

유방암 환자의 수술 후 폐경여부에 따른 시기별 재발 위험도의 분석

경북대학교병원 외과

이정주 · 정진향 · 박호용

The Timing of Recurrence Dependent on Menopausal Status after Surgery for Breast Cancer

Jeong-ju Lee, M.D., Jin-hyang Jung, M.D., Ho-yong Park, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Purpose: This study was aimed at evaluating the timing of clinical recurrence after surgical removal of the primary tumor.

Methods: The hazard rate for recurrence during the first 5 years after surgery was studied in 1,225 female patients from 1995 to 2003 at Kyungpook National University Hospital. Subset analyses were performed according to menopausal status and axillary lymph node involvement.

Results: The group of premenopausal women has one peak hazard rate in the 18~24 month period after surgery, while that of postmenopausal women has two peaks at 18~24 months and 42~48 months. The hazard rate of node positive group is much higher than node negative group at all periods. In the premenopausal group, patients with less than 3 node metastases have a peak hazard rate at about 18~24 months, while those with more than 4 lymph node metastases have that in 6~12 months. In the postmenopausal group, patients with less than 3 node metastases have the peak hazard rate at 18~24 months, while more than 4 lymph node metastases have two peaks at 18~24 months and 42~48 months.

Conclusion: Both premenopausal and postmenopausal groups similarly show the peaked hazard rate of recurrence at about 2 years after surgery. In premenopausal young women, the status of nodal metastasis affects early recurrence, while in postmenopausal women, more nodal metastasis related with late recurrence at about 45 months. Menopausal status according to axillary node involvement shows the different recurrence pattern. (J Korean Surg Soc 2009;77:75-81)

Key Words: Breast cancer, Menopausal status, Axillary node, Recurrent rate

중심 단어: 유방암, 폐경 여부, 겨드랑이 림프절, 재발 위험도

서론

우리나라 여성에서 유방암의 발생은 매년 꾸준한 증가 추세를 보이고 있다. ‘보건복지부 중앙암등록본부’와 ‘한국

책임저자: 박호용, 대구시 중구 동덕로 200

☎ 700-721, 경북대학교병원 외과

Tel: 053-420-5605, Fax: 053-421-0510

E-mail: phy123@mail.knu.ac.kr

접수일 : 2009년 2월 13일, 게재승인일 : 2009년 5월 25일

유방암학회’의 보고에 따르면 국내에서 한 해 동안 발생하는 유방암 환자의 수는 1996년 3,985명, 2002년 7,845명에서 2006년 11,275명으로 늘어났으며 196.7%의 발생률 증가를 보였다. 유방암 환자의 대다수가 폐경 후 여성인 서구에 비해 우리나라의 경우는 40대 젊은 환자의 발생률이 높고, 폐경 전 여성 유방암의 비율이 전체 유방암 환자의 약 60%에 이른다.(1) 유방암에 대한 수술 및 치료법이 꾸준히 발전하고 있으나, 치료 받은 유방암 환자의 20~30%는 궁극적으로 재발을 경험하게 된다. 재발 환자의 60~70%는 원격 장

기에, 10~30%는 국소에 재발하며, 10~30%에서는 국소 재발과 원격 전이가 동시에 발생한다.(2,3) 유방암의 재발은 치료 후 추적 관찰 중 여러 해에 걸쳐 나타난다. 지금까지 보고된 유방암 재발 시기에 관한 여러 연구들을 살펴보면, 재발 환자의 70%는 수술 후 3년 이내에 재발하며, 유방암 수술 후 재발의 연 위험도는 수술 후 2~3년째 가장 높은 정점을 보이고, 다음으로 4~7년 사이에 두 번째 정점을 나타내는 경우가 많았다고 보고된다.(4-7) 지금까지 알려진 유방암의 재발과 관련이 있는 예후 인자로는 초기 암의 크기 및 림프절 전이 상태, 병기, 나이, 재발부위 악성도, 호르몬 수용체의 유무, DNA 배수성, 조직학적 악성도 등이 있다.(2,8-11) 각각의 인자에 따른 유방암 재발률과 재발 양상의 차이에 관한 연구는 많은 보고가 있으나 이들 인자들이 시기별 재발 위험도(hazard rate)나 그 유형에 미치는 영향에 관한 보고는 많지 않다.

따라서, 본 연구에서는 유방암 수술 후 시기별 재발 위험도를 알아보고 기존에 알려진 재발과 관련된 인자, 특히 폐경 여부와 림프절 전이가 재발 위험도 유형(hazard rate pattern)에 미치는 영향을 분석하여 수술 후 치료 및 추적 관찰에 활용할 방향을 찾아보고자 한다.

방 법

1995년부터 2003년까지 경북대학교 병원에서는 유방암으로 진단 받고 수술 받은 환자 중 병리 조직 결과와 의무 기록의 분석 및 추적 관찰이 가능했던 1,225명의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자들의 수술 후 5년간의 시기별 재발 위험도와 겨드랑이 림프절 전이 유무, 폐경 여부 등 예후 예측 인자에 따른 각각의 재발 위험도를 분석하였다.

수술 전 모든 환자는 2002 AJCC TNM 분류법에 따라 표준화된 병기 결정을 하였다. 수술 가능한 환자에게 변형 근치적 유방절제술(modified radical mastectomy) 또는 부분적 유방절제술과 겨드랑이 림프절 절제술 및 방사선요법(partial mastectomy with radiotherapy)을 시행하였다. 수술 후 항암 화학 요법은 조직검사 결과에 따라 림프절 전이가 없는 환자는 CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil), 림프절 전이가 있는 환자는 AC (Adriamycin, Cyclophosphamide) 요법을 시행하였다. 환자의 폐경 상태에 따른 항암 화학 요법 및 호르몬 치료 등 전반적인 치료 계획에는 차이가 없었다. 수술 후 5년간 6~12개월마다 정기적인 검사 및 외래 추적관찰을 시행하였다: complete physical examination,

chest X-ray study, bilateral mammography, CBC, tumor marker (TPA, CEA, CA15-3), breast USG, bone scan. 재발에 대한 논쟁의 여지가 있는 결과에 대해서는 원래 계획보다 더 자주 조사를 시행하였다.

수술 후 재발(recurrence: treatment failure)은 임상적으로 전이 소견이 처음으로 입증되었을 때로 정의하였다. 최초의 치료 후 동측의 유방, 흉벽 또는 피부에 암이 다시 나타나는 경우나 치료 후 동측의 겨드랑이 림프절, 쇄골위 및 쇄골아래 림프절, 내유방 림프절 등에 암이 다시 나타나는 경우를 국소 및 구역 재발(local-regional recurrence)로 분류하였고, 첫 수술 후 뼈, 폐, 간, 뇌 등 다른 장기에서 암이 발견된 경우를 원격 전이(distant metastasis)로 분류하였다. 추적 기간 중에 다른 재발 소견 없이 반대쪽 유방에 새로이 생긴 병변은 원발성(second primary) 병소로 간주하였다. 무병 생존(recurrence-free survival) 기간은 수술한 날부터 최초 재발이 확인된 시점까지의 기간으로 정의하였으며, 재발이 관찰되지 않은 환자는 최종 외래 추적 기간까지를 무병 생존 기간으로 정의하였고, 추적 관찰되지 않았을 경우 그 시점을 관찰 중단(censor) 된 것으로 처리하였다. 마지막 월경 후 1년이 지난 경우를 '폐경 후(postmenopause)'로 정의하였으며 초진 당시 시점을 기준으로 하였다.

통계 분석 방법은 SAS (Statistical Analysis system) program을 이용하여 6개월마다 시기별 재발 위험도를 생명표법(life-table method)으로 구하였다.

결 과

유방암 진단 후 유방절제술을 시행하고 정기적인 검사와 외래 추적 관찰을 시행한 1,225명의 환자에 대한 자료를 분석하였다. 전체 환자 중 폐경 전인 환자는 726명(59%)이며 폐경 후 환자는 499명(41%)이었다. 술 후 조직 검사상 림프절 전이가 있었던 환자는 460명(38%)으로 폐경 전 환자의 32%와 폐경 후 환자의 39%에서 겨드랑이 림프절 전이가 확인되었다(Table 1).

대상 환자 중 173명(14%)의 환자가 추적 관찰 기간 중에 재발이 진단되었으며 이 중 135명(78%)이 수술 후 첫 5년 내에 재발하였다. 전체 환자의 재발 위험도는 유방절제술 후 18~24개월에 가장 높았으며 그 이후에는 위험도가 감소하는 경향을 보였다(Fig. 1).

환자의 폐경 여부에 따른 재발의 시기와 재발 위험도를 분석하였다. 폐경 전 재발한 94명의 환자 중 74명(79%)이

수술 후 첫 5년 내에 재발하였고 술 후 18~24개월 사이에 가장 높은 재발 위험도를 보였다. 폐경 후 재발한 79명의 환자 중 61명(80%)이 수술 후 첫 5년 내에 재발하였다. 폐경 후 환자의 시기별 재발 위험도는 수술 후 18~24개월 그리고 42~48개월, 2차례에 걸쳐 높은 재발 위험도를 보여 폐경 전 환자와는 유형의 차이를 보였다(Fig. 2).

림프절 전이 유무(양성; N1~3/음성; N0)에 따라 대상 환자를 두 군으로 나누어 시기별 재발 위험도를 분석하였다. 림프절 전이가 없었던 군(N0, 765명)은 수술 후 18~24개월에 가장 높은 재발 위험도를 보였고, 림프절 전이가 있었던 군(N1~3, 460명)에서도 술 후 18~24개월에 가장 높은 재발 위험도를 보였다. 림프절 전이 유무에 따른 재발 위험도의 유형은 차이를 보이지 않았다(Fig. 3).

대상 환자군을 폐경 여부에 따라 폐경 전과 폐경 후 환자

로 나누고 각각의 환자군에서 림프절 전이 유무에 따른 재발 시기와 재발 위험도를 분석하였다. 림프절 전이에 따른 분류는 3개 이하의 림프절 전이가 있었던 환자군과 4개 이상의 림프절 전이가 있었던 환자군으로 구별하였다. 폐경 전 유방암 환자의 경우 N0-N1 환자군(84%, 606/726)에서는 술 후 18~24개월에 가장 높은 재발 위험도를 보였고, N2~N3 환자군(16%, 120/726)에서는 술 후 6~12개월에 재발 위험도가 정점(peak)을 이루었다(Fig. 4). 폐경 후 유방암 환자의 경우 N0~N1 환자군(85%, 423/499)에서는 18~24개월에 정점을 보였으며, N2~N3 환자군(15%, 76/499)에서는 18~24개월, 42~48개월 2차례에 걸쳐, 높은 재발 위험도 정점을 보였다(Fig. 5).

Table 1. Main patient characteristics

Parameter	Value
Total number	1,225
Median age (range)	48 (36~84)
Pre-menopause	726
Axillary nodes	
N0	463
N1	143
N \geq 2	120
Post-menopause	499
Axillary nodes	
N0	302
N1	121
N \geq 2	76

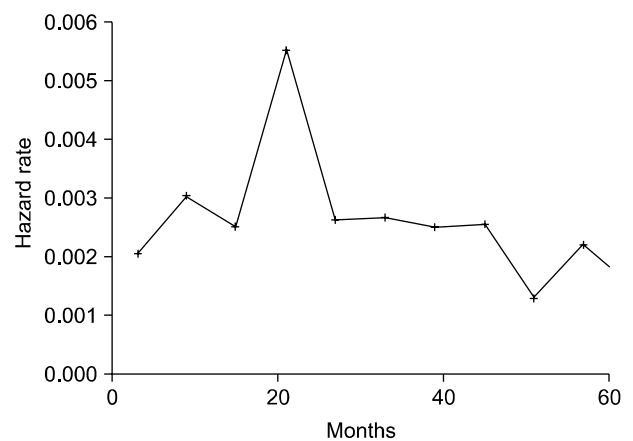


Fig. 1. Hazard rate for breast cancer recurrence (local-regional plus distant) after mastectomy (MRM*/partial mastectomy + RTx[†]) as primary treatment in 1,225 patients (5 years follow-up). *MRM = modified radical mastectomy; [†]RTx = radiation therapy.

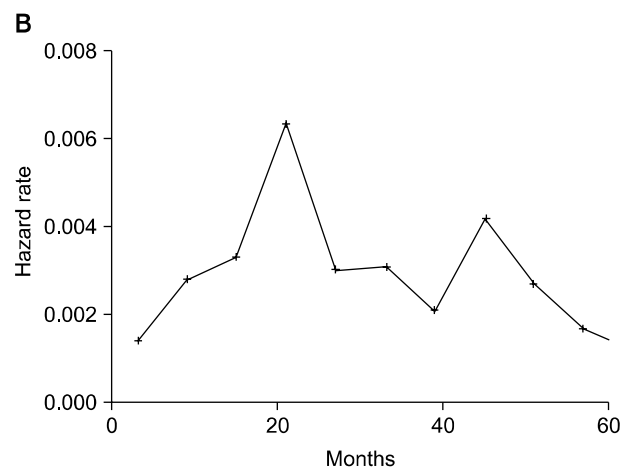
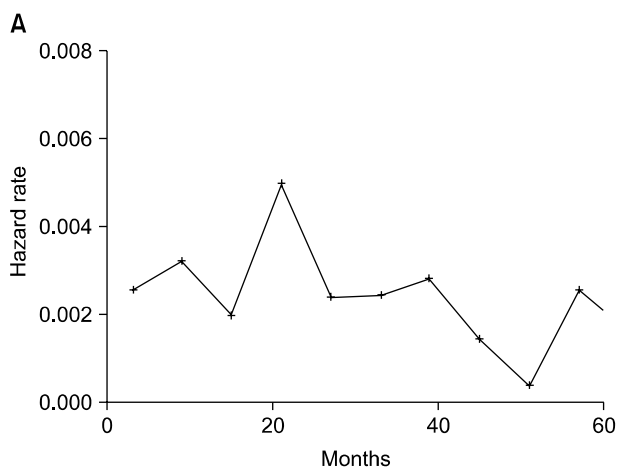


Fig. 2. Hazard rate for breast cancer recurrence (local-regional plus distant). (A) Pre-menopausal patients, (B) Post-menopausal patients.

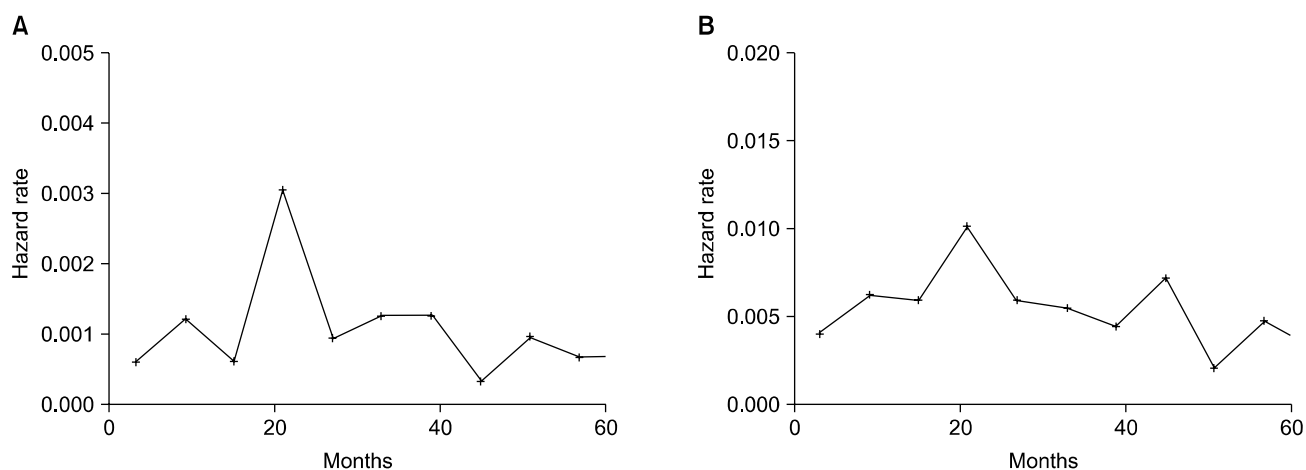


Fig. 3. Hazard rate for breast cancer recurrence (local-regional plus distant). (A) Node-negative, (B) Node-positive.

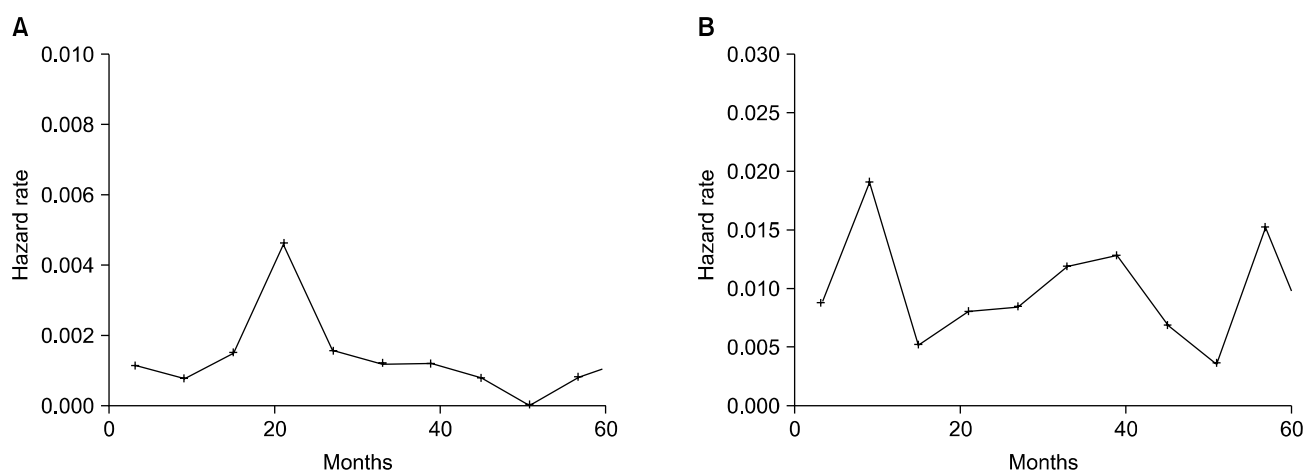


Fig. 4. Hazard rate for breast cancer recurrence (local-regional plus distant) in pre-menopausal patients. (A) N0-N1, (B) N2-N3.

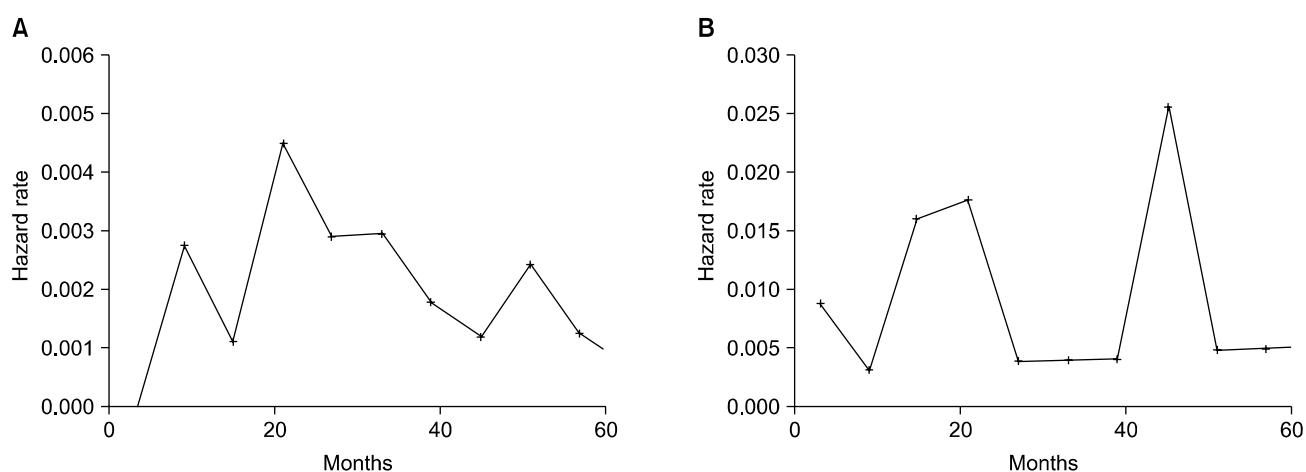


Fig. 5. Hazard rate for breast cancer recurrence (local-regional plus distant) in post-menopausal patients. (A) N0-N1, (B) N2-N3.

고 찰

유방암은 최근 들어 그 발생 빈도가 증가함에 따라, 그 원인 및 치료에 있어서 많은 연구를 통해 발전을 거듭하고 있다. 유방암과 관련된 위험 인자로는 에스트로겐 노출 기간 및 비만, 방사선 노출 병력, 유전적인 요인 등이 알려져 있다. 이러한 원인적 요소에 대한 많은 역학적 연구와 더불어 치료적인 측면에서도 유방 절제술의 다양한 방법이 발전을 거듭하였으며, 또한 수술 후 유방암 환자의 지속적인 추적 관찰 및 보조적 치료를 통해 생존율을 향상시키고 있다. 그러나 이러한 노력에도 불구하고 20~30%의 환자는 수술 후 유방암의 재발을 경험하게 된다. 과거부터 많은 연구자들이 수술 후 국소 및 영역 재발이나 원격 전이의 위험 인자를 예측하기 위해 연구를 거듭해 왔다. 지금까지 보고된 재발과 관련된 임상, 병리 조직학적 인자로는 환자의 나이, 폐경 여부, 종양의 크기, 겨드랑이 림프절 전이 유무, 호르몬 수용체 유무, 조직학적 세포 분화도, DNA 활성도가 있으며 최근에는 분자 생물학적 기법의 발전으로 암 유전자 및 암 억제 유전자의 기여도 등에 관한 연구도 보고되고 있다.(12-15)

본 연구에서 유방암의 5년 재발률은 11%였으며, 수술 후 첫 18~20개월에 재발의 위험도가 가장 높았다가 이 후 감소하는 추세를 보였다. 지금까지 유방암 수술 후 재발의 시기별 위험도를 연구한 외국의 여러 문헌들을 보면 두 정점을 나타내는 것이 많은 데 수술 후 2~3년째 가장 높은 정점을 보이고, 다음으로 4~7년 사이에 두 번째 정점을 나타낸다.(5-7) 반면에 수술 후 2~3년 사이에 하나의 정점만 나타내는 보고들도 있어, 수술 후 2~3년 사이에 재발의 위험이 높다는 것이 공통적으로 받아들여지고 있는 결과이며, 본 연구 또한 이 시기와 비슷한 시기에 재발 위험도가 가장 높은 것으로 나타났다.(16-18)

폐경 여부와 재발과의 관계에서 Demicheli 등(19)의 연구에서는 수술 후 재발 시기별 위험 분석에서 폐경 전 환자의 경우 두 정점(double peak)을 나타냈으며 폐경 후 환자의 경우는 한 정점(single peak)을 나타냈다. 본 연구에서 모든 환자들은 수술 후 18~24개월 경 가장 높은 재발 위험도를 보이며, 폐경후 환자의 경우 45개월 경에 또 한번의 재발 위험도가 높은 시기가 있어 Demicheli 등(19)의 경우와 반대의 경향을 보이고 있다. Demicheli 등(19)의 경우 대상 환자군에 대한 유방암의 치료로 수술만 시행하였으며, 본 연구에

서는 수술 후 항암화학치료와 호르몬 치료 등의 추가적인 치료가 있었기 때문에 단순 비교를 할 수는 없지만, 수술 후 2년경에, 유의하게 정점을 이루는 것은 동일하다. 본 연구에서 폐경 전인 환자의 10%가 수술 후 첫 5년 내에 재발하였으며 폐경 후 환자의 경우에도 12%가 수술 후 첫 5년 내에 재발하였다. 폐경 여부와 관계없이 재발 환자의 79~80%가 수술 후 첫 5년 내에 재발하였다. 폐경 여부와 재발과의 관련성에 관한 여러 연구에서 폐경기 이전과 이후의 여성에서 발생하는 유방암은 임상적 특징과 치료에 대한 반응에 차이가 있음을 보여주고 있으며, 단순한 재발 위험도의 산술적 비교에서도 차이를 보였다, 그러나 Blanco 등(10)과 Bijker 등(20)이 시행한, 폐경기 전과 후의 여성에서 재발 위험도의 시간적 경과에 따른 통계적으로 유의한 차이가 있는가 하는 연구에서는 폐경 여부와 재발은 직접적인 관련이 없다고 보고하였으며 본 연구 또한 동일한 결과를 보여준다.

유방암 환자의 겨드랑이 림프절 전이 유무는 가장 강력한 예후인자로 알려져 있다.(21,22) Fisher 등(23)은 유방암의 예후에 있어서 전이 겨드랑이 림프절의 수와 종양의 크기가 독립적인 변수라고 하였고, Kim 등(24)의 연구에서도 N 병기가 생존율에 독립적인 예후인자라고 하였다. Yildirim 등(25)도 전이 겨드랑이 림프절의 수가 재발의 중요한 독립적인 예후인자라고 하였다. 본 연구에서는 림프절 전이 유무에 관계없이 전체 환자에서 18~24개월에 가장 높은 재발의 정점을 보여 주었다. 그러나 림프절 전이가 있었던 환자의 경우 림프절 전이가 없었던 환자와 비교하여 시기별 재발 위험도의 유형 및 정점을 보이는 시기는 유사하였으나, 전구간의 재발 위험도의 정도(amplitude)는 림프절 전이가 없었던 환자에 비해 크게 나타났다.

폐경기 전의 환자와 폐경기 후 환자의 조기 재발 위험도는 의미 있는 차이가 있다고 이미 알려져 있다.(26) 본 연구에서 폐경기 전의 환자의 경우 겨드랑이 림프절 전이 수가 4개 이상인 환자군이 겨드랑이 림프절 전이의 수가 3개 이하인 환자군에 비해 전 기간의 재발 위험도 정도가 높았으며, 특히 겨드랑이 림프절 전이 수가 4개 이상인 환자의 경우 수술 후 6~12개월일 때 재발의 정점을 이루었다. 반면, 겨드랑이 림프절 전이가 4개 이상인 폐경 후 환자의 경우 수술 후 18~24개월과 42~48개월에 2차례 정점을 보여 림프절 전이가 4개 이상인 환자군에서 폐경 전 환자는 폐경 후 환자에 비해 빠른 재발과 높은 조기 재발 위험도를 나타냄을 확인할 수 있었다. 폐경 전의 환자에서 림프절 양성

환자의 수술 후 10개월 이전의 조기 재발은 휴면 중이던 미세전이자가 수술에 의해 혈관 신생 전환(angiogenesis switch) 한 때문으로 보고하는 연구들이 있다. 아마도 폐경 후 환자에 비해 폐경 전의 환자의 경우 원발 유방 종양에서 endostatin 또는 angiostatin 등 혈관 신생 물질이 더 많이 생산되는 것으로 보이며, 혈관 신생 전환이 VEGF 등에 의해 과발현되는 것으로 여겨진다.(19,27-29)

결 론

본 연구는 두 정점을 가진 시기별 재발 위험도에 대한 서구의 문헌과는 차이가 있지만, 수술 후 2년경 시기별 재발 위험도가 가장 높다는 일관된 결과를 얻었으며 폐경 여부가 재발과는 직접적인 관련은 없다는 결과를 보여준다. 본 연구 결과를 토대로 볼 때, 유방암 수술 후의 모든 환자에서, 폐경 여부와 관계없이 술 후 2년간의 집중적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 폐경 후 여성에서는 술 후 시간이 경과한 후 다시 재발 위험이 높아지는 것을 확인하였으며, 추적 관찰 시 이 점에 유의하여야 할 것이다. 폐경 전의 젊은 여성에서는, 림프절 전이가 많으면 폐경 후 여성에 비해 빠른 재발과 높은 조기 재발률을 보였다. 따라서 수술 후의 집중적인 추가 치료 및 초기에 보다 짧은 간격의 추적 관찰이 필요할 것으로 보인다. 폐경 후의 환자 중 림프절 전이가 많은 군에서는 역시 높은 조기 재발 위험도를 보였고, 40개월 이후에 다시 재발 위험도가 크게 증가하는 경향을 보여, 이들 역시 술 후 적절한 병합 치료 및 보다 오랜 기간 동안의 집중적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

재발과 관련한 여러 다양한 인자들을 이용하여, 수술 후 환자 관리에 있어서 환자 특성에 맞는 더 적절한 추적 관찰 및 치료 방법을 찾기 위해 추가적인 연구가 필요할 것이며, 폐경 여부와 시기별 재발 위험도 및 유방암의 특징에 대해서도 보다 장기적으로, 많은 환자를 대상으로 하는 연구가 계속되어야 한다고 사료된다.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) Im TH, Jung PJ. The patterns, the survival, and the change of serologic markers after recurrence in patients with breast cancer. *J Korean Surg Soc* 1998;54:313-22.
- 3) 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. *J Korean Breast Cancer Soc* 2003;6:109-16.
- 4) Bland KI, Copeland EM III. Breast. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, editors. *Principles of Surgery*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1994. p.554-7.
- 5) Jatoi I, Tsimelzon A, Weiss H, Clark GM, Hilsenbeck SG. Hazard rates of recurrence following diagnosis of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:173-8.
- 6) Baum M, Badwe RA. Does surgery influence the natural history of breast cancer. In: Wise L, Johnson H Jr, editors. *Breast Cancer: Controversies in Management*. Armonk, NY: Futura Publishing Company; 1994. p.61-9.
- 7) Demicheli R, Abbattista A, Miceli R, Valagussa P, Bonadonna G. Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy. *Breast Cancer Res Treat* 1996;41:177-85.
- 8) Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW, Poortmans PM, Roukema JA. Using loco-regional recurrence as an indicator of the quality of breast cancer treatment. *Eur J Cancer* 2004;40:487-93.
- 9) 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.
- 10) Blanco G, Holli K, Heikkinen M, Kallioniemi OP, Taskinen P. Prognostic factors in recurrent breast cancer: relationships to site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histological malignancy grading. *Br J Cancer* 1990;62:142-6.
- 11) Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 1978;41:1170-8.
- 12) Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR, Carlson RW. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. *Clin Breast Cancer* 2005;5:425-38.
- 13) Huston TL, Simmons RM. Locally recurrent breast cancer after conservation therapy. *Am J Surg* 2005;189:229-35.
- 14) Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:1688-97.
- 15) Arriagada R, Le MG, Contesso G, Guinebreteiere JM, Rochard F, Spielmann M. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13:1404-13.

- 16) Gasparini G, Biganzoli E, Bonoldi E, Morabito A, Fanelli M, Boracchi P. Angiogenesis sustains tumor dormancy in patients with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:71-5.
- 17) Karrison TG, Ferguson DJ, Meier P. Dormancy of mammary carcinoma after mastectomy. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:80-5.
- 18) Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2738-46.
- 19) Demicheli R, Bonadonna G, Hrushesky WJ, Retsky MW, Valagussa P. Menopausal status dependence of the timing of breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumour. *Breast Cancer Res* 2004;6:R689-96.
- 20) Bijker N, Rutgers EJ, Peterse JL, van Dongen JA, Hart AA, Borger JH, et al. Low risk of locoregional recurrence of primary breast carcinoma after treatment with a modification of the Halsted radical mastectomy and selective use of radiotherapy. *Cancer* 1999;85:1773-81.
- 21) Kim JS, Noh DY, Yoon Y, Oh SK, Choe KJ. Analysis of postoperative survival and prognostic factors in breast cancer. *J Korean Surg Soc* 1998;54:640-8.
- 22) Shim KS, Park CS, Min JS, Lee KS. A study on prognostic factors influencing treatment results in breast cancer patients. *J Korean Surg Soc* 1991;40:716-23.
- 23) Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). *Cancer* 1975;36:1-85.
- 24) Kim SW, Kim HJ, Chung KW, Noh DY, Youn YK, Oh SK, et al. The investigation of an age as a prognostic factor of breast cancer. *J Korean Surg Soc* 2003;64:20-7.
- 25) Yildirim E, Dalgic T, Berberoglu U. Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000;74:267-72.
- 26) Retsky M, Demicheli R, Hrushesky W. Premenopausal status accelerates relapse in node positive breast cancer: hypothesis links angiogenesis, screening controversy. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:217-24.
- 27) Heer K, Kumar H, Speirs V, Greenman J, Drew PJ, Fox JN, et al. Vascular endothelial growth factor in premenopausal women--indicator of the best time for breast cancer surgery? *Br J Cancer* 1998;78:1203-7.
- 28) Hrushesky WJ, Bluming AZ, Gruber SA, Sothorn RB. Menstrual influence on surgical cure of breast cancer. *Lancet* 1989;2:949-52.
- 29) Hagen AA, Hrushesky WJ. Menstrual timing of breast cancer surgery. *Am J Surg* 1998;175:245-61.