Iranian Journal of Breast Diseases. 2025; 18(1):133-145

Original Article

Surgical Margin Status and Local Recurrence in Breast-Conserving Surgery

Hawzhin Hashemi[1], Asiie Olfatbakhsh[1], Shiva Moghadam[1], Shahpar Haghighat[2]✉

[1]Breast Disease Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran
[2]Quality of Life Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Breast-conserving surgery (BCS) followed by radiotherapy is the standard treatment for early stages of breast cancer. Margin status may significantly impact local recurrence (LR) in patients treated with BCS. The present study aimed to evaluate the relationship between margin status and LR.

Materials and Methods: In a retrospective longitudinal study, we analyzed medical records of 1,716 breast cancer patients treated by BCS at Motamed Cancer Institute (MCI) from 2001 to 2020. The collected data included pathology report data, such as tumor size, axillary involvement, molecular subtype, margin status, histological grade, lymphovascular invasion, and LR, as well as demographic characteristics. Margins were defined as close if surgical margins were less than 2 mm, as free if surgical margins were higher than 2 mm, and as positive if malignant cells were present in one of the tissue edges.

Results: It was found that 133 (7.7%) patients had LR. The mean follow-up time was 46.79 (±34.47) months. The multivariate logistic regression analysis showed that the presence of involved margins (OR=9.27; 95% CI: 2.08-41.36) and stage III of cancer (OR=6.69; 95% CI: 1.95-22.95) were correlated with LR.

Conclusions: The findings indicated a low LR rate for breast cancer. Margin involvement and stage III breast cancer were correlated with high LR risk and should be considered for these patients before surgery to reduce the LR rate. Prospective trials and long-term follow-up are required to confirm these results.

Keywords: Breast cancer, Local recurrence (LR), Margin

Received: 2024/10/14
Accepted: 2025/02/06

***Corresponding Author:**
sha_haghighat@yahoo.com

Ethics Approval:
IR.ACECR.IBCRC.REC.1398.019

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]

Introduction

Breast cancer is the deadliest cancer in women (684,996 new deaths worldwide in 2020) (1) and the fifth leading cause of death in Iranian women (2) despite diagnostic and therapeutic advances in this disease. Nowadays, breast-conserving surgery (BCS) combined with radiotherapy is the standard treatment for early-stage breast cancer (3). In BCS, the tumor is removed with a clean margin; the surgeon considers a suitable distance from the tumor and removes it to ensure that cancer cells do not remain in the breast tissue. The presence of margin involvement can lead to local recurrence (LR) of cancer and the need for reoperation (4). An LR rate of 2%-17% has been reported after BCS (5).

Since there is no consensus on the appropriate margin in BCS and its effect on the rate of breast cancer LR, this study aimed to assess the impact of surgical margin status on LR risk after BCS.

Material and Methods

Patients with breast cancer referred to the breast clinic of Motamed Cancer Institute (MCI) in Tehran (Iran) in 2022 were enrolled in this longitudinal study. The study received the ethics committee approval of Motamed Cancer Institute (IR.ACECR.IBCRC.REC.1398.019). The study population was patients with breast cancer treated by conservative surgery from 2001 to 2020 in the specialized breast clinic of MCI. The univariate logistic regression analysis model investigated the correlation of demographic and clinical variables with the chance of LR.

Results

Among 1716 patients with breast cancer who had undergone BCS between 2001 and 2020, LR occurred in 133 (7.7%) patients during the follow-up period. The involved margin was observed in 8.3% and 0.7% of the participants in the groups with and without LR, respectively. Patients in both groups were followed for 5 to 210 months. The mean follow-up time was 46.79 (±34.47) months. In the group with LR, the mean time interval to recurrence was 51.66 (±42.68) months. The mean age at diagnosis was 46.8 (±13.37) years in the group with LR and 48.7 (±10) years in the group without LR (Table 1). Lymph node ratio (LNR) was higher in the group with LR than in the group without LR (0.3 vs 0.14). The mean BMI and Ki67 were 28.05 and 43.26, respectively, in the participants with LR, and 27.98 and 33.92, respectively, in the group without LR.

As indicated in Table 1, univariate logistic regression analysis indicated that Ki67 biomarker (OR=1.02; 0.95 CI: 1.00-1.03), stage III of the disease (OR=8.31; 0.95 CI: 3.66-18.88), negative ER (OR=3.22; 0.95 CI: 1.87-5.54), negative PR (OR=2.25; 0.95 CI: 1.35-3.74), negative HER-2 (OR=2.52; 0.95 CI: 1.32-4.79), and the involved margin (OR=10.03; 0.95 CI: 3.43-29.32) were significantly correlated to LR.

Considering that lymph node involvement and tumor size are indicators of the disease stage, we only assessed the stage of the disease by the multivariate model. Due to the low frequency of close and involved margin groups, they were combined in regression analysis. According to the multivariate analysis results, stage III of the disease and involved margin increased the odds ratio of LR up to 6.69 (95% CI: 1.95-22.94) and 9.27 (95% CI: 2.08-41.36) times.

Table 1: Univariate and multivariate analysis to assess the relationship between demographic and clinical variables with the LR of breast cancer

Variable	Univariate			Multivariate		
	β	SE	OR (CI 95%)	β	SE	OR (CI 95%)
BMI	0.00	0.03	1.00 (0.95-1.06)	-	-	-
Ki67	0.01	0.01	1.02 (1.00-1.03) *	0.01	0.01	1.01(0.99-1.03)
Marital Status						
Married	-	-	1	-	-	-
Not Married	-0.02	0.32	0.98 (0.52-1.83)	-	-	-
Education						
≥High School	-	-	1	-	-	-
<High School	0.42	0.33	1.52 (0.8-2.88)	-	-	-
Age						
≥ 50 Years	-	-	1	-	-	-
< 50 Years	0.09	0.25	1.09 (0.67-1.77)	-	-	-

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]

Variable	Univariate			Multivariate		
	β	SE	OR (CI 95%)	β	SE	OR (CI 95%)
Stage						
I	-	-	1	-	-	1
II	0.24	0.31	1.27 (0.69-2.31)	0.52	0.52	1.67(0.6-4.65)
III	2.12	0.42	8.31 (3.66-18.88) *	1.9	0.62	6.69 (1.95-22.94) *
Margin status						
Free	-	-	1	-	-	1
Involved	2.31	0.55	10.03 (3.43-29.32) *	2.23	0.76	9.27 (2.08-41.36) *
Grade						
I	-	-	1			
II	-0.19	0.36	0.83 (0.41-1.68)	-	-	-
III	0.07	0.38	1.07 (0.51-2.26)	-	-	-
Estrogen Receptor						
Pos	-	-	1	-	-	1
Neg	1.17	0.23	3.22 (1.87-5.54) *	1.33	0.82	3.77(0.76-18.74)
Progesterone Receptor						
Pos	-	-	1	-	-	1
Neg	0.81	0.36	2.25 (1.35-3.74) *	-0.26	0.77	0.77(0.17-3.51)
HER-2						
Neg	-	-	1	-	-	1
Pos	0.92	0.33	2.52 (1.32-4.79) *	0.8	0.49	2.22(0.86-5.75)

The association of tumor subtypes with LR was assessed as well. According to the results, the risk of LR was correlated with triple-negative and Her-2 positive subtypes about 2.89 (95% CI: 1.31-6.37) and 4.33 (95% CI: 1.41-13.35) times, respectively (Table 2).

Table 2: Univariate analysis to assess the relationship between subtypes of tumor with the LR of breast cancer

Tumor Subtypes	With LR	Without LR	Univariate		
	N (%)	N (%)	β	SE	OR (CI 95%)
Luminal A	27 (27)	39 (32.8)	-	-	1
Luminal B	28 (28)	60 (50.4)	-0.39	0.34	0.64 (0.35-1.31)
Triple Negative	30 (30)	15 (12.6)	1.01	0.40	2.89 (1.31-6.37) *
HER-2 Positive	15 (15)	5 (4.2)	1.47	0.57	4.33 (1.41-13.35) *

Discussion

This study aimed to assess the effect of surgical margin status on LR risk after BCS in Iranian patients. The rate of LR in MCI was 7.7%. Although Ki67 biomarker, stage III of the disease, negative ER, negative PR, negative Her2-neu, and the involved margin increased the risk of LR, only stage III of the disease and the involved margin were significantly correlated with LR.

According to the univariate analysis, involved surgical margins increased the risk of LR 10.03 times. This finding was confirmed through multivariate analysis, which showed that the involved margin impacts LR (OR= 9.27). In two other recently published studies, Russo et al. (6) and Bernardi et al. (3) indicated that the surgical margin was not associated with recurrence rate. Yet, a study found that the positive margin is significantly correlated with LR (7). In the current study, stage III of the disease was associated with an increased risk of LR (OR= 6.69; 0.95% CI: 1.95_22.94). The stage of the disease is directly related to the tumour size, and larger tumors have higher odds of the involved surgical margin. Furthermore, the higher rate of lymph node involvement in large tumors may be accompanied by a higher rate of LR. In this regard, the univariate analysis showed tumor size ≥5cm, and lymph node involvements were correlated with an elevated risk of LR. Overall, our results provided an overview of the surgical margin status in an Iranian breast cancer referral center and indicated that the minimum appropriate surgical margin (absence of cancer cells in the stained margin) should be considered a prognostic factor of LR.

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]

Conclusion

We found that the involved surgical margin and stage III of the disease were associated with increased risk of LR compared to the clear margin. Also, the other risk factors such as tumor size, patient age, axillary lymph node status, hormone receptor status, and biological characteristics of the tumor should be considered in treatment planning.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.

2. Akbari M, Abachizadeh K, Khayamzadeh M, Tabatabaee M, Esnaashari F, Motlagh A. Iran cancer report. Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Qom: Darolfekr. 2008.

3. Bernardi S, Bertozzi S, Londero AP, Gentile G, Angione V, Petri R. Influence of surgical margins on the outcome of breast cancer patients: a retrospective analysis. World journal of surgery. 2014;38(9):2279-87. doi: 10.1007 / s00268-014-2596-x.

4. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Farrokhyar F, Garnett A, Chen V, Franic S, et al. The relationship between surgical factors and margin status after breast-conservation surgery for early stage breast cancer. The American journal of surgery. 2009;197(6):740-6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.03.007.

5. Boundouki G, Wong Sik Hee JR, Croghan N, Stocking K, Pieri A, Critchley A, et al. Comparing long-term local recurrence rates of surgical and non-surgical management of close anterior margins in breast conserving surgery. Breast cancer research and treatment. 2019;176(2):311-9. doi: 10.1007/s10549-019-05242-8.

6. Russo AL, Arvold ND, Niemierko A, Wong N, Wong JS, Bellon JR, et al. Margin status and the risk of local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Breast cancer research and treatment. 2013;140(2):353-61. doi: 10.1007/s10549-013-2627-6.

7. Braunstein LZ, Taghian AG, Niemierko A, Salama L, Capuco A, Bellon JR, et al. Breast-cancer subtype, age, and lymph node status as predictors of local recurrence following breast-conserving therapy. Breast cancer research and treatment. 2017;161(1):173-9. doi: 10.1007/s10549-016-4031-5.

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]

مجله علمی
بیماری‌های پستان ایران
۱۴۰۴؛۱۸(۱): ۱۳۳-۱۴۵

مقاله‌پژوهشی

بررسی ارتباط عود موضعی در جراحی حفظ پستان با وضعیت مارژین‌های جراحی

هاوژین هاشمی[۱]، آسیه الفت‌بخش[۱]، شیوا مقدم[۱]، شهپر حقیقت[۲]✉

[۱]دپارتمان بیماریهای پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده سرطان معتمد جهاد دانشگاهی، تهران، ایران
[۲]دپارتمان کیفیت زندگی در سرطان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده سرطان معتمد جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: در حال حاضر جراحی حفظ پستان همراه با رادیوتراپی درمان استاندارد سرطان پستان در مراحل اولیه می‌باشد. در این نوع جراحی وضعیت مارژین جراحی نقش مهمی در بروز عود موضعی بیماری دارد. این مطالعه رابطه بین وضعیت مارژین‌های جراحی با میزان عود موضعی در بیماران مبتلا به سرطان پستان را مورد بررسی قرار داده است.

روش بررسی: در یک مطالعه طولی گذشته‌نگر اطلاعات پرونده بیماران مبتلا به سرطان پستان که در بازه‌ی زمانی ابتدای سال ۱۳۸۰ تا ابتدای سال ۱۴۰۰ در پژوهشکده سرطان معتمد تحت انجام جراحی حفظ پستان قرار گرفته بودند از نظر بروز عود موضعی و عوامل موثر بر آن مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای مورد مطالعه شامل خصوصیات دموگرافیک، سن بیمار در زمان تشخیص، اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی، ساب تایپ مولکولار، وضعیت مارژین‌های جراحی، گرید هیستولوژیک، تهاجم لنفی_ عروقی و عود موضعی بودند. مارژین نزدیک به فاصله کمتر از ۲ میلی‌متر، مارژین پاک به فاصله بیش از ۲ میلی‌متر و مارژین درگیر به وجود سلول‌های سرطانی در یکی از مارژین‌های جراحی اطلاق گردید. اطلاعات استخراج شده از پرونده بیماران مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها: در مجموع از ۱۷۱۶ نفر بیمار مبتلا به سرطان پستان با جراحی حفظ پستان، (۷/۷٪) ۱۳۳ بیمار در طی دوره پیگیری ۵ تا ۲۱۰ ماهه دچار عود موضعی شدند. اگرچه در آزمون تک متغیره تعداد زیادی از متغیرها ارتباط معنی‌داری با عود بیماری نشان داده بودند، اما در آنالیز چند متغیره رگرسیون لجستیک درگیری مارژین نسبت به پاک بودن با OR برابر با ۹/۲۷ و دامنه اطمینان ۹۵٪ (۴۱/۳۶ – ۲/۰۸) و مرحله III بیماری با OR برابر با ۶/۶۹ و دامنه اطمینان ۹۵٪ (۲۲/۹۴ – ۱/۹۵) ارتباط معناداری با افزایش میزان عود موضعی نشان دادند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه بیانگر این است که علاوه بر درگیر بودن مارژین جراحی، عواملی مانند گیرنده‌ی استروژن، پروژسترون، Her2-neu، مارژین تومور، Ki67 و مرحله بیماری با افزایش خطر عود موضعی در ارتباط هستند. ارتباط مستقل درگیر بودن مارژین جراحی و مرحله III بیماری با افزایش خطر عود موضعی می‌تواند در برنامه‌ریزی جراحی و میزان کافی فاصله تومور از مارژین جراحی برای کاهش میزان عود موضعی در این بیماران کمک کننده باشد. انجام مطالعات با حجم نمونه بیشتر و زمان پیگیری طولانی‌تر نتایج قطعی‌تری را به دنبال خواهد داشت.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، عود موضعی، مارژین جراحی

تاریخ ارسال: ۱۴۰۳/۰۷/۲۳
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۱۸

✉ **نویسنده مسئول:**
sha_haghighat@yahoo.com

کد اخلاق:
IR.ACECR.IBCRC.REC.1398.019

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]

مقدمه

سرطان پستان با وجود پیشرفت‌های تشخیصی و درمانی در این بیماری، کشنده‌ترین سرطان در زنان (۶۸۴۹۹۶ مرگ و میر جدید در سراسر جهان در سال ۲۰۲۰) (۱) و با وجود پیشرفت‌های تشخیصی و درمانی در این بیماری، پنجمین عامل مرگ و میر در زنان ایرانی است. (۲)

جراحی رکن اصلی درمان سرطان پستان است که به‌صورت برداشتن کامل پستان (ماستکتومی MRM: Modified Radical Mastectomy) یا روش‌های جراحی حفظ پستان (BCS: Breast Conserving Surgery) انجام‌می شود (۳). جراحی حفظ پستان (BCS) می‌تواند نتایج زیبایی همراه با نتایج درمانی برای بیمار به‌همراه داشته‌باشد (۴) در مورد برخی از عوامل پیش آگهی درمان جراحی مانند حاشیه جراحی در جراحی حفظ پستان اختلاف‌نظر وجود دارد. (۵)

در حال حاضر جراحی حفظ پستان همراه با رادیوتراپی درمان استاندارد سرطان پستان در مراحل اولیه می‌باشد و هدف آن ایجاد بقا معادل جراحی برداشتن کامل پستان است.

در این نوع جراحی توده سرطانی با مارژین پاک برداشته می‌شود و برای اطمینان از عدم باقیماندن سلول‌های سرطانی در محل عمل ضروری است جراح فاصله مناسبی را از تومور در نظر گرفته و آن را بردارد و حتماً در گزارش پاتولوژی پاک بودن مارژین‌های جراحی و کافی بودن فاصله تومور از این مارژین ذکر شود. در بعضی موارد مارژین جراحی مماس بر تومور و یا درگیر است و لازم است مجدداً بافت بیشتری برداشته شود تا مارژین جراحی پاک شود. وجود درگیری تومورال در مارژین جراحی می‌تواند منجر به عود موضعی تومور و نیاز مجدد به جراحی در بیمار شود(۶). در مطالعات مختلف میزان عود موضعی در جراحی حفظ پستام معادل ۱۷-۲٪ گزارش شده است.(۷)

در مورد اینکه چه میزان فاصله از تومور کافی در نظر گرفته شود در مطالعات مختلف اختلاف‌نظر وجود دارد. در مورد تومورهای تهاجمی (Invasive) مارژین پاک قابل‌قبول، نبودن سلول‌های سرطانی در رنگ مارژین مورد نظر است (no ink on tumor) در مورد تومورهای غیر تهاجمی مارژین یک سانتیمتر توصیه شده‌است. (۸ و ۹)

عواملی که می‌تواند احتمال مارژین مثبت را افزایش دهد شامل کوچک بودن اندازه پستان‌ها، تومور بزرگ، سابقه نمونه برداری باز (جراحی) برای تشخیص بیماری و سرطان لوبولار (Lobular Carcinoma) می‌باشند.(۱۰) گرچه سن پایین بیمار در زمان تشخیص و درگیری غدد لنفاوی نیز از عوامل تأثیر گذار می‌باشند.(۱۲،۱۱)

سایر عواملی که می‌توانند بر LR تأثیر بگذارند شامل وضعیت گیرنده‌های هورمونی، مرحله بیماری، تهاجم لنفاوی عروقی و گرید پاتولوژی می‌باشد (۱۳، ۱۴).

لذا با توجه به وجود اختلاف‌نظر در مورد مارژین مناسب جراحی و تأثیر آن بر میزان عود موضعی در بیماران مبتلا به سرطان پستان، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر وضعیت حاشیه جراحی بر میزان عود موضعی در جراحی حفظ پستان طراحی شد.

مواد و روش‌ها

بیمارانی که به‌علت ابتلا به سرطان پستان از سال ۱۳۸۰ در کلینیک تخصصی پژوهشکده سرطان معتمد جهاد دانشگاهی تحت درمان قرار گرفته و پس از آن به‌صورت دوره‌ای تحت کنترل و پیگیری قرار گرفته و اطلاعات مربوط به درمان آن‌ها در پرونده موجود بوده و حداقل ۲ سال از خاتمه درمان بیماران گذشته باشد (درمان بیماران تا پایان سال ۱۴۰۰ به اتمام رسیده باشد) وارد مطالعه شدند. اطلاعات دموگرافیک و گزارش پاتولوژی و بروز عود موضعی در طی زمان پیگیری حداقل دو ساله در پرسشنامه ای جمع آوری شد.

در این مطالعه طولی، بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به کلینیک پستان مؤسسه سرطان معتمد (MCI)، تهران، ایران در سال ۱۴۰۲ وارد مطالعه شدند. این مرکز یک مرکز ارجاعی است که بیماران را از سراسر کشور پذیرش می‌کند. این مطالعه تأییدیه کمیته اخلاق مؤسسه سرطان معتمد را دریافت کرد. (IR.ACECR.IBCRC.REC.1398.019).

جمعیت مورد مطالعه

جامعه مورد مطالعه بیماران مبتلا به سرطان پستان بودند که از سال ۱۳۸۰ تا ۱۴۰۰ در کلینیک تخصصی پستان معتمد تحت درمان جراحی محافظه کارانه قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: تشخیص سرطان پستان، سابقه جراحی حفظ پستان، گذشت حداقل دو سال از پایان درمان سرطان و پیگیری حداقل پنج ماه و بیمارانی

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]

که در دسترس نبودند، سوابق ناقص داشتند یا پس از تماس با آن‌ها اطلاعات لازم را ارائه نکردند، از مطالعه حذف شدند. مشخصات تومور، مشخصات دموگرافیک و اطلاعات بالینی برای هر بیمار در یک چک لیست در حداقل دو سال پیگیری ثبت شد. شرکت کنندگان با عود موضعی تأیید شده توسط آسیب‌شناسی با یک نمونه تصادفی تقریباً برابر از بیماران بدون عود موضعی مقایسه شدند. حاشیه‌های جراحی به‌عنوان نزدیک (حاشیه جراحی کمتر از ۲ میلی متر)، آزاد (حاشیه جراحی بیش از ۲ میلی‌متر) و درگیر (سلول‌های بدخیم موجود در یکی از لبه‌های بافت) طبقه بندی شدند.

روش‌های آماری: تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم‌افزار IBM SPSS نسخه ۲۲ انجام شد. روش‌های توصیفی به ارزیابی متغیرهای جمعیت شناختی و بالینی پرداختند. مدل تحلیل رگرسیون لجستیک تک متغیره همبستگی متغیرهای جمعیت‌شناختی و بالینی را با شانس عود موضعی را بررسی کرد. ارتباط متغیرهای مداخله‌گر با استفاده از رگرسیون لجستیک چند متغیره مورد بررسی قرار گرفت ($p<۰/۰۵$). مرجع در هر متغیر OR برابر با یک در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در بین ۱۷۱۶ نفر بیماران مبتلا به سرطان پستان که در بازه‌ی زمانی ابتدای سال ۱۳۸۰ تا ابتدای سال ۱۴۰۰ در پژوهشکده سرطان معتمد تحت جراحی حفظ پستان قرار گرفته‌بودند (۷/۷٪) ۱۳۳ بیمار در طی دوره پیگیری دچار عود موضعی شده بودند. در این مطالعه ۱۳۳ بیمار مبتلا به عود موضعی و ۱۳۶ بیمار بدون عود موضعی به‌عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند.

مشخصات جمعیتی و بالینی دو گروه مذکور در جدول ۱ نمایش داده شده است. جهت بررسی ارتباط متغیرهای اسمی با وقوع عود از آزمون کای دو و فیشر (موارد ستاره دار جدول) استفاده شد. همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، اکثر شرکت‌کنندگان در هر دو گروه متأهل، تحصیل‌کرده دبیرستان و کمتر از ۵۰ سال سن داشتند. از نظر متغیرهای بالینی در دو گروه، کارسینوم مجرای مهاجم، اندازه تومور ۵-۲ سانتی‌متر، مرحله دوم بیماری، ER مثبت، PR مثبت و HER-2 منفی بیشترین فراوانی را داشتند.

حاشیه آزاد شایع‌ترین وضعیت در بیماران با (۷۶/۷٪) و بدون (۹۷/۱٪) عود موضعی بود. حاشیه درگیر به‌ترتیب در ۸/۳ و ۰/۷ درصد از شرکت کنندگان در گروه‌های با و بدون عود موضعی مشاهده شد.

بیماران در هر دو گروه به‌مدت ۵ تا ۲۱۰ ماه پیگیری شدند. میانگین زمان پیگیری ۴۶,۷۹ (± ۳۴,۴۷) ماه بود. در گروه با LR، میانگین فاصله زمانی تا عود ۵۱/۶۶(۴۲/۶۸ ±) ماه بود. در گروه با عود موضعی و بدون عود موضعی، میانه (مقیاس بین ربعی) به‌ترتیب ۴۳/۷ (۵۶/۰۳) و ۳۷/۲ (۴۲/۷) بود.

جدول ۱: مشخصات جمعیتی و بالینی افراد تحت مطالعه در دو گروه با و بدون عود موضعی

Table 1: Demographic and clinical variables in the two groups with and without LR of breast cancer

Categorical variables (N (%))	With local recurrence	Without local recurrence	P-value
Marital status			0.538
Single	12 (9.5)	13 (10.9)	
Married	101 (80.2)	95 (79.8)	
Divorce	13 (9.2)	11 (8.4)	
Education			0.547
Illiterate	16 (14.7)	6 (8.8)	
Primary school	28 (25.7)	15 (22.1)	
High school	41 (37.6)	28 (41.2)	
University	24 (22)	19 (27.9)	
Age of diagnosis			0.804
< 50 years	80 (60.2)	79 (58.9)	
≥ 50	53 (39.8)	57 (41.2)	
Pathology report			0.003
Invasive Ductal Ca.	102 (76.6)	123 (90.4)	

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]

Categorical variables (N (%))	With local recurrence	Without local recurrence	P-value
In situ Ductal Ca.	5 (3.8)	7 (5.1)	
Invasive Lobular Ca.	5 (3.8)	5 (3.7)	
Invasive Ductal & Lobular Ca.	2 (1.5)	0 (0)	
Others (Medullary Ca, Sarcoma, Paget)	19 (14.3)	1 (0.7)	
Tumor size			<0.001
< 2 cm	35 (26.3)	51 (37.5)	
2-5 cm	67 (50.4)	80 (58.8)	
≥ 5 cm	31 (23.3)	5 (3.7)	
Stage			<0.001
I	24 (18)	43 (31.6)	
II	58 (43)	82 (60.3)	
III	51 (38)	11 (8.1)	
Grade			0.635
I	20 (16.5)	21 (15.4)	
II	57 (47.1)	72 (52.9)	
III	44 (36.4)	43 (31.6)	
ER*			<0.001
Neg	59 (44.4)	27 (19.9)	
Pos	74 (55.6)	109 (80.1)	
PR*			0.002
Neg	61 (46.6)	38 (27.9)	
Pos	70 (53.4)	98 (72.1)	
HER-2*			0.007
Neg	69 (67.6)	100 (84)	
Pos	33 (32.4)	19 (16)	
Margin Status			<0.001
Free	102 (76.7)	132 (97.1)	
Close	20 (15)	3 (2.2)	
Involved	11 (8.3)	1 (0.7)	
Continuous variables (Mean (±SD))			
Age at diagnosis	46.85 (13.37)	48.75 (10)	0.189
BMI***	28.05 (4.62)	27.98 (4.62)	0.914
Number of excised lymph nodes	9.91 (5.26)	8.08 (4.71)	<0.001
Number of involved lymph nodes	3.34 (5.56)	1.28 (2.56)	<0.001
Lymph node ratio (LNR) **	0.3 (0.32)	0.14 (0.26)	<0.001
Ki67*	43.26 (23.3)	33.92 (24.52)	0.029

- تومور مارکرهای سرطان پستان

**نسبت تعداد غدد لنفاوی درگیر به تعداد غدد لنفاوی خارج‌شده) (LNR)

*** شاخص توده بدنی

میانگین سن تشخیص در گروه با عود موضعی (۱۳/۳۷±) ۴۶/۸ و در گروه بدون عود موضعی (۱۰±) ۴۸/۷ سال بود. نسبت غدد لنفاوی (LNR) در گروه با عود موضعی بیشتر از گروه بدون عود بود (۰/۳ در مقابل ۰/۱۴). میانگین BMI و Ki67 به‌ترتیب در شرکت کنندگان با عود موضعی ۲۸/۰۵ و ۴۳/۲۶ و در گروه بدون عود موضعی به‌ترتیب ۲۷/۹۸ و ۳۳/۹۲ بود.

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]

همان طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک تک متغیره نشان داد که تومور مارکر Ki67 (OR= 1.02; 0.95 CI: 1.00_1.03)، مرحله III بیماری (OR= 8.31; 0.95 CI: 3.66_18.88)، ER منفی (OR= 3.22; 0.95 CI: 1.87_5.54)، PR منفی (OR= 2.25; 0.95 CI: 1.35_3.74)، HER-2 منفی (OR= 2.52; 0.95 CI: 1.32_4.79) و حاشیه درگیر (OR= 10.03; 0.95 CI: 3.43_29.32) به‌طور معنی‌داری با عود موضعی مرتبط بود.

با توجه به اینکه درگیری غدد لنفاوی و اندازه تومور شاخص های مرحله بیماری هستند، ما فقط مرحله بیماری را با مدل چند متغیره ارزیابی کردیم. به‌دلیل فراوانی کم گروه های حاشیه نزدیک و درگیر، آن‌ها در تحلیل رگرسیون ترکیب شدند. با توجه به نتایج تجزیه و تحلیل چند متغیره، مرحله III بیماری و حاشیه درگیر نسبت شانس عود موضعی را تا ۶/۶۹ (۹۵٪ CI: 1.95-22.94) و ۹/۲۷ (۹۵٪ CI: 2.08-41.36) برابر افزایش داد (جدول ۲).

جدول ۲: آنالیز تک متغیره و چند متغیره برای ارزیابی رابطه بین متغیرهای جمعیت شناختی و بالینی با عود موضعی سرطان پستان

Table 2: Univariate and multivariate analysis to assess the relationship between demographic and clinical variables with the LR of breast cancer

Variable	Univariate			Multivariate		
	β	SE	OR (CI 95%)	β	SE	OR (CI 95%)
BMI	0.00	0.03	1.00 (0.95-1.06)	-	-	-
Ki67	0.01	0.01	1.02 (1.00-1.03) *	0.01	0.01	1.01(0.99-1.03)
Marital status						
Married	-	-	1	-	-	-
Not Married	-0.02	0.32	0.98 (0.52-1.83)	-	-	-
Education						
≥High school	-	-	1	-	-	-
<High school	0.42	0.33	1.52 (0.8-2.88)	-	-	-
Age						
≥ 50 years	-	-	1	-	-	-
< 50	0.09	0.25	1.09 (0.67-1.77)	-	-	-
Stage						
I	-	-	1	-	-	1
II	0.24	0.31	1.27 (0.69-2.31)	0.52	0.52	1.67(0.6-4.65)
III	2.12	0.42	8.31 (3.66-18.88) *	1.9	0.62	6.69 (1.95-22.94) *
Margin status						
Free	-	-	1	-	-	1
Involved	2.31	0.55	10.03 (3.43-29.32) *	2.23	0.76	9.27 (2.08-41.36) *
Grade						
I	-	-	1			
II	-0.19	0.36	0.83 (0.41-1.68)	-	-	-
III	0.07	0.38	1.07 (0.51-2.26)	-	-	-
Estrogen Receptor						
Pos	-	-	1	-	-	1
Neg	1.17	0.23	3.22 (1.87-5.54) *	1.33	0.82	3.77(0.76-18.74)
Progesterone Receptor						
Pos	-	-	1	-	-	1
Neg	0.81	0.36	2.25 (1.35-3.74) *	-0.26	0.77	0.77(0.17-3.51)
HER-2						
Neg	-	-	1	-	-	1
Pos	0.92	0.33	2.52 (1.32-4.79) *	0.8	0.49	2.22(0.86-5.75)

*Significant statistical correlation (p <0.05)

ارتباط زیرگروه‌های تومور با عود موضعی نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. براساس نتایج، خطر عود موضعی با زیرگروه‌های سه گانه منفی و Her-2 مثبت به‌ترتیب حدود ۲/۸۹ (۹۵٪ CI: ۳۱/۳۷-۱/۶) و ۴/۳۳ (۹۵٪ CI:۴۱/۳۵-۱/۱۳) ارتباط داشت (جدول ۳).

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]

جدول ۳: آنالیز تک متغیره برای ارزیابی رابطه بین زیرگروه‌های تومور با عود موضعی سرطان پستان

Table 3: Univariate analysis to assess the relationship between subtypes of tumor with the LR of breast cancer

Tumor subtypes	With local recurrence	Without local recurrence	Univariate		
	N (%)	N (%)	β	SE	OR (CI 95%)
Luminal A	27 (27)	39 (32.8)	-	-	1
Luminal B	28 (28)	60 (50.4)	-0.39	0.34	0.64 (0.35-1.31)
Triple Negative	30 (30)	15 (12.6)	1.01	0.40	2.89 (1.31-6.37) *
HER_2 Positive	15 (15)	5 (4.2)	1.47	0.57	4.33 (1.41-13.35) *

بحث

این مطالعه با هدف بررسی تأثیر وضعیت حاشیه جراحی بر خطر عود موضعی پس از جراحی حفظ پستان در بیماران ایرانی انجام شد. میزان عود موضعی در بیماران پژوهشکده معتمد 7.7 درصد بود. اگرچه بیومارکر Ki67، مرحله III بیماری، ER منفی، PR منفی، Her2-neu منفی و حاشیه درگیر خطر عود موضعی را افزایش داد، تنها مرحله III بیماری و حاشیه درگیر با عود موضعی ارتباط معنی‌داری داشتند.

میانگین سنی بیماران در هنگام تشخیص عود موضعی ۴۶/۸ سال بود، مشابه جمعیت مورد مطالعه در مطالعه قبلی (۴۶/۸۳ سال) (۳). میانگین زمان پیگیری و میانگین فاصله تا عود به‌ترتیب ۴۶/۷۹ و ۴۳/۷ ماه بود. در مطالعه‌ای که توسط Gabos انجام شد، میانگین زمان پیگیری ۴/۸ سال بود (۱۵) و Millar فاصله متوسط ۴۹ ماه تا عود موضعی را نیز نشان داد (۱۶).

مطالعه مشابهی توسط Ditsatham روی ۱۸۵ بیمار در یک بیمارستان تایلندی میزان عود موضعی را ۱۰/۲۷٪ گزارش کرد (۳). نتایج ما میزان عود کمتری را نشان داد که نشان دهنده کنترل موضعی بهتر سرطان پستان در پژوهشکده معتمد است. اگرچه این مطالعه در یک مرکز ارجاع سرطان پستان انجام شد، اما توصیه می‌شود مطالعات چند مرکزی با حجم نمونه بیشتر برای دستیابی به نتایج دقیق‌تر و قابل تعمیم‌تر انجام شود.

با توجه به نتایج آنالیز تک متغیره، حاشیه‌های جراحی درگیر خطر عود موضعی را ۱۰/۰۳ برابر افزایش داد. این یافته از طریق تجزیه و تحلیل چند متغیره تأیید شد، که نشان داد حاشیه درگیر بر عود موضعی (OR = ۹/۲۷) تأثیر می‌گذارد.

در دو مطالعه دیگر که اخیراً منتشر شده است، Russo و همکاران. (۱۷) و Bernardi و همکاران (۴) نشان دادند که حاشیه جراحی با میزان عود ارتباطی ندارد. با این حال، یک مطالعه نشان داد که حاشیه مثبت به‌طور قابل توجهی با عود موضعی همبستگی دارد (۱۳). از آنجایی که هنوز هیچ اتفاق نظری در مورد حاشیه امن وجود ندارد، در هر مطالعه، حاشیه‌های نزدیک و درگیر براساس ویژگی‌های تومور، ترجیح جراح و سیاست مؤسسه یا بیمارستان تعریف می شوند. بنابراین، تأثیر حاشیه بر LR به‌عنوان یک موضوع چالش‌برانگیز باید در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده چند مرکزی مورد بررسی قرار گیرد تا ارزیابی شود که کدام حاشیه جراحی کافی است. نتایج ممکن است تحت‌تأثیر فقدان هیستوپاتولوژی مرکزی و طراحی گذشته‌نگر ما باشد، بنابراین باید با احتیاط تفسیر شوند.

در مطالعه حاضر، مرحله III بیماری با افزایش خطر عود موضعی همراه بود (OR=۶/۶۹؛ ۲۲/۹۴-۱/۹۵ :CI۹۵٪/). مرحله بیماری به‌طور مستقیم با اندازه تومور مرتبط است و تومورهای بزرگ‌تر شانس بیشتری برای حاشیه جراحی درگیر دارند. علاوه بر این، میزان بالاتر درگیری غدد لنفاوی در تومورهای بزرگ ممکن است با میزان بالاتر عود موضعی همراه باشد. در این راستا، تجزیه و تحلیل تک متغیره اندازه تومور بزرگ‌تر یا مساوی ۵ سانتی‌متر را نشان داد، و درگیری غدد لنفاوی با افزایش خطر عود موضعی در ارتباط بود. Merino و همکارانش نشان دادند که مرحله III و IV سرطان، حاشیه‌های جراحی مثبت و تهاجم عروق لنفاوی با افزایش خطر عود موضعی در ۲۷۵۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان مرتبط است (۱۸).

با توجه به محدودیت این نتایج به‌دلیل فاصله اطمینان زیاد، این یافته‌ها ممکن است نقش درمان‌های مکمل مانند رادیوتراپی، نئوادجوانت یا شیمی درمانی کمکی را پر رنگ

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]

تر کند. درمان‌های نئوادجوانت مانند شیمی‌درمانی در حال حاضر برای مرحله III سرطان پستان قبل از درمان اولیه برای کاهش اندازه تومور استفاده می‌شود که احتمال حاشیه درگیر و عود موضعی را کاهش می‌دهد. در مطالعه حاضر جمعیت مورد مطالعه از سال ۲۰۰۱ انتخاب شدند، در حالی که شیمی درمانی نئوادجوانت به‌عنوان یک رویکرد درمانی در بیماران مبتلا به تومورهای موضعی پیشرفته در دستورالعمل‌های درمانی در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفت. بنابراین، مرحله III بیماری ممکن است یک عامل مهم مرتبط با عود موضعی در این بیماران باشد، گر چه انجام مطالعات با حجم نمونه بالاتر می‌تواند ارتباط شیمی درمانی قبل از جراحی و عود موضعی را با دقت بیشتری نشان دهد.

بخشی از نتایج ما نشان داد که زیرگروه‌های سه‌گانه منفی (TN) و HER-2 مثبت با افزایش خطر عود موضعی همراه هستند. ارتباط زیرگروه‌های سرطان پستان با عود موضعی در چندین مطالعه بررسی شده‌است و دو مطالعه نشان داد که میزان عود در TN بیشتر از سایر زیرگروه‌ها بود (۱۵، ۱۹). میزان عود موضعی در بیماران تحت درمان با جراحی حفظ پستان بر اساس گیرنده‌های هورمونی استروژن، پروژسترون و HER-2 متفاوت است. کمترین عود موضعی ۵ ساله در زیرگروه لومینال A گزارش شده‌است و بیشترین میزان عود موضعی در زیرگروه‌های لومینال B و TN مشاهده شده‌است (۱۶، ۲۰).

در یک بررسی سیستماتیک توسط Lowery، در هر دو نوع جراحی، خطر عود موضعی زیرگروه‌های بیولوژیکی مجرا کمتر از زیرگروه‌های منفی سه‌گانه و HER-2 بود. همچنین خطر عود موضعی در تومورهای HER-2 مثبت بیشتر از زیرگروه TN در جراحی حفظ پستان بود، اما در موارد ماستکتومی تفاوتی مشاهده نشد. به‌طور کلی، زیرگروه‌های مجرای خطر کمتری برای عود موضعی داشتند و زیرگروه‌های مثبت TN و HER-2 شانس بیشتری برای عود موضعی در هر نوع جراحی داشتند (۲۱). اگرچه این نتیجه به این معنی نیست که تومور باید با حاشیه وسیع تری در این زیرگروه‌ها برداشته شود، ممکن است تأیید کند که علاوه بر وضعیت حاشیه جراحی، عوامل دیگری باید برای
عود موضعی در نظر گرفته شود.

در مجموع، نتایج ما یک نمای کلی از وضعیت حاشیه جراحی در یک مرکز ارجاع سرطان پستان ایران ارائه می کند و نشان می‌دهد که حداقل حاشیه مناسب جراحی (عدم وجود سلول‌های سرطانی در حاشیه رنگ‌آمیزی) باید به‌عنوان یک فاکتور پیش آگهی عود موضعی در نظر گرفته شود.

محدودیت‌های این مطالعه شامل ماهیت تک مرکزی و گذشته‌نگر آن است. حجم نمونه محدود و اطلاعات سوابق ناقص بیمار نیز بر نتایج مطالعه تأثیر گذاشت. برای دستیابی به نتایج دقیق‌تر، انجام مطالعات آینده‌نگر با حجم نمونه بزرگ‌تر و دوره‌های پیگیری طولانی‌تر ضروری به نظر می رسد.

نتیجه‌گیری

ما دریافتیم که حاشیه جراحی درگیر و مرحله III بیماری با افزایش خطر عود موضعی در مقایسه با حاشیه پاک همراه است. همچنین سایر عوامل خطر مانند اندازه تومور، سن بیمار، وضعیت غدد لنفاوی زیر بغل، وضعیت گیرنده هورمونی و خصوصیات بیولوژیکی تومور باید در برنامه ریزی درمانی در نظر گرفته شوند. بسیاری از عوامل ناشناخته مانده‌اند و در آینده شناسایی خواهند شد.

تأییدیه کمیته اخلاق

این مطالعه تأییدیه کمیته اخلاق مؤسسه سرطان معتمد (IR.ACECR.ICCRC.REC.1398.019) را دریافت کرد.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تضاد منافعی ندارند.

تأمین مالی

این پروژه توسط مرکز آکادمیک آموزش، فرهنگ و تحقیقات جهاد دانشگاهی (ACECR) تأمین مالی شده است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از همه بیماران و پرسنل کلینیک پستان پژوهشکده معتمد برای همکاری آن‌ها در این مطالعه تشکر

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]

می‌کنند.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Akbari M, Abachizadeh K, Khayamzadeh M, Tabatabaee M, Esnaashari F, Motlagh A. Iran cancer report. Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Qom: Darolfekr. 2008.
3. Ditsatham C, Somwangprasert A, Watcharachan K, Wongmaneerung P, Khorana J. Factors affecting local recurrence and distant metastases of invasive breast cancer after breast-conserving surgery in Chiang Mai University Hospital. Breast Cancer: Targets and Therapy. 2016;8:47. doi: 10.2147/BCTT.S99184.
4. Bernardi S, Bertozzi S, Londero AP, Gentile G, Angione V, Petri R. Influence of surgical margins on the outcome of breast cancer patients: a retrospective analysis. World journal of surgery. 2014;38(9):2279-87. doi: 10.1007 / s00268-014-2596-x.
5. Behm EC, Beckmann KR, Dahlstrom JE, Zhang Y, Cho C, Stuart-Harris R, et al. Surgical margins and risk of locoregional recurrence in invasive breast cancer: an analysis of 10-year data from the Breast Cancer Treatment Quality Assurance Project. The Breast. 2013;22(5):839-44. doi: 10.1016/j.breast.2013.02.018.
6. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Farrokhyar F, Garnett A, Chen V, Franic S, et al. The relationship between surgical factors and margin status after breast-conservation surgery for early stage breast cancer. The American journal of surgery. 2009;197(6):740-6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.03.007.
7. Boundouki G, Wong Sik Hee JR, Croghan N, Stocking K, Pieri A, Critchley A, et al. Comparing long-term local recurrence rates of surgical and non-surgical management of close anterior margins in breast conserving surgery. Breast cancer research and treatment. 2019;176(2):311-9. doi: 10.1007/s10549-019-05242-8.
8. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2014;32(14):1507-15. doi: 10.1200/JCO.2013.53.3935.
9. Wang S-Y, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. Journal of the National Cancer Institute. 2012;104(7):507-16. doi: 10.1093/jnci/djs142.
10. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. The American journal of surgery. 2002;184(5):383-93. doi: 10.1016/s0002-9610(02)01012-7.
11. Jobsen JJ, Van Der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Differences in outcome for positive margins in a large cohort of breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. Acta oncologica. 2007;46(2):172-80. doi: 10.1080/02841860600891325.
12. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad W, Horiot J-C, Jager J, et al. Can patient-, treatment-and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? European journal of cancer. 2003;39(7):932-44. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00123-0.
13. Braunstein LZ, Taghian AG, Niemierko A, Salama L, Capuco A, Bellon JR, et al. Breast-cancer subtype, age, and lymph node status as predictors of local recurrence following breast-conserving therapy. Breast cancer research and treatment. 2017;161(1):173-9. doi: 10.1007/s10549-016-4031-5.
14. Lupe K, Truong PT, Alexander C, Lesperance M, Speers C, Tyldesley S. Subsets of women with close or positive margins after breast-conserving surgery with high local recurrence risk despite breast plus boost radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2011;81(4):e561-e8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.021.

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]

15.Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, Hanson J, Deschênes J, Sabri S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2010;124(1):187-94. doi: 10.1007/s10549-010-1135-1.
16.Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. Journal of clinical oncology. 2009;27(28):4701-8. doi: 10.1200/JCO.2008.21.7075.
17.Russo AL, Arvold ND, Niemierko A, Wong N, Wong JS, Bellon JR, et al. Margin status and the risk of local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Breast cancer research and treatment. 2013;140(2):353-61. doi: 10.1007/s10549-013-2627-6.
18.Merino T, Ip T, Domínguez F, Acevedo F, Medina L, Villaroel A, et al. Risk factors for loco-regional recurrence in breast cancer patients: a retrospective study. Oncotarget. 2018;9(54):30355-62. doi: 10.18632/oncotarget.25735.
19.Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. New England journal of medicine. 2010;363(20):1938-48.
20.Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. Journal of clinical oncology. 2008;26(14):2373-8. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4287.
21.Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. Breast cancer research and treatment. 2012;133(3):831-41. doi: 10.1007/s10549-011-1891-6.

[DOI: 10.61186/ijbd.18.1.133]