



Revisión de conjunto

Los márgenes de resección en la cirugía conservadora del cáncer de mama

Francisco Javier Medina Fernández^{a,*}, María Dolores Ayllón Terán^a,
 María Sagrario Lombardo Galera^b, Pilar Rioja Torres^a,
 Guillermo Bascuñana Estudillo^a y Sebastián Rufián Peña^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de septiembre de 2012

Aceptado el 21 de febrero de 2013

On-line el 21 de abril de 2013

Palabras clave:

Cáncer de mama

Cirugía conservadora

Márgenes positivos

Reintervención

Tumor residual

Factores predictores

RESUMEN

La cirugía conservadora del cáncer de mama plantea un nuevo problema: la posible afectación tumoral de los márgenes de resección. Esta eventualidad se relaciona de forma negativa con la supervivencia libre de enfermedad. Diversos factores pueden incrementar la probabilidad de que los márgenes estén afectados, en su mayoría relacionados con características del tumor, de las pacientes o de la técnica quirúrgica. En la última década, muchos han sido los estudios que han tratado de identificar factores que puedan predecir la afectación de los márgenes quirúrgicos, aunque en la actualidad, son las nuevas técnicas utilizadas en el estudio de los márgenes y en la localización tumoral las que están propiciando una disminución significativa de las reintervenciones en la cirugía conservadora del cáncer de mama.

© 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Resection margins in conservative breast cancer surgery

A B S T R A C T

Conservative breast cancer surgery is facing a new problem: the potential tumour involvement of resection margins. This eventuality has been closely and negatively associated with disease-free survival. Various factors may influence the likelihood of margins being affected, mostly related to the characteristics of the tumour, patient or surgical technique. In the last decade, many studies have attempted to find predictive factors for margin involvement. However, it is currently the new techniques used in the study of margins and tumour localisation that are significantly reducing reoperations in conservative breast cancer surgery.

© 2012 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Breast cancer

Conservative surgery

Positive margins

Reoperation

Residual tumour

Predictive factors

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mefef.dr@gmail.com (F.J. Medina Fernández).

0009-739X/\$ - see front matter © 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.02.003>

Introducción

Desde sus inicios la cirugía del cáncer de mama ha evolucionado progresivamente hacia técnicas cada día más conservadoras, desde las mastectomías radicales descritas por Halsted a principios del siglo xx hasta las mínimas tumorectomías de la actualidad. No obstante, este progreso ha dado origen a un nuevo problema: la afectación tumoral de los márgenes de resección.

Esta posibilidad, que se valora entre el 20 y el 40% de la cirugía conservadora^{1,2}, propicia la recidiva local³⁻⁵, por lo que en la mayoría de los casos obliga a la reintervención con ampliación de los márgenes de resección. Este hecho se hace más relevante en las enfermas menores de 40 años que presentan una menor tasa de supervivencia libre de enfermedad a los diez años en comparación con las pacientes de mayor edad (34,6 vs 84,4%)⁶. Por el contrario, en las pacientes con márgenes no afectados no se han demostrado diferencias respecto a la recurrencia local en los diferentes grupos de edad⁷. Si bien la importancia de los márgenes libres es indudable, otros factores se han mostrado determinantes en la probabilidad de desarrollar recurrencia local. De estos factores, cabe destacar la terapia sistémica, que parece disminuir la tasa de recurrencia local, así como la biología del tumor, como ocurre en los tumores calificados como «triple negativos» (negativos para receptores de progesterona, estrógenos y HER2) que presentan un riesgo mayor de recurrencia local, independientemente del tratamiento aplicado⁸.

Por otra parte, la influencia de los márgenes de resección cercanos al tumor (definidos en muchos centros como una distancia entre 0 y 2 mm) sobre la recidiva local es un tema controvertido^{5,9,10}. No obstante, la gran mayoría de estudios que han evaluado esta cuestión concluyen que no existe correlación entre la recidiva local y la distancia del tumor al borde de resección, por lo que en la actualidad la presencia de márgenes cercanos no se considera indicación de reintervención. Al respecto, es importante aclarar que un margen negativo, sea cual sea su tamaño, podría no indicar ausencia total de tumor residual en la mama, sino una carga tumoral restante suficientemente baja como para ser controlada mediante radioterapia⁸. Esta aseveración quedó demostrada en un estudio de 1985, en el cual se concluyó que hasta un 43% de las pacientes presentaban algún tipo de foco tumoral satélite más allá de 2 cm del tumor principal, disminuyendo esta cifra hasta un 11-18% en caso de un margen de 3-4 cm¹¹.

A pesar de la indiscutible importancia de los márgenes libres en la progresión de la enfermedad, al menos la mitad de las pacientes reintervenidas no presentarán tumor residual (TR), siendo estas, por tanto, cirugías innecesarias y potencialmente evitables¹². Por ello, en la última década, han sido muchos los estudios encaminados a la búsqueda de factores predictores de MP y TR, coincidiendo en su mayoría en una serie de factores que deberían ser tenidos en cuenta en el diseño de la estrategia quirúrgica. Por otro lado, se están desarrollando diferentes técnicas y protocolos de localización tumoral y de evaluación de los márgenes con la finalidad de disminuir la tasa de MP y TR.

El objetivo de esta revisión es el análisis, basado en la evidencia científica disponible, de aquellos factores biológicos

y técnicos implicados en el objetivo de conseguir márgenes de resección libres y ausencia de tumor residual para una exigente cirugía conservadora del cáncer de mama.

Factores predictores de márgenes positivos en la pieza de resección

Como ya se ha comentado, la afectación de los márgenes de resección ha sido identificada como un importante factor de riesgo de recidiva local³, por lo que, en la mayoría de los centros, la expresión «márgenes afectos» es sinónimo de reintervención con el correspondiente impacto negativo desde el punto de vista estético y económico, además de un retraso en el tratamiento adyuvante, y la consiguiente ansiedad de las pacientes.

A este respecto, una serie de estudios, la mayoría retrospectivos, publicados durante la última década han permitido identificar algunos factores que predicen, de manera independiente, un mayor riesgo de presentar MP. Estos son: pacientes jóvenes (< 45-50 años)¹³⁻¹⁵, tumores grandes (> 20-30 mm)¹⁵⁻²¹, tumores multifocales^{15-17,20,21}, ausencia de diagnóstico preoperatorio de cáncer^{13,17,18,21,22}, microcalcificaciones en la mamografía^{15,16}, localización estereotáctica del tumor²³⁻²⁷, presencia de componente *in situ* (CDIS)^{13,15,18,20,21} e histología lobulillar infiltrante^{13,18-20,22}.

Más recientemente, en 2012, ha sido publicado un estudio prospectivo con 305 pacientes de cáncer de mama no palpable intervenidas mediante cirugía conservadora². Los resultados del mismo, al igual que los trabajos citados anteriormente, apoyan que la presencia de microcalcificaciones, enfermedad multifocal, localización estereotáctica del tumor (vs ecográfica) y presencia de CDIS son factores de riesgo, tanto en el análisis univariante como en el multivariante; la localización estereotáctica *versus* ecográfica presentó una mayor *odds ratio* en el análisis multivariante, probablemente relacionada con que los tumores que solo son visualizados mediante mamografía se muestran de forma más indefinida y difusa, hecho que dificulta su marcaje y su resección.

Otro reciente estudio prospectivo ha tratado de definir factores preoperatorios útiles para evaluar el riesgo de precisar de múltiples intervenciones en comparación con una única intervención tras la tumorectomía²⁸. Los resultados de este estudio, tanto en análisis univariante como multivariante, coinciden con los anteriores en lo que se refiere a las microcalcificaciones y a la histología lobulillar, que aumentarían el riesgo de reoperación por márgenes positivos. Otro hallazgo de este estudio, no descrito previamente, ha sido que el grado 2 en la biopsia preoperatoria (tumor moderadamente diferenciado) aumenta el riesgo de reintervención hasta casi el doble cuando se compara con el grado 1 (tumor bien diferenciado), sin haberse demostrado una diferencia significativa con el grado 3 (tumor pobremente diferenciado), aunque sí lo ha sido en otro estudio²⁹.

Shin et al.³⁰, también en 2012, demostraron que las pacientes con mamas radiológicamente densas (> 75% de tejido fibroglandular) presentaban una tasa de márgenes afectos cuatro veces mayor que aquellas con mamas grasas, probablemente debida a la dificultad para delimitar los límites del tumor, hecho igualmente demostrado por Bani et al.³¹. Este factor de riesgo junto con otros cuatro (CDIS, histología lobulillar, microcalcificaciones y diferencia de medida tumoral

Tabla 1 – Factores predictores de márgenes positivos en la pieza de resección

Autor	Año	Nº de pacientes	Márgenes +	Factores predictores	Nivel de evidencia
Dillon et al. ¹⁸	2006	612	34%	Tamaño tumor > 20 mm Estadio T1 Lobulillar invasivo Componente CDIS extenso Enfermedad multifocal No diagnóstico preoperatorio	2b
Ramanah et al. ²¹	2008	206	41%	Tamaño del CDIS Escisión limitada No diagnóstico preoperatorio Enfermedad multifocal	2b
Bani et al. ³¹	2009	565	21%	Densidad mamográfica (g4) Tamaño tumor > 20 mm Enfermedad multifocal Presencia CDIS	2b
Reedijk et al. ²	2012	305	20%	Localización estereotáxica Presencia CDIS Tamaño tumor > 20 mm Enfermedad multifocal	1b
Shin et al. ³⁰	2012	563	18%	Microcalcificaciones Densidad mamográfica (g4) Presencia CDIS Subtipo lobulillar ≠ RMN/ECO > 5 mm	1b

CDIS: carcinoma ductal *in situ*; ECO: ecografía; g4: grado 4; Márgenes +: positividad de márgenes (%); RMN: resonancia magnética; RMN/ECO: diferencia de medida tumoral entre ecografía y RMN.
Clasificación del nivel de evidencia según *The Oxford 2011 levels of evidence*, Levels of Evidence Working Group, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM).

> 5 mm entre ecografía y RMN), les permitió elaborar un normograma de riesgo que condujo a la detección de hasta el 85% de las pacientes que presentaron MP, herramienta que podría resultar muy útil en la identificación preoperatoria de pacientes con riesgo significativo de presentar MP, permitiendo plantear una estrategia terapéutica más adecuada para lograr márgenes de resección negativos.

Por último, también se ha propuesto que tanto la quimioterapia preoperatoria como la fijación con formol y el tiempo transcurrido desde la extracción de la pieza hasta su análisis anatomopatológico podrían determinar una insuficiente valoración del estado de los bordes y, en consecuencia, una mayor tasa de márgenes positivos debido a la retracción del tejido. El primero de estos factores no ha sido corroborado; así, Soucy et al.³² no encontraron diferencias significativas en la afectación de márgenes en enfermas con y sin quimioterapia preoperatoria. Con relación a los dos restantes, un trabajo que analizó los pesos y volúmenes, así como la distancia entre el margen y el tumor, en 68 piezas, transcurridos diferentes periodos de tiempo, concluyó que no existe tal relación temporal, ni con la fijación en formol³³. No obstante, este último hecho es controvertido, habiéndose publicado estudios que parecen demostrar una reducción del tamaño tumoral tras la fijación en formol³⁴. Además, un trabajo experimental publicado en 2010 en el cual se comparó mediante RMN el efecto del formol en diferentes tejidos concluyó que este aldehído provoca una ligera expansión en el tejido muscular, retracción del tejido graso y aplanamiento de la muestra³⁵. Con estos datos a la vista, se puede concluir al menos que la fijación en formol de la pieza podría, de alguna forma, alterar la medición de los márgenes tumorales, si bien solo futuros estudios permitirán esclarecer la importancia de este hecho.

De forma esquemática, en la [tabla 1](#) pueden consultarse las características y conclusiones fundamentales de los estudios comentados en este apartado.

Factores predictores de existencia de tumor residual en la reintervención

Según nuestra experiencia, hasta el 60% de las enfermas que se reintervienen por MP no muestran TR en el estudio histopatológico definitivo. Este hecho se describe de forma constante en la literatura con porcentajes que rondan el 50% en la mayoría de estudios³⁶, por lo que poder predecir qué pacientes no presentarán cáncer residual en la reintervención resultaría muy beneficioso.

En 1995 se publicó el primer trabajo, en el cual, de forma retrospectiva se estudió la presencia de TR en pacientes que habían sido sometidas previamente a biopsia escisional por cáncer de mama³⁷. Tras revisar 420 pacientes, de las cuales solo un 47% presentaron TR, concluyeron que los factores de riesgo más significativos a este respecto eran: presentación clínica (palpable vs no palpable: 3 vs 11%) y estado de la axila (metastásica vs libre: 14 vs 7%). Por otro lado, Saarela et al.³⁸, tras analizar prospectivamente a 49 pacientes, encontraron que el tamaño tumoral no se relacionaba con la presencia de TR, aunque hallaron relación, como parece lógico, con la multifocalidad, al igual que otros autores³⁹. No obstante, ambos estudios no son comparables, ni por el tamaño de la muestra, ni porque este último solo incluyó a pacientes con tumores no palpables. Asimismo, otro trabajo del 2004 apoya que en tumores ≥ 20 mm con MP existe hasta un 14% más de TR que en tumores más pequeños⁴⁰. En la misma línea, otro

Tabla 2 – Factores predictores de existencia de tumor residual en la reintervención

Autor	Año	Nº de pacientes	Tumor residual +	Factores predictores	Nivel de evidencia
Jardines et al. ³⁷	1995	420	47%	Tamaño tumor > 20 mm Ganglios axilares positivos Tumor palpable	2b
Cellini et al. ⁴⁰	2004	276	63%	Histología lobulillar infiltrante Tamaño tumor > 20 mm Tumor G2 o G3 Margen afecto VS cercano Más de un margen afecto	2b
Kotwall et al. ⁴³	2007	582	30%	Tumor palpable Tumor grande Ganglios axilares positivos	2b
Sabel et al. ³⁹	2009	303	33%	Para CDIS: edad joven Para CI: enfermedad multifocal	2b
Halevy et al. ²⁹	2012	293	38%	Edad < 50 años Ganglios axilares positivos Tamaño tumor ≥ 30 mm Enfermedad multifocal Resección previa sin arpón	2b
Atalay et al. ⁴¹	2012	104	45%	Margen < 1 mm HER2 positivo Volumen tumor/pieza > 70%	2b

CDIS: carcinoma ductal *in situ*; CI: carcinoma infiltrante; G2: tumor moderadamente diferenciado; G3: tumor pobremente diferenciado.
Clasificación del nivel de evidencia según *The Oxford 2011 levels of evidence*, Levels of Evidence Working Group, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM).

estudio prospectivo con 47 pacientes⁴¹ avala este hecho, poniendo el punto de corte del tamaño tumoral en 30 mm, añadiendo además como factor de riesgo la presencia de HER2/Neu +, también descrito para MP⁴², así como una relación entre volumen del tumor y pieza de resección mayor del 70%. En este trabajo⁴¹, otros nueve parámetros fueron estudiados sin que se encontrara significación estadística. Entre ellos destacan: componente intraductal extenso, tumor palpable y metástasis linfáticas axilares.

En 2009, un sorprendente trabajo concluyó, tras analizar retrospectivamente a 303 pacientes, que la tasa de TR no difería entre enfermas con márgenes cercanos y positivos³⁹. Datos, que además de inesperados, se encuentran en discordancia con otro trabajo metodológicamente similar cuyos resultados respaldan la lógica de que a mayor margen, menor tasa de afectación residual⁴³.

En 2012, Halevy et al.²⁹ desarrollaron un score de probabilidad de encontrar TR en la reintervención tras MP basado en seis parámetros que se comportaron como factores de riesgo independientes, concluyendo que, para pacientes con márgenes ≤ 2 mm y un score < 4 la probabilidad de encontrar un foco de cáncer microinvasivo residual (< 2 mm) es del 3,2%, siendo hasta del 10% la posibilidad de encontrar CDIS.

A modo de resumen, en la tabla 2 pueden consultarse los resultados de los principales trabajos citados en el presente apartado.

Influencia de las técnicas de localización tumoral intraoperatoria

Como alternativa a la localización mediante arpón de tumores no palpables, al menos otras tres técnicas han demostrado su utilidad.

Por un lado, la resección guiada mediante ultrasonidos (*intraoperative ultrasound* [IOUS]), basada en la evaluación tumoral antes y durante la cirugía, así como del espécimen resecado, ha demostrado reducir considerablemente la tasa de MP al 3-11%^{23,24,26,27}, respecto del 45-57% que describen algunas series con el uso del arpón, y el 26% conseguido mediante la localización de lesiones ocultas radioguiada (*radioguide occult lesion localization* [ROLL])^{24,44}. Si bien es cierto que los datos de IOUS resultan concluyentes, en defensa del uso del arpón y en discordancia con la mayoría de estudios, un trabajo del 2012 encuentra entre la IOUS y el arpón tasas similares de MP (6,7 vs 6,5%) y reintervenciones (12,5 vs 11%)⁴⁵. No obstante, dado que la ecografía no es la técnica ideal para valorar microcalcificaciones y, por tanto, CDIS, y que solo el 50% de los tumores son visualizados mediante ecografía⁴⁶, su uso no es generalizable. No obstante, a la vista de estos resultados podría resultar de utilidad en centros con disponibilidad y experiencia⁴⁷.

Basada también en ultrasonidos y por tanto con sus mismas desventajas se encuentra la localización asistida por criosonda (*cryoprobe-assisted localization* [CAL]). Esta técnica, utilizada en su origen para el tratamiento de tumores benignos⁴⁸, fue aplicada por primera vez en cáncer de mama por Tafta et al.⁴⁹ en 2003. Su utilidad ha sido demostrada en tumores pequeños y no palpables. Consiste en colocar, guiada mediante ecografía, una criosonda dentro del tumor y congelarlo, convirtiéndolo así en una esfera palpable que sea fácilmente resecable³⁶. Si bien esta técnica no ha demostrado superioridad respecto al arpón en cuanto a la tasa de MP (28 vs 31%; p = 0,691) y reintervenciones (19 vs 21%; p = 0,764)⁵⁰, sí disminuye claramente el tiempo operatorio y el volumen de tejido extirpado, mejorando los resultados estéticos⁵⁰. Además, el procedimiento *per se* produce necrosis tumoral, pudiendo tener por tanto efecto en la ablación de

Tabla 3 – Influencia de las técnicas de localización tumoral intraoperatoria

Autor	Año	Nº de pacientes	Márgenes libres	Reintervención	Duración localización (min)	Nivel de evidencia	
Rampaul et al. ⁵⁷	2004	95	49% ROLL	100%	39%	16	1b
Tafra et al. ⁵⁰	2006	310	51% Arpón	100%	28%	23	1b
			66% CAL	72%	19%	19*	
Medina-Franco et al. ⁵⁵	2008	100	33% Arpón	69%	21%	9	1b
			50% ROLL	89%	6%	17	
Mariscal-Martínez et al. ⁵⁶	2009	134	50% Arpón	62%	10%	23	1b
			49% ROLL	89%	7%	14	
Barentsz et al. ⁴⁵	2012	258	51% Arpón	82%	17%	20	2b
			64% IOUS	93,5%	11%	-	
			54% Arpón	93,5%	12,5%	-	

CAL: localización asistida por criosonda; IOUS: resección guiada mediante ultrasonidos; ROLL: localización de lesiones ocultas radioguiada. Clasificación del nivel de evidencia según *The Oxford 2011 levels of evidence*, Levels of Evidence Working Group, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM).

*Si bien el tiempo de localización resulta mayor, el tiempo global del procedimiento resulta menor en CAL que para el arpón (31 vs 104 min).

márgenes. Tanto es así que, en 2011 fue publicada la primera serie con el uso de esta técnica por vía percutánea para ablación de cánceres < 10 mm. De las 15 pacientes incluidas, el procedimiento demostró necrosis tumoral completa, evaluada mediante RMN y estudio histopatológico en 14 de ellas, pudiendo atribuirse el fracaso en la paciente restante a una incorrecta posición de la sonda⁵¹.

Por otra parte, y basada en medicina nuclear, en 1996 se describió la técnica ROLL como herramienta para la localización de tumores no palpables⁵². Si se compara con el arpón, la ROLL resulta segura, efectiva y menos cruenta⁵³; incluso, según algunos autores, disminuye la tasa de MP (57 vs 26%)⁵⁴ y de reintervenciones^{55,56}. Además, el empleo de la ROLL no aumenta el tiempo operatorio, e incluso disminuye el tiempo de localización tumoral hasta 7 min en algunas series⁵⁵⁻⁵⁷; no obstante, sí parece aumentar los costes respecto al arpón³⁶. Un metaanálisis publicado en 2012 en el que se incluyeron cuatro estudios y 449 pacientes apoya estos resultados⁵⁸.

La tabla 3 muestra un resumen de los principales estudios llevados a cabo comparando ROLL, CAL e IOUS con el arpón.

También en el ámbito de la delimitación tumoral intraoperatoria, aunque más alejadas de una posible estandarización, existen varias técnicas emergentes.

La fabricación de sondas manuales de detección de positrones (*positron emission tomography* [PET]), basadas en la medición del metabolismo celular, ha hecho posible la aparición de esta técnica de demarcación tumoral en tiempo real⁵⁹. Resultados preliminares apoyan su posible utilidad en el cáncer de mama, si bien la falta de especificidad y resolución espacial, la dificultad para delimitar tumores pequeños (< 10 mm) y su alto coste hacen de ella por el momento una técnica aún por desarrollar^{36,60}.

De forma similar, probablemente la técnica en desarrollo más novedosa a este respecto sea el mapeo óptico mediante fluorescencia casiinfrarroja. Fundamentada en la capacidad de emisión de este tipo de luz de determinados fluorocromos, bien uniéndose a receptores tumorales como el VEGF, EGF 2 o

el HER2/neu⁶¹⁻⁶⁴, o bien siendo activados por proteasas tumorales como la catepsina B y D, y la metaloproteinasas de la matriz^{65,66}, esta técnica permitirá la delimitación tumoral así como la evaluación y escisión de tejido tumoral remanente o de nódulos sospechosos⁶⁷. Entre las ventajas que presenta están: ser rápida, segura, inocua, fácil de realizar, relativamente barata y con alta resolución (hasta 10 µm). A pesar de todas estas ventajas, las características propias de la propagación de la luz en los tejidos hacen de la profundidad a la que a menudo se encuentran los tumores de mama un obstáculo a superar. Aun así, esta técnica se perfila como una de las más prometedoras en el futuro de la cirugía conservadora del cáncer de mama³⁶. En la misma línea, otros dispositivos de mapeo fotoacústico aún en investigación podrían demostrar utilidad en los próximos años⁶⁸.

Estudio de los márgenes de resección: cómo, cuándo y dónde

De los métodos utilizados para la evaluación de los márgenes de resección, el más simple de todos se basa en la delimitación tumoral con tinta china y su valoración macroscópica durante la cirugía y microscópica posteriormente por el patólogo. No obstante, las nuevas técnicas de análisis de márgenes tumorales mejoran sobremanera los resultados de la tinta china, razón por la cual esta empieza a considerarse una técnica en desuso.

Parte de estas técnicas son llevadas a cabo por el radiólogo sobre la pieza de resección, bien mediante el uso de ecografía, bien de mamografía. A este respecto, un estudio del 2006 llevado a cabo con 25 muestras concluyó que el uso exclusivamente de ecografía proporcionaba mejores resultados en la valoración de los márgenes que el de mamografía, obteniéndose resultados similares al combinar ambas técnicas. La ecografía sobreestimó el margen en el 58,9% de los casos mientras que la mamografía lo hizo en el 66,7%. Además, la media de la diferencia entre margen mínimo estimado

Tabla 4 – Estudio de los márgenes de resección

Autor	Año	Técnica	Nº de pacientes	Sensibilidad	Especificidad	Reintervención	Nivel de evidencia
Klimberg et al. ⁷⁷	1998	IC	428	96,4%	100%	0%	1b
Cendan et al. ⁷⁵	2005	FSA	97	58%	100%	19%	1b
Tan et al. ⁶⁹	2006	EIO	25	96,7%	-	20%	2b
Olson et al. ⁷³	2007	FSA	290	73%	99,6%	5,5%	1b
Valdes et al. ⁸⁰	2007	IC	61	65,7%	95,5%	23%	2b

EIO: ecografía intraoperatoria; FSA: análisis mediante cortes por congelación; IC: impronta citológica.
Clasificación del nivel de evidencia según *The Oxford 2011 levels of evidence*, Levels of Evidence Working Group, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM).

mediante histología y ecografía fue de 2,1 mm, siendo de 3,8 mm mediante mamografía, con diferencias estadísticamente significativas. De esta forma sus autores concluyen que si el margen tumoral medido mediante ecografía es dos veces el deseado (> 4 mm), la tasa de márgenes adecuados supera el 90% de los casos⁶⁹. A pesar de esto, la mamografía rutinaria por sí misma, en ausencia de cualquier otro método, ha demostrado su utilidad en pacientes con tumores no palpables⁷⁰, disminuyendo la tasa de reintervención del 31 al 20%⁷¹.

Desde un punto de vista histopatológico, con el fin de valorar intraoperatoriamente los márgenes de resección, se dispone de varios métodos de probada eficacia.

El análisis mediante cortes por congelación (*frozen section analysis* [FSA]) es un procedimiento cada vez más popular en la cirugía de mama. Una vez extraída la pieza se congela, se procesa y se analiza microscópicamente (proceso que dura unos 30 min). Presenta una sensibilidad y especificidad entre el 65–78% y el 98–100%, respectivamente³⁶. La relación coste-beneficio de la técnica resulta muy positiva al disminuir el número de reintervenciones^{72,73}, si bien ha de reseñarse que aumenta el tiempo quirúrgico, puede dificultar el análisis histológico definitivo y es poco fiable tanto en tumores menores de 10 mm como en CDIS^{74,75}.

Otra prometedora técnica en este campo es la impronta citológica (*intraoperative touch preparation cytology* [IOTPC]; o simplemente *imprint cytology* [IC]). El fundamento de esta técnica, de la cual se están desarrollando equipos automatizados⁷⁶, se encuentra en la capacidad de adhesión al vidrio de las células cancerosas (que no presenta ni el tejido adiposo ni el glandular). Este método ha demostrado en algunos estudios sensibilidad y especificidad cercanas al 100%^{77,78}, así como capacidad para disminuir la recurrencia local a 5 años al compararla con el FSA (8,2 vs 2,8%)⁷⁹. No obstante, parece ser menos efectiva en los tumores lobulillares⁸⁰, presenta artefactos con el uso del electrobisturí y no permite evaluar multifocalidad ni distancia al margen³⁶.

Comparando ambas técnicas (FSA vs IC) recientemente ha sido publicada una revisión sistemática que concluye la eficacia de ambas en la evaluación de márgenes quirúrgicos y la consecuente disminución de las reintervenciones⁸¹. En este trabajo, no se encontraron grandes diferencias entre ambas técnicas, a excepción del tiempo de ejecución (13 min para IC vs 26 min para FSA). La sensibilidad para el FSA y la IC fue del 83 y 72%, y la especificidad del 95 y 97%, respectivamente. La tasa de reintervención sin el uso de ninguna de ellas se estimó en el 35%, reduciéndose al 11% mediante IC, y al 10% mediante FSA.

La **tabla 4** recoge los aspectos más importantes de los estudios más influyentes a este respecto, si bien, nuevos estudios prospectivos controlados aleatorizados son necesarios para confirmar estos resultados y aclarar el papel que puedan llegar a tener estas técnicas.

Otra cuestión debatida en la evaluación de los márgenes de resección es si estos deben evaluarse en la pieza o en la cavidad quirúrgica. La biopsia rutinaria del margen cavitario resulta tentadora desde el punto de vista oncológico⁸², no obstante, esta actitud no se corresponde con el objetivo de la cirugía conservadora. La relación inversa entre volumen de tejido mamario extirpado y MP ha sido suficientemente probada^{83,84}. Tanto es así, que la infiltración de los márgenes de la cavidad parece correlacionarse mejor con la supervivencia que los de la pieza⁸⁵, por lo que algunos autores concluyen que el resultado de los márgenes de la pieza de resección puede ser obviado si se ha realizado estudio de los márgenes cavitarios⁸⁶. No obstante, dadas las diferentes combinaciones posibles entre MP de pieza y cavidad⁸⁷ y la pobre correlación que se establece entre ambos parámetros⁸⁵, se recomienda cautela a la hora de basar la actitud terapéutica exclusivamente en los márgenes cavitarios hasta la aparición de estudios de seguimiento a largo plazo⁸⁷.

Conclusiones

Los datos disponibles en la actualidad no aportan una fórmula mágica con la cual resolver el problema de los márgenes tumorales positivos y sus consecuencias. No obstante, la evidencia encontrada en la literatura permite concluir que:

- 1) Tumores grandes, multifocales, con microcalcificaciones y CDIS, tipo lobulillar y una edad < 45 años se comportan como factores independientes de riesgo de presentar márgenes positivos y deberían ser tenidos en cuenta a la hora de plantear la estrategia quirúrgica.
- 2) Los datos publicados hasta el momento en torno a factores predictores de encontrar enfermedad residual en una paciente que presentó márgenes positivos no permiten eludir la reintervención en este supuesto.
- 3) La ROLL y la IOUS parecen ser superiores al arpón en cuanto a comodidad para la paciente, tasa de márgenes positivos y reintervenciones, por lo que se perfilan como métodos de localización de elección a corto plazo.
- 4) La valoración intraoperatoria de márgenes mediante ecografía o mamografía, así como mediante las técnicas

histológicas FSA e IC, ha demostrado suficientemente su utilidad al disminuir la tasa de márgenes positivos y reintervenciones. De esta forma, su introducción en un protocolo de cirugía conservadora mejoraría los resultados del procedimiento.

Una vez conocidos estos elementos, la individualización, el sentido común y la prudencia deben primar en la toma de decisiones y en el acto quirúrgico para evitar al máximo las reintervenciones tras cirugía conservadora en cáncer de mama, teniendo además siempre en cuenta que, una vez conseguidos unos márgenes libres, mayores márgenes de resección no significan menor probabilidad de recurrencia local. Los nuevos avances tecnológicos en este campo auguran un prometedor futuro aún por dilucidar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Coopey S, Smith BL, Hanson S, Buckley J, Hughes KS, Gadd M, et al. The safety of multiple re-excisions after lumpectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3797-801.
- Reedijk M, Hodgson N, Gohla G, Boylan C, Goldsmith CH, Foster G, et al. A prospective study of tumor and technical factors associated with positive margins in breast-conservation therapy for nonpalpable malignancy. *Am J Surg*. 2012.
- Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, 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.
- Rubio IT, Marco V. The importance of surgical margins in conservative surgery for breast cancer. *Cir Esp*. 2006;79:3-9.
- Singletery SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg*. 2002;184:383-93.
- Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Differences in outcome for positive margins in a large cohort of breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Acta Oncol*. 2007;46:172-80.
- Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, Chen PY, Pettinga J, Frazier RC, et al. Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:296-306.
- Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer—bigger is not better. *N Engl J Med*. 2012;367:79-82.
- Kunos C, Latson L, Overmoyer B, Silverman P, Shenk R, Kinsella T, et al. Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J*. 2006;12:28-36.
- Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R, Capitanio G, del Bianco P, Marconato R, et al. Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. *Cancer*. 2008;112:1923-31.
- 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.
- Keskek M, Kothari M, Ardehali B, Betambeau N, Nasiri N, Gui GP. Factors predisposing to cavity margin positivity following conservation surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:1058-64.
- Smitt MC, Horst K. Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1040-4.
- Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, Sun P, Lickley HL, McCready DR, et al. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J*. 2006;12:331-7.
- Saadai P, Moezzi M, Menes T. Preoperative and intraoperative predictors of positive margins after breast-conserving surgery: A retrospective review. *Breast Cancer*. 2011;18:221-5.
- Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, Rose A, Mou A, Buchanan M, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2542-9.
- Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA, Kuerer HM, Babiera GV, Singletery SE, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1458-71.
- Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N. A pathologic assessment of adequate margin status in breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:333-9.
- Chagpar AB, Martin IInd RC, Hagedoorn LJ, Chao C, McMasters KM. Lumpectomy margins are affected by tumor size and histologic subtype but not by biopsy technique. *Am J Surg*. 2004;188:399-402.
- Lovrics PJ, Cornacchi SD, Farrokhyar F, Garnett A, Chen V, Franic S, et al. The relationship between surgical factors and margin status after breast-conservation surgery for early stage breast cancer. *Am J Surg*. 2009;197:740-6.
- Ramanah R, Pivot X, Sautiere JL, Maillet R, Riethmuller D. Predictors of re-excision for positive or close margins in breast-conservation therapy for pT1 tumors. *Am J Surg*. 2008;195:770-4.
- Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK. Predictors of re-excision among women undergoing breast-conserving surgery for cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1297-303.
- Moore MM, Whitney LA, Cerilli L, Imbrie JZ, Bunch M, Simpson VB, et al. Intraoperative ultrasound is associated with clear lumpectomy margins for palpable infiltrating ductal breast cancer. *Ann Surg*. 2001;233:761-8.
- Rahusen FD, Bremers AJ, Fabry HF, van Amerongen AH, Boom RP, Meijer S. Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire-guided resection: A randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:994-8.
- Schiller DE, Le LW, Cho BC, Youngson BJ, McCready DR. Factors associated with negative margins of lumpectomy specimen: Potential use in selecting patients for intraoperative radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:833-42.
- Ngo C, Pollet AG, Laperrelle J, Ackerman G, Gomme S, Thibault F, et al. Intraoperative ultrasound localization of nonpalpable breast cancers. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2485-9.
- Bennett IC, Greenslade J, Chiam H. Intraoperative ultrasound-guided excision of nonpalpable breast lesions. *World J Surg*. 2005;29:369-74.
- O'Flynn EA, Currie RJ, Mohammed K, Allen SD, Michell MJ. Pre-operative factors indicating risk of multiple operations

- versus a single operation in women undergoing surgery for screen detected breast cancer. *Breast*. 2012.
29. Halevy A, Lavy R, Pappo I, Davidson T, Gold-Deutch R, Jeroukhimov I, et al. Indication for re-lumpectomy—a useful scoring system in cases of invasive breast cancer. *J Surg Oncol*. 2012;105:376–80.
 30. Shin HC, Han W, Moon HG, Cho N, Moon WK, Park IA, et al. Nomogram for predicting positive resection margins after breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat*. 2012.
 31. Bani MR, Lux MP, Heusinger K, Wenkel E, Magener A, Schulz-Wendtland R, et al. Factors correlating with reexcision after breast-conserving therapy. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:32–7.
 32. Soucy G, Belanger J, Leblanc G, Sideris L, Drolet P, Mitchell A, et al. Surgical margins in breast-conservation operations for invasive carcinoma: Does neoadjuvant chemotherapy have an impact? *J Am Coll Surg*. 2008;206:1116–21.
 33. Krekel NM, van Slooten HJ, Barbe E, de Lange de Klerk ES, Meijer S, van den Tol MP. Is breast specimen shrinkage really a problem in breast-conserving surgery? *J Clin Pathol*. 2012;65:224–7.
 34. Verma VP, Kaur N, Agarwal N, Bhargava SK, Singh UR, Saha S, et al. Intra-operative measurement of tumour size in breast cancer and its comparison with other methods: A prospective study. *Ecancermedicalsecience*. 2008;2:96.
 35. Docquier PL, Paul L, Cartiaux O, Lecouvet F, Dufrane D, Delloye C, et al. Formalin fixation could interfere with the clinical assessment of the tumor-free margin in tumor surgery: Magnetic resonance imaging-based study. *Oncology*. 2010;78:115–24.
 36. Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, Bart J, de Jong JS, van Dam GM. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: Current modalities and future directions. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2717–30.
 37. Jardines L, Fowble B, Schultz D, Mackie J, Buzby G, Torosian M, et al. Factors associated with a positive reexcision after excisional biopsy for invasive breast cancer. *Surgery*. 1995;118:803–9.
 38. Saarela AO, Rissanen TJ, Lahteenmaki KM, Soini Y, Haukipuro K, Kaarela O, et al. Wire-guided excision of non-palpable breast cancer: Determinants and correlations between radiologic and histologic margins and residual disease in re-excisions. *Breast*. 2001;10:28–34.
 39. Sabel MS, Rogers K, Griffith K, Jagsi R, Kleer CG, Diehl KA, et al. Residual disease after re-excision lumpectomy for close margins. *J Surg Oncol*. 2009;99:99–103.
 40. Cellini C, Hollenbeck ST, Christos P, Martins D, Carson J, Kemper S, et al. Factors associated with residual breast cancer after re-excision for close or positive margins. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:915–20.
 41. Atalay C, Irkkan C. Predictive factors for residual disease in re-excision specimens after breast-conserving surgery. *Breast J*. 2012;18:339–44.
 42. Yang H, Jia W, Chen K, Zeng Y, Li S, Jin L, et al. Cavity margins and lumpectomy margins for pathological assessment: Which is superior in breast-conserving surgery? *J Surg Res*. 2012.
 43. Kotwall C, Ranson M, Stiles A, Hamann MS. Relationship between initial margin status for invasive breast cancer and residual carcinoma after re-excision. *Am Surg*. 2007;73:337–43.
 44. Krekel NM, Zonderhuis BM, Stockmann HB, Schreurs WH, van der Veen H, de Lange de Klerk ES, et al. A comparison of three methods for nonpalpable breast cancer excision. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:109–15.
 45. Barentsz MW, van Dalen T, Gobardhan PD, Bongers V, Perre CI, Pijnappel RM, et al. Intraoperative ultrasound guidance for excision of non-palpable invasive breast cancer: A hospital-based series and an overview of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135:209–19.
 46. Klimberg VS. Advances in the diagnosis and excision of breast cancer. *Am Surg*. 2003;69:11–4.
 47. Olsha O, Shemesh D, Carmon M, Sibirsky O, Abu Dalo R, Rivkin L, et al. Resection margins in ultrasound-guided breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:447–52.
 48. Kaufman CS, Bachman B, Littrup PJ, White M, Carolin KA, Freman-Gibb L, et al. Office-based ultrasound-guided cryoablation of breast fibroadenomas. *Am J Surg*. 2002;184:394–400.
 49. Tafra L, Smith SJ, Woodward JE, Fernandez KL, Sawyer KT, Grenko RT. Pilot trial of cryoprobe-assisted breast-conserving surgery for small ultrasound-visible cancers. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1018–24.
 50. Tafra L, Fine R, Whitworth P, Berry M, Woods J, Ekbom G, et al. Prospective randomized study comparing cryo-assisted and needle-wire localization of ultrasound-visible breast tumors. *Am J Surg*. 2006;192:462–70.
 51. Manenti G, Perretta T, Gaspari E, Pistolesse CA, Scarano L, Cossu E, et al. Percutaneous local ablation of unifocal subclinical breast cancer: Clinical experience and preliminary results of cryotherapy. *Eur Radiol*. 2011;21:2344–53.
 52. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg*. 1999;86:522–5.
 53. Hughes JH, Mason MC, Gray RJ, McLaughlin SA, Degnim AC, Fulmer JT, et al. A multi-site validation trial of radioactive seed localization as an alternative to wire localization. *Breast J*. 2008;14:153–7.
 54. Gray RJ, Salud C, Nguyen K, Dauway E, Friedland J, Berman C, et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: Radioactive seed versus wire localization. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:711–5.
 55. Medina-Franco H, Abarca-Perez L, Garcia-Alvarez MN, Ulloa-Gomez JL, Romero-Trejo C, Sepulveda-Mendez J. Radioguided occult lesion localization (ROLL) versus wire-guided lumpectomy for non-palpable breast lesions: A randomized prospective evaluation. *J Surg Oncol*. 2008;97:108–11.
 56. Mariscal Martinez A, Sola M, de Tudela AP, Julian JF, Fraile M, Vizcaya S, et al. Radioguided localization of nonpalpable breast cancer lesions: Randomized comparison with wire localization in patients undergoing conservative surgery and sentinel node biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:1001–9.
 57. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg*. 2004;91:1575–7.
 58. Sajid MS, Parampalli U, Haider Z, Bonomi R. Comparison of radioguided occult lesion localization (ROLL) and wire localization for non-palpable breast cancers: A meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2012;105:852–8.
 59. Gulec SA, Daghighian F, Essner R. PET-Probe: Evaluation of technical performance and clinical utility of a handheld high-energy gamma probe in oncologic surgery. *Ann Surg Oncol*. 2006.
 60. Hall NC, Pivoski SP, Murrey DA, Knopp MV, Martin Jr EW. Combined approach of perioperative 18F-FDG PET/CT imaging and intraoperative 18F-FDG handheld gamma probe detection for tumor localization and verification of complete tumor resection in breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2007;5:143.
 61. Backer MV, Levashova Z, Patel V, Jehning BT, Claffey K, Blankenberg FG, et al. Molecular imaging of VEGF receptors

- in angiogenic vasculature with single-chain VEGF-based probes. *Nat Med.* 2007;13:504-9.
62. Sampath L, Kwon S, Ke S, Wang W, Schiff R, Mawad ME, et al. Dual-labeled trastuzumab-based imaging agent for the detection of human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in breast cancer. *J Nucl Med.* 2007;48:1501-10.
63. Lee SB, Hassan M, Fisher R, Chertov O, Chernomordik V, Kramer-Marek G, et al. Affibody molecules for in vivo characterization of HER2-positive tumors by near-infrared imaging. *Clin Cancer Res.* 2008;14:3840-9.
64. Zielinski R, Hassan M, Lyakhov I, Needle D, Chernomordik V, Garcia-Glaessner A, et al. Affibody-dylight conjugates for in vivo assessment of HER2 expression by near-infrared optical imaging. *PLoS One.* 2012;7:e41016.
65. Bremer C, Ntziachristos V, Weitkamp B, Theilmeyer G, Heindel W, Weissleder R. Optical imaging of spontaneous breast tumors using protease sensing 'smart' optical probes. *Invest Radiol.* 2005;40:321-7.
66. Tung CH, Mahmood U, Bredow S, Weissleder R. In vivo imaging of proteolytic enzyme activity using a novel molecular reporter. *Cancer Res.* 2000;60:4953-8.
67. Madajewski B, Judy B, Mouchli A, Kapoor V, Holt D, Wang MD, et al. Intraoperative near-infrared imaging of surgical wounds after tumor resections can detect residual disease. *Clin Cancer Res.* 2012.
68. Xi L, Grobmyer SR, Wu L, Chen R, Zhou G, Gutwein LG, et al. Evaluation of breast tumor margins in vivo with intraoperative photoacoustic imaging. *Opt Express.* 2012;20:8726-31.
69. Tan KY, Tan SM, Chiang SH, Tan A, Chong CK, Tay KH. Breast specimen ultrasound and mammography in the prediction of tumour-free margins. *ANZ J Surg.* 2006;76:1064-7.
70. Schmachtenberg C, Engelken F, Fischer T, Bick U, Poellinger A, Fallenberg EM. Intraoperative specimen radiography in patients with nonpalpable malignant breast lesions. *RoFo.* 2012;184:635-42.
71. Ciccarelli G, di Virgilio MR, Menna S, Garretti L, Ala A, Giani R, et al. Radiography of the surgical specimen in early stage breast lesions: Diagnostic reliability in the analysis of the resection margins. *Radiol Med.* 2007;112:366-76.
72. Osborn JB, Keeney GL, Jakub JW, Degnim AC, Boughey JC. Cost-effectiveness analysis of routine frozen-section analysis of breast margins compared with reoperation for positive margins. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3204-9.
73. Olson TP, Harter J, Munoz A, Mahvi DM, Breslin T. Frozen section analysis for intraoperative margin assessment during breast-conserving surgery results in low rates of re-excision and local recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2953-60.
74. Riedl O, Fitzal F, Mader N, Dubsy P, Rudas M, Mittlboeck M, et al. Intraoperative frozen section analysis for breast-conserving therapy in 1016 patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:264-70.
75. Gendan JC, Coco D, Copeland IIIrd EM. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of breast cancer lumpectomy-bed margins. *J Am Coll Surg.* 2005;201:194-8.
76. Cortes-Mateos MJ, Martin D, Sandoval S, Ruidiaz ME, Messmer D, Wang-Rodriguez J, et al. Automated microscopy to evaluate surgical specimens via touch prep in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:709-20.
77. Klimberg VS, Westbrook KC, Korourian S. Use of touch preps for diagnosis and evaluation of surgical margins in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:220-6.
78. Bakhshandeh M, Tutuncuoglu SO, Fischer G, Masood S. Use of imprint cytology for assessment of surgical margins in lumpectomy specimens of breast cancer patients. *Diagn Cytopathol.* 2007;35:656-9.
79. Weinberg E, Cox C, Dupont E, White L, Ebert M, Greenberg H, et al. Local recurrence in lumpectomy patients after imprint cytology margin evaluation. *Am J Surg.* 2004;188:349-54.
80. Valdes EK, Boolbol SK, Ali I, Feldman SM, Cohen JM. Intraoperative touch preparation cytology for margin assessment in breast-conservation surgery: Does it work for lobular carcinoma? *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2940-5.
81. Esbona K, Li Z, Wilke LG. Intraoperative imprint cytology and frozen section pathology for margin assessment in breast conservation surgery: A systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3236-45.
82. Malik HZ, George WD, Mallon EA, Harnett AN, Macmillan RD, Purushotham AD. Margin assessment by cavity shaving after breast-conserving surgery: Analysis and follow-up of 543 patients. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:464-9.
83. Huston TL, Pigalarga R, Osborne MP, 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.* 2006;192:509-12.
84. Janes SE, Stankhe M, Singh S, Isgar B. Systematic cavity shaves reduces close margins and re-excision rates in breast conserving surgery. *Breast.* 2006;15:326-30.
85. Hewes JC, Imkampe A, Haji A, Bates T. Importance of routine cavity sampling in breast conservation surgery. *Br J Surg.* 2009;96:47-53.
86. Chen K, Zeng Y, Jia H, Jia W, Yang H, Rao N, et al. Clinical outcomes of breast-conserving surgery in patients using a modified method for cavity margin assessment. *Ann Surg Oncol.* 2012.
87. Zavagno G, Dona M, Orvieto E, Mocellin S, Pasquali S, Goldin E, et al. Separate cavity margins excision as a complement to conservative breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:632-8.