

**MÁRGENES EN CÁNCER DE
MAMA INVASOR ESTADIO I Y II**
TRATADO MEDIANTE CIRUGÍA
CONSERVADORA Y RADIOTERAPIA
REVISIÓN RÁPIDA 2017

Di Sibio, Alejandro Javier

Márgenes en cáncer de mama invasor estadio I y II, tratado mediante cirugía conservadora y radioterapia / Alejandro Javier Di Sibio. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2018.

24 p. ; 22 x 15 cm.

ISBN 978-987-3945-40-3

1. Cáncer. 2. Tratamiento Médico. I. Título.

CDD 614.5999



Autoridades

Presidente de la Nación

Mauricio Macri

Ministro de Salud de la Nación

Adolfo Rubinstein

Director del Instituto Nacional del Cáncer

Roberto Pradier

Coordinadora Técnica

Julia Ismael

Coordinadora Administrativa

Nahir Elyeche

Coordinadora del Programa Nacional de Cáncer de Mama

Verónica Pesce

Consultora Científica del Programa Nacional de Cáncer de Mama

María Viniegra

Programa Nacional de Cáncer de Mama

Daniel Andisco
Susana Blanco
Martín Darraidou
Alejandro Di Sibio
Marta Donia
Patricia Provenzano
Natalia Sragowitz

SITAM Módulo Mama

Carolina Giunta
Paula Granda
Inés Libois
Manuel Moreira
Cecilia Piedrabuena
Nadia Robles

Autor

Alejandro Di Sibio

Revisión técnica

Mónica Confalone

María Celeste Díaz

Diseño

Lara Pereyra

Agradecimientos

Agradecemos a todas las personas e instituciones que hicieron posible la realización de este trabajo.



ÍNDICE

Objetivo	5
Introducción	5
Análisis de la evidencia bibliográfica	6
Resumen de la evidencia	7
Conclusión	12
Calidad de la evidencia	14
Recomendación de expertos	14
Anexo de búsqueda bibliográfica	15
Glosario	16
Referencias bibliográficas	17

REVISIÓN RÁPIDA: “MÁRGENES EN CÁNCER DE MAMA INVASOR ESTADIO I Y II TRATADO MEDIANTE CIRUGÍA CONSERVADORA Y RADIOTERAPIA”

OBJETIVO

El objetivo del grupo de trabajo del **Programa Nacional de Cáncer de Mama del Instituto Nacional del Cáncer (PNCM INC)** es realizar una revisión rápida acerca de la definición de los “márgenes negativos adecuados en cáncer de mama (CM) invasor en estadio I y II tratado mediante cirugía conservadora y radioterapia”.

Esta revisión representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina, a la cual se arribó luego de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. No reemplaza el juicio clínico del médico tratante en cada situación clínica individual. Esta revisión no sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente, la familia o cuidadores.

INTRODUCCIÓN

El control local adecuado del CM otorga un beneficio en la supervivencia en el seguimiento a largo plazo.¹ Durante muchos años, la única opción para el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad fue la mastectomía. A partir de las publicaciones que evidenciaron iguales tasas de control local y supervivencia con mastectomía y cirugía conservadora seguida de radioterapia, el tratamiento quirúrgico conservador se ha convertido en el estándar de manejo de estadios iniciales, con la ventaja de un mejor resultado cosmético y menor morbilidad física y psíquica para las pacientes.²⁻⁴

La cirugía conservadora tiene dos metas: reseca el tumor primario obteniendo márgenes negativos, minimizando así el riesgo de recidiva local (RL) y procurar el mejor resultado cosmético. La aparición de una RL aumenta el riesgo de morir por CM (RR 2-3).^{5,6} La incidencia reportada de RL ha sido entre 2 y 18%.^{2-4,7} Luego de más de veinte años de realizar cirugía conservadora, hay evidencia acerca de que el riesgo de RL aumenta si el margen quirúrgico es positivo⁸, estando también asociados al riesgo de RL otros factores tales como tamaño tumoral, grado nuclear, compromiso ganglionar axilar, multifocalidad, subtipo molecular, extensión del componente intraductal e invasión vascular.^{4-6,8-11} Sin embargo, la definición de un margen negativo adecuado sigue siendo aún tema de debate.¹²⁻¹⁵

Con el objetivo de lograr márgenes libres algunas pacientes pueden ser sometidas a segundos procedimientos de re-escisión o incluso a mastectomías, incrementando así los costos en salud, generando estrés psicológico entre las pacientes y la familia, y retrasando el inicio de los tratamientos adyuvantes.¹⁶

El gran impacto de los tratamientos adyuvantes actuales que han prolongado la supervivencia global y han disminuido el riesgo de metástasis a distancia, también se ha visto en numerosos estudios a nivel de la RL.¹⁷⁻¹⁹

Teniendo en cuenta que la presencia de margen positivo es uno de los factores asociados a mayor tasa de RL en el tratamiento conservador del CM, hemos decidido realizar una revisión rápida de la literatura para definir “márgenes negativos adecuados en cáncer de mama invasor en estadio I y II, tratado mediante cirugía conservadora y radioterapia”.



ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA BIBLIOGRÁFICA

Se decidió partir del análisis de una revisión realizada por ASCO (American Society of Clinical Oncology) [de aquí en adelante llamada: “revisión de ASCO”²⁰] sobre la guía de consenso realizada en forma conjunta por SSO (Society of Surgical Oncology) y ASTRO (American Society for Radiation Oncology) [de aquí en adelante llamada: “guía SSO-ASTRO”²¹⁻²³]. La guía SSO-ASTRO es un consenso realizado por expertos sobre un meta-análisis acerca de la relación entre margen y recurrencia tumoral mamaria ipsilateral. Este fue llevado a cabo luego de una revisión sistemática de la literatura realizada en MEDLINE entre 1965 y enero 2013. Luego, esta guía fue aprobada por un comité de revisión de ASCO, donde se realizó una nueva búsqueda en MEDLINE entre enero de 2013 y el 23 de noviembre de 2013.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (revisiones sistemáticas y meta-análisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.²⁰⁻¹¹³

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos en inglés o español.
- Fecha de publicación: 2013-2016.
- Adultos mayores de 18 años.
- Artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés.
- Estudios con descripción del diseño y métodos.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de exclusión:

- Otro idioma por fuera del inglés o español.
- Estudios en animales o in vitro.
- Reportes de casos y series de casos.
- Otras intervenciones por fuera al objeto de revisión u otra situación clínica por fuera a la analizada.
- Otra patología.

Términos MeSH: **(margin[Title] OR margins[Title]) AND breast[Title]**.

Los resultados de la búsqueda se resumen en la página 14.

De todos los artículos hallados se realizó una primera selección a través de abstracts para revisar si cumplían con los criterios de inclusión. Se analizó la calidad de la evidencia a través de GRADE, utilizándose para la valoración individual de revisiones sistemáticas, meta-análisis la herramienta SIGN y AGREE para las guías de práctica clínica.

RESUMEN DE EVIDENCIA

Tabla 1. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

TÍTULO	POBLACIÓN - DISEÑO	OBJETIVO	PERÍODO	RAMAS	RESULTADOS
Pilewskie M , Ho A, Orell E, et al. Effect of margin width on local recurrence in triple-negative breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. Ann SurgOncol. 2014;21(4):1209-14. ⁴⁹	535 pacientes con CM invasor triple negativos que recibieron tratamiento conservador. Estudio retrospectivo.	Examinar el impacto del estado del margen en el subgrupo de cánceres triple negativos para determinar si márgenes >2mm se asocian con menores tasas de RL.	1999 a 2009.	Grupo 1: margen ≤ 2mm: 71 pacientes y grupo 2: margen >2mm: 464 pacientes.	Seguimiento medio: 84 meses. La tasa de RL local a los 5 años fue 4,7% para márgenes ≤2mm vs.3,7% para márgenes >2mm, siendo esta diferencia no significativa (p=0,11). Conclusión: Márgenes>2mm no se asociaron con menores tasas de RL. Este hallazgo apoya la definición de margen negativo como ausencia de tinta sobre el tumor, aún en los cánceres triple negativos.
Dixon J , Thomas J, Kerr G, et al. A study of margin width and local recurrence in breast conserving therapy for invasive breast cancer. Eur J SurgOncol. 2016; 42(5):657-64. ⁵⁴	1411 pacientes con CM invasor T1-T3 (T1-T2 98%) que recibieron tratamiento conservador. Estudio retrospectivo.	Determinar cuál es la medida adecuada del margen para definir un margen negativo y si en relación a ello, varía la tasa de RL.	2000 a 2005.	Se dividieron en 4 grupos según los márgenes: <1mm, 1-5mm, >5mm y márgenes negativos luego de la re-escisión.	Seguimiento medio: 76 meses. Las diferencias en las tasas de RL a 5 años no fueron estadísticamente significativas (p=0,29) entre los 4 grupos (96,8% para márgenes <1mm, 96,5% para márgenes 1-5mm, 97,8% para márgenes >5mm, y 96,5% para márgenes negativos luego de la re-escisión). Pero dado que la mayoría de las pacientes con márgenes <1mm eran a expensas del margen anterior y/o profundo (solo 12% de estas tenían compromiso del margen radial), se consideró que no hubo diferencias en la tasa de RL cuando se compararon márgenes radiales de 1-5mm vs. 5-10mm. Conclusión: No hay justificación para márgenes radiales mayores a 1 mm.

TÍTULO	POBLACIÓN - DISEÑO	OBJETIVO	PERÍODO	RAMAS	RESULTADOS
Braunstein L, Brock J, Chen Y, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: local recurrence after breast-conserving therapy by subtype approximation and surgical margin. Breast Cancer Res Treat. 2015; 149(2):555-64. ⁹³	998 pacientes consecutivas con CM invasor estadio 1-2 (74% ductal, 8% lobulillar, y 18% mixto) que recibieron tratamiento conservador. Estudio retrospectivo.	Estudiar los patrones de RL en CM invasor lobulillar tratado con cirugía conservadora y radioterapia, focalizando en los subtipos biológicos y el estado de los márgenes.	1998 a 2007.	En el primer análisis se dividieron las pacientes según la histología en ductal, lobulillar y mixtos (ductal - lobulillar). En el segundo análisis, se dividieron según los márgenes en: ≥ 2 mm, < 2 mm, o positivo (tinta sobre el tumor).	Seguimiento medio: 119 meses. Las tasas de RL local a 10 años fueron 5,5% en carcinoma ductal, 4,4% en carcinoma lobulillar, y 1,2% para carcinoma mixto ($p=0,08$). La RL no difirió significativamente entre los diferentes subtipos histológicos cuando se estratificó por el estado de los márgenes. En el análisis multivariado, el subtipo histológico no se asoció con el riesgo de RL ($p=0,52$). Conclusión: La tasa de RL es similar entre pacientes con cáncer invasor ductal, lobulillar o mixto. No se demostró que los carcinomas invasores lobulillares requieran márgenes más amplios que los ductales.
Bernardi S, Bertozzi S, Londero A, et al. Influence of surgical margins on the outcome of breast cancer patients: a retrospective analysis. World J Surg. 2014;38(9):2279-87. ¹¹¹	1192 pacientes con CM invasor T1-T3, NO-1, MO (84% T1) que recibieron tratamiento conservador. Estudio retrospectivo.	Determinar la prevalencia de márgenes positivos y cercanos en pacientes sometidas a tratamiento conservador y evaluar sus resultados en términos de RL y supervivencia.	2002 a 2011.	Según la distancia del tumor al margen más cercano se dividieron en dos grupos: ≥ 5 mm y < 5 mm. Para otros análisis, también, fueron divididas en 4 grupos: margen positivo (cáncer en el margen entintado), > 0 mm pero ≤ 2 mm, > 2 mm pero ≤ 5 mm, y > 5 mm.	Seguimiento medio: 82 meses. Las pacientes con márgenes ≤ 5 mm tuvieron una prevalencia de RL de 4% vs. 5% en las que tenían márgenes de > 5 mm ($p=0,616$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la recidiva a distancia (3% vs. 5%; $p=0,187$). En la regresión logística multivariada (tomando como referencia al margen positivo) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de RL si los márgenes eran > 0 mm pero ≤ 2 mm (OR 0,88 - IC95%=0,06-12,55; $p=0,928$), o > 2 mm pero ≤ 5 mm (OR 5,11- IC95%=0,59-44,54; $p=0,140$). Conclusión: El estado de los márgenes quirúrgicos no tiene influencia significativa en las tasas de RL ni supervivencia global. En lugar de esto, factores biológicos parecen jugar un rol más preponderante en el pronóstico.

TÍTULO	POBLACIÓN - DISEÑO	OBJETIVO	PERÍODO	RAMAS	RESULTADOS
<p>Biglia N, Ponzone R, Bounous V, et al. Role of re-excision for positive and close resection margins in patients treated with breast-conserving surgery. Breast. 2014 Dec; 23 (6):870-5.¹⁰⁰</p>	<p>1339 pacientes consecutivas con CM invasor (85%) o in situ (3,7%), tratadas de inicio con cirugía conservadora y radioterapia. Estudio retrospectivo.</p>	<p>Evaluar la incidencia de enfermedad residual luego de cirugías adicionales en tumores con márgenes positivos o cercanos y su impacto en las tasas de RL y a distancia.</p>	<p>2000 a 2009.</p>	<p>3 grupos. Grupo A: negativo (>2mm), grupo B: margen positivo (definido como cáncer en el margen entintado), y grupo C: margen cercano (\leq 2mm).</p>	<p>Seguimiento medio: 47,5 meses. En comparación al grupo de pacientes con márgenes negativos (tasa de RL de 2,9%), la tasa de RL en el grupo con márgenes cercanos no re-operadas fue similar (5,2%; $p=0,67$) pero significativamente más baja que en el grupo con márgenes positivos no re-operadas (11,7%; $p=0,003$). La asociación entre RL y márgenes positivos fue confirmada en el análisis multivariado (HR 3,1; IC95%=1,43-7,01; $p=0,004$) mientras la asociación con márgenes cercanos no fue estadísticamente significativa (HR 1,3; IC95%=0,32-5,58; $p=NS$). Conclusión: Se encontraron tasas de RL significativamente más altas solo entre las pacientes con márgenes positivos que no fueron nuevamente operadas, pero no así entre aquellas con márgenes cercanos no re-operadas.</p>



Tabla 2. META-ANÁLISIS

TÍTULO	N	POBLACIÓN	PERÍODO	RESULTADOS
<p>Houssami N, Macaskill P, Marinovich M, et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. <i>Ann SurgOncol.</i> 2014; 21 (3): 717-30.⁴³</p>	<p>33 estudios con 28.162 pacientes.</p>	<p>Los estudios eran elegidos si reportaban los datos correspondientes a la proporción de RL en relación al estado del margen, si el 90% de cánceres invasores eran estadio 1 y 2, si recibieron tratamiento conservador, si reportaban márgenes microscópicos definidos cuantitativamente, si reportaban la edad y tenían un seguimiento mínimo de 4 años.</p>	<p>1965 a 2013.</p>	<p>Se analizó el estado de los márgenes y la distancia del tumor al margen considerado negativo en dos modelos distintos. Modelo 1: estado de los márgenes “positivo/cercano” vs. “negativo”, y distancia: >0mm vs. 1mm vs. 2mm vs. 5mm. Modelo 2: estado de los márgenes “positivo” vs “negativo”vs. “cercano”, y distancia del margen: 1mm vs. 2mm vs. 5mm. Luego de ajustar los modelos, el odds de RL estaba asociado con el estado del margen [modelo 1: OR 1,96; IC95%=1,72-2,24 para “positivo/cercano” vs. “negativo” y modelo 2: OR 2,44; IC95%= 1,97-3,03 para “positivo” vs. “negativo” (p< 0,001 para ambos modelos)] pero no con la distancia del margen [modelo 1 p=0,12 y modelo 2 p=0,90]. Ajustado los modelos, hubo poca a ninguna diferencia estadísticamente significativa de que el odds para RL haya disminuido a medida que aumentaba la distancia para definir a un margen como negativo [modelo 1 p=0,21 y modelo 2 p=0,58]. Conclusión: El meta-análisis confirma que el margen negativo reduce la probabilidad de RL; sin embargo, aumentar la distancia para definir márgenes negativos no está estadísticamente asociado con una reducción de la RL.</p>

Tabla 3. GUÍAS DE RECOMENDACIONES DE ASOCIACIONES NACIONALES E INTERNACIONALES

ORGANIZACIÓN	AÑO	RECOMENDACIÓN
National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. BreastCancer. Version 1. 2016. ¹¹⁴	2016.	El panel de NCCN acepta la definición de margen negativo como la “ausencia de tinta sobre el tumor”.
National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment.Stage I, II, IIIA, and Operable IIIC Breast Cancer. ¹¹⁵	2016.	La necesidad de obtener márgenes microscópicos completamente negativos en cirugía conservadora por CM invasor es debatible. Sin embargo, un panel de consenso multidisciplinario recientemente analizó la relación entre el margen y la recidiva tumoral ipsilateral a partir de un meta-análisis de 33 estudios (28.162 pacientes). Concluyeron que márgenes negativos más amplios que “ausencia de tinta sobre el tumor” no disminuyen significativamente la tasa de recurrencia mamaria ipsilateral.
MD Anderson Cancer Center. Practice Algorithm Breast Cancer - Invasive. ¹¹⁶	2016.	Al definir los criterios para cirugía conservadora en CM invasor y al referirse al margen, hace referencia a márgenes necesarios negativos (sin más especificaciones).
Programa Nacional de Consensos Inter-sociedades. Programa Argentino de Consenso de Enfermedades Oncológicas. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. Consenso Nacional Inter-sociedades. ¹¹⁷	2016.	El margen quirúrgico libre es la distancia que hay entre el borde del tumor y la tinta china. Es independiente de las características del tumor, de la edad y el subtipo biológico. Se considera margen suficiente cuando el tumor no contacta con la tinta china. Un margen positivo es aquel en el cual se observa tinta china sobre el carcinoma (la distancia es 0 mm).
European Society for Medical Oncology. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ¹¹⁸	2015.	En cirugía conservadora por CM invasor se requiere la ausencia de tumor en el margen entintado.
American College of Radiology. Appropriateness Criteria® conservative surgery and radiation—stage I and II breast carcinoma. ¹¹⁹	2015.	La medida precisa de márgenes negativos permanece bajo debate, y márgenes menores a 2 mm no parecen asociarse a mayor riesgo de recurrencia que márgenes más amplios en la era de la terapia sistémica moderna. Márgenes más amplios pueden ser más importantes en pacientes jóvenes, tumores con receptores de estrógeno negativos, y en presencia de componente extensivo intraductal. Una guía de consenso realizada en forma conjunta por SSO y ASTRO, basada en un meta-análisis de 33 estudios sobre 28000 pacientes, concluyó que márgenes positivos (“tinta sobre carcinoma invasor o in situ”) se asociaba a un riesgo dos veces mayor de recidiva de CM ipsilateral en comparación con márgenes negativos.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline. ¹²⁰	2013.	En mujeres con CM invasor tratadas con cirugía conservadora los márgenes radiales del tumor deben ser ≥ 1 mm.
The American Society of Breast Surgeons. Position Statement on Breast Cancer Lumpectomy Margins. ¹²¹	2013.	Si todos los márgenes están libres de tinta y son ≥ 1 mm no es necesario realizar mayor cirugía. Si los márgenes están cercanos (<1mm) o focalmente comprometidos, la re-escisión no es obligatoria. Considerar caso por caso.

CONCLUSIÓN

El concepto de margen negativo adecuado en el tratamiento conservador del CM ha sido un tema de controversia tratado por varios autores pero con conclusiones dispares. La relación entre la biología tumoral y la supervivencia libre de enfermedad y global es sin duda muy compleja y otros mecanismos biológicos, además del estado del margen de la pieza de resección quirúrgica, influyen en la recidiva de la enfermedad.

El hecho de encontrar cáncer en el margen entintado ha sido definido como margen positivo y se ha relacionado sin duda alguna a un aumento de las tasas de RL⁸, pero las definiciones de margen negativo son variadas, desde ausencia de tinta sobre el tumor hasta márgenes de más de 10 mm.¹²⁻¹⁵

Un panel multidisciplinario de expertos convocados por SSO y ASTRO, realizaron una guía de consenso luego de la realización de un meta-análisis que incluyó 33 estudios con 28.162 pacientes (más del 90% en estadios 1 y 2) donde evaluaron la tasa de RL en relación a los márgenes.^{21-23, 43} Este meta-análisis mostró una RL de 5,3% luego de un seguimiento promedio de 79,2 meses. Además demostró que márgenes positivos (presencia de tinta sobre el cáncer invasor o in situ) estaban asociados con un aumento de 2 veces en el riesgo de recurrencia tumoral mamaria ipsilateral comparado con márgenes negativos. Se analizó el OR para RL según el estado de los márgenes y la distancia del tumor al margen considerado negativo en dos modelos de análisis distintos según como fueron clasificados los márgenes en los estudios incluidos en el meta-análisis. El primer modelo agrupaba los márgenes positivos y cercanos en una misma categoría, comparando “positivo y cercano” vs. “negativo”, y clasificaba la distancia del tumor al margen en >0mm vs. 1mm vs. 2mm vs. 5mm. El segundo modelo, analizaba los tres márgenes por separado, comparando entonces “positivo” vs. “negativo” vs. “cercano”, y distancia del tumor al margen en 1mm vs. 2mm vs. 5mm.

Luego de ajustar los modelos por la mediana del tiempo de seguimiento, el odds de RL estaba asociado con el estado del margen; en el primer modelo con un OR de 1,96 (IC95%=1,72-2,24) para “positivo/cercano” vs. “negativo”, y en segundo modelo con un OR de 2,44 (IC95%= 1,97-3,03) para “positivo” vs. “negativo” y un OR de 1,74 (IC95%=1,42-2,15) para margen “cercano” vs. “negativo” (p< 0,001 en ambos modelos). Pero el odds de RL no se encontraba asociado con la distancia del margen (p=0,12 en el modelo 1 y p=0,90 en el modelo 2), concluyendo que la probabilidad de RL se reduce con un margen negativo pero no aumentando la distancia para definir un margen como negativo.

Aunque el odds para RL aumenta tanto con márgenes definidos como “positivos” como con aquellos definidos como “cercanos”, el panel de expertos²¹⁻²³ sostiene que el análisis específico de la medida de los márgenes se encuentra por encima de este hallazgo dada la heterogeneidad entre los estudios en la definición de un margen como cercano o positivo (márgenes definidos como positivo en un estudio podrían ser clasificados como cercanos o aún negativos en otro de los estudios incluidos en este meta-análisis). Adicionalmente, reconocen que ha habido cambios significativos en el manejo del CM que no están reflejados en los primeros estudios de este meta-análisis.

Basados en los hallazgos del estudio NSABP B06 (donde se consideraba margen negativo a la ausencia de tinta sobre el tumor y se ha observado una tasa de RL de 5% luego de 12 años de seguimiento)², en la variabilidad en la evaluación de los márgenes (discutida más arriba), y en los beneficios en el control local del boost de radioterapia; los expertos²¹⁻²³ manifiestan que la totalidad de la evidencia no sostiene la distinción entre márgenes de ausencia de tinta sobre el tumor y márgenes de 1 mm.

Holland y cols.¹²² demostraron en un estudio sobre piezas de mastectomía de pacientes con CM T1-T2 que estos frecuentemente se asociaban con focos sub-clínicos de carcinoma invasor o in situ en el resto de la mama, y que incluso la frecuencia de este hallazgo era independiente del tamaño tumoral, encontrándose entre tumores de hasta 2 cm, 42%, 17% y 10% de pacientes con focos adicionales más allá de 2, 3 y 4 cm del tumor mayor, respectivamente. Esto en parte explica por qué el aumentar los márgenes de la tumorectomía en milímetros no tiene un impacto significativo en el riesgo de RL.

Moran, Schnitt, Giuliano y cols.²¹⁻²³ sostienen que también hay limitaciones técnicas en la evaluación de los márgenes que pueden confundir en la interpretación de la distancia del margen: una vez que la pieza es reseca se produce un aplastamiento de la glándula y el tumor por la falta de sostén del tejido que lo rodeaba in vivo y existe una compresión aún mayor de la pieza quirúrgica si esta es sometida a una mamografía.¹²³ Por otro lado, la tinta aplicada en la superficie puede introducirse en porciones profundas del espécimen quirúrgico. Además, técnicamente no pueden evaluarse la totalidad de los márgenes.¹¹⁷⁻¹²⁴

Dixon y cols.⁵⁴ en un estudio sobre 1411 pacientes con CM invasor temprano que recibieron tratamiento conservador, tampoco encontraron diferencias en las tasas de RL al aumentar la medida del margen, incluso en más de 1 mm, observando tasas de RL a 5 años de 96,8% para márgenes <1mm, 96,5% para márgenes 1-5mm, y 97,8% para márgenes >5mm, siendo estas diferencias estadísticamente no significativas ($p=0,29$).⁵⁴ Finalmente concluyeron que no hay justificación para obtener márgenes radiales mayores a 1 mm.

Más aún, Bernardi y cols.¹¹¹ sostienen que el estado de los márgenes quirúrgicos no tiene influencia significativa en las tasas de RL ni supervivencia global, sino que factores biológicos parecen jugar un rol más preponderante en el pronóstico. Ellos estudiaron pacientes con CM T1-T3 que recibieron tratamiento conservador y no encontraron diferencias en la tasa de RL al comparar márgenes positivos vs. márgenes >0mm pero ≤ 2 mm (OR 0,88 - IC95%=0,06-12,55; $p=0,928$) ni vs. márgenes >2mm pero ≤ 5 mm (OR 5,11- IC95%=0,59-44,54; $p=0,140$).

Biglia y cols.¹⁰⁰ también estudiaron la incidencia de RL entre pacientes con CM tratadas con cirugía conservadora y radioterapia según si el margen era positivo, mayor o menor de 2 mm y si habían sido re-operadas o no, observando que en comparación al grupo de pacientes con márgenes negativos (tasa de RL de 2,9%), la tasa de RL en el grupo con márgenes cercanos no re-operadas fue similar (5,2%; $p=0,67$) pero significativamente más baja que en el grupo con márgenes positivos no re-operadas (11,7%; $p=0,003$).

Por otro lado, a partir de evidencia vasta y consistente, es conocido que el uso de una terapia sistémica efectiva, contribuye además a mejorar el control local en CM reduciendo la posibilidad de que ocurra una RL. En los estudios NSABP B14 y B16, se observaron reducciones estadísticamente significativas en las tasas de RL con el uso de tamoxifeno (de 11,6% a 5%)⁸ y de quimioterapia (de 15,3% a 5,4%)⁸ respectivamente. Además, el efecto positivo de las terapias sistémicas en el control local del CM ha sido de mayor magnitud a medida que estas han mejorado a través de los años. Moran, Schnitt, Giuliano y cols.²¹⁻²³ en la guía SSO-ASTRO sostienen que en la rara circunstancia en la cual una paciente no reciba forma alguna de terapia sistémica, el aumento milimétrico de la distancia de los márgenes quirúrgicos es poco probable que afecte la RL si se han obtenido márgenes de ausencia de tinta sobre el tumor.

En relación a la biología tumoral desfavorable, como tumores triple negativos o HER-2 sobre-expresado, como motivo para obtener márgenes quirúrgicos más amplios que los habituales, Pilewskie y cols.⁴⁹ examinaron el impacto del estado del margen en pacientes con CM triple negativo. Luego de observar que márgenes menores de 2 mm no se asociaron con menores tasas de RL (tasa de RL a 5 años de 4,7% para márgenes ≤ 2 mm vs. de 3,7% para márgenes >2mm; $p=0,11$), apoyaron la definición de margen negativo como ausencia de tinta sobre el tumor, aún en los cánceres triple negativos.

Asimismo, en los carcinomas lobulillares, Braunstein y cols.⁹³ observaron una tasa de RL a 10 años similar a los carcinomas ductales (5,5% ductal y 4,4% lobulillar, $p=0,08$). En el análisis multivariado, el subtipo histológico no se asoció con el riesgo de RL ($p=0,52$), sosteniendo entonces que la tasa de RL es similar entre pacientes con CM lobulillar o ductal.

Dentro del grupo de pacientes jóvenes, definidas en algunos trabajos como las menores de 40 años y en otros menores de 35 años¹²⁵⁻¹²⁷, habitualmente se hace referencia a una tasa de RL mayor que entre las mujeres de mayor edad. En 18 estudios incluidos en el meta-análisis publicado por



Houssami y cols.⁴³, el OR ajustado para RL con la edad como co-variable no fue significativamente diferente cuando la medida de los márgenes era definida como 1, 2 o 5 mm. El panel de expertos²¹⁻²³ de la guía SSO-ASTRO sostiene que el riesgo incrementado de RL en mujeres jóvenes resulta de una mayor frecuencia de tumores con características biológicas y patológicas adversas y que no hay evidencia que sustente el hecho de obtener márgenes quirúrgicos más amplios que ausencia de tinta sobre el tumor basados solamente en la edad de la paciente.

Los integrantes del panel de expertos²¹⁻²³ afirmaron que márgenes más amplios que la ausencia de tinta sobre el tumor no redujeron la recurrencia tumoral mamaria ipsilateral en mujeres jóvenes o en aquellos tumores con biología desfavorable, carcinomas lobulillares o en presencia de componente extensivo intraductal. Finalmente, concluyeron que “en la era de la terapia multisistémica, la definición de ausencia de tinta sobre el tumor como el estándar de un margen negativo adecuado en el cáncer invasor está asociado con bajas tasas de recurrencia tumoral mamaria ipsilateral y tiene el potencial de disminuir las tasas de re-escisión, mejorar los resultados cosméticos y reducir los costos en salud”.

El comité de revisión de guías de práctica clínica de ASCO, luego de realizar una nueva búsqueda bibliográfica, aprobó la guía SSO-ASTRO y sostuvo la recomendación de que “la ausencia de tinta china sobre el tumor como el estándar para un margen adecuado, en la era de la terapia multisistémica, se asocia con un bajo riesgo de recurrencia ipsilateral del cáncer de mama invasor susceptible de tratamiento conservador”.

En resumen, el PNCM del INC adhiere a las recomendaciones de ASCO, SSO y ASTRO acerca de la definición de márgenes negativos en cáncer de mama invasor en estadio I-II tratado mediante cirugía conservadora y radioterapia, afirmando que la ausencia de tinta china sobre el tumor como el estándar para un margen adecuado, se asocia con un bajo riesgo de recurrencia ipsilateral en la era de la terapia multisistémica.

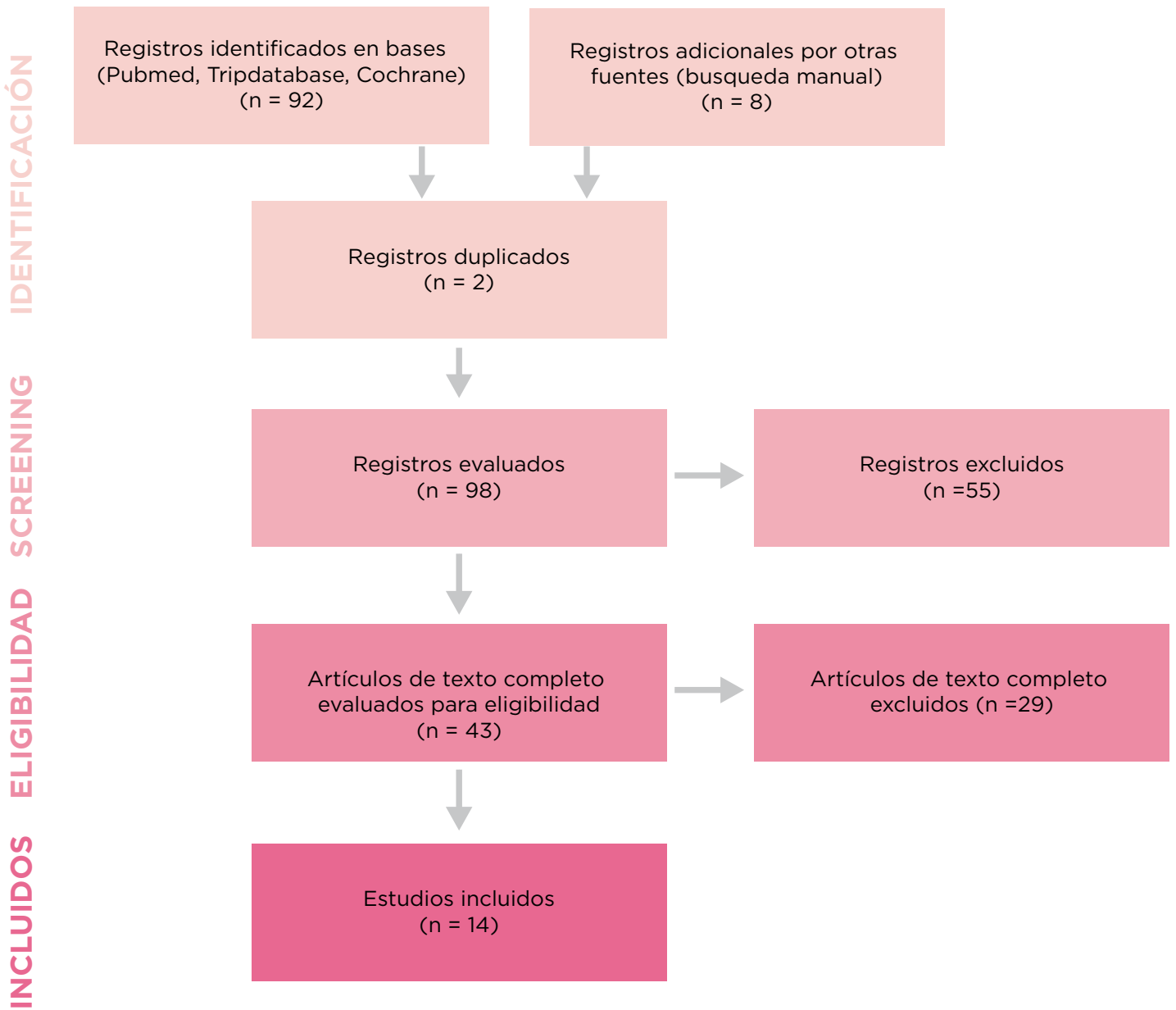
CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Moderada. Proveniente de meta-análisis de estudios observacionales, sin riesgo de sesgo, no se detectó sesgo de publicación, inconsistencia o imprecisión. Gran magnitud de efecto.

RECOMENDACIÓN DE EXPERTOS

Se tomó como referencia la recomendación de expertos locales volcada en el “Consenso Nacional Inter-sociedades sobre Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano”¹⁷ en el que manifiestan que “el margen quirúrgico libre es la distancia que hay entre el borde del tumor y la tinta china, y que es independiente de las características del tumor, de la edad y del subtipo biológico, considerando margen suficiente cuando el tumor no contacta con la tinta china”.

ANEXO DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA



GLOSARIO

ASCO: American Society of Clinical Oncology.

ASTRO: American Society for Radiation Oncology.

CM: Cáncer de mama.

HR: Hazard ratio.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

INC: Instituto Nacional del Cáncer.

MM: Milímetros.

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project

OR: Odds Ratio

PNCM: Programa Nacional de Cáncer de Mama.

RL: Recidiva local.

RR: Riesgo relativo.

SSO: Society of Surgical Oncology.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087–2106.
- 2) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–1241.
- 3) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227–32.
- 4) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg*. 1990 Mar;211(3):250-9.
- 5) Wapnir I, Anderson S, Mamounas 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.
- 6) Anderson S, Wapnir I, Dignam J, et al. Prognosis After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Locoregional Recurrences in Patients Treated by Breast-Conserving Therapy in Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols of Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2466-2473.
- 7) Morrow M, Strom E, Bassett L. Standard for Breast Conservation Therapy in the Management of Invasive Breast Carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002;52:277-300.
- 8) Park C, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*. 2000;18:1668–75.
- 9) Lowery A, Kell M, Glynn R, et al. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: A systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:831–841.
- 10) Fredriksson I, Liljegren G, Palm-Sjövall M, et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Surg*. 2003;90(9):1093-102.
- 11) Voogd A, Nielsen M, Peterse J, et al. Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2001;19:1688-1697
- 12) Morrow M. Margins in breast-conserving therapy: have we lost sight of the big picture? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8:1193–6.
- 13) Luini A, Rososchansky J, Gatti G, et al. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113:397–402.
- 14) MacDonald S, Taghian AG. Prognostic factors for local control after breast conservation: does margin status still matter? *J Clin Oncol*. 2009;27:4929–30.



- 15)** Azu M, Abrahamse P, Katz S, et al. What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates. *Ann Surg Oncol*. 2010 Feb;17(2):558-63.
- 16)** McCahill L, Single R, Aiello Bowles E, et al. Variability in reexcision following breast conservation surgery. *JAMA* 2012;307:467-75.
- 17)** Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breastcancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10, 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716.
- 18)** Dahabreh I, Linardou H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Oncologist* 2008;13:620 - 30.
- 19)** Mamounas E, Tang G, Liu Q. The importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery: the NSABP experience. *J Surg Oncol*. 2014;110(1).
- 20)** Buchholz T, Somerfield M, Griggs J, 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(14):1502-6.
- 21)** Moran M, Schnitt S, Giuliano A, 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(3):553-64.
- 22)** Moran M, Schnitt S, Giuliano A, et al. Society of Surgical Oncology; American Society for Radiation Oncology. 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. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1507-15.
- 23)** Moran M, Schnitt S, Giuliano A, 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. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):704-16.
- 24)** Houssami N, Morrow M. Margins in Breast Conservation: A Clinician's Perspective and What the Literature Tells Us. *J Surg Oncol*. 2014;110:2-7.
- 25)** Parvez E, Hodgson N, Cornacchi S, et al. Survey of american and canadian general surgeons' perceptions of margin status and practice patterns for breast conserving surgery. *Breast J*. 2014;20(5):481-8.
- 26)** Boughey J, Hieken T, Jakub J, et al. Impact of analysis of frozen-section margin on reoperation rates in women undergoing lumpectomy for breast cancer: evaluation of the National Surgical Quality Improvement Program data. *Surgery*. 2014;156(1):190-7.
- 27)** Hargreaves A, Mohamed M, Audisio R. Intra-operative guidance: methods for achieving negative margins in breast conserving surgery. *J Surg Oncol*. 2014;110(1):21-5.
- 28)** Bhatti A, Khan A, Muzaffar N, et al. Safe Negative Margin Width in Breast Conservative Therapy: Results from a Population with a High Percentage of Negative Prognostic Factors. *World J Surg*. 2014; 38 (11):2863-70.

- 29)** Thill M, Baumann K, Barinoff J. Intraoperative assessment of margins in breast conservative surgery-still in use? *J Surg Oncol*. 2014;110(1):15-20.
- 30)** Wilson R, Zavislan J, Schiffhauer L. Optical segmentation of unprocessed breast tissue for margin assessment. *Breast*. 2014;23(4):413-22.
- 31)** Savastru D, Chang E, Miclos S, et al. Detection of breast surgical margins with optical coherence tomography imaging: a concept evaluation study. *J Biomed Opt*. 2014;19(5):056001.
- 32)** Edwards C, Gao F, Freedman G, et al. Margin index: a useful tool for the breast surgeon? *J Surg Res*. 2014;190(1):164-9.
- 33)** Angarita F, Nadler A, Zerhouni S, et al. Perioperative measures to optimize margin clearance in breast conserving surgery. *Surg Oncol*. 2014;23(2):81-91.
- 34)** Rubio I, Landolfi S, Molla M, et al. Breast-Conservative Surgery Followed by Radiofrequency Ablation of Margins Decreases the Need for a Second Surgical Procedure for Close or Positive Margins. *Clin Breast Cancer*. 2014Feb 21.
- 35)** Hunt K, Sahin A. Too much, too little, or just right? Tumor margins in women undergoing breast-conserving surgery. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1401-6.
- 36)** Eggemann H, Ignatov T, Costa S, et al. Accuracy of ultrasound-guided breast-conserving surgery in the determination of adequate surgical margins. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(1):129-36.
- 37)** Galimberti V, Taffurelli M, Leonardi M, et al. Surgical resection margins after breast-conserving surgery: Seno network recommendations. *Tumori*. 2016; 2(3):284-9.
- 38)** Klimberg V, Ochoa D, Henry-Tillman R, et al. Long-term results of phase II ablation after breast lumpectomy added to extend intraoperative margins (ABLATE I) trial. *J Am Coll Surg*. 2014;218(4):741-9.
- 39)** Schnabel F, Boolbol S, Gittleman M, et al. A randomized prospective study of lumpectomy margin assessment with use of Margin Probe in patients with non palpable breast malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1589-95.
- 40)** Greenup R, Peppercorn J, Worni M, et al. Cost implications of the SSO-ASTRO consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1512-4.
- 41)** Li S, Liu J, Yang Y, et al. Impact of atypical hyperplasia at margins of breast-conserving surgery on the recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(4):599-605.
- 42)** Hunt K, Smith B, Mittendorf E. The controversy regarding margin width in breast cancer: enough is enough. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):701-3.
- 43)** Houssami N, Macaskill P, Marinovich M, et al. 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(3):717-30.
- 44)** Butler-Henderson K, Lee A, Price RI, et al. Intraoperative assessment of margins in breast conserving therapy: a systematic review. *Breast*. 2014;23(2):112-9.
- 45)** Ihrai T, Quaranta D, Fouche Y, et al. Intraoperative radiological margin assessment in breast-conserving surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(4):449-53.



- 46)** O'Brien J, Morrow M. Margin width is not predictive of residual disease on re-excision in breast-conserving therapy. *J SurgOncol.* 2014;109(6):507-8.
- 47)** Krontiras H, Lancaster R, Urist M. What is a clear margin in breast conserving cancer surgery? *Curr Treat Options Oncol.* 2014;15(1):79-85.
- 48)** Hadzikadic Gusic L, McGuire K, Ozmen T, et al. Margin width is not predictive of residual disease on re-excision in breast conserving therapy. *J SurgOncol.* 2014;109(5):426-30.
- 49)** Pilewskie M, Ho A, Orell E, et al. Effect of margin width on local recurrence in triple-negative breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Ann SurgOncol.* 2014;21(4):1209-14.
- 50)** Povoski S, Jimenez R, Wang W. Use of an intraoperative ultrasonography-guided localization and tissue fixation device demonstrates less margin positivity during breast-conserving surgery for invasive breast cancer than standard preoperative needle-wire localization: a retrospective comparative analysis in a consecutively treated case series. *Clin Breast Cancer.* 2014;14(1):46-52.
- 51)** Hernik A, Góralczyk K, Struciński P, et al. Characterising the individual health risk in infants exposed to organochlorine pesticides via breast milk by applying appropriate margins of safety derived from estimated daily intakes. *Chemosphere.* 2014;94:158-63.
- 52)** Al-Rakan M, Colak D, Hendrayani S, et al. Breast stromal fibroblasts from histologically normal surgical margins are pro-carcinogenic. *J Pathol.* 2013;231(4):457-65.
- 53)** Dryden M, Dogan B, Fox P, et al. Imaging Factors That Influence Surgical Margins After Preoperative 125I Radioactive Seed Localization of Breast Lesions: Comparison With Wire Localization. *AJR Am J Roentgenol.* 2016; 206(5):1112-8.
- 54)** Dixon J, Thomas J, Kerr G, et al. A study of margin width and local recurrence in breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42(5):657-64.
- 55)** Shaw E. False Breast Margins: Human Factors. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140(2):116.
- 56)** Boughey J, Keeney G, Radensky P, et al. Economic Implications of Widespread Expansion of Frozen Section Margin Analysis to Guide Surgical Resection in Women With Breast Cancer Undergoing Breast-Conserving Surgery. *J Oncol Pract.* 2016; 12(4):e413-22.
- 57)** Rubio I, Ahmed M, Kovacs T, et al. Margins in breast conserving surgery: A practice-changing process. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42(5):631-40.
- 58)** Rivere A, Chiasson K, Corsetti R, et al. An Assessment of Margins after Lumpectomy in Breast Cancer Management. *Am Surg.* 2016; 82(2):156-60.
- 59)** Halouna M, Volders J, Krekel N, et al. A nationwide pathology study on surgical margins and excision volumes after breast-conserving surgery: There is still much to be gained. *Breast.* 2016; 25:14-21.
- 60)** Brachtel E, Johson N, Huck A, et al. Spectrally encoded confocal microscopy for diagnosing breast cancer in excision and margin specimens. *Lab Invest.* 2016;96(4):459-67.
- 61)** Cowan M, Argani P, Cimino-Mathews A. Benign and low-grade fibroepithelial neoplasms of the breast have low recurrence rate after positive surgical margins. *Mod Pathol.* 2016; 29(3):259-65.
- 62)** Moschetta M, Telegrafo M, Introna T, et al. Role of specimen US for predicting resection margin status in breast conserving therapy. *GChir.* 2015;36(5):201-4.

- 63)** Urban C, Amoroso V, Spautz C. Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 26;373(22):2187.
- 64)** Bartelink H, Rutgers E, Wesseling J. Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 26;373(22):2186-7
- 65)** Jiang L, Jiang S, Long H. Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;26;373(22):2186.
- 66)** Chagpar A. Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;26;373(22):2187-8.
- 67)** Haris E, Mukesh M, Donovan E, et al. A multicentre study of the evidence for customized margins in photon breast boost radiotherapy. *Br J Radiol.* 2016;89(1058):20150603.
- 68)** Tóth D, Varga Z, Sebő É, et al. Predictive Factors for Positive Margin and the Surgical Learning Curve in Non-Palpable Breast Cancer After Wire-Guided Localization - Prospective Study of 214 Consecutive Patients. *Pathol Oncol Res.* 2016 Jan;22(1):209-15
- 69)** Edwards B, Guidry C, Larson K, et al. Does Mammographic Density have an Impact on the Margin Re-excision Rate After Breast-Conserving Surgery? *Ann Surg Oncol.* 2016 Mar;23(3):782-8.
- 70)** Merrill A, Coopey S, Tang R, et al. Implications of New Lumpectomy Margin Guidelines for Breast-Conserving Surgery: Changes in Reexcision Rates and Predicted Rates of Residual Tumor. *Ann Surg Oncol.* 2016 Mar;23(3):729-34.
- 71)** Sadek B, Homayounfar G, Abi Raad R, et al. Is a higher boost dose of radiation necessary after breast-conserving therapy for patients with breast cancer with final close or positive margins? *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Nov;154(1):71-9.
- 72)** O'Kelly P, Forte V, Lang J. The importance of surgical margins in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2016 Mar;113(3):256-63.
- 73)** Abe S, Hill J, Han Y, et al. Margin re-excision and local recurrence in invasive breast cancer: A cost analysis using a decision tree model. *J Surg Oncol.* 2015 Sep; 112(4):443-8.
- 74)** Van Zee K, Subhedar P, Olcese C, et al. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. *Ann Surg.* 2015 Oct;262(4):623-31.
- 75)** Conroy L, Quirk S, Smith W. Realistic respiratory motion margins for external beam partial breast irradiation. *Med Phys.* 2015 Sep;42(9):5404-9.
- 76)** Mimouni M, Lecuru F, Rouzier R, et al. Reexcision for positive margins in breast cancer: A predictive score of residual disease. *Surg Oncol.* 2015 Sep;24(3):129-35.
- 77)** Jones V, Linebarger J, Perez S, et al. Excising Additional Margins at Initial Breast-Conserving Surgery (BCS) Reduces the Need for Re-excision in a Predominantly African American Population: A Report of a Randomized Prospective Study in a Public Hospital. *Ann Surg Oncol.* 2016 Feb;23(2):456-64.
- 78)** De Snyder S, Hunt K, Smith B, et al. Assessment of Practice Patterns Following Publication of the SSO-ASTRO Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Therapy in Stage I and II Invasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct;22(10):3250-6.
- 79)** Zysk A, Chen K, Gabrielson E, et al. Intraoperative Assessment of Final Margins with a Handheld Optical Imaging Probe During Breast-Conserving Surgery May Reduce the Reoperation Rate: Results of a Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct;22(10):3356-62.



- 80)** Persing S, Jerome M, James T, et al. Surgical margin reporting in breast conserving surgery: Does compliance with guidelines affect re-excision and mastectomy rates? *Breast*. 2015 Oct;24(5):618-22.
- 81)** Nichols B, Schindler C, Brown J, et al. A Quantitative Diffuse Reflectance Imaging (QDRI) System for Comprehensive Surveillance of the Morphological Landscape in Breast Tumor Margins. *PLoS One*. 2015 Jun 15;10(6):e0127525.
- 82)** Chagpar A, Killelea B, Tsangaris T, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):503-10.
- 83)** Joste M, Mendes V, Tixier S, et al. Non-menopausal Status, High Nuclear Grade, Tumor Size >30 mm and Positive Resection Margins Are Predictors of Residual Tumor After Lumpectomy for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Anticancer Res*. 2015 Jun;35(6):3471-7.
- 84)** Shirah G, Hsu C, Heberer M, et al. Teaching residents may affect the margin status of breast-conserving operations. *SurgToday*. 2016 Apr;46(4):437-44.
- 85)** Morales Piato J, Aguiar F, Mota B, et al. Improved frozen section examination of the retroareolar margin for prediction of nipple involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Aug;41(8):986-90.
- 86)** Mendoza-rojas J, Bautista-Hernández M, Quintero-Beuló G, et al. Surgical-pathologic correlation to assess the margin status in wide local excision for early-stages breast cancer. *Ginecol Obstet Mex*. 2015 Feb;83(2):88-95.
- 87)** McClatchy D, Krishnaswamy V, Kanick S, et al. Molecular dyes used for surgical specimen margin orientation allow for intraoperative optical assessment during breast conserving surgery. *J Biomed Opt*. 2015 Apr;20(4):040504.
- 88)** Clough K, Gouveia P, Benyahi D, et al. Positive Margins After Oncoplastic Surgery for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec; 22(13):4247-53.
- 89)** Laaksomaa M, Kapanen M, Haltamo M, et al. Determination of the optimal matching position for setup images and minimal setup margins in adjuvant radiotherapy of breast and lymph nodes treated in voluntary deep inhalation breath-hold. *Radiat Oncol*. 2015 Apr 3;10:76.
- 90)** Osako T, Nishimura R, Nishiyama Y, et al. Efficacy of intraoperative entire-circumferential frozen section analysis of lumpectomy margins during breast-conserving surgery for breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015 Dec;20(6):1093-101.
- 91)** Garvey E, Senior D, Pockaj B, et al. Rates of residual disease with close but negative margins in breast cancer surgery. *Breast*. 2015;24(4):413-7.
- 92)** Tang R, Coopey S, Specht M, et al. Lumpectomy specimen margins are not reliable in predicting residual disease in breast conserving surgery. *Am J Surg*. 2015 Jul;210(1):93-8
- 93)** Braunstein L, Brock J, Chen Y, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: local recurrence after breast-conserving therapy by subtype approximation and surgical margin. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 149(2):555-64.
- 94)** Alrahbi S, Chan P, Ho B, et al. Extent of margin involvement, lymphovascular invasion, and extensive intraductal component predict for residual disease after wide local excision for breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015; 15(3):219-26.

- 95)** Agostinho J, Zhao X, Sun W, et al. Prediction of positive margins following breast conserving surgery. *Breast*. 2015 Feb;24(1):46-50.
- 96)** Corsi F, Sorrentino L, Sartani A, et al. Localization of non palpable breast lesions with sonographically visible clip: optimizing tailored resection and clear margins. *Am J Surg*. 2015 Jun;209(6):950-8.
- 97)** Maeda A, Bu J, Chen J, et al. Dual in vivo photoacoustic and fluorescence imaging of HER2 expression in breast tumors for diagnosis, margin assessment, and surgical guidance. *Mol Imaging*. 2014;13.
- 98)** Park S, Kang D, Kim T. Does background parenchymal enhancement on MRI affect the rate of positive resection margin in breast cancer patients? *Br J Radiol*. 2015 Feb;88(1046):20140638.
- 99)** Margenthaler J, Vaughan A. Breast conservation surgery and the definition of adequate margins: more is not better...it's just more. *JAMA Surg*. 2014 Dec;149(12):1305
- 100)** Biglia N, Ponzzone R, Bounous V, et al. Role of re-excision for positive and close resection margins in patients treated with breast-conserving surgery. *Breast*. 2014 Dec;23(6):870-5.
- 101)** Montoya D, Elias A, Mosto J, et al. Positive margins following breast cancer tumorectomy. Can we predict the occurrence of residual disease? *Tumori*. 2014 Jul-Aug;100(4):420-5.
- 102)** Calligaris D, Caragacianu D, Liu X, et al. Application of desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging in breast cancer margin analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;21;111(42):15184-9.
- 103)** Jia H, Jia W, Yang Y, et al. HER-2 positive breast cancer is associated with an increased risk of positive cavity margins after initial lumpectomy. *World J Surg Oncol*. 2014; 20;12:289.
- 104)** Barentsz M, Postma E, van Dalen T, et al. Prediction of positive resection margins in patients with non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(1):106-12.
- 105)** Urano M, Shiraki N, Hara M, et al. Multi-detector row CT-guided marking technique for breast-conserving therapy of early breast cancer: margin positivity and local control rates. *Breast Cancer*. 2016; 23(2):252-60.
- 106)** Schnitt S, Moran M, Houssami N, et al. The 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: Perspectives for Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139(5):575-7.
- 107)** Losken A, Pinell-White X, Hart A, et al. The oncoplastic reduction approach to breast conservation therapy: benefits for margin control. *Aesthet Surg J*. 2014 Nov;34(8):1185-91.
- 108)** Audretsch W. Commentary on: the oncoplastic reduction approach to breast conservation therapy: benefits for margin control. *Aesthet Surg J*. 2014 Nov;34(8):1192-7.
- 109)** Harness J, Giuliano A, Pockaj B, et al. Margins: a status report from the Annual Meeting of the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2014 Oct; 21(10):3192-7.
- 110)** Pouw B, de Wit-van der Veen L, van der Hage J, et al. Radio-guided seed localization for breast cancer excision: an ex-vivo specimen-based study to establish the accuracy of a freehand-SPECT device in predicting resection margins. *Nucl Med Commun*. 2014 Sep;35(9):961-6.



- 111)** Bernardi S, Bertozzi S, Londero A, et al. Influence of surgical margins on the outcome of breast cancer patients: a retrospective analysis. *World J Surg.* 2014;38(9):2279-87.
- 112)** Bolger J, Solon J, Khan S, et al. A comparison of intra-operative margin management techniques in breast-conserving surgery: a standardised approach reduces the likelihood of residual disease without increasing operative time. *Breast Cancer.* 2015 May;22(3):262-8.
- 113)** Volders J, Haloua M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery - Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Jul;42(7):986-93.
- 114)** http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site [publicación online]. Último acceso: diciembre de 2016.
- 115)** http://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq#section/_1375. [publicación online]. Último acceso: diciembre de 2016.
- 116)** <http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/practice-algorithms/cancer-treatment-algorithms.html>. [publicación online]. Último acceso: diciembre de 2016.
- 117)** Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. Consenso Nacional Inter-sociedades. Programa Nacional de Consensos Inter-sociedades. Programa Argentino de Consenso de Enfermedades Oncológicas. Mayo, 2016.
- 118)** Senkus E, Kyriakides S, Ohno S. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement5): v8-v30, 2015.
- 119)** Park C, Sethi R, Bailey L, et al. ACR Appropriateness Criteria® Conservative surgery and radiation - stage I and II breast carcinoma. <https://acsearch.acr.org/docs/69351/Narrative/>[publicación online]. Último Acceso: diciembre de 2016.
- 120)** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2013 Sep. 43 p. (SIGN publication; no. 1). <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/> [publicación online]. Último acceso: diciembre de 2016.
- 121)** <https://www.breastsurgeons.org/statements/>. [publicación online]. Último acceso: diciembre de 2016.
- 122)** Holland R, Veling S, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer.* 1985;56:979-90.
- 123)** Graham R, Homer M, Katz J, et al. The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. *Am J Surg.* 2002;184:89-93.
- 124)** Carter D. Margins of "lumpectomy" for breast cancer. *Hum Pathol.* 1986;17:330-2.
- 125)** Karihtala P, Winqvist R, Bloigu R, et al. Long-term observational follow-up study of breast cancer diagnosed in women \leq 40 years. *The Breast* 2010; 19:456-46.
- 126)** Litton J, Eralp Y, Gonzalez-Angulo A, et al. Multifocal breast cancer in women \leq 35 years old. *Cancer* 2007; 110:1445-50.
- 127)** Allemand D, Nuñez de Pierro A, Agejas G, et al. Evolución del cáncer de mama en mujeres de 35 años o menos. *Rev Arg Mastol* 2003; 22 (76):246-265.

Programa Nacional de Cáncer de Mama

Av. Julio A. Roca 781 10° piso
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
www.salud.gob.ar/inc
pncm@inc.msal.gov.ar

INC responde:
0800 333 3586

ISBN 978-987-3945-40-3



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación