



Correlación quirúrgico-patológica para evaluar el estado de los bordes en las escisiones locales amplias de cáncer mamario en etapas clínicas tempranas

RESUMEN

Objetivo: conocer la correlación quirúrgico-patológica que permita evaluar el estado de los bordes en las escisiones locales amplias por cáncer mamario en estadios clínicos tempranos.

Material y método: estudio descriptivo y retrospectivo efectuado en la Unidad de Tumores Mamarios del servicio de Oncología del Hospital General de México, de enero 2009 a diciembre 2011, con seguimiento hasta diciembre 2012. Se incluyeron pacientes con cáncer mamario en etapas clínicas tempranas a quienes se hicieron escisiones locales amplias con reporte histopatológico de bordes positivos y segunda cirugía.

Resultados: de 418 escisiones locales amplias, 119 (28.5%) fueron por cáncer mamario e incluidas. Los márgenes positivos después de la cirugía inicial se diagnosticaron en 63 pacientes (52.9%). En 39.7% de los casos se encontró un tumor residual en la segunda cirugía. Las variables asociadas con márgenes positivos con significación estadística ($p \leq 0.05$) fueron: multicentricidad, tamaño del tumor clínico y patológico, variante histológica y grado tumoral. La edad y etapa clínica no tuvieron significación estadística. Las variables asociadas con el tumor residual con relevancia estadística ($p \leq 0.05$) fueron: etapa clínica, tamaño tumoral clínico y patológico, variante histológica y grado histológico. La edad y multicentricidad no se asociaron con el tumor residual.

Conclusión: aunque cada caso debe individualizarse, nuestros resultados demuestran que los factores analizados deberán tomarse en cuenta para la planeación de procedimientos conservadores de la mama; a pesar de un reporte histopatológico de márgenes positivos después de una cirugía inicial, aún pueden realizarse otros procedimientos para conservar el órgano.

Palabras clave: cáncer mamario, cirugía conservadora, correlación quirúrgico-patológica.

Surgical-pathologic correlation to assess the margin status in wide local excision for early-stages breast cancer

ABSTRACT

Objetivo: To know the surgical-pathologic correlation to assess the state of the edges in wide local excisions of breast cancer in clinical stages.

Material and methods: retrospective and descriptive study, conducted in Breast Tumors Unit from Oncology Service of the General Hospital

Juan José Mendoza-Rojas¹
María Yicel Bautista-Hernández²
Gregorio Quintero-Beuló¹
Adrián Santoyo-Sánchez³
Christian Omar Ramos-Peñaflie⁴

¹ Unidad de Oncología.

² Unidad de Radio-Oncología.

³ Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

⁴ Unidad de Hematología

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México DF.

Recibido: 2 de febrero 2015

Aceptado: 7 de febrero 2015

Correspondencia:

Christian Omar Ramos-Peñaflie.
Camino a Chapultepec 2C
54715 Cuauhtlán Izcalli, Estado de México
leukemiaCHOP@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Mendoza-Rojas JJ, Bautista-Hernández MY, Quintero-Beuló G, Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñaflie CHO. Correlación quirúrgico-patológica para evaluar el estado de los bordes en las escisiones locales amplias de cáncer mamario en etapas clínicas tempranas. Ginecol Obstet Mex 2015;83:88-95.



of Mexico, in the period from January 2009 to December 2011, with follow-up in December 2012. Were included patients with breast cancer in early clinical stages, subject wide local excisions histopathologic report of a second surgery.

Results: From wide local excisions, 119 (28.5%) were due to breast cancer and included. Positive margins after initial surgery were diagnosed in 63 patients (52.9%). The residual tumor found in the second surgery was 39.7%. The variables associated with the presence of positive margins and statistically significant ($p \leq 0.05$) were: multicentricity, tumor size clinical and pathological, histological subtypes, and tumor grade. The age and clinical stage were not statistically significant. The variables associated with the presence of residual tumor and are statistical relevance ($p \leq 0.05$) were clinical stage, tumor size, clinical and pathological, histological variant and histological grade. Age and multicentricity were not associated with the presence of residual tumor.

Conclusion: Although each case must be individualized, these results demonstrate the analyzed factors must be taken into account during the planning of breast conservative procedures, and despite an histopathological report of margin after an initial surgery, even seconds procedures can be performed to conserve the organ.

Key words: Breast cancer, Breast conserving surgery, Surgical-pathologic correlation.

ANTECEDENTES

La mayor parte de las etapas clínicas tempranas del cáncer mamario se tratan con cirugía conservadora, seguidas de radioterapia. La cirugía conservadora se considera categoría 1 para el tratamiento actual del cáncer mamario en etapas tempranas. El objetivo principal de este procedimiento es la remoción completa del tumor, asegurar los márgenes quirúrgicos negativos y preservar el tejido mamario con resultados oncológicos y cosméticos aceptables.^{1,2} La recurrencia con este tipo de estrategia es menor a 8% en la mayor parte de las series.³ Diversos ensayos han establecido que la eficacia de la mastectomía radical y de los procedimientos más conservadores es semejante aunque con ligeras ventajas cuando se combinan con radioterapia.⁴⁻⁷ Tal vez el principal indicador de éxito del tratamiento es la escisión quirúrgica completa mediante el estado de los márgenes quirúrgicos. Algunas series han repor-

tado una gran variedad en cuanto a la frecuencia de márgenes quirúrgicos positivos en escisiones locales. Esto es de gran importancia porque en series en las que se han registrado lesiones con márgenes positivos y que fueron sometidas a una segunda re-escisión la frecuencia de casos con tumor residual fue cercana a 50%.⁸⁻¹⁰ En estrategias más conservadoras un margen quirúrgico positivo es el mayor predictor de recurrencia local.^{11,12} La positividad del margen es importante porque implica una nueva resección con implicaciones estéticas y retraso en el inicio de la radioterapia.¹³ Otros factores implicados con la situación de los márgenes es el tamaño de la pieza quirúrgica y la confirmación previa de malignidad.^{14,15} Debido a la asociación de la positividad con las recaídas, el conocimiento de los principales factores de riesgo relacionados permitirá seleccionar adecuadamente a las pacientes que puedan beneficiarse de la cirugía conservadora o que requieran tratamiento radical.

El Hospital General de México es un centro de referencia oncológica que atiende a población sin seguridad social del centro de la República Mexicana. El objetivo principal de este estudio fue: identificar los principales factores de riesgo para un margen positivo en pacientes mexicanas a quienes se realizaron escisiones locales amplias

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y observacional efectuado con base en los registros médicos de pacientes atendidas en la Unidad de Tumores Mamarios del servicio de Oncología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga entre enero de 2009 y diciembre de 2011. Se incluyeron todos los casos de pacientes con escisiones locales amplias. Al momento del procedimiento todas las pacientes habían otorgado su consentimiento informado de la institución para la realización de la biopsia. Los hallazgos quirúrgicos y patológicos se compararon con el estado de los márgenes y con el tumor residual. El estado de los bordes se consideró positivo cuando la enfermedad microscópica estaba a menos de 2 mm del lecho quirúrgico.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa *IBM SPSS Statics* para Windows versión 20.0 (Armonk, New York: IBM Corp.) Para la prueba de contraste de hipótesis se utilizó la prueba de la χ^2 y se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$ con índice de confianza de 95%. Se utilizó análisis multivariado para identificar cuáles fueron los principales factores relacionados con la positividad de los márgenes quirúrgicos, tumor residual o segunda cirugía. Con la finalidad de identificar factores protectores o de riesgo se estableció la razón de momios para cada variable.

RESULTADOS

Se realizaron 418 escisiones locales amplias, de las que 299 (71.5%) fueron por padecimientos

benignos y 119 (28.5%) por cáncer mamario en etapas tempranas (estadios 0, I y II). La media de edad fue 55.3 años (límites de 30 y 81 años). En las pacientes a quienes se realizaron escisiones locales amplias por cáncer mamario, la frecuencia de márgenes positivos posterior al primer procedimiento fue de 52.9% (n=62). De acuerdo con el subtipo histológico, los carcinomas invasores fueron la variedad más frecuente en 95 casos (79.8%), seguido de los carcinomas *in situ* (20.2%). En el Cuadro 1 hay mayor detalle de las principales características clínico-patológicas y de los estadios clínicos de las pacientes.

De las pacientes reportadas con márgenes positivos postescisiones locales amplias (63 pacientes), en 92.1% (58 pacientes) fue necesaria

Cuadro 1. Características clínico-patológicas de escisiones locales amplias por cáncer de mama

| | n (%) |
|-------------------------------------|-----------|
| Variante histológica | |
| Carcinoma ductal infiltrante | 74 (62.2) |
| Carcinomas ductales <i>in situ</i> | 23 (19.3) |
| Carcinoma lobulillar invasor | 10 (8.4) |
| Carcinomas mixtos invasores | 7 (5.9) |
| Carcinoma túbulolobulillar invasor | 3 (2.5) |
| Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> | 1 (0.8) |
| Angiosarcoma | 1 (0.8) |
| Tumores invasores: (n=84) | |
| Bien diferenciados | 52 (43.7) |
| Moderadamente diferenciados | 35 (29.4) |
| Pobremente diferenciados | 8 (6.7) |
| Etapa clínica | |
| 0 | 24 (20.2) |
| I | 37 (31.1) |
| IIA | 44 (37) |
| IIB | 13 (10.9) |
| No clasificados | 1 (0.8) |
| Clasificación | |
| T1 | 75 (63) |
| T2 | 43 (36.2) |
| No clasificados | 1 (0.8) |
| T1 patológico | 79 (69.9) |
| T2 patológico | 34 (30.1) |
| Multicentricidad | 12 (10.1) |



otra cirugía, 2 (3.1%) pacientes no aceptaron el segundo procedimiento por lo que se quedaron en vigilancia y 3 (4.8%) se perdieron después de la primera intervención.

De acuerdo con las diferentes variables de riesgo el resultado de la prueba χ^2 contrastó la positividad o negatividad de los márgenes, que se describen en el Cuadro 2.

Al analizar a las pacientes con márgenes positivos solo 58 requirieron otra intervención

quirúrgica. En ese análisis se encontró que los carcinomas invasores fueron los tumores más frecuentes con 46 (79.3%) casos, seguidos de los carcinomas *in situ* (n=12, 20.7%). De todas las variantes histológicas, el carcinoma ductal invasor (n=33, 56.9%) y el ductal *in situ* (n=12, 20.7%) fueron las variantes más frecuentes. Según el grado de diferenciación, los tumores moderadamente diferenciados fueron los más frecuentes (n=24, 41.4%), seguidos de los bien diferenciados (n=15, 25.9%) y los pobremente diferenciados (n=7, 12%). La multicentri-

Cuadro 2. Resultado de la prueba de χ^2 de las diferentes variables según el estado del margen

| Variable | Márgenes positivo % | Márgenes negativos % | Total | Porcentaje | Valor P |
|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------|------------|---------|
| Edad (años) | | | | | |
| <50 | 20 | 51.3 | 39 | 32.8 | 0.359 |
| ≥50 | 43 | 53.8 | 81 | 67.2 | |
| Etapa clínica | | | | | |
| 0 | 15 | 62.5 | 24 | 20.2 | |
| IA/B | 16 | 43.2 | 37 | 31.1 | |
| IIA | 22 | 50.0 | 44 | 37.0 | 0.38 |
| IIB | 9 | 69.2 | 13 | 10.9 | |
| NC | 1 | 100 | 1 | 0.8 | |
| T clínico | | | | | |
| ≤2cm | 37 | 49.3 | 75 | 63.0 | |
| >2cm | 25 | 58.1 | 43 | 36.2 | 0.005 |
| NC | 1 | 100 | 1 | 0.8 | |
| T patológico | | | | | |
| ≤2cm | 33 | 41.8 | 79 | 69.9 | 0.004 |
| >2cm | 24 | 70.6 | 34 | 30.1 | |
| Histología | | | | | |
| Ductal | 47 | 48.4 | 97 | 81.5 | |
| Lobulillar | 8 | 72.7 | 11 | 9.2 | |
| Mixtos | 6 | 85.7 | 7 | 5.9 | 0.005 |
| Otros | 2 | 50.0 | 4 | 3.4 | |
| Grado | | | | | |
| I | 16 | 30.7 | 52 | 54.7 | |
| II | 24 | 68.6 | 35 | 36.8 | |
| III | 8 | 100.0 | 8 | 8.4 | 0.005 |
| Tis | 15 | 62.5 | 24 | 20.2 | |
| Multicentricidad | | | | | |
| Si | 10 | 83.3 | 12 | 10.1 | 0.025 |
| No | 53 | 49.5 | 107 | 89.9 | |

*Dos pacientes no aceptaron el segundo procedimiento por lo que se quedaron en vigilancia y 3 pacientes se perdieron posterior al primer procedimiento.

dad se observó en 9 (15.5%) pacientes. Los resultados de la prueba χ^2 de la existencia de tumor residual se describen en el Cuadro 3. De acuerdo con el análisis, los márgenes positivos fueron los que mostraron asociación estadística con el tumor residual ($p \leq 0.05$, IC95%). Como parte de las variables estadísticamente asociadas con márgenes positivos se registraron: la multicentricidad del tumor ($p=0.02$, 95%IC), un tumor mayor de 2 cm ($p=0.006^*$, IC 95%)

y el grado histológico ($p=0.000^*$, IC95%). Los valores de la razón de momios de los márgenes positivos y tumor residual se describen en los Cuadros 4 y 5.

De las pacientes que requirieron reintervención quirúrgica, el tumor residual se encontró en 39.7% de los casos. La cirugía más efectuada fue la mastectomía (74.6%) seguida de la resección (17.5%).

Cuadro 3. Resultado de la prueba de χ^2 de las diferentes variables según la presencia o ausencia de tumor residual (n=58)

| Variable | Tumor residual | | | Total | Porcentaje | Valor P |
|-------------------------|----------------|------|----|-------|------------|---------|
| | Si | % | No | | | |
| Edad (años) | | | | | | |
| <50 | 6 | 33.3 | 12 | 66.7 | 18 | 31 |
| ≥50 | 17 | 42.5 | 23 | 57.5 | 40 | 69 |
| Etapa clínica | | | | | | |
| 0 | 2 | 16.7 | 10 | 83.3 | 12 | 20.7 |
| IA/B | 4 | 25.0 | 12 | 75.0 | 16 | 27.6 |
| IIA | 10 | 50.0 | 10 | 50.0 | 20 | 34.5 |
| IIB | 7 | 77.8 | 2 | 22.2 | 9 | 15.5 |
| NC | 0 | 0.0 | 1 | 100 | 1 | 1.7 |
| T clínico | | | | | | |
| ≤2cm | 8 | 24.2 | 25 | 75.8 | 33 | 56.9 |
| >2cm | 15 | 62.5 | 9 | 37.5 | 24 | 41.4 |
| NC | 0 | 0.0 | 1 | 100 | 1 | 1.7 |
| T patológico | | | | | | |
| ≤2cm | 9 | 27.3 | 24 | 72.7 | 33 | 56.9 |
| >2cm | 14 | 58.3 | 10 | 41.7 | 24 | 41.4 |
| NC | 0 | 0.0 | 1 | 100 | 1 | 1.7 |
| Histología | | | | | | |
| Ductal | 16 | 35.5 | 29 | 64.5 | 45 | 77.7 |
| Lobulillar | 3 | 50.0 | 3 | 50.0 | 6 | 10.3 |
| Mixtos | 4 | 66.7 | 2 | 33.3 | 6 | 10.3 |
| Otros | 0 | 0.0 | 1 | 100 | 1 | 1.7 |
| Grado | | | | | | |
| I | 2 | 13.3 | 13 | 86.7 | 15 | 25.9 |
| II | 16 | 66.7 | 8 | 33.3 | 24 | 41.4 |
| III | 3 | 42.8 | 4 | 57.2 | 7 | 12.0 |
| Tis | 2 | 16.7 | 10 | 83.3 | 12 | 20.7 |
| Multicentricidad | | | | | | |
| Si | 6 | 66.7 | 3 | 33.3 | 9 | 15.5 |
| No | 17 | 34.7 | 32 | 65.3 | 49 | 84.5 |

*Dos pacientes no aceptaron el segundo procedimiento por lo que se quedaron en vigilancia y 3 pacientes se perdieron posterior al primer procedimiento.



Cuadro 4. Valores de la razón de momios (Odds Ratio) de la positividad de los márgenes positivos para las diferentes variables de estudio

| Variable | OR | 95% CI | Valor de P |
|------------------------------------|------|-----------|------------|
| Edad | 1.1 | 0.5-2.3 | 0.8002 |
| Multicentricidad | 6.1 | 1.3-28.6 | 0.0216 |
| Tumor >2cm | 3.3 | 1.4-7.9 | 0.0061 |
| Etapa clínica IIA y IIB | 1.2 | 0.5-2.4 | 0.6345 |
| Variante lobulillar mixta | 17.3 | 0.9-307.1 | 0.0520 |
| Grado histológico (grado II y III) | 4.2 | 1.8-9.6 | 0.0006 |

Cuadro 5. Razón de momios (Odds ratio) de la presencia de tumor residual para las diferentes variables de estudio

| Variable | OR | 95% CI | Valor de P |
|-------------------|-----|----------|------------|
| Edad | 1.4 | 0.4-4.7 | 0.5102 |
| Multicentricidad | 3.7 | 0.8-16.9 | 0.0844 |
| Tumor >2cm | 3.7 | 1.2-11.3 | 0.0207 |
| Etapa clínica | 4.8 | 1.5-15.2 | 0.0079 |
| Histología | 1.1 | 0.2-5.7 | 0.8536 |
| Grado histológico | 9.1 | 2.5-32.8 | 0.0008 |

DISCUSIÓN

En México, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más diagnosticada y, desafortunadamente, una de las principales causas de muerte asociadas con cáncer; esto porque la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados.¹⁶ La explicación, en parte, es que solo a 21.6% de la población femenina se le ha realizado un estudio de mastografía.^{17,18,19} Esta pobre cultura de detección temprana limita el diagnóstico oportuno. El Consenso de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario señala que solo 7.4% de las pacientes se diagnostican en estadio 0-I y 34.4% en estadio II.²⁰

La cirugía conservadora tiene como propósito la remoción completa del tumor, asegurar márgenes quirúrgicos negativos y preservar la estética del tejido mamario, que se considera categoría 1 en el tratamiento actual del cáncer mamario

en estadios clínicos tempranos. Entre las diversas situaciones que repercuten en el éxito de esta cirugía se encuentra el reporte histopatológico durante el procedimiento y la evaluación correcta de las dimensiones del tumor. En la bibliografía existe una gran variación en cuanto al éxito de este tipo de cirugía, con frecuencia se registran márgenes positivos en 4 a 59%.^{1,4,8,14} Nuestros resultados semejan a la serie de Kouzminova y colaboradores quienes registraron 59% de positividad en los márgenes.⁴ El Cuadro 6 contiene la comparación con los diferentes resultados.

La cirugía más frecuente en nuestro departamento es la mastectomía, lo que difiere con lo observado en la mayor parte de las series donde la segunda cirugía más frecuente es la re-escisión de los bordes (límites 72 y 100%).^{1,4,8,14} Y si bien es cierto que cada caso debe individualizarse, estos hallazgos deben permitir evaluar la posibilidad de realizar procedimientos más conservadores con el objetivo de preservar la estética del tejido mamario en las pacientes que requieren una cirugía adicional. La conducta quirúrgica del margen positivo se describe en el Cuadro 7.

En cuanto a las diferentes variables y semejante a lo reportado en otras series, el carcinoma

Cuadro 6. Comparación de resultados de estudios previos en la evaluación de márgenes en escisiones locales amplias

| Autor | Pacientes (n) | Márgenes positivos (%) | Tumor residual (%) |
|-------------------------------|---------------|------------------------|--------------------|
| Jenkinson y col ¹⁸ | 101 | 24 (23.8%) | 10 (41.6%) |
| Lovrics P y col ¹ | 489 | 127 (26%) | 26 (20.47%) |
| Kouzminova y col ⁴ | 437 | 258 (59%) | 118 (45.7%) |
| Mendoza y col (HGM*) | 119 | *63 (52.9%) | 23 (39.7%) |

*Dos pacientes no aceptaron el segundo procedimiento por lo que se quedaron en vigilancia y 3 pacientes se perdieron posterior al primer procedimiento.

Cuadro 7. Comparativa del tratamiento quirúrgico e histología entre estudios que evalúan los márgenes en escisiones locales amplias

| Autor | Jenkinson et al ¹⁸ | Lovrics P et al ¹ | Kouzminova et al ⁴ | Mendoza et al (HGM*) |
|-------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Mastectomías | 0/24 | 36/127 (28.35%) | 20/258 (7.75%) | 47 (74.6%) |
| Reescisiones | 24/24 | 91/127 (71.65%) | 238/258 (92.25%) | 11 (17.5%) |
| Sin tratamiento | | | | 5 (7.9%) |
| Histología | | | | |
| Cáncer ductal | 17 (70.8%) | 98 (63%) | 199 (77.13%) | 47 (74.6%) |
| Cáncer lobulillar | 4 (16.66%) | 26 (37%) | 35 (13.56%) | 8 (12.7%) |
| Mixtos | 2 (8.33%) | | | 6 (9.5%) |
| Otros | 1 (4.1%) | | 24 (9.31%) | 2 (3.2%) |
| Total | 24 | 124 | 258 | *63 |

*Dos pacientes no aceptaron el segundo procedimiento por lo que se quedaron en vigilancia y 3 pacientes se perdieron posterior al primer procedimiento.

ductal infiltrante fue la variante histológica más frecuente, pero semejante a lo descrito por Lovrics y colaboradores la variante que se asoció en mayor medida con márgenes positivos fueron los carcinomas lobulillares y mixtos.¹ De acuerdo con los factores de riesgo para un margen positivo, la multicentricidad, el tamaño tumoral y el grado histológico fueron estadísticamente significativos, no la edad o el estadio clínico. No así como la presencia de tumor residual. Este apareció en 39.7%, y dentro de las variables que se registraron de mayor riesgo para la aparición de tumor residual fueron: etapa clínica más avanzada, grado histológico y tumor mayor de 2 cm. Todos estos datos concuerdan con lo publicado en la bibliografía.

Posterior a una media de seguimiento de 24.6 meses (rango, 11 a 47 meses) no se registró algún fallecimiento ni tampoco evidencia de progresión de la enfermedad.

CONCLUSIONES

A pesar de que la frecuencia de márgenes positivos se encuentra dentro de lo descrito en la bibliografía, esta aún es elevada. El grado histológico, la multicentricidad y la variedad histológica son los principales factores de riesgo

para la positividad de los márgenes, pero el tamaño mayor de 2 cm, la etapa clínica y el grado histológico son los principales factores para que exista tumor residual.

A pesar de que la mayoría de las recomendaciones sugiere que el tratamiento es individualizado, es importante considerar los diversos factores de riesgo durante la planeación de la estrategia conservadora y siempre contar con un estudio histopatológico durante el acto quirúrgico, que permita ampliar el margen quirúrgico y preservar la estética de la glándula mamaria.

REFERENCIAS

1. 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;197:740-746.
2. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast* 2009;18:S84-S86.
3. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Jeong JH, Tan-Chiu E et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24:2028-2037.
4. Kouzminova NB, Aggarwal S, Aggarwal A, Allo MD, Lin AY. Impact of initial surgical margins and residual cancer upon re-excision on outcome of patients with localized breast cancer. *Am J Surg* 2009;198:771-780.



5. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241.
6. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232.
7. Gangi A, Chung A, Mirocha J, Liou DZ, Leong T, Giuliano AE. Breast-conserving therapy for triple-negative breast cancer. *JAMA Surg* 2014;149:252-258.
8. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002;184:383-393.
9. Gwin JL, Eisenberg BL, Hoffman JP, Ottery FD, Boraas M, Solin LJ. Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy. *Ann Surg* 1993;218:729-734.
10. Papa MZ, Zippel D, Koller M, Klein E, Chetrit A, Ari GB. Positive margins of breast biopsy: is reexcision always necessary? *J Surg Oncol* 1999;70:167-171.
11. Klimberg VS, Harms S, Korourian S. Assessing margin status. *Surg Oncol* 1999;8:77-84.
12. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. c. *Ann Surg Oncol* 2014;21:704-716.
13. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, El-Eid S, Hammond ME, Lyman GH, et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1502-1506.
14. Houvenaeghel G, Lambaudie E, Buttarelli M, Cohen M, Bannier M, Tallet A, et al. Margin status in invasive breast cancer. *Bull Cancer* 2008;95:1161-1170.
15. Holland PA, Gandhi A, Knox WF, Wilson M, Baildam AD, Bundred NJ. The importance of complete excision in the prevention of local recurrence of ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 1998;77:110-114.
16. Fernández-Cantón SB, León-Álvarez G, Herrera-Torres MC, Salazar-Delgado E, Sánchez-Díaz MR, Alcalá-Orós RB et al. Perfil Epidemiológico de los Tumores Malignos en México. Ciudad de México: Secretaría de Salud, 2011;157-187
17. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, Xie Y, Mansfield CM. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer* 1998;82:2212-2220.
18. Jenkinson AD, Al-Mufti RA, Mohsen Y, Berry MJ, Wells C, Carpenter R. Does intraductal breast cancer spread in a segmental distribution? An analysis of residual tumour burden following segmental mastectomy using tumour bed biopsies. *Euro J Surg Oncol* 2001;27:21-25.
19. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:256-265.
20. Cárdenas-Sánchez J, Erazo-Valle A, Maafs-Molina E, Poitevin-Chacón A. Consenso Nacional sobre el diagnóstico y Tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión. Colima, México: Masson Doyma México S.A., 2013 (Actualizado 2013 Ago 23; consultado en 2014 Dic 15). Disponible en: <http://consensocancermamario.com/publicaciones.html>