



# Qu'appelle-t-on marges saines ? Les marges d'exérèse dépendent-elles de la technique, du pathologiste ou de la tumeur ?

*What do we call "clean margins"?*

*Do the excision's margins depend on technique, pathologist or tumor?*

**Mots-clés :** Cancer du sein, Statut des berges, Techniques histologiques, Chirurgie conservatrice.

**Keywords:** Breast cancer, Margin status, Histological techniques, Conserving surgery.

J.M. Guinebrière<sup>(1)</sup>, D. Meseure<sup>(1)</sup>, C. Breton-Callu<sup>(2)</sup>, M. Tubiana-Hulin<sup>(3)</sup>,  
C. Belichard<sup>(4)</sup>

Avec le développement des traitements chirurgicaux conservateurs du sein, l'évaluation des marges d'exérèse constitue un problème quotidien pour le pathologiste. Il s'agit du principal facteur pronostique du risque de rechute locale, avec le jeune âge et, pour les carcinomes infiltrants, la présence d'une composante intracanalairre extensive [1]. Le traitement local, chirurgie et radiothérapie, est aujourd'hui entièrement fondé sur cette évaluation des marges d'exérèse. Son importance est d'autant plus grande qu'il est aujourd'hui démontré, contrairement à l'idée reçue, qu'une récurrence locale s'accompagne d'un risque propre de dissémination à distance [2]. Pour les carcinomes intracanalairres, les récurrences se présentant pour moitié sous forme infiltrante exposent à une progression dans la maladie [3-6].

1. Service de pathologie.

2. Service de radiothérapie.

3. Service de médecine.

4. Service de chirurgie, centre René-Huguenin, 35, rue Dailly, 92210 Saint-Cloud.

## Quels sont les prérequis ?

---

L'évaluation des marges d'exérèse requiert la transmission d'une pièce de résection non fragmentée et non ouverte, parfaitement orientée selon au moins deux directions différentes. Les fils repères sont progressivement remplacés par des supports comme le polystyrène ou le carton stériles, sur lesquels sont placées les pièces en position anatomique. Les recoups doivent également être orientés. L'utilisation d'un bistouri à lame froide est recommandée, le bistouri électrique altérant les marges parfois sur plusieurs millimètres par l'électrocoagulation.

Les marges de la tumorectomie doivent être encrées de façon à pouvoir les identifier lors de l'analyse microscopique, et, ainsi, le pathologiste pourra évaluer la distance entre la tumeur et la marge la plus proche. L'utilisation d'encre de couleurs différentes permet de conserver l'orientation spatiale lors de l'analyse microscopique.

En l'absence de respect de ces règles mutuelles, une évaluation satisfaisante des marges devient impossible.

## Quand et comment évaluer les marges d'exérèse ?

---

Le premier temps sera réalisé lors de l'examen extemporané. L'analyse est uniquement macroscopique, le pathologiste évaluant la distance entre la tumeur qu'il palpe et voit et les marges. Cette évaluation sous-estime l'extension de tumeurs mal délimitées, comme le carcinome lobulaire infiltrant et les composantes in situ. Hormis ces formes, l'examen extemporané permet généralement de guider le chirurgien pour obtenir une exérèse complète en un seul temps chirurgical. Certains ont proposé de réaliser des appositions sur lames de chacune des marges pour améliorer la technique [7], mais cela réclame la confection de nombreuses lames, dont l'interprétation cytologique est souvent difficile et longue, ce qui augmente encore le temps de l'examen extemporané [8].

Le second temps, qui correspond à l'analyse microscopique, nécessite que le pathologiste prélève, à partir de la pièce opératoire, les différents fragments qui seront inclus en paraffine. Plusieurs techniques de prélèvement des pièces opératoires sont recommandées suivant le type de pièces, lésions palpables ou non palpables. Les foyers de microcalcifications doivent être inclus en totalité, soit en tranches perpendiculaires au grand axe de la pièce, soit parallèles à celui-ci [9, 10]. Pour les tumorectomies, une ou si possible plusieurs tranches complètes parallèles au grand axe et associées aux limites perpendiculaires sont conseillées. D'autres méthodes ont été proposées comme celle qui consiste à peler chaque marge pour les analyser séparément [11], mais les fragments sont généralement altérés par le bistouri et la signification d'une marge positive par cette méthode serait incertaine [12]. Des systèmes complexes ont même été développés pour éviter la distorsion des pièces lors de la fixation [13].

Si chaque pathologiste est attaché à la méthode qu'il emploie, l'absence de critères objectifs de comparaison fait qu'il est difficile de déterminer la ou les méthodes les plus précises. Une certitude : plus le nombre de prélèvements inclus en paraffine pour l'examen microscopique est important, meilleure sera l'analyse, avec le risque de trouver une extension tumorale plus importante. Cette étape des prélèvements est essentielle pour la qualité de l'évaluation, car si les lames peuvent être secondairement relues, il n'est plus possible de reprendre après plusieurs semaines la pièce de tumorectomie pour effectuer de nouveaux prélèvements. Le dogme est que plus le pathologiste travaille bien, plus l'analyse sera précise, au risque de trouver des marges limites. À l'inverse, un faible échantillonnage réalisé par le pathologiste peut mésestimer une exérèse incomplète.

## L'analyse microscopique

Initialement, la réponse donnée était "marges positives" (tumeur au contact de la marge) ou "marges négatives" (pas de tumeur sur la marge). Puis, avec le développement des traitements conservateurs, les marges sont classées en "négatives", "positives" et "limites" en référence à une dimension seuil. Celle-ci est généralement exprimée en millimètres, parfois en nombre de grands champs microscopiques (grossissement x 400). Cette mensuration dépend de la technique employée par le pathologiste, une même valeur n'ayant pas la même signification s'il s'agit d'une pièce incluse en totalité pour un foyer de microcalcifications ou une tumorectomie mammaire examinée sur un seul plan. Une revue de la littérature (*tableau I*) montre que les valeurs employées par ces différents centres diffèrent considérablement. Une enquête, réalisée en France, retrouve également des variations importantes de ces valeurs seuils (*tableau II*). C'est pourquoi il est recommandé que le pathologiste mentionne non pas le caractère limite ou non d'une marge, mais précise sa dimension en millimètres afin de faciliter la compréhension du statut des marges par les différents cliniciens qui seront amenés à prendre en charge la patiente.

**TABLEAU I.** Différentes valeurs seuils de "marges négatives" relevées dans la littérature.

Quelques adipocytes	Fisher
HPF (x 400)	Rosai
1 mm	Holland, Connolly
2 mm	Rosen
3 mm	Wiley
5 mm	Schmidt-Ulricht
9 mm	Schnitt
10 mm	Silverstein

**TABLEAU II.** Les valeurs seuils utilisées en cas de carcinome infiltrant par différents centres en France en 2002 [d'après J. Mollard].

Valeur seuil	Nombre de centres
10 mm	2
5 mm	5
3 mm	1
2 mm	1
1 mm	1
0 mm	2

Cette mesure est considérée comme la valeur appréciant la qualité d'exérèse. Mais doivent également être pris en compte :

- le type de la tumeur, in situ (lobulaire ou canalaire) et infiltrant au niveau de la marge : pour les carcinomes infiltrants avec composante intracanalair extensiv, le risque de rechute est triple de celui des formes canalaire conventionnelle [1, 14, 15], mais lorsque la composante intracanalair est d'exérèse complète, le taux de rechute est alors identique à celui des formes canalaire conventionnelle [16]. La présence d'une composante in situ de forme lobulaire accompagnant un carcinome infiltrant ne semble pas s'accompagner d'un risque de rechute locale plus important [17], même lorsqu'elle est diffuse et présente au niveau des marges ;
- l'importance de la tumeur à ce niveau, limitée ou extensiv : en cas de marges envahie (tumeur au contact de la marge), le taux de rechute double lorsque l'envahissement est extensif (27 %) par comparaison avec un envahissement focal (14 %) [18]. La mesure du front d'envahissement serait même un facteur prédictif de reliquat sur les résections ultérieures [19] ;
- le nombre de secteurs où la tumeur est proche d'une marge ainsi que le nombre de marges atteinte : ainsi, le risque de rechute locale à 10 ans passe de 26 à 37 % lorsque plus d'une marge est envahie [20] ;
- la nature du tissu séparant la tumeur de la marge : 2 mm de tissu musculaire ou cutané constituant une barrière plus résistante que le tissu adipeux ou glandulaire.

Ainsi, une tumeur infiltrante avec une marge de 2 mm peut correspondre à différentes situations dont le risque de rechute diffère considérablement :

- une lésion dont la composante intracanalair arrive en un point à 2 mm de la marge cutanée superficielle ou musculaire profonde (risque très faible) ;
- une lésion dont le carcinome infiltrant arrive, très focalement, à 2 mm d'une marge latérale dont il reste séparé par du tissu glandulaire normal (risque faible) ;
- un carcinome infiltrant arrivant, en plusieurs points, à 2 mm de la même marge, marge constituée par du tissu adipeux (risque modéré) ;
- un carcinome infiltrant comprenant plusieurs nodules satellites qui arrivent en plusieurs points et pour plusieurs marges à 2 mm de celle-ci (risque élevé).

Une difficulté supplémentaire a été apportée avec le développement des macrobiopsies. Leur utilisation a grandement amélioré la prise en charge des lésions palpable, permettant de limiter les indication opératoire aux lésions suspectes ou malignes. La résection chirurgicale leur faisant suite doit impérativement identifier le site de la macrobiopsie, généralement une cicatrice fibreuse. Mais comment doit-on considérer l'exérèse lorsque le carcinome, in situ ou infiltrant, identifié sur cette résection est séparée de la marge uniquement par la cicatrice fibreuse ?

## Conclusion

---

Si les marges d'exérèse sont entièrement conditionnées par l'extension tumorale, leur appréciation par le pathologiste peut varier selon la technique employée et, surtout, selon le nombre de prélèvements examinés. L'expression des résultats peut également être différée et les termes de marge "limite" ou "insuffisante" doivent être remplacés par la dimension minimale exprimée en millimètres. Le degré de précision fourni par le pathologiste est également important. À la dimension doivent être associés le type de tumeur, son importance et la nature du tissu séparant cette marge de la tumeur. Ces différentes caractéristiques permettent de mieux apprécier l'extension tumorale, en étroite collaboration avec le chirurgien, ce qui assure un traitement local plus adéquat, élément essentiel de la prise en charge des tumeurs.

## Références bibliographiques

---

- [1] Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Cohen RB. Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984; 53(5): 1049-57.
- [2] Koscielny S, Tubiana M. The link between local recurrence and distant metastases in human breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(1): 11-24.
- [3] Cutuli B, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B, Mignotte H, Fichet V, Fay R et al. Ductal carcinoma in situ of the breast results of conservative and radical treatments in 716 patients. *Eur J Cancer* 2001; 37(18): 2365-72.
- [4] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
- [5] Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9378): 95-102.
- [6] Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355(9203): 528-33.
- [7] Cox CE, Ku NN, Reintgen DS, Greenberg HM, Nicosia SV, Wangensteen S. Touch preparation cytology of breast lumpectomy margins with histologic correlation. *Arch Surg* 1991; 126(4): 490-3.
- [8] Klimberg VS, Westbrook KC, Korourian S. Use of touch preps for diagnosis and evaluation of surgical margins in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(3): 220-6.
- [9] Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Immediate management of mammographically detected breast lesions. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(8): 850-1.
- [10] Bellocq JP, Faverly D, Jacquemier J, Zafrani B. Recommandations européennes pour l'assurance de qualité dans le cadre du dépistage mammographique du cancer du sein. Rapport des anatomopathologistes du groupe de travail "Dépistage du cancer du sein" de l'Union européenne. *Ann Pathol* 1996; 16: 315-33.

- [11] Carter D. Margins of "lumpectomy" for breast cancer. *Hum Pathol* 1986;17(4):330-2.
- [12] Guidi AJ, Connolly JL, Harris JR, Schnitt SJ. The relationship between shaved margin and inked margin status in breast excision specimens. *Cancer* 1997; 79(8): 1568-73.
- [13] Ichihara S, Suzuki H, Kasami M, Aoyama H, Sato Y, Oiwa M et al. A new method of margin evaluation in breast conservation surgery using an adjustable mould during fixation. *Histopathology* 2001; 39(1): 85-92.
- [14] Hurd TC, Sneige N, Allen PK, Strom EA, McNeese MD, Babiera GV et al. Impact of extensive intraductal component on recurrence and survival in patients with stage I or II breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 1997; 4(2): 119-24.
- [15] Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. *Br J Cancer* 1990; 61(6): 873-6.
- [16] Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; 78(9): 1921-8.
- [17] Abner AL, Connolly JL, Recht A, Bornstein B, Nixon A, Hetelekidis S et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2000; 88(5): 1072-7.
- [18] Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1668-75.
- [19] Darvishian F, Hajdu SI, DeRisi DC. Significance of linear extent of breast carcinoma at surgical margin. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(1): 48-51.
- [20] DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, Xie Y, Mansfield CM. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer* 1998; 82(11): 2212-20.