대한외과학회지 : 제 67 권 제 4 호
Vol. 67, No. 4, October, 2004

□ 원 저 □

유방암 환자에서 유방 보존술 후 재발률 및 예후인자

계명대학교 의과대학 외과학교실, [1]방사선종양학교실

강선희 · 정기용 · 김유사 · 김진희[1]

Disease Free Survival and Prognostic Factors for Patients with Breast Conserving Surgery

Sun Hee Kang, M.D., **Ki Yong Chung,** M.D., **You Sah Kim,** M.D. and **Jin Hee Kim,** M.D.[1]

Purpose: With better screening methods and patient awareness in recent years, more early stage breast cancers are being found than in the past. The outcome of breast conservation therapy for patients with early stage breast carcinoma were retrospectively reviewed, and analyses carried out to obtain the 5 and 10 year disease free survival rates and significant prognostic factors.
Methods: One hundred and fifty nine breast cancer patients were treated with breast conserving therapy, consisting of wide excision, axillary dissection and radiotherapy, for early stage breast cancer at the Keimyung University Dongsan Medical Center between 1992 and December 2001. The five and 10 year survival rates were obtained using the Kaplan-Meier method and the prognostic factors were studied with univariate and multivariate analyses using SPSS 11.0.
Results: The average age at the time of operation was 44.7 years, and the mean tumor size was 1.84 cm. One hundred and eleven patients (69.8%) had pathologically node negative diseases. During a median follow up of 48.7 months, 16 patients developed local and/or systemic recurrences. The 5 and 10 year disease free survivals were 88.0 and 86.0%, respectively. The univariate analysis of the prognostic factors showed that the age at the time of operation (35 years or younger vs. 36 years or older; P=0.0051) and lymph node status (P=0.0015) were statistically significantly associated with a recurrence. The results of the multivariate analysis revealed that the number of axillary lymph node was the strongest independent predictor for a recurrence.
Conclusion: A breast conserving procedure is useful and effective for patients with early stage breast cancer, and the axillary status was the strongest independent predictor for a recurrence. **(J Korean Surg Soc 2004;67:274-278)**

Key Words: Breast conserving surgery, Disease free survival, Prognostic factors
중심 단어: 유방 보존술, 무병생존율, 예후인자

Departments of Surgery, [1]Radiation Oncology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

서 론

근대 유방암의 수술 방법은 1894년 William Halsted의 근치적 절제술에서 시작되어 질병의 개념이 변함에 따라 현재는 미국이나 국내에서도 변형근치유방전절제술이 가장 많이 사용되고 있다. 외국의 보고에 의하면 유방 보존술은 20～40%를 차지하고 있으나(*1*) 아직 국내 보고에서는 15～30%만이 차지하고 있다.(*2*) 유방 보존술은 종양의 광범위 절제와 액와림프절의 절제 및 방사선 치료로 정의되며, 초기 유방암에서 미용적인 효과를 유지하면서 변형근치절제술과 같은 치료적 효과가 있다.(*3*) 그러나, 유방 보존술은 유방 조직을 남겨두기 때문에 유방 전절제술에서는 경험하지 못하는 유방 내 재발이 가능하며, 종양이 다중심성이거나 방사선 치료의 금기가 될 때는 실시할 수 없다.(*3,4*)

본원에서는 1992년부터 1997년까지 유방 보존술을 시행한 환자 77명에 대한 생존율을 보고한 바 있다.(*5*) 이 연구에서 5년 무병생존율은 95.8%였으며 1기 환자는 96%, 2기 환자는 88.0%였다. 본 연구는 이러한 결과 후 좀 더 많은 증례 수를 수집하여 장기적인 생존율과 재발률에 영향을 주는 인자를 연구하고자 한다.

방 법

1992년 1월부터 2001년 12월까지 본원에서 유방암으로 진단받고 수술을 시행한 971예 중 유방 보존술은 175명에서 실시하였다. 이들 중 방사선 치료를 받지 않은 16예를 제외한 159예를 대상으로 의무기록을 근거로 하여 후향적

책임저자 : 강선희, 대구시 중구 동산동 194번지
㊞ 700-712, 계명대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-250-7065, Fax: 053-250-7322
E-mail: ksh388@dsmc.or.kr
접수일 : 2004년 5월 13일, 게재승인일 : 2004년 8월 13일

으로 조사하였다. 2003년 3월을 기준으로 생존기간은 수술 후 마지막 방문일까지, 무병생존율은 수술 후 임상적 또는 방사선학적으로 재발을 진단한 날짜까지로 정의하였다. 평균 추적 관찰률은 81%였으며, 전화 조사 및 공공기관에 의뢰하여 생존 여부를 확인하였다. 본원에서는 다발성 또는 다중심성 병변이 없고, 종양의 크기가 4.0 cm 미만이며 유두-유륜 복합체에서 1 cm 이상 떨어져 있으며 방사선 치료에 금기가 없는 환자에서 유방보존술을 실시하였다. 종양의 크기가 4 cm 미만이지만 유방의 크기가 너무 작아 충분한 절제연을 줄 수 없거나, 방사선 치료의 접근이 어려운 환자는 유방 전절제술을 실시하였다. 액와 림프절의 촉지 유무와는 관계없이 유방 보존술을 실시하였고, 종양 절제연의 상태는 술 중 동결절편으로 '종양 없음'으로 확인하였으나 최종 병리학적 결과 변연에 종양세포가 발견된 경우는 다시 재절제를 하였다. '종양 절제연의 근접(close margin)'은 종양으로부터 절제연까지의 거리가 5 mm 이하를 기준으로 하였으며, 재절제 후에도 절제연에 종양세포가 있는 경우는 유방 전절제술을 하였다.

방사선 치료는 유방에 국한되어 실시하였고 유방의 방사선 치료는 동측 전체 유방에 6 MV 광자선으로 50.4 Gy를 하루 1.8 Gy 분할로 5주에서 6주간에 조사하였고 원발 병소에 추가 방사선은 전자선으로 하루 2 Gy 분할로 10～16 Gy를 1주에서 2주간 조사하였다. 액와림프절에 4개 이상으로 전이된 경우는 동측 level III 액와림프절과 쇄골상림프절에도 6 MV 광자선으로 50 Gy를 2 Gy 분할로 5주에 걸쳐 조사하였다. 술 후 보조적인 항암요법을 실시한 환자는 90예로 CMF (Cylcophosphamide, Methotrexate, 5-FU) 병합용법이 75예로 가장 많고 그 외 anthracyclin제제 병합 요법이 16예였다. 호르몬 수용체가 양성인 환자는 타목시펜(Tamoxifen)을 투여하였으며, 호르몬 수용체 상태를 모르거나 음성이라도 65세 이상의 노인 환자나 항암제를 거부하는 경우에는 타목시펜을 투여하였다. 호르몬 치료를 받은 환자는 모두 93예였다.

예후인자의 분석에는 연령, 종양의 크기, 전이된 액와 림프절의 수, 절제연의 상태, 호르몬 수용체의 유무 등이 포함되었다. 조직학적 등급, 핵등급, 림프혈관의 침범 유무, EIC (extensive intraductal component) 유무 등의 인자는 병리학적 기록의 부재로 포함시키지 않았다. 재발률 및 생존율의 분석은 SPSS 11.0을 이용한 Kaplan-Meier 방법과 log rank test를 하였으며, 예후인자의 다변량분석은 Cox regression hazard model을 사용하였다.

결 과

1) 임상적인 특징(Table 1)

평균 연령은 44.7세였다. 최소연령은 23세이며 최고 연령은 75세였다. 20대가 7명, 30대가 44명, 40대가 62명, 50대는 31명, 60대는 14명, 70대는 1명이었다. 35세 이하의 환자는 32명으로 20.1%를 차지하였다. 종양의 크기는 평균 1.84 cm이며, 상피내암이 18명, 2.0 cm 이하가 98명(61.6%), 2.0 cm 이상이 42명(26.4%)이었다. 액와 림프절의 상태는 전이가 없는 경우가 111명으로 69.8%를 차지하였고, 1개에서 3개의 전이가 있는 환자는 26명(16.4%), 4개 이상인 경우는 17명(10.7%)이었다. 병기별 분포는 0기가 18명(11.3%), 1기 73명(45.9%), 2기 64명(40.3%)를 보여 주었다. 호르몬 수용체는 면역화학방법으로 측정하여 결과가 정확히 남아있는 107명 중 에스트로겐 수용체 또는 프로게스테론 수용체 양성인 환자가 50명(46.7%)이며 모두 음성인 환자가 57명(53.3%)이었다. 절제연의 최종 상태는 '종양 없음'이 138예이며 '종양 근접(close margin)'이 12예였다.

Table 1. Clinical characteristics

Characteristic	Number of patients (%)
Age (yrs)	
23～29	7 (4.4)
30～39	44 (27.7)
40～49	62 (39.0)
50～59	31 (19.5)
60～69	14 (8.8)
70～	1 (0.6)
Tumor size (cm)	
In situ	18 (11.3)
≤2.0	98 (61.6)
>2.0	42 (26.4)
Unknown	1 (0.6)
Pathologic LN status (ro)	
0	111 (69.8)
1～3	26 (16.4)
≥4	17 (10.7)
Unknown	5 (3.1)
Stage	
0	18 (11.3)
I	73 (45.9)
II	64 (40.3)
Unknown	4 (2.5)
Hormonal receptor status	
ER (+) or PR (+)	50 (31.4)
ER (-) and PR (-)	57 (5.8)
Unknown	52 (32.7)
Pathologic margin status	
Negative	138 (86.7)
Close	12 (7.5)
Unknown	9 (5.6)

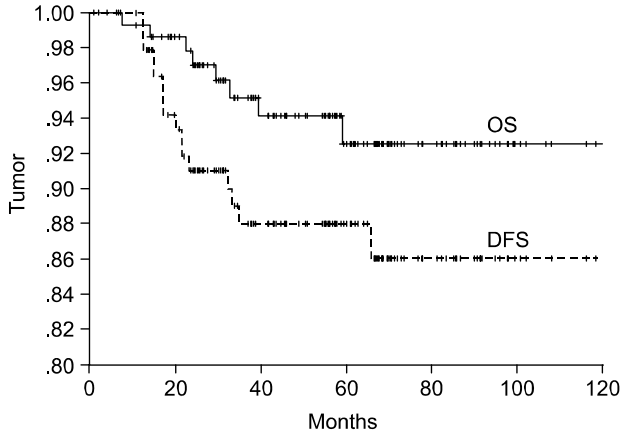

Fig. 1. Overall survival (solid line) and disease free survival(dotted line) in patients after breast conserving surgery.

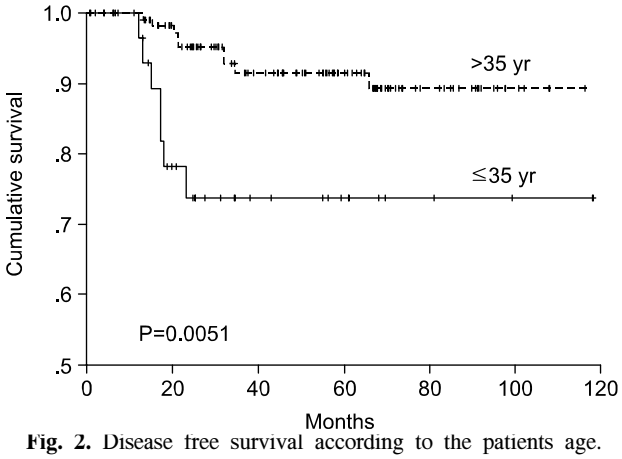

Fig. 2. Disease free survival according to the patients age.

Table 2. Site of recurrences after breast conserving surgery

Intrabreast recurrence	6
Bone	6
Lung	1
Brain	1
Lung & Bone	1
Contralateral breast	1
Total	16

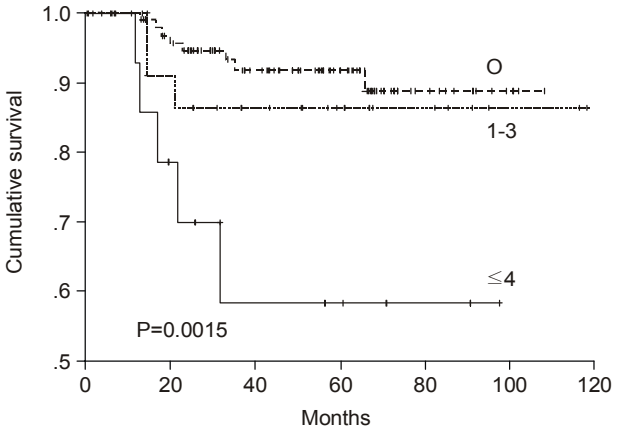

Fig. 3. Disease free survival according to the number of metastatic axillary lymph node.

2) 생존율 및 재발률의 분석

159명의 추적기간의 중앙값은 48.7개월(1.0～127.6개월)이며 8명이 사망하고, 16명이 재발하였다. 전체 환자의 5년 생존율은 92.8%였으며 5년 무병생존율은 88.4%였다(Fig. 1). 병기별로 5년 무병생존율은 0기, 1기, 2기가 각각 91.7%, 92.1%, 78.4%였다. 재발이 된 16명의 환자들 중 유방내 재발은 6명, 뼈전이 6명, 폐전이 1명, 뇌전이 1명이었으며, 뼈와 폐에 동시에 재발이 된 경우도 1명, 반대측 유방의 재발이 1명 있었다(Table 2). 동측 쇄골 상부 림프절이나 동측 액와 림프절에는 재발이 없었다. 예후인자의 분석은 연령, 종양의 크기, 전이된 액와 림프절의 수, 절제연의 상태, 호르몬 수용체의 유무 등이 포함되었다. 전신 전이와 국소 전이를 모두 포함시켜 분석한 결과 무병생존율의 예후 인자로서는 연령 및 전이된 액와 림프절의 수였다. 35세 이하 환자군의 5년 무병생존율이 73.5%, 35세 이후 연령군은 92.1%였으며(P=0.0015, Fig. 2), 림프절 전이가 없는 경우는 5년 무병생존율이 92.2%이나 4개 이상의 전이가 있는 군은 5년 생존율이 59.3%였다(P=0.0051, Fig. 3). 종양의 크기, 절제연의 상태, 호르몬 수용체의 유무는 재발에 영향을 주지 않았다. 다변량 분석의 결과 35세 이하의 연령에서 재발의 위험도가 4.7배(P=0.003, 95% CI 1.70～13.36)이며, 림프절 전이가 없는 군에 비해 1개에서 3개의 전이가 있는 군은 1.6배(P=0.488, 95% CI 0.424～6.036), 4개 이상의 전이가 있는 군은 5.6배(P=0.002, 95% CI 1.853～17.476)로 전이된 액와 림프절의 수가 많을수록 재발의 위험도가 높았다.

국소 재발과 전신 재발의 위험인자를 따로 분석하기에는 각각의 증례수가 너무 적어서 불가능하였다.

고 찰

유방암의 수술적 방법은 많은 변화를 겪었다. 질병의 개념이 변함에 따라 수술 방법이 전신전이에 영향이 없음을 밝혔고, 여러 보고에서 종괴의 광범위 절제 및 액와 림프절의 절제 후 방사선 치료를 병행한다면 변형근치유방 절제술과 같은 효과를 입증하였다. 1982년 미국 외과학회(Amer-

ican College of Surgeons)에서 근치적 유방 절제술과 변형 근치 절제술을 시대적으로 비교하여 보고하였는데 1970년 중반에 이미 근치적 유방 절제술보다 변형 근치유방 절제술이 더 많은 비율을 차지하였다. 당시에는 유방을 보존하는 술기는 약 7.2%만이 차지하였지만, 최근에는 그 비율이 20~40%로 증가하고 있다.(*1,3*) 그러나 유방 보존술은 종양이 여러 사분에 있거나, 반복적인 절제 후에도 절제연에 종양세포가 있거나, 유방에 방사선 치료의 과거력이 있는 경우에는 절대 금기이다. 그 외 유방 보존술의 적응증에 대해서는 아직 논란이 되고 있는 부분이 많다. 즉, 연령, 류마토이드 질환이 있거나, 임신한 환자, 유륜하 종양, EIC (extensive intraductal component) 유무, 혈관 및 림프관의 침범, 조직학적 형태, 액와 림프절의 전이 유무 등등으로(*4*) 이러한 인자들은 아직 국소 재발률에 어떤 영향을 주는지 확실하지 않다.

여러 외국의 보고에 의하면 유방 보존술 후의 국소 재발율은 3~12%이며, 5년 무병생존율은 86.0~89%로 보고하여(*6-10*) 이는 본 연구의 결과와 유사하다. 본 연구에서 분석한 예후인자는 35세 이하의 연령, 전이된 액와 림프절의 수, 종양의 크기, 절제연의 종양세포 유무, 호르몬 수용체 유무이며, 이들 중 국소 및 전신 재발에 영향을 주는 것은 35세 이하의 연령과 전이된 액와 림프절의 수였다. 일본의 Kyoto 대학의 유방 보존술의 경험을 살펴보면(*11*) 무병생존율에 가장 큰 영향인자는 전이된 액와 림프절의 수이며 그 외, 연령, 호르몬 수용체 유무로 나타났다. 종양의 크기, 절제연의 상태, 조직학적 형태는 연관이 없었다.

국내 보고(*12*)뿐 아니라 외국의 보고(*13-16*)에서도 유방 보존술을 실시한 초기 유방암 환자를 대상으로 연구한 결과 35세 이하 또는 40세 이하의 젊은 연령군에서 더 많은 재발률을 보였다. Chung 등(*17*)은 같은 병기에서 연령에 따른 생존율을 조사한 결과 40세 이하의 연령군이 가장 예후가 나빴다. 그러나 이러한 연구 결과에도 불구하고 연령인자 자체가 유방 보존술의 금기가 되지는 않는다. 이는 근치적 유방 전절제술을 실시한 군과 비교하여 국소 재발율, 무병생존율, 생존율 등에 차이가 없기 때문이다.(*3*) Kollias 등(*18*)은 젊은 연령군에서 재발율이 높은 이유는 연령자체의 원인이 아니라 병리학적으로 조직학적 등급이 높거나, 혈관침범이 더 빈번하게 관찰되기 때문이라고 주장하였다.

본원에서는 최종 병리학적 결과상 절제연에 종양세포가 있는 경우는 다시 재절제를 시행하였으나, 근접 절제연(close margin)인 경우는 재절제를 하지 않았다. 본 연구에서 유방 보존술 후의 유방 내 재발은 159명 중 6명(3.8%)이었으나 이들 중 수술 당시 '근접 절제연(close margin)'을 보였던 12예의 경우는 한 명도 포함되지 않았다. 그러나 많은 보고에서 절제연의 종양세포 유무는 국소 재발에서 중요한 인자이다.(*4,9,14,19,20-22*) 이들은 절제연에 얼마나 많은 정상 조직을 포함해야 하는지, 또, '근접 절제연(close margin)'에 대한 정의 등 논란이 되는 요소도 많지만 절제연에 종양세포가 있는 것은 확실히 국소 재발률이 높다고 보고하였다. Anscher 등(*22*)은 절제연에 종양이 있는 경우에 5년 국소 재발률은 10%, 절제연에 종양이 없는 경우는 2%였으며, Cowen 등(*23*)은 림프절 전이는 없으나 절제연에 종양세포가 있는 환자를 대상으로 방사선 치료 후 국소 재발에 끼치는 영향을 연구한 결과 절제연에 침윤성 관암으로 양성(margin positive)인 경우는 24개월만에 재발이 되었으며, 상피내암(Ductal Carcinoma In situ)로 양성(margin positive)인 환자는 평균 49개월 만에 재발되었다. 이들은 절제연에 종양이 있는 경우는 방사선 치료를 하더라도 재절제를 실시하여 '종양 없음(negative margin)'을 획득하는 것이 중요하다고 했다.

수술 방법과는 상관없이 전이된 액와 림프절의 수는 유방암 환자의 가장 중요한 예후인자이다. 유방 보존술은 1기, 2기의 초기 환자에서 시행해지기 때문에 본 연구에서도 액와 림프절의 전이가 없는 경우가 69.7%를 차지하였다. 그러나 전이된 액와 림프절의 개수가 4개 이상인 군도 10.7%나 되고 이들의 무병생존율은 림프절 전이가 없는 군에 비해 매우 불량하였다(P=0.0015). 다변량 분석에서 4개 이상의 림프절 전이가 있는 군에서 상대 위험도가 가장 높았다. Vitucci 등(*24*)의 유방 보존술 후의 24년 경험을 살펴보면 림프전이가 없는 환자는 70.8%를 차지하고 림프절 전이가 있는 환자는 29.2%였다. 그러나 15년 후의 생존율은 림프절 전이가 없는 경우는 84% 이며, 림프절 전이가 있는 환자는 단지 31%였다. 특히 3개 이상 림프절 전이가 있는 환자는 15년까지 생존한 환자는 한명도 없었다.

결 과

유방 보존술은 종괴의 절제, 액와림프절의 절제, 추가적인 방사선치료로 정의되며, 유방암의 표준 수술로서 인정이 되고 있다. 논란이 되고 있는 적응증의 요소가 있으나 본원에서는 액와 림프절의 촉지 유무와는 관계없이 다발성 또는 다중심성 병변이 없고, 종양의 크기가 유방의 크기에 비해 작아 술 후 미용적 효과를 충분히 줄 수 있으며 방사선 치료의 금기증이 없는 경우에 실시하였다.

본 연구에서의 생존율은 5년 전체 생존율이 92.8%, 5년 무병 생존율은 88.4%로 나타났다. 재발률의 측정에서 국소 재발 및 전신 재발이 모두 포함하였고 무병생존율에 가장 영향을 주는 것은 연령과 전이된 액와 림프절의 수였다. 유방 보존술 후에 경험하는 유방 내 재발은 6명으로 증례수가 적어 독립적으로 영향을 주는 인자는 찾을 수가 없었다. 이는 유방 내 재발의 증례수가 더 많아지면 가능할 것으로 생각되며, 좀 더 긴 시간을 두고 추적해야 할 것이다.

REFERENCES

1) Iglehart JD, Kaelin CM. Disease of the breast. In: Sabistone DC, Townsend CM, editors. Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p.555-90.
2) Korean Breast Cancer Society. Clinical characteristics of breast cancer patients in Korea in year 2000. J Korean Breast Cancer Society 2002;5;217-24.
3) Morrow M, Harris JR. Local management of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Disease of the breast. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia; 2000. p.515-60.
4) Recht A. Selection of patients with early stage invasive breast cancer for treatment with conservative surgery and radiation therapy. Semin Oncol 1996;23;19-30.
5) Kim JH, Kim OB, Kim YS. Breast conserving operation and radiation therapy in early breast cancer: interim analysis. J Korean Soc Ther Radiol Oncol 2001;19;27-33.
6) Ohsumi S, Takashima S, Saeki T, Aogi K. Breast-conserving therapy consisting of wide excision, axillary dissection, and radiotherapy for early-stage breast cancer: the experience of the National Shikoku Cancer Center. Biomed Pharmacother 2002;56;196-200.
7) Jobsen JJ, van der Palen J, Meerwaldt JH. The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative srugery andradation therapy. Eur J Cancer 2001; 37;1820-7.
8) Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjovall M, Fornander T, et al. Time trends in the results of breast conservation in 4694 women. Eur J Cancer 2001;37; 1537-44.
9) Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz T, Kuerer HM, Babiera GV, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease specific survival after breast conserving surgery. Cancer 2003;97;926-33.
10) Heimann R, Powers C, Halpern HJ, Michel AG, Ewing CA, Wyman B, et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast; The University of Chicago experience. Cancer 1996;78;1722-30.
11) Kokubo M, Mitsumori M, Ishikura S, Nagata Y, Fujishiro S, Inamoto T, et al. Results of breast-conserving therapy for early stage breast cancer: Kyoto University experience. Am J Clin Oncol 2000;23;499-505.
12) Kim SI, Park BW, Lee SK. 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. J Korean Breast Cancer Society 2001;4;68-73.
13) Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Barelink 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 trial. J Clin Oncol 2001;19; 1688-97.
14) Kini VR, White JR, Horwitz EM, Dmuchowski CF, Martinez A, Vicini FA. Long term results with breast conserving therapy for patients with early stage breast carcinoma in a community hospital setting. Cancer 1998;82;127-33.
15) Elkhuizen PHM, van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, van de Velde CJH, Leer JWH. Local recurrence after breast conserving therapy for invasive breast cancer: High incidence in young patients and association with poor survival. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1998;40;859-67.
16) Kim SH, Simkovich-Heerdt A, Tran KN, Maclean B, Borgen PI. Women 35years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. J Am Coll Surg 1998;187;1-8.
17) Chung M, Chang HR, Bland K, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. Cancer 1996;77;97-103
18) 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
19) Kodaira T, Fuwa N, Itoh Y, Matusumoto A, Kamata M, Furutani K, et al. Aichi cancer center 10-year experience with conservative breast treatment of early breast cancer: retrospective analysis regarding failure patterns and factors influencing local control. Int J Radiaton Oncology Biol Phys 2001;49;1311-16.
20) Shingletary SE. Surgical margins in patients with early stage breast cancer treated with breast conservation therapy. Am J Surg 2002;184;383-93.
21) Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, Jeffery S, Carlson RT, Stockdale FE, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long term results of breast conservation. Cancer 1995;75;259-67.
22) Anscher MS, Jones P, Prosnitz L, 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.
23) Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou VJ, Jacquemier J, Bautrant E, Conte M, et al. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node negative breast cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2000;47;305-12.
24) Vitucci C, Tirelli C, Granziano F, Santoro E. Results of conservative surgery for limited-sized infiltrating breast cancer: Analysis of 962 patients: 24 years experience. J Surg Oncol 2000;74;108-15.