

유방암 환자의 새로운 치료방법으로서의 유방 부분절제술, 액와림프절광청술 및 방사선치료

연세대학교 의과대학 외과학교실, 치료방사선과학교실¹, 병리학교실² 및 방사선학교실³

이 치 호·윤 동 섭·서 창 옥¹
정 우 희²·오 기 근³·이 희 대

= Abstract =

Partial Mastectomy with Axillary Lymph Node Dissection and Radiotherapy as a New Treatment Modality of Breast Cancer

Chi Ho Lee, M.D., Dong Sup Yoon, M.D., Chang Ok Suh¹, M.D., Woo Hee Jung², M.D.
Ki Keun Oh³, M.D. and Hy De Lee, M.D.

*Department of Surgery, Radiotherapy¹, Pathology² and Radiology³
Yonsei University College of Medicine*

In order to compare the effects of modified radical mastectomy(MRM) and partial mastectomy(PM), axillary lymph node dissection(AD) & radiotherapy(RT) on locoregional recurrence, overall survival and disease-free survival, a randomized clinical study of 187 patients with T1, T2 breast cancer was performed. One hundred eighty seven patients with T1, T2 breast cancer, admitted at Yongdong Severance Hospital from April 1991 to August 1994, were randomized into two different treatment groups. Of the 187 patients, 111 patients had received MRM and 76 had received PM, AD & RT. In any of the variables considered, with the sole exception of age, such as tumor size, incidence of axillary lymph node metastasis, histologic grading, estrogen and progesterone receptor positive rate, no significant difference of patient characteristics between the two groups was found($p > 0.05$). Using the Kaplan-Meier Product-limit method and log-rank test, the differences of locoregional recurrence, overall and disease-free survival, between these comparable groups were analyzed. Three out of 111 MRM patients and two out of 76 PM, AD & RT patients had locoregional recurrence. The overall survival rates in MRM and PM, AD & RT patients were, respectively, 93.7% and 94.1%. Furthermore, the disease-free survival rates were, respectively, 89.2% and 93.9%. This result indicates that there was no significant difference between two groups in locoregional recurrence, overall and disease-free survival. Having gained a better cosmetic appearance, the conservative treatment group was satisfied with the PM, AD & RT. In this study, we conclude that PM, AD & RT is a good alternative surgical treatment modality for T1, T2 Korean breast cancer patients, which could substitute the more traditional MRM.

However, further follow-up period will be needed for long term results.

Key Words: Partial mastectomy, Radiotherapy, Breast cancer

서 론

서구에서는 조기유방암의 치료로서 유방 부분절제술과 방사선치료에 대한 많은 전향적 비무작위 연구가 진행되어, 유방 부분절제술과 방사선치료가 국소영역 재발율과 무병생존율에 있어서 유방절제술과 차이가 없으며 이를 대신할 수 있는 방법임을 입증해 왔다²⁻⁵⁾. 또한 1990년 미국 국립암 연구소에서 개최된 조기유방암에 대한 NIH Consensus Meeting에서 “유방 보존술식은 1기와 2기의 유방암 환자에서 일차적 진료에 사용할 수 있는 적절한 방법이며 유방전절제술 및 액와림프절 광청술을 시행한 경우와 동일한 생존율을 얻을 수 있을 뿐만 아니라 유방을 보존할 수 있으므로 보다 권장할 만한 유방암 수술식이다”라고 결론지었다. 이러한 결과에도 일부의 의사들은 보존적 방법을 받아들이지 않으려는 경향이 있다. 한국에서는, 유방 보존술식이 구시대적 보수주의, 의사의 자신감결여, 결과의 불일치에 대한 두려움, 서양인에 비해 작은 유방등의 이유로 서구에서와 같이 보편적으로 시행되고 있지는 않다. 이에 저자들은 유방 보존술식을 시행받은 42명의 환자에 대해 연구 분석하여 유방보존술이 기존의 유방절제술을 대신할 수 있는 기대되는 방법이라고 2년전에 보고한 바 있다¹⁾. 저자들은 한국의 1기 또는 2기의 유방암 환자로 부분 유방절제술, 액와림프절광청술 및 방사선치료를 받은 경우 4년간의 국소영역 재발율, 생존율 및 무병생존율을 변형근치적 유방절제술을 시행받은 환자군과 비교 분석하여 유방보존술식이 유방전절제술을 대신할 수 있는 방법임을 입증하고자 이 연구를 시행하였다.

환자 대상 및 방법

1) 환자군의 특성

1991년 4월부터 1994년 8월까지 영동세브란스병원에서 1기 및 2기 유방암으로 수술받은 187명의 환자를 대상으로 하였으며, 이중 변형근치적 유방절제술을 시행받은 환자가 111명, 유방 부분절제술, 액와림프절 광청술 및 방사선치료를 받은 환자가 76명이었다. 이들 두 치료군 사이에는, 연령 분포를 제외하고, 종양의 크기, 액와림프절 전이빈도 및 조직학적 등급, 에스트

로젠 및 프로그스테론 수용체 양성율에 있어 유의한 차이는 없었다(p-value 0.05)(Table 1).

2) 수술 방법

보다 낮은 미용적 효과를 얻기 위하여 종양이 중앙 부위에 위치한 경우를 제외하고는 유륜과 유두를 보존하였다. 피부절개는 종양의 바로 위에 Langer씨선을 따라서 시행하였으며 종양이 유륜에서 멀리 떨어지지 않은 경우에는 유륜경계를 따라 절개하였으며 너무 긴 피하터널은 형성하지 않도록 조심하였다. 유방 부분절제술은 현미경적으로 확인하여 변연에 종양세포가 없도록 시행하였다. 모든 환자는 액와부에 또다른 피부절개를 통하여 1, 2군 림프절광청술을 시행하였으며 제 3군 림프절은 현미경적으로 제 2군 림프절에 전이가 확인된 경우에 시행하였다. 절제된 조직은 봉합사로 방향을 표시하고, 먹물로 변연을 표시하였다. 유방실질은 가능한한 Dexon 2-0로 근접봉합하고 hemo-vac suction drain을 설치한 다음 피부는 피하로 봉합하였다.

3) 방사선치료 방법

유방과 쇄골상부림프절군의 방사선치료는 4 또는

Table 1. Patient characteristics

	PM	MRM	Significance
Age			
Median	43	47	p<0.05
(range)	(27~59)	(23~79)	
Size			p>0.05
T1	48	50	
T2	28	61	
LN(+)	34/76	63/111	p>0.05
HG			
I	19	34	
II	29	46	
III	18	18	
ER(+)	24/55	45/ 95	p>0.05
PR(+)	29/56	37/ 94	p>0.05
Chemotherapy(+)	53/76	60/111	p>0.05
TMx(+)	16/76	30/111	p>0.05

PM: Partial mastectomy

MRM: Modified radical mastectomy

6MeV 선형가속기 X-선을 이용하여 시행하였다. 원 발병소 부위에 대한 추가조사량은 9-15MeV 전자선을 이용하여 시행하였다. 액와림프절군의 전이 정도에 따라 치료범위를 변화하였으며, 전이가 없거나 1~3개의 전이가 있는 경우는 유방부위만, 4개 혹은 그 이상의 전이가 있는 경우는 쇄골상부림프절군을 포함하였으며 액와림프절군에 대한 방사선치료는 시행하지 않았다. 유방에 대한 방사선치료는 tangential field로 시행하였으며 쇄골상부림프절군은 anterior port로 치료하였다. 유방에 대한 bolus 투여는 하지 않았다. 방사선치료는 수술후 4~18주에 시작하였으며, 1회에 180~200 cGy씩 주 5회(총 4500~5040 cGy) 치료하여 5~51/2주간 치료하였다. 추가조사는 1~2주에 걸쳐 100~2000 cGy 조사하였다.

4) 병리 조직학적 검사

수술대에서 얻어진 유방조직을 병리조직 검사실로 보내 동결절편을 시행하여 침습성 관상피암을 확인하고, 관상피내암이 많은 부분을 차지하는가(종양내 또는 주변에서 25%를 넘는가)를 살펴보고, 변연에 종양 세포가 없는가도 확인한다. 나머지 동결조직과 신신조직은 10% 중성포르말린에 고정하여 파라핀에 봉매(embedding)하고 4~5마이크로미터로 절편을 얻는다. 종양의 전체를 잘 나타내주는 부분을 선택하여 기존의 헤마톡실린-에오신염색을 시행한다. 종양의 모든 부분을 현미경으로 잘 살펴서 Bloom과 Richardson의 점수체계에 핵과 조직학적 특성에 따라 다음과 같이 등급을 정했다⁶⁾.

I. 소관형성

점수 1: 소관이 깨끗이 보이는 내강을 가지고 있다.

점수 2: 고형부분을 동반하는 뚜렷한 소관형성이 있다.

점수 3: 소관형성이 매우 적거나 없다.

II. 핵의 다형성 정도

점수 1: 핵이 규칙적이고 크기와 모양에 편차가 거의 없다.

점수 2: 극단의 크기와 모양을 보이지 않는 중등도의 편차를 보임. 핵인이 가끔 존재한다.

점수 3: 편차가 심하다. 특히 크고 기괴한 핵이 보인다. 핵인이 가끔 존재한다.

III. 핵분열 정도

점수 1: 고배율 10개당 10개 미만의 핵분열

점수 2: 고배율 10개당 10개 이상 20개 미만의 핵분열

점수 3: 고배율 10개당 20개 이상의 핵분열

<등급>

I. 3, 4 또는 5점: 1등급-고분화

II. 6 또는 7점: 2등급-중등도의 변화

III. 8 또는 9점: 3등급-저분화

5) 통계분석적 방법

본 연구에 포함된 모든 환자의 자료는 개인용 컴퓨터에 기록, 보관하였고, 통계분석은 BMDP 컴퓨터 통계 package를 이용하였다. 무작위로 분류된 두 환자군의 연령 분포, 종괴의 크기, 림프절 전이 빈도, 조직학적 등급, 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 양성율 등에 의한 차이를 비교하기 위하여 독립된 두 집단의 t-test와 Chisquare test를 사용하였다(p-value 0.05). 또한 두 환자군의 국소 재발율과 생존율 및 무병생존율의 비교를 위하여, 생존함수의 추정엔 Kaplan-Meier의 누적한계 추정법을 사용하였고 생존함수의 비교는 로그순위 검정(log-rank test)을 이용하였다.

결 과

1991년 4월부터 1994년 8월까지, 영동세브란스병원에 입원한 187명의 1기 또는 2기의 유방암 환자를

Table 2. Patterns of recurrence

Surgery	No	Breast			L	O	DM
		TR/MM	E				
PM	76	0	1	1	0	1	
MRM	111	0	0	2	1	4	

PM: Partial mastectomy

MRM: Modified radical mastectomy

TR: True recurrence

MM: Marginal miss

E: Elsewhere in the same breast

L: Local recurrence

O: Opposite breast

DM: Distant metastasis

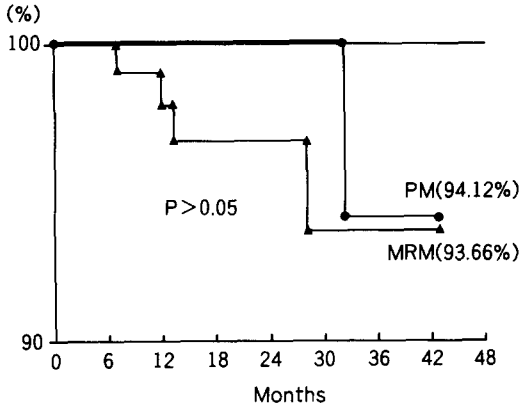


Fig. 1. Overall survival rate.

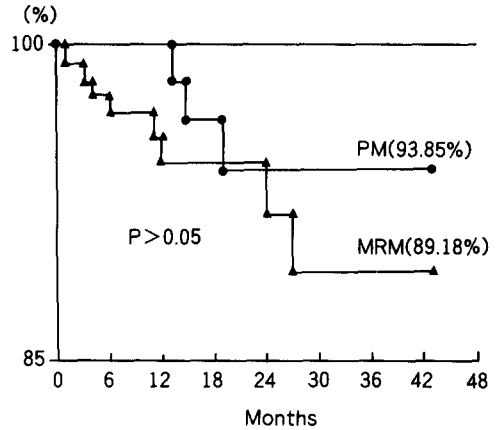


Fig. 2. Disease free survival rate.

대상으로, 무작위로 유방 보존술식군과 변형 유방 근치술군을 분류하여 국소 재발율, 생존율 및 무병생존율을 비교, 분석한 결과는 다음과 같다.

1) Locoregional recurrence and Distant metastasis (Table 2)

유방 부분절제술을 시행받은 76명의 환자중 2명에서 국소 영역재발이 있었다. 수술 14개월 후 수술 상흔부위에 재발한 환자는 Taxol로 치료를 받았으며, 수술 13개월 후 동측 유방에 재발한 경우는 유방 전절제술로 치료하였다. 변형근치적 유방절제술을 시행받은 111명의 환자중 3명에서 국소 영역재발이 있었다. 반대측 유방에 재발하여 변형근치적 유방절제술로 치료한 환자가 1예 있었고, 쇄골상부림프절과 전흉벽에 재발한 예가 각각 1예씩 있었다. 국소 영역재발율에 있어서 두 환자군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

유방 부분절제술과 변형근치적 유방절제술을 시행받은 환자군에서 원격전이는 각각 1명과 4명에서 발생하였다. 유방 부분절제술을 시행받은 1명의 환자는 수술 15개월후 폐전이로 사망하였다. 변형근치적 유방절제술을 시행받은 4예중, 폐전이 2예, 늑골과 폐로의 전이 1예, 골전이가 1예 있었다. 원격전이가 있었던 5예 모두 수술당시 림프절 전이가 있었으며, 전이된 림프절의 갯수가 많았다.

2) Overall and disease-free survival (Fig. 1 and Fig. 2)

Kaplan-Meier의 누적한계 추정법과 로그 순위검정법(log-rank test)을 이용하여 두 환자군의 생존율과 무병생존율을 비교하였다. 생존율은 변형근치적 유방절제술군과 유방 부분절제술군에서 각각 93.66%와 94.12%로 유의한 차이는 없었다. 무병생존율에 있어서도 두 군간에 각각 89.18%와 93.85%로 유의한 차이는 없었다.

유방 부분절제 수술후 주요 합병증은 없었으며 2예에서 장액종(seroma)이 발생하였으나 별 어려움 없이 치료되었다. 방사선치료후 경증의 섬유화와 수축과 색소침착이 발생되었으나 심한 합병증 및 이차적 종양의 발생은 없었다.

유방 부분절제술을 시행받은 모든 환자들은 미용적인 면에서 매우 우수하였고 수술결과에 만족하였다.

고 안

유방암에 대한 수술적 치료는 1882년 William S. Halsted가 뉴욕에 있는 루스벨트병원에서 처음 근치적 유방절제술을 시행하고 1894년 50세의 치료경험을 보고한 이래 100년 이상이나 계속 변화해 왔다⁷⁾. 근치적 유방 절제술의 절제범위는 모든 유방실질조직과 액와림프절, 대흉근 및 소흉근을 포함하여 제거하는 방법이다. 그러나 이렇게 절제범위가 큰 것과는 달리 장

기 생존율에는 영향을 주지 않는 것으로 밝혀졌다⁸⁾. 대흉근을 보존하는 변형근치적 유방절제술은 근치적 유방절제술과 동일한 무병생존율을 나타낼 뿐만 아니라 기능적, 미용적으로는 더 좋은 결과를 나타내 준다⁹⁾. 1960년 이후 근치적 유방절제술은 감소하고 변형근치적 유방절제술은 증가하여 1982년 미국 외과학회에서 미국의 수백개의 병원을 대상으로 조사한 바에 따르면 근치적 유방절제술이 3.4%를 차지한 반면 변형근치적 유방절제술은 78.2%를 차지하였다¹⁰⁾. 비록 근치적 유방절제술에서 변형근치적 유방절제술로 이행된 이후 기능적 미용적으로는 많은 향상은 있었지만, 변형근치적 유방절제술이라 하더라도 사실상 유방의 상실을 가져온다. 많은 보고에 유방의 상실은 신체이 미지나 모습에 대한 악형향, 여성감각의 소실, 성적매력과 기능의 감소, 부끄러움과 죄책감 등과 같은 어느 정도의 사회적, 정서적 기능의 장애가 10~56%까지 나타난다고 하였다^{11~15)}. 이러한 문제들이 유방보존술식의 발전의 원동력이 되었다.

이러한 심리적 정신적 요인 외에도 수술의 범위를 축소함으로써 유방을 보존하려는 데에는 몇가지 그 원인적 요소가 있다. 첫째는 유방암의 자연사에 대해서 더 많이 알려졌기 때문이다. 즉 근치적 유방절제술을 시행했을 경우 수술후 발생하는 원격전이는 수술당시나 그 이전에 실질적으로 미세전이가 이미 발생했었다는 사실이다. 따라서 이런 경우 수술은 국소영역조절로 암종괴를 제거하는 이점은 있지만 더 이상의 생존율의 향상에는 도움이 되지 않는다. 두번째는 환자 자신에 의한 자가진찰법이나, 의사에 의한 정기적인 진찰 그리고 유방촬영술의 보편화된 사용등으로 유방암의 조기진단의 가능성이 증가한 점이다. 따라서 많은 수의 암종괴가 촉지되지 않는 상태에서 발견되고 따라서 수술술식도 좀더 보존적으로 할 수 있게 되었다. 세번째는 많은 연구에서 유방보존술이 유방절제술과 동일한 무병생존율을 보여 주었기 때문이며, 마지막으로 수술후 기능 및 미용적으로 좋은 결과를 얻기 위해서는 수술의 범위를 줄여야 하며, 환자들도 이런 수술방법이 있다는 것을 알기 때문에 환자들의 선택이 중요하게 되었기 때문이다¹⁶⁾. 수술후의 잔존유방의 방사선치료는 현미경적 다발성 잔존암을 제거하는 것이 일차적 목적으로서 중등도의 방사선 조사로도 소멸시킬 수 있다는 것인데 이 결과는 좀더 보존적인 수술이 방

사선요법과 같이 시행된다면 국소적 종양의 조절을 할 수 있을 뿐만 아니라 유방도 보존할 수 있는 이론적 배경이 되는 것이다¹⁷⁾. Holland 등¹⁸⁾은 임상적이나 방사선학적으로 유방보존술식의 대상이 될 수 있는 4 cm 이하의 유방암을 가진 환자에서 유방절제 후 조직표본 264예에서 다발성의 유무와 조직형을 조사하였는데 41%의 환자에서 종양으로부터 2 cm 이내에 암세포가 발견되었다. 이 결과는 미국의 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project (NSABP B-06)에서 수술후 방사선치료를 하지 않은 군에서 국소영역재발율이 높은 것과 일치하는 것이다^{19,20)}. 따라서 수술후의 방사선치료는 반드시 시행되어야 할 것으로 생각된다.

이러한 유방보존의 필요성과 이의 이론적 바탕에서 유방암의 수술적 치료에 있어 국소부위 조절을 위한 근치적 절제범위의 감소가 치료성적에 큰 영향을 미치지 않는다는 것이 미국의 NSABP와 이태리의 Milan Tumor Institute의 임상연구결과등에 의해 입증되어져 왔다^{19~23)}.

1989년에, Bernard Fisher 등이 무작위 임상연구인 NSABP B-06의 8년간의 연구결과를 발표하였으며, 1990년에 Umberto Veronesi 등이 유방 보존술식의 13년간의 연구결과를 발표하였다. 이 결과들은 유방 보존술식이 유방제거수술과 국소영역재발이나 생존율 및 무병생존율에 있어 차이가 없음을 보여주었다^{20,22)}. 최근(1990년) 미국 국립암연구소에서 유방 보존술식에 대한 NIH Consensus Meeting이 열렸는데 여기서 “유방 보존술식은 1기와 2기의 유방암 환자에서 일차적 진료에 사용할 수 있는 적절한 방법이며 유방전절제술 및 액와림프절 광청술을 시행한 경우와 동일한 생존율을 얻을 수 있을 뿐만 아니라 유방을 보존할 수 있으므로 보다 권장할 만한 유방암 수술식이다.”라고 결론지었다.

1991년에 저자들은 한국의 4 cm 이하의 유방암 환자에 대한 변형근치적 유방절제술과 유방 부분절제술, 액와림프절 광청술 및 방사선치료간의 성적을 비교하기 위한 무작위 임상연구를 시작하였다. 이 연구에서 76명의 환자에서 유방 부분절제술을, 111명의 환자에서 변형근치적 유방절제술을 주요 합병증 없이 시행하였다. 그 결과 국소영역재발율은 변형근치적 절제술을 시행받은 111명중 3명에서, 유방 부분절제술을 시행

받은 76명중 2명에서 발생하였고, 생존율은 각각 93.66%와 94.12%, 무병생존율은 각각 89.18%와 93.85%로 두 군간에 유의한 차이는 없었으며 서구의 연구 결과들과 잘 일치하였다.

따라서 저자들은 유방 부분절제술, 액와림프절확청술 및 방사선치료가 한국의 1기 및 2기 유방암 환자에 있어서 유방전절제술을 대신할 수 있는 훌륭한 방법이라는 결과를 얻었으며 향후 장기간의 결과를 얻기 위하여 지속적인 연구와 추적관찰이 필요하리라 생각된다.

결 론

저자들은 1991년 4월부터 1994년 8월까지, 영동세브란스병원에 입원한 187명의 1기 또는 2기의 유방암 환자를 대상으로, 무작위로 유방보존술식군(76명)과 변형근치적 유방절제술군을 분류하여 국소재발율, 생존율 및 무병생존율을 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 유방 보존술식을 시행받은 76명의 환자중 2명에서, 변형근치적 유방절제술을 시행받은 111명의 환자중 3명에서 국소영역 재발이 있었으며, 원격전이는 각각 1명과 4명에서 발생하였으며, 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

2) Kaplan-Meier의 누적한계 추정법과 로그 순위 검정법(Log-rank test)을 이용하여 두 환자군의 생존율과 무병생존율을 비교한 결과, 생존율은 유방보존술군과 변형근치적 유방절제술군에서 각각 93.66%와 94.12%였으며, 무병생존율은 각각 89.18%와 93.85%로 두 군간의 유의한 차이는 없었다.

3) 두 군 모두에서 주요한 합병증의 발생은 없었으며, 유방 부분절제술을 시행받은 모든 환자들은 미용적인 면에서 매우 우수하였고 수술결과에 만족하였다.

저자들은 이상의 결과들로부터 유방부분절제술, 액와림프절 확청술 및 방사선 치료가 한국의 1기 및 2기 유방암 환자에 있어서 변형근치적 유방절제술을 대신할 수 있는 훌륭한 방법이라는 결론을 얻었으며 향후 장기간의 결과를 얻기 위하여 지속적인 연구와 추적관찰이 필요하리라 생각한다.

REFERENCES

- 1) 이희대, 서창욱, 정우희, 오기근, 박희봉, 지훈상, 김병로, 민진식: 대한외과학회지 **25**: 899, 1993
- 2) Almaric R, Santamaria F, Robert F, Seight J, Altschuler C, Kurtz JM, Spitalier JH, Bradone H, Ayme Y, Pollet JF, Brurmeister R, Abed R: *Radiation therapy with or without limited surgery for operable reast cancer: A 20-year experience at Marseilles Cancer Institute. Cancer* **49**: 30, 1982
- 3) Haffty BG, goldberg NB, Rose M, Heil B, Fisher D, Beinfeld M, Mckahann C, Weissberg JB: *Conservative surgery with radiation herapy in clinical stage I and II breast cancer: Results of a 20-year experience. Arch Surg* **124**: 1266, 1889
- 4) Montague ED, Ames FC, Schell SR, Romsdahl MM: *Conservative urgery and irradiation as an alternative to mastectomy in the treatment of clinically favorable breast cancer. Cancer* **54**: 2668, 1984
- 5) Osborne MP, Ormiston N, Harmer CL, Mckima JA, Baker J, Greening WP: *Breast conservation in the treatment of early beast cancer: A 20-year follow-up. Cancer* **53**: 439, 1984
- 6) Bloom HJG, Richardson WW: *Historical grading and prognosis in breast cancer. Br J Cancer* **11**: 358, 1957
- 7) Halsted WS: *The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Jonhs Hopkins Hospital from June, 1889 to January 1894. Johns Hopkins Hosp Bull* **4**: 497, 1894
- 8) Lippman MW, Licher AS, Danforth DN Jr: *Diagnosis and treatment of breast cancer. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1988*
- 9) Osborne MP, Borgen PI: *Role of mastectomy in breast cancer. Surg Clin N Am* **70**: 1023, 1990
- 10) Wilson RE, Donegan WL, Mettlin C, Natarajan N, Smart CR, Murphy GP: *The 1982 survey of carcinoma of breast in the United States by the American College of Surgeons. Surg Gynecol Obstet* **159**: 309, 1984
- 11) Maguire GP, Lee GP, Bevington OJ, Kuchemann CS, Crabree RJ, Cornell CE: *Psychiatric problems in the first year after mastectomy. Br Med J* **15**: 963, 1978
- 12) Majuire GP: *Psychological and social sequelae of mastectomy: Modern perspectives in the psychiatric*

- aspects of surgery. New York, Brunner/Mazel 390, 1976
- 13) Polivy J: *Psychological effects of mastectomy on a woman's feminine self-concept*. *J Nerv Mental Diso* **164**: 77, 1977
- 14) Morris T, Greer HS, White P: *Psychological and social adjustment to mastectomy: A two-year follow-up study*. *Cancer* **40**: 2381, 1977
- 15) Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW: *Patient rehabilitation and support: Breast diseases, Philadelphia, JB Lippincott, 1991, p849*
- 16) Cady B, Stone MD: *Selection of breast-preservation therapy for primary invasive breast carcinoma*. *Surg Clin N Am* **70**: 1047, 1990
- 17) Fletcher GH: *Local results of irradiation in the primary management of localized breast cancer*. *Cancer* **29**: 545, 1972
- 18) Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Hendriks JH: *Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implication for clinical trials of breast conserving treatment*. *Cancer* **56**: 979, 1985
- 19) Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E, Saffer E, Wickerham L, Lerner H, Glass A, Shibata H, Deckers P, Ketcham A, Oishi R, Russell I: *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* **312**: 664, 1985
- 20) Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, Fisher E, Deutsch M, Caplan R, Pilch Y, Glass A, Hibata H, Lerner H, Terz J, Sidorovich L: *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* **320**: 882, 1989
- 21) Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R: *Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast*. *N Engl J Med* **305**: 6, 1981
- 22) Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F: *Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long-term results*. *Eur J Cancer Clin Oncol* **22**: 1085, 1986
- 23) Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, Marubini E, Del Vecchio M, Boracchi P, Marchini S, Merson M, Sacchini V, Riboldi G, Santoro G: *Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long-term results of a randomized trial*. *Eur J Cancer* **26**: 668, 1990