



# Margines chirurgiczny podczas lumpektomii z powodu raka piersi – więcej nie oznacza lepiej

Monica Morrow, MD, Jay R. Harris, MD, Stuart J. Schnitt, MD

New Engl J Med 2012, 367: 79-82.

**Dr Morrow,**  
Memorial Sloan-Kettering Cancer  
Center,  
Nowy Jork,  
Stany Zjednoczone.

**Dr Harris,**  
Dana-Farber Cancer Institute,  
Brigham and Women's Hospital  
i Harvard Medical School,  
Boston,  
Stany Zjednoczone.

**Dr Schnitt,**  
Beth Israel Deaconess  
Medical Center  
i Harvard Medical School,  
Boston,  
Stany Zjednoczone.

**W** 6 prospektywnych randomizowanych badaniach wykazano, że po operacji oszczędzającej pierś, polegającej na usunięciu pierwotnego ogniska nowotworu wraz z marginesem prawidłowej tkanki (lumpektomia), następnie uzupełnionej napromienianiem całej piersi, przeżycie chorych nie różni się od obserwowanego po mastektomii.<sup>1-6</sup> W praktyce klinicznej duże znaczenie ma minimalizowanie częstości nawrotów raka w zakresie piersi (nawrotów miejscowych), których wystąpienie może skutkować skróceniem czasu przeżycia i negatywnie wpływa na jego jakość.<sup>7</sup>

Po ponad 20 latach od przeprowadzenia przytoczonych randomizowanych badań klinicznych kontrowersje nadal budzi zdefiniowanie najwłaściwszego marginesu prawidłowej tkanki (szerokości marginesu chirurgicznego), którą należy usunąć, aby zagrożenie miejscowym nawrotem było minimalne. Stan marginesu chirurgicznego ocenia się po oznaczeniu barwnikiem powierzchni materiału usuniętego podczas lumpektomii i określeniu podczas badania mikroskopowego odległości między komórkami nowotworowymi a zabarwionym obszarem. Margines uznaje się za ujemny, jeśli w zakresie oznaczonego obszaru nie stwierdza się ani jednej komórki nowotworowej, za dodatni zaś, jeśli zostanie znaleziona choćby jedna komórka raka. Szerokość marginesu chirurgicznego to najmniejsza odległość między zabarwioną powierzchnią preparatu a najbliższą zlokalizowaną komórką nowotworową. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród chirurgów i radioterapeutów wykazały, że dla ponad połowy z nich szerokość marginesu chirurgicznego nie jest jednoznaczna.<sup>8,9</sup> Z tego powodu 20-30% chorych poddanych lumpektomii wymaga ponownej operacji (wycięcia łoży po pierwotnym zabiegu), co skutkuje ryzykiem dodatkowych działań niepożądanych i kosztami.<sup>10,11</sup> Blisko połowa reoperacji jest wykonywana u chorych z ujemnym marginesem z intencją uzyskania szerszego marginesu wolnego od komórek nowotworowych, co miałyby w jeszcze większym stopniu zmniejszyć ryzyko miejscowego nawrotu.

Wśród 6 randomizowanych badań oceniających skuteczność chirurgicznego leczenia oszczędzającego pierś połączonego z napromienianiem jedynym, w którym analizowano mikroskopową szerokość marginesu po lumpektomii, było badanie National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-06.<sup>3</sup> Kryteria włączenia do tego badania uwzględniały ujemny margines chirurgiczny, co oznaczało, że na obszarze oznaczonym barwnikiem nie stwierdzano ani jednej komórki nowotworowej. Udział w pozostałych 5 badaniach wymagał doszczętnego makroskopowego usunięcia ogniska nowotworu, nie uwzględniano natomiast stanu marginesu mikroskopowego. W metaanalizie 21 retrospektywnych badań oceniano wpływ szerokości marginesu na ryzyko miejscowego nawrotu u 14 571 chorych na raka piersi. Stwierdzono, że jeśli margines był dodatni, iloraz szans na pojawienie się miejscowego nawrotu wyniósł 2,42

( $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono jednak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania miejscowych nawrotów w zależności od tego, czy szerokość marginesu przekraczała 1, 2 czy 5 mm, przy uwzględnieniu opcji napromieniania z eskalacją dawki lub leczenia hormonalnego.<sup>12</sup>

Trudność w ocenie wpływu niewielkich różnic (rzędu 1 mm) w szerokości marginesu na ryzyko miejscowego nawrotu wynika z braku standaryzacji badania histopatologicznego, a zwłaszcza przestrzegania rygorystycznej oceny marginesów mikroskopowych w różnych pracowniach patomorfologii. Przyczyną braku znamienych różnic w częstości występowania miejscowych nawrotów między chorymi z marginesem o szerokości 1 mm a chorymi z marginesem o szerokości 5 mm<sup>12</sup> trudno jednak doszukiwać się jedynie w odmiennej metodologii oceny preparatów histopatologicznych. Przy ustalaniu najwłaściwszej szerokości marginesu resekcji warto pamiętać, że ujemny margines, niezależnie od szerokości usuniętych tkanek prawidłowych, nie gwarantuje braku przetrwałych, niedoszczętnie usuniętych ognisk raka w obrębie piersi.<sup>13</sup> Sugeruje jedynie, że masa przetrwałego nowotworu jest prawdopodobnie wystarczająco niewielka, by możliwe było osiągnięcie wyleczenia miejscowego po zastosowaniu radioterapii. Nawet wykonanie mastektomii zapewniającej najszerszy margines nie wyklucza ryzyka powstania miejscowego nawrotu, co wskazuje, że masa przetrwałego nowotworu nie jest jedynym czynnikiem warunkującym miejscowe wyleczenie.

Od czasu opublikowania wyników pierwszych randomizowanych badań obserwowane odsetki miejscowych nawrotów po operacji oszczędzającej pierś uległy znacznemu zmniejszeniu. Podczas przeprowadzonego w latach 70. ubiegłego wieku badania NSABP B-06 częstość nawrotów miejscowych w ciągu 20 lat obserwacji wyniosła 14,3%.<sup>3</sup> W prowadzonych w latach 90. XX w. badaniach NSABP częstość nawrotów po operacji oszczędzającej pierś wyniosła natomiast w ciągu 10 lat obserwacji 3,5-6,5%.<sup>14</sup> Na stwierdzoną poprawę wyników mogły wpłynąć postępy w metodach obrazowania piersi i patomorfologicznej ocenie preparatów operacyjnych, uzyskane dane dowodzą jednak, że ryzyko miejscowego nawrotu zależy bardziej od biologii nowotworu i skuteczności leczenia uzupełniającego niż od rzeczywistej szerokości marginesu chirurgicznego.

Leczenie systemowe zmniejszające ryzyko powstania przerzutów odległych redukuje też zagrożenie wystąpieniem miejscowego nawrotu. Podczas badania NSABP B-14 chore na raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych (estrogen receptor, ER) i bez przerzutów do węzłów chłonnych przydzielono losowo do grupy otrzymującej tamoksyfen lub do grupy placebo.

W ciągu 10 lat obserwacji częstość miejscowych nawrotów po operacji oszczędzającej pierś wyniosła 14,7% w grupie placebo oraz jedynie 4,3% w grupie tamoksyfenu.<sup>15</sup> Uczestniczące w badaniu NSABP B-13 chore na raka piersi pozbawione ekspresji ER i bez przerzutów do węzłów chłonnych przydzielono losowo do grupy otrzymującej metotreksat z fluorouracylem lub do grupy nieleczonej uzupełniająco. Stwierdzono zmniejszenie częstości miejscowych nawrotów w ciągu 10 lat obserwacji z 13,4% w grupie nieleczonej do 2,6% w grupie otrzymującej chemioterapię.<sup>16</sup> W obu przytoczonych badaniach zastosowano te same kryteria NSABP określające margines ujemny. Wyniki badań oceniających wpływ dodania trastuzumabu do chemioterapii adiuwantowej u chorych na raka piersi z nadekspresją receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) wykazały, że w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 1,5-2,0 lata, ryzyko miejscowego nawrotu zmniejszyło się o dalsze 40%.<sup>17</sup>

W określaniu ryzyka wystąpienia miejscowego nawrotu raka piersi ważną rolę odgrywają też biologiczne cechy nowotworu. Największe ryzyko, zarówno po leczeniu oszczędzającym pierś, jak i po mastektomii, dotyczy chorych na raka pozbawionego ekspresji receptorów ER, progesteronowych (progesterone receptor, PR) i HER2 (tzw. rak potrójnie receptorowo ujemny).<sup>18-20</sup> W retrospektywnych badaniach nie stwierdzono zwiększenia częstości miejscowych wyleczeń po wykonaniu mastektomii w porównaniu z obserwowaną po lumpektomii skojarzonej z napromienianiem, nawet w podgrupie chorych na najbardziej agresywne nowotwory potrójnie receptorowo ujemne.<sup>21,22</sup> Wpływ biologii nowotworu na powstawanie miejscowych nawrotów wyraźnie wykazano w badaniu oceniającym przydatność skali ryzyka nawrotów wykorzystującej analizę 21-genów (Oncotype DX), pozwalającej przewidzieć progresję miejscową i regionalną.<sup>23</sup> Skalę tę opracowano z intencją przewidywania wystąpienia przerzutów odległych u chorych leczonych tamoksyfenem z powodu raka piersi z ekspresją ER i bez przerzutów do węzłów chłonnych.<sup>24</sup> Mamounas i wsp.<sup>23</sup> stwierdzili, że bez zastosowania leczenia systemowego miejscowa lub regionalna progresja nowotworu występuje u 18,4% chorych z wysoką punktacją w skali nawrotów. Podanie tamoksyfenu jedynie minimalnie zmniejszało częstość nawrotów (do 15,8%). Natomiast skojarzenie tamoksyfenu z chemioterapią, czyli postępowanie najskuteczniej zmniejszające ryzyko wystąpienia przerzutów odległych w grupie chorych z najwyższą punktacją w skali nawrotów, skutkowało ograniczeniem odsetka miejscowych nawrotów do 7,8%. W analizie wieloczynnikowej po uwzględnieniu cech molekularnych nowotworu na podstawie punktacji

w skali nawrotów okazało się, że rodzaj operacji (lumpektomia *vs* mastektomia) nie jest niezależnym czynnikiem przepowiadającym miejscowy nawrót raka piersi.

Wyniki obserwacji prowadzonej za pomocą rezonansu magnetycznego (MR) dostarczają dodatkowych danych sugerujących, że jeśli masa nowotworu została zmniejszona do poziomu, w którym mammografia nie wykazuje podejrzanych ognisk, a margines chirurgiczny jest ujemny, na wynik leczenia wpływają biologiczne cechy nowotworu oraz skuteczność adiuwantowej terapii systemowej. Metaanaliza wykazała, że wykonanie MR piersi skutkowało wykryciem dodatkowych ognisk nowotworu nierozpoznanych w mammografii u 16% chorych na raka piersi (95% przedział ufności 6-34), co było przyczyną radykalizacji lumpektomii lub zastąpienia operacji oszczędzającej mastektomią u większości z nich.<sup>25</sup> Chociaż zastosowanie MR skutkuje zmniejszeniem subklinicznej masy nowotworu u chorych poddawanych operacji oszczędzającej pierś, wyniki badań retrospektywnych nie wykazały w tej grupie redukcji ryzyka miejscowych nawrotów w porównaniu z obserwowanym u kobiet, u których w ramach leczenia oszczędzającego nie wykonywano badania MR.<sup>26,27</sup>

Wyniki badania Z0011 American College of Surgeons Oncology Group również potwierdziły, że współcześnie, przy stosowaniu wielu metod leczenia, minimalizowanie subklinicznej masy przetrwałego nowotworu nie decyduje o zmniejszeniu częstości występowania miejscowych nawrotów.<sup>28</sup> Uczestniczące w tym badaniu chore z przerzutami raka piersi do jednego lub dwóch wartowniczych węzłów chłonnych poddane operacji oszczędzającej, biopsji węzła wartowniczego i napromienianiu całej piersi przydzielono losowo do grupy, w której usuwano węzły chłonne pachowe lub do grupy, w której nie podjęto dodatkowego leczenia chirurgicznego w zakresie dołu pachowego. Wszystkie chore otrzymały leczenie systemowe. W grupie poddanej limfadenektomii pachowej dodatkowe przerzuty w węzłach chłonnych stwierdzono wprawdzie u 27,0% chorych, ale tylko u 0,9% chorych z przerzutem w węzle wartowniczym, u których nie podjęto dodatkowego leczenia chirurgicznego, nawrót regionalny był pierwszą przyczyną progresji nowotworu.

Celem tej dyskusji nie jest kwestionowanie zasadności zapewnienia szerokiego marginesu wolnego od komórek nowotworowych u wszystkich chorych. Prawdopodobieństwo zagrożenia nawrotem z powodu przetrwałego raka piersi zależy od histologicznego typu nowotworu<sup>29</sup> oraz od rozległości zmian w pobliżu marginesu chirurgicznego.<sup>30</sup> U części chorych konieczne jest uzyskanie szerszego marginesu wolnego od nowotworu przez wykonanie ponownej operacji. Dobrym przykładem jest kobieta w wieku poniżej 60 lat z inwazyjnym rakiem przewodowym i znaczną komponentą raka przewodowego

*in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS), u której badanie histopatologiczne materiału usuniętego podczas lumpektomii wykazało liczne ogniska DCIS w odległości poniżej 1 mm od zabarwionego marginesu, widoczne w większości przekrojów preparatu. W takim przypadku przetrwała masa nowotworu najprawdopodobniej stwarza istotne zagrożenie,<sup>31</sup> a poszerzenie marginesu wolnego od nacieku nowotworowego zmniejsza ryzyko powstania miejscowego nawrotu.<sup>32</sup> W takiej sytuacji nie należy natomiast stosować częściowego napromieniania piersi, ponieważ maksymalna dawka podawana nałożę po usunięciu ogniska nowotworu i bezpośrednio otaczające ją tkanki powinna dotyczyć całej piersi.

Podsumowując, dostępne dane nie potwierdzają słuszności poglądu, że szerszy margines wolny od nacieku nowotworu (niekoniecznie margines ujemny) zmniejsza ryzyko powstania miejscowego nawrotu po lumpektomii wykonanej z powodu inwazyjnego raka piersi. Dobrze udokumentowano natomiast wpływ cech biologicznych nowotworu i leczenia systemowego na miejscową wyleczalność. Konieczna jest zatem zmiana poglądów na zależność między szerokością marginesu chirurgicznego a ryzykiem wystąpienia miejscowego nawrotu, która znacząco wpłynie na postępowanie w praktyce klinicznej. Odstąpienie od zasady zachowywania marginesu chirurgicznego wynoszącego u wszystkich chorych 2,5 mm lub o innej ustalonej arbitralnie szerokości powinno istotnie zmniejszyć częstość ponownych operacji powszechnie wykonywanych u chorych z ujemnym marginesem.<sup>10</sup> Nie tylko zmniejszy to koszty leczenia, lecz również poprawi estetyczny wynik operacji oszczędzającej pierś. Od dawna wiadomo bowiem, że usunięcie większej objętości prawidłowej tkanki gruczołu jest głównym czynnikiem pogarszającym wygląd piersi po zabiegu.<sup>33</sup> Wprowadzono pojęcie chirurgii onkoplastycznej mające poprawić wynik estetyczny po rozległym usunięciu prawidłowej tkanki piersi, a uświadomienie sobie, że taka operacja nie jest konieczna, powinno zmniejszyć częstość wykonywania dużych i kosztowniejszych operacji odtwórczych, dotyczących niekiedy obu piersi. Dostępne dane świadczą również, że rutynowe wykorzystywanie tak czułych technologii jak MR, prowadzące do wykrywania niewielkich subklinicznych ognisk nowotworu niedostrzegalnych w mammografii, nie jest konieczne.

Wielu chirurgów odstąpiło od usuwania węzłów chłonnych pachowych u chorych z mikroprzerzutami lub ograniczonymi przerzutami makroskopowymi z uwagi na możliwość wykorzystania wielu innych metod leczenia zapewniających wyleczenie regionalne. Wydaje się więc nielogiczne ograniczanie do minimum chirurgicznego leczenia klinicznych lub subklinicznych zmian w obrębie węzłów chłonnych dołu pachowego, a jednocześnie dążenie do wyeliminowania takich sa-

mych zmian w zakresie piersi przez stosowanie kosztownych metod obrazowania i poszerzenie marginesu chirurgicznego.

Autorzy niniejszego doniesienia proponują, by za standardową definicję właściwego marginesu chirurgicznego przyjąć definicję marginesu ujemnego stosowaną w badaniach NSABP. Subiektywne opisy patomorfologiczne bliskiego marginesowi naciekania przez nowotwór, interpretowane przez chore i lekarzy jako niedoszczętność resekcji, powinno być zastąpione podaniem wyniku pomiaru odległości komórek nowotworowych od zabarwionej powierzchni preparatu. Autorzy zalecają też chirurgom, radioterapeutom i zespołom leczącym chore na raka piersi rezygnację z rutynowego dążenia do uzyskania marginesu szerszego niż margines ujemny. Należy również odstąpić od oceny jakości wyników leczenia na podstawie odsetków ponownych operacji, ponieważ mogłoby to sprzyjać nieuzasadnionemu wykonywaniu rozległych resekcji (poza wieloma innymi problemami).<sup>34</sup> Wydaje się, że siła dotychczasowych dowodów jest wystarczająca dla rozpoczęcia wprowadzania tych zmian już teraz.

Prospektywne randomizowane badania mające na celu ostateczne rozstrzygnięcie omawianych zagadnień wymagają uczestnictwa wyjątkowo dużej liczby chorych i co najmniej 10-letniej obserwacji z uwagi na niewielki odsetek miejscowych nawrotów występujących często w odległym czasie po operacji. Konieczne jest też wy-

rózniczenie i analiza podgrup chorych w zależności od stanu ekspresji ER, PR i HER2. Bardziej praktyczne byłoby zastosowanie standaryzowanej oceny patomorfologicznej marginesu i prospektywne gromadzenie danych dotyczących jego szerokości w trakcie badań dotyczących leczenia adiuwantowego, w wynikach których rutynowo podawane są informacje o wyleczalności miejscowej. Warto byłoby również uzgodnić wspólne stanowisko oparte na dowodach określające, w jakich sytuacjach szerszy margines wolny od nacieku nowotworowego mógłby rzeczywiście skutkować zmniejszeniem częstości występowania miejscowych nawrotów. Modyfikacje zmierzające do bardziej wybiórczego ustalania wskazań do wykonywania ponownych operacji są ważnym krokiem w ograniczaniu zakresu leczenia miejscowego. Są one wprowadzane do postępowania oszczędzającego pierś dzięki lepszemu poznaniu biologii raka piersi oraz udoskonaleniom leczenia systemowego, dokonany w ciągu ostatnich 25 lat.

Formularze dotyczące konfliktów interesów dostarczone przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2012; 367: 79-82. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## PIŚMIENNICTWO

1. Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment *versus* mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 1996;14:1558-64.
2. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992:19-25.
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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* 2002;347:1233-41.
4. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy *versus* breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003;98:697-702.
5. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-50.
6. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, 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* 2002;347:1227-32.
7. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16.
8. Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, Jagsi R, Morrow M. What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates. *Ann Surg Oncol* 2010;17:558-63.
9. Taghian A, Mohiuddin M, Jagsi R, et al. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey. *Ann Surg* 2005;241:629-39.
10. McCahill LE, Single RM, Aiello Bowles EJ, et al. Variability in reexcision following breast conservation surgery. *JAMA* 2012;307:467-75.
11. Morrow M, Jagsi R, Alderman AK, et al. Surgeon recommendations and receipt of mastectomy for treatment of breast cancer. *JAMA* 2009;302:1551-6.
12. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, 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* 2010;46:3219-32.
13. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;56:979-90.
14. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2466-73.
15. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five *versus* more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-42.
16. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14:1982-92.
17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.

18. Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1419-26.
19. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol* 2009;27:4701-8.
20. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2373-8. [Erratum, *J Clin Oncol* 2008;26:3110.]
21. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschênes J, Lesniak D, Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2852-8.
22. Ho AY, Gupta G, King TA, et al. Favorable prognosis in patients with T1a/bN0 triple-negative breast cancers treated with multimodality therapy. *Cancer* 2012 March 5 (Epub ahead of print).
23. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010;28:1677-83.
24. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
25. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3248-58.
26. Hwang N, Schiller DE, Crystal P, Maki E, McCready DR. Magnetic resonance imaging in the planning of initial lumpectomy for invasive breast carcinoma: its effect on ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3000-9.
27. Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, Harris EE, Schnall MD. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol* 2008;26:386-91.
28. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection *vs* no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
29. Holland R, Connolly JL, Gelman R, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990;8:113-8.
30. Vicini FA, Goldstein NS, Pass H, Kestin LL. Use of pathologic factors to assist in establishing adequacy of excision before radiotherapy in patients treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:86-94.
31. Schnitt SJ, Connolly JL, Khettry U, et al. Pathologic findings on re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy. *Cancer* 1987;59:675-81.
32. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78:1921-8.
33. Vicini FA, Eberlein TJ, Connolly JL, et al. The optimal extent of resection for patients with stages I or II breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy. *Ann Surg* 1991;214:200-4.
34. Morrow M, Katz SJ. The challenge of developing quality measures for breast cancer surgery. *JAMA* 2012;307:509-10.