

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2020

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 Avril 2020 à Poitiers

Par Myriam SAHLI

**Facteurs de risques de résidu tumoral sur pièce de
réexcision réalisée pour marge proche ou positive après
mastectomie partielle**

Composition du jury :

Président : Monsieur le professeur Jean Michel GOUJON

Monsieur le professeur Nicolas ISAMBERT

Monsieur le professeur Xavier FRITEL

Monsieur le docteur Cédric NADEAU

Monsieur le docteur Nicolas FLORES

Directrice de thèse : madame le docteur Marie FLORES

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2020

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 Avril 2020 à Poitiers

Par Myriam SAHLI

**Facteurs de risques de résidu tumoral sur pièce de
réexcision réalisée pour marge proche ou positive après
mastectomie partielle**

Composition du jury :

Président : Monsieur le professeur Jean Michel GOUJON

Monsieur le professeur Nicolas ISAMBERT

Monsieur le professeur Xavier FRITEL

Monsieur le docteur Cédric NADEAU

Monsieur le docteur Nicolas FLORES

Directrice de thèse : madame le docteur Marie FLORES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie (absente jusqu'au début mars 2020)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUT Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jlad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCAIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie – virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMINIER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- ALLAL Joseph, thérapeutique (08/2020)
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (08/2020)
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émrite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émrite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émrite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie - virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émrite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émrite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émrite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émrite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émrite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émrite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émrite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émrite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, Imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émrite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émrite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARQ Guy, radiologie et Imagerie médicale

Remerciements

A mes maîtres et jurés,

Monsieur le Professeur Jean Michel GOUJON,

C'est pour moi un grand honneur de vous avoir comme président de ce jury. Vous m'avez initié à et enseigné l'Anatomie et Cytologie Pathologiques. Je vous remercie pour votre confiance. Soyez assuré de ma profonde estime.

Monsieur le Professeur Nicolas ISAMBERT,

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de mon jury. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Xavier FRITEL,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse. J'espère que cette étude sera à la hauteur de vos attentes. Recevez l'expression de toute ma considération.

Monsieur le Docteur Cédric NADEAU,

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Nicolas FLORES,

Pour avoir accepté de faire partie des membres de mon jury, je te remercie. Sois assuré de toute mon amitié.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Marie FLORES,

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse, de m'avoir encadré durant ce travail et apporté de précieux conseils. Merci pour ton amitié également. Trouve ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A ceux qui ont contribué à construire ma vie professionnelle,

Au service d'Anatomie et Cytologie du CHU de Poitiers,

A Monsieur le Docteur Eric FROUIN, je te remercie de m'avoir fait découvrir la dermatopathologie et de continuer de me l'enseigner avec patience.

A Monsieur le docteur Milin Serge, je te remercie pour tout ce que tu m'as enseigné tout au long de mon internat et j'espère avoir l'occasion de travailler avec toi. Sois assuré de mon profond respect.

A Céline, Caroline, Elisabeth, Olivier, je vous remercie pour tout l'enseignement dont j'ai bénéficié grâce à vous durant cet internat.

Au service d'Anatomie et Cytologie du CH de la Rochelle,

A Marie-Luce, Jean-François, Mercédès et Christine, merci de m'avoir accueilli lors de mon deuxième semestre et, plus tard, lors de mes premières expériences de remplacement. C'est un réel plaisir d'apprendre l'anapath à vos côtés.

Au service de Cancérologie Biologique du CHU de Poitiers,

Merci à toute l'équipe, c'était un vrai plaisir de travailler avec vous, merci de votre bonne humeur et de votre humour.

Au service d'Anatomie et Cytologie du CH de Niort,

Merci à Karine, Raluca, Rony pour votre enseignement et votre gentillesse. A Cynthia et Johan, j'ai eu la chance d'être votre co-interne, puis de passer 6 mois à vos côtés lors de vos débuts en tant que jeunes chefs. Vous êtes des amis très chers et une véritable source d'inspiration ! Merci aux techniciennes et secrétaires, pour votre bonne humeur et votre accueil chaleureux.

A mes co-internes d'anatomie pathologique,

A mes plus jeunes co-internes, Mickael, Brice, Yassin, Estelle : je suis très contente d'avoir passé un semestre avec vous.

A Sophie le Husky-Riz-Au-Lait, merci de ta franchise et de ta bonne humeur. Merci pour la félinothérapie avec Plaquette. J'ai adoré ce semestre avec toi.

A Hélinie, tu as été un véritable modèle pour moi dès mes débuts ! Ne change rien et aie confiance en toi !

A mes co-internes d'autres horizons,

Marine, Désiré, merci pour ces bons moments et votre bonne humeur. Anthony, merci pour tous ces fous rires, les oncologues ont bien de la chance de t'avoir parmi eux. Hélène, je suis très heureuse de t'avoir rencontrée en cette fin d'internat, une période pas facile ! Merci pour ton soutien sans failles.

A mes amis,

A mes amies Clermontoises, Bertille, Lulu, Cyssou, Tilda, Laurene, l'externat n'aurait pas été pareil sans vous. Je vous remercie pour tous ces moments de joie et de partage que nous avons vécus et que nous vivrons j'espère encore de nombreuses fois. Merci d'avoir rendu ces années d'études plus agréables et amusantes.

A Auriane et David, je suis heureuse de vous avoir rencontrés en début d'internat. Votre amitié compte beaucoup pour moi.

A Domi, merci pour ton super accueil Lyonnais et de ta bonne humeur !

A Guigui, merci pour ton amitié fidèle et ton soutien sans failles. Tu fais partie de ma vie et donc inévitablement de cette thèse 😊.

A Flocon, mon double et amie de toujours. Je suis très heureuse d'avoir une amie fidèle comme toi à mes côtés. Le cap des 10 est passé ! A bientôt à Séville/Copenhague/NYC pour les 30 ans !

A ma belle-famille,

A Sylvia et Gérard, merci de m'avoir si bien intégrée dans votre famille.

A ma famille,

A Maman,

Merci de m'avoir soutenue et d'être toujours là pour moi. Ta gentillesse et ta générosité font de toi la meilleure des mamans. Sans toi je ne serais pas là aujourd'hui, et aucun mot ne peut exprimer ma reconnaissance. J'espère que tu seras toujours fière de moi.

A mon petit frère,

Je suis très heureuse d'être ta grande sœur. Je suis très fière du jeune homme que tu es devenu.

A mes grands-parents, tantes, oncles, cousins et cousines, je sais que vous êtes tous derrière moi et que vous me soutenez, encore merci.

A Anthony, merci de ton amour et de ta patience. C'est un bonheur et une chance de partager ta vie.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	9
I. INTRODUCTION GENERALE	10
II. REVUE DE LA LITTERATURE.....	11
A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	11
B. TRAITEMENT CONSERVATEUR DU CANCER DU SEIN.....	11
C. ANATOMOPATHOLOGIE.....	15
D. RECIDIVE LOCALE.....	27
E. SCORES PREDICTIFS DE LA PRESENCE DE RESIDU TUMORAL.....	30
F. REFERENCES	32
G. TABLEAUX ET FIGURES	40
II. DEUXIEME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL.....	48
A. ABSTRACT.....	50
B. INTRODUCTION.....	51
C. MATERIAL AND METHODS	53
D. RESULTS.....	56
E. DISCUSSION.....	59
F. CONCLUSION.....	66
G. REFERENCES	67
H. TABLES AND FIGURES	75
III. CONCLUSION.....	86
A. RESUME.....	87
B. SERMENT D'HIPPOCRATE	88

Liste des abréviations

AJCC: American Joint Committee on Cancer
ASCO: American Society of Clinical Oncology
ASTRO: American Society for Radiation Oncology
BRCA : Breast CAncer
CCIS : Carcinome Canalaire In Situ
CDH1 : Cadherin-1
CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant
CI : Carcinome Infiltrant
CIE : Composante Intra-canalair Extensive
CPEC : Carcinome Papillaire Encapsulé
EMA : Epithelial Membran Antigen
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HIS: Hybridation in situ
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
NST : Non Specific Type
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAM : Plaque Aréolo-Mamelonnaire
PAS : Periodic Acid Schiff
RA : Récepteurs aux Androgènes
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RD : Residual Disease
RE : Récepteurs aux œstrogènes
RP : Récepteurs à la Progestérone
RR : Risque Relatif
SSO: Society of Surgical Oncology
THS: Traitement hormonal substitutif
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
VPNI : Index pronostique de Van Nuys

I. INTRODUCTION GENERALE

Le cancer du sein est un enjeu majeur de santé publique. Les connaissances scientifiques et les thérapeutiques mises en œuvre n'ont cessé d'évoluer pour améliorer la survie des patientes. Les deux types histologiques de cancers du sein les plus fréquents sont les carcinomes de type non spécifique et les carcinomes lobulaires. Le traitement conservateur est actuellement le traitement chirurgical de référence des cancers du sein. Les principaux temps opératoires de cette chirurgie sont : le décollement sous-cutané, l'incision de la glande jusqu'au pectoral, le décollement postérieur, la tumorectomie et enfin le remodelage glandulaire. Le principal écueil du traitement conservateur est la récurrence locale, évaluée entre 8 et 14% sur 20 ans^{1,2}, dont le principal facteur prédictif est la présence de marges chirurgicales positives.^{3,4} Cette dernière se définit par la présence de cancer au contact de l'encre lorsqu'il s'agit de carcinome infiltrant, et à 2 mm lorsqu'il s'agit de carcinome in situ.⁵ Dans cette situation, il est actuellement recommandé de réaliser une réexcision ; soit au cours du même geste opératoire, soit lors d'un second acte chirurgical. Dans ce contexte, l'orientation des pièces opératoires est primordiale, afin de permettre au pathologiste d'évaluer les marges chirurgicales, que ce soit au cours de l'examen extemporané ou dans le compte rendu définitif. Bien que le bénéfice de la réexcision ait été démontré, l'analyse histologique montre que 30 à 70% des reprises ne comportent pas de résidu tumoral.⁶ Chez ces patientes, l'intérêt des réexcisions est donc discutable, d'autant plus qu'elles peuvent altérer le résultat esthétique.

Dans ce manuscrit, nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective monocentrique portant sur les différents facteurs cliniques, radiologiques et histologiques associés à la présence d'un résidu tumoral sur les pièces de réexcisions. Nous nous sommes également intéressés à deux scores prédictifs de résidu tumoral.

II. REVUE DE LA LITTERATURE

A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1. QUELQUES CHIFFRES

En France, le cancer du sein est à la fois le plus fréquent (31,8 % des cancers) et le plus meurtrier chez la femme (18,2% des décès par cancer en 2017). Il constitue un enjeu majeur de santé publique. On estime qu'environ 60 000 femmes sont atteintes en France en 2018. Le taux d'incidence est de 89,7 pour 100 000 femmes et par an. Ce taux a augmenté entre 1980 et 2005 (+1,4%), et a baissé depuis (-1,5%). Celle-ci, décrite dans la plupart des pays occidentaux, concerne essentiellement les femmes entre 50 et 69 ans.

Le cancer du sein est responsable de plus de 12 000 décès par an. La mortalité est restée relativement stable jusqu'en 1995, puis elle a diminué significativement jusqu'en 2012 (-1,5% par an entre 2005 et 2012). Cette évolution est due aux politiques de dépistage et à l'évolution des moyens thérapeutiques.

Le cancer du sein est de très bon pronostic : sa survie nette est de 87% à 5 ans pour les cancers diagnostiqués au début des années 2000. Elle s'est améliorée au cours du temps, puisqu'elle était de 80% pour les cancers diagnostiqués dans les années 1990.⁷

2. DONNEES INTERNATIONALES

Avec 1,67 millions de nouveaux cas estimés en 2012 dans le monde, le cancer du sein est le deuxième cancer le plus fréquent tous sexes confondus, et le premier chez la femme. La France se situe parmi les pays européens à fort taux d'incidence ; son taux [89,7] est supérieur à la moyenne européenne [69,9] et à celle de l'Union Européenne [80,3].⁷

B. TRAITEMENT CONSERVATEUR DU CANCER DU SEIN

1. HISTORIQUE DU TRAITEMENT CONSERVATEUR DU CANCER DU SEIN ET PLACE DE LA CHIRURGIE

En 1981, un essai clinique a démontré l'absence de différence significative entre un groupe de femmes traitées par mastectomie radicale, et un groupe de femmes traitées par quadrantectomie et curage axillaire, suivi par une radiothérapie.⁸ Ces résultats ont été confirmés au bout de 20 ans.¹ Le « gold standard » a évolué vers la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie ; la mastectomie totale est réservée aux cas pour lesquels le

traitement conservateur est contre indiqué ou pour les cas où la femme en manifeste le souhait.

2. LE TRAITEMENT CONSERVATEUR DU CANCER DU SEIN

a) Techniques chirurgicales

La tumorectomie réalise l'exérèse au large de la tumeur (1 à 2 cm de marges latérales macroscopiques saines). La quadrantectomie est exceptionnellement réalisée.⁹

(1) Incisions

Il existe plusieurs types d'incisions. Le choix se fait en fonction de la taille, de la localisation de la tumeur, la taille des seins, la présence éventuelle d'une ancienne cicatrice et la taille de l'aréole.⁹

(2) Exérèse tumorale

Les principaux temps de l'exérèse sont les suivants : large décollement sous cutané, incision de la glande jusqu'au pectoral, décollement postérieur, tumorectomie et enfin remodelage glandulaire. En cas de tumeur rétractant ou envahissant la peau, on réalise une excision cutanée.

Dans la majorité des cas, la pièce de tumorectomie est ovoïde, orientée vers le mamelon. Elle doit emmener la totalité des tissus situés entre la peau et le muscle grand pectoral. La pièce est orientée dans les trois plans de l'espace par des fils. Une radiographie de la pièce peut être réalisée pour vérifier la présence de microcalcifications ou d'une opacité mammographique. L'opérateur ne doit pas ouvrir la pièce, afin de permettre son encrage par l'anatomopathologiste. Un examen extemporané est possible, pour affirmer le caractère infiltrant de la lésion ou pour vérifier que l'exérèse est bien macroscopiquement saine.

La palpation per opératoire de la glande est systématique après tumorectomie, afin de rechercher une zone suspecte. En cas de doute sur les berges d'exérèse, une recoupe est pratiquée pour examen anatomopathologique. Cette recoupe doit être orientée par un fil. En fin d'intervention, on place un clip dans la loge de tumorectomie pour guider la radiothérapie ou une éventuelle reprise chirurgicale.⁹

(3) Remodelage

Après tumorectomie, le remodelage glandulaire est systématique. Lorsqu'il n'est pas réalisé, le résultat esthétique est mauvais et la patiente encourt un risque de collection post-opératoire. Il consiste à confectionner deux lambeaux glandulaires, qui comblent la zone de

tumorectomie par glissement, sans rétraction cutanée. Cependant, pour les tumorectomies des quadrants inférieurs, cette technique n'est pas suffisante.⁹

(4) Plastie par lambeau glandulaire de rotation

Cette technique n'est réalisable que si la taille du sein est suffisante, si le tissu mammaire est majoritairement glandulaire et non adipeux, et si la base du lambeau est suffisamment large pour permettre une bonne vascularisation. Sa préparation répond aux mêmes principes que ceux du remodelage glandulaire simple : décollement sous-cutané puis rétroglandulaire. Un des lambeaux est sectionné transversalement. Il est ensuite mobilisé par rotation, parfois par avancement, avant d'être fixé dans la cavité de tumorectomie.⁹

(5) Recentrage de la PAM (Plaque Aréolo-Mamelonnaire)

Lors d'exérèses importantes, l'aréole peut être déviée vers le lit tumoral. Il faut la repositionner au sommet du dôme mammaire, à l'opposé du lit tumoral. Le principe consiste à réaliser deux cercles excentriques, l'un péri-aréolaire, l'autre décalé à l'opposé du lit tumoral. Lorsque ces techniques ne sont pas suffisantes, il faut faire appel aux techniques de chirurgie oncoplastique.⁹

(6) Drainage et fermeture

Le drainage est rarement nécessaire. Il peut cependant être réalisé soit par drain aspiratif, soit par lame.⁹

b) Complications

Les hématomes sont rares. Ils peuvent justifier une reprise chirurgicale pour hémostase. Le lymphocèle sur lit de tumorectomie est fréquent. Il se traite par ponctions. L'abcès, quant à lui, nécessite une reprise chirurgicale pour lavage et drainage. Les déformations séquellaires sont de réparation difficile, en particulier après radiothérapie.⁹

c) Cas particuliers : les tumeurs non palpables

Le dépistage systématique a permis une augmentation de l'incidence des cancers non palpables découverts sur échographie ou mammographie. Lorsque la micro-biopsie est positive, l'exérèse chirurgicale de « l'image » est nécessaire. Le repérage per-opératoire est donc indispensable. Deux cas existent : lorsqu'une image mammographique existe, un repérage stéréotaxique peut être réalisé, avec la mise en place d'un harpon au sein de la lésion avant l'intervention. On peut réaliser, pour les tumeurs centrales et paracentrales, un repérage

orthogonal sur table : le chirurgien repère les coordonnées verticales et horizontales de la lésion sur mammographie, que l'on reporte sur le sein comprimé en position de mammographie. Ce type de repérage est le plus souvent réalisé en complément du harpon, pour avoir un « double contrôle ». Le deuxième cas de figure, plus fréquemment retrouvé, est lorsqu'une image échographique existe sans traduction mammographique : dans ce cas, un repérage par mise en place d'un fil métallique sous échographie est réalisé. L'échographie permet de placer un repère cutané en regard de la lésion, en précisant sa profondeur par rapport à la peau. Le chirurgien peut également s'aider d'une échographie peropératoire.

La technique opératoire est identique à celle réalisée pour les tumeurs palpables. Cependant, l'incision ne doit pas être réalisée en regard du point d'entrée du fil métallique. Un contrôle radiologique de la pièce opératoire est obligatoire après orientation de la pièce par des clips radio-opaques. En cas de foyer de microcalcifications, une mammographie postopératoire est systématique à la recherche de microcalcifications résiduelles.⁹

d) Techniques radiologiques de repérage per-opératoire

La radiographie est indispensable en cas de microcalcifications isolées et peut être utile pour certaines lésions nodulaires. Elle permet de confirmer la présence de la cible dans le prélèvement, d'en préciser la topographie et facilite l'échantillonnage ultérieur. Elle apporte des éléments contributifs mais non absolus sur la qualité de l'exérèse car les lésions intracanalaires peuvent être plus étendues que le foyer de microcalcifications. Certains investigateurs ont rapporté l'utilisation de la radiographie de la pièce opératoire, sous plusieurs angles, afin de guider la réexcision qui est réalisée durant le même temps opératoire que la tumorectomie.^{10,11} Plusieurs études ont montré la faible sensibilité de cette technique, dont une étude qui a démontré des taux plus élevés de marges positives.^{11,12} D'autres études ont montré des résultats contradictoires, plaidant pour cette technique.^{10,13} Certains investigateurs ont évoqué la possibilité de réaliser, en plus de l'examen extemporané des marges, une radiographie après sections sériées de la pièce opératoire.^{14,15} La radiographie est ensuite examinée par le radiologue, le pathologiste et le chirurgien. Si la tumeur ou les microcalcifications sont au contact ou proches des berges, les intervenants réalisent soit une réexcision dans le même temps opératoire, soit une analyse de coupe congelée. Dans une série de patientes avec du CCIS (Carcinome Canalaire In Situ), cette technique a permis de réduire le taux de seconde chirurgie pour reprise de 28,4%¹⁴ ; dans une autre série, incluant des patientes avec CCIS et cancer invasif, 24,2% patientes ont évité une deuxième chirurgie pour reprise.¹⁵

e) Survie et contrôle local après traitement conservateur

Les conférences de consensus ont admis que le traitement conservateur était préférable à la mastectomie totale chez certaines patientes, puisqu'il préserve le sein tout en assurant une survie identique. Le risque de récurrence locale après mastectomie partielle varie entre 2 et 18%, ce qui impose une surveillance clinique et mammographique rigoureuse.¹⁶ Ces récurrences locales peuvent survenir dans le même quadrant que la tumeur initiale, généralement dans les 5 ans suivant la tumorectomie et sont de moins bon pronostic. Lorsque la récurrence est plus à distance, elle est considérée comme une « localisation secondaire ». La survenue de récurrences est un facteur prédisposant à la survenue de métastases.¹⁷

f) Résultats esthétiques après traitement conservateur

Le traitement conservateur donne des résultats esthétiques satisfaisants. Ses avantages sont déterminés non seulement par l'aspect esthétique, mais également par les complications modérées engendrées et ses conséquences psychologiques.

C. ANATOMOPATHOLOGIE

1. EXAMENS EN PATHOLOGIE MAMMAIRE

a) Phase pré-analytique

Lorsque la pièce opératoire arrive au laboratoire, son tranchage systématique permet d'optimiser la fixation formolée. Le temps de fixation doit être suffisant et optimal : 6h pour les biopsies, 24 à 48h pour les pièces opératoires. La sous fixation est d'autant plus problématique qu'elle est irréversible, et risque d'altérer l'aspect morphologique, le compte mitotique, les résultats immunohistochimiques et les résultats de l'hybridation in situ (HIS).¹⁸

b) Conservation en tumorothèque

La conservation en tumorothèque peut être réalisée dans un certain nombre de cas : lymphome, sarcome, tumeur rare... La tumorothèque n'est jamais réalisée dans les cas suivants : lorsque la tumeur est mal visible, lorsqu'elle mesure moins de 1 cm, après chimiothérapie néoadjuvante, en cas de tumeurs papillaires ou en cas de microcalcifications.¹⁸

c) *Examens extemporanés en pathologie mammaire*

(1) Indications

En pathologie mammaire, les examens extemporanés à visée diagnostique sont devenus rares du fait de la généralisation des biopsies. Dans notre institution, cet examen est utilisé afin d'évaluer les marges chirurgicales par rapport à la tumeur, dans le but de déterminer la nécessité de réaliser une réexcision.

(2) Techniques

(a) Orientation de la pièce

La pièce opératoire doit être orientée par le chirurgien à l'aide d'un schéma, de repères (fils, clips ...), et, idéalement, la procédure doit être la même pour tous les correspondants. Le pathologiste coupe le prélèvement en 2 dans le sens de l'épaisseur. Cette technique permet de visualiser au mieux les berges latérales. Il dispose ainsi d'une moitié profonde et d'une moitié superficielle.

(b) Evaluation macroscopique de la qualité de l'exérèse

Après encrage des berges chirurgicales, le prélèvement fait l'objet d'une coupe, voire de plusieurs coupes sériées selon la taille de la pièce opératoire. Les marges latérales sont mesurées par le pathologiste. La réexcision des marges « douteuses » ou « limites » est systématiquement réalisée. L'analyse macroscopique de la pièce de tumorectomie à l'état frais permet également une mesure plus précise de la taille macroscopique de la tumeur (qui peut influencer le geste axillaire). En théorie, une évaluation macroscopique des berges peut être réalisée dès lors que la tumeur est palpable. Cependant, il existe des pièges diagnostiques, notamment lorsqu'il s'agit de différencier une cicatrice radiaire d'un carcinome à centre scléro-élastosique.

Aucune technique (appositions cytologiques, coupes en congélation) n'a clairement démontré son efficacité réelle. La publication de Balch et *al* trouve un taux de reprise de 25% malgré l'évaluation macroscopique des marges en extemporané.¹⁹ Une autre étude ne démontre pas de réduction du nombre de patientes devant être réopérées pour reprise.²⁰ Cependant, chez les patientes ayant bénéficié d'un examen extemporané, on trouve moins de résidu tumoral dans les pièces de réexcision réalisées au cours d'une seconde opération. Fleming et *al* ont par ailleurs démontré que l'examen extemporané des marges suivi d'une reprise dans le même temps opératoire réduisait le risque d'être opéré une seconde fois (9,1% versus 21,4%).²¹

d) Examen macroscopique : *Figure 1*

L'examen macroscopique en pathologie mammaire débute par l'encrage des limites de résection chirurgicale, si cela n'a pas été fait au cours de l'examen extemporané, afin de pouvoir mieux les identifier au microscope. On mesure la taille tumorale ainsi que les marges d'exérèse, et on pèse la pièce opératoire.

La prise en charge macroscopique précise diffère en fonction du type de prélèvement reçu : chirurgie conservatrice (pyramidectomie, zonectomie, tumorectomie, oncoplastie), chirurgie non conservatrice (mastectomie totale) ou chirurgie de type plastie (symétrisation). Cette prise en charge est également modifiée par le motif de l'intervention (tumeur palpable, lésion dépistée par mammographie, écoulement mamelonnaire, reprise d'exérèse, exérèse post chimiothérapie néoadjuvante). Certains cas imposent l'inclusion de la zone tumorale en totalité : microcalcifications/carcinome canalaire ou lobulaire in situ, lésions papillaires, lésions atypiques (hyperplasie canalaire atypique), cicatrice radiaire, cicatrice fibreuse après chimiothérapie.

Pour les pièces non orientées, l'examen macroscopique consiste à mesurer la pièce opératoire, à la peser, et à réaliser des coupes sériées (après encrage des berges) que l'on inclut généralement en totalité dans l'ordre des coupes. Parfois, des recoupes séparées sont adressées : elles doivent faire l'objet d'une inclusion en totalité après encrage.

Les pièces orientées par des fils sont pesées et mesurées. Pour l'évaluation des marges, on applique des encres de différentes couleurs pour mieux repérer certaines faces ou certains bords. Il est intéressant de définir une prise en charge protocolisée concernant les couleurs à appliquer et le siège de leur application. Après la description de la tumeur, sa mesure et l'évaluation des marges chirurgicales, on peut inclure en totalité ou non la pièce.

Une bonne connaissance des pratiques du chirurgien et les renseignements cliniques sont indispensables à la bonne prise en charge de ces pièces opératoires.¹⁸

2. CLASSIFICATION ANATOMOCLINIQUE DES CANCERS DU SEIN

La classification anatomoclinique des cancers du sein a pour but de stadifier la maladie tumorale selon son extension clinique et histopathologique. Elle se base sur la classification TNM de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) et celle de l'AJCC (American Joint Committee of Cancer). Elle permet de déterminer le traitement et d'évaluer le pronostic de la maladie tumorale.

a) CLASSIFICATION CLINIQUE TNM : *Tableau 1*

b) CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE PTNM : *Tableau 2*

(1) pT-Tumeur primitive

La classification pT correspond à la classification T. Dans la classification pT, la taille de la tumeur correspond à la taille de la composante invasive.

(2) pN-Adénopathies régionales

La classification nécessite l'exérèse et l'examen d'au moins 6 ganglions. L'examen d'un ou de plusieurs ganglions sentinelles peut être utilisé pour la classification anatomopathologique. Si la classification ne se fonde que sur la seule analyse du ganglion sentinelle non suivie d'un curage ganglionnaire axillaire, elle sera codée (sn) pour « sentinel node ».

3. ELEMENTS ESSENTIELS DU COMPTE RENDU ATTENDUS PAR LE CLINICIEN

a) *Principaux éléments du compte rendu histologique*

Le compte rendu anatomopathologique doit préciser les données histopronostiques. On y trouve notamment le statut TNM, le type histologique de la tumeur, le grading Elston Ellis, l'indice de prolifération (évalué en immunohistochimie par le Ki67), la présence d'embolies et la qualité de l'exérèse chirurgicale (marges). Le grading de Elston Ellis est basé sur trois critères morphologiques : degré de différenciation, caractères cytonucléaires et nombre de mitoses. Les 3 items pris en compte dans ce grading sont notés de 1 à 3. La somme des différents scores obtenus aboutit à un total compris entre 3 et 9 à partir duquel la tumeur est classée en trois grades :

- Grade I (3-4-5)
- Grade II (6-7)
- Grade III (8-9)

On y trouve également les marqueurs prédictifs de réponse au traitement : la présence et l'intensité de l'expression en immunohistochimie des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone, et le statut HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) de la tumeur. L'ensemble de ces éléments permettent de prendre une décision thérapeutique en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).

b) Données histopronostiques

Les deux principaux types histologiques sont les carcinomes de type non spécifiques et les carcinomes lobulaires ; cependant, il existe au moins 19 autres types dits « spéciaux » (mucineux, tubuleux, papillaire, adénoïde kystique, cribriforme, sécrétant, à différenciation apocrine, avec faits médullaires, métaplasique ...). Certains types ont un pronostic favorable, comme les carcinomes tubuleux, mucineux, papillaire, adénoïde kystique et sécrétant. D'autres, au contraire, ont un pronostic intermédiaire (médullaire) ou défavorable, comme le carcinome micro papillaire. En ce qui concerne les deux types histologiques les plus fréquemment retrouvés, c'est-à-dire les carcinomes de type NST (Non Specific Type) et les carcinomes lobulaires, le pronostic est variable.

Le Ki67 permet une évaluation simple de la prolifération cellulaire. Le cut-off le plus souvent utilisé est de 20%. Il possède une valeur prédictive et pronostique en situation néoadjuvante. Il faut cependant noter plusieurs problèmes méthodologiques : sur quel matériel estimer la prolifération (biopsies ou pièces opératoire) ? Combien de cellules compter ? Quels secteurs évaluer (hotspots ? périphérie tumorale ? champs aléatoires ?) Quel seuil de positivité ? (10%, 14% ou 20% ?). Il existe également des problèmes de reproductibilité : celle-ci est faible, en particulier pour les grade II.²² Des recommandations internationales sont nécessaires pour uniformiser les pratiques.²³

L'expression des récepteurs aux œstrogènes et des récepteurs à la progestérone est systématiquement recherchée en immunohistochimie sur les biopsies. Ils sont prédictifs de la réponse à l'hormonothérapie. En France, et plus généralement dans les pays européens, le cut-off de positivité est de 10%. Aux Etats-Unis, ce cut-off est plus bas, de 1% (Hammond et al, JCO 2010).²⁴ Cependant, il a été démontré que seulement 1,4% des cancers du sein expriment les RE à 1%. Ces mêmes tumeurs ont des profils transcriptomiques de tumeurs RE négatives, ce qui pose la question de l'efficacité de l'hormonothérapie.

4. CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE

a) Carcinomes *in situ*

(1) Définition

Le terme de carcinome *in situ* a été utilisé pour la première fois en 1932 par Broder. Il regroupe des lésions hétérogènes avec des évolutions cliniques différentes. Le terme « *in situ* » est utilisé en référence à l'absence de franchissement de la membrane basale. Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) est considéré comme le précurseur du carcinome de

type non spécifique. Il est associé à un risque relatif compris entre 8 et 11 de développer un carcinome infiltrant.²⁵

(2) Épidémiologie

L'incidence des CCIS représente 20-25% des carcinomes mammaires nouvellement diagnostiqués.²⁶ 80 à 85% sont détectés par mammographie.²⁷ Le pronostique des CCIS est bon, avec une mortalité de 1-2%. Les CCIS partagent les facteurs de risques des carcinomes infiltrants, en particulier l'âge, l'histoire familiale, la parité, les facteurs de risques hormonaux et la densité mammaire à la mammographie.²⁸ La présence des mutations des gènes *BRCA1/BRCA2* (BReast CAncer) sont associées à un risque plus important de développer des CCIS, à un âge plus précoce.^{29,30} Les données autopsiques indiquent la présence de CCIS asymptomatique chez environ 9% des femmes.³¹

(3) Diagnostic morphologique : **Figures 2 et 3**

Le diagnostic des CCIS est porté sur environ 8% des micro biopsies mammaires.³² Le degré d'atypies cellulaires est déterminé histologiquement et permet de classer les CCIS en trois grades : bas grade, grade intermédiaire et haut grade. Les tumeurs de haut grade ont un pléomorphisme nucléaire, un noyau de grande taille, de nombreuses mitoses et une chromatine irrégulière. Les CCIS de bas grade ont des noyaux monotones de petite taille, des cellules épithéliales de taille normale, des nucléoles et des mitoses rares. Le grade intermédiaire se définit par l'absence de caractéristiques de bas grade ou de haut grade, et est caractérisée par une faible reproductibilité inter-observateur.³³ 12-50% des CCIS sont de haut grade.^{34,35} Ces derniers sont associés à un haut risque de récurrence locale.³⁶ Leur présence sur micro biopsie est associée à une plus grande probabilité de présence de carcinome invasif.³² En plus des différents grades nucléaires, il existe plusieurs variants morphologiques, en particulier les variants solide, cribriforme, papillaire, micro papillaire, neuroendocrine, apocrine, sécrétoire, avec comédonécrose. La présence de comédonécrose est associée de façon inconstante à un risque plus élevé de récurrence locale.^{37,38}

(a) Variant micro papillaire

Ce type morphologique se caractérise par la présence de micro-papilles de cellules tumorales.

(b) Variant apocrine

Ce variant morphologique est rare et mérite, selon Scott et *al*, d'être reconnu du fait de la difficulté à le distinguer d'une hyperplasie apocrine avec atypies. Il est également difficile à grader.³⁹ Des cellules aux cytoplasmes éosinophiles abondants avec un noyau

nucléolé caractérisent cette entité. Le grading nucléaire est particulièrement difficile ; certains auteurs soulignent le fait qu'il ne doit pas reposer uniquement sur des critères nucléaires mais également sur la taille de la lésion.

(c) Variant hypersécrétoire

Ce variant est extrêmement rare, caractérisé par des lésions kystiques. Certaines cellules ont des cytoplasmes vacuolisés, rappelant l'épithélium lactant. La lumière des kystes peut parfois contenir un matériel colloïde de type sécrétoire.

(4) Traitements

Le traitement est variable. La plupart des patientes ont recours à la mastectomie partielle, de rares patientes sont traitées par mastectomie totale.

(a) Mastectomie totale

Les principales indications sont : la multifocalité, lésions de haut grade étendues, difficultés à obtenir des marges de résection saines après mastectomie partielle, âge < 40 ans, antécédent de radiothérapie et/ou contre-indication à la radiothérapie, Environ un tiers des patientes sont traitées par mastectomie totale.⁴⁰

(b) Mastectomie partielle

La mastectomie partielle seule représente une option thérapeutique acceptable pour certaines patientes, avec un risque de récurrence locale faible. L'étude de Motwani et al (2011) suggère que la radiothérapie adjuvante réduit le risque de récurrence locale de manière significative dans le sein ipsilatéral.⁴¹ Cependant, elle ne semble pas influencer sur la survie globale.

(c) Index pronostique de Van Nuys (VPNI) : **Tabl. 3**

Cet outil a été développé pour aider la prise en charge thérapeutique.⁴² Ce score prend en compte la taille tumorale, la marge chirurgicale, le grade nucléaire, la présence de nécrose et l'âge afin de classer les patientes en 3 scores et de proposer un traitement adapté. Les patientes avec un score bas ne bénéficient pas de la radiothérapie, contrairement aux patientes ayant un risque intermédiaire ou élevé.

(5) Marges chirurgicales

Plusieurs essais ont confirmé le rôle pronostique des marges chirurgicales pour la récurrence locale chez les patientes traitées par mastectomie partielle seule ou combinée à la

radiothérapie. Des marges atteintes entraînent une plus grande incidence des récidives locales, tandis qu'une résection large peut entraîner un résultat esthétique peu satisfaisant, sans bénéfice additionnel. Des lésions étendues et des pièces d'exérèses de volume réduit sont associées à des marges chirurgicales positives. L'âge au moment du diagnostic, le sous-type histologique, le grade sont également associés au statut des marges chirurgicales.⁴³ L'évaluation histologique des marges est très importante sur les pièces de mastectomies partielles. Le risque de récurrence locale ipsilatérale est moins important lorsque les marges de résection sont saines. La marge chirurgicale suffisante varie entre 1 mm et 2 mm selon les auteurs.^{44,5} En cas de marge chirurgicale positive, la réexcision permet théoriquement de réduire le risque de récurrence locale.

b) Carcinome infiltrant de type non spécifique : Figure 4

Cette forme représente environ 70% des cancers infiltrants. Il s'agit d'un groupe hétérogène sur le plan de l'évolution clinique. L'aspect histologique est variable : les cellules carcinomateuses se disposent en glandes, en massifs ou en travées. Il existe fréquemment des lésions de carcinomes *in situ* canalaire ou lobulaire associées. La morphologie des cellules tumorales, notamment les atypies cytonucléaires, ainsi que le nombre de mitoses, sont inconstantes. Selon le grading Elston Ellis, 29% des carcinomes infiltrant (CI) de type NST sont de Grade I, 41% des CI de type NST sont de grade II, et 30% des CI de type NST sont de grade III.^{45,46,47}

L'importance de la composante *in situ* a une valeur pronostique : sa présence sous forme extensive (>25%) est corrélée à une augmentation du taux de récurrences locales après traitement conservateur. Son absence est corrélée à un plus mauvais pronostic. L'OMS reconnaît la présence de carcinomes infiltrants de type non spécifiques avec composante intra canalaire prédominante, où cette composante représente au moins 80% du volume tumoral. Il est recommandé de quantifier l'importance de la composante intra-canalaire associée à la composante infiltrante.

c) Carcinome lobulaire infiltrant : Figure 5

Les carcinomes lobulaires infiltrants représentent 5 à 15% des carcinomes infiltrants. Ils sont plus souvent bilatéraux ou multicentriques.

Macroscopiquement, ces tumeurs sont mal définies, difficilement mesurables, et ne sont reconnues qu'à la palpation. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est l'examen de choix pour évaluer la taille et le caractère multicentrique de ces tumeurs.

Histologiquement, la forme typique est constituée de cellules rondes isolées ou disposées en « file indienne », plus rarement en plages. Les cellules sont monomorphes, à noyaux ronds, presque dépourvus d'anisocaryose ; leur cytoplasme acidophile est peu abondant, parfois creusé par une vacuole de sécrétion PAS (Periodic Acid Schiff) ou Bleu Alcian positive, déjetant le noyau en périphérie (variant cellules en bague à chaton). Une composante lobulaire in situ est retrouvée dans 70% des cas. L'extension canalaire se fait selon un mode pagétoïde. Les cellules tumorales du carcinome lobulaire infiltrant ne sont pas cohésives.

Certaines formes sont moins typiques, soit sur le plan architectural, réalisant des cordons, des alvéoles (clusters de 20 cellules séparées par de fines cloisons conjonctivo-vasculaires), des tubes, soit sur le plan cytologique dans la variété pléomorphe, où les cellules tumorales peuvent présenter des atypies cytonucléaires. Ces carcinomes lobulaires atypiques auraient un pronostic plus défavorable que la forme typique.⁴⁸ Il existe des formes mixtes de classification difficile entre lobulaire et NST, dont le pronostic rejoint celui du carcinome lobulaire infiltrant. Selon le grading Elston Ellis, on trouve 12% de grade I, 76% de grade II et 12% de grade III.⁴⁵ Le pronostic des carcinomes lobulaires infiltrants est déterminé par la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire axillaire et le grade histopronostique). Plus de 90% des CLI expriment les ER et les PR en immunohistochimie. 95% n'expriment pas l'E-cadhérine.⁴⁹ L'usage de l'E-cadhérine n'est donc pas requis pour affirmer le diagnostic. Elle constitue une aide dans les cas présentant des aspects histologiques équivoques, comme par exemple après un traitement néoadjuvant, pour distinguer des variants de CI alvéolaires, massifs ou pléomorphes, et enfin pour identifier les carcinomes mixtes et le carcinome tubulo-alvéolaire.⁵⁰ Moins de 5% des CLI sont amplifiés HER2 avec un score 3+. Ces cancers ne sont pas retrouvés dans un contexte de mutation héréditaire du gène *BRCA1*, mais peuvent être vus dans le cadre d'une mutation héréditaire des gènes *BRCA2* ou *CDH1*.

d) Carcinome mucineux ou carcinome colloïde : *Figure 6*

Dans sa forme pure, il représente 2,5% des carcinomes mammaires infiltrants. 5% de l'ensemble des carcinomes présentent une composante mucineuse. Ils surviennent plutôt chez la femme âgée ; l'âge médian au diagnostic est de 71 ans. Macroscopiquement, il s'agit d'une masse nodulaire, bien limitée, d'aspect translucide. Histologiquement, les cellules tumorales sont dépourvues d'atypies et de mitoses. Elles se disposent en lobules ou réalisent des tubes au sein de plages de substance mucoïde d'abondance variable, lobulées par de fins tractus collagènes. Une cellularité importante est un facteur de mauvais pronostic. Une composante intra canalaire colloïde peut exister. La forme colloïde pure bénéficie d'un pronostic

relativement favorable comparativement au CI.⁵¹ 92 à 100% des tumeurs expriment les RE, 63 à 68% des tumeurs expriment les RP. Dans la majorité des cas (97%), ces tumeurs sont HER2 non amplifiées.⁵²

e) Carcinome médullaire

Les carcinomes avec faits médullaires selon l'OMS 2012 sont rares : ils représentent 2% des carcinomes mammaires mais 10% des carcinomes chez les patientes mutées *BRCA1*.

Macroscopiquement, il s'agit d'un nodule bien limité de coloration beige et de consistance molle. Seule la forme caractéristique, correspondant aux critères de Ridolfi, mérite d'être individualisée du fait de son pronostic favorable (84% de survie à 10 ans pour Ridolfi).

Histologiquement, la tumeur est bien limitée en périphérie, d'architecture syncytiale, sans différenciation tubuleuse. Le pléomorphisme nucléaire est modéré ou élevé avec des monstruosité ou des éléments plurinucléés. Le stroma est inflammatoire, diffus, constitué essentiellement de lymphocytes B. L'activité mitotique est souvent élevée. Il peut y avoir des remaniements nécrotiques et hémorragiques. Cependant, une bonne reproductibilité de ces critères histologiques est difficile à obtenir.

En immunohistochimie, ces tumeurs sont de type basal like et expriment les cytokératines de haut poids moléculaire.

Cette entité ne figure plus dans l'OMS 2019.

f) Carcinome tubuleux : *Figure 7*

Cette forme de carcinome très bien différenciée représente 4 à 7% des cancers invasifs du sein, 9 à 19% dans les séries de dépistage. L'âge médian au diagnostic est compris entre 60 et 70 ans. Macroscopiquement, cette tumeur stellaire est de petite taille, inférieure à 1 cm de diamètre dans 59% des cas. Histologiquement, les cellules tumorales cylindriques ou cubiques sont dépourvues d'anisocaryose et de figure de mitoses ; elles réalisent des formations tubulaires ouvertes à contours anguleux. Ces structures tubuleuses sont dépourvues d'assise myoépithéliale. Seules les tumeurs avec 90% de tubes doivent être classées parmi les carcinomes tubuleux. Une composante *in situ* est associée dans 70% des cas. Le carcinome tubuleux bénéficie d'un excellent pronostic. 98 à 100% de ces tumeurs expriment les RE, 60 à 70% expriment les RP. Il n'est pas observé de surexpression de HER2.

g) Carcinome cribriforme infiltrant

Ce carcinome partage le même pronostic que le carcinome tubuleux auquel il peut être associé au sein de la même lésion.

h) Carcinome papillaire encapsulé (CPEC) : Figure 8

Cette tumeur est rare dans sa forme pure. Macroscopiquement, il s'agit d'une lésion circonscrite, friable, siège d'intenses remaniements hémorragiques et nécrotiques. Histologiquement, on observe une lésion papillaire dans un canal kystique. Les papilles ont un axe conjonctif grêle, tapissé par des cellules cylindriques ou cubiques. Il n'y a pas d'assise cellulaire myoépithéliale. Les atypies cytonucléaires sont de bas grade ou de grade intermédiaire.

En immunohistochimie, on note une expression forte des RE et des RP, sans surexpression de HER2. En général, ce type de carcinome ne fait pas l'objet d'un grading Elston Ellis, ni d'une stadification TNM. Ils sont traités comme des CCIS. Ils sont d'excellent pronostic (7 récidives locales et une métastase à distance rapportées sur un total de 108 CPEC).⁵³ Cependant, lorsque le CPEC est associé à du CCIS, il existe un risque de récurrence locale. De plus, lorsqu'il est associé à un contingent de CI, il existe un risque de récurrence locale, métastatique et de métastases ganglionnaires.

i) Carcinome papillaire massif : Figure 9

Histologiquement, il s'agit d'une juxtaposition de massifs cellulaires pleins, avec axes conjonctivo-vasculaires. Les atypies cytonucléaires sont de bas grade ou de grade intermédiaire. Quelques fois, on note la présence de cellules fusiformes. Une différenciation neuroendocrine est fréquemment observée dans ce type tumoral. Parfois, il existe une différenciation mucineuse. En immunohistochimie, on note une expression forte des RE et RP.⁵⁴

j) Carcinome papillaire massif à polarité inversée

Il existe une 50^{aine} de cas décrits dans la littérature. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans. Histologiquement, il s'agit de massifs cellulaires plus ou moins circonscrits. Les cellules tumorales forment des nids ou des papilles. Les cellules sont cubiques ou cylindriques, éosinophiles. Le noyau est au pôle apical des cellules : cette particularité morphologique donne le nom « à polarité inversée » de cette entité. On peut observer des incisures nucléaires. On note l'absence de cellules myoépithéliales bordant les papilles. Il existe une analogie morphologique entre le carcinome papillaire massif à polarité inversée du sein et la variante à cellules hautes du carcinome papillaire de la thyroïde. Ce type de cancer est indolent : 3 cas sur les 50 décrits présentent une métastase osseuse, 1 cas présente une métastase ganglionnaire.⁵⁵

k) Carcinome micro papillaire

Ce type de cancer est rare, représentant environ 2% de l'ensemble des carcinomes mammaires infiltrants. Histologiquement, il s'agit d'une prolifération de cellules carcinomateuses agencées en clusters, séparés du tissu conjonctif par un espace clair. La surface apicale des cellules est polarisée vers l'extérieur. Le pôle apical inversé est mis en évidence par l'EMA (Epithelial Membran Antigen) ou MUC1 (Mucin-1); il est pathognomonique de cette lésion. On note invasion lymphatique et vasculaire dans 70% des cas. Cependant, le pronostic est similaire à celui des CI, à statut ganglionnaire axillaire identique.

l) Carcinome apocrine

Il s'agit d'une variété tumorale rare dans sa forme pure. Les cellules tumorales présentent une différenciation sudorale apocrine. Le pronostic rejoint celui des CI de type non spécifique.

m) Carcinome métaplasique

Ici sont regroupées des entités hétérogènes. Ils représentent 1% des carcinomes mammaires infiltrants. Il existe des carcinomes métaplasiques de bas grade (carcinome adénosquameux de bas grade, carcinome fibromatose-like), et des carcinomes métaplasiques de haut grade (carcinome épidermoïde, carcinome à cellules fusiformes, carcinome à différenciation mésenchymateuse, carcinome métaplasique mixte, carcinome myoépithélial). L'âge médian au diagnostic est de 55 ans. Ce sont des tumeurs à croissance rapide. Dans 8,6% des cas, les carcinomes métaplasiques sont métastatiques dès le diagnostic. La survie globale à 5 ans est évaluée entre 28 et 68%.^{56,57}

(1) Carcinome métaplasique de type épidermoïde

Le carcinome épidermoïde pur primitif du sein est rare. Il convient de le distinguer d'une métastase d'un carcinome épidermoïde ou d'un carcinome épidermoïde d'origine cutanée. La présence de CIS notamment, oriente vers un carcinome métaplasique.

(2) Carcinome à cellules fusiformes

Ce type de tumeur associe un contingent adénocarcinomateux et un contingent à cellules fusiformes. La composante glandulaire maligne doit être recherchée avec soin afin de ne pas porter à tort un diagnostic de sarcome à cellules fusiformes. L'immunohistochimie est indispensable au diagnostic.

n) *Autres carcinomes*

(1) Carcinome sécrétant : *Figure 10*

Il s'agit d'une tumeur rare, de pronostic favorable, habituellement rapportée chez l'enfant, mais pouvant se rencontrer chez l'adulte. Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur bien limitée, jaune-grise. Histologiquement, les cellules tumorales pâles présentent une intense activité sécrétoire intra et extra cellulaire de même type que celle observée au cours de la lactation et de la grossesse. Cette sécrétion est PAS positive, diastase résistante.

Les cellules tumorales expriment fréquemment l'EMA et la protéine S100. Habituellement, il n'y pas d'expression des RE.

(2) Carcinome neuroendocrine

Ce type de tumeur touche en majorité les femmes âgées de plus de 60 ans. Leur diagnostic est délicat. Trois formes sont individualisées : les carcinomes neuroendocrines bien différenciés, les carcinomes neuroendocrines peu différenciés, et les carcinomes infiltrants avec différenciation neuroendocrine. Ils doivent comporter plus de 50% de cellules tumorales exprimant les marqueurs de différenciation neuroendocrine en immunohistochimie (Synaptophysine et Chromogranine). Il y a un risque plus élevé de rechute locorégionale.

D. RECIDIVE LOCALE

Il existe un intérêt accru pour la récurrence locale après la chirurgie conservatrice. A long terme, le taux de récurrences locales après traitement conservateur varie entre 9% et 22%. Ce même taux varie de 2 à 14% chez les patientes avec une mastectomie totale. Cette différence n'influence pas la survie à long terme.⁵⁸ Une surveillance clinique prolongée est cependant nécessaire. La majorité des récurrences après traitement conservateur apparaissent après 20 ans, ce qui contraste avec les récurrences après mastectomie totale, qui apparaissent dans les 3 premières années.⁵⁹ Le pronostic des patientes avec une récurrence locale plus de 5 ans après le traitement conservateur est meilleur comparativement aux patientes avec une récurrence locale dans les 5 premières années.⁶⁰

1. FACTEURS DE RISQUES DE RECIDIVE LOCALE LIES A LA PATIENTE

a) *L'âge*

D'après plusieurs études, le jeune âge et le traitement conservateur sont deux facteurs de risque indépendants pour la rechute loco-régionale isolée. Les récurrences locales isolées sont potentiellement curables, exigeant un diagnostic précoce de la rechute à travers une surveillance serrée des jeunes malades. Un grade élevé ou une composante intra-canaulaire importante sont souvent retrouvés chez les patientes jeunes, ce qui pourrait expliquer cette association. Après 60 ans et surtout après 70 ans, les récurrences locales sont faibles, ce qui modifie les attitudes thérapeutiques.⁵⁸

b) *L'hérédité*

Les mutations *BRCA1/BRCA2* semblent être associées à un plus haut risque de récurrence locale.⁶¹ Cependant, il s'agit en réalité de seconds cancers. Leur prévention par le Tamoxifène et la chirurgie prophylactique est efficace.⁶² L'hormonothérapie adjuvante est systématique chez ces patientes.

2. FACTEURS DE RISQUES LIES A LA TUMEUR

a) *Facteurs histologiques*

La taille de la tumeur, le type histologique, le grade, l'invasion vasculaire ou lymphatique, la présence de carcinome *in situ* associé et l'invasion ganglionnaire ne sont pas des facteurs pronostiques pour la récurrence locale. Les carcinomes lobulaires infiltrants ne sont pas plus à risque de récurrence locale que les carcinomes NST.⁶³ La valeur pronostique de la taille tumorale n'est pas si importante : en effet, les tumeurs T1 et T2 ont des taux de récurrence locale comparables lorsque les autres critères sont respectés, en particulier la négativité des marges chirurgicales. Ceci conduit certains à proposer un traitement conservateur pour les tumeurs de plus de 3 cm, lorsque la taille du sein permet une exérèse satisfaisante sans altérer le résultat esthétique.

b) *La négativité des marges chirurgicales*

Il s'agit du principal facteur de risque de récurrence locale. De plus, une exérèse insuffisante est un facteur de mauvais pronostic significatif et augmente le risque de

récidive locale.⁶⁴ L'augmentation des doses d'irradiation ne semble pas contrebalancer une exérèse incomplète. L'analyse précise de ces marges est essentielle et nécessite un encrage de la pièce opératoire et un protocole macroscopique rigoureux. Lorsque la marge est positive, il faut réaliser une réexcision et, si la pièce de réexcision comporte à nouveau une marge positive, il est licite de réaliser une mastectomie. L'ASCO (American Society Of Clinical Oncology), l'ASTRO (American Society for Radiation Oncology) et la SSO (Society of Surgical Oncology) ont statué que la distance entre la tumeur et la berge chirurgicale n'influe pas de manière significative sur le taux de récidive locale.⁶⁵ Selon ces recommandations, une marge négative, c'est-à-dire l'absence de tumeur infiltrante au contact de l'encre, indique une résection complète de la tumeur.⁶⁶

Marges positives ne sont pas synonymes de rechute locale : certains insistent sur le caractère extensif des marges comme principal argument pour une reprise chirurgicale.⁶⁴ Quand il existe une atteinte focale de la marge, les autres facteurs doivent être considérés pour justifier la réexcision, comme le jeune âge et la présence d'une composante intra-canaulaire extensive (CIE).⁶⁷

La marge profonde positive n'est pas significative si la résection a été faite jusqu'au fascia du muscle grand pectoral.

c) Composante intra-canaulaire extensive (CIE)

Une composante intra-canaulaire extensive se définit quand plus de 25% d'une tumeur apparaît sous forme intra-canaulaire.⁶⁸ Le risque de récidive locale à 10 ans est de 16% pour les tumeurs avec CIE contre 6% pour les autres.⁶⁹ Cette composante serait prédictive de la persistance de tissu tumoral au-delà des marges de résection, hypothèse étayée par l'étude des pièces de réexcision et de mastectomie.

Dans les tumeurs CIE positives, les pièces de réexcision présentent, avec une grande fréquence, une tumeur résiduelle.⁷⁰

d) Diagnostic de CCIS sur micro-biopsie

La micro-biopsie apporte la possibilité d'identifier des lésions de CCIS pouvant être associées au carcinome invasif. Une étude menée en 2005 a montré une association statistiquement significative entre le pourcentage de CCIS associé au carcinome invasif sur micro biopsie et la présence d'une composante intra-canaulaire extensive sur la pièce de tumorectomie, en particulier lorsqu'il y a plus de 45% de CCIS sur la micro biopsie.⁷¹ Une autre étude a montré que l'incidence des marges positives augmente progressivement en fonction du pourcentage de CCIS sur biopsie, jusqu'à atteindre le taux de 75% chez les

patientes ayant uniquement des lésions de CCIS sur micro biopsie. La présence de nécrose, d'une architecture de type solide, de CCIS de haut grade, de calcifications et la proportion de CCIS étaient associées à des marges positives sur les analyses univariées. En analyse multivariée, le pourcentage de CCIS est un facteur indépendant prédictif de marge positive. Les auteurs concluent à l'importance de l'identification du pourcentage de lésions de CCIS associé à un carcinome invasif sur micro biopsie, dans la mesure où ce pourcentage est lié au risque de marge positive, et permet d'identifier les patientes qui pourraient bénéficier de marges plus étendues au cours de la chirurgie initiale.⁷²

e) La multifocalité

Elle se définit comme la présence d'autres foyers invasifs autour du foyer principal. Elle a été incriminée comme facteur de rechute locale.

f) Les paramètres biologiques

Les tumeurs triples négatives (absence d'expression des récepteurs hormonaux et absence d'amplification de HER2) sont de plus mauvais pronostic que les autres mais n'ont pas un risque de récurrence locale plus élevé.⁷³

E. SCORES PREDICTIFS DE LA PRESENCE DE RESIDU TUMORAL

La grande majorité des tumorectomies comportant des berges chirurgicales positives sont prises en charge par une réexcision. Malgré le bénéfice apporté par la réexcision, l'analyse histologique de ces pièces opératoires montre l'absence de résidu tumoral dans 30 à 70% des cas.⁶

1. « MARGIN INDEX »

En 2010, une publication de Margenthaler et al émet l'hypothèse que la marge optimale après tumorectomie partielle dépend de la taille initiale de la tumeur, et propose un score, le « margin index », qui serait prédictif de maladie résiduelle sur les pièces de réexcision.⁷⁴ Cet index aurait une valeur prédictive supérieure comparativement aux marges chirurgicales seules. Les patientes incluses dans l'étude (n=475) étaient traitées par mastectomie partielle, puis par réexcision pour un carcinome infiltrant associé ou non à du carcinome in situ. Le « margin index » était calculé de la manière suivante : marge la plus

proche (en mm) /taille tumorale (en mm) X 100. 21% des patientes avaient un résidu tumoral sur les pièces de réexcision. Le « margin index » optimal était >5 : le risque de maladie résiduelle n'excédait pas 3,2%. La sensibilité et spécificité de l'index>5 étaient de 85% et 73% respectivement. L'aire sous la courbe ROC était de 0.88. En analyse multivariée, le « margin index » était le seul facteur prédictif significatif de maladie résiduelle. En conclusion, le « margin index » était considéré comme un outil fiable pour prédire la maladie résiduelle après mastectomie partielle avec des marges chirurgicales « proches ». Son calcul permet d'identifier les patientes qui nécessitent une reprise chirurgicale avant la radiothérapie. Cependant, d'autres études ont appliqué ce même « margin index », en particulier l'étude de Edward C et *al* qui l'a testé sur une cohorte de 246 patientes. Aucune valeur du « margin index » n'a pu prédire de manière significative le risque de maladie résiduelle sur les pièces de reprise chirurgicales.⁷⁵ La valeur moyenne du « margin index » était cependant significativement plus élevée chez les patientes sans résidu tumoral sur les reprises, uniquement chez les patientes présentant un carcinome invasif. Cette association n'était pas retrouvée chez les patientes avec un carcinome in situ. La valeur prédictive de cet index est donc limitée par plusieurs facteurs, en particulier la présence de carcinome in situ, la localisation et l'étendue des marges « proches ».

2. RESIDUAL DISEASE-SCORE (RD-SCORE): *Tableau 4*

En 2015, une étude s'affranchit des limitations du « margin index » et développe un score prédictif de la présence de résidu tumoral sur les pièces de réexcision.⁷⁶ Ce score (appelé RD-score dans la publication) est basé sur une échelle de 7 points et est calculé à partir de 4 facteurs prédictifs : longueurs cumulées de toutes les marges envahies, l'invasion par du CCIS seulement, la taille tumorale de plus de 30 mm ou une taille tumorale inférieure à 30 mm associée à une différence de plus de 50% entre taille radiologique et taille histologique. Ce score permet de classer les patientes en trois groupes : faible risqué (score 0), risqué modéré (score 2-6) et risqué élevé (score 7). Il est applicable pour toutes les patientes traitées par mastectomie partielle, quelle que soit la classification TNM initiale, incluant les patientes T3/T4, ce qui faciliterait son utilisation en pratique clinique quotidienne. Cette étude a notamment démontré que la longueur cumulée de l'ensemble des marges chirurgicales positives constituait un facteur de risque de récurrence locale.

F. REFERENCES

1. Veronesi, U. *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1227–1232 (2002).
2. Fisher, B. *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1233–1241 (2002).
3. Smitt, M. C., Nowels, K., Carlson, R. W. & Jeffrey, S. S. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **57**, 979–985 (2003).
4. Tartter, P. I. *et al.* Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer. *Am. J. Surg.* **179**, 81–85 (2000).
5. Morrow, M. *et al.* Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract. Radiat. Oncol.* **6**, 287–295 (2016).
6. Houvenaeghel, G. *et al.* Margin status in invasive breast cancer. *Bull. Cancer (Paris)* **95**, 1161–1170 (2008).
7. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>.
8. Veronesi, U. *et al.* Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N. Engl. J. Med.* **305**, 6–11 (1981).
9. Masson, E. Chirurgie locorégionale des cancers du sein. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/19596/chirurgie-locoregionale-des-cancers-du-sein>.
10. Ciccarelli, G. *et al.* Radiography of the surgical specimen in early stage breast lesions: diagnostic reliability in the analysis of the resection margins. *Radiol. Med. (Torino)* **112**, 366–376 (2007).

11. Kaufman, C. S. *et al.* Intraoperative digital specimen mammography: rapid, accurate results expedite surgery. *Ann. Surg. Oncol.* **14**, 1478–1485 (2007).
12. Layfield, D. M. *et al.* The effect of introducing an in-theatre intra-operative specimen radiography (IOSR) system on the management of palpable breast cancer within a single unit. *Breast Edinb. Scotl.* **21**, 459–463 (2012).
13. Bathla, L., Harris, A., Davey, M., Sharma, P. & Silva, E. High resolution intra-operative two-dimensional specimen mammography and its impact on second operation for re-excision of positive margins at final pathology after breast conservation surgery. *Am. J. Surg.* **202**, 387–394 (2011).
14. Chagpar, A. B. *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**, 503–510 (2015).
15. Cabioglu, N. *et al.* Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann. Surg. Oncol.* **14**, 1458–1471 (2007).
16. Morrow, M. *et al.* Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA. Cancer J. Clin.* **52**, 277–300 (2002).
17. Fortin, A., Larochelle, M., Laverdière, J., Lavertu, S. & Tremblay, D. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17**, 101–109 (1999).
18. Isabelle Valo. Cours national de DES, Institut de Cancérologie de l’Ouest. (2019).
19. Balch, G. C., Mithani, S. K., Simpson, J. F. & Kelley, M. C. Accuracy of intraoperative gross examination of surgical margin status in women undergoing partial mastectomy for breast malignancy. *Am. Surg.* **71**, 22–27; discussion 27-28 (2005).
20. Bolger, J. C., Solon, J. G., Khan, S. A., Hill, A. D. K. & Power, C. P. A comparison of intra-operative margin management techniques in breast-conserving surgery: a standardised approach reduces

- the likelihood of residual disease without increasing operative time. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* **22**, 262–268 (2015).
21. Fleming, F. J. *et al.* Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **30**, 233–237 (2004).
 22. Varga, Z. *et al.* How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. *PloS One* **7**, e37379 (2012).
 23. Dowsett, M. *et al.* Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 1656–1664 (2011).
 24. Pathologists' Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Breast Care* **5**, 185–187 (2010).
 25. Dupont, W. D. & Page, D. L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N. Engl. J. Med.* **312**, 146–151 (1985).
 26. Van Cleef, A. *et al.* Current view on ductal carcinoma in situ and importance of the margin thresholds: A review. *Facts Views Vis. ObGyn* **6**, 210–218 (2014).
 27. Ernster, V. L. *et al.* Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J. Natl. Cancer Inst.* **94**, 1546–1554 (2002).
 28. Kerlikowske, K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* **2010**, 139–141 (2010).
 29. Hwang, E. S. *et al.* Ductal carcinoma in situ in BRCA mutation carriers. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 642–647 (2007).
 30. Mazzola, E., Cheng, S.-C. & Parmigiani, G. The penetrance of ductal carcinoma in situ among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.* **137**, 315–318 (2013).
 31. Welch, H. G. & Black, W. C. Using autopsy series to estimate the disease 'reservoir' for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann. Intern. Med.* **127**, 1023–1028 (1997).

32. Brennan, M. E. *et al.* Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* **260**, 119–128 (2011).
33. Ellis, I. O. *et al.* Impact of a national external quality assessment scheme for breast pathology in the UK. *J. Clin. Pathol.* **59**, 138–145 (2006).
34. Chapman, J.-A. W. *et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS) with heterogeneity of nuclear grade: prognostic effects of quantitative nuclear assessment. *BMC Cancer* **7**, 174 (2007).
35. Quinn, C. M. & Ostrowski, J. L. Cytological and architectural heterogeneity in ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Clin. Pathol.* **50**, 596–599 (1997).
36. Kerlikowske, K. *et al.* Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J. Natl. Cancer Inst.* **102**, 627–637 (2010).
37. Wang, S.-Y., Shamliyan, T., Virnig, B. A. & Kane, R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* **127**, 1–14 (2011).
38. Zhang, X., Dai, H., Liu, B., Song, F. & Chen, K. Predictors for local invasive recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP* **25**, 19–28 (2016).
39. Scott, M. A. *et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast: reproducibility of histological subtype analysis. *Hum. Pathol.* **28**, 967–973 (1997).
40. Baxter, N. N., Virnig, B. A., Durham, S. B. & Tuttle, T. M. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Natl. Cancer Inst.* **96**, 443–448 (2004).
41. Motwani, S. B., Goyal, S., Moran, M. S., Chhabra, A. & Haffty, B. G. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a comparison with ECOG study 5194. *Cancer* **117**, 1156–1162 (2011).
42. Silverstein, M. J. *et al.* A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* **77**, 2267–2274 (1996).

43. Melstrom, L. G., Melstrom, K. A., Wang, E. C., Pilewskie, M. & Winchester, D. J. Ductal Carcinoma In Situ: Size and Resection Volume Predict Margin Status. *Am. J. Clin. Oncol.* **33**, 438 (2010).
44. Ekatah, G. E. *et al.* Margin width and local recurrence after breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **43**, 2029–2035 (2017).
45. Elston, C. W. & Ellis, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* **19**, 403–410 (1991).
46. Blamey, R. W. *et al.* ONCOPOOL - a European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **46**, 56–71 (2010).
47. Vaz-Luis, I. *et al.* Outcomes by Tumor Subtype and Treatment Pattern in Women With Small, Node-Negative Breast Cancer: A Multi-Institutional Study. *J. Clin. Oncol.* **32**, 2142–2150 (2014).
48. Simpson, J. F. & Page, D. L. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am. J. Clin. Pathol.* **102**, S3-8 (1994).
49. Acs, G., Lawton, T. J., Rebbeck, T. R., LiVolsi, V. A. & Zhang, P. J. Differential expression of E-cadherin in lobular and ductal neoplasms of the breast and its biologic and diagnostic implications. *Am. J. Clin. Pathol.* **115**, 85–98 (2001).
50. Petruolo, O. A. *et al.* Standard pathologic features can be used to identify a subset of estrogen receptor-positive, HER2 negative patients likely to benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* **24**, 2556–2562 (2017).
51. Northridge, M. E., Rhoads, G. G., Wartenberg, D. & Koffman, D. The importance of histologic type on breast cancer survival. *J. Clin. Epidemiol.* **50**, 283–290 (1997).
52. Rakha, E. A. *et al.* Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC and MUC6) and their prognostic significance in human breast cancer. *Mod. Pathol.* **18**, 1295–1304 (2005).

53. Rakha, E. A. *et al.* Encapsulated papillary carcinoma of the breast: an invasive tumor with excellent prognosis. *Am. J. Surg. Pathol.* **35**, 1093–1103 (2011).
54. Tan, B. Y., Thike, A. A., Ellis, I. O. & Tan, P. H. Clinicopathologic characteristics of solid papillary carcinoma of the breast. *Am. J. Surg. Pathol.* **40**, 1334–1342 (2016).
55. Alsadoun, N. *et al.* Solid papillary carcinoma with reverse polarity of the breast harbors specific morphologic, immunohistochemical and molecular profile in comparison with other benign or malignant papillary lesions of the breast: a comparative study of 9 additional cases. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* **31**, 1367–1380 (2018).
56. Carter, M. R., Hornick, J. L., Lester, S. & Fletcher, C. D. M. Spindle cell (sarcomatoid) carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* **30**, 300–309 (2006).
57. Jung, S.-Y. *et al.* Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **120**, 627–637 (2010).
58. *Le sein. Du normal au pathologique : état de l'art 4e édition - Marc Espié.*
59. Kurtz, J. M. *et al.* Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* **63**, 1912–1917 (1989).
60. van der Sangen, M. J. C. *et al.* The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **32**, 34–38 (2006).
61. Haffty, B. G. *et al.* Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet Lond. Engl.* **359**, 1471–1477 (2002).
62. Pierce, L. J. *et al.* Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 2437–2443 (2006).

63. Morrow, M. *et al.* Selecting patients for breast-conserving therapy: the importance of lobular histology. *Cancer* **106**, 2563–2568 (2006).
64. Park, C. C. *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.* **18**, 1668–1675 (2000).
65. Buchholz, T. A. *et al.* Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **32**, 1502–1506 (2014).
66. Houssami, N., Macaskill, P., Marinovich, M. L. & Morrow, M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 717–730 (2014).
67. Harris, J. R., Lippman, M. E., Morrow, M. & Osborne, C. K. *Diseases of the breast: Fifth edition.* (Wolters Kluwer Health Adis (ESP), 2014).
68. Schnitt, S. J., Connolly, J. L., Harris, J. R., Hellman, S. & Cohen, R. B. Pathologic predictors of early local recurrence in Stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* **53**, 1049–1057 (1984).
69. Freedman, G. *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.* **44**, 1005–1015 (1999).
70. Schnitt, S. J. *et al.* Pathologic findings on re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy. *Cancer* **59**, 675–681 (1987).
71. Barbalaco Neto, G., Rossetti, C., Fonseca, F. L., Valenti, V. E. & de Abreu, L. C. Ductal carcinoma in situ in core needle biopsies and its association with extensive in situ component in the surgical specimen. *Int. Arch. Med.* **5**, 19 (2012).

72. Dillon, M. F. *et al.* Needle core biopsy characteristics identify patients at risk of compromised margins in breast conservation surgery. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* **21**, 39–45 (2008).
73. Haffty, B. G. *et al.* Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 5652–5657 (2006).
74. Margenthaler, J. A., Gao, F. & Klimberg, V. S. Margin index: a new method for prediction of residual disease after breast-conserving surgery. *Ann. Surg. Oncol.* **17**, 2696–2701 (2010).
75. Edwards, C., Gao, F., Freedman, G. M., Margenthaler, J. A. & Fisher, C. Margin index: a useful tool for the breast surgeon? *J. Surg. Res.* **190**, 164–169 (2014).
76. Mimouni, M. *et al.* Reexcision for positive margins in breast cancer: A predictive score of residual disease. *Surg. Oncol.* **24**, 129–135 (2015).
77. Pathology Outlines - PathologyOutlines.com. <http://www.pathologyoutlines.com/>.
78. Types of Breast Cancer - Breast Pathology | Johns Hopkins Pathology.
<https://pathology.jhu.edu/breast/types-of-breast-cancer>.
79. Rakha, E. A. & Ellis, I. O. Diagnostic challenges in papillary lesions of the breast. *Pathology (Phila.)* **50**, 100–110 (2018).

G. TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : classification clinique TNM.....	41
Tableau 2: classification histologique pTNM	42
Tableau 3: Van Nuys Prognostic Index (VPNI) ³⁰	43
Tableau 4: RD-score et répartition des patientes selon le score ⁷²	43
Figure 1: macroscopie d'une mastectomie partielle après encrage des berges chirurgicales et tranchage ¹⁰	44
Figure 2: grades nucléaires des CCIS ⁷³	44
Figure 3: aspects histologiques des pattern architecturaux des CCIS ⁷³	44
Figure 4: grading histologique selon Elston Ellis.....	45
Figure 5: aspect microscopique d'un carcinome lobulaire infiltrant ⁷⁵	45
Figure 6: aspect microscopique d'un carcinome mucineux	45
Figure 7: aspect microscopique d'un carcinome tubuleux	46
Figure 8: aspect microscopique d'un carcinome papillaire encapsulé ⁷⁶	46
Figure 9: aspects microscopiques d'un carcinome papillaire massif ⁴⁹	46
Figure 10: aspects microscopiques d'un carcinome sécrétant.....	47

Tableau 1 : classification clinique TNM

Tis : Carcinome in situ
Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
Tis (LCIS) : carcinome lobulaire in situ
Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur*
T1 : tumeur < 2cm dans sa plus grande dimension
T1mi : Micro-invasion < 0,1 cm dans sa plus grande dimension**
• T1a : Tumeur > 0,1 cm et < 0,5 cm dans sa plus grande dimension
• T1b : Tumeur > 0,5 cm et < 1 cm dans sa plus grande dimension
• T1c : Tumeur > 1cm et < 2 cm dans sa plus grande dimension
T2 : Tumeur > 2 cm et < 5 cm dans sa plus grande dimension
T3 : Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4 : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules cutanés)
• T4a : Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue) ***
• T4b : Œdème cutané ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés localisés sur le même sein
• T4c : association de T4a et T4 b
• T4d : Carcinome inflammatoire
N-Adénopathies régionales
NX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0 : Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional
N1 : Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2 : Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.
• N2a : Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures.
• N2b : Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
N3 : Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase ganglionnaire axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente. Ou métastases ganglionnaires sus-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne.
M-Métastases à distance
MX : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0 : Absence de métastase à distance
M1 : Présence de métastase à distance

* Une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.

**La micro invasion correspond à l'effraction des cellules tumorales à travers la membrane basale. Elle ne doit pas dépasser 0,1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsque plusieurs sites de micro invasions existent, c'est la taille du site le plus étendu qui est prise en compte.

***La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le muscle dentelé antérieur mais ne comprend pas les muscles pectoraux.

Tableau 2: classification histologique pTNM

pN-Adénopathies régionales
pNX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
pN0 : Pas d'envahissement des ganglions régionaux
pN1 : Micro métastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparente.
pN1mi : Micro métastases (de plus de 0,2 mm et/ou de plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2 mm dans sa plus grande dimension)*.
pN1a : Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension.
pN1b : Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes.
pN1c : Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse des ganglions sentinelles mais non cliniquement apparentes.
pN2 : Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux ou ganglions internes homolatéraux cliniquement apparents en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire.
pN2a : Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm
pN2b : Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire.
pN3 : Métastases dans une des situations suivantes :
pN3a : Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires.
pN3b : Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparent.
pN3c : Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

**La présence de cellules tumorales isolées (CTI) dans les ganglions lymphatiques régionaux est classée en pN0. Les CTI sont des cellules tumorales uniques ou de petits ensembles de cellules atteignant au maximum 0,2 mm dans leur plus grande dimension. Classiquement, les CTI ne présentent pas de signe d'activité métastatique telle que prolifération ou réaction du stroma.*

Tableau 3: Index Pronostique de Van Nuys (VPNI)³⁰

Feature	Score 1	Score 2	Score 3
Size (mm)	≤15	16–40	>40
Margins (mm)	≥10	1–9	<1
Grade and necrosis	Low or intermediate without necrosis	Low or intermediate with necrosis	High grade with/without necrosis
Age (years)	>60	40–60	<40
	Low score (4–6)	Intermediate (7–9)	High (10–12)
% patients	32.6%	56.7%	10.8%
Treatment recommendation	Wide-local excision (WLE)	WLE + radiotherapy (RT)	Mastectomy
10 year recurrence-free survival ^a	97%	73%	34%
10 year breast cancer-specific survival	100%	98%	98%

Tableau 4: RD-score et répartition des patientes selon le score⁷²

Predictors of RD	Points	Predicted risk of RD % (CI95%)	
		Modeling population	Validation population
Size of margin invasion > 5 mm	2		
Invasion by DCIS only	2		
PTS > 30 mm	3		
or	2		
PTS < 30 mm with discrepancy >50% (PTS/RTS)			
Total	7		
Low risk		16% (8%–24%)	25%
0			
Moderate risk		65% (61%–69%)	48%
2–6			
High risk		100%	100%
7			

RD: Residual Disease, RTS: Radiological Tumor Size, PTS: Pathological Tumor Size, DCIS: Ductal carcinoma In Situ.

Figure 1: macroscopie d'une mastectomie partielle après encrage des berges chirurgicales et tranchage¹⁰



Figure 2: grades nucléaires des CCIS⁷³

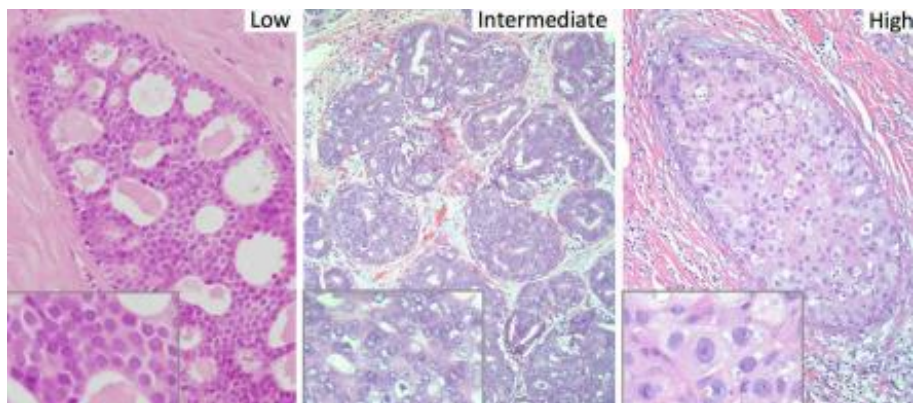


Figure 3: aspects histologiques des pattern architecturaux des CCIS⁷³

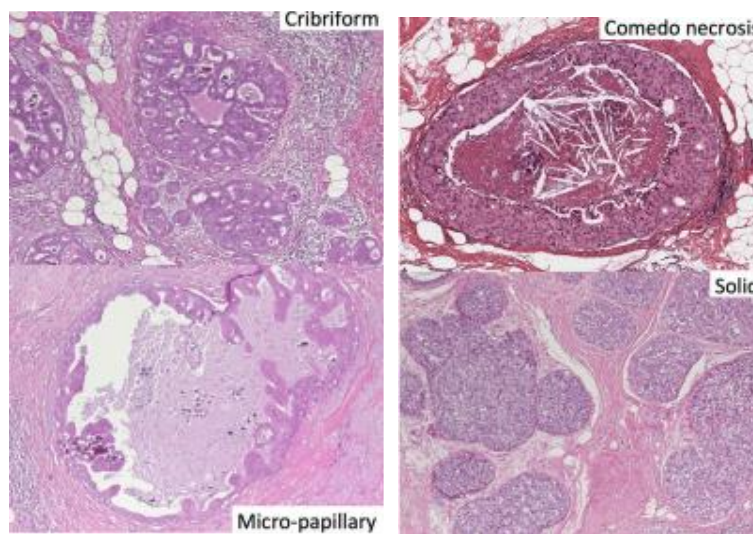
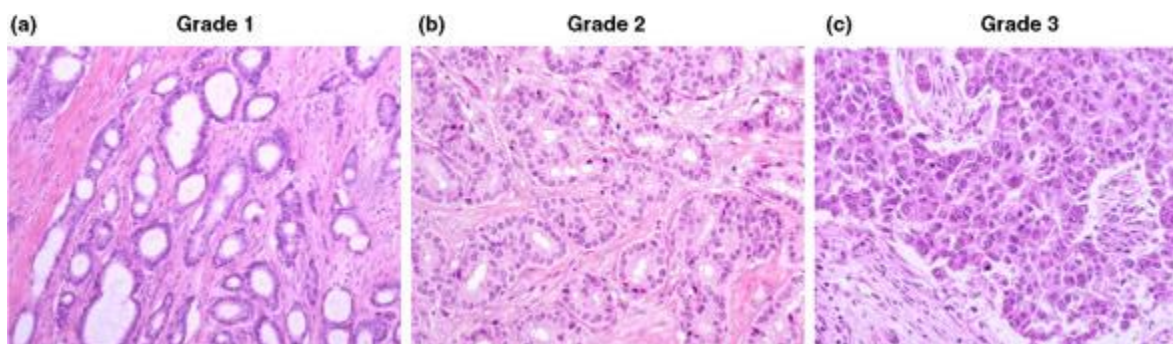


Figure 4: grading histologique selon Elston Ellis



(a) tumeur bien différenciée (>75% de structures glandulaires), atypies cytonucléaires modérées, compte mitotique faible (grade 1) (b) tumeur moyennement différenciée (grade 2) (c) tumeur peu différenciée avec pléomorphisme cellulaire marqué, mitoses fréquentes et absence de formation glandulaire (grade 3)

Figure 5: aspect microscopique d'un carcinome lobulaire infiltrant⁷⁸

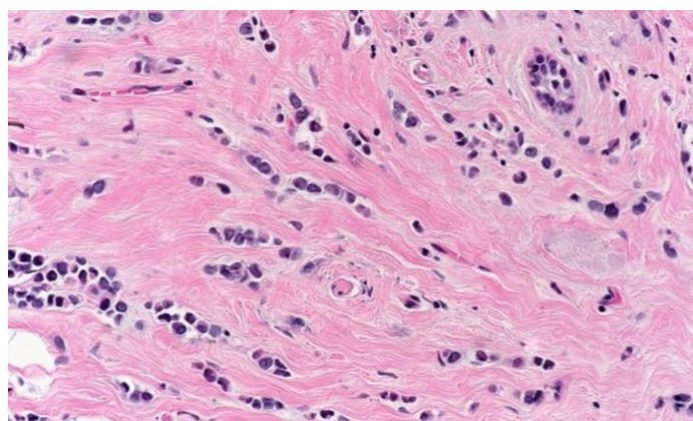


Figure 6: aspect microscopique d'un carcinome mucineux

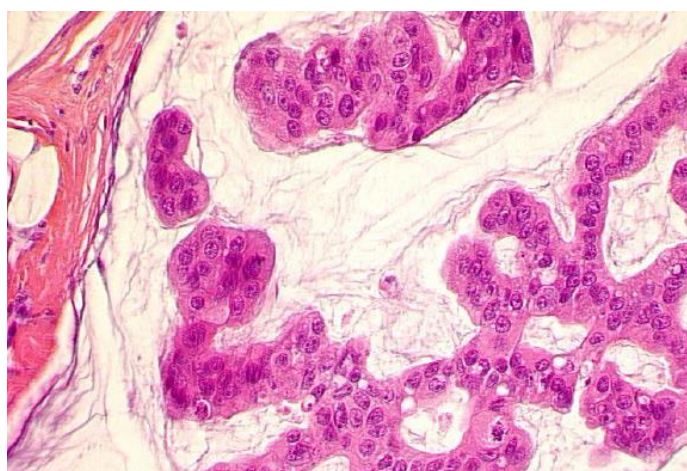


Figure 7: aspect microscopique d'un carcinome tubuleux

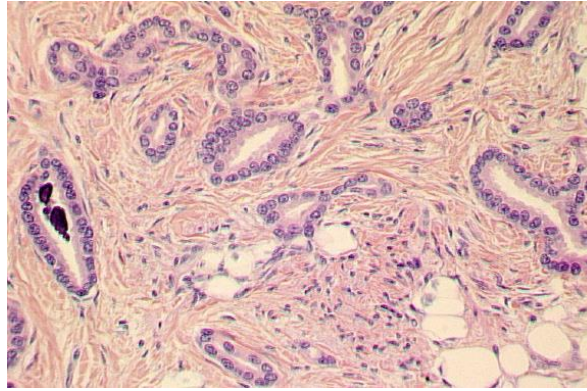


Figure 8: aspect microscopique d'un carcinome papillaire encapsulé⁷⁹

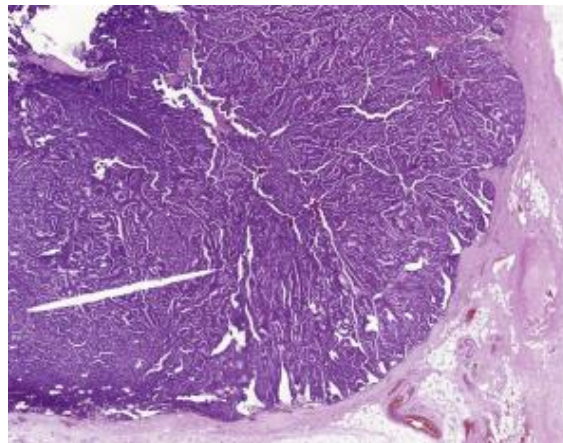


Figure 9: aspects microscopiques d'un carcinome papillaire massif⁵⁴

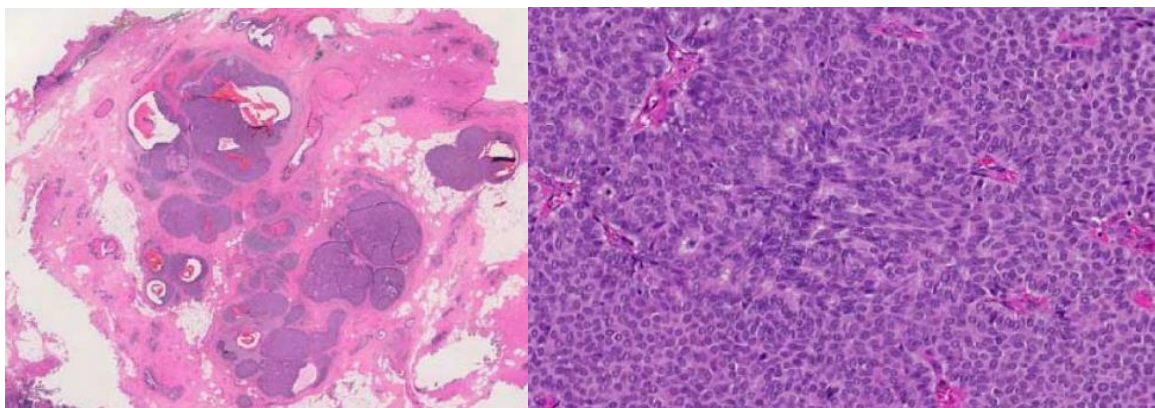
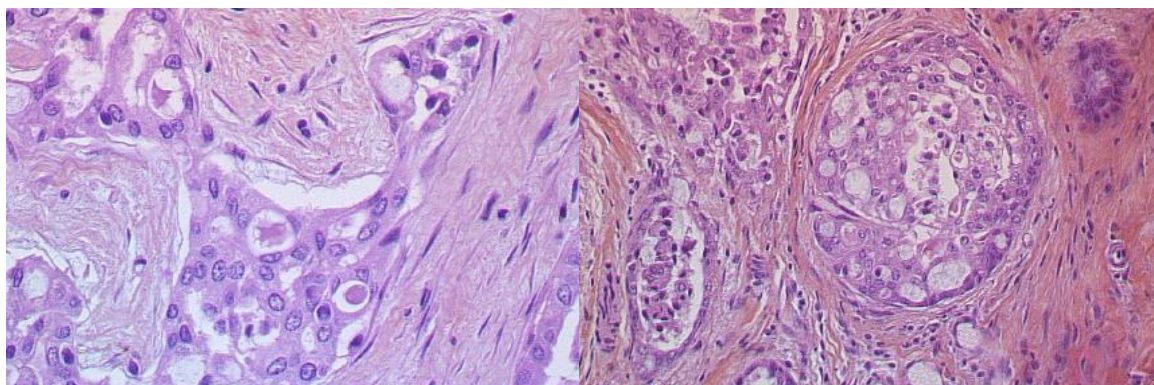


Figure 10: aspects microscopiques d'un carcinome sécrétant



II. DEUXIEME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL

Ductal carcinoma in situ on needle core biopsy is associated with residual breast cancer after re-excision for close or positive margins.

Sahli Myriam¹, Nadeau Cédric², Milin Serge¹, Fritel Xavier^{2 5}, Isambert Nicolas^{3 5}, Flores Nicolas⁴, Goujon Jean Michel^{1 5}, Renaud Olivier¹, Flores Marie¹

¹Department of Pathology, CHU Poitiers, Poitiers, France

²Department of Gynecologic and Oncologic Surgery, CHU Poitiers, Poitiers, France

³Department of Oncology, CHU Poitiers, Poitiers, France

⁴Department of Radiology and Senology, CHU Poitiers, France

⁵Poitiers University, Poitiers

Key words: Breast cancer, Residual disease, Re-excision, Breast Conserving Therapy, Ductal Carcinoma in Situ on Needle Core Biopsy

Short Title: Factors associated with residual disease after BCT

List of abbreviations:

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ASTRO: American Society for Radiation Oncology

BCT: Breast Conservation Therapy

CNB: Core Needle Biopsy

DCIS: Ductal Carcinoma In Situ

EIC: Extensive Intra-ductal Component

HER2: human epidermal growth factor receptor 2

HR: Hormone Receptor

PTS: Pathological Tumor Size

RD: Residual Disease

RM: Resection Margin

RMI: Magnetic Resonance Imaging

RTS: Radiological Tumor Size

SSO: Society of Surgical Oncology

A. ABSTRACT

Introduction:

Breast conservation therapy (BCT) is the standard operative approach for breast cancer. A positive or close resection margin (RM) systematically leads to re-excision. Histological analysis of re-excision specimen reveals that in 30-70% of cases, there is no sign of residual disease (RD).¹

Methods:

From January 2009 to January 2017 we conducted a retrospective and monocentric study. We sought to determine the factors associated with the presence of residual disease on re-excision specimen.

Results:

Factors associated with RD in our study were: age ≤ 50 , a multifocal disease, a radiological tumor size overestimated or underestimated, the presence of Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) on core needle biopsy (CNB), the pathological tumor size (PTS), an extensive intra-ductal component (EIC), the presence of high and intermediate DCIS with comedonecrosis. The presence of more than 2 margins involved was significantly associated with RD. The cumulative length of all positive margins $> 5\text{mm}$ was a predictive factor of RD. The RD score and the margin index are not reliable tools for prediction of RD. Pathologists cannot fully evaluate the full margin intraoperatively.

Conclusion:

Our results may be helpful for surgeons in planning gross resection margins at lumpectomy and add to the recommendation that positive margin should be re-excised.

Key words: Breast cancer, Residual disease, Re-excision, Breast Conserving Therapy, Ductal Carcinoma in Situ on Needle Core Biopsy

B. INTRODUCTION

Breast conservation therapy (BCT) is the standard operative approach for breast carcinoma. The treatment involves two phases: partial mastectomy and radiotherapy.² Multiple randomized trials, series of consensus and meta-analyses demonstrated that BCT is equivalent to mastectomy in terms of overall survival.^{3,4,5} BCT provides a satisfactory cosmetic result for the patient, but the main disadvantage is the increased rate of local recurrence, which is 8% to 14% at 20 years of follow-up.^{4,5} Studies have reported that positive surgical margins are the strongest predictor of local recurrence, and have been associated with a 2-fold rate of local recurrence.^{6,7,8,9} The site of local recurrence is often close to the original tumor site with histological characteristics like the primary tumor, suggesting that local recurrences arise from residual tumor left at the time of lumpectomy.^{10,11,12} The primary goal of surgeons who perform BCT is to obtain clear surgical margins, because a positive resection margin systematically leads to subsequent revision surgery, regardless of the histological characteristics of the tumor.¹³

The distance between the tumor and the resection margin that is necessary to define a negative resection margin (RM) has been the subject of many studies and controversies.¹⁰ The absence of a consensus has resulted in a large variability in practice among surgeons regarding decisions to re-excite close margins.¹⁴ These different definitions of margin negativity influence re-excision rates. Regarding invasive carcinoma, the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and the Society of Surgical Oncology (SSO) published guidelines stating that the distance between the tumor and the RM does not significantly affect the rate of local recurrence for invasive carcinoma, and suggest that “no ink on tumor” be considered the standard for negative margin.¹⁵ This guideline is based on 33 studies that included more than 28000 patients, with analysis failing to indicate an association between increased margin width and decreased risk of local recurrence. According to these guidelines, a negative RM indicates complete resection of the tumor.⁹ Regarding women with ductal carcinoma *in situ* (DCIS), for some authors, 1 mm appears an enough margin width for BCT, irrespective of whether patients receive radiotherapy.¹⁶ Although, according to others, the use of a 2-mm margin as the standard for an adequate margin in DCIS treated with whole-breast irradiation is associated with lower rates of ipsilateral breast tumor recurrence, and has the potential to decrease re-excision rates, improve cosmetic outcomes, and decrease health care cost.¹⁷ Some investigators have suggested that physicians should consider each case individually, considering clinical,

pathologic and treatment variables to determine the need for re-excision rather than using solely margin width.¹⁸

After resection meticulous attention to proper specimen orientation is critical. It is recommended that 3 or more margins are labeled.¹⁹ The use of multicolor inking is widely practiced. This technique can provide exact tumor-to-margin distance to determine if re-excision is required and allows for targeted re-excision. Several intra-operative assessment techniques have been described in the literature, each of which has been used to reduce re-excision rates. Accurate margin assessment is important and has an impact on survival.²⁰ Despite surgeons' best effort, the rate of positive margins has been reported to be 20% to 40%.^{14,21} Although the benefit of re-excision for positive margins has been shown, histological analysis of re-excision reveals that in 30-70% of such cases, the patients show no sign of residual disease (RD).²² Thus, reoperation has no real benefit on the prognosis of these patients. We might wonder whether re-excision of all positive margins is truly needed. If the likelihood of finding further disease is low, we could argue that re-excision might not be required, particularly in the setting of nearly ubiquitous radiation therapy.

CNB is a widely used technique to assess initial diagnosis of breast carcinoma. An important issue in the use of CNB is the possibility of identifying Ductal Carcinoma *In Situ* (DCIS) associated with invasive lesions.

In this study, we analyzed data on the presence or absence of residual disease in re-excision specimen, in patients treated with BCT and re-excision. We determined the factors associated with the presence of residual disease (RD) on re-excision specimen, and especially the relation between the presence of DCIS on CNB, and a RD on re-excision specimen. We also applied two predictive tools to our population: the RD score and the margin index, to determine their ability in predicting those who require re-excision surgery.

C. MATERIAL AND METHODS

This study was approved by the ethics committee.

1. Population

This single-center study was conducted retrospectively in the Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers, from January 2009 to January 2017.

All patients with breast cancer of all stages or with ductal carcinoma in situ treated surgically by partial mastectomy and who underwent re-excision because of positive RM or close RM were included. A positive margin was defined as tumor at ink for invasive disease, and within 1 mm for patients with DCIS. Clinical, radiological and pathological data from patients treated at the Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers were collected.

2. Data collection

All data (clinical, radiological and histological) commonly used in breast cancer were selected from medical records and recorded in a data collection form.

For each patient, we collected information about the presence or the absence of in situ component in the core needle biopsy that assessed the initial diagnosis. When the information was missing, two pathologists analyzed the core needle biopsy in order to determine the absence or the presence of the *in situ* component.

During the initial consultation, a complete clinical examination was performed and information such as palpable tumor was recorded.

The imaging evaluation included bilateral mammography and bilateral breast ultrasound and, in some cases, Magnetic Resonance Imaging (MRI). This evaluation was carried out to assess the characteristics of the lesion prior to therapy, including its size, focality, nodular character, and the existence of suspicious cluster of microcalcifications. The radiological tumor size (RTS) was defined as the largest diameter of the lesion (nodule or area of microcalcification) and determined by one of the three imaging methods.

If the tumor was non-palpable, it was spotted either before the operation by a radiologist or during the operation by the surgeon.

The decision for the need of intra-operative re-excisions was based on several factors. Most of cases were based on the intraoperative assessment (gross examination by the pathologist). Gross examination of the whole specimen is performed by the pathologist. Ink is used to define the margins and the specimen is sectioned. Margins are interpreted grossly by the pathologist. Intra-operative re-excision of any suspicious margin is performed. For some cases, the clinical decision for re-excisions was based on the radiography of the specimen if

microcalcifications were presents, on the inspection and palpation of the tumor cavity by the surgeon who sometimes identified a suspected lesion on the RM or estimated that the palpable tumor was macroscopically too close to the RM during the partial mastectomy.

The resection margins that were taken into consideration for re-excision surgery were the external, internal, superior and inferior margins. The superficial and deep margins are not relevant for re-excision surgery; however, we choose to consider the anterior and posterior margin because we didn't know for sure if the surgeon thought he was at skin and/or pectoralis muscle, respectively.

The histological report of the surgical specimen included descriptions of the following characteristics: the volume of tissue excised, the histological type of the lesion, the multifocality of the lesion, the pTNM classification, the pathological tumor size (PTS), the Elston-Ellis histopronostic grade, the presence of estrogen or progesteron hormone receptor (HR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status, the presence or the absence of lymphovascular invasion, the presence or the absence of lymph node involvement. Concerning the *in situ* component, the histological report described the DCIS grading, the presence or the absence of comedonecrosis, and the presence or the absence of an extensive intra-ductal component (EIC). EIC was defined by Schnitt et al when 25% or more of DCIS is present along the invasive lesion.²³

The pathological tumor size (PTS) was defined as the largest diameter of the tumor, regardless of its characters (in situ or infiltrating). For infiltrating lesions, PTS was calculated from the size of the main nodule without considering satellite lesions.

The pathologist recorded the following characteristics of the RMs : the number of positive RMs, the linear extent of the positive RM in millimeters (corresponding to the largest diameter of invasion of each margin), the cumulative length of all positive margins (corresponding to the addition of the four affected margins of the surgical specimen), the histological type involved in the positive RM and whether it was an in situ or infiltrating component of the tumor (in situ carcinoma only, infiltrating carcinoma only, or both in situ and infiltrating carcinoma), the location of the positive RM according to the orientation of the specimen (internal, external, superior, inferior, anterior or posterior).

This was a retrospective single-center study. No standardized protocol was used for the histological analysis of the surgical specimen; instead, it was performed according to the practice of each pathologist and was described in the pathology report.

For some patients, the histological report didn't mention the percentage of the *in situ* component, the linear extent of the positive RM and the cumulative length of all positive

margins. These cases have been analyzed by two pathologists in order to collect the missing data.

3. Scores

Margenthaler et al proposed the use of a “margin index,” combining tumor size and margin status as a predictor of residual disease after BCS.²⁴ Margin index was calculated as follows: margin index = closest margin (mm)/tumor size (mm) × 100.

Mimouni M. et al constructed a predictive score of residual disease, based on four independent risk factors and validated in an independent population. This score enables the identification of patients at high risk of RD, for whom surgical re-intervention is essential. The RD score is based on a 7 point scale and is calculated from four predictive factors: a cumulative length of all positive margins >5 mm (+2 points), invasion by DCIS only (+2 points), a PTS > 30 mm (+3 points), and a PTS < 30 mm associated with a discrepancy of >50% between the PTS and the RTS (+2 points). This score can be used to classify patients into three risk groups: patients with a score of 0 were considered as low risk, those with a score between 2 and 6 were considered as moderate risk, and those with a score of 7 were considered as high risk.²⁵

In our study, we tested the validity and the predictive value of the margin index and the RD score.

4. Statistical analysis

Descriptive statistics were reported in terms of absolute frequencies and percentages. Distribution of data was described in terms of a median and average value. To identify differences between groups for specific variables, statistical analysis was performed using the Chi-2, Fisher and student tests. Statistical calculations were completed by the authors using statistical software BiostaTGV and a P value of < 0.05 was considered statistically significant.

D. RESULTS

A total of 363 patients underwent a partial mastectomy in our institution between 2009 and 2017. Among them, 202 patients had a partial mastectomy followed by a re-excision. Sixteen patients had to be excluded from the study because of the following reasons: 4 had a rare histological subtype of tumor, 1 had only LCIS on the specimen, and 11 had file missing from their records.

In total, 186 patients were eligible for our analysis (Figure 1).

1. Characteristics of the patients: Table 1, Figures 1, 2, 3, 4 and 5

Of the 186 patients included in the study, 57% had no residual disease on the re-excision specimen, and 43% had residual disease.

The clinical, radiological and histological characteristics of the patients in the two groups are shown in Table 1. Factors significantly associated with the presence of residual disease in the analysis were: age ≤ 50 ($p < 0.01$), a multifocal disease ($p < 0.01$), a radiological tumor size overestimated or underestimated ($p < 0.01$), the presence of DCIS on core biopsy ($p < 0.01$), an extensive intra-ductal component ($p < 0.01$), the presence of high and intermediate DCIS with comedonecrosis ($p < 0.01$). There was no significant difference in the proportion of patients who had palpable tumor ($p = 0.9$), the histological subtype ($p = 0.19$), the Elston Ellis grading ($p = 0.27$), the presence of lympho-vascular invasion ($p = 0.72$), the presence of lymph node invasion, and the hormone receptor status ($p = 0.4$).

The median age at diagnosis showed that patients with residual disease were younger (55 years old), compared to patients with no residual disease (average value 57 vs. 63; 95% CI 3 [1.9; 9.3] ; $p < 0.01$) (figure 2). Although, dividing age into approximate quartiles, there was no age group in which the rate of residual disease was $< 20\%$ (figure 3).

Patients with RD had a higher volume of tissue excised, but there was no significant association (average value 73.5 vs. 82.5; 95% CI -0.8 [-31.6 ; 12.6] ; $p = 0.4$) (Figure 4).

A greater pathological size of the tumor (in mm) was associated with RD (average value 15 mm vs. 14; 95% CI -2.1 [-7.3 ; -0.3] ; $p < 0.05$) (figure 5).

2. Why re-excision was performed? Table 2, 3 and 4

We studied why patients underwent re-excisions in order to determine if the reason was predictive of residual disease (Table 2). 20% of patients underwent re-excision because the surgeon identified a suspected lesion on the RM or estimated that the palpable tumor was macroscopically too close to the RM. 73% were in the no RD group and 27% were in the RD group. 15% of patients underwent re-excision because of the radiography of the specimen;

37% were in the no RD group and 63% were in the RD group. 35% patients underwent re-excisions because the pathologist assessed that a RM was close or positive during the intraoperative assessment of margin involvement; 67% were in the no RD group and 33% were in the RD group. 18% patients underwent re-excision surgery following the findings of a positive RM upon histological examination of the surgical specimen removed during the partial mastectomy; 45% were in the no RD group and 55% were in the RD group. In total, if the indication of re-excision is surgeon's palpation or intraoperative margin assessment by the pathologist, less than 50% of patients has RD on re-excision specimen; whereas intraoperative imaging exam and histological final report were associated with residual disease ($p<0.01$).

Positive margins according to the Society of surgical Oncology/American Society for Therapeutic Radiology and Oncology guidelines are significantly associated with residual disease ($p<0.01$). However, we found 25 false negatives (24%) and 29 false positives (39%) (Table 2).

A total of 46% of patients underwent intraoperative gross assessment, 62% of patients with margin involved had no RD on re-excision specimen; plus, 46% of patients with no margin involved had RD on re-excision specimen. This was not statistically significant ($p=0,8$) (Table 3).

A total of 19% patients underwent a second operation excision. We found that 40% of these patients underwent intraoperative gross assessment at the time of BCT. In all cases, the intraoperative gross assessment concluded that there was no margin involved. Among them, 86% appear to have RD on the second operation re-excision specimen. Whereas, 71% of patient who didn't undergo gross assessment had no RD on re-excision specimen, and only 29% of them had RD ($p<0.01$) (Table 4).

3. Number of margins involved and location of positive margin Table 5&6

We studied the association between the location of positive margin and the presence or absence of residual disease on the re-excision specimen. We found that a superior, a medial or lateral margin are significantly associated with RD, whereas inferior and posterior margin are not associated with RD ($p<0.01$).

We found out that the presence of more than 2 margins involved was significantly associated with RD ($p<0.01$).

4. Cumulative length of all positive margins: Table 7

We noticed a significant association between the cumulative length of all positive margins > 5 mm and the occurrence of RD ($p<0.01$).

5. RD score evaluation: Figure 6 to Figure 9

In our population, according to the RD score, 53% of patients belonged to the low risk group, 41% to the moderate risk group, and 2% to the high-risk group. Among the patients in the low risk group, 31% had RD. Among patients in the moderate risk group, 55% had RD. Finally, 75% patients in the high-risk group had RD. Moderate and high-risk groups are significantly associated with RD ($p<0.01$). The sensitivity of the RD score in this study was 60%, the specificity was 65%.

In the low risk group, 31% of patients had a RD, 69% patients had no RD. Among patients with RD, 57% had invasive carcinoma alone, 10% had DCIS alone and 7% had DCIS and invasive carcinoma associated. There were more patients with invasive carcinoma alone in the RD group, but it was not significant ($p=0.11$).

In the moderate risk group, 55% of patients had a RD, and 45% had no RD. Among patients with RD, 26% had invasive carcinoma alone, 57% had DCIS alone and 14% had DCIS and invasive carcinoma associated. There were more patients with DCIS alone in the RD group, it was significant ($p<0.01$).

In the high-risk group, 1 patient had no RD and 3 patients had RD. All patients had DCIS alone.

6. Margin index evaluation: Table 9

We tested the margin index in our study. 43% of patients had a margin index > 5. Among them, 79% had no residual disease, and 21% had a residual disease. 44% had a margin index ≤ 5 . Among them, 38% had no residual disease and 62% had residual disease. The presence of a margin index > 5 is significantly associated with the absence of residual disease on the re-excision specimen ($p<0.01$).

The sensitivity of the margin index in this study was 71%, the specificity was 67%.

The average margin index was not significantly higher in the no RD group compared to the RD group (52 vs. 24; 95% CI 1.7 [-4.7; 60.5]; $p=0.09$).

E. DISCUSSION

Positive margins on final report have been reported in 20% to 40% of cases in literature (45% in our study).^{21,14} Although there are number of techniques that have been described to try to reduce the positive margin rate, there remains an “epidemic” of re-excisions, causing ones to wonder whether re-excision of all positive margins is truly necessary.²⁶

1. Clinical, radiological, histological features

We found that 55% of patients with positive margin at the time of the initial lumpectomy had residual disease in the re-excision specimen. This is in keeping with a number of other studies that have reported residual disease in 30% to 77% of patients.^{27,28,29,25,30,31,32,33,34,35,36}

Younger patient age was found to be predictive of residual disease in several other studies.^{33,6,37} This can be explained by the fact that there is a tendency to remove less tissue surrounding the tumor in young women compared with older women to maintain better cosmesis. This tendency for more limited resection in younger women is influenced both by the patient’s request and by the surgeon’s attempt to achieve an improved cosmetic result in this age group.³⁸ In addition, younger age is associated with increased breast density. Increased density renders mammography a less sensitive tool for cancer detection³⁹. However, younger age is not a universal finding.^{29,36,40} Alrahbi et al.⁴⁰ and Cellini et al.³⁰ found that residual disease tended to occur more frequently in younger patients, but this did not reach statistical significance in their studies ($p=0.06$ and $p=0.09$, respectively). While we found higher rates of residual disease associated with younger age, we could not identify an age range in which the risk of residual disease was $< 20\%$.

The discrepancy between the RTS and the PTS is reported to be associated with a larger rate of positive RM following partial mastectomy, because of the underestimation of tumor size from imaging.⁴¹ In our study, we noticed that the underestimation, but also the overestimation of the tumor size by radiologists is significantly associated with the presence of RD.

Some authors have found an association between larger tumors^{25,32,33,42,43} and/or an EIC^{12,6,40,44,45} and residual disease. PTS was found to be significantly associated with the presence of RD in univariate analysis, but not in multivariate analysis in several studies investigating risk factors of RD.⁴⁶ In our study, a greater pathological size of the tumor (in mm) was associated with the presence of RD. Though, we did not perform multivariate analysis.

We also found EIC to be correlated with the finding of residual cancer. According to Jimenez et al, EIC in invasive breast carcinomas is associated with increased risk of recurrence in patients treated with conservative surgery and radiotherapy.⁴⁷

We found association between RD and multifocality, which also have been demonstrated.^{27,48} In Saarela et al. study,⁴³ multifocality was the most important predictive factor of residual disease in re-excision specimens (found in 20.6% of cases). Others, however, have found that multifocality is not associated with a higher rate of residual disease.^{44,48}

In our study, the cumulative length of all positive margins was a predictive factor of RD. We also found an association between the number of positive margins (>2) and the rate of residual disease. Other authors found that the extent of margin involvement, ie focal vs. extensive, is predictive of residual disease.²⁵ This, however, might be subjective, and often depends on how the specimen was sliced for histopathological analysis.

Only high-grade DCIS is associated with RD: this can be explained by the fact that intermediate grade DCIS diagnosis is characterized by its low inter-pathologists' reproducibility, and some low grade DCIS may have been classified as intermediate grades. Our results suggest that the presence of comedonecrosis, whether associated with high grade or intermediate grade DCIS, is significantly associated with RD. This result show that comedonecrosis is a more relevant factor compared to DCIS grading.

Gurdal et al²⁹ found that lymph node status predicted residual disease and lymphovascular did not; whereas other studies found the opposite, that lymphovascular invasion predicted residual disease, and lymph node status did not.^{36,40} In our study, neither of these factors predicted residual disease. Several authors concluded the same.^{27,25,34,35,49}

Some of the risk factors that we report here have not previously been identified. In our knowledge, this is the first description of a significant association between the presence of DCIS in CNB and the occurrence of RD in réexcision specimen. According to Barbalaco Neto et al, there is direct relationship between EIC in the surgical specimen when the core biopsy shows 45% or more of the DCI or microinvasive in the material examined.⁵⁰ In Dillon MF et al. article, the rate of compromised margins increased progressively as the core biopsy DCIS component increased until a rate of 75% was reached in patients with DCIS only on core biopsy.⁵¹ In patients with a DCIS component on core biopsy, the presence of necrosis (P=0.002), solid type architecture (P=0.008), high grade DCIS (P=0.007), calcification (P=0.003), and the relative proportion of DCIS present (P<0.001) were associated with compromised margins on univariate analysis. On multivariate analysis, the proportion of DCIS was an independent predictor of compromised margins. The presence and relative proportion of DCIS on core biopsy provides important information as to whether patients are

at risk of compromised margins. Documentation of these parameters may assist patient selection for breast-conserving surgery or identify patients who may benefit from wider margins at the time of initial operation. However, the retrospective nature of our study reveals a clear lack of standardization in the histological final report, since we noticed that this important element was sometimes not clearly mentioned.

In our study, there was no significant association between the volume of tissue excised and the occurrence of RD in re-excision specimen. We could not study other features such as the weight of tissue excised, because too many patients had missing data on the pathology report. A prospective study may be necessary to examine properly the correlation between the weight of tissue excised and the presence of RD.

Although some found that palpable tumors were more likely to have residual disease (either for invasive or intraductal cancer),⁴⁸ we did not find this to be the case like other authors.²⁵ Some studies found that receptor status⁴⁸ or HER2 status⁵² positivity predicted residual disease, and others, including our study, found that it had no impact.^{29,44}

Like some other authors, we did not find an association between residual disease and histologic subtype;²⁹ others, however, found a higher rate of residual disease in patients with invasive lobular carcinoma.^{42,48}

In fact, several authors found no factors to be significantly associated with residual disease.^{31,34,49} The heterogeneity of findings across various studies suggests that there are no consistent predictors of residual disease in patients with positive or close margins.

2. RD score

According to Mimouni *et al.*, the RD score identifies patients at high risk of RD, and all patients with a score of 7 had RD.⁵³ They concluded that revision surgery is essential for the therapeutic management of these patients. In our study, the RD score has reasonable specificity but low sensitivity. It did not enable to identify a high-risk population in our study, because a very small proportion of patients were in this group. Most of patients were classified in low and intermediate risk groups. However, we think that the proportion of patients with RD in the low risk group do not allow the score to be applied in influence clinical practice to advocate the use of radiotherapy without revision surgery in patients at low risk of RD.

In the low risk group, 57% of patients with RD had invasive carcinoma alone, 10% had DCIS alone and 7% had DCIS and invasive carcinoma associated. The RD score is not a reliable

tool for prediction of RD after breast conserving surgery with close margins, especially in patients with DCIS only or with invasive carcinoma only. However, when DCIS and invasive carcinoma are associated, the RD score may enable to identify low risk patients. Since 20% of invasive carcinomas are associated with DCIS, the score may reduce the number of repeat surgical procedures required for these patients, despite the presence of close RM.

The size of our cohort is too small to enable the score to be applied to general population. Further studies are needed to test this score in larger cohorts and confirm or infirm its validity in independent populations, especially in patients with DCIS and invasive carcinoma associated. Such studies would enable the exploration of other potential risk factors of RD, such as lobular histology, the absence of hormone receptors, the expression of HER2 and the molecular classification. The incorporation of additional features would strengthen the score and facilitate the identification of patients at very low risk of RD.

3. Margin index

In our study, we managed to prove that a margin index > 5 was significantly associated with RD. In Margenthaler *et al.* publication, the risk of residual disease for a margin index > 5 was only 3.2%.²⁴ The sensitivity of the margin index in their study was 85%, the specificity was 73% and the area under the ROC was 0.88. This predictive index was tested recently in two independent cohorts.^{54,55} However, neither study found that margin index was significantly associated with RD in their population. Another study demonstrated that average margin index was significantly higher for patients without residual disease compared with patients with RD. This association was found only for patients with invasive cancer. The study concluded that margin index is not a reliable tool for prediction of RD after partial BCT with close margins in patients with DCIS only.⁵⁶ In our study, we did not find such an association because patients with DCIS only were included as well.

Another model was proposed in 2009.⁵⁷ This model is based on three variables: the ratio between the size of the surgical specimen and the tumor, the distance of carcinoma extension into surrounding tissue, and the amount of carcinoma within 3 mm of the margin. Patients were divided into three risks groups of RD: low (6%), intermediate (27%) or high (43%). However, like the margin index, this predictive model is no longer applicable considering the recommendations for revision surgery for positive RMs, which state that the distance between the tumor and the RM is no longer an indication for revision surgery.

4. Why and when re excision was performed

Several intraoperative margin assessment strategies are available to reduce the need for re-excision. Our results suggest that gross assessment is not reliable for predicting RD. In addition, there is no less RD noted within re-excision specimens collected at the time of second operation in those who had undergone gross assessment. In the literature, mixed results have been reported. Balch *et al.* reported a 25% re-excision rate despite utilization of gross margin assessment.⁵⁸ Another study demonstrated no reduction in the need for a second operation for re-excision.⁵⁴ Less residual disease was noted, however, within re-excision specimens collected at the time of second operation in those who had undergone gross assessment with subsequent appropriate intraoperative margin re-excision. Fleming *et al* demonstrated that gross margin evaluation with appropriate intraoperative re-excision decreased the need for a second operation to 9.1% from 21.4%.⁵⁹ Such heterogeneity can be attributed to the methodology employed, varying from study to study. Our results suggest that pathologists cannot fully evaluate the full margin anyway intraoperatively. The decision of re-excision must rely on other factors, such as the specimen intraoperative imaging. Other techniques such as frozen sections and cavity shave margins are not used in our institution. Frozen section analysis consists on either excising tissue circumferentially from the lumpectomy specimen or excising tissue from each of the 6 margins of the lumpectomy cavity and submitting these specimens for intraoperative frozen section analysis. A recent review of the literature reported a decrease in re-excision rates from 26% to 4% with this technique.⁶⁰ Another intraoperative technique used to reduce the number of positive margins is cavity shaving. This technique uses removal of additional circumferential or selected tissue margins after re-excision of the original specimen. The number of cavity shave margins can vary from 1 (specific margin) to 6 (circumferential). Recently, a randomized controlled study showed that cavity shaving reduces the rate of positive margins and the rate of re-excision by up to 50%.⁶¹ Taking the shaved cavity margin at the time of lumpectomy, especially when there is DCIS on core biopsy, would solve the issue of inaccurate orientation of the lumpectomy specimen because each side of the lumpectomy would have a corresponding shave cavity margin. The lumpectomy specimen would no longer need to be multicolor inked by the pathologist because the re-excisions would represent the true margins. Taking shave cavity margin may also permit examination of fewer sections of the lumpectomy specimen, especially with larger specimen.^{62,63} Debate remains, however, on the overall benefit of cavity shaving. In fact, it can make difficult to assess the final width of the lesion and difficult to measure the final margin width. In addition, cavity shaving often result in excess tissue removal, which may affect cosmesis.⁶⁴ Furthermore, when surgeons know that re-excisions

will be taken as final margins, they may be less precise in orienting the lumpectomy specimen, which could increase the chance of disagreement between re-excision specimen and lumpectomy status in a retrospective cohort. A prospective study would be more ideal.

Moreover, we found a significant correlation between positive margins assessed by intraoperative specimen imaging and the presence of residual disease in re-excision specimen. Some investigators have suggested the use of specimen radiograph to guide intraoperative re-excision.⁶⁵ In non-palpable lesions, a radiograph of the specimen is the current reference tool allowing the surgeon to ensure that the lesion has been excised. However, there is no consensus concerning the radiological margin to consider obtaining a histologically clear margin. In a retrospective study, C. Rua et al. found a correlation between the histological and radiological sizes of the lesion for invasive carcinoma, but not for DCIS.⁶⁶ However, despite a 10mm threshold, radiography did not permit satisfactory evaluation of the status of the histological margins, especially for DCIS, for which the surgical revision rate remains higher than for invasive carcinoma. They concluded that elements other than the radiological margin need to be considered to improve management.

5. Number of margins involved and location of positive margins

In our study, we choose to consider the anterior and posterior margins because we didn't know for sure if the surgeon thought he was at skin and/or pectoralis muscle, respectively. We found that resection of inferior and posterior margins was less likely to yield further disease; the rate of residual disease was significantly lower compared to re-excisions performed for positive margins in other locations.

In current practice, surgeons perform targeted re-excisions in only the involved margins. In our study, 35% of positive margins had no RD on the corresponding re-excision specimen. In Rong Tang et al. study⁶⁷, they found that when an individual margin was involved by the tumor, the corresponding shaved cavity margin was negative 65% of the time, which is higher than most prior studies, which found that when RM were positive, shaved cavity margin were negative between 19.8 and 49.5% of the time.^{68,69,70,71} The study also demonstrated the poor accuracy of lumpectomy margins in predicting residual disease. Several factors were proposed to explain it: tumor characteristics, specimen disorientation, limitations of pathology sampling, technical factors, segmental spread and multifocality of certain breasts cancers. Studies have shown that with DCIS “skip lesions” (an area of DCIS with interval normal breast tissue) may occur, particularly in low-grade DCIS.^{72,73} The problem of “skip lesion” may also apply to invasive ductal cancers with an EIC or satellite invasive tumor nodules.

Inaccurate postsurgical orientation may be another cause of poor concordance between lumpectomy margins and residual disease: when Molina *et al.* looked at 122 oriented lumpectomy specimens, they found that the overall disorientation rate was 31.1%.⁷⁴ This factor likely accounts for some of the margin inaccuracy in our study: 35% positive margins had no RD on the corresponding re-excision specimen, whereas RD was seen in 25% of re-excision specimen with negative margin on the corresponding lumpectomy specimen. One study suggested that intra-operative specimen inking by surgeon and pathologist together can improve the accuracy of directed re-excision and reduce the need for re-excision.⁷⁵

Positive margins with no RD in re-excision specimen may also be related to technical issues. Specimen handling and compressing, especially at the time of radiography, can change margin orientation. Firm tumor masses within soft fatty tissue can move closer to the surface being compressed.^{76,68} Compression also distort the initial shape of a lumpectomy specimen. For example, the medial and lateral margins on a cube-shaped lumpectomy could become part of the superior surface after craniocaudal compression. Moreover, during specimen inking, ink could seep into tears in the specimen and lead to falsely positive margin readings.⁶⁸

6. Limitations

Our study has some limitations. A small number of patients were included. Factors such as lobular histology, triple negative status (HR negative and HER2 negative) and the overexpression of HER2 protein were present in only small proportion proportions of our patients, making it difficult to search for associations with RD. Data were collected retrospectively from only one center; histological analysis was not standardized.

We did not analyze other factors such as the menopausal status, the family history of breast cancer, and the number of cancerous ducts close to the RM.⁷⁷ We did not analyze the association between the interval to re-excision and the rate of residual disease; some studies postulated that a longer interval to re-excision is associated with a lower residual disease rate, especially for invasive disease.^{78,79} This might be caused by post-surgical inflammation. However, we should not conclude that an infinite time period to re-excision is wise; data suggest that positive margins results in higher locoregional recurrence rates⁹ and therefore, timely re-excision is appropriate.

We cannot report locoregional recurrence in our cohort. A prospective study might be necessary to study the association between residual disease and higher locoregional recurrence rates.^{33,44,80} Some studies have in the contrary determined that residual disease is not correlated with locoregional recurrence, if the final margin was negative.^{6,81}

F. CONCLUSION

Among multiple factors associated with RD found in this study, the presence of DCIS in CNB is interesting. The identification of DCIS in conjunction with invasive cancer on CNB is important. In one hand the absence of DCIS in an CNB sample excludes the possibility of eventually identifying EIC in the lumpectomy specimen. In the other hand, knowledge of DCIS in CNBs with invasive carcinoma may be helpful for surgeons in planning gross resection margins at lumpectomy. Moreover, it would be useful to define a standardized way to assess the presence or the absence of DCIS in CNBs during histological analysis. The pathologist may systematically use immunohistochemistry to assess the presence of DCIS on CNBs, to increase the predictive value of these factors. A prospective study is needed to validate this correlation. Moreover, we found that the use of specimen radiography to guide intra-operative re-excision can be interesting. A consensus about the radiological margin to consider obtaining a histologically clear margin, and new techniques, such as tomosynthesis, should be developed. The determinants of residual disease after a positive or close margin continue to be uncertain, with most of the studies, including our, not able to clearly identify a factor or a score that consistently predicts the presence of residual disease. Our conclusion adds to the recommendation that positive margin should be re-excised. However, a multidisciplinary approach and institutional guidelines may help reducing positive margins rates and re-excisions rates.

Disclosures

The authors report no proprietary or commercial interest in any product mentioned or concept discussed in this article.

Author contributions

Study conception and design: Sahli M, Flores M

Acquisition of data: Sahli M

Analysis and interpretation of data: Sahli M, Flores M

Drafting of manuscript: Sahli M

Critical revision: Flores M, Fritel X, Nadeau C, Isambert N, Goujon JM, Flores N.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the support of the statistical staff.

G. REFERENCES

1. Houvenaeghel, G. *et al.* Margin status in invasive breast cancer. *Bull. Cancer (Paris)* **95**, 1161–1170 (2008).
2. Clarke, M. *et al.* Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* **366**, 2087–2106 (2005).
3. Arriagada, R., Lê, M. G., Rochard, F. & Contesso, G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **14**, 1558–1564 (1996).
4. Veronesi, U. *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1227–1232 (2002).
5. Fisher, B. *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1233–1241 (2002).
6. Smitt, M. C., Nowels, K., Carlson, R. W. & Jeffrey, S. S. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **57**, 979–985 (2003).
7. Tartter, P. I. *et al.* Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer. *Am. J. Surg.* **179**, 81–85 (2000).
8. Ramanah, R., Pivot, X., Sautiere, J.-L., Maillet, R. & Riethmuller, D. Predictors of re-excision for positive or close margins in breast-conservation therapy for pT1 tumors. *Am. J. Surg.* **195**, 770–774 (2008).
9. Houssami, N., Macaskill, P., Marinovich, M. L. & Morrow, M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 717–730 (2014).
10. Houssami, N. *et al.* Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **46**, 3219–3232 (2010).

11. Silverstein, M. J. *et al.* The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N. Engl. J. Med.* **340**, 1455–1461 (1999).
12. Wazer, D. E. *et al.* Factors determining outcome for breast-conserving irradiation with margin-directed dose escalation to the tumor bed. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **40**, 851–858 (1998).
13. Cancers du sein - Recommandations et outils d'aide à la pratique. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-du-sein>.
14. McCahill, L. E. *et al.* Variability in reexcision following breast conservation surgery. *JAMA* **307**, 467–475 (2012).
15. Buchholz, T. A. *et al.* Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **32**, 1502–1506 (2014).
16. Ekatah, G. E. *et al.* Margin width and local recurrence after breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **43**, 2029–2035 (2017).
17. Morrow, M. *et al.* Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract. Radiat. Oncol.* **6**, 287–295 (2016).
18. Hunt, K. K., Smith, B. D. & Mittendorf, E. A. The controversy regarding margin width in breast cancer: enough is enough. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 701–703 (2014).
19. Landercasper, J. *et al.* Toolbox to Reduce Lumpectomy Reoperations and Improve Cosmetic Outcome in Breast Cancer Patients: The American Society of Breast Surgeons Consensus Conference. *Ann. Surg. Oncol.* **22**, 3174–3183 (2015).

20. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet Lond. Engl.* **355**, 1757–1770 (2000).
21. Wilke, L. G. *et al.* Repeat surgery after breast conservation for the treatment of stage 0 to II breast carcinoma: a report from the National Cancer Data Base, 2004-2010. *JAMA Surg.* **149**, 1296–1305 (2014).
22. Houvenaeghel, G. *et al.* Margin status in invasive breast cancer. *Bull. Cancer (Paris)* **95**, 1161–1170 (2008).
23. Schnitt, S. J. *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* **74**, 1746–1751 (1994).
24. Margenthaler, J. A., Gao, F. & Klimberg, V. S. Margin index: a new method for prediction of residual disease after breast-conserving surgery. *Ann. Surg. Oncol.* **17**, 2696–2701 (2010).
25. Mimouni, M. *et al.* Reexcision for positive margins in breast cancer: A predictive score of residual disease. *Surg. Oncol.* **24**, 129–135 (2015).
26. Cody, H. S. & Van Zee, K. J. Reexcision--The Other Breast Cancer Epidemic. *N. Engl. J. Med.* **373**, 568–569 (2015).
27. Sabel, M. S. *et al.* Residual disease after re-excision lumpectomy for close margins. *J. Surg. Oncol.* **99**, 99–103 (2009).
28. Gusic, L. *et al.* Margin Width Is Not Predictive of Residual Disease on Re-excision in Breast-Conserving Therapy. *J. Surg. Oncol.* **109**, (2014).
29. Gurdal, S. O. *et al.* Positive or close margins in breast conserving surgery: is re-excision always necessary? *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **38**, 399–406 (2012).
30. Cellini, C. *et al.* Factors associated with residual breast cancer after re-excision for close or positive margins. *Ann. Surg. Oncol.* **11**, 915–920 (2004).

31. Merrill, A. L. *et al.* Implications of New Lumpectomy Margin Guidelines for Breast-Conserving Surgery: Changes in Reexcision Rates and Predicted Rates of Residual Tumor. *Ann. Surg. Oncol.* **23**, 729–734 (2016).
32. Montoya, D. *et al.* Positive margins following breast cancer tumorectomy. Can we predict the occurrence of residual disease? *Tumori* **100**, 420–425 (2014).
33. Swanson, G. P., Ryneerson, K. & Symmonds, R. Significance of margins of excision on breast cancer recurrence. *Am. J. Clin. Oncol.* **25**, 438–441 (2002).
34. Ooi, C. W. L., Serpell, J. W. & Rodger, A. Tumour involvement of the re-excision specimen following clear local excision of breast cancer with positive margins. *ANZ J. Surg.* **73**, 979–982 (2003).
35. Kollias, J. *et al.* Clinical and radiological predictors of complete excision in breast-conserving surgery for primary breast cancer. *Aust. N. Z. J. Surg.* **68**, 702–706 (1998).
36. Atalay, C. & Irkkan, C. Predictive factors for residual disease in re-excision specimens after breast-conserving surgery. *Breast J.* **18**, 339–344 (2012).
37. Joste, M. *et al.* Non-menopausal Status, High Nuclear Grade, Tumor Size >30 mm and Positive Resection Margins Are Predictors of Residual Tumor After Lumpectomy for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Anticancer Res.* **35**, 3471–3477 (2015).
38. Gentilini, O. D., Cardoso, M.-J. & Poortmans, P. Less is more. Breast conservation might be even better than mastectomy in early breast cancer patients. *The Breast* **35**, 32–33 (2017).
39. Checka, C. M., Chun, J. E., Schnabel, F. R., Lee, J. & Toth, H. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am. J. Roentgenol.* **198**, W292–295 (2012).
40. Alrahbi, S. *et al.* Extent of margin involvement, lymphovascular invasion, and extensive intraductal component predict for residual disease after wide local excision for breast cancer. *Clin. Breast Cancer* **15**, 219–226 (2015).

41. Meier-Meitingner, M. *et al.* Accuracy of radiological tumour size assessment and the risk for re-excision in a cohort of primary breast cancer patients. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **38**, 44–51 (2012).
42. Rath, M. G. *et al.* Predictors of Residual Tumor in Breast-Conserving Therapy. *Ann. Surg. Oncol.* **22**, 451–458 (2015).
43. Saarela, A. O., Paloneva, T. K., Rissanen, T. J. & Kiviniemi, H. O. Determinants of positive histologic margins and residual tumor after lumpectomy for early breast cancer: a prospective study with special reference to touch preparation cytology. *J. Surg. Oncol.* **66**, 248–253 (1997).
44. Bodilsen, A. *et al.* The Influence of Repeat Surgery and Residual Disease on Recurrence After Breast-Conserving Surgery: A Danish Breast Cancer Cooperative Group Study. *Ann. Surg. Oncol.* **22 Suppl 3**, S476-485 (2015).
45. Cheng, L. *et al.* Relationship between the size and margin status of ductal carcinoma in situ of the breast and residual disease. *J. Natl. Cancer Inst.* **89**, 1356–1360 (1997).
46. Rodriguez, N., Diaz, L. K. & Wiley, E. L. Predictors of residual disease in repeat excisions for lumpectomies with margins less than 0.1 cm. *Clin. Breast Cancer* **6**, 169–172 (2005).
47. Jimenez, R. E., Bongers, S., Bouwman, D., Segel, M. & Visscher, D. W. Clinicopathologic significance of ductal carcinoma in situ in breast core needle biopsies with invasive cancer. *Am. J. Surg. Pathol.* **24**, 123–128 (2000).
48. Pleijhuis, R. G. *et al.* A validated web-based nomogram for predicting positive surgical margins following breast-conserving surgery as a preoperative tool for clinical decision-making. *Breast Edinb. Scotl.* **22**, 773–779 (2013).
49. Garvey, E. M. *et al.* Rates of residual disease with close but negative margins in breast cancer surgery. *Breast Edinb. Scotl.* **24**, 413–417 (2015).
50. Barbalaco Neto, G., Rossetti, C., Fonseca, F. L., Valenti, V. E. & de Abreu, L. C. Ductal carcinoma in situ in core needle biopsies and its association with extensive in situ component in the surgical specimen. *Int. Arch. Med.* **5**, 19 (2012).

51. Dillon, M. F. *et al.* Needle core biopsy characteristics identify patients at risk of compromised margins in breast conservation surgery. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* **21**, 39–45 (2008).
52. Jia, H. *et al.* HER-2 positive breast cancer is associated with an increased risk of positive cavity margins after initial lumpectomy. *World J. Surg. Oncol.* **12**, (2014).
53. Mimouni, M. *et al.* Reexcision for positive margins in breast cancer: A predictive score of residual disease. *Surg. Oncol.* **24**, 129–135 (2015).
54. Bolger, J. C., Solon, J. G., Power, C. & Hill, A. D. K. Analysis of margin index as a method for predicting residual disease after breast-conserving surgery in a European cancer center. *Ann. Surg. Oncol.* **19**, 207–211 (2012).
55. Edwards, C., Gao, F., Freedman, G. M., Margenthaler, J. A. & Fisher, C. Margin index: a useful tool for the breast surgeon? *J. Surg. Res.* **190**, 164–169 (2014).
56. Fisher, C. S., Klimberg, V. S., Khan, S., Gao, F. & Margenthaler, J. A. Margin index is not a reliable tool for predicting residual disease after breast-conserving surgery for DCIS. *Ann. Surg. Oncol.* **18**, 3155–3159 (2011).
57. Caughran, J. L. *et al.* Optimal use of re-excision in patients diagnosed with early-stage breast cancer by excisional biopsy treated with breast-conserving therapy. *Ann. Surg. Oncol.* **16**, 3020–3027 (2009).
58. Balch, G. C., Mithani, S. K., Simpson, J. F. & Kelley, M. C. Accuracy of intraoperative gross examination of surgical margin status in women undergoing partial mastectomy for breast malignancy. *Am. Surg.* **71**, 22–27; discussion 27–28 (2005).
59. Fleming, F. J. *et al.* Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **30**, 233–237 (2004).
60. Esbona, K., Li, Z. & Wilke, L. G. Intraoperative imprint cytology and frozen section pathology for margin assessment in breast conservation surgery: a systematic review. *Ann. Surg. Oncol.* **19**, 3236–3245 (2012).

61. Chagpar, A. B. *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**, 503–510 (2015).
62. Carter, D. Margins of 'lumpectomy' for breast cancer. *Hum. Pathol.* **17**, 330–332 (1986).
63. Guidi, A. J., Connolly, J. L., Harris, J. R. & Schnitt, S. J. The relationship between shaved margin and inked margin status in breast excision specimens. *Cancer* **79**, 1568–1573 (1997).
64. Moo, T.-A. *et al.* Impact of margin assessment method on positive margin rate and total volume excised. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 86–92 (2014).
65. Silverstein, M. J. *et al.* Special report: Consensus conference III. Image-detected breast cancer: state-of-the-art diagnosis and treatment. *J. Am. Coll. Surg.* **209**, 504–520 (2009).
66. Rua, C., Lebas, P., Michenet, P. & Ouldamer, L. Evaluation of lumpectomy surgical specimen radiographs in subclinical, in situ and invasive breast cancer, and factors predicting positive margins. *Diagn. Interv. Imaging* **93**, 871–877 (2012).
67. Tang, R. *et al.* Lumpectomy specimen margins are not reliable in predicting residual disease in breast conserving surgery. *Am. J. Surg.* **210**, 93–98 (2015).
68. Cao, D. *et al.* Separate cavity margin sampling at the time of initial breast lumpectomy significantly reduces the need for reexcisions. *Am. J. Surg. Pathol.* **29**, 1625–1632 (2005).
69. Keskek, M. *et al.* Factors predisposing to cavity margin positivity following conservation surgery for breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* **30**, 1058–1064 (2004).
70. Patel, R. R. *et al.* The effect of simultaneous peripheral excision in breast conservation upon margin status. *Ann. Surg. Oncol.* **17**, 2933–2939 (2010).
71. Huston, T. L., Pigalarga, R., Osborne, M. P. & Tousimis, E. The influence of additional surgical margins on the total specimen volume excised and the reoperative rate after breast-conserving surgery. *Am. J. Surg.* **192**, 509–512 (2006).
72. Ratanawichitrasin, A. *et al.* Predicting the likelihood of residual disease in women treated for ductal carcinoma in situ. *J. Am. Coll. Surg.* **188**, 17–21 (1999).

73. Jenkinson, A. D. *et al.* Does intraductal breast cancer spread in a segmental distribution? An analysis of residual tumour burden following segmental mastectomy using tumour bed biopsies. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **27**, 21–25 (2001).
74. Molina, M. A. *et al.* Breast Specimen Orientation. *Ann. Surg. Oncol.* **16**, 285–288 (2009).
75. Singh, M., Singh, G., Hogan, K. T., Atkins, K. A. & Schroen, A. T. The effect of intraoperative specimen inking on lumpectomy re-excision rates. *World J. Surg. Oncol.* **8**, 4 (2010).
76. Dooley, W. C. & Parker, J. Understanding the mechanisms creating false positive lumpectomy margins. *Am. J. Surg.* **190**, 606–608 (2005).
77. Wei, S., Kragel, C. P., Zhang, K. & Hameed, O. Factors associated with residual disease after initial breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Hum. Pathol.* **43**, 986–993 (2012).
78. Nasir, N. & Rainsbury, R. M. The timing of surgery affects the detection of residual disease after wide local excision of breast carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **29**, 718–720 (2003).
79. Schouten van der Velden, A. P., Van de Vrande, S. L. B., Boetes, C., Bult, P. & Wobbes, T. Residual disease after re-excision for tumour-positive surgical margins in both ductal carcinoma in situ and invasive carcinoma of the breast: The effect of time. *J. Surg. Oncol.* **96**, 569–574 (2007).
80. Kouzminova, N. B., Aggarwal, S., Aggarwal, A., Allo, M. D. & Lin, A. Y. Impact of initial surgical margins and residual cancer upon re-excision on outcome of patients with localized breast cancer. *Am. J. Surg.* **198**, 771–780 (2009).
81. Vos, E. L. *et al.* Focally positive margins in breast conserving surgery: Predictors, residual disease, and local recurrence. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **43**, 1846–1854 (2017).

H. TABLES AND FIGURES

Table 1: clinical, radiological and histological characteristics of the patients	75
Table 2: why re-excision was performed and margin status on final report	77
Table 3: evaluation of gross assessment	77
Table 4: gross assessment during second operation re-excision.....	77
Table 5: location of positive margin	78
Table 6: positive margins involved in the lumpectomy specimen.....	78
Table 7: cumulative length of all positive margins.....	78
Table 8: prevalence of residual disease in low, moderate and high-risk groups	79
Table 9: margin index	79
Figure 1: flow chart of the study	80
Figure 2: median age at diagnosis	81
Figure 3: proportion of patients with residual disease by age category	81
Figure 4: volume of tissue excised (cm ³).....	82
Figure 5: pathological tumor size (mm).....	82
Figure 6: prevalence of RD in low, moderate and high-risk groups.....	83
Figure 7: proportion of DCIS associated with invasive carcinoma, DCIS alone and invasive carcinoma alone in the low risk group.....	84
Figure 8: proportion of DCIS associated with invasive carcinoma, DCIS alone and invasive carcinoma alone in the moderate risk group	84
Figure 9: proportion of DCIS associated with invasive carcinoma, DCIS alone and invasive carcinoma alone in the high-risk group.....	85

Table 1: clinical, radiological and histological characteristics of the patients

	Total N (%)	No residual disease group (%)	Residual disease group (%)	P value
Age				0.001
≤50	46 (25)	17 (37)	29 (63)	
>50	140 (75)	89 (64)	51 (36)	
Palpable tumor				0,9
Yes	76 (41)	43 (57)	33 (43)	
No	110 (59)	63 (57)	47 (43)	
Multifocal disease				0.0008
Yes	19 (10)	4 (21)	15 (79)	
No	167 (90)	102 (61)	65 (39)	
Radiological tumor size (RTS)				0.022
Identical (+/- 2mm)	76 (41)	53 (70)	23 (30)	
Overestimated	53 (28)	26 (49)	27 (51)	
Underestimated	47 (25)	23 (49)	24 (51)	
DCIS on core biopsy				0.001
Yes	93 (50)	42 (45)	51 (55)	
No	93 (50)	64 (69)	29 (31)	
Histological type				0.19
Ductal	114 (61)	72 (63)	42 (37)	
Lobular	18 (10)	8 (44)	10 (56)	
DCIS	34 (18)	16 (47)	18 (53)	
Mixed other types	20 (11)	10 (50)	10 (50)	
Ellis and Elston grading				0.27
I	47 (25)	31 (66)	16 (34)	
II	65 (35)	35 (54)	30 (46)	
III	39 (21)	24 (62)	15 (38)	
Lymphovascular invasion				0,72
Yes	26 (14)	14 (54)	12 (46)	
No	160 (86)	92 (58)	68 (42)	
Lymph node invasion				0.52
Yes	101 (54)	61 (60)	40 (40)	
No	40 (22)	20 (50)	20 (50)	
Hormone receptor status				0,4
Positive	128 (69)	79 (62)	49 (38)	
Negative	11 (6)	6 (55)	5 (45)	
HER2 amplified	12 (6)	5 (42)	7 (58)	
Extensive intra-ductal component (DCIS>25%)				0.0014
Yes	62 (33)	25 (40)	37 (60)	
No	123 (66)	80 (65)	43 (35)	
High and intermediate DCIS with comedonecrosis				0.0036
Yes	56 (30)	20 (36)	36 (64)	
No	50 (27)	32 (64)	18 (36)	

RTS: Radiological Tumor Size; DCIS: Ductal Carcinoma In Situ; PTS: Pathological Tumor Size; EIC: extensive Intra-Ductal Component

Table 2: why re-excision was performed and margin status on final report

	Total N (%)	No residual disease group (%)	Residual disease group (%)	P value
Why re-excision				0.0065
Surgeon palpation	37 (20)	27 (73)	10 (27)	
Intraoperative imaging exam	27 (15)	10 (37)	17 (63)	
Intraoperative margin assessment	66 (35)	44 (67)	22 (33)	
Histological final report	33 (18)	15 (45)	18 (55)	
Missing data	23 (12)	10 (43)	13 (57)	
Margin status on final report				1.95 x 10⁻⁸
Negative margins	102 (55)	77 (75)	25 (25)	
Positive margins	84 (45)	29 (35)	55 (65)	

Table 3: evaluation of gross assessment

	Total N (%)	No residual disease group (%)	Residual disease group (%)	P value
Gross assessment result during BCT	106 (57)			0.8
Margin involved	58 (55)	36 (62)	22 (38)	
No margin involved	48 (45)	26 (54)	22 (46)	

BCT: Breast Conservation Therapy

Table 4: gross assessment during second operation re-excision

	Total N (%)	No residual disease group (%)	Residual disease group (%)	P value
Second operation re-excision	35 (19)			0.0016
Without gross assessment	21 (60)	15 (71)	6 (29)	
With gross assessment	14 (40)	2 (14)	12 (86)	

Table 5: location of positive margin

	Total N (%)	No residual disease group (%)	Residual disease group (%)	P value
Location of positive margin				0.035
Superior	39 (21)	16 (41)	23 (59)	
Inferior	31 (17)	22 (71)	9 (29)	
Medial	20 (10)	9 (45)	11 (55)	
Lateral	29 (16)	9 (31)	20 (69)	
Anterior	4 (2)	2 (50)	2 (50)	
Posterior	8 (4)	5 (63)	3 (37)	
None or missing data	55 (30)	43 (78)	12 (22)	

Table 6: positive margins involved in the lumpectomy specimen

	Total N (%)	No residual disease group (%)	Residual disease group (%)	P value
>2 positive margins involved				3.75x10⁻⁵
No	169 (91)	102 (60)	67 (40)	
Yes	17 (9)	4 (24)	13 (76)	

Table 7: cumulative length of all positive margins

	Total N (%)	No residual disease group (%)	Residual disease group (%)	P value
Cumulative length of all positive margins >5 mm				0.017
Yes	45 (24)	9 (20)	36 (80)	
No	37 (20)	17 (46)	20 (54)	

Table 8: prevalence of residual disease in low, moderate and high-risk groups

	Total N (%)	No residual disease group (%)	Residual disease group (%)	P value
RD score				0.0011
Low risk	98 (53)	68 (69)	30 (31)	
Moderate risk	77 (41)	35 (45)	42 (55)	
High risk	4 (2)	1 (25)	3 (75)	
Missing data	7 (4)	2 (29)	5 (71)	

Table 9: margin index

	Total N (%)	No residual disease group (%)	Residual disease group (%)	P value
Margin index				5 x 10⁻⁷
>5	80 (43)	63 (79)	17 (21)	
≤5	81 (44)	31 (38)	50 (62)	
Missing data	25 (13)	12 (48)	13 (52)	

Figure 1: flow chart of the study

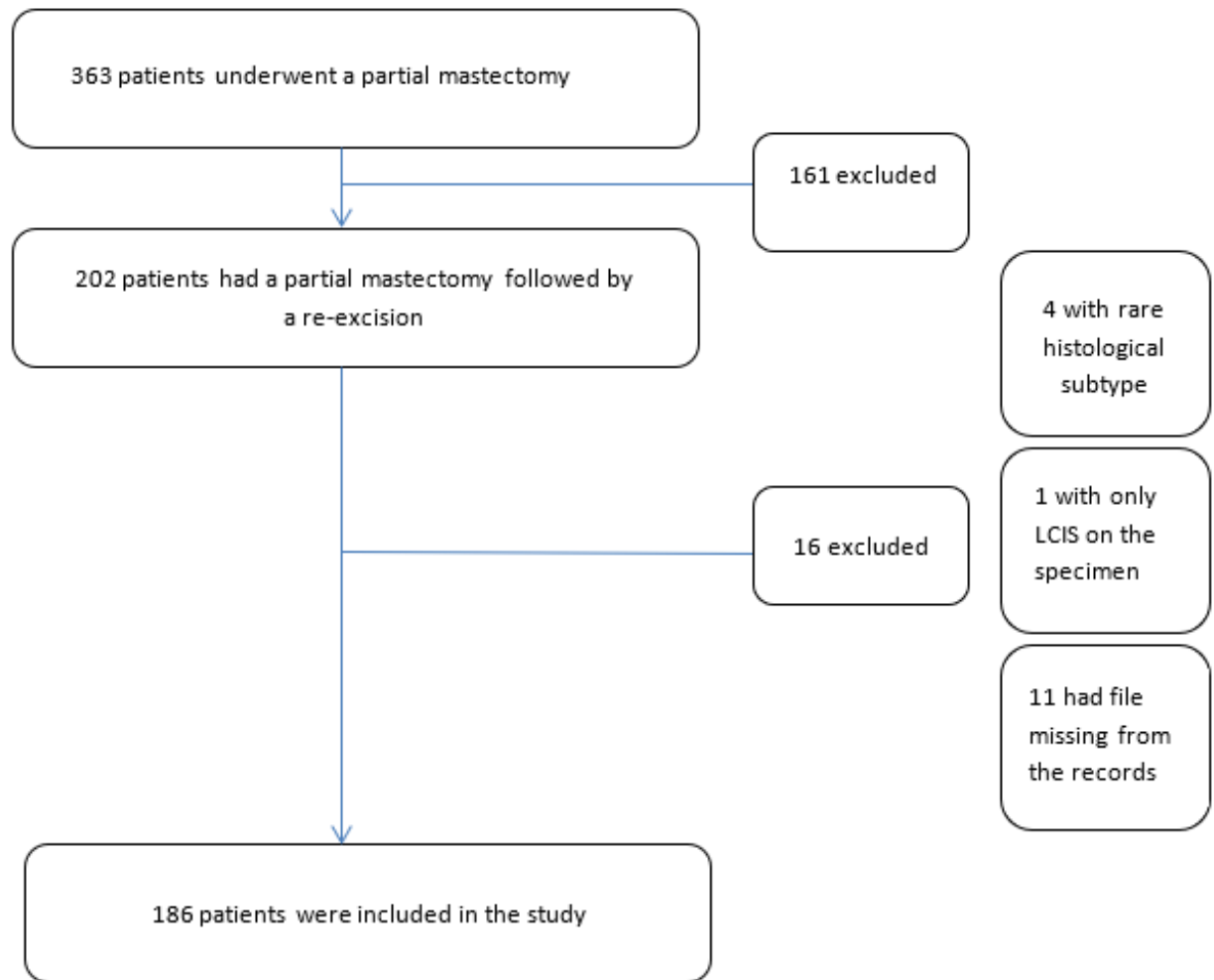


Figure 2: median age at diagnosis

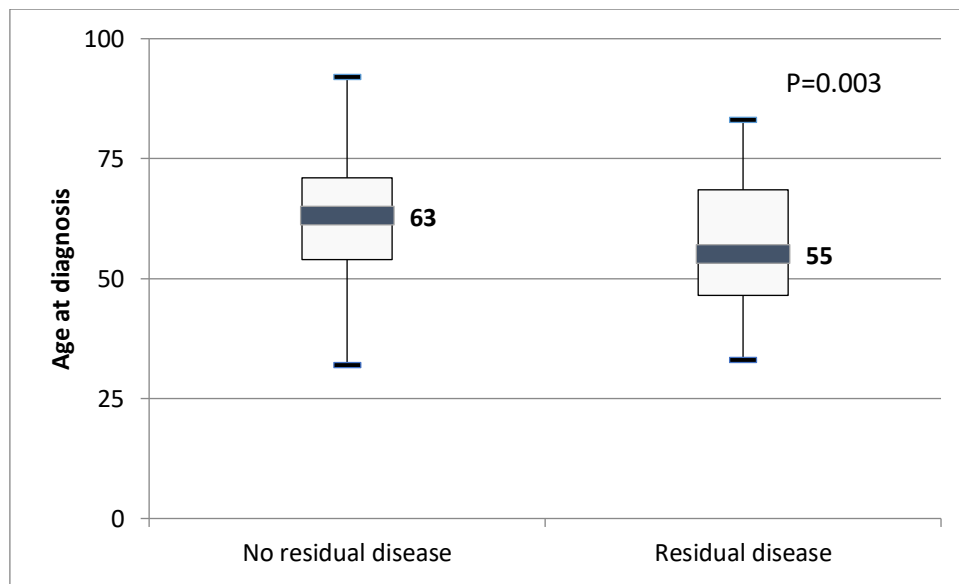


Figure 3: proportion of patients with residual disease by age category

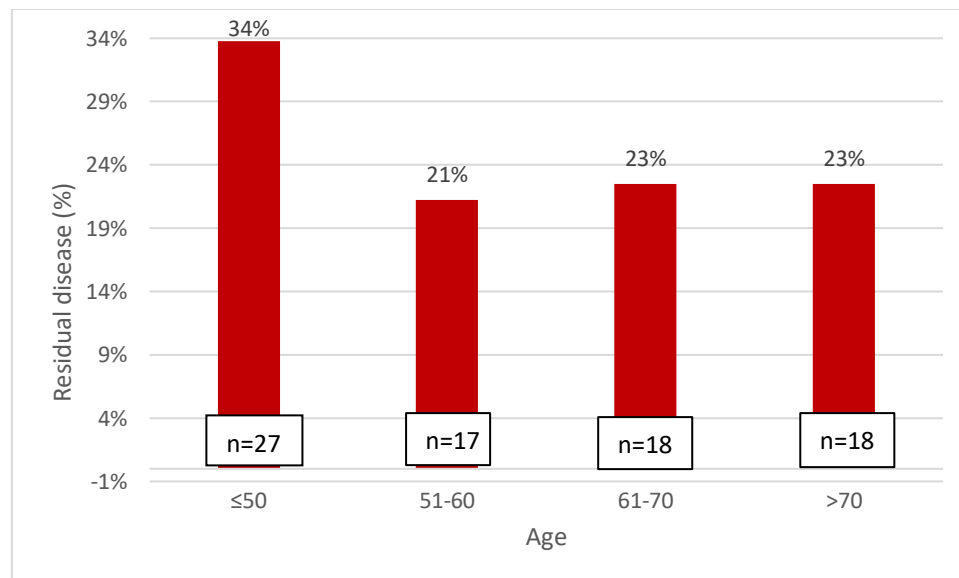


Figure 4: volume of tissue excised (cm³)

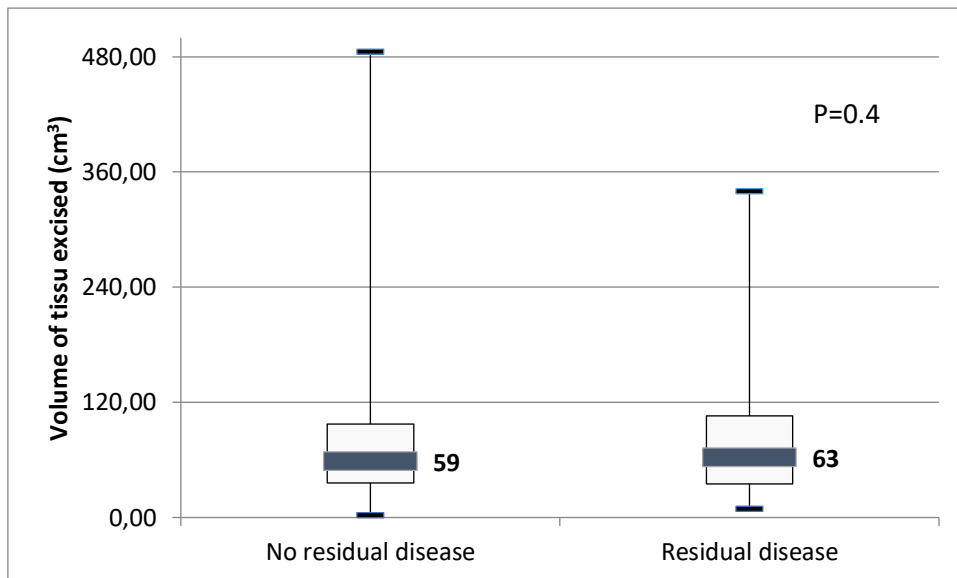


Figure 5: pathological tumor size (mm)

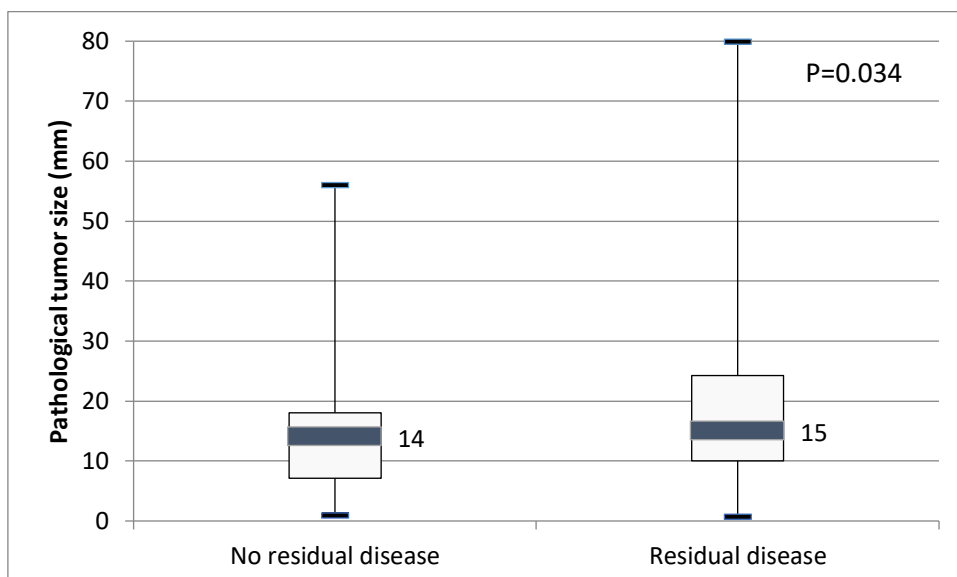


Figure 6: prevalence of RD in low, moderate and high-risk groups

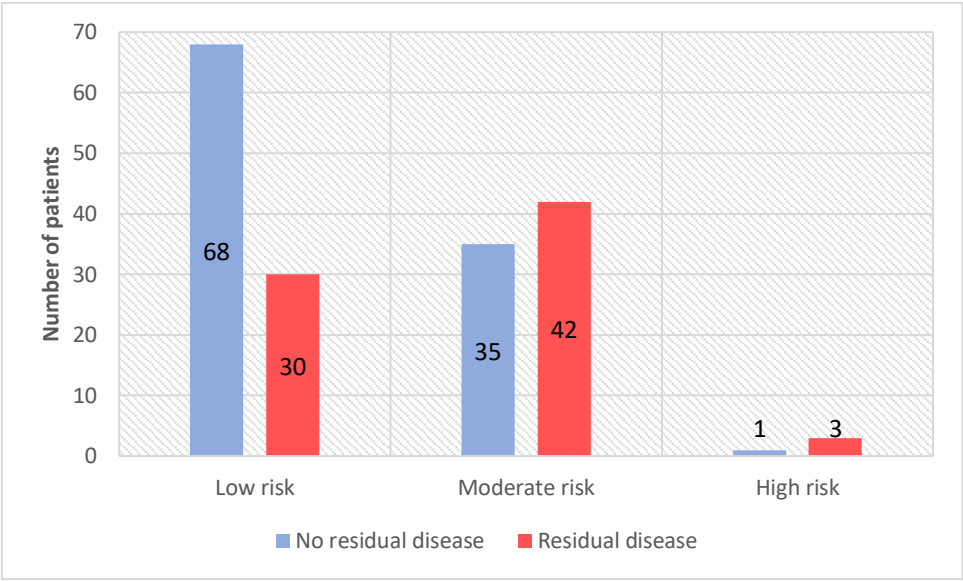


Figure 7: proportion of DCIS associated with invasive carcinoma, DCIS alone and invasive carcinoma alone in the low risk group

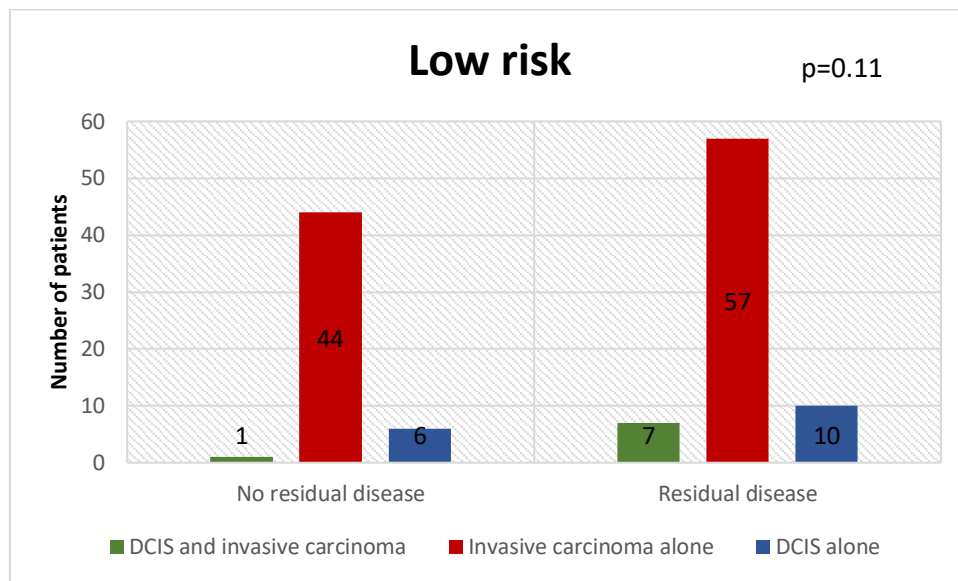


Figure 8: proportion of DCIS associated with invasive carcinoma, DCIS alone and invasive carcinoma alone in the moderate risk group

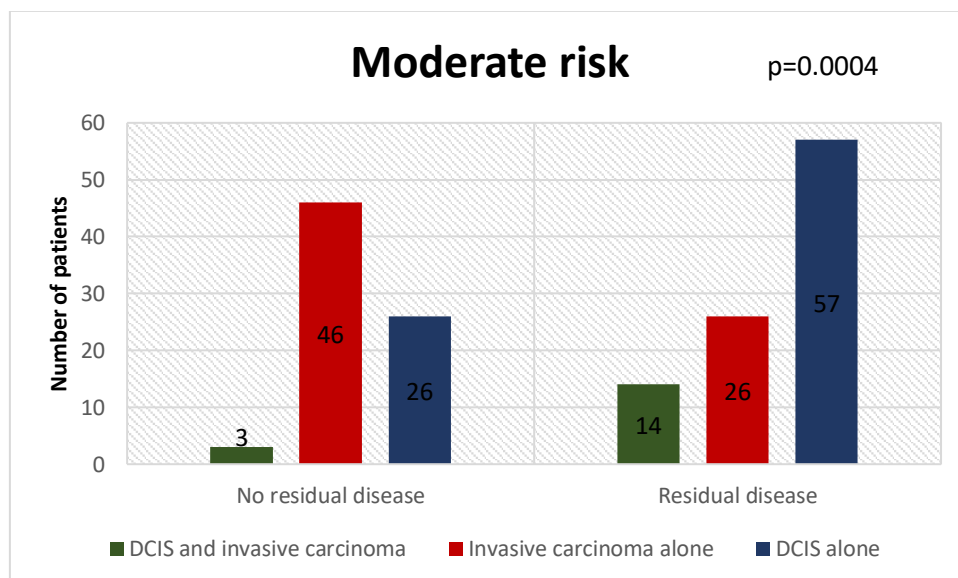
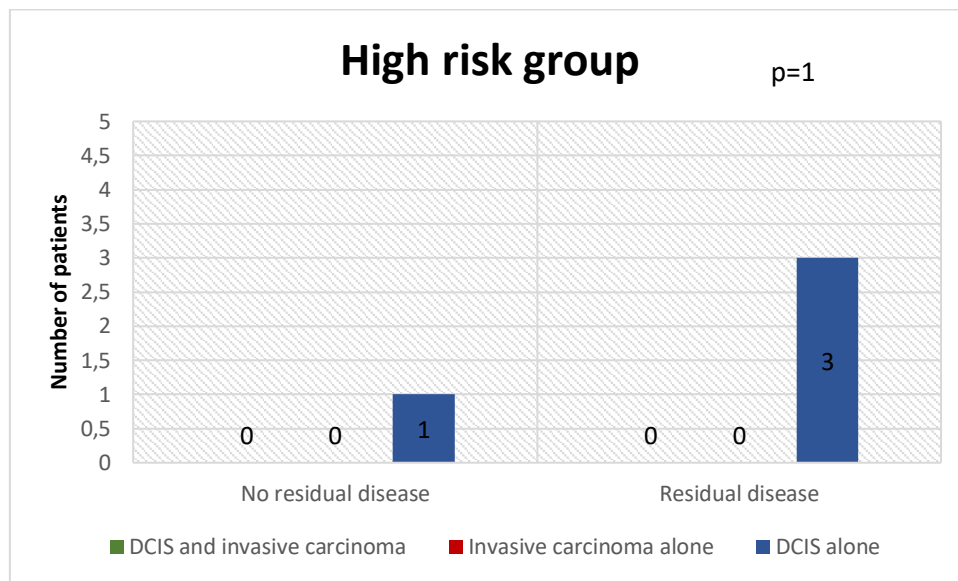


Figure 9: proportion of DCIS associated with invasive carcinoma, DCIS alone and invasive carcinoma alone in the high-risk group



III. CONCLUSION

Dans notre article, nous nous sommes intéressés aux patientes traitées par mastectomie partielle puis réexcision pour cancer du sein. Sur les 186 patientes de notre étude, 57% d'entre elles n'avaient pas de résidu tumoral sur la pièce de réexcision ; 43% présentaient un résidu tumoral. D'après nos résultats, la présence de carcinome canalaire in situ sur la micro-biopsie est associée, de manière significative, à la présence de résidu tumoral. La présence de carcinome in situ associé au carcinome invasif sur micro-biopsie peut s'avérer utile pour le chirurgien, afin de prévoir une tumorectomie avec des marges plus étendues dans certains cas. Il serait intéressant de développer un compte rendu anatomopathologique standardisé pour les micro-biopsies et les tumorectomies, mentionnant le pourcentage de carcinome in situ, afin d'uniformiser les pratiques. Par ailleurs, nous avons trouvé d'autres facteurs corrélés à la présence de résidu tumoral : les patientes âgées de moins de 50 ans, les patients présentant une maladie multifocale, une sur ou sous-estimation de la taille tumorale par les radiologues, une composante intra-canalaire extensive, et la présence de carcinome canalaire in situ de haut grade ou de grade intermédiaire. La présence de plus de deux marges positives sur les tumorectomies est corrélée à la présence d'un résidu tumoral sur la réexcision. La longueur cumulée de l'ensemble des marges positives, lorsqu'elle mesure plus de 5 mm, est également associée à la présence d'un résidu tumoral. Les scores prédictifs testés (RD-score et "margin index"), se sont révélés être peu fiables pour prédire l'absence ou la présence de résidu tumoral. L'examen extemporané macroscopique des marges chirurgicales n'est pas fiable pour prédire l'absence ou la présence de résidu tumoral sur la réexcision. Il existe un intérêt à développer des recommandations pour l'évaluation des marges sur les radiographies de pièces opératoires, ainsi que de nouvelles techniques d'évaluation radiologique des marges, comme la tomosynthèse. Une étude prospective serait utile pour approfondir ces corrélations.

A. RESUME

Facteurs de risques de résidu tumoral sur pièce de réexcision réalisée pour marge proche ou positive après mastectomie partielle.

Introduction : La tumorectomie est l'option thérapeutique chirurgicale de référence dans le cancer du sein. Lorsque la marge chirurgicale est envahie par la tumeur, une réexcision est nécessaire. Cependant, l'analyse histologique des pièces de réexcision montre qu'environ 30 à 70% d'entre elles ne présentent pas de résidu tumoral.²²

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique de Janvier 2009 à Janvier 2017 au centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers. Nous avons cherché à déterminer les facteurs associés à la présence de tumeur résiduelle sur les pièces de réexcision.

Résultats : D'après nos résultats, la présence de carcinome canalaire in situ sur la micro-biopsie est associée, de manière significative, à la présence de résidu tumoral. Nous avons trouvé d'autres facteurs corrélés à la présence de résidu tumoral : les patientes âgées de moins de 50 ans, les patients présentant une maladie multifocale, une sur ou sous-estimation de la taille tumorale par les radiologues, une composante intra-canalaire extensive, et la présence de carcinome canalaire in situ de haut grade ou de grade intermédiaire. La présence de plus de deux marges positives sur les tumorectomies est corrélée à la présence d'un résidu tumoral sur la réexcision. La longueur cumulée de l'ensemble des marges positives, lorsqu'elle mesure plus de 5 mm, est également associée à la présence d'un résidu tumoral. Les scores prédictifs testés dans notre étude (RD-score et "margin index"), ne sont pas fiables pour prédire l'absence ou la présence de résidu tumoral. L'examen extemporané macroscopique des marges chirurgicales n'est pas fiable pour prédire l'absence ou la présence de résidu tumoral sur la réexcision.

Conclusion : Il n'existe pas de facteur fiable pouvant déterminer les patientes qui nécessitent une reprise chirurgicale. Nos résultats s'intègrent aux recommandations actuelles de réaliser une réexcision systématique de toutes les marges latérales envahies par la tumeur. Ces résultats peuvent cependant être utiles pour les chirurgiens afin de prévoir dans certains cas des marges plus importantes au cours des tumorectomies, dans l'objectif de réduire les taux de réexcisions.

Mots clés : Cancer du sein, résidu tumoral, réexcision, tumorectomie, carcinome canalaire in situ, micro-biopsie.

B. SERMENT D'HIPPOCRATE



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé

Facteurs de risques de résidu tumoral sur pièce de réexcision réalisée pour marge proche ou positive après mastectomie partielle.

Introduction : La tumorectomie est l'option thérapeutique chirurgicale de référence dans le cancer du sein. Lorsque la marge chirurgicale est envahie par la tumeur, une réexcision est nécessaire. Cependant, l'analyse histologique des pièces de réexcision montre qu'environ 30 à 70% d'entre elles ne présentent pas de résidu tumoral.²²

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique de Janvier 2009 à Janvier 2017 au centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers. Nous avons cherché à déterminer les facteurs associés à la présence de tumeur résiduelle sur les pièces de réexcision.

Résultats : D'après nos résultats, la présence de carcinome canalaire in situ sur la micro-biopsie est associée, de manière significative, à la présence de résidu tumoral. Nous avons trouvé d'autres facteurs corrélés à la présence de résidu tumoral : les patientes âgées de moins de 50 ans, les patients présentant une maladie multifocale, une sur ou sous-estimation de la taille tumorale par les radiologues, une composante intra-canalaire extensive, et la présence de carcinome canalaire in situ de haut grade ou de grade intermédiaire. La présence de plus de deux marges positives sur les tumorectomies est corrélée à la présence d'un résidu tumoral sur la réexcision. La longueur cumulée de l'ensemble des marges positives, lorsqu'elle mesure plus de 5 mm, est également associée à la présence d'un résidu tumoral. Les scores prédictifs testés dans notre étude (RD-score et "margin index"), ne sont pas fiables pour prédire l'absence ou la présence de résidu tumoral. L'examen extemporané macroscopique des marges chirurgicales n'est pas fiable pour prédire l'absence ou la présence de résidu tumoral sur la réexcision.

Conclusion : Il n'existe pas de facteur fiable pouvant déterminer les patientes qui nécessitent une reprise chirurgicale. Nos résultats s'intègrent aux recommandations actuelles de réaliser une réexcision systématique de toutes les marges latérales envahies par la tumeur. Ces résultats peuvent cependant être utiles pour les chirurgiens afin de prévoir dans certains cas des marges plus importantes au cours des tumorectomies, dans l'objectif de réduire les taux de réexcisions.

Mots clés : Cancer du sein, résidu tumoral, réexcision, tumorectomie, carcinome canalaire in situ, micro-biopsie.