

## ORIGINAL

## Influencia del estudio intraoperatorio de los márgenes de resección sobre la recidiva local en la cirugía conservadora del cáncer de mama

F. M. Regueira, J. Sola<sup>1</sup>, C. Pastor, I. Poveda, G. Zozaya, G. Zornoza

Área de Patología Mamaria. Clínica Universitaria de Navarra. <sup>1</sup>Anatomía Patológica

### RESUMEN

**Introducción:** la cirugía conservadora del cáncer de mama es en la actualidad la técnica estándar en los tumores de pequeño tamaño; no obstante precisa generalmente de radioterapia complementaria y tiene el riesgo de presentar recidivas tumorales en la misma mama. Se analizan las posibles ventajas del estudio intraoperatorio de los bordes de resección para la reducción de las posibles reintervenciones y de las recidivas locales tras cirugía conservadora.

**Material y métodos:** analizamos retrospectivamente 1.010 casos de cáncer de mama tratados mediante cirugía conservadora (resección segmentaria y linfadenectomía axilar), complementada con radioterapia. En todos los casos se efectuó estudio intraoperatorio de los bordes de resección mediante cortes por congelación. Con un seguimiento medio de 6 años se valoran de las recidivas locales y su significado.

**Resultados:** con una media de edad de 52,2 años, el 71,4% fueron tumores pT1, observándose afectación axilar en el 29,5%. El estudio intraoperatorio evidenció afectación de bordes en 251 casos (24,8%) obligando a su ampliación en el mismo acto operatorio; en 21 casos fue necesaria más de una ampliación. De esta forma en el estudio definitivo en parafina se confirmó un 97% de casos con bordes de resección libres de tumor.

Tras 6 años de seguimiento medio se han observado 24 recidivas locales (2,4%), 12 de ellas en el área de tumorectomía previa y otras 12 en otro cuadrante.

**Conclusiones:** en la cirugía conservadora, la obtención de unos márgenes quirúrgicos libres de tumor, y suficientemente amplios, constituye un factor importante para la reducción de las recidivas locales. El estudio intraoperatorio de los márgenes, es una técnica que permite lograr este objetivo a la vez que reduce la necesidad de reintervenciones diferidas.

**Palabras clave:** Cáncer de mama. Cirugía conservadora de mama. Recidiva local.

### ABSTRACT

**Introduction:** breast-conserving therapy (BCT) is the standard technique for early-stage breast cancer; nevertheless BCT usually requires postoperative radiotherapy and has the risk of local recurrence in the same breast. We analyzed in this study the need for intraoperative frozen section study of resection margins in order to reduce the reoperations and local recurrence after BCT.

**Material and methods:** we conducted a retrospective study with 1010 cases of Breast cancer treated with BCT (segmental resection and axillary lymphadenectomy), followed by radiotherapy. In all cases intraoperative frozen section study of resection margin was made. We analyzed the local recurrence rate with a median follow-up of 6 years.

**Results:** the average age was 52.2 year-old age. 71.4% were pT1 tumors, and axillary nodes metastasis was found in 29.5%. The intraoperative frozen section showed affected margins in 251 cases (24.8%) prompting re-resection. Provision of additional tissue in two or more occasions was needed in 21 cases. Following this protocol, we found 97% of cases with free resection margins on permanent paraffin embedded samples.

With a median follow-up of 6 years, 24 local recurrences were observed (2.4%): 12 localized at the site of original breast tumor (true local recurrence), and 12 localized in a different site (most likely a second primary).

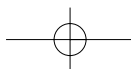
**Conclusions:** during BCT, is very important to achieve free resection margins in order to reduce the local recurrence rate. Intraoperative frozen section study contributes to reduce local recurrence and provides information for reoperations.

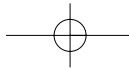
**Key words:** Breast cancer. Breast conservation surgery. Local recurrence.

Recibido: 23-04-07.

Aceptado: 04-06-07.

Correspondencia: G. Zornoza. Área de Patología Mamaria. Clínica Universitaria de Navarra. Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Fax: 948 296 500. e-mail: gzornoza@unav.es





## INTRODUCCIÓN

Desde hace décadas se ha demostrado que el tratamiento conservador del cáncer de mama (CM) mediante cirugía limitada complementada con radioterapia, es una alternativa válida a la mastectomía en tumores de pequeño tamaño (1-3). No se han observado diferencias respecto a la supervivencia libre de enfermedad o global, pero sí en el índice de recidivas locales (RL). La conservación de la mama plantea un compromiso entre el control local óptimo de la lesión y una adecuada estética de la mama.

Mirza (4) en una revisión sobre el tema, cifra en un 5-20% el índice de RL a los 10 años tras cirugía limitada, habiéndose descrito múltiples posibles factores implicados en este riesgo: edad de la paciente (5,6), estado de los márgenes de resección (7-10), multicentricidad (7,11), presencia de componente intraductal extenso (CIE) (5,12,13), permeación vascular (14,15). Kurtz (7) cifraba el índice de RL en un 1,5 %/año de seguimiento durante los primeros 10 años y en el 1,1%/año posteriormente.

En la práctica clínica un aspecto fundamental del tratamiento conservador es el estado de los márgenes de resección (9,16,17), concepto no bien definido y con importantes variaciones según los autores. El uso intraoperatorio de cortes por congelación para el estudio de los márgenes de resección de una tumorectomía es un tema controvertido (10), pero tiene el interés de que este estado de los bordes es el único factor de riesgo que puede ser modificado quirúrgicamente, por lo que si se conoce intraoperatoriamente se puede reducir el número de reintervenciones necesarias para obtener unos márgenes libres.

El objetivo de este trabajo es analizar retrospectivamente el valor del estudio histológico intraoperatorio de los márgenes de resección como factor importante tanto en la reducción del índice de RL, como en el número de reintervenciones quirúrgicas que en nuestra serie hubieran sido necesarias para lograr unos bordes de resección libres de tumor. También se analizó el índice global de recidivas en comparación con otras series y las posibles diferencias entre la recidiva verdadera y un nuevo tumor en la misma mama y su significado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

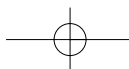
Estudio retrospectivo que incluye 1.010 pacientes tratadas entre los años 1985 y 2005, portadoras de un CM preferentemente menores de 3 cm (en función del tamaño de la mama), sometidas a cirugía conservadora, en la mayoría de los casos resección de un segmento de mama que incluye un elipse de piel y en profundidad alcanza la fascia pectoral (18), complementada con cirugía axilar en todos los casos, excepto en 89 de los 106 carcinomas intraductales (CDIS). La disección axilar incluyó los niveles I y II, y a partir del año 2000 se sustituyó por la técnica del ganglio centinela en casos de no afectación axilar conocida.

En la mayoría de los casos el diagnóstico de CM se obtuvo preoperatoriamente mediante microbiopsia practicada bajo control de imagen: ecografía/estereotaxia. Ambas fueron también las técnicas utilizadas para la colocación de marcadores metálicos en los tumores no palpables. En este estudio no se incluyen aquellos casos de cirugía conservadora en los que no se practicó examen histológico intraoperatorio, por tratarse de pequeños carcinomas sobre área de microcalcificaciones, ni aquellos en los que tras sucesivas ampliaciones fue precisa una mastectomía.

Tras un primer examen macroscópico mediante inspección y palpación digital por parte del cirujano, la pieza de resección marcada en sus márgenes con hilos de sutura para su identificación topográfica, pasó al Laboratorio de Anatomía Patológica (Fig. 1), donde tras el pincelado de los bordes con tinta china e inmersión en líquido de fijación, se procedió a su estudio mediante cortes seriados de la pieza, examen macroscópico de los mismos y selección de aquellos que fueron sometidos a congelación y tinción con hematoxilina-eosina. En los casos en que se observó afectación de algún borde, se procedió a la ampliación quirúrgica selectiva del mismo, repitiendo el estudio histológico intraoperatorio del nuevo borde reseñado. En aquellos en los que el margen estaba libre pero se encontraba a < 1 cm del tumor, se realizó una ampliación selectiva del mismo sin estudio intraoperatorio del nuevo margen. Tras el estudio diferido final sobre cortes en parafina, en aquellos casos en que se encontró afectación de alguno de los márgenes, se procedió a la reintervención quirúrgica para una nueva ampliación. El estudio histológico intraoperatorio de los bordes precisó de 25 a 35 minutos, durante los cuales se procedió a la cirugía axilar. Respecto al análisis histológico definitivo, para la valoración de la cuantía de componente intraductal en el tumor y su catalogación como CIE se han seguido los criterios descritos por Harris (19), aceptando para este concepto aquellos carcinomas infiltrantes en los que

1. Examen macroscópico de la pieza de resección por parte de cirujano (palpación digital). Ampliación si se cree oportuno.
2. Marcado de los márgenes por parte del cirujano (hilos de sutura) para la posterior identificación topográfica de la pieza de resección. Radiografía de la pieza si la única manifestación fueron microcalcificaciones.
3. Pieza de resección y su posible mamografía pasan al Laboratorio de Anatomía Patológica.
3. Tinción de todos los bordes de la pieza con tinta y fijación de la misma en el Laboratorio de Anatomía Patológica.
4. Sección seriada de la pieza (cortes perpendiculares al eje mayor).
5. Examen macroscópico de cada uno de los bloques seccionados y elección de el/los bloques sospechosos o que presenten el tumor más próximo a los bordes.
6. Corte por congelación, tinción con H-E y estudio microscópico.
7. Información al cirujano del estado de los bordes.
8. Ampliación si procede y nuevo marcado de identificación y estudio anatomopatológico con informe.

Fig. 1. Secuencia de actuaciones seguida para el estudio de los márgenes de una pieza de resección segmentaria.



el CDIS afecta > 25% del área tumoral. Se analizaron aspectos morfológicos elementales como tamaño tumoral, estado ganglionar axilar, tipo y grado histológico (GH) y la expresión de receptor estrogénico (RE) en el tumor (Tabla I).

**Tabla I. Características clínicas y biológicas de la serie**

Factor	Serie	Recidiva Local	p
<b>Edad</b>			
Media	52,4	44,1	< 0,05
Rango	21-88	3 -65	
<b>Tamaño</b>			
< 1 cm	236 (23,36%)	7 (29,2%)	NS
1 - 2 cm	485 (48,01%)	10 (41,7%)	
> 2 cm	289 (28,61%)	7 (29,2%)	
<b>Axila</b>			
pN0	649 (70,46%)	17 (77,3%)	NS
pN1	195 (21,17%)	2 (9,1%)	
pN2	56 (6,08%)	2 (9,1%)	
pN3	21 (2,28%)		
<b>Tipo histológico</b>			
CDIS	106 (10,49%)	4 (16,7%)	NS
CDI	738 (73,06%)	14 (58,3%)	
CLI	74 (7,32%)	5 (20,9%)	
Otros	92 (9,10%)	1 (4,2%)	
<b>Componente intraductal extenso*</b>			
No	537 (72,76%)	11 (55%)	< 0,05
Sí	201 (27,23%)	9 (45%)	
<b>Grado histológico*</b>			
I	131 (17,75%)	5 (25%)	NS
II	369 (50,00%)	6 (30%)	
III	238 (32,24%)	9 (45%)	
<b>Rec. estrógeno</b>			
Positivo	763 (75,5%)	17 (70,83%)	NS
Negativo	247 (24,5%)	7 (29,16%)	

\*Referido a los carcinomas infiltrantes.

La cirugía conservadora de mama se complementó en todos los casos con la aplicación de radioterapia sobre la mama conservada (45-50 Gy), seguida de un *boost* sobre el lecho de tumorectomía de 10-20 Gy, dosis esta ajustada al estado de los márgenes de resección. La radioterapia se aplicó a las 3-4 semanas de la cirugía cuando esta no fue seguida de quimioterapia. La quimioterapia se recomendó de acuerdo a las indicaciones y protocolos vigentes en el momento del diagnóstico de la paciente; y en esos casos se administró después de la cirugía y antes de la radioterapia. Se administró tamoxifeno en los tumores con RE+. Las pacientes fueron sometidas a controles semestrales durante los primeros 5 años, y posteriormente con periodicidad anual; el seguimiento medio de la serie ha sido de 6 años.

Siguiendo criterios de autores como Veronesi (20) y Huang (21), las RL se han clasificado como “verdaderas” (definidas como aquellas localizadas en el lecho de la tumorectomía previa o a < 3 cm y con el mismo tipo histológico), y “nuevo tumor” (definidas como las situadas a > 3 cm, o que presenta un tipo histológico distinto al inicial).

Para el estudio comparativo entre la serie total y las RL de algunos de los hallazgos clínico-biológicos, se empleó la t de student, considerándose como diferencias significativas los valores con una p < 0,05.

## RESULTADOS

En la tabla I se incluyen algunas de las características clínicas y biológicas de la serie, que mostró una media de edad de 52,2 años (rango 21 y 88 años). El 71,4% de los casos correspondieron a tumores pT1; el 73,1% fueron etiquetados como carcinomas ductales infiltrantes y el 10,5% como CDIS. Se observó afectación ganglionar axilar en 272 casos (29,5%) de los 921 en las cuales se practicó cirugía axilar.

Como se expone en la figura 2, el estudio histológico intraoperatorio mostró márgenes de resección libres de tumor tras la resección inicial en 759 casos (75,14%).

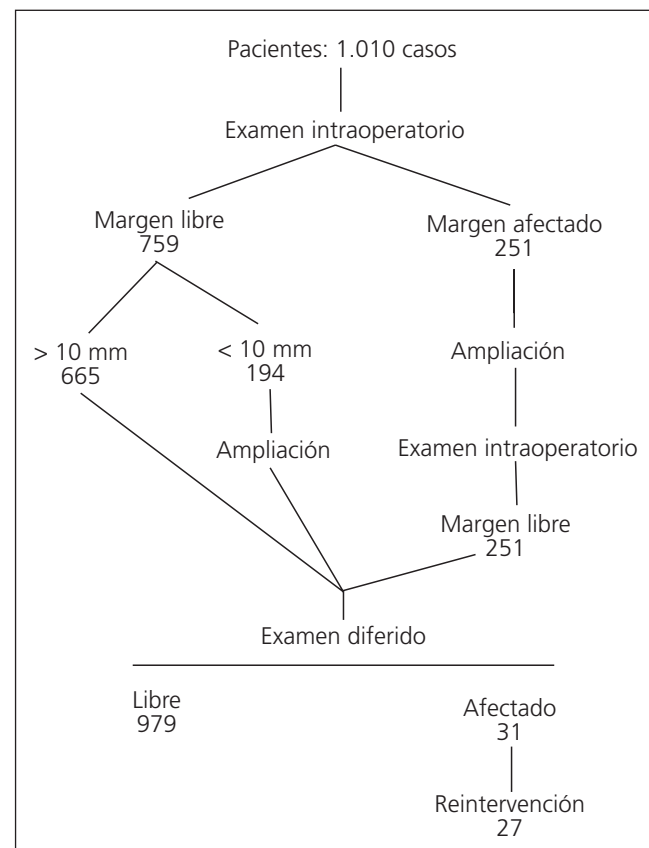
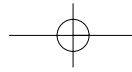


Fig. 2. Algoritmo de la pauta de diagnóstico y tratamiento seguido en la cirugía conservadora en la serie.



194 casos de este grupo de márgenes libres presentaba una distancia tumor-margen < 10 mm, por lo que se amplió selectivamente el margen correspondiente de forma inmediata. En 251 casos (24,86%) se comprobó afectación de márgenes, procediéndose a la ampliación y nuevo estudio histológico; en 21 casos (2,1%) fue precisa más de una re-excisión en el mismo acto operatorio.

El estudio histológico definitivo en parafina demostró márgenes de resección libres en el 96,9% de los casos, y afectación de alguno de los bordes en 31 casos (3,1%), 27 de los cuales fueron sometidos a una nueva intervención quirúrgica; en cuatro casos con afectación focal de un borde por CDIS no se amplió el margen, optándose tras la información y el consentimiento de la paciente, por aumentar el *boost* de radioterapia sobre el lecho de tumor-rectomía.

Tras un seguimiento medio de 6 años se han observado 24 RL (2,37%), 12 definidas como recidivas verdaderas de acuerdo a los criterios expuestos, y otras 12 consideradas como segundo tumor (cuatro de ellas con un tipo histológico distinto al tumor inicial). Las RL verdaderas se presentaron tras un seguimiento medio de 46 meses (una de las RL verdaderas ocurrió sobre una mama con afectación focal de un borde por CDS), mientras que las observadas a distancia lo hicieron tras una media de 116 meses. En este periodo de estudio se han presentado 120 casos de CM contralateral (11,9%), cuatro de ellos (16,7%) en las pacientes portadoras de una RL.

En el estudio comparativo de diferentes características clínicas, morfológicas y biológicas entre los tumores en el total de la serie y de los casos de RL, se observa en estos últimos una menor edad de presentación (44 años), un aumento en la incidencia de los carcinomas lobulillares infiltrante (20,9%) y CDIS (16,7%), y un mayor índice de tumores portadores de CIE, todos ellos con valores de  $p < 0,05$ ; por el contrario, las diferencias observadas en el GH o la expresión de RE no llegan a ser significativas.

## DISCUSIÓN

El tributo por la conservación de la mama en el CM es, por un lado, la necesidad de complementar la cirugía con la aplicación de radioterapia, y por otro el riesgo de futuras recidivas sobre la mama conservada. Un equilibrio aceptable entre un bajo índice de RL y una buena estética local, debe ser el objetivo de esta forma de tratamiento del CM.

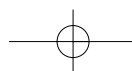
La incidencia de la RL es variable de unas series a otras (Tabla II), en función del tiempo de seguimiento que Silverstein (9) cifra en un 1,1-1,5%/ año de seguimiento, pero también de otros factores. Uno de los más importantes creemos es el estado de los márgenes de resección tumoral, ya que la persistencia de tumor residual en la mama justifica una mayor incidencia de recidivas. Sin embargo no existe consenso sobre cuál debe ser la amplitud de estos márgenes. Para algunos autores (22) un

**Tabla II. Índice de recidivas locales tras cirugía conservadora y radioterapia del cáncer de mama en algunas series de la bibliografía**

Autor/año	Nº	Seguimiento	R.L.
Clarke - 1985(38)	436	5 años	5%
Kurtz -1989) (39)	1.593	5 años	7%
Fowble - 1991 (23)	697	10 años	18%
Veronesi - 1994 (32)	1.396	5 años	9%
Smitt - 1995 (16)	289	6 años	6%
Park - 2000 (17)	533	8 años	7%
Arriagada - 2000 (24)	959	10 años	12,4%
Smith - 2000 (31)	1.152	10 años	8%
Mirza - 2002 (4)	1.083	9 años	11,5%
Meric - 2003 (40)	1.043	3,4 años	12%
Krauss - 2004 (41)	1.448	8,5 años	5,5%
Freedman - 2005 (42)	1.990	6,6 años	6%
Pomp - 2005 (43)	900	6,2 años	3,4%
Menes - 2005 (44)	459	6,5 años	6%
Noh - 2005 (45)	807	6 años	3,4%
Cefaro - 2006 (46)	802	6,3 años	4,1%
Serie - 2007	1.010	6 años	2,4%

margen libre de 1 mm sería suficiente, otros exigen al menos 2 mm (16,23,24) o 3 mm (25). Estudios como los de Silverstein (26) en referencia al CDIS, demuestran una máxima seguridad cuando los márgenes son al menos de 10 mm, hasta el punto de poderse prescindir en algunos de esos casos de la radioterapia posterior. En el polo opuesto llama la atención el protocolo NSABP B-06 que admitió que la presencia de algunos adipocitos o unas fibras de colágeno entre el tumor y la superficie de sección teñida, era suficiente para considerar como márgenes negativos (27). La consideración de 1-2 mm como margen suficiente implica en la serie de Scopa (28) la persistencia de tumor residual en el 21% de los casos, y en el estudio de Silverstein (26) llega al 43% si se considera como suficiente 1 mm (26).

Creemos que el diagnóstico previo a la cirugía mediante microbiopsia, la resección amplia del sector mamario en el que asienta el tumor, y el estudio histológico intraoperatorio de los márgenes de resección mediante técnicas de congelación, constituyen aspectos decisivos en la cirugía conservadora del CM, para la reducción del índice de RL. La resección inicial mostró afectación de márgenes en el 24,85% de los casos, permitiendo la ampliación inmediata en todos los casos y logrando una mayor garantía de márgenes libres, a la vez que evitó una reintervención quirúrgica diferida, siempre causante de un peor resultado estético. Hallazgos similares han sido descritos por otros autores (10,29,30) mostrando la necesidad de una re-excisión en el 15-37% de los casos, e incluso de una segunda ampliación en el 6-20%. En el estudio de Camp (10) el 27% precisó ampliación de bordes tras el estudio por congelación e incluso una reintervención diferida en el 5,8%, cifras equivalentes al 33% de segundas intervenciones observados en el grupo de pacientes en que los bordes se analizaron sólo de forma di-



ferida. En nuestra serie el porcentaje de reoperación por afectación definitiva de márgenes quirúrgicos fue de sólo 3,1%.

Por otro lado, el hallazgo intraoperatorio de unos márgenes de resección próximos (< 10 mm) facilita la decisión de una ampliación selectiva, y la obtención de una mayor seguridad, sin afectación significativa de la estética mamaria si se utilizan técnicas oncoplásticas sencillas. Con este proceder hemos logrado un índice de bordes de resección libres en el 97% de los casos y con una amplitud suficiente que puede explicar la baja incidencia de RL observada en nuestra serie (0,4%/año), inferior a la referida por algunas series (Tabla II) en que se incluyen márgenes más estrechos e incluso afectos. Smitt (16) refiere a los 10 años una probabilidad de RL del 2% para los casos con márgenes libres amplios, frente a un 18% en los casos de bordes afectos o próximos. No debe olvidarse que el estado de los márgenes de resección es el único factor de riesgo que puede ser modificado por la cirugía.

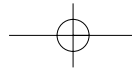
En nuestra serie hemos encontrado 24 casos de RL (2,37%) a los 6 años de seguimiento, y en ellos creemos pueden diferenciarse las recidivas aparecidas en el lecho de la tumorectomía previa, de aquellas recidivas que asientan en otro cuadrante o a distancia del lecho inicial. Mientras las primeras deben ser consideradas como verdaderas RL (fracasos de la cirugía y radioterapia), las segundas, al menos algunas de ellas de forma clara, pueden ser interpretadas como segundos tumores. En opinión de autores como Huang (21) y Smith (31) esta distinción tiene interés ya que las verdaderas RL tienen un peor pronóstico por su mayor tendencia a la diseminación a distancia, frente a los segundos tumores que muestran un mejor pronóstico, aunque se asocien a una mayor tendencia a desarrollar tumores contralaterales. Son de interés los parámetros descritos (21,32) para diferenciar la RL verdadera del posible nuevo tumor: aparición más tardía, localización a distancia del foco primitivo y posible distinta histología, ya que muestran un distinto pronóstico y precisan con ello una diferente actitud terapéutica. Krauss (33) sobre una serie de 79 recidivas homolaterales, señala que el 74,7% fueron "verdaderas" y el 25,3% se presentaron a distancia del área cicatricial; por otro lado, mientras el primer grupo se presentó tras un seguimiento medio de 5,7 años, las segundas lo hicieron tras 7,4 años, diferencias estas también observadas por otros autores (34) y en nuestra serie. Distintos estudios de Milán han señalado que a los 10 años las RL verdaderas y las situadas en otro cuadrante se presentan con una incidencia similar, pero cuando analizan las observadas a los 20 años, las verdaderas recidivas representan sólo un tercio del total (35). La aparición de una RL antes de los 5 años debe hacer pensar en una recidiva verdadera, y como tal un fracaso del tratamiento local, mientras que las correspondientes a segundos tumores son de aparición más tardía y tanto más numerosas cuanto más se prolonga el seguimiento.

Se ha descrito en la bibliografía (22,36,37) un incremento en las RL en los tumores portadores de CIE, que en nuestra serie se presentó en el 45% de los casos, hallazgo que puede justificarse por la dificultad en estos casos para definir la verdadera extensión de la lesión. El conocimiento preoperatorio de este factor mediante microbiopsias múltiples, hace aconsejable la programación de una resección quirúrgica más amplia.

Puede concluirse que en la cirugía conservadora del CM, la obtención de unos márgenes quirúrgicos libres de tumor y preferentemente amplios, es un factor importante para la reducción de las RL verdaderas. El estudio intraoperatorio por congelación permite mejorar este objetivo, a la vez que reduce la necesidad de reintervenciones diferidas, con la única exigencia de una buena coordinación entre cirujanos y patólogos. La sensibilidad diagnóstica observada con esta técnica (97%), la reducción en el número de reintervenciones a un 2,1%, el bajo índice de recidivas locales (2,4%) a los 6 años, y los buenos resultados cosméticos obtenidos, hacen del estudio intraoperatorio de los bordes de resección una técnica de gran utilidad en la cirugía conservadora del CM. El intervalo libre de RL es significativamente más corto para las recidivas verdaderas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sarrazin D, Le MG, Fontaine MF. Conservative treatment versus mastectomy in T-1 and small T-2 breast cancer. A randomized trial in conservative management of the breast cancer. Ed. Lippincott; 1983.
2. Fisher B, Bauer M, Poisson R. Five-year results of a randomized trial comparing local and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665-73.
3. Spitalier JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, Bressac C. Honor de la radioterapia: la esperanza conservadora mamaria (Experiencia de más de 5.500 pacientes consecutivos a lo largo de más de 25 años). *Folia Hispalensia XXVIII Congreso Soc. Española Radiol; Sevilla Octubre 1986.*
4. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esneola 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: 256-65.
5. Recht A, Connolly JL, Schenitt SJ, Silver B, Recht A, Cady B, et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 3-10.
6. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 23-33.
7. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, et al. Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. *Ann Surg* 1990; 212: 38-44.
8. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74: 1746-51.
9. Silverstein MJ. Van Nuys experience by treatment. En: *Ductal carcinoma in situ of the breast.* MJ Silverstein. Baltimore: Ed Williams-Wilkins; 1997. p. 443-7.
10. Camp ER, Mc Auliffe PF, Gilroy JS, Morris CG, Lind DS, Mendenhall NP, et al. Minimizing local recurrence after breast conserving therapy using intraoperative shaved margins to determine pathologic



- tumor clearance. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 855-61.
11. Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose MA, Silver B, et al. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 11-6.
  12. Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. *Br J Cancer* 1990; 61: 873-6.
  13. Holland R, Connolly JL, Gelman RF, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8: 113-8.
  14. Borger J, Kempermean H, Hart A, Peterse H, Van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 653-60.
  15. Sinn HP, Anton HW, Magener A, Von Fournier D, Baster G, Otto HF. Extensive and predominant in situ component in breast carcinoma: Their influence on treatment results after breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 1998; 34: 646-53.
  16. Smitt MC, Nowel KW, Zdeblick MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76: 259-67.
  17. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, 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.
  18. Zornoza G, Vicente F, Torramade. Tratamiento conservador del cáncer de mama: estudio de 141 casos. *Rev Cir Ibero-Amer* 1992; 2: 153-7.
  19. Harris JR, Connolly JL, Schnitt SJ, Cohen RB. Clinical pathologic study of early breast cancer treated by primary radiation therapy. *J Clin Oncol* 1983; 1: 184-9.
  20. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreolas S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast treatment: Party independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 19-27.
  21. Huang E, Bucholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirz NQ, Ames FC, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology. *Cancer* 2002; 95: 2059-67.
  22. Gage J, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast conserving therapy. *Cancer* 1996; 78: 1921-8.
  23. Fowle B, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Ten years results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 267-77.
  24. Arriagada R, Goset K, Koscielny S. Patrones de recidiva en los cánceres de mama pequeños tratados con cirugía conservadora y radioterapia en el Institut Gustave-Roussy. En: *La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. KI Bland, editor. Buenos Aires: Panamericana; 2000. p. 431-41.
  25. Pittinger TP, Maronian NC, Poulter CA, Peacock JL. Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma. *Surgery* 1994; 116: 608-9.
  26. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, Cope LM, Furmanski M, Senofsky GM, et al. Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathological predictors. *Cancer* 1994; 73: 2985-9.
  27. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: Pathological finding from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 161-6.
  28. Scopa ChD, Aroukatos P, Tsamandas AC, Aletra Ch. Evaluation of margin status in lumpectomy specimens and residual breast carcinoma. *Breast J* 2006; 12: 150-3.
  29. Weber S, Storm FK, Stitt J, Mahvi DM. The role of frozen section analysis of margins during breast conservation surgery. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 273-7.
  30. Fleming FJ, Hill AD, Mc Dermott EW, O'Doherty A, O'Higgins NJ, Quinn CM. Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 233-7.
  31. Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: An analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognosis and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1281-9.
  32. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute Trials. *World J Surg* 1994; 18: 70-5.
  33. Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C, Martínez AA, Vicini FA. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 731-40.
  34. Freedman GM, Anderson PR, Hanlon AL, Eisenber DF, Nicolaou N. Pattern of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1328-36.
  35. 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: 1227-32.
  36. Lindley R, Bulman A, Parsons P, Phillips R, Hemry K, Ellins H, et al. Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery* 1989; 105: 13-20.
  37. Osteen RT, Connolly JL, Recht A, Silver B, Schnitt S, Harris JR. Identification of patients at high risk for local recurrence after conservative surgery and radiation therapy for stage I or II breast cancer. *Arch Surg* 1987; 122: 1248-52.
  38. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, Lacombe MJ, Fontaine F, Travagli JP, et al. Analysis of local-regional relapse in patients with early breast cancer treated by excision and radiotherapy: Experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 137-45.
  39. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, et al. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy. *Cancer* 1989; 63: 1912-7.
  40. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 97: 2522-3.
  41. Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C, Martínez AA, Vicini FA. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 731-40.
  42. Freedman GM, Anderson PR, Hanlon AL, Eisenberg DF, Nicolaou N. Pattern of local recurrence after conserving surgery and whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1328-36.
  43. Pomp J, Blom J, Zwinderman AH, Sastrowijoto SH, Van Krimpen C. Analysis of local recurrence after breast conservative treatment for invasive breast cancer: A single institution cohort. *Oncol Rep* 2005; 14: 1255-61.
  44. Menes TS, Tartter PI, Leiweis I, Godbold JH, Estabrook A, Smith SR, et al. The consequence of multiple re-excisions to obtain clear lumpectomy margins in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 881-5.
  45. Noh WC, Paik NS, Kim MS, Yang KM, Cho ChK, Choi DW, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy: A comparison of quadrantectomy versus lumpectomy at a single institution. *World J Surg* 2005; 29: 1001-6.
  46. Cefaro GA, Genovesi D, Marchese R, Ursini LA, Cianchetti E, Ballone E, et al. Predictors of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98: 329-35.

