

Quel juste traitement pour un meilleur avenir ?

Les marges d'exérèse dans la prise en charge conservatrice du carcinome mammaire infiltrant

Management of surgical margins after breast conserving surgery

Mots clés : Berge chirurgicale – Chirurgie conservatrice mammaire – Récidive locale.

Keywords: Surgical margin – Breast conserving surgery – Local recurrence.

I. Jaffré*, L. Campion*, C. Sagan*, D. Loussouarn*, M. Dejode*, V. Bordes*,
F. Dravet*, J.M. Classe*

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme dans les pays occidentaux. Avec 42 000 nouveaux cas en 2000 en France, il représente 36 % des cas de cancers féminins (1).

Le traitement chirurgical peut être un traitement conservateur du sein (TC) ou un traitement radical.

Le traitement conservateur du cancer du sein repose sur le principe d'une exérèse chirurgicale première complète, suivie d'une radiothérapie locorégionale. Il consiste en une chirurgie d'exérèse glandulaire permettant une exérèse totale de la tumeur, laissant un sein d'aspect normal et un risque de récurrence locale faible, sans modifier la survie globale par rapport à la mastectomie (2, 3).

Deux essais randomisés ont montré que des marges d'exérèse non saines augmentaient le risque de récurrence locale homolatérale (RLH) de 17 % pour des marges saines à 25 % pour des marges non saines à dix ans (4, 5).

Un TC réussi implique des marges d'exérèse saines. Lorsque ce n'est pas le cas, une reprise d'exérèse est recommandée.

Pourtant, certaines patientes dont les marges d'exérèse ne sont pas saines ne tirent aucun bénéfice d'une reprise des marges, notamment les patientes dont la réexcision est indemne.

Définition anatomopathologique des marges d'exérèse

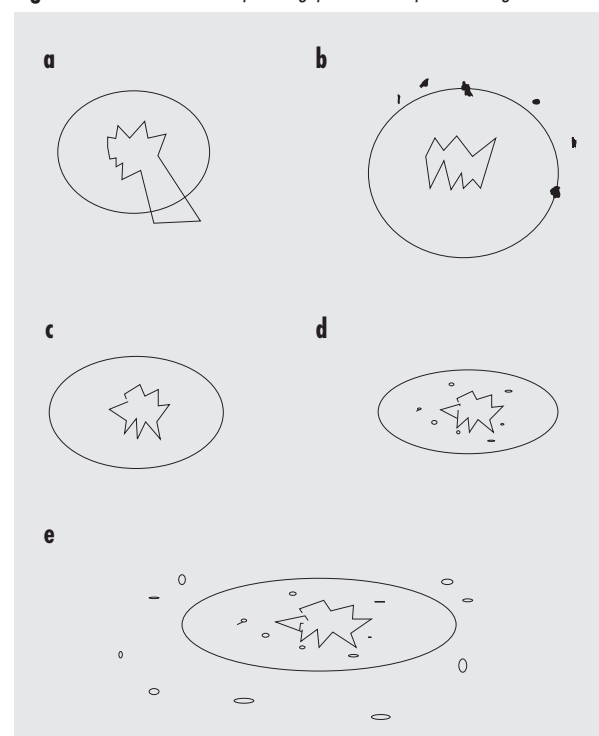
Exérèse incomplète

Schématiquement, en cas de marges atteintes, deux situations sont possibles :

- excision incomplète d'une masse tumorale (*figure 1a*) : cette situation nécessite une reprise qui permettra de compléter l'exérèse ; ici, on trouve sur la pièce soit plusieurs marges atteintes, soit une atteinte diffuse d'une marge ;
- foci résiduels d'une tumeur multifocale dont la masse tumorale principale a été enlevée en totalité (*figure 1b*).

* Oncologie chirurgicale, centre René-Gauducheau, Nantes Saint-Herblain Cedex.

Figure 1. Définition anatomopathologique schématique des marges d'exérèse.



Exérèse complète : marge proche ou négative

Pour une marge proche ou négative, trois situations sont possibles :

- excision complète d'une tumeur unifocale (*figure 1c*) ;
- excision complète d'une tumeur multifocale (*figure 1d*) ;
- foci résiduels d'une tumeur multifocale (*figure 1e*).

Ces schémas illustrent le fait que le statut anatomopathologique des marges peut correspondre à des situations variées de signification pronostique différente. Cette définition morphologique seule n'est pas représentative de la maladie résiduelle. Il faut s'aider d'autres facteurs pour établir la probabilité de trouver de la maladie résiduelle sur la pièce de reprise des marges.

Multifocalité des tumeurs mammaires

Holland et al. (6) ont étudié, à l'aide d'une technique de coupes sériées macroscopiques et de corrélation radio-histologique, la probabilité de trouver des lésions tumorales résiduelles chez 264 patientes traitées par mastectomie pour une tumeur unifocale de 4 cm. Ces cas avaient été considérés comme accessibles à un traitement chirurgical conservateur. La technique utilisée par cette équipe permet d'établir une cartographie précise des lésions situées à proximité de la tumeur de référence. Dans 40 % des cas, aucune lésion résiduelle n'est retrouvée. Dans 19 % des cas, des lésions tumorales résiduelles sont retrouvées à moins de 2 cm de la tumeur principale. Dans 41 % des cas, les lésions tumorales sont observées à plus de 2 cm de la tumeur principale. Vaidya et al. (7) ont également étudié la maladie résiduelle dans des pièces de mastectomie après une tumorectomie initiale. La maladie résiduelle était présente dans 63 % et parmi eux, 79 % se retrouvaient au-delà d'une marge représentant 25 % du volume mammaire autour de la cavité de tumorectomie initiale.

On voit bien que ces notions de maladie résiduelle pondèrent l'impact des seules marges d'exérèse et que l'état des marges d'exérèse ne témoigne pas seulement de la tumeur mais aussi du tissu environnant.

Facteurs prédictifs de maladie résiduelle

L'hypothèse est que la RLH est directement liée à la maladie résiduelle après traitement conservateur du sein. Le but de la réexcision est de diminuer au maximum la quantité de maladie résiduelle présente dans le sein.

- **Le statut des marges** a été identifié comme un des facteurs prédictifs les plus importants de maladie résiduelle.

La probabilité de retrouver de la maladie résiduelle est plus forte pour des marges atteintes que pour des marges proches. Pour des marges supérieures à 2-3 mm, la probabilité de retrouver de la maladie résiduelle dans la pièce de réexcision est faible (0 à 17 %) [8-10] (*tableau I*).

Le type d'atteinte modifie la probabilité de retrouver de la maladie résiduelle. Cette probabilité est proportionnelle au nombre de marges atteintes (15).

Tableau I. Fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marge : revue de la littérature.

Études	Nombre de patientes	Statut des marges	Maladie résiduelle (%)
Rubin et al. (11)	135	≥ 1 mm	6
Gwin et al. (10)	31	> 2 mm	0
Pittinger et al. (9)	49	≥ 3 mm	0
Wazer et al. (12)	160	Atteinte	56
	61	≤ 2 mm	36
Cellini et al. (13)	168	Atteinte	68
	87	≥ 1 mm	53
Zavagno et al. (14)	253	Atteinte	52
	129	≤ 3 mm	34

Tableau II. Fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marge et la composante in situ, selon Smitt (16).

Type de marge	Composante in situ extensive	Fréquence de la maladie résiduelle (%)
0-2 mm	Oui	38
	Non	11
Atteinte diffuse	Oui	100
	Non	50
Atteinte focale	Oui	89
	Non	32

- **La présence d'une composante in situ extensive** sur la tumeur est reconnue comme facteur prédictif de maladie résiduelle (8, 16) [*tableau II*].

Smitt et al. (16) ont étudié l'incidence de maladie résiduelle en tenant compte à la fois du statut des marges et de la présence d'une composante in situ extensive. Selon ces auteurs, la présence d'une composante in situ diffuse augmente la fréquence de la maladie résiduelle jusqu'à 100 % en cas d'atteinte diffuse.

Ces observations s'expliquent par le caractère multifocal de la maladie in situ, qui se propage le long des canaux, souvent de façon discontinue.

- **Le jeune âge** est un facteur de risque connu de maladie résiduelle (17) [*tableau III*]. Les patientes jeunes ont plus souvent une maladie agressive biologiquement (18), avec un grade élevé (19, 20).

La plupart des facteurs de risque de maladie résiduelle sont aussi des facteurs de risque de RLH.

Facteurs de risque de RLH

Dans sa revue de littérature, Singletary (21) montre que le statut des marges d'exérèse est le facteur de risque le mieux établi de RLH. C'est un facteur indépendant de RLH à long terme. Le *tableau IV* montre un échantillon des plus importantes séries ayant examiné la relation entre marges d'exérèse et taux de RLH. Le taux de RLH est augmenté de façon significative en cas de marges atteintes ($p < 10^{-4}$).

Tableau III. Fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marge et l'âge, selon Wazer (8).

Étude	Type de marge	Âge (ans)	Nombre de patientes	Maladie résiduelle (%)
Wazer et al.	Positive focale	≤ 45	22	60
		> 45	70	18
	Positive modérée à extensive	≤ 45	10	100
		> 45	27	78
	> 0-2 mm	≤ 45	13	23
		> 45	48	40

Tableau IV. Taux de RL selon le type de marge : revue de la littérature.

Définition marge	Référence	Nombre de patients	Suivi (mois)	Taux de RLH (%)	
				Marge négative	Marge positive
Positive versus négative (non défini quantitativement)	Pierce et al., 1997 (22)	396	60	3	10
	Heimann et al., 1996 (23)	869	60	2	11
	Burke et al., 1995 (24)	306	60	2	15
	Slotman et al., 1994 (25)	514	68	3	10
	Veronesi et al., 1995 (26)	289	79	9	17
	Van Dongen et al., 1992 (27)	431	96	9	20
	DiBiase et al., 1998 (28)	453	120	13	31
	Mansfield et al., 1995 (29)	704	120	8	16
Négative > 1 mm	Assersohn et al., 1999 (30)	184	57	0	3
	Recht et al., 1996 (31)	134	58	3	22
	Schnitt et al., 1994 (32)	181	60	0	21
	Gage et al., 1996 (33)	343	109	3	16
	Park et al., 2000 (34)	533	127	7	19
Négative > 2 mm	Petersen et al., 1999 (15)	1021	73	8	10
	Freedman et al., 1999 (35)	480	76	7	12
	Wazer et al., 1999 (36)	509	86	4	16
	Touboul et al., 1999 (17)	528	84	6	8
	Smitt et al., 1995 (37)	303	120	2	22
	Dewar et al., 1995 (38)	663	120	6	14
	Kini et al., 1998 (39)	400	120	6	17
Négative > 3 mm	Pitfinger et al., 1994 (9)	183	54	3	25
Négative > 5 mm	Horiguchi et al., 1999 (40)	161	47	1	11

Il n'existe à ce jour aucun consensus pour définir la marge d'exérèse optimale après chirurgie conservatrice. La marge d'exérèse optimale est la résultante de deux objectifs opposés : passer très à distance de la tumeur sans laisser de déformation cosmétique postopératoire.

• **Le type d'atteinte, focale ou diffuse**, a un impact important sur le taux de RLH. Park et al. (34) retrouvent un taux de RLH à 8 ans de 27 % en cas de marge atteinte de façon diffuse, contre un taux de 14 % en cas d'atteinte focale.

Ils retrouvent un taux de RLH de 7 % pour une marge saine, de 14 % pour une marge atteinte focale et de 27 % pour une marge

atteinte diffuse. Selon ces auteurs, une marge saine est définie par une distance de plus de 1 mm entre les cellules tumorales et la berge encrée.

Dans leur étude sur la RLH portant sur 152 patientes ayant toutes des marges atteintes, Cowen et al. (41) montrent que les patientes avec plusieurs marges atteintes ont un taux de RLH significativement plus élevé. DiBiase et al. (28), dans leur étude sur la RLH incluant 453 femmes ayant eu un traitement conservateur, montrent un taux de contrôle à 10 ans de 74 % si une seule marge est atteinte, et de 63 % si plusieurs marges sont atteintes.

- **Le nombre de marges atteintes** complète l'information donnée par la distance des marges.

Lorsque les études sont regroupées selon la définition millimétrique d'une marge saine, la différence de taux de RLH entre marges atteintes et marges saines est significative.

Ces études sur le taux de RL ou sur le taux de maladie résiduelle en cas de marges proches ont des résultats hétérogènes, qui amènent à remettre en question la définition millimétrique d'une marge saine.

Limites de l'examen anatomopathologique

Malgré la standardisation de la prise en charge des pièces opératoires et en dépit des prélèvements exhaustifs des berges d'exérèse, il persiste une incertitude d'appréciation histologique inhérente à la technique anatomopathologique. L'impossibilité d'examiner le tissu dans son entier a été reconnue (42). Chaque coupe histologique examinée a une épaisseur de 4-5 microns, ce qui représente une infime surface d'un bloc de paraffine d'épaisseur de 2-3 mm (43).

Il existe une rétraction des tissus qui peut artificiellement réduire les marges d'exérèse. Graham et al. (44) ont étudié le volume et le poids de 100 pièces de tumorectomies évaluées indépendamment par le chirurgien, puis par l'anatomopathologiste. Ils retrouvent une perte de 30% de volume et de 50% du poids des pièces entre l'évaluation au bloc opératoire et l'évaluation au laboratoire d'anatomopathologie. C'est ce qu'ils ont nommé le "phénomène du *pancake*".

En cas de lésions infracliniques, l'évaluation radiologique en postopératoire immédiat accentue le phénomène de compression.

Enfin, les techniques chirurgicales de remodelage de la zone de tumorectomie rendent plus aléatoire la localisation précise des recoups secondaires, malgré l'orientation des pièces opératoires.

Les limites inhérentes à l'examen anatomopathologique posent la question de la légitimité d'imposer une marge saine millimétrique.

Directions futures

Certaines patientes ayant eu une excision complète développent une récurrence locale après un traitement conservateur radiochirurgical. D'autres ne développent pas de récurrence locale, même en l'absence de radiothérapie. La maladie résiduelle n'est probablement qu'une explication partielle de la cause et de la nature de la récurrence locale.

La glande mammaire normale environnant la zone tumorale est susceptible de comporter les mêmes mutations dans des gènes récessifs ayant conduit au développement de cellules cancéreuses (45). Cela suggère l'existence d'une prédisposition locale à la transformation cancéreuse chez certains patients chez qui l'apparition d'une nouvelle tumeur pourrait mimer une RLH.

Turner et al. (46) ont identifié un phénotype radiorésistant : les cellules surexprimant le récepteur de l'*insulin-like growth factor*.

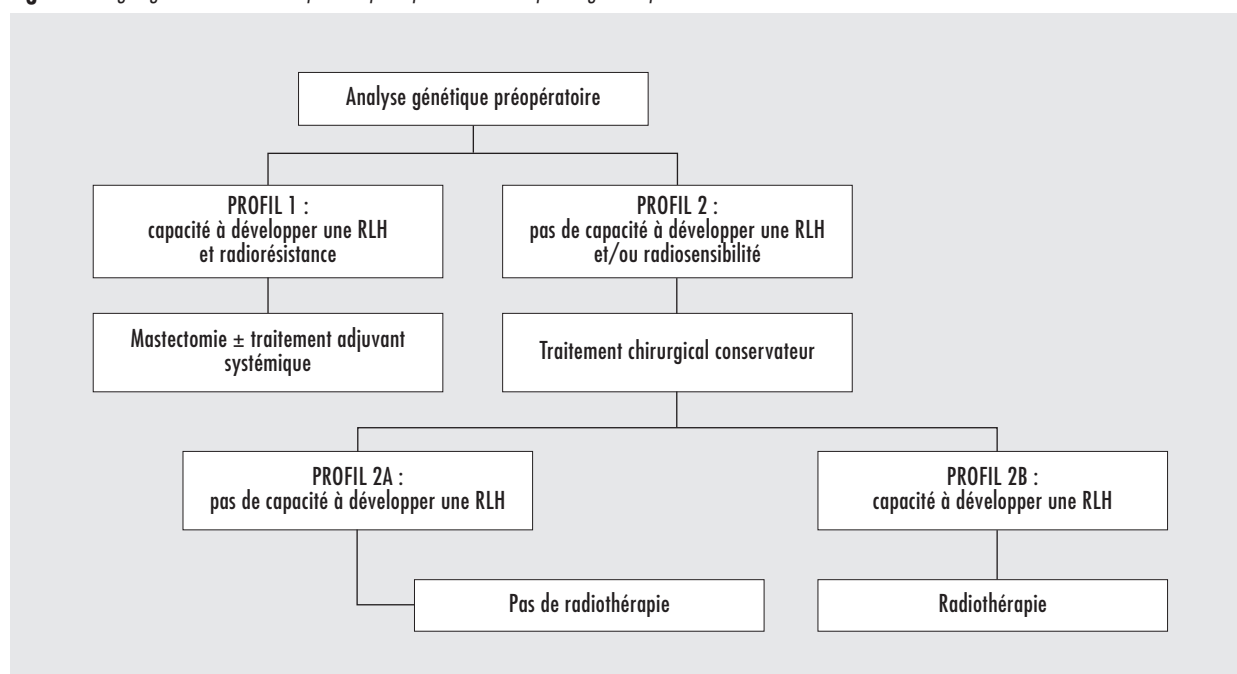
Malmström et al. (47), en 2008, ont mis en évidence un profil génomique qui développe davantage de RLH après traitement conservateur malgré la radiothérapie. Ces profils génomiques pourraient devenir un outil indispensable dans le choix du type de chirurgie et du traitement adjuvant. Les auteurs proposent un organigramme décisionnel (figure 2).

D'autres études sont nécessaires à la détermination de profils génomiques capables de prédire la RLH avant de les utiliser dans la pratique quotidienne.

Conclusion

Les patientes qui bénéficient le plus souvent d'une reprise des marges pour la réduction du risque de récurrence locale homolatérale sont celles qui ont une marge atteinte de façon diffuse par un carcinome in situ. Dans le compte-rendu anatomopathologique, la notion de marge atteinte doit donc être complétée par le caractère diffus ou focal et par le type de carcinome.

Figure 2. Organigramme décisionnel préthérapeutique incluant des profils génomiques.



Il n'y a pas d'argument formel permettant de ne pas proposer de reprise chirurgicale des marges en cas de marge non saine.

Les principaux facteurs de risque de maladie résiduelle en cas de marge non saine sont le jeune âge, une composante in situ extensive, plusieurs marges atteintes et une atteinte de la marge par du carcinome in situ.

Il est nécessaire que le chirurgien anticipe au mieux l'étendue de la maladie grâce à des techniques chirurgicales innovantes permettant une résection glandulaire large en préservant l'esthétique du sein.

L'approche millimétrique d'une marge saine est à abandonner du fait des limites inhérentes aux techniques anatomopathologiques

et à la multifocalité des tumeurs mammaires. Proposer une reprise des marges systématique en cas de marges proches pour atteindre une marge supérieure ou égale à 3 mm est une attitude à remettre en question. D'autres facteurs tels que le jeune âge, des ganglions métastatiques et la présence de récepteurs hormonaux sont des facteurs indépendants de RLH.

Le concept de maladie résiduelle comme facteur prépondérant de la récurrence locale trouve ses limites devant la mise en évidence de profils génomiques et biologiques de récurrence locale.

D'autres études sont nécessaires pour faire ressortir les profils génomiques favorisant la récurrence locale avant de les intégrer à la décision préthérapeutique. ■

Références bibliographiques

- [1] Remontet L, Esteve J, Bouvier AM et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(1 Pt 1):3-30.
- [2] Fisher B, Montague E, Redmond C et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1977;39(Suppl. 6):2827-39.
- [3] Veronesi U. Conservative treatment of breast cancer: a trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *World J Surg* 1977;1(3):324-6.
- [4] Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(14):1143-50.
- [5] Mariani L, Salvadori B, Marubini E et al. Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1998;34(8):1156-62.
- [6] Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;56(5):979-90.
- [7] Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, Merchant N, Sharma OP, Mittra I. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J Cancer* 1996;74(5):820-4.
- [8] Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R et al. The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(4):885-91.
- [9] Pittinger TP, Maronian NC, Poulter CA, Peacock JL. Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma. *Surgery* 1994;116(4):605-8; discussion 608-9.
- [10] Gwin JL, Eisenberg BL, Hoffman JB, Ottery FD, Boraas M, Solin LJ. Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy. *Ann Surg* 1993;218(6):729-34.
- [11] Rubin P, O'Hanlon D, Browell D et al. Tumour bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1996;22(1):23-6.
- [12] Wazer DE, Morr J, Erban JK, Schmid CH, Ruthazer R, Schmidt-Ullrich RK. The effects of postradiation treatment with tamoxifen on local control and cosmetic outcome in the conservatively treated breast. *Cancer* 1997;80(4):732-40.
- [13] Cellini C, Hollenbeck ST, Christos P et al. Factors associated with residual breast cancer after re-excision for close or positive margins. *Ann Surg Oncol* 2004;11(10):915-20.
- [14] Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R et al. Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. *Cancer* 2008;112(9):1923-31.
- [15] Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(5):1029-35.
- [16] Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(4):979-85.
- [17] Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(1):25-38.
- [18] Wu Y, Saldana L, Chillar R, Vadgama JV. Plasma vascular endothelial growth factor is useful in assessing progression of breast cancer post surgery and during adjuvant treatment. *Int J Oncol* 2002;20(3):509-16.
- [19] Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(5):888-94.
- [20] De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341(8852):1039-43.
- [21] Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002;184(5):383-93.
- [22] Pierce LJ, Strawderman MH, Douglas KR, Lichter AS. Conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast cancer using a lung density correction: the University of Michigan experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(4):921-8.
- [23] Heimann R, Powers C, Halpem HJ et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast: the University of Chicago experience. *Cancer* 1996;78(8):1722-30.
- [24] Burke MF, Allison R, Tripcony L. Conservative therapy of breast cancer in Queensland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(2):295-303.
- [25] Slotman BJ, Meyer OW, Njo KH, Karim AB. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 1994;30(3):206-12.
- [26] Veronesi U, Salvadori B, Luini A et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A(10):1574-9.

- [27] Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A(4-5):801-5.
- [28] 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.
- [29] Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF et al. Ten-year results in 1 070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995;75(9):2328-36.
- [30] Assersohn L, Powles TJ, Ashley S et al. Local relapse in primary breast cancer patients with unexcised positive surgical margins after lumpectomy, radiotherapy and chemoendocrine therapy. *Ann Oncol* 1999;10(12):1451-5.
- [31] Recht A, Come SE, Henderson IC et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334(21):1356-61.
- [32] Schnitt SJ, Abner A, Gelman R et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74(6):1746-51.
- [33] Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78(9):1921-8.
- [34] Park CC, Mitsumori M, Nixon A 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.
- [35] Freedman G, Fowble B, Hanlon A et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(5):1005-15.
- [36] Wazer DE, Jabro G, Ruthazer R, Schmid C, Safaii H, Schmidt-Ullrich RK. Extent of margin positivity as a predictor for local recurrence after breast conserving irradiation. *Radiat Oncol Investig* 1999;7(2):111-7.
- [37] Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995;76(2):259-67.
- [38] Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S et al. Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institut Gustave-Roussy, 1970-1982). IGR Breast Cancer Group. *Cancer* 1995;76(11):2260-5.
- [39] Kini VR, White JR, Horwitz EM, Dmuchowski CF, Martinez AA, Vicini FA. Long term results with breast-conserving therapy for patients with early stage breast carcinoma in a community hospital setting. *Cancer* 1998;82(1):127-33.
- [40] Horiguchi J, Iino Y, Takei H et al. Surgical margin and breast recurrence after breast-conserving therapy. *Oncol Rep* 1999;6(1):135-8.
- [41] Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V et al. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):305-12.
- [42] Carter D. Margins of "lumpectomy" for breast cancer. *Hum Pathol* 1986;17(4):330-2.
- [43] Sigal-Zafrani B, Fourquet A, Vincent-Salomon A et al. Histological margin and residual disease assessment for breast carcinoma. *Cancer Radiother* 2003;7(Suppl. 1):120s-123s.
- [44] Graham RA, Homer MJ, Katz J, Rothschild J, Safaii H, Supran S. The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2002;184(2):89-93.
- [45] Deng G, Lu Y, Zlotnikov G, Thor AD, Smith HS. Loss of heterozygosity in normal tissue adjacent to breast carcinomas. *Science* 1996;274(5295):2057-9.
- [46] Turner BC, Haffty BG, Narayanan L et al. Insulin-like growth factor-I receptor overexpression mediates cellular radioresistance and local breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation. *Cancer Res* 1997;57(15):3079-83.
- [47] Malmström P, Nimeus-Malmstrom E, Krogh M et al. Gene expression profiling in primary breast cancer distinguishes patients developing local recurrence after breast-conservation surgery, with or without postoperative radiotherapy. *Breast Cancer Res* 2008;10(2):R34.