

유방암의 조직학적 다발성

연세대학교 의과대학 외과학교실, 병리학교실* 및 방사선과학교실**

박희봉 · 이희대 · 정우희* · 오기근**
지 훈 상 · 김 병 로 · 민 진 식

= Abstract =

Histologic Multifocality of Breast Carcinomas

Hee Boong Park, M.D., Hy De Lee, M.D., Woo Hee Jung, M.D.*, Ki Keun Oh, M.D.**
Hoon Sang Chi, M.D., Byong Ro Kim M.D. and Jin Sik Min, M.D.

Department of Surgery, Pathology*, Radiology**, Yongdong Severance Hospital
Yonsei University College of Medicine

Breast cancer multifocality was studied in mastectomy specimens by correlating specimen mammography and histologic techniques. Twenty five mastectomy specimens in 23 patients with breast cancer were included. Of 25 specimens, 7 cases were ductal carcinoma in situ, one was invastive lobular carcinoma and others were invasive ductal carcinoma. Multifocal cancer foci were present in 5 (29%) mastectomy specimen in 17 patients of invasive ductal carcinoma.

Forty five percent of multifocal lesions were located within 2 cm from the tumor margin and 78% were located within 5 cm. Histologic features of multifocal tumors were intraductal cancers except one area of invastive cancer. Topographical analysis showed that all multifocal tumor foci were located in same or adjacent quadrants. Tumor size was not related with multifocality. Three out of seven cases of ductal carcinoma in situ had multifocal cancer foci. We concluded this results may be one of the theoretical basis of rational approach to the conservative treatment such as quadrantectomy of breast cancer.

Key Words: Multifocality, Breast carcinoma

서 론

병리학적 연구에 따르면 유방암의 다발성(multifocality)은 약 40~60%로 보고되고 있다^{1), 2), 25), 26), 28), 29)}. 따라서 이 다발성이 근치적 유방절제술 아닌 부분 유방절제술로써 유방암을 치료하는 경우 재발의 원인이 될 수 있다고 생각할 수 있다. 그럼에도 불구하고 선택된 환자군에서 부분 유방절제술을 시도하는데 그 이유는 잔존유방의 방사선 치료가 원격전이나, 재발 혹은 생존율에 근치적유방절제술과 같은 영향을 미치지

때문이다^{1), 5), 6), 20), 22), 24), 32)}.

이들 연구들에서의 중요한 발견은, 남아 있는 유방에서의 낮은 국소재발율이다. 즉 절제유방조직에서 높은 빈도의 암세포 다발성과 달리 잔존유방에서는 비교적 낮은 빈도의 다발성 암세포가 보이는데 이 차이에 대해서 몇가지 설명을 할 수 있다. 우선 많은 병리학적 연구가 임상연구와 같이 시행되지 않았다는 것이다. 보존적수술식의 임상적 연구는 주로 선택된 환자군에서 시행되었는데 반해, 대부분의 병리학적 연구는 보존적수술식의 임상적 연구의 범주에 적합하지 않은 환자군에서의 유방조직을 대상으로 시행되었기 때문이다. 최

근의 또 다른 비판적 시각은 조직학적으로 암으로 여겨지나 임상적으로는 발견되지 않는 병변(clinically occult lesions)은 환자의 생존기간중에는 임상적으로 의의있는 병변으로 진행되지 않을 수 있다는 것이다. 또한 수술후의 방사선 치료는 부분적 유방절제술 후 남아 있는 암병소를 제거한다는 것이다^{1,4,5,20}. 이것은 수술후 방사선 치료를 추가하는 것과 추가하지 않는 randomized study를 통해서 알 수 있고 따라서 수술후의 방사선 치료가 정당한지, 또한 조직학적으로 증명된 암의 다발성 부위가 생물학적 또 임상적으로 어떤 의미를 가지는지 알 수 있다^{16,33}. 또한 이런 분석은 다양한 유방보존술식을 시행한 환자에서 유방에 남아 있을 종양의 양과 조직형태를 정확히 예측할 수 있어야 한다.

유방보존술식은 종양의 크기와 절제범위에 따라 여러 다른 형태를 보인다. 현재 국내에서도 유방보존술식이 점차적으로 많이 시행되고 있고 수술후 방사선요법을 시행하고 있으나 유방에서의 다발성과, 조직학적 형태에 대해서는 밝혀진 것이 미미한 상태로 근본적인 유방조직의 암 분포 정도에 대한 연구가 이러한 보존술식의 이론적 배경이 될 것으로 생각된다. 우리나라의 유방암환자의 유병율이 서구와 다르며 유방의 크기도 작아서 절제의 범위에 따른 수술후의 모양이 좋지 않아 유방보존술의 장점을 살리는 것이 어려울 수 있

다. 본 연구자들은 이 연구로 유방암에서 종양의 절제범위를 제시하고, 유방의 암병소의 다발성의 양과 조직형을 밝혀서, 유방보존술식에서의 수술술식의 결정과 방사선 치료의 계획에 도움이 될 것으로 생각한다.

대상 및 연구 방법

1) 대 상

1992년 5월부터 1993년 4월까지 1년간 연세대학교

Fig. 1. Macrosectioned specimen.

Fig. 2. Specimen mammogram.

의과대학 부속 영동세브란스 병원에 입원하여 수술로 확진한 유방암 환자 84명의 환자중, 유방절제술을 시행받은 23명의 환자에서 25개의 절제유방을 대상으로 하였다.

2) 실험 방법

절제된 유방조직에 각 방향을 표시하고 10% 포르말린 용액에 2일간 고정시킨 후, 먼저 유두를 지나게 상하로 중앙선을 표시한 후 5 mm간격으로 일정하게 자르고(macrosection)순서대로 overhead projector 용 필름에 올려 놓은 후 specimen mammogram을 시행한다(Fig. 1, 2). 이렇게 함으로서 Mammogram 상에서 의심이 가는 부위를 쉽게 조직에 표시할 수 있다. 방사선적으로 의심할만한 부위에 핀을 꽂아서 표시하고 육안적이나 방사선학적으로 의심되는 부위에서 조직 Block을 만든다. 유두와 근막 및 각 quadrant에서도 임의적으로 5~6개의 조직 block를 얻으며 침범된 quadrant에서는 이의 두배에 해당하는 조직을 얻는다. Block에 다시 먹물로 방향을 표시고 조직이

채취한 정확한 부위를 기록한다. 병리 조직검사를 시행하여 원발성 종양의 병리학적 크기와 조직학적 형태와 범위, 임파선의 침범여부, 각 의심되는 조직 block의 조직학적 형과 범위를 기록한다. 원발 종양의 조직학적 형과 크기 원발종양으로부터의 거리에 따른 다발성 종양의 존재와 조직학적 형을 통계처리한다.

결 과

환자들의 평균나이는 49세로 30세에서 70세의 분포를 보였다. 병리학적으로 관상피암(ductal carcinoma)이 24예 소엽상피세포암(lobular carcinoma)이 1예였다. 관상피암을 병기별로 보면 관상피내암(ductal carcinoma in situ)이 7예, 1기가 2예, 2기가 9예, 3기가 6예였다. 다발성암의 비율은 주병소가 침습성 관상피암의 경우 17예중 5예로 29%였고, 이 5예중 침습성 암이 1예(5.8%), 관상피내암이 4예(23.6%)였다. 관상피내암이 주병소인 경우 초기 생검조직에 국한되지 않고 유방조직에 잔여암이 남아 있는 경우

Fig. 3. Distribution of multifocal foci in invasive ductal carcinoma.

다발성으로 분류 하였는데 7예중 3예에서 다발성을 보여 43%를 차지하였다. Fig. 3, 4은 도식적으로 주병소와 다발성병소의 위치를 보여주는 그림으로 Fig. 3은 주병소가 침습성 관상피암에서의 다발성 암병소의 위치와 크기를 보여주고 있으며 다발성 병소는 모두 관상피내암을 보였다. Fig. 4에서는 좌상단의 그림은 주병소가 침습성 관상피암이며 침습성병소와 관상피내암의 다발성 병소의 위치를 보여준다. Fig. 4의 나머지 병소는 병소들이 관상피내암으로 관상피내암이 발견된 위치분포를 표시해 주고 있다. 이상의 그림에서 병소의 분포는 같은 사분절(quadrant)이나 같은 엽단위(lobular unit)에 분포하는 양상을 보여주고 있다. 주병소가 침습성 병소인 경우 변연으로부터의 거리에 따른 다발성 병소의 위치를 살펴보면 Table 1에 서와 같이 가까운 곳에 많이 발견되는 양상을 볼수 있다. 원발성 병소의 크기에 따른 다발성의 빈도를 살펴 보면 2 cm이상의 크기에서 많은 양상을 보였으나 통계학적인 의의는 없었다(Table 2).

Table 1.

Distance from main tumor margin	No. of lesion	Percent
Less than 2 cm	4	45
2 cm~5 cm	3	33
Over 5 cm	2	22
Total	9	100

Table 2.

Tumor size	Multifocal	Total	Percent
Tx	0	1	0
< 2 cm	1	6	16.7
2~5 cm	3	7	42.9
> 5 cm	1	3	33.3
Total	5	17	29.4

Fig. 4. Distribution of multifocal foci in Ductal carcinoma in situ.

고 안

현재 유방의 보존술식이 서구 여러나라에서는 점차 보편화되고 있는데 이는 유방암의 치료에 있어 유방절제술에 대한 대안의 요구가 증가 했기 때문이다. 또한 유방보존 술식은 여러연구자들의 무작위 연구(randomized study)에서도 수술후 방사선 치료를 추가함으로써 근치적 유방절제술이나 유방 전절제술에 비해 뒤떨어지지 않는다는 결과를 보여 과학적이고 윤리적인 토대가 마련되었다^{2,5,21,31}). 그러나 아직 많은 문제들이 해결되지 않고 있다. 특히 국소치료의 실패에 대한 것으로서 보존술식후 남아 있을 수 있는 종양조직의 임상적의의에 대해서는 별로 알려진 것이 없다. 원발종양의 크기나 수술시 제거되는 유방조직의 양과 남아있는 종양조직의 양과의 상관관계에 대해서도 알려진 것이 별로 없다¹⁵). 수술후의 방사선치료가 일반적으로 국소재발율을 예방하거나 지연시키는 효과는 잘 알려졌으나^{1,4,20}) 이것이 은폐된(occult) 침습성 종양에 있어서와 마찬가지로 대부분 유방보존술식후 남아 있을 수 있는 관상피내암(ductal carcinoma in situ)에 있어서도 효과가 있을지에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않았다. 그러나 최근의 Fisher가 주도하는 NSABP B-06의 결과를 보면 수술후의 방사선치료가 유방암에서도 국소 재발율을 줄일 수 있는 것으로 증명되었다.

유방암의 다발성에 대한 병리학적인 연구들중에서 Rosen등은 사분절제술(quadrantectomy)후 절제조직에서의 잔여암을 조사하였는데, 2 cm 이하에서는 26%, 2 cm이상의 종양이 있는 경우는 38%로 보고하였고²⁷) Lagios등은 원발종양으로부터 5 cm 이상거리에서나 다른 quadrant에서의 종양소를 조사한 바 28%로 보고하였다¹⁸). Holland등은 T1-T2에 해당하는 환자를 대상으로 다발성을 조사하여 침습성 유방암에서 63%의 다발성을 관찰하였는데 이중 20%는 원발종양의 2 cm 범위내에 있었으며 43%는 2 cm이상의 거리에서 발견되었다 한다. 또한 2 cm이상에서 다발성 종양소가 발견된 경우, 27%는 조직학적으로 비침습성 종양인 반면 16%에서는 침습성암이었다고 보고하였다. 이들은 종양의 크기와 다발성과는 관계가 없다고 하였고 원발병소를 중심으로 일정직경의 조직을 절

제하였을 경우 남을 수 있는 다발성 종양의 양을 제시하였다. 또 이들은 4 cm이하의 종양에서 유방암을 3~4 cm의 변연을 두고 절제한 경우 7~9%의 환자에서는 침습성 암병소가 남아 있을 수 있으며 4~9%의 환자에서는 침습성 암병소가 남을 확률이 있다고 보고하였다¹⁵).

이처럼 보고자에 따라 잔존암이 많은 차이를 보이고 있는 이유중의 하나는 유방 specimen을 검사하는 방법이 서로 상이하기 때문이다. 단순히 임의적으로 각 사분절(quadrant)에서 검사하는 경우 당연히 적은 다발성을 보일 수 있지만⁹, 반대로 모든 유방조직을 슬라이드로 만드는 방법은 다발성의 검출이 높을 것이나 이방법은 많은 어려움이 따른다. 즉 미세절단 슬라이드제작법에 특수한 방법이 도입되어야 하고 수백장의 슬라이드를 만들어야만 모든 조직을 다 볼 수 있다. 또한 너무 많은 노동력이 필요로 하여 이런 방법은 적은 수의 유방 절제조직에서만 도입할 수 있다²³). 이들을 절충한 중간방법이 Mammography를 이용한 방법으로 방사선적으로 의심이 가는 부위를 확인하는 방법이다^{7,15,17}). 이와같이 검사 방법과 다발성의 빈도는 많은 상관관계가 있다. 또한 다발성에 대한 정의도 다양하다. 원발성암이 주위로 퍼져 있는 현상을 쉽게 볼 수 있는데¹⁴) 이는 같은 사분절(quadrant)내에서 많은 종양소가 발견될 뿐 아니라 오래된 다발성(multicentricity)개념에 따르면 다발성이란 세군대의 다른 사분절(quadrant)에서 발견되는 암세포로만 정의되었는데 때문에 발견되는 비율이 적었다⁹). 다른 저자들은 2 cm과 5 cm을 기준으로 하였는데 당연히 가깝게 정의할수록 다발성이 많았다. 다발성의 정의는 또 다른 면에서 중요한데 이는 관상피비후(ductal hyperplasia)와 비정형(atypia) 또는 상피내암(in situ carcinoma)를 구분하는 기준(criteria)도 다발성을 조사하는데 중요하다. 예를 들면 Gallagher와 Martin이 보고한 75%의 다발성은 관내 비후(Intraductal hyperplasia)를 포함시켰기 때문이다. 이 개념을 전 유방조직에 도입한다면 다발성 75%는 이해가 갈 것이다. 대부분의 저자들은 다발성의 정의에는 침습성암(invasive cancer)이나 상피내암(in situ cancer)만을 포함시킨다. 그러나 침습성 암이 명확하다면 관상피내암은 양성과 악성사이의 중간 사이로 볼 수도 있다. 이것이 비정형(atypia)에 대한 입장일때는

다발성암의 발생율을 결정하는데 영향을 줄 수 있다. 또 한가지는 엽상피내암(lobular carcinoma in situ)와 연관된 것으로 이를 규정하는 것이 암이나 아니냐를 결정하는 데 도움을 줄 수 있기 때문이다. 현재도 계속적인 이견이 있으나 대부분의 종양학자들은 엽상피내암이 암이라기 보다는 암의 위험도가 높다는 표식자(marker)에 지나지 않는 것에 동의하고 있다. 따라서 환자의 선택 검사방법, 조직학적 정의 원발종양으로부터의 거리의 차이가 다발성의 유병율의 차이를 나타낼 수 있다. 최근의 다발성에 대한 연구들은 암세포의 빈도에서 원발암과 관련된 암세포들의 분포에 더 관심을 가지고 있다. 다시말하면 현재는 종양소의 숫자가 아니라 그들의 위치분포에 더 관심이 있다는 것이다.

종양의 크기와 다발성과의 관계에 대하여 Gump는 다발성의 빈도가 침습성 암의 경우 종양의 크기와 관련이 있다고 하고 엽상피암(lobular carcinoma)이나 관상피내암(intraductal cancer)의 경우에는 작은 종양에서도 높은 다발성을 보여 차이가 없다고 하였다¹²⁾. Holland는 다발성은 종양의 크기와는 관련이 없다고 하였다¹⁵⁾. 저자들의 연구에도 차이를 보이지 않았다.

다발성 암병소의 위치에 대하여는 Gump는 179명의 환자중 102명이 같은 quadrant에 위치하고 45명의 환자에서는 인접 quadrant내에 위치한다고 하고 오직 18명만이 관계없는 부위에서 암병소가 발견된다고 하였는데 저자들의 연구에서도 비슷한 분포를 보인다.

관상피내암의 경우 정확하게 경계를 규정하기가 어려워 gump의 경우는 2 cm 이상 크기의 관상피내암은 다발성으로 분류하여 81%로 보고하였고 Holland의 경우도 2 cm이상의 크기가 71%이며 5 cm 이상의 크기도 41%로 보고하여 관상피내암의 다발성을 크기로 표시하였다. 저자들의 연구도 마찬가지로 정확히 종양의 변연을 결정하기가 어려워 생검조직이외에 유방조직에 암병소가 남아 있는 것을 다발성으로 규정하였다. 이는 생검조직과 유방절제술시의 형태적 관련성을 연경하는데 어려움이 있어 유방조직에 종양소가 남아있는 경우에 종양의 분포를 쉽게 도식화할 수 있기 때문이고 통상적인 조직 생검이 2~3 cm이내의 유방조직을 얻게 되는데 이것에만 국한되는 것을 다발성에

서 제외했기 때문이다.

현시점에서 다발성은 원발종양으로부터의 파종(spread)이라는 설이 유력한데 이는 침습성 유방암의 경우 종양의 크기가 커질수록 파종이 현격하다는 설이 있고 이런 양상은 침습성엽상피암(invasive lobular cancer)에서는 달라서 좀더 임의적인 분포를 보인다¹³⁾. 암의 발생에 있어서 이와 같은 원발 종양과의 관련성은 원발종양에서의 관을 통한 파급으로 볼 수도 있겠으나 또 하나의 이론으로는 어떤 특정한 관만이 암의 발생이 잘 될 수 있는 환경에 노출될 수 있을 것이라고도 생각할 수 있을 것이다. 후자의 이유로는 암세포가 같은 관에서 파급되어도 기존의 관상피(ductal epithelium)를 대치하리라고 생각하는 것은 어려울 것으로 생각 되기 때문이다. 또한 이 이론으로는 수술후의 2차암 발생이 원발암의 주변에서 잘 생긴다는 것을 설명할 수 있을 것이다. 그러나 이 이론도 왜 어느 부분이 암에 더 잘 걸리고 다른 부분은 잘 안걸리는지를 쉽게 설명할 수 없다. 이를 위해서는 보다 종합적이고 자세한 병리학적 검사(Mapping)이 시도되어야 하고 각 분엽별(duct-lobular unit)로 상피세포의 증식성 정도의 차이등도 함께 연구되어야 가능할 것이다.

저자들은 이러한 인상을 매우 강하게 가졌는데 이는 거리에 따른 다발성의 빈도가 차이를 보이지 않은 것에 비해 가상적인 lobular unit를 기준으로 생각해 보면 같은 분엽(lobular unit)나 인접분엽에서 발생한 것을 쉽게 알 수 있다고 생각 하였다 이런 경향들은 관상피내암의 경우 좀더 넓은 영역을 보이는데 이는 침습성암과는 약간 다른 유방 전체적인 영향에 의한 종양 유발기전이 있지 않나 추론 할 수도 있을 것이다. 이를 엽상피암(lobular carcinoma)에서의 다발성이 양측 유방에 미치는 것과 연관하여 생각해 보면 국소적인 영향이 큰지 전체적인 영향이 큰지에 따라 암의 형성과정중 암의 형태에 영향을 준 것으로 생각 된다.

따라서 임상적인 적용에 있어서 단순히 Holland가 제시한대로 원발종양을 중심으로 일정지름의 유방조직을 제거하는 것이 아니라 사분절제술이나 같은 분엽을 절제하는 것이 좋을 것이라고 생각할 수 있다. 이는 유방보존술식중 유방절제방법중 사분절제술(quadrantectomy)와 부분절제술(lumpectomy)을 비교한

Veronesi의 보고가 참고가 될 것이다. 이들은 사분절 절술의 경우 국소재발율이 2.2%인 반면 부분절절술의 경우 6.95%라고 보고하고 있다. 그러나 방사선 치료의 조정으로 현재는 유방절제술에서의 절제술은 깨끗한 변연을 가지면 된다는데 대부분의 연구자들이 동의하고 있다^{3,9)}. 그러나 유방암에서의 다발성 암이 대부분이 비침습성인 관상피내암이고 방사선치료가 이 관상피내암에서는 비효과적이라는 점, 그리고 이 비침습성암의 경우 임상적으로 의의를 가지기 위해서는 많은 시간이 걸릴 수 있으므로^{19,30)} 침습성암에서보다 더욱 긴 추적관찰후에 비교할 수가 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Amalric R, Santanamaria F, Robert F, et al: *Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer: A 20-year experience at the Marseilles cancer institute. Cancer* **49**: 30, 1982
- 2) Atkins H, Hayward JH, Kluganman DJ, Wayte AB: *Treatment of early breast cancer: A report after 10 years of clinical trial. Br Med J* **2**: 423, 1972
- 3) Bornstein BA, Recht A, Conolly JL, Schinitt SJ, Cady B, Koufman C, Love S, Osteen RT, harris JR: *Results of treating ductal carcinoma In situ of the breast with conservative surgery and radiation therapy. Cancer* **67**: 7, 1991
- 4) Cancer reserch campaign working party: *Cancer reserch campaign trial for early breast cancer. A detailed update at the tenth year. Lancet* **2**: 55, 1980
- 5) Clark RM, Wiskinson RH, Mahoney LJ, Reid JG, MacDonald WD: *Breast cancer; A 21-year experience with conservative surgery and radiation. Int J Radiat Oncol Phys* **8**: 967, 1982
- 6) Crile G, Cooperman A, Esselstyne CB, Hermann RE: *Result of partial mastectomyin 173 patients followed for from 5 to 10 years. Surg Gynecol Obstet* **150**: 563, 1980
- 7) Egan RL, McSweeney MB: *Multicentric breast carcinoma. In Brunner S(ed): Recent results in cancer research. Berlin: Springer-Verlag* **90**: 28, 1984
- 8) Fisher b, Redmond C, Poisson R, et al: *Eight-year result of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Eng J Med* **320**: 822, 1989
- 9) Fisher ER, Gregario R, Redmond C: *Pathogic findings from the national surgical adjuvant breast project(Protocol # 4). Cancer* **35**: 247, 1975
- 10) Gallagher HS, Martin JE: *The study of mammary carcinoma by mammography and whole organ sectioning. Cancer* **23**: 855, 1969
- 11) Gallager HS, Martin JE: *Early phases in the development of breast cancer. Cancer* **24**: 1170, 1969
- 12) Gump FE, Shikora S, Habif DV: *The extent and distribution of cancer in breasts with palpable primary tumors. Ann Surg* **204**: 384 390, 1986
- 13) Gump FE: *Multicentricity in early breast cancer. Seminars in Surgical Oncology* **8**: 117-121, 1992
- 14) Haagensen CD: *Diseases of the breast. Philadelphia: WB Saunders, 1986, p 641*
- 15) Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Hendriks JHCL: *Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomars. Cancer* **56**: 979, 1985
- 16) Homberg L, Tabar L, Gad A: *Screening for breast cancer in sweden, II. Treatment: past and future. In: Feig AS McLelland R, eds. Breast carcinoma: Current diagnosis and treatment. New York: Masson Publishers, 1983, p 627*
- 17) Lagios M: *Multicentricity of breast carcinoma demonstrated by routine correlated serial subgross and radiographic examination. Cancer* **40**: 1726, 1977
- 18) Lagios MD, Wesldahl PR, Rosc MR: *The concept and implications of multicentricity in breast carcinoma. Pathol Annul* **16**: 83, 1981
- 19) Lagios MD: *Pathologic features related to local recurrence following lumpectomy and irradiation. Seminars in Surgical Oncology* **8**: 122, 1992
- 20) Montague ED, Guitierrez AE, Barker JL, Tapley N, Fletcher GH: *Conservation surgery and irradiation for the treatment of favorable breast cancer. Cancer* **43**: 1058, 1979
- 21) Morgentstern L, Friedmann NB: *Breast cancer. The case against tylectomy. The factor of multicentricity. prog Clin Cancer* **136**: 721, 1978
- 22) Mustakallio S: *Conservative treatment of breast carcinoma: Review of 25 year's follow-up. Clin Radiol* **23**: 110, 1972
- 23) Nielson M, Jensen J, Andersen J: *Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at*

- autopsy. Cancer 54: 612, 1984*
- 24) Peters MV: *Wedge resection with or without radiation on early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2: 1151, 1977*
- 25) Peters TG, Donegan WL, Burg EA: *Minimal breast cancer: A clinical appraisal. Ann Surg 186: 704, 1977*
- 26) Qualheim RE, Gall EA: *Breast carcinoma with multiple sites of origin. Cancer 10: 460, 1957*
- 27) Rosen PP, Fracchia AA, Urban JA, Schottenfeld D, Robbins GF: *Residual mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. Cancer 35: 739, 1975*
- 28) Schwarz GF, PPatchelsky AS, Feig Sa, Shaber GS, Schwarz AB: *Multiplicity of non-palpable breast cancer. Cancer 45: 2913, 1980*
- 29) Shah JP, Rosen PP, Robbins GF: *Pitfalls of local excision in the treatment of carcinoma of the breast Surg Gynecol Obstet 136: 721, 1973*
- 30) Solin LJ, Recht A, fourquet A, Kurtx J, Kuske R, McNeese M, McCormik B, Cross MA, Schultz DJ, Bornstein BA, Spitalier JM, Vilcoq JR, Fowble BL, Harris JR, Goodman RL: *Ten-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma(ductal carcinoma in situ) of the breast Cancer 68: 2337, 1991*
- 31) Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al: *Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N Engl J Med 305: 6, 1981*
- 32) Vilcoq JR, Clle R, Stacey P, Ghossein NA: *The outcome of treatment by tumorectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7: 1327, 1981*
- 33) Wolmark N, Fisher B: *Surgery in the primary treatment of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1: 339, 1981*
-