



ARTÍCULO ESPECIAL

Los márgenes

Laia Bernet^{a,*} y María Angeles Montero Fernández^b

^a Área de Mama, Grupo Ribera Salud, España

^b Manchester University Foundation Trust, Reino Unido

Recibido el 27 de octubre de 2021; aceptado el 30 de octubre de 2021

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de mama;
Cirugía oncológica;
Márgenes de resección;
Pronóstico;
Carcinoma Infiltrante;
Carcinoma In Situ

KEYWORDS

Breast carcinoma;
Oncoplastic surgery;
Resection margins;
Prediction;
Primary systemic
treatment

Resumen La cirugía oncológica consiste en la resección del tumor con márgenes libres, acompañado de una reconstrucción de la mama manteniendo en lo posible la estética de la misma. La incorrecta escisión de la lesión tumoral tendrá incidencia en la aparición de recidivas posteriores, tanto en carcinomas infiltrantes como en el carcinoma ductal in situ. En tumores infiltrantes, la obtención de márgenes mayores en ausencia de tumor en la tinta china no está indicada en ningún subtipo biológico y no hay evidencia de que subtipos más agresivos requieran márgenes más amplios. Este artículo analiza el estudio histopatológico de los márgenes de resección y su correlación con el pronóstico del cáncer de mama intervenido tanto en cirugía postratamiento sistémico primario como sin él.

© 2021 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Margins

Abstract Oncoplastic surgery consists in the resection of the tumor with free margins accompanied by a reconstruction of the breast maintaining as much as possible the esthetics of the same. The incorrect excision of the tumor lesion will have incidence in the appearance of later recurrences in infiltrating carcinomas as well as in ductal carcinoma in situ. In infiltrating tumors, obtaining larger margins in the absence of tumor in the Chinese ink is not indicated in any biological subtype and there is no evidence that more aggressive subtypes require wider margins. This article analyzes the histopathological study of resection margins and their correlation with the prognosis of breast cancer treated both in surgery after primary systemic treatment and without it.

© 2021 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los objetivos de la cirugía oncológica del cáncer de mama son^{1–3}:

- Escisión completa del tumor en la cirugía inicial.
- Márgenes de resección libres de tumor.
- Mínima escisión de tejido sano, aunque se puede resear más del 20% del tejido mamario en los tumores de gran tamaño.
- Buen resultado estético.
- Mínima repercusión en la imagen corporal de la paciente, ya que cualquier cirugía adicional tiene un impacto emocional

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mebernet@riberasalud.es (L. Bernet).

negativo, retrasa la terapia adyuvante y produce costes para el sistema de salud.

El diagnóstico del margen quirúrgico es considerado uno de los factores predictivos más importantes para la aparición de la recidiva, y por tanto guía la decisión de re-escisión³. Un margen quirúrgico con infiltración tumoral aumenta 2 veces el riesgo de recidiva en la mama ipsilateral.

Según EUSOMA, el número de pacientes que deben someterse a una segunda cirugía, por cirugía inicial incompleta, debe ser inferior al 10%⁴. La relación entre el margen de resección positivo y la aparición de la recidiva local es bien conocida⁵ y, como consecuencia, la única definición aceptada de margen negativo es la *ausencia de células tumorales en la tinta china*. Esta definición fue adoptada después del estudio National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B06). La re-escisión para la obtención de márgenes libres es fundamental para lograr el control local de la enfermedad en los pacientes con márgenes positivos en la cirugía inicial⁶.

Factores de riesgo de recidiva de margen infiltrado⁷⁻⁹

El riesgo de recidiva no desaparece:

- *Ni* con dosis boost de *irradiación* (la elección de la técnica de irradiación no debe depender de la amplitud del margen).
- *Ni* por una *biología tumoral favorable*, aunque los avances en el entendimiento de la biología del cáncer y el uso de la Terapia Sistémica Primaria (TSP) para los tumores en fases iniciales han influido en la actitud sobre los márgenes quirúrgicos.

Durante años, se creyó que el volumen tumoral era el principal determinante de la recidiva local. Sin embargo, actualmente, hay evidencia de que la tasa de recidiva local varía con el estado de los receptores hormonales (RH) y Her2, siendo menor en tumores RH+/Her2 – y mayor en tumores Triple Negativos, independientemente de que el tratamiento quirúrgico sea conservador o mastectomía radical. Estas diferencias se observan incluso en tumores pequeños T1a,b, lo que indica que se trata de una característica inherente al tumor y no adquirida a lo largo de la evolución.

La presencia de márgenes mayores en ausencia de tumor en la tinta china no está indicada en ningún subtipo biológico y no hay evidencia de que subtipos más agresivos requieran márgenes más amplios.

- El riesgo de recidiva disminuye con la *terapia sistémica primaria* (quimioterapia, hormonoterapia o terapia biológica). Cinco años de tamoxifeno reducen la tasa de recidiva local al 50% y la quimioterapia convencional en mujeres < 50 años reduce el riesgo relativo de recidiva local un 0,63 comparado con la ausencia de tratamiento. El uso de trastuzumab añade una reducción del riesgo relativo del 0,47 para los tumores Her2-positivos.

No hay evidencia de que, aumentar la amplitud de los márgenes disminuya el riesgo de recidiva ipsilateral en las pacientes que no reciben tratamiento adyuvante.

- *Edad joven (< 40 años)* se asocia a una mayor tasa de recidiva local tras una cirugía conservadora, a una mayor tasa de recidiva en la pared torácica tras una mastectomía y a una mayor frecuencia de rasgos biológicos y patológicos adversos. Pero no hay evidencia de que la mayor amplitud de margen mejore esos datos.
- *El componente intraductal (DCIS) extenso* identifica a las pacientes que pueden tener alta carga de DCIS tras la tumorectomía. No hay evidencia de la asociación entre el aumento de riesgo de recidiva ipsilateral y la alta carga de DCIS residual cuando el margen está libre.

Predictores de carcinoma infiltrante residual^{8,10,11}

- Margen afecto.
- Edad joven.
- Afectación de más de un margen de resección.
- Invasión vascular.
- Carcinoma intraductal extenso.
- Diámetro tumoral (≥ 2 cm).
- Microcalcificaciones.
- Multifocalidad.
- Carcinoma lobulillar.
- Tumores no palpables.
- Receptores estrógenos negativos.
- Metástasis ganglionares.

Predictores de DCIS residual

- Carcinoma lobulillar in situ clásico (no constituye indicación de ampliar).
- Carcinoma lobulillar in situ pleomórfico: se trata como carcinoma intraductal (el margen debe ser de 2 mm).
- Carcinoma intraductal puro: (el margen debe ser de 2 mm).

Para obtener con eficacia márgenes negativos y así minimizar el riesgo de re-intervención, se aconseja la realización pre-operatoria con procedimientos que ayuden a localizar la lesión como el uso de arpón, la cirugía radioguiada (ROLL), Magseed®, Localiser®; o bien, la cirugía ecoguiada.

Diagnóstico

Examen macroscópico de los márgenes

Es esencial la evaluación macroscópica de los márgenes, que debe ser realizada tanto por el patólogo como por el radiólogo (examen radiológico intraoperatorio de la pieza quirúrgica) y el cirujano. El patólogo debe informar cuál es el margen más cercano, la distancia macroscópica al mismo

en mm y si debe hacerse ampliación o no. Las tasas de re-escisión con base en el diagnóstico macroscópico varían entre el 9,1 y el 25%¹¹.

Una vez extirpada la pieza quirúrgica, es fundamental que el cirujano la oriente con el patólogo, acordando un método uniforme para identificar los distintos márgenes. Si la pieza no incluye piel, debe indicarse específicamente el margen superior.

La radiografía de la pieza sigue siendo, por su disponibilidad y bajocoste, el estándar para la evaluación de márgenes. De hecho, muchos cirujanos realizan una radiografía intraoperatoria de la pieza (Faxitron MX20). En un estudio con 170 pacientes, los márgenes de 10 mm en el Fixatron obtuvieron 98,5% de márgenes negativos para carcinoma infiltrante, 90% para carcinoma lobulillar y 78,5% para carcinoma intraductal en el estudio patológico^{12–14}.

En el grupo Ribera, los radiólogos realizan una radiografía «intraoperatoria» de la pieza quirúrgica sobre una placa de metacrilato con una silueta mamaria grabada, derecha o izquierda en función de la lateralidad de la lesión. El cirujano debe orientar la pieza quirúrgica sobre la placa diseñada a tal efecto y el radiólogo informa intraoperatoriamente al cirujano de la idoneidad radiológica de la extirpación con referencia a los márgenes quirúrgicos. Este criterio es orientativo y, en ningún caso, excluye el diagnóstico histológico.

Diagnóstico intraoperatorio del margen^{15–16}

Si se considera el impacto del estado del margen en el pronóstico de la enfermedad, podría parecer razonable adoptar prácticas intraoperatorias que aseguren la resección completa del tumor para obtener márgenes negativos. Actualmente, ninguna de las técnicas de observación microscópica intraoperatoria constituye el «standard of care» para el estudio de los márgenes quirúrgicos.

El estudio intraoperatorio por congelación tiene alta sensibilidad (0,86), (95% CI 0,78-0,91) y especificidad (0,96), (95% CI 0,92-0,98) y ha demostrado reducir las tasas de margen positivo. Sin embargo, la alta variabilidad entre los observadores y la imposibilidad de estudiar los márgenes completos intraoperatoriamente, el coste económico en recursos humanos especialmente y el tiempo que consume, limitan su uso considerablemente. La citología intraoperatoria por impronta puede evaluar el margen en su totalidad de manera relativamente rápida, pero no puede evaluar las células situadas inmediatamente por debajo del límite de la pieza, siendo, por lo tanto, su uso igualmente limitado.

Diagnóstico diferido del margen (estudio histológico en parafina)^{17–20}

La evaluación microscópica de los márgenes se realiza tras fijar la pieza en formol tamponado entre 6 y 72 h y haber pintado la superficie de la tumorectomía con tinta china. Se realizan cortes seriados cada 5 mm en bloques ordinarios o en macrobloques. La inclusión en macrobloques, a diferencia de la inclusión en bloques convencionales, permite el estudio de una mayor superficie.

Para la inclusión de los márgenes, existen 2 métodos:

- Secciones del margen de la pieza, perpendiculares a la superficie.
- Afeitado de márgenes.

Existe evidencia creciente de que la re-escisión (directa o por afeitado de la cavidad) en el momento de la cirugía inicial reduce la tasa de márgenes positivos y de re-escisiones entre las pacientes que reciben cirugía oncológica. En este caso, cualquier tumor residual en el corte del afeitado es considerado margen positivo. El afeitado de la cavidad permite el estudio de una mayor superficie y aumenta la detección de márgenes positivos en comparación con el método perpendicular, lo que puede resultar en re-escisiones innecesarias o incluso mastectomías. El estudio de Guidroz et al., informó de que la evaluación por parte del cirujano de la cavidad de la tumorectomía con la escisión selectiva de tejido adicional dio lugar a una menor necesidad de una segunda cirugía tras la tumorectomía primaria. El ensayo randomizado de Chapgar confirmó que el afeitado de la cavidad reduce a la mitad la tasa de márgenes positivos y de re-escisiones.

Nomenclatura

El metaanálisis realizado por el Margins Panel²¹, auspiciado por SSO y ASTRO, incluyó 33 estudios publicados entre 1965 y 2013, y 28.162 pacientes con una media de seguimiento de 79,2 meses. Los resultados concluyeron que la mayor amplitud en el margen no se asocia a menor riesgo de recidiva ipsilateral cuando la cirugía se complementa con irradiación total de la mama. El estudio mostró también menores tasas de recidiva cuando se usa terapia sistémica (quimio o endocrinoterapia). Las conclusiones de este estudio sentaron las bases para las guías de consenso de ASCO, SSO y ASTRO para los márgenes en carcinoma infiltrante.

De acuerdo con el documento de consenso de ASTRO (American Society for Radiation Oncology)^{22,23}, la recomendación es aplicar, para el carcinoma infiltrante, los términos de:

«Positivo»

Presencia de células tumorales en la tinta china

Debe identificarse el margen afecto, si el foco infiltrante es único o múltiple, la extensión de margen afecto en mm y la posible existencia de CDIS en el margen.

Se han propuesto distintos tipos de positividad:

1. *Positivo extenso*: presencia tanto de carcinoma infiltrante como de CDIS en la tinta china en una extensión > 5 mm. Se asocia a un aumento significativo en la recidiva ipsilateral.
2. *Positivo focal*: el tumor contacta la tinta china en una superficie no mayor de 4 mm. Se asocia a una carga menor de tumor residual comparado con positivo extenso.
3. *Positivo multifocal*: presencia de 2 o más focos, pero su aplicación puede ser tediosa, poco reproducible y está relativamente obsoleta²³.

«Negativo»

Ausencia de células tumorales en la tinta china (ni CDIS ni infiltrante) (definición NSABP-B06)^{6,24} y debe especificarse la distancia en mm desde el tumor al margen más próximo, evaluada en el examen macroscópico.

Carcinoma infiltrante: *ausencia de células tumorales en la tinta china.*

CDIS y CLIS pleomórfico: *a 2 mm de la tinta china. Ausencia de consenso.*

CLIS clásico: *no es indicación de ampliación de márgenes, aunque esté en tinta china.*

En el caso del carcinoma intraductal (CDIS), es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones^{25,26}:

- El CDIS multicéntrico es infrecuente, sin embargo, el CDIS puede ser extenso dentro de un mismo cuadrante.
- El 90% de los CDIS de alto grado tienen un patrón continuo de crecimiento y el 46% son > 30 mm.
- Por el contrario, el 70% de los tumores bien diferenciados (bajo grado) tienen un patrón de crecimiento discontinuo y multifocal, siendo la mayoría de ellos < 5 mm.

Para las pacientes con CDIS solo (sin componente infiltrante), las guías establecidas por SSO-ASCO-ASTRO, publicadas en 2016²¹, recomiendan un *margen de 2 mm* más irradiación de la mama completa. La base de estas guías se basa en la evidencia obtenida del estudio de Marinovich²⁷, que mostró una reducción en la recidiva local con márgenes de 2 mm comparado con márgenes menores. Sin embargo, *no existe evidencia* de que los márgenes mayores de 2 mm se asocien a una reducción adicional de la tasa de recidivas en las pacientes que reciben radioterapia.

La decisión de re-escisión en caso de margen < 2 mm debe ser individualizada con base en varios factores, incluyendo el volumen tumoral cerca del margen, el impacto estético de la re-escisión, la edad del paciente, el diámetro y el grado tumoral, la expectativa de vida y la tolerancia al riesgo del paciente.

Márgenes en la cirugía conservadora tras la neoadyuvancia

La intención del tratamiento neoadyuvante (NA) es reducir la extensión de la cirugía en la mama y en la axila con la consiguiente disminución de la morbilidad asociada, así como comprobar la respuesta del tumor a la quimioterapia. Por ahora, no se ha demostrado una mejoría en la supervivencia ni en la tasa de recidiva local tras el tratamiento NA²⁸.

No existe evidencia suficiente en el momento actual de que la cirugía tras NA mejore los resultados quirúrgicos de la cirugía conservadora sin NA, es decir, de que la NA reduzca el porcentaje de márgenes afectados²⁹.

En el metanálisis de Volders et al., se describen márgenes positivos entre un 5-39% tras NA, precisando una segunda cirugía en un 0-45,5%. En otros estudios se ha descrito una mayor afectación de los márgenes tras NA (27,3% vs. 16,4%) respecto a la no NA previa³⁰.

Esta variabilidad de los resultados se puede deber a 2 factores: 1) la ausencia de estudios prospectivos analizando los resultados quirúrgicos; y 2) la dificultad en la estimación radiológica de la enfermedad residual cuando la respuesta no ha sido concéntrica, lo que hace mucho más difícil la evaluación de la enfermedad residual. Es recomendable que el patólogo evalúe si el lecho tumoral post-NA alcanza el margen quirúrgico, ya que ello se ha relacionado con una mayor posibilidad de tumor residual³¹.

Conclusiones

- Los márgenes libres minimizan el riesgo de recidiva ipsilateral.
- El margen más amplio no significa disminución de riesgo.
- No está indicado aumentar la amplitud de margen más allá de la ausencia de células tumorales en la tinta china.
- En el carcinoma infiltrante, se considera margen libre la ausencia de células tumorales en la tinta china.
- En el carcinoma infiltrante, se considera margen positivo la presencia de células tumorales en contacto con la tinta china.
- En el carcinoma in situ, se considera margen «suficiente» el de 2 mm entre las células tumorales y la tinta china.
- En el carcinoma in situ asociado a un carcinoma infiltrante, se utiliza el criterio del infiltrante, ausencia de células tumorales en la tinta china.
- El margen negativo no garantiza la ausencia de tumor residual en la mama por la alta frecuencia de focos tumorales remotos.
- La distancia del tumor a la tinta china en una única laminilla puede no ser representativa de la pieza completa.
- Un margen considerado adecuado en un nivel puede ser positivo si se profundiza el bloque.
- Mastectomía con preservación de CAP: estudiar por separado el margen areolar.
- Los márgenes quirúrgicos pueden ser difíciles de evaluar en las piezas quirúrgicas postterapia sistémica primaria, especialmente en las pacientes con respuesta patológica completa. En estos casos, el significado del lecho tumoral en el margen es incierto. En los casos con presencia de tumor residual focal, la presencia del lecho tumoral en el margen quirúrgico puede predecir la presencia de un tumor residual en la mama restante.

Consideraciones éticas

El presente manuscrito no presenta responsabilidades éticas al no realizarse estudios sobre los pacientes.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Povoski SP, Jimenez RE, Wang WP, et al. Standardized and reproducible methodology for the comprehensive and systematic assessment of surgical resection margins during breast-conserving surgery for invasive breast cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:254.
2. Lombardi A, Pastore E, Maggi S, et al. Positive margins (R1) risk factors in breast cancer conservative surgery. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2019;11:243–8.
3. Nayyar A, Gallagher K, McGuire K. Definition, and management of positive margins for invasive breast cancer. *Surg Clin N Am*. 2018;98:761–71.
4. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, et al. Quality indicators in breast cancer care: an update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2017;86:59–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.017> Epub 2017 Sep 28. PMID: 28963914.
5. Del Turco MR, Ponti A, Bick U, et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer*. 2010;46:2344–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.119> Epub 2010 Jul 31. PMID: 20675120.
6. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis, and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1995;333:1456–61. <https://doi.org/10.1056/NEJM199511303332203> PMID: 7477145.
7. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in woman with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3219–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.07.043> PMID: 20817513.
8. Findlay-Shirras LJ, Outbih O, Muzyka CN, et al. Predictors of residual disease after breast conservation surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1936–42. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6454-1> Epub 2018 May 10. PMID: 29748884.
9. Emmadi R, Wiley EL. Evaluation of resection margins in breast conservation therapy: the pathology perspective-past, present, and future. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:180259.
10. Kikuyama M, Akashi-Tanaka S, Hojo T, et al. Utility of intraoperative frozen section examinations of surgical margins: implication of margin-exposed tumor component features on further surgical treatment. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(1):19–25. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu158> Epub 2014 Oct 15. PMID: 25320337.
11. Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1615–20. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5182> Epub 2009 Mar 2. PMID: 19255332.
12. Fleming FJ, Hill AD, Mc Dermott EW, et al. Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(3):233–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2003.11.008> PMID: 15028301.
13. Emmadi R, Wiley EL. Evaluation of resection margins in breast conservation therapy: the pathology perspective-past, present, and future. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:180259.
14. Kobbermann A, Unzeitig A, Xie JX, et al. Impact of routine cavity shave margins on breast cancer re-excision rates. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(5):1349–55. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1420-6> Epub 2010 Nov 3. PMID: 21046260.
15. Balch GC, Mithani SK, Simpson JF, et al. Accuracy of intraoperative gross examination of surgical margin status in women undergoing partial mastectomy for breast malignancy. *Am Surg*. 2005;71(1):22–7 discussion 27-8. PMID: 15757052.
16. Olson TP, Harter J, Munoz A, et al. Frozen section analysis for intraoperative margin assessment during breast-conserving surgery results in low rates of reexcision and local recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2953–60. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9437-1> Epub 2007 Aug 3. PMID: 17674109.
17. St John ER, Al-Khudairi R, Ashrafian H, et al. Diagnostic accuracy of intraoperative techniques for margin assessment in breast cancer surgery: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;265(2):300–10. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001897> PMID: 27429028.
18. Dumitru D, Douek M. Novel techniques for intraoperative assessment of margin involvement. *ecancer*. 2018;12:795.
19. Guidroz J, Larrieux G, Liao J. Sampling of secondary margins decreases the need for re-excision after partial mastectomy. *Surgery*. 2011;150(4):802–9.
20. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of surgical oncology-american society for radiation oncology-american society of clinical oncology consensus guideline on margins for breast – conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(5):287–95. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.06.011> Epub 2016 Jun 24. PMID: 27538810; PMID: PMC5070537.
21. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(3):553–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.012> PMID: 24521674; PMID: PMC4790083.
22. Vos EL, Gaal J, Verhoef C, et al. Focally positive margins in breast conserving surgery: predictors, residual disease, and local recurrence. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(10):1846–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.06.007> Epub 2017 Jun 23. PMID: 28688723.
23. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. *National surgical adjuvant breast and bowel project*. *World J Surg*. 1994;18(1):63–9.
24. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? *Cancer*. 2018;124(7):1335–41.
25. Van Cleef A, Altintas S, Huizing M, et al. Current view on ductal carcinoma in situ and importance of the margin thresholds: a review. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(4):210–8 PMID: 25593696; PMID: PMC4286860.
26. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3811–21. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5446-2> Epub 2016 Aug 15. PMID: 27527715; PMID: PMC5160992.
27. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188–94.
28. Volders JH, Negenborn VL, Spronk PE, et al. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy—a systematic review on surgical outcomes. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4598-5> Epub 2017 Dec 6. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Jan 11;: PMID: 29214416; PMID: PMC5847047.
29. Volders JH, Haloua MH, Krekel NMA, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery—consequences on margin status and excision volumes. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(7):986–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.02.252> Epub 2016 May 4. PMID: 27211343.
30. Chaparg AB, Killelea B, Tsangaris T, Butler M, Stavris K, Li F, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(6):503–10.
31. Park CH, Koo JS. Pathologic Evaluation of Breast Cancer after Neoadjuvant Therapy. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2016;50:173–80.