

유방보존술식 후 국소 및 전신재발에 대한 환자 나이의 영향

연세대학교 의과대학 외과학교실

김 승 일 · 박 병 우 · 이 경 식

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

Seung-Il Kim, M.D., Byeong-Woo Park, M.D. and Kyung Sik Lee, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: It has long been controversial whether breast cancer of the younger women is more aggressive than that of older women and remains unclear whether the dismal outcome seen in the younger age group is a reflection of more advanced disease at the time of diagnosis or whether it is due to a difference in the underlying tumor biology. To investigate the outcome of primary breast cancers treated with breast conservation surgery according to the patient's age, we undertook this study.

Methods: One hundred and eighty-five patients with breast carcinoma, that underwent breast conservation surgery at the Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, during the period between July 1988 and December 1996, were divided into two groups on the basis of age 35 (patient group: age 35 or younger, and control group: over 35 years of age). Tumor stage by the American Joint of Committee on Cancer (AJCC) classification, histologic grade, adjuvant therapy, and the incidence of local or systemic recurrences were analyzed. Finally 10-year loco-regional recurrence free, distant relapse free (DRFS) and overall survival (OS) were estimates determined by Kaplan-Meier analysis.

Results: Among 185 patients, 42 women (22.7%) were included in the patient young group and the other 143 in the control group. There were no significant differences

between the two groups in terms of the distribution of T stages, N stages, histologic subtypes, hormonal receptor expressions, and mean follow-up duration. The younger group had higher 10-year local recurrence (14.3%) and systemic recurrence (28.6%) rates than the control group (4.2% and 12.6%), respectively ($p < 0.05$). The younger group also had a significantly worse 10-year overall survival rate of 78.6% ($p < 0.01$).

Conclusion: These results indicate that breast cancer patients younger than 35 years of age have higher local and systemic recurrences and poorer DRFS and OS than their older counterparts. These differences may reflect difference in tumor biology and imply that younger patients with breast cancer need both more aggressive and adequate systemic treatment after surgery. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2001;4:68-73)

Key Words: Breast cancer, Young women, Tumor biology
중심 단어: 유방암, 젊은 여성, 종양생물학

서 론

유방암은 북미지역 여성암 중 가장 많은 빈도를 차지하고 있으며 우리 나라에서도 두 번째로 많은 여성암으로 그 빈도가 증가하는 추세에 있다. 유방암에서 연령의 예후인자적 가치에 대해서는 오랫동안 논란이 있어 왔는데, 유방암이 주로 폐경 후 여성에서 발생하는 서구의 경우와 달리 우리 나라의 경우는 유방암 진단 평균연령이 10세 정도 젊고 40세 이하의 여성에서 전체의 약 20% 정도가 발생하는 특징이 있기 때문에 젊은 여성에서 발생하는 유방암에 대한 이해가 절실하다.⁽¹⁾ 여성의 삶의 질에 대한 관심의 증대에 따라 유방보존술식에 대한 욕구는 점점 증가하는 추세에 있고, 종양의 생물학적 특징에 대한 이해의 증가, 보조적 항암치료방법의 발달로 유방보존술식의 적용 역시 점점 증가하는 추세에 있다. 유방보존술식은 전향적 randomized 연구결과 유방전절제술과 동일한 생존율을 보고하여^(2,3) 악성유방종양에 대한 표준술식으로 인정받고 있다. 그러나 젊은 연령의 유방암의 경우 그 예후가 상대적으로 불량하여 국소 및 전신 재발의 빈도가 높

연락처 : 박병우, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5564, Fax: 02-313-8289
E-mail: bwpark@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문의 주요 내용은 1999년 추계 외과학술대회에서 구연되었음.

다고 알려져, 젊은 여성의 유방암 치료술식으로 유방보존술식의 적용은 논란의 대상이 되고 있다. 또 젊은 여성유방암의 불량한 결과가 진단 당시 상대적으로 더 진행된 병기 때문인지 종양의 생물학적 특성의 차이 때문인지 확실하지 않다. 따라서 이러한 문제들에 대한 검증을 위해 유방보존술식을 시행 받은 유방암 환자 중 진단 당시 35세 이하 환자군과 대조군(35세 이상의 유방암 환자군)간 조직병리학적 특성, 수술 후 보조요법, 수술 후 국소재발률, 무병생존율 및 전체생존율을 비교분석 하였다.

방 법

1988년 7월부터 1996년 12월까지 연세대학교 신촌세브란스병원에서 유방암으로 진단 받고 근치적 목적으로 유방보존술식을 시행 받은 환자 185명을 대상으로 하였다. 본 교실에서는 절제연에 대한 동결절편검사 또는 영구조직표본에서 종양이 발견되는 경우 유방보존술식을 유방전절제술로 전환하였기 때문에 대상 환자 185명은 모두 종양의 절제연의 상태는 '종양없음'(free of tumor)이었다. 진단 당시 35세 이하의 환자(환자군)는 42명(평균연령: 31.4세, 중간연령: 33세, 범위: 25~35세)이었고 35세 이상 환자(대조군)는 143명(평균연령: 48.5세, 중간연령: 47세, 범위: 36~79세)이었다. 이 대상 환자의 임상 및 병리학적 기록, 재발 및 생존에 대한 기록을 검토하였고, 추적관찰은 환자의 외래기록지 및 면접을 통해 시행하였다. 수술 후 평균추적기간은 환자군 및 대조군 각각 56.3개월(17~117개월) 및 60.1개월(13~109개월)이었고 최장 117개월이었다. 양군의 비교 분석은 Chi-square test를 사용하였고 $p < 0.05$ 인 경우 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 국소재발률 및 생존율은 Kaplan-Meier 방식으로 산출하였다.

결 과

종양의 크기에 따른 T-병기는 환자군은 42예 중 Tis 3예(7.1%), T1 22예(52.4%), T2 17예(40.5%)였고, 대조군 역시 병기불명 1예(0.7%), Tis 3예(2.1%), T1 87예(60.8%), T2 52예(36.4%)로 양군간 T-병기의 차이는 없었다($p > 0.05$, Table 1). 액와림프절 전이상태는 환자군의 9예(21.4%)와 대조군의 53예(37.1%)에서 전이가 관찰되어 대조군에서 높았으나 통계적 유의성은 없었다(Table 1). 종양의 조직학적 유형별 빈도는 환자군과 대조군 모두 침윤성 관상피암이 가장 많았으며 양군간 유의한 차이가 없었다(Table 1). 종양의 호르몬수용체발현 정도는 에스트로겐수용체의 경우 환자군은 45% (20예 중 9예), 대조군은 46.4% (97예 중 45예)의 양성률을 보였고, 프로그스테론수용체의 경우 환자군은 50% (20예 중 10예) 대조군은 60.8% (97예 중 59예)의 양성률을 보여 통계적 유의성은 없었다(Table 1).

Table 1. General characteristics by a age groups

	Age ≤ 35 years (n=42)	Age > 36 years (n=143)	p value
	Number (%)	Number (%)	
T stage			
X	0 (0)	1 (0.7)	
0	3 (7.1)	3 (2.1)	
I	22 (52.4)	87 (60.8)	
II	17 (40.5)	52 (36.4)	> 0.05
N stage			
0	33 (78.6)	90 (62.9)	
1~3	6 (14.3)	39 (27.3)	
4~10	2 (4.8)	9 (6.3)	
over 10	1 (2.4)	5 (3.5)	> 0.05
TNM stage (AJCC)			
0	3 (7.1)	3 (2.1)	
I	18 (42.9)	63 (44.1)	
II	21 (50.0)	77 (53.8)	> 0.05
Histology			
DCIS	3 (7.1)	2 (1.4)	
IDC, NOS	30 (71.4)	119 (83.2)	
Medullary	4 (9.5)	7 (4.9)	
Mucinous	1 (2.4)	4 (2.8)	
Tubular	0 (0)	2 (1.4)	
LCIS	0 (0)	1 (0.7)	
ILC	0 (0)	0 (0)	
DCIS with MI	4 (9.5)	6 (4.2)	
Other	0 (0)	2 (1.4)	> 0.05
Histologic grade			
I	5 (26.3)	34 (41.5)	
II	13 (68.4)	39 (47.5)	
III	1 (5.3)	9 (11.0)	> 0.05
ER			
Positive	9 (45)	45 (46.4)	
Negative	11 (55)	52 (53.6)	> 0.05
PR			
Positive	10 (50)	59 (60.8)	
Negative	10 (50)	38 (39.2)	> 0.05

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DCIS = ductal carcinoma in situ; IDC, NOS = infiltrating ductal carcinoma, not otherwise specified; LCIS = lobular carcinoma in situ; ILC = infiltrating lobular carcinoma; MI = microinvasion; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor.

대상 환자 중 환자군의 2예(4.8%) 및 대조군의 5예(3.5%)를 제외한 178명이 수술 후 보조적 방사선치료를 시행 받았고 수술 후 보조적 항암약물치료는 환자군의 18예(42.9%) 및 대조군의 55예(38.5%)에서 시행하여 양군간 차이가 없었다(Table 2). 수술 후 보조적 항에스트로겐 호르몬요법은 환자군의 5예(11.9%)와 대조군의 44예(30.8%)에서 시행하여 대조군에서 유의하게 높았다($p < 0.05$, Table 2).

환자군의 10년-국소재발률은 14.3% (6예)로 대조군의 4.2%

Table 2. Postoperative adjuvant therapy by a age groups

	Age ≤ 35 years (n=42)	Age > 35 years (n=143)	p value
	Number (%)	Number (%)	
Chemotherapy	18 (42.9%)	55 (38.5%)	> 0.05
Radiation	40 (95.2%)	138 (96.5%)	> 0.05
Tamoxifen	5 (11.9%)	44 (30.8%)	< 0.05
Chemotherapy + Tamoxifen	4 (9.5%)	13 (9.1%)	> 0.05

Table 3. Effect of chemotherapy to systemic failure in the breast cancer patients younger than 35 according to axillary lymph node status

	Chemotherapy (-)	Chemotherapy (+)	p value
LN negative (n=30)	8/21 (38.1%)	1/9 (11.1%)	> 0.05
LN positive (n=9)	0/0 (-)	3/9 (33.3%)	-

LN = axillary lymph node

(6예)보다 유의하게 높았고($p < 0.05$), 전신재발의 경우 환자군은 28.6% (12예)로 대조군의 12.6% (18예)보다 유의하게 높았다($p < 0.01$). 10년-무병생존율 및 10년-전체생존율은 환자군에서 유의하게 낮았다($p < 0.01$, Fig. 1, 2, 3).

환자군의 액와림프절 전이 음성군 30명에 대한 항암화학요법의 효과를 분석하면, 9명이 항암화학요법을 시행받아 1명(11.1%)의 전신재발이 발견되었고, 항암화학요법을 시행받지 않은 21명 중 8명(38.1%)의 전신재발이 발생하여 항암화학요법군보다 현저히 높게 나타났으며, 항암화학요법을 시행 받은 림프절 전이 양성군의 전신재발 발생률(33.3%)과 유사하였다(Table 3). 이는 유방암의 예후인자로 가장 중요한 것은 액와림프절의 상태이지만 부분적으로 항암화학요법에 의해 극복될 수 있음을 시사하고 액와림프절 음성군에 대한 선택적 항암화학요법의 필요성을 시사한다.

특히 액와림프절 전이 음성군중 종양의 크기에 따른 항암화학요법의 효과를 분석하면 결과는 다음과 같았다. T1 병소의 환자 18명 중 1명은 항암화학요법을 시행받고 현재까지 재발없이 무병생존을 보였고, 항암화학요법을 시행하지 않은 17명 중 5명(29.4%)의 전신재발이 관찰되었다. 또 T2 병소의 환자는 12명 이었는데, 항암화학요법을 시행하지 않은 4명 중 3명(75%)의 전신재발이 관찰되어

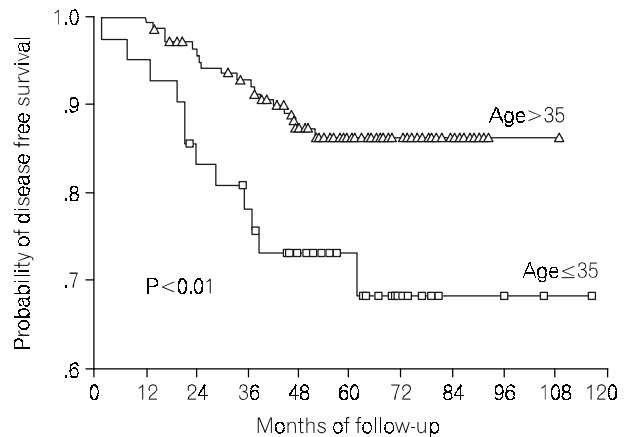
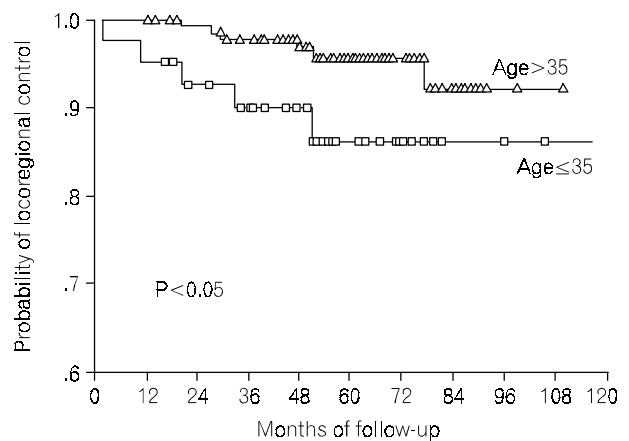
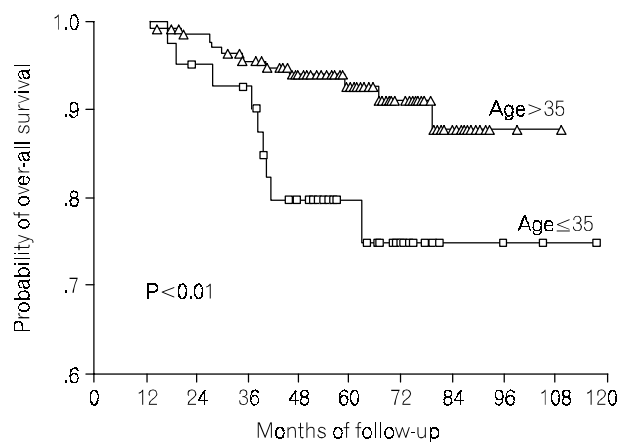
**Fig. 1.** Kaplan-Meier estimates of probability of 10 years distant relapse-free survival according to age.**Fig. 2.** Kaplan-Meier estimates of probability of 10 years loco-regional relapse-free survival according to age.**Fig. 3.** Kaplan-Meier estimates of probability of 10 years over-all survival according to age.

Table 4. Effect of chemotherapy to systemic failure in the axillary lymph node negative breast cancer patients younger than 35

	Chemotherapy (-)	Chemotherapy (+)	p value
T1N0	5/17 (29.4%)	0/1 (0%)	p=1.00
T2N0	3/4 (75%)	1/8 (12.5%)	p=0.067

Table 5. The effect of systemic chemotherapy and tamoxifen on the local failure (n=185)

	Local failure rate	p value
Chemotherapy		
(-)	7/112 (6.3%)	>0.05
(+)	5/73 (6.8%)	
Tamoxifen		
(-)	8/136 (5.9%)	>0.05
(+)	4/49 (8.2%)	

항암화학요법을 시행한 8명 중 1명(12.5%)의 전신재발에 비해 현저히 높았다(Table 4). 그러나 표본의 크기가 작아 통계적 유의성 검증에는 실패하였다. 한편 tamoxifen 치료의 전신재발에 대한 영향은 나타나지 않았다(data not shown).

수술 후 보조적 전신치료의 국소재발에 대한 영향을 분석한 결과 항암화학요법 및 tamoxifen 요법은 국소재발에 대한 유의한 차이를 보여주지 못하였다(Table 5).

고 찰

젊은 여성에서 발생하는 유방암의 예후에 대해서는 논란이 많아 더 침윤적이고 예후가 불량하다는 보고(4,5)와 병기별 예후의 차이는 없다는 보고(6,7)가 대립하고 있는 실정이다. 또한 35세 이하의 젊은 환자군으로 유방보존술식을 시행 받은 경우 국소재발 및 전신재발의 위험도가 높아 질병으로 인한 사망의 위험도가 높다는 보고(5,8)와 이러한 젊은 환자의 경우 유방보존술이나 유방전절제술은 모두 상대적으로 높은 국소재발률을 보이기 때문에 유방보존술식이 금기가 되지 못한다는 보고도 있다.(9,10)

본 연구의 결과 35세 이하 젊은 여성 유방암 환자의 경우 대조군 유방암환자에 비하여 유의하게 높은 국소재발률, 전신재발률 및 불량한 생존율을 보이는 것으로 나타났다(Fig. 1-3).

유방보존술 후 국소재발에 영향을 주는 위험인자로는 절제연(margins of resection)의 상태,(11-13) extensive intraductal component (EIC),(14) 국소절제술의 범위,(15) 수술

후 보조적 전신치료의 여부,(16,17) 환자의 나이(18-20) 등으로 주장되고 있으나 EIC, 환자의 나이 등에 대해서는 논란이 많다. 즉 EIC의 존재는 절제연의 상태를 조사하지 않은 상황에서 국소재발의 중요한 위험인자이지만(14) EIC를 가진 환자의 절제연의 상태가 '종양없음'(free of tumor)인 경우 국소재발의 위험이 증가하지는 않았기 때문에(11-13) 절제연의 상태가 가장 중요한 국소재발 위험인자임을 시사하고 있다. 환자 나이의 위험인자적 가치에 대해서는 35세 이하의 젊은 환자군으로 유방보존술식을 시행받은 경우 국소재발 및 전신재발의 위험도가 높아 질병으로 인한 사망의 위험도가 높다는 보고(5,8)와 이러한 젊은 환자의 경우 유방보존술이나 유방전절제술 모두 상대적으로 높은 국소재발률을 보이기 때문에 유방보존술식이 금기가 되지 못한다는 보고(9,10)도 있다. 본 연구에서는 EIC의 상태는 조사되지 않았으나 모든 대상 환자의 절제연의 상태는 '종양없음'의 상태로 동일하였고 종양의 일반적 특성 역시 양군간 차이가 없었으나 환자군에서 유의하게 높은 국소재발률을 보여 환자의 젊은 연령 역시 국소재발의 위험인자(18-20)라는 주장과 같은 결과를 보여주었다. 특히 젊은 연령의 환자군에서 대조군에 비해 1년 먼저 수술 후 1년부터 재발이 시작되어 추적기간에 한계는 있으나 수술 후 5년까지 국소재발이 일어났다(Fig. 2). 수술 후 전신 보조요법 역시 국소재발률에 영향을 주는 중요한 인자라는 NSABP B-13 trial(16) 및 NSABP B-14 trial(17)의 결과와 다르게 본 연구에서는 항암화학요법이나 tamoxifen 요법 등 전신치료의 국소재발에 대한 영향은 유의하지 않았다(Table 5). 이는 대상환자의 수와 추적기간의 차이에 기인했을 가능성이 많아 향후 많은 예에 대한 장기간 추적조사가 필요할 것으로 사료된다.

이상의 결과로 보아 젊은 여성군에서 유방보존술 후 국소재발률이 상대적으로 높으나 유방전절제술군과 비교하여 국소재발률 및 치료성적에 유의한 차이가 없기 때문에(9,10) 환자의 나이가 유방보존술의 금기증이 될 수 없다. 더불어 국소재발의 감소를 위해 절제연의 '종양없음' 상태를 병리학적으로 확인하는 것이 필수적이고 tumorectomy보다는 quadrantectomy 등(15) 적절한 절제범위를 설정하여야 할 것으로 사료된다.

유방암의 예후인자로는 액와림프절 전이상태(21,22)가 가장 중요하고, 액와림프절 전이가 없는 환자의 경우 종양의 크기(23,24)가 가장 중요한 것으로 잘 알려져 있다. 또한 종양의 분화도(25) 역시 중요한 예후인자일 수 있으며 호르몬수용체의 발현(26,27) 및 종양의 증식능(28) 등이 알려져 있다. 본 연구의 결과 이상의 예후인자들이 환자군과 대조군의 차이가 없었고 진단 당시 조직학적 유형, 종양의 크기 및 액와림프절 전이상태도 차이가 없어 진단 당시의 병기진행의 차이에 따른 전신재발 및 생존율에 대한 영향은 배제되었다(Table 1). 그럼에도 불구하고 5년간

국소 및 전신재발과 전체생존율은 양군간 유의한 차이를 보였다(Fig. 1-3). 특히 젊은 연령의 환자군에서 대조군에 비해 1년 먼저 수술 후 1년부터 재발이 시작되어 추적기간에 한계는 있으나 수술 후 5년까지 전신재발이 일어났다(Fig. 1). 수술 후 보조요법의 차이점은 35세 이상 대조군에서 tamoxifen 호르몬요법이 유의하게 높은 빈도로 시행되었으나 tamoxifen 치료가 전신재발빈도에 유의한 차이를 주지는 못했다(data not shown)는 결과로 볼 때 유방암 환자의 연령 역시 중요한 예후인자임을 시사하였으며 암의 발생연령에 따라 그 종양의 생물학적 진행양상의 차이가 있음을 시사한다고 하겠다.

35세 이하의 유방암 환자의 경우 예후인자로서 액와림프절의 상태, 종양의 크기 및 호르몬 수용체발현 여부의 유의성은 강하게 관찰되지 않았다(data not shown). 그러나 이는 이들이 예후인자적 가치가 없다는 것이 아니라, 전통적인 예후인자에 따라 시행한 수술 후 보조적 항암요법의 시행여부의 차이에 기인한 것으로 보인다. 즉 액와림프절 전이가 발견된 9예는 모두 수술 후 항암화학요법을 시행 받았고 액와림프절 전이가 없었던 30(33)예의 침습성암중 9예만이 항암화학요법을 받았던 차이에 기인하는 것으로 보인다(Table 3). 이 30예 중 T1N0 및 T2N0의 환자를 항암화학요법 유무에 따른 전신재발의 차이를 보면 T1N0의 경우 상당한 차이를 보였으나 표본의 크기가 작아 통계적 유의성을 검증하지 못하였고 T2N0의 경우 전신재발이 항암화학요법을 시행받은 군(12.5%)보다 받지 않은 군(75%)에서 빈발하여 통계적 경향성을 보였다($p=0.067$)(Table 4). 즉 35세 이하의 유방암환자의 경우 액와림프절의 상태는 물론 종양의 크기에 따라서도 적극적인 수술 후 보조적 항암요법 등을 시행함으로써 보다 나은 성적을 기대할 수 있음을 시사함과 동시에 새로운 예후인자적 생물학적 표지자를 개발하여야함을 보여 준다고 하겠다. 다시 말해 가능한 불필요한 항암화학요법의 기회를 줄이기 위한 노력도 병행되어야 하는 데 종양의 생물학적 악성도를 파악할 수 있는 예견인자에 대한 연구가 지속되어야 할 것으로 사료된다. 1998년 St. Gallen에서 열린 액와림프절 음성 유방암환자의 치료에 대한 International Consensus Meeting에서 종양의 크기, 조직학적 분화도, 호르몬수용체 및 나이에 따라 위험도를 분류하였다.(29) 당시 토론자들은 90% 이상의 액와림프절 음성 유방암환자에 대해 항암약물치료의 필요성을 주장하였다. 그러나 CMF (cyclophosphamide + methotrexate + 5-fluorouracil)병합치료의 평균 위험감소율이 26%라고 가정할 때 10년 내 재발하는 고위험군 30% 중 22%는 결국 치료에 실패할 것이고 수술로 완치가 가능한 70%는 불필요한 치료를 받게 되며 순수한 이득은 8%에 불과한 결과를 초래하게 된다.(30) 즉 수술 당시 액와림프절 및 원격전이가 없는 원발성 유방암환자의 30% 정도가 10년 내 전신전이를 나타

냄으로써 유방암 환자에 대한 전신치료의 중요성이 강조되고 있으나 한편으로 이런 치료적응증의 확대에 인하여 불필요한 전신항암요법으로 인해 환자에 대한 신체-정신적 부작용이 증가하는 것 역시 사실이다.

본 연구에서 나타난 환자군의 불량한 예후의 가능한 원인은 젊은 여성에서 발생한 암의 생물학적 악성도의 차이 때문이라고 사료되고 이 문제는 적극적이고 적절한 수술 후 보조적 항암요법 등의 방법으로 개선될 수 있을 것으로 기대된다. 따라서 향후 연령군에 따른 종양의 생물학적 행태의 차이에 대한 연구가 필요할 것이고 동시에 수술 후 보조적 전신요법에 대한 전향적 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

결론

본 연구의 결과 35세 이하의 젊은 여성의 유방암환자의 경우 대조군 유방암환자에 비하여 유의하게 높은 국소재발률, 전신재발률 및 불량한 생존율을 보이는 것으로 나타났다. 젊은 여성의 경우 유방보존술 후 국소재발률이 상대적으로 높으나 유방전절제술군과 비교하여 국소재발률 및 치료성적에 유의한 차이가 없기 때문에, 환자의 나이가 유방보존술의 금기증이 될 수는 없다. 더불어 국소재발의 감소를 위해 절제연의 '종양없음' 상태를 병리학적으로 확인하는 것이 필수적이고 tumorectomy보다는 quadrantectomy 등 적절한 절제범위를 설정하여야 할 것으로 사료된다. 젊은 여성 유방암환자군의 불량한 예후의 가능한 원인은 종양의 생물학적 악성도의 차이 때문이라고 사료되고 이 문제는 적극적이고 적절한 수술 후 보조적 항암요법 등의 방법으로 개선될 수 있을 것으로 기대된다. 따라서 향후 연령군에 따른 종양의 생물학적 행태의 차이에 대한 연구가 필요할 것이고 동시에 수술 후 보조적 전신요법에 대한 전향적 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) The Korean Breast Cancer Society. Clinical characteristics of Korean breast cancer patients in 1998. J Korean Med Sci 2000; 15:569-79.
- 2) Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Carol R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1985;312:665-73.
- 3) Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl

- J Med 1989;320:822-8.
- 4) Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77:97-103.
- 5) Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 1995;62:138-44.
- 6) Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JFR, Blamey RW. Early-onset breast cancer-histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 1997;75:1318-23.
- 7) Sariego J, Zrada S, Byrd M, Matsumoto T. Breast cancer in young patients. *Am J Surg* 1995;170:243-5.
- 8) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M, et al. Conservagive treatment of early breast cancer. *Ann Surg* 1990;211:250-9.
- 9) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A:1574-9.
- 10) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
- 11) Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, Blackstock W, Hebert M, Reddick R, et al. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993;218:22-8.
- 12) Smitt MC, Nowels KW, Zdeblich MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long term results of breast conservation. *Cancer* 1995;76:259-67.
- 13) Fisher ER, Sass R, Fisher B, Gregorio R, Brown R, Wickerham L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6). II: relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986;57:1717-24.
- 14) Harris JR. Breast-conserving therapy as a model for creating new knowledge in clinical oncology. *Int J Radiat Oncol Phys* 1996;35:641-8.
- 15) Mariani L, Salvadori B, Marubini E, Conti AR, Rovini D, Cusumano F, et al. Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:1156-62.
- 16) Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham L, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14:1982-92.
- 17) Dalberg K, Johansson H, Johansson U, Rutqvist L, for the Stockholm Breast Cancer Study Group. A randomized trial of long term adjuvant tamoxifen plus postoperative radiation therapy versus radiation therapy alone for patients with early stage breast carcinoma treated with breast conserving surgery. *Cancer* 1998;82:2204-11.
- 18) Gage I, Recht A, Gelman R, Nixon AJ, Silver B, Bornstein BA, et al. Long-Term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:245-51.
- 19) Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-94.
- 20) Kim SH, Simkovich-Heerdt A, Tran KN, Maclean B, Borgen PI. Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg* 1998;187:1-8.
- 21) Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-7.
- 22) Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5:102-10.
- 23) Fisher B, Slack NH, Bross IDJ. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969;24:1071-80.
- 24) Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989;7:1239-51.
- 25) Henson DE. The histological grading of neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1091-6.
- 26) Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol* 1988;15:20-5.
- 27) Thorpe SM, Christensen IJ, Rasmussen BB, Rose C. Short recurrence-free survival associated with high oestrogen receptor levels in the natural history of postmenopausal, primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:971-7.
- 28) Russo J, Frederick J, Ownby HE, Fine G, Hussain M, Krickstein HI, et al. Predictors of recurrence and survival of patients with breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1987;88:123-31.
- 29) Goldhirsh A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601-8.
- 30) Janicke F. Selection criteria for epirubicin-based adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2000;1(Suppl 1):S57-61.