



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

KARINE KELLY FRAUSINO LIMA

**COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS ENTRE BIÓPSIA DE
CONGELAÇÃO E ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA EM
MULHERES SUBMETIDAS A TRATAMENTO CIRÚRGICO DE
LESÕES DE OVÁRIO.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Spadoto Dias

Botucatu - SP
2024

KARINE KELLY FRAUSINO LIMA

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS ENTRE BIÓPSIA DE
CONGELAÇÃO E ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA EM
MULHERES SUBMETIDAS A TRATAMENTO CIRÚRGICO
DE LESÕES DE OVÁRIO.

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre no programa de pós-graduação
em Tocoginecologia.

Orientador: Prof Dr. Daniel Spadoto Dias

BOTUCATU - SP

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Lima, Karine Kelly Frausino.

Comparação dos resultados entre biópsia de congelação e análise anatomopatológica em mulheres submetidas a tratamento cirúrgico de lesões de ovário / Karine Kelly Frausino Lima. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Daniel Spadoto Dias

Capes: 40101150

1. Patologia. 2. Ovários - Tumores. 3. Torção Ovariana. 4. Biópsia. 5. Secções congeladas

Palavras-chave: Anatomopatologia; Biópsia; Lesões anexiais; Neoplasias ovarianas; Secções congeladas.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE KARINE KELLY FRAUSINO LIMA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 30 dias do mês de agosto do ano de 2024, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de KARINE KELLY FRAUSINO LIMA, intitulada **COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS ENTRE BIÓPSIA DE CONGELAÇÃO E ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA EM MULHERES SUBMETIDAS A TRATAMENTO CIRÚRGICO DE LESÕES DE OVÁRIO**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. DANIEL SPADOTO DIAS (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ENEIDA MARIA BOTEON SCHMITT (Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. LEANDRO SANTOS DE ARAUJO RESENDE (Participação Virtual) do(a) Oncoclínicas - DF. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. DANIEL SPADOTO DIAS



Documento assinado digitalmente
DANIEL SPADOTO DIAS
Data: 03/09/2024 12:48:56-0300
Verifique em <https://retda126.gov.br>

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família. A minha mãe e em memória ao meu pai, que partiu durante a minha trajetória do mestrado, ambos grandes incentivadores da minha carreira e dos meus planos profissionais, especialmente minha mãe que também traçou os caminhos da docência e se titulou como doutora na área da educação, que é minha grande inspiração para finalização e obtenção do título de mestre e sempre me mostrou que na educação existe futuro.

A minha irmã Priscilla, minha melhor amiga e protetora, que sempre esteve ao meu lado, inclusive me visitando em Botucatu, me dando forças para continuar;

Ao meu marido Rogério que embarcou comigo nesse sonho e sem pensar duas vezes nos mudamos e deixamos estabilidade financeira e profissional para apoiar meus projetos profissionais. Me deu suporte emocional nos momentos críticos e mesmo com tantas dificuldades nos momentos finais do mestrado, se mostrou ser além de um companheiro fiel aos nossos princípios, um pai excepcional, pois me tornei mãe duas vezes durante o processo do mestrado e sua presença foi essencial para finalização deste projeto.

Aos meus filhos. Davi, que nasceu durante o projeto do mestrado, que me traz alegria e leveza diariamente e força para continuar sendo uma mãe batalhadora e exemplo para ele e para Alice, que se encontra ainda intra-útero, mas me enche de esperança para acreditar no futuro.

AGRADECIMENTOS

À Deus, em primeiro lugar, me guiando, sendo meu protetor e permitindo que eu pudesse ter as melhores pessoas ao meu lado em todos os momentos. O Senhor que é o provedor das forças que me proporciona o suporte para os maiores desafios da minha vida.

Gostaria de agradecer, de maneira profunda e sincera, a todos aqueles que apoiaram e incentivaram a realização desta dissertação de mestrado, permitindo que esse trabalho se concretizasse.

Primeiramente, gostaria de agradecer à Faculdade de Medicina de Botucatu, por ter me acolhido como fellow de oncologia ginecológica e depois como mestranda do programa de pós-graduação em Tocoginecologia. À esta Instituição, sou eternamente grata por permitir não só a complementação da minha formação, mas o contato com as pacientes oncológicas, por me ensinar o sentido de atendimento humanizado em oncologia, vivenciar inteiramente essa especialidade ginecológica que eu tenho tanta admiração e por me apresentar professores dedicados e fontes de admiração.

Ao meu orientador, Professor Doutor Daniel Spadoto Dias, pela paciência, incentivo e encorajamento, mesmo nos momentos que eu flertei com a desistência, o senhor foi essencial para que eu não renunciasse. Agradeço por compartilhar seus conhecimentos, pelas correções e por me acompanhar nesta jornada acadêmica.

Aos meus pesquisadores colaboradores, professor Marcelo Padovani de Toledo Moraes (do departamento de patologia) e Bárbara Gomes Maya. Obrigado pelo companheirismo e apoio à distância.

Ao Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, sou eternamente grata por me acolherem em mais uma etapa da minha carreira.

A todos os professores das disciplinas com os quais tive contato, agradeço pelas excelentes aulas e por se colocarem sempre à disposição para ajudarem no que fosse necessário. Sem dúvidas, seus ensinamentos lapidaram esta pesquisa,

pois cada ensinamento, cada fala, cada avaliação e reavaliação foram recebidos por mim como aprendizado para aprimorar o projeto.

Agradeço aos meus pais, Neusa e Miguel (*in memoriam*), por me ensinarem o verdadeiro significado de dedicação, superação e resiliência. À minha mãe que inúmeras vezes renunciou seus próprios sonhos para que eu e minha irmã pudéssemos conquistar os nossos e termos um futuro seguro, principalmente sendo mulheres. Ela nos ensinou a sermos mulheres fortes, independentes e a investir em educação e nas especializações profissionais, ou seja, nunca estacionar, nunca parar de estudar e se atualizar, pois ela mesma percorreu esse caminho. Obrigado por ser meu espelho e minha fonte de inspiração mãe.

A minha irmã, agradeço por nunca soltar a minha mão e por atuar ativamente não só na minha vida, como também dando apoio a nossa mãe. Sem você, presencialmente em Botucatu ou a distância também, me dando abraços, orações, energia, colo, ombro, alegria, apoio, com certeza essa missão seria quase impossível.

Ao meu marido Rogério que me escutou, comprou esse sonho comigo de nos mudar de estado, de cidade e largar tudo para que eu pudesse me subespecializar em uma instituição renomada e posteriormente percorrer o caminho acadêmico. Obrigado por me ouvir, me dar amor, apoio, por compartilhar comigo também seus planos e sonhos e me respeitar. Respeitar minha carreira, me respeitar como mulher e esposa e me incentivar a sempre me especializar. Você que me deu coragem para não desistir desse sonho e agora como pais, que nos tornamos durante o circuito do mestrado, tenho certeza que seremos bons exemplos para nossos filhos. Obrigada por ser um pai presente, um marido corajoso, tão corajoso a ponto de me contagiar, mostrando para mim que desistir nunca é uma opção.

Aos meus queridos amigos de Botucatu, chefes, professores, meu muito obrigado pelo aprendizado e compartilhamento de experiências. Vocês deixaram uma lembrança incrível na minha memória e sempre agradecerei o quão fui bem recebida pelos colegas e profissionais da instituição.

A todos os funcionários que de alguma forma compartilharam seus dias comigo. Sempre me senti acolhida em cada gesto, em cada conversa. Sou grata por permitirem dias mais leves.

Às minhas queridas pacientes, agradeço a confiança nos anos de cuidado e, principalmente, por me ensinarem tanto em cada atendimento. Sem vocês esta dissertação e o interesse pela pesquisa jamais existiria.

“Àqueles que involuntariamente omitimos e que nos auxiliaram de alguma forma – a certeza de que este fato não diminui a nossa gratidão.”

LISTA DE ABREVIATURAS

AFP - Alfafetoproteína
BI-RADS - Breast Imaging reporting and data system
CA 125, 19.9 - Antígeno carcínico 125, 19.9
CEA - Antígeno cárcinoembrionário
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
CID - Classificação Internacional de Doenças
DHL - Lactado desidrogenase
EUA - Estados Unidos da América
ESGO - European Society of Gynaecological Oncology
FEBRASGO - Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FMB - Faculdade de Medicina de Botucatu
HCFMB - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HCG - gonadotrofina coriônica humana
ICP - Índice de câncer Peritoneal
INCA - Instituto Nacional do Câncer
IMC - Índice de Massa Corpórea
IOTA - International Ovarian Tumor Analysis
ISUOG - International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
NCCN - National Comprehensive Cancer Network
OCT - Álcool polivinílico e polietilenoglicol
OMS - Organização Mundial de Saúde
O-RADS - Ovarian Adnex Imaging Reporting and Data System
PET/TC - Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons
RM - Ressonância Magnética
TC - Tomografia computadorizada
TUSS - Terminologia Unificada de Saúde Suplementar
USTV - Ultrassonografia transvaginal
UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

RESUMO

Objetivo: Comparar o índice de concordância entre os resultados da biópsia de congelação intraoperatória e do estudo histopatológico final, em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico por lesões anexiais em serviço público universitário de referência.

Métodos: Estudo transversal retrospectivo, de centro único, com análise de prontuários informatizados de pacientes submetidas a tratamento cirúrgico de lesões ovarianas entre janeiro de 2017 e janeiro de 2022. Foram avaliadas características epidemiológicas, exames pré-operatórios de imagem, marcadores tumorais e a realização de biópsia intraoperatória e análise histopatológica. O estudo da concordância entre os exames de congelação e histopatológico foi realizado pelo coeficiente Kappa Ponderado. As demais variáveis foram analisadas estatisticamente pelo teste t de Student, Mann-Whitney e pelo teste de associação de Goodman.

Resultados: Um total de 528 mulheres foram identificadas no sistema de registro da instituição, sendo 349 excluídas por não seguirem os critérios de inclusão. Sendo assim, 179 pacientes foram incluídas e 62 realizaram o exame de congelação, as demais foi aceito o critério macroscópio intraoperatório, sendo submetidas somente ao histopatológico. A taxa de concordância entre o exame de congelação e a avaliação histopatológica final foi de 80,6%, sendo considerada forte associação com valor do Kappa Ponderado $K_w=0,713$. Mulheres jovens e com IMC > 30 apresentaram maior tendência de discordâncias entre as duas análises. A estratificação de risco através do O-RADS demonstrou maior proporção de concordância nas lesões classificadas como O-RADS 4 e apesar de sua inespecificidade, o CA125 continua sendo o principal marcador pré-operatório de massas anexiais suspeitas, sendo que tais achados foram todos estatisticamente significativos ($P<0,05$).

Conclusão: De maneira geral, mulheres com diagnóstico de massas anexiais suspeitas se beneficiam com a realização da biópsia de congelação intraoperatória, sendo que a hipótese diagnóstica realizada com base na avaliação clínica, laboratorial e imagenológica, demonstrou uma correlação significativa com os achados tanto do exame de congelação quanto do estudo histopatológico. Uma das justificativas para uma taxa de concordância aquém da literatura, observada em nosso estudo, pode ser o fato do número reduzido de solicitações em nosso serviço, ainda assim, a análise estatística demonstrou uma forte concordância entre os resultados das duas avaliações, o que justifica estudos adicionais com maior número de pacientes para aprimorar a experiência de nosso serviço.

Palavras-chave: Neoplasias ovarianas; Biópsia; Secções congeladas; Sensibilidade e especificidade, patologia.

ABSTRACT

Purpose: To compare the concordance index between the results of the intraoperative frozen section biopsy and the final histopathological study in patients undergoing surgical treatment for adnexal lesions at a public university referral service.

Patients and Methods: This was a retrospective, single-center cross-sectional study with analysis of computerized medical records of patients who underwent surgical treatment of ovarian lesions between January 2017 and January 2022. Epidemiological characteristics, preoperative imaging tests, tumor markers, and intraoperative biopsy and histopathological analysis were evaluated. The study of the agreement between frozen section and histopathological tests was performed using the Weighted Kappa coefficient. The other variables were statistically analyzed using the Student's t-test, the Mann-Whitney test, and the Goodman association test.

Results: A total of 528 women were identified in the institution's registration system, 349 of whom were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Thus, 179 patients were included and 62 underwent frozen section testing, the others were accepted as intraoperative macroscopes, and were submitted only to histopathological testing. The agreement rate between the frozen section test and the final histopathological evaluation was 80.6%, and a strong association was considered with the Weighted Kappa value $K_w=0.713$. Young women with a BMI > 30 showed a greater tendency for disagreements between the two analyses. Risk stratification using O-RADS showed a higher proportion of agreement in lesions classified as O-RADS 4 and, despite its non-specificity, CA125 remains the main preoperative marker of suspicious adnexal masses, and these findings were all statistically significant ($P<0.05$).

Conclusion: In general, women diagnosed with suspicious adnexal masses benefit from intraoperative frozen section biopsy, and the diagnostic hypothesis based on clinical, laboratory, and imaging evaluation demonstrated a significant correlation with the findings of both the frozen section examination and the histopathological study. One of the justifications for a lower concordance rate observed in our study, observed in our study, may be the fact of the reduced number of requests in our service, even so, the statistical analysis showed a strong agreement between the results of the two evaluations, which justifies additional studies with a larger number of patients to improve the experience of our service.

Keywords: ovarian neoplasms; Biopsy; Frozen sections; Sensitivity and specificity, pathology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	25
2.1 OBJETIVOS GERAIS	
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
3. PACIENTES E MÉTODOS	26
4. RESULTADOS	30
5. PUBLICAÇÃO	38
6. CONCLUSÃO	57
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
8. ANEXOS	61

Anexo I – Classificação do O-RADS

Anexo II – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB

1. INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é o sétimo tipo de câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo. Na população geral, estima-se que 1,4% das mulheres irá apresentar câncer de ovário e 1% irá a óbito por essa condição ⁽¹⁾. O Instituto Nacional do Câncer - INCA, no Brasil, estima que houve 7.310 novos casos no ano de 2023 e cerca de 4.037 óbitos em 2021 devido ao câncer de ovário ⁽²⁾. As taxas de incidência são ainda maiores em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos da América (EUA), o câncer epitelial de ovário é a principal causa de morte por câncer ginecológico e a quinta causa mais comum de mortalidade por câncer entre as mulheres. Dados atuais da American Cancer Society demonstram que em 2024 foram estimados 19.680 novos casos, e 12.740 óbitos, sendo que menos de 40% das mulheres acometidas alcançaram a cura ⁽³⁾.

Devido ao seu comportamento agressivo, a maioria dos tumores malignos de ovário é diagnosticada em estádios avançados, em virtude da ausência de sintomas específicos nos estágios iniciais e devido a ausência de um rastreio eficaz, o que dificulta o diagnóstico precoce. Os marcadores tumorais e os exames de imagem apresentam altas taxas de resultados falso-positivos, especialmente quando realizados na pré-menopausa, além de não serem custo-efetivos ⁽⁴⁾.

Dados recentes referentes à história natural da doença, incluindo fatores envolvendo a carcinogênese do tumor ovariano, sua epidemiologia, fatores de risco, as características clínicas, os aspectos moleculares e genéticos, além dos mecanismos de disseminação, indicam que os carcinomas invasores de ovário, peritônio e tuba uterina devam ser abordados como entidade clínica única, sugerindo que na propedêutica das lesões anexiais devemos considerar o conjunto supracitado de diagnósticos possíveis e não somente o ovário ⁽⁵⁾.

A etiologia dos tumores ovarianos permanece desconhecida, apesar de diversas teorias e de inúmeros estudos tentarem elucidar as relações entre causa e efeito. Acredita-se que a origem das neoplasias ovarianas esteja relacionada a um conjunto de fatores, tais como ambientais, reprodutivos, alimentares, infecciosos, exposição a agentes carcinogênicos e a questões genéticas, como por exemplo as mutações dos genes BRCA 1 e 2 ^(1, 5).

Dois modelos teóricos são descritos para a carcinogênese dos tumores ovarianos: um de origem no epitélio da superfície ovariana e o outro modelo de origem no epitélio da tuba uterina, que se fundamenta pela descrição de lesões tubárias precursoras, evidenciadas em estudos genéticos em portadoras de mutação BRCA 1 e 2 e em estudos experimentais com modelos animais ⁽⁵⁾. Nenhuma das duas teorias demonstrou superioridade evidente sobre a outra. Independente de sua origem, o carcinoma epitelial de ovário, tuba e peritônio têm características similares e apresentam o mesmo padrão de metástase peritoneal precoce ⁽⁵⁾.

A sintomatologia é bastante inespecífica e tardia, o que dificulta o diagnóstico precoce. Do arsenal propedêutico, podemos utilizar a anamnese, levando-se em consideração os fatores de risco que a mulher traz consigo, tanto pessoais quanto familiares, assim como o exame físico, que pode nortear os exames complementares para investigação adicional ^(6, 7). Os marcadores tumorais são importantes ferramentas auxiliares, apesar de não serem específicos, podendo ser utilizados como vigilância de resposta após tratamento ^(8, 9). Os exames de imagem mais utilizados são a ultrassonografia transvaginal com estudo Doppler, que apresenta alta acurácia quando realizada por profissional experiente; a ressonância magnética pélvica com contraste e a tomografia computadorizada para estudo de abdome superior e tórax, sendo que, em alguns casos selecionados, a tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET/TC) pode determinar a extensão da doença avançada ^(1, 6, 7).

A biópsia de congelação pode ser utilizada no intraoperatório para definição terapêutica nos casos de massa anexial suspeita, apresentando alta sensibilidade e especificidade, especialmente quando associado aos dados clínicos, laboratoriais e imagenológicos mencionados. Contudo, os erros diagnósticos mais comuns costumam ocorrer nos casos de tumores mucinosos e *boderline*. A indicação clássica do exame por congelação é a necessidade de uma decisão imediata, durante o procedimento cirúrgico, para a diferenciação entre neoplasias malignas e benignas ⁽⁸⁾.

As taxas de acurácia nas séries atuais, em diferentes serviços, alcançam patamares elevados. As discordâncias de resultados mais frequentes, quando comparados exames por congelação com o resultado definitivo em parafina, são causadas pelos diagnósticos falsos negativos. Falsos diagnósticos podem gerar

sequelas significativas para as pacientes, especialmente considerando as situações em que os resultados se apresentam como falsos positivos. Assim, é de extrema importância a realização de análises da acurácia deste tipo de método diagnóstico, no intuito de minimizar a realização de procedimentos cirúrgicos desnecessários ou inadequados ⁽⁸⁾.

O tratamento padrão do câncer de ovário é cirúrgico, a ser realizado por profissionais com proficiência em casos oncológicos ginecológicos e isso tem repercussão direta na sobrevida livre de doença e sobrevida global das pacientes, como já comprovado em outros estudos ^(6, 7). Os pilares da terapia das neoplasias malignas de ovário se encontram em duas modalidades principais: cirurgia e quimioterapia, que podem ser realizadas de maneira isolada ou associada. A cirurgia é importante não só como tratamento, mas também para o estadiamento da paciente, o que possibilita traçar o melhor plano terapêutico para as mulheres acometidas pela doença.

O tratamento primário consiste no estadiamento cirúrgico apropriado e na citorredução, seguidos por quimioterapia sistêmica na maioria das pacientes. O objetivo inicial da citorredução é remover a maior quantidade de tecido tumoral possível, sendo que esta é considerada ótima quando não há presença de doença residual macroscópica ao término do procedimento cirúrgico. Evidências mostram que a taxa de sobrevida livre de doença nas pacientes que tiveram citorredução completa é significativamente maior do que nas pacientes que ainda apresentavam alguma doença ao final da cirurgia. Portanto, conforme exposto, quanto menor o volume de doença residual, melhor será o seu prognóstico ^(1, 6, 7, 9).

Para atingir o objetivo da citorredução primária ótima, diante de lesões duvidosas após realização dos exames pré-operatórios e da análise macroscópica, pode-se utilizar como complementação diagnóstica, a biópsia de congelação no intraoperatório, com o intuito de estabelecer com maior consistência como prosseguir a cirurgia ^(6, 7). Se estivermos diante de uma lesão anexial potencialmente maligna na análise da congelação, o cirurgião pode ser mais agressivo e incisivo cirurgicamente, a depender do *status performance* e prognóstico da paciente. Uma citorredução eficaz, na abordagem cirúrgica inicial garante uma melhor resposta ao tratamento quimioterápico, quando o mesmo é indicado após o resultado final da análise anatomopatológica, conferindo, assim, um melhor prognóstico ⁽⁷⁾.

Dessa forma, a análise comparativa entre os resultados da biópsia de congelação, realizada no intraoperatório, com o resultado final do estudo anatomopatológico, parece ser de particular interesse, a fim de auxiliar na tomada da decisão terapêutica cirúrgica, principalmente se levarmos em consideração a população estudada, bem como a natureza das lesões ovarianas.

1.1 CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES DE OVÁRIO E FATORES DE RISCO

A classificação histológica dos tumores ovarianos é baseada na origem embrionária de suas células, podendo ser divididas em tumores de linhagem epitelial, tumores do estroma e cordões sexuais e tumores das células germinativas (Quadro 1). Cerca de 90% das neoplasias malignas ovarianas são de origem epitelial, sendo que o subtipo mais comum é o carcinoma seroso-papilífero ⁽⁶⁾. Os adenocarcinomas serosos podem ser de alto ou baixo grau, sendo estes denominados como tumores *boderline*, por apresentarem comportamento mais indolentes e estarem associados a um bom prognóstico. Além dessas classificações destaca-se também o tumor metastático ovariano de *Krukenberg*, cujos critérios histológicos se encontram bem definidos. Comumente os sítios primários deste tipo de tumor são o trato digestório, as mamas e outros órgãos pélvicos ⁽⁷⁾.

Com o objetivo de conhecer melhor a origem e fisiopatologia dessa neoplasia, um modelo dualístico de classificação foi proposto com a divisão entre tumores tipo I e II ^(1, 5).

O grupo de tumores designados como tipo I é composto pelo câncer de ovário seroso de baixo grau, endometrióide de baixo grau, de células claras, mucinoso e tumor de Brenner. Esses tumores geralmente se comportam de maneira indolente, estão confinados ao ovário no diagnóstico (estadiamentos iniciais), são geneticamente mais estáveis e raramente apresentação mutação do gene *P53*. Um terço desse grupo exibe mutação em *KRAS*, *BRAF* e *ERBB2* e são comuns as alterações na via de sinalização Wnt, envolvendo mutações somáticas em *CTNNB1*, *PTEN* e *PIK3CA7* ^(1, 5).

Quadro 1 – Classificação histopatológica dos tumores de ovário (NCCN, 2017)

<p>1. Tumores derivados do epitélio celômico (tumores epiteliais)</p> <p>Seroso (30% a 70%)</p> <p>Mucinoso (5% a 20%)</p> <p>Endometrióide (10% a 20%)</p> <p>Células Claras (3% a 10%)</p> <p>Indiferenciado (1%)</p> <p>Brenner (1% a 2,5%)</p>
<p>2. Tumores derivados de células germinativas</p> <p>Disgerminoma</p> <p>Teratoma</p> <p>Tumores embrionários do seio endodermal/tumores do saco vitelínico</p>
<p>3. Tumores derivados do estroma gonadal (tumores estromais de cordão sexual)</p> <p>Tumores de células da granulosa</p> <p>Tecoma (potencial maligno)</p> <p>Fibrossarcoma</p> <p>Tumores das células de Sertoli-Leyding</p> <p>Tumores de cordão sexual com túbulos anulares</p> <p>Ginandroblatoma</p> <p>Tumores de células de esteroides</p> <p>Tumores estromais de cordão sexual não classificados</p>
<p>4. Carcinossarcomas (tumores mistos malignos e müllerianos)</p>
<p>5. Tumores ovarianos epiteliais marginais</p>
<p>6. Neoplasia ovariana metastática (tumor de <i>Krukemberg</i>)</p>

Em contrapartida, os tumores do tipo II são altamente agressivos e quase sempre exibem estágio avançado ao diagnóstico, incluem: o carcinoma seroso de alto grau, o carcinoma endometrióide de alto grau e os carcinomas indiferenciados. Eles demonstram maior homogeneidade morfológica e molecular e são geneticamente

mais instáveis. Mais de 80% dos casos apresentam mutação no gene *P53* e amplificações no gene *CCNE1*, mas raramente terão mutações em *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *CTNNB1*, *PTEN* e *PIK3CA7* ⁽¹⁾.

Esses cânceres frequentemente apresentam anormalidades nas vias de reparo do DNA, incluindo mutações nos conhecidos *BRCA1* e/ou *BRCA2* e por isso tem característica mais agressiva. Eles crescem rapidamente com elevado índice mitótico e são sensíveis à quimioterapia à base de platina. Dados sugerem que eles podem ter origem na porção distal das tubas uterinas. Os cânceres do tipo I, por sua vez, parecem não responder tão bem à quimioterapia à base de platina, crescem lentamente e apresentam baixo índice mitótico e estão associados a uma maior sobrevida em 10 anos ⁽¹⁾.

Os disgerminomas correspondem a 40% de todos os tumores malignos e 1% a 3% de todos os cânceres de ovário. Podem estar associados a disgenesia gonadal e gonadoblastoma, sendo que 65% a 75% dos casos são diagnosticados no estágio inicial da doença. Sua disseminação ocorre via linfática e posteriormente via hemática ⁽⁵⁾. Esses subtipos podem alcançar grandes volumes. Quanto aos tumores do estroma gonadal, os de células da granulosa são quase sempre sólidos e cursam geralmente com irregularidades no ciclo menstrual ou estimulação estrogênica a pós-menopausa por serem secretores de estrogênio. São tumores considerados malignos, principalmente os tipos juvenis ⁽⁷⁾. Os tumores de cordões sexuais com túbulos anulares são extremamente raros, porém se destacam por sua associação com a síndrome de *Peuz-Jegherz*, que se caracteriza por polipose gastrointestinal e pigmentação mucocutânea ⁽⁷⁾.

Entre os tumores metastáticos de ovário destaca-se o de *Krukenberg*, cujos critérios histológicos já se encontram bem definidos, quase patognomônicos. Trata-se de um tumor de ovário com produção de mucina intracelular e com quadro microscópico de células em anel de sinete e infiltração sarcomatóide difusa no estroma ovariano. As estruturas que mais disseminam sua metástases para as gônadas femininas são os carcinomas do tubo digestório, de mamas e de órgãos pélvicos ⁽¹⁾.

Como fatores de risco, temos bem estabelecidos na literatura o histórico familiar de câncer de mama ou de ovário, principalmente nas mulheres com dois ou mais parentes de primeiro grau, o que pode estar associado com mutações genéticas tais

como inativação do P53, síndrome de Lynch e mutações genéticas no BRCA 1 e 2. Outros fatores incluem a idade avançada (mais comum na sexta e sétima década de vida), nuliparidade, inadequação de terapia hormonal durante o climatério, assim como antecedentes pessoais de endometriose, infecções virais, radioterapias, quimioterapias, entre outros. Dentre os fatores de proteção, podemos citar a gestação, o uso de anovulatórios (contraceptivos orais combinados), a amamentação e a ligadura tubária ^(6, 7). A obesidade, por sua vez não parece estar associada aos tipos mais agressivos de câncer de ovário ⁽¹⁾.

1.2 PROPEDEÚTICA

1.2.1 SINTOMATOLOGIA

A sintomatologia é frequentemente inespecífica e pode ser confundida com outros transtornos comuns, incluindo dor pélvica, dor abdominal, dispepsia, síndrome do intestino irritável, menopausa ou ciclos irregulares menstruais exacerbados. As pacientes tendem a relatar com mais frequência a sensação de plenitude gástrica, dispepsia, saciedade precoce ou distensão abdominal como resultado do aumento da pressão por ascite ou pela formação do bolo omental ^(1, 6, 7, 9, 10). O emagrecimento e caquexia também são queixas que acompanham o quadro pela dificuldade de deglutição e redução do ritmo do trato gastrointestinal ⁽¹⁰⁾.

Nos casos de doença avançada pode ser identificada uma massa ovariana palpável, ascite, derrame pleural e tumor umbilical (nódulo da Irmã Maria José). Algumas manifestações pertinentes às síndromes paraneoplásicas também podem estar presentes, tais como hipercalcemia, tromboflebites e poliartrite ^(9, 11).

1.2.2 ANAMNESE E EXAME FÍSICO

A anamnese deve considerar a história clínica da moléstia da paciente, o tempo de evolução, os fatores de risco, histórico ginecológico e obstétrico, tratamentos de patologias prévias (oncológicas ou não), comorbidades e histórico familiar, incluindo antecedente positivo de mutações gênicas ^(9, 11). Ao exame físico, os achados mencionados no item anterior podem ser encontrados nos casos de doença avançada, sendo que em aproximadamente 70% das vezes o diagnóstico é feito nessas circunstâncias, ou seja, em estágio avançado ⁽¹¹⁾. Exames complementares

para auxiliar no estadiamento, na avaliação pré-cirúrgica e para prever a resposta de terapias neoadjuvantes ou adjuvante, devem sempre ser realizados tanto para os casos de doença avançada quanto inicial.

1.2.3 MARCADORES TUMORAIS

Os marcadores tumorais constituem uma importante ferramenta na abordagem do câncer de ovário, podendo contribuir para o diagnóstico precoce, além de ser utilizado para detectar a recorrência tumoral durante o seguimento pós-tratamento. O CA 125 é uma glicoproteína similar à mucina, é expresso em cerca de 50% dos casos de tumores epiteliais no estágio I e em 90% dos casos avançados, sendo assim o principal marcador solicitado na rotina pré-operatória de massas anexiais suspeitas ^(1, 12).

Nas pacientes mais jovens, a gonadotrofina coriônica humana (hCG), a desidrogenase láctica (DHL) e a alfafetoproteína (AFP) também devem ser solicitados para excluir tumores de células germinativas ⁽¹²⁾. Outros marcadores, apesar de inespecíficos, também podem ser solicitados, como CEA, CA 15.3 e CA 19.9. Esses podem correlacionar com carcinomas mamários (associando às síndromes de Lynch I e II), gastrointestinais ou tumores ovarianos. Contudo, a utilização de marcadores tumorais de modo isolado ou em associação com parâmetros clínicos e métodos de imagem, ainda não se mostrou eficaz como método de rastreamento de câncer de ovário ^(9, 12).

1.2.4 EXAMES DE IMAGEM

A ultrassonografia transvaginal (USGTV) é o método de imagem mais utilizado para o diagnóstico de massas anexiais e apresenta alta acurácia quando realizada por profissionais experientes. Diferentes características ultrassonográficas podem ser consideradas para a distinção entre massas anexiais benignas e malignas durante a investigação pré-operatória.

Algumas classificações já foram validadas ao longo dos anos, sendo as principais atualmente difundidas e aplicadas são o índice de IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) e O-RADS (ovarian adnex reporting and data system) ⁽¹³⁾. Nesta última, uma escala padronizada de estratificação das características

imagenológicas das lesões ovarianas, semelhante à classificação de BI-RADS (breast adnex reporting and data system), é utilizada para predizer o potencial de malignidade de uma massa anexial suspeita ^(13, 14).

A literatura demonstra uma capacidade semelhante de discriminação de massas anexiais potencialmente malignas entre as diferentes classificações ⁽¹⁴⁾. Em um de seus primeiros trabalhos, Timmerman et. al. ⁽¹⁵⁾, definiram quais termos deveriam ser utilizados para descrever e classificar uma massa anexial suspeita. Dentre as características ultrassonográficas descritas destacam-se: (1) a presença de septos, (2) a presença de projeções sólidas, (3) irregularidade das paredes internas do cisto, (4) as características do conteúdo da lesão, se anecóico ou com ecos em suspensão (vidro fosco, hemorrágico, baixa ecogenicidade, misto), e (5) a presença de vascularização (ausência, pouca, moderada, muita vascularização) ⁽¹³⁾. (Quadro 2).

Quadro 2 – Risco de malignidade informado pela publicação IOTA 2008 (Timmerman, 2008)

Classificação IOTA	Risco de Malignidade
Unilocular	1,3%
Multilocular	10,3%
Unilocular com projeção sólida	37,1%
Multilocular com projeção sólida	43%
Sólido	65,3%
Não classificáveis	0%

A utilização de critérios pré-estabelecidos e bem definidos possibilita um entendimento melhor das características dos tumores anexiais quanto ao risco de malignidade, mesmo por profissionais com diferentes níveis de proficiência. Dessa forma, deve-se evitar a utilização de termos como “cisto complexo”, pois essa nomenclatura é pouco informativa quanto ao real potencial de malignidade de uma massa anexial e pode confundir o ginecologista na tomada de decisão. Há ainda

plataformas e calculadoras modernas disponíveis (e.g. ADNEX – Avaliação de Diferentes Neoplasias Anexiais) que, adicionalmente à classificação de IOTA, utilizam o valor do marcador CA 125, além de parâmetros clínicos da paciente, relacionados aos fatores de risco, para prever com maior precisão o risco de malignidade ^(15, 16).

A classificação é chamada O-RADS foi outro avanço importante para o desenvolvimento de uma avaliação universal padronizada quanto ao risco de malignidade das massas ovarianas. Ela se baseia na análise de aspectos morfológicos do cisto ou lesão, como formato, consistência e textura, entre outros, para estratificar o risco de malignidade ^(17, 18).

O “O-RADS” é um acrônimo para um léxico que funciona como uma ferramenta para garantia da qualidade da descrição de patologias ovarianas/anexiais. A criação de um léxico padronizado permite o desenvolvimento de um vocabulário prático e uniforme para descrever características imagenológicas, o qual pode ser usado para estratificação de risco, acompanhamento e gerenciamento de massas anexiais na prática clínica ^(17, 18).

Visto que a ultrassonografia é amplamente considerada a modalidade de imagem de primeira linha na avaliação das massas anexiais, a padronização da descrição de seus achados é fundamental para a precisão diagnóstica, auxiliando no correto manejo das pacientes. O principal objetivo do O-RADS é melhorar a qualidade de comunicação entre os profissionais médicos, a fim de limitar a variabilidade na linguagem dos relatórios e orientar a conduta de maneira sistematizada ⁽¹⁸⁾.

A escala O-RADS, de uma forma simplificada, contempla cinco graus (Anexo 1):

O-RADS 1 - Ovário normal

O-RADS 2 - Menos de 1% de risco de ser maligno

O-RADS 3 - Risco de malignidade entre 1% e 10%

O-RADS 4 - Risco intermediário de malignidade (entre 10% a 50%)

O-RADS 5 - Alto risco de malignidade (maior de 50%)

Nos casos de classificação O-RADS entre 4 e 5, é indicada a cirurgia para exérese da lesão anexial e avaliação histopatológica. Para pacientes com O-RADS 3 ou menos, geralmente é indicado controle semestral de acordo com o protocolo de cada instituição. Apesar da padronização dos critérios de avaliação imagenológica, a identificação das características ultrassonográficas precisa ser feita por um profissional experiente, que conte com um equipamento de qualidade e saiba realizar o exame de forma correta. Além disso, nos casos suspeitos, é importante o envolvimento de uma equipe multidisciplinar, comprometida com a realização de discussões clínicas, nas quais possa ser realizada uma interpretação mais segura dos resultados dos exames.

Nos casos duvidosos à ultrassonografia, a ressonância magnética (RM) mostra-se superior em relação à tomografia computadorizada (TC) para diferenciação dos casos benignos e malignos ⁽¹⁹⁾. A RM pélvica contribui para caracterizar lesões anexiais com características ecográficas suspeitas, avaliar melhor os planos de clivagem e a ressecabilidade da lesão, além de possibilita a avaliação do comprometimento linfonodal. Dessa forma, pode contribuir para um melhor estadiamento da paciente, bem como auxiliar no planejamento cirúrgico. A TC abdomino-pélvica, por sua vez, permite a avaliação da extensão e da ressecabilidade tumoral, assim como da presença de doença metastática e linfonodal ⁽¹⁹⁾.

Mais recentemente tem sido utilizada a tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET/TC) para determinar a extensão de doença extraperitoneal nos cânceres de ovário avançados ⁽¹⁹⁾. Esses casos devem ser selecionados criteriosamente quando há suspeita de metástases à distância. A abordagem videolaparoscópica para biópsia e confirmação do tipo histopatológico da lesão tem por finalidade guiar a neoadjuvância em casos de tumores irressecáveis, nos quais a citorredução primária não é possível, propiciando um planejamento cirúrgico *a posteriori*.

1.2.5 ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer de ovário é de grande importância para o prognóstico e tratamento da doença. De acordo com a Federação Internacional de

Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), o câncer de ovário pode ser classificado entre estádios de I a IV (Quadro 3). O estadiamento cirúrgico completo inclui a coleta de material para exame citológico, omentectomia infracólica, linfadenectomia pélvica e paraórtica seletivas, biópsia e/ou ressecção de lesões suspeitas, biópsias peritoneais das regiões subdiafragmáticas, reflexão vesicouterinas, fundo de saco, recessos paracólicos e paredes pélvicas e histerectomia total com salpingooforectomia bilateral. Nos casos de tumores mucinosos, a apendicectomia também deve ser realizada ⁽²⁰⁾.

Quadro 3 – Estadiamento dos cânceres de ovários, tubas e peritoneal primário (FIGO, 2021, NCCN 2017)

Estádio I: tumor restrito aos ovários ou às tubas uterinas
IA – tumor restrito ao interior de um ovário ou tuba uterina. Ausência de doença na superfície ovariana ou tubária ou em abdome.
IB – tumor em ambos os ovários ou tuba uterinas. Ausência de doença na superfície ovariana ou tubária ou no líquido ou lavado peritoneais.
IC – tumor em um ou em ambos os ovários ou tuba uterinas com um dos seguintes achados: IC1 – rotura intraoperatória do tumor IC2 – rotura pré-operatória da parede do tumor ou doença na superfície do ovário ou tuba uterina IC3 – células neoplásticas no líquido ascítico ou no lavado peritoneal
Estádio II: tumor envolvendo um ou ambos os ovários ou tubas uterina com extensão para pelve ou peritônio
IIA – tumor acometendo útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários
IIB – tumor acometendo outros tecidos pélvicos
Estádio III: tumor acometendo um ou ambos os ovários ou tubas uterinas ou peritônio. Presença de acometimento peritoneal extrapélvico e/ou linfonodal no retroperitônio (linfonodos ao longo de grandes vasos, como aorta)
IIIA – tumor acometendo linfonodos retroperitoneais sem acometimento da superfície peritoneal

<p>IIIA1(i) – metástases < o igual a 10mm</p> <p>IIIA1(ii) – metástases > 10mm</p> <p>IIIA2 – invasão microscópica da pelve para o abdome com ou sem linfonodos retroperitoneais acometidos</p>
<p>IIIB – implantes na parede posterior do abdome com 2cm ou menos com ou sem acometimento de linfonodos retroperitoneais</p>
<p>IIIC – implantes na parede posterior do abdome > 2cm com ou sem acometimento de linfonodos retroperitoneais</p>
<p>Estádio IV: tumor com metástases à distância</p>
<p>IVA – presença de derrame pleural com células neoplásicas</p>
<p>IVB – tumor com disseminação extra-abdominal, incluindo linfonodos inguinais</p>

O estadiamento pode ser feito por cirurgia laparotômica (como sugerido pela FIGO 2021) através do índice de câncer peritoneal (ICP). O ICP pode variar de 0-39 e é utilizado, principalmente, para quantificar o volume de doença peritoneal e estimar a possibilidade de citorredução nas pacientes com neoplasias disseminadas no peritônio. O ICP representa o sistema de estadiamento pré-operatório mais difundido entre as equipes cirúrgicas que tratam de neoplasias peritoneais e apresenta como principal vantagem a possibilidade de estimar a probabilidade de uma citorredução completa nas metástases peritoneais invasivas, além de ser um fator preditor de recorrência e sobrevida validado ^(20, 21, 22).

Nos últimos anos tem-se difundido também a abordagem laparoscópica para o estadiamento dos tumores ovarianas malignos. Este sistema foi idealizado e validado por Anna Fagotti, como uma forma de estadiar o câncer de ovário de maneira minimamente invasiva. O índice de Fagotti, avalia a probabilidade de citorredução primária baseado nos achados da laparoscopia, considerando as áreas críticas para ressecção cirúrgica ⁽²³⁾, como segue:

1) carcinomatose peritoneal:

- carcinomatose envolvendo área limitada (como ao longo da goteira parietocólica ou do peritônio pélvico), sendo cirurgicamente removível por peritonectomia: 0

- envolvimento peritoneal maciço irresseccável ou padrão de distribuição miliar: 02 pontos

2) diafragmática:

- ausente: 0

- carcinomatose infiltrante ou nódulos confluentes na maior parte da superfície diafragmática: 02 pontos

3) doença mesentérica:

- ausente ou pequenos nódulos passíveis de tratamento com plasma de argônio: 0

- grandes nódulos infiltrantes ou envolvimento da raiz do mesentério: 02 pontos

4) doença omental:

- ausente ou lesão isolada: 0

- disseminação do tumor desde o omento até à grande curvatura do estômago: 02 pontos

5) infiltração intestinal:

- ausente: 0

- indicação de ressecção intestinal ou presença de carcinomatose miliar na superfície da alça: 02 pontos

6) infiltração gástrica:

- ausente: 0

- infiltração com envolvimento neoplásico evidente da parede do estômago: 02 pontos

7) metástases hepáticas:

- ausente: 0

- envolvimento da superfície do fígado: 02 pontos

Se a soma das pontuações relativas a todos os parâmetros laparoscópicos for maior que 8, a probabilidade de ressecção completa da doença por laparotomia é praticamente nula, podendo-se evitar a morbidade de um procedimento cirúrgico que

não será capaz de citorreduzir a doença de maneira ótima. A paciente deverá, então, ser encaminhada para quimioterapia neoadjuvante, a fim de se tentar a cirurgia citorrredutora em um segundo tempo, de acordo com a resposta ao tratamento quimioterápico. O objetivo principal desse estadiamento minimamente invasivo é a rápida recuperação da paciente, propiciando o início precoce da terapia neoadjuvante ⁽²³⁾.

1.3 TRATAMENTO

Os pilares da terapia das neoplasias malignas do ovário são a: cirurgia citorrredutora e a quimioterapia a base de platina, as quais podem ser usadas de maneira isolada ou em diversas associações ⁽²⁴⁾. As pacientes com suspeita de câncer de ovário devem ser tratadas por profissionais com treinamento e experiência na condução desses casos. Mulheres operadas por cirurgiões com experiência em casos oncológicos apresentam maiores intervalos livre de doença e sobrevida, além de menor necessidade de reoperação precoce, quando comparadas a mulheres operadas por não especialistas ⁽¹⁾. Por esta razão, as pacientes com suspeita de câncer de ovário devem ser tratadas por profissionais com treinamento e experiência na condução desses casos e em centros especializados de referência, que possam integrar um tratamento oncológico global e multiprofissional ^(1, 24).

O tratamento primário consiste no estadiamento cirúrgico apropriado e na citorredução ótima, seguidos por quimioterapia sistêmica na maioria das pacientes. O objetivo inicial da citorredução é a remoção da maior quantidade de tecido tumoral possível, assim como da doença metastática. É considerada ótima na ausência de doença residual macroscópica ao término do procedimento cirúrgico. Evidências mostram que a sobrevida livre de doença nas pacientes que tiveram citorredução completa é significativamente maior do que nas pacientes que ainda apresentavam alguma doença macroscópica residual ao final da cirurgia ⁽²⁴⁾.

As seguintes informações devem ser detalhadas na descrição cirúrgica para fins de planejamento terapêutico, prognóstico e estudos científicos ⁽²⁵⁾:

- Extensão da doença inicial antes da citorredução na pelve, nos andares superior e inferior do abdome

- Volume de doença residual

- Ressecção completa ou incompleta; se incompleta, indicar o número de lesões e o tamanho da maior lesão residual.

As pacientes não candidatas à cirurgia citorrredutora como abordagem inicial podem se beneficiar da quimioterapia neoadjuvante seguida de citorredução de intervalo. A recomendação é que a cirurgia de intervalo, seja realizada após três ciclos de quimioterapia. No entanto, a mesma pode ser realizada após quatro ou seis ciclos com base no julgamento clínico do ginecologista oncológico e oncologista clínico ^(24, 25).

As evidências sugerem que a correta avaliação, o estadiamento adequado e a cirurgia de citorredução ótima, quando realizados por cirurgião oncológico ginecológico treinado, resulta em ganhos significativos de sobrevida ⁽¹⁸⁾. Portanto, é de suma importância saber estratificar as pacientes de acordo com sua história clínica, sintomatologia, fatores de risco e exame físico. A solicitação dos exames apropriados é igualmente importante para melhor avaliação da lesão anexial suspeita e programação da abordagem cirúrgica.

Por vezes, quando apropriadamente indicada, recomenda-se que a equipe solicite no intraoperatório a biópsia de congelação para conduzir a radicalidade do procedimento, com o objetivo de atingir uma citorredução ótima.

1.4 BIÓPSIA DE CONGELAÇÃO

A biópsia por congelação é um procedimento que foi descrito pela primeira vez no final do século 19. Em 1897, Ludwig Pick, da Universidade de Landau, em Berlim, descreveu uma técnica de corte por congelação, inicialmente utilizando formol e micrótomo. Em 1889, o cirurgião John Warren, do Massachusetts General Hospital, EUA, examinou amostras de biópsia de pele com micrótomo congelado, mas não detalhou sua técnica. Posteriormente, em 1895, James Wright, do McGill Hospital, Canadá, descreveu uma técnica que usou formol por alguns minutos antes do processo de congelação. Contudo, apenas em 1905, a técnica foi descrita por Louis B. Wilson da Mayo Clinic, Estados Unidos, que conseguiu resistir a passagem do tempo, com algumas modificações, sendo a técnica mais aceita no mundo até hoje ⁽²⁶⁾.

Em 1927, Bloodgood demonstrou que a diferenciação entre tumores benignos e malignos, durante a cirurgia, levou a uma diminuição do relato de tumores inoperáveis de 50% para 5% em uma série de casos avaliados ao longo de 20 anos de aplicação do método, no Johns Hopkins Hospital, EUA ^(26, 27).

A biópsia por congelação é de grande importância para definir os passos a serem seguidos nos procedimentos cirúrgicos, uma vez que os resultados são obtidos rapidamente e tem rendimento diagnóstico superior à citologia ⁽²⁶⁾.

De acordo com a literatura, a concordância entre a biópsia por congelação e o diagnóstico histológico gira em torno de 84,5% a 99%, a depender da qualidade do material amostrado, do tipo do tumor e da experiência do examinador ^(26, 27, 28, 29). A biópsia por congelação define a natureza benigna ou maligna da lesão, além de conseguir avaliar as margens cirúrgicas, eventuais processos patológicos desconhecidos e determina a presença de metástases em outros tecidos ⁽²⁶⁾. Por essas razões, a biópsia de congelação é utilizada para obter informações em tempo real durante os processos intraoperatórios, sendo esta sua principal indicação. No entanto, é importante destacar que esse tipo de biópsia é uma ferramenta complementar de auxílio para o manejo dos pacientes, não representando um substituto ao estudo anátomo-patológico e tampouco um atalho rápido para um diagnóstico definitivo, que continua a ser estabelecido pela avaliação histológica ⁽²⁶⁾.

A técnica, de um modo geral, consiste no congelamento imediato do tecido com uma solução criostática fixadora ou diretamente no criostato, incorporando-o em um meio para realização de cortes do tecido em um micrótomo, e posterior transferência para uma lamela para coloração. Todo o procedimento leva alguns minutos e permite que seja usado como uma consulta rápida durante o intraoperatório ⁽²⁶⁾.

Quando o tecido fresco é recebido, são realizados o exame macroscópico, assim como os cortes maiores (macrosecções) para obtenção dos cortes das partes de interesse do tecido. Em seguida, os cortes teciduais são colocados com a orientação indicada de acordo com o espécime, em um porta-espécime, contendo um meio de incorporação composto por uma solução aquosa viscosa de álcool polivinílico e polietilenoglicol (comumente conhecido como OCT) que estabiliza o corte do tecido. Este processo favorece o congelamento e permite a realização de cortes mais precisos.

O bloco de tecido incluído é, então, colocado no criobar do criostato, onde o congelamento é realizado a temperaturas próximas a -35°C . O criostato também contém o micrótomo, que é usado para o corte micrométrico do tecido. À medida que os cortes são feitos, eles são transferidos para uma lâmina e corados. Os fragmentos da biópsia por congelamento podem ser corados com diferentes soluções, principalmente hematoxilina-eosina e azul de toluideno ⁽²⁶⁾. (Figura 1).

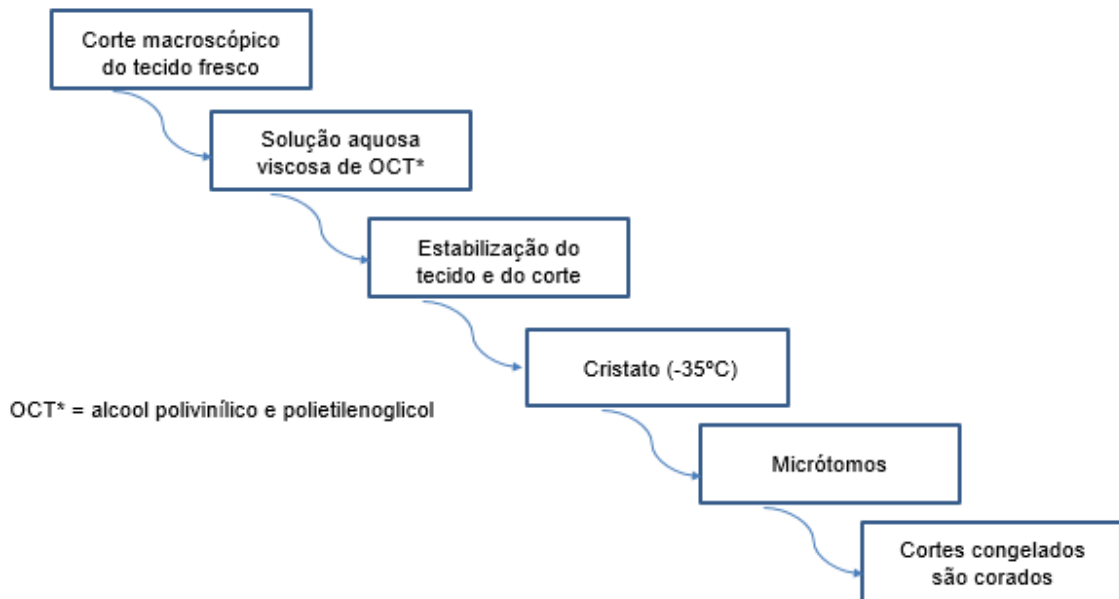


Figura 1. Fluxograma da preparação da peça na biópsia de congelamento.

A biópsia por congelamento é, sem dúvida, um dos procedimentos mais importantes, difíceis e estressantes que os patologistas realizam durante sua prática hospitalar. A realização de consultas intraoperatórias por congelamento requer experiência, conhecimento clínico, capacidade de tomar decisões rápidas sob pressão e bom senso. Devemos ainda considerar as limitações do procedimento, exigindo que o profissional esteja constantemente preparado, a fim de proporcionar um rápido diagnóstico para orientação no manejo intraoperatório do paciente ⁽²⁷⁾. Por estas razões, o médico patologista deve sempre receber em mãos, no momento da solicitação, dados sobre a história clínica da paciente, sintomatologia, os achados intraoperatórios, assim como sobre a e observação macroscópica dos cirurgiões que estão em sala com a paciente, incluindo os achados cirúrgicos ao inventário da cavidade e estadiamento cirúrgico.

A biópsia de congelamento, portanto, é utilizada no intraoperatorio para definição terapêutica nos casos de massa anexial suspeita, apresentando altas sensibilidade

e especificidade, especialmente quando associada aos dados clínicos e laboratoriais. Os erros diagnósticos são mais comuns nos casos de tumores mucinosos e *boderline* (27, 28). Sendo que uma das maiores limitações é a necessidade de se obter uma confirmação diagnóstica no menor tempo possível. Dessa forma, o tempo limitado é um fator que condiciona a precisão diagnóstica do patologista gerando com frequência diagnósticos falsos positivos (28).

Sendo assim, em nenhum momento deve-se pensar que as informações fornecidas pela biópsia por congelação possam substituir ou ser superiores àquelas evidenciadas nos cortes definitivos de parafina. O tipo de amostra obtida, a quantidade escassa de tecido, a presença de artefatos, como cristais de gelo que se formam durante o estudo (pelo criostato), além da retração tecidual, são outros fatores que podem limitar a interpretação dos achados (26).

Na biópsia convencional (também chamada de biópsia definitiva ou com tecido fixado em formol e incluído em parafina), por sua vez, o tecido ou órgão é fixado em formalina por um período de 24 a 48 horas. Uma análise macroscópica é realizada e, cortes são feitos no tecido para selecionar as regiões com maior suspeita de anormalidades histológicas. Os cortes selecionados são desidratados com soluções alcoólicas em diferentes concentrações e, em seguida, incluídos em parafina. A partir dos cortes embebidos em parafina, são realizados cortes micrométricos, submetidos a um processo de recuperação antigênica, para posterior realização de colorações, tais como hematoxilina-eosina, colorações especiais para microrganismos, para amiloide e, eventualmente, para processos de imunohistoquímica (26).

Os cortes teciduais embebidos em parafina duram anos e podem ser usados para estudos posteriores, se necessário. Além disso, este processo, geralmente, permite a preservação da estrutura histológica e da citologia celular, bem como a preservação da maioria dos epítomos antigênicos, caracterizando estes espécimes como ideais para procedimentos imunohistoquímicos. No entanto, o tempo necessário para todo este processo desqualifica a biópsia convencional para consulta intraoperatória (28).

Vale ressaltar que o exame padrão-ouro para o diagnóstico dos tumores ovarianos é o estudo histopatológico. O estadiamento do câncer de ovário, que é cirúrgico, associado ao estudo histopatológico são utilizados para indicar a terapia neoadjuvante e/ou adjuvante, assim como para prever a taxa de sobrevida. O

estadiamento inadequado, por sua vez, dificulta a correta tomada de decisão terapêutica e impede estimar a sobrevida e a resposta ao tratamento ⁽²⁸⁾.

O prognóstico do câncer de ovário dependerá, então, (1) do tipo histológico, (2) do grau de diferenciação tumoral, (3) do estadiamento cirúrgico, e (4) da capacidade de se realizar uma cirurgia com citorredução ótima ⁽²⁹⁾.

Diante do exposto, este trabalho propõe uma análise comparativa entre os resultados da biópsia de congelação, realizada no intraoperatório, com o resultado final do estudo histopatológico, no intuito de estabelecer um protocolo de sistematização para solicitação da biópsia de congelação, com base na população de estudo. Diante da natureza das lesões ovarianas e de seu potencial de malignidade, a análise da concordância entre a avaliação intraoperatória e o resultado histológico final, considerado padrão-ouro, parece ser de particular interesse para a tomada de decisão terapêutica cirúrgica, com vistas a obtenção dos melhores e mais favoráveis desfechos possíveis, para mulheres portadoras de massas anexiais suspeitas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o índice de concordância entre os resultados da biópsia de congelação intraoperatória e do estudo histopatológico final, em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico por lesões anexiais suspeitas no Setor de Oncoginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu HC-FMB/UNESP.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a epidemiologia (idade, paridade, cálculo do índice de massa corpóreo (IMC), comorbidades, cirurgias prévias e antecedente pessoal de neoplasias) das mulheres submetidas à tratamento cirúrgico por lesões anexiais no HC-FMB/Unesp;

– Comparar os resultados das biópsias de congelação e do estudo histopatológico final com dados da história clínica e exames pré-operatórios, a fim de indicar quais casos apresentam real benefício com a solicitação da biópsia de congelação no intraoperatório.

3. PACIENTES E MÉTODO

Trata-se de estudo transversal, retrospectivo, com análise de prontuários para levantamento de dados das pacientes submetidas a tratamento cirúrgico por lesões anexiais suspeitas entre janeiro de 2017 a janeiro de 2022, no Serviço de Oncoginecologia do HC-FMB/Unesp.

Foram avaliados os prontuários informatizados de pacientes submetidas a cirurgia para tratamento de lesões anexiais suspeitas de malignidade e que foram acompanhadas pela equipe de oncologia ginecológica do Departamento de Ginecologia da FMB/Unesp no referido período.

O levantamento das pacientes atendidas no serviço, durante o período do estudo, foi realizado através da consulta do código de classificação internacional de doenças-10 (CID-10) no sistema eletrônico da instituição. Foram pesquisados os seguintes CIDs de atendimento relativos ao diagnóstico de lesões ovarianas: C56 / C57.4 / C57.7 / D27 / D39.1. Além da pesquisa pelo CID, também foi realizado o levantamento dos tratamentos cirúrgicos que incluíam abordagem anexial ou ovariana. As cirurgias foram identificadas por códigos específicos, tendo sido optado pela pesquisa de cirurgias através do código nacional de cirurgia do SUS (Sistema Único de Saúde), pelo código Tuss (Terminologia Unificada de Saúde Suplementar - sistema de códigos de serviços privados de identificação de cada procedimento cirúrgico) e pelos códigos cirúrgicos da própria instituição.

Os códigos citados incluíam as seguintes descrições cirúrgicas: histerectomia com anexectomia uni ou bilateral, ooforoplastia/ooforectomia (uni ou bilateral), ooforoplastia/ooforectomia (uni ou bilateral) em oncologia, biópsia de múltiplas lesões intra-abdominais em oncologia, laparotomia exploradora para avaliação de tumor de pelve, histerectomia total ampliada em oncologia. As descrições que apresentavam nomenclaturas de procedimentos nos quais não se podiam afirmar com certeza a realização de abordagem anexial foram excluídas, tais como:

histerectomia simples, histerectomia por hemorragia de urgência, histerectomia total, histerectomia com ou sem anexectomia, histerectomia videolaparoscópica, salpingectomia, tratamento cirúrgico de gestação ectópica, laparotomia exploradora, e videolaparoscopia em ginecologia. Todas as cirurgias foram realizadas por cirurgiões da equipe de oncologia ginecológica do Departamento de Ginecologia da FMB/Unesp.

Um total de 528 mulheres foram identificadas no sistema de registros da instituição. Após avaliação criteriosa dos dados levantados, 349 prontuários foram excluídos de acordo com os critérios abaixo relacionados.

Sendo assim, 179 pacientes foram incluídas no presente estudo e não houve perdas de seguimento no período estudado e apenas 62 realizaram o exame de congelação no intraoperatório. Dentre as 117 mulheres restantes, o critério de avaliação macroscópica da lesão foi eleito para prosseguir com a radicalidade da cirurgia. (Figura 2).

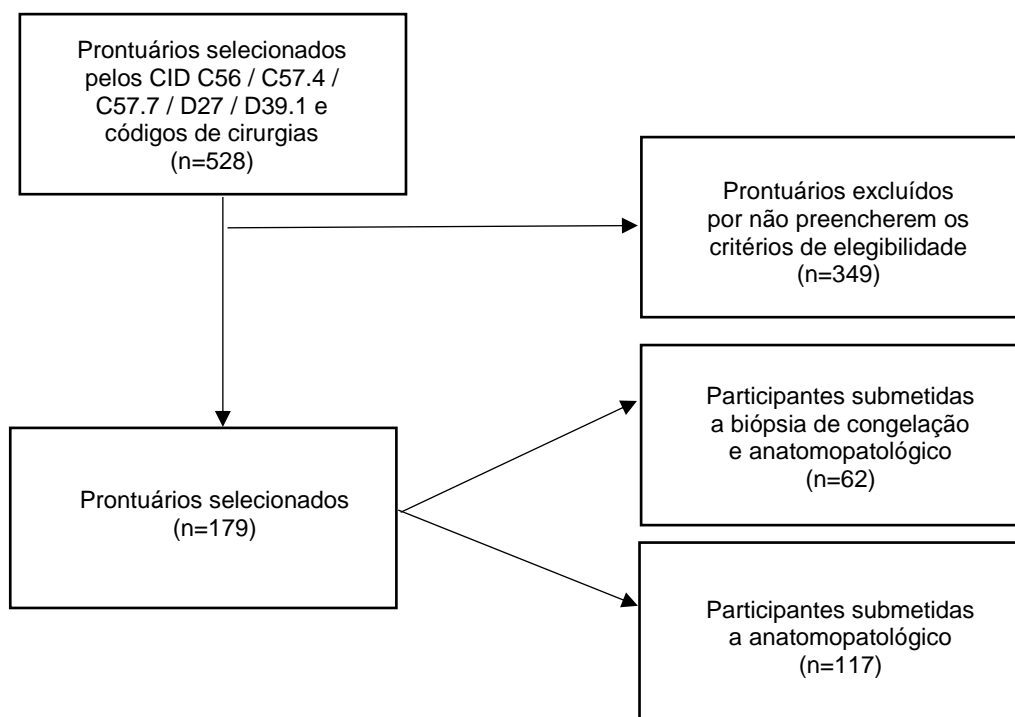


Figura 2. Fluxograma de pacientes avaliadas no estudo

Como critérios de inclusão foram consideradas:

Mulheres com idade ≥ 18 anos, submetidas a tratamento cirúrgico por lesões anexiais suspeitas, entre o período de janeiro de 2017 a janeiro de 2022; as pacientes deveriam ter confirmação diagnóstica por exame de imagem (ultrassonografia pélvica-transvaginal, tomografia computadorizada ou ressonância magnética), sendo que tal achado justificasse a indicação cirúrgica; procedimentos de diferentes portes cirúrgicos foram considerados desde que incluíssem abordagem anexial, podendo variar entre a realização de anexectomia uni ou bilateral, associada ou não à histerectomia, linfadenectomias pélvica e/ou paraórtica, assim como demais procedimentos necessários para garantir uma citorredução ótima, nos casos em que houvesse confirmação de malignidade; as pacientes deveriam preferencialmente ter realizado exame de congelação da lesão anexial no intraoperatório para comparar com o estudo histopatológico final.

Como critérios de exclusão foram consideradas:

Idade inferior a 18 anos; exame de imagem (ultrassonografia pélvica-transvaginal, tomografia computadorizada, ressonância magnética) previamente ao início do estudo indicando outras condições benignas, tais como abscesso, endometrioma ovariano, cistos hemorrágicos, gestação ectópica, entre outras; cirurgias de urgência, nas quais não houve garantia da aplicação de protocolo assistencial do serviço para abordagem das patologias anexiais suspeitas; mulheres com diagnóstico histopatológico final confirmando outros tipos de neoplasias ginecológicas, (câncer de endométrio /ou colo uterino); mulheres cujos dados não estivessem disponíveis para pesquisa.

Foram analisados diversos parâmetros, tais como características epidemiológicas, características clínicas e físicas das pacientes, história pregressa da doença e antecedentes pessoais. Foram também avaliados a hipótese diagnóstica da lesão suspeita e os exames utilizados para investigação pré-operatória, tais como ultrassonografia, tomografia, ressonância, marcadores tumorais, entre outros.

As mulheres submetidas à análise pela biópsia de congelação foram selecionadas e o resultado final histopatológico foi verificado. O índice de concordância dos resultados entre os métodos foi comparado, assim como a acurácia e o grau de confiabilidade, comparativamente aos dados da literatura.

A análise da biópsia de congelação, bem como do histopatológico final, foi realizada por um grupo de patologistas coesos do departamento de patologia da Faculdade de Medicina da UNESP/Botucatu-SP, conhecido por ser referência na região e que tem a premissa de avaliação homogênea no setor.

Avaliação da cirurgia inicialmente proposta em comparação à cirurgia realizada e o resultado imediato da biópsia de congelação foram igualmente analisados. A análise pós-operatória teve como objetivo avaliar a resposta ao tratamento e a taxa de recidiva, assim como identificar as pacientes que apresentaram complicações, e/ou necessitaram de tratamento adjuvante.

O estudo da concordância de respostas entre o exame de congelação e a análise histopatológica foi realizado pelo coeficiente Kappa Ponderado com a concordância referenciada conforme Landis & Koch (1977) ⁽³¹⁾. O estudo das variáveis quantitativas em função do resultado do exame de congelação, do resultado do estudo histopatológico e da taxa de concordância entre as duas análises foi realizado pelo teste t de Student para amostras independentes, quando a variável se mostrou com dados em aderência à distribuição normal de probabilidade e, na ausência de aderência, pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney ⁽³²⁾. Quanto as variáveis qualitativas (categorizadas), utilizou-se o teste de associação de Goodman envolvendo contrastes entre populações multinomiais ⁽³³⁾. Todos os resultados foram discutidos considerando o nível de 5% de significância.

A presente pesquisa foi realizada obedecendo às normas éticas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, tendo sido o projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, sob número do parecer 5.939.356 e CAAE: 67344822.2.0000.5411 (Anexo II).

4. RESULTADOS

No presente estudo, foram analisadas 179 mulheres submetidas ao procedimento cirúrgico para abordagem de massas ovarianas no período. Dentre estas, cerca de 35% (62) realizaram o exame de congelação no intraoperatório. O resultado do exame de congelação sugeriu a presença de tumor ovariano benigno em 64,5% (40) dos casos, tumor ovariano maligno em 33,9% (21) e foi inconclusivo em apenas 01 caso (1,6%) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Distribuição da concordância entre o exame de congelação e o estudo histopatológico da peça cirúrgica na população do estudo (n=62)

Congelação Histopatológico	Inconclusivo	Maligno	Benigno	Total
Inconclusivo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Maligno	1 (1,6)	16 (25,8)	6 (9,7)	23
Benigno	0 (0,0)	5 (8,1)	34 (54,8)	39
Total	1	21	40	62

Distribuição de frequências, n(%)

O estudo histopatológico, por sua vez, revelou que 50,3% (90) das lesões ovarianas eram benignas e 49,7% (89) eram malignas. A taxa de concordância entre o exame de congelação e a avaliação histopatológica final foi de 80,6%, com valor do Kappa Ponderado $K_w = 0,713$, considerado como forte concordância entre os achados das duas análises (Landis & Koch, 1977) ⁽³¹⁾. Os resultados do estudo histopatológico podem ser conferidos na **Tabela 2**.

Tabela 2. Proporção de ocorrência dos tipos histológicos de tumores ovarianos na população do estudo (n=179)

Tipo histológico	Proporção de ocorrência (n=179)
Cisto Hemorrágico	2 (1,1)
Cistoadenoma seroso	27 (15,1)
Cistoadenoma mucinoso	23 (12,8)
Fibroma/Tecoma (Fibrotecoma)	9 (5,0)
Fibroma uterino	3 (1,7)
Endometrioma ovariano	6 (3,4)
Tumor borderline	17 (9,5)
Tumor de Brenner	3 (1,7)
Neoplasia maligna de cordão sexual	0 (0,0)
Neoplasia maligna de linhagem germinativa	21 (11,7)
Cistoadenocarcinoma seroso	48 (26,8)
Cistoadenocarcinoma mucinoso	5 (2,8)
Cistoadenocarcinoma endometrióide	2 (1,1)
Tumor de células da granulosa	4 (2,2)
Tumor de células claras	2 (1,1)
Carcinossarcoma/Tumor Mülleriano Misto	2 (1,1)
Carcinoma de TGI	5 (2,8)

Distribuição de frequências, n(%)

TGI=tumor gastro-intestinal (Tumor de Kukrenberg)

As mulheres foram divididas em dois grupos: **Grupo 1 (G1)**, grupo de mulheres nas quais houve concordância entre o exame de congelação e a análise histopatológica; e **Grupo 2 (G2)**, mulheres nas quais não houve concordância na comparação entre os métodos de análise. Não houve diferenças significativas entre

as características epidemiológicas de ambos os grupos, conforme pode ser observado na **Tabela 3**.

Tabela 3. Características epidemiológicas da população do estudo de acordo com a concordância entre o exame de congelação e o estudo histopatológico da peça cirúrgica (n=62)

Variável	Grupo 1 (G1)	Grupo 2 (G2)	Valor P
	Concordância* (n=50)	Discordância* (n=12)	
Idade	54 (21;90)	46 (19;82)	>0,05
IMC	27,70 (±5,34)	30,93 (±3,63)	>0,05
Paridade	2 (0;6)	3 (0;6)	>0,05
Número de cirurgias prévias	1 (0;5)	2 (0;4)	>0,05

*Concordância ou discordância entre os métodos de análise na comparação entre o estudo de congelação intraoperatória e o resultado histopatológico final

Mediana (valor mínimo; valor máximo); Média (±desvio padrão)

IMC= Índice de Massa Corpórea

Teste não paramétrico de Mann-Whitney

Teste t de Student

P significativo <0,05

A estratificação do risco de malignidade pelo exame de ultrassonografia transvaginal, através da utilização do léxico ORADS, não foi capaz de distinguir de maneira fidedigna tumores benignos de tumores malignos, observados tanto pelo exame de congelação intaroperatório, quanto pelo estudo histopatológico (**Tabela 4**).

Tabela 4. Classificação ORADS de acordo com os achados do exame de congelação intraoperatório e do estudo histopatológico na população do estudo (n=179)

Classificação O-RADS	Congelação		Histopatológico		Valor P
	Benigno	Maligno	Benigno	Maligno	
1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05
2	2 (5,0)	0 (0,0)	6 (6,7)	0 (0,0)	>0,05
3	12 (30,0)	6 (28,6)	23 (25,6)	29 (32,6)	>0,05
4	26 (65,0)	11 (52,4)	61 (67,7)	47 (52,8)	>0,05
5	0 (0,0)	4 (19,0)	0 (0,0)	13 (14,6)	>0,05
Total	40 (100,0)	21 (100,0)	90 (100,0)	89 (100,0)	---

Distribuição de frequências, n(%)

Teste de associação de Goodman

P significativo <0,05

Contudo, ao analisarmos a classificação ORADS em função dos grupos de concordância (G1 e G2), observamos que as lesões classificadas como ORADS 3 apresentaram os maiores níveis de discordância entre os dois métodos de análise, enquanto que as lesões classificadas como ORADS 4 mostraram a maior proporção de concordância entre as avaliações intra- e pós-operatória, sendo que tais achados foram estatisticamente significativos ($p < 0,05$) (**Tabela 5**).

Tabela 5. Classificação ORADS de acordo com a concordância entre o exame de congelação e o estudo histopatológico da peça cirúrgica (n=62)

Classificação O-RADS	Grupo 1 (G1)	Grupo 2 (G2)	Valor P
	Concordância* (n=50)	Discordância* (n=12)	
1	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05
2	2 (4,0)	0 (0,0)	>0,05
3	11 (22,0)	8 (66,7)	<0,05
4	33 (66,0)	4 (33,3)	<0,05
5	4 (8,0)	0 (0,0)	>0,05

Distribuição de frequências, n(%)

Teste de associação de Goodman

P significativo <0,05

Quando analisamos o resultado dos exames de tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM), observamos que houve diferença significativa nos achados de lesão anexial simples, os quais estiveram mais associados às lesões benignas; e nos achados compatíveis com a suspeita diagnóstica de neoplasia maligna do ovário e a presença de ascite, que estiveram associados com lesões malignas, tanto no exame de congelação intraoperatório, como no estudo histopatológico final (**Tabela 6**).

Tabela 6. Resultado dos exames de tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) de acordo com os achados do exame de congelação intraoperatório e da análise histopatológica na população do estudo (n=48)

Achados do exame de imagem (TC/RM)	Congelação		Histopatológico		Valor P
	Benigno (n=32)	Maligno (n= 16)	Benigno (n=30)	Maligno (n=18)	
Lesão anexial simples	7 (21,9)	0 (0,0)	6 (20,0)	1 (5,6)	<0,05
Lesão anexial complexa	13 (40,6)	2 (12,5)	12 (40,0)	3 (16,7)	>0,05
Lesão anexial sólido-cística	11 (34,4)	4 (25,0)	9 (30,0)	6 (33,3)	>0,05
Lesão anexial sólida	2 (6,3)	2 (12,5)	2 (6,7)	2 (11,1)	>0,05
Neoplasia maligna	1 (3,1)	8 (50,0)	2 (6,7)	7 (38,9)	<0,05
Ascite	1 (3,1)	6 (37,5)	1 (3,3)	6 (33,3)	<0,05
Omental cake	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	>0,05
Linfonodo pélvico	1 (3,1)	3 (18,7)	1 (3,3)	3 (16,7)	>0,05
Linfonodo paraórtico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05
Metástase à distância	0 (0,0)	3 (18,7)	0 (0,0)	3 (16,7)	>0,05

*Dados referentes a análise de 48 pacientes que realizaram avaliação por tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) submetidas ao exame de congelação intraoperatório e estudo histopatológico da peça cirúrgica.

Distribuição de frequências, n(%)

Teste de associação de Goodman

P significativo <0,05

Em relação aos marcadores tumorais não houve diferença nos valores dos mesmos entre os grupos pesquisados (**Tabela 7**). Contudo, quando separamos os resultados do exame de congelação intraoperatório, assim como do estudo

histopatológico, entre achados benignos e malignos, observamos um aumento dos valores de CA125 nos achados malignos, tanto para o exame de congelação [24,95 (2,00;3038,00) vs. 95,40 (17,60;1000,00); $P < 0,01$], quanto para o estudo histopatológico [25,00 (2,00;3038,00) vs. 90,30 (11,14;1000,00); $P < 0,01$], sendo que esta diferença se demonstrou estatisticamente significativa (**Grafico 1**).

Tabela 7. Valores referentes aos marcadores tumorais de acordo com os grupos de concordância (G1) e discordância (G2) entre o exame de congelação e o estudo histopatológico da peça cirúrgica (n=62).

Variável	Grupo 1 (G1)	Grupo 2 (G2)	Valor P
	Concordância* (n=50)	Discordância* (n=12)	
CA125	52,70 (2,00;3038,00)	39,80 (11,14;148,80)	>0,05
CEA	1,42 (0,30;6,72)	2,48 (0,50;5,62)	>0,05
CA19.9	12,52 (1,20;700,00)	15,10 (2,00;261,50)	>0,05
AFP	2,23 (0,75;7,30)	2,12 (1,30;2,91)	>0,05
DHL	265,50 (114,00;1121,00)	414,50 (135,00;629,00)	>0,05
B-hcG	2,30 (1,20;8,45)	1,75 (1,20;2,73)	>0,05

CA125-antígeno carcinogênico 125: VR: < 35 U/mL

CEA-antígeno carcinoembrionário: VR: < 5 µg/mL

CA19.9-antígeno carcinogênico 19.9: VR: < 37 U/mL

AFP-alpha-feto-proteína: VR: < 7 µg/mL

DHL-diidrodeshidrogenase láctea: VR: 135 – 214 U/L

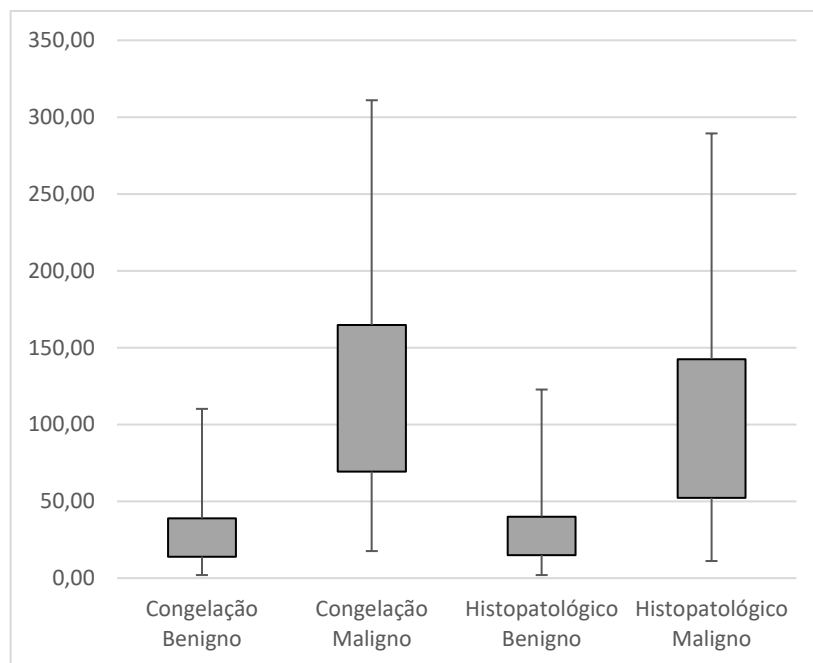
Beta-hcG-gonadotrofina coriônica humana isoforma beta: VR < 5 UI/L

Mediana (valor mínimo; valor máximo)

Teste não paramétrico de Mann-Whitney

P significativo <0,05

Gráfico 1. Valores referentes ao marcador tumoral CA125 de acordo com os achados do exame de congelação intraoperatório e do estudo histopatológico da peça cirúrgica na população do estudo (n=62).



Boxplot. Mediana (quartil 25; quartil 75).

Congelação benigno 24,95 (12,00;71,20); congelação maligno 95,40 (51,78;146,20); histopatológico benigno 25,00 (13,05;82,68); histopatológico maligno 90,30 (41,10;146,85)

CA125-antígeno carcinogênico 125

P significativo <0,05

**COMPARAÇÃO ENTRE BIÓPSIA DE CONGELAÇÃO E ANÁLISE
HISTOPATOLÓGICA EM MULHERES SUBMETIDAS A
TRATAMENTO CIRÚRGICO DE LESÕES OVARIANAS**

*COMPARISON BETWEEN FROZEN SECTION BIOPSY AND
HISTOPATHOLOGICAL ANALYSIS IN WOMEN UNDERGOING SURGICAL
TREATMENT FOR OVARIAN LESIONS.*

Lima KKF¹, Moraes MPT², Padovani CR³, Spadoto-Dias D¹, Maya, BG⁴

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – FMB/Unesp

1 Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – FMB/Unesp

2 Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – FMB/Unesp

3 Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – IBB/Unesp

4 Residente de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – FMB/Unesp

Clinics Hospital of the Botucatu Medical School – HCFMB/Unesp. Department of Gynecology and Obstetrics. Postgraduate Program in Gynecology and Obstetrics. Botucatu Medical School, Sao Paulo State University – FMB/Unesp. Botucatu, Sao Paulo, Brazil Correspondence and Requests for materials should be addressed to: Karine Kelly Frausino Lima. Department of Gynecology and Obstetrics. Postgraduate Program in Gynecology and Obstetrics. Botucatu Medical School, Sao Paulo State University – FMB/Unesp. Av. Prof. Montenegro - Distrito de Rubião Junior, s/n – Botucatu, Sao Paulo – Brazil. CEP: 18.618-687. Phone: +55 14 3880-1401. E-mail: karine.kflima@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Comparar o índice de concordância entre os resultados da biópsia de congelação intraoperatória e do estudo histopatológico final, em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico por lesões anexiais em serviço público universitário de referência.

Métodos: Estudo transversal retrospectivo, de centro único, com análise de prontuários informatizados de pacientes submetidas a tratamento cirúrgico de lesões ovarianas entre janeiro de 2017 e janeiro de 2022. Foram avaliadas características epidemiológicas, exames pré-operatórios de imagem, marcadores tumorais e a realização de biópsia intraoperatória e análise histopatológica. O estudo da concordância entre os exames de congelação e histopatológico foi realizado pelo coeficiente Kappa Ponderado. As demais variáveis foram analisadas estatisticamente pelo teste t de Student, Mann-Whitney e pelo teste de associação de Goodman.

Resultados: Um total de 528 mulheres foram identificadas no sistema de registro da instituição, sendo 349 excluídas por não seguirem os critérios de inclusão. Sendo assim, 179 pacientes foram incluídas e 62 realizaram o exame de congelação, as demais foi aceito o critério macroscópio intraoperatório, sendo submetidas somente ao histopatológico. A taxa de concordância entre o exame de congelação e a avaliação histopatológica final foi de 80,6%, sendo considerada forte associação com valor do Kappa Ponderado $K_w=0,713$. Mulheres jovens e com IMC > 30 apresentaram maior tendência de discordâncias entre as duas análises. A estratificação de risco através do O-RADS demonstrou maior proporção de concordância nas lesões classificadas como O-RADS 4 e apesar de sua inespecificidade, o CA125 continua sendo o principal marcador pré-operatório de massas anexiais suspeitas, sendo que tais achados foram todos estatisticamente significativos ($P<0,05$).

Conclusão: De maneira geral, mulheres com diagnóstico de massas anexiais suspeitas se beneficiam com a realização da biópsia de congelação intraoperatória, sendo que a hipótese diagnóstica realizada com base na avaliação clínica, laboratorial e imagenológica, demonstrou uma correlação significativa com os achados tanto do exame de congelação quanto do estudo histopatológico. Uma das justificativas para uma taxa de concordância aquém da literatura, observada em nosso estudo, pode ser o fato do número reduzido de solicitações em nosso serviço, ainda assim, a análise estatística demonstrou uma forte concordância entre os resultados das duas avaliações, o que justifica estudos adicionais com maior número de pacientes para aprimorar a experiência de nosso serviço.

Palavras-chave: Neoplasias ovarianas; Biópsia; Secções congeladas; Sensibilidade e especificidade, patologia.

ABSTRACT

Purpose: To compare the concordance index between the results of the intraoperative frozen section biopsy and the final histopathological study in patients undergoing surgical treatment for adnexal lesions at a public university referral service.

Patients and Methods: This was a retrospective, single-center cross-sectional study with analysis of computerized medical records of patients who underwent surgical treatment of ovarian lesions between January 2017 and January 2022. Epidemiological characteristics, preoperative imaging tests, tumor markers, and intraoperative biopsy and histopathological analysis were evaluated. The study of the agreement between frozen section and histopathological tests was performed using the Weighted Kappa coefficient. The other variables were statistically analyzed using the Student's t-test, the Mann-Whitney test, and the Goodman association test.

Results: A total of 528 women were identified in the institution's registration system, 349 of whom were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Thus, 179 patients were included and 62 underwent frozen section testing, the others were accepted as intraoperative macroscopes, and were submitted only to histopathological testing. The agreement rate between the frozen section test and the final histopathological evaluation was 80.6%, and a strong association was considered with the Weighted Kappa value $K_w=0.713$. Young women with a BMI > 30 showed a greater tendency for disagreements between the two analyses. Risk stratification using O-RADS showed a higher proportion of agreement in lesions classified as O-RADS 4 and, despite its non-specificity, CA125 remains the main preoperative marker of suspicious adnexal masses, and these findings were all statistically significant ($P<0.05$).

Conclusion: In general, women diagnosed with suspicious adnexal masses benefit from intraoperative frozen section biopsy, and the diagnostic hypothesis based on clinical, laboratory, and imaging evaluation demonstrated a significant correlation with the findings of both the frozen section examination and the histopathological study. One of the justifications for a lower concordance rate observed in our study, observed in our study, may be the fact of the reduced number of requests in our service, even so, the statistical analysis showed a strong agreement between the results of the two evaluations, which justifies additional studies with a larger number of patients to improve the experience of our service.

Keywords: ovarian neoplasms; Biopsy; Frozen sections; Sensitivity and specificity, pathology.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é o sétimo tipo de câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo. Na população geral, estima-se que 1,4% das mulheres irá apresentar câncer de ovário e 1% irá a óbito por essa condição ⁽¹⁾. O Instituto Nacional do Câncer - INCA, no Brasil, estima que houve 7.310 novos casos no ano de 2023 e cerca de 4.037 óbitos em 2021 devido ao câncer de ovário ⁽²⁾. As taxas de incidência são maiores em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos da América (EUA), o câncer epitelial de ovário é a principal causa de morte por câncer ginecológico e a quinta causa mais comum de mortalidade por câncer entre as mulheres. Dados atuais da American Cancer Society demonstram que em 2024 foram estimados 19.680 novos casos, e 12.740 óbitos, sendo que menos de 40% das mulheres acometidas alcançaram a cura ⁽³⁾.

Devido ao seu comportamento agressivo, a maioria dos tumores malignos de ovário é diagnosticada em estádios avançados, em virtude da ausência de sintomas específicos nos estádios iniciais e devido à ausência de um rastreio eficaz, o que dificulta o diagnóstico precoce ⁽⁴⁾. Os marcadores tumorais e os exames de imagem apresentam altas taxas de resultados falso-positivos, especialmente quando realizados na pré-menopausa, além de não serem custo-efetivos ⁽⁴⁾.

Nos casos de massas anexiais suspeitas, a biópsia de congelação mostra-se como uma importante ferramenta propedêutica para definição terapêutica durante o intraoperatório, apresentando alta sensibilidade e especificidade, especialmente quando associada aos dados clínicos, laboratoriais e dos exames de imagem ⁽⁵⁾.

As taxas de acurácia nas séries atuais, em diferentes serviços, alcançam patamares elevados. As discordâncias de resultados mais frequentes, quando se comparam exames por congelação com o resultado definitivo em parafina, são causadas por diagnósticos falsos negativos. Falsos diagnósticos podem gerar sequelas significativas para as pacientes, especialmente considerando as situações em que os resultados se apresentam como falsos positivos. Assim, é de extrema importância a realização de análises da acurácia deste tipo de método diagnóstico no intuito de minimizar a realização de procedimentos cirúrgicos desnecessários ou inadequados ⁽⁶⁾.

O tratamento primário do câncer de ovário consiste no estadiamento cirúrgico apropriado e na realização de uma citorredução ótima, seguidos por quimioterapia sistêmica na maioria das pacientes. Evidências mostram que a taxa de sobrevida livre de doença nas pacientes que tiveram citorredução completa é significativamente maior do que nas pacientes que ainda apresentavam alguma doença ao final da cirurgia ^(1, 7, 8).

Para atingir o objetivo da citorredução primária ótima, diante de lesões duvidosas após a realização dos exames pré-operatórios e da análise macroscópica, pode-se utilizar como complementação diagnóstica a biópsia de congelação no intraoperatório, com o intuito de estabelecer com maior consistência a radicalidade do procedimento. Diante de uma lesão anexial potencialmente maligna na análise da congelação, o cirurgião poderá ser mais agressivo e incisivo cirurgicamente, a depender do *status performance* e prognóstico da paciente. Uma citorredução eficaz, na abordagem cirúrgica inicial garante uma melhor resposta ao tratamento quimioterápico, quando o mesmo é indicado após o resultado final da análise histopatológica, conferindo um melhor prognóstico para as pacientes ^(7, 8).

Sendo assim, a equipe cirúrgica deve buscar a solicitação adequada da biópsia de congelação para garantir os melhores resultados da cirurgia.

Diante do exposto, este trabalho propõe uma análise comparativa entre os resultados da biópsia de congelação realizada no intraoperatório e o resultado final do estudo histopatológico, no intuito de estabelecer os casos que teriam maior benefício para solicitação da biópsia de congelação, auxiliando a tomada de decisão terapêutica cirúrgica diante do diagnóstico de massas anexiais suspeitas.

PACIENTES E MÉTODO

Trata-se de estudo transversal retrospectivo, com análise de prontuários informatizados de pacientes submetidas a tratamento cirúrgico de lesões anexiais suspeitas de malignidade, no Serviço de Oncoginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu HC-FMB/Unesp entre o período de janeiro de 2017 a janeiro de 2022.

O levantamento das pacientes atendidas no serviço, durante o período do estudo, foi realizado através da consulta do código de classificação internacional de

doenças-10 (CID-10). Além da pesquisa pelo CID, também foi realizado o levantamento dos tratamentos cirúrgicos que incluíam abordagem ovariana. As cirurgias foram identificadas por códigos específicos, tendo sido optado pela pesquisa de cirurgias através do código nacional de cirurgia do SUS (Sistema Único de Saúde), pelo código Tuss (Terminologia Unificada de Saúde Suplementar - sistema de códigos de serviços privados de identificação de cada procedimento cirúrgico) e pelos códigos cirúrgicos da própria instituição.

Um total de 528 mulheres foram identificadas no sistema de registros da instituição. Após avaliação criteriosa dos dados levantados, 349 prontuários foram excluídos de acordo com os critérios abaixo relacionados.

Sendo assim, 179 pacientes foram incluídas no presente estudo, sendo que apenas 62 realizaram o exame de congelação no intraoperatório. Dentre as 117 mulheres restantes, o critério de avaliação macroscópica da lesão foi utilizado como decisão para prosseguir com a radicalidade da cirurgia. (Figura 1).

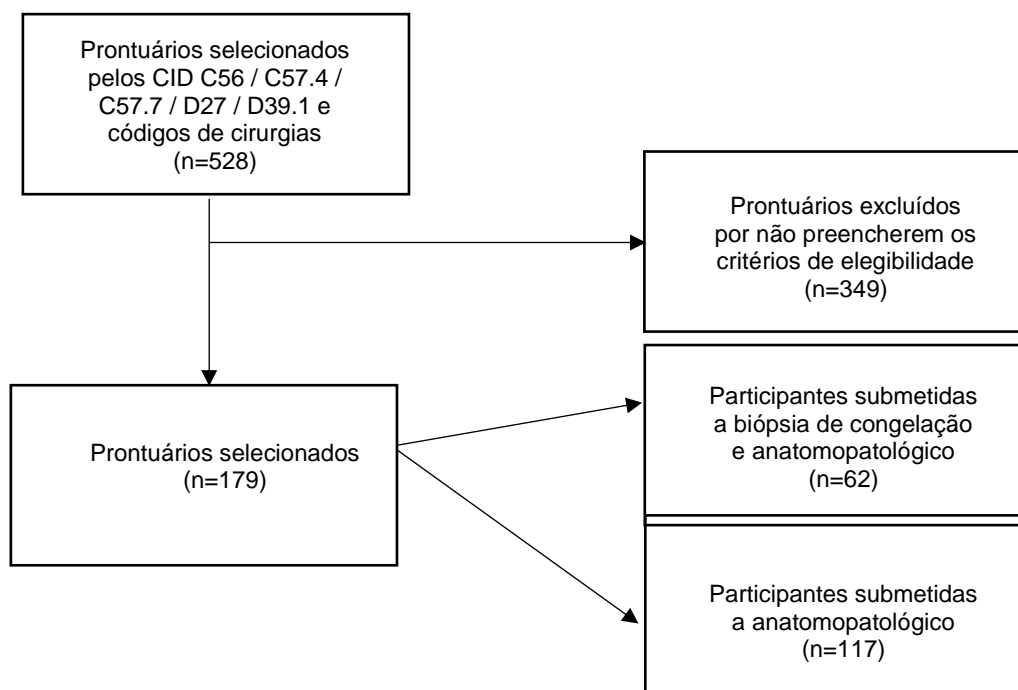


Figura 1. Fluxograma de pacientes avaliadas no estudo

Como critérios de inclusão foram consideradas

Mulheres com idade ≥ 18 anos, submetidas a tratamento cirúrgico por lesões anexiais suspeitas, no período de estudo; as pacientes deveriam ter confirmação diagnóstica por exame de imagem (ultrassonografia pélvica-transvaginal, e tomografia computadorizada ou ressonância magnética), sendo que tal achado justificasse a indicação cirúrgica; procedimentos de diferentes portes cirúrgicos foram considerados desde que incluíssem abordagem anexial, podendo variar entre a realização de anexectomia uni ou bilateral, associada ou não à hysterectomia, linfadenectomias pélvica e/ou paraórtica, assim como demais procedimentos necessários para garantir uma citorredução ótima, nos casos em que houvesse confirmação de malignidade; as pacientes deveriam preferencialmente ter realizado exame de congelação da lesão anexial no intraoperatório para comparar com o estudo histopatológico final.

Como critérios de exclusão foram considerados

Idade inferior a 18 anos; exame de imagem (ultrassonografia pélvica-transvaginal, tomografia computadorizada, ressonância magnética) previamente ao início do estudo indicando outras condições benignas, tais como (abscesso, endometrioma ovariano, cistos hemorrágicos, gestação ectópica, entre outras); cirurgias de urgência, nas quais não houve garantia da aplicação de protocolo assistencial do serviço para abordagem das patologias anexiais suspeitas; mulheres com diagnóstico histopatológico final confirmando outros tipos de neoplasias ginecológicas, (câncer de endométrio e colo uterino); ou cujos dados não estivessem disponíveis para pesquisa.

Foram analisados diversos parâmetros, tais como características epidemiológicas, características clínicas e físicas das pacientes, história pregressa da doença e antecedentes pessoais. Foram também avaliados a hipótese diagnóstica da lesão suspeita e os exames utilizados para investigação pré-operatória, tais como ultrassonografia, tomografia, ressonância, marcadores tumorais, entre outros.

As mulheres submetidas à análise pela biópsia de congelação foram selecionadas e o resultado final histopatológico foi verificado. O índice de concordância dos

resultados entre os métodos foi comparado, assim como a acurácia e o grau de confiabilidade, comparativamente aos dados da literatura.

A análise da biópsia de congelação, bem como do histopatológico final, foi realizada por um grupo de patologistas coesos do departamento de patologia da Faculdade de Medicina da UNESP/Botucatu-SP, conhecido por ser referência na região e que tem a premissa de avaliação homogênea no setor de patologia.

O estudo da concordância de respostas entre o exame de congelação e a análise histopatológica foi realizado pelo coeficiente Kappa Ponderado com a concordância referenciada conforme Landis & Koch (1977) ⁽⁹⁾. O estudo das variáveis quantitativas em função do resultado do exame de congelação, do resultado do estudo histopatológico e da taxa de concordância entre as duas análises foi realizado pelo teste t de Student para amostras independentes, quando a variável se mostrou com dados em aderência à distribuição normal de probabilidade e, na ausência de aderência, pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney ⁽¹⁰⁾. Quanto as variáveis qualitativas (categorizadas), utilizou-se o teste de associação de Goodman envolvendo contrastes entre populações multinomiais ⁽¹¹⁾. Todos os resultados foram discutidos considerando o nível de 5% de significância.

A presente pesquisa foi realizada obedecendo às normas éticas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, tendo sido o projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, sob número do parecer 5.939.356 e CAAE: 67344822.2.0000.5411 (Anexo I).

RESULTADOS

No presente estudo, foram analisadas 179 mulheres submetidas ao procedimento cirúrgico para abordagem de massas ovarianas no período. Dentre estas, cerca de 35% (62) realizaram o exame de congelação no intraoperatório. O resultado do exame de congelação sugeriu a presença de tumor ovariano benigno em 64,5% (40) dos casos, tumor ovariano maligno em 33,9% (21) e foi inconclusivo em apenas 01 caso (1,6%) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Distribuição da concordância entre o exame de congelação e o estudo histopatológico da peça cirúrgica na população do estudo (n=62)

Congelação Histopatológico	Inconclusivo	Maligno	Benigno	Total
Inconclusivo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Maligno	1 (1,6)	16 (25,8)	6 (9,7)	23
Benigno	0 (0,0)	5 (8,1)	34 (54,8)	39
Total	1	21	40	62

Distribuição de frequências, n(%)

O estudo histopatológico, por sua vez, revelou que 50,3% (90) das lesões ovarianas eram benignas e 49,7% (89) eram malignas. A taxa de concordância entre o exame de congelação e a avaliação histopatológica final foi de 80,6%, com valor do Kappa Ponderado $K_w=0,713$, considerado como forte concordância entre os achados das duas análises (Landis & Koch, 1977) ⁽⁹⁾.

As mulheres foram divididas em dois grupos: **Grupo 1 (G1)**, grupo de mulheres nas quais houve concordância entre o exame de congelação e a análise histopatológica; e **Grupo 2 (G2)**, mulheres nas quais não houve concordância na comparação entre os métodos de análise. Não houve diferenças significativas entre as características epidemiológicas de ambos os grupos, conforme pode ser observado na **Tabela 2**.

Tabela 2. Características epidemiológicas da população do estudo de acordo com a concordância entre o exame de congelação e o estudo histopatológico da peça cirúrgica (n=62)

Variável	Grupo 1 (G1)	Grupo 2 (G2)	Valor P
	Concordância* (n=50)	Discordância* (n=12)	
Idade	54 (21;90)	46 (19;82)	>0,05
IMC	27,70 (±5,34)	30,93 (±3,63)	>0,05
Paridade	2 (0;6)	3 (0;6)	>0,05
Número de cirurgias prévias	1 (0;5)	2 (0;4)	>0,05

*Concordância ou discordância entre os métodos de análise na comparação entre o estudo de congelação intraoperatória e o resultado histopatológico final
 Mediana (valor mínimo; valor máximo); Média (±desvio padrão)
 IMC= Índice de Massa Corpórea
 Teste não paramétrico de Mann-Whitney
 Teste t de Student
 P significativo <0,05

A estratificação do risco de malignidade pelo exame de ultrassonografia transvaginal, através da utilização do léxico ORADS (ovarian adnex reporting and data system), não foi capaz de distinguir de maneira fidedigna tumores benignos de tumores malignos, observados tanto pelo exame de congelação intaroperatório, quanto pelo estudo histopatológico.

Contudo, ao analisarmos a classificação ORADS em função dos grupos de concordância (**G1** e **G2**), observamos que as lesões classificadas como ORADS 3 apresentaram os maiores níveis de discordância entre os dois métodos, enquanto que as lesões classificadas como ORADS 4 mostraram a maior proporção de concordância entre as avaliações intra- e pós-operatória, sendo que tais achados foram estatisticamente significativos (P<0,05) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Classificação ORADS de acordo com a concordância entre o exame de congelação e o estudo histopatológico da peça cirúrgica (n=62)

Classificação O-RADS	Grupo 1 (G1)	Grupo 2 (G2)	Valor P
	Concordância* (n=50)	Discordância* (n=12)	
1	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05
2	2 (4,0)	0 (0,0)	>0,05
3	11 (22,0)	8 (66,7)	<0,05
4	33 (66,0)	4 (33,3)	<0,05
5	4 (8,0)	0 (0,0)	>0,05

Classificação O-RADS: (1) ovário normal; (2) menos de 1% de risco de malignidade; (3) risco de malignidade entre 1% e 10%; (4) risco intermediário de malignidade (entre 10% a 50%); (5) alto risco de malignidade (maior de 50%)

Distribuição de frequências, n(%)

Teste de associação de Goodman

P significativo <0,05

Quando analisamos o resultado dos exames de tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM), observamos que houve diferença significativa nos achados de lesão anexial simples, os quais estiveram mais associados às lesões benignas; e nos achados compatíveis com a suspeita diagnóstica de neoplasia maligna do ovário e a presença de ascite, que estiveram associados com lesões malignas, tanto no exame de congelação intraoperatório, como no estudo histopatológico final (**Tabela 4**).

Tabela 4. Resultado dos exames de tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) de acordo com os achados do exame de congelação intraoperatório e da análise histopatológica na população do estudo (n=48)

Achados do exame de imagem (TC/RM)	Congelação		Histopatológico		Valor P
	Benigno (n=32)	Maligno (n= 16)	Benigno (n=30)	Maligno (n=18)	
Lesão anexial simples	7 (21,9)	0 (0,0)	6 (20,0)	1 (5,6)	<0,05
Lesão anexial complexa	13 (40,6)	2 (12,5)	12 (40,0)	3 (16,7)	>0,05
Lesão anexial sólido-cística	11 (34,4)	4 (25,0)	9 (30,0)	6 (33,3)	>0,05
Lesão anexial sólida	2 (6,3)	2 (12,5)	2 (6,7)	2 (11,1)	>0,05
Neoplasia maligna	1 (3,1)	8 (50,0)	2 (6,7)	7 (38,9)	<0,05
Ascite	1 (3,1)	6 (37,5)	1 (3,3)	6 (33,3)	<0,05
Omental cake	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	>0,05
Linfonodo pélvico	1 (3,1)	3 (18,7)	1 (3,3)	3 (16,7)	>0,05
Linfonodo paraórtico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05
Metástase à distância	0 (0,0)	3 (18,7)	0 (0,0)	3 (16,7)	>0,05

*Dados referentes a análise de 48 pacientes que realizaram avaliação por tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) submetidas ao exame de congelação intraoperatório e estudo histopatológico da peça cirúrgica.

Distribuição de frequências, n(%)

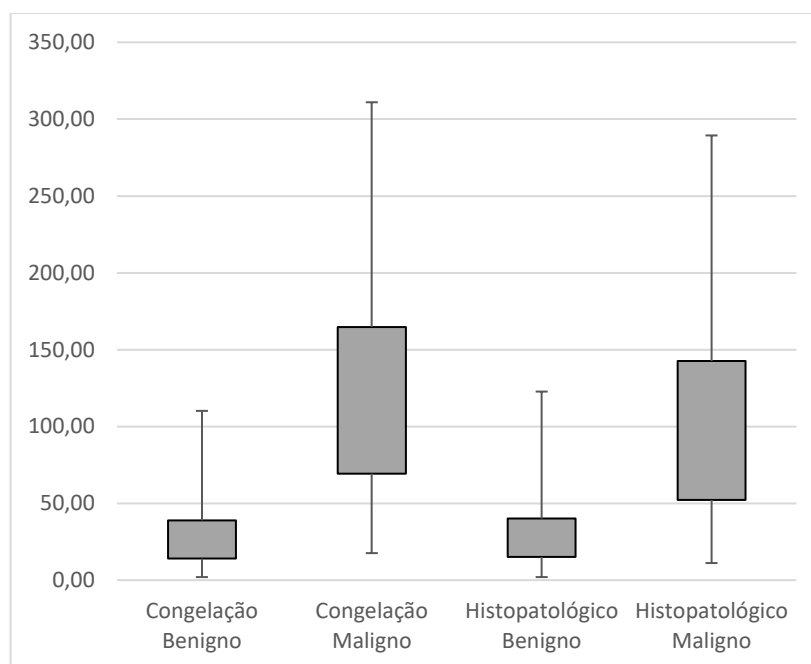
Teste de associação de Goodman

P significativo <0,05

Em relação aos marcadores tumorais não houve diferença nos valores dos mesmos entre os grupos pesquisados. Contudo, quando separamos os resultados do exame de congelação intraoperatório, assim como do estudo histopatológico, entre achados benignos e malignos, observamos um aumento dos valores de CA125 nos achados malignos, tanto para o exame de congelação [24,95 (2,00;3038,00) vs.

95,40 (17,60;1000,00); $P < 0,01$], quanto para o estudo histopatológico [25,00 (2,00;3038,00) vs. 90,30 (11,14;1000,00); $P < 0,01$], sendo que esta diferença se demonstrou estatisticamente significativa (**Gráfico 1**).

Gráfico 1. Valores referentes ao marcador tumoral CA125 de acordo com os achados do exame de congelação intraoperatório e do estudo histopatológico da peça cirúrgica na população do estudo (n=62).



Boxplot. Mediana (quartil 25;quartil 75).
congelamento benigno 24,95 (12,00;71,20); congelamento maligno 95,40 (51,78;146,20); histopatológico benigno 25,00 (13,05;82,68); histopatológico maligno 90,30 (41,10;146,85)
CA125-antígeno carcinogênico 125
P significativo <0,05

A hipótese diagnóstica estabelecida previamente ao procedimento cirúrgico, com base na avaliação clínica, laboratorial e imagenológica, demonstrou uma correlação estatisticamente significativa com os achados tanto do exame de congelação quanto do estudo histopatológico. Aproximadamente 85% das lesões malignas analisadas pelo exame de congelação e 69% das lesões malignas confirmadas pelo estudo histopatológico apresentavam suspeita de malignidade na avaliação pré-operatória ($P < 0,05$).

DISCUSSÃO

Os tumores ovarianos malignos representam um desafio diagnóstico e terapêutico, uma vez que a maioria das lesões podem ser assintomáticas ou oligossintomáticas, apresentando manifestações clínicas pobres e inespecíficas, mesmo em estádios avançados, resultando em um prognóstico sombrio para a maior parte das mulheres portadoras desta condição. Nas lesões anexiais suspeitas, quando o diagnóstico pré-operatório e a inspeção macroscópica da lesão não são capazes de afirmar a natureza maligna dos achados intraoperatórios, a biópsia de congelação demonstra-se como uma ferramenta propedêutica útil na tomada de decisão quanto a radicalidade do procedimento cirúrgico. Por esta razão, compreender a correlação e a acurácia do método, comparativamente ao estudo histopatológico final, considerado padrão-ouro, é de extrema relevância para entendermos quais mulheres teriam maior benefício na realização da biópsia intraoperatória.

Neste estudo, foram analisadas 179 mulheres submetidas ao procedimento cirúrgico para abordagem de massas anexiais, sendo que cerca de 35% (62) realizaram o exame de congelação no intraoperatório. As mulheres foram divididas em dois grupos (**G1** e **G2**) de acordo com a concordância entre o exame de congelação e a análise histopatológica da peça cirúrgica final. A taxa de concordância entre os dois métodos de avaliação foi de 80,6%, com valor do Kappa Ponderado considerado como forte concordância entre os achados ($K_w=0,713$). De acordo com a literatura, a concordância entre a biópsia de congelação e o diagnóstico histopatológico final gira em torno de 84,5% a 99%, a depender da qualidade do material amostrado, do tipo de tumor e da experiência do observador (6, 12,13).

Uma das justificativas para uma taxa de concordância aquém da literatura, observada em nosso estudo, pode ser o fato do número reduzido de solicitações em nosso serviço, assim como a falta de profissionais habituados com a técnica e disponíveis para avaliação durante o intraoperatório. Ainda assim, a análise estatística demonstrou uma forte concordância entre os resultados das duas avaliações, o que justifica estudos adicionais com maior número de pacientes, o que levaria a um aprimoramento da técnica e da experiência dos patologistas.

Apesar de não haver diferenças significativas nas características epidemiológicas de ambos os grupos, observamos uma tendência de aumento da taxa de discordância em mulheres mais jovens e com maior IMC. Dentre os fatores de risco para neoplasias ovarianas estabelecidos na literatura, temos que a idade avançada, principalmente a sexta e sétima décadas de vida, representa o período de maior incidência dos tumores epiteliais, os quais correspondem a cerca de 90% dos casos de tumores malignos do ovário (Cho *et. al.*, 2009) ⁽¹⁴⁾. As consequências de uma cirurgia radical no *status* hormonal de pacientes jovens, que ainda se encontram na menacme, é outro fator que impacta a decisão do patologista em apresentar um diagnóstico de malignidade frente a uma avaliação histológica não definitiva. Por esta razão, pode-se aferir uma tendência pela equipe cirúrgica em buscar um procedimento conservador para pacientes mais jovens e que não se encontram na menopausa.

De acordo com a literatura, dietas ricas em gordura saturada estão associadas à elevação do risco de câncer de ovário em 1,5 vezes, sendo que mulheres com IMC acima de 30 apresentam um risco maior, como demonstrado por Cho *et. al.* (2009) ⁽¹⁴⁾ e Alexandra *et. al.* (2017) ⁽¹⁵⁾. A obesidade apesar de ser um fator de risco importante, devido ao hiperestrogenismo ocasionado pela conversão periférica, levando ao hiperestímulo das células ovarianas epiteliais, também se apresenta como importante fator de limitação da técnica cirúrgica, o que pode igualmente justificar um viés pela escolha de uma cirurgia mais conservadora frente a um diagnóstico não definitivo, representado pela biópsia de congelção.

Em relação às características ultrassonográficas, utilizamos em nosso estudo a estratificação de risco através do léxico O-RADS. De acordo com o consenso de 2021, publicado pela ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) e pela ISUOG (Internacional Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology), a utilização de uma classificação diagnóstica pré-operatória, com critérios bem estabelecidos, facilita a interpretação dos achados ultrassonográficos, mesmo por profissionais com diferentes níveis de proficiência, auxiliando na avaliação do potencial de malignidade dos tumores anexiais ⁽¹⁶⁾. Dessa forma a utilização de termos como “cisto complexo” deve ser evitada, uma vez que tal nomenclatura é pouco informativa e pode confundir o ginecologista na tomada de decisão ^(17, 18, 19). Em nosso estudo, observamos que as lesões classificadas como O-RADS 4 tiveram

a maior proporção de concordância entre a biópsia de congelação e o estudo histopatológico ($P < 0,05$), indicando que a classificação ultrassonográfica é capaz de discriminar com certa confiabilidade as lesões que se apresentam com risco intermediário para malignidade (entre 10% a 50%). Por sua vez, as lesões classificadas como ORADS 3 (risco de malignidade entre 1% e 10%) apresentaram os maiores níveis de discordância entre os dois métodos ($P < 0,05$), demonstrando as dificuldades de se prever o potencial de malignidade em lesões consideradas de baixo risco, mesmo com a realização da biópsia de congelação.

Nos casos de tumor avançado, a realização de TC ou RM para o estadiamento das lesões demonstrou que a presença de sinais sugestivos de malignidade, de maneira geral, e a presença de ascite estiveram estatisticamente relacionadas com a presença de lesões malignas, tanto no exame de congelação como no estudo histopatológico, indicando uma forte associação destes achados com o risco de malignidade (Silva *et. al.*, 2019) ⁽¹⁾. De fato, a hipótese diagnóstica estabelecida previamente ao procedimento cirúrgico, com base na avaliação clínica, laboratorial e imagenológica, demonstrou uma correlação significativa com os achados tanto do exame de congelação quanto do estudo histopatológico, sendo que aproximadamente 85% das lesões malignas analisadas pelo exame de congelação e 69% das lesões malignas confirmadas pelo estudo histopatológico apresentavam suspeita de malignidade na avaliação pré-operatória ($P < 0,05$).

Em nosso estudo, não houve diferenças nos valores dos marcadores tumorais entre os grupos pesquisados (**G1** e **G2**). Contudo observamos um aumento dos valores de CA125 nos achados malignos, tanto para o exame de congelação [24,95 (12,00;71,20) vs. 95,40 (51,78;146,20); $P < 0,01$], quanto para o estudo histopatológico [25,00 (13,05;82,68) vs. 90,30 (41,10;146,85); $P < 0,01$]. O CA 125 costuma estar expresso em cerca de 50% dos casos de tumores epiteliais no estágio I e em 90% dos casos de tumores avançados, sendo que valores superiores a 200 UI/ml apresentam maior associação com neoplasias malignas do ovário ⁽²⁰⁾. Apesar de sua inespecificidade, o CA125 continua sendo o principal marcador na rotina pré-operatória das massas anexiais suspeitas, podendo ainda ser utilizado como marcador de resposta ao tratamento adjuvante e durante o *follow-up* das pacientes tratadas por tumores ovarianos epiteliais malignos ^(20, 21).

Uma das limitações de nosso estudo é o número pequeno de pacientes avaliadas e nossa experiência limitada com a técnica de congelação. Estudos adicionais, com maior número de pacientes, são necessários para aumentar nossa experiência e podermos avaliar de maneira mais consistente a taxa de concordância entre as duas técnicas. Ainda assim, observou-se uma forte concordância entre os resultados das duas modalidades de avaliação, demonstrando que a biópsia de congelação pode auxiliar de maneira efetiva na tomada de decisão, durante o intraoperatório, em casos de massas anexiais suspeitas.

Em conclusão, a taxa de concordância entre a biópsia de congelação e o estudo histopatológico costuma apresentar uma forte associação, com valores superiores a 80%. Em nosso estudo, mulheres jovens e com IMC > 30 apresentaram maior tendência de discordâncias entre os resultados das duas análises. A estratificação de risco através do léxico O-RADS demonstrou maior proporção de concordância nas lesões classificadas como O-RADS 4, sendo menor nas lesões classificadas como O-RADS 3. Sinais sugestivos de malignidade, de maneira geral, e a presença de ascite nos exames de imagem estiveram associados com lesões malignas, tanto no exame de congelação quanto no estudo histopatológico. Apesar de sua inespecificidade, o CA125 continua sendo o principal marcador na rotina pré-operatória de massas anexiais suspeitas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva CHM, Filho ALS, Bicalho DS, Cândido EB. Manual SOGIMIG de ginecologia oncológica. 1 ed, Rio de Janeiro: Medbook, 2019.
2. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2024*. Atlanta: American Cancer Society; 2024.
4. Ebell MH, Culp MB, Radke TJ. A systematic review of symptoms for the diagnosis of ovarian cancer. *Am J Prev Med* 2016; 50(3):384-94.
5. Silva RDP, Souto LRM, TCBC-SP, Matsushita GM, Matsushita MM. Precisão diagnóstica das doenças cirúrgicas nos exames por congelação. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2011; 38(3): 149-154.
6. Tóbon GAJ, Valencia JG, Restrepo LFA. Biopsia por congelación. *Medicina & Laboratorio: Programa de Educación Médica Continúa Certificada, Universidad de Antioquia, Edimeco, volumen 18, N. 3-4, 2012.*
7. Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(13):4059-67
8. NCI. Ovarian Epithelial, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ) – Health Professional Version. www.cancer.gov.
9. Landis, J.R.; Koch, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, Vol. 33(1): 159-174. 1977.
10. Zar JH. *Biostatistical Analysis*. 5th Edition. New Jersey: Prentice Hall; 2010. 960 p. ISBN-10: 0321656865.
11. Goodman LA. Simultaneous Confidence Intervals for Contrasts Among Multinomial Populations. *Ann Math Stat.* 1964;35(2):716–25.

12. Elcira, BML. Concordancia diagnóstica entre biopsias intraoperatorias por congelación y biopsias quirúrgicas definitivas, en el hospital regional lambayeque 2013 – 2018. Lambayeque, julho 2019.
13. Perez, DLB. Correlación de la biopsia rápida por congelación y el diagnóstico definitivo histopatológico em cirugía por tumores de ovario. Guayaquil – Ecuador, 2016.
14. Cho KR, Shih le M. Ovarian cancer. Annu Ver Pathol 2009; 4:287-313.
15. Alexandra, SEM, Jacqueline, UEM. Correlación entre el resultado de la biopsia por congelación y el estudio histopatológico final, en el diagnóstico de cáncer de ovario en mujeres atendidas en el hospital de especialidades eugenio espejo de la ciudad de quito, periodo enero 2000 – diciembre 2016. Quito, janeiro, 2017.
16. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on preoperative diagnosis of ovarian tumors. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Jul;58(1):148-168.
17. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van HolsbekeC, et al. Simple ultrasoundbased rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31:681-90.
18. Amor F, Vaccaro H, Alcazar JL, Leon M, Craig JM, Martinez J. Gynecologic imaging reporting and data system: a new proposal for classifying adnexal masses on the basis of sonographic findings. J Ultrasound Med 2009; 28: 285–291.
19. Junior, JE; Souza, LRMF. O-RADS: a evolução do sistema de classificação de lesões ovarianas. Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Radiol Bras. 2022 Jul/Ago;55(4): V–VI.
20. Duffy MJ. Clinical uses of tumor markers: a critical review. Crit Ver Clin Lab Sci 2001; 38(3):225-62.
21. DiSaia PJ, Creasman WT, Mannel RS et al. Clinical Gynecologic Oncology. 9ª ed. Elviesier, 2017.

6. CONCLUSÃO

Em nosso estudo, o índice de concordância entre os resultados da biópsia de congelação intraoperatória e do estudo histopatológico final foi de 80,6% com valor do Kappa Ponderado $K_w=0,713$, indicando forte concordância entre os dois métodos de avaliação. Mulheres jovens e com IMC > 30 apresentaram maior tendência de discordâncias entre os resultados das duas análises. A estratificação de risco através do léxico O-RADS demonstrou maior proporção de concordância nas lesões classificadas como O-RADS 4 (risco de malignidade entre 10% e 50%), sendo menor nas lesões classificadas como O-RADS 3 (risco de malignidade entre 1% e 10%). A presença de sinais sugestivos de malignidade, de maneira geral, e a presença de ascite nos exames de imagem estiveram diretamente relacionados com lesões malignas. Apesar de sua inespecificidade, o CA125 continua sendo o principal marcador na rotina pré-operatória de massas anexiais suspeitas.

De maneira geral, mulheres com diagnóstico de massas anexiais suspeitas se beneficiam com a realização da biópsia de congelação intraoperatória, sendo que a hipótese diagnóstica realizada com base na avaliação clínica, laboratorial e imagenológica, demonstrou uma correlação significativa com os achados tanto do exame de congelação quanto do estudo histopatológico. Contudo, estudos adicionais com maior número de pacientes, faz-se necessário para aprimorar a experiência de nosso serviço.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva CHM, Filho ALS, Bicalho DS, Cândido EB. Manual SOGIMIG de ginecologia oncológica. 1 ed, Rio de Janeiro: Medbook, 2019.
2. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024. Atlanta: American Cancer Society; 2024.
4. Barnes MN, Grizzle WE, Grubbs CJ, Partridge EE. Paradigms for primary prevention of ovarian carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002; 52(4):216-25.
5. Kurman RJ, Shih le M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3):433-43.
6. Cho KR, Shih le M. Ovarian cancer. *Annu Ver Pathol* 2009; 4:287-313.
7. Henessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009; 374(9698):1371-82.
8. Silva RDP, Souto LRM, TCBC-SP, Matsushita GM, Matsushita MM. Precisão diagnóstica das doenças cirúrgicas nos exames por congelação. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2011; 38(3): 149-154.
9. DiSaia PJ, Creasman WT, Mannel RS et al. *Clinical Gynecologic Oncology*. 9 ed. Elsevier, 2017.
10. NCCN. Ovarian Cancer 2017 – 16 de janeiro de 2017.
11. Ebell MH, Culp MB, Radke TJ. A systematic review of symptoms for the diagnosis of ovarian cancer. *Am J Prev Med* 2016; 50(3):384-94.
12. Duffy MJ. Clinical uses of tumor markers: a critical review. *Crit Ver Clin Lab Sci* 2001; 38(3):225-62.
13. Castillo, EV y col. Correlación entre los hallazgos del ultrasonido doppler pélvico-transvaginal con la anatomía patológica en tumores de ovario. *Rev Venez Cir vol. 63 - N° 3 – 2010*.
14. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on preoperative diagnosis of ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jul;58(1):148-168.
15. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van HolsbekeC, et al. Simple ultrasoundbased rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:681-90.
16. Amor F, Vaccaro H, Alcazar JL, Leon M, Craig JM, Martinez J. Gynecologic imaging reporting and data system: a new proposal for classifying adnexal masses on the basis of sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 285–291.

17. Andreotti, FR, et. al. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. RSNA, 2019.
18. Strachowski, LM, et. al. O-RADS US v2022: An Update from the American College of Radiology. Radiology.rsna.org. Radiology: Volume 308: Number 3—September 2023
19. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas de neoplasia maligna de ovário. Ministério da saúde, janeiro, 2019, n. 401
20. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Abridged republication of guidelines from the Internacional Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Obstet Gynecol 2021.
21. Berek et. al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 16ª edição, 2021.
22. Hoffman, BL. Ginecologia de Williams, Câncer de Ovário, segunda edição, 2014.
23. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecology. 2008 Dec;199(6): 642.e1-642.e6
24. NCI. Ovarian Epithelial, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ) – Health Professional Version, 25 July 2024. www.cancer.gov.
25. Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer. Ann Surg Oncol 2012; 19(13):4059-67.
26. Tóbon GAJ, Valencia JG, Restrepo LFA. Biopsia por congelación. Medicina & Laboratorio: Programa de Educación Médica Continúa Certificada, Universidad de Antioquia, Edimeco, volumen 18, N. 3-4, 2012.
27. Elcira, BML. Concordancia diagnóstica entre biopsias intraoperatorias por congelación y biopsias quirúrgicas definitivas, en el hospital regional lambayeque 2013 – 2018. Lambayeque, julho 2019.
28. Perez, DLB. Correlación de la biopsia rápida por congelación y el diagnóstico definitivo histopatológico em cirugía por tumores de ovario. Guayaquil – Ecuador, 2016.
29. Alexandra, SEM, Jacqueline, UEM. Correlación entre el resultado de la biopsia por congelación y el estudio histopatológico final, en el diagnóstico de cáncer de ovario en mujeres atendidas en el hospital de especialidades eugenio espejo de la ciudad de quito, periodo enero 2000 – diciembre 2016. Quito, janeiro, 2017.
30. Perez, MRG. Validez diagnóstica de la biopsia por congelación/intraoperatoria en los tumores de ovario, mama y endométrio en pacientes tratadas en SOLCA, en el año 2015. Guayaquil, a 4 días del mes de septiembre del año 2017.

31. Landis, J.R.; Koch, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, Vol. 33(1): 159-174. 1977.
32. Zar JH. *Biostatistical Analysis*. 5th Edition. New Jersey: Prentice Hall; 2010. 960 p. ISBN-10: 0321656865.
33. Goodman LA. Simultaneous Confidence Intervals for Contrasts Among Multinomial Populations. *Ann Math Stat*. 1964;35(2):716–25.

8. ANEXOS

Anexo I – Classificação do ORADS (American College of Radiology, novembro, 2022)

O-RADS Score	Risk Category [IOTA Model]	Lexicon Descriptors		Management	
				Pre-menopausal	Post-Menopausal
0	Incomplete Evaluation [N/A]	Lesion features relevant for risk stratification cannot be accurately characterized due to technical factors		Repeat US study or MRI	
1	Normal Ovary [N/A]	No ovarian lesion Physiologic cyst: follicle (≤ 3 cm) or corpus luteum (typically ≤ 3 cm)		None	
2	Almost Certainly Benign [$<1\%$]	Simple cyst	≤ 3 cm	N/A (see follicle)	None
			>3 cm to 5 cm	None	Follow-up US in 12 months*
			>5 cm but <10 cm	Follow-up US in 12 months*	Follow-up US in 12 months*
		Unilocular, smooth, non-simple cyst (internal echoes and/or incomplete septations) ----- Bilocular, smooth cyst	≤ 3 cm	None	Follow-up US in 12 months*
			>3 cm but <10 cm	Follow-up US in 6 months*	
		Typical benign ovarian lesion (see "Classic Benign Lesions" table)	<10 cm	See "Classic Benign Lesions" table for descriptors and management	
Typical benign extraovarian lesion (see "Classic Benign Lesions" table)	Any size				
3	Low Risk [1 – $<10\%$]	Typical benign ovarian lesion (see "Classic Benign Lesions" table), ≥ 10 cm Uni- or bilocular cyst, smooth, ≥ 10 cm Unilocular cyst, irregular, any size Multilocular cyst, smooth, <10 cm, CS <4 Solid lesion, \pm shadowing, smooth, any size, CS = 1 Solid lesion, shadowing, smooth, any size, CS 2–3		Imaging: <ul style="list-style-type: none"> If not surgically excised, consider follow-up US within 6 months** If solid, may consider US specialist (if available) <u>or</u> MRI (with O-RADS MRI score)† Clinical: Gynecologist	

4	Intermediate Risk [10 – <50%]	Bilocular cyst without solid component(s)	Irregular, any size, any CS	Imaging: Options include: • US specialist (if available) <u>or</u> • MRI (with O-RADS MRI score)† <u>or</u> • Per gyn-oncologist protocol Clinical: Gynecologist with gyn-oncologist consultation <u>or</u> solely by gyn-oncologist
		Multilocular cyst without solid component(s)	Smooth, ≥10 cm, CS <4	
			Smooth, any size, CS 4	
			Irregular, any size, any CS	
		Unilocular cyst with solid component(s)	<4 pps or solid component(s) not considered a pp; any size, any CS	
Bi- or multilocular cyst with solid component(s)	Any size, CS 1–2			
		Solid lesion, non-shadowing	Smooth, any size, CS 2–3	
5	High Risk [≥50%]	Unilocular cyst, ≥4 pps, any size, any CS		Imaging: Per gyn-oncologist protocol Clinical: Gyn-oncologist
		Bi- or multilocular cyst with solid component(s), any size, CS 3–4		
		Solid lesion, ± shadowing, smooth, any size, CS 4		
		Solid lesion, irregular, any size, any CS		
		Ascites and/or peritoneal nodules††		

GLOSSARY

Smooth and irregular: refer to inner walls/septation(s) for cystic lesions, and outer contour for solid lesions; irregular inner wall for cysts = <3 mm in height	Solid: excludes blood products and dermoid contents; solid lesion = ≥80% solid; solid component = protrudes ≥3 mm (height) into cyst lumen off wall or septation
Shadowing: must be diffuse or broad to qualify; excludes refractive artifact	pp = papillary projection; subtype of solid component surrounded by fluid on 3 sides
CS = color score; degree of intralésional vascularity; 1 = none, 2 = minimal flow, 3 = moderate flow, 4 = very strong flow	Bilocular = 2 locules; multilocular = ≥3 locules; bilocular smooth cysts have a lower risk of malignancy, regardless of size or CS
Postmenopausal = ≥1 year amenorrhea (early = <5 yrs; late = ≥5 yrs); if uncertain or uterus surgically absent, use age >50 years (early = >50 yrs but <55 yrs, late = ≥55 yrs)	

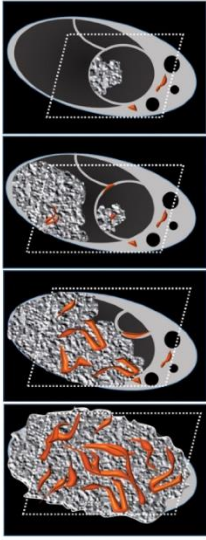
*Shorter imaging follow-up may be considered in some scenarios (eg, clinical factors). If smaller (≥10–15% decrease in average linear dimension), no further surveillance. If stable, follow-up US at 24 months from initial exam. If enlarging (≥10–15% increase in average linear dimension), consider follow-up US at 12 and 24 months from initial exam, then management per gynecology. For changing morphology, reassess using lexicon descriptors. **Clinical management with gynecology as needed.**

**There is a paucity of evidence for defining the optimal duration or interval for imaging surveillance. Shorter follow-up may be considered in some scenarios (eg, clinical factors). If stable, follow-up at 12 and 24 months from initial exam, then as clinically indicated. For changing morphology, reassess using lexicon descriptors.

† MRI with contrast has higher specificity for solid lesions, and cystic lesions with solid component(s).

†† Not due to other malignant or non-malignant etiologies; specifically, must consider other etiologies of ascites in categories 1–2.

Category	Term	Definition	Comments
1	Major Categories		
	Physiologic Category (consistent with normal ovarian physiology)		
	Follicle	Simple cyst ≤ 3 cm in premenopausal group	
	Corpus luteum (CL)	Thick walled cyst ≤ 3 cm that may have crenulated inner margins, internal echoes and intense peripheral color Doppler flow	CL can sometimes appear as a hypoechoic region in the ovary with peripheral vascularity without a characteristic cystic component
	Lesion Category (not consistent with normal physiology)		
	Unilocular, no solid component	Cystic lesion that contains a single compartment. May contain ≥ 1 incomplete septum, wall irregularity < 3mm height or internal echoes	*Simple cyst is a subset of unilocular cyst with a smooth, thin wall, acoustic enhancement and no internal elements, thus anechoic
	Unilocular cyst with solid component(s)	As above but includes solid component(s) ≥ 3mm in height	
	Multilocular cyst, no solid elements	Cystic lesion with more than one compartment (at least one complete septum) but no solid component(s) ≥ 3mm in height	
	Multilocular cyst with solid component(s)	As above but includes ≥ 1 solid component(s) ≥ 3 mm in height	
	Solid or solid appearing (greater than or equal to 80%)	Lesion with echogenicity suggestive of tissue without characteristics of a cyst. Lesion is at least 80% solid when assessed in orthogonal 2-dimensional plane	Confirmed with color or spectral Doppler with absence of color Doppler flow less informative. Lack of internal motion with transducer pressure is helpful.
2	Size		
	Maximum diameter	Maximum diameter of a lesion in any plane	
3	Solid or Solid-Appearing Lesions		
	External contour		
	Smooth	Regular outer margin	
	Irregular (Not Smooth)	Non-uniform outer margin	A lobulated outer margin is considered irregular
	Internal contents		
	Acoustic shadowing	Artifact produced by attenuated echoes behind a sound absorbing structure	Descriptor is commonly associated with calcification(s) or fibromatous type lesion
4	Cystic Lesions		
	Inner Margin or Walls Including Solid Component		
	Papillary projection or nodule	Solid component whose height ≥ 3 mm, arises from the cyst wall or septation and protrudes into the cyst cavity	Number of papillary projections should be included
	Smooth	Regular, uniform inner margin that may include inner margin of a solid component that is not a papillary projection	
	Irregular (not smooth)	Irregular, non-uniform inner margin. May include wall irregularities due to incomplete septations, solid components < 3mm height, papillary projections, the contour of the solid component or the margin of any internal cystic area within the solid component	
	Internal Content, Cystic Component		
	Anechoic fluid	No internal echoes or structures of any kind	
	Hyperechoic components	Area of increased echogenicity with respect to normal ovarian parenchyma without acoustic shadowing	Descriptor associated with dermoid cysts or hemorrhagic lesions
"Classic" Benign Descriptors- See Figure 3 definitions <ul style="list-style-type: none"> ○ Hemorrhagic cyst ○ Dermoid cyst ○ Endometrioma 			

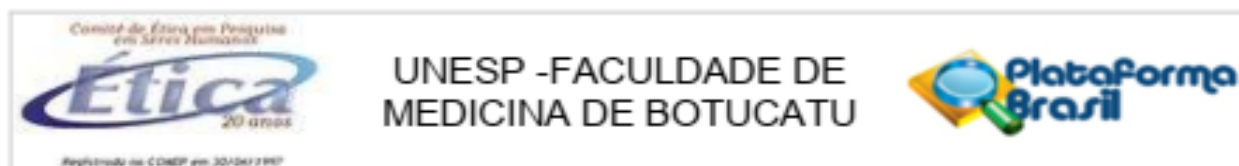
5		Vascularity	
	Color score 1-4	<p>Overall subjective assessment of color Doppler flow within the entire lesion (wall and/or internal component)</p> <p>Color Score = 1 No flow</p> <p>Color Score = 2 Minimal Flow</p> <p>Color Score = 3 Moderate flow</p> <p>Color Score = 4 Very Strong Flow</p>	<p>IOTA Group criteria using vendor recommended settings</p> <p>Spectral Doppler may be needed to distinguish vascular flow from artifact</p> 
6			
General and Extra-Ovarian Findings			
<p>“Classic” Benign Descriptors- See Figure 3 definitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Paraovarian cyst ○ Peritoneal inclusion cyst ○ Fallopian tube (fluid distended) 			
Fluid Descriptors	Cul-de-sac fluid	Confined to pouch of Douglas as defined by remaining below uterine fundus or between uterus and bladder when uterus retroverted/retroflexed	
	Ascites	Fluid extending above uterine fundus beyond the pouch of Douglas or cul-de-sac when anteverted/anteflexed, and anterior/superior to uterus when retroverted/retroflexed	
Other	Peritoneal thickening or nodules	Nodularity or diffuse thickening of the peritoneal lining(s) or along the bowel serosal surface or peritoneum associated with peritoneal carcinomatosis	

O-RADS classification according to IOTA lexicon.

O-RADS Group	Ultrasound Descriptors	Risk of Malignancy
O-RADS 0	Incomplete evaluation	Not stated
O-RADS 1	Normal premenopausal ovary	0%
O-RADS 2	Classic hemorrhagic cyst ≥ 5 cm to <10 cm Classic dermoid cyst < 10 cm Classic endometrioma < 10 cm Unilocular smooth cyst ≤ 3 cm Other unilocular smooth cyst ≥ 3 cm to <10 cm	$<1\%$
O-RADS 3	Unilocular smooth ≥ 10 cm Unilocular irregular wall Multilocular smooth CS 1–3 < 10 cm Solid smooth CS 1	1% to $<10\%$
O-RADS 4	Multilocular smooth ≥ 10 cm CS 1–3 Multilocular smooth CS 4 Multilocular irregular Unilocular-solid no papillary projection Unilocular-solid 1–3 papillary projections Multilocular-solid CS 1–2 Solid smooth CS 2–3	10% to $<50\%$
O-RADS 5	Unilocular-solid with ≥ 4 papillary projections Multilocular-solid CS 3–4 Solid smooth CS 4 Solid irregular Ascites or metastases	50% to 100%

CS: Color score.

Anexo II – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS ENTRE BIÓPSIA DE CONGELAÇÃO E ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA EM MULHERES SUBMETIDAS A TRATAMENTO CIRÚRGICO DE LESÕES DE OVÁRIO.

Pesquisador: KARINE KELLY FRAUSINO LIMA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 67344822.2.0000.5411

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.939.358

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa com data de 12/02/2023.

Introdução (breve): O câncer de ovário é o sétimo tipo de câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo. O Instituto Nacional do Câncer - INCA, no Brasil, estima que haja 6.650 novos casos por ano e 4.123 óbitos em 2019 decorrente do câncer de ovário. A maioria dos tumores malignos de ovário é diagnosticada em estádios avançados em virtude da ausência de sintomas específicos, principalmente no início, e pela ausência de métodos de rastreamento eficazes. A sintomatologia é bastante inespecífica e tardia, dificultando o diagnóstico. Do arsenal propedêutico podemos utilizar a anamnese, exame físico e exames complementares para investigação de lesão anexial suspeita, com destaque para os exames de imagem. A biópsia de congelação pode ser utilizada no perioperatório para definição terapêutica, apresentando alta sensibilidade e especificidade, especialmente quando associada aos dados clínicos, laboratoriais e imagenológicos mencionados. A indicação clássica do exame de congelação é a necessidade de uma decisão imediata durante a cirurgia na diferenciação entre neoplasias malignas e benignas

Hipótese: O projeto em questão propõe uma análise comparativa entre os resultados da biópsia de congelação, performados no intraoperatório, e o resultado final do estudo anatomopatológico, no

Endereço: Chácara Butignoll, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Telefone: (14)3880-1609

Município: BOTUCATU

CEP: 13.518-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 5.939.358

intuito de estabelecer um protocolo de solicitação de biópsia congelação, baseado na população estudada.
Metodologia: Trata-se de estudo transversal, retrospectivo, com análise de prontuários para levantamento de dados das pacientes submetidas a tratamento cirúrgico por lesões anexiais suspeitas entre janeiro de 2017 a janeiro de 2022, no Serviço de Oncoginecologia do HC-FMB/Unesp. Serão avaliados os resultados da biópsia de congelação intraoperatória e análise anatomopatológica final afim de comparar o índice de concordância entre os mesmos em pacientes submetidas a cirurgia por lesões anexiais suspeitas através dos prontuários informatizados de pacientes que foram submetidas a cirurgia para tratamento de lesões anexiais suspeitas de malignidade.

Critério de Inclusão: •Mulheres com idade 18 anos submetidas a tratamento cirúrgico por lesões anexiais suspeitas entre o período de janeiro de 2017 a janeiro de 2022. •As pacientes devem ter o diagnóstico de massa anexial confirmado por exame de imagem (ultrassonografia pélvica-transvaginal, tomografia computadorizada, ressonância magnética), sendo que tal achado deve justificar a indicação do procedimento cirúrgico devido a sua natureza. •O porte do procedimento cirúrgico pode variar entre a realização de anexectomia uni ou bilateral, com ou sem histerectomia, associada ou não a linfadenectomias pélvica e/ou paraórtica assim como demais procedimentos necessários p/ara garantir uma citorredução ótima, nos casos em que haja confirmação de malignidade. •As pacientes devem ter realizado exame de congelação da lesão anexial no intraoperatório para comparação do resultado com o estudo histopatológico final.

Critério de Exclusão: •Ter exame de imagem (ultrassonografia pélvica-transvaginal, tomografia computadorizada, ressonância magnética) previamente ao início do estudo que indique outra condição não suspeita de lesão anexial. •Mulheres com diagnóstico prévio de patologias anexiais benignas. •Mulheres submetidas a cirurgias de urgência, nas quais não há como garantir aplicação de protocolo assistencial do serviço para abordagem das patologias anexiais. •Mulheres cujos dados não estejam disponíveis para pesquisa ou que não foi realizada biópsia de congelação no intraoperatório.

Número de participantes do estudo: 140

Não haverá retenção de amostra em Biorrepositório/Biobanco.

Projeto propõem dispensa do TCLE com a justificativa de que o estudo utiliza somente informações não identificadas das pacientes, previamente coletadas para fins de diagnóstico e seguimento clínico, sendo que as mesmas já se encontram armazenadas em sistema de prontuário eletrônico da instituição. Devido à natureza retrospectiva de coleta anônima de dados em registros

Endereço: Chácara Budgnoff, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 5.939.356

hospitalares, não haverá contato direto com as pacientes ou qualquer tipo de manipulação de material biológico. A população de estudo não será submetida a avaliações adicionais e/ou novas intervenções, garantindo a privacidade e confidencialidade dos dados. As informações pertinentes ao estudo serão colhidas de forma compulsória devido à rotina e protocolo de atendimento já estabelecidos no ambulatório da especialidade, sendo que os dados obtidos serão utilizados exclusivamente para o desenvolvimento do presente estudo.

Objetivo da Pesquisa:

-Primário: Comparar o índice de concordância entre os resultados da biópsia de congelação intraoperatória e do estudo anatomopatológico final, em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico por lesões anexiais suspeitas no Setor de Oncoginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu HC-FMB/UNESP.

-Secundário: Caracterizar epidemiologicamente (idade, paridade, cálculo do índice de massa corpóreo (IMC), menarca, status menopausal, uso de terapia hormonal, comorbidades, cirurgias prévias, antecedente pessoal e familiar de neoplasias) as mulheres submetidas à tratamento cirúrgico por lesões anexiais no HC-FMB/Unesp; Comparar os resultados das biópsias de congelação e da análise histopatológica final com dados da história clínica e exames pré-operatórios, em busca de estabelecer um protocolo para indicar quais casos se beneficiam da solicitação da biópsia de congelação no intraoperatório.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Toda pesquisa envolve algum tipo de risco. Neste projeto de pesquisa, os riscos são mínimos, que envolvem coleta de dados e sigilo dos resultados.

Benefícios: A análise comparativa entre os resultados da biópsia de congelação, performados no intraoperatório, e o resultado final do estudo anatomopatológico, tem o intuito de estabelecer um protocolo de solicitação de biópsia congelação, baseado na população estudada, bem como na natureza das lesões ovarianas, a fim de auxiliar na tomada da decisão terapêutica cirúrgica a ser realizada nos casos de massas anexiais suspeitas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa, com estudo transversal, retrospectivo, com análise de prontuários para levantamento de dados das pacientes submetidas a tratamento cirúrgico por

Endereço: Chácara Butignoll, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 5.939.358

lesões anexiais suspeitas entre janeiro de 2017 a janeiro de 2022, no Serviço de Oncoginecologia do HC-FMB/Unesp (Hospital Público Terciário – Centro Universitário de Ensino). Serão avaliados os prontuários informatizados de pacientes que foram submetidas a cirurgia para tratamento de lesões anexiais suspeitas de malignidade. Número de 140 participantes que serão analisados diversos parâmetros, tais como características epidemiológicas, características clínicas e físicas das pacientes, história pregressa da doença, antecedente pessoal e história familiar. Serão avaliados também a hipótese diagnóstica da lesão suspeita e os exames que foram utilizados para investigação prévia ao ato operatório, tais como ultrassonografia, tomografia, ressonância, marcadores tumorais, entre outros. As mulheres que tiveram análise da biópsia de congelação no ato cirúrgico serão incluídas no estudo e o resultado final histopatológico será verificado, incluindo as que foram submetidas ao estudo imunohistoquímico para melhor elucidação diagnóstica.

O custo pessoal do projeto será de R\$ 3.000,00 e o período de coleta de dados do estudo será de março a maio de 2023.

Cronograma de execução na PB: julho de 2022 a abril de 2024 (coleta de dados deverá ser iniciada após aprovação do CEP).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados: Vide campo "Conclusões ou pendências e lista de inadequações"

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Endereço: Chácara Butignoll, s/n

Bairro: Ruzião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 5.939.356

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1969076.pdf	12/02/2023 17:14:06		Aceito
Folha de Rosto	20230212171126.pdf	12/02/2023 17:13:46	KARINE KELLY FRAUSINO LIMA	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	12/02/2023 16:55:39	KARINE KELLY FRAUSINO LIMA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Novembro.docx	12/02/2023 16:54:13	KARINE KELLY FRAUSINO LIMA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnaliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe2682022.pdf	29/08/2022 11:42:32	KARINE KELLY FRAUSINO LIMA	Aceito
Declaração de concordância	AnuenciaHcfmbSipe2682022.pdf	29/08/2022 11:39:53	KARINE KELLY FRAUSINO LIMA	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	29/08/2022 11:39:04	KARINE KELLY FRAUSINO LIMA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 13 de Março de 2023

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignoll, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br