Iranian Journal of Breast Diseases. 2024; 17(3):82-94

Original Article

Evaluation of sensitivity and specificity of intraoperative frozen section analysis of margins in patients with breast carcinoma during breast-conserving surgery and its importance in reducing the rate of re-operation

Mahsa Akbari Oryani[1], Fatemeh Alizadeh Mousavi[2], Anita Alenabi[1], Mohammad Naser Forghani Tarighan[3], Azadeh Jabbari noughabi[3], Maliheh Dadgar Moghaddam[4]

[1]Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad. Iran.
[2]Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad university of medical sciences, Mashhad. Iran.
[3]Department of Surgery, Faculty of Medicine, Mashhad university of medical sciences, Mashhad. Iran.
[4]Research deputy of School of medicine, Head of Community Medicine Department, Associate professor

Received: 2023/12/21
Accepted: 2024/08/14

***Corresponding Author:**
akbarimh@mums.ac.ir

Ethics Approval:
IR.MUMS.MEDICAL.REC.1398.060

Abstract

Introduction: Intra-operative frozen section analysis (IOFSA) during breast-conserving surgery (BCS) is recommended to reduce the need for reoperation and its complications. The present study aimed to assess the sensitivity and specificity of IOFSA to determine the margin in specimens of breast cancer lumpectomy during BCS in patients with invasive and in situ breast carcinoma.

Methods: We performed IOFSA during breast-conserving surgery for 151 patients with breast cancer and a positive margin was defined as tumor cells (either invasive or in situ carcinoma) extended to the inked margin or extended to within 2 mm of the inked margin. The results of frozen sections (margin status) were reported to the surgeon. Then tissue was fixed and embedded in paraffin for definitive histological analysis and future comparison.

Results: The obtained results indicated that sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy of the frozen section were 96.42%, 94.73%, 91.52%, 97.82%, and 95.36%, respectively.

Conclusion: As evidenced by the results of this study, the use of IOFSA during breast-conserving surgery could lead to a 5-fold reduction in the need for reoperation and risk of reoperation complications, such as anesthesia and cosmetic complications, as well as psychological and financial burdens.

Keywords
Breast conservation surgery, Intra-operative frozen section analysis, Margins

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]

Introduction

The incidence of breast cancer demonstrated an increasing trend in Iran according to national cancer registry reports in both women and men (1). Depending on the stage and type of tumor, a lumpectomy or mastectomy could be performed on the patients. The breast-conserving surgery (BCS) is performed in several ways, including lumpectomy, wide excision, and quadrantectomy (2). Due to the delicate and permeable nature of breast cancer and the lack of standard definitions for acceptable margin boundaries, the achievement of a sufficient margin is critical in BCS (3). Surgeons and pathologists have already exploited intra-operative frozen section analysis (IOFSA) during the BCS to determine a safe tumor-free margin and avoid the future need for re-surgery. The rate of compulsory reoperation following the BCS varies from 10% to 50% among different reports (4-6). Using IOFSA during the BCS is suggested to reduce the need for re-surgery and its complications. The present study aimed to assess the sensitivity and specificity of IOFSA to determine the margin in specimens of breast cancer lumpectomy during BCS in patients with invasive and in situ breast cancer.

Materials and Methods

This cross-sectional (descriptive-analytical) study was conducted on patients referred to Omid Surgical Center during 2019-2020. Based on the study by SeungSang et al. (7) and table of sample size calculation in diagnostic value studies, the sample size should be 185 using the nomogram curve. The patient's checklist included age, histologic type, tumor grade, tumor side, tumor size, tumor center, lymph node involvement, results of the frozen section, the result of the permanent section, the reoperation, reoperation outcome, and performing the total mastectomy. The tumor samples were taken from BCS candidates by a surgeon and marked for margins. The samples were sent fresh to the pathology department without formalin to be examined by a pathologist. After receiving the patient's fresh lumpectomy specimens, the entire outer surface of the specimen was marked with ink. One or two fragments were taken from the upper, lower, medial, lateral, and radial margins, placed in a cryostat, and froze. Thereafter, thin sections were prepared and examined under a microscope, and the distance between the tumor and each margin was determined. The results of frozen sections were reported to the surgeon and if the margin(s) were positive, the surgeon decided to perform re-excision or total mastectomy. Following that, the tissue was fixed and embedded in paraffin for definitive histological analysis and future comparison. All raw data were analyzed in SPSS software (version 23). For all analyses, a p-value of <0.05 was considered statistically significant. Descriptive statistics and chi-square tests were used for data analyses.

Results

We decided to consider the sample size of the nomogram curve as the final volume. Nonetheless, due to sample loss for unforeseen reasons, such as repairs to the Omid surgical center, the sample size was reduced to 151. The mean age of participants was 45.51 years. The patients with IDC (invasive ductal carcinoma), IDC+DCIS (Invasive and in situ ductal carcinoma), and ILC (invasive lobular carcinoma) had the highest frequency among all histologic breast tumor types. The patients were mainly of grade two and three tumors. The location of tumors had almost the same distribution. The mean tumor size was determined to be 2.48 centimeters. The breast tumors had a single focus for most enrolled patients. Moreover, 70% of patients lacked any lymph node involvement. In addition, 59 and 92 cases out of 151 cases had positive and negative margins, respectively, during the frozen section analysis. It is noteworthy that 54 out of 59 cases with positive margins by the frozen section analysis were confirmed by permanent section analysis and 5 out of 59 cases were false-positive. It should be pinpointed that according to the results of the

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]

permanent section, the tumor was detected to be only 2-millimeter away from the margin in three cases of these false positives.

On the other hand, of 92 subjects reported as negative margins by the frozen section, 90 cases (97.83%) were confirmed by the permanent section. Only two cases (2.17%) were detected as positive margins by permanent section and they should be considered false-negative cases. Given the results of the frozen section, the surgeon decided to perform a re-excision for 53 cases and a total mastectomy for six cases with positive margin(s). Among the re-excised cases, only nine cases were determined to have a positive margin after the re-excision, while the other 44 cases became negative margin(s) following the re-excision, suggesting that the IOFSA declined the need for reoperation from 35.76%-5.96%. The values of 54, 5, 90, and 2 were respectively reported for true positive, false positive, true negative, and false negative. Given these values, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy of the frozen section were calculated to be 96.42%, 94.73%, 91.52%, 97.82%, and 95.36%, respectively (Table 1).

Table 1: The diagnostic statistics of frozen section analysis during BCS

Indicator	Value	CI
sensitivity	96.42%	91.56-100
specificity	94.73%	90.24-99.22
positive predictive value	91.52%	84.41-98.63
negative predictive value	97.82%	94.84-100

Discussion

Breast cancers with positive margins are 2-3 times more likely to recur. An accurate method to arrive at a cancer-free margin during the BCS is an imperative requirement in breast cancer treatment. In light of prior studies, IOFSA is the safest and most effective method to prevent reoperation (7). Nevertheless, a technical standard has not yet been established for IOFSA. Several studies have already evaluated the diagnostic accuracy of the IOFSA to make informed decisions about the necessity of marginal resection. Torp et al. reported that the frozen section (FS) results of 594 patients were associated with 77% of sensitivity and 100% of specificity (8). Other studies have also confirmed the efficiency of IOFSA to reduce the need for reoperation. Consistent with the results of our study, they demonstrated that IOFSA could significantly reduce the margin-positive rates. It could be concluded that the exploitation of IOFSA during the BCS is a robust and straightforward method of fast diagnosis, bringing about substantial clinical benefit. Given that examining the margins in lumpectomy specimens is not commonly performed by frozen section, it could be recommended during the BCS in the centers with required frozen section facilities. The results of this study illustrated that following IOFSA procedure during the BCS could lead to a 5-fold reduction in the need for reoperation.

Conclusion

As evidenced by the results of this study, intraoperative frozen section analysis was a reliable technique for margin assessment in breast-conserving surgery with high levels of sensitivity, specificity, and accuracy.

References

1. Haghighat S, Omidi Z, Ghanbari-Motlagh A. Trend of breast cancer incidence in Iran during a fifteen-year interval according to national cancer registry reports. Iranian Journal of Breast Diseases. 2022 Jul 10;15(2):4-17.
2. Nguyen J, Le QH, Duong BH, Sun P, Pham HT, Ta VT, et al. A matched case-control study of risk factors for breast cancer risk in Vietnam. International journal of breast cancer. 2016;2016(1):7164623.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]

and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. The Lancet. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.
4. Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, Sun P, Lickley HL, McCready DR, et al. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. The breast journal. 2006 Jul;12(4):331-7.
5. Talsma AK, Reedijk AM, Damhuis RA, Westenend PJ, Vles WJ. Re-resection rates after breast-conserving surgery as a performance indicator: introduction of a case-mix model to allow comparison between Dutch hospitals. European Journal of Surgical Oncology. 2011;37(4):357-63.
6. Jacobson AF, Asad J, Boolbol SK, Osborne MP, Boachie-Adjei K, Feldman SM. Do additional shaved margins at the time of lumpectomy eliminate the need for re-excision?. The American journal of surgery. 2008;196(4):556-8.
7. Ko S, Chun YK, Kang SS, Hur MH. The usefulness of intraoperative circumferential frozen-section analysis of lumpectomy margins in breast-conserving surgery. Journal of breast cancer. 2017 Jun 1;20(2):176-82.
8. Torp SH, Skjørten FJ. The reliability of frozen section diagnosis. Acta chirurgica scandinavica. 1990;156(2):127-30.

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]

مجله علمی
بیماری‌های پستان ایران
۱٤۰۳؛۱۷(۳): ۹٤-۸۲

مقاله پژوهشی

بررسی تعیین حساسیت و اختصاصیت آنالیز فروزن سکشن مارژین‌ها طی جراحی حفظ پستان در بیماران مبتلا به سرطان پستان انوازیو و درجا و اهمیت آن در کاهش میزان جراحی مجدد

مهسا اکبری عریانی[۱]، فاطمه علیزاده موسوی[۲]، آنیتا آل نبی[۱]، محمد ناصر فرقانی طریقان[۳]، آزاده جباری نوقابی[۴]، ملیحه دادگر مقدم[۵]

[۱] گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۲] گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۳] دپارتمان جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۴] فلوشیپ جراحی سرطان، مرکز تحقیقات انکولوژی جراحی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۵] گروه پزشکی اجتماعی و خانواده، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

تاریخ ارسال: ۱۴۰۲/۰۹/۳۰
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۲۴

* نویسنده مسئول:
akbarimh@mums.ac.ir

چکیده

مقدمه: آنالیز فروزن سکشن حین عمل (IOFSA) طی عمل جراحی حفظ پستان (BCS) می‌تواند نیاز به جراحی مجدد و پیامدهای آن را کاهش دهد. در مطالعه حاضر، حساسیت و اختصاصیت آنالیز فروزن سکشن برای تعیین بررسی مارژین‌ها در نمونه‌های پستان طی عمل جراحی حفظ پستان، در بیماران مبتلا به سرطان پستان انوازیو و درجا مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه بر روی ۱۵۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان، آنالیز فروزن سکشن حین عمل در حین جراحی حفظ پستان انجام شد، مارژین مثبت به‌صورت سلول‌های توموری (چه کارسینوم انوازیو و چه درجا) که تا حاشیه جوهر کشیده شده یا تا کمتر از ۲ میلی‌متر از حاشیه جوهر فاصله داشت، تعریف شد. نتایج فروزن سکشن (وضعیت مارژین‌ها) به جراح گزارش شد. سپس بافت برای بررسی هیستولوژی قطعی و مقایسه بعدی فیکس شد و در پارافین قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده نشان داد که حساسیت، اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی و دقت آنالیز فروزن سکشن به ترتیب ۹۶/۴۲٪، ۹۴/۷۳٪، ۹۱/۵۲٪، ۹۷/۸۲٪ و ۹۵/۳۶٪ درصد بود.

نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان داد که استفاده از آنالیز فروزن سکشن در حین جراحی حفظ پستان می‌تواند منجر به کاهش پنج برابری نیاز به جراحی مجدد و خطر عوارض جراحی مجدد مانند عوارض بیهوشی، عوارض زیبایی، بار روانی و مالی شود.

واژه‌های کلیدی: آنالیز فروزن سکشن حین عمل، جراحی حفظ پستان، مارژین‌ها

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در میان زنان در نظر گرفته می‌شود. خطر ابتلا به سرطان پستان در طول عمر به ازای هر زن در ایالات‌متحده ۱۲/۴ درصد یا یک نفر از هر هشت زن است (۱). در سال ۲۰۲۰، در سراسر جهان، ۲,۳ میلیون زن مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده شدند. براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، با توجه به تعداد ۷/۸ میلیون زن مبتلا به سرطان پستان در پنج سال گذشته، سرطان پستان تا پایان سال ۲۰۲۰ به شایع‌ترین سرطان جهان تبدیل شده است . نرخ مرگ‌ومیر جهانی ناشی از سرطان پستان در سال ۲۰۲۰ به بیش از ۶۸۵۰۰۰ مرگ‌ومیر رسیده است. بروز سرطان پستان در ایران بر اساس گزارش‌های ثبت سرطان ملی در زنان و مردان روند افزایشی دارد (۲). ارزیابی بهترین رویکرد برای درمان سرطان نیاز به اطلاعات اختصاصی دارد (۳). گرید کارسینوم پستان یک عامل پیش‌آگهی است و نشان‌دهنده پتانسیل تهاجمی بودن تومور است (۴). سیستم گریدینگ ناتینگهام یکی از محبوب‌ترین سیستم‌های گریدینگ برای کارسینوم پستان است (۵،۶). پس از تشخیص سرطان پستان و ارزیابی شدت بیماری، اندیکاسیون‌های درمان سیستمیک قبل از عمل (نئوادجوانت تراپی) قابل بررسی است. سرطان پستان مرحله IV تائید شده غیرقابل درمان در نظر گرفته می‌شود. این مرحله از بیماری فقط با درمان سیستمیک قابل درمان است (۷). در اکثر بیماران مبتلا به بیماری مرحله I و II، رزکشن تومور اولین قدم در مدیریت بیماری است و بیماران فرصت عمل جراحی حفظ پستان (BCS) یا ماستکتومی را دارند(۸،۹). بسته به مرحله و نوع تومور، لامپکتومی یا ماستکتومی می‌تواند بر روی بیماران انجام شود. با این حال، باید مشخص شود که آیا بافت برداشته شده با جراحی دارای مارژین های عاری از سرطان است یا خیر. اگر مارژین‌ها با سرطان درگیر باشند، ممکن است به جراحی بیشتری نیاز باشد. BCS (فقط تومور و بافت‌های طبیعی اطراف آن برداشته می‌شوند) و ماستکتومی توتال (تمام بافت پستان برداشته می‌شود) انواع اصلی جراحی سرطان پستان هستند. BCS به روش‌های مختلفی انجام می‌شود، ازجمله لامپکتومی، اکسیزیون گسترده و کوادرانکتومی (۱۰). BCS و ماستکتومی درمان استاندارد برای سرطان پستان است. گزارش شده است که BCS در ترکیب با رادیوتراپی با نتایج زیبایی بهتر همراه است و میزان بقای طولانی مدت آن مشابه ماستکتومی توتال است (۱۱، ۱۲). BCS یک درمان ایمن است و میزان بقای آن مشابه ماستکتومی در مرحله I و II سرطان پستان است. با این حال، نرخ بالاتر (۱۰-۲۲٪) عود موضعی (LRR) به دنبال BCS گزارش شده است (۱۲، ۱۳). با توجه به قابلیت نفوذپذیری سرطان پستان و فقدان تعاریف استاندارد برای مارژین‌های قابل قبول، دستیابی به مارژین قابل قبول در BCS مهم است (۱۴). بنابراین، عود موضعی در پارانشیم پستان به‌عنوان مهم‌ترین نگرانی در مورد BCS در نظر گرفته می‌شود. جدای از رادیوتراپی کمکی و درمان سیستمیک، پاک بودن میکروسکوپی مارژین‌ها در طول لامپکتومی اقدام ضروری برای جلوگیری از عود موضعی است (۱۱، ۱۵، ۱۶). جراحان و پاتولوژیست‌ها قبلاً از آنالیز فروزن سکشن حین عمل (IOFSA) در طول BCS برای تعیین مارژین ایمن بدون تومور و اجتناب از نیاز به جراحی مجدد استفاده کرده‌اند. نرخ عمل مجدد اجباری پس از BCS از ۱۰٪ تا ۵۰٪ در گزارش‌های مختلف متفاوت است (۱۷-۱۹). استفاده از IOFSA در طول BCS برای کاهش نیاز به جراحی مجدد و پیامدهای آن پیشنهاد می‌شود. در مطالعه حاضر، هدف ما ارزیابی حساسیت و اختصاصیت IOFSA برای تعیین مارژین در نمونه‌های لامپکتومی سرطان پستان در بیماران مبتلا به سرطان پستان مهاجم و درجا است. علاوه بر این، اهمیت این روش برای کاهش سرعت عمل مجدد مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]

مواد و روش‌ها

بیانیه اخلاق

این مطالعه با رعایت اصول اعلامیه هلسینکی انجام شد. همچنین کلیه اقدامات با رعایت دستورالعمل‌های اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی مشهد (ID: IR.MUMS.MEDICAL.REC.1398.060) انجام شد. کلیه شرکت کنندگان در مطالعه قبل از ورود به مطالعه رضایت آگاهانه کتبی و توضیحات کاملی از مطالعه دریافت کرده‌اند.

بیماران

سعی شد ویژگی‌های جمعیت شناختی شرکت‌کنندگان بیشترین شباهت و همگنی را داشته باشد. براساس مطالعه SeungSang و همکاران(۲۰) و جدول محاسبه حجم نمونه در مطالعات ارزش تشخیصی (حساسیت ۰/۹۷، شیوع ۰/۲۵ و دقت ۰/۰۵)، حجم نمونه با استفاده از فرمول حجم نمونه ۱۷۹ و با استفاده از منحنی نوموگرام حجم نمونه ۱۸۵ به دست آمد. این مطالعه مقطعی (توصیفی- تحلیلی) در بازه زمانی ۹۹-۱۳۹۸ بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به مرکز جراحی بیمارستان امید مشهد انجام شد. بیماران بر اساس معیارهای ورود و خروج تعریف شده انتخاب شدند. کاندید شدن BCS بر اساس ارزیابی یافته‌های بالینی و رادیوگرافی انجام شده قبل از جراحی مانند مرحله به‌عنوان معیار ورود به مطالعه استفاده شد (مرحله ۱،۲ و برخی موارد مرحله ۳ بسته به نظر جراح و حجم پستان). بیماران با مرحله ۴ یا درمان نئوادجوانت به‌عنوان معیار خروج مورد استفاده قرار گرفتند (زیرا سلول‌های تومورال زنده باقی‌مانده پس از درمان نئوادجوانت ممکن است اندک باشند و در آنالیز فروزن سکشن ممکن است ازدست‌رفته و ارزیابی پاسخ به درمان اشتباه شود). داده‌ها به روش میدانی و تکمیل چک‌لیست با استفاده از پرونده بیماران جمع‌آوری شد. چک‌لیست بیمار شامل سن، نوع بافت‌شناسی، درجه تومور، سمت تومور، اندازه تومور، فوکالیتی، درگیری غدد لنفاوی، نتایج آنالیز فروزن سکشن، نتیجه آنالیز نمونه‌ی پرمننت، عمل مجدد، نتیجه عمل مجدد و انجام ماستکتومی توتال بود.

روش جراحی و پاتولوژیک

نمونه‌های بیماران کاندیدای عمل جراحی حفظ پستان توسط جراح برداشته شد و مارژین‌ها علامت‌گذاری شد. جهت نمونه‌ها با استفاده از نخ مشخص شد. نمونه‌ها به‌صورت تازه و بدون فرمالین به بخش پاتولوژی ارسال شدند تا توسط پاتولوژیست بررسی شوند. آنالیز فروزن سکشن با استفاده از یک روش استاندارد و یک کرایواستات (Leica Microsystems، Wetzlar، آلمان) انجام شد. به‌طور خلاصه، پس از دریافت نمونه‌های لامپکتومی تازه بیمار در بخش پاتولوژی، تمام سطح خارجی نمونه با جوهر رنگ شد و پس از خشک شدن، نمونه برش خورده و محل تومور مشخص شد. یک یا دو برداشت از مارژین های فوقانی، تحتانی، داخلی، خارجی و عمقی (از مکان‌هایی که از نظر ماکروسکوپی نزدیک‌تر به تومور بودند) گرفته شد و در یک کرایوستات قرار داده و منجمد شدند. سپس مقاطع نازکی تهیه و زیر میکروسکوپ بررسی و فاصله بین تومور و هر مارژین مشخص شد. یک مارژین مثبت به‌عنوان سلول‌های تومور (کارسینوم انوازیو یا درجا) گسترش یافته به مارژین اینک شده تعریف شد. نتایج فروزن سکشن (وضعیت مارژین‌ها) طی ۲۰ تا ۳۰ دقیقه پس از اکسیزیون به‌صورت تلفنی به جراح گزارش شده و در صورت مثبت بودن مارژین جراح تصمیم به برداشتن مجدد یا ماستکتومی کامل می‌گرفت. سپس بافت در فرمالین فیکس و برای بررسی بافت‌شناسی قطعی و مقایسه آتی در پارافین قرار داده شد.

تحلیل‌های آماری

تمام داده‌های خام توسط نرم‌افزار آماری IBM SPSS نسخه ۲۳ (IBM Corp., Armonk, USA) تجزیه‌وتحلیل شد. نتایج به‌دست‌آمده با استفاده از آمار توصیفی

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]

(میانگین، انحراف معیار، تعداد و درصد) ارائه شد. فاکتورهای طبقه‌بندی بیماران با استفاده از آزمون کای اسکوئر مقایسه شد. متغیرهای پیوسته با استفاده از آزمون t با مقادیر میانگین مقایسه شدند. برای همه تجزیه و تحلیل‌ها، مقدار $p<0.05$ از نظر آماری معنی‌دار تعیین شد.

یافته‌ها

بیماران

تصمیم بر این بود که حجم نمونه منحنی نوموگرام را حجم نهایی در نظر بگیریم، اما به دلیل از دست دادن تعدادی از نمونه‌ها به دلایل پیش‌بینی‌نشده ازجمله تعمیرات مرکز جراحی امید، حجم نمونه به ۱۵۱ کاهش یافت. میانگین سنی شرکت‌کنندگان ۴۵/۵۱ سال (محدوده ۲۷-۷۲ / SD:8.78) بود. بیماران مبتلا به IDC (کارسینوم داکتال مهاجم)، IDC+DCIS (کارسینوم داکتال مهاجم و درجا)، و ILC (کارسینوم لوبولار مهاجم) بیشترین فراوانی را در بین انواع تومورهای پستان داشتند (به ترتیب ۴۵، ۲۱ درصد و ۸/۶ درصد). بیماران عمدتاً از تومورهای درجه دو و سه (به ترتیب ۴۰/۳۹ درصد و ۴۲/۳۸ درصد) بودند. محل تومور تقریباً توزیع یکسان با فراوانی کمی بیشتر در سمت چپ داشت (۵۴/۳٪). میانگین اندازه تومور، به‌عنوان یک فاکتور مهم پیش‌آگهی، ۲/۴۸ سانتی‌متر (محدوده ۰/۵-۹ سانتی‌متر / SD: 1.4) بود. کانونی بودن تومور یک عامل مهم پیش‌آگهی در سرطان پستان است. با توجه به داده‌های به‌دست‌آمده، اکثر بیماران، تنها دارای یک کانون تومور بودند. تقریباً ۷۰ درصد از بیماران فاقد هرگونه درگیری غدد لنفاوی به‌عنوان معیار مرحله‌بندی تومور پستان بودند. اطلاعات دقیق در مورد ویژگی‌های بیماران در جدول ۱ فهرست شده است.

جدول ۱: مشخصات تومورها در بیماران

		فراوانی(درصد)
نوع هیستولوژیک	انوازیو لبولار کارسینوما	۱۳ (٪۸,۶)
	انوازیو داکتال کارسینوما	۶۸ (٪۴۵)
	کارسینوم داکتال درجا	۶ (٪۴)
	کارسینوم مدولری	۱۲ (٪۸)
	کارسینوم موسینوس	۴ (٪۲,۶)
	کارسینوم لبولار انوازیو و درجا	۵ (٪۳,۳)
	کارسینوم داکتال انوازیو و درجا	۳۲ (٪۲۱)
	کارسینوم لبولارو داکتال درجا	۲ (٪۱,۴)
	کارسینوم داکتال درجا و پاژه	۲ (٪۱,۴)
	کارسینوم موسینوس و داکتال درجا	۴ (٪۲,۶)
	کارسینوم لبولر درجا و انوازیو و کارسینوم داکتال درجا	۱ (٪۰,۷)
	کارسینوم داکتال انوازیو،درجا و پاژه	۲ (٪۱,۴)
گرید	گرید یک	۲۶ (٪۱۷,۲۱)
	گرید دو	۶۴ (٪۴۲,۳۸)
	گرید سه	۶۱ (٪۴۰,۳۹)
سمت تومور	چپ	۸۲ (٪۵۴,۳)
	راست	۶۹ (٪۴۵,۷)
فوکالیتی	تک کانونی	۱۴۴ (٪۹۵,۳۶)
	چند کانونی	۷ (٪۴,۶۳)
درگیری لنف نود	درگیر	۴۶ (٪۳۰,۴۶)
	غیردرگیر	۶۵ (٪۶۹,۵۴)

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]

آنالیزهای جراحی و پاتولوژیک

میانگین زمان لازم برای بررسی فروزن سکشن مارژین‌های پستان حین عمل در هر مورد ۴۳ دقیقه (محدوده، ۱۰-۶۰ دقیقه) بود. تعداد متوسط ۱۰ اسلاید بافتی در هر مورد (محدوده ۸-۲۲ اسلاید) تهیه و رنگ‌آمیزی شد. از ۱۵۱ بیمار کاندید IOFSA، نتایج پاتولوژی فروزن سکشن در ۵۹ مورد (برابر ۳۹) با مارژین مثبت (با حداقل یک حاشیه درگیر) و در ۹۲ مورد (برابر با ۶۱٪) با مارژین منفی گزارش شد. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، ۵۴ مورد از ۵۹ مورد (برابر ۹۱/۵ درصد) با مارژین مثبت در مقاطع پرمننت تأیید شد. به این معنی که ۵ مورد از ۵۹ مورد (برابر ۸،۵ درصد) موارد مثبت فروزن سکشن، در سکشن های پرمننت مارژین منفی گزارش شد که این موارد به‌عنوان موارد مثبت کاذب در نظر گرفته شد. از سوی دیگر، از ۹۲ مورد که به‌عنوان مارژین منفی در فروزن سکشن گزارش شده بودند، ۹۰ مورد (برابر ۹۷/۸۳ درصد) در پرمننت سکشن تائید شد. تنها دو مورد (برابر ۲/۱۷ درصد) به‌عنوان مارژین مثبت بعد از پرمننت سکشن تشخیص داده شد که به‌عنوان موارد منفی کاذب در نظر گرفته شدند. یکی از موارد منفی کاذب، کارسینوم موسینوس بود که نمونه‌برداری از یکی از حاشیه‌های آن در طول فروزن سکشن از نظر فنی میسر نشد. اما این نمونه در پرمننت سکشن مثبت تشخیص داده شد. جدول ۲ این نتایج را خلاصه می‌کند. آزمون دقیق فیشر برای مقایسه نتایج فروزن و پرمننت سکشن نشان داد که این روش‌ها همبستگی دارند. Sig برابر با ۰/۰۰۰ بود که کمتر از ۰/۰۵ است و معنی‌داری این همبستگی را تائید می‌کند. با توجه به نتایج فروزن سکشن، جراح تصمیم گرفت برای ۵۳ مورد از موارد مارژین مثبت اکسیزیون مجدد و برای ۶ مورد ماستکتومی توتال انجام دهد. از بین موارد برداشت‌شده‌ی مجدد (۵۳ مورد)، تنها ۹ مورد پس از اکسیزیون مجدد دارای مارژین های مثبت تشخیص داده شدند، در حالی که ۴۴ مورد دیگر پس از اکسیزیون مجدد، مارژین منفی شدند. این بدان معنی است که IOFSA موفق شده است نیاز به جراحی مجدد را از ۳۵/۷۶٪ به ۵/۹۶٪ کاهش دهد. در کل طبق مطالعه‌ی ما، موارد مثبت واقعی، مثبت کاذب، منفی واقعی و منفی کاذب به ترتیب ۵۴، ۵، ۹۰ و ۲ گزارش شد. با توجه به این مقادیر، حساسیت، اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی و دقت فروزن سکشن به ترتیب ۹۶/۴۲، ۹۴/۷۳، ۹۱/۵۲، ۹۷/۸۲ درصد و ۹۵/۳۶ درصد محاسبه شد (جدول ۳).

جدول ۲: نتایج فروزن سکشن و پرمننت سکشن ۱۵۱ بیمار

نتایج		پرمننت سکشن	پرمننت سکشن
		مثبت	منفی
فروزن سکشن	مثبت	۵۴ (٪۹۱،۵)	۵ (٪۸،۵)
فروزن سکشن	منفی	۲ (٪۲،۱۷)	۹۰ (۹۸،۸۳)

جدول ۳: آمار تشخیصی آنالیز فروزن سکشن در طول BCS

شاخص	ارزش	فاصله ی اطمینان
حساسیت	٪۹۶،۴۲	۱۰۰-۹۱،۵۶
اختصاصیت	٪۹۴،۷۳	۹۹،۲۲-۹۰،۲۴
ارزش اخباری مثبت	٪۹۱،۵۲	۹۸،۶۳-۸۴،۴۱
ارزش اخباری منفی	٪۹۷،۸۲	۱۰۰-۹۴،۸۴

بحث

میزان بروز سرطان پستان در ایران بین سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۹۶ در زنان و مردان روند افزایشی را نشان داد. در سال‌های ۲۰۰۳ و ۲۰۱۷، میزان بروز سرطان پستان در سن خاص به ترتیب ۱۵/۹۶ و ۴۰/۷۲ در هر ۱۰۰۰۰۰ زن بود (۲). با این حال، توزیع شیوع بیماری در گروه‌های سنی مختلف بیماران ایرانی با توزیع کشورهای غربی در تضاد است. نشان داده شده است که میانگین سنی بیماران مبتلا به سرطان پستان در کشورهای غربی ۵۵ سال و در ایران ده سال زودتر است (۲۱). این اعداد نشان‌دهنده اولویت روش‌های درمانی با دقت درمانی بالاتر و خطر کمتر عود است. عوامل مختلفی در عود سرطان پستان بعد از BCS نقش دارند، ازجمله مرحله و درجه

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]

تومور، تهاجم عروقی و لنفاوی، وضعیت مولکولی و مارژین های جراحی. احتمال عود سرطان پستان با مارژین مثبت ۲ تا ۳ برابر بیشتر است. هیچ اتفاق نظری در مورد عرض مارژین ایده‌آل در BCS وجود ندارد. با این حال، به‌خوبی ثابت شده است که مارژین جراحی ارتباط نزدیکی با میزان عود موضعی بالاتر دارد (۲۲-۲۵). جراحی مجدد ممکن است پیامدهای منفی بسیاری داشته باشد، ازجمله ظاهر و زیبایی، خطرات بیهوشی، عوارض جانبی روانی، تأخیر در درمان سرطان و هزینه‌های بالاتر (۲۴، ۲۶). با توجه به این شرایط، یک روش دقیق برای رسیدن به مارژین عاری از سرطان در طول BCS یک نیاز ضروری در درمان سرطان پستان است. طبق برخی مطالعات قبلی، IOFSA ایمن‌ترین و مؤثرترین روش برای جلوگیری از عمل مجدد است (۲۰، ۲۷-۳۰). با این حال، هنوز یک استاندارد فنی برای IOFSA ایجاد نشده است. میزان مارژین‌های مثبت تومور و عمل مجدد همچنان بین گزارش‌های مختلف با استفاده از رویکردهای مختلف متفاوت است. چندین مطالعه قبلاً دقت تشخیصی IOFSA را برای تصمیم‌گیری آگاهانه در مورد لزوم رزکشن مارژینال ارزیابی کرده‌اند. تورپ و همکاران گزارش کرده است که نتایج فروزن سکشن ۵۹۴ بیمار با ۷۷ درصد حساسیت و ۱۰۰ درصد ویژگی همراه بوده است (۳۱). آن‌ها به این نتیجه رسیدند که فروزن سکشن یک روش دقیق برای تشخیص سریع بافت‌شناسی است. با این حال، این یک روش کامل نیست و می‌تواند منجر به نتایج نادرست شود. در حالی که حساسیت مطالعه ما بسیار بالاتر بود، اختصاصیت به دست آمده با نتایج آن‌ها مطابقت داشت. در مطالعه مشابهی که توسط سئونگ سانگ و همکاران انجام شد، در ۵۰۹ بیمار، بررسی مارژین‌ها حین فروزن سکشن دارای دقت تشخیصی ۹۴/۸٪، حساسیت ۸۳٪، ویژگی ۹۹/۷٪، ارزش اخباری منفی ۹۳/۴٪ و ارزش اخباری مثبت ۹۹/۲٪ بود (۳۲). این نتایج بسیار شبیه به نتایج مطالعه ما است. سئونگ سانگ و همکاران همچنین به این نتیجه رسیده‌اند که IOFSA در طول BCS می‌تواند در ارزیابی مارژین در لامپکتومی مفید باشد و از نیاز به عمل مجدد جلوگیری کند. دنر و همکاران مطالعه IOFSA خود را بر روی ۱۹۰ تومور انجام دادند. از بین تمام بیماران مورد مطالعه آن‌ها، ۱۶۰ بیمار مارژین منفی داشتند که برای آن‌ها هیچ برداشت مجددی انجام نشد و ۳۰ مورد (۱۶٪) تحت اکسیزیون مجدد قرار گرفتند (۲۷). آن‌ها پیشنهاد کردند که داشتن یک مارژین ماکروسکوپی ۲ سانتی‌متری و مارژین منفی میکروسکوپی بیشتر از ۲ میلی‌متر می‌تواند نرخ عود را کاهش دهد. در مطالعه گذشته‌نگر دیگری که توسط Nowikiewicz و همکاران انجام شد، در ۱۱۰۲ بیمار، اثربخشی IOFSA برای کاهش تعداد کل جراحی‌های مجدد موردنیاز تائید شد. این روش با حساسیت ۳/۵٪، اختصاصیت ۱۰۰٪، ارزش اخباری مثبت ۱۰۰٪ و ارزش اخباری منفی ۸۵/۶٪ همراه بود. (تعداد نتایج مثبت واقعی، نتایج منفی واقعی، نتایج مثبت کاذب و منفی کاذب به ترتیب ۴، ۴۲۹، ۰ و ۷۲ بیمار بود(۲۸). اگرچه اختصاصیت مطالعه آن‌ها مشابه مطالعه ما بود، اما در مقایسه با تحقیق ما به حساسیت بسیار پایینی رسیده بودند. مطالعات دیگر نیز کارایی IOFSA را برای کاهش نیاز به عمل مجدد تائید کرده‌اند. مشابه نتایج ما، آن‌ها نشان داده‌اند که انجام IOFSA می‌تواند به‌طور قابل توجهی نرخ مارژین مثبت را کاهش دهد و با توجه به کاربرد IOFSA در طول BCS نشان داد که کاهش نیاز به عمل مجدد باعث صرفه‌جویی در هزینه نه‌تنها برای بیمار، بلکه برای پرداخت‌کنندگان نیز می‌گردد (۲۹،۳۰،۳۳،۳۴). این پیامدهای اقتصادی به دلیل کاهش قابل‌توجه نیاز به عمل مجدد می‌تواند برای مطالعه ما صادق باشد. می‌توان نتیجه گرفت که بهره‌برداری از IOFSA در طول BCS یک روش کارآمد و ساده برای تشخیص سریع است که مزایای بالینی قابل توجهی را به همراه دارد. از آنجایی که بررسی مارژین‌ها در نمونه‌های لامپکتومی معمولاً توسط فروزن سکشن انجام نمی‌شود، می‌توان آن را در طول BCS در مراکزی که امکانات

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]

فروزن سکشن موردنیاز را دارند، توصیه کرد. انجام فروزن سکشن حین عمل به‌طور قابل توجهی نیاز به عمل مجدد در بیماران مبتلا به سرطان پستان را کاهش می‌دهد. نتایج ما نشان داده است که انجام روش IOFSA در طول BCS می‌تواند منجر به کاهش ۵ برابری نیاز به عمل مجدد و کاهش خطر عوارض عمل مجدد ازجمله عوارض بیهوشی، عوارض زیبایی، بار روانی برای بیمار و بار مالی اضافی مرتبط با آن شود. محدودیت‌های اصلی در مطالعه ما زمان کوتاه برای بررسی تمام مارژین‌ها، مشکلات فنی روش، در دسترس بودن پاتولوژیست در همه زمان‌ها و تعداد کم بیماران بود.

نتیجه‌گیری

طبق مطالعه ما، آنالیز فروزن سکشن حین عمل یک تکنیک قابل اعتماد برای ارزیابی مارژین در جراحی حفظ پستان با حساسیت، اختصاصیت و دقت بالا بود. با توجه به اینکه پذیرش جراحی مجدد توسط بیماران در ایران بسیار کم است و این موضوع خطای جراح تلقی می‌شود، در حالی که در واقع این موضوع صحت ندارد، با توجه به این موضوع و نیز نتایج به‌دست آمده، آنالیز فروزن سکشن در حین عمل جراحی حفظ پستان در ایران قابل قبول است، هرچند ممکن است طبق پروتکل‌های جهانی نباشد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ تضاد منافعی را برای این کار گزارش نکرده‌اند.

سپاسگزاری

از دانشگاه علوم پزشکی مشهد برای همه حمایت‌ها تشکر می‌کنیم.

References

1. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. CA Cancer J Clin. 2017 Nov; 67(6):439-48. doi: 10.3322/caac.21412.
2. Haghighat S, Omidi Z, Ghanbari-Motlagh A. Trend of breast cancer incidence in Iran during a fifteen-year interval according to national cancer registry reports. Iranian Journal of Breast Diseases. 2022;15(2):4-17.
3. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. The breast journal. 2007;13(4):383-91.
4. Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2014;138(8):1048-52.
5. Jaroensri R, Wulczyn E, Hegde N, Brown T, Flament-Auvigne I, Tan F, et al. Deep learning models for histologic grading of breast cancer and association with disease prognosis. NPJ Breast cancer. 2022;8(1): 113.
6. Rakha EA, Tse GM, Quinn CM. An update on the pathological classification of breast cancer. Histopathology. 2023;82(1):5-16.
7. Wu MH, Chou YC, Yu JC, Yu CP, Wu CC, Chu CM, et al. Hormonal and body-size factors in relation to breast cancer risk: a prospective study of 11,889 women in a low-incidence area. Ann Epidemiol. 2006;16(3):223-9. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.02.015.
8. Johns N, Dixon JM. Should patients with early breast cancer still be offered the choice of breast conserving surgery or mastectomy?. European journal of surgical oncology (EJSO). 2016;42(11):1636-41.
9. Chen K, Liu J, Zhu L, Su F, Song E, Jacobs LK. Comparative effectiveness study of breast-conserving surgery and mastectomy in the general population: a NCDB analysis. Oncotarget. 2015;6(37):40127.
10. Nguyen J, Le QH, Duong BH, Sun P, Pham HT, Ta VT, et al. A matched case-control study of risk factors for breast cancer risk

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]

in Vietnam. International journal of breast cancer. 2016;2016(1):7164623.
11. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. Cancer/Radiothérapie. 2001;2(5):211-2.
12. Nguyen J, Le QH, Duong BH, Sun P, Pham HT, Ta VT, et al. A matched case-control study of risk factors for breast cancer risk in Vietnam. International journal of breast cancer. 2016;2016(1): 7164623.
13. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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. New England Journal of Medicine. 2002;347 (16):1233-41.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. The Lancet. 2011;378(9804):1707-16.
15. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. New England Journal of Medicine. 1995; 332(14):907-11.
16. Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, Bilous M, Ung O, Chua B, et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2004;100(9):1823-32.
17. Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, Sun P, Lickley HL, McCready DR, et al. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. The breast journal. 2006;12(4):331-7.
18. Talsma AK, Reedijk AM, Damhuis RA, Westenend PJ, Vles WJ. Re-resection rates after breast-conserving surgery as a performance indicator: introduction of a case-mix model to allow comparison between Dutch hospitals. European Journal of Surgical Oncology. 2011;37(4):357-63.
19. Jacobson AF, Asad J, Boolbol SK, Osborne MP, Boachie-Adjei K, Feldman SM. Do additional shaved margins at the time of lumpectomy eliminate the need for re-excision?. The American journal of surgery. 2008;196(4):556-8.
20. Ko S, Chun YK, Kang SS, Hur MH. The usefulness of intraoperative circumferential frozen-section analysis of lumpectomy margins in breast-conserving surgery. Journal of breast cancer. 2017;20(2):176-82.
21. Yavari P, Mosavizadeh MA, Khodabakhshi R, Madani H, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer: a case-control study. Iranian Journal of Epidemiology. 2006;1(3):11-9.
22. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. The American journal of surgery. 2002;184(5):383-93.
23. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2003;57(4):979-85.
24. Keskek M, Kothari M, Ardehali B, Betambeau N, Nasiri N, Gui GP. Factors predisposing to cavity margin positivity following conservation surgery for breast cancer. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2004;30(10): 1058-64.
25. Scopa CD, Aroukatos P, Tsamandas AC, Aletra C. Evaluation of margin status in lumpectomy specimens and residual breast carcinoma. The Breast Journal. 2006;12(2): 150-3.
26. Sauter ER, Hoffman JP, Ottery FD, Kowalyshyn MJ, Litwin S, Eisenberg BL. Is frozen section analysis of reexcision lumpectomy margins worthwhile? Margin analysis in breast reexcisions. Cancer. 1994;73(10):2607-12.
27. Dener C, Inan A, Sen M, Demirci S. Intraoperative frozen section for margin assessment in breast conserving surgery. Scandinavian Journal of Surgery. 2009;98 (1):34-40.
28. Nowikiewicz T, Śrutek E, Głowacka-Mrotek I, Tarkowska M, Żyromska A,

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]

Zegarski W. 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. Scientific reports. 2019;9(1):13441.
29. Karve PV, Jambhekar NA, Desai SS, Chinoy RF. Role of frozen section evaluation in patients with breast lumps: A study of 251 cases. Indian J Surg. 2005 ;67(5):241-5.
30. Fukamachi K, Ishida T, Usami S, Takeda M, Watanabe M, Sasano H, et al. Total-circumference intraoperative frozen section analysis reduces margin-positive rate in breast-conservation surgery. Japanese journal of clinical oncology. 2010;40(6): 513-20.
31. Torp SH, Skjørten FJ. The reliability of frozen section diagnosis. Acta chirurgica scandinavica. 1990;156(2):127-30.
32. Ko S, Chun YK, Kang SS, Hur MH. The usefulness of intraoperative circumferential frozen-section analysis of lumpectomy margins in breast-conserving surgery. Journal of breast cancer. 2017;20(2):176-82.
33. Jorns JM, Visscher D, Sabel M, Breslin T, Healy P, Daignaut S, et al. Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one-year experience at an ambulatory surgical center. American journal of clinical pathology. 2012;138(5): 657-69.
34. Boughey JC, Keeney GL, Radensky P, Song CP, Habermann EB. Economic implications of widespread expansion of frozen section margin analysis to guide surgical resection in women with breast cancer undergoing breast-conserving surgery. Journal of oncology practice. 2016;12(4):e413-22.

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.82]