

ORIGINAL ARTICLE

침윤성 유방암의 보존술 이후 발생하는 국소 재발의 위험인자

이온복 · 이종원 · 김희정 · 임우성 · 박은화 · 이정선 · 손병호 · 공경엽¹ · 안승도² · 안세현울산대학교 의과대학 외과학교실 · ¹병리학교실 · ²방사선종양학교실

Risk Factors of Local Recurrence after Breast Conserving Therapy in Invasive Breast Cancer

On Vox Yi, Jong Won Lee, Hee Jung Kim, Woo Sung Lim, Eun Hwa Park, Jung Sun Lee, Byung Ho Son, Gyungyub Gong¹, Seung Do Ahn², Sei-Hyun AhnDepartments of Surgery, ¹Pathology, and ²Radiation Oncology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: Twenty-year follow-up results of two pioneering randomized controlled trials have demonstrated equal patient survival after mastectomy and breast conservation therapy. The use of breast conservation therapy has undoubtedly provided substantial progress towards a better quality of life for women with breast cancer. Outcomes of breast conservation therapy performed at Asan medical center were retrospectively reviewed and analyses were performed to determine significant risk factors of local recurrence. **Methods:** A total of 578 women with stage I, stage II or stage III breast cancer were treated with conservative surgery and radiation therapy between January 1997 and December 2002. Outcomes of local recurrence and survival were recorded. **Results:** During a median follow-up of 54.1 months, 21 patients (3.6%) developed local recurrence as first event and 10 patients (1.7%) developed regional recurrence and 19 patients (3.3%) developed systemic recurrence. Univariate analysis of the

prognostic factors determined that age ($p=0.005$), nuclear grade ($p=0.013$), estrogen receptor negativity ($p=0.008$), lymphovascular invasion ($p=0.009$), progesterone receptor negativity ($p=0.016$) and lack of hormone therapy ($p=0.005$) were statistically significant factors associated only with loco-regional recurrence. Results of multivariate analysis determined that lymphovascular invasion ($p=0.045$) strongly independent predictors for local recurrence. **Conclusion:** Age, nuclear grade, estrogen receptor negativity, lymphovascular invasion, progesterone receptor negativity and lack of hormone therapy were associated with local recurrence after Breast conserving surgery. The lymphovascular invasion was the strongest independent risk factors for local recurrence.

Key Words: Breast conserving surgery, Breast neoplasms, Local recurrence, Risk factor

중심단어: 유방 보존술, 유방암, 국소 재발, 위험인자

서론

조기 유방암에서 방사선 치료를 포함한 유방 보존술은 유방절제술과 비교하여 동등한 무병 생존율 및 전체 생존율을 보인다.(1,2)

책임저자: 안세현

138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1, 울산대학교 의과대학
서울아산병원 외과

Tel: 02-3010-3490, Fax: 02-472-9027

E-mail: ahnsh@amc.seoul.kr

접수일: 2009년 1월 13일 게재승인일: 2009년 10월 30일

이러한 생존율 면에서의 동등성과 함께 미용적 심리적 이점으로 인하여 조기 유방암의 표준치료로 유방 보존술과 수술 후 방사선 치료가 보편화 되었다. 우리나라에서도 점차 유방 보존술이 늘어나는 추세인데, 한국유방암학회의 유방암등록사업 자료에 의하면 1996년 18.7%이었던 유방 보존술은 2004년에는 41.9%로 증가되었고 병기에 따른 유방보존술의 비율을 2002년과 2004년을 비교하면 0기에서는 38.3%에서 51.7%로, 1기에서는 46.6%에서 55.0%로, 2기에서는 27.1%에서 37.3%로 증가하였다.(3,4)

유방 보존술이 증가하면서 유방 보존술 후 발생하는 국소 재발

(local recurrence)에 대한 관심도 증가하고 있다. 유방 보존술 후 발생한 국소 재발은 좋지 않은 예후의 지표로서의 의미를 지니는 것으로 알려져 있는데, (5) 유방 보존술 후 국소 재발이 발생한 환자는 전신 재발의 발생률이 더 높고 생존율도 감소하는 것으로 알려져 있다. (6-9) 현재까지 알려진 유방 보존술 이후의 국소 재발의 위험 인자들로는 젊은 연령, 절제 연의 암 침윤, 근접한 절제 연, 전신보조요법의 미시행, 림프 혈관성 침윤(lymphovascular invasion) 양성, extensive intraductal component (EIC) 양성, 액와부 림프절 전이 양성 등이 있다. (6,8,10) 그러나 연구들마다 그 결과가 상이하고 특히 국내 환자들을 대상으로 한 연구는 부족한 실정이다. (11-13) 따라서 유방보존술 후 국소 재발의 위험 인자를 규명하는 것은 유방암의 수술적 방법을 결정하는데 도움이 되며, 또한 수술 후 환자의 추적 관찰 및 치료 방침에 이용되어 전 반적인 유방암 환자의 치료 성적 향상에도 도움이 될 수 있다.

본 저자들은 1997년 1월부터 2002년 12월까지 유방 보존술을 시행한 환자들의 임상적 특징과 수술 후 추적 관찰을 통한 재발률을 비교 분석하여, 유방 보존술 후 발생하는 국소 재발의 위험인자를 밝혀 내고자 하였다.

방 법

1997년 1월부터 2002년 12월까지 6년간 서울아산병원에서 유방 보존술을 시행한 731명의 침윤성 유방암 환자 중에서 수술 후 방사선 치료를 시행 받지 않거나 추적관찰 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 578명을 대상으로 의무 기록지 및 조직 병리 보고서를 통해 환자의 연령, 종양의 크기, 종양의 개수, 호르몬수용체 유무, 종양의 핵 분화도, 병기, p53 및 HER2 발현 유무, 수술 후 보조치료 방법 등을 조사하였다. 수술 후 추적 관찰 결과는 의무기록지, 병원 전산화 시스템 및 전화를 이용하여 조사하였다.

국소 재발은 최초의 치료 후 동측 유방에 암이 다시 발생하는 경우로, 구역 재발은 최초의 치료 후 동측 액와부 림프절, 동측 쇄골 상부와 쇄골 하부 림프절, 동측 내유방 림프절에 암이 다시 발생한 경우로 정의하였다. 무병 생존기간은 유방 보존 수술을 시행한 날부터 재발이 확인된 날까지의 기간으로 정의하였고 재발이 관찰되지 않은 경우는 최종 외래 추적 날까지의 기간으로 정의하였다. 추적 기간 중 탈락한 경우는 추적 가능한 시점까지를 생존기간으로 계산 후 관찰 중단된 것으로 처리 하였다. 각 환자의 생존 여부

Table 1. Clinicopathologic characteristics (Total No.=578)

Variables	No. of patients	(%)	Variables	No. of patients	(%)
Age (yr)			EIC		
<35	56	9.7	-	326	56.4
≥35	522	90.3	+	118	20.4
Stage			Unknown	134	23.2
I	323	55.9	ER		
II	219	37.9	-	220	38.1
III	36	6.2	+	336	58.1
Tumor size (cm)			Unknown	22	3.8
≤2	420	72.7	PR		
>2	158	27.3	-	265	45.8
No. of tumor			+	291	51.4
1	534	92.4	Unknown	22	3.8
≥2	44	7.6	p53		
ALN meta			-	376	65.1
LN (+)	419	72.5	+	155	26.8
LN (-)	159	27.5	Unknown	47	8.1
LVI			HER2		
-	390	67.5	-	285	49.3
+	98	17.0	+	203	35.1
Unknown	90	15.5	Unknown	90	15.6
RM			Chemotherapy		
RM (-)	539	93.3	-	207	35.8
RM (+)	33	5.7	+	367	63.5
Unknown	6	1.0	Unknown	4	0.7
Histology grade			Hormone Therapy		
Gr1 or 2	303	52.4	-	189	32.7
Gr 3	216	37.4	+	384	66.4
Unknown	60	10.4	Unknown	5	0.9

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; ALN=axillary lymph node; RM=resection margin; LVI=lymphovascular invasion; EIC=extensive intraductal component.

는 의무 기록지 외에 우편과 전화를 통하여 별도로 추가 확인하였다. 수술 절제연의 암 침윤여부는 숙련된 병리와 의사의 도움으로 평가하였으며, 관내상피암 성분이 원발성 종양의 25% 이상인 경우 EIC 양성으로 하였다.

국소 재발의 위험 인자를 알아보기 위해서 전체 대상 환자 578명 중, 국소 및 구역 재발, 그리고 전신 전이 중 최초의 재발 형태가 국소 재발인 환자군 21명과 어떤 형태의 재발도 발생하지 않은 무

병 생존 환자군 528명을 대상으로 Chi-square 검정으로 단변량 검사를 시행하였고, 다변량 검사를 위해 로지스틱 회귀 분석을 이용하였다. 교차분석을 통해 확인된 위험인자에 대해서는 추적기간이라는 시간 인자를 고려하기 위해서 Kaplan-Meier법(log-rank test)으로 다시 그 유의성을 단변량 분석하였고, Cox's proportional hazards model을 이용하여 다변량 검사를 시행하였다. p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

Table 2. Univariate analysis of Risk factor for Local recurrence

Variables	LR (+) (%)	LR (-) (%)	HR (χ)	95% CI (χ)	p -value (χ)	p -value (log-rank)
All case	21 (3.6)	528 (91.3)				
Age (yr)						
<35	7 (13.2)	46 (86.8)	4.69	1.99-11.10	0.000	0.002
≥ 35	14 (2.8)	486 (97.2)				
Tumor size						
≤ 2 cm	14 (3.5)	391 (96.5)			0.460	0.845
>2 cm	7 (4.8)	138 (95.2)	1.40	0.57-3.39		
No. of tumor						
1	19 (3.7)	490 (96.3)			0.687	0.492
≥ 2	2 (5.0)	38 (95.0)	1.44	0.32-5.56		
ALN meta						
(+)	8 (5.6)	136 (94.4)	1.74	0.73-4.10	0.205	0.381
(-)	13 (3.2)	393 (96.8)				
LVI						
(+)	13 (7.5)	160 (92.5)	3.53	1.49-8.33	0.002	0.008
(-)	8 (2.1)	368 (97.9)				
RM						
(+)	1 (3.2)	30 (96.8)	0.826	0.12-5.95	0.871	0.975
(-)	20 (3.8)	495 (96.2)				
Histology grade						
Gr1 or 2	8 (2.7)	287 (97.3)			0.032	0.044
G3	13 (6.6)	184 (93.4)	2.43	1.03-5.75		
EIC						
(+)	5 (4.4)	108 (95.6)	1.39	0.48-3.97	0.543	0.325
(-)	10 (3.2)	303 (96.8)				
p53						
(+)	3 (2.1)	140 (97.9)			0.217	0.287
(-)	16 (4.4)	346 (95.6)	2.11	0.62-7.12		
HER2						
(+)	10 (5.3)	180 (94.7)	1.45	0.61-3.41	0.395	0.137
(-)	10 (3.6)	265 (96.4)				
ER						
(+)	5 (1.5)	321 (98.5)			0.001	0.007
(-)	15 (7.4)	188 (92.6)	4.82	1.78-13.06		
PR						
(+)	4 (1.4)	280 (98.6)			0.002	0.004
(-)	16 (6.5)	229 (93.5)	4.64	1.57-13.68		
Chemo Tx						
(+)	13 (3.8)	331 (96.2)			0.915	0.667
(-)	8 (4.0)	194 (96.0)	1.05	0.44-2.49		
Hormone Tx						
(+)	7 (1.9)	365 (98.1)	4.30	1.77-10.47	<0.001	0.006
(-)	14 (8.1)	159 (91.9)				

χ =chi-square test; LR=local recurrence; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; ALN=axillary node; RM=resection margin; LVI=lympho vascular invasion; EIC=extensive intraductal component.

결 과

대상 환자의 임상병리학적 특징

전체 578명의 환자들의 수술 받은 시점의 평균 연령은 44세(18-77세)였다. 종양 크기의 중앙값은 1.5 cm (0.1-5.3 cm)였다. 액와 림프절의 전이가 없는 경우는 422명(72.9%)이었고, 전이가 발견된 경우는 156명(27.1%)였다. 병기가 1기인 경우는 323명(55.8%), 2기는 219명(37.8%), 3기인 경우는 36명(6.4%)이었다. 종양이 한 개인 경우는 534명(92.2%), 에스트로겐 수용체 양성은 336명(58.0%), 프로게스테론 수용체 양성은 291명(50.3%)이었다. p53은 155명(26.8%)이 양성이고, HER2는 203명(35.1%)에서 양성이었다. 종양의 조직학적 분화도는 저등급(Grade 1 또는 2)인 경우가 303명(52.4%)이고 고등급(Grade 3)은 215명(37.4%)였다. 수술 후 578명의 환자 중 절제연을 확인할 수 없는 6명을 제외한 572명의 환자 중 절제연 암 침윤이 없는 경우는 539명(93.3%), 암의 국소 침윤이 있는 경우는 33명(5.7%)이었다. EIC 양성인 경우는 118명(20.4%)이었다. 조직검사상 림프 혈관성 침윤이 118명(20.4%)에서 존재했다(Tables 1, 2).

생존율과 재발양상

전체 578명의 평균 추적 관찰 기간의 중앙값은 54개월(12-112개월)이었다. 5년 생존율(overall survival)은 98.1%이었고, 5년 무병 생존율(disease free survival)은 90.3%였다.

전체 연구 대상 환자 578명 중 50명(8.7%)에서 국소 및 구역재발 혹은 전이 전이가 발생하였으며, 이들 중 첫 재발의 형태가 국소 재발인 경우는 21명(42%), 구역 재발인 경우가 10명(20%), 원격전이인 경우는 19명(38%)이었다.

유방 보존술 후 국소 재발의 위험인자 분석

528명의 무병 생존 환자군과 첫 재발의 형태가 국소 재발인 환자군 21명을 Chi-square검정으로 비교하였을 때, 국소 재발의 빈도는 35세 미만의 젊은 나이인 경우($p<0.001$), 고등급 조직학형인 경우($p=0.037$), 림프 혈관 침윤 양성인 경우($p=0.002$), 에스트로겐 수용체 음성인 경우($p=0.001$), 프로게스테론 수용체 음성인 경우($p=0.002$), 호르몬 치료를 시행하지 않은 경우($p<0.001$)에 유의하게 높았다(Table 2). Chi-square 검정에서 통계적으로 유의한 상기 위험 인자들에 대한 국소 재발 무병생존율을 Kaplan Meier method (log rank test)로 다시 분석하여도 그 유의성은 여전히 유지되었다(Figure 1). 전체적으로 화학 요법 시행 여부는 통계적으로 유의하지 않게 나왔으며, 병기에 따라 층화하여 분석하였을 때 화학 요법 시행 여부는 병기에 상관 없이 국소 재발과는 통계적으로 유의하지 않았다(1기 $p=0.651$, 2기 $p=0.135$, 3기 $p=0.850$). 림프 혈관성 침윤 양성인 경우($p=0.005$)와 35세 미만의 젊은 연령($p=0.044$)인 경우는 통계적으로 유의한 독립적인 국소 재발의 위험 인자였다(Table 3).

고 찰

본 연구에서는 35세 미만의 젊은 나이, 림프혈관성 침윤이 있는 경우, 에스트로겐 수용체 혹은 프로게스테론 수용체가 음성인 경우, 호르몬 치료를 하지 않는 경우, 조직학형으로 높은 등급을 갖는 경우가 유방 보존술 후 국소 재발의 유의한 위험인자로 나왔고 그 중 림프 혈관성 침윤과 35세 미만의 젊은 나이는 독립적인 위험 인자로 나타났다.

여러 연구들에서도 젊은 나이는 국소 재발의 위험 인자로 나타났다. 젊은 나이의 기준 값은 연구에 따라 35세, 40세, 45세, 50세

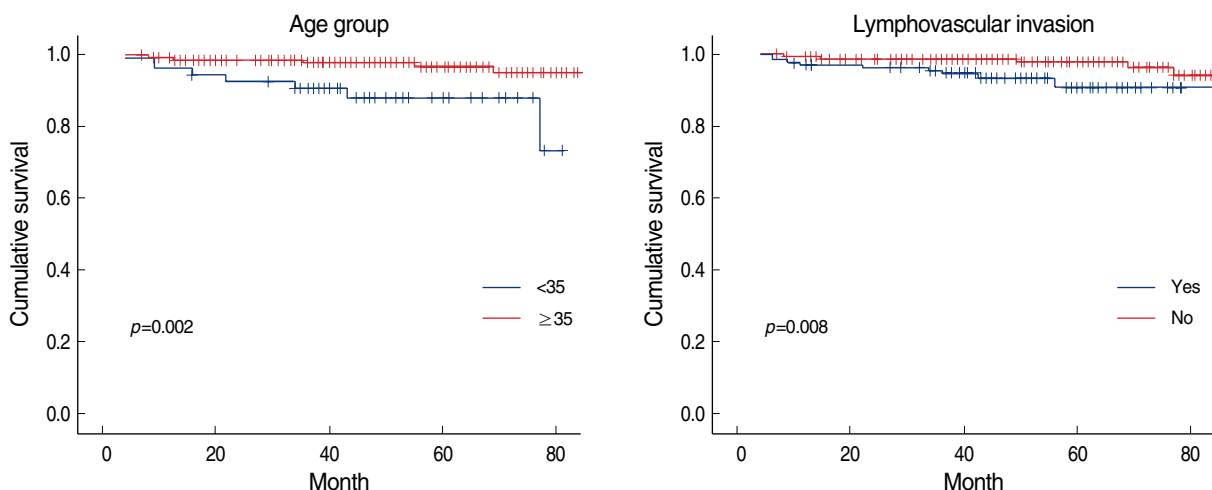


Figure 1. Disease free survival curve according to risk factor.

Table 3. Multivariate analysis of Risk factor for Local recurrence

Variables	Logistic			Cox's proportional hazards model		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Age (yr)						
<35	3.31	1.14-9.65	0.028	3.19	1.19-8.53	0.021
≥35						
LVI						
(+)	3.51	1.03-9.56	0.010	3.18	1.28-7.90	0.013
(-)						
Histology grade						
Gr1 or 2						
G3	1.58	0.41-6.13	0.506	1.26	0.47-3.39	0.644
ER						
(-)	2.07	0.34-12.44	0.429	1.94	0.44-8.52	0.380
(+)						
PR						
(-)	0.96	0.17-5.54	0.916	1.76	0.40-7.65	0.450
(+)						
Hormone therapy						
(-)	2.10	0.34-13.15	0.633	1.56	0.41-5.87	0.510
(+)						

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; LVI=lympho vascular invasion.

로 각 연구마다 달랐으나 연구들 모두 젊은 연령이 국소 재발의 위험 인자였다. (6-17) Touboul 등(8)의 연구에서는 환자의 젊은 나이는 EIC나 림프 혈관 침윤, 2 cm 이상의 종양 크기 등의 다른 위험 인자와도 연관되어 있어 독립적인 위험 인자는 아니었다. 우리 연구에서는 35세 미만의 젊은 환자가 유의한 국소 재발의 위험 인자로 나왔으며($p < 0.001$, $p = 0.003$), 여러 변수를 고려하였을 때 독립적인 위험 인자로 나타났다.

유방 보존술 후에 발생하는 국소 재발과 림프 혈관성 침윤과의 관계에 대하여 Locker 등(5)은 수술 후 첫 2년 내에 재발하는 암을 가진 환자의 24%에서 림프 혈관성 침윤이 나타나는 것으로 보고했다. 종양 주변의 림프혈관성 침윤과 국소 재발의 위험도 증가가 연관이 있다는 여러 보고들이 있다. (8,18,19) 본 연구에서도 림프혈관성 침윤이 다변량 분석에서도 통계적으로 유의한 독립적인 위험 인자로 나타났다.

액와 림프절 전이도 유방 보존술 후 국소 재발의 위험인자로 알려져 있다. (6) 그러나 Veronesi 등(20)은 액와 림프절의 전이는 국소 재발과 관련이 없고 전신전이에는 위험인자로 관여한다고 보고하였다. 본 연구에서도 액와 림프절 전이 여부는 국소재발과 통계학적으로 의미있는 관련성이 없었다($p = 0.441$). 하지만 다른 연구들과 같이(7,10) 본 연구에서도 전체 재발과 액와 림프절 전이의 관계는 통계적으로 유의하였다($p = 0.018$).

조직학적 등급과 국소 재발의 관계는 다양하게 보고되고 있다. Touboul 등(8)의 연구에서는 단변량 검사에서 조직학적으로 높

은 등급의 종양이 국소 재발과 연관된 것으로 나왔으나 다변량 검사에서는 통계학적으로 의미가 없었다. 1,081명의 환자를 대상으로 한 대규모 연구에서 Asa 등(21)은 조직학적 등급이 높을수록 전신 전이에 의한 재발은 증가하나 국소 재발과는 관련이 없는 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 단변량 검사에서 조직학적 등급을 비교한 결과 등급이 높을수록 국소 재발의 위험인자로 나타났다. 하지만 다변량 검사상에서는 유의하지 않은 것으로 나타났다.

많은 연구들에서 국소 재발의 중요한 위험 인자로 수술 시 절제연의 종양 침범을 꼽고 있다. 즉 절제면에 종양이 침범된 경우나 1 mm 미만의 근접한 절제연인 경우가 그렇지 않은 경우보다 더 국소 재발이 흔한 것으로 나타났다. (6,7,10) 하지만 본 연구에서 절제연에 암세포 침윤이 존재 하지 않는 경우와 국소적으로 존재하는 경우로 나누어 각 변수별로 재발률과 비교한 결과 통계적으로 유의하지 않았다. 우리의 연구와 비슷하게 Touboul 등(8)은 절제연의 침범이 조기 유방암에서는 국소 재발과의 관계가 통계학적으로 유의하지 않다고 보고하였다. 저자들은 절제 연이 침범되거나 근접했던 환자 모두 수술 후 방사선 치료를 시행했기 때문에 이런 결과가 나온 것으로 설명하였다. 본 연구의 경우 전체 578명의 환자 중에서 절제연이 침범 된 환자는 32명으로 수가 적고, 모든 환자에게 수술 후 방사선 치료를 시행했기 때문에 절제연의 침범이 국소 재발의 위험인자가 아닌 것으로 결과가 나온 것으로 생각된다.

본 연구에서는 단변량 분석에서 에스트로겐 수용체 혹은 프로

게스테론 수용체가 음성인 경우가 국소 재발의 위험 인자로 나타났다. 이 결과는 다변량 분석에서는 의미 없는 것으로 나타났다. 최근 발표된 3,799명의 환자를 대상으로 시행한 대규모의 연구에서는 에스트로겐 수용체 음성이 국소 재발과 구역 재발 후 사망률을 높이는 위험인자로 나타났다.(6) 에스트로겐 수용체 양성인 환자는 수술 후 항 호르몬 치료를 시행한다. 이러한 수용체 양성인 환자를 다른 치료 조건이 동일한 수용체 음성인 환자와 비교하면 사망률도 낮고 원격 전이 발생이 감소 하는 것으로 나타났다. 이 연구에서는 그 이유는 전신적인 호르몬 치료가 이러한 국소 재발이나 구역 재발 후 사망이나 전신 재발의 발생을 효과적으로 막아주기 때문이라고 설명하였다. 그러나 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체가 모두 음성인 환자 753명을 대상으로 시행한 최근의 다른 연구에서는 이런 환자군에서 국소 재발의 발생이 통계적으로 유의하게 증가하지 않는 것으로 보고 되기도 하였다.(18) 기존의 호르몬 수용체의 국소 재발의 위험인자로서의 상이한 결과에 대하여 본 연구에서는 호르몬 수용체 음성이 국소 재발에 유의한 위험 인자임을 확인할 수 있었다($p=0.002$). 또한 호르몬 치료를 시행한 것이 국소 재발을 유의하게 낮추는 것으로 나타났다는데 이는 Fisher 등(23)이 에스트로겐 수용체 양성인 환자에서 호르몬 치료의 시행이 국소 재발을 유의하게 낮춘다는 결과에 부합한다.

유방 보존술 후 발생하는 국소 재발은 전신 전이 발생과 관련이 있고 최종적으로 생존율을 감소시키는 것으로 알려지면서 국소 재발의 위험인자를 사전에 찾기 위한 여러 연구들이 보고되고 있다.(5-10, 15-23) 이와 같은 국소 재발의 위험 인자를 밝혀내려는 노력을 통하여, 유방 보존술을 시행하려는 환자를 국소 재발의 위험도에 따라 분류하고 유방 보존술을 그 위험도에 따라 선택적으로 적용하여 유방 보존술 후 발생하는 국소 재발을 최소화할 수 있을 것이다. 또한 유방 보존술을 시행한 국소 재발 고위험군 환자들은 수술 후 방사선 보조 치료를 강화하거나 보다 철저한 추적 검진을 시행하여 국소 재발을 최소화하고 조기에 발견하려는 노력이 필요할 것으로 생각된다.(19)

결 론

35세 미만의 젊은 나이, 림프혈관성 침윤이 있는 경우, 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체가 음성인 경우, 호르몬 치료를 하지 않는 경우, 조직학적으로 높은 등급을 갖는 경우가 유방 보존술 후 국소 재발의 유의한 위험인자로 나왔고, 이들 중 35세 미만의 젊은 나이와 림프혈관성 침윤 양성 소견은 독립적인 위험 인자였다. 따라서 35세 미만의 젊은 환자와 조직학적으로 림프혈관성 침윤 소견을 보이는 고위험군 환자는 유방 보존술 후 국소 재

발의 위험도를 고려해야 하며, 수술 방법 및 추후 방사선 치료 방법을 신중히 결정해야 할 것이다.

참고문헌

1. 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;347:1233-41.
2. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-50.
3. The Korean Breast Cancer Society. Survival analysis of Korean breast cancer patients diagnosed between 1993 and 2002 in Korea: a nationwide study of the cancer registry. *J Breast Cancer* 2006;9:214-29.
4. Son BH, Kwak BS, Kim JK, Kim HJ, Hong SJ, Lee JS, et al. Changing patterns in the clinical characteristics of Korean patients with breast cancer during the last 15 years. *Arch Surg* 2006;141:155-60.
5. Locker AP, Ellis IO, Morgan DA, Elston CW, Mitchell A, Blamey RW. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg* 1989;76:890-4.
6. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong JH, 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. *J Clin Oncol* 2009;27:2466-73.
7. Blichert-Toft M, Nielsen M, Durrant M, Moller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47:672-81.
8. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:25-38.
9. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:2399-405.
10. McCloskey SA, Botnick LE, Rose CM, Malcolm AW, Ozohan ML, Mena R, et al. Long-term outcomes after breast conservation therapy for early stage breast cancer in a community setting. *Breast J* 2006;12:

- 138-44.
11. Kim SI, Park BW, Lee KS. The impact of patient age upon locoregional and systemic failures after breast conservation therapy: comparison of the results from the groups above and below 35 years. *J Korean Breast Cancer Soc* 2001;4:68-73.
 12. Paik NS, Noh WC, Bang HY, Hwang DY, Choi DW, Lee JI, et al. Recurrence following breast conserving therapy. *J Korean Breast Cancer Soc* 2000;3:64-75.
 13. Kang SH, Chung KY, Kim YS, Kim JH. Disease free survival and prognostic factors for patients with breast conserving surgery. *J Korean Surg Soc* 2004;67:274-8.
 14. Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. *Cancer* 2004;100:2269-80.
 15. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjovall M, Fomander T, et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery: a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer* 2002;38:1860-70.
 16. Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, Bilous M, Ung O, Chua B, et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:1823-32.
 17. 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;366:2087-106.
 18. Freedman GM, Anderson PR, Li T, Nicolaou N. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation. *Cancer* 2009;115:946-51.
 19. Nuyten DS, Kreike B, Hart AA, Chi JT, Sneddon JB, Wessels LF, et al. Predicting a local recurrence after breast-conserving therapy by gene expression profiling. *Breast Cancer Res* 2006;8:R62.
 20. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:19-27.
 21. Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R, Gage I, Bornstein B, Hetelekidis S, et al. Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78:1426-31.
 22. Hanna WM, Kahn HJ, Chapman JA, Fish EB, Lickley HL, McCready DR. Pathologic characteristics of breast cancer that predict for local recurrence after lumpectomy alone. *Breast J* 1999;5:105-11.
 23. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-84.