

“Diagnóstico do exame por congelamento em patologia cirúrgica: Análise de 1532 casos”

“Evaluation frozen section analysis in surgical pathology: A survey of 1532 cases”

SANDRA REGINA MORINI ¹, GERALDO SANTIAGO HIDALGO ²,
ADHEMAR LONGATTO FILHO ³, MARINA SUHEKO OYAFUSO ²

Unitermos: Congelamento, Parafina, Diagnóstico Morfológico

Key Words: Frozen sections, Paraffin sections, Morphological Diagnosis

Resumo: Foram avaliados 1532 casos de espécimes submetidos a exame por congelamento durante ato cirúrgico, no ano de 1989, realizados pelo Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente.

Os diagnósticos dos exames por congelamento foram comparados com os encontrados pelo exame de parafina e revelaram índices de especificidade de 98,3%, sensibilidade de 96,5%, eficiência de 97,4% valor preditivo positivo de 98% e valor preditivo negativo de 96,9%, que são semelhantes aos encontrados na literatura.

Introdução

A importância do exame por congelamento na rotina médica traduz-se na necessidade do cirurgião em realizar, mediante o diagnóstico anatomopatológico, uma conduta terapêutica apropriada ⁽¹⁾.

A história do exame de tecidos por congelamento tem seu primórdio no início do século XX com o relato de Louis B. Wilson do “staff” da famosa Clínica Mayo que, em 1905, publicou sua metodologia de cortes congelados corados por azul de metileno durante atos cirúrgicos. Esse procedimento, de reconhecido valor na rotina médico-cirúrgica, completa 86 anos de contínuo uso laboratorial e, a despeito de pequenos avanços técnicos, permaneceu o mesmo desde sua origem ⁽²⁾.

Devido ao seu aspecto emergencial, o diagnóstico de cortes por congelamento deve ser rápido e preciso, evitando-se repetições de cortes ou de áreas menos significativas da lesão, ou mesmo de se ter de aguardar o laudo em parafina para uma conduta mais radical, evitando que o paciente sofra outra intervenção cirúrgica, expondo-se a novos riscos e o cirurgião a novos desafios.

A capacidade profissional do patologista é exigida ao máximo nos diagnósticos por congelamento, uma vez que seu erro pode postergar a resolução de um tratamento ou levar a uma conduta agressiva em casos de lesão benigna. Para lograr êxito, o controle de qualidade do patologista nesta atividade deve ser o mais rigoroso possível, a fim de se evitar erros de interpretação. Fechner ⁽⁴⁾ destaca a alta acuidade de exame por congelamento que tem oscilado entre 94 e 98%.

Uma das formas de se averiguar a eficiência diagnóstica do exame por congelamento e se aprimorar a qualidade dos diagnósticos, tem sido o confronto dos achados dos cortes congelados e os de parafina ^(3-11, 14, 15, 17); e os projetos que envolvem discussão diagnóstica interobservadores, a fim de se estabelecer as concordâncias e, sobretudo, as discrepâncias entre os critérios de diferentes patologistas ⁽⁷⁾.

O presente trabalho tem como objetivo analisar, retrospectivamente, as concordâncias e discordâncias entre os

Trabalho realizado no Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente e Instituto Adolfo Lutz (São Paulo-Brasil).

- 1 Médica Residente do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo
- 2 Patologista Titular do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo
- 3 Pesquisador Científico II da Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz

laudos de congelação e parafina do ano de 1989, a fim de estabelecermos, em nosso meio, parâmetros para avaliação da acuidade do método.

Material e Método

Estudo retrospectivo de exames de congelação efetuados pelo Departamento de Anatomia Patologia do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente foi realizado no ano de 1989, de janeiro a dezembro, inclusive; todos os casos levantados foram comparados com seus respectivos achados em exame de parafina, a fim de observar as concordâncias e discordâncias de ambos os métodos.

Os diagnósticos de parafina foram tomados como padrão da análise; desta forma, pode-se investigar a ocorrência de casos verdadeiros positivos e negativos, e falsos positivos e negativos considerando-se, nesses parâmetros, subsídios morfológicos para se confirmar ou excluir caracteres de malignidade das amostras examinadas. Uma vez discriminados, esses valores permitiram a análise dos índices de especificidade, sensibilidade, eficiência e valores preditivos (positivos e negativos) das congelações em relação ao material incluído em parafina. Tais como índice foram obtidos através das fórmulas que se seguem (5):

$$\text{Especificidade: } \frac{\text{Verdadeiros Negativos (VN)}}{\text{VN} + \text{Falsos Positivos (FP)}} \times 100\%$$

$$\text{Sensibilidade: } \frac{\text{Verdadeiros Positivos (VP)}}{\text{VP} + \text{Falsos Negativos (FN)}} \times 100\%$$

$$\text{Eficiência: } \frac{\text{VP} + \text{VN}}{\text{VP} + \text{VN} + \text{FP} + \text{FN}} \times 100\%$$

$$\text{Valor Preditivo (+): } \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FP}} \times 100\%$$

$$\text{Valor Preditivo (-): } \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FN}} \times 100\%$$

Do método de congelação

O material enviado para congelação é processado a fresco, sem quaisquer tipos de fixação prévia. Após avaliação macroscópica do fragmento, o patologista separa a amostra adequada para congelação no criostato, a uma temperatura de -21 a -25 graus Celsius.

De 1 a 3 minutos o espécime estará em condições ideais para ser processado no micrótomo, onde serão feitos cortes finos de aproximadamente 6 micra; após essa passagem, os cortes são delicadamente posicionados em lâminas de vidro e corados pelo método da Hematoxilina-Eosina ultrarápida:

- a) Hematoxilina - 15" a 30"
- b) Hidratação - 30"
- c) Eosina - 15"
- d) Álcool absoluto - 3 imersões consecutivas de 15" cada
- e) Xilol - 3 imersões consecutivas de 15" cada
- f) Montagem com lamínula
- g) Exame microscópico

Do método à parafina

A amostra da congelação e o restante do espécime cirúrgico são fixados em solução de formol diluído a 10% e enviados para processamento em parafina, que segue padrões consagrados de uso rotineiro, e são igualmente corados pelo método da Hematoxilina-Eosina.

Resultados

Um total de 1532 casos de congelação foram analisados. Destes, 77 (5,0%) referiam-se a casos onde não foi possível ao patologista fazer o diagnóstico pelo método de congelação, tendo sido emitido parecer de "aguardar parafina", ou seja, esperar o resultado do exame de parafina para se conhecer o diagnóstico definitivo.

Dos pacientes submetidos a exame, 989 (64,6%) eram mulheres e 543 (25,4%) homens. A maioria dos pacientes eram da quarta (22,33%), quinta (21,6%) e sexta (19,2%) décadas.

Os serviços que mais solicitaram exames de congelação foram os departamentos de Mastologia (24,2%) e Cabeça e Pescoço (23,1%).

Por analogia, a porção topográfica mais examinada foi a mama (28,92%), seguida de linfonodos (12,28%) e partes moles (11,17%).

A tabela I mostra a frequência dos diagnósticos de congelação, agrupados em benignos e malignos e "aguardar parafina".

DIAGNÓSTICO	N	(%)
Benigno	790	(51,6)
Maligno	665	(43,4)
"Aguardar Parafina"	77	(5,0)
TOTAL	1532	(100,0)

A tabela II apresenta a frequência dos diagnósticos em material de parafina, agrupados em benignos, malignos e lesões "borderline".

A tabela III apresenta o cruzamento dos diagnósticos de congelação e parafina, identificando os casos quanto a serem verdadeiros ou falsos negativos e positivos para

Tabela 2

Frequência dos diagnósticos de parafina agrupados em benignos, malignos e lesões "borderline"

DIAGNÓSTICO	N	(%)
Benigno	820	(53,5)
Maligno	705	(46,0)
"Borderline"	7	(0,5)
TOTAL	1532	(100,0)

Tabela 3

Relação dos diagnósticos de congelação versus parafina em 1455 casos, de acordo com as características morfológicas da amostra, se benignos ou malignos e identificação dos casos verdadeiros e falsos positivos e negativos para malignidade

DIAGNÓSTICO CONGELAÇÃO	DIAGNÓSTICO PARAFINA	
	Benigno	Maligno
Benigno	(VN) 766 (52,65)	(FN) 24 (1,65)
Maligno	(FP) 13 (0,89)	(VP) 652 (44,81)

(VN) Verdadeiros - Negativos
 (VP) Verdadeiros - Positivos
 (FN) Falsos - Negativos
 (FP) Falsos - Positivos

malignidade. Os casos de "aguardar parafina" (n=77) foram excluídos desses índices.

A frequência topográfica dos "aguardar parafina" motrou maior incidência de casos de partes moles (18,19%), seguidas por um homogêneo representado por mama,

linfonodos e cavidade abdominal, todos com o mesmo índice (10,39%).

O estudo em parafina, dos 77 casos "aguardar parafina" revelou 41 (53,2%) diagnósticos benignos, 35 (45,5%) malignos e 1 (1,3%) caso classificado como "borderline". A histogênese desses casos mostrou como mais frequentes os diagnósticos de carcinoma ductal infiltrante de mama (8,5%) e a avaliação estatística dos dados obtidos na tabela VI mostrou os seguintes índices:

Especificidade: $\frac{776}{776+13} \times 100\% = 98,3\%$

Sensibilidade: $\frac{652}{652+24} \times 100\% = 96,5\%$

Eficiência: $\frac{766+652}{766+652+24+13} \times 100\% = 97,4\%$

Valor Preditivo (+): $\frac{652}{652+13} \times 100\% = 98,0\%$

Valor Preditivo (-): $\frac{766}{766+24} \times 100\% = 96,9\%$

A tabela IV apresenta os resultados obtidos por diversos autores em relatos da literatura.

Topograficamente, os índices de falsos negativos foram mais frequentes nos espécimes oriundos das cavidades torácica (16,6%) e abdominal (12,5%), além de partes moles (12,5%). Já os casos falsos positivos foram mais frequentes em linfonodos (23%), além de cavidade abdominal e partes moles (ambos com 15,4%).

Tabela 4

Comparação dos índices diagnósticos de vários autores da literatura quanto a eficiência do exame de congelação.

Autor	Ano	Nº de Casos	Falso-Positivo		Falso-Negativo		"Aguardar Parafina"		Eficiência (%)
			N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Ackerman & Ramirez	(1959)	1269	4	0,31	22	1,73	10	0,80	98,0
Nakazawa e col.	(1968)	3000	8	0,26	35	1,16	37	1,24	98,4
Saltztein & Nahum	(1973)	2665	4	0,15	43	1,61	46	1,72	98,2
Holiday & Assor	(1974)	10000	15	0,15	88	0,88	50	0,50	98,9
Lessells & Simpson	(1976)	3556	6	0,17	22	0,62	7	0,10	97,4
Dankwa & Davies	(1985)	1000	0	0,00	13	1,30	13	1,30	98,4
Kaufman e col.	(1986)	526	1	0,19	15	2,85	7	1,20	97,1
Rogers e col.	(1987)	1414	5	0,35	16	1,13	53	3,70	98,4
Sawady e col.	(1988)	482	4	0,82	5	1,03	14	2,90	97,0
Presente Serie	(1991)	1532	13	0,89	24	1,65	77	5,00	97,4

A tabela V apresenta os índices de falsos negativos e positivo em relação à histogênese das neoplasias.

HISTOGÊNESE	FN		FP	
	Nº	(%)	Nº	(%)
Adenocarcinoma	12	50,00	-	-
Carcinoma Espinoelular	4	16,66	-	-
Carcinoma Indiferenciado	4	16,66	6	46,15
Carcinoma Ductal Infiltrante de Mama	2	8,34	-	-
Linfoma Maligno	1	4,17	-	-
Neoplasia Maligna	1	4,17	5	38,47
Sarcoma	-	-	2	15,38
TOTAL	24	100,00	13	100,00

FN - Falso Negativo FP - Falso Positivo

Discussão

O exame de congelação de material intra-operatório tem sido amplamente explorado por quase nove décadas, com intuito de se otimizar um procedimento cirúrgico e oferecer ao paciente tratamento adequado (2, 4, 8). Onde as perspectivas de se implantar serviços de telepatologia vem se tornando realidade (12, 16), a amplitude desse tipo de investigação pode atingir níveis muito além dos propostos pelos pioneiros relatos dessa técnica no início do século (2).

O presente trabalho investigou, retrospectivamente, 1532 casos no período de um ano (1989) pelo Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo, com o objetivo de avaliar a importância do exame de congelação em nosso meio, destacando os índices de acuidade do método em comparação aos preparados de parafina. Pelos resultados obtidos pudemos ratificar a confiança ressaltada por alguns relatos da literatura de diferentes décadas, em relação ao procedimento. A tabela IV exemplifica, numericamente, o aproveitamento da congelação; destaca, além da eficiência, as falhas cometidas; os chamados falsos resultados, sejam eles negativos ou positivos para malignidade.

Além de resultados coincidentes ou não com os achados de parafina, a congelação deve ser prognóstica, evitando-se, sempre que possível, postergar o diagnóstico definitivo que, com menor ou maior gravidade, concorre para a incidência de novos riscos para o paciente. Desta forma, é bem recebida a baixa frequência de relatos de "aguardar parafina" desde que evidente, acompanhados de aceitáveis índices de eficiência.

Em nosso estudo, esse índice foi de 5%, dentro dos padrões de muitos centros mundiais (2, 16).

As áreas topográficas que ofereceram maior número de espécimes para o exame de congelação foram mama, linfonodos (sobretudo de cabeça e pescoço) e partes moles. Esses dados são semelhantes aos encontrados por outros autores e revelam, de forma indireta, a grande incidência de tumores destas regiões (1, 3, 6, 8, 10 - 16).

A acuidade do método de congelação, discriminando-se os valores negativos e positivos para malignidade, confirmados ou não pelos cortes em parafina, também encontram, em nosso estudo, paralelos na literatura (1-3, 6-8, 10-16). Em relação aos resultados falsos negativos ou positivos, nossos dados (1,65% e 0,89%, respectivamente) são próximos aos relatados por DAHLIN (2) que, em editorial sobre os exames de congelação feitos na Clínica Mayo relata, como esperado, um índice de erros em torno de 1%.

Nosso índice de falsos negativos (1,65%) é semelhante ao relatado por ACKERMAN & RAMIREZ (1) e SALTZEIN & NAHUM (15) que tiveram 1,75% e 1,61, respectivamente. Para os demais autores consultados, esse índice variou de 0,62% (10) a 2,85% (8).

Os resultados falsos positivos que, conforme relato de HOLADAY & ASSOR (6) são mais importantes, tanto para o cirurgião como para o paciente, uma vez que podem determinar um procedimento inadequado são, em geral, produto de uma supervalorização da lesão analisada pelo patologista. Em nosso estudo, esse índice esteve dentro dos padrões aceitos por numerosas instituições: a mais próxima foi a relatada por SAWADY e col, (16) que obtiveram 0,82% contra 0,89% de nossa série. Para os demais autores esse índice variou de 0,15% (6, 15) a 0,35% (14). A excessão marcante ficou para a série analisada por DANKWA & DAVIES (3), onde o índice de falso-positivo foi zero.

Os casos de grande importância na rotina cirúrgica devido aos incômodos pertinentes à ação terapêutica postergada, são aqueles rotulados como de "aguardar parafina". Por problemas inerentes à amostragem e procedimentos técnicos inadequados do espécime, muitas vezes, o diagnóstico anatomopatológico não é possível durante o ato cirúrgico. Os dados relativos a este item mostraram, em nossa casuística, índices compatíveis com o esperado por muitos autores, como já citado anteriormente. Uma análise mais minuciosa, entretanto, permitiu-nos avaliar qualitativamente esses casos.

As regiões topográficas mais frequentes nos 77 (5%) casos de "aguardar parafina" foram partes moles (18,19%) e mama, cavidade oral e linfonodos (10,39%). Em relação aos diagnósticos desses casos incluídos em parafina, foram benignos 53,2%, malignos 45,5% e lesão tipo "borderline" 1,3%.

Quanto à histogênese desses casos, o mais frequente foi o diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama (6,5%), seguido de linfoma maligno não Hodgkin (5,2%). A maioria dos casos (31,2%) revelou ausência de neoplasia.

Em relação à literatura, a incidência de "aguardar parafina" oscilou de 0,1% (10) a 3,7% (14), embora DAHLIN (2) mostre como aceitável índices de até 10%.

Agradecimentos

À Eliana Grise Vieira, da seção de Arquivo do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo por sua colaboração no preparo dos protocolos. À Hirde Contesini, do Serviço de Arquivo Médico Estatístico do Hospital A.C. Camargo por seu auxílio no preenchimento de protocolos incompletos. Aos funcionários do Serviço de Fotografia do Hospital A.C. Camargo. À Valéria Lombardo, da Fundação Oncocentro de São Paulo pelo esmerado preparo do banco de dados e manuscritos.

Summary

We studied 1532 cases of intraoperative frozen sections performed during 1989, at the pathology Department of A.C. Camargo Hospital - Antonio Prudente Foundation, Frozen sections were compared to the paraffin sections and results obtained showed index of specificity 98,3%, sensibility 96,5%, efficiency 97,4% and positive 98% and negative 96,9% predictive values, which are similar to those found by various authors in literature.

Referências Bibliográficas

1. ACKERMAN, L.V. & RAMIREZ, G.A. - The indications for and limitations of frozen section diagnosis. *Br. J. Surg.* 46: 336-350, 1959.
2. DAHLIN, D.C. - Seventy-five years experience with frozen sections at the Mayo Clinic. *Mayo Clin. Proc.* 55: 721-723, 1980.
3. DANKWA, E.K. & DAVIES, J.D. - Frozen section diagnosis: an audit. *J. Clin. Pathol.* 38: 1235-1240, 1985.
4. FECHNER, R.E. - Frozen section (intraoperative consultation). *Human Pathol.* 19: 999-1000, 1988.
5. GALLEN, R.S. & GAMBINO, S.R. - Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnosis. New York, John Wiley, 1975.
6. HOLADAY, W.I. & ASSOR, D. - Ten thousand consecutive frozen sections: a retrospective study focusing on accuracy and quality control. *Am. J. Clin. Pathol.* 61: 769-777, 1974.
7. HOWANITZ, P.J.; HOFFMAN, G.G.; ZARBO, R.J. - The accuracy of frozen-section diagnosis in 34 hospitals. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 114: 355-359, 1990.
8. HAUFMAN, Z.; LEW, S.; GRIFFEL, B.; DINBAR, A. - Frozen section diagnosis in surgical pathology: a prospective analysis of 526 frozen section. *Cancer*, 57: 337-379, 1986.
9. KINDSCHL, G. W. - Frozen sections: their use and abuse. *JAMA*, 251: 2559-2560, 1984.
10. LESSELLS, A.M. & SIMPSON, J.G. - A retrospective analysis of the accuracy of immediate frozen section diagnosis in surgical pathology. *Br. J. Surg.* 63: 327-329, 1976.
11. NAKAZAWA, H.; ROSEN, P.; LANE, N.; LATTES, R. - Frozen section of experience in 3000 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 49: 41-51, 1968.
12. NESTOK, B.R. - The accuracy of frozen section diagnosis. *Arch. Pathol. Med.* 111: 897, 1987.
13. NORDRUM, I. tal. - Remote frozen section service: a telepathology project in northern Norway. *Hum. Pathol* 22: 514-518, 1991.
14. ROGERS, C.; KLATT, G.C.; CHANDRASOMA, P. - Accuracy of frozen section diagnosis in a teaching hospital. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 111: 514-517, 1987.
15. SALTZSTEIN, S.L. & NAHUM, A.M. - Frozen section diagnosis: accuracy and errors, use and abuses. *Laryngoscope*, 83: 1128-1143, 1973.
16. SAWADY, J.; BERNER, J.J.; SIEGLER, E.E. - Accuracy of and reasons for frozen sections: a correlative, retrospective study. *Hum. Pathol.* 19: 1019-1023, 1988.
17. WEINSTEIN, R.S. - Telepathology comes of age in Norway. *Hum. Pathol.* 22: 511-513, 1991.
18. WINSHIP, T. & ROSVOLL, R.V. - Frozen sections: an evaluation of 1810 cases. *Surgery*, 45: 462-466, 1959.