

## ORIGINAL ARTICLE

한국인 유방 관상피내암의 재발에 영향을 미치는  
임상병리학적 특성과 인자김지선<sup>1</sup> · 문형곤<sup>1</sup> · 안수경<sup>1</sup> · 민준원<sup>2</sup> · 신희철<sup>1</sup> · 김한석<sup>1</sup> · 염차경<sup>1</sup> · 하성환<sup>3</sup> · 지의규<sup>3</sup> · 한원식<sup>1,4</sup> · 노동영<sup>1,4</sup><sup>1</sup>서울대학교 의과대학 외과학교실, <sup>2</sup>단국대학교 의과대학 외과학교실, <sup>3</sup>서울대학교 의과대학 방사선종양학교실,<sup>4</sup>서울대학교 암연구소Clinicopathological Characteristics and Factors Affecting Recurrence of Ductal Carcinoma *In Situ* in Korean WomenJi Sun Kim<sup>1</sup>, Hyeong-Gon Moon<sup>1</sup>, Soo Kyung Ahn<sup>1</sup>, Jun Won Min<sup>2</sup>, Hee Chul Shin<sup>1</sup>, Han Suk Kim<sup>1</sup>, Cha Kyung Yeom<sup>1</sup>, Sung Hwan Ha<sup>3</sup>, Eui Kyu Chie<sup>3</sup>, Wonshik Han<sup>1,4</sup>, Dong Young Noh<sup>1,4</sup><sup>1</sup>Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Department of Surgery, Dankook University College of Medicine, Cheonan; <sup>3</sup>Department of Radiation Oncology, <sup>4</sup>Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** As breast cancer screening becomes more popular in Korea, incidence of ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of breast has increased to more than 10% of all breast cancer diagnosed. We aimed to show the clinicopathological characteristics and factors affecting recurrence of DCIS in Korean women. **Methods:** We retrospectively reviewed 152 DCIS patients who underwent breast conserving surgery in Seoul National University Hospital between January 1995 and December 2005. **Results:** Mean age at diagnosis was 46.7 years (24 to 66 years). Mean follow up duration of the patients was 73.82 months (0.80 to 168.43 months). Recurrence of disease occurred in 19 (12.5%) patients: 2 in contralateral breast, 15 in ipsilateral breast, and 2 in axilla. One patient showed ipsilateral breast recur after excision of axillary metastasis. Eight (42.11%) of all recurrence was infiltrating ductal carcinoma and one of them showed bone metastasis

during follow up. In an multivariate analysis of factors affecting recurrence, younger age at diagnosis and omission of radiotherapy had significant association with recurrence ( $p=0.005$  and  $p=0.002$ , respectively). However, tumor size ( $p=0.862$ ), microinvasion ( $p=0.988$ ), histologic grade ( $p=0.157$ ), estrogen receptor status ( $p=0.401$ ) and resection margin status ( $p=0.112$ ) were not significantly correlated with recurrence. There was no breast cancer associated mortality. **Conclusion:** In this study, we found that the younger age at diagnosis and omission of adjuvant radiotherapy are independent predictors of recurrence in Korean DCIS patients.

Key Words: Age, Breast neoplasms, Ductal carcinoma *in situ*, Radiotherapy, Recurrence

중심단어: 나이, 유방신생물, 관상피내암, 방사선치료, 재발

## 책임저자: 한원식

110-744 서울시 종로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 외과학교실

Tel: 02-2072-1958, Fax: 02-766-3975

E-mail: hanw@snu.ac.kr

접수일: 2010년 7월 27일 게재승인일: 2010년 11월 2일

본 연구의 내용은 2010년 한국유방암학회 춘계학술대회에서 구연 발표되었음. 이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 기초연구사업 지원(2010-0004148) 및 서울대학교병원 일반연구과제 0420070310 (2007-4460)의 지원을 받아 수행된 것임.

## 서 론

유방 관상피내암(ductal carcinoma *in situ*)은 암세포가 기저막 이하 유방 실질 조직으로의 침투가 없는 비침습성 상태의 관유래암으로서, 1980년대 이전에는 수술 전 진단되는 경우가 거의 없었으나, 유방영상의 발전과 검진의 증가와 더불어 최근 급격히 증가하고 있으며 미국의 경우 전체 유방암 환자의 25% 정도를 차지

한다. (1-3) 국내의 자료에서도 1996년 전체 유방암의 4.2%였던 관상피내암이 2006년 9.6%로 10년간 두 배 이상 증가하였다. (4)

유방 관상피내암 중 얼마나 흔히, 그리고 얼마의 기간이 지나 침습성 유방암으로 발전하는지에 관한 자연경과는 아직 불분명하다. 관상피내암이 침습성 유방암의 전구 병변인지에 대한 여러 가설들이 제기되고 있으며 최근 Sontag과 Axelrod에 의한 평행(parallel) 모델이, 정상 유방세포-비정형적 유관 증식증-유방 관상피내암-침습성 유방암의 전형적인 선형(linear) 모델보다 여러 임상적인 증거와 더 부합한다는 연구들도 있다. (5-7) 평행 모델은 비교적 최근에 소개된 가설로서 유방 관상피내암과 침습성 유방암이 같은 전구세포에서 기원하지만 그 진행이 각 다른 시점에 시작되며 서로 다른 과정을 통해 진행된다고 추정하며, 이런 평행모델에 입각한 관상피내암의 발병에 관한 가설은 이 두 질병이 단순한 선형관계가 아님을 강조한다. (7,8)

침습성 유방암과는 달리 상피내암 환자에서는 가장 적절한 수술법과 보조치료 방법에 대한 원칙이 아직 확립되지 못한 면이 있으며, 그중 대표적인 것으로는 수술적 측면에서 감시림프절 생검술을 시행할 것인지에 관한 논란과 보조치료 측면에서 보조방사선/호르몬치료의 효용 및 대상자에 관한 논란을 꼽을 수 있다.

관상피내암의 치료 후 국소재발은 흔하지 않으나, 재발하는 경우 50% 정도에서 침습성 암으로 나타나며, 이러한 관상피내암의 재발을 예측할 수 있는 예후 인자에 대해서 많은 연구들이 있었다. (5,7) 국내에서도 관상피내암이 급격하게 증가하고 있으나 한국 여성에서 관상피내암의 치료 방법, 치료 후 경과에 대한 보고가 거의 없었고, 특히 재발에 영향을 미치는 인자에 대한 분석이 없었으므로 본 연구에서는 후향적 분석을 통하여 한국인에서 발생한 관상피내암의 재발과 관련된 임상 병리학적, 치료적 요인들을 밝혀보고자 하였다.

## 방 법

1995년 1월부터 2005년 12월까지 서울대학교병원 외과에서 유방암으로 수술받은 4,450명의 환자들 중 최종 병리조직검사상 관상피내암으로 보고된 환자가 총 381명이었고 이 중 유방보존술을 시행받은 152명의 환자를 대상으로 하였다. 의무기록을 바탕으로 진단 당시의 나이, 증상, 진단 방법, 유방촬영 및 초음파상의 크기 및 미세석회화 유무, 수술 방법과 감시림프절 절제 유무, 수술 후 방사선, 호르몬 등의 보조치료 시행 유무 등의 임상 특징을 분석하였으며 치료성과 미세침윤과의 관련성을 보고자 기질의 미세침윤(stromal microinvasion)을 보인 19명의 환자도 연구에 포함시켰다. 외과적 절제연의 평가는 Dunne 등(9)과 Neuschatz 등(10)의 연구에서 발표되었던 내용을 근거로 하여 2 mm를 경계

로 clear과 close로 나누어 분석하였다. Pinder 등(11)이 UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR)/ANZ trial에서 발표한 내용을 근거로 하여 조직학적 등급(histologic grade)을 high grade과 low/intermediate grade 두 군으로 나누어 분석하였다. 10 고배율시야당 10% 이상의 핵에서 염색된 경우에 호르몬 수용체 양성으로 정의하였고, 면역염색검 사상 HER2 막단백질의 발현이 3+인 경우를 HER2 양성으로 정의하였다. (12) 병리조직 검사 소견을 통해 림프절 전이율, 크기, 조직형, 분화도, 호르몬 수용체 상태 등을 비교 분석하였고 재발을 보인 증례들에서도 위의 인자들과 더불어 재발까지의 기간 및 첫 수술 후 보조 치료의 유무와 그 조직학적 특징에 초점을 두고 분석하였다. 수술 후 경과관찰 중 발견된 유방의 병변에 대해 병리적으로 상피내암이나 침윤성 유방암으로 확인된 병변을 재발로 정의하였다.

재발군과 재발하지 않은 군 간의 각 인자별 비교는  $\chi^2$  방법으로, 연속변수의 경우 Student's t-test로 검정하였고  $p$  값이 0.05 이하일 경우 유의하다고 정의하였다. 다변량분석은 Cox proportional analysis를 사용하였고 Kaplan-Meier 방법으로 생존분석을 시행하였다.

## 결 과

전체 152명의 환자들의 진단 당시의 평균 나이는 46.7세(24-66세)로 평균 추적 관찰기간은 73.82개월(0.8-168.4개월)이었다(Table 1). 87명(57.2%)에서 수술 후 보조적 방사선치료를 시행하였고 66명(43.42%)에서 호르몬치료를 시행하였다. 최종 조직검사상 19명(12.5%)에서 미세침윤이 발견되었고 128명(84.2%)에서 clear surgical margin이 확보되었다. 전체 152명 중 19명(12.5%)에서 재발이 발생하였고 이 중 2명은 반대측 유방에서, 15명은 환측 유방에서, 2명은 액와 림프절에서 재발하였고 액와 림프절에서 재발한 한 명은 이후 동측 유방에서도 재발성 병변이 확인되었다(Table 2). 재발까지의 평균 기간은 37.9 (13.1-144.9) 개월이었다. 총 8명(42.11%)에서 침습성 유방암의 형태로 재발하였고 이 중 한 명은 재발의 진단 당시 골전이를 동반하였다. 9명(47.37%)의 환자는 관상피내암으로 재발하였으며 2명(10.53%)은 액와림프절에 전이로 재발하였고, 이 중 한 명은 액와 림프절 절제 28개월 후 동측 유방암에 침습성 유방암으로 재발 보여 전 절제 시행하였다.

재발에 영향을 미치는 인자에 대한 Kaplan-Meier 분석에서, 재발군에서 비재발군에 비해 진단 당시의 평균 연령이 통계적으로 유의하게 더 낮았다. 종양의 크기, 근접 절제연, 미세침윤성 여부, 조직학적 등급, 방사선치료, 호르몬수용체 여부, HER2 과증

Table 1. Patients characteristics

Variable	Mean ± SD	n (%)
Tumor size (cm)	2.15 ± 1.6	
Age (yr)	46.7 ± 8.7	
Recurrence		
Disease-free		133 (87.5)
Recurrence		19 (12.5)
Margin status		
Clear resection margin		128 (84.2)
Close resection margin		23 (15.1)
Unknown		1 (0.7)
Axillary management		
Not assessed		80 (52.6)
Axillary lymph node dissection	Sentinel node biopsy	47 (30.9)
Sentinel node biopsy		25 (16.5)
Radiotherapy		
Done		87 (57.2)
Not done		63 (41.4)
Unknown		2 (1.3)
Hormonal therapy		
Done		66 (43.4)
Not done		84 (55.3)
Unknown		
Final diagnosis		2 (1.3)
<i>In situ</i> tumors		133 (87.5)
Microinvasive tumors		19 (12.5)
Histologic subtype		
Comedo		8 (5.3)
Cribriform		2 (1.3)
Papillary		13 (8.6)
Solid		1 (0.7)
Mixed		35 (23.0)
Non-comedo		36 (23.7)
Not specified		57 (37.5)
Grade		
High		83 (54.6)
Low (low+intermediate)		48 (31.6)
Unknown		21 (13.8)
Estrogen receptor		
ER positive		81 (53.3)
ER negative		32 (21.1)
Unknown		39 (25.7)
HER2		
HER2 negative		82 (53.9)
HER2 positive		27 (17.8)
Unknown		43 (28.3)
p53		
Negative (<25%)		84 (55.3)
Positive (>25%)		21 (13.8)
Unknown		47 (30.9)
Bcl2		
Negative		26 (17.1)
Positive		75 (49.3)
Unknown		51 (33.6)

Table 2. Characteristics of primary and recurred tumor in 19 patients with recurrence

Variable	No. of XRT* (n=8)	No. of No-XRT (n=11)
Primary tumor		
Duration (mo), Mean ± SD	42 ± 24.2	53.2 ± 41.8
Tumor size (cm), Mean ± SD	1.7 ± 1.7	1.7 ± 1.4
Age (yr), Mean ± SD	41 ± 12.3	41.91 ± 8.6
Margin status		
Clear resection margin	6	8
Close resection margin	2	2
Unknown	0	1
Grade		
High	5	0
Low (low and intermediate)	2	8
Unknown	1	3
Recurrent tumor		
Recurred site		
Ipsilateral breast	5	11
Contralateral breast	1	0
Ipsilateral axilla	2	0
Operation		
Mastectomy	1	7
Breast conserving surgery	5	4
Axillary lymph node dissection	2	0
Pathology		
<i>In situ</i> tumors	3	5
Microinvasive tumors	1	0
Invasive carcinoma	4	6

XRT=external radiotherapy.

\*Adjuvant radiotherapy after the primary surgery of ductal carcinoma *in situ*.

폭 여부 등은 단변량 분석에서 재발과 유의한 관련성이 없었다 (Table 3). 보조적 호르몬치료 여부는 전체 환자에서는 재발과 관련이 없는 것으로 분석되었으나, 호르몬수용체 양성인 81명을 대상으로 분석하였을 때 보조적 호르몬치료군에서 유의하게 낮은 재발을 보였다( $p=0.028$ ).

Cox proportional regression analysis를 이용한 다변량분석에서도 진단 시의 나이는 재발에 영향을 미치는 유의한 인자로 분석되었다( $p<0.001$ ). 종양의 크기나, 조직학적 등급, 외과적 근접 절제연 등은 유의하지 않았다. 한편, 단변량분석에서 통계적 유의성을 보이지 않았던 방사선치료 여부는 다변량분석에서 유의하여, 방사선치료를 한 경우 재발의 위험이 낮았다( $p=0.001$ ) (Table 4).

## 고 찰

유방 관상피내암의 치료 후 전신적 전이는 매우 발생이 낮으며

**Table 3.** Univariate analysis on factors affecting recurrence

	Disease-free (n=133)	Recurred (n=19)	p-value
Mean tumor size (cm)	2.14 ± 1.60	2.20 ± 1.45	0.913
Mean age (yr)	47.5 ± 8.33	41.5 ± 9.97	0.005
Margin status			
Clear	114 (89.1)	14 (10.9)	0.481
Close	19 (82.6)	4 (17.4)	
Radiotherapy			
Done	80 (92.0)	7 (8.0)	0.051
Not done	51 (81.0)	12 (19.0)	
Hormonal therapy			
Done	58 (87.9)	8 (12.1)	1
Not done	73 (86.9)	11 (13.1)	
Grade			
High	43 (89.6)	5 (10.4)	1
Low	73 (88.0)	10 (12.0)	
Estrogen receptor			
Positive	69 (85.2)	12 (14.8)	1
Negative	28 (87.5)	4 (12.5)	
HER2			
Negative	73 (89.0)	9 (11.0)	0.329
Positive	22 (81.5)	5 (18.5)	
Microinvasion			
Absent	115 (86.5)	18 (13.5)	0.47
Present	18 (94.7)	1 (5.3)	
HRT in hormone-responsive tumors*			
Done	55 (90.2)	6 (9.8)	0.028
Not done	14 (70.0)	6 (30.0)	

HRT=hormonal therapy.

Values are presented as mean ± SD or number (%).

\*Analyzed in 81 patients with estrogen receptor-positive tumors.

사망률 또한 낮기 때문에 대부분의 연구에서 관찰하는 일차적인 결과는 관상피내암과 침습성 유방암을 포함한 국소 재발이다. (1) 유방 관상피내암의 유방 전절제술 후 국소 재발은 1% 이하, 유방 보존술 후에는 30%까지 보고된 바 있으며 국소재발의 50% 가량이 침습성으로 재발한다. (13) 재발에 영향을 주는 인자로 진단 당시의 나이, 인종, 종양 크기, 조직분화도, 면포성 괴사, 절제연의 거리 등이 보고되었으며, 재발 예측인자를 점수화한 Van Nuys Prognostic Index가 제시되기도 하였다. (14)

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NASBP) B-24 무작위 전향적 연구의 결과를 살펴보면 49세 이하 집단에서 50세 이상에 비해 재발이 유의하게 많으며, Tamoxifen의 투여는 재발률을 각 연령군에서 38%, 22% 감소시키는 것으로 되어 있다. (15) 또 다른 무작위 연구인 European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) 10853 결과에서도 40세 이하의 연령군에서 두 배 이상 재발이 많았다. (16)

**Table 4.** Multivariate analysis on factors affecting recurrence

	p-value	HR	95% CI for HR	
			Lower limit	Upper limit
Close resection margin	0.107	4.884	0.708	33.684
Adjuvant radiotherapy not done	0.007	10.335	1.874	57.001
Adjuvant hormonal therapy not done	0.514	0.523	0.074	3.671
Tumor size	0.572	0.825	0.424	1.607
High histologic grade	0.534	1.710	0.315	9.281
Estrogen receptor negative	0.329	2.867	0.347	23.719
Age	0.000	0.835	0.758	0.921

HR=hazard ratio; CI=confidence interval.

본 연구에서도 진단 당시의 연령이 국소재발에 영향을 주는 유의한 인자로 분석되었으며 45세 기준으로 두 군 간의 무재발 생존율 비교에서 유의한 차이를 보였다. 젊은 연령에서 재발이 많은 이유로서 높은 핵 등급, 면포성 괴사, 낮은 호르몬 수용체 발현 등이 젊은 연령의 관상피내암의 특징으로 거론되고 있으나, 본 연구에서는 연령과 이런 인자들 간에 유의한 연관성이 보이지 않았다. (17)

유방 조직은 육안으로 확인되는 특별한 구역, 구획이 없기 때문에 간이나 폐에서의 열절제술 등의 개념이 성립될 수 없으며, 침습성 유방암이나 관상피내암의 수술 시에 어느 정도의 절제연의 확보가 필요한가라는 의문이 지속적으로 제기되어 왔다. (18) von Smitten (18)은 침습성 유방암의 경우 5 mm 이상, 유방 관상피내암의 경우 1 cm 이상의 절제연을 주장하였고, Dunne 등 (9)은 2 mm의 절제연이 적합함을 주장하였다. 많은 연구에도 불구하고 적절한 절제연의 거리에 대한 명확한 지침은 현재까지 없다. (19) Luini 등 (19)은 이러한 다양한 결과는 환자 선별의 문제 및 수술, 병리조직 판독의 기술적 문제와 연관되어 있다고 하였고, Thomas 등 (20)은 유방 보존술 시 적절한 절제연의 확보를 위해 영상, 외과, 병리과 등 각 전문분야의 팀워크가 필요할 것이라고 주장하였다. 최근 유방암의 수술 전 MRI 시행에 대한 논란이 대두되고 있는 것도 같은 맥락이다. (7, 21) 본 연구에서는 2 mm를 근접 절제연의 경계로 삼아 분석하였고 단변량 및 다변량 분석 모두에서 절제연의 거리와 재발과의 유의한 연관성은 보이지 않았다.

유방 관상피내암에서 유방보존술 후 방사선치료의 효과에 관한 네 개의 무작위 연구(NASBP B-17, EORTC10853, UKCCCR, SweDCIS)에서 방사선치료는 동측 유방 내 재발을 약 50-60% 감소시키는 효과가 있었다. (22) 이들 무작위 연구 결과에 따르면 관상피내암의 유방 보존술 후 방사선 치료는 비침습성과 침습성 재발을 모두 같은 정도로 감소시킨다. (1, 23) 본 연구에서 단변량

분석에서는 국소재발과 방사선치료와의 유의한 연관성이 보이지 않았으나( $p=0.051$ ) 다변량분석에서는 유의한 결과를 보였다( $p=0.002$ ). 비슷한 맥락에서 최근 모든 관상피내암 환자에서 과연 방사선 치료를 하는 것이 과잉이지 않은가라는 문제제기가 되고 있으며(24) 이에 대해 Bijker 등(16)은 경계연이 가깝거나 포함 되었을 경우, 40세 이하의 젊은 연령, 증상을 동반한 경우, 높은 핵분화도 및 comedo 괴사 등의 국소 재발의 고위험군 환자에서 보조적 방사선 요법을 시행해야 할 것이라고 주장하였다. 또한 Bartelink 등(25)은 15 mm 이하의 작은 종양일 경우, 괴사를 동반하지 않는 저등급의 관상피내암의 경우, 모든 방향에서 절제 연이 1 cm 이상 확보된 경우, 환자가 고령이거나 동반된 질환이 있는 경우 방사선치료를 통해 얻을 수 있는 이득이 적을 것이며 다른 합병증의 가능성을 고려하였을 때 생략될 수 있을 것이라고 발표한 바 있다.

유방 관상피내암은 침습성 종양으로 혈관 및 림프계를 침범할 수 없기 때문에 이론상 순수한 유방 관상피내암은 국소림프절 전이가 있을 수 없으며 액와 림프절 청소술의 대상이 되지 않는다.(26) Intra 등(27)은 854명의 유방 관상피내암 환자를 대상으로 한 연구에서 전체 환자 중 1.4%에서만 감시림프절에 전이가 있었으며 그 중 반 이상이 미세전이였고, 감시림프절 이외에 다른 림프절에 전이가 있는 경우는 없었음을 보고하였다. Morrow(28)는 5-10%에서 림프부종이나 감각이상 등의 합병증을 유발하는 감시 림프절 생검술을 모든 유방 관상피내암 환자에서 시행하는 것은 적절하지 않다고 주장하였다. 본 연구에서 원발성 관상피내암이 림프절 전이를 보인 환자는 없었다.

호르몬 수용체 양성인 침습성 유방암 환자에서 호르몬 치료의 효과는 여러 연구를 통해 입증된 바 있으나 유방 관상피내암에서는 아직 논란이 있다.(29) NSABP B-24 연구에서는 보존술과 수술 후 방사선치료를 받은 관상피내암에서 국소재발을 50% 감소시키는 효과가 있었다. 본 연구에서의 관찰 결과 전체 환자군에서는 호르몬치료가 국소 재발을 낮추지 않으나 에스트로겐 수용체 양성인 경우 타목시펜 치료군에서 재발의 위험이 유의하게 낮았다.

## 결론

본 연구에서는 5년 이상 추적 관찰한 152명의 한국인 유방 관상피내암의 유방보존술 후 임상경과를 분석하였다. 젊은 연령에서 국소재발이 더 많은 것으로 나타나, 이는 젊은 연령의 관상피내암의 치료에 있어서 수술방법이나 절제 범위의 결정에 있어서 더 신중해야 함을 시사하고 있다. 또한 서양의 대규모 임상시험의 결과와 마찬가지로 국소절제 후에 방사선치료를 하지 않은 경우,

그리고 에스트로겐 수용체 양성이면서 타목시펜 치료를 하지 않은 경우 재발률이 높은 것을 알 수 있었다. 이러한 결과는 상대적으로 유방암의 발생률이 낮은 한국인에서도 관상피내암의 유방보존술 후에 적극적인 방사선치료와 호르몬치료가 필요함을 보여주는 것이다.

## 참고문헌

1. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:170-8.
2. Frykberg E. An overview of the history and epidemiology of ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 1997;3:227-31.
3. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, Hahn SM, Lee CN, Millon-Underwood S, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: diagnosis and management of ductal carcinoma in situ September 22-24, 2009. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:161-9.
4. Ko SS. Chronological changing patterns of clinical characteristics of Korean breast cancer patients during 10 years (1996-2006) using nationwide breast cancer registration on-line program: biannual update. *J Surg Oncol* 2008;98:318-23.
5. Sontag L, Axelrod DE. Evaluation of pathways for progression of heterogeneous breast tumors. *J Theor Biol* 2005;232:179-89.
6. Lee HD, Kim DY, Choi JW, Park BW, Jung WH, Oh KK. Clinicopathological analysis of ductal carcinoma in situ (DCIS) and ductal carcinoma in situ with microinvasion. *J Korean Surg Soc* 2001;60:495-500.
7. Kuerer HM, Albarracin CT, Yang WT, Cardiff RD, Brewster AM, Symmans WF, et al. Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field. *J Clin Oncol* 2009;27:279-88.
8. Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM, et al. Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clin Cancer Res* 2008;14:370-8.
9. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27:1615-20.
10. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Steinhoff M, Safaai H, Yunes M, Landa M, et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2002;94:1917-24.
11. Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, Cuzick J, Forbes JF, Bishop H, et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction

- of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. *Br J Cancer* 2010;103:94-100.
12. Rhee J, Han SW, Oh DY, Kim JH, Im SA, Han W, et al. The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:307.
  13. Shah DN, Vapiwala N, Solin LJ. Outcomes after breast conservation treatment with radiation in women with ductal carcinoma in situ and prior nonbreast malignancy. *Breast J* 2009;15:649-52.
  14. Boland GP, Chan KC, Knox WF, Roberts SA, Bundred NJ. Value of the Van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Br J Surg* 2003;90:426-32.
  15. Vicini FA, Recht A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 2002;20:2736-44.
  16. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19:2263-71.
  17. Collins LC, Achacoso N, Nekhlyudov L, Fletcher SW, Haque R, Quesenberry CP Jr, et al. Relationship between clinical and pathologic features of ductal carcinoma in situ and patient age: an analysis of 657 patients. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1802-8.
  18. von Smitten K. Margin status after breast-conserving treatment of breast cancer: how much free margin is enough? *J Surg Oncol* 2008;98:585-7.
  19. Luini A, Rososchansky J, Gatti G, Zurrida S, Caldarella P, Viale G, et al. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:397-402.
  20. Thomas J, Evans A, Macartney J, Pinder SE, Hanby A, Ellis I, et al. Radiological and pathological size estimations of pure ductal carcinoma in situ of the breast, specimen handling and the influence on the success of breast conservation surgery: a review of 2,564 cases from the Sloane Project. *Br J Cancer* 2010;102:285-93.
  21. Chung YS, Lee YS, Jeh SK, Song BJ, Kim JS, Jeon HM, et al. The role of preoperative magnetic resonance imaging for detecting the extent of disease and predicting the prognosis of ductal carcinoma in situ. *J Breast Cancer* 2009;12:106-12.
  22. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:5319-24.
  23. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast—a systematic review of the randomised trials. *Breast* 2009;18:143-9.
  24. Sakorafas GH, Farley DR, Peros G. Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treat Rev* 2008;34:483-97.
  25. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-87.
  26. 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.
  27. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 2008;247:315-9.
  28. Morrow M. Axillary surgery in DCIS: is less more? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2641-2.
  29. Bundred NJ, Cramer A, Morris J, Renshaw L, Cheung KL, Flint P, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition does not improve the reduction in ductal carcinoma in situ proliferation with aromatase inhibitor therapy: results of the ERISAC randomized placebo-controlled trial. *Clin Cancer Res* 2010;16:1605-12.