

Mila Trementosa Garcia

**Acurácia da congelação na avaliação intraoperatória das
margens na cirurgia conservadora do câncer de mama:
revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada a Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientação: Prof. Dr. José Roberto Filassi

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022



Mila Trementosa Garcia

Acurácia da congelação na avaliação intraoperatória das
margens na cirurgia conservadora do câncer de mama:
revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada a Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientação: Prof. Dr. José Roberto Filassi

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Garcia, Mila Trementosa

Acurácia da congelação na avaliação intraoperatória das margens na cirurgia conservadora do câncer de mama : revisão sistemática e metáanálise / Mila Trementosa Garcia. -- São Paulo, 2022.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: José Roberto Filassi.

Descritores: 1. Neoplasias da mama 2.Mastectomia segmentar 3.Congelamento 4.Confiabilidade dos dados 5.Avaliação de margem 6.Exame intraoperatório

USP/FM/DBD-001/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A minha mãe, **Vilma**, motivo da minha existência. Incentivadora de tudo na minha vida.

Ao meu marido, **César**, que me faz todos os dias uma pessoa melhor.

A minha irmã, **Farah**, inspiração desde a minha infância.

Agradecimentos

Professor Dr. **José Roberto Filassi**, obrigada pelas oportunidades desde o início da residência de mastologia até a tese de mestrado.

Dra. **Bruna Salani Mota**, obrigada pelo incentivo e paciência nessa jornada juntas.

Prof. Dr. **Marcos Desiderio Ricci**, inspiração como pesquisador e cirurgião, obrigada pelos ensinamentos.

Professor Dr. **José Maria Soares Jr.** e Professor Dr. **Edmund Chada Baracat** obrigada por acreditar em mim desde o início da residência.

Dr. **Fernando N. Aguiar** e Dra **Ana Luiza C. Martimbianco**, obrigada pela parceria no projeto.

Sra. **Lucinda Cristina Pereira** e Sra. **Claudia Vieira**, secretária e apoio administrativo da Pós-Graduação, obrigada pela dedicação e plena disponibilidade de vocês.

Aos membros da minha **Banca de Qualificação**, obrigada pela ajuda no aperfeiçoamento desse trabalho.

Aos **médicos assistentes** do Setor de Mastologia do Hospital das Clínicas e do ICESP, peças fundamentais na minha formação profissional.

**“Tente não só se tornar uma
pessoa de sucesso, mas sim se
transformar em uma pessoa de
valor.”**

(Albert Einstein)

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigência no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas
 Lista de Figuras
 Lista de Tabelas
 Resumo
 Abstract

1	Introdução	1
2	Objetivo	
	2.1 Objetivo geral.....	3
	2.2 Objetivo específico.....	3
3	Revisão da Literatura	
	3.1 Câncer de mama.....	4
	3.2 Cirurgia conservadora no câncer de mama.....	5
	3.3 Conceito de margem livre.....	7
	3.4 Avaliação das margens.....	8
	3.5 Congelação das margens.....	10
4	Método	
	4.1 Tipo de estudo.....	14
	4.2 Tipos de estudos incluídos.....	15
	4.3 Index Teste.....	15
	4.4 Padrão de referência.....	15
	4.5 Condição alvo.....	15
	4.6 Critérios de inclusão.....	15
	4.7 Critérios de exclusão.....	16
	4.8 Análise de qualidade.....	17
	4.9 Localização dos estudos.....	17
	4.10 Estratégia de busca para Identificação dos estudos	
	4.10.1 Estratégia Medline Via Pubmed.....	17
	4.10.2 Estratégia LILACS.....	19
	4.10.3 Estratégia Clinical Trials.....	19
	4.10.4 Estratégia EMBASE.....	19
	4.11 Extração de dados.....	20
	4.12 Análise de dados.....	20
	4.13 Análise estatística	
	4.13.1 Resumo meta-analítico.....	21
	4.13.2 Tabela de resultados.....	21
	4.13.3 Investigação da heterogeneidade.....	21
	4.13.4 Viés de publicação.....	22

5	Resultados	23
	5.1 Curvas de sensibilidade, especificidade, curva SROC.....	27
	5.2 Valor preditivo positivo e negativo	28
	5.3 Odds ratio de diagnóstico	28
	5.4 Taxa de reoperação.....	29
	5.5 Taxa de recorrência e sobrevida	31
	5.6 Qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	32
6	Discussão	34
7	Conclusões	39
8	Anexo	40
9	Referências	41

Lista de Abreviaturas

a.C	antes de Cristo
BVS	biblioteca virtual em saúde
CC	cirurgia conservadora
CDIS	carcinoma ductal <i>in situ</i>
CDI	carcinoma ductal invasivo
CI	carcinoma invasor
EMBASE	Excerpta Medica Database
H&E	hematoxilina e eosina
IC	intervalo de confiança
LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medlars Online
MRM	mastectomia radical modificada
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International prospective register of systematic review
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
ROC	Receiver Operating Characteristic
vs	Versus

Lista de Figuras

Figura 1	Fragmento da margem selecionada.....	12
Figura 2	Mandril criostato com meio para congelação de tecidos.....	12
Figura 3	Corte no criostato.....	13
Figura 4	Lâmina corada com hematoxilina e eosina (H&E).....	13
Figura 5	Fluxograma de estratégia de busca.....	17
Figura 6	PRISMA Fluxograma.....	24
Figura 7	Risco de viés pelo QUADAS-2.....	32
Figura 8	Gráfico de funil para viés de publicação.....	33

Lista de Tabelas

Tabela 1	Descrição resumida dos estudos incluídos.....	26
Tabela 2	Resultados da congelação.....	30

Resumo

Garcia MT. *Acurácia da congelação na avaliação intraoperatória das margens na cirurgia conservadora do câncer de mama: revisão sistemática e metanálise*. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: É bem estabelecido que a margem livre do tumor é condição que reduz a recorrência local e a taxa de reoperação nas cirurgias conservadoras de mama. Porém, não há consenso em relação qual o melhor método de avaliação intraoperatória. Atualmente, a congelação de margens intraoperatórias é muito utilizada, entretanto os dados sobre acurácia e seu benefício em reduzir novas cirurgias na paciente candidata à cirurgia conservadora não são mundialmente uniformes e bem aceitos. Foi proposta uma revisão sistemática com metanálise dos estudos que analisaram a congelação intraoperatória de margens com objetivo de avaliar a acurácia, as taxas de reoperação e de sobrevida global e livre de doença, e assim estabelecer seu papel na cirurgia conservadora de mama. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura até março de 2020. Os termos MeSH foram “Breast Cancer”, “Segmental Mastectomy” e “Frozen Section”. Estudos que avaliaram a acurácia da congelação de margens, reoperação e taxas de sobrevida foram incluídos. A qualidade dos artigos foi observada através da ferramenta QUADAS-2 adaptada. A análise do viés de publicação por métodos gráficos e estatísticos foi realizada usando o gráfico de funil e o teste de Egger. O protocolo de revisão foi registrado no PROSPERO (CRD42019125682). **RESULTADOS:** Dezenove estudos foram considerados adequados, com um total de 6.769 exames. A sensibilidade foi de 0,81 (0,79–0,83), I^2 95,1%, $p = 0,0000$ e a especificidade de 0,97 (0,97–0,98), I^2 90,8%, $p = 0,0000$ para 17 estudos e 5615 exames. A acurácia foi de 0,98. A taxa média de reoperação foi de 5,9%. Doze estudos descreveram recorrência local e a taxa de recorrência cumulativa em 3 anos variou entre 0 a 7,5%. A taxa de sobrevida global foi descrita acima de 98% em 5 anos. A qualidade dos estudos incluídos com base no QUADAS-2 mostrou baixo risco de viés. Com relação ao viés de publicação, o gráfico de funil mostrou simetria e o teste de Egger $p = 0,32$. **CONCLUSÃO:** A avaliação das margens intraoperatórias em cirurgia conservadora de mama por congelação mostrou ser um exame confiável e com alta sensibilidade, especificidade e acurácia, refletindo positivamente na redução das taxas de reoperação.

Descritores: câncer de mama; cirurgia conservadora; congelação; acurácia diagnóstica; avaliação de margem; exame intraoperatório

Abstract

Garcia MT. *Accuracy of frozen section in intraoperative margin assessment for breast-conserving surgery: A systematic review and meta-analysis*. [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

BACKGROUND: It is well established that tumor-free margin is an important factor for reducing local recurrence and reoperation rates. This systematic review with meta-analysis of frozen section intraoperative margin assessment aims to evaluate the accuracy, and reoperation and survival rates, and to establish its importance in breast-conserving surgery. **METHODS:** A thorough review was conducted in all online publication-databases for the related literature up to March 2020. MeSH terms used: “Breast Cancer”, “Segmental Mastectomy” and “Frozen Section”. We included the studies that evaluated accuracy of frozen section, reoperation and survival rates. To ensure quality of the included articles, the QUADAS-2 tool (adapted) was employed. The assessment of publication bias by graphical and statistical methods was performed using the funnel plot and the Egger’s test. The review protocol was registered in PROSPERO (CRD42019125682). **RESULTS:** Nineteen studies were deemed suitable, with a total of 6,769 cases. The reoperation rate on average was 5.9%. Sensitivity was 0.81, with a Confidence Interval of 0.79–0.83, $p = 0.0000$, $I^2 = 95.1\%$, and specificity was 0.97, with a Confidence Interval of 0.97–0.98, $p = 0.0000$, $I^2 = 90.8\%$, for 17 studies and 5,615 cases. Accuracy was 0.98. Twelve studies described local recurrence and the highest cumulative recurrence rate in 3 years was 7.5%. The quality of the included studies based on the QUADAS-2 tool showed a low risk of bias. There is no publication bias ($p = 0.32$) and the funnel plot showed symmetry. **CONCLUSION:** Frozen section is a reliable procedure with high accuracy, sensitivity and specificity in intraoperative margin assessment of breast-conserving surgery. Therefore, this modality of margin assessment could be useful in reducing reoperation rates.

Descriptors: breast cancer; conserving surgery; frozen section; diagnostic accuracy; margin assessment; intraoperative test



Introdução

1 Introdução

A cirurgia conservadora de mama seguida de radioterapia é o procedimento padrão no tratamento do câncer de mama em estágio inicial, uma vez que proporciona taxas de sobrevida global semelhantes e normalmente, melhores resultados estéticos com menor agressão operatória em comparação a mastectomia.(1–4)

A taxa de reoperação em cirurgia conservadora varia na literatura de 20% a 40% (5) devido ao comprometimento da margem no anatomopatológico na parafina. A causa desta variação é multifatorial, mas está bem estabelecido que as margens livres reduzem a taxa de recorrência local e reoperação (6–11), porém, não há consenso sobre o melhor método para estudá-la, principalmente qual a melhor avaliação intraoperatória. Existem várias técnicas para avaliar as margens durante a cirurgia tais como: a análise macroscópica, radiografia, citologia e exame por congelação.

O exame de congelação intraoperatória consiste em selecionar a área de margem suspeita do espécime seccionado, congelar esta região, submetê-la a cortes histológicos, geralmente com o auxílio de um criostato e coloração de hematoxilina-eosina (H&E), para análise microscópica. Porém, ocorre aumento do tempo cirúrgico(12–14), além da possibilidade de danificar a peça para análise de parafina (15). Diversos estudos não chegaram ao consenso quanto à sua acurácia e seu impacto nas taxas de recorrência local.

A cirurgia conservadora é procedimento de eleição em pacientes portadoras de neoplasia maligna de mama de estágio inicial, desde que não se obtenha um prejuízo estético. A margem operatória comprometida final é o fator de maior impacto na recorrência e necessidade de reintervenção. Não há consenso sobre qual o melhor método de avaliação intraoperatória e, então, a escolha de um exame com boa acurácia gera benefício na qualidade de vida das pacientes, ao diminuir a taxa de reoperação e amenizar fatores psicológicos e econômicos que envolvem uma nova intervenção. A longo prazo, diminui o risco de recorrência local impactando nas taxas de sobrevida livre de doença.



Objetivos

2 Objetivos

Este trabalho avaliou o exame de congelação intraoperatória das margens dos espécimes de ressecção cirúrgica em pacientes submetidas a cirurgia conservadora por câncer de mama, tendo por objetivos:

2.1 Objetivo Geral

Determinar a sensibilidade, especificidade e acurácia da congelação intraoperatória das margens na cirurgia conservadora de mama.

2.2 Objetivo Específico

Determinar a taxa de reoperação, recorrência e sobrevida das pacientes submetidas a esta técnica.



Revisão da Literatura

Revisão da Literatura

3.1 Câncer de mama

O registro mais antigo sobre câncer de mama vem do papiro cirúrgico de Edwin Smith (época egípcia de 3000-2500 a.C) que descreveu oito casos de câncer de mama (16). Atualmente, é a neoplasia maligna mais comum em mulheres em países desenvolvidos e não desenvolvidos, excluindo o câncer de pele (17).

Em 1894, William Halsted descreveu a “mastectomia radical” para o tratamento do câncer de mama e que se tornou o padrão por muito tempo. Essa consiste em remover completamente a mama acometida, pele, complexo aréolo-papilar, músculos peitorais (maior e menor) e os linfonodos axilares ipsilaterais. David Patey, em 1948, mostrou resultados similares de sobrevida e controle local com a preservação do músculo peitoral maior. O atual padrão da chamada mastectomia radical modificada foi descrito por Madden em 1972 que manteve ambos os músculos peitorais (maior e menor) com resultados estético e funcionais menos traumáticos. Em 1970, com o início do rastreamento mamográfico, possibilitou-se a detecção de neoplasias malignas de mama em estágio precoce e assim a realização de cirurgias menos invasivas (18). Na década de 70, dois grandes ensaios clínicos foram iniciados para avaliar se a cirurgia conservadora seguida de radioterapia seria tão efetiva quanto a

mastectomia total. Marco importante na história da cirurgia mamária foi a publicação destes estudos, concluindo que a cirurgia conservadora associada a radioterapia proporciona tratamento oncológico similar à mastectomia total. Apesar da recorrência local ter sido maior no grupo da cirurgia conservadora, não afetou a taxa de sobrevida global (19)(20).

3.2 Cirurgia conservadora no câncer de mama

O conceito de cirurgia conservadora é a remoção do tumor mamário com margem de segurança, sendo também usado como sinônimo de quadrantectomia que foi o nome classicamente descrito para a ressecção de um quarto da mama. Termos mais corretos seriam setorectomia, tumorectomia, ressecção segmentar de mama e mastectomia parcial.

Atualmente, a cirurgia conservadora é tratamento padrão nos casos de neoplasia inicial de mama. Com a vantagem de oferecer preservação da estética mamária, estudos demonstram que a cirurgia conservadora proporciona menor índice de complicações cirúrgicas, maior satisfação com a imagem corporal, melhor função física, menor score de dor, melhor qualidade de vida e menores taxas de prejuízo psicológico quando comparada à mastectomia (21).

Há limitações para indicação da cirurgia conservadora. A necessidade de radioterapia adjuvante no parênquima residual, constitui numa contraindicação nas pacientes que apresentam alguma morbidade que não as tornem elegíveis à radioterapia. São exemplos de contraindicações absolutas à cirurgia conservadora de mama: radioterapia prévia na parede torácica, câncer de mama no início da gestação, microcalcificações suspeitas difusas e doença

multicêntrica. As contraindicações relativas são o tamanho do tumor em relação ao volume mamário, localização do tumor (proximidade do complexo aréolo-mamilar), mamas muito pequenas e história de doenças do colágeno, principalmente em fase ativa (22).

Algumas dessas contraindicações foram reconsideradas com o avanço da cirurgia reparadora de mama ou oncoplástica. Uma revisão mostrou menores taxas de reoperação na cirurgia conservadora com oncoplástica em comparação com a cirurgia conservadora padrão (4,0% vs 17,2%, $P = 0,0001$), provavelmente relacionada a ressecções mais extensas sem comprometer os resultados estéticos(23).

Estudo comparando o custo do procedimento, estimou o valor médio de internação hospitalar para cirurgia conservadora (CC) de US\$ 4.748; para a mastectomia radical (MRM) sem reconstrução de US\$ 6.280 e para a mastectomia radical com reconstrução de US\$ 11.946. Os honorários dos cirurgiões para a conservadora foram de US\$ 2.840; para mastectomia sem reconstrução de US\$ 3.500 e para a mastectomia com reconstrução de US\$ 10.774. O tempo médio de internação foi de 1,03 dias para CC, de 2,44 dias ($P < 0,001$) para MRM e de 3,71 dias ($P < 0,001$) para MRM com reconstrução. Nesse cálculo deve-se ainda incluir a radioterapia adjuvante à cirurgia conservadora, que acrescenta um custo médio de US\$18.742 (24).

Ademais, as mastectomias associadas a reconstrução, necessitam em sua grande maioria, de cirurgias reparadoras adicionais para atingir um resultado estético adequado, e assim onerando o sistema de saúde.

Outro ponto importante a se destacar é o uso da quimioterapia neoadjuvante que oferece a possibilidade de diminuição do volume tumoral. Essa redução do tumor pode aumentar a chance de cirurgia conservadora naquelas pacientes que tinham uma relação mama/tumor inicialmente desfavorável. Um ensaio clínico randomizado conseguiu uma taxa de conversão de 62,6% para cirurgia conservadora após quimioterapia neoadjuvante em pacientes com tumores acima de 3 cm que inicialmente seriam candidatas à mastectomia (25).

3.3 Conceito de margem livre

A margem comprometida é o maior fator de risco estabelecido para prever a recorrência local após cirurgia conservadora. Na maioria dos estudos, a taxa de recorrência local varia de 10-20% quando a margem é comprometida e de 2-10% quando a margem é livre.

Em relação a extensão do comprometimento da margem, a recorrência foi 2 a 3 vezes maior na margem extensamente comprometida quando comparada a focalmente comprometida num seguimento de 5 a 8 anos. Além disso, o aumento do risco de recorrência local é maior quando outros fatores estão presentes, como atraso no início da radioterapia, presença de componente intraductal extenso, ausência de terapia sistêmica adjuvante e idade jovem (26).

A definição de margem livre variou amplamente ao longo dos anos. Em 2014, Houssami *et al.* em metanálise não observaram diferença na recorrência local para margens de 1, 2 ou 5 mm. A partir da análise de 33 estudos (recorrência em 1.506 de 28.162 pacientes), a chance de recorrência local foi

associada ao status da margem [modelo 1: OR = 1,96 para positivo / próximo vs negativo; modelo 2: OR = 1,74 para próximo vs negativo, 2,44 para positivo vs negativo; (P <0,001 ambos os modelos)], mas não foi associado com distância maior da margem [modelo 1: > 0 mm vs 1 mm (referente) vs 2 mm vs 5 mm (P = 0,12); e modelo 2: 1 mm vs 2 mm vs 5 mm (P = 0,90)]. Assim, assumiu-se que a margem adequada e livre é considerada aquela em que o “tumor não toca a tinta” (27).

Para os casos de carcinoma *in situ*, Morrow *et al.* observaram que uma margem de 2 mm é adequada para minimizar o risco de recorrência local em comparação com margens maiores. A escolha do limite de 2 mm ao invés de 1 mm ou “tumor não toca a tinta” foi baseada na evidência de uma diminuição estatisticamente significativa para 2 mm em comparação com 0 ou 1 mm na análise (OR 0,51, 95% CI 0,31-0,85; P = 0,01) juntamente com evidência fraca no modelo bayesiano de uma redução na recorrência com a distância de 2 mm em comparação com distâncias menores (ROR 0,72, 95% CrI 0,47-1,08). E não encontraram diferenças significativas nas chances de recorrência entre as margem maiores como de 2 mm, 3 ou 5 mm e 10 mm (todos P > 0,40) (23,28).

3.4 Avaliação das margens

Diversos métodos podem ser utilizados para avaliar as margens no momento intraoperatório com o intuito de assegurar margem livre e evitar a necessidade de uma nova operação (29).

Avaliação macroscópica: este método resume-se na avaliação grosseira da peça, podendo ser realizada tanto pelo cirurgião quanto pelo

patologista. Consiste na palpação e visualização de cada uma das margens, podendo, se necessário, corar as margens e seccionar a peça. A interpretação da proximidade do tumor com a margem leva a necessidade da ampliação. Apesar das vantagens da facilidade da análise macroscópica ser realizada diretamente pelo cirurgião, essa avaliação apresenta menores taxas de acurácia (80%), sensibilidade (49%) e especificidade (86%) do que outras técnicas (30).

Radiografia do espécime: após a ressecção segmentar, o cirurgião realiza a orientação do espécime para localização das respectivas margens. Em seguida a peça é encaminhada para radiografia em diferentes ângulos para a detecção de alguma margem aparentemente próxima a lesão. Porém, muitos estudos demonstram baixa sensibilidade dessa técnica, com alta taxa da necessidade de reoperação. Uma metanálise demonstrou sensibilidade de 0,53 IC(0.45–0.61) com especificidade de 0,84 CI (0.77–0.89) (31,32).

“Imprint” por citologia: comprime-se o tecido mamário da margem de interesse contra uma lâmina de vidro, que é rapidamente fixada em álcool e corada com hematoxilina-eosina. Esta técnica avalia as células que se despreendem do tecido e podem ser analisadas no microscópio, procurando as atipias celulares.

Por ser uma avaliação primariamente citológica, ela apresenta limitações na avaliação arquitetural, não sendo incomum, em casos limítrofes, a necessidade de exame histológico de congelação da margem suspeita. No entanto, é uma técnica rápida, que permite bons resultados quando se deseja uma avaliação mais direcionada ou quando há limitações técnicas significativas para a avaliação intraoperatória. Uma revisão sistemática mostrou uma

diminuição de reoperação de 26% para 4% com o auxílio do “imprint” citológico(33).

“Shaving” das Margens: esta técnica remove tecido adicional circunferencialmente da cavidade cirúrgica após a retirada do espécime de mama. Num ensaio clínico randomizado, o grupo com “shaving” das margens apresentou uma taxa significativamente menor de margens comprometidas comparado ao grupo “não-shaving” (19% vs. 34%, $p = 0,01$), e por consequência uma menor taxa de reoperação (10% vs. 21%, $p = 0,02$). Apesar dessa redução pela metade na taxas de margens comprometidas e reoperação, esse método termina retirando maior quantidade de tecido mamário, com consequente maior prejuízo estético (34).

3.5 Congelação das margens

O espécime com as margens orientadas é encaminhado ao patologista. As margens são coradas com tinta nanquim e fragmentos destas seccionados (Figura 1) e colocados em um mandril criostato com gel para congelação de tecidos (Figura 2). Cortes são realizados pelo micrótomo (Figura 3) e as amostras são colocadas em lâmina para serem coradas rapidamente com hematoxilina-eosina (H&E) e analisadas (Figura 4). Assim, essa técnica é operador dependente.

Os benefícios desse método estão na possibilidade de evitar uma reoperação e com isso evitar os fatores indiretos que estão relacionados, como o fator psicológico da paciente, prejuízo estético e maiores gastos com nova internação.

Entre as limitações do método estão a necessidade de um patologista experiente em centro cirúrgico e o aumento de tempo cirúrgico. Além disso, alguns cirurgiões não realizam essa técnica pela possibilidade de danificar a amostra.

Não há consenso na literatura sobre qual método seria o “padrão ouro” para avaliação intraoperatória das margens. A margem comprometida é considerada o fator mais importante para recorrência local e reoperação em pacientes submetidas a tratamento conservador, levando a atraso no tratamento adjuvante com prejuízo estético e financeiro. Baseado nisso, a escolha de um exame de avaliação intraoperatória das margens com boa acurácia, ajuda o processo de tratamento das pacientes. O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão sistemática com metanálise sobre congelação de margem intraoperatória com objetivo de compilar e melhor interpretar os dados de acurácia sobre este exame publicados até o momento.

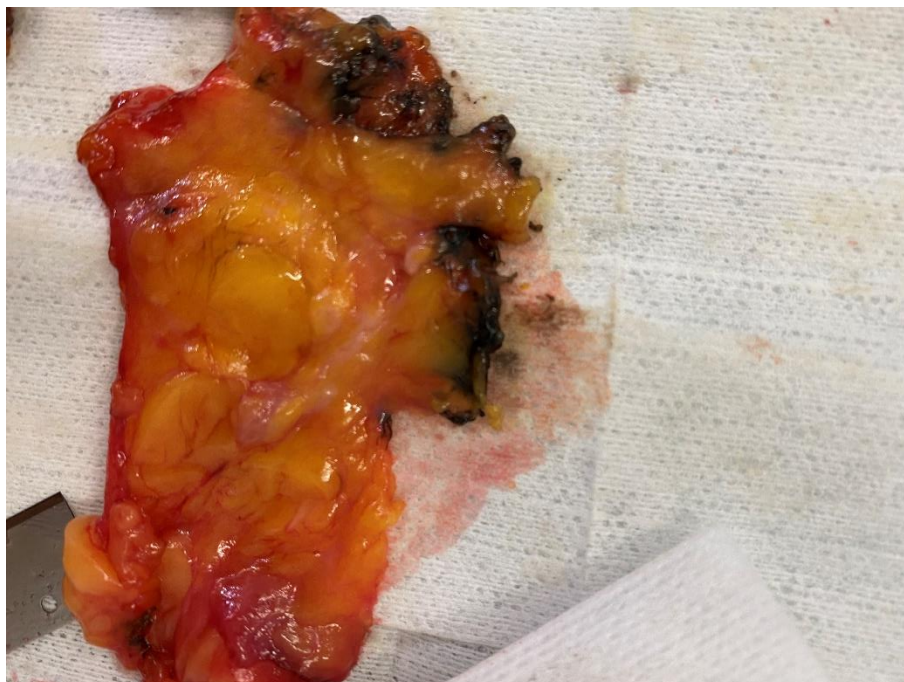


Figura 1 – Fragmento de margem selecionada

Fonte: Dr Fernando Nalesso Aguiar



Figura 2 – Mandril criostato com meio para congelação de tecidos

Fonte: Dr Fernando Nalesso Aguiar

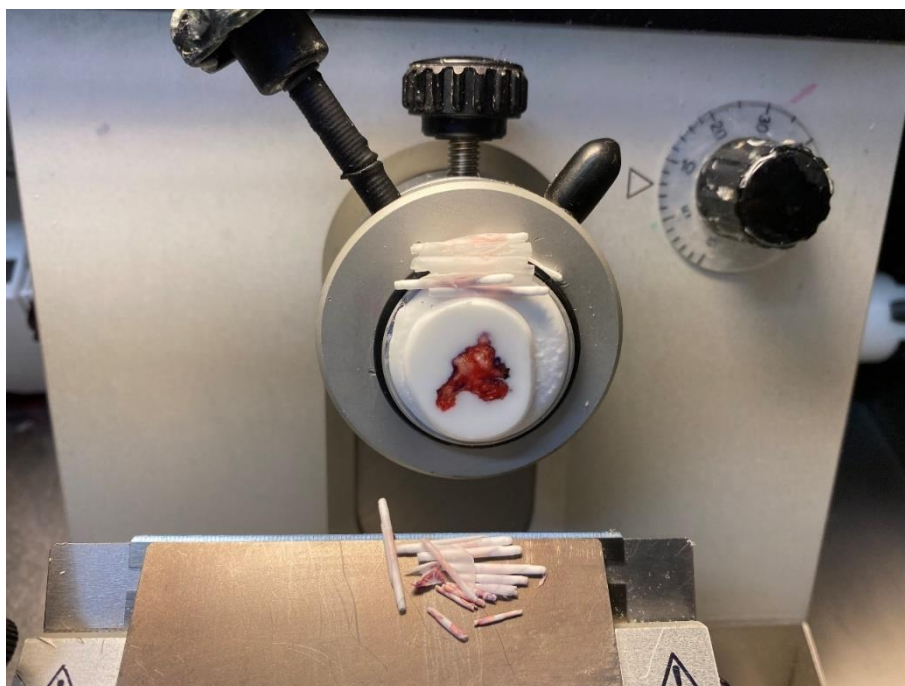


Figura 3 – Corte no criostato

Fonte: Dr Fernando Nalesso Aguiar

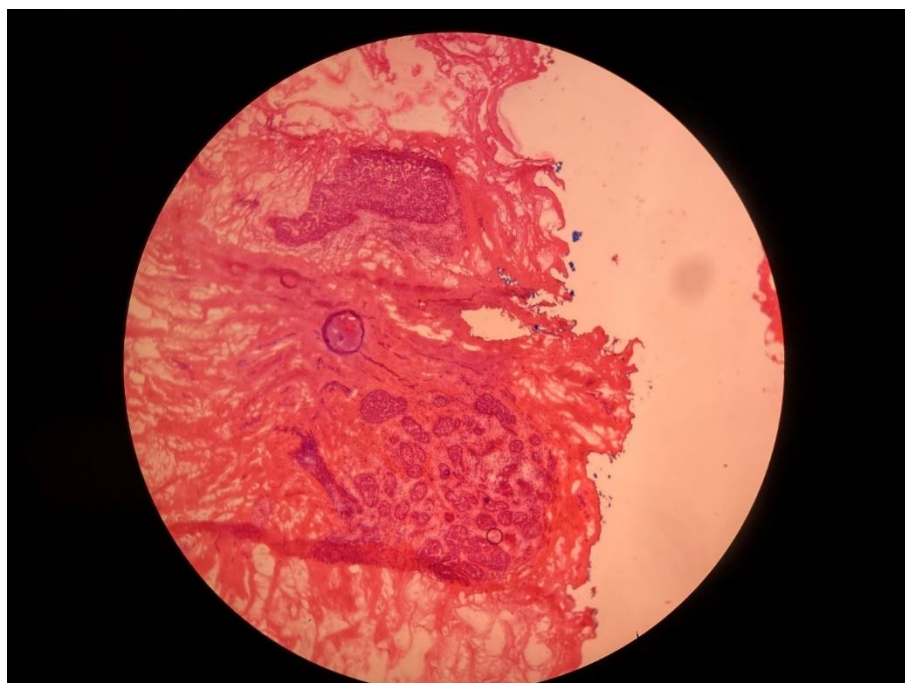


Figura 4 – Lâmina coradas com hematoxilina e eosina (H&E)

Fonte: Dr Fernando Alesso Aguiar



Métodos

4 Métodos

4.1 Tipo de Estudo

Esta revisão sistemática seguiu as recomendações do Cochrane Handbook para revisões sistemáticas de acurácia de testes diagnósticos(35) e do PRISMA Statement (itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e metanálise) (36). O protocolo de revisão foi registrado e aceito no registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (PROSPERO) sob o número CRD42019125682 e também na Plataforma Brasil (Anexo A).

Conduzimos uma busca sistemática na literatura de artigos publicados sobre congelação de margens em cirurgia conservadora de mama usando MEDLINE (via PubMed), LILACS (via BVS), EMBASE (via Elsevier) e ClinicalTrials.gov, Cochrane e na “literatura cinza” até 27 março de 2020. Nenhuma restrição de idioma e data foi aplicada. Os termos MeSH foram “Breast Cancer” [Title / Abstract], “Segmental Mastectomy” [Title / Abstract] e “Frozen Section” [Title / Abstract]. Os resultados da pesquisa foram combinados e exportados para a ferramenta de gerenciamento bibliográfico EndNote®, e os resultados duplicados foram removidos (36). Todos os títulos foram revisados de forma independente para possível inclusão por dois revisores treinados (M.T.G e N.C.). Todas as discordâncias foram resolvidas por meio de discussão de consenso entre um terceiro pesquisador sênior (B.S.M.).

4.2 Tipo de estudos incluídos

Foram incluídos estudos coortes e estudos transversais que avaliaram a acurácia da congelação de margens intraoperatórias na cirurgia conservadora de mama.

4.3 Teste índice

O teste índice avaliado é a congelação intraoperatória das margens na cirurgia conservadora no tratamento para câncer de mama.

4.4 Padrão de referência

O estudo anatomopatológico por parafina e corado com hematoxilina-eosina é o “padrão ouro” na avaliação definitiva da margem para neoplasia maligna de mama (*in situ* ou invasiva).

4.5 Condição Alvo

Paciente com neoplasia de mama invasiva ou *in situ* submetida a cirurgia conservadora.

4.6 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos (ensaios clínicos e estudos observacionais) com pacientes com as seguintes condições: câncer de mama invasivo e / ou *in situ* que foram submetidas a cirurgia conservadora e cujas margens foram submetidas à análise de congelação intraoperatória (teste índice). Foram admitidos apenas estudos que apresentassem dados de desfechos, acurácia do

teste em comparação com a análise em parafina (teste padrão de referência), taxas de reoperação e / ou taxa de sobrevida global.

4.7 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram bancos de dados sobrepostos; congelação exclusiva do linfonodo sentinela; ausência de comparação com o exame de parafina; e comparação com diferentes métodos de análise intraoperatória no mesmo estudo.

4.8 Análise da qualidade

Independentemente, dois revisores avaliaram a qualidade dos artigos usando a ferramenta QUADAS-2 (37) (University of Bristol, UK) adaptada a esta metanálise de acurácia diagnóstica. A ferramenta QUADAS-2 resultante foi usada para avaliar estudos em quatro domínios principais: seleção de pacientes, teste índice, padrão de referência, fluxo e tempo. As perguntas em cada domínio foram classificadas (baixo, alto, pouco claro) em termos de risco de viés e preocupação com relação à aplicabilidade (apenas para seleção de pacientes, teste índice e padrão de referência). Todas as discordâncias foram resolvidas por discussão de consenso com um terceiro pesquisador especialista.

A avaliação do viés de publicação por métodos gráficos e estatísticos foi realizada por gráfico de funil e pelo teste de Egger.

4.9 Localização dos Estudos

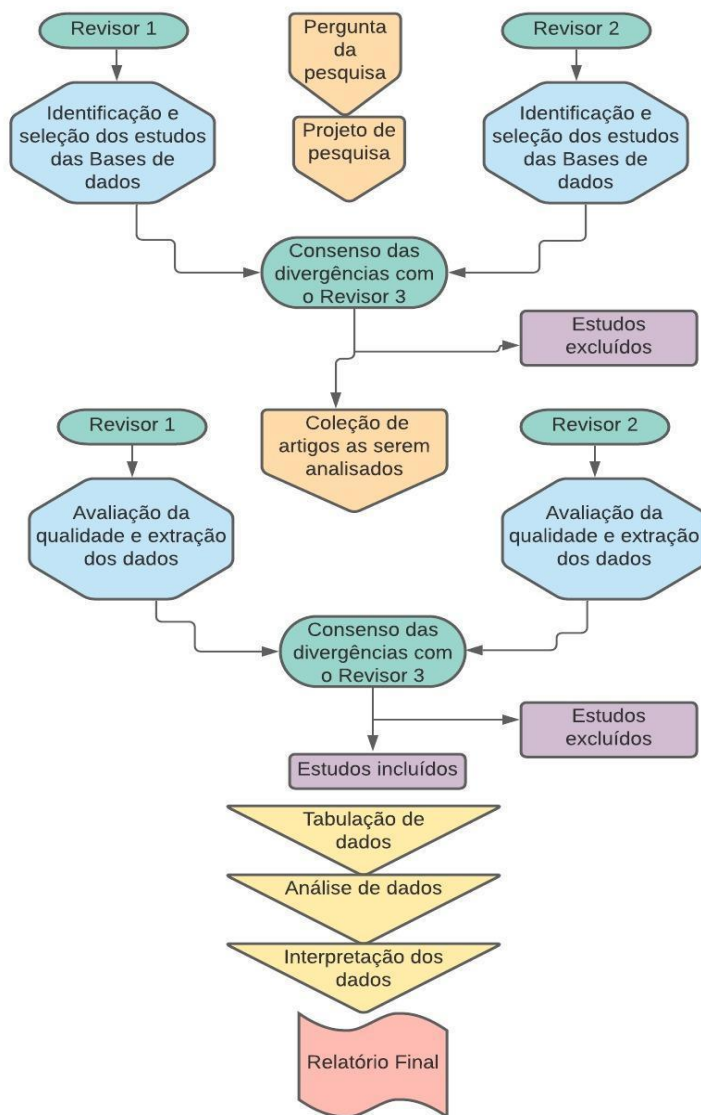


Figura 5 – Fluxograma de estratégia de busca

4.10 Estratégia de Busca para Identificação dos Estudos

4.10.1 Estratégia Medline Via Pubmed

(breast neoplasm) OR (neoplasm, breast) OR (breast tumors) OR (breast tumor) OR (tumor, breast) OR (tumors, breast) OR (neoplasms, breast) OR

(breast carcinoma) OR (breast carcinomas) OR (carcinoma, breast) OR (carcinomas, breast) OR (mammary neoplasms, human) OR (human mammary neoplasms) OR (human mammary neoplasms) OR (neoplasm, human mammary) OR (neoplasms, human mammary) OR (mammary neoplasm, human) OR (breast cancer) OR (cancer, breast) OR (mammary cancer) OR (cancer, mammary) OR (cancers, mammary) OR (mammary cancers) OR (malignant neoplasm of breast) OR (breast malignant neoplasm) OR (breast malignant neoplasms) OR (malignant tumor of breast) OR (breast malignant tumor) OR (breast malignant tumors) OR (cancer of breast) OR (cancer of the breast) AND (frozen section) OR (section, frozen) OR (sections, frozen) AND (mastectomies, segmental) OR (segmental mastectomies) OR (segmental mastectomy) OR (local excision mastectomy) OR (local excision mastectomies) OR (mastectomies, local excision) OR (mastectomy, local excision) OR (segmentectomy) OR (segmentectomies) OR (partial mastectomy) OR (mastectomies, partial) OR (mastectomy, partial) OR (partial mastectomies) OR (limited resection mastectomy) OR (limited resection mastectomies) OR (mastectomies, limited resection) OR (mastectomy, limited resection) OR (lumpectomy) OR (lumpectomies) OR (breast-conserving surgery) OR (breast conserving surgery) OR (breast quadrantectomy) OR (breast quadrantectomies) OR (quadrantectomies, breast) OR (quadrantectomy, breast) OR (surgery, breast-conserving) OR (breast-conserving surgeries) OR (surgeries, breast-conserving) OR (surgery, breast conserving) OR (breast conservation therapy) OR (breast conservation therapies) OR (conservation therapies, breast) OR (conservation therapy, breast) OR (breast-sparing surgery) OR (breast sparing

surgery) OR (breast-sparing surgeries) OR (surgeries, breast-sparing) OR (surgery, breast-sparing)

4.10.2 Estratégia LILACS

(breast cancer) AND (segmental mastectomy) AND (frozen section)

4.10.3 Estratégia *Clinical Trials*

Condition or disease: Breast Neoplasm OR Neoplasm, Breast OR Breast Tumors OR Breast Tumor OR Tumor, Breast OR Tumors, Breast OR Neoplasms, Breast OR Breast Carcinoma OR Breast Carcinomas OR Carcinoma, Breast OR Carcinomas, Breast OR Mammary Neoplasms, Human Intervention: (Frozen Section) AND (Surgery OR Mastectomy OR Lumpectomy)

4.10.4 Estratégia EMBASE

('breast cancer'/exp OR 'breast cancer' OR 'breast cancer recurrence' OR 'breast gland cancer' OR 'breast gland neoplasm' OR 'cancer, breast' OR 'mamma cancer' OR 'mammary cancer' OR 'mammary gland cancer' OR 'advanced breast cancer' OR 'breast tumor'/exp OR 'breast gland tumor' OR 'breast gland tumour' OR 'breast mass' OR 'breast neoplasms' OR 'breast tumor' OR 'breast tumour' OR 'female breast neoplasm' OR 'female breast tumor' OR 'female breast tumour' OR 'mamma tumor' OR 'mamma tumour' OR 'mammary gland tumor' OR 'mammary gland tumour' OR 'mammary neoplasms' OR 'mammary tumor' OR 'mammary tumor cell' OR 'mammary tumour' OR 'mammary tumour cell' OR 'unilateral breast neoplasms') AND ('partial mastectomy'/exp OR 'breast conserving surgery' OR 'breast segmental

resection' OR 'breast sparing surgery' OR 'mastectomy, partial' OR 'mastectomy, segmental' OR 'partial breast resection' OR 'partial mastectomy' OR 'quadrantectomy' OR 'segmental breast resection' OR 'segmental mastectomy') AND ('frozen section'/exp OR 'cryostat section' OR 'cryostatic section' OR 'frozen section' OR 'frozen sections' OR 'section, cryostatic' OR 'section, frozen')

4.11 Extração de dados

Para cada estudo incluído, dois pesquisadores extraíram os dados relativos às características do paciente e desfechos do estudo, como os resultados de acurácia, verdadeiro positivo (congelação e parafina com margem positiva), falso positivo (margem positiva na congelação e margem livre de parafina), verdadeiro negativo (congelação e parafina com margem livre) e falso negativo (congelação livre e margem positiva na parafina); além de taxas de reoperação e sobrevida. Nos casos em que a acurácia não foi demonstrada explicitamente, foram construídas tabelas 2 x 2 para o cálculo dos dados necessários. Todas as discordâncias foram resolvidas por meio de discussão de consenso com um terceiro pesquisador sênior.

4.12 Análise de dados

Dois pesquisadores (M.T.G e N.C.) examinaram todos os resumos e os artigos potenciais foram selecionados para avaliação do manuscrito completo. Sempre que um artigo selecionado não expunha os dados necessários, incluindo sensibilidade e especificidade, um e-mail era enviado solicitando os dados ao autor correspondente.

4.13 Análise estatística

4.13.1 Resumo meta-analítico

A metanálise foi conduzida usando métodos recomendados pelo *Cochrane Handbook* para revisões sistemáticas de acurácia de testes diagnósticos. A acurácia do teste diagnóstico foi resumida criando uma tabela 2 x 2 para cada estudo, com base nas informações recuperadas dos artigos publicados. Os resultados dos testes foram relatados qualitativamente (positivos ou negativos), a sensibilidade, especificidade (intervalos de confiança de 95%) e a acurácia do teste diagnóstico entre os estudos incluídos foram demonstradas em *forest plot* e curva ROC através do software Meta-DiSc. A área sob a curva ROC foi usada para medir a acurácia diagnóstica. O gráfico em funil pra avaliar viés de publicação foi criado pelo software Review Manager 5 (38), e o teste de Egger foi realizado pelo software STATA (39).

4.13.2 Tabela de resultados

Tabelas foram construídas para relatar os resultados das análises meta-analíticas com os valores disponíveis de cada estudo e estimar acurácia diagnóstica do teste.

4.13.3 Investigação da heterogeneidade

A análise da significância da heterogeneidade entre os ensaios clínicos foi realizada pelo teste do qui-quadrado (χ^2) individualmente para cada desfecho. O grau dessa heterogeneidade foi avaliado pelo teste I^2 . Um valor de I^2 superior a 50% indica uma heterogeneidade significativa. Quando isso ocorre, as possíveis causas são investigadas e então uma análise de subgrupo é

também calculada, considerando as características clínicas e fatores metodológicos de cada estudo. Os resultados dessas novas análises são descritos separadamente no texto.

A análise de sensibilidade foi realizada de acordo com as variáveis consideradas passíveis de vieses de confusão no resultado da análise de acordo com a heterogeneidade e viés de publicação. As análises de sensibilidade programadas foram definição de margem livre, tipo histológico (invasivo ou *in situ*) e tipo de estudo (coorte ou transversal).

4.13.4 Viés de Publicação

O gráfico em funil para avaliar viés de publicação foi criado pelo software Review Manager 5 (38), e o teste de Egger foi realizado pelo software STATA(39), este último foi considerado significativo com $p \leq 0.05$.



Resultados

5 Resultados

Identificamos 2.298 estudos, selecionados manualmente e excluídos artigos duplicados. Assim, 2.262 referências foram excluídas por não se enquadrarem nos critérios de inclusão, resultando em 36 artigos avaliados na íntegra. Cinco foram definidos como “aguardando classificação” por não responderem aos e-mails de contato e doze foram excluídos pelos motivos descritos na Figura 6. Dezenove estudos foram considerados adequados para esta revisão.

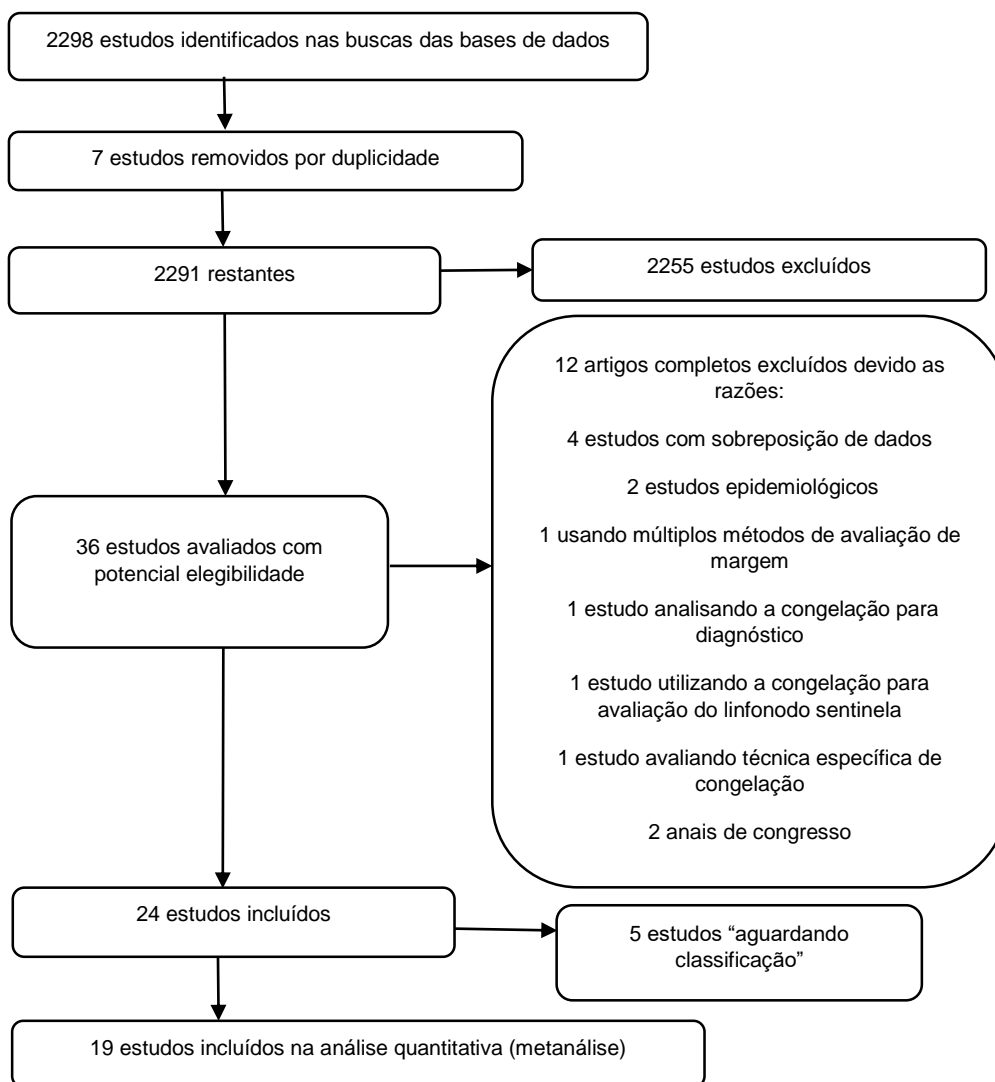


Figura 6 – PRISMA Fluxograma

Treze artigos eram estudos de coorte (13–15) (40–49) e seis eram estudos transversais (50–55). Um total de 6.769 exames de congelação foram realizados, incluindo 3.811 de pacientes com carcinoma ductal invasivo (CDI) e 412 de pacientes com carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Dezoito foram realizados em hospitais terciários (13,14,40–55) e um em centro de saúde privado não terciário(15). A definição de margem cirúrgica negativa variou de “tumor não toca a tinta” em 5 estudos (15,40,44,52,53), 1 mm em 5 estudos (14,42,48,54,55), 2

mm em 4 estudos (43,47,49,51) e 5 mm em 2 estudos (13,46). Três estudos avaliaram a presença de tumor no leito tumoral (“tumor bearing”) (41,45,50). O resumo dos estudos está descrito na Tabela 1.

Para cada estudo, os casos submetidos à congelação foram avaliados e a acurácia como taxas de verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo foram coletadas.

Tabela 1 – Descrição resumida dos estudos incluídos

<i>Autor</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>País</i>	<i>Idade (26edia)</i>	<i>Margem</i>	<i>CDI</i>	<i>CDIS</i>	<i>CDI+CDIS</i>	<i>Mucinoso</i>	<i>CLI</i>	<i>Misto CDI+CLI</i>	<i>Outros*</i>
Anila 2016	Coorte	India	46 (23 – 71)	> 5 mm	50	2	7	1	0	0	0
Caruso 2011	Coorte	Italia	-	> 2 mm	33	2	6	0	7	0	4
Cendán 2005	Transversal	EUA	59.4(48 – 60.8)	leito tumoral	57	33	0	0	7	0	0
Dener 2009	Coorte	Turquia	49(18 – 94)	> 2 mm	170	0	0	0	16	4	0
Ikeda 1997	Coorte	Japão	44.9 (33 – 66)	“tumor não toca tinta”	47	9	0	0	0	0	0
Jorns 2014	Tranversal	USA	-	> 2 mm	23	20	0	0	2	0	1
Kikuyama 2015	Coorte	Japão	51.2 (38-65)	“tumor não toca tinta”	174	14	0	0	23	0	9
Kim 2016	Coorte	Coréia do Sul	52.9 (-)	> 1 mm	0	29	0	0	0	0	0
Ko 2017	Transversal	Coréia do Sul	50 (28 – 77)	“tumor não toca tinta”	420	63	0	0	14	0	12
Noguchi 1995	Transversal	Japão	-	“tumor não toca tinta”	85	13	0	1	0	0	1
Nowikiewicz 2019	Transversal	Polonia	58.7 (25-85)	> 1mm	446	0	0	0	42	0	17
Olson 2007	Coorte	EUA	57.2 (27 – 89)	leito tumoral	214	33	0	7	17	1	20
Osako 2015	Coorte	Japão	-	> 5 mm	794	142	0	0	33	0	46
Pinotti 2002	Coorte	Brasil	53.7 (26 – 93)	> 2 mm	81	0	0	4	8	1	6
Riedl 2008	Coorte	Austria	-	> 1 mm	901	0	0	0	115	0	0
Rusby 2008	Coorte	Inglaterra	49.5 (40 -58)	leito tumoral	81	6	0	0	11	0	17
Sauter 1994	Transversal	EUA	-	> 1 mm	94	7	0	0	6	0	0
Tan 2014	Coorte	Singapura	48 (28 – 78)	“tumor não toca tinta”	108	18	0	0	5	0	7
Weber 2008	Coorte	Suíça	59.6 (33-86)	> 1 mm	33	21	9	0	0	0	17
TOTAL					3811	412	22	13	306	6	157

*Outros: descrito pelos autores como Doença de Paget, tubular, medular, cribiforme, papilífero, apócrino, metaplásico, histiofibrocitoma maligno

CDI: Carcinoma ductal invasivo / CDIS: Carcinoma ductal *in situ* / CLI: Carcinoma lobular invasivo

5.1 Curvas de sensibilidade, especificidade e SROC

A sensibilidade e especificidade foram avaliadas por 17 estudos (13,14,40–47,49–55). A sensibilidade do exame intraoperatório foi de 0,81; IC (0,79 – 0,83), I^2 95,1%, $p = 0,0000$, avaliando um total de 5615 exames. A especificidade foi de 0,97; IC (0,97 – 0,98), I^2 90,8% $p = 0,0000$ na mesma amostra.

A acurácia, representada pela área sob a curva ROC, é 0,98. As estimativas combinadas e IC de 95% para a sensibilidade e especificidade para cada um dos 17 estudos incluídos são demonstradas na Figura 2.

Foram realizadas análises de sensibilidade considerando apenas definição de margem e tipo do desenho do estudo. A análise de sensibilidade por subtipo histológico não foi possível devido à falta de dados individuais em cada teste.

A análise de sensibilidade considerando a margem livre como “tumor não toca a tinta” incluiu 4 estudos (40,44,52,53). A sensibilidade foi de 0,91; IC (0,88 – 0,93), $I^2 = 78%$, $p = 0,0000$ avaliando um total de 1402 exames. A especificidade foi de 0,96 (0,95 – 0,97), $I^2 = 92,4%$, $p = 0,0000$, na mesma amostra e acurácia foi 0,98.

A análise de sensibilidade considerando a margem livre ≥ 1 mm incluiu 10 estudos ((13,14,42,43,46,47,49,51,54,55) A sensibilidade foi de 0,75; IC (0,71 – 0,78), $I^2 = 96,8%$, $p = 0,0000$ avaliando um total de 2.248 exames. A especificidade foi de 0,96 (0,95 – 0,97), $I^2 = 89,4%$, $p = 0,0000$, na mesma amostra e acurácia foi 0,95.

Com relação ao desenho do estudo, considerando apenas os estudos de coorte, a sensibilidade e a especificidade foram avaliadas em 11 estudos. A

sensibilidade da avaliação intraoperatória foi de 0,87; IC (0,85-0,89), $p = 0,0000$ e I^2 de 86,6%, que incluiu um total de 4228 testes. A especificidade foi de 0,97; IC (0,96–0,97), $p = 0,0000$ e I^2 de 90,8% na mesma amostra. A acurácia, representada pela área sob a curva SROC, é de 0,98.

Ao selecionar apenas os 6 estudos transversais, a sensibilidade foi de 0,64; IC (0,59–0,69), $p = 0,0000$ e I^2 de 97,1%, que incluiu um total de 1.387 testes. A especificidade foi de 0,98; IC (0,97–0,99), $p = 0,0000$ e I^2 de 91,5%, na mesma amostra. A acurácia, representada pela área sob a curva SROC, é 0,98.

5.2 Valor preditivo positivo e negativo

O valor preditivo positivo foi avaliado por 17 estudos (13,14,40–47,49–55). O resultado final foi de 24,5; IC (0,14,3 – 42,0), I^2 82,3%, $p = 0,0000$, avaliando um total de 5.615 exames.

O valor preditivo negativo foi avaliado por 17 estudos (13,14,40–47,49–55). O resultado final encontrado foi de 0,13; IC (0,037 – 0,46), I^2 99,4%, $p = 0,0000$, avaliando um total de 5.615 exames.

5.3 Odds ratio de diagnóstico

O odds ratio foi avaliado por 17 estudos (13,14,40–47,49–55). O resultado encontrado foi de 205,18; IC (97,65 – 431,09), I^2 76,4%, $p = 0,0000$, avaliando um total de 5.615 exames.

5.4 Taxa de reoperação

Dezesseis estudos descreveram dados sobre taxa de reoperação (13–15,41–46,48–54). A média das taxas de reoperação foi de 5,9%, variando de 0 a 23,9% (Tabela 2).

Tabela 2 – Resultados da congelação

AUTOR	PACIENTES	EXAMES	VERDADEIRO POSITIVO	VERDADEIRO NEGATIVO	FALSO POSITIVO	FALSO NEGATIVO	REOPERAÇÃO/ PACIENTES (%)
ANILA 2016	60	60	40	20	0	0	0/60 (0%)
CARUSO 2011	50	53	5	44	3	1	0/50 (0%)
CENDÁN 2005	97	97	25	54	0	18	19/97 (19.5%)
DENER 2009	186	190	30	160	0	0	0/186 (0%)
IKEDA 1997	54	56	17	34	4	1	0/54 (0%)
JORNS 2014	46	46	12	28	0	6	1,6 (23.9%)
KIKUYAMA 2015*	220	763	287	440	18	18	-
KIM 2016	25	29	3	23	1	2	0/25 (0%)
KO 2017	509	483	120	338	1	24	32/509 (6.3%)
NOGUCHI 1995	95	100	23	64	12	1	(0/95)
NOWIKIEWICZ 2019	505	505	4	429	0	72	72/505 (14.3%)
OLSON 2007*	290	1311	57	1228	5	21	16/290 (5.5%)
OSAKO 2015	1029	1029	259	657	53	60	1/1029 (0.1%)
PINOTTI 2002	98	100	40	60	0	0	-
RIEDL 2008	1016	1016	-	-	-	89	89/1016 (8,7%)
RUSBY 2008*	115	557	39	495	15	8	3/115 (2.6%)
SAUTER 1994	107	156	40	107	4	5	-
TAN 2014	138	138	-	-	-	0	0/138 (0%)
WEBER 2008	78	80	32	35	5	8	10/78 (12%)
TOTAL	4718	6769					253/4293 (5.9%)

*Análise para cada margem

5.5 Taxa de recorrência e sobrevida

Doze estudos descreveram dados sobre recorrência local (13–15,41–49). Não foi possível realizar uma metanálise com recorrência local devido à ausência de dados necessários para cálculo do hazard ratio. Dessa forma, apenas a descrição narrativa do desfecho foi reportada.

Nove estudos apresentaram a taxa de recorrência local num seguimento < 5 anos. Dentre eles, a taxa de recidiva variou 0 a 5%. Em dois estudos, não houve nenhum caso de recidiva local (13) (14). Osako *et al.* (2015), apresentaram 0,1% (2 casos) de recorrência do câncer de mama(46). Pinotti *et al.* (2002) observaram 1% (1 caso) (47). Tan *et al.* (2014) tiveram 1,4% (2 casos) (15). Rusby *et al.* (2008) observaram menos de 1% (1 caso). (41). Weber *et al.* (2008) encontraram uma taxa de recorrência local de 5%(4 casos)(42). Olson *et al.* (2007) mostraram 2% (6 casos) (45). Ikeda *et al.* (1997) encontraram, recorrência local de 5,5% (3 casos) (44).

Três estudos apresentaram a taxa de recorrência local num seguimento > 5 anos. Dentre eles, a taxa de recidiva variou 1,9% a 8,2%. Caruso *et al.* (2011) tiveram 1,9% (1 caso) (49). Dener *et al.* (2009) observaram taxa de recorrência local de 2,1% (4 casos) (43). Por fim, Riedl *et al.* (2009) apresentaram recorrência local de 8,2% (83 casos) (48).

Dois estudos compararam a sobrevida global entre os grupos (re-excisão e não re-excisão) e nenhuma diferença foi encontrada (43,47). Ikeda *et al.* (1997) tiveram sobrevida global de 100% após três anos e sobrevida livre de doença de 86%(44). Osako *et al.* (2015) encontraram após 5 anos, sobrevida livre de recorrência local, sobrevida livre de doença e sobrevida global de 99,9%, 97,8%

e 98,2%, respectivamente(46). E Caruso *et al.* (2011) tiveram 98% de sobrevida global. (49).

5.6 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Usando a ferramenta QUADAS-2 adaptada, o risco de viés foi analisado em cada estudo selecionado (Figura 7).

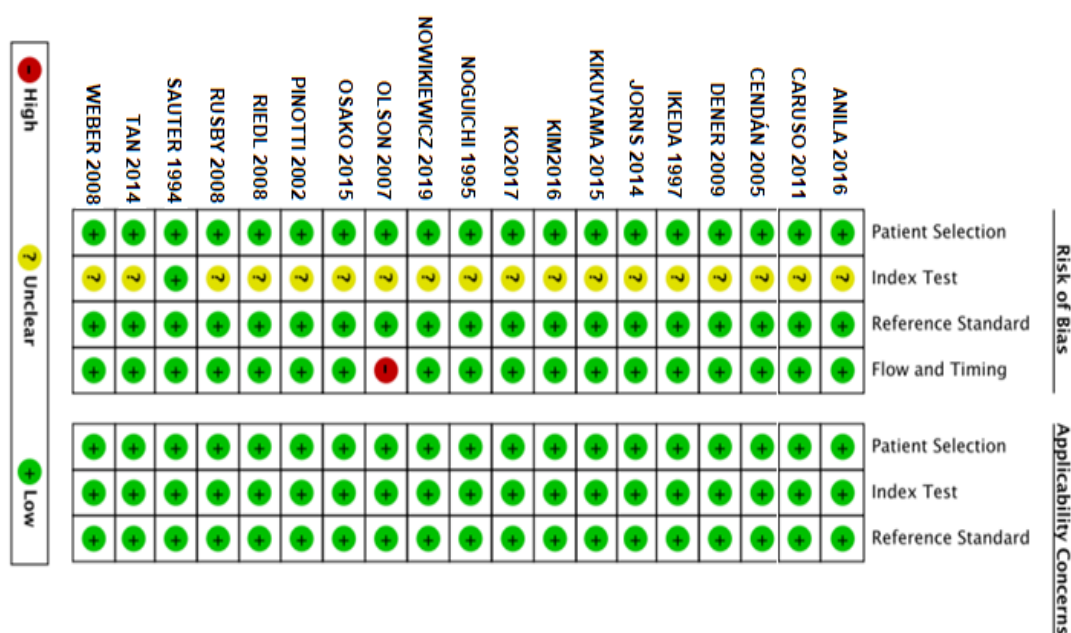


Figura 7 – Risco de viés pelo QUADAS-2

Em relação a seleção dos participantes, os estudos foram considerados com baixo risco de viés, pois todos os estudos incluíram apenas pacientes com diagnóstico prévio de câncer de mama.

Em relação ao teste índice, consideramos um risco incerto de viés para 18 estudos incluídos devido à subjetividade intrínseca dos patologistas(13–15,40–54). Apenas Sauter *et al.* (1994) realizaram uma análise comparativa da acurácia

de cada patologista, portanto, foi considerado o único com baixo risco de viés (55).

Na avaliação de fluxo e tempo, 18 dos 19 estudos foram considerados como tendo baixo risco de viés(13–15,40–44,46–55). Olson *et al.* (2007) foram considerados com alto risco de viés devido à exclusão inadequada(45).

Não há viés de publicação pela avaliação do teste de Egger ($p=0.32$) e o gráfico de funil mostrou simetria (Figura 8).

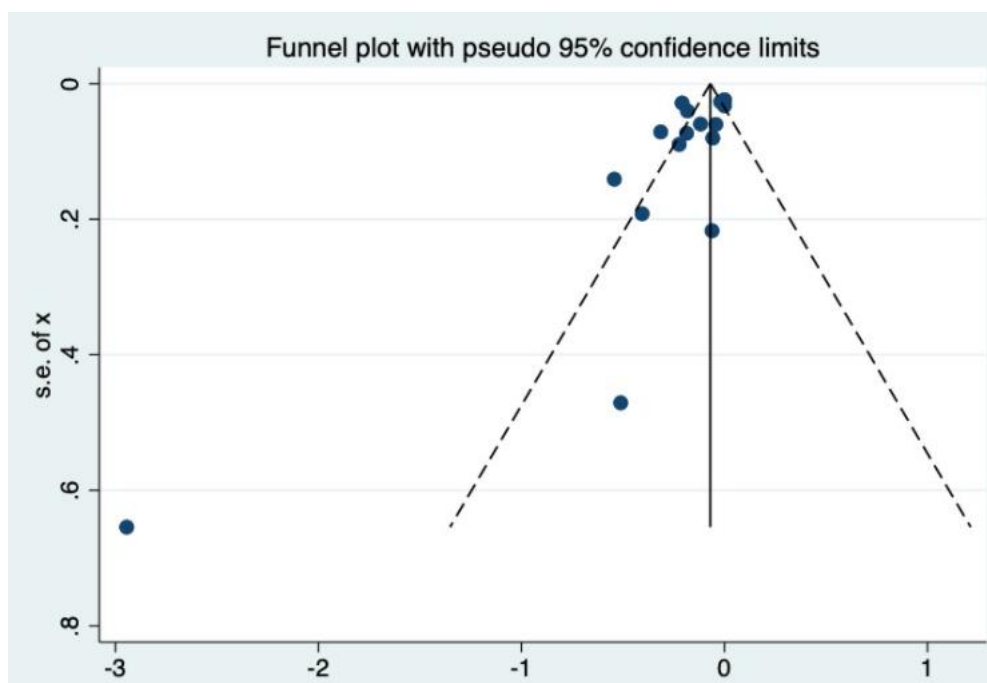


Figura 8 – Gráfico de funil para viés de publicação



Discussão

6 Discussão

Nossa revisão sistemática mostra que a congelação intraoperatória de margens é um teste diagnóstico com excelente acurácia e apresenta taxa de reoperação baixa quando aplicada a pacientes submetidas a tratamento conservador do câncer de mama.

A avaliação da acurácia do teste através da curva ROC e sua área abaixo da curva ajudam a verificar o poder discriminativo de um teste. Quanto mais próxima a curva estiver localizada do canto superior esquerdo e quanto maior a área sob a curva, melhor é a discriminação do teste. A acurácia pode variar de 0 a 1. Um teste perfeito possuiria a área de 1, enquanto um teste não discriminatório possui área sob a curva ROC de 0,5. Segundo Borges LS, os valores de teste entre 0,9-1,0 são excelentes; 0,8-0,9 são muito bons; 0,7-0,8 são bons; 0,6-0,7 são fracos; 0,5-0,6 são ruins e <0,5 o teste não deveria ser utilizado. A acurácia da congelação em nossa metanálise, teve resultado de 0,98, tratando-se de um teste excelente, e quando disponível pode ser empregado no auxílio das avaliações das margens intraoperatória. (56)

A definição de margem livre variou ao longo dos anos na prática da cirurgia conservadora de mama (27). A diversidade de dados encontrados nessa metanálise exemplifica essa afirmação. Em 2014, um consenso para doença invasiva, considerou a margem positiva, aquela em que o “tumor toca tinta” (57). Menos de 1 milímetro de tecido histologicamente normal entre o tumor e a borda ressecada, por exemplo, foi considerado livre e, portanto, não requerendo nova excisão. Esse consenso também considerou essa margem igualmente apropriada para pacientes com doença *in situ* associada a carcinoma invasivo,

desde que o componente intraductal fosse menor que 25% do tumor. Para pacientes com carcinoma ductal *in situ* (CDIS) exclusivamente, as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sugeriram uma margem >2 mm (58). É importante contextualizar que a utilização de diferentes definições de margem livre, influenciam diretamente na taxa de reoperação, incluindo essa diferença entre carcinoma invasor e CDIS. Quando uma distância maior é exigida entre o tumor e a margem sadia para ser considerada livre, maior a chance de interferir na necessidade de uma nova cirurgia, interferido nas taxas de verdadeiro-positivo, verdadeiro-negativo, falso-positivo e falso-negativo, e por consequência na acurácia da técnica. Nossos dados corroboram com essa hipótese, ao observar uma melhora da sensibilidade (91%) e da acurácia (0,98) na análise que agrupou apenas estudos que definiram margem livre como “tumor não toca tinta”. Kim *et al.*, por exemplo, mostraram aumento da taxa de acerto do exame de congelação de 89,6% para 100%, ao considerar a margem livre como “tumor não toca a tinta” ao invés de 1 mm (14).

Alguns estudos selecionados na metanálise não reoperaram as margens comprometidas finais na parafina, decorrentes de falsos negativos do exame de congelação. Essa variabilidade na interpretação dos resultados pelos responsáveis pode ter interferido na taxa de reoperação. Ikeda *et al.* (1997) optaram por complementar o tratamento com radioterapia ao invés de nova cirurgia para 1 caso falso-negativo se baseando numa discussão conjunta entre paciente e médico(44). Kim *et al.* definiram margem positiva como > 1 mm, porém não reoperaram 2 casos falsos negativos porque as células neoplásicas não estavam tocando a tinta da margem, apesar terem menos de 1 mm de margem livre(14). Apenas um paciente com resultado falso-negativo no estudo

de Noguchi *et al.* recusou uma segunda operação porque o comprometimento da margem histologicamente era mínimo (53). Osako *et al.* (2015) não reoperaram 59 de 60 falso-negativos porque também consideraram a doença residual mínima (46).

É conhecido que a taxa de recorrência local para cirurgia conservadora de mama é em torno de 4,2%. Essa revisão, apresentou taxas de recorrência local que variaram de 0 a 7,5% em intervalo de seguimento de 12 a 62 meses, para os estudos que consideraram esse desfecho num cenário em que as pacientes foram submetidas a congelação intraoperatória das margens (59).

Os dados do SEER 2011-2017 apresentam uma taxa de sobrevida livre de doença para o câncer de mama, em torno de 90,3%. Quando a doença está restrita a mama (Tis/T1/T2 N0), essa sobrevida aumenta para 99%(60). Nossos dados de sobrevida livre de doença nesse contexto de pacientes submetidas a congelação intraoperatória corroboram com as estatísticas gerais. Barros *et al* mostraram um melhor prognóstico para as pacientes com a utilização do exame de congelação, ao demonstrar uma diferença estatística na sobrevida livre de recorrência e livre de metástase(61).

Alguns pontos positivos do método podem ser considerados na utilização da congelação intraoperatória das margens na neoplasia maligna da mama como a redução da taxa de reoperação, o que conseqüentemente reduz a ansiedade da paciente, evita atrasos na adjuvância e diminui custos de internações adicionais, além de conferir melhor resultado estético realizando única cirurgia, tendo assim efeito positivo acerca de melhor qualidade de vida. Na prática clínica, evitar a readmissão e reoperação diminuiria os custos hospitalares.

Essa metanálise é nova no sentido de que foi incluída a avaliação da qualidade metodológica dos estudos usando o QUADAS-2, associando o exame de congelação à cirurgia conservadora da mama e às taxas de reoperação. Outro ponto importante desse estudo é que foram seguidas as recomendações da *Cochrane Handbook* para revisões sistemáticas de acurácia de teste diagnóstico. O tópico desse trabalho já foi analisado em uma metanálise publicada em 2017, que avaliou diferentes técnicas de exames intraoperatórios das margens e incluiu 9 estudos exclusivos de congelação. A sensibilidade encontrada para congelação foi de 86% e a especificidade de 91% com 97% de heterogeneidade para essa técnica(32). Nossa amostra, que é 50% maior (n = 4.293 exames), apresentou sensibilidade ligeiramente inferior (81%), com especificidade maior da congelação (97%), mas ainda com alto risco de inconsistência ($I^2 = 90,8\%$). Essa diferença pode ser explicada também pelo tipo e grau de complexidade do hospital em que o exame é realizado. Centros terciários possivelmente apresentarão menores taxas de falsos positivos e negativos devido a maior experiência de patologistas e cirurgiões.

Os principais pontos negativos da utilização da congelação estão relacionados às dificuldades técnicas do método, a disponibilidade de patologista na sala cirúrgica, aumento de custos e tempo adicional.

As limitações dessa metanálise são intrínsecas à qualidade dos estudos incluídos devido à heterogeneidade dos dados disponíveis, como por exemplo a definição de margens livres, a ausência de dados estratificados por tipo histológico, a falta de informação sobre quimioterapia neoadjuvante e a falta de resposta dos autores sobre detalhes dos resultados para cálculo da nossa metanálise. Outro ponto negativo foi a ausência de estratificação de dados para

diferentes tipos histológicos no mesmo estudo. Não foi possível realizar uma análise de sensibilidade para carcinoma invasor separadamente do *in situ*, bem como para os diferentes tipos de invasor. Mesmo os estudos que incluíram ambas as neoplasias, nenhum apresentou a acurácia separadamente. Cabioglu *et al.* (2007) tiveram taxas de reoperação entre CDIS duas vezes mais altas (14%) quando comparadas com CI (7%) (62).

Nenhuma resposta dos autores foi recebida ao tentar contato por e-mail para obtenção de determinadas informações estratificadas de acurácia, como verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo. Portanto, 5 estudos foram classificados como “aguardando classificação” devido à impossibilidade de extração de dados.

No futuro, poderão aplicar os achados dessa metanálise como os parâmetros necessários ao desenvolvimento de um modelo de Markov para avaliar se a implementação da análise de congelação intraoperatória no sistema público de saúde brasileiro pode ser uma intervenção com bom custo-efetividade. Como estudos de diferentes países foram incluídos, este modelo poderia ser facilmente adaptado a outros ambientes, privados ou públicos, em diferentes países, melhorando a prestação de cuidados a saúde com custos adequados.



Conclusões

7 Conclusões

A congelação de margens é um exame confiável para avaliação intraoperatória em cirurgia conservadora da mama e apresenta alta acurácia, sensibilidade e especificidade.

O resultado positivo permite a ampliação das margens no próprio ato cirúrgico e diminui a taxa de reoperação.



Anexo

8 Anexo

Anexo A - Registro na Plataforma Brasil



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP
PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa:			
A avaliação intraoperatória das margens cirúrgicas no tratamento do câncer de mama podem otimizar os custos de re-internação?			
Informações Preliminares			
Responsável Principal			
CPF/Documento: 009.057.064-20	Nome: Bruna Salani Mota		
Telefone: 1197675020	E-mail: brunasalani@hotmail.com		
Instituição Proponente			
CNPJ: 56.577.059/0006-06	Nome da Instituição: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA		
É um estudo internacional? Não			
■ Assistentes			
CPF/Documento	Nome		
330.798.988-00	MILA TREMENTOSA GARCIA		
■ Equipe de Pesquisa			
CPF/Documento	Nome		
220.475.298-32	Fernando Nalesso Aguiar		
826.230.828-04	Edmund Chada Baracat		
785.400.468-49	José Roberto Filassi		
Área de Estudo			
Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)			
• Grande Área 4. Ciências da Saúde			
Propósito Principal do Estudo (OMS)			
• Clínico			
Título Público da Pesquisa: A avaliação intraoperatória das margens cirúrgicas no tratamento do câncer de mama podem otimizar os custos de re-internação?			
Contato Público			
CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
009.057.064-20	Bruna Salani Mota	1197675020	brunasalani@hotmail.com
Contato Científico: José Roberto Filassi			



Referências

9 Referências

1. 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. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Oct 17 [cited 2018 Feb 14];347(16):1233–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393820>
2. 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. *N Engl J Med*. 1995 Apr 6;332(14):907–11.
3. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* [Internet]. 2003 Aug 15 [cited 2020 Jan 6];98(4):697–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12910512>
4. 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* [Internet]. 2002 Oct 17 [cited 2018 Feb 14];347(16):1227–32.

- Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa020989>
5. Wright MJ, Park J, Fey J V, Park A, O'Neill A, Tan LK, et al.
Perpendicular inked versus tangential shaved margins in breast-conserving surgery: does the method matter? *J Am Coll Surg* [Internet]. 2007 Apr [cited 2020 Jan 6];204(4):541–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382212>
 6. Gage I, 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* [Internet]. 1996 Nov 1 [cited 2020 Jan 6];78(9):1921–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909312>
 7. 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. Vol. 100, *Cancer*. 2004. p. 1823–32.
 8. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer J Sci Am* [Internet]. 2000 [cited 2020 Jan 6];6(1):28–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10696736>
 9. 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(6):1746–51.

10. Smitt MC, Nowels 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* [Internet]. 1995 Jul 15 [cited 2020 Jan 6];76(2):259–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625101>
11. Weng EY, Juillard GJ, Parker RG, Chang HR, Gornbein JA. Outcomes and factors impacting local recurrence of ductal carcinoma in situ. *Cancer* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2020 Jan 6];88(7):1643–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738223>
12. Taghian A, Mohiuddin M, Jagsi R, Goldberg S, Ceilley E, Powell S. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey. *Ann Surg* [Internet]. 2005 Apr [cited 2020 Jan 6];241(4):629–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798465>
13. Anila KR, Chandramohan K, Mathews A, Somanathan T, Jayasree K. Role of frozen section in the intra-operative margin assessment during breast conserving surgery. *Indian J Cancer*. 2016 Apr 1;53(2):235–8.
14. Kim MJ, Kim CS, Park YS, Choi EH, Han KD. The efficacy of intraoperative frozen section analysis during breast-conserving surgery for patients with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2016 Dec 8;10:205–10.
15. Tan MP, Sitoh NY, Sim AS. The Value of Intraoperative Frozen Section Analysis for Margin Status in Breast Conservation Surgery in a

- Nontertiary Institution. *Int J Breast Cancer*. 2014;2014:1–7.
16. Akram M, Siddiqui SA. Breast cancer management: Past, present and evolving. In: *Indian Journal of Cancer* [Internet]. *Indian J Cancer*; 2012 [cited 2021 Feb 10]. p. 277–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238144/>
 17. WHO | Breast cancer: prevention and control. WHO [Internet]. 2016 [cited 2021 Feb 10]; Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
 18. Ellis H. Management of breast cancer 50 years ago. *Br J Hosp Med (Lond)* [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2021 Feb 10];81(3):1–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32239991/>
 19. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *N Engl J Med* [Internet]. 1981 Jul 2 [cited 2021 Feb 10];305(1):6–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7015141/>
 20. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy with or without Radiation in the Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 1985 Mar 14 [cited 2021 Feb 10];312(11):665–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3883167/>
 21. Veiga DF, Campos FSM, Ribeiro LM, Archangelo Junior I, Veiga Filho J,

- Juliano Y, et al. Mastectomy versus conservative surgical treatment: The impact on the quality of life of women with breast cancer. *Rev Bras Saude Matern Infant* [Internet]. 2010 [cited 2021 Feb 10];10(1):51–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292010000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
22. Tiezzi DG. Cirurgia conservadora no câncer de mama. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2007;29(8):428–34.
23. Benjamin MA, Sinnott C, Bawa S, Kaufman DI, Guarino K, Addona T. Re-excision Rate after Partial Mastectomy in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery: A Single-Institutional Experience and Review of the Literature. *Ann Plast Surg*. 2019;82(4S Suppl 3):S170–2.
24. Palit TK, Miltenburg DM, Brunicardi FC. Cost analysis of breast conservation surgery compared with modified radical mastectomy with and without reconstruction. *Am J Surg* [Internet]. 2000 [cited 2021 Feb 10];179(6):441–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11004327/>
25. Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhuydy JM. Original article: Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Ann Oncol* [Internet]. 1991;2(5):347–54. Available from: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a057953>
26. Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR, Carlson RW. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. [Internet]. Vol. 5, *Clinical*

- breast cancer. *Clin Breast Cancer*; 2005 [cited 2021 Feb 10]. p. 425–38.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15748463/>
27. Houssami N, Macaskill P, Luke Marinovich M, Morrow M. 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 Mar;21(3):717–30.
28. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Nov 20 [cited 2021 Feb 10];34(33):4040–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528719/>
29. Reyna C, DeSnyder SM. Intraoperative Margin Assessment in Breast Cancer Management [Internet]. Vol. 27, *Surgical Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018 [cited 2021 Feb 10]. p. 155–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132558/>
30. Nunez A, Jones V, Schulz-Costello K, Schmolze D. Accuracy of gross intraoperative margin assessment for breast cancer: experience since the SSO-ASTRO margin consensus guidelines. Vol. 10, *Scientific Reports*. 2020.
31. Britton PD, Sonoda LI, Yamamoto AK, Koo B, Soh E, Goud A. Breast surgical specimen radiographs: How reliable are they? *Eur J Radiol*

- [Internet]. 2011 Aug [cited 2021 Feb 10];79(2):245–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303687/>
32. St John ER, Al-Khudairi R, Ashrafian H, Athanasiou T, Takats Z, Hadjiminis DJ, et al. Diagnostic accuracy of intraoperative techniques for margin assessment in breast cancer surgery a meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;265(2):300–10.
33. Esbona K, Li Z, Wilke LG. Intraoperative Imprint Cytology and Frozen Section Pathology for Margin Assessment in Breast Conservation Surgery: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012 Oct 31 [cited 2018 Feb 14];19(10):3236–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847119>
34. Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavris K, Li F, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Aug 6 [cited 2021 Feb 10];373(6):503–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028131/>
35. Deeks JJ, Bossuyt PM GC. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0* [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: <http://srdta.cochrane.org>
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 151, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2009. p. 264–9.
37. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma

- JB, et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Vol. 155, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2011. p. 529–36.
38. RevMan 5 download | Cochrane Training [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>
39. Stata: Software for Statistics and Data Science [Internet]. [cited 2021 Mar 8]. Available from: <https://www.stata.com/>
40. Kikuyama M, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Kinoshita T, Ogawa T, Seto Y, et al. Utility of intraoperative frozen section examinations of surgical margins: Implication of margin-exposed tumor component features on further surgical treatment. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(1):19–25.
41. Rusby JE, Paramanathan N, Laws SAM, Rainsbury RM. Immediate latissimus dorsi miniflap volume replacement for partial mastectomy: use of intra-operative frozen sections to confirm negative margins. *Am J Surg*. 2008;196(4):512–8.
42. Weber WP, Engelberger S, Viehl CT, Zanetti-Dallenbach R, Kuster S, Dirnhofer S, et al. Accuracy of frozen section analysis versus specimen radiography during breast-conserving surgery for nonpalpable lesions. *World J Surg* [Internet]. 2008 Dec [cited 2020 Jan 6];32(12):2599–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836763>
43. Dener C, Inan A, Sen M, Demirci S. Intraoperative frozen section for margin assessment in breast conserving surgery. *Scand J Surg*.

- 2009;98(1):34–40.
44. Ikeda T, Enomoto K, Wada K, Takeshima K, Yoneyama K, Furukawa J, et al. Frozen-Section-Guided Breast-Conserving Surgery: Implications of Diagnosis by Frozen Section as a Guide to Determining the Extent of Resection. Vol. 27, *Surg Today Jpn J Surg*. Springer-Verlag; 1997.
 45. Olson TP, Harter J, Muñoz A, Mahvi DM, Breslin TM. Frozen section analysis for intraoperative margin assessment during breast-conserving surgery results in low rates of re-excision and local recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2007 Oct;14(10):2953–60.
 46. Osako T, Nishimura R, Nishiyama Y, Okumura Y, Tashima R, Nakano M, et al. Efficacy of intraoperative entire-circumferential frozen section analysis of lumpectomy margins during breast-conserving surgery for breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015 Dec 1;20(6):1093–101.
 47. Pinotti JA, Carvalho FM. Intraoperative pathological monitorization of surgical margins: A method to reduce recurrences after conservative treatment for breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2020 Mar 27];23(1):11–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11876384>
 48. Riedl O, Fitzal F, Mader N, Dubsy P, Rudas M, Mittlboeck M, et al. Intraoperative frozen section analysis for breast-conserving therapy in 1016 patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2018 Feb 14];35(3):264–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706785>

49. Caruso F, Ferrara M, Castiglione G, Cannata I, Marziani A, Polino C, et al. Therapeutic mammoplasties: Full local control of breast cancer in one surgical stage with frozen section. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2011;37(10):871–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2011.07.002>
50. Cendán JC, Coco D, Copeland EM. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of breast cancer lumpectomy-bed margins. *J Am Coll Surg*. 2005 Aug;201(2):194–8.
51. Jorns JM, Daignault S, Sabel MS, Wu AJ. Is intraoperative frozen section analysis of Reexcision specimens of value in preventing Reoperation in breast-conserving therapy? *Am J Clin Pathol*. 2014;142(5):601–8.
52. Ko SS, Chun YK, Kang SS, Hur MH. The usefulness of intraoperative circumferential frozen-section analysis of lumpectomy margins in breast-conserving surgery. *J Breast Cancer*. 2017 Jun 1;20(2):176–82.
53. Noguchi M, Minami M, Earashi M, Taniya T, Miyazaki I, Mizukami Y, et al. Intraoperative histologic assessment of surgical margins and lymph node metastasis in breast-conserving surgery. *J Surg Oncol*. 1995;60(3):185–90.
54. Nowikiewicz T, Śrutek E, Głowacka-Mrotek I, Tarkowska M, Żyromska A, 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. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1):1–8.

55. 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.
56. Borges LSR. Diagnostic Accuracy Measures in Cardiovascular Research. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;
57. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2020 Jan 26];88(3):553–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521674>
58. Lurie RH, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Version 3.2020 Breast Cancer. 2020;
59. Samson K. Post-Lumpectomy Recurrence Rates Down Sharply With Treatment Advances. *Oncol Times*. 2018 Jul;40(13):50.
60. Female Breast Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2021 May 31]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
61. Barros ACS, Pinotti M, Teixeira LC, Ricci MD, Pinotti JA. Outcome analysis of patients with early infiltrating breast carcinoma treated by surgery with intraoperative evaluation of surgical margins. *Tumori* [Internet]. [cited 2018 Feb 14];90(6):592–5. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15762362>

62. Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA, Kuerer HM, Babiera G V., Singletary SE, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007 Apr;14(4):1458–71.