



<https://doi.org/10.24245/gom.v89i9.5892>

Factores asociados con bordes quirúrgicos positivos en pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora

Factors associated with positive surgical margins in breast cancer patients treated with conservative surgery.

Argelia Elisa Camarillo-Quesada,¹ German Maytorena-Córdova,² Víctor Alberto Olguín-Cruces,³ Maritza Guadalupe Coutiño-Ruiz⁴

Resumen

OBJETIVO: Conocer los factores asociados con los bordes quirúrgicos positivos en pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo-observacional, comparativo, retrospectivo y transversal efectuado entre el 1 de enero de 2018 y el 30 de abril de 2019 en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia 4 Luis Castelazo Ayala. *Criterios de inclusión:* pacientes con diagnóstico de cáncer de mama intervenidas con cirugía conservadora y con reporte histopatológico e inmunohistoquímico completo. *Criterios de exclusión:* pacientes con cáncer de mama tratadas fuera de la unidad, con otros tipos de neoplasias (linfomas, sarcomas) o en etapa clínica avanzada o tratamiento neoadyuvante. *Criterios de eliminación:* pacientes con reporte histopatológico incompleto y sin expediente clínico en la unidad. El análisis estadístico se procesó en el programa SPSS versión 25. El análisis bivariado estudió la relación entre las variables por medio de la prueba de χ^2 . Para todas las pruebas, los valores < 0.05 se consideraron con significación estadística.

RESULTADOS: Se analizaron 153 casos; de éstos, 11 fueron de pacientes con borde quirúrgico positivo en el reporte definitivo, correspondientes al 7.18% del total de las cirugías conservadoras de mama practicadas en el periodo de estudio. Estas pacientes requirieron reintervención quirúrgica, 6 de ellas para ampliación de márgenes y las 5 restantes mastectomía total. Se observó relación entre las lesiones no palpables y el margen quirúrgico positivo, con significación estadística ($p < 0.003$). Del resto de las variables estudiadas, no se encontró relación con significación estadística.

CONCLUSIONES: Los factores asociados con bordes positivos fueron: tamaño de 11 a 20 mm en un 45.4%, edad 58 ± 11.9 años en un 72.7%, multifocalidad en un 63.6%, invasión linfovascular en un 63.6%, subtipo carcinoma ductal en 72.7%, grado histológico 2 en un 72.7%, clasificación molecular luminal A con un 72.7% y lesión no palpable con un 54.5%.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama; mastectomía; linfomas; sarcomas; tratamiento neoadyuvante; cirugía conservadora; margen; mastectomía total; margen quirúrgico positivo; carcinoma ductal; luminal.

Abstract

OBJECTIVE: To know the factors associated with positive surgical edges in breast cancer patients treated with conservative surgery.

MATERIALS AND METHODS: Descriptive-observational, comparative, retrospective and cross-sectional study, performed between January 1, 2018 and April 30, 2019 at

¹ Médico adscrito al servicio de Ginecología oncológica.

² Jefe de servicio del área de Ginecología oncológica.

³ Anatomopatólogo del servicio de Anatomía patológica.

⁴ Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia 4 Dr. Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: julio 2021

Aceptado: agosto 2021

Correspondencia

Argelia Elisa Camarillo Quesada
argelia.camarillo@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Camarillo-Quesada AE, Maytorena-Córdova G, Olguín-Cruces VA, Coutiño-Ruiz MG. Factores asociados con bordes quirúrgicos positivos en pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora. Ginecol Obstet Mex 2021; 89 (9): 696-703.



the Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia 4 Luis Castelazo Ayala. Inclusion criteria: patients diagnosed with breast cancer operated with conservative surgery and with complete histopathological and immunohistochemical report. Exclusion criteria: patients with breast cancer treated outside the unit, with other types of neoplasms (lymphomas, sarcomas) and in advanced clinical stage or neoadjuvant treatment. Elimination criteria: patients with incomplete histopathological report and without clinical records in the unit. The statistical analysis was processed in SPSS version 25. The bivariate analysis studied the relationship between the variables by means of the 2's test. For all tests, values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS: 153 cases were analyzed; of these 11 were patients with a positive surgical edge in the definitive report, corresponding to 7.18% of the total number of breast-conserving surgeries performed in the study period. These patients required another surgical intervention, 6 of them in margin enlargement and the remaining 5 in total mastectomy. There was a statistically significant relationship between non-palpable lesions and positive surgical margin ($p < 0.003$). Of the rest of the variables studied, no relationship with statistical significance was found.

CONCLUSIONS: The factors associated with positive margins were size 11 to 20 mm in 45.4%, age 58 ± 11.9 years in 72.7%, multifocality in 63.6%, lymphovascular invasion in 63.6%, ductal carcinoma subtype in 72.7%, histologic grade 2 in 72.7%, luminal molecular classification A with 72.7% and nonpalpable lesion with 54.5%.

KEYWORDS: Breast cancer; Mastectomy; Lymphomas; Sarcomas; Neoadjuvant treatment; Breast conserving surgeries; Margin; Total mastectomy; Positive surgical margin; Ductal carcinoma; Luminal.

ANTECEDENTES

En el ámbito mundial, el cáncer de mama es la segunda neoplasia maligna diagnosticada con más frecuencia, después del cáncer de pulmón; se registran más de dos millones de casos al año.¹ También es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres en todo el mundo. Luego del establecimiento del diagnóstico de cáncer de mama es importante definir, con precisión, la extensión inicial de las células tumorales porque esta información influirá en las recomendaciones de tratamiento.²

Los estudios prospectivos, con asignación al azar, confirman que no hay diferencias esta-

dísticamente significativas en relación con la supervivencia entre las pacientes tratadas con cirugía conservadora y con mastectomía. En consecuencia, la cirugía conservadora de la mama se ha establecido como tratamiento quirúrgico en las pacientes con cáncer de mama en estadios I y II porque, sin aumentar las recidivas locales, logra una apariencia estética más aceptable.^{3,4}

La finalidad de estos procedimientos quirúrgicos es extirpar, completamente, el tumor dejando bordes negativos. El borde quirúrgico es la distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada. Un borde positivo es un marcador de cuantía de carcinoma residual en el resto de la mama que

se asocia con aumento de las recidivas locales.^{4,5} La necesidad de obtener “bordes negativos” en la cirugía conservadora de la mama se justifica por su repercusión en la recidiva local y la supervivencia global.⁶

La cirugía de conservación de la mama implica la extirpación de solo una parte afectada y, cuando se combina con radioterapia posoperatoria, da lugar a tasas de supervivencia similares a las que se consiguen con la mastectomía sola para mujeres con enfermedad invasiva. La elección de la cirugía conservadora de la mama, o la mastectomía, depende de la extensión del cáncer, el tamaño del tumor en relación con el tamaño de la mama, su ubicación y la preferencia de la paciente.^{7,8}

Determinadas circunstancias pueden complicar la cirugía conservadora de mama. En primer lugar, la cirugía se vuelve más compleja para la enfermedad multifocal, que se encuentra incluso hasta en un 35% de las mujeres con cáncer de mama. En segundo lugar, la enfermedad invasiva, solo carcinoma *in situ* (enfermedad no invasiva) o una combinación de ambas. La cirugía primaria de conservación de la mama puede tener como desenlace una escisión incompleta del cáncer, o bordes quirúrgicos inadecuados, que normalmente requieren la reoperación de la mama. Esto debe efectuarse lo antes posible para minimizar el retraso de los tratamientos coadyuvantes, que podrían aumentar el riesgo de recurrencia.^{9,10,11}

Las reintervenciones después de la cirugía inicial de conservación de la mama son comunes y las tasas varían significativamente entre cirujanos e instalaciones. Las tasas de reintervención promedian, aproximadamente, el 20% y varían desde menos del 10% hasta más del 60%.¹²

La reintervención después de una cirugía conservadora de mama tiene varias consecuencias indeseables. Puede retrasar los tratamientos

coadyuvantes y algunas pruebas sugieren que se asocia con un aumento de las tasas de recurrencia local y distante. Es probable que cause una apariencia cosmética peor, independientemente de si la reintervención es un segundo procedimiento de conservación de la mama o una mastectomía.^{13,14} El objetivo general de este estudio fue: conocer los factores asociados con los bordes quirúrgicos positivos en pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo-observacional, comparativo, retrospectivo y transversal efectuado entre el 1 de enero de 2018 y el 30 de abril de 2019 en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia 4 Luis Castelazo Ayala. *Criterios de inclusión:* pacientes con diagnóstico de cáncer de mama intervenidas con cirugía conservadora y con reporte histopatológico e inmunohistoquímico completo. *Criterios de exclusión:* pacientes con cáncer de mama tratadas fuera de la unidad, con otros tipos de neoplasias (linfomas, sarcomas) y en etapa clínica avanzada o tratamiento neoadyuvante. *Criterios de eliminación:* pacientes con reporte histopatológico incompleto y sin expediente clínico en la unidad. El análisis estadístico se procesó en el programa SPSS versión 25. El análisis bivariado estudió la relación entre las variables por medio de la prueba de χ^2 . Para todas las pruebas, los valores < 0.05 se consideraron con significación estadística.

RESULTADOS

Se analizaron 153 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. Las características de la población se describen en el **Cuadro 1**, donde puede observarse que los límites de edad de las pacientes fueron 29 y 60 años, con una media de 58 ± 11.9 años. El tamaño del tumor tuvo

**Cuadro 1.** Características de la población

	n = 153 (total de casos)
Edad (años)	58 ± 11.9 (29 a 60)
Tamaño tumoral (mm)	Mediana 17 RIC (12 a 25)
Lesión palpable o no palpable	Palpable 122 (79.7%) No palpable 31 (20.3%)
Tipo histológico	Ductal 116 (75.8%) Lobulillar 15 (9.8%) Medular 3 (1.9%) Mucinoso 5 (3.3%) Papilar 8 (5.2%) Cribiforme 1 (0.7%) Indiferenciado 1 (0.7%) Secretor 1 (0.7%) In situ 3 (1.9%)
Subtipo histológico	Luminal A 123 (80.4%) Luminal B 9 (5.9%) Her2 13 (8.5%) Triple negativo 8 (5.2%)
Grado	Grado 1 25 (16.3%) Grado 2 100 (65.4%) Grado 3 28 (18.3%)
Invasión linfovascolar	Ausente 93 (60.8%) Presente 60 (39.2%)

una mediana de 17 mm con un RIC de 12.25. En el 79.7% (n = 122) de los casos la lesión fue palpable antes de la cirugía y en el 20.3% (n = 31) no lo fue. El tipo histológico más frecuente fue el de carcinoma ductal en un 75.8% (n = 116), seguido del carcinoma lobulillar en un 9.8% (n = 15), 12.5% (n = 19) de carcinoma de tipo especial y 1.9% (n = 3) correspondieron a carcinoma *in situ*.

Por lo que se refiere al subtipo molecular, el tipo luminal A fue el más frecuente con 123 casos (80.4%), seguido de Her2 con 13 casos (8.5%), luminal B con 9 casos (5.9%) y, por último, triple negativo con 8 casos (5.2%). Los tres últimos engloban 30 casos (19.6%). En referencia al grado tumoral, el 2 fue el más frecuente con 100 casos (65.4%), el grado 3 con 28 casos (18.3%) y el grado 1 con 25 casos (16.3%). Se identificaron 93 casos (60.8%) con invasión linfovascolar ausente y 60 (39.2%) con invasión linfovascolar presente.

En el **Cuadro 2** se describe el análisis bivariado. Puede observarse la relación de las características clínico-patológicas del tumor con los márgenes positivos reportados en la pieza quirúrgica definitiva.

Se encontró relación entre las lesiones no palpables y el margen quirúrgico positivo, con significación estadística de $p = 0.003$. De las lesiones no palpables, que representaron 31 casos (20.3%), 6 tuvieron margen quirúrgico positivo, mientras que en las palpables, que fueron 122 casos (79.7%), solo 5 tuvieron borde quirúrgico positivo. Del resto de las variables estudiadas no se encontró relación con significación estadística.

La mayoría de las pacientes con margen positivo (54.8%) se encontraba en los límites de edad de 50 y 69 años. Respecto al tamaño tumoral, 9 de las 11 pacientes con margen positivo tuvieron un tumor menor de 20 mm, diferencia sin significación estadística.

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal, que se diagnosticó en 116 casos (75.8%). Se reportaron 108 casos con borde quirúrgico negativo y 8 con borde positivo. En cuanto al carcinoma *in situ*, de 3 casos 1 tuvo margen quirúrgico positivo.

Cuadro 2. Análisis bivariado de variables clínicas y características del tumor para riesgo de márgenes positivos en la pieza definitiva

Variable	Total (n = 153)	Margen positivo n = 11	Margen negativo n = 142	Valor p
Edad (años)	29 a 49 (n = 37) (24.2%)	1	36	0.5
	50 a 69 (n = 83) (54.2%)	8	75	
	Más de 70 (n = 33) (21.6%)	2	31	
Tamaño (diámetro mayor en mm)	Menos de 10 mm (n = 30) (19.6%)	4	26	0.3
	11 a 20 mm (n = 78) (51%)	5	73	
	21 a 30 mm (n = 38) (24.8%)	1	37	
	31 a 40 mm (n = 7) (4.6%)	1	6	
Lesión palpable-no palpable	Palpable (n = 122) (79.7%)	5	117	0.003
	No palpable (n = 31) (20.3%)	6	25	
Tipo histológico	Ductal (n = 116) (75.8%)	8	108	0.6
	Lobulillar (n = 15) (9.8%)	-	15	
	Medular (n = 3) (2%)	-	3	
	Mucinoso (n = 5) (3.3%)	1	4	
	Papilar (n = 8) (5.2%)	1	7	
	Cribiforme (n = 1) (0.7%)	-	1	
	Indiferenciado (n = 1) (0.7%)	-	1	
	Secretor (n = 1) (0.7%)	-	1	
	In situ (n = 3) (2%)	1	2	
Grado histológico	Grado 1 (n = 25) (16.3%)	1	24	0.8
	Grado 2 (n = 100) (65.4%)	8	92	
	Grado 3 (n = 28) (18.3%)	2	26	
Invasión linfovascular	Ausente (n = 93) (60.8%)	4	89	0.2
	Presente (n = 60) (39.2%)	7	53	
Multifocalidad	Ausente (n = 93) (60.8%)	4	89	0.08
	Presente (n = 60) (39.2%)	7	53	
Ganglio centinela	Negativo (n = 125) (81.7%)	8	117	0.4
	Positivo (n = 28) (18.3%)	3	25	
Subtipo histológico	Luminal A (n = 123) (80.4%)	8	115	0.8
	Luminal B (n = 9) (5.9%)	1	8	
	Her2			
	Sobreexpresado (n = 13) (8.5%)	1	12	
	Triple negativo (n = 8) (5.2%)	1	7	

En cuanto al grado histológico, el grado 2 fue el más frecuente (n = 100 casos; 65.4%), 92 con borde quirúrgico negativo y 8 con borde positivo. De los 93 casos (60.8%) sin invasión linfovascular solo 4 tuvieron borde quirúrgico positivo. En el grupo de pacientes con invasión linfovascular (n = 60; 39.2%) 7 tuvieron bordes quirúrgicos positivos.

En la mayoría de los casos no hubo multifocalidad, pero en los que sí la hubo (n = 60; 39.2%) se identificó un borde quirúrgico positivo en 7 pacientes. De las 93 pacientes (60.8%) sin multifocalidad, 4 tuvieron borde quirúrgico positivo.

En la mayoría de las pacientes se obtuvo ganglio centinela negativo (n = 125; 81.7%) y solo 8 con



positivo. Se reportaron 28 pacientes (18.3%) con ganglios positivos, de las que 3 tuvieron borde quirúrgico positivo.

De la clasificación molecular, el subtipo luminal A fue el más frecuente ($n = 123$; 80.4%), se identificaron 8 pacientes con borde quirúrgico positivo.

En el **Cuadro 3** puede observarse que todas las pacientes con margen quirúrgico positivo se re-intervinieron en un segundo tiempo quirúrgico. Del total de casos ($n = 153$) 11 tuvieron borde quirúrgico positivo en el reporte definitivo, que corresponde al 7.18% del total de las cirugías conservadoras. En todas fue necesaria la reintervención; en 6 consistió en ampliación de los márgenes y en 5 se efectuó la mastectomía total.

En el **Cuadro 4** se muestra que los bordes positivos reportados correspondieron a tumor invasor en 3 casos (27.3%) y a *in situ* en 8 (72.7%).

DISCUSIÓN

En este estudio, las reintervenciones quirúrgicas representaron 7.18%, porcentaje inferior a lo reportado en la bibliografía internacional, pues en ésta la mayor parte va del 10 al 60% y se considera aceptable en un 20%. Los márgenes positivos y las reintervenciones varían ampliamente en la bibliografía y, con frecuencia, se basan en instituciones académicas individuales.¹⁵

En el análisis bivariado solo se encontró significación estadística con la lesión no palpable

Cuadro 3. Rintervención

Reintervención quirúrgica	Márgenes positivos $n = 11$ (casos)
Ampliación de márgenes	6
Mastectomía	5

Cuadro 4. Bordes positivos

Tipo histológico	Borde positivo in situ	Borde positivo invasor	Total
Ductal	5	3	8
Lobulillar	-	-	-
Medular	-	-	-
Mucinoso	1	-	1
Papilar	1	-	1
Cribiforme	-	-	-
Indiferenciado	-	-	-
Secretor	-	-	-
In situ	1	-	1
Total	8	3	11

prequirúrgica y el borde quirúrgico positivo ($p < 0.003$).

En el estudio aquí comunicado se identificaron varios factores que pueden explicar un porcentaje menor de reintervenciones. Gran parte de las lesiones (79.7%) fueron palpables, lo que permite al clínico un mejor desempeño quirúrgico. Está descrito que una estrategia para mejorar este desenlace en lesiones no palpables consiste en disponer de un equipo de ultrasonido durante la cirugía o marcaje de ésta. El 98.1% de la población estudiada tuvo tumores invasores y solo el 1.9% *in situ*, este último identificado como factor de riesgo de margen quirúrgico positivo.

El estudio transoperatorio de los bordes quirúrgicos de la mama es, también, una estrategia para disminuir el riesgo de obtener borde positivo en el estudio patológico definitivo. En la población estudiada se identificaron 12 pacientes con borde quirúrgico positivo transoperatorio que, luego de la ampliación de los márgenes en el mismo tiempo quirúrgico y, en un caso mastectomía, lograron obtener el margen negativo en el reporte histopatológico definitivo y con esto evitar la reintervención.

Los bordes positivos encontrados correspondieron a tumor invasor en 3 casos (27.3%) y a *in situ* en 8 casos (72.7%). Diez casos (90.9%) fueron invasores con componente *in situ* y solo uno de ellos carcinoma *in situ*.

En la bibliografía se reportan factores predictores de borde quirúrgico positivo: tener más de 60 años, lo que concuerda con este estudio en el que la edad promedio fue de 58 años,^{14,15} multifocalidad que coexistió en 7 de los 11 casos con borde quirúrgico positivo, pero por la cantidad de casos no se obtuvo significación estadística.

El subtipo lobulillar que se reporta en la bibliografía internacional, como el más frecuente encontrado para borde positivo, en el estudio aquí publicado solo representó 15 casos (9.8%) de los que ninguno tuvo borde quirúrgico positivo; el carcinoma ductal *in situ* es el predictor más importante.^{14,15,16}

Uno de los desafíos con respecto a la cirugía conservadora de mama es lograr bordes quirúrgicos negativos para disminuir las reintervenciones y mejorar el control local. En el estudio aquí publicado, efectuado en población mexicana, se informan varias características de las pacientes y de los tumores que se asociaron, significativamente, con mayor frecuencia de bordes quirúrgicos positivos, en particular la lesión no palpable, multifocalidad, subtipo ductal, tamaño del tumor y carcinoma *in situ*. Debido a que estas características pueden evaluarse preoperatoriamente mediante imágenes y biopsia con aguja, esto da la oportunidad de mejorar el asesoramiento preoperatorio con respecto a la cirugía óptima.

En este estudio hubo limitaciones importantes: no fue posible evaluar la apariencia estética de las pacientes con cirugía conservadora y, en virtud del tamaño de la muestra, algunos de los factores mencionados, como la multifocalidad

o el tipo histológico en el caso del carcinoma *in situ*, no alcanzaron significación estadística. Sin embargo, consideramos que debe tomarse en cuenta al planear la intervención quirúrgica de estas pacientes.

CONCLUSIONES

Se identificaron varios factores clínicos y patológicos con base en la frecuencia de bordes quirúrgicos positivos después de una cirugía conservadora de mama. Debido a que gran parte de estas características se evalúan antes de la operación, esto da la oportunidad de una predicción de riesgo preoperatorio óptimo y, quizá, un ajuste del método quirúrgico. El apoyo con un equipo multidisciplinario para el marcaje preoperatorio, o guiado por ultrasonido transoperatorio por el cirujano, individualizando cada caso, y el estudio transoperatorio de los márgenes pueden ayudar a conseguir mejores desenlaces al alcanzar márgenes negativos y evitar la reintervención quirúrgica.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *Cancer J Clin* 2020; (70): 7-30. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3322/caac.21590>
2. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, 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; (3): 717-30. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1245/s10434-014-3480-5>
3. Tabár L, Dean PB, Chen TH, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer* 2019 (125): 515-23. <https://doi.org/10.1002/cncr.31840>
4. Van Deurzen CHM. Predictors of surgical margin following breast-conserving surgery: a large population-based cohort study. *Ann Surg Oncol* 2016; (23): 627-33. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5532-5>
5. Linden HM, Peterson LM, Fowler AM. Clinical potential of estrogen and progesterone receptor imaging. *PET Clin* 2018; (13): 415-22. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.005>



6. 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; (16): 1233-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>
7. Langhans L, Jensen Mb, Talman Mm, et al. Reoperation rates in ductal carcinoma in situ vs invasive breast cancer after wire-guided breast-conserving surgery. *JAMA Surg* 2017; (4): 378-84. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4751>
8. Morrow M, Abrahamse P, Hofer TP, et al. Trends in reoperation after initial lumpectomy for breast cancer: addressing overtreatment in surgical management. *JAMA Oncol* 2017; (10): 1352-57. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0774>
9. Schulman AM, Mirrielees JA, Levenson G, et al. Reexcision surgery for breast cancer: an analysis of the American Society of Breast Surgeons (ASBrS) Mastery SM database following the SSO-ASTRO "no ink on tumor" guidelines. *Ann Surg Oncol* 2017; (24): 52-58. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5516-5>
10. Morrow M, Katz SJ. Margins in ductal carcinoma in situ: is bigger really better. *J Natl Cancer Inst* 2012; (7): 494-95. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs165>
11. Albornoz CR, Matros E, Lee CN, et al. Bilateral mastectomy versus breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: the role of breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2015; (6): 1518-26. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001276>
12. Van Deurzen Ch. Predictors of surgical margin following breast-conserving surgery: a large population-based cohort study. *Ann Surg Oncol* 2016; (23): 627-33. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5532-5>
13. Landercasper J, Borgert AJ, Fayanju OM, et al. Factors associated with reoperation in breast-conserving surgery for cancer: a prospective study of American Society of Breast Surgeon members. *Ann Surg Oncol* 2019; (10): 3321-36. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07547-w>
14. Houvenaeghel G, Lambaudie E, Bannier M, et al. Positive or close margins: reoperation rate and second conservative resection or total mastectomy? *Cancer Manag Res* 2019; (11): 2507-16. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S190852>
15. Lai HW, Huang RH, Wu YT, et al. Clinicopathologic factors related to surgical margin involvement, reoperation, and residual cancer in primary operable breast cancer - An analysis of 2050 patients. *Eur J Surg Oncol* 2018; (11): 1725-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.056>
16. Colakovic N, Zdravkovic D, Skuric Z, Mrda D, et al. Intraoperative ultrasound in breast cancer surgery-from localization of non-palpable tumors to objectively measurable excision. *World J Surg Oncol* 2018; (1): 184-90. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1488-1>

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Gou, ZW, Deng CJ, Liang X, et al.* A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;25(11):239-42. <https://doi.org/10.1016/j.jyobfe.2015.04..0015>**

* Cuando la referencia contiene hasta tres autores, éstos se colocarán de forma completa. En caso de 5 autores o más, solo se colocan cuatro, seguidos de la palabra en latín "et al".

** El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).