대한외과학회지 : 제 73 권 제 3 호
Vol. 73, No. 3, September, 2007

□ 원 저 □

재발성 유방암 환자의 생존율 및 예후인자

계명대학교 의과대학 외과학교실

강 선 희

Survival from the First Recurrence and the Prognostic Factors of Patients with Recurrent Breast Cancer

Sun Hee Kang, M.D.

Purpose: Although significant advances in survival have been achieved with administering adjuvant treatments in patients with early breast carcinoma, patients with recurrent breast carcinoma usually die of their disease. There have been only a few reports on the prognostic factors of patients with recurrent disease.
Methods: Two hundred thirty nine patients were treated by this institute from 1987 to 2002. We excluded those patients who had distant metastasis within three months of primary surgery. Recurrences were diagnosed by the physical findings, image study and/or tissue biopsy. The analyzed parameters were age, the primary tumor size, the nodal status, the TNM stage, the operation method, the estrogen receptor status, the disease free interval and the site of recurrence. The univariate survival distributions were estimated by using the method of Kaplan and Meier and they were compared by using the log rank test. The potential prognostic factors were analyzed via multivariate analysis with using Cox's proportional hazard model.
Results: The median survival time from first relapse was 19.2 months and the 2 year survival rate from recurrence was 55.7%. Univariate analysis showed that patients with negative nodal involvement, an early disease stage, positivity for estrogen receptor, a long disease free interval and non-visceral site recurrence had significantly longer survival than the counterpart patients. Multivariate analysis showed that these factors were all independent factors with a similar relative risk, about 2.01 to 2.54.
Conclusion: Thought the number of patients included in this study is relative small, our data clearly show that an axillary lymph node status, stage, estrogen receptor positivity, a disease free interval and the metastatic site are closely associated with survival from the first recurrence. **(J Korean Surg Soc 2007;73:210-215)**

Key Words: Recurrent breast cancer, Survival, Prognostic factor
중심 단어: 재발성 유방암, 생존율, 예후인자

Department of Surgery, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

책임저자 : 강선희, 대구시 중구 동산동 194번지
㊞ 700-712, 계명대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-250-7322, Fax: 053-250-7322
E-mail: shkang9002@dsmc.or.kr
접수일 : 2007년 1월 21일, 게재승인일 : 2007년 5월 29일
본문의 요지는 2006년 대한외과학회 추계학술대회에서 구연 발표하였음.

서 론

유방암은 최근 국가적 차원의 홍보 및 선별검사로 상피내암을 비롯한 초기 암의 발견율을 높였으며 하루가 다르게 발전하는 분자 생물학적 연구와 다양한 보조적 치료 요법으로 초기 유방암의 치료 결과는 매우 빠르게 나아지고 있다. 그러나 림프절 전이가 없는 경우에도 약 20%는 10년 이내 재발할 수 있고 이러한 재발성 유방암은 완치가 불가능하여 이로 인해 사망하게 된다.(*1*) 과거 수 년 전부터 서구에서는 유방암에 의한 사망률이 암 사망률 1위를 차지하였으나 1990년 이후로는 조금씩 감소추세를 보이고 있다.(*2*) 반면, 국내 보건 복지부 암 등록 통계에 따르면 유방암 사망률은 6위에 불과하지만 과거에 비해 발생률이 급격히 증가함으로써 유방암에 의한 사망률은 꾸준히 증가하고 있다.(*3*)

재발성 유방암의 생존 기간은 1년에서 5년 이상까지 매우 다양하게 보고되고 있으며 평균 생존기간은 2년 정도인데(*1*) 전신 전이를 동반한 경우에도 10%에서는 10년 이상의 생존기간을 보고하기도 한다.(*4*)

이러한 생존기간에 영향을 주는 인자는 여러 보고를 통해 첫 수술 당시 림프절 침범의 상태, 종양의 크기, 호르몬 수용체의 발현 유무, 재발된 장소, 재발되기까지의 무병기간 등이 전통적으로 중요하며,(*4,5*) 그 외 연령, 전신 수행능력(performance status), 종양의 생물학적 인자 등이 알려져 있다.(*6-8*)

이에 본 연구는 단일 기관에서 유방암 환자의 장기 추적 조사 결과 재발된 이후의 생존율과 이에 영향을 주는 예후 인자를 단변량 및 다변량 분석 비교하였다.

방 법

1987년부터 2002년까지 본원에서 유방암으로 수술적 치료를 받은 환자들 중 재발로 진단받은 239명을 대상으로 하였다. 2004년 12월에 의무기록, 병리 기록 등을 후향적으로 조사하여 이학적 검사, 영상학적 소견, 조직검사를 기준으로 재발을 진단하였다. 첫 진단 시 원격 전이가 있거나, 수술 후 3개월 이내에 국소구역 및 전신 재발의 증거가 있는 경우는 제외하였으며 재발 후 생존율은 재발 이후부터 마지막 방문일 또는 사망일까지를 측정하였다. 분석에 포함된 예후인자들은 수술 당시의 연령, 종양의 크기, 전이된 액와 림프절의 개수, 병기, 에스트로겐 수용체의 유무, 수술 방법, 재발 장소, 무병 생존기간 등이다. 첫 치료 당시 폐경 유무를 기준으로 50세 이하와 이상의 두 연령군으로 구분하고, 병리 기록을 근거로 종양의 크기, 전이된 림프절의 개수를 파악하였으며, 병기의 분류는 2001년 AJCC (American Joint of Cancer Committee)에 기준하였다. 에스트로겐 수용체의 상태는 면역조직화학법을 이용하여 핵 염색이 10% 이상 될 때 양성으로 판단하였으며 10% 미만 핵염색이거나 세포질 염색의 경우는 음성으로 판단하였다. 무병 생존 기간은 24개월 미만과 24개월 이상으로 구분하였고 재발 장소는 내장성(visceral)과 비내장성(non visceral)으로 나누어 비 내장성 재발에는 국소구역 림프절, 흉벽, 반대측 유방, 뼈 전이를 포함시켰고, 내장성 재발에는 폐, 간, 뇌 및 기타 장기를 포함시켰다.

통계적 처리는 SPSS 12.0을 사용하여 Kaplan-Meier 방법과 log rank test로 검증하고 다변량 분석 및 상대 위험도의 측정에는 Cox proportional hazard model을 사용하였다.

결 과

1) 임상적 특징(Table 1)

모든 환자의 평균 연령은 49.7세이며 50세 이하가 139예(58.2%), 50세 이상이 100예(41.8%)였다. 종양의 크기는 2 cm 이하가 60예(25.1%), 2 cm에서 5 cm 이하가 144예(60.3%), 5 cm 이상이 35예(14.6%)였다. 첫 수술 시 림프절의 상태는 전이가 없는 경우가 60예(25.1%), 1개에서 3개의 전이를 보이는 경우는 67예(28.0%), 4개에서 9개가 41예(17.2%), 10개 이상이 69예(28.9%)였다. 병기에 따른 분포는 0기 4예(1.7%), 1기 23예(9.6%), 2기 95예(39.7%), 3기 117예(49.0%)로 진행성 유방암이 많았다. 수술 방법은 근치적 절제술 및 변형 근치 절제술을 포함한 유방 전 절제술이 216예(90.4%)이며, 유방 보존술을 시행한 경우도 23예(9.6%)

Table 1. Clinical characteristics of recurrent breast cancer patients

Characteristics	No. of patients (%)
Age (year)	n=239
≤50	139 (58.2)
>50	100 (41.8)
Size of primary tumor	n=239
≤2 cm	60 (25.1)
2～5 cm	144 (60.3)
>5 cm	35 (14.6)
No. positive LN	n=237
0	60 (25.1)
1～3	67 (28.0)
4～9	41 (17.2)
≥10	69 (28.9)
Stage	n=239
0	4 (1.7)
I	23 (9.6)
II	95 (39.7)
III	117 (49.0)
Initial operation method	n=239
Mastectomy	216 (90.4)
Breast conservation	23 (9.6)
Estrogen receptor	n=198
Negative	110 (55.6)
Positive	88 (44.4)
Disease free interval (months)	n=229
≤24	100 (43.7)
>24	129 (56.3)
Site of recurrence	n=238
Visceral	71 (29.4)
Non visceral	167 (70.6)
Adjuvant chemotherapy	n=221
Yes	195 (88.2)
No	26 (11.8)

있었다. 호르몬 수용체는 에스트로겐 수용체 양성이 88예(44.4%)이며 음성은 110예(55.6%)로 음성인 경우가 많았다. 재발 장소에 따른 분포는 내장성 전이가 71예(29.4%)를 차지하고 비내장성 전이가 167예(70.6%)를 차지하였다. 수술 후 보조적 항암 요법은 195예(88.2%)에서 시행되었다(Table 1). 술 후 보조적인 호르몬 요법을 받은 경우는 168예였는데 이는 과거 치료방법에서 호르몬 수용체 양성인 환자뿐만 아니라 음성인 경우에도 투여했기 때문이다. 또한 술 후 방사선 치료는 유방 보존술을 실시한 모든 환자에서 실시되었으나 림프절 4개 이상 전이를 보인 환자 중에서는 30예에서 실시되었다. 이는 본원에서 2001년부터 4개 이상 전이가 있는 유방 전절제술 환자에게 보조적인 방사선 치료를 실시했기 때문이다.

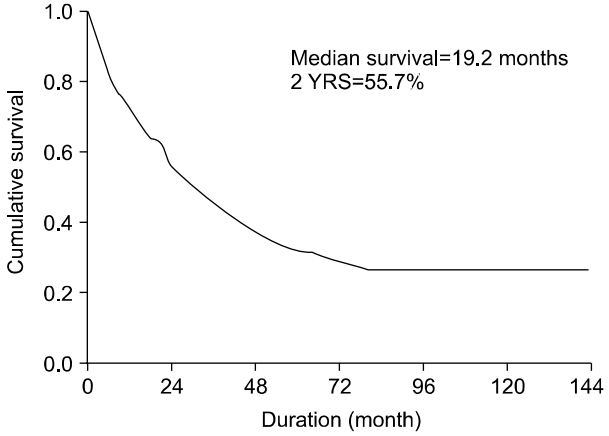

Fig. 1. Survival from recurrence in all patients.

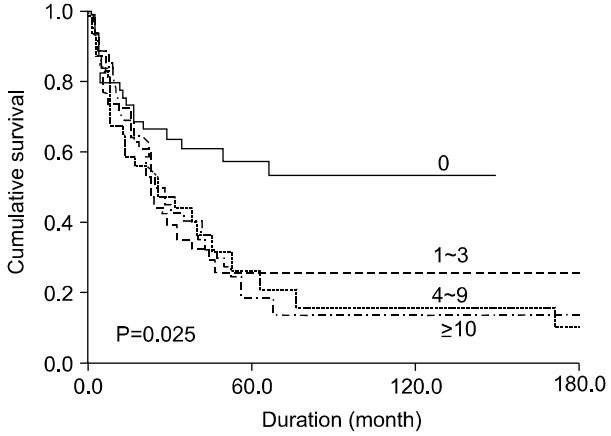

Fig. 2. Survival curve according to number of metastatic lymph-node.

Table 2. Median survival according to prognostic factors

Factors	n	Median survival (month)	P value
Age (year)			
≤50	139	26.4	0.229
>50	100	32.5	
Size of primary tumor (cm)			
≤2.0	56	38.7	0.405
2.0～5.0	134	28.5	
>5.0	33	22.9	
No. of positive LN			
0	58	88.8	0.025
1～3	63	23.3	
4～9	38	25.2	
≥10	66	25.5	
Stage			
I	23	66.1	0.032
II	89	29.8	
III	111	25.2	
Operation method			
Mastectomy	202	28.0	0.253
Breast conservation	23	41.7	
Estrogen receptor			
Negative	105	23.3	0.013
Positive	83	42.9	
Site of recurrence			
Nonvisceral	157	35.2	0.001
Visceral	63	14.1	
Disease free interval (months)			
≤24	93	14.8	0.000
>24	122	44.7	
Adjuvant chemotherapy			
Yes	195	29.2	0.622
No	26	23.4	

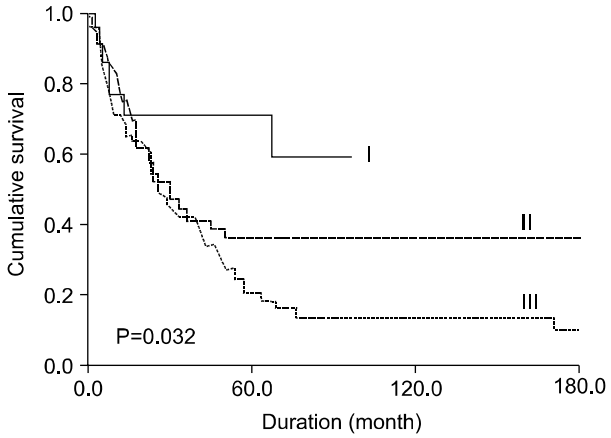

Fig. 3. Survival curve according to stage.

2) 생존율

전체 환자의 추적기간의 중앙값은 54.9개월(8～205개월)이며, 재발 환자 239예 중 유방암으로 사망한 경우는 132명(55.2%)이었다. 재발 후 생존기간의 중앙값은 19.2개월이며, 2년 생존율은 55.7%, 5년 생존율은 31.6%였다(Fig. 1). 모든 대상 환자는 재발 진단 후 전신 항암 화학 요법을 시작하고, 부위에 따라 방사선 치료를 실시하였는데 수술만으로 치료한 경우는 없었다. 재발되기까지의 무병 생존기간의 중앙값은 28.3개월이며, 24개월 미만인 경우가 100예(43.7%) 24개월 이상인 경우는 29예(56.3%)였다(Table 1). 단변량 분석 결과 재발 후 생존율에 영향을 주는 인자는 전이된 액와 림프절의 개수, 병기, 에스트로겐 수용체의 상태, 재발된 장소, 무병기간이었으며 연령, 종양의 크기, 수술 방법은 관계가 없었다(Table 2). 첫 수술 당시 림프절 침범이 없는 경우 중간 생존기간이 88.8개월인데 반해 4개 이상의 액와 림프절이 침범된 경우는 25.5개월로 매우 많은 차이를 보여 주

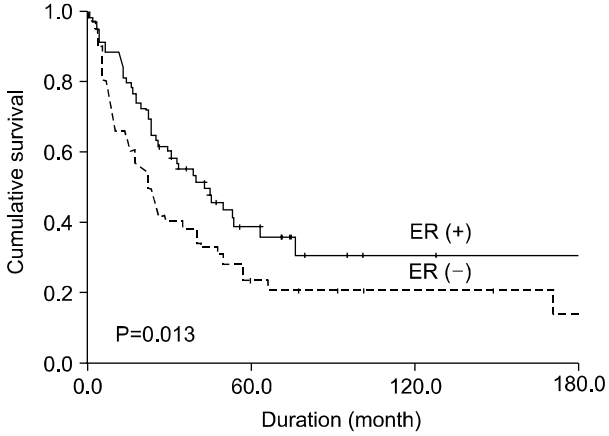

Fig. 4. Survival curve according to estrogen receptor status.

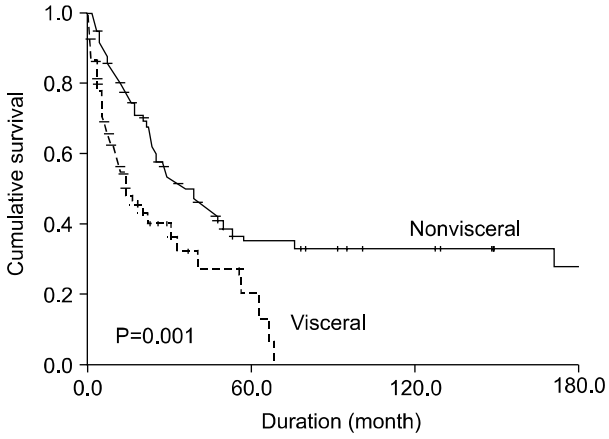

Fig. 5. Survival curve according to site of recurrence.

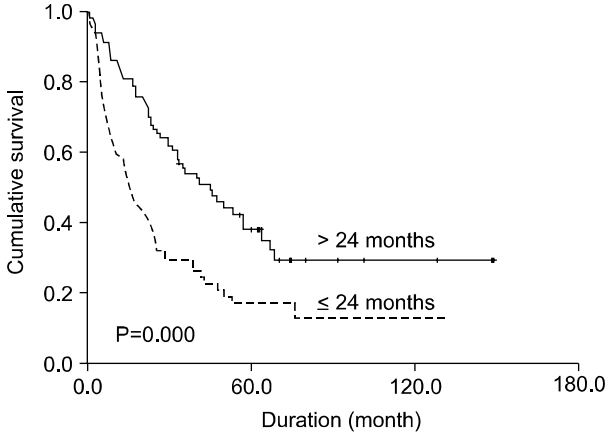

Fig. 6. Survival curve according to disease free interval.

었다(P=0.025)(Fig. 2). 유사한 결과로 TNM 병기에 따른 결과 진행성 유방암의 경우 더 나쁜 예후를 보여주었으나(P=0.032)(Fig. 3), 종양의 크기 단독 인자만으로는 생존 기간의 차이가 없었다(P=0.405). 에스트로겐 수용체가 발현된 경우 중앙 생존 기간은 42.9개월이며, 발현이 없었던 경우는 23.3개월로 통계적 의미 있는 차이를 보여 주었다(P=0.013)(Fig. 4). 재발된 장소는 비내장성 재발인 경우 35.2, 내장성 재발은 14.1개월이며(P=0.001)(Fig. 5) 무병 기간이 24개월 이상인 경우 44.7개월, 24개월 이하인 경우는 14.8개월로 무병기간이 긴 환자의 경우 생존기간이 더 길었다(P=0.000)(Fig. 6). 다변량 분석의 결과 단변량에서 통계적 의미가 있었던 전이된 액와 림프절의 수, 병기, 에스트로겐 수용체의 상태, 무병 기간, 전이된 장소 모두 독립인자로서 작용하였다. 전이된 액와 림프절의 수가 많을수록, 병기가 높을수록, 호르몬 수용체가 음성일수록, 무병기간이 짧을수록, 내장성 전이가 있는 경우 생존기간이 짧았으며 이들은 그렇지 않은 환자에 비해 약 2.0배 이상의 상대 위험도를 보였다(Table 3).

Table 3. Multivariate analysis of survival in recurrent breast cancer patients

Factors	Hazard ratio	95% confidence interval	P value
No. of positive LN			
0	1		
1～3	2.05	1.191～3.551	0.010
4～9	2.11	1.186～3.763	0.011
＞10	2.07	1.218～3.540	0.007
Stage			
I	1		
II	1.96	0.884～4.350	0.098
III	2.54	1.170～5.541	0.015
Estrogen receptor			
Positive	1		
Negative	1.62	1.100～2.405	0.015
Disease free interval (months)			
＞24	1		
≤24	2.178	1.527～3.107	0.000
Site of recurrence			
Nonvisceral	1		
Visceral	2.09	1.420～3.097	0.000

고 찰

우리나라 유방암의 발생률은 매우 빠른 속도로 증가하고 있으나 최근 초기 유방암이 차지하는 비율이 높아지고 새로운 약제의 많은 개발과 다양한 임상시험의 결과에 따라 유방암 환자의 생존율은 점점 더 향상되고 있다. 한국 중앙암 등록 사업과 한국 유방암 등록 사업에서 발표한 1993년부터 1997년까지의 생존율과 1997년부터 2002년까지의 생존율은 모든 병기에서 향상을 보여주었다.(9) 유럽의 보고에서는 전신 전이성 환자들만을 대상으로 중앙 생존기간을

비교한 결과 1983년에 17～18개월이었으나 1997년 이후에는 23～26개월로 증가하였다.(*10*)

유방암의 치료 후 재발에 대한 최근의 국내 보고에 의하면 0기를 포함한 1, 2, 3기 환자들 3,700명을 대상으로 47개월을 추적 조사한 결과 5년 내 재발률이 17.7%이며 10년 내 재발률이 23.4%였고 가장 재발의 위험이 높은 시기는 첫 치료 후 2～3년 사이였다. 이들은 병기별로 10년 재발률을 조사한 결과 0기에서도 9.1%가 재발하였으며 1기는 9.9%, 2기는 24.3%, 3기는 64.8%로 진행성 유방암일수록 재발의 위험도는 높았고, 재발이 되기까지의 기간 또한 짧았다.(*11*) Saphner 등의 보고에 의하면 첫 수술 시 림프절 전이가 없는 경우도 약 27%에서 5년 이내 재발하며 림프절 전이가 4개 이상인 경우는 80%가 5년 이내 재발하고 이들은 10년 이후에도 연간 5.1%의 재발 위험도를 보고하였다. 가장 재발의 위험이 높은 시기는 첫 치료 후 1～2년이며 5년 이후가 되면 점점 감소하여 12년까지 연간 약 4.3%로 떨어지게 된다.(*12*)

유방암의 첫 치료 후 재발률을 감소시키기 위하여 많은 유전자, 분자 생물학적 연구와 노력들이 진행되고, 약제에 의한 광범위한 임상적 결과들이 있지만 재발을 진단받은 환자들은 완치가 불가능하여 결국 이로 인해 사망하게 된다. 이들 재발성 유방암 환자의 예후는 매우 다양하게 보고되는데 대개 재발 후 2년 정도의 평균 생존기간을 보이고, 약 10%에서는 5년 이상이 생존율을 보고하기도 한다. 이러한 생존율의 차이는 전통적으로 무병기간, 재발 장소, 진단 당시의 액와 림프절의 침범 유무, 호르몬 수용체의 발현 유무 등이 예후인자로 알려져 있으며 최근에는 Her2/neu 유전자의 발현이 중요하게 작용한다.(*4*)

많은 보고에서 이러한 예후 인자들의 단변량 및 다변량 분석을 통해 유사한 결과들을 보여주고 있다. Howell 등(*13*)은 에스트로겐 수용체의 상태는 수술 후 생존율뿐 아니라 재발 후 생존율에서도 영향을 주는 인자였으나, 종양의 크기, 액와 림프절의 상태는 재발 후 생존율에는 차이가 없음을 보고하였다. Koenders 등(*14*)은 에스트로겐 수용체 발현 유무, 액와 림프절의 상태, 재발 장소 등을 병합하여 다변량 분석 결과 호르몬 수용체 음성인 경우 그렇지 않은 경우보다 약 2.0배의 나쁜 예후를 보여주었다. 본 연구에서도 첫 수술 당시 에스트로겐 수용체 발현이 없는 경우 생존 기간이 더 짧았으며 다변량 분석 결과 약 1.6배의 상대 위험도를 보였다. 그러나 Saphner 등(*12*)은 호르몬수용체에 따른 8년간의 추적 결과 에스트로겐 수용체가 음성인 경우 5년 이내 재발률이 높지만 그 이후에서는 오히려 에스트로겐 수용체 양성인 경우에 재발률이 더 높다고 보고하였다. 에스트로겐 수용체 양성인 경우 재발에 대한 위험도는 오랜 시간이 지나도 일정(constant)한 반면 에스트로겐 수용체 음성인 경우는 시간이 지날수록 감소하기 때문이라고 설명하였다. Kamby 등(*15*)은 뼈, 간 전이된 조직에서의 에스트로겐 수용체 상태보다도 원발 암 조직에서의 에스트로겐 수용체 상태가 재발률에 더 큰 영향을 준다고 보고하였다.

수술 당시 액와 림프절의 상태가 재발 이후에도 중요한 예후인자로 작용한다. Clark 등(*16*)은 액와 림프절이 침범되고 호르몬 수용체 발현이 없는 경우에 가장 악성도가 높고 숙주 방어기전이 약화를 시사하기 때문에 무병기간이 짧으며 재발 후 생존율이 불량하다고 설명하였다. Insa 등(*5*)은 다변량 분석을 통해 진단 당시 림프절의 침범이 없는 경우와 1～3개, 4～9개, 10개 이상의 군을 비교하였을 때 림프절 침범이 없는 경우보다 약 1.5～1.8배의 나쁜 생존율을 나타내었다. 그런데 Chang 등(*8*)은 수술 당시 림프절 침범이 있었던 환자만을 대상으로 하여 1～3개, 4～9개, 10개 이상 각 군별로 재발 후 생존율을 비교하였으나 이들의 차이는 통계적인 차이를 주지 못했다. 본 연구에서도 림프절 전이가 없는 경우보다 전이가 있는 경우에 생존기간이 짧았으며 4개 이상 전이를 보인 군과 1～3개의 전이를 보인 군 사이에서 생존 기간의 차이는 뚜렷하지 않았다.

여러 보고에서 재발 장소에 의한 생존율을 분석하였는데 크게 장기성과 비장기성으로 나누었다. Rabinovich 등(*6*)은 4기 유방암 환자에서 장기성 침범이 가장 나쁜 예후인자라 하였고 Insa 등(*5*)은 연부 조직, 뼈, 내장 기관(visceral organ)으로 구분하여 연부조직 재발이 가장 생존율이 좋았다. Vogel 등(*17*)에서도 연부조직 재발의 경우 중간 생존율이 47개월, 장기성 재발인 경우는 16개월로 많은 차이를 보였다. Solomayer 등(*18*)은 648명의 재발 환자를 뼈 전이와 장기 전이군으로 나누어 생존율을 비교하여 뼈에 재발한 군에서 약 71개월, 장기 재발군에서 약 48개월의 중앙 생존기간의 차이를 보여주었다. 이들은 뼈 전이군에서 에스트로겐 수용체 발현이 많고, 종양의 등급(grade)이 낮고 S기 분획(S phase fraction)이 더 낮기 때문이라고 설명하였다. Chang 등(*8*)은 다변량 분석에서 비내장성(nonvisceral)과 내장성(visceral) 전이로 나누어 내장성 전이에서 약 1.6배의 나쁜 생존율을 보고하였다. 본 연구에서도 국소 및 구역 재발, 뼈 전이 등의 비장기성 재발이 더 좋은 생존율을 보여주었으며 이는 다변량 분석 결과 약 2.0배의 상대 위험도를 보여 주었다.

재발 환자를 대상으로 한 국내 연구에서 첫 치료 후 재발되기까지의 무병기간은 약 24～27개월을 보이며,(*11,19*) 손 등(*20*)은 국소 및 구역 재발까지의 평균 기간은 25개월, 전신 전이까지의 평균기간은 26개월로 부위에 따른 무병기간의 차이는 없었다. 윤 등(*21*)은 전신전이 환자만을 대상으로 하여 2년 생존율이 41.5%였으며 5년 생존율도 19.5%를 보였다. 본 연구에서도 무병 생존기간의 중앙값은 28.3개월로 비슷한 결과를 보이고 최대 159개월에 재발된 경우도 있었다. 유방암의 첫 수술 후 재발되기까지의 무병 기간은 매우 중요한 예후인자이다. Vogel 등(*17*)은 무병기간을 2년 기준으로 나누어 2년 이후 재발한 군의 생존기간의 중앙값은

44개월이었으나 2년 이내 재발은 26개월에 불과하였다. Chang 등(8)은 무병기간을 1년 이내, 1년과 5년 사이, 5년 이후로 나누어 비교하였는데 5년 이후에 재발한 군의 생존율의 중앙값은 36.0개월이었으며 1년 이내 재발한 군의 중간 생존율은 14.3개월로 매우 많은 차이를 보였다. 본 연구에서도 2년 이후 재발한 환자의 중앙 생존 기간은 44.8개월이며 2년 이내 재발한 군은 14.8개월로 매우 많은 차이를 보이며 이들의 다변량 분석 결과 무병 기간이 24개월 이후인 군을 1로 기준하였을 때 24개월 이내 재발한 군은 약 2.17배의 위험도로 나쁜 예후를 보여주었다.

결 론

재발성 유방암 환자의 재발 후 생존기간은 약 19.2개월이며 2년 생존율이 약 55.7%이다. 이러한 생존율에 영향을 주는 인자는 수술 당시에 전이된 액와 림프절의 수, 병기, 호르몬 수용체의 상태, 재발된 장소, 무병 기간이며 이들은 각각 독립적인 예후인자이다. 한국인의 유방 구조가 서양인과는 매우 다르며 젊은 연령에서의 암 발생률이 많은 점을 감안하여 조기 진단을 통해 진행성 유방암의 발병률을 줄이고 수술 후 다양한 보조적인 요법을 통하여 무병기간을 연장해 준다면 재발성 유방암의 생존율은 한층 나아질 것으로 생각한다.

REFERENCES

1) Lee KM. Natural history of breast cancer. In: The Korean Breast Cancer Society. The Breast. 2nd ed. Seoul: Ilchokak; 2005. p.342-56.
2) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival:an overview of the randomized trials. Lancet 2005;365:1687-717.
3) Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea. Annual Report of the Central Cancer Registry in Korea (2000.1.~2000.12.). 2002.
4) Wood WC, Muss HB, Solin LJ, Olopade OI. Malignant tumors of the breast. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.1415-71.
5) Insa A, Lluch A. Prosper F, Marugan I, Agullo AM, Conde JG. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. Breast Cancer Res Treat 1999;56:67-78.
6) Rabinovich M, Vallejo C, Bianco A, Perez J, Machiavelli M, Leone B, et al. Development and validation of prognostic models in metastatic breast cancer: a GOCS study. Oncology 1992;49:188-95.
7) Falkson G, Holcroft C, Gelman RS, Tormey DC, Wolter JM, Cummings FJ. Ten year follow-up study of premenopausal women with metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 1995;13:1453-8.
8) Chang J, Clark GM, Allred DG, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Surivival of patients with metastatic breast carcinoma. Importance of prognostic markers of the primary tumor. Cancer 2003;97:545-53.
9) Ahn SH. Survival analysis of Korea breast cancer patients. 2006 Annual Meeting of Korean Breast Cancer Society. Korean J Breast Cancer 2006;9(Suppl 1):82-90.
10) Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. A retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. Cancer 2005;104:1742-50.
11) Son BH, Ahn SH, Kwak BS, Kim JK, Kim HJ, Hong SJ, et al. The recurrence rate, risk factors and recurrence patterns after surgery in 3,700 patients with operable breast cancer. Korean J Breast Cancer 2006;9:134-44.
12) Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence of breast cancer after primary therapy. J Clin Oncol 1996;14:2738-46.
13) Howell A, Barnes DM, Harland RN, Redford J, Bramwell VH, Wilkinson MJ, et al. Steroid-hormone receptors and survival after first relapse in breast cancer. Lancet 1984;1:588-91.
14) Koenders PG, Beex LV, Kloppenborg PW, Smals AG, Benraad TJ. The Breast Cancer Study Group. Human breast cancer: survival from first metastasis. Breast Cancer Res Treat 1992; 21:173-80.
15) Kamby C, Rasmussen BB, Kristensen B. Oestrogen receptor status of primary breast carcinomas and their metastases. Relation to pattern of spread and survival after recurrence. Br J Cancer 1989;60:252-7.
16) Clark GM, Sledge GW, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. J Clin Oncol 1987;5:55-61.
17) Vogel CL, Azevedo S, Hilsenbeck S, East DR, Ayub J. Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. Cancer 1992;70:129-35.
18) Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan Ch, Bastert G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. Breast Cancer Res Treat 2000;59:271-8.
19) Park KH, Kim SI, Ko SS, Park BW, Lee KS. The pattern of systemic failure and factors influencing on the outcome after distant metastasis in breast cancer. Korean J Breast Cancer 2003;6:109-16.
20) Son BH, Lee PC, Yoon HS, Kwak HS, Lee KC, Kim CS, et al. Patterns of locoregional and systemic failure after a mastectomy in breast cancer and risk factors predicting failure. J Korean Surg Soc 2000;59:305-12.
21) Yoon HS, Hong SH, Kang HJ, Xu X, Ahn SH. Survival analysis and its prognostic factors after distant relapse in breast cancer patients. J Korean Surg Soc 2003;64:101-8.