

Instituto Nacional de Câncer

Divisão de Patologia

**CITOPATOLOGIA
INTRAOPERATÓRIA!**

Aplicada ao exame por congelação

Marilene Filgueira do Nascimento

Rio de Janeiro, 14 de setembro de 2011

Citopatologia Intraoperatória

É um recurso diagnóstico usado por diversos serviços do mundo inteiro, podendo ser aplicado isoladamente ou como auxiliar ao exame por congelação durante o ato cirúrgico.

SUEN,1978; LEE,1980; SHIDHAM,1983; SILVERMAN, 1989; FIRLIK,1999; SHIDHAM, 2000.

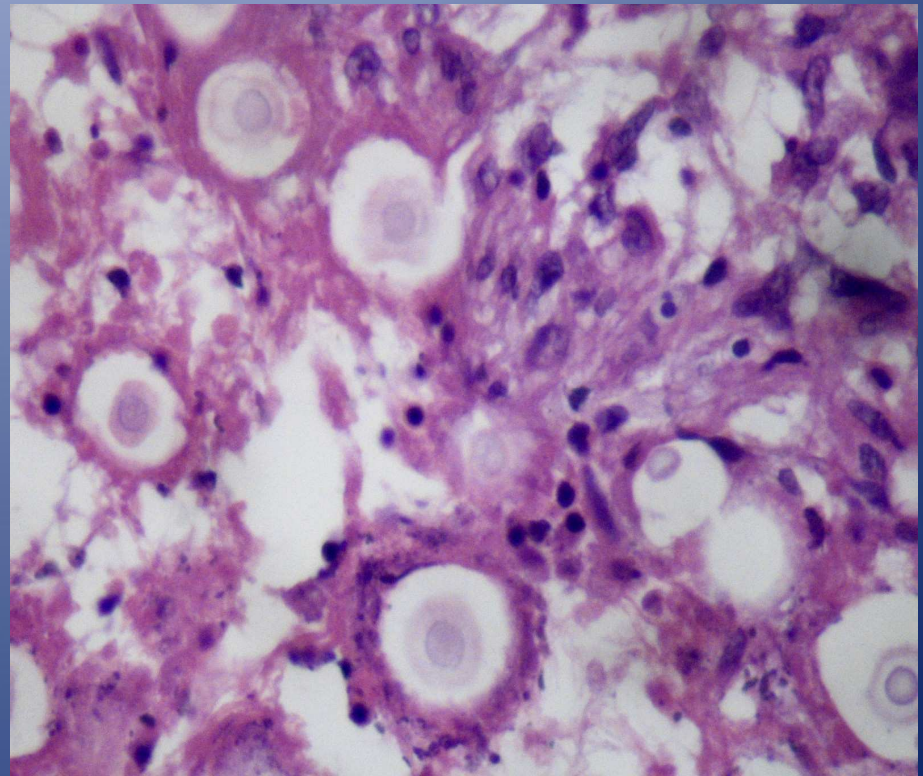
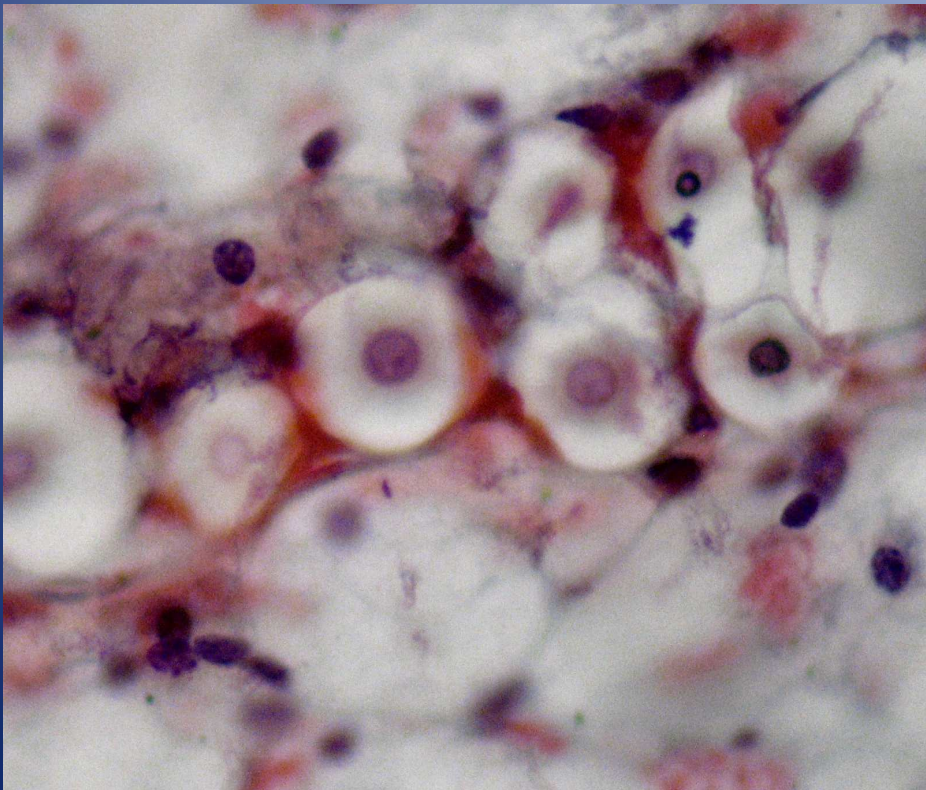
Consulta Intraoperatória

- Exame por Congelação
- Citopatologia Intraoperatória



- Exame Macroscópico

- Quando usada criteriosamente, a Citopatologia Intraoperatória é tão eficiente quanto os cortes por congelação.



Em 1959...



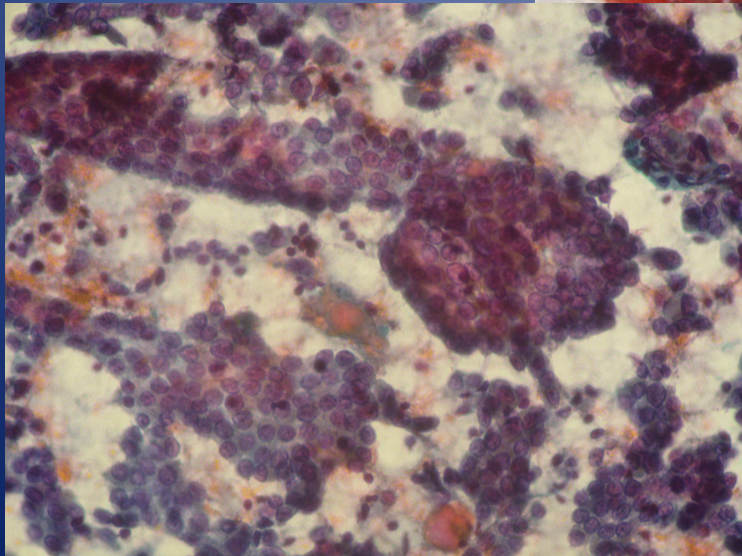
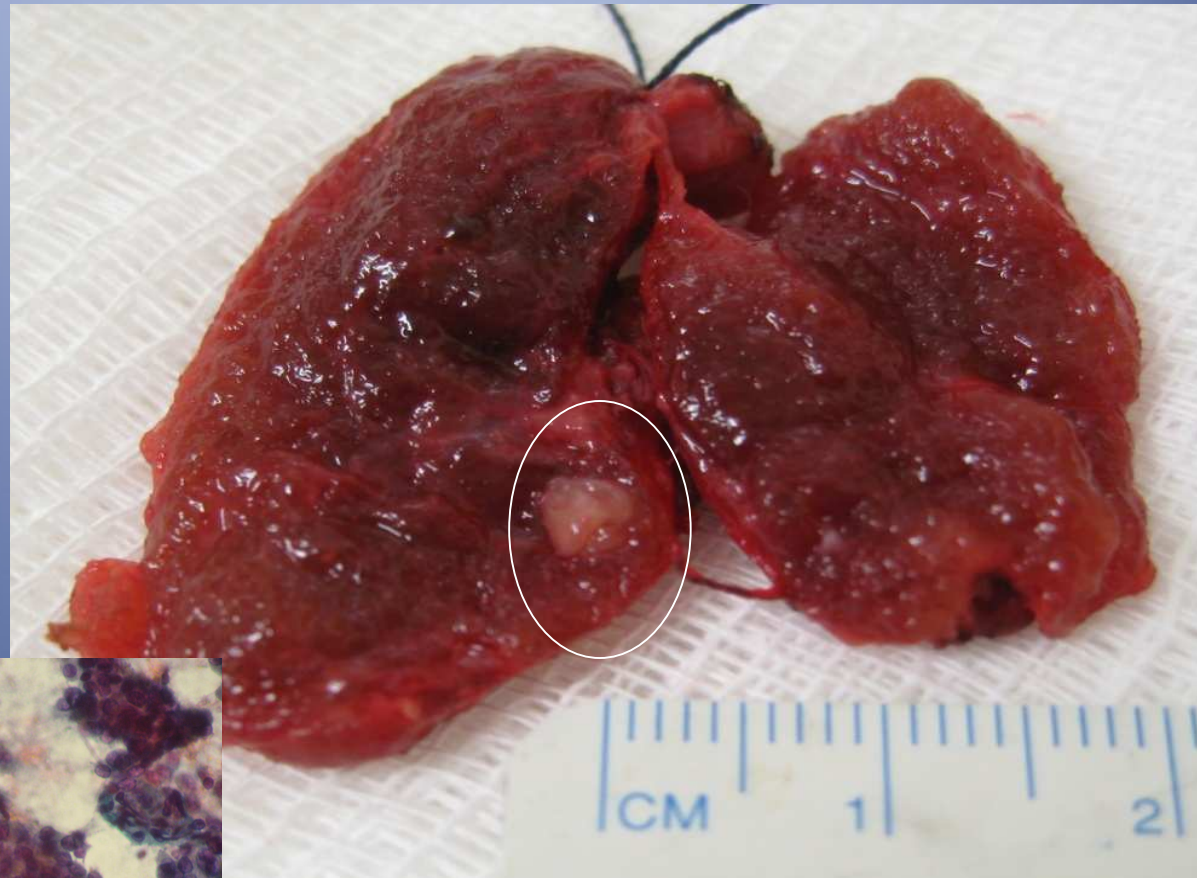
Lauren Vedder Ackerman
(1905-1993)

“Há somente um propósito nos cortes de congelação: o de tomar uma decisão terapêutica”.

E hoje por que realizar uma consulta intraoperatória?

The History of American Surgical Pathology, ROSAI J, 1997.

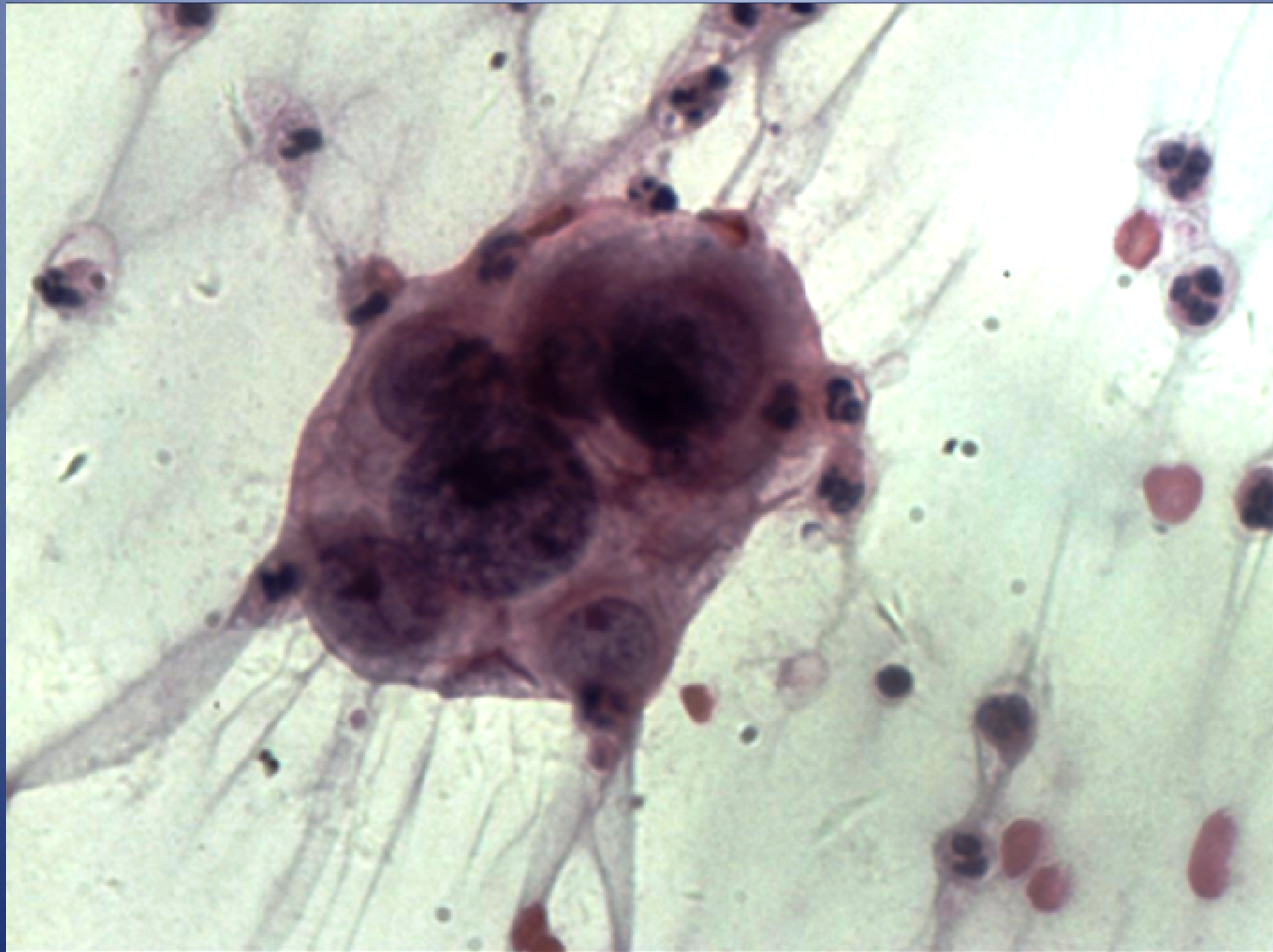
HOJE...



... o diagnóstico

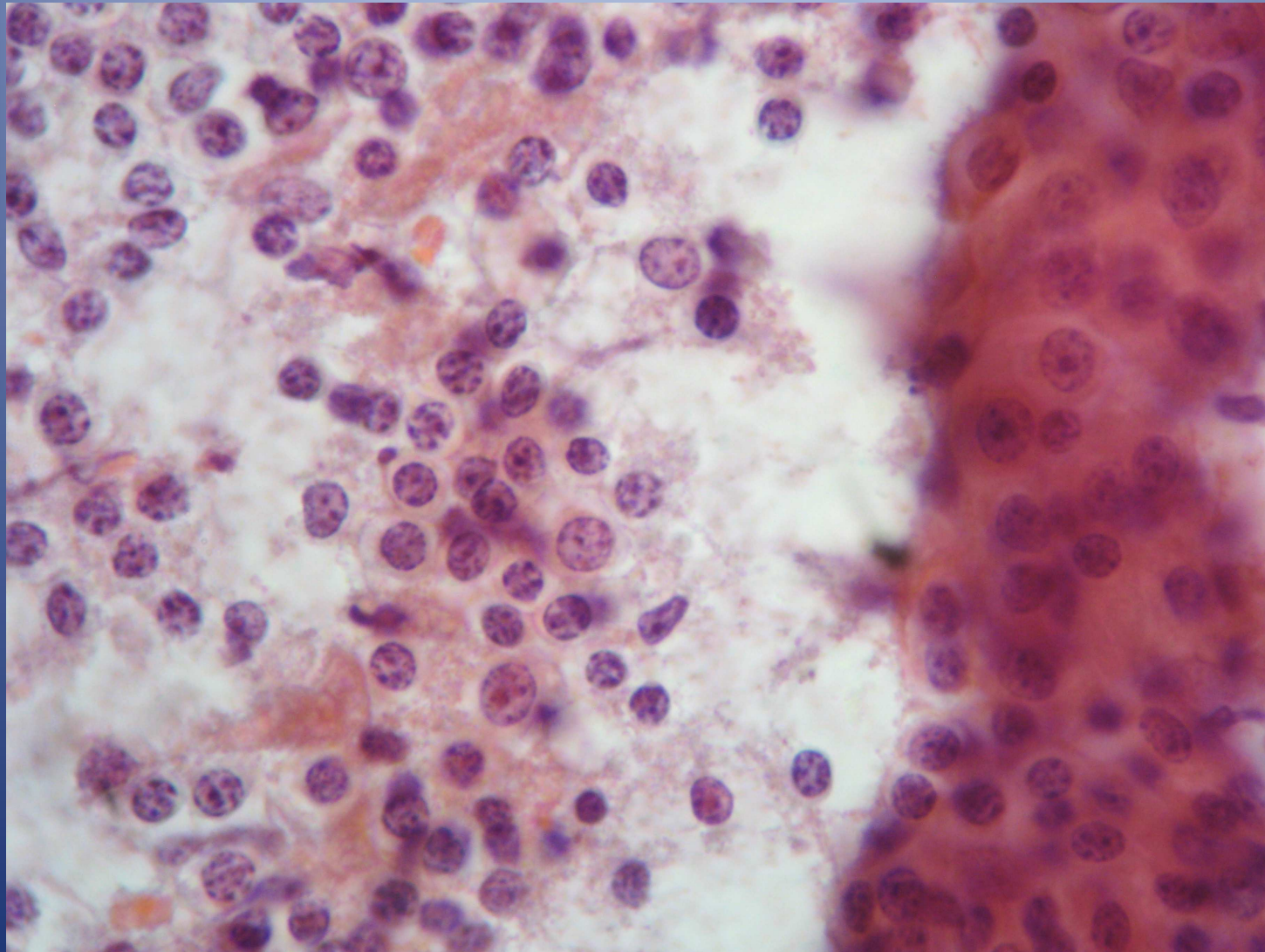
ACS, G.; BALOCH, Z.W.; LIVOLSI, V.A. 2002.

...a extensão da doença



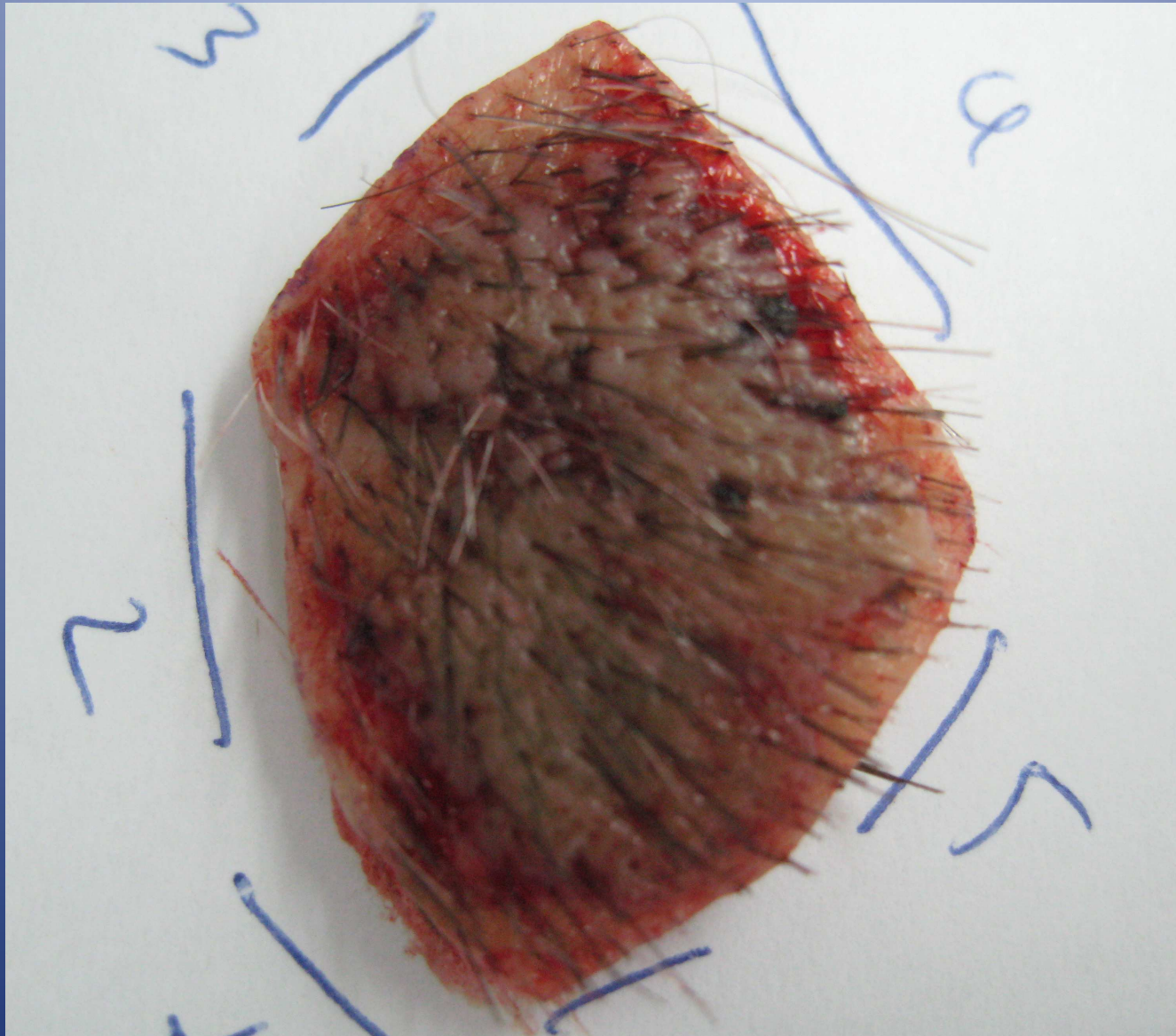
ACS, G.; BALOCH, Z.W.; LIVOLSI, V.A. 2002.

...um “achado”

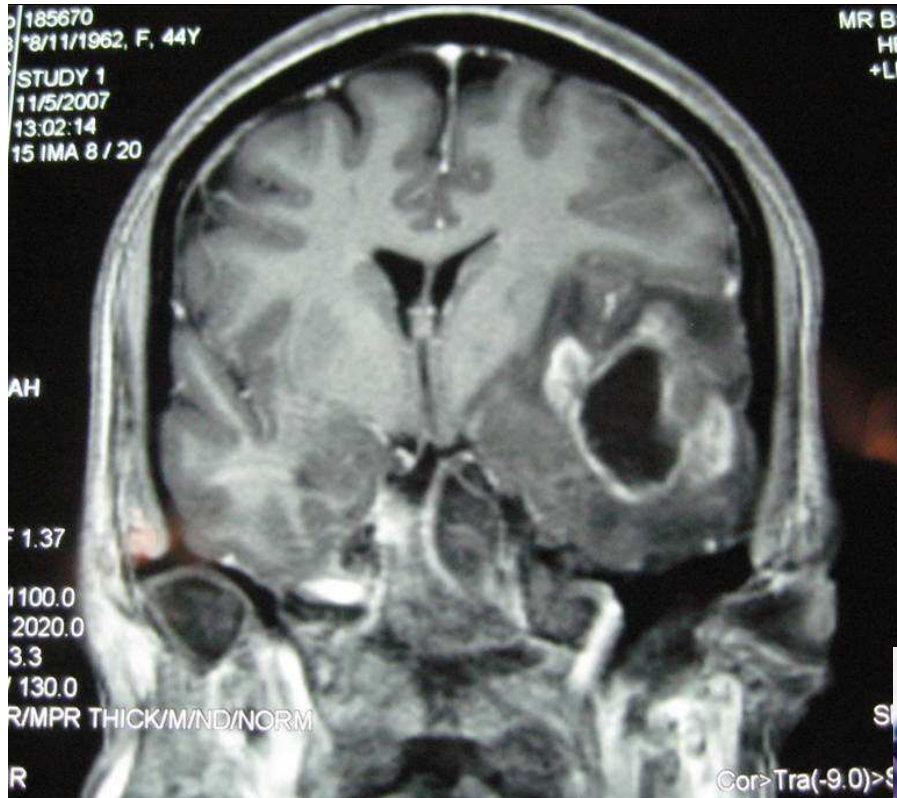


ACS, G.; BALOCH, Z.W.; LIVOLSI, V.A. 2002.

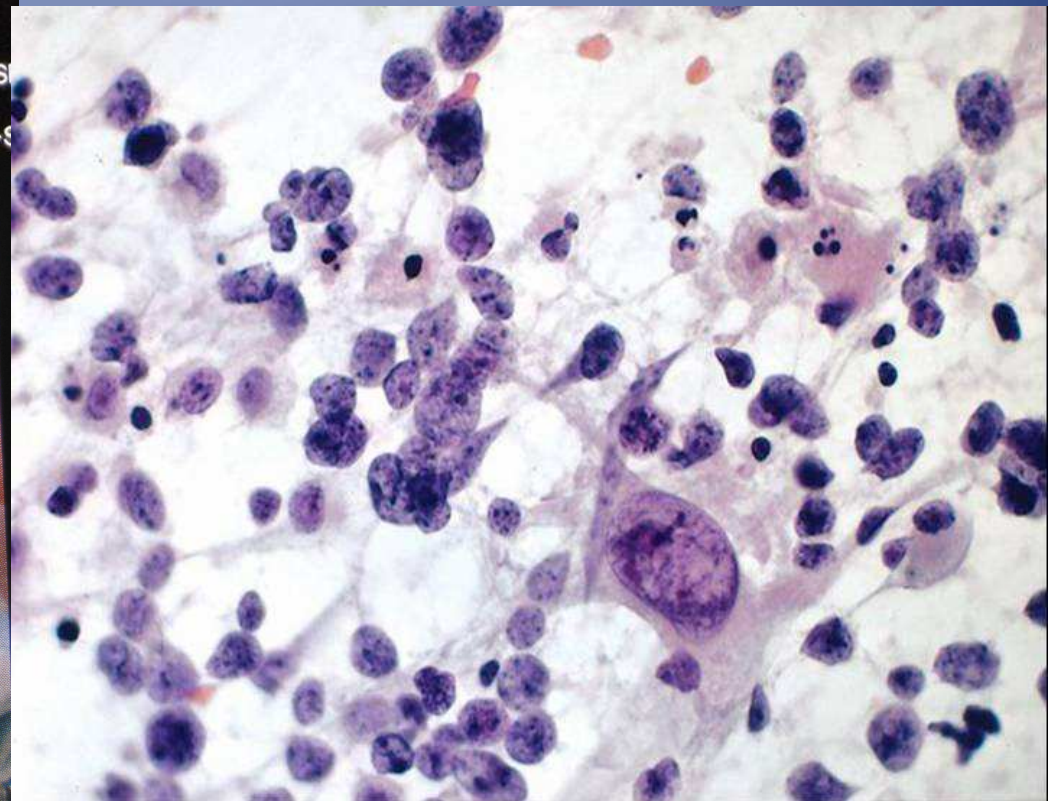
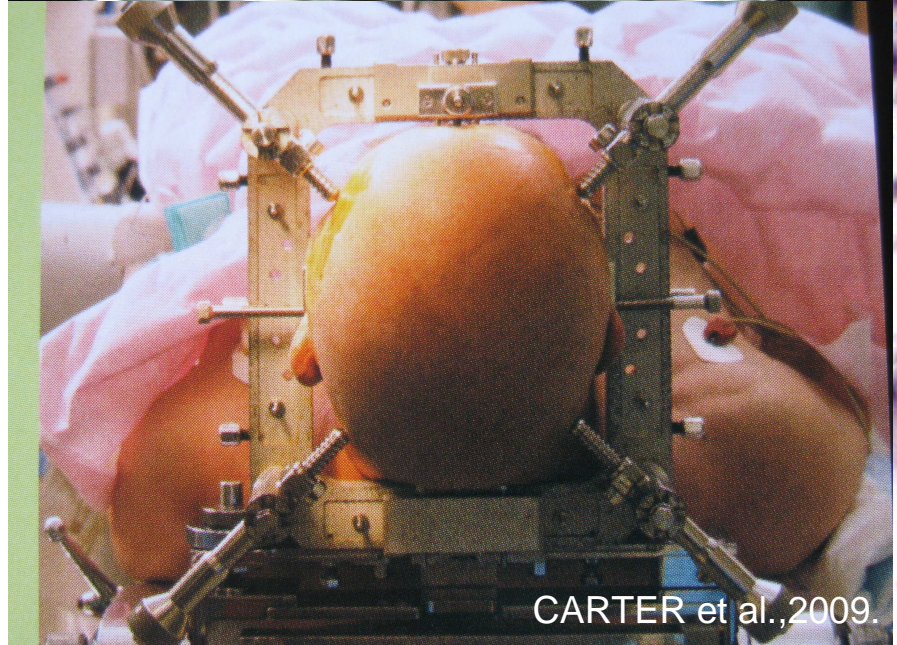
...avaliação das margens cirúrgicas



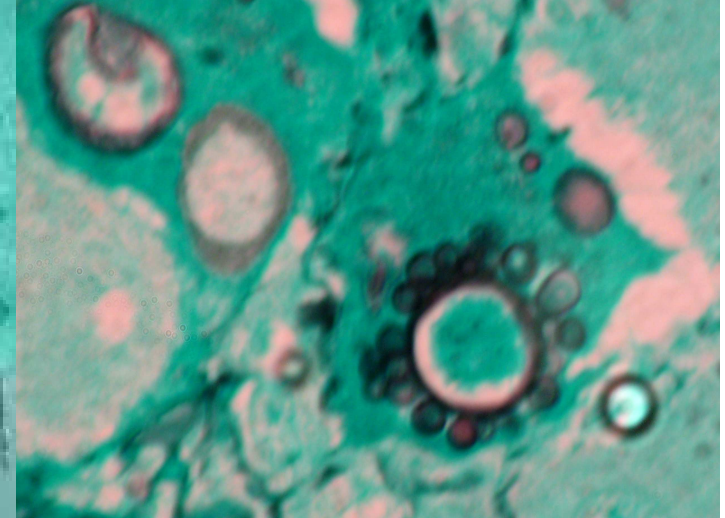
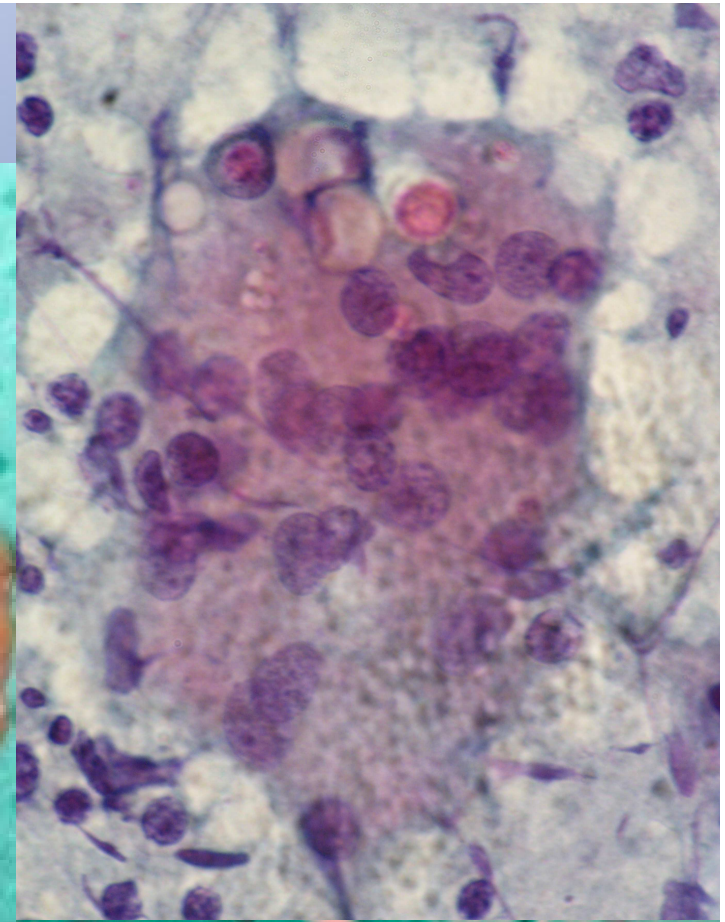
ACS, G.; BALOCH, Z.W.; LIVOLSI, V.A. 2002.



...adequação da amostra a ser avaliada



...tecido para estudos especiais

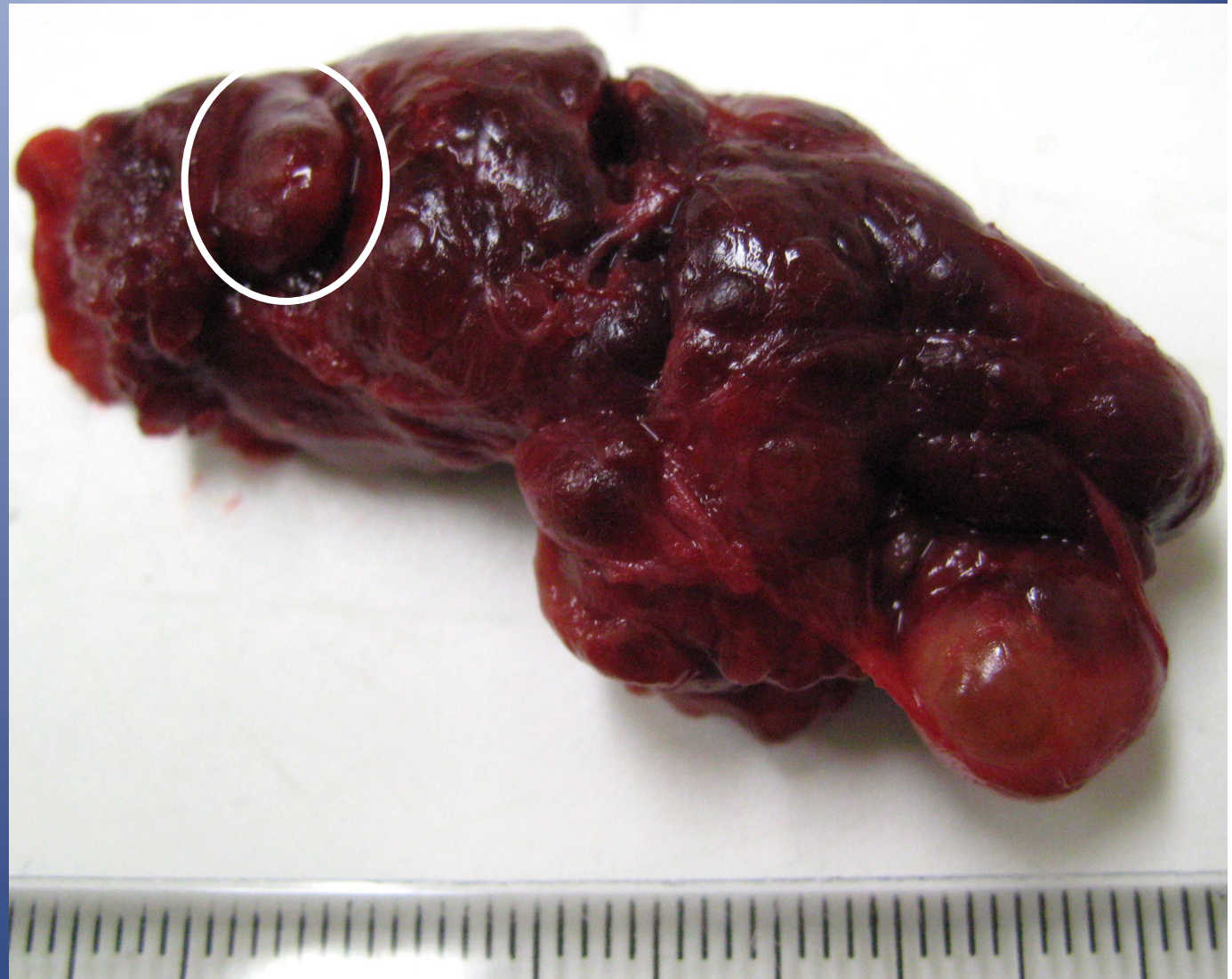


...identificação do tecido

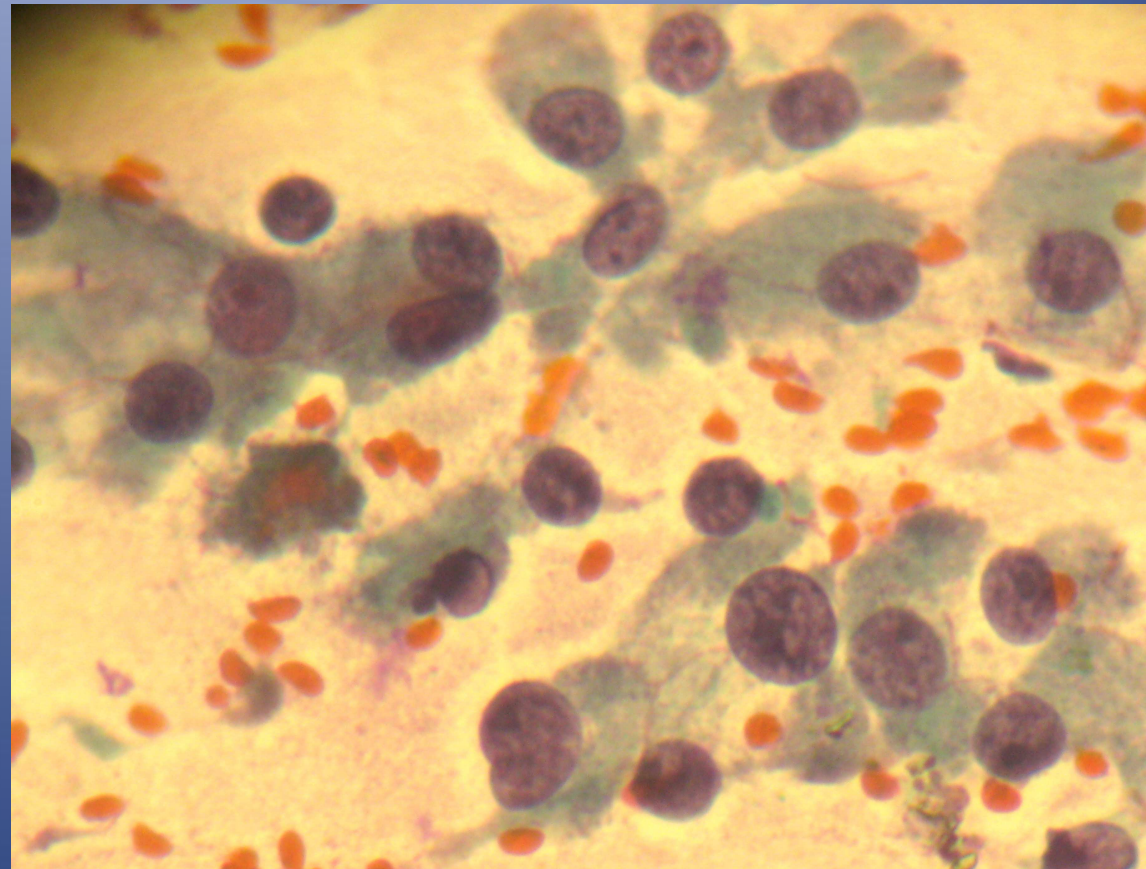
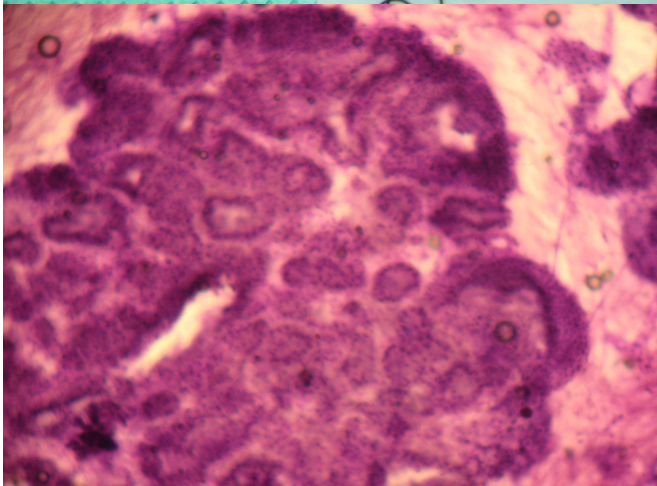
Paratireoide?

Linfonodo?

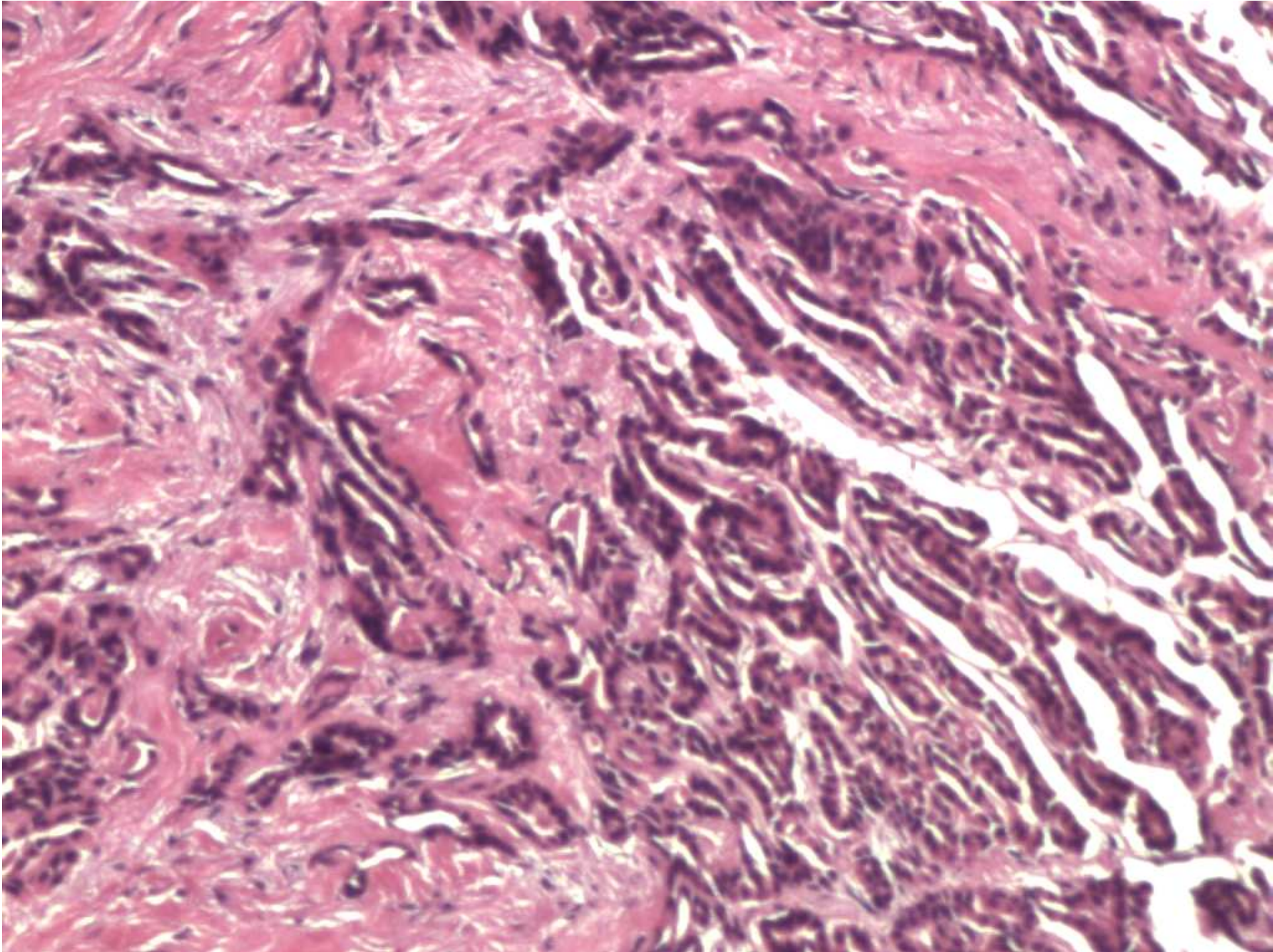
Nódulo tireoideano?



O Exame por Congelação era considerado a única técnica capaz de fornecer o diagnóstico intraoperatório.

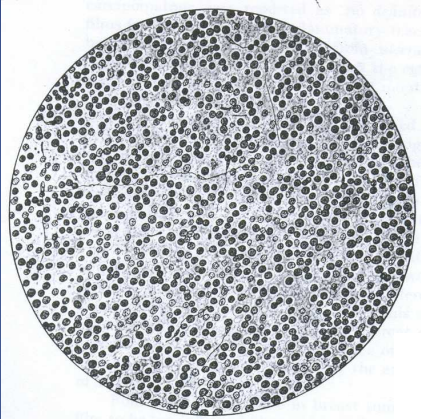


JENNINGS & LANDERS, 1957; CHAMPAKAM et al., 1982

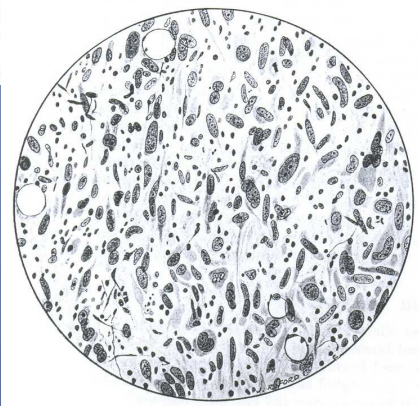


- A citopatologia intraoperatória é uma técnica diagnóstica útil usada isoladamente ou associada ao exame por congelação.
- Enriquece com preciosos detalhes citomorfológicos a arquitetura tecidual que levará ao diagnóstico.
- Entretanto, o seu uso como técnica diagnóstica confiável ainda não está estabelecida em nossa rotina.
- Análise e divulgação de grandes casuísticas oferecem dados sobre sua eficiência diagnóstica.

CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA

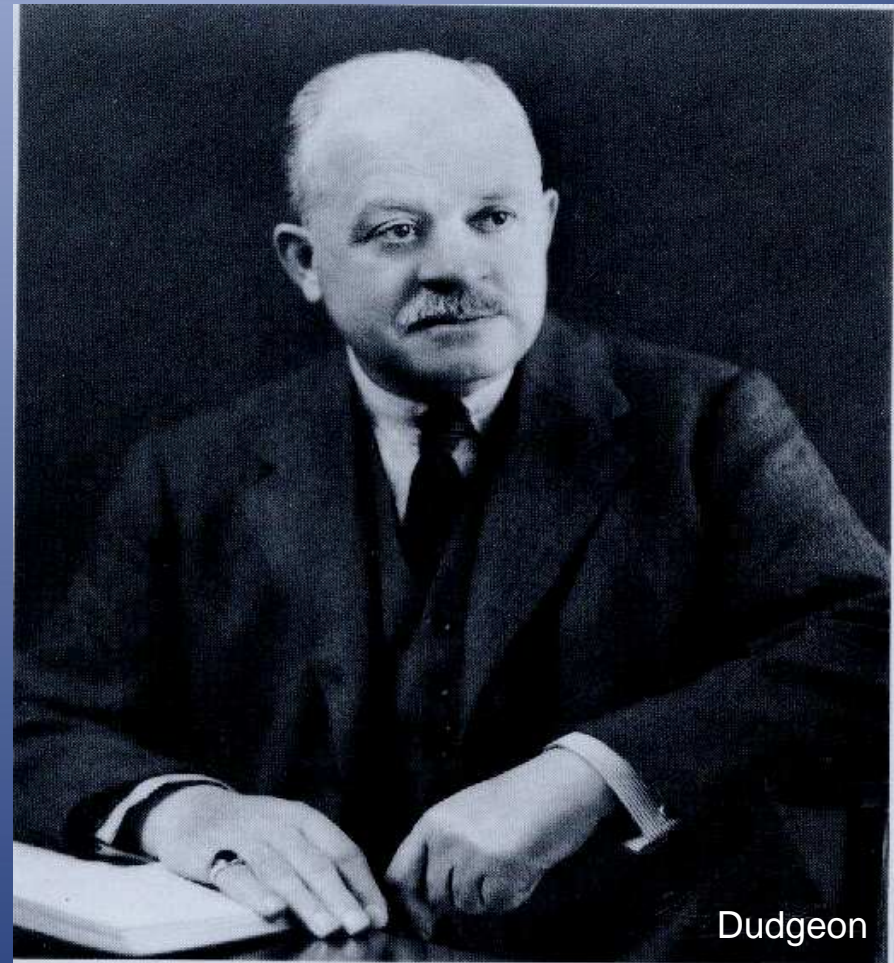


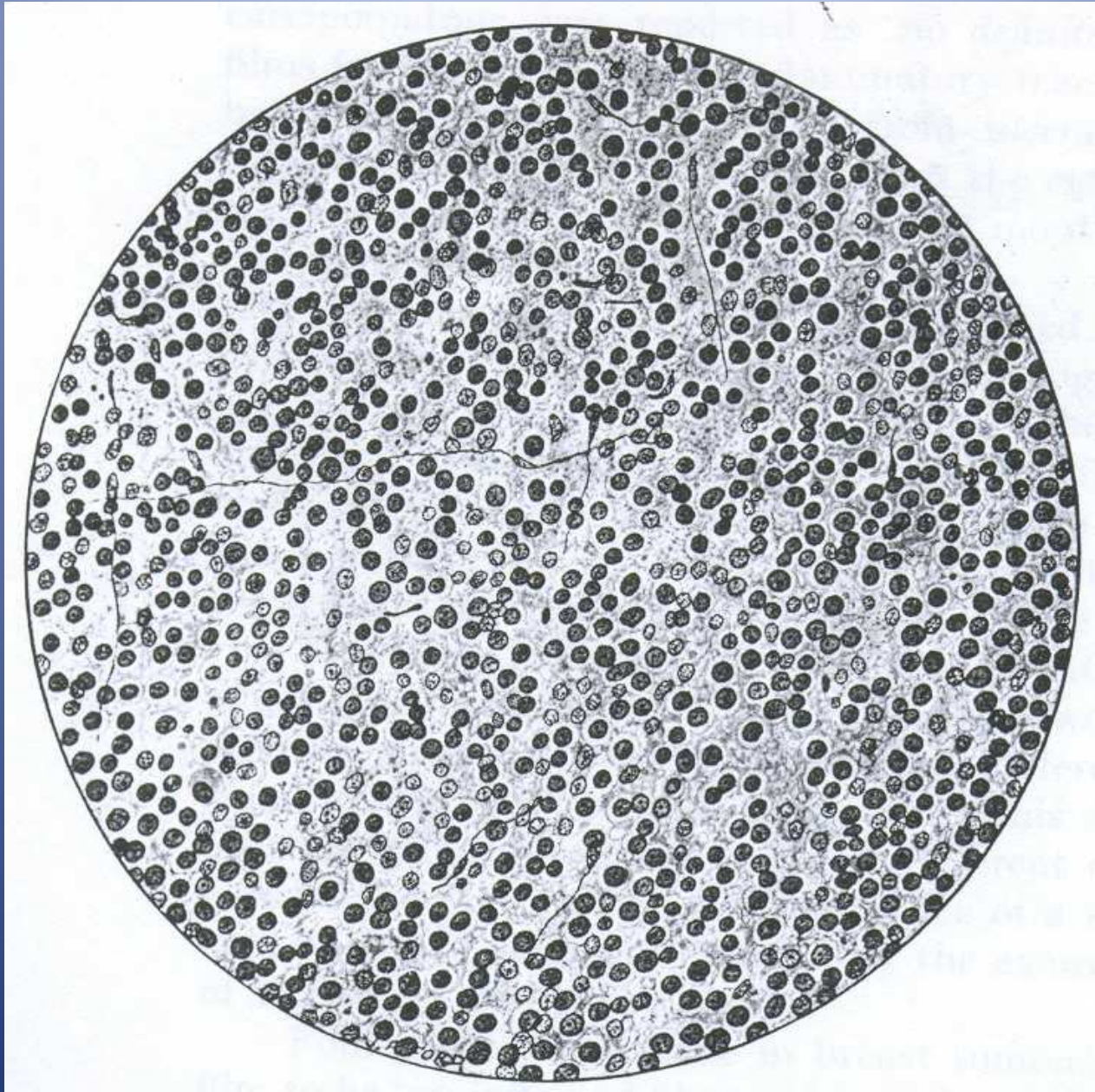
Caso 184



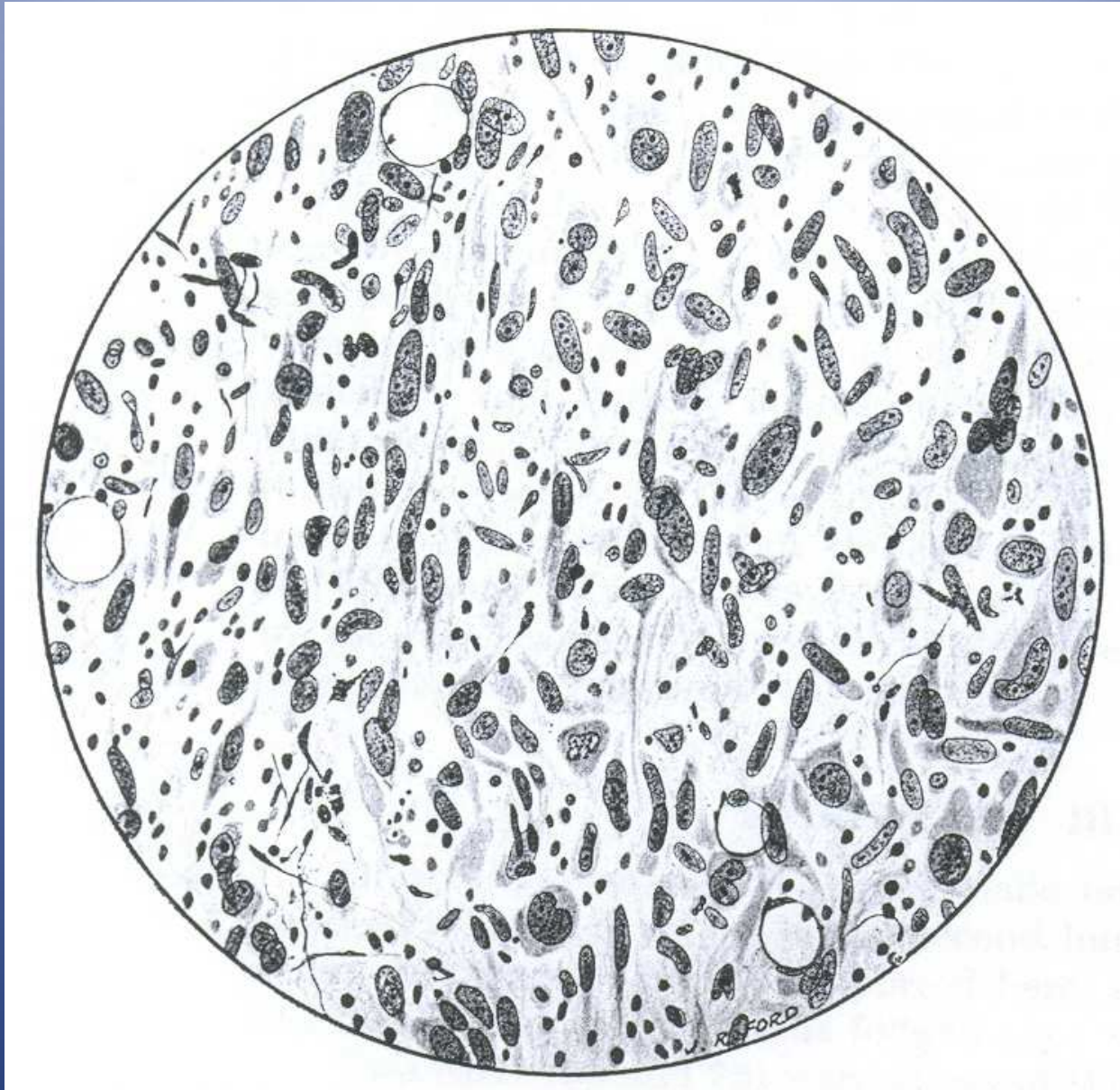
Caso 188

Descrita pela primeira vez em
1927 por Dudgeon e Patrick.
Estudo inicial de 200 casos.





Caso 184



Caso 188

Primeiros Estudos Publicados em Citopatologia Intraoperatória

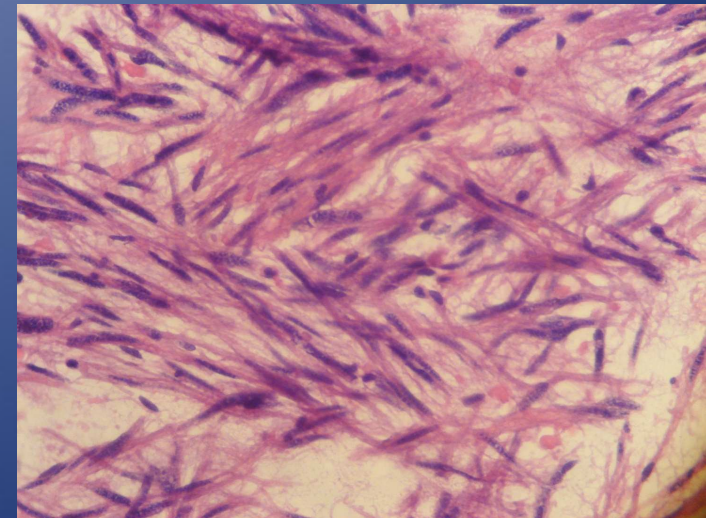
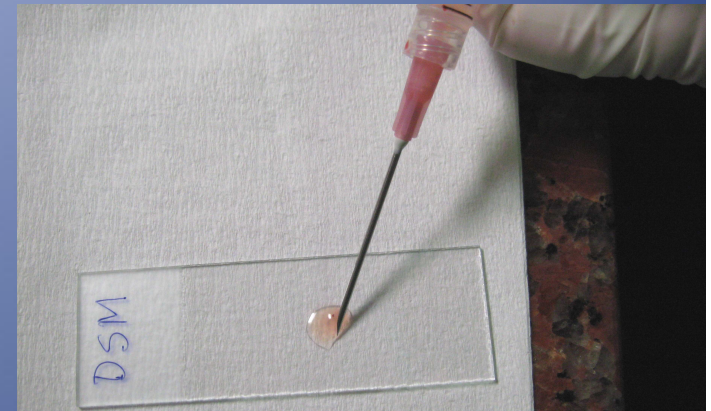
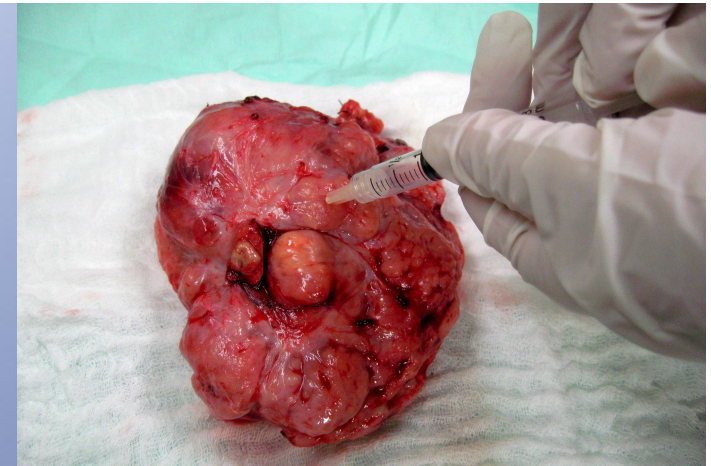
Ano	Autores	Países	Nº Casos	Órgãos Estudados
1927	Dudgeon, LS & Patrick, CV	Inglaterra	200	Diversos
1932	Wrigley, AI	Inglaterra	265	Espécimes ginecológicos
1934	Dudgeon, LS & Barrett, NR	Inglaterra	1.000	Mama
1935	Dudgeon, LS & Wrigley, CJ	Inglaterra	NI*	Pulmão
1952	Dearing, R	Inglaterra	219	Linfonodos
1953	Castelain, G & Castelain, C	França	1.000	Diversos
1955	Castelain, G & Castelain, C	França	3.000	Diversos
1956	Castelain, G & Castelain, C	França	2.000	Mama
1963	Pickren, JW & Burke, EM	EUA	1.819	Diversos
1965	Tribe, CR	Inglaterra	311	Mama
1967	Mavec, P	Iugoslávia	100	Mama
1969	Sakai, Y & Lauslahti, K	Finlândia	400	Diversos
1971	Aust <i>et al.</i>	Suécia	100	Cabeça e pescoço
1974	Schricker, KT & Hermanek, P	Alemanha	500	Lesões neoplásicas e não neoplásicas
1975	Godwin, JT	EUA	NI	Diversos

NI – não informado

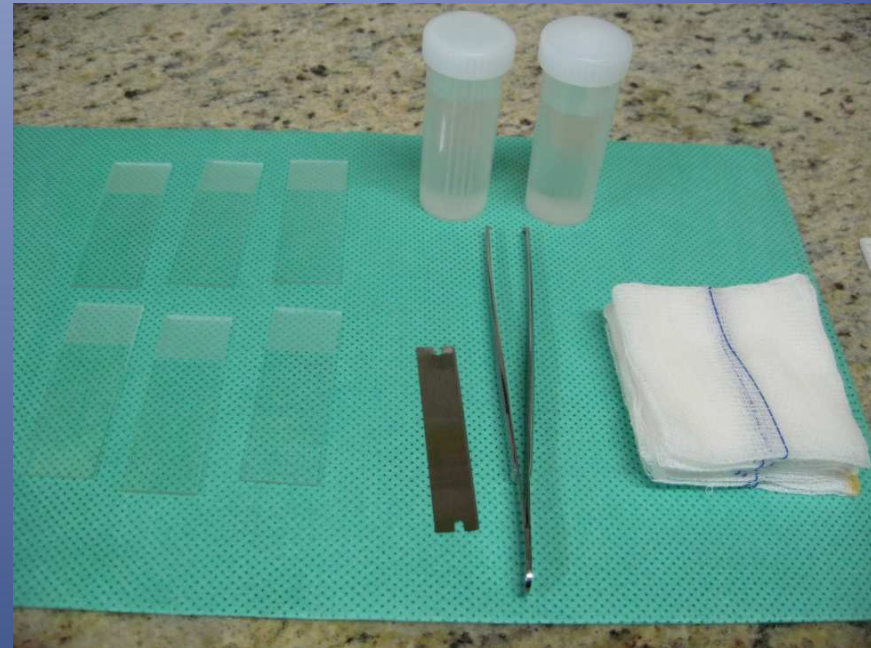
Técnicas de coleta

- Raspagem (“scrape”)
- Esfregaço (“squash”)
- Citoimpressão (“imprint”)
- Punção aspirativa por agulha fina
- Rolamento (“roll on”)

3 a 5 lâminas coletadas de rotina

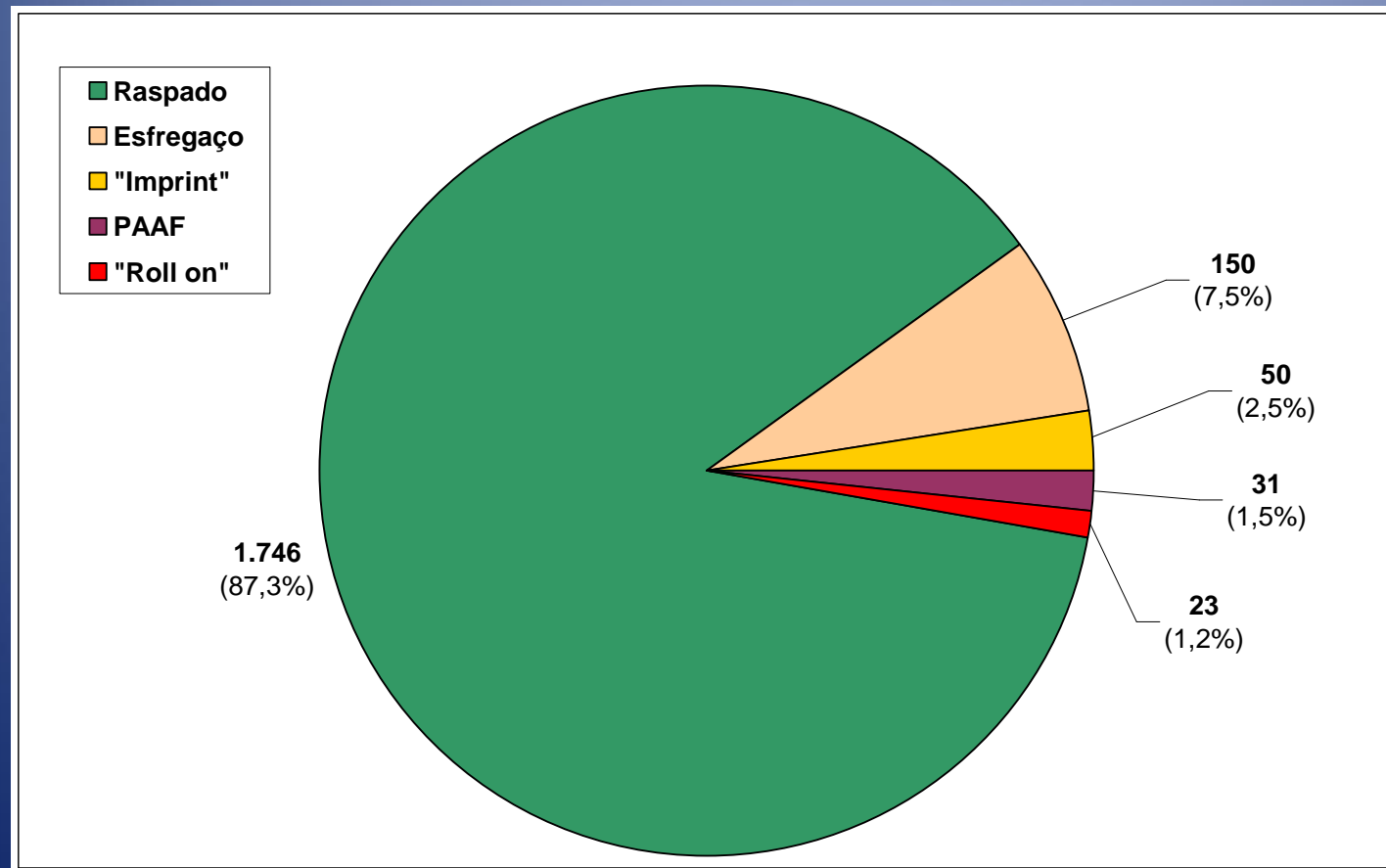


Material utilizado para este estudio



O raspado foi a técnica de escolha dos pioneiros da CI, a qual denominaram de "wet film".

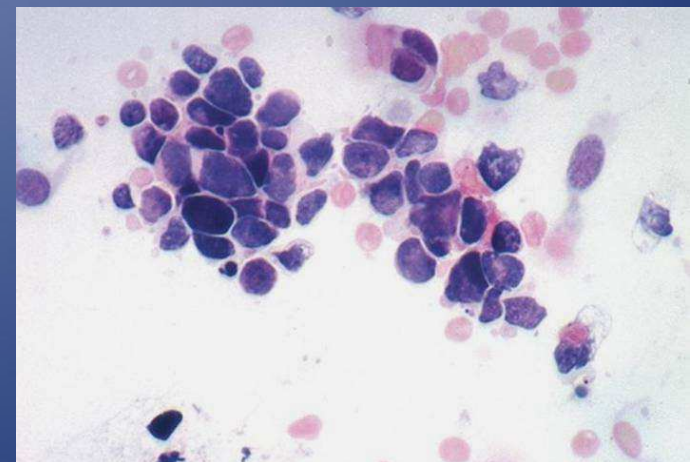
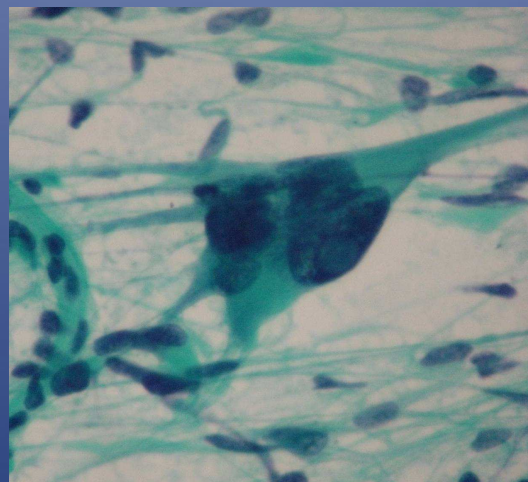
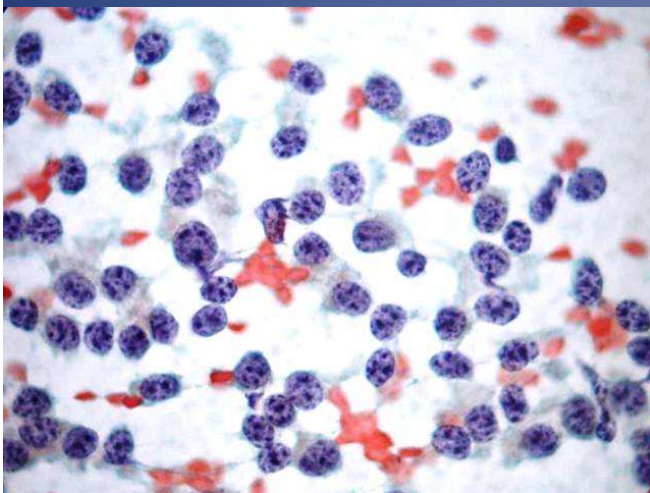
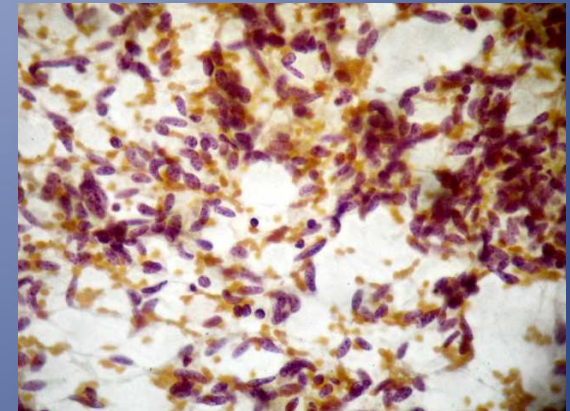
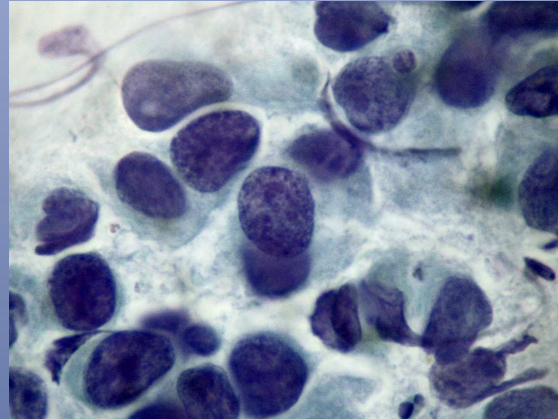
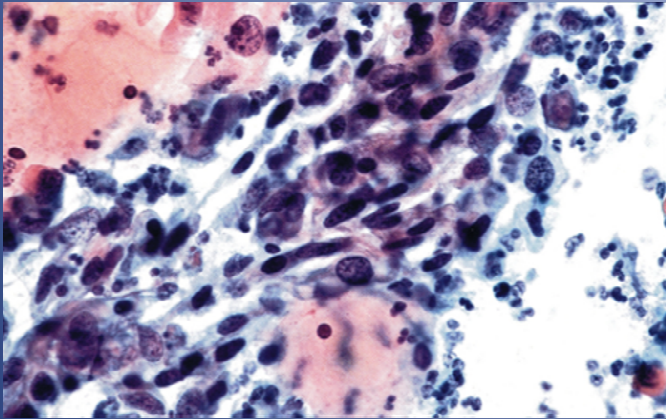
DUDGEON & PATRICK (1927)



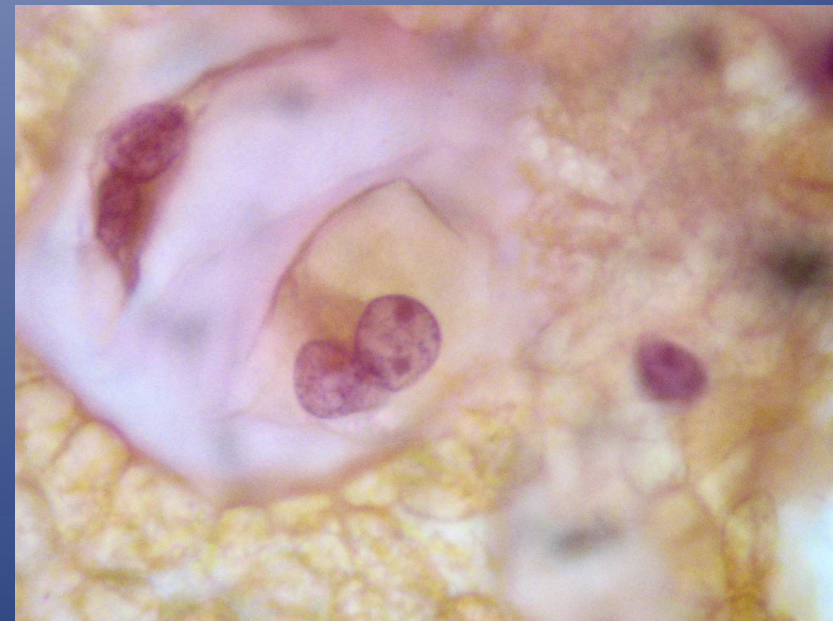
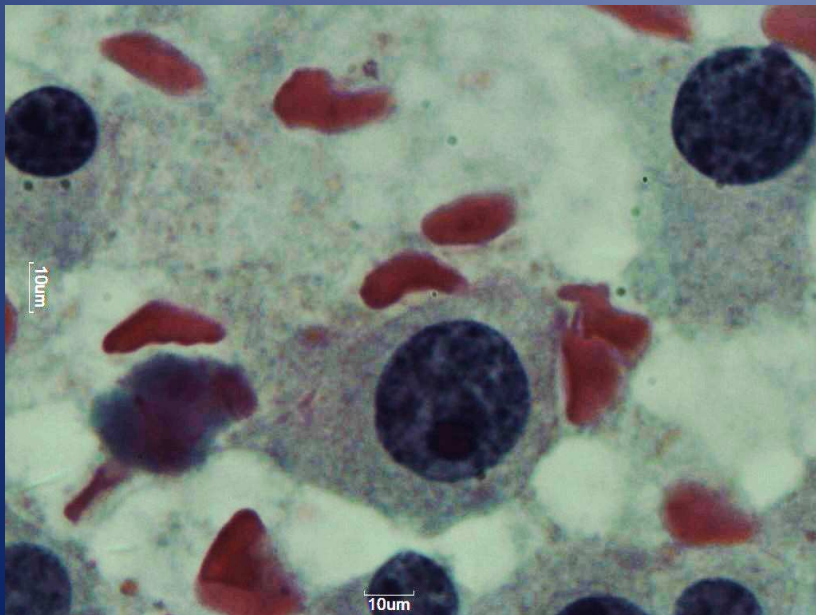
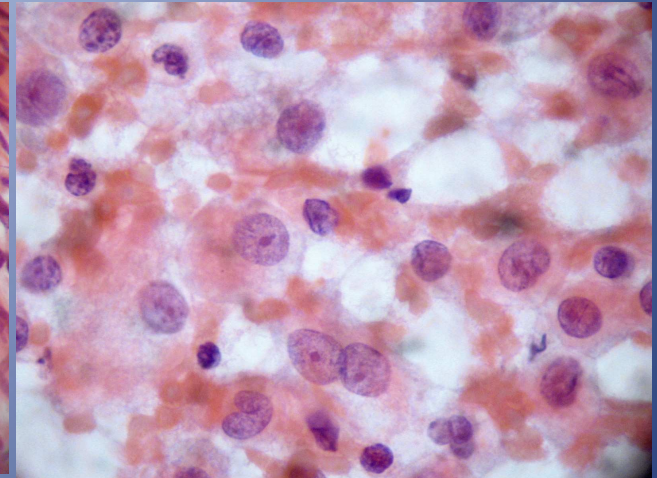
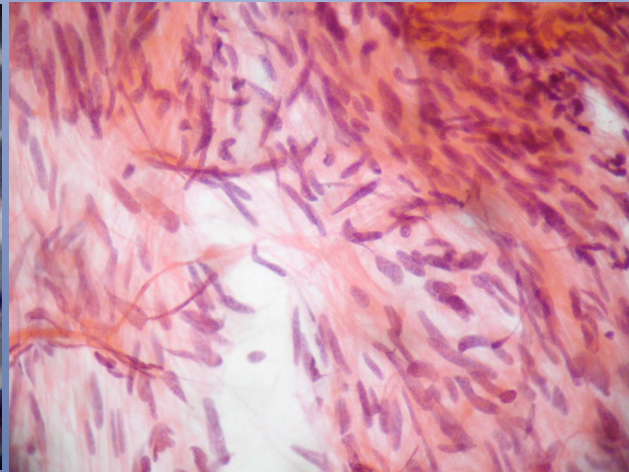
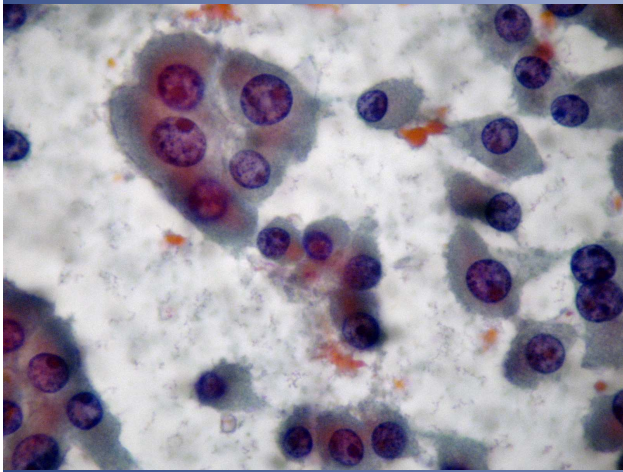
Distribuição da frequência e percentual do tipo de coleta

Características da célula-alvo

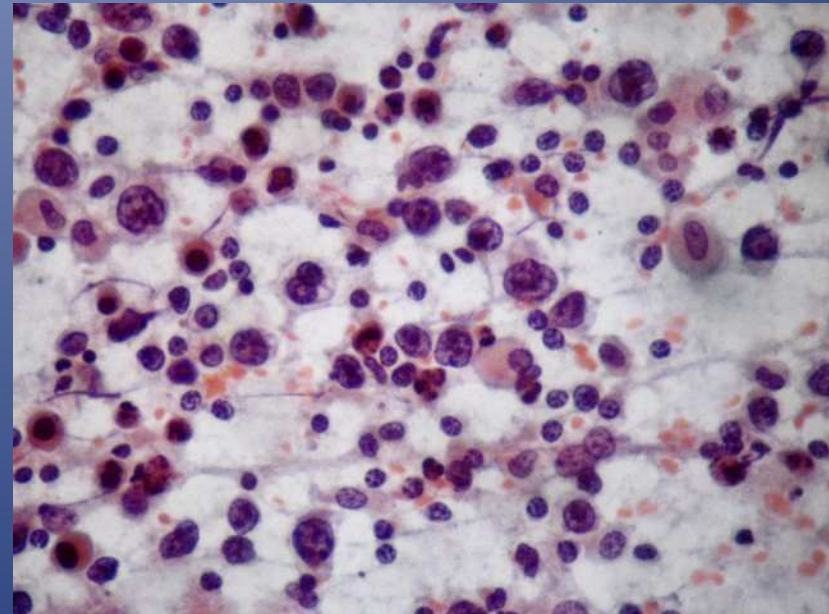
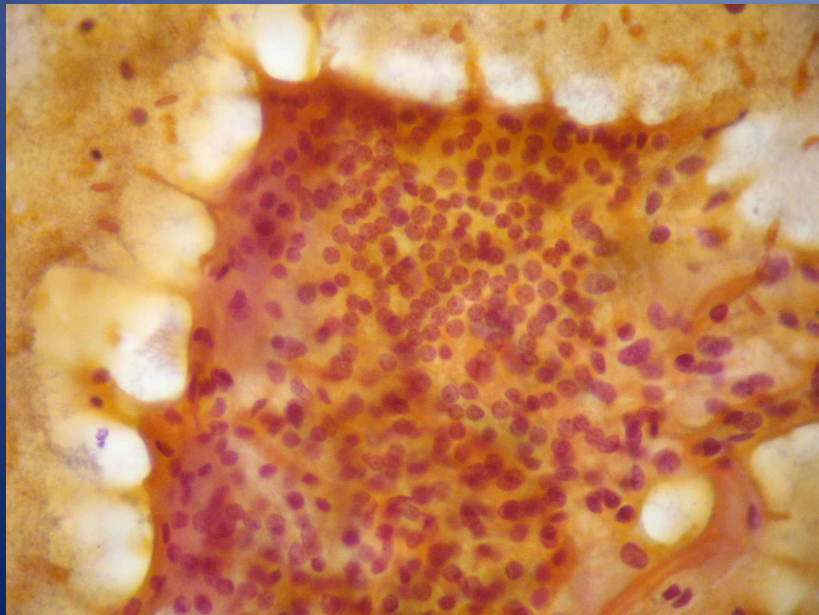
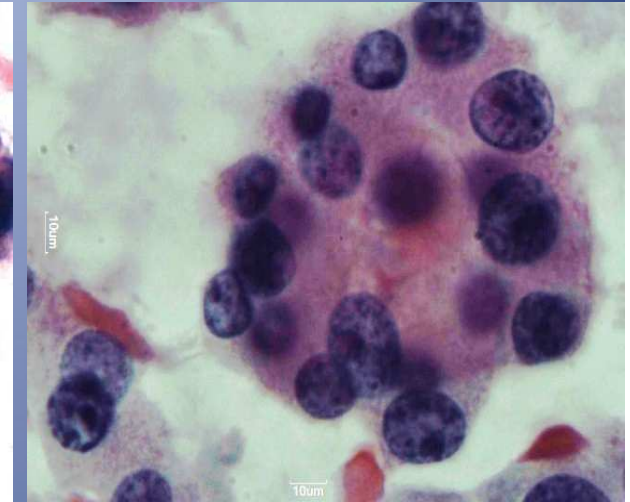
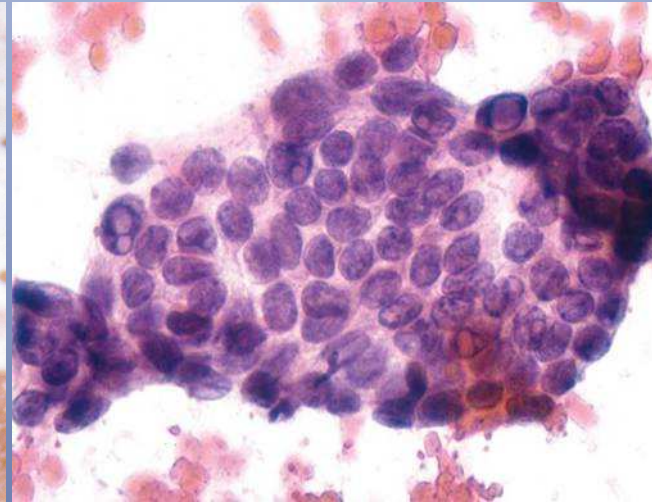
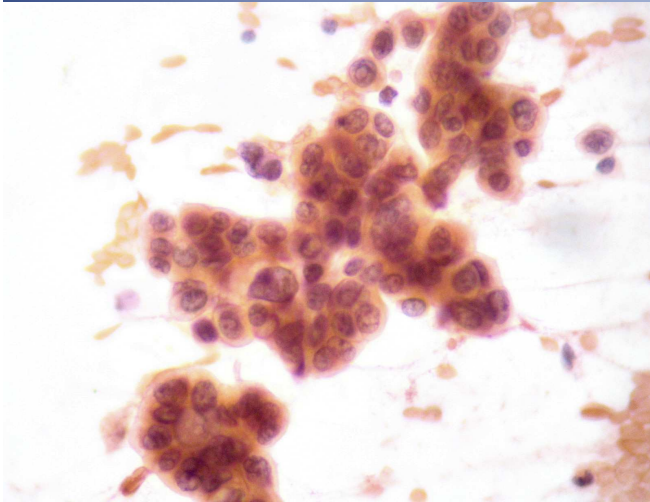
- Aspectos morfológicos dos núcleos



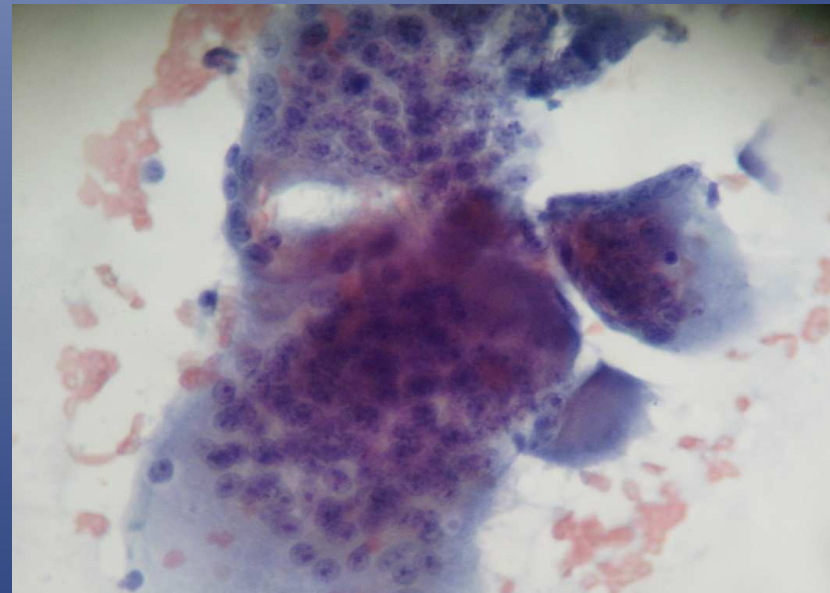
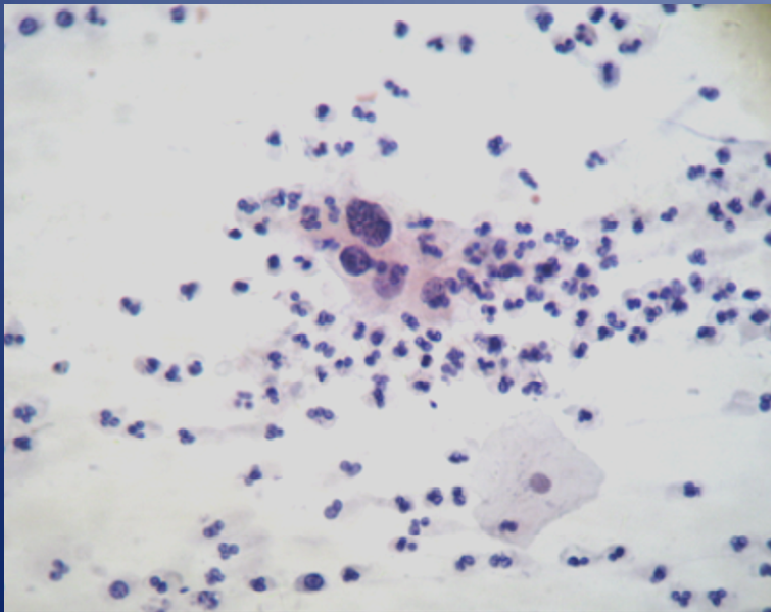
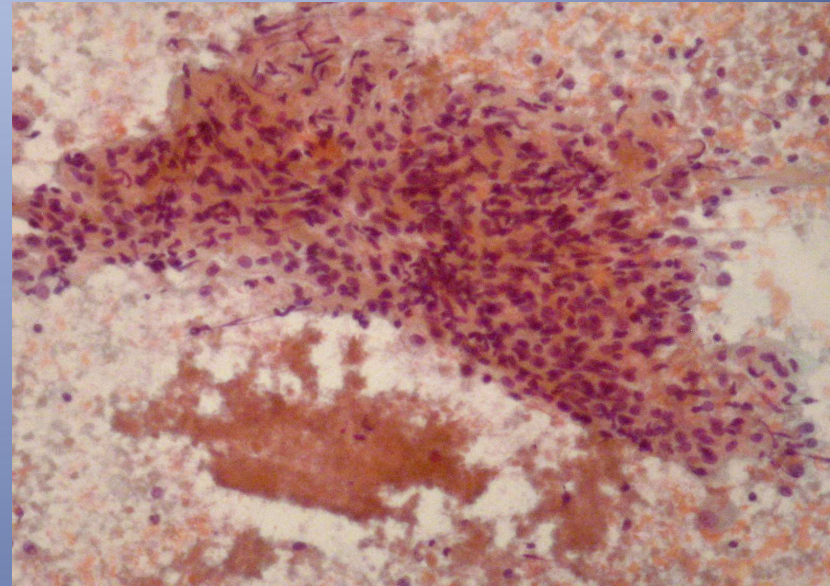
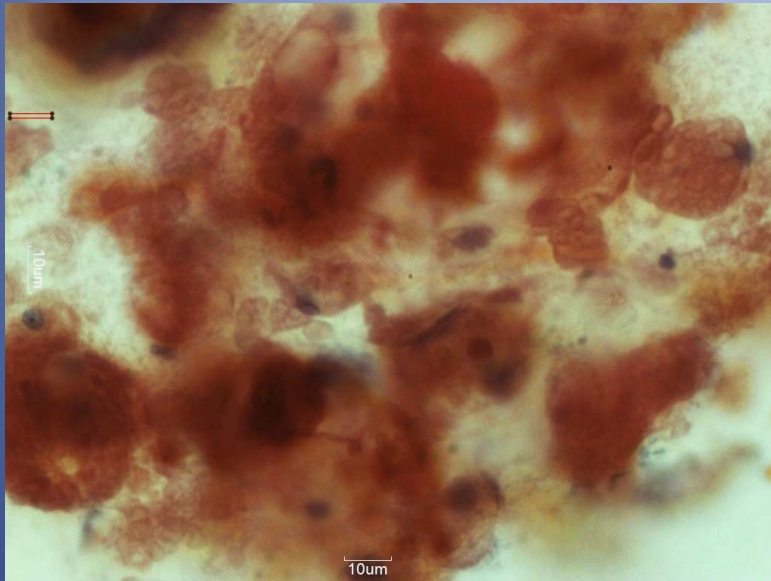
- Aspectos morfológicos do citoplasma



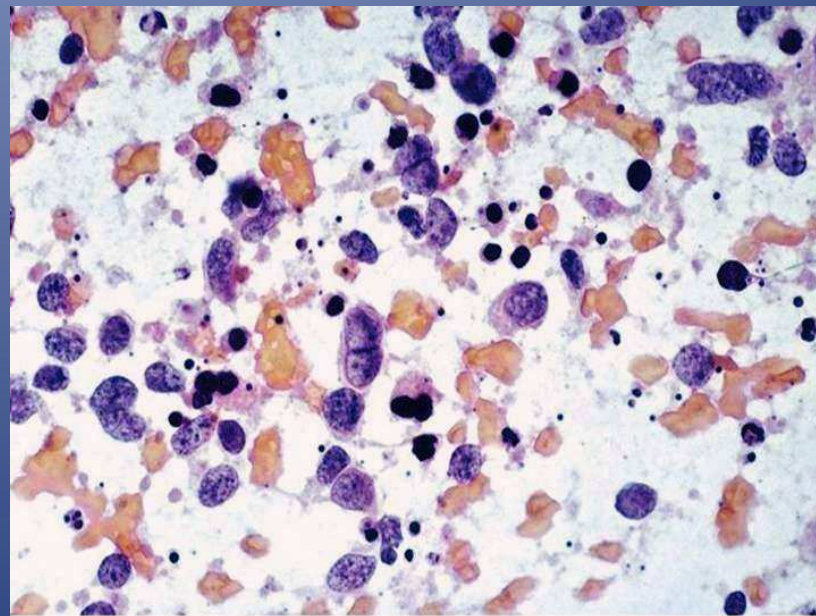
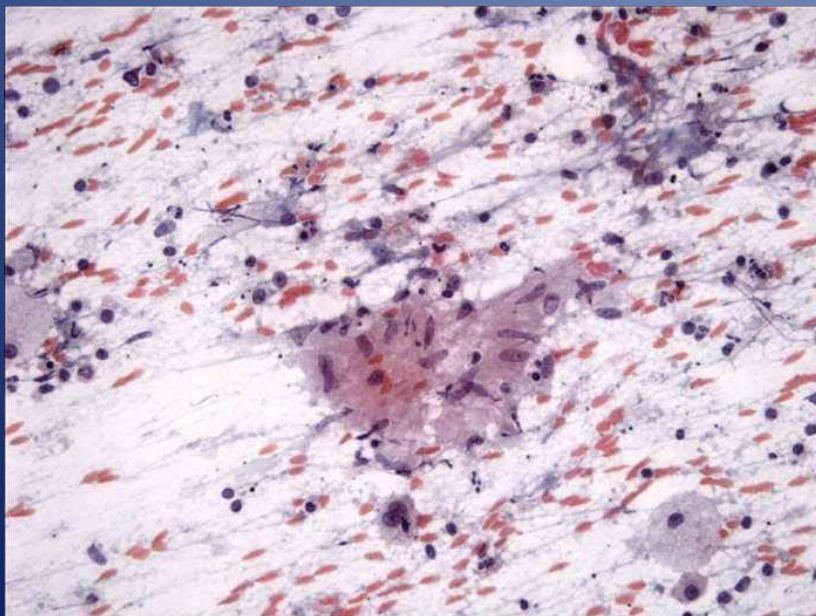
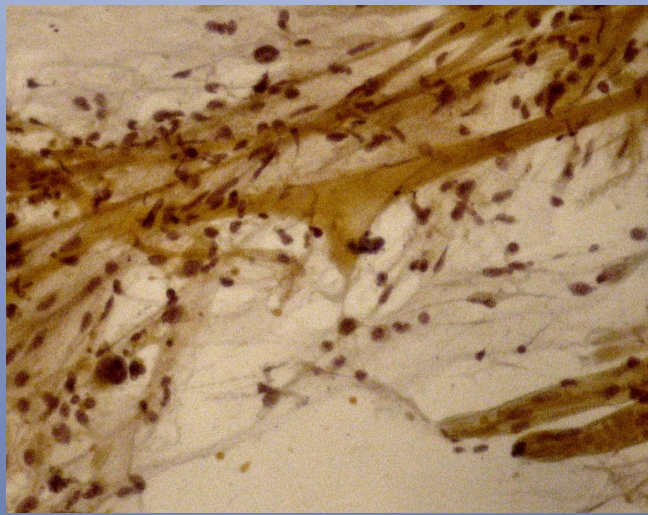
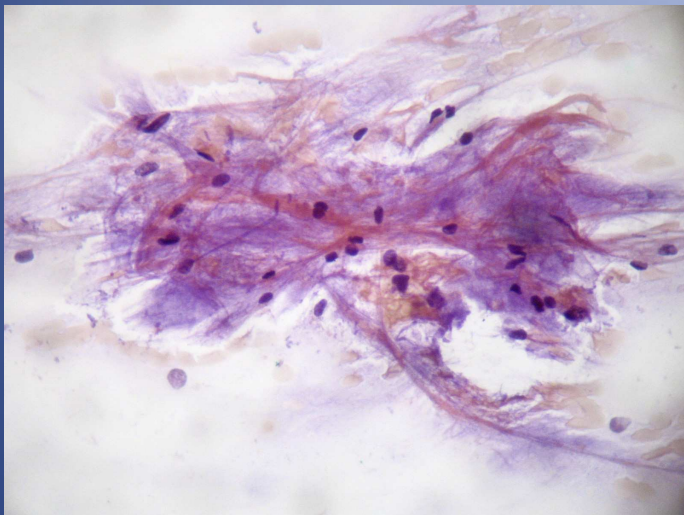
- Disposição celular

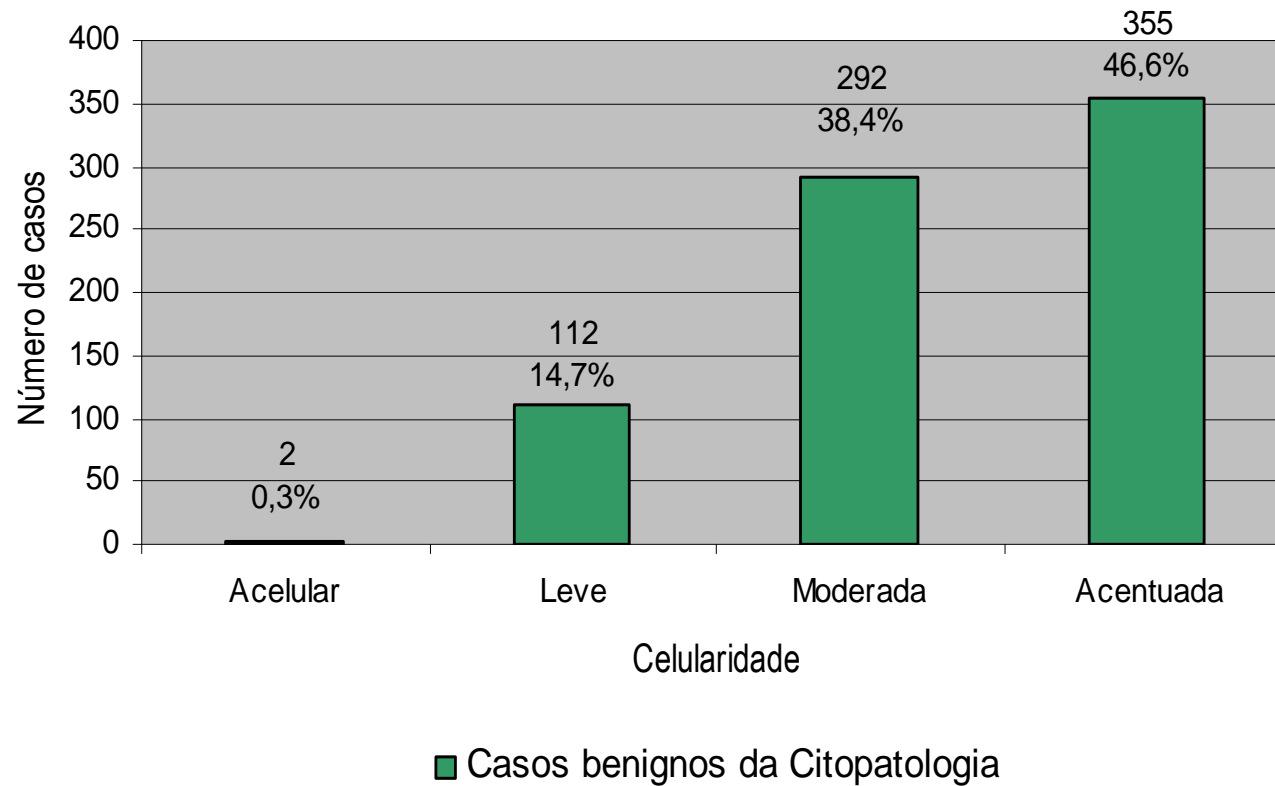


- Outros tipos celulares presentes



- Material de fundo do esfregaço



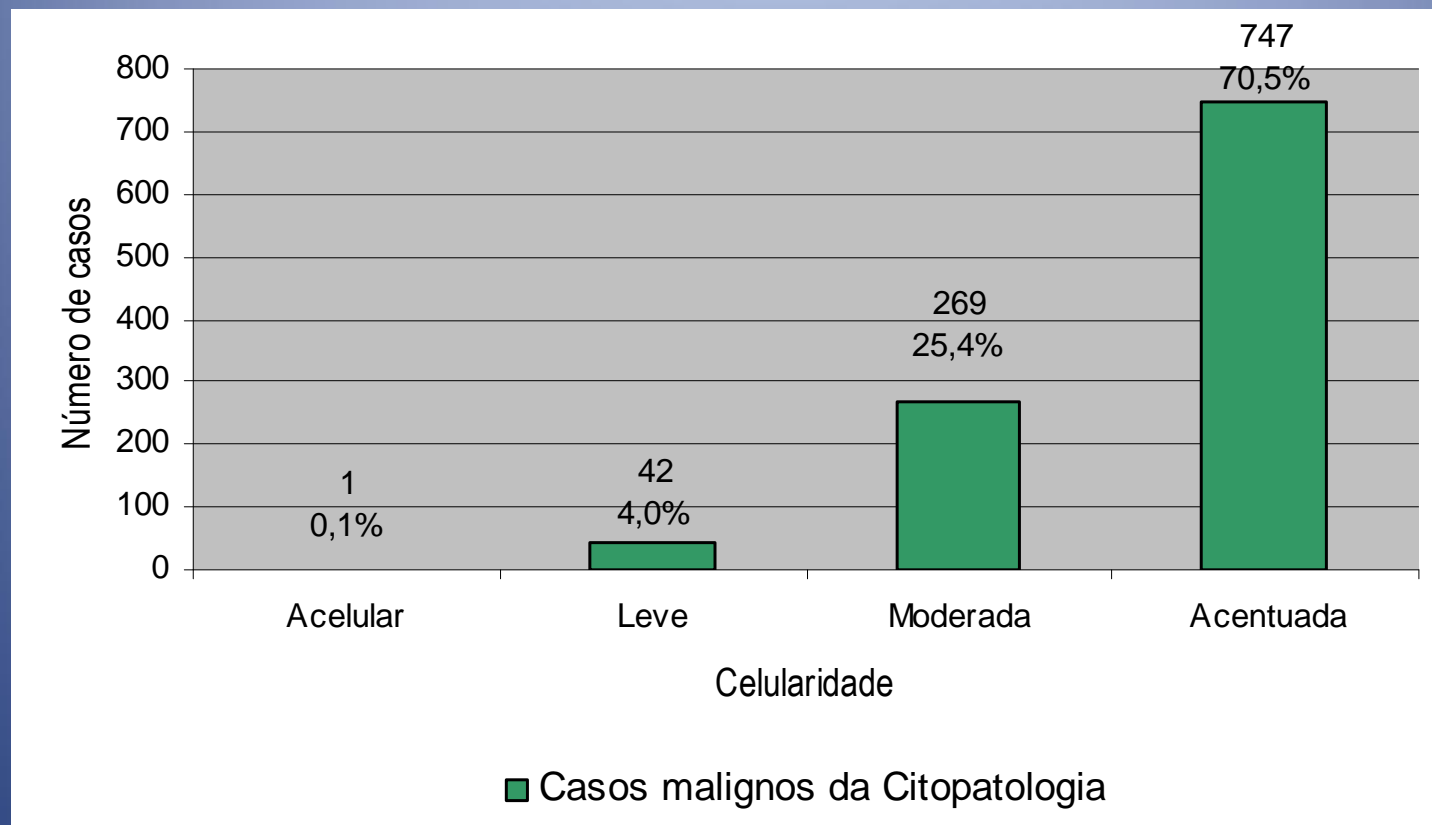


647/ 761 casos (85%)

Distribuição da celularidade nos casos benignos

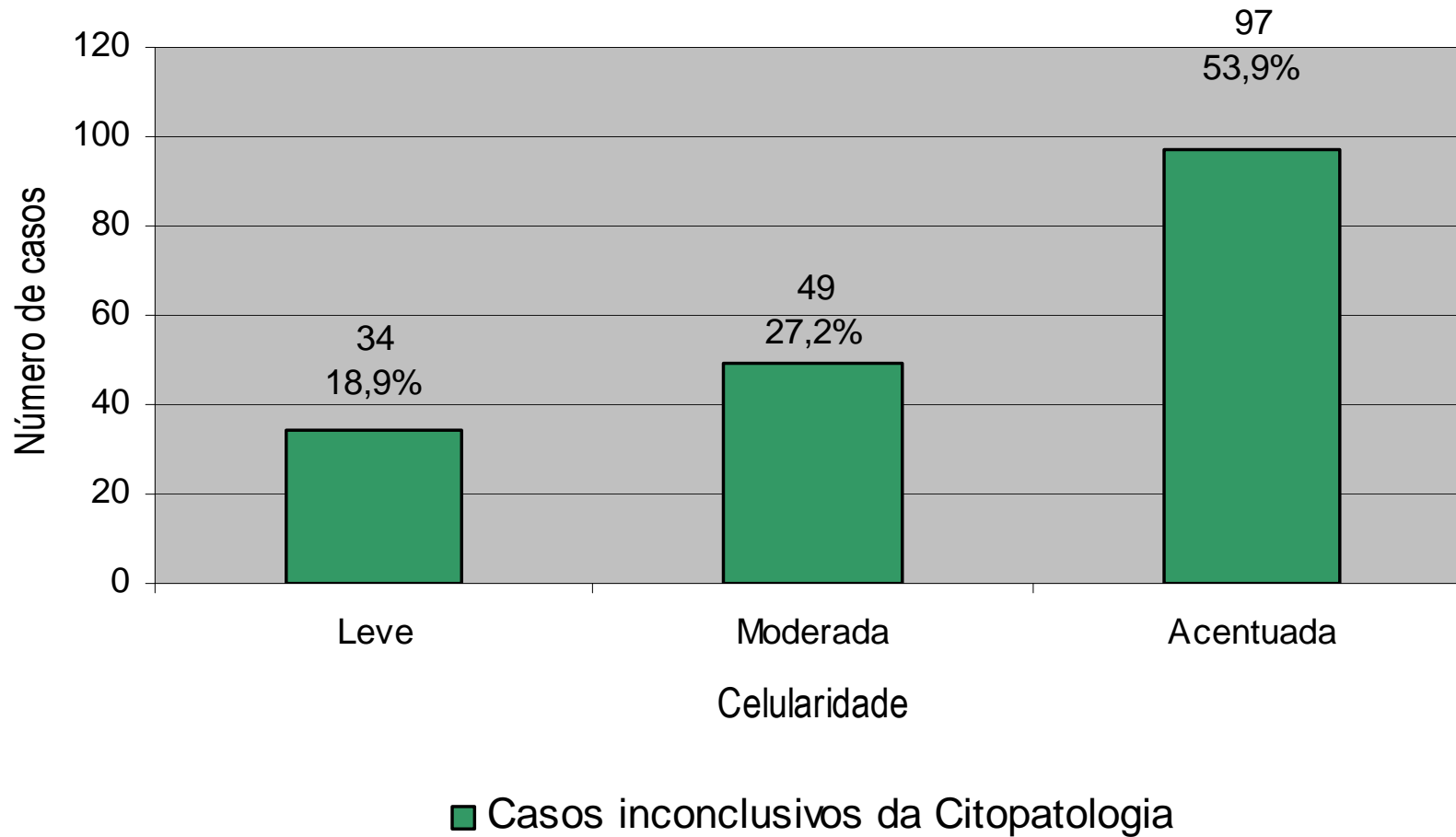
Embora não se possa classificar o número de células necessárias para um diagnóstico, a tentativa de diagnosticar com uma pequena quantidade de células pode levar ao erro. *(KOCJAN, 2006).*

A hipercelularidade dos esfregaços pode não refletir a celularidade real da lesão. *(KONTOZOGLU & CRAMER, 1991)*



Distribuição da celularidade nos casos malignos

Nas lesões malignas, a perda de coesão celular é maior; conseqüentemente, nos casos positivos, a celularidade do esfregaço aumenta. (KOSS, 2006).



Distribuição da celularidade nos casos inconclusivos

LEE (1982) observou que em 25 casos de tumores malignos de sua série, onde houve erro diagnóstico, em sete casos, isso se deveu a paucicelularidade. As outras causas foram a falta de clareza das estruturas celulares e das características morfológicas.

146/180 casos
(81%)

Comparação entre o diagnóstico citopatológico e as atipias nucleares

Diagnóstico citopatológico	Intensidade da Atipia das Células-alvo				Total
	Sem Atipia	Pouca	Moderada	Acentuada	
Benigno	677	74	8	2	761
	33,9%	3,7%	0,4%	0,1%	38,1%
Maligno	21	168	569	302	1060
	1,1%	8,4%	28,5%	15,1%	53,0%
Inconclusivo	50	102	26	1	179
	2,5%	5,1%	1,3%	0,1%	9,0%
Total	748	344	603	305	2000
	37,4%	17,2%	30,2%	15,3%	100,0%

Os aspectos citomorfológicos do núcleo evidenciam fins detalhes que o caracterizam como benigno ou maligno.

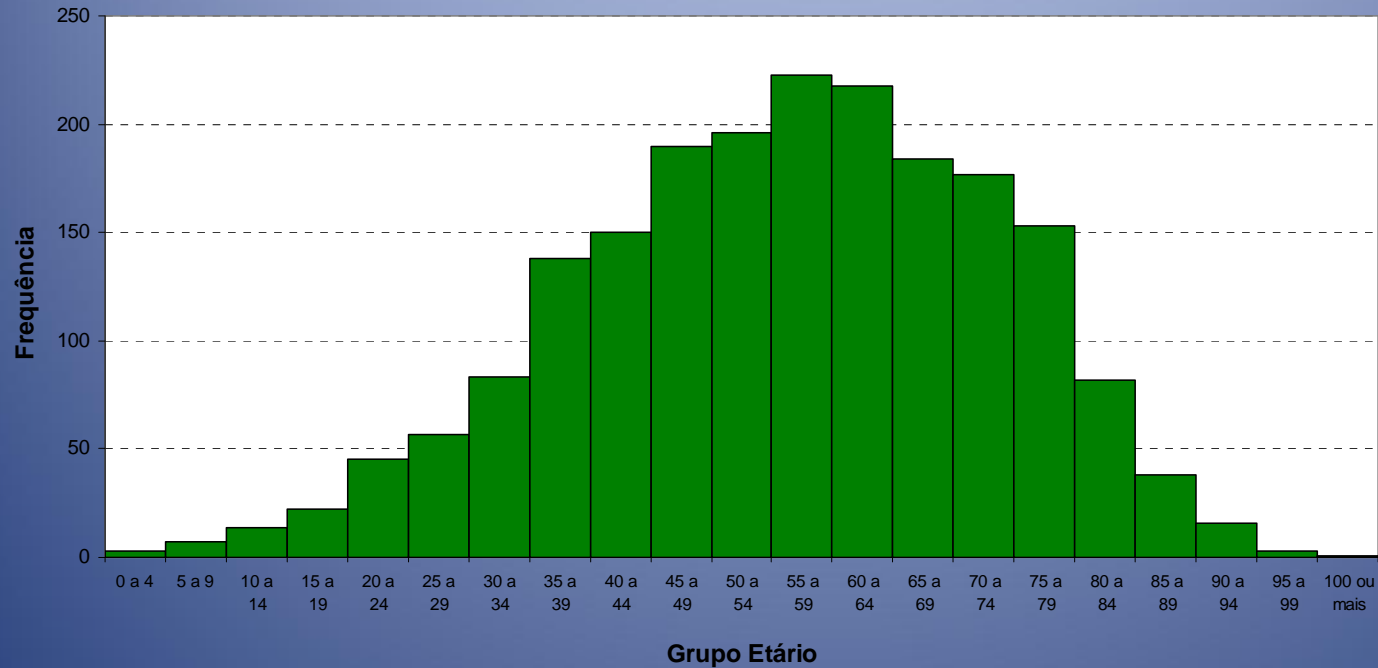
PICKREN & BURKE (1963),BURGER (1985)

Fundo do esfregaço citopatológico, segundo o diagnóstico

Diagnóstico citopatológico	Fundo ("background")					Total
	Limpo	Colóide	Necrótico	Hemorrágico	Outros	
Benigno	169	300	62	161	69	761
	8,5%	15,0%	3,1%	8,1%	3,5%	38,1%
Maligno	155	69	324	461	51	1060
	7,8%	3,5%	16,2%	23,1%	2,6%	53,0%
Inconclusivo	44	33	11	81	10	179
	2,2%	1,7%	0,6%	4,1%	0,5%	9,0%
Total	368	402	397	703	130	2000
	18,4%	20,1%	19,9%	35,2%	6,5%	100,0%

O fundo do esfregaço reflete o ambiente no qual a célula estava inserida, podendo ser uma parte integrante da lesão ou ser uma alteração secundária. KOCJAN (2006)

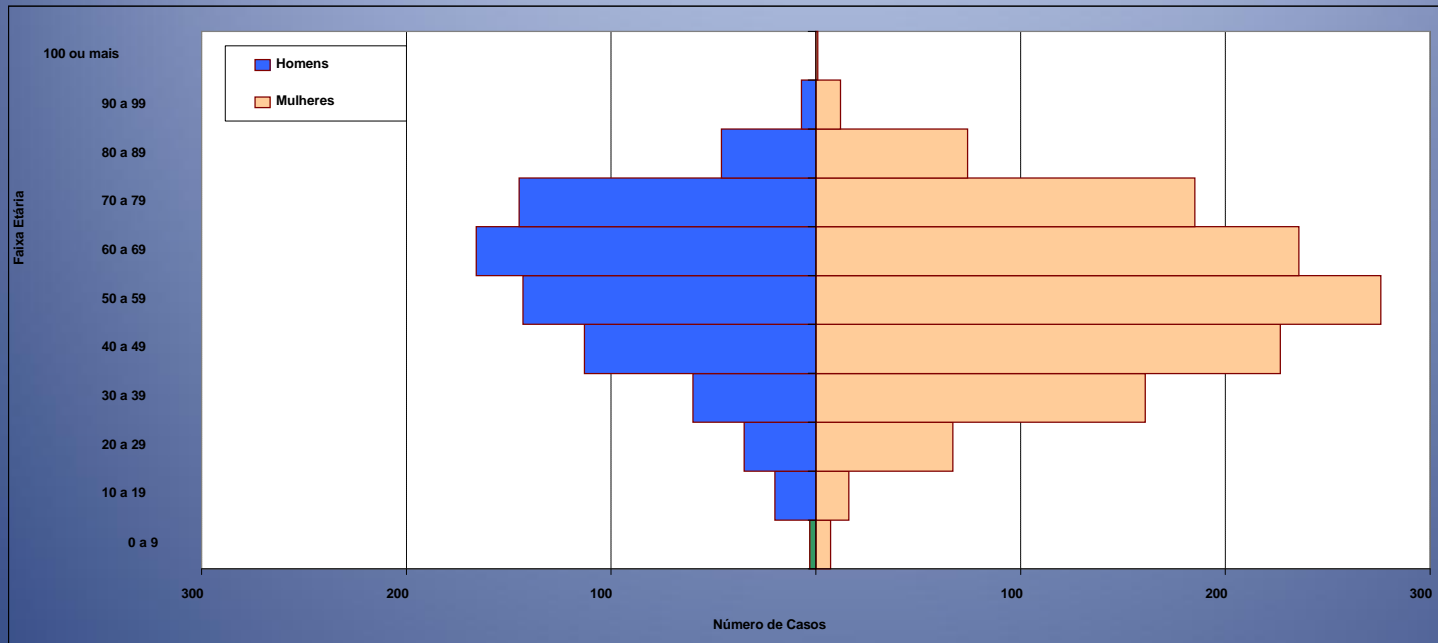
DISTRIBUIÇÃO POR IDADE



INCA=33%
D= 67%

Distribuição dos pacientes segundo a idade (n = 2.000)

Nas grandes séries, com tema semelhante a este, abrangendo diferentes órgãos, não se observaram informações referentes ao sexo ou a idade dos pacientes, para que uma comparação pudesse ser elaborada. (LEE, 1982; KRISHNAN *et al.*, 2003)



F=1.262
M= 738

Distribuição comparativa da idade entre os dois sexos

Cada grupo etário tem sua própria predileção por determinadas patologias, acontecendo de maneira semelhante com o sexo.

A idade do paciente seria o ponto inicial no estudo de qualquer espécime cirúrgico.

(BURGER & NELSON, 1997; COTRAN et al., 2000)

Distribuição de lesões por órgãos/ sistemas e sexo

Órgão e/ou Sistemas	Total		Feminino		Masculino	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
Glândulas Tireóide e Paratireóide	546	27,3	435	34,5	111	15,0
Órgãos Linfóides	269	13,5	123	9,7	146	19,8
Trato Respiratório	223	11,2	119	9,4	104	14,1
Mama	192	9,6	185	14,7	7	0,9
Sistema Nervoso Central	127	6,4	60	4,8	67	9,1
Trato Urinário	84	4,2	28	2,2	56	7,6
Glândulas Salivares Maiores	82	4,1	46	3,6	36	4,9
Osso, Articulação e Partes Moles	77	3,9	42	3,3	35	4,7
Fígado	71	3,6	34	2,7	37	5,0
Trato Gastrointestinal	64	3,2	39	3,1	25	3,4
Sistema Reprodutor Feminino	49	2,5	48	3,8	1	0,1

Distribuição dos diagnósticos histopatológicos por órgãos mais frequentemente acometidos pelas lesões avaliadas

Linfonodos	n	Pulmão	n	Mama	n	SNC	n	Tireoide	n
Adenocarcinoma Metastático	56	Adenocarcinoma	45	Ca Ductal Infiltrante	106	Glioma de Alto Grau	42	Bócio Nodular	299
Linfoadenopatia Reacional	54	Inflamação Granulomatosa	36	Fibroadenoma	21	Meningioma	16	Carcinoma Papilífero	93
Linfoma não-Hodgkin	49	Adenocarcinoma Metastático	16	Alterações Fibrocísticas	17	Carcinoma Metastático	15	Adenoma Folicular	49
CEC Metastático	24	Carcinóide Metastático	14	Ca Lobular Infiltrante	7	Glioma de Baixo Grau	13	Tireoidite de Hashimoto	32
Melanoma Metastático	17	Processo Inflamatório	14	Esteatonecrose	5	Adenoma de Hipófise	4	Microcarcinoma Papilífero	27
Inflamação Granulomatosa	17	CEC	7	Ginecomastia	5	Outros	37	Carcinoma Folicular	10
Linfoma de Hodgkin	12	Ca Bronquíolo Alveolar	6	Carcinoma Misto	4			Carcinoma Anaplásico	4
Antracose	5	Sarcoma Metastático	4	Carcinoma Ductal "in situ"	3			Carcinoma Medular	3
Carcinoma Metastático	4	Carcinoma Adenoescamoso	3	Hiperplasia	3			Linfoma Não Hodgkin	3
Outros	31	Outros	78	Outros	21			Outros	26

Distribuição dos diagnósticos em homens na faixa etária de 60 a 69 anos por ordem de frequência.

Diagnósticos Histopatológicos	N	%
Adenocarcinoma Metastático	20	12,0
Adenocarcinoma	12	7,2
Linfoma Não Hodgkin	11	6,6
Bócio Nodular	10	6,0
Carcinoma de Células Renais	8	4,8
Glioblastoma	7	4,2
Carcinoma de Células Escamosas	6	3,6
Carcinoma Pouco Diferenciado	5	3,0
Processo Inflamatório Crônico Granulomatoso	5	3,0
Melanoma Metastático	4	2,4
Linfoadenopatia Reacional	4	2,4
Outros tumores*	74	44,8
Total	166	100,0

Distribuição dos diagnósticos em mulheres na faixa etária de 50 a 59 anos por ordem de frequência.

Diagnósticos Histopatológicos	N	%
Bócio Nodular	54	19.7
Carcinoma Papilífero da Tireóide	21	7.6
Carcinoma Ductal Infiltrante	19	6.9
Adenocarcinoma	17	6.2
Adenocarcinoma Metastático	13	4.7
Processo Inflamatório Crônico Granulomatoso	13	4.7
Tireoidite de Hashimoto	8	2.9
Alterações Fibrocísticas da Mama	5	1.8
Linfoadenopatia Reacional	5	1.8
Adenoma Folicular	5	1.8
Carcinoma de Células Escamosas	4	1.4
Carcinoma de Células Renais	4	1.4
Outros tumores (*)	108	39,1
Total	276	100,0

Distribuição do perfil da amostra segundo os métodos diagnósticos

Conclusão diagnóstica	Métodos Diagnósticos		
	Citopatologia intraoperatória	Exame por congelação	Exame histopatológico
Benigna	761 (38,0%)	748 (37,4%)	829 (41,4%)
Maligna	1.060 (53,0%)	1.039 (52,0%)	1.150 (57,5%)
Exames inconclusivos	179 (9,0%)	213 (10,7%)	6 (0,3%)
Casos limítrofes*	0 (0%)	0 (0%)	15 (0,8%)
Total	2.000 (100%)	2.000 (100%)	2.000 (100%)

* Os tumores mucinosos do ovário e do pâncreas são os melhores e mais frequentes exemplos desta classificação (limítrofes), sendo a maior fonte de discrepância, em geral, no exame intraoperatório dos espécimes pélvico-abdominais (ROSAI, 2004).

Distribuição dos diagnósticos benignos e malignos alcançados pela Citopatologia Intraoperatória e pelo Exame Histopatológico

		Diagnósticos histopatológicos		
		Maligno	Benigno	Total
Diagnósticos citopatológicos	Maligno	1.049	11	1.060
	Benigno	19	731	750
	Total	1.068	742	1.810

Acurácia da CI em relação ao EH (parâmetros):

- Sensibilidade: 98,2%
- Especificidade: 98,5%
- VPP: 99,0%
- VPN: 97,5%

Concordância diagnóstica (b x m) = 98,3%; Concordância em 2.000 casos = 89,2%

SHIDHAM *et al.*,(1983) revelaram em 249 espécimes cirúrgicos diagnosticados pela CI, concordância de 98,4%, sendo 0,4% falsos-positivos.

SUEN *et al.*,(1978) conseguiram concordância em 93,6% com 6% de falsos-negativos. (baixa celularidade dos “imprints”).

Distribuição dos diagnósticos benignos e malignos alcançados pelo Exame de Congelação e pelo Exame Histopatológico

		Diagnósticos histopatológicos		
		Maligno	Benigno	Total
Diagnósticos por exame de congelação	Maligno	1.030	9	1.039
	Benigno	24	718	742
	Total	1.054	727	1.781

Acurácia da EC em relação ao EH (parâmetros):

- Sensibilidade: 97,7%
- Especificidade: 98,8%
- VPP: 99,1%
- VPN: 96,8%

Concordância diagnóstica (b x m) = 98,1%; Concordância em 2.000 casos = 87,6%

A acurácia do exame por congelação em diversas séries variou entre 89% e 98%.
(PRESTON & BALE, 1985; KAUFMAN *et al.*, 1986; ROGERS *et al.*, 1987)

The Accuracy of Frozen-Section Diagnoses in 34 Hospitals (HOWANITZ *et al.*, 1990)
Concordância= 96,5%; Discordância= 3,5%; em 77 casos = “Aguardar parafina” .

Distribuição dos diagnósticos benignos e malignos alcançados pelo Exame por Congelação e pela Citopatologia Intraoperatória

		Diagnósticos por exame de congelação		
		Maligno	Benigno	Total
Diagnósticos citopatológicos	Maligno	995	7	1.001
	Benigno	6	691	698
	Total	1.002	697	1.699

Acurácia da CI em relação ao EC (parâmetros):

- Sensibilidade: 99,3%
- Especificidade: 99,1%
- VPP: 99,4%
- VPN: 99,0%

Concordância diagnóstica (b x m) = 99,2%; Concordância em 2.000 casos = 88,8%

GUARDA (1990) apresentou discordância entre a CI e o EC em 6 de 370 casos (1,6%). O autor atribuiu à inexperiência na interpretação citológica.

Concordância e discordância entre os três métodos diagnósticos

Concordância e Discordância entre os três métodos diagnósticos	Número de casos	Percentual
Discordância simultânea entre os três métodos	45	2,3%
Concordância apenas entre o EC e o EH (CI discordou do EC e do EH)	106	5,3%
Concordância apenas entre a CI e o EH (EC discordou da CI e do EH)	123	6,2%
Concordância apenas entre a CI e o EC (EH discordou da CI e do EC)	181	9,1%
Concordância simultânea entre o EH e a CI e o EC (discordância entre a CI e o EC)	0	0,0%
Concordância simultânea entre o EC e a CI e o EH (discordância entre a CI e o EH)	0	0,0%
Concordância simultânea entre a CI e o EC e o EH (discordância entre o EC e o EH)	0	0,0%
Concordância simultânea entre os três métodos	1.545	77,3%
Total	2.000	100,0%

Patologias com diagnósticos inconclusivos pela citopatologia intraoperatória

Diagnóstico histopatológico	Número de casos	Percentual
Adenoma Folicular*	24	13,4
Bócio Nodular	12	6,7
Linfoma Não Hodgkin**	9	5,0
Carcinoma Folicular*	7	3,9
Adenocarcinoma	5	2,8
Carcinoma Papilífero da Tireoide	4	2,2
Carcinoma de Células Renais	4	2,2
Linfoadenopatia Reacional	4	2,2
Tumor Estromal Gastrointestinal	4	2,2
Carcinoma Ductal Infiltrante	4	2,2
Oncocitoma	4	2,2
Outros tumores	98	45,2
Total	179	100,0

A CI informa somente que a lesão possui padrão folicular, mas não informa a ausência ou a presença de invasão capsular ou vascular. Logo a conclusão citopatológica será “sugestivo de neoplasia folicular”. Cerca de 1/3 a 1/4 dessas lesões serão malignas após a cirurgia.

(NIKIFOROV & OHORI,2009)

Patologias com diagnósticos inconclusivos pelo exame de congelação

Diagnóstico histopatológico	Número de casos	Percentual
Adenoma Folicular	28	13,2
Linfoma Não Hodgkin	17	8,0
Bócio Nodular	16	7,5
Linfoadenopatia Reacional	8	3,8
Carcinoma Folicular	7	3,3
Adenocarcinoma	7	3,3
Adenocarcinoma Metastático	6	2,8
Linfoma Hodgkin	5	2,3
Tumor Estromal Gastrointestinal	4	1,9
Microcarcinoma Papilífero	4	1,9
Outros tumores	111	52,1
Total	213	100,0

CALLCUT et al.(2004) discutiram a consulta intraoperatória de lesões foliculares da tireóide de (benigno versus maligno): 32% dos casos= benigno; 4%= maligno; 2%= indeterminado; 62%= “aguardar parafina”.

Discordância (b x m) entre o exame histopatológico e a citopatologia intraoperatória

Diagnósticos histopatológicos	Diagnósticos citopatológicos	Número de casos (%)
Linfoma não Hodgkin	Hiperplasia reacional	3 (10%)
Microcarcinoma papilífero da tireoide	Benigno	3 (10%)
Adenocarcinoma	Pancreatite / Inflamatório / Benigno	3 (10%)
Carcinoma ductal infiltrante	Alterações fibrocísticas	2 (7%)
Meningioma atípico	Meningioma	2 (7%)
Tumor sólido pseudopapilar benigno de pâncreas	Neoplasia endócrina maligna	2 (7%)
Neurilemoma	Neoplasia maligna de células fusiformes	2 (7%)
Angiomiolipoma	Maligno	2 (7%)
Carcinoma ex-adenoma pleomórfico	Tumor de Warthin / Adenoma pleomórfico	2 (7%)
Carcinoma de células escamosas	Benigno	2 (7%)
Carcinoma folicular	Bócio nodular	2 (7%)
Lipossarcoma mixoide	Lipoma	1 (3%)
Mesotelioma benigno	Adenocarcinoma	1 (3%)
Granuloma sarcoide	Maligno	1 (3%)
Subependimoma	Maligno	1 (3%)
Bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOOP)	Maligno	1 (3%)
Total		30 (100%)

30/
1,5%

Objetivo geral. Estabelecer o perfil da amostra estudada do ponto de vista epidemiológico, das técnicas de coleta de material e dos métodos diagnósticos

- 2.000 casos estudados
- sexo feminino (63%) e masculino (37%)
- faixa etária: entre a quinta e oitava décadas
- técnica de coleta mais empregada: raspado em 87,3%
- órgãos e sistemas mais estudados: tireoide, órgãos linfoides, trato respiratório e SNC
- faixas etárias com maior concentração: 6ª (F) e 7ª (M)
- em relação aos diagnósticos histopatológicos mais frequentemente observados:
 - ✓ bócio nodular e carcinoma papilífero (sexo feminino)
 - ✓ adenocarcinoma, primário e metastático (sexo masculino)

Conclusão

Objetivo geral. Avaliar a sensibilidade e a especificidade da citopatologia intraoperatória e do exame por congelação, considerando o exame histopatológico como padrão-ouro

citopatologia intraoperatória

Sensibilidade= 98,2%

Especificidade= 98,5%

exame por congelação

Sensibilidade= 97,7%

Especificidade= 98,8%

Estes exames são equivalentes como métodos diagnósticos.

Objetivo geral. Avaliar a sensibilidade e a especificidade da citopatologia intraoperatória, considerando o exame por congelação como padrão-ouro

citopatologia intraoperatória

sensibilidade= 99,3%

especificidade= 99,1%

Citopatologia Intraoperatória

- usada isoladamente, substituindo o exame por congelação
- método diagnóstico confiável e simples
- rápido em sua execução
- fragmentos pequenos e delicados
- poupando-os dos danos irreversíveis
- evita contaminação da aparelhagem por doenças infecciosas
- materiais friáveis com presença de necrose
- o componente estromal arquitetural da lesão
- possibilidade do uso de diversas técnicas de coleta de material e de coloração

Citopatologia Intraoperatória

- Entretanto, para usufruir destas vantagens, é necessário praticá-la, no início, concomitantemente ao exame por congelação, até a confiança completa se instalar, reconhecendo seus limites.

Espera-se que a CITOPATOLOGIA venha ter reconhecimento real, como um eficiente método diagnóstico, auxiliando o exame por congelação, nas consultas intraoperatórias.

Citopatologia intraoperatória...

Repercussões
importantes

Aprendizado
do residente

PAAF associada
à TC

Diagnósticos
rápidos



Obrigada!