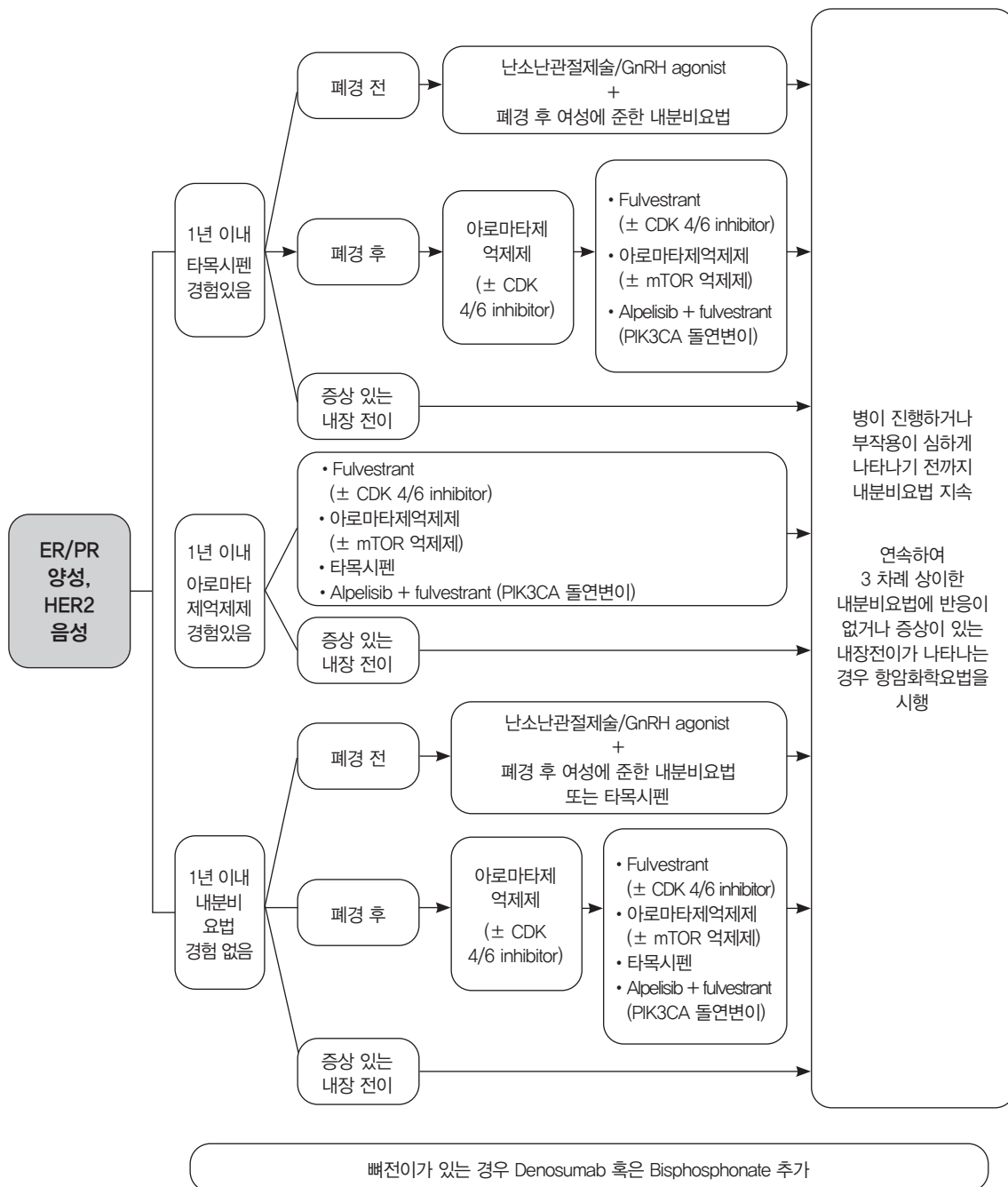
전이성 유방암의 진료 흐름도 (1)

전이성 유방암의 진료 흐름도 (2)

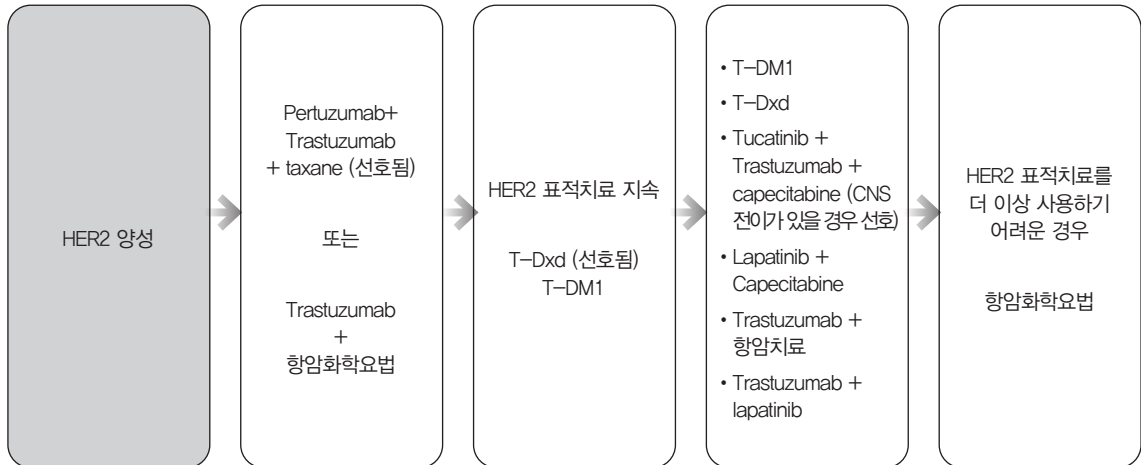
전이성 유방암의 진료 흐름도 (3)

유전성 유방암 진료 흐름도

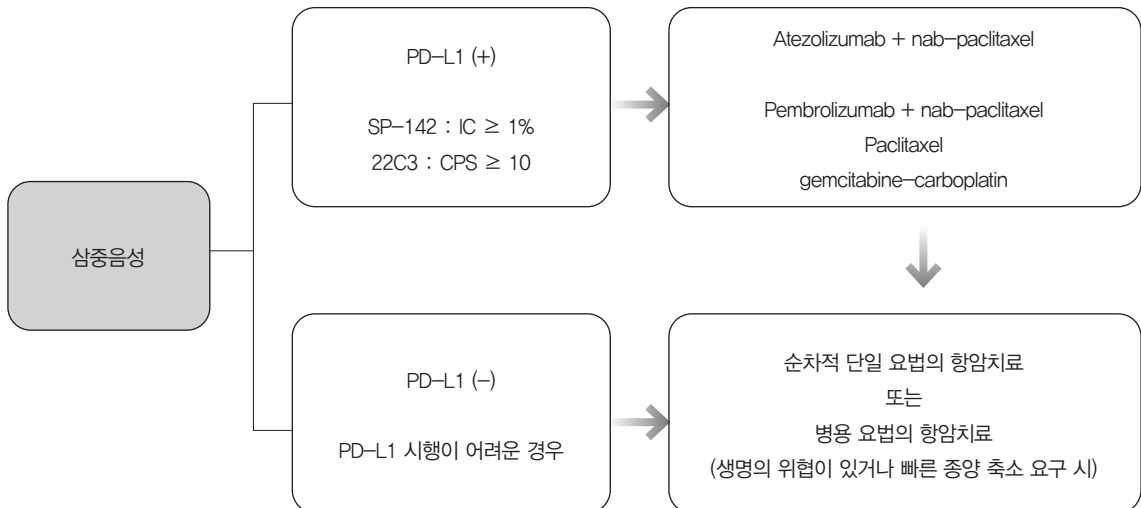
전이성 유방암의 진료 흐름도 (1)



전이성 유방암의 진료 흐름도 (2)

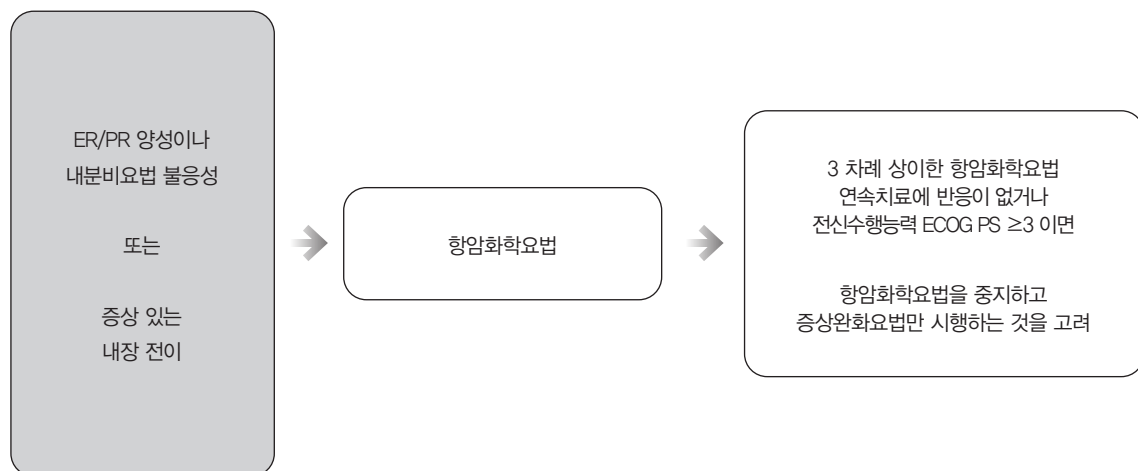


* ER/PR 양성 폐경 후 여성에서는 경우에 따라 trastuzumab (±lapatinib)과 아로마타제억제제 병용요법이 사용될 수 있음.

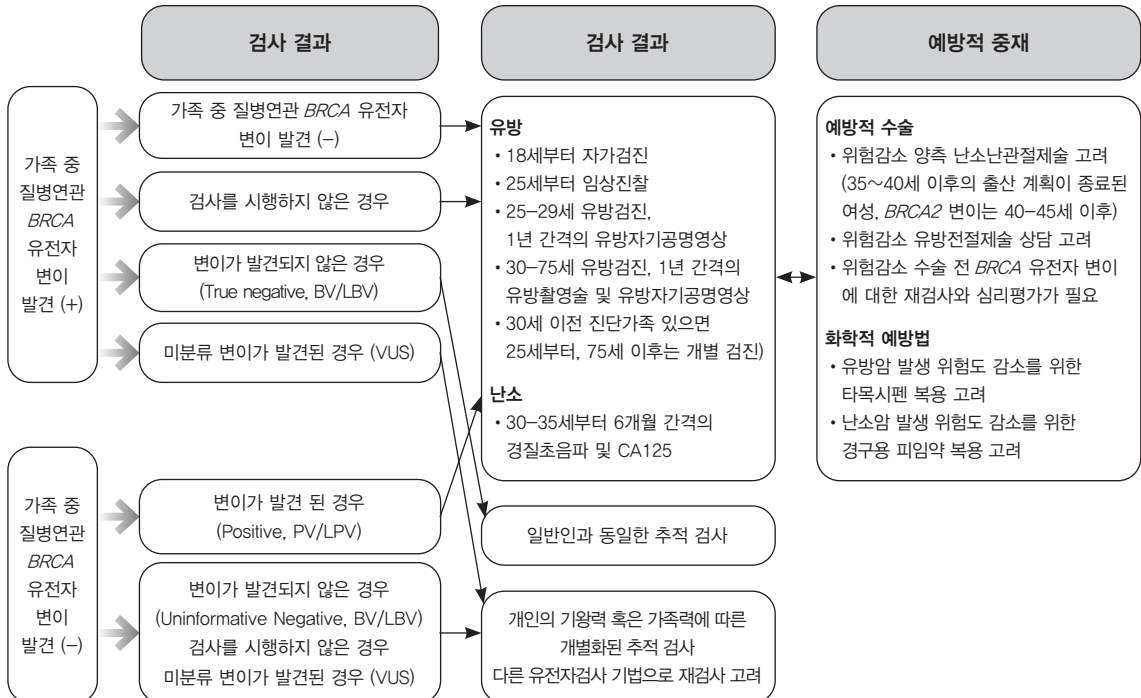
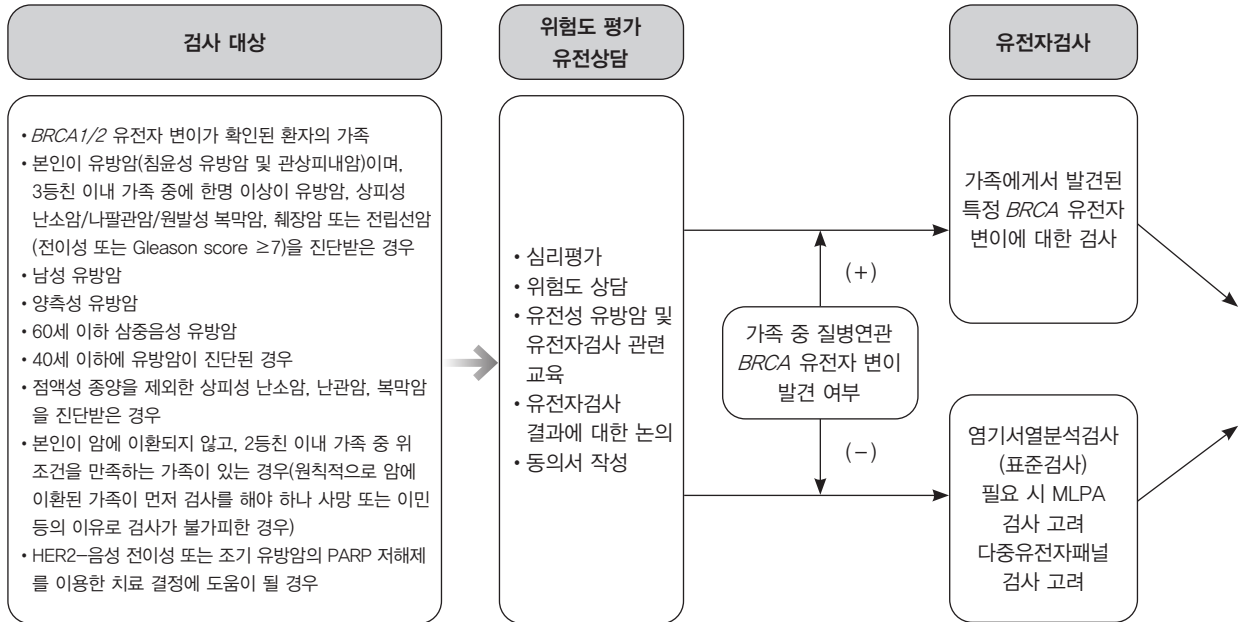


* HER2 음성 전이성 유방암에서 gBRCA1/2 변이가 발견된 경우 PARP 억제제를 사용할 수 있음.

전이성 유방암의 진료 흐름도 (3)



유전성 유방암 진료 흐름도



부록

이해 당사자의 참여
진료권고안의 목적과 범위
개발의 엄격성
진료권고안 보급 계획
진료권고안 개정 작업
진료권고안 개정의 갱신 절차
편집의 독립성 및 재정 지원

부록

1. 이해 당사자의 참여

1) 진료권고안 개정 참여자 및 역할

(1) 유방암 진료권고안 개정위원회

- ① 위원장 : 한애리(연세의대 외과), 박경화(고려의대 내과);
간사 : 강영준(가톨릭의대 외과), 김세현(서울의대 내과), 차윤진(연세의대 병리과)
- ② 제1소위원회 : 비침습성 유방암의 진료권고안 위원회
위원장 : 이익재(연세의대 방사선종양학과); 간사 : 조연아(연세의대 방사선종양학과);
위원 : 강영준(가톨릭의대 외과), 정진(이화의대 영상의학과), 진민선(가톨릭의대 병리과)
- ③ 제2소위원회 : 조기 유방암의 진료권고안 위원회
위원장 : 채의수(경북의대 내과); 간사 : 이지은(가톨릭의대 내과);
위원 : 송진호(가톨릭의대 방사선종양학과), 정승연(아주의대 방사선종양학과), 박소연(서울의대 병리과),
민선영(경희의대 외과), 김지선(울산의대 외과), 배수연(가톨릭의대 외과), 이지영(인제의대 영상의학과),
임승택(연세의대, 내과), 김민환(연세의대 내과), 서경진(서울의대, 내과), 이수이(동아의대 내과),
김지연(성균관의대 내과)
- ④ 제3소위원회 : 재발 및 전이성 유방암의 진료권고안 위원회
위원장 : 김한조(순천향의대 내과); 간사 : 원혜성(가톨릭의대 내과); 위원 : 심성훈(국립암센터 내과),
이종은(순천향의대 외과), 김연주(국립암센터 방사선종양학과), 정재호(울산의대 내과),
이대원(서울의대 내과), 김주원(고려의대 내과), 박소현(국립암센터 핵의학과)
- ⑤ 제4소위원회 : 유전성 유방암의 진료권고안 위원회
위원장 : 김성원(대림성모병원 외과); 간사 : 한상아(경희의대 외과); 위원 : 이정연(성균관의대 외과),
양예원(충북의대 내과), 유재민(성균관의대 외과), 박지수(연세의대 내과), 김주홍(일산병원 외과),
임명철(국립암센터 산부인과), 이봄이(대림성모병원 유전상담사),

(2) 초고 집필자

유방암 진료권고안 개정위원회 간사 및 위원

- (3) 동료전문가 검토 :** 한애리(연세의대 외과), 박경화(고려의대 내과), 강영준(가톨릭의대 외과), 김세현(서울의대 내과), 차윤진(연세의대 병리과), 이익재(연세의대 방사선종양학과), 조연아(연세의대 방사선종양학과), 채의수(경북의대 내과), 이지은(가톨릭의대 내과), 김한조(순천향의대 내과), 원혜성(가톨릭의대 내과), 김성원(대림성모병원 외과), 한상아(경희의대 외과)

(4) 한국유방암학회 사무국**2. 진료권고안의 목적과 범위****1) 진료권고안 사용 대상자**

권고안 사용 대상자는 한국에서 유방암환자를 진료하는 의사로 하였다.

2) 진료권고안이 다루는 인구집단

한국에서 유방암으로 진단된 남녀 모두를 포함한다.

3) 진료권고안 개발의 목적

유방암 환자를 진료하는 일선 진료 의사가 유방암 환자 또는 의심환자 및 발병 위험이 높을 것으로 예상되는 인구 집단을 진단 및 치료, 그리고 추적 평가 관찰하는데 도움을 주고자 하였다.

3. 개발의 엄격성**1) 권고안 개발 목적**

유방암 환자를 진료하는 일선 진료 의사가 유방암 환자 또는 유소견자 진료 시 진단 및 치료, 그리고 추적 평가에 관한 양질의 진료를 제공하는데 도움을 주고, 환자와 일반인에게 최선의 의학정보를 제공하여 최적의 진료를 받을 수 있게 하며, 환자와 의사간의 상호 이해를 높이며, 관련 의료인 뿐만 아니라 의과대학생, 전공의, 강사 등에게 최신의 지식을 습득하는데 도움을 주고자 하였다. 국내외 근거 문헌을 기반으로 우리나라 의료실정에 적합하고 임상적으로 널리 사용되도록 개발되었으며, 국내 유방암 치료의 수준을 향상시키며, 환자의 삶의 질을 개선하여 국민 보건 향상에 이바지하고자 하였다.

2) 권고안 개정 방법

제10차 유방암 진료권고안은 기존의 제9차 유방암 진료권고안과 NCCN guideline의 수용개작을 통해 개발되었다. 기존 진료권고안의 개정하기 위하여 권고안을 검색할 수 있는 검색원인 Pubmed, National Guideline Clearinghouse, Guideline International Network, Cochrane Library, Korean Guideline Clearinghouse, 진료권고안 권고안 정보센터를 검색하여 유방암과 관련된 모든 권고안을 검색하였다. 검색된 권고안은 주제별 4개의 소위원회에서 적절한 논의와 합의를 통해 권고안을 선정하였다. 선택된 권고안에서 핵심질문의 근거 수준이 Level I 혹은 Grade A로 일치하는 경우 각 권고안에서 제시한 근거를 그대로 수용하였으나, 본 권고안의 근거 수준과 권고수준을 일치하기 위해 근거 수준을 재평가하였으며, 최신성이 부족한 경우 추가검색을 실시하였다.

(1) 치료영역의 개발방법

① 문헌 검색:

검색용어는 각 실무위원에 의해 도출된 주제에 대해 최대한 문헌검색의 민감도를 높일 수 있는 검색전략을 적용하였다. 문헌검색은 제9차 진료권고안에 포함된 문헌을 포함하여 2022년 이내에 발표된 문헌들로 한정하였고, 일차 문헌과 체계적 고찰을 모두 검토 대상으로 하였다. 해외학회에서 발표된 내용들은 2022년 12월 San Antonio Breast Cancer Symposium에서의 내용까지 반영하기로 결정하였고 용어의 제한은 하지 않았으며, 연구설계를 무작위 대조군 연구와 체계적 문헌 고찰로 제한하였다. 잘 평가된 체계적 문헌고찰이 있는 경우, 이에 포함된 연구들의 근거표는 그대로 받아들이고, 이후 출간된 동일한 주제의 일차연구만을 추가적으로 포함시켜 동일한 방식으로 분석하였다.

② 문헌선택:

수집된 문헌은 주제별 4개의 소위원회의 전문가에 의해 개별적인 선택과정을 거쳤으며 소정의 선택 및 배제기준에 따라 문헌을 선택하였다. 선택된 문헌에 대한 타당성 평가를 위하여 체계적이고 일관된 평가 방법을 적용하였으며, 각 전문가에 의한 문헌선택에 이견이 있는 경우 소위원회 내 연구자의 합의과정을 거쳐 최종 대상 문헌을 선정하도록 하였다.

③ 문헌의 배제기준:

원칙적으로 연구설계상 무작위 대조군 연구가 아닌 문헌은 고찰하지 않았다. 그러나, 후향적 연구 혹은 관찰-대조군 연구라도 결과가 임상 진료에 의미가 있는 문헌들은 고찰에 포함시켰다. 연구대상자 중 악성 암 상종양이나 유방 림프종 등 상피 기원 유방암 이외의 질환을 가진 환자가 포함된 연구는 배제하였다. 추적 관찰 기간 및 연구대상수에 따른 별도의 배제는 시행하지 않았으며 언어는 배제하지 않았다.

④ 권고안 도출 방법:

치료의 각 권고 사항에 대해서는 주제별 소위원회의 일차 책임하에 1차 권고안을 만들었으며, 이후 운영 위원회의 검토와 한국유방암학회 회원이 참석한 공청회를 통해 검토를 받았다. 소위원회가 제안한 1차 권

고안 중 권고 강도에 대해 이견이 있는 경우 전체 참여팀원의 합의를 통해 권고 강도를 확정하였다.

⑤ 근거의 질:

최종 선정된 개별 문헌을 대상으로 코크란의 바이어스 평가도구를 이용하여 평가하였으며, 각 핵심질문에 대해서는 GRADE 방법론에 근거하여 평가하였다. 구체적으로 각 핵심 질문별로 개별 연구수행의 질, 근거의 일관성, 직접성, 정확성, 출판편향의 다섯 가지 항목을 평가하여 4단계의 근거 수준을 결정하였다. 근거 수준은 다음 표와 같다.

근거 수준(Level of Evidence : LE)의 정의	
Level 1	모든 무작위 대조시험(randomized controlled trial : RCT)을 체계적으로 검토(systemic review : SR) 하여 얻은 근거
Level 2	적절하게 고안된 하나 이상의 무작위 대조시험에서 얻은 근거
Level 3	잘 고안된 대조시험(controlled trial : CT) 에서 얻은 근거이거나, 다기관에서 시행한 코호트 또는 환자 대조연구에서 얻은 근거, 혹은 개입(intervention) 없이 연속적 연구에서 얻은 근거
Level 4	권위 있는 전문가의 임상경험에 기초한 의견이나, 전문가로 구성된 위원회에서 발표된 연구결과나 보고자료에서 얻은 근거

⑥ 권고의 강도:

권고의 강도는 바람직한 효과와 바람직하지 못한 효과의 균형, 근거의 질, 환자의 가치와 선호도에 대한 확신, 의료비용 및 자원배분을 고려하여 3단계의 권고 강도를 결정하였다. 권고의 강도는 다음 표와 같다.

권고 등급(Grade of Recommendation : GR)의 정의	
Grade A	최소 1 개 이상의 무작위 대조시험이 요구되며, 내용의 지속성(consistency)이 있는 경우
Grade B	잘 고안된 대조시험(CT)의 근거는 있으나, 무작위 대조시험(RCT)의 근거가 없는 경우
Grade C	권위 있는 전문가의 임상경험이나 전문가로 구성된 위원회에서 발표된 의견에 따른 경우

(2) 유관기관 인준

진료권고안 위원회에서 합의된 권고안을 토대로 작성된 진료권고안을 평가하였으며, 진료권고안에 참여한 유관학회의 해당 전문분야에 대해서 선택적으로 권고안의 내용, 배경 및 근거의 서술, 근거의 제시 등에 문제가 없는지를 전문가 자문회의를 통해 내부 평가하였다. 내부 평가를 통해 확정된 진료권고안을 관련분야 전문가 및 이해당사자들의 공청회를 거쳐 확정된 후 이를 토대로 최종 진료권고안서를 작성하였다.

3) 권고안 갱신 절차

2023-2025년 임기의 한국유방암학회 진료권고안위원회가 2023년 6월 구성되면, 제11차 진료권고안에 대한 갱신과 개정에 관한 논의가 검토될 것이다.

4. 진료권고안 보급 계획

1) 권고안 보급 대상

(1) 유관학회 및 단체

한국유방암학회, 대한외과학회, 대한종양내과학회, 대한항암요법연구회, 대한암학회, 대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한영상학회, 대한핵의학회, 대한성형외과학회, 대한의학회, 대한일반과개원의협의회, 대한간호협회

(2) 유관기관

건강보험심사평가원, 국민건강보험공단, 보건복지부, 질병관리본부, 국회도서관

(3) 강사, 전공의 및 수련의

2) 권고안 보급 방법

(1) 홈페이지 게재

- 한국유방암학회
- 근거창출임상연구국가사업단
- Korean CPG Clearing House

(2) 출판

(3) 배포

- 학술대회

5. 진료권고안 개정 작업

2021년 4월 제9차 한국유방암 진료권고안이 발표된 이후, 2023년 4월 제10차 한국유방암 진료권고안이 완성되었다.

10차 권고안의 개정 작업을 위하여 2021년 6월부터 새롭게 한국유방암학회의 진료권고안 위원회가 조직개편이 이루어 졌고, 다학제적 접근을 위하여 외과, 종양내과, 방사선 종양학과, 병리과, 영상의학과 등의 전문가가 진료권고안 위원회 조직개편에 참여하게 되었다.

본 권고안은 9차 진료권고안을 AGREE 방법을 통하여 평가한 후, 9차 권고안에 수정 보완하여 국내 실정에 맞게 작성하였고, 9차 권고안 이후에 발표된 결과를 반영하여, 최신지견을 포함하였다. 또한 2023년 2월 18일 시행한 컨센서스 미팅에서 논의된 내용을 반영하였다.

본 권고안은 진료권고안 위원회에서 개정 초안을 완성하였고, 운영회의를 통하여 전문가의 내부 검토가 이루어졌다. 개정 초안에 대한 전문가 의견수렴을 위해 진료권고안 위원회의 위원 및, 한국유방암학회 회원이 참석한 컨센서스 미팅을 2023년 2월 18일에 개최하였다. 컨센서스 미팅을 통하여 논란의 여지가 있는 주요 개정 안전에 대한 전문가 패널의 voting으로 의견을 확인하고 더불어 이에 대한 의견교환 및 이해 당사자 간의 의견을 조율하여 최종안에 반영하였다.

[권고안 개정 진행 일지]

2021-08-09	제1차 운영위원 회의
2021-10-18	제2차 운영위원 회의
2022-03-22	제3차 운영위원 회의
2022-04-11	제4차 운영위원 회의
2022-04-29	오프라인 운영위원 미팅 (GBCC)
2022-06-02	제6차 운영위원 회의
2022-07-08	진료권고안 운영위원회 워크숍
2022-08	각 소위원회 개별 미팅
2022-08-16	제7차 운영위원 회의
2022-12-23	제8차 운영위원 회의
2023-01	각 소위원회 개별 미팅
2023-01-20	제9차 운영위원 회의
2023-02-18	진료권고안 컨센서스 미팅 개최
2023-04-13	제10차 한국유방암 진료권고안 원고 초고 마감
2023-04-16	용어통일 작업 및 초안 재검토 완료
2023-04-23	원고 수정 보완
2023-04-30	최종본 출판 및 학회 보고

6. 진료권고안 개정의 갱신 절차

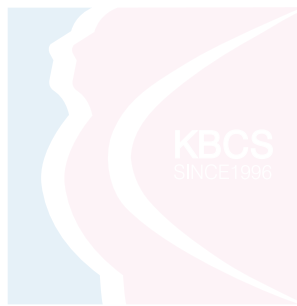
2023-2025년 임기의 한국유방암학회 진료권고안위원회가 2023년 6월 구성되면, 제11차 진료권고안에 대한 갱신과 개정에 관한 논의가 검토될 것이다. 2년 주기 갱신이 원칙이지만, 주요 외국 권고안 중 국내 진료에 영향을 미칠 정도의 큰 개정이 있으면 한국유방암 진료권고안에 이를 반영한다.

7. 편집의 독립성 및 재정 지원

본 진료권고안은 한국유방암학회의 진원에 의하여 이루어졌다.

진료권고안 개정 그룹 구성원들의 상충되는 이해관계나 잠재적인 이해관계는 없다.

본 진료권고안의 개정 과정에서 제약회사나 의료기구회사의 어떤 재정 후원도 받지 않았다.



2023 제10차 한국유방암 진료권고안

발행일 | 2023년 4월 27일

발행처 | 한국유방암학회

서울시 종로구 새문안로 92 광화문 오피시아빌딩 2024호

Tel : (02) 3461-6060

Fax: (02) 3461-6061
