

## Mesa Redonda. Controversias y nuevos retos en la cirugía de mama.

# Estudio de márgenes intraoperatorio. ¿Qué ventajas nos aporta el estudio anatomopatológico?

*Intraoperative margin study: what advantages does the pathological examination offer us?*

Muñoz Núñez IM

Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres. En cuanto al tratamiento, la cirugía conservadora con radioterapia posterior es el estándar en el cáncer de mama en estadios iniciales, ya que proporciona tasas de supervivencia similares y mejores resultados estéticos comparados con la mastectomía total. Se entiende como cirugía exitosa aquella que consigue una exéresis completa del tumor palpable y del no palpable con márgenes microscópicos negativos, conservando la mayor cantidad posible de tejido mamario normal y además con buenos resultados estéticos.

A pesar de los importantes avances técnicos pre- e intraoperatorios para la mejorar la detección del tumor, el porcentaje de márgenes

positivos tras cirugía conservadora se encuentra entre el 14 y el 26%, según la literatura. Actualmente, no existe un consenso sobre cuál es el mejor método para el análisis intraoperatorio de los márgenes.

## CONSENSO SOBRE MARGEN NEGATIVO

Según la sociedad de Oncología Quirúrgica y la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO), los márgenes quirúrgicos son significativos en cuanto al porcentaje de recidiva tumoral y, por tanto, al intervalo libre de enfermedad. En su guía de consenso de 2014 definen un margen quirúrgico como negativo si no hay células malignas en la superficie de la pieza tumoral resecada, en el caso del cáncer invasivo: “No tinta en el tumor” se utiliza para indicar que los bordes tintados están libres de tejido tumoral detectable. Además, el consenso aconseja un margen libre de 2mm, en el caso de carcinoma in situ.

### CORRESPONDENCIA

Isabel María Muñoz Núñez  
Complejo Hospitalario de Jaén  
23007 Jaén  
[isabel\\_granada91@hotmail.com](mailto:isabel_granada91@hotmail.com)

XREF

### CITA ESTE TRABAJO

Muñoz Núñez I. Estudio de márgenes intraoperatorio. ¿Qué ventajas nos aporta el estudio anatomopatológico? Cir Andalu. 2024;35(3):304-307. DOI: 10.37351/2024353.04

Los principios de estas guías se basan en la evidencia obtenida en el estudio de Marinovich, que mostró una reducción en la recidiva local con márgenes de 2 mm comparado con márgenes menores. Sin embargo, no existe evidencia de que los márgenes mayores de 2 mm se asocien a una reducción adicional de la tasa de recidivas en las pacientes que reciben radioterapia.

## ACTUALIZACIÓN DE 2018 DE LAS HERRAMIENTAS DE LA SOCIEDAD ESTADOUNIDENSE DE CIRUJANOS DE LA MAMA PARA ABORDAR LA EPIDEMIA DE LA REINTERVENCIÓN TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA

En 2015 la sociedad americana de cirujanos de mama llevó a cabo un consenso multidisciplinar para disminuir el porcentaje de reintervenciones tras cirugía conservadora de la mama. En dicho consenso se promovió una serie de 10 procesos a llevar a cabo, los cuales están asociados a menor número de reintervenciones. Posteriormente en 2018 se realizó una actualización de la literatura con su correspondiente actualización de dichas herramientas, algunas de ellas son las siguientes:

1. El diagnóstico inicial por imagen debe incluir mamografía y ecografía cuando sea necesario. La mamografía con tomosíntesis ayuda a detectar tumores en tejidos mamarios densos.
2. Realizar biopsia de tejido mamario sospechoso de forma mínimamente invasiva.
3. Discusión de los casos clínicos de forma individualizada en comités multidisciplinarios.
4. Realización de tumorectomías de tumores no palpables guiadas por semilla radioactiva, ecografía, SCOUT, etc.
5. La realización de técnicas oncoplásticas cuando sea necesario puede reducir la necesidad de reintervención posterior.
6. Orientación de las piezas quirúrgicas en al menos 3 o más márgenes.
7. Estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica: radiografía, mamografía, microTC...

A continuación, y profundizando más en el tema que nos compete, se describen los principales métodos diagnósticos para el estudio de márgenes quirúrgicos de forma intraoperatoria.

## MÉTODOS PARA EL ESTUDIO DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS

### Estudio anatomopatológico:

**Citología por impronta:** Se basa en las características físicas de las células de la superficie, donde las células tumorales se adherirán a la superficie de cristal mientras que las células grasas, no. La confusión en la interpretación citológica puede existir en piezas con superficies irregulares y en presencia de células con atipia.

**Cortes histológicos por congelación:** Existe controversia de su utilidad según diversos estudios. Según Nowikiewicz et al cuando se compara este estudio con el análisis final en parafina de la pieza, el estudio por congelación muestra limitaciones tales como su baja sensibilidad (65-78%) así como la prolongación del procedimiento quirúrgico. En un estudio reciente, se demostró que el porcentaje de márgenes positivos eran similares tras el estudio intraoperatorio como sin el mismo (14% de márgenes positivos vs 16.9% con  $p=0.23$ ). Sin embargo, en la revisión sistemática de Trementosa et al, la sensibilidad (81%) y la especificidad (97%) fueron altas, pero también lo fue la tasa de reintervenciones, a pesar del estudio por congelación intraoperatorio, que fue de una media del 6% (del 0 al 24%).

**Evaluación macroscópica de los márgenes:** El patólogo informa del margen más cercano, la distancia al mismo en mm y si debe hacerse ampliación o no. Las tasas de rescisión con base en el diagnóstico intraoperatorio varían entre el 9 y el 25%.

**Afeitado de los márgenes de la cavidad:** Consiste en la ampliación sistemática de todos los márgenes con un mínimo de 1cm de grosor. Los diversos estudios al respecto presentan resultados discrepantes en cuanto afectación de márgenes en el estudio definitivo, sin embargo, los resultados estéticos sí se ven afectados por un mayor volumen de resección.

### Estudio radiológico

**Mamografía intraoperatoria de la pieza quirúrgica:** Existen dos tipos de mamografía para análisis de la pieza quirúrgica: la mamografía convencional y la mamografía intraoperatoria digital de la pieza (se realiza en un dispositivo cercano al quirófano y las imágenes pueden ser interpretadas por el radiólogo o bien por el cirujano que tenga las competencias correspondientes). Esta última ahorra tiempo de transporte, evita manipulaciones, así como el efecto pancake, que puede conducir a falsos positivos en lo que respecta a márgenes afectos.

Un metaanálisis de 2022 demuestra una sensibilidad del 55% y una especificidad del 85%, baja sensibilidad y menor precisión que el estudio por anatomía patológica, sin embargo, es ampliamente usada para disminuir el tiempo quirúrgico y por su coste-efectividad.

En el estudio realizado por *McCornick et al* demostró que el uso de la radiografía intraoperatoria reducía a la mitad la tasa de márgenes positivos (del 12% al 5%); Además, *Layfield et al* describió que el uso de radiografía intraoperatoria en tumores palpables reducía el tamaño de la pieza extraída y como consecuencia mejoría del resultado estético sin incrementar las tasas de rescisión.

**Mamografía por tomosíntesis:** En un ensayo clínico publicado en 2024 se compara el estudio intraoperatorio de los márgenes con tomosíntesis de la pieza quirúrgica con la imagen de radiografía simple de la pieza. No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con márgenes afectos en el estudio patológico definitivo (17% en tomosíntesis vs 20.5% en radiología simple). Además, existen otros estudios comparativos en los que no se evidencian diferencias significativas en el asesoramiento de los márgenes (porcentaje de márgenes positivos 15.8% en tomosíntesis vs 23.9% en radiografía simple con  $p=0.22$ ).

**Ecografía intraoperatoria:** El estudio COBALT publicado en 2013 con 134 pacientes, aleatorizó la exéresis tumoral guiada por ecografía o por palpación, evidenciándose menores tasas de reintervención en aquellas cirugías guiadas por ecografía (reducción del 18% de rescisiones). Los volúmenes de escisión fueron menores en las tumorectomías guiadas por ecografía.

En un estudio comparativo de 2017 entre ecografía y estudio histológico por congelación, se evidenció que, de 208 pacientes, los márgenes positivos fueron correctamente identificados por ecografía en 95.4% de los casos. El porcentaje final de márgenes positivos fue del 2.4%. Por este motivo este método de evaluación de los márgenes puede conducir a una óptima resección de las piezas quirúrgicas y además reducir reintervenciones.

**Micro-TC:** Puede escanear muestras de hasta 14cm y proporciona imágenes de alta calidad con resolución espacial. Proporciona imágenes 3D de la muestra, lo que permite evaluar el estado de los márgenes.

En 2018 un estudio comparó el uso de micro-CT con el estudio patológico para evaluar los márgenes quirúrgicos. Presentó una sensibilidad del 56%, una especificidad del 100% y una reducción de las tasas de rescisión entre el 31% y el 14%.

En 2023, un estudio prospectivo comparó el uso de micro-TC con el estándar (en este caso palpación y radiografía de la pieza) para el estudio intraoperatorio de márgenes. La especificidad y sensibilidad fueron similares (40% vs 43%) y (60% vs 76%), así como VVN y VPP. El estudio concluye que ambos métodos presentan el mismo porcentaje de márgenes positivos por la dificultad en la distinción entre tejido fibroglandular y tumoral.

**Imagen por RM: (ClearSight system)** Se fundamenta en una RM móvil de uso intraoperatorio cuyo sistema de imágenes se basa en un protocolo de imágenes por difusión. Se genera una imagen en dos dimensiones con una escala de color.

En el estudio prospectivo de 60 pacientes de *Thill et al* se utilizó dicho dispositivo tanto en ca infiltrante ductal y lobulillar, así como CIS con reducciones de la tasa de reintervenciones (en ca infiltrante 10% vs 2% y en CIS 30% vs 15%). La comparativa se realizó con el gold estándar (estudio histopatológico de los márgenes de forma definitiva).

#### Otros métodos:

**Tomografía de coherencia óptica:** Es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva que permite obtener imágenes tomográficas de tejidos biológicos con una elevada resolución. El funcionamiento es similar a la del ecógrafo, pero se utilizan ondas de luz en lugar de acústicas.

En un estudio de 2016 se estudiaron 35 pacientes sometidas a tumorectomía o mastectomía con ca infiltrante o ca in situ. Se obtuvieron imágenes de TCO del tejido resecado y del lecho tumoral y se realizó también el estudio adicional según el protocolo del centro (en este caso radiografía de la pieza). En este estudio se obtuvo una sensibilidad del 91% y una especificidad del 92% con la TCO.

En un meta análisis de 2023 se obtiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 88%, siendo este método una técnica prometedora en un futuro para análisis de márgenes intraoperatorios.

**Espectroscopia por radiofrecuencia (MarginProbe System):** dispositivo desarrollado en 2022, con sensibilidad del 70-100% y una especificidad de 70-87%. Se ha aumentado la sensibilidad a expensas de una reducción de la especificidad, con lo que conlleva (aumento de falsos positivos, aumento en la ampliación de márgenes intraoperatoria). Sin embargo, en los estudios comparativos realizados hasta ahora en términos de volumen total resecado y alteraciones estéticas, quizá exista un ligero aumento de exéresis en el uso de MarginProbe sin alteraciones en el resultado estético final.

Existen diversos estudios en los cuales se compara su uso junto con el estándar del centro. Un ensayo clínico en fase 2 evidencia una reducción relativa de reintervención del 23%, lo cual hace ver que MarginProbe tiene la misma capacidad de evaluación de márgenes que el estudio patológico grosero o que una radiografía de la pieza. Por eso, el estudio de MarginProbe en cuanto a la tasa de reintervenciones en las pacientes, sería interesante de llevar a cabo en centros donde el control de pieza se realiza con radiografía simple de la pieza, porque en un centro donde se utilizan métodos con baja tasa de reintervenciones, el uso de MarginProbe no va a conducir a una reducción mayor de dicha tasa.

Actualmente MarginProbe es el único dispositivo aprobado por la FDA para su uso intraoperatorio en el asesoramiento de los márgenes quirúrgicos en la cirugía conservadora del cáncer de mama.

**Espectroscopia por bioimpedancia (ClearEdge):** Estudia los márgenes mediante el análisis de las propiedades eléctricas del tejido, siendo capaz de diferenciar tejido mamario graso o fibroso del tumoral.

Presenta una sensibilidad del 87.3% y una especificidad del 75.6%, con una tasa de reintervención del 17% en un estudio publicado en 2016.

**Bisturí inteligente:** Analiza el humo producido por el bisturí para determinar la estructura lipídica del tejido. Se basa en la espectrometría de masas de ionización por evaporación rápida (REIMS) y el análisis químico del aerosol producido. Este dispositivo muestra resultados prometedores en la detección de márgenes positivos con sensibilidad 77.3%, aunque son necesarios más estudios para su validación.

**Imagen por fluorescencia con verde de indocianina:** Se basa en el examen de fluorescencia del lecho quirúrgico tras la inyección intravenosa de ICG previa.

*Wang et al* recientemente comunicaron resultados de sus estudios en 43 pacientes para evaluación de márgenes quirúrgicos con el uso del verde de indocianina, donde obtuvieron una sensibilidad y especificidad del 93 y 96% respectivamente en determinar tejido normal y tumoral.

*Pop et al* analizó 35 muestras concluyendo una precisión, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de ICG-FI para la evaluación del margen quirúrgico mamario del 71%, 60%, 29% y 100%, respectivamente.

Estos datos hay que tomarlos con cautela puesto que existe una variabilidad importante entre estudios, especialmente entre estadios clínicos, dosis de ICG, tiempo desde la inyección de ICG, sistemas de cámara de inmunofluorescencia... Se necesitan más estudios para precisar el mecanismo fisiopatológico de acción, dosis y tiempo de ICG-FI.

## CONCLUSIONES

- El estudio preoperatorio y la valoración de cada caso individualizado por un comité multidisciplinar es de suma importancia para una reducción en las tasas de reintervención.
- La gran heterogeneidad en los estudios hace que continúe la controversia actual sobre cuál es el mejor método de evaluación de márgenes quirúrgicos de forma intraoperatoria.
- Existe la necesidad de estudios futuros con homogeneidad en los criterios de inclusión para poder llegar a un consenso sobre cuál es el mejor método a utilizar para la evaluación de los márgenes intraoperatoriamente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tremontosa M, Id G, Mota BS, Cardoso N, Luiza A, Marino F, et al. Accuracy of frozen section in intraoperative margin assessment for breast-conserving surgery : A systematic review and meta- analysis. 2021;
2. Pop CF, Veys I, Bormans A, Larsimont D, Liberale G. Fluorescence imaging for real - time detection of breast cancer tumors using IV injection of indocyanine green with non - conventional imaging : a systematic review of preclinical and clinical studies of perioperative imaging technologies. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2024;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07199-1>
3. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 May;32(14):1507-15.
4. Bernet L, Montero A. Los márgenes. 2021;34.
5. Angeles L, Angeles L. *HHS Public Access*. 2020;113(3):256-63.
6. Nowikiewicz T, Śru E, Głowacka-mrote I, Tarkowska M. Clinical outcomes of an intraoperative surgical margin assessment using the fresh frozen section method in patients with invasive breast cancer undergoing breast-conserving surgery – a single center analysis. 2019;(August):1-8.
7. Namdar ZM, Omidifar N, Arasteh P, Akrami M, Tahmasebi S, Nobandegani AS, et al. How accurate is frozen section pathology compared to permanent pathology in detecting involved margins and lymph nodes in breast cancer? *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):1-7.
8. Dumitru D, Douek M, Benson JR. Novel techniques for intraoperative assessment of margin involvement. *Ecancelmedicalscience*. 2018;12:1-8.
9. Stachs A. Radiopaque tissue transfer and X-ray system versus standard specimen radiography for intraoperative margin assessment in breast-conserving surgery : randomized clinical trial. 2022;
10. Palmaru I, Tramm T, Bodilsen A, Foldager L, Christiansen P. Digital breast tomosynthesis versus X-ray of the breast specimen for intraoperative margin assessment : A randomized trial. 2024;73(August 2023).
11. Karadeniz Cakmak G, Emre AU, Tascilar O, Bahadır B, Ozkan S. Surgeon performed continuous intraoperative ultrasound guidance decreases re-excisions and mastectomy rates in breast cancer. *Breast*. 2017 Jun;33:23-8.
12. Streeter SS, Zuurbier RA, diFlorio-Alexander RM, Hansberry MT, Maloney BW, Pogue BW, et al. Breast-Conserving Surgery Margin Guidance Using Micro-Computed Tomography: Challenges When Imaging Radiodense Resection Specimens. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jul;30(7):4097-108.
13. Manhoobi IP, Bodilsen A, Nijkamp J, Pareek A, Tramm T, Redsted S, et al. Diagnostic accuracy of radiography, digital breast tomosynthesis, micro-CT and ultrasound for margin assessment during breast surgery: A systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol*. 2022 Oct;29(10):1560-72.
14. Thill M, Szwarcfiter I, Kelling K, Haasteren V Van, Kolka E, Noelke J, et al. Magnetic resonance imaging system for intraoperative margin assessment for DCIS and invasive breast cancer using the ClearSight™ system in breast - conserving surgery — Results from a postmarketing study. 2022;(May 2021):361-8.
15. Erickson-bhatt SJ, Nolan RM, Shemonski ND, Adie SG, Putney J, Darga D, et al. surgery. 2016;75(18):3706-12.
16. Duan Y, Guo D, Zhang X, Lan L, Meng H, Wang Y, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography for margin assessment in breast-conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023 Sep;43:103718.
17. Rossou C. Reducing re-excision rates in breast conserving surgery with Margin Probe : systematic review. *Br J Surg* [Internet]. 2024;111(1):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1093/bjs/znad335>
18. Dixon JM, Renshaw L, Young O, Kulkarni D, Saleem T, Sarfaty M, et al. Intra-operative assessment of excised breast tumour margins using ClearEdge imaging device. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2016 Dec;42(12):1834-40.
19. Vaysse P-M, van den Hout MFCM, Engelen SME, Keymeulen KBMI, Bemelmans MHA, Heeren RMA, et al. Lipid profiling of electrosurgical vapors for real-time assistance of soft tissue sarcoma resection. *J Surg Oncol*. 2024 Mar;129(3):499-508.
20. Garza KY, King ME, Nagi C, Dehoog RJ, Zhang J, Sans M, et al. Intraoperative Evaluation of Breast Tissues during Breast Cancer Operations Using the MasSpec Pen. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):E242684.
21. Au M, Almeida-magana R, Al-hammouri T, Haider A, Shaw G. Accuracy of Ex-vivo Fluorescence Confocal Microscopy in Margin Assessment of Solid Tumors : A Systematic Review. 2023;71(12):43-5.