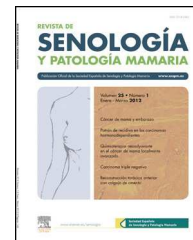




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Factores predictores de la aparición de tumor residual en pacientes reintervenidas tras cirugía conservadora por cáncer de mama



Ana Alicia Tejera Hernández*, Víctor Vega Benítez, María Isabel Gutiérrez Giner, Carlos David Trujillo Flores, Pedro Pérez Correa y Juan Ramón Hernández Hernández

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Sección de Mama y Endocrino, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

Recibido el 15 de diciembre de 2014; aceptado el 31 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 3 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Reintervención;
Tumor residual;
Márgenes positivos;
Factores predictivos

Resumen

Objetivos: Estudiar los factores predictores en la aparición de tumor residual en pacientes reintervenidas tras cirugía conservadora por cáncer de mama.

Materiales y métodos: Durante los años 2012 y 2013 se intervinieron 301 pacientes con cirugía conservadora por cáncer de mama. Se valoraron las 58 reintervenciones por afectación de márgenes de resección y se estudiaron 16 variables relacionadas con la presencia de tumor residual.

Resultados: Se reintervino a un 19% del total de pacientes operadas por cáncer de mama. Al 67% se le realizó ampliación de márgenes, mientras que en el 33% de los casos restantes se optó por la mastectomía. Cuando se realizó ampliación de márgenes solo en un 15% se objetivó tumor residual, mientras que cuando se realizó mastectomía, en un 79% de los casos se objetivó afectación variable de los bordes de resección por carcinoma. En el análisis multivariante solo la presencia de carcinoma in situ en la BAG y la afectación extensa del margen influyeron significativamente en la detección de tumor residual en la pieza quirúrgica tras la reintervención.

Conclusiones: Existe un riesgo elevado de afectación del margen por tumor residual cuando la paciente presenta componente in situ y afectación extensa del borde. Además, el tamaño tumoral, la infiltración axilar y la afectación de más de 2 bordes son variables independientes con relación significativa para la aparición de márgenes afectos, por lo que también deberán ser tenidos en cuenta a la hora de planificar la intervención.

© 2014 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anath15@hotmail.com (A.A. Tejera Hernández).

KEYWORDS

Breast cancer;
Reoperation;
Residual tumour;
Positive margins;
Predictive factors

Predictive factors in the development of residual tumor in patients undergoing reoperation after conservative surgery for breast cancer

Abstract

Objectives: To identify the factors predicting the development of residual tumor in patients undergoing reoperation after conservative surgery for breast cancer.

Materials and methods: A total of 301 patients underwent surgery for breast cancer between 2012 and 2013. We studied 58 reoperations for positive margins and 16 variables related to the presence of residual tumor.

Results: Of the total number of patients who underwent surgery for breast cancer, 19% underwent reoperation because of positive margins. Among these patients, re-excision lumpectomy was performed in 67% and mastectomy in 33%. When re-excision lumpectomy was performed, residual tumor was observed in only 15%. When mastectomy was performed, a varying degree of carcinoma in the resection margins was observed in 79% of the patients. On multivariate analysis, the only factors predictive of residual tumor in the surgical specimen after the second surgery were the presence of in situ carcinoma and extensive margin involvement.

Conclusions: The risk of residual tumor is high in patients with in situ carcinoma and extensive tumoral involvement of the resection margins. Other factors independently related to the occurrence of positive margins were tumoral size, axillary infiltration, and involvement of more than 2 margins. These factors should also be taken into account during surgical planning.

© 2014 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En la cirugía conservadora del cáncer de mama la afectación de los márgenes por tumor residual es el factor pronóstico más importante relacionado con la aparición de recidiva local. Esta afectación conlleva con frecuencia una reintervención, lo que supone un impacto psicológico y físico en las pacientes, afectando indudablemente a su calidad de vida. Si a ello añadimos el hecho no desdeñable de que en la mayoría de los casos tras la nueva intervención no se objetiva tumor residual en la pieza quirúrgica¹⁻³, se pone en evidencia la necesidad de definir aquellos factores que nos permitan predecir en qué casos existe mayor riesgo de afectación de los márgenes quirúrgicos para así planificar mejor la actitud quirúrgica inicial.

La distancia adecuada para considerar negativo un margen o cuándo se debe reintervenir son aún temas controvertidos. En el metaanálisis de Houssami et al.¹ se concluye que el valor pronóstico del estado de los márgenes es relevante para la reducción de la tasa de RL, pero la amplitud para definirlo como negativo no es una variable significativa para la aparición de la misma. La guía de consenso en márgenes de la Sociedad de Cirugía Oncológica y la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica² define un margen positivo como la presencia de carcinoma contactando con la tinta, cuando este está asociado a un aumento de 2 veces la tasa de recurrencia en la mama ipsilateral, no siendo modificado dicho aumento por el uso de terapia sistémica ni el aumento en la dosis de radiación.

Bernet et al.³ ponen de manifiesto que la actitud quirúrgica es diferente en función del momento en que se conozca la afectación del margen; si es intraoperatoria, en la mayoría de los centros se opta por la ampliación quirúrgica, pero si es posoperatoria se realiza una nueva escisión en un 70 a

100% de los casos, y a los que se decide no reintervenir, al 50% se les modifica la pauta de radioterapia, confirmando la variabilidad actual en la actitud ante un margen afecto.

Giménez⁴ resalta que a la hora de plantear un tratamiento conservador es importante tener en cuenta factores clínicos, radiológicos e histopatológicos que pueden incrementar la posibilidad de obtener un margen positivo, y que este conjunto de datos han de valorarse en el contexto de un grupo multidisciplinar que decida el tratamiento más adecuado para cada caso. Una revisión de conjunto⁵ reciente que compara los resultados obtenidos en una serie de estudios concluye que los tumores grandes, multifocales, con microcalcificaciones y carcinoma ductal in situ, tipo histológico 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.

Con estos antecedentes, decidimos estudiar en nuestro medio los factores predictores de detección de tumor residual en pacientes reintervenidas tras cirugía conservadora por cáncer de mama.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo observacional con muestreo consecutivo llevado a cabo durante los años 2012 y 2013 en el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, con 301 pacientes intervenidas por cáncer de mama. Se valoraron las 58 reintervenciones por afectación de márgenes de resección, considerándose borde afecto aquel con una distancia < 1 mm al borde de resección en la pieza.

Se incluyeron en el estudio todas las pacientes reintervenidas por afectación de bordes tras cirugía

conservadora (tumorectomía guiada por isótopos, por arpon, no radioguiada, pacientes con neoadyuvancia) por cáncer de mama, excluyéndose las reintervenciones por complicaciones posoperatorias, dolencia benigna o por otras razones que no fueran la afectación de márgenes. El método quirúrgico utilizado se decidió de acuerdo con las características individuales de cada paciente, utilizándose la ampliación de márgenes o la mastectomía según la circunstancia.

Se establecieron y estudiaron 16 variables: edad, tipo de lesión, cirugía previa realizada, tipo de afectación del margen, focal (foco de carcinoma en el margen < 4 mm) y extensa (> 5 mm de carcinoma afectando el margen)⁶, número de márgenes afectados, presencia de microcalcificaciones, afectación axilar, tamaño de la lesión neoplásica (obtenido en la mamografía previa a la cirugía), tipo histológico, presencia de carcinoma ductal in situ, grado de diferenciación y factores biológicos de la tumoración, así como la afectación por tumor del nuevo borde de resección obtenido en la reintervención.

Entre los factores biológicos se definieron los receptores de estrógeno y progesterona, considerándolos positivos cuando son mayores del 5%, el Ki-67 cuando es mayor al 20%, y el HER2 se definió por cruces en la inmunohistoquímica: más de 3, positivo, uno, negativo, y 2 cruces, indeterminado, realizándose además en estos casos estudio de hibridación in situ para descartar o confirmar la positividad⁶.

Se categorizaron las variables cuantitativas para transformarlas en nominales con 2 grupos homogéneos que fueran más comparables; esto, además, evitó la dispersión de la muestra. En cuanto a la edad, se eligió un punto de corte de 50 años porque está relacionado con la menopausia y las alteraciones hormonales que conlleva; el tamaño mayor de 2 cm y la moderada o mala diferenciación en el grado histológico están relacionados con un aumento en la aparición de márgenes positivos⁵, por lo que se eligieron estos parámetros como delimitación para una mejor diferenciación de ambos grupos. Posteriormente, para comparar las variables nominales se crearon tablas de contingencia de 2 x 2 empleando la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher, siendo significativa una $p < 0,05$.

Al determinar las variables que tenían relación significativa con la obtención de márgenes afectados de forma independiente se inició la construcción de múltiples modelos de análisis multivariante incluyendo 4 variables a la vez, de manera que existiera un máximo de una variable por cada 5 eventos observados (márgenes afectados), construyendo así un análisis de regresión logística utilizando el programa IBM® SPSS® Statistics v. 21.

Resultados

Se reintervino por afectación de márgenes a 58 (19,26%) pacientes del total de 301 operadas con cirugía conservadora por cáncer de mama, durante los 2 años de estudio. De estas pacientes, a 39 (67%) se les realizó ampliación de márgenes en el contexto de un tratamiento conservador, mientras que en 19 (33%) de las restantes se optó por la mastectomía como técnica quirúrgica definitiva. Cuando se realizó ampliación de márgenes, solo en 6 (15%) se objetivó tumor residual en

la nueva pieza de resección, mientras que cuando se realizó mastectomía en 15 (79%) de los casos se objetivó afectación variable de los bordes de resección por carcinoma y afectación multifocal. La relación entre la técnica quirúrgica utilizada para la segunda cirugía y la detección de carcinoma en la nueva pieza de anatomía patológica fue significativa ($p < 0,001$).

El tamaño tumoral ≥ 20 mm, la presencia de infiltración axilar, de carcinoma ductal in situ en la BAG, el tipo de afectación extensa del borde y el número de bordes afectados fueron variables independientes significativas en el análisis univariante para la detección de tumor residual en la segunda pieza quirúrgica (tabla 1).

El análisis multivariante reveló que, en presencia de carcinoma in situ en la BAG y de afectación extensa del margen, el resto de las variables perdían su significación estadística (tabla 2).

Discusión

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama se diagnostican en estadios iniciales de la enfermedad, por ello podemos realizar un tratamiento conservador con el consiguiente beneficio físico y psicológico y manteniendo la misma supervivencia global que con un tratamiento más radical. No obstante, cuando se produce una RL de la enfermedad se aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad a distancia y de mortalidad⁷.

Ante un margen afecto por tumor residual existe una importante variabilidad de actuación, pero el porcentaje de reintervenciones varía de un 10 a un 40% según la literatura disponible^{5,8}. Aunque la tasa de reintervenciones por afectación de márgenes en nuestras pacientes (19%) se encuentra dentro del rango esperado en la literatura, se podrían considerar algunas modificaciones para disminuir la misma. Nuestro estudio anatomopatológico intraoperatorio se realiza aplicando la técnica de tinta china con observación microscópica de los bordes; otras técnicas, como el estudio intraoperatorio de la pieza mediante cortes por congelación, podrían mejorar la identificación de los mismos durante la cirugía. Además, anteriormente decidíamos reintervenir cuando la distancia al borde de resección era menor a 1 mm, entidad que actualmente, gracias a los nuevos consensos^{1,2}, solo haríamos si se encontrara en contacto con la tinta, con lo cual disminuirían las reintervenciones realizadas.

En el 79% de las pacientes a las que se realizó mastectomía se obtuvieron márgenes positivos, mientras que solo en un 15% de aquellas en las que se realizó ampliación de márgenes se obtuvo tumor residual en la pieza obtenida en la reintervención. Este hallazgo es lógico, ya que en la primera técnica se extrae la pieza completa, asegurándonos la inclusión de la cavidad de tumorectomía, mientras que en un nuevo abordaje conservador, las técnicas de remodelado mamario de la primera cirugía pueden dificultar la obtención del antiguo margen quirúrgico. Esto no tiene repercusión en la supervivencia global, ya que la cirugía conservadora más radioterapia es equivalente a la mastectomía para tratar los estadios I y II del cáncer de mama^{2,9}. Además, siempre se decide una técnica radical cuando existe mayor agresividad del tumor, afectación

Tabla 1 Características de las pacientes reintervenidas

Característica	Márgenes, n (%)		p
	Positivos	Negativos	
<i>Número de casos</i>	21 (36)	37 (64)	
<i>Edad (años)</i>			0,069
≤ 50	9 (43)	7 (19)	
> 50	12 (57)	30 (81)	
<i>Tipo de lesión</i>			0,789
Palpable	10 (48)	16 (43)	
No palpable	11 (52)	21 (57)	
<i>Cirugía previa</i>			0,783
TU radioguiada ^a	14 (67)	23 (62)	
TU no radioguiada	7 (33)	14 (38)	
<i>Tamaño tumoral (mm)</i>			< 0,003
< 20	4 (19)	26 (70)	
≥ 20	17 (81)	11 (30)	
<i>Afectación axilar</i>			< 0,035
Sí	9 (43)	6 (16)	
No	12 (57)	31 (84)	
<i>Microcalcificaciones</i>			0,594
Sí	13 (62)	20 (54)	
No	8 (38)	17 (46)	
<i>Neoadyuvancia</i>			0,504
Sí	5 (24)	6 (16)	
No	16 (76)	31 (84)	
<i>Carcinoma ductal in situ</i>			< 0,002
Sí	19 (90)	15 (41)	
No	2 (10)	22 (59)	
<i>Histología lobulillar</i>			0,320
Sí	6 (29)	6 (16)	
No	15 (71)	31 (84)	
<i>Grado de diferenciación</i>			0,506
< G2	3 (14)	9 (24)	
≥ G2	18 (86)	28 (76)	
<i>Ki-67</i>			1,000
Positivo	7 (33)	13 (35)	
Negativo	14 (67)	24 (65)	
<i>RE</i>			0,301
Positivos	19 (90)	29 (78)	
Negativos	2 (10)	8 (22)	
<i>RP</i>			0,376
Positivos	17 (81)	25 (68)	
Negativos	4 (19)	12 (32)	
<i>HER2</i>			0,698
Positivo	2 (10)	6 (16)	
Negativo	19 (90)	31 (84)	
<i>Tipo de afectación</i>			< 0,001
Extensa	20 (95)	9 (24)	
Focal	1 (5)	28 (76)	
<i>Número de bordes afectados</i>			< 0,001
≤ 2	3 (14)	27 (73)	
> 2	18 (86)	10 (27)	

G2: tumor moderadamente diferenciado; RE: receptores de estrógeno; RP: receptores de progesterona; TU: tumorectomía.

^a Localización de lesiones ocultas guiada por isótopos o arpón, obtenidas en cirugía previa.

extensa y múltiple de los bordes y en pacientes con factores biológicos desfavorables, dejando el uso de una nueva técnica conservadora a los casos con menor afectación y mejor pronóstico. Con estos resultados sería interesante continuar

con un seguimiento estrecho de los pacientes a fin de detectar posibles recidivas locales que hasta ahora, por el poco tiempo transcurrido desde la intervención inicial, no se han observado.

Tabla 2 Análisis de regresión logística

Variable independiente	OR (IC 95%)	p
Edad \leq 50 años	17,370 (1-304,987)	0,051
Carcinoma ductal in situ	117,026 (6,252-2.190,446)	< 0,001
Tipo de afectación extensa	596,276 (17,365-20.474,603)	< 0,001
Tamaño tumoral \geq 20 mm		0,546
Afectación axilar		0,557
Bordes afectos > 2		0,636

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Al planificar la cirugía inicial podemos tener en cuenta ciertos factores que nos ayuden a predecir la aparición de márgenes afectos. Las pacientes jóvenes tienen un peor pronóstico, estas tienen tumores más agresivos, de grado histológico alto, con invasión linfovascular, receptores hormonales negativos, asociados a la expresión de perfiles genéticos adversos, si se las compara con pacientes de mayor edad^{2,9}. Además, la edad se relaciona con un aumento de las reintervenciones para conseguir márgenes libres⁸, aunque en nuestro caso no se encontró una relación significativa entre la edad igual o menor a 50 años y la aparición de márgenes positivos.

Al comparar el tipo de técnica quirúrgica utilizada, algunos autores señalan que la tumorectomía guiada con isótopo parece ser superior al arpón en cuanto a comodidad para la paciente, tasa de márgenes positivos y reintervenciones, por lo que se perfila como un método de localización de elección a corto plazo⁵. En nuestro caso, se observaron el doble de reintervenciones en las pacientes en la que se usó el arpón como técnica de localización en comparación con la tumorectomía guiada por isótopo, coincidiendo con las revisiones anteriores. Además, comparamos ambas técnicas para tumores no palpables, con la tumorectomía convencional para tumores palpables, no encontrándose diferencias significativas. Esto revela que la experiencia del cirujano es fundamental para la identificación de la tumoración y no es superada por otros sistemas de localización. Por otro lado, que la lesión no sea palpable parece estar relacionado con la presencia de tumor residual^{5,8}, variable que no fue relevante en nuestro trabajo en comparación con los tumores palpables.

La presencia de microcalcificaciones en el estudio radiológico de la paciente se relaciona con la existencia de tumor residual en los márgenes quirúrgicos, sobre todo asociado a la presencia de un componente in situ extenso^{5,8,10,11}, tendencia observada en nuestro estudio. Además, este tipo de carcinoma, al disponerse en toda la amplitud del ducto, se relaciona con la afectación de márgenes en la reintervención, siendo esta estadísticamente significativa. Se pudo observar, a su vez, que el 90% de las pacientes con este tipo de carcinoma presentaban además afectación multifocal y extensa del borde, y en el 80% de los casos se encontraban afectos más de 2 bordes, resaltando la importancia de esta variable como factor predictor de riesgo en el estudio.

El grado de diferenciación G2-G3 estratifica el periodo libre de enfermedad, de tal manera que los carcinomas

de alto grado recidivan antes que los de menor agresividad^{5,8-10}, pero su relación con la presencia de tumor residual aún no está clara^{5,11}. En nuestro caso, aunque la mayoría de los que obtuvieron márgenes positivos fueron G2-G3, la relación con la afectación de márgenes no fue estadísticamente significativa.

Obtuvimos resultados significativos en el tamaño tumoral: los mayores de 20 mm están relacionados con la presencia de márgenes positivos, al igual que la existencia de infiltración axilar por carcinoma, hecho que se corresponde con los resultados obtenidos en la literatura revisada^{5,8,10,11}.

Al estudiar la pieza obtenida en la tumorectomía nos debemos centrar en algunos aspectos importantes de la misma: la forma de afectación extensa múltiple aumenta el riesgo de RL; en estos casos, algunos autores evidencian que se debería considerar una ampliación de bordes amplia o incluso realizar una mastectomía para prevenir la recidiva¹⁰. Además, explican que los márgenes positivos múltiples están asociados a un componente in situ extenso. En nuestro trabajo, la afectación extensa del margen, 2 o más bordes infiltrados por tumor residual y la presencia de carcinoma in situ se relacionaron significativamente con la existencia de márgenes positivos.

Con respecto a los factores biológicos, la mayor parte de las pacientes que no presentaban tumor residual en la reintervención tenían factores biológicos a su favor caracterizados por receptores hormonales positivos, y Ki-67 y HER2 negativos. Estos están asociados a la vez con la disminución de la RL, por lo que son importantes al planificar la intervención⁴.

Existe un riesgo elevado de afectación del margen por tumor residual cuando la paciente presente componente in situ y afectación extensa del borde. Además, el tamaño tumoral, la infiltración axilar y la afectación de más de 2 bordes son variables independientes con relación significativa para la aparición de márgenes afectos, por lo que también deberán ser tenidos en cuenta a la hora de planificar la intervención.

Los resultados obtenidos en este estudio deben ser considerados con cautela, ya que desde el punto de vista estadístico, la muestra es limitada y el periodo de seguimiento ha sido corto, si bien estos en su mayoría coinciden con los obtenidos en la literatura.

Existen muchos factores que conllevan una reintervención, la afectación de márgenes es el principal y el más difícil de valorar; se deben tener en cuenta siempre los criterios

establecidos para considerarlos oncológicamente seguros, aunque estos a su vez evolucionan y se modifican con los avances en la investigación. La cirugía no es la única herramienta a considerar en el control local, otros factores como la genética y el uso de terapia adyuvante deben ser tenidos en cuenta a la hora de tomar la decisión de una segunda cirugía¹².

Para evitar las reintervenciones por afectación de márgenes algunos realizan un fileteado sistemático de la cavidad¹³, otros se enfocan en mejorar las técnicas de estudio intraoperatorio de la pieza mediante cortes por congelación^{14,15}, y la mayoría consideran la radioterapia intraoperatoria como una posible solución¹⁶. Además, agregan un plus de irradiación a la estándar cuando el margen es positivo^{17,18}; incluso en pacientes con afectación focal de un margen y factores de riesgo favorables, consideran que la radioterapia con boost, la terapia adyuvante y un seguimiento estrecho podrían ser considerados como tratamiento de elección en lugar de un nuevo tratamiento quirúrgico¹⁸.

La mejor manera de disminuir la tasa de reintervenciones es prevenirla. En nuestro medio solo se observó tumor residual en el 36% de los casos, no beneficiándose el resto de las pacientes de las mismas, suponiendo sin lugar a dudas un deterioro en la calidad de vida y un aumento del gasto sanitario. Son necesarios ensayos clínicos para evaluar el impacto de un margen focalmente afecto sobre el fracaso locorregional, comparando la utilización de técnicas quirúrgicas convencionales con el uso de tratamientos adyuvantes que pudieran conseguir los mismos resultados, sin afectar a la calidad de vida de las pacientes y evitando reintervenciones innecesarias.

En conclusión, nuestros resultados muestran que existe un riesgo elevado de afectación del margen por tumor residual cuando la paciente presente componente in situ y afectación extensa del borde. Además, el tamaño tumoral, la infiltración axilar y la afectación de más de 2 bordes son variables independientes con relación significativa para la aparición de márgenes afectos, por lo que también deberán ser tenidos en cuenta a la hora de planificar la reintervención.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

Todos los autores de este trabajo declaramos que hemos leído y aprobado el manuscrito y hemos cumplido los requisitos de la autoría.

Conflicto de intereses

Los autores de este trabajo declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, 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*. 2014;21:717–30.
- Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:553–64.
- Bernet L, Urruticoechea A, Vicente F, Grupo de Estudio Senológicos. Reescisión por márgenes afectos. Encuesta de valoración de variabilidad. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27:123–30.
- Giménez MJ. Márgenes en cirugía conservadora del cáncer de mama: ¿cuál debe ser la actitud? *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27:103–4.
- Medina Fernández FJ, Ayllón Terán MD, Lombardo Galera MS, Rioja Torres P, Bascuñana Estudillo G, Rufián Peña S. Los márgenes de resección en la cirugía conservadora del cáncer de mama. *Cir Esp*. 2013;91:404–12.
- Lester S, Bose S, Chen YY, Connolly J, de Baca M, Fitzgibbons P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:1515–38.
- Margelí Vila M. Supervivencia tras la primera recidiva en cáncer de mama, ¿se puede individualizar? *Med Clin (Barc)*. 2009;133:506–7.
- Jung W, Kang E, Kim SM, Kim D, Hwang Y, Sun Y, et al. Factors associated with re-excision after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer. *J Breast Cancer*. 2012;15:412–9.
- Nistor-Ciurba CC. Patient, tumor and therapeutic features related to recurrence of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54 3 Suppl:769–73.
- Lee J, Lee S, Bae Y. Multiple margin positivity of frozen section is an independent risk factor for local recurrence in breast-conserving surgery. *J Breast Cancer*. 2012;15:420–6.
- Koca B, Kuru B, Yuruker S, Gokgul B, Ozen N. Factors affecting surgical margin positivity in invasive ductal breast cancer patients who underwent breast-conserving surgery after preoperative core biopsy diagnosis. *J Korean Surg Soc*. 2013;84:154–9.
- Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:79–82.
- Héquet D, Bricou A, Koual M, Zioli M, Feron JG, Rouzier R, et al. Systematic cavity shaving: Modifications of breast cancer management and long-term local recurrence, a multicentre study. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:899–905.
- D'Halluin F, Tas P, Rouquette S, Bendavid C, Foucher F, Meshba H, et al. Intra-operative touch preparation cytology following lumpectomy for breast cancer: A series of 400 procedures. *Breast*. 2009;18:248–53.
- 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.

16. Guenzi M, Fozza A, Blandino G, Timon G, Belgioia L, Vidano G, et al. Focus on the actual clinical target volume irradiated with intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Anticancer Res.* 2012;32:4945–50.
17. Tamaki K, Tamaki N, Kamada Y, Uehara K, Ohuchi N, Miyashita M, et al. Clinical significance following breast conservation therapy with or without irradiation in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:251–7.
18. Dunne C, John P, Burke MM, Malcolm RK. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2009;27:1615–20.