

**KATYA PULIDO DÍAZ**

**ESTUDO RETROSPECTIVO E CORRELAÇÃO CITO-  
HISTOPATOLÓGICA DE 176 CASOS DE NEOPLASIAS DE  
GLÂNDULAS SALIVARES DIAGNOSTICADAS POR PUNÇÃO  
ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia  
de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas,  
para obtenção do Título de Mestre em  
Estomatopatologia - Área de Concentração Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas

**PIRACICABA  
2011**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

Bibliotecária: Elis Regina Alves dos Santos – CRB-8<sup>a</sup> / 8099

P966e	<p>Pulido-Díaz, Katya. Estudo retrospectivo e correlação cito-histopatológica de 176 casos de neoplasias de glândulas salivares diagnosticadas por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) / Katya Pulido Díaz. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2011.</p> <p style="text-align: center;">Orientador: Pablo Agustin Vargas. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p style="text-align: center;">1. Biópsia. 2. Citodiagnóstico. I. Vargas, Pablo Agustin. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">(eras/fop)</p>
-------	--

Título em Inglês: Retrospective study and cito-histopathological correlation of 176 cases of salivary gland neoplasms diagnosed by fine needle aspiration (FNA)

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Biopsy. 2. Cytodiagnosis

Área de Concentração: Patologia

Titulação: Mestre em Estomatopatologia

Banca Examinadora: Pablo Agustin Vargas, Celso Augusto Lemos Júnior, Paulo Campos Carneiro

Data da Defesa: 25-02-2011

Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 25 de Fevereiro de 2011, considerou a candidata KATYA PULIDO DÍAZ aprovada.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Pablo Agustin Vargas", is written above a horizontal line.

Prof. Dr. PABLO AGUSTIN VARGAS

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Paulo Campos Carneiro", is written above a horizontal line.

Prof. Dr. PAULO CAMPOS CARNEIRO

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Celso Augusto Lemos Junior", is written above a horizontal line.

Prof. Dr. CELSO AUGUSTO LEMOS JUNIOR

## DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho a meus pais **Maria Rufina** e **Rosalio**, verdadeiros exemplos de amor, união e ensino, que contribuíram desde sempre para meu desenvolvimento profissional e como ser humano. Obrigada pelos valiosos conselhos, por acreditarem em mim e estarem sempre ao meu lado.

Às minhas irmãs **Rosalia** e **Guadalupe** pelo carinho e apoio incondicional.

A meu sobrinho **Eber** pelo belo sorriso de sempre.

À minha avó **Camila**, exemplo de sabedoria, força, trabalho e dignidade.

Ao meu irmão de coração **Fabio**, pelo amor, ensino e incentivo constante, símbolo de paz, pureza e convicção. Obrigada por ser parte de meus sonhos.

A todas as pessoas, que mesmo longe, estão sempre presentes nos meus pensamentos e coração.

Ao meu orientador, **Professor Dr. Pablo Agustin Vargas**, pelo exemplo de profissionalismo, seriedade, competência e conhecimento. Agradeço a sua amizade, compreensão, confiança e liberdade depositadas desde o começo de meu mestrado. Meu mais sincero e eterno agradecimento pela orientação, oportunidade e grande contribuição na minha formação científica e profissional.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço a **Deus**, por toda a diversidade existente que faz meu andar.

Ao **Dr. Paulo Carneiro**, pela oportunidade de realizar este trabalho com o valioso material do Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

À **Dra. Regina Barros Domingues**, pelo exemplo de profissionalismo, confiança, contribuição e apoio constantes desde o primeiro dia de trabalho.

Ao **Dr. Leandro Liporoni**, por sua serenidade, amizade, paciência e alegria nos momentos de trabalho. Obrigada pelos ensinamentos e conhecimentos compartilhados.

Ao **Dr. René Gerhard**, pelo exemplo de competência, profissionalismo e convicção científica, em especial pela paciência e conselhos que guiaram a elaboração desse trabalho.

Ao **Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida**, modelo exemplar de força, humildade e sabedoria. Obrigada pelos valiosos ensinamentos, pela compreensão, confiança, carinho, amizade e acolhimento, que fizeram a minha vida no Brasil mais alegre.

Ao **Prof. Msc. Adalberto Mosqueda Taylor**, pelo exemplo de sabedoria, paciência e serenidade, elementos que contribuíram para o começo da minha formação profissional no México. Obrigada pelos valiosos conselhos que sempre levarei no pensamento.

## AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (FOP/UNICAMP), na pessoa do seu diretor Prof. Dr. **Jacks Jorge Júnior**.

Ao coordenador do curso de pós-graduação de Estomatopatologia da FOP-UNICAMP, Prof. Dr. **Ricardo Della Coletta**, pelos ensinamentos transmitidos, trato amável e paciente desde a minha chegada a Piracicaba.

Aos **Profs. Drs. Oslei Paes de Almeida, Edgard Graner, Márcio Ajudarte Lopes, Pablo Agustin Vargas e Jacks Jorge Júnior**, professores das áreas de Patologia e Semiologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, por todos os ensinamentos transmitidos.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)**, pela concessão da bolsa de estudos.

À **Simone Viera Martins**, funcionária do laboratório de Citologia do HC-FMUSP, pela amizade e paciência.

À **Geovania Almeida**, funcionária do laboratório de Patologia, pela alegria e amizade nos momentos de trabalho.

Aos funcionários do laboratório de Patologia, **Valéria Franco, Adriano Luís Martins, João da Silva Júnior**, e **Fabiana Casarotti**, pela amabilidade e paciência.

À minha amiga e companheira colaboradora deste trabalho, **Ana Carolina Prado Ribeiro**, pela paciência, amizade, profissionalismo e ensinamentos compartilhados.

À querida **Adrielle Ferreira Gouvêa** pela alegria, paciência e profissionalismo nos momentos de trabalho e ao **Mario Romãach**, pelos conselhos transmitidos.

Aos meus grandes amigos-irmãos **Ana Mesquita, Jorge Esquiche e Daniel Berretta**, pelo exemplo de profissionalismo, humildade, esperança e generosidade. Meu eterno agradecimento pelos valiosos conselhos e ensinamentos que sempre levarei em pensamento.

Aos meus queridos amigos **Marisol Martínez, Wilfredo Gonzalez, e Rose Mara Ortega** pelo carinho, paciência, palavras e momentos alegres e de aprendizado que me fizeram sentir em família.

À minha amiga-irmã **Andreia Bufalino**, exemplo de bondade infinita e inocência. Obrigada pela força, alegria, espontaneidade, amizade, carinho e conselhos desde o começo de meu mestrado.

Às queridas amigas **Patricia Feio, Manoela Carrera e Luciana Yamamoto** pela fraternidade, confiança, paciência e momentos de lazer compartilhados.

Aos queridos amigos **Ana Claudia e Alexandre**, por sua bondade e companhia.

À minha amiga-irmã **Bisharu Bernal**, pelo exemplo de força, carinho e amizade.

Aos meus vizinhos **Sr. Valdir e Sra. Leni**, pela generosidade e os valiosos cuidados.

Aos queridos amigos **Marco Aurélio Andrade, Rogério Gondak, Bruno Augusto Benevenuto de Andrade e Felipe Paiva**, pela calma, amizade e companheirismo.

Aos colegas da pós-graduação **Michelle Agustini, Marianne Carvalho, Ana Lucia Noronha Francisco, Tânia Cristina Benetti Soares, Débora Bastos, Fabiana Seguin, Lays Sobral, Carolina Bitu, Fernanda Mariano, Julianna Joanna de Carvalho Moraes, Sibeles Nascimento de Aquino, Alan Roger dos Santos Silva, Camila Maria Beder Ribeiro, Renato Nicolás Hopp, Camilla Borges, Elizabete Bagordakis Pinto, Livia Maris Ribeiro Paranaíba, Marco Antonio Carvalho, Marcondes Sena Filho, Lara Alencar, José Ribamar Sabino, Sabrina Nogueira** pelos momentos de motivação, convivência e intercâmbio de culturas, em especial ao **Víctor Hugo Toral** pela ajuda nos primeiros momentos de meu mestrado.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, meus mais sinceros agradecimentos.

*“Nossa mente é capaz de cruzar além da linha divisória que demarcamos para ela. Além dos pares de opostos dos quais o mundo consiste, de outro modo, novas perspectivas começam”*

*Hermann Hesse*

## RESUMO

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um método simples, seguro, rápido e eficaz, amplamente utilizado no diagnóstico citológico de lesões de glândulas salivares. O objetivo deste estudo foi analisar a eficácia e a reprodutibilidade do diagnóstico citológico das neoplasias de glândulas salivares obtidos com a PAAF, realizado através da correlação dos diagnósticos citológicos e histológicos dos espécimes cirúrgicos correspondentes, além de avaliar a concordância e a reprodutibilidade inter-observador dos diagnósticos citológicos. Foram analisados retrospectivamente 236 casos de neoplasias benignas e malignas oriundos do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas de São Paulo-FMUSP entre 2000 e 2006. Os resultados encontrados foram submetidos à análise estatística pelo teste do Qui-quadrado de Pearson e a concordância inter-examinadores pelo teste de Kappa. Os valores foram considerados estatisticamente significantes quando o valor de  $p < 0,05$ . A média de idade dos pacientes foi de  $48,8 \pm 17,0$  anos, com idade mínima e máxima de 13 e 94 anos, respectivamente. A quinta década de vida foi a mais acometida (23,73%) e o gênero feminino foi o mais acometido (60,59%). A glândula parótida foi a localização mais comum (77,54%) ( $p < 0,05$ ), e a neoplasia de glândula salivar mais frequente foi o adenoma pleomorfo (73,86%) ( $p < 0,05$ ). Dos 236 casos, 176 (74,58%) foram avaliados quanto aos aspectos citológicos e histopatológicos e 60 (25,42%) casos foram avaliados apenas quanto aos aspectos citológicos. Dos 176 casos, 9 (5,11%) foram excluídos da análise para a correlação cito-histopatológica, visto que não representaram benignidade ou malignidade no diagnóstico citológico final. Dos 167 casos restantes, detectamos 94,1% de sensibilidade, 100% de especificidade e uma acurácia diagnóstica de 99,4%. A análise da reprodutibilidade dos diagnósticos citológicos inter-observadores apresentou uma concordância estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). A partir dos resultados obtidos pôde-se concluir que a PAAF de neoplasias de glândulas salivares é uma ferramenta eficaz, de alta sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica quando realizada por patologistas com experiência em citopatologia. O diagnóstico citológico prévio realizado por meio da PAAF possibilitou aos pacientes um melhor planejamento pré-cirúrgico e tratamento.

**Palavras-chave:** Glândulas salivares, biópsia por agulha, neoplasias, citodiagnóstico, reprodutibilidade.

## ABSTRACT

The fine needle aspiration cytology (FNAC) is a simple, safe, fast and effective method widely used on cytologic diagnosis of salivary glands lesions. The objectives of this study were to assess the efficacy and reproducibility of the cytological diagnosis of the salivary glands tumors obtained using FNAC, to correlate the cytological and histological diagnosis of surgical specimens that correspond to each other, also to evaluate the concordance and reproducibility inter-observer of the cytological diagnosis. Two hundred and thirty six cases of benign and malignant salivary tumors were retrospectively analyzed from the files of the Division of Pathology of the Clinics Hospital of Sao Paulo between 2000 and 2006. The results obtained were submitted to statistical analysis by the “Qui-square” test of Pearson and the concordance inter-examining for Kappa. There were 93 male (39.4 %) and 143 female (60.6 %) patients (male to female ratio 1:1.5). Our 236 cases of salivary gland tumors showed a wide age range (13 to 94 years), with a mean of  $48.9 \pm 17.0$  years, and mainly affected the fifth decade of life (23.73%). The female gender was the most affected (60.59%) ( $p < 0.05$ ) and the parotid gland was the main location (77.54%) ( $p < 0.05$ ). Pleomorphic adenoma was the most frequent salivary gland neoplasm (73.86%) ( $p < 0.05$ ). Among the 236 cases analyzed, 176 (74.58%) were evaluated within the cytologic and histopathological aspects and 60 (25.42%) cases were only evaluated within the cytological aspects. Of the 176 cases, 9 (5.11%) counted with an inconclusive cytologic diagnosis and were excluded from the statistical analysis. The diagnostic correlation of 167 (70.76%) cases was carried out and found 94.1% of sensibility, 100% of specificity and 99.4% of diagnostic accuracy. The reproducibility analysis of the inter-observer cytological analysis presented a significant statistical concordance ( $p < 0.05$ ). From the obtained results it can be proved that the FNAC in salivary tumors is an effective tool, of high sensibility, specificity and diagnostic accuracy when applied by experienced pathologists. In the current study, the previous cytological diagnosis performed by the FNAC allowed a better pre-surgical planning and treatment.

**Key Words:** Salivary glands, fine needle aspiration cytology, neoplasm, cytodiagnosis, reproducibility.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ADENOCA: Quadro citológico de adenocarcinoma

ADP: Quadro citológico de adenoma pleomorfo

AP: Adenoma pleomorfo

CAC: Carcinoma adenóide cístico

CAAC: Quadro citológico de carcinoma adenóide cístico

CACIDEC: Quadro citológico de carcinoma com diferenciação epidermóide

CACIGS: Quadro citológico de carcinoma de células acinares

CAEX-AP: Carcinoma ex-adenoma pleomorfo

CAMUC: Quadro citológico de carcinoma mucoepidermóide

CEC: Quadro citológico de carcinoma epidermóide

CICAD: Cistoadenocarcinoma papilífero

CILINFO: Quadro citológico de cisto linfoepitelial

CME-AG: Carcinoma mucoepidermóide de alto grau

CME-BG: Carcinoma mucoepidermóide de baixo grau

CPD: Carcinoma pouco diferenciado

DCF: Diagnóstico citológico final

FN: Falso negativo

FP: Falso positivo

GIS: Quadro citológico de glândula salivar normal

H&E: Hematoxilina & Eosina

INC: Quadro citológico inconclusivo

NCFS: Quadro citológico de neoplasia de células fusiformes

NCGS: Quadro citológico de lesão cística de glândula salivar

NEBD: Quadro citológico de neoplasia epitelial bem diferenciada de glândula salivar

NEBDAS: Quadro citológico de neoplasia epitelial bem diferenciada de glândula salivar com células basalóides

NEBDOX: Quadro citológico de neoplasia epitelial bem diferenciada com células oxifílicas

NMPD: Quadro citológico de neoplasia maligna indiferenciada

OMS: Organização Mundial de Saúde  
PAAF: Punção aspirativa por agulha fina  
PAS: Ácido periódico de Schiff  
PBG: Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau  
PCR: Reação em cadeia da polimerase  
QC: Quadro citológico  
TW: Tumor de Warthin  
TWA: Quadro citológico de tumor de Warthin  
VN: Verdadeiro negativo  
VP: Verdadeiro positivo

## **SUMÁRIO**

1 INTRODUÇÃO	<b>1</b>
2 REVISÃO DA LITERATURA	<b>3</b>
3 PROPOSIÇÃO	<b>22</b>
4 MATERIAL E MÉTODOS	<b>23</b>
5 RESULTADOS	<b>31</b>
6 DISCUSSÃO	<b>56</b>
7 CONCLUSÃO	<b>65</b>
REFERÊNCIAS	<b>66</b>
ANEXO	<b>76</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) tem sido usada no diagnóstico pré-operatório de neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares. Os tumores das glândulas salivares são lesões incomuns e correspondem a aproximadamente 3% a 10% das neoplasias que acometem a região de cabeça e pescoço (Young, 1993; Speight & Barret, 2002; Vargas *et al.*, 2002; Ito *et al.*, 2005). Cerca de 60% a 80% dos tumores de glândulas salivares acometem a glândula parótida, 7% a 11% acometem a glândula submandibular, 9% a 23% ocorrem em glândulas salivares menores e apenas 1% afetam a glândula sublingual. Os tumores benignos correspondem de 54% a 79% dos casos e os malignos podem representar de 21% a 46% (Speight & Barret, 2002; Vargas *et al.*, 2002; Eveson *et al.*, 2005a).

O tumor benigno de glândula salivar mais frequente é o adenoma pleomorfo (AP), sendo que aproximadamente 80% acometem preferencialmente as glândulas salivares maiores, principalmente a parótida com cerca de 80% dos casos. A segunda maior incidência ocorre em glândulas salivares menores, sendo o palato duro o local mais afetado (42% a 54%) (Pusztaszeri *et al.*, 2009). O tumor de Warthin (TW) é o segundo tumor benigno mais frequente de glândulas salivares, ocorrendo quase que exclusivamente na glândula parótida (Ito *et al.*, 2005; Jung *et al.*, 2006; Saunders, *et al.*, 2008). Com relação aos tumores malignos de glândulas salivares, o carcinoma mucoepidermóide (CME) é o mais freqüente correspondendo a 10% de todos os tumores, sendo que 60% dos casos acometem a glândula parótida (Speight & Barret, 2002; Luna, 2006). O segundo tipo mais comum é o carcinoma adenóide cístico (CAC) com uma incidência de 24,2% entre os tumores salivares malignos, sendo as glândulas salivares menores acometidas mais frequentemente (Ito *et al.*, 2005).

A PAAF é uma técnica precisa, rápida e segura que quando somada às características clínicas e exames de imagem pode contribuir para o diagnóstico de lesões nodulares em região de cabeça e pescoço (Costas *et al.*, 2000; Vargas, 2008; Moatamed *et al.*, 2009). Este procedimento tem sido amplamente utilizado no diagnóstico pré-operatório das lesões de glândulas salivares nas últimas décadas, estabelecendo suporte para diferenciar neoplasias

benignas de malignas (Stewart *et al.*, 2000; Das *et al.*, 2004; Rajwanshi *et al.*, 2006; Moatamed *et al.*, 2009) resultando em uma alta acurácia diagnóstica, sensibilidade e especificidade (Colella *et al.*, 2010). No entanto, estes valores podem variar entre diferentes instituições que utilizam a PAAF como método diagnóstico (Inhohara *et al.*, 2008).

No presente estudo analisamos a eficácia e a reprodutibilidade do diagnóstico citológico das neoplasias de glândulas salivares, realizamos a correlação citohistopatológica dos espécimes cirúrgicos correspondentes, e avaliamos a concordância e a reprodutibilidade inter-observador dos diagnósticos citológicos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A classificação inicial das neoplasias de glândulas salivares foi estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1972 e revisada por Seifert em 1991, o qual alterou a terminologia de algumas lesões e adicionou novas entidades. Em 2005 a OMS atualizou a classificação das neoplasias de glândulas salivares, sendo incluídas novas entidades (Eveson *et al.*, 2005). A tabela 1 ilustra a nova classificação.

**Tabela 1.** Classificação das neoplasias de glândulas salivares sugerida pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2005).

<b>Tumores epiteliais malignos</b>	<b>Tumores epiteliais benignos</b>
*Carcinoma de células acinares *Cacinoma mucoepidermóide *Carcinoma adenóide cístico *Adenocarcinoma polimorfo de baixo-grau *Carcinoma epitelial-mioepitelial *Carcinoma de células claras sem outra especificação *Adenocarcinoma de células basais *Carcinoma sebáceo *Linfadenocarcinoma sebáceo *Cistadenocarcinoma *Cistadenocarcinoma cribriforme polimorfo de baixo-grau *Adenocarcinoma mucinoso *Carcinoma oncócítico *Carcinoma salivar ductal *Adenocarcinoma sem outra especificação *Carcinoma mioepitelial *Carcinoma ex-adenoma pleomorfo *Carcinossarcoma *Adenoma pleomorfo metastatizante *Carcinoma de células escamosas *Carcinoma de células pequenas *Carcinoma de células grandes *Carcinoma linfoepitelial *Sialoblastoma	*Adenoma pleomorfo *Mioepitelioma *Adenoma de células basais *Tumor de Warthin *Oncocitoma *Adenoma Canalicular *Adenoma sebáceo *Linfadenoma Sebáceo Não Sebáceo *Papilomas ductais Papiloma ductal invertido Papiloma intraductal Sialoadenoma papilífero *Cistoadenoma
	<b>Tumores de tecidos moles</b>
	*Hemangioma
	<b>Tumores hematolinfóides</b>
	*Linfoma não Hodking  *Linfoma de grandes células B difuso  *Linfoma de células B extranodal marginal
	<b>Tumores secundários</b>

## 2.1 Epidemiologia das neoplasias das glândulas salivares

As neoplasias de glândulas salivares compreendem aproximadamente de 3% a 10% dos tumores que afetam a região de cabeça e pescoço (Vargas *et al.*, 2002; Oliveira *et al.*, 2009). Estudos epidemiológicos de diferentes partes do mundo têm mostrado diferenças na incidência das neoplasias de glândulas salivares e variabilidade na frequência de cada tipo histológico (Auclair *et al.*, 1991; Ito *et al.*, 2005; Oliveira *et al.*, 2009). A incidência global anual destes tumores pode variar de 0,4 a até 13,5 casos por cada 100.000 indivíduos (Auclair *et al.*, 1991; Eveson *et al.*, 2005a) .

As neoplasias benignas representam cerca de 54% a 79% de todos os casos diagnosticados em glândulas salivares e as malignas de 21% a 46%. A glândula parótida é o local mais acometido correspondendo por 63,9% das lesões, enquanto a glândula submandibular corresponde a 9,6%, a glândula sublingual corresponde a 0,3% e as glândulas salivares menores a 26,2%. Com relação ao sítio de incidência das neoplasias malignas de glândulas salivares, cerca de 15% a 32% acometem a glândula parótida, cerca de 45% a glândula submandibular, 70% a 90% a glândula sublingual e aproximadamente 50% dos tumores são encontrados nas glândulas salivares menores. Uma característica clínica relevante é que aproximadamente 80% a 90% dos tumores que ocorrem na área retromolar, língua e assoalho de boca são malignos (Auclair *et al.*, 1991; Eveson *et al.*, 2005a).

A idade média no momento do diagnóstico dos pacientes acometidos por neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares é de aproximadamente 46 anos, sendo que o pico de incidência na maioria dos tumores, encontra-se entre a sexta e sétima décadas de vida (Eveson & Cawson, 1985; Eveson *et al.*, 2005a). No entanto, podem ser encontradas variações e discrepâncias entre os aspectos clínico-patológicos destes tumores (Eveson & Cawson, 1985; Oliveira *et al.*, 2009). A Tabela 2 abaixo descreve 11 publicações científicas internacionais recentes de vários países mostrando a ocorrência de neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares. De acordo com esta tabela as neoplasias benignas são mais comuns que as neoplasias malignas. As neoplasias benignas apresentam uma discreta predileção pelo gênero feminino e pela quarta década de vida. A glândula parótida é o local

mais acometido por neoplasias tanto benignas quanto malignas, seguida pela glândula submandibular e glândulas salivares menores. No entanto, existem alguns autores que relatam um menor comprometimento da glândula parótida, apenas com 36,6 e 45,6% dos casos de neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares. O segundo local mais afetado na maioria dos estudos é a glândula submandibular, mas outros autores reportaram que o segundo local mais acometido foi as glândulas salivares menores, observando-se discrepâncias nas taxas de acometimento que variaram de 9,5 a 24,3% na glândula submandibular e de 3 a 31,4% nas glândulas salivares menores. O tipo histopatológico mais comum é o AP seguido do TW. No entanto, outros autores indicaram o CAC como a segunda neoplasia de glândula salivar mais comum, sendo que o adenocarcinoma sem outra especificação foi a quarta neoplasia maligna de glândula salivar mais frequente. O local de acometimento das neoplasias malignas salivares varia também dependendo do tipo histopatológico do tumor. O CAC é mais frequente em glândulas salivares menores e o CME em glândulas salivares maiores (Vargas *et al.*, 2002; Ito *et al.*, 2005; Ansari *et al.*, 2007) e em outros estudos, como demonstrado por Oliveira *et al.* (2009) e Otoh *et al.* (2005) o CME acometeu com maior frequência as glândulas salivares menores do que glândula parótida. O CAC pode afetar com maior frequência a glândula submandibular do que as glândulas salivares menores (Vargas *et al.*, 2002; Ansari *et al.*, 2007) como observado nos estudos de Ito *et al.*, 2005; Otoh *et al.*, 2005 e Oliveira *et al.*, 2009 que relataram um maior acometimento desta neoplasia maligna em palato.

**Tabela 2.** Epidemiologia das neoplasias de glândulas salivares reportadas na literatura científica

(Tabela adaptada de Oliveira *et al.*, 2009).

	Oliveira <i>et al.</i> , 2009 Brasil	Ito <i>et al.</i> , 2005 Brasil	Lima <i>et al.</i> , 2005 Brasil	Vargas <i>et al.</i> , 2002 Brasil	Satko <i>et al.</i> , 2000 Eslováquia	Li <i>et al.</i> , 2008 China	Al-khateeb <i>et al.</i> , 2007 Jordânia	Ansari <i>et al.</i> , 2007 Irã	Williams <i>et al.</i> , 2001 Jamaica	Kayembe <i>et al.</i> , 2002 Congo	Otoh <i>et al.</i> , 2005 Nigéria
<b>Tipo de tumor (%)</b>											
Benigno	78,3	67,5	76,3	80	73,9	59,8	70	68,4	70,6	65,6	55,7
Maligno	21,7	32,5	23,7	20	26,1	40,2	30	31,6	29,4	34,4	44,3
<b>Gênero (%)</b>											
Masculino	39	41,5	37,4	40	47,4	47,3	44	41	*	35	1,4:1
Feminino	61	58,5	62,6	60	52,6	52,7	56	59	*	65	*
<b>Idade (década)</b>	4. <sup>a</sup>	5. <sup>a</sup>	3. <sup>a</sup>	4. <sup>a</sup>	6. <sup>a</sup>	4. <sup>a</sup>	4. <sup>a</sup>	5. <sup>a</sup>	*	*	3. <sup>a</sup>
<b>Local (%)</b>											
GP	68,5	67,7	62	71	83	61,4	49,5	63	66	36,6	45,6
GS	15,5	9,5	19	24	10,8	10,8	18,7	23	18	24,3	10,1
GM	14,5	22,8	19	5	3	26,4	31,8	14	16	29	40,6
<b>Tipo histológico (%)</b>											
AP	67,8	54,2	68,5	67,7	53,9	51,3	54	65,4	64,5	55,1	44,3
CAC	6,5	7,9	5,3	4,0	6,4	7,3	1,3	2,3	5	15,9	9,6
TW	6,3	8,5	6,9	10,5	9,7	4,4	2	0	5	**	2,5
CME	4,8	13,5	4,4	10,4	5,2	7,6	8	11,5	9,5	8	10,1
ASOE	5,8	1,4	3,6	4	3,5	6,6	1	4,6	3,3	5,4	2,5
<b>Total (n)</b>	599	496	245	124	1021	3461	102	130	344	266	79

\*Informações não fornecidas. GP= glândula parótida, GS= glândula submandibular, GM= glândula salivar menor; AP= adenoma pleomorfo, CAC= carcinoma adenóide cístico, TW= tumor de Warthin, CME= carcinoma mucoepidermóide, ASOE= adenocarcinoma sem outra especificação

## 2.2 Neoplasias benignas de glândula salivar

Abordaremos nesta revisão de literatura apenas as características gerais dos 2 tipos mais comuns de tumores benignos de glândulas salivares e de 7 tumores malignos, apesar de existirem 34 neoplasias primárias benignas e malignas de origem epitelial na classificação da OMS (Eveson *et al.*, 2005a). Optamos por revisar com mais detalhes estes 9 tipos de tumores salivares, pois apenas estes foram diagnosticados na presente pesquisa.

### 2.2.1 Adenoma pleomorfo

O AP é a neoplasia mais comum de glândula salivar, e representa o 50% de todos os tumores benignos e malignos (Eveson *et al.*, 2005b). Normalmente é assintomático e de crescimento lento (Capellari *et al.*, 1996; Palombini, 2006). Este tumor geralmente ocorre na quarta década de vida, mas pode apresentar-se em qualquer idade, com predileção pelo gênero feminino, sendo a glândula parótida o sítio mais comumente acometido (Handa *et al.*, 2009; Pustazeri *et al.*, 2009).

Histologicamente o AP pode apresentar-se encapsulado ou não, possuindo uma arquitetura bastante variada, caracterizada por padrões de células epiteliais cuboidais escamosas, fusiformes, plasmocitóides ou claras, que se arranjam formando estruturas ductais (Speight & Barret, 2002; Eveson *et al.*, 2005b; Vargas, 2008; Ito *et al.*, 2009). O estroma desta lesão é bastante variável, podendo apresentar estruturas fibrilares, mixóides, mucóides, condróides ou osteóides (Speight & Barret, 2002).

Com relação aos aspectos citológicos, o AP usualmente apresenta componentes epiteliais e estromais misturados em proporções variáveis. As células epiteliais mostram-se ovaladas e isoladas formando ductos com o citoplasma fortemente corado (Klijanienko, *et al.*, 1999). Estruturas condróides, metaplasia escamosa e glóbulos hialinos algumas vezes, também podem ser observados nestas neoplasias (Orell *et al.*, 1992; Capellari *et al.*, 1996; Vargas, 2008). Ainda podem ser observados casos com degeneração cística e produção de mucina (Handa *et al.*, 2009).

### 2.2.2 Tumor de Warthin

O TW representa de 9 a 28% dos tumores benignos, e ocorre quase exclusivamente na glândula parótida (Saunders *et al.*, 2008). Clinicamente pode manifestar-se de forma bilateral, principalmente em pacientes do gênero masculino na sexta década de vida. Sua etiologia acredita-se estar relacionada ao fumo (Ellis, 2007). O TW pode estar infectado secundariamente ou não, mostrando uma massa inflamatória em forma de muco fluído (Young, 1993; Simpson *et al.*, 2005).

Histologicamente mostra áreas císticas de forma papilar, compostas por células oncocíticas colunares poliédricas dispostas em dupla camada celular e estroma formado por tecido linfóide amorfo com centros germinativos (Orell *et al.*, 1992; Young, 1993; Simpson *et al.*, 2005; Jung *et al.*, 2006; Palombini, 2006; Vargas, 2008).

Citologicamente observa-se um fundo granular, uma população linfóide mista, células epiteliais com núcleo de diversos tamanhos e aspecto oncocítico, além de metaplasia escamosa (Orell *et al.*, 1992; Ballo *et al.*, 1997; Layfield *et al.*, 2002a; Layfield *et al.*, 2002b; Vargas, 2008).

## **2.3 Neoplasias malignas de glândula salivar**

### 2.3.1 Carcinoma mucoepidermóide

O CME representa a neoplasia maligna mais comum de glândulas salivares, correspondendo a 30% dos tumores malignos (OMS, 2005). Aproximadamente 60% dos CME ocorrem em glândulas salivares maiores e 35% em menores. Cerca de 48% acometem a glândula parótida, 11% a glândula submandibular e 1% a glândula sublingual. As glândulas menores do palato e mucosa jugal são as mais acometidas, seguidas de orofaringe, língua, assoalho bucal e cavidade nasal. Apresenta uma discreta predileção por mulheres (3:2) sendo a idade média do diagnóstico 45 anos (Auclair & Ellis, 1991; Goode & El-Naggar, 2005; Luna, 2006).

O CME pode variar em sua apresentação clínica, desde massas de crescimento lento, principalmente em casos de CME de baixo grau de malignidade ou de grau intermediário,

ou ainda apresentar crescimento rápido e agressivo, frequentemente em casos diagnosticados como alto grau de malignidade (Luna, 2006). Histologicamente o CME é composto por células intermediárias, células epidermóides, células claras, células colunares e células mucosas. As células intermediárias são pequenas, maiores que os linfócitos, redondas ou ovóides com núcleo escasso e escuro e citoplasma eosinofílico. As células epidermóides podem organizar-se de forma sólida ou em ninhos simulando carcinomas de células escamosas. As células claras podem variar em tamanho e forma, com citoplasma hidrópico, claro e núcleo pequeno ou vesicular disposto centralmente. As células colunares assemelham-se aos ductos secretórios das glândulas salivares que podem transformar-se em células mucosas. As células mucosas usualmente são grandes e em forma de “balão”, com núcleo pequeno e deslocado para a periferia, podendo apresentar metacromasia, sendo que estas mostram positividade para mucicarmin e ácido perócido de Schiff (PAS).

A aparência microscópica do CME depende do grau histológico de diferenciação. O CME de baixo grau (CME BG) caracteriza-se por estruturas císticas limitadas por células produtoras de mucina, epidermóides ou intermediárias. Quantitativamente as células mucosas são mais numerosas nos carcinomas de grau intermediário e alto, não apresentando áreas celulares sólidas, ilhas grandes ou cordões celulares. O tamanho e forma celular normalmente são homogêneos e uniformes, e as mitoses são extremamente raras ou ausentes. O estroma é fibroso e o padrão de crescimento não é altamente invasivo. O CME de grau intermediário é constituído principalmente por células intermediárias, com padrão de crescimento sólido, dispostas em forma de ilhas, e células com polimorfismo baixo ou moderado, e nucléolos proeminentes. Usualmente tem bordas invasivas e podem apresentar células epidermóides. O CME de alto grau (CME AG) é formado por células epidermóides ou intermediárias que apresentam notável atipia celular, mostrando nucléolos proeminentes, e displasia moderada ou intensa. O padrão de crescimento pode ser sólido e infiltrativo com invasão perineural e vascular (Auclair & Ellis, 1991; Luna, 2006).

Citologicamente, o CME pode apresentar diferentes características dependendo do subtipo histológico. O CME BG de malignidade pode apresentar células mucosecretoras, vacuolizadas, poligonais e componente inflamatório distribuído num fundo espesso ou

mucóide. O CME de grau intermediário é composto por células intermediárias eosinofílicas, redondas e pequenas e pode apresentar ou não células mucinosas. O CME AG apresenta células intermediárias e células com diferenciação escamosa, atipia moderada ou severa e sobreposição nuclear (Klijanienko & Vielh *et al.*, 1997c; Layfield, 2007b) e raras vezes se observam células mucinosas (Vargas, 2008).

### 2.3.2 Carcinoma adenóide cístico

O CAC é o tumor maligno que acomete com maior frequência as glândulas salivares menores (71,8%), seguido pela parótida (20,5%) e glândula submandibular (7,7%) (Ito *et al.*, 2005). Pode ocorrer em qualquer idade, mas afeta principalmente indivíduos entre 50 e 70 anos sem predileção por gênero (Klijanienko & Vielh, 1997b; Vargas *et al.*, 2008). Clinicamente apresenta-se como um nódulo de crescimento lento, podendo ser assintomático por meses ou anos em alguns casos. O tumor pode invadir estruturas adjacentes, como pele, músculo, tecido adiposo, osso e nervos, resultando em alguns casos em paralisia facial. Ulceração pode ser observada caso o tumor se origine das glândulas salivares menores (Tomich, 1991; El-Naggar & Huvos, 2005).

Histologicamente o CAC apresenta dois tipos celulares, células mioepiteliais e ductais com núcleo angular e hiper cromático e citoplasma claro. Existem três padrões morfológicos definidos: tubular, cribriforme e sólido. Na forma tubular, ductos bem formados e áreas lúminais centrais são delimitados por células mioepiteliais internas ou externas. O padrão cribriforme é o mais frequente, e está caracterizado por ninhos de células com espaços cilindromatosos, e podem estar preenchidos por material hialino ou mucóide. O padrão sólido ou basalóide é composto por ilhas de células de tipo basalóide, sem estruturas tubulares ou císticas. O estroma é geralmente hialino ou pode apresentar fendas mucóides ou mixomatosos. Frequentemente manifesta-se com invasão perineural (El-Naggar & Huvos, 2005).

Citologicamente o CAC é composto por células basalóides ou células ductais pouco diferenciadas. As células basalóides podem ser encontradas em grupos coesos associados de células mioepiteliais neoplásicas que apresentam formas rosetóides, as quais são equivalentes ao padrão cribriforme na histopatologia. A maioria das células tumorais são

arredondadas ou ovaladas, de tamanho médio, apresentando bordas escuras, num fundo vermelho amorfo ou metacromático e em algumas ocasiões apresentam partículas em forma de "relógio de areia" e o estroma pode ser cilindromatoso. Também é possível encontrar glóbulos hialinos clássicos isolados ou em grupos, associados ou não com as células tumorais na periferia (Nagel *et al.*, 1999; Yang *et al.*, 2006).

### 2.3.3 Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau

Em 1984, o Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau (APBG) foi descrito pela primeira vez por Batsakis como um tipo de neoplasia de glândula salivar que se caracteriza por apresentar diversos padrões de crescimento, mas com características citológicas uniformes (Evans & Batsakis *et al.*, 1984). Afeta predominantemente o gênero feminino (67%) com idade média de 60 anos e o local mais acometido é o palato (58,5%) seguido da mucosa bucal (14%) (Wenig & Gnepp, 1991; Speigth & Barret, 2009). Clinicamente apresenta-se como um aumento de volume indolor, que algumas vezes pode provocar desconforto e menos frequentemente odinofagia, sangramentos, tinidos e obstrução de ar (Wenig & Gnepp, 1991). Histologicamente, esta neoplasia se caracteriza por crescimento infiltrativo, diversidade morfológica e uniformidade citológica. A maioria destes tumores é bem circunscrito, mas não encapsulado, e infiltra tecidos adjacentes, incluindo a superfície do epitélio remanescente de glândulas salivares menores e componentes do tecido conjuntivo. A natureza polimórfica destas lesões refere-se à variedade de diversos padrões de crescimento, os quais podem ser do tipo sólido, glandular, cribriforme, ductal, tubular, trabecular, papilar ou cístico. Muitas vezes, é encontrado um padrão de uma única fila de células tumorais na periferia da lesão, podendo ser infiltrativo e mostrar invasão peri e intraneural, óssea, muscular, cartilaginosa e do tecido adiposo (Wenig & Gnepp, 1991). O tumor é composto por células isomórficas cuboidais ou colunares que apresentam núcleos ovóides ou fusiformes. Estas células apresentam uma característica peculiar, que consiste em “palidez” no citoplasma anfifílico, ou como se estivessem “lavadas”, particularmente em áreas sólidas (Wenig & Gnepp, 1991; Speigth & Barret, 2009). As mitoses são raras e

não se observa necrose. O estroma lesional pode ser mucóide, hialino ou vascularizado (Wenig & Gneep, 1991).

Citologicamente, o APBG pode ser constituído por aglomerados de células de aspecto uniforme, ausência de pleomorfismo, núcleo arredondado ou ovóide, cromatina dispersa e nucléolo inconspícuo ou ausente. O fundo pode estar composto por uma matriz fibrilar, mixóide e irregular, dispersa entre os aglomerados celulares (Gibbons *et al.*, 1999; Sáenz-Santamaría & Catalina-Fernández, 2004). Em alguns casos podem ser observadas células fusiformes mioepiteliais que podem estar rodeadas por glóbulos hialinos (Gibbons *et al.*, 1999; Sáenz-Santamaría & Catalina-Fernández, 2004).

#### 2.3.4 Cistoadenocarcinoma

O Cistoadenocarcinoma (CICAD) de glândula salivar conceitualmente representa a contraparte maligna do Cistoadenoma. É um tumor raro maligno caracterizado por um crescimento predominantemente cístico, e que na maioria das vezes (80%), exibe um padrão de crescimento intraluminal papilífero (Auclair, 1991; Auclair, 2005). Esta lesão apresenta características histopatológicas que descartam a possibilidade de pertencer a outra entidade maligna de glândula salivar com padrão cístico (Auclair, 1991; Auclair, 2005). Usualmente, manifesta crescimento lento e assintomático, acometendo glândulas salivares maiores em 65% dos casos, com maior frequência na glândula parótida, entretanto, pode acometer as glândulas salivares menores, predominantemente em mucosa bucal, palato e lábio superior (Auclair, 1991; Auclair, 2005). Histopatologicamente o CICAD é um tumor bem circunscrito, mas não encapsulado, contendo grande quantidade de espaços císticos preenchidos por mucina, delimitados por células cuboidais grandes ou pequenas, colunares, mucosas ou oncocíticas (Auclair, 2005). Raramente suas células apresentam atipia e hiperchromatismo (Auclair, 1991).

As áreas intraluminais em arranjo papilar estão constituídas por um epitélio de células colunares que são similares as células do epitélio do trato gastrointestinal, podendo também apresentar um padrão pseudoductal focalmente infiltrativo dentro do parênquima glandular ou tecido conjuntivo (Auclair, 1991; Auclair, 2005).

Citologicamente o CICAD compõe-se de conjuntos de células ovóides que demonstram um núcleo com cromatina de aspecto pontilhado dentro de um citoplasma ligeiramente basofílico. O fundo celular pode apresentar um estroma disposto em numerosos fragmentos eosinofílicos (Klijanienko & Vielh, 1998). As células também podem apresentar citoplasma vacuolizado e formatos poligonais ou cuboidais, sobrepostas em um fundo proteináceo ou mucinoso com escassos macrófagos (Aloudah *et al.*, 2009).

### 2.3.5 Carcinoma ex-adenoma pleomorfo

O carcinoma ex-adenoma pleomorfo (CAEXAP) é normalmente definido como um adenoma pleomorfo do qual surge uma malignidade epitelial (Lewis *et al.*, 2001; Gneep *et al.*, 2005). É considerado uma neoplasia de alto grau de malignidade devido a ao seu alto índice de recorrência e frequentes metástases. O CAEXAP representa aproximadamente 4,5% de todos os tumores de glândulas salivares e 15% de todas as neoplasias malignas de glândula salivar (Altemani *et al.*, 2005). Ocorre principalmente em pacientes entre a quinta e sétima década da vida com história prévia de adenoma pleomorfo (Gneep *et al.*, 2005; Martins *et al.*, 2005). O CAEXAP na maioria das vezes desenvolve-se na glândula parótida, mas pode acometer a glândula submandibular e glândulas salivares menores como palato, lábio superior e ocasionalmente orofaringe. Entre os sintomas mais frequentes do CAEXAP destaca-se o crescimento rápido após 3 anos de história de um aumento de volume, dor e paralisia facial (Gneep *et al.*, 2005). Dentro das características histopatológicas do CAEXAP, o componente benigno que é característico do adenoma pleomorfo deve estar presente, embora em alguns casos possa ser difícil visualizar. O componente maligno na maioria das vezes representa um adenocarcinoma pouco diferenciado, como carcinoma ductal salivar, adenocarcinoma sem outra especificação, carcinoma epitelial-mioepitelial e carcinoma adenóide cístico, no entanto, pode ser variável o tipo de carcinoma que compõe o tumor (Gneep *et al.*, 2005; Lewis *et al.*, 2005). As células neoplásicas do CAEXAP são hiper cromáticas, pleomórficas e atípicas, sendo frequente a presença de mitoses e necrose. O CAEXAP é classificado como não invasivo, minimamente invasivo ( $\leq 1,5$  mm de expansão do componente maligno no tecido conjuntivo da cápsula) e invasivo ( $> 1,5$  mm de invasão do componente maligno desde a cápsula até os tecidos adjacentes). Esta classificação pode

estabelecer o prognóstico do paciente, sendo que o CAEXP invasivo tem maior probabilidade de lançar metástases (Gneep *et al.*, 2005; Lewis *et al.*, 2005).

Citologicamente o CAEXAP pode apresentar aglomerados compostos por células com relação núcleo/citoplasma alterada, com núcleo evidente e cromatina uniforme e dispersa em um fundo necrótico (Anand & Brokie; 1999). As células se assemelham a adenocarcinoma sem nenhum tipo específico, e na maioria das vezes, são consideradas pobremente diferenciadas. Em alguns casos as células podem apresentar características morfológicas de CME, CAC, associadas às células de AP, num fundo mixóide (Layfield, 2007b).

### 2.3.6 Carcinoma de células acinares

O Carcinoma de células acinares (CCA) é uma neoplasia epitelial maligna das glândulas salivares, chamado assim, devido à diferenciação acinar de suas células que são caracterizadas pela presença de grânulos de zimogênio. (Ellis & Simpson, 2005). O CCA é ligeiramente mais frequente em mulheres, e acomete pacientes entre a segunda e sétima décadas de vida. O local mais acometido é a glândula parótida (80%), e as glândulas menores são acometidas em 17% dos casos. A glândula submandibular e a glândula sublingual são as menos acometidas, correspondendo a 4 e 1% dos casos respectivamente (Ellis & Simpson, 2005).

Histopatologicamente, o CCA apresenta diferentes padrões de crescimento, os quais são: sólido, microcístico, cístico/papilar, e folicular, que podem estar conformados por diferentes tipos de células, que segundo a sua morfologia são acinares, ductais intercaladas, vacuolizadas, claras, e de tipo glandular não específico (Ellis & Simpson, 2005). As células são grandes, basofílicas com citoplasma granular, núcleo redondo e excêntrico. Os grânulos de zimogênio intracitoplasmáticos são positivos para PAS e resistentes à digestão da diastase e podem corar ou não para mucicarmim. As células vacuolizadas morfologicamente são claras e PAS negativas. As células glandulares de tipo não específico são redondas e poligonais, anfifílicas ou eosinofílicas de núcleo redondo e paredes citoplasmáticas ligeiramente definidas (Ellis & Simpson, 2005).

Citologicamente, o CCA é identificado pela presença de agrupamentos ou camadas de células que podem estar arrançadas em forma papilar ou pseudoductal num fundo de conteúdo cístico com macrófagos (Ali, 2002; Layfield, 2007b). Algumas vezes o esfregaço é hipercelularizado, mostrando padrão sólido ou com arquitetura que simula “ramificações”, formado por células poligonais, com núcleo grande e bem definido num citoplasma granular. Devido às características do citoplasma, em alguns casos as células lembram oncócitos, embora ainda possam aparentar células escamosas (Ali, 2002; Layfield, 2007b).

### 2.3.7. Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas (CEC) é a neoplasia maligna mais comum da cavidade oral e corresponde a mais de 90% dos casos. Ocorre principalmente em homens consumidores de tabaco e álcool, preferentemente durante a quinta e sexta décadas de vida. Os locais mais afetados são região posterior da língua e assoalho bucal (Vargas, 2008). O CEC pode metastatizar até a região ganglionar cervical e raramente acomete de forma primária as glândulas salivares maiores, representando menos de 1% dos casos. As faixas etárias mais acometidas estão entre a sexta e oitava décadas de vida, e sua etiologia está associada à radioterapia com um período latente de 15 a 30 anos. O CEC caracteriza-se por crescimento rápido e doloroso (Lewis & Olsen, 2005).

CEC primário de glândulas salivares maiores pode apresentar histopatologicamente metaplasia escamosa, displasia dos ductos salivares e invasão perineural dos tecidos adjacentes. Apresenta diferentes graus histológicos de diferenciação tais como: bem diferenciado, moderadamente diferenciado ou pouco diferenciado (Lewis & Olsen, 2005). Citologicamente, CEC bem diferenciado pode apresentar células escamosas isoladas ou agrupadas, anucleadas e pérolas de queratina, associadas ou não a células gigantes multinucleadas. Essas células têm afinidade pela cor laranja na coloração de Papanicolaou, onde se observam núcleos picnóticos e nucléolos evidentes. O fundo do esfregaço pode estar composto por células inflamatórias ou necrose e calcificações distróficas. No caso do CEC indiferenciado, as células são ovais, poligonais ou fusiformes e raramente apresentam

queratinização. Podem ser anaplásicas, bizarras e com núcleos vesiculares grandes, os quais são intensamente escuros na coloração de Papanicolaou e o fundo é frequentemente necrótico (Vargas, 2008).

## **2.4 Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)**

### 2.4.1 História da PAAF

A história da utilização da PAAF começou desde o século passado, em 1833 em Londres, quando foi feita uma aspiração numa massa nodular no fígado (Young, 1993). Em 1847, Kun fez uma descrição de “um novo instrumento para o diagnóstico de tumores” quando usou uma agulha com depressão fina na ponta para extrair tecido de um tumor subcutâneo (Rosa, 2008). A utilização das seringas ou instrumento similar para coletar fluídos, foi iniciada provavelmente no século XV, e com a introdução do microscópio acromático o seu uso ficou cada vez mais acessível (Rosa, 2008). Em 1904, Greig & Gray publicaram um estudo sobre a aspiração de nódulos onde encontraram *trepanossomas* livres em pacientes provenientes de Uganda. Posteriormente foram publicados outros estudos usando essa técnica para observar citologicamente casos de leishmaniose e sífilis secundária (Rosa, 2008; Vargas, 2008). Em 1930, foi relatada uma grande série de casos de um Hospital de Nova York, no qual dois patologistas, Steward & Ewing, um técnico de laboratório (Ellis) e um cirurgião de cabeça e pescoço (Martin) começaram a prática da aspiração com agulha de tumores palpáveis em diferentes partes do corpo e a elaboração de blocos de parafina com o material obtido (Martin & Ellis, 1930). Posteriormente, em 1933, Steward, fez a descrição de 2500 tumores obtidos por meio de punção aspirativa em um período de 3 anos, chegando a conclusão de que, para se obter resultados confiáveis deveria haver uma boa técnica de obtenção da amostra e se correlacionar os dados clínicos e citológicos com a peça cirúrgica, além de um minucioso cuidado com os limites da aplicação da PAAF (Rosa, 2008). Durante a Segunda Guerra Mundial, houve a continuidade do uso deste método diagnóstico, sendo introduzido na Europa o uso de agulhas mais finas do que as já utilizadas nos E.U.A.. O uso das agulhas de maior calibre

foi caindo em desuso em 1950. Concomitante a evolução da punção aspirativa, em 1942, o Dr. George Papanicolaou publicou um trabalho evidenciando uma nova técnica de coloração que desenvolveu em seu laboratório, com diferenças significativas entre o método de fixação e aparência celular obtidos por meio da coloração de Giemsa, a qual é conhecida mundialmente até hoje como coloração de Papanicolaou. O trabalho do Dr. Papanicolaou em citologia exfoliativa provavelmente contribuiu para o ressurgimento da PAAF. Devido aos resultados positivos alcançados pela técnica, ocorreu grande interesse do Hospital Karolinska (Suécia) para utilizá-la no diagnóstico citológico de lesões da tireóide. O uso da PAAF disseminou-se na Europa, Grã Bretanha, E.U.A, Canadá, Japão, e Austrália durante a década de 1970-1980 (Rosa, 2008; Vargas 2008). Na atualidade, a PAAF é utilizada como um método diagnóstico pré-operatório em lesões nodulares de cabeça e pescoço nos principais hospitais e faculdades de medicina e odontologia do mundo (Vargas, 2008).

#### 2.4.2 Acurácia diagnóstica (PAAF)

A PAAF é um procedimento seguro, minimamente invasivo e que pode ser uma ferramenta auxiliar no diagnóstico de lesões nodulares de cabeça e pescoço. Esta técnica pode ser utilizada para diferenciar lesões neoplásicas de lesões não neoplásicas, assim como, neoplasias benignas de malignas (Das *et al.*, 2004; Rajwanshi *et al.*, 2006; David *et al.*, 2007). A PAAF tem como objetivo principal auxiliar o clínico no manejo de pacientes com lesões nodulares em região de glândulas salivares maiores e menores, permitindo que seja traçado um plano de tratamento adequado, e reduzindo custos hospitalares (Zbären *et al.*, 2001; Das *et al.*, 2004; David *et al.*, 2007; Postema *et al.*, 2004; Rajwanshi *et al.*, 2006).

A sensibilidade desta técnica tem sido incrementada nos últimos anos, mas a confiabilidade encontra-se associada diretamente com a experiência e habilidade de quem a executa e avalia os esfregaços citológicos (Zbären *et al.*, 2001; David *et al.*, 2007; Vargas, 2008). Ao revisarmos a literatura científica da Língua Inglesa e Portuguesa encontramos vários estudos que comprovam a eficiência diagnóstica da PAAF (acurácia variando de 86

a 97%) (Tabela 3). Costas *et al.* (2000) ao correlacionarem os achados citopatológicos e histológicos de 112 lesões de glândulas salivares maiores encontraram valores de acurácia diagnóstica, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de 91%, 85% e 94%, respectivamente. Nesse estudo, o AP (n=32, 62,7%) e o TW (n=13, 25,4%) foram às neoplasias salivares mais frequentes, e concluíram que é possível evitar cirurgias de alto risco em neoplasias benignas salivares. Embora a sensibilidade para neoplasias malignas de glândulas salivares foi baixa (64%) num estudo por Zbären *et al.* (2001), a taxa de acurácia diagnóstica foi alta (86%) com especificidade de 95%. Nesse estudo, o AP foi a neoplasia de glândula salivar mais frequente, e 84 de 97 (87%) casos foram corretamente diagnosticados por meio de PAAF. Trinta e nove (49%) casos de neoplasias malignas foram corretamente correlacionados ao exame histopatológico. Baseados nestes achados Zbären *et al.* (2001) propuseram que os esfregaços insatisfatórios dos casos suspeitos de malignidade devem ser repetidos. Das *et al.* (2004) estudaram 712 casos de PAAF e 72,9% deles foram diagnosticados como lesões não neoplásicas de glândulas salivares maiores, e 17,2% destes casos eram neoplasias benignas. Argumentaram que a baixa taxa de sensibilidade (60%) provavelmente ocorreu devido ao número reduzido de casos de neoplasias de glândulas salivares e ao grau de diversidade de lesões que acometeram a população estudada. Postema *et al.* (2004) analisaram a correlação cito-histopatológica em 380 casos de lesões de glândulas salivares, e obtiveram uma acurácia diagnóstica de 96%. Eles constataram nos esfregaços citológicos que AP e TW foram as neoplasias benignas de glândulas salivares mais comuns e com grande acurácia diagnóstica. No grupo de neoplasias malignas de glândulas salivares (n=77) os tumores mais frequentes foram CAC (n=12), metástases (n=17) e adenocarcinoma não especificado (n=15) (Jarayam *et al.*, 1994; Araújo *et al.*, 2001; Das *et al.*, 2004; Aversa *et al.*, 2006; Rajwanshi *et al.*, 2006; Gonçalves *et al.*, 2007; Jan *et al.*, 2008; Thaoun *et al.*, 2008; Christensen *et al.*, 2009; Daneshbod *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2009; Ashraf *et al.*, 2010; Stramandinoli *et al.*, 2010).

Araújo *et al.* (2001) demonstraram que o diagnóstico histopatológico de neoplasias de glândulas salivares benignas e malignas foi compatível com o diagnóstico citológico em 77,6% dos casos (n=149), e detectaram uma acurácia diagnóstica de 86%. Entretanto, neste mesmo estudo os autores diagnosticaram 19 casos como neoplasia epitelial bem

diferenciada (NEBD) e a maioria destes casos (16 casos) corresponderam histopatologicamente a AP. Daneshbod *et al.* (2009) realizaram um dos maiores estudos sobre as falhas e dificuldades dos diagnósticos citológicos em 1.040 PAAF de neoplasias e lesões de glândulas salivares. Nesse estudo observaram que existe dificuldade de correlação cito-hitopatológica entre as neoplasias benignas de glândulas salivares como neurofibroma e AP, AP e mioepitelioma, e mioepitelioma e neurofibroma (n=4). A neoplasia maligna com maior índice de *falsos negativos* foi o ACC (5 casos), o qual foi diagnosticado citologicamente como sialolitíase, sialoadenite, sialoadenose, AP e TW/oncocitoma. No entanto, obtiveram uma alta acurácia diagnóstica (93%) resultado da experiência de 15 anos utilizando a PAAF como ferramenta no diagnóstico de lesões não neoplásicas e neoplásicas de glândulas salivares. Zhang *et al.* (2009) obtiveram uma acurácia diagnóstica de 89,4% analisando a correlação cito-histopatológica em 81 casos de lesões de glândulas salivares. Entretanto, relataram 5 *falsos negativos* que correspondiam a dois CAC, um CCA, um APBG e um CEC basalóide metastatizante. Estes autores concluíram que apesar de algumas dificuldades diagnósticas, a PAAF é um método de diagnóstico rápido que pode ser utilizado de forma rotineira desde a primeira visita do paciente ao centro médico, para reduzir a ansiedade antes da cirurgia, e proporciona segurança a equipe médica para realizar um melhor planejamento do tratamento cirúrgico. Além disso, comprovaram que outra vantagem do uso da PAAF é a distinção de aumentos de volume neoplásicos de outras lesões reativas que não sejam oriundas de glândulas salivares. Outros estudos também corroboraram que os *falsos negativos* são diagnosticados com maior frequência do que os *falsos positivos* (Zbären *et al.*, 2001; Postema *et al.*, 2004; Aversa *et al.*, 2006; Jan *et al.*, 2008; Christensen *et al.*, 2009; Daneshbod *et al.*, 2009; Moatamed *et al.*, 2009), no entanto, também existem estudos que encontraram taxas de falsos positivos igual ou maiores do que os *falsos negativos* (Costas *et al.*, 2000; Stramandinoli *et al.*, 2010). Stramandinoli *et al.* (2010), realizaram um estudo no estado do Paraná, em 106 casos de neoplasias de glândulas salivares, e identificaram 27 esfregaços como insatisfatórios, o que explicou a baixa sensibilidade da PAAF (68,8%). No entanto, encontraram uma acurácia diagnóstica de 82,3%, e especificidade de 87,7%, além de ter calculado o valor preditivo positivo (68,2%) e o valor preditivo negativo de (87,7%) (Tabela 3). Moatamed *et al.* (2009) em um estudo

de PAAF de lesões císticas de cabeça e pescoço, estudaram 37 neoplasias císticas de glândulas salivares, e encontraram uma alta acurácia diagnóstica (92%) em 18 casos de TW e 13 de CME, encontrando 3 casos de *falsos negativos* de CME que foram diagnosticados citologicamente como lesões císticas. Em outros estudos, somente estudaram um tipo histológico de neoplasias benignas ou malignas de glândulas salivares, como o realizado por Kljanienko *et al.* (1996) que ao analisarem 412 casos de AP diagnosticados por PAAF, observaram concordância com o diagnóstico histopatológico em 376 casos (91,3%), comprovando a alta sensibilidade cito-histopatológica da PAAF para este tumor. Kljanjenko *et al.* (1997a) compararam os achados histopatológicos e citológicos de 71 TW, e encontraram uma concordância diagnóstica de 90,1% suportando o uso da técnica da PAAF.

**Tabela 3.** Estudos mais recentes sobre PAAF de diferentes regiões do mundo, e correlação cito-histopatológica de lesões/neoplasias de glândulas salivares benignas e malignas.

Autor-Ano	País	Total de PAAF (n)	Correlação cito-histopatológica (n)	Lesões não neoplásicas (%)	Neoplasias benignas (%)	Neoplasias malignas (%)	Acurácia diagnóstica (%)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)
Costas <i>et al.</i> (2000)	Espanha	112	112	28	51	33	91	94	85
Zbären <i>et al.</i> (2001)	Suíça	228	178	13	150	65	86	95	64
Araújo <i>et al.</i> (2001)	Brasil	211	211	-	180	31	86	96,1	85
Das <i>et al.</i> (2004)	Kuwait	712	45	7	35	3	91,1	75	94,6
Postema <i>et al.</i> (2004)	Holanda	388	380	80	223	77	96	99	88
Aversa <i>et al.</i> (2006)	Itália	310	310	50	219	41	97	100	83
Daneshbod <i>et al.</i> (2007)	Irã	1040	376	8	273	95	93	96	87
Jan <i>et al.</i> (2008)	Taiwan	383	131	18	88	25	94	99	74
Tahoun <i>et al.</i> (2008)	Egito	82	76	12	28	36	92	92,5	91,7
Christensen <i>et al.</i> (2009)	Dinamarca	879	382	55	262	65	93	99	83
Moatamed <i>et al.</i> (2009)	E.U.A	37	37	4	20	13	92	100	77
Zhang <i>et al.</i> (2009)	E.U.A	191	86	20	44	22	79,1	75	89,4
Stramandinoli <i>et al.</i> (2010)	Brasil	106	106	-	80	26	87,7	68,2	82,3

### **3 PROPOSIÇÃO**

#### **3.1 Objetivo geral**

Estudar retrospectivamente as neoplasias epiteliais de glândulas salivares diagnosticadas no Hospital das Clínicas (HC-FMUSP) durante o período de janeiro de 2000 a janeiro de 2006 e correlacionar as características cito-histopatológicas destas neoplasias diagnosticadas por PAAF.

##### 3.1.2 Objetivos específicos

- Estudar a eficácia e a reprodutibilidade do diagnóstico citológico das neoplasias de glândulas salivares em espécimes obtidos por PAAF;
- Avaliar a concordância e a reprodutibilidade inter e intra-observador de diagnósticos citológicos das glândulas salivares obtidos por PAAF entre os três observadores;
- Estudar a correlação dos diagnósticos citológicos das neoplasias de glândulas salivares com os diagnósticos histológicos dos espécimes cirúrgicos correspondentes, a fim de se avaliar a eficácia da PAAF no diagnóstico pré-operatório de nódulos presentes em glândulas salivares maiores e menores;

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 População estudada**

Foram selecionadas as lâminas citológicas de 236 pacientes portadores de neoplasias epiteliais de glândulas salivares maiores ou menores que foram submetidos à PAAF. A análise retrospectiva englobou o período de janeiro de 2000 a janeiro de 2006 e todos os casos estudados foram provenientes da Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas de São Paulo (HC-FMUSP). 176 dos 236 casos possuíam peças cirúrgicas para a análise histopatológica. Os casos selecionados seguiram os seguintes critérios:

1. Esfregaços citológicos adequadamente preservados;
2. Esfregaços corados pelos métodos de Papanicolaou, Panótico® ou Giemsa;
3. Lâminas coradas em H&E (Hematoxilina e Eosina) provenientes das peças cirúrgicas correspondentes a cada caso.

Os dados clínicos referentes à idade, gênero, e localização do tumor, foram coletados a partir dos laudos histopatológicos do período descrito acima. Não revisamos a evolução clínica dos pacientes após a realização do tratamento cirúrgico dos tumores de glândulas salivares.

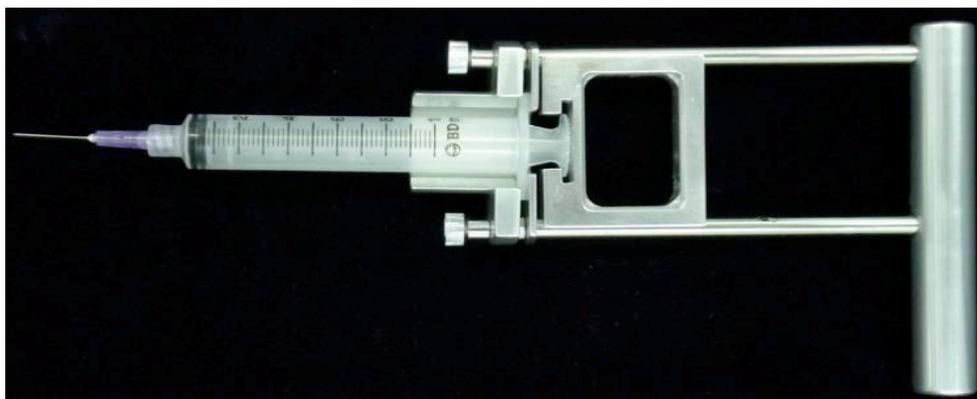
### **4.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os casos que não apresentaram informações clínicas suficientes nos registros dos laudos histopatológicos e os casos que não correspondiam às neoplasias benignas e malignas primárias de glândulas salivares maiores e menores.

### 4.3 Material e técnica de aplicação da PAAF

#### 4.3.1 Material utilizado para a realização da PAAF

- a) Citoaspirador Valery (Figura 1);
- b) Agulha fina Terume® de 30 x 0,6 mm descartável;
- c) Seringas hipodérmicas descartáveis de 10 ml;
- d) Lâminas com parte superior fosca para possibilitar a identificação e número do registro do paciente;
- e) Porta-lâminas;
- f) Etiquetas;
- g) Etanol a 70% para assepsia da região a ser puncionada e etanol a 95% para fixação do esfregaço celular obtido;
- h) Panótico®;
- i) Papanicolau;
- j) Microscópio binocular para verificar a quantidade e qualidade do material obtido;
- k) Gazes para fazer compressão na área puncionada;
- l) Formol tamponado a 10% para a fixação do material obtido, e para obtenção do material incluído em parafina.



**Figura 1.** Citoaspirador Valery.

#### 4.3.2 Coleta clínica das células tumorais pela PAAF

As PAAFs foram realizadas no presente estudo por patologistas previamente treinados. Inicialmente foi realizada a identificação e delimitação do nódulo a ser puncionado, seguido de assepsia do local utilizando álcool 70%. Para a realização da técnica, foi realizada a fixação do nódulo com os dedos da mão que não estava segurando o citoaspirador. Em seguida, foi introduzida a agulha na lesão e realizado movimentos vigorosos, contínuos e rápidos no local puncionado, direcionando a agulha por toda a extensão da lesão. Após coleta do material, tracionou-se o êmbolo da seringa e retirou-se a agulha do nódulo. Foi realizada hemostasia no local puncionado utilizando gazes estéreis.

O material obtido na agulha foi distribuído em lâminas de vidro previamente identificadas com as iniciais do paciente e o número de registro do seu prontuário clínico, sempre evitando a formação de grumos. Posteriormente, partes das lâminas obtidas foram fixadas diretamente ao ar livre e coradas pela técnica Panótico® e as lâminas subsequentes foram fixadas por meio de álcool 90% e coradas pela técnica de Papanicolaou. O número de lâminas obtidas variou de acordo com a quantidade do material obtido. O material obtido na agulha foi distribuído na lâmina evitando a formação de grumos, as quais foram coradas pela técnica de Papanicolaou e outras pela técnica de Panótico®. O Panótico® é uma coloração hematológica que tem a função principal de identificar o citoplasma, núcleo e matriz extracelular. O Papanicolaou auxilia na análise do núcleo da célula. Em algumas foram utilizadas colorações como H&E, PAS, Mucicarmim ou Alcian Blue, quando houve suspeita de neoplasias de glândulas salivares com conteúdo de muco.

#### 4.3.3 Emblocado celular em parafina.

Quando obtida adequada quantidade de células, o emblocado celular foi confeccionado realizando-se a inclusão em parafina e microtomia. Foram produzidos cortes de 5µm de espessura, inicialmente corados pela técnica de H&E.

#### 4.4 Análise citológica

A análise foi realizada pelos pesquisadores sem o conhecimento prévio dos diagnósticos citológicos e histopatológicos. Foram excluídos os casos que não corresponderam às neoplasias de glândulas salivares seguindo a classificação da OMS (Tabela 1).

Todos os casos foram analisados e submetidos à revisão por 3 observadores, de forma independente em microscópio óptico *Nikon-Labophot*.

Os diagnósticos citológicos finais (DCF) foram definidos da seguinte forma: caso os 3 observadores discordassem do diagnóstico, seria considerado o diagnóstico gerado pelo citologista mais experiente e quando houvesse discordância de apenas 1 observador o DCF seria o fornecido pelos outros dois observadores concordantes.

Os DCF que foram utilizados pelos 3 observadores, foram agrupados em “códigos diagnósticos” como pode ser observado na Tabela 4.

**Tabela 4.** Códigos diagnósticos utilizados pelos observadores citologistas.

<b>Negativo para células neoplásicas malignas</b>	<b>Suspeito para células neoplásicas</b>	<b>Positivo para células neoplásicas</b>	<b>Inconclusivo</b>
ADP, TWA, PIC, GSI	NEBD, NCFS, NEBDOX, NEBDAS, CILINFO	ADENOCA, NMPD, CAAC, CACIGS, CAMUC, CEC, CPD, CACIDEC	INC, NCGS

**QC\***= Quadro citológico. **AP**=QC\* de adenoma pleomorfo de glândula salivar, **TWA**= QC\* de tumor de Warthin; **PIC**= QC\* de sialoadenite crônica; **GSI**= QC\* de glândula salivar normal ou com discreto infiltrado linfocitário; **NEBD**= QC\* de neoplasia bem diferenciada de glândula salivar; **NEBDAS**= QC\* de neoplasia bem diferenciada de glândula salivar com células basalóides; **NCFS**=QC\* de neoplasia de células fusiformes; **CILINFO**= QC\* de cisto linfoepitelial; **ADENOCA**=QC\* de adenocarcinoma; **NMPD**= QC\* de neoplasia maligna indiferenciada; **CAAC**= QC\* de carcinoma adenóide cístico; **CACIGS**= QC\* de carcinoma de células acinares; **CAMUC**= QC\* de carcinoma mucoepidermóide; **CEC**=QC\* de carcinoma epidermóide; **CPD**= QC\* de carcinoma pouco diferenciado; **CACIDEC**= QC\* de carcinoma com diferenciação epidermóide; **INC**= QC\* inconclusivo devido a material celular escasso; **NCGS**= QC\* de lesão cística de glândula salivar.

## 4.5 Análise histopatológica

A análise histopatológica foi realizada por 2 observadores experientes, nas lâminas coradas em H&E, oriundas dos arquivos da Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) a partir dos exames citológicos. Os diagnósticos histológicos finais de casos discordantes foram obtidos por meio de um consenso entre os 2 observadores.

A classificação histológica das neoplasias de glândulas salivares foi feita através dos critérios estabelecidos pela OMS (2005) e mostrados na Tabela 1. Os casos corresponderam apenas para aqueles que tiveram diagnóstico pré-operatório através da PAAF (176 casos).

Em todos os casos, o diagnóstico histopatológico foi considerado como padrão-ouro (*gold standard*).

O presente projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (FOP-UNICAMP) sob o protocolo nº 153/2009, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Divisão da Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas de São Paulo (HC-FMUSP) sob o protocolo nº 0223/10 (Anexos 1 e 2).

## 4.6 Análise estatística

### 4.6.1 Avaliação da eficácia da PAAF como teste diagnóstico.

Baseados nos achados histopatológicos, as amostras citológicas foram divididas em 4 categorias:

- a) *Verdadeiro positivo (VP)*: diagnóstico citológico maligno consistente com o diagnóstico histológico;
- b) *Falso positivo (FP)*: diagnóstico citológico maligno e diagnóstico histológico benigno;
- c) *Verdadeiro negativo (VN)*: Não existe malignidade no diagnóstico citológico e histológico;

- d) *Falso negativo (FN)*: Diagnóstico citológico benigno e diagnóstico histológico maligno.

Foi realizada a comparação entre os diagnósticos citológicos finais (DCF) e os diagnósticos histológicos dos espécimes cirúrgicos correspondentes (correlação cito-histopatológica) para se analisar a eficácia da PAAF como teste diagnóstico para a detecção de neoplasias de glândulas salivares. Desse modo, avaliou-se a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo e a eficácia do método em relação ao diagnóstico histológico. Todos os valores foram calculados em porcentagens.

1. Sensibilidade: probabilidade de o teste ser positivo se houver a doença (neoplasias malignas).
2. Especificidade: probabilidade de o teste ser negativo se não houver a doença (neoplasias benignas).
3. Valor preditivo positivo (*VPP*): probabilidade de presença da doença quando o teste for positivo.
4. Valor preditivo negativo (*VPN*): probabilidade da ausência da doença quando o teste for negativo.

$$\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{Especificidade} = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$\text{Valor preditivo positivo} = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$\text{Valor preditivo negativo} = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$\text{Acurácia} = \frac{VP + VN}{\text{Total}}$$

O resultado foi considerado *negativo* nos casos com os diagnósticos citológicos de AP e TW e *positivo* nos casos dos diagnósticos citológicos de CME-BG, CME-AG, CAC, CAEXAP, CCA, CICAD, PBG e CEC. Casos com diagnósticos citológicos inconclusivos ou suspeitos para células neoplásicas não foram incluídos na análise para obtenção de coeficientes, tais como acurácia, taxa de *FP* e *FN*.

#### 4.6.2 Análise da caracterização da amostra e reprodutibilidade diagnóstica

Foram aplicadas técnicas com objetivo de caracterizar a amostra, tendo sido usadas tabelas de frequência simples e correspondentes testes de qui-quadrado.

Foram construídas tabelas de contingência bi-dimensionais para estudo das associações entre variáveis e estatísticas derivadas do teste do qui-quadrado, estudo complementado através de regressão logística para obtenção de coeficientes tais como acurácia, taxa de *FP*, taxa de *FN*, *VPP* e *VPN*.

Para se avaliar a concordância entre os diagnósticos citológicos inter-observador, utilizou-se o método estatístico *Kappa* múltiplo (Viera & Garret, 2005), que é uma medida do nível de concordância entre diferentes observadores, corrigindo-se o grau de concordância que poderia ocorrer pelo acaso.

Os valores da estatística *Kappa* variam de 0 a 0,80, sendo que o valor 0 indica nenhuma concordância além do puro acaso e o valor 0,80 representa concordância total ou perfeita. Foi usado como parâmetro, para a sua interpretação, a graduação proposta conforme apresentada na Tabela 5 (Viera & Garret, 2005).

**Tabela 5.** Interpretação da concordância segundos os valores de *Kappa*.

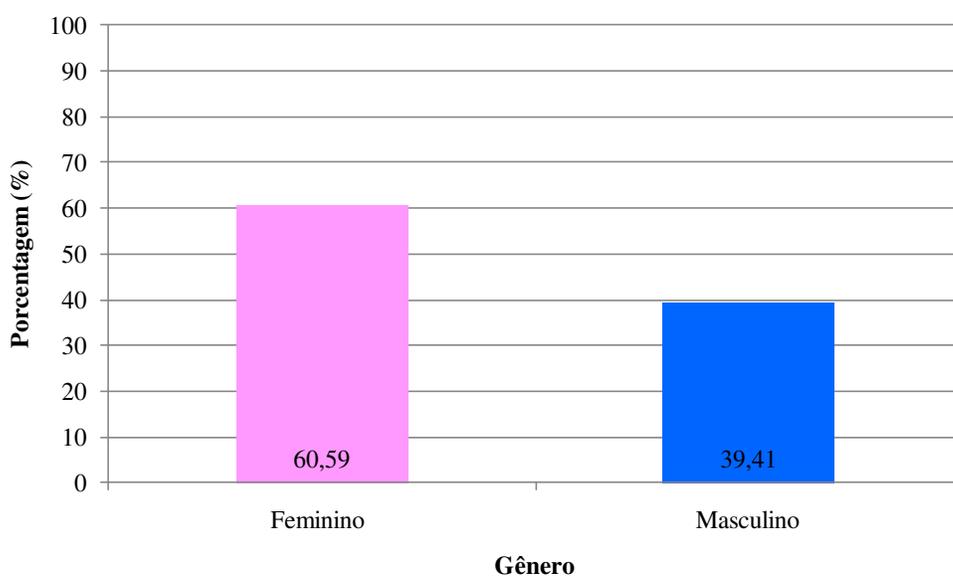
Valores de Kappa	Nível de concordância
<0,40	pequena concordância
0,41 – 0,60	concordância regular
0,61 – 0,80	boa concordância
>0,80	excelente concordância

A análise estatística foi feita através do *software* SAS versão 9.2 (SAS Institute Inc., E.U.A., Cary, CN, 2008). Para todos os testes estatísticos considerou-se o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS

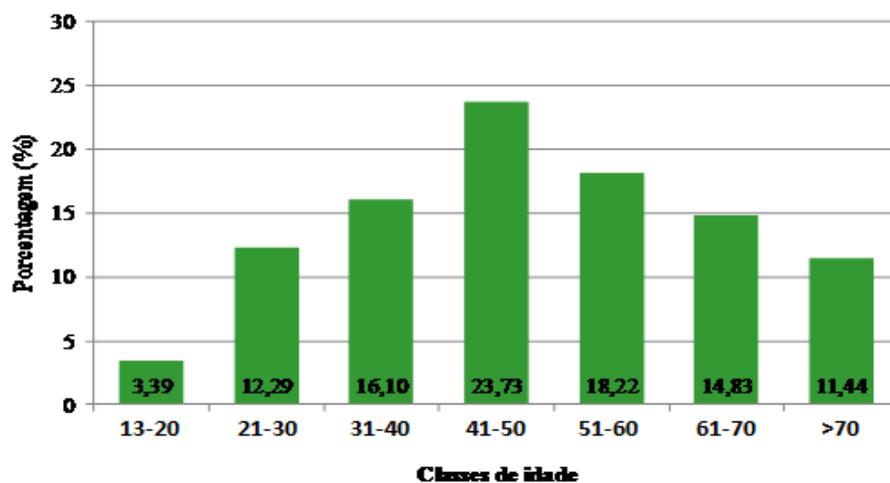
### 5.1 Características clínicas e demográficas.

A amostra (n=236) apresentou uma predileção pelo gênero feminino, visto que 143 pacientes (60,59%) pertenceram ao gênero feminino e 93 (39,41%) ao gênero masculino ( $p < 0,01$ ) (Figura 2).



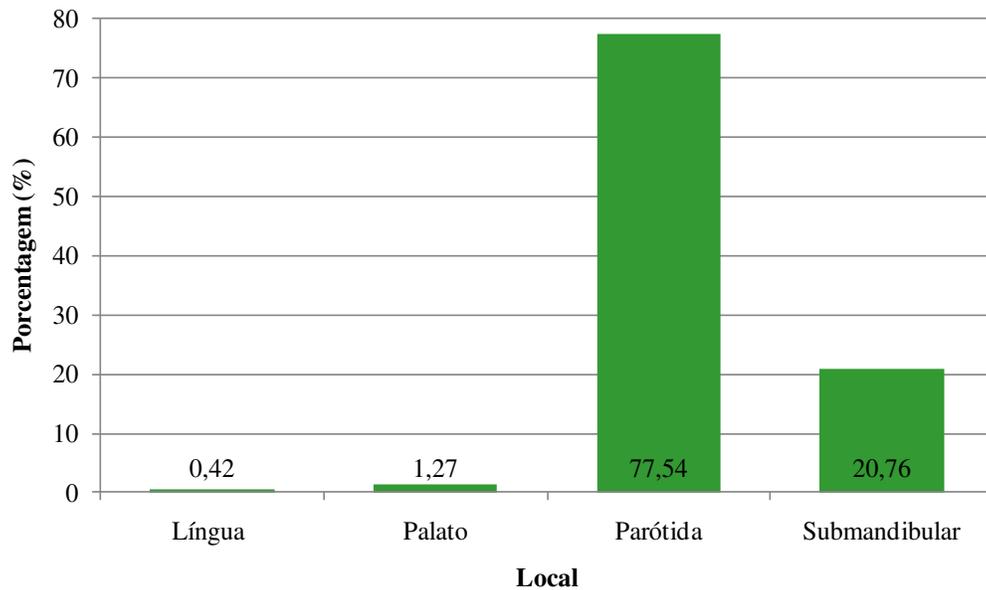
**Figura 2.** Distribuição em relação ao gênero dos 236 pacientes com lesões de glândulas salivares submetidos à PAAF.

As idades dos pacientes variaram de 13 a 94 anos, sendo a idade média de 48,8 ( $\pm 17,0$ ) anos. Observou-se uma maior proporção de pacientes acometidos por neoplasias epiteliais de glândulas salivares nas faixas etárias entre 41 e 50 anos (23,73%) e 51 a 60 anos (18,22%) com tendência de distribuição mais uniforme após as duas faixas etárias iniciais com idades entre 13 e 30 anos ( $p < 0,01$ ) (Figura 3).



**Figura 3.** Distribuição da amostra de acordo com a idade.

Em relação ao local de acometimento das lesões, observamos uma maior frequência de casos na glândula parótida, a qual perfaz 77,54% dos 236 casos observados. A segunda maior proporção de ocorrência refere-se a casos na glândula submandibular que correspondeu a 20,76% dos casos ( $p < 0,0001$ ) (Figura 4).



**Figura 4.** Distribuição dos casos (n=236) de acordo com o local afetado.

Dentro dos DCF, 151 neoplasias benignas salivares foram diagnosticadas como ADP (adenoma pleomorfo) (63,98%) e 33 (13,98%) como TWA (tumor de Warthin). Apenas 22 (9,32%) casos foram diagnosticados como neoplasias malignas sendo o diagnóstico citológico mais frequente o CAAC (carcinoma adenóide cístico) com 7 casos (2,97%). 12 (5,08%) casos foram diagnosticados como NEBD (neoplasia epitelial bem diferenciada), e 18 (7,63%) casos foram considerados INC (inconclusivos) como pode ser melhor evidenciado na Tabela 6.

**Tabela 6.** Frequências e porcentagens dos resultados dos diagnósticos citológicos finais (DCF) obtidos por PAAF (n=236).

DCF	N	%
<i>Benigno</i>		
ADP	151	63,98
TWA	33	13,98
<i>Maligno</i>		
CACIDEC	4	1,69
CACIGS	1	0,42
CAMUC	3	1,27
CPD	4	1,69
CAAC	7	2,97
ADENOCA	3	1,27
<i>Suspeito</i>		
NEBD	12	5,08
<i>Inconclusivo</i>		
INC	18	7,63
Total	236	100%

Para obter os resultados da reprodutibilidade citológica, foi avaliado o número de discordâncias em dois critérios. O critério 1, indicou a classificação das lesões em 4 categorias: *benigno, maligno, suspeito e inconclusivo*. O critério 2 indicou a existência de 20 categorias, que são os códigos diagnósticos citológicos utilizados pelos observadores e de igual forma representaram discordância (Tabela 7).

**Tabela 7.** Frequências e porcentagens simples e acumuladas do número de discordâncias entre os avaliadores do estudo citológico e coeficiente *Kappa* múltiplo.

Discordâncias	Simples		Acumulada	
	Frequência	Porcentagem	Frequência	Porcentagem
<u>4 categorias</u>				
0	209	88,56	209	88,56
2	27	11,44	236	100,00
(Kappa: 0,77219 – Erro padrão: 0,032724 – Valor-p: <0,0001)				
<u>20 categorias</u>				
0	191	80,93	191	80,93
2	39	16,53	230	97,46
3	6	2,54	236	100,00
(Kappa: 0,73272 – Erro padrão: 0,019996 – Valor-p: <0,0001)				

Foi observado que as porcentagens de discordâncias foram pequenas, uma vez que quando foi usada a classificação do critério 1, houve coincidência entre os três avaliadores em 209 de 236 avaliações, correspondendo a uma porcentagem de concordância de 88,56%, ou seja, em apenas 27 casos (11,44%) houve um avaliador que discordou dos outros dois, o mínimo de discordância que se poderia ter, o qual foi estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

O coeficiente *Kappa* indicou confiabilidade de 77,22%, a qual foi considerada muito boa porque é significativamente diferente de 0 pelo teste estatístico aplicado, ou seja, não é um coeficiente *Kappa* obtido ao acaso.

Quando foi feita a avaliação com o critério 2, a taxa de concordância entre os três observadores atingiu 80,93%. Entretanto, em 39 (16,53%) casos houve um avaliador discordante dos outros dois e em 6 casos (2,54%) houve discordância entre todos os avaliadores (Tabela 8).

**Tabela 8.** Diagnósticos citológicos finais (DCF) e discordantes (n=45) entre os observadores.

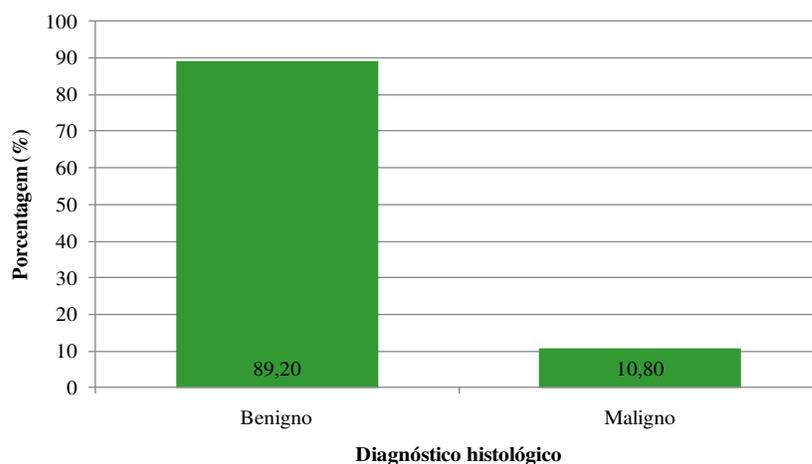
Caso	DC1	DC2	DC3	DCF	
1	CAAC	CAAC	<b>ADP</b>	CAAC	Maligno
2	INC	INC	<b>NCGS</b>	INC	Inconclusivo
3	<b>NEDBAS</b>	<b>CAAC</b>	<b>NEBD</b>	CAAC	Maligno
4	<b>ADP</b>	<b>NEDBAS</b>	<b>NEBD</b>	NEBD	Suspeito
5	<b>ADP</b>	<b>CPD</b>	<b>ADENOCA</b>	CPD	Maligno
6	ADP	ADP	<b>NEBD</b>	ADP	Benigno
7	ADP	<b>NECGS</b>	ADP	ADP	Benigno
8	TWA	TWA	<b>PIC</b>	TWA	Benigno
9	CAMUC	<b>ADENOCA</b>	CAMUC	CAMUC	Maligno
10	CAMUC	<b>TWA</b>	CAMUC	CAMUC	Maligno
11	CAMUC	CAMUC	<b>NEBD</b>	CAMUC	Maligno
12	ADP	ADP	<b>NEBD</b>	ADP	Benigno
13	NEBD	<b>NEBDAS</b>	NEBD	NEBD	Suspeito
14	<b>CEC</b>	CACIDEC	CACIDEC	CACIDEC	Maligno
15	NEBD	<b>NEBDAS</b>	NEBD	NEBD	Suspeito
16	ADP	ADP	<b>NEBD</b>	ADP	Benigno
17	<b>NEBD</b>	ADP	ADP	ADP	Benigno
18	ADP	ADP	<b>NEBD</b>	ADP	Benigno
19	<b>CAMUC</b>	CACIDEC	CACIDEC	CACIDEC	Maligno
20	ADP	ADP	<b>GSI</b>	ADP	Benigno
21	ADP	ADP	<b>NEBD</b>	ADP	Benigno
22	ADP	ADP	<b>NEBD</b>	ADP	Benigno
23	<b>NMPD</b>	ADENOCA	ADENOCA	ADENOCA	Maligno
24	TWA	TWA	<b>NEBDOX</b>	TWA	Benigno
25	<b>ADP</b>	NEBD	NEBD	NEBD	Suspeito

Continuação

Caso	DCF1	DCF2	DCF3	DCF	
26	NEBD	<b>PIC</b>	NEBD	NEBD	Suspeito
27	TWA	TWA	<b>NEBDAS</b>	TWA	Benigno
28	<b>ADP</b>	NEBD	NEBD	NEBD	Suspeito
29	<b>ADENOCA</b>	<b>CPD</b>	CPD	CPD	Maligno
30	NCGS	<b>CILINFO</b>	NCGS	NGS	Inconclusivo
31	NEBD	<b>NCGS</b>	NEBD	NEBD	Suspeito
32	ADP	ADP	<b>NEBD</b>	ADP	Benigno
33	<b>NEBDAS</b>	<b>NEBD</b>	<b>NCFS</b>	NEBD	Suspeito
34	CAAC	CAAC	<b>NMPD</b>	CAAC	Maligno
35	INC	INC	<b>NCGS</b>	INC	Inconclusivo
36	INC	INC	<b>NCGS</b>	INC	Inconclusivo
37	ADP	ADP	<b>NEBD</b>	ADP	Benigno
38	CACIDEC	CACIDEC	<b>CPD</b>	CACIDEC	Maligno
39	<b>ADENOCA</b>	<b>CPD</b>	<b>NEBDAS</b>	CPD	Maligno
40	NCGS	NCGS	<b>TWA</b>	NCGS	Inconclusivo
41	CAAC	CAAC	<b>NEBD</b>	CAAC	Maligno
42	ADP	ADP	<b>NEBD</b>	ADP	Benigno
43	<b>ADP</b>	<b>NEBDAS</b>	ADP	ADP	Benigno
44	NEBD	NEBD	<b>NEBDAS</b>	NEBD	Suspeito
45	<b>CACIGS</b>	ADENOCA	ADENOCA	ADENOCA	Maligno

\*Os diagnósticos citológicos discordantes foram destacados em negrito.

Para o estudo histopatológico, foram avaliados 176 (74,58%) dos 236 casos que apresentavam as peças cirúrgicas com lâminas coradas em H&E. Dos 176 casos, 157 corresponderam a neoplasias de glândulas salivares benignas (89,20%) e apenas 19 (10,80%) casos eram neoplasias de glândulas salivares malignas (Figura 5).



**Figura 5.** Porcentagens dos diagnósticos histológicos benignos e malignos (n=176).

O teste de qui-quadrado não mostrou a existência de associação entre os gêneros e o diagnóstico histológico, o que se confirma ao observar a igualdade das proporções de casos benignos e malignos nos dois gêneros ( $p > 0,05$ ) (Tabela 9).

**Tabela 9.** Frequências e porcentagens de resultados de diagnósticos histopatológicos dentro de cada estrato de gênero.

Gênero	Diagnóstico histopatológico	
	Benigno (%)	Maligno (%)
Feminino	96 (88,89)	12 (11,11)
Masculino	61 (89,71)	7 (10,29)

Já na correlação histopatológica com gênero, o feminino foi o mais acometido por neoplasias de glândulas salivares benignas e malignas, com um total de 108 (61,36%) casos, e houve uma frequência de 68 (38,64%) casos no gênero masculino ( $p < 0,05$ ).

Histopatologicamente o tumor com maior proporção em ambos os gêneros foi o AP, acometendo 85 (78,70%) casos do gênero feminino e 45 (34,62%) casos do gênero

masculino. O TW foi a segunda neoplasia de glândula salivar mais frequente, sendo que o gênero masculino foi o mais afetado com 16 casos (23,53%) ( $p < 0,05$ ).

Houve um maior acometimento de neoplasias malignas de glândula salivar no gênero feminino (n=12; 11,12%), já que o gênero masculino foi acometido em 7 casos (10,29%). A proporção de acometimento do total de neoplasias de glândulas salivares em cada gênero está descrita na Tabela 10.

**Tabela 10.** Correlação do tipo histopatológico das neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares e gênero.

<b>Gênero</b>	<b>RP</b>	<b>WP</b>	<b>CAC</b>	<b>CEC</b>	<b>CMEG</b>	<b>CMEBG</b>	<b>CCR</b>	<b>CAEXP</b>	<b>CICAD</b>	<b>PBG</b>	<b>TOTAL</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>F</b>	85 (78,70)	11 (10,19)	2 (1,85)	0	3 (2,78)	3 (2,78)	1 (0,93)	2 (1,85)	0	1 (0,93)	108 (61,36)
<b>M</b>	45 (66,18)	16 (23,53)	3 (4,41)	1 (1,47)	2 (2,94)	0	0	0	1 (1,47)	0	16 (23,53)
<b>total</b>	130 (73,86)	27 (15,34)	5 (2,84)	1 (0,57)	5 (2,84)	3 (1,70)	5 (2,84)	2 (1,14)	1 (0,57)	1 (0,57)	176 (100)

F=feminino, M=masculino

A faixa etária mais afetada pelas neoplasias benignas de glândulas salivares encontrou-se dentro do grupo de 40 a 49 anos com 42 (23,86%) casos, sendo a maioria do tipo benigno (92,86%). Vale destacar que esta análise de porcentagens revelou que a proporção de casos malignos é maior nos pacientes com idade avançada, já que 41,67% das neoplasias malignas ocorreram em pacientes acima de 70 anos de idade ( $p < 0,01$ ) (Tabela 11).

**Tabela 11.** Frequências e porcentagens de resultados de diagnósticos histopatológicos dentro de cada faixa etária (n=170 )

Idade	Diagnóstico histopatológico	
	Benigno (%)	Maligno (%)
12 – 20	5 (71,43)	2 (28,57)
21 – 30	24 (100,00)	0 (0,00)
31 – 40	31 (100,00)	0 (0,00)
41 – 50	39 (92,86)	3 (7,14)
51 – 60	28 (87,50)	4 (12,50)
61 – 70	23 (82,14)	5 (17,86)
> 70	7 (58,33)	5 (41,67)

Observou-se que a faixa etária mais acometida em relação ao padrão histopatológico, foi de 40-50 anos com 42 (23,86%) casos no total, sendo o AP a neoplasia de glândula salivar mais frequente com 35 (83,33%) casos dentro dessa faixa etária. O grupo de idade menos acometido estava dentro de 12 a 20 anos de idade apenas com 7 (3,98%) casos no total, sendo também o AP a neoplasia mais frequente (n=5; 71,43%) ( $p < 0,01$ ) (Tabela 12).

O TW foi a segunda neoplasia de glândula salivar mais frequente, ocorrendo a partir da faixa etária de 40 a 50 anos (n=4; 9,52%). A faixa etária mais afetada por esta neoplasia variou de 60 a 70 anos (n=11; 39,29%) ( $p < 0,01$ ) (Tabela 12).

**Tabela 12.** Frequências e porcentagens de gênero em relação ao padrão histopatológico (n=176).

<b>Idade</b> <b>(anos)</b>	<b>AP</b>	<b>TW</b>	<b>CAC</b>	<b>CEC</b>	<b>CME AG</b>	<b>CME BG</b>	<b>CCA</b>	<b>CAEX</b>	<b>CICAD</b>	<b>PBG</b>	<b>TOTAL</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
12-19	5 (71,43)	0	1 (0,57)	0	0	1 (14,29)	0	0	0	0	7 (3,98)
20-29	24 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24 (13,64)
30-39	31 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31 (17,61)
40-49	35 (83,33)	4 (9,52)	0	0	1 (2,38)	0	0	1 (2,38)	1 (2,38)	0	42 (23,86)
50-59	19 (59,38)	9 (28,13)	2 (6,25)	0	1 (3,13)	0	0	1 (3,13)	0	0	32 (18,18)
60-69	12 (42,86)	11(39,29)	0 (0)	1 (3,57)	1 (3,57)	1 (3,57)	1 (0,57)	0	0	1 (3,57)	28 (15,91)
> 70	4 (33,3)	3 (25)	2 (16,67)	(0)	2 (16,67)	1 (8,33)	0	0	0	0	12 (6,82)
<b>Total</b>	<b>130 (73,8)</b>	<b>27(15,34)</b>	<b>5 (2,84)</b>	<b>1 (0,57)</b>	<b>5 (2,84)</b>	<b>3 (1,70)</b>	<b>1 (0,57)</b>	<b>2 (1,14)</b>	<b>1 (0,57)</b>	<b>1 (0,57)</b>	<b>176 (100)</b>

Observou-se que a maioria das neoplasias que ocorreram na glândula parótida foi benigna (n=119; 90,84%). O único caso localizado em língua foi maligno conforme descrito na Tabela 13.

**Tabela 13.** Frequências e porcentagens de neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares em relação ao local de acometimento (n=176).

<b>Local</b>	<b>Diagnóstico histológico</b>			
	<b>Benigno (%)</b>		<b>Maligno (%)</b>	
Língua	0	(0,00)	1	(100,00)
Palato	2	(66,67)	1	(33,33)
Parótida	119	(90,84)	12	(9,16)
Submandibular	36	(87,80)	5	(12,20)

Ao correlacionar o local de acometimento das neoplasias de glândula salivar com cada padrão histopatológico, a glândula parótida foi a mais acometida em 92 (74,43%) de 176 casos, seguida da glândula submandibular com 36 (23,30%) casos. Observou-se que a neoplasia mais frequente foi o AP tanto na glândula parótida (70,23%) como na glândula submandibular (87,80%) ( $p < 0,01$ ).

O TW acometeu exclusivamente a glândula parótida (n=27; 20,61%). Houve um caso em língua acometido por CAC (100%) e o único caso de APBG afetou o palato (33,33%) ( $p < 0,01$ ) (Tabela 14).

A parótida foi acometida por dois casos de CAEXAP (1,53%), um caso de CCA (0,76%), um caso de CICAD (0,76%) e um CEC pouco diferenciado (0,76%).

**Tabela 14.** Correlação entre padrão histopatológico de neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares e locais afetados.

LOCAL	AP	TW	CAC	CEC	CME AG	CME BG	CCA	CAEXAP	CICAD	PBG	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Língua	0 (0)	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,57)
Palato	2 (66,67)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33,33)	3 (1,70)
Parótida	92 (70,23)	27 (20,61)	2 (1,53)	1 (0,76)	3 (2,29)	2 (1,53)	1 (0,76)	2 (1,53)	1 (0,76)	0 (0)	131 (74,43)
Submandibular	36 (87,80)	0 (0)	2 (4,88)	0 (0)	2 (4,88)	1 (2,44)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	41 (23,30)
Total	130 (73,86)	27 (15,34)	5 (2,84)	1 (0,57)	5 (2,84)	3 (1,70)	1 (0,57)	2 (1,14)	1 (0,57)	1 (0,57)	176 (100)

Os testes estatísticos utilizados foram: Sensibilidade (possibilidade que tem o diagnóstico citológico de estar correto na presença de malignidade); especificidade (capacidade do diagnóstico citológico de identificar corretamente que o paciente não tem neoplasia maligna); valor preditivo positivo (*VPP*, probabilidade da presença de neoplasias malignas quando o teste for positivo) e valor preditivo negativo: (*VPN*, probabilidade da ausência de neoplasias malignas quando o teste for negativo). 9 dos 176 casos, embora possuíssem o estudo histopatológico, não foram considerados para essa análise, pois não apresentaram um diagnóstico citológico definitivo de benigno ou maligno. Desses 9 casos, 7 foram diagnosticados citologicamente como NEBD e apenas dois casos foram INC. Dos 7 casos classificados como NEBD, 6 corresponderam histopatologicamente a AP e um deles foi diagnosticado histopatologicamente como PBG. Desses 2 casos diagnosticados citologicamente como INC, um deles foi diagnosticado histopatologicamente como CME BG e outro como AP (Tabela 15).

**Tabela 15.** Correlação do DCF com o diagnóstico histopatológico (n=176).

Diagnóstico histológico	Diagnóstico citológico final				Total
	Benigno	Maligno	Suspeito	Inconclusivo	
AP	123		6	1	130
TW	27				27
CCA		1			1
CAEXAP	1	1			2
CICAD		1			1
PBG			1		1
CAC		5			5
CEC		1			1
CME BG		2		1	3
CME AG		5			5
Total	151	16	7	2	176

Foram analisados 167 casos operados (94,8%) sendo confrontados os DCF e os diagnósticos histológicos (Tabela 16).

Ocorreu divergência diagnóstica em apenas um caso que foi avaliado como benigno pelo exame citológico, mas era maligno no exame histológico, tratando-se, portanto de um único caso de *FN* ( $p < 0,01$ ) (Tabela 16). Os resultados mostraram uma taxa de resultados de *FN* e *FP* de 0,7% e 0,0%, respectivamente. A sensibilidade e a especificidade da PAAF foram de 94,1% e 100%, respectivamente. Os cálculos do *VPP*, *VPN* e acurácia diagnóstica mostraram valores de 100%, 100%, e 99,4%, respectivamente (Tabela 17).

**Tabela 16.** Análise de correlação cito-histopatológica de neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares.

<b>Diagnóstico histológico</b>	<b>Diagnóstico citológico</b>		
	<b>Benigno</b>	<b>Maligno</b>	<b>Total</b>
Benigno	150	0	150
Maligno	1	16	17
<b>Total</b>	<b>151</b>	<b>16</b>	<b>167</b>

**Tabela 17.** Correlação cito-histopatológica de 176 neoplasias de glândulas salivares benignas e malignas.

DCF	ADENOCA	ADP	CAAC	CACIDEC	CACIGS	CAMUC	CPD	INC	NEBD	TWA	TOTAL
<b>Diagnósticos histológicos</b>											
Carcinoma de células acinares					1						1
Carcinoma ex-adenoma pleomorfo		1					1				2
Cistoadenocarcinoma papilífero						1					1
Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau									1		1
Tumor de Warthin										27	27
Adenoma Pleomorfo		123						1	6		130
Carcinoma adenoide cístico			5								5
Carcinoma pouco diferenciado	1										1
Carcinoma mucoepidermóide de alto grau	1			3			1				5
Carcinoma mucoepidermóide de baixo grau						2		1			3
Total	2	124	5	3	1	3	2	2	7	27	176

## **5.2 Aspectos citológicos do AP (n= 151)**

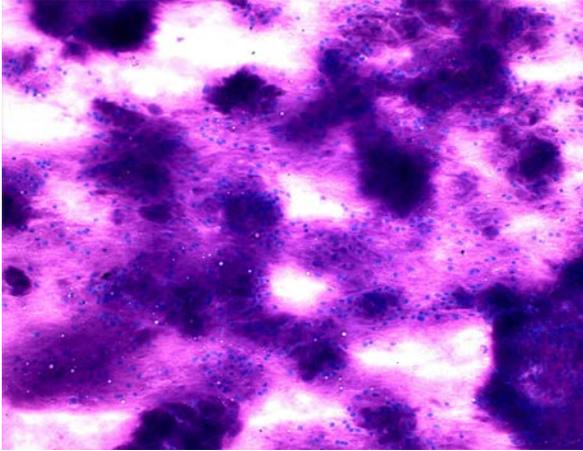
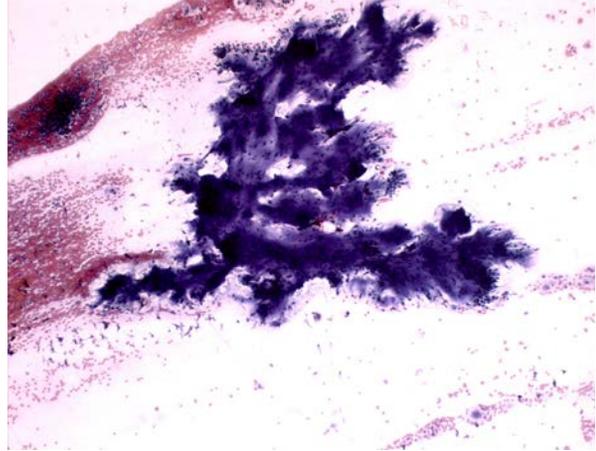
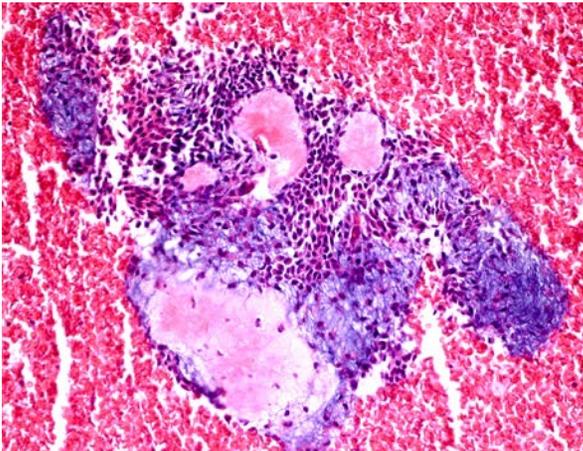
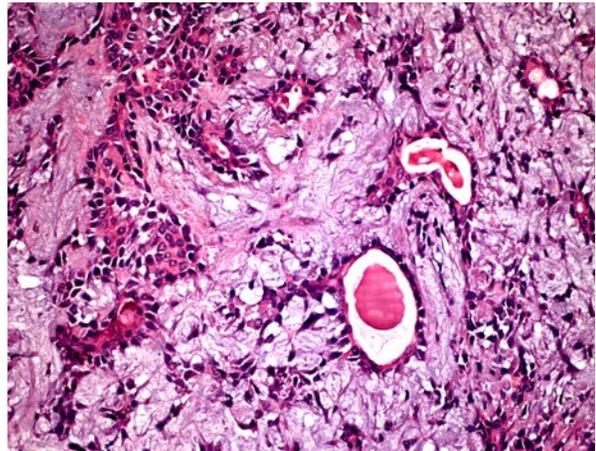
Entre as neoplasias benignas, 123 dos 124 casos de AP (VN) (99,19%) foram diagnosticados citologicamente de forma correta, 6 casos foram diagnosticados como NEBD, e um caso foi INC. Não obtivemos a peça cirúrgica em 21 casos de AP. O AP apresentou células epiteliais e mioepiteliais, a maioria das vezes com diferenciação plasmocitóide as quais apresentam citoplasma escasso com núcleo bem definido e redondo. Estes conglomerados de células, ocasionalmente estavam imersas num fundo fibrilar-mixóide e metacromático, ou ainda as células apresentaram-se dispersas de forma individual (Figuras 6A, 6B, 6C e 6D).

## **5.3 Aspectos citológicos do TW (n=33)**

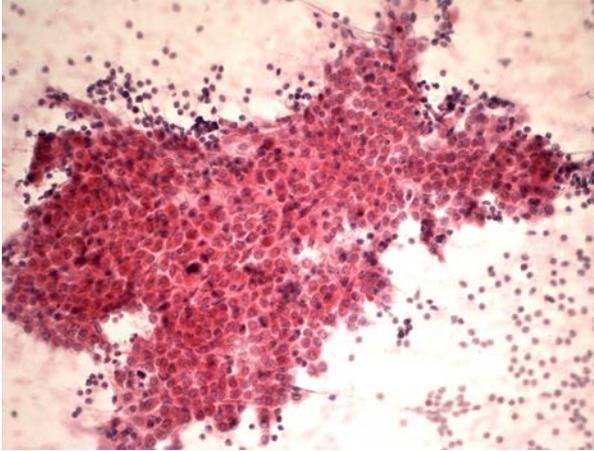
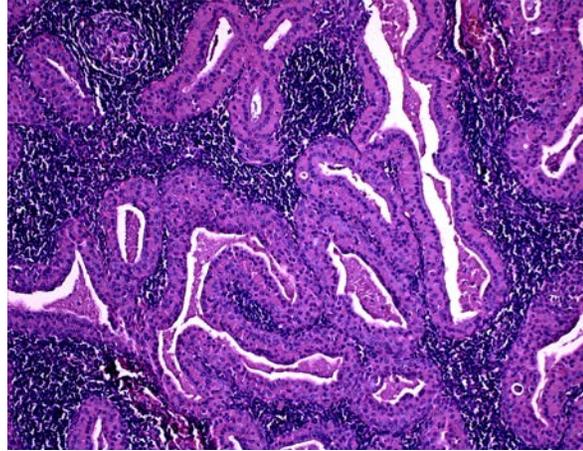
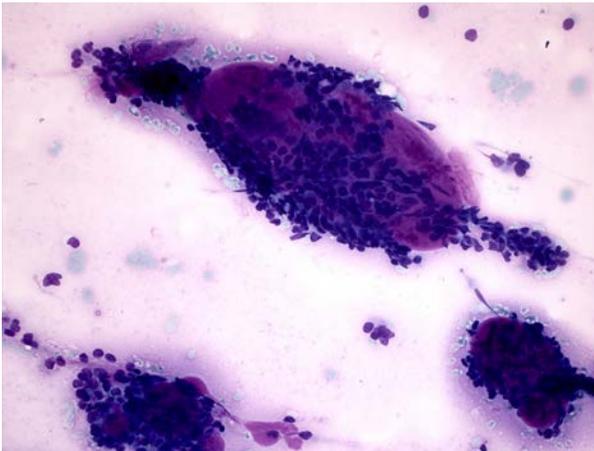
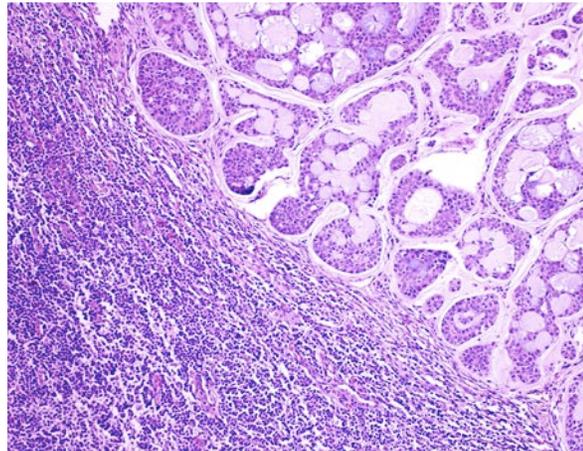
Encontramos 100% de correlação cito-histológica em 27 (16,16%) casos de TW (VN), e em 6 (2,54%) casos os pacientes ainda não haviam sido operados. Citologicamente apresentavam conglomerados de células oncocíticas com arranjos papilíferos imersas num fundo característico com a presença de abundantes linfócitos. Ocasionalmente observaram-se esfregaços com fundo granular (Figuras 7A e 7B).

## **5.4 Aspectos citológicos CAC (n= 7)**

Encontramos 100% de correlação cito-histológica em 5 (2,99%) casos de CAC (VP) e em 2 (1,19%) casos os pacientes ainda não haviam sido operados. Em todos os casos houve achados citológicos similares, como agrupações de células epiteliais redondas, pequenas e hiper Cromáticas, algumas com nucléolos evidentes. O fundo celular em alguns casos era hemorrágico e identificamos glóbulos hialinos (n=5) redondos rodeados por monocamada de células (Figuras 7C e 7D).

**A****B****C****D**

**Figura 6A.** Esfregaço citológico composto por células mioepiteliais dispersas num estroma fibrilar metacromático abundante. DCF: ADP (Panótico® 100X). **Figura 6B.** Esfregaço citológico constituído por células epiteliais e mioepiteliais imersas no estroma fibrilar (Papanicolau 50X). **Figura 6C.** Embocado celular constituído por células mioepiteliais formando estrutura ductal imersa num fundo hemorrágico. DCF: ADP (H&E 200X). **Figura 6D.** Adenoma pleomorfo: numerosas células epiteliais e mioepiteliais formando estruturas ductais e áreas císticas (H&E 200X).

**A****B****C****D**

**Figura 7A.** Esfregaço citológico apresentando aglomerados de células oncocíticas num fundo linfocítico. DCF: TWA (Papanicolau 200X). **Figura 7B.** Tumor de Warthin: lesão cística mostrando áreas císticas revestidas por epitélio formado por dupla camada de células oncocíticas circundados por linfócitos (H&E 100X). **Figura 7C.** Esfregaço citológico mostrando grande quantidade de glóbulos hialinos rodeados de células pequenas e hiper cromáticas. DCF: CAAC (Panótico® 200X). **Figura 7D.** Carcinoma adenoide cístico: células epiteliais malignas e pequenas dispostas em padrão cribiforme e estroma hialino circundados por numerosas células inflamatórias (H&E 100X).

### **5.5 Aspectos citológicos do APBG (n=1)**

O APBG foi diagnosticado citologicamente pelos observadores como NEBD. O esfregaço apresentava células epiteliais sem atipia celular evidente, amplo citoplasma e alguns aglomerados em arranjo basalóide (Figuras 8A e 8B).

### **5.6 Aspectos citológicos do CAEXAP (n=2)**

Em relação aos casos de CAEXAP, houve 1 (0,59%) único caso *FN* diagnosticado citologicamente como ADP. O esfregaço apresentou aglomerados de células epiteliais, algumas com aspecto plasmocitóide imersos em escasso estroma fibrilar, e preseça de leve atipia nuclear. O fundo apresentava escassas células inflamatórias (Figuras 8 A e 8B). O segundo caso de CAEXAP foi diagnosticado citologicamente como CPD (VP). O esfregaço apresentava características de malignidade, onde os aglomerados de células epiteliais mostravam pleomorfismo e nucléolos evidentes (Figuras 9A e 9B).

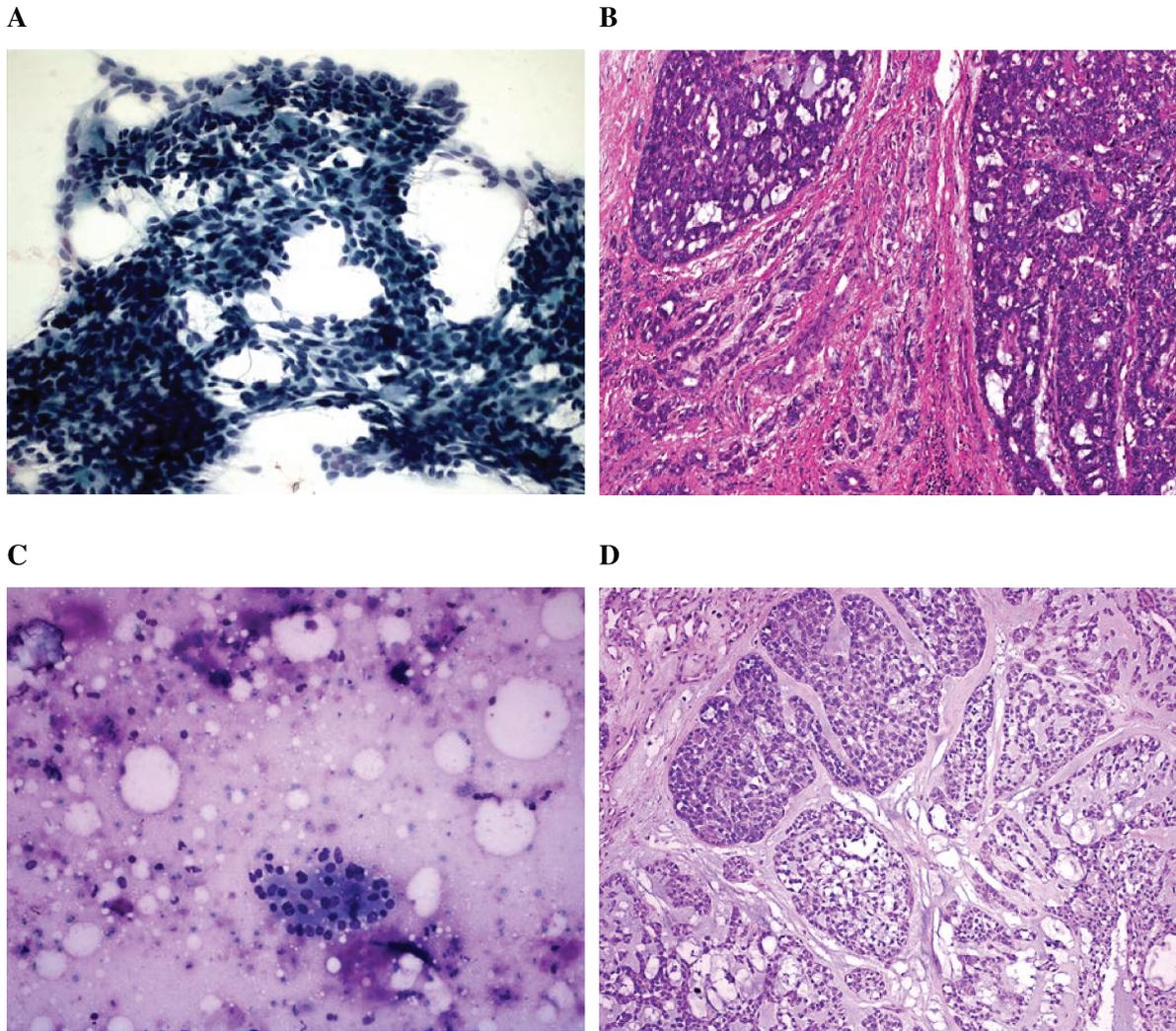
### **5.7 Aspectos citológicos do CME BG (n= 3)**

Dois CME BG (1,19%) foram diagnosticados corretamente como CAMUC (carcinoma mucoepidermóide) nos esfregaços citológicos (VP), pois mostravam células atípicas mucosas e intermediárias, algumas imersas num fundo mucoso ou mixóide (Figuras 9C e 9D). No entanto, outro caso teve como DCF *inconclusivo*, pois o esfregaço citológico apresentou escassa celularidade.

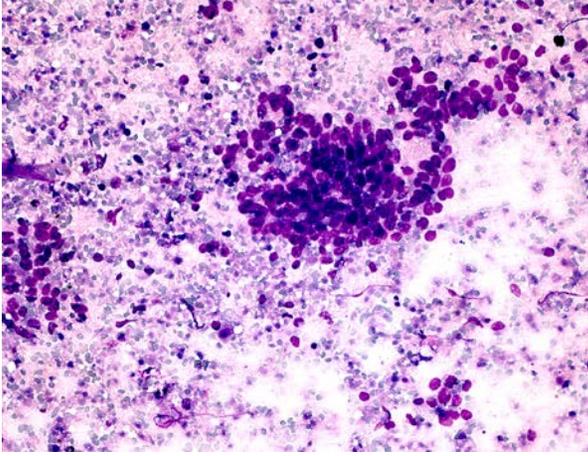
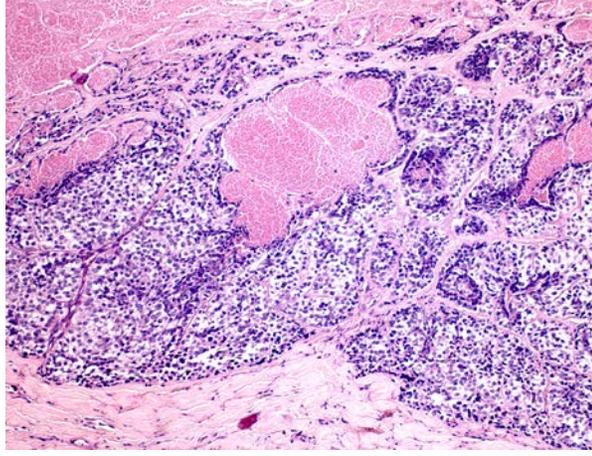
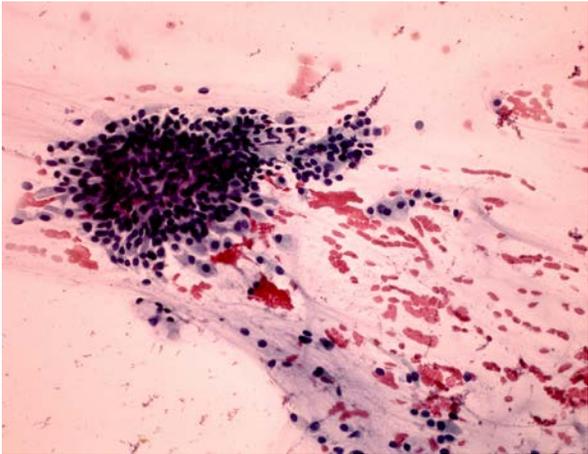
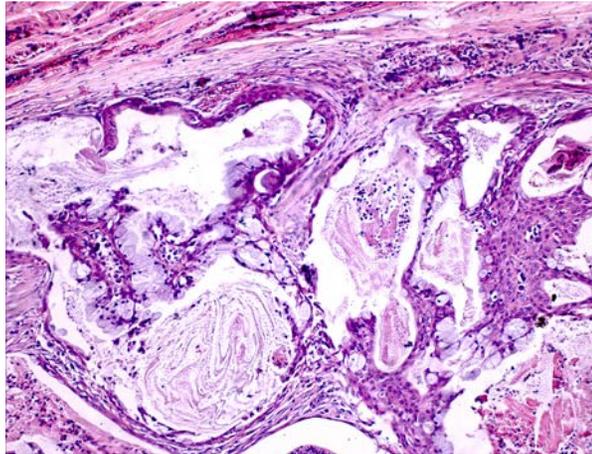
### **5.8 Aspectos citológicos do CME AG (n=5)**

Cinco (2,99%) CME AG foram corretamente interpretados nos esfregaços citológicos. 3 (1,79%) deles foram diagnosticados como CACIDEC (carcinoma com diferenciação epidermóide) (VP), onde os esfregaços apresentaram células epiteliais em monocamadas, algumas constituídas por limitado número de células com diferenciação escamosa e núcleo arredondado. Um CME AG foi diagnosticado citologicamente como CPD (carcinoma pouco diferenciado) (VP). Neste caso, o esfregaço estava constituído por células pleomórficas, bizarras, núcleo grande e hipercromático. O fundo mostrava algumas células inflamatórias crônicas. Outro caso de CME AG foi diagnosticado citologicamente como

ADENOCA (adenocarcinoma) (VP). O esfregaço apresentava células epiteliais sobrepostas de tamanho médio com nucléolo evidente (Figuras 10A e 10B).



**Figura 8A.** Esfregaço citológico composto por aglomerados de células epiteliais ovóides e escassas células fusiformes sem atipia evidente. DCF: NEBD. (Papanicolau 200X). **Figura 8B.** Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau. Neoplasia maligna constituída por células epiteliais de citoplasma pálido e nucléolos pequenos, dispostas em padrão sólido e tubular, infiltrando tecido conjuntivo hialinizado. (H&E 100X). **Figura 8C.** Esfregaço citológico constituído por agrupações de células atípicas com citoplasma grande e núcleos evidentes, imersas em escassas células inflamatórias. DCF: ADP. (Panótico® 200X). **Figura 8D.** Carcinoma ex-adenoma pleomorfo. Células mioepiteliais claras com atipia celular imersas num estroma mixóide (H&E 100X).

**A****B****C****D**

**Figura 9A.** Esfregaço citológico apresentando aglomerados de células epiteliais malignas dispersas em fundo hemorrágico e necrótico. DCF: CPD (Panótico® 200X). **Figura 9B.** Carcinoma ex-adenoma pleomorfo: proliferação de células mioepiteliais atípicas formando comedonecrose (H&E, 100X). **Figura 9C.** Esfregaço citológico composto células mucosas e intermediárias com núcleo atípico, imersas num fundo mixóide e hemorrágico. DCF: CME (Papanicolaou 200X). **Figura 9D.** Carcinoma mucoepidermóide de baixo grau de malignidade: neoplasia cística maligna composta por células mucosas e células intermediárias, produzindo grande quantidade de muco (H&E, 100X).

### **5.9 Aspectos citológicos do CCA (n=1)**

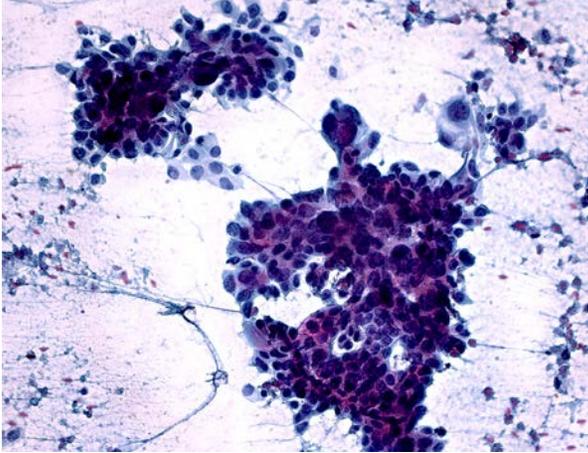
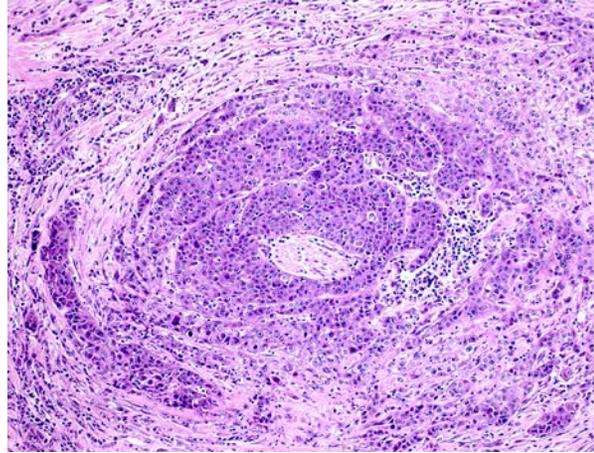
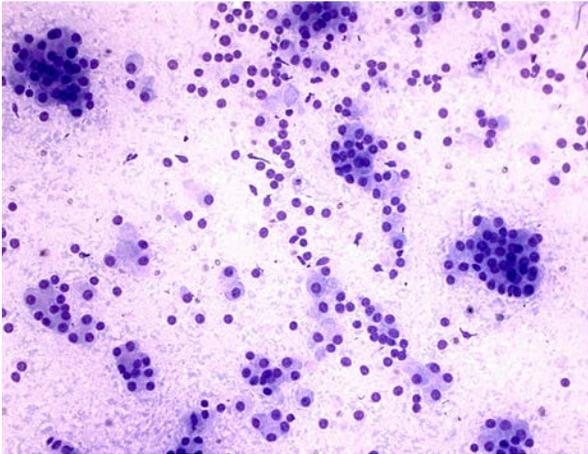
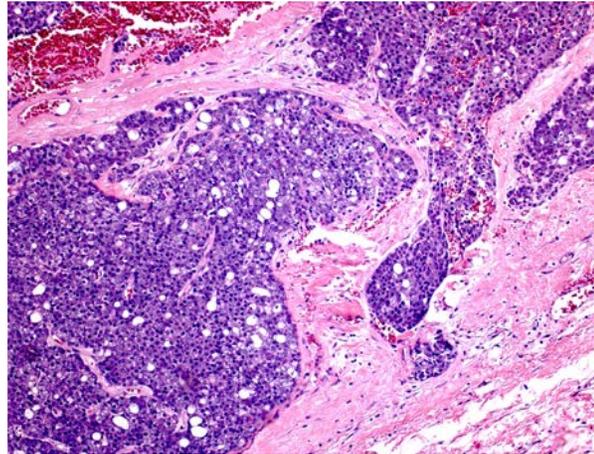
O CCA foi corretamente diagnosticado pelos citologistas como CACIGS (carcinoma de células acinares) (VP). As características do esfregaço citológico desta neoplasia demonstraram células epiteliais com arranjo papilífero semelhantes às células acinares, atipia nuclear e nucléolo evidente. Algumas células apresentaram citoplasma claro com pequena quantidade de grânulos (Figuras 10C e 10D).

### **5.10 Aspectos citológicos do CICAD (n=1)**

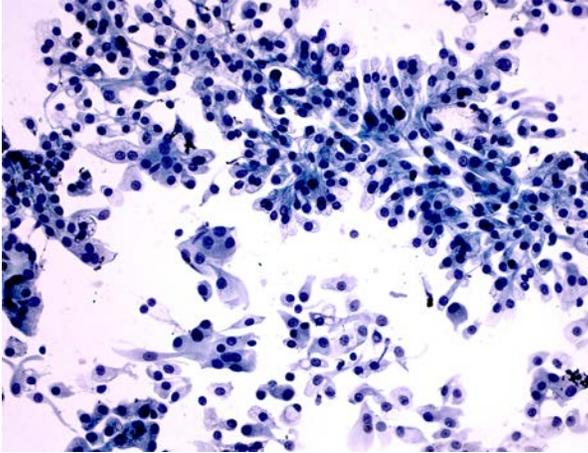
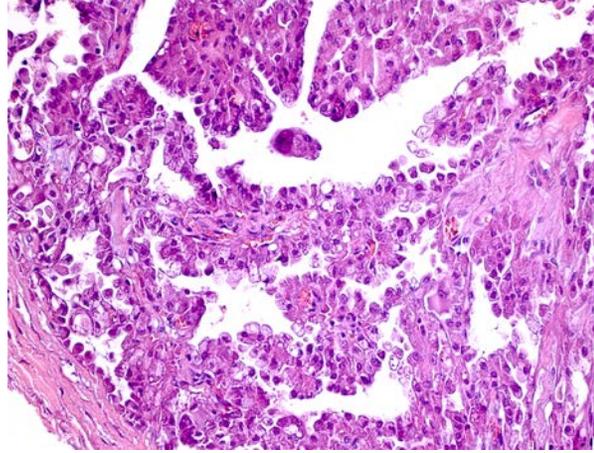
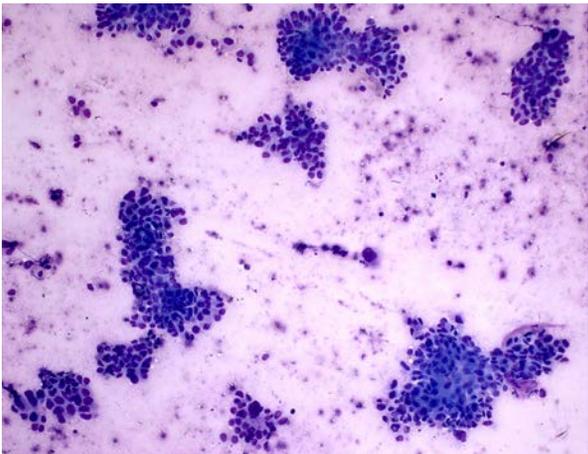
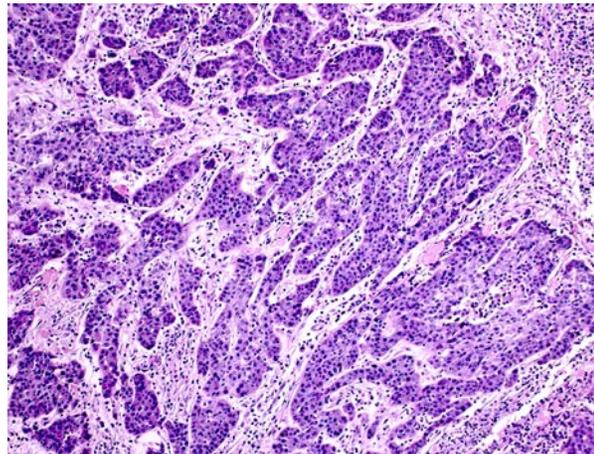
O CICAD teve como DCF CAMUC (VP). O esfregaço citológico mostrou células redondas e ovóides com citoplasma abundante e claro similar a muco, e núcleos grandes e arredondados. Em algumas regiões apresentavam arranjos papilíferos ou pseudoductais imersas num fundo limpo (Figuras 11A e 11B).

### **5.11 Aspectos citológicos do CEC (n=1)**

O único caso de CEC pouco diferenciado foi diagnosticado pelos observadores como ADENOCA (VP), pois apresentaram aglomerados de células epiteliais malignas pleomórficas com núcleos grandes, nucléolos evidentes e intensamente coradas. Havia também escassas células inflamatórias (Figuras 11C e 11D).

**A****B****C****D**

**Figura 10A.** Esfregaço apresentando grumos de células pleomórficas e nucléolos proeminentes. DCF: ADENOCA (Papanicolaou 200X). **Figura 10B.** Carcinoma mucóepidermóide de alto grau: células intermediárias e epidermóides invadindo o nervo (H&E,100X). **Figura 10C.** Esfregaço citológico composto por células oncocíticas com núcleo atípico e grande. Note os aglomerados celulares com arquitetura semelhante a ácinos serosos. DCF: CACIGS (PAN® 200X). **Figura 10D.** Carcinoma de células acinares: padrão sólido com células oncocíticas e células claras com nucléolos proeminentes imersas em tecido conjuntivo fibroso denso e vasos sanguíneos congestos (H&E 100X).

**A****B****C****D**

**Figura 11A.** Esfregaço citológico constituído por numerosas células mucinosas irregulares atípicas, coesas e dispostas em arranjo papilífero. DCF: CME (Panótico® 200X). **Figura 11B.** Cistoadenocarcinoma papilífero: corte histológico mostrando neoplasia maligna composta de células mucinosas com núcleos grandes dispostas em arranjo papilífero (H&E 200X). **Figura 11C.** Esfregaço citológico formado por aglomerados de células epiteliais pleomórficas ou bizarras. DCF: ADENOCA (Panótico® 200X). **Figura 11D.** Carcinoma epidermóide pouco diferenciado: Ilhas de células epiteliais malignas, dispostas em padrão sólido e infiltrando tecido conjuntivo com intenso infiltrado inflamatório crônico (H&E 100X).

## 6 DISCUSSÃO

A PAAF tem sido utilizada no diagnóstico de lesões nodulares em glândulas salivares desde 1930 (Martin & Ellis), porém a partir dos anos 70 este método citológico tornou-se realmente importante (Webb, 2001; Rosa, 2008) e continua sendo amplamente utilizado nos principais hospitais e faculdades do mundo (O'Dwyer *et al.*, 1984; Klijanienko & Vielh, 1996; Klijanienko & Vielh, 1997a; Layfield, 1997a; Das *et al.*, 2004; Rajwanshi *et al.*, 2006; Moatamed *et al.*, 2009; Ashraf *et al.*, 2010; Stramandinoli *et al.*, 2010).

No presente estudo foram levantados 236 casos de neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares com diagnóstico pré-operatório realizado por PAAF. Desses casos, tivemos acesso às amostras histopatológicas de 176 (74,57%) peças cirúrgicas operadas no HC-FMUSP para avaliar a correlação cito-histopatológica. Também estudou-se a reprodutibilidade inter-observador diante os achados citológicos do total dos casos. No Brasil, existem poucos estudos sobre correlação cito-histopatológica de neoplasias de glândulas salivares (Araújo *et al.*, 2001; Gonçalves *et al.*, 2007; Stramandinoli *et al.*, 2010) e nenhum estudo sobre avaliação de reprodutibilidade diagnóstica entre citopatologistas que avaliaram casos de neoplasias de glândulas salivares benignas e malignas.

Epidemiologicamente, vários autores concordam que as neoplasias de glândulas salivares apresentam uma maior ocorrência em mulheres. No entanto, existe variação nas taxas de acometimento dependendo do local afetado e do tipo histológico do tumor (Auclair *et al.*, 1991; Eveson *et al.*, 2005a). No presente estudo, de 236 casos puncionados, o gênero feminino foi o mais acometido (n=143 casos; 60,59%). Estes achados são similares aos publicados em grandes séries de casos de neoplasias de glândulas salivares benignas e malignas (Tabela 1).

A idade média dos pacientes acometidos por neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares é de 47 anos, mas isto também pode variar de acordo com cada tipo histopatológico e da instituição onde se fez o diagnóstico (Auclair *et al.*, 1991; Eveson *et al.*, 2005a; Oliveira *et al.*, 2009). Este trabalho revelou dados similares, pois a faixa etária mais acometida foi observada entre a quarta e quinta década da vida.

A maioria das neoplasias de glândulas salivares é benigna, variando em proporção de 55,7 a 80% e o local mais acometido é a glândula parótida, com variação de 36,6 a 83% (Tabela 1). A amostra de neoplasias benignas de glândulas salivares deste estudo foi consistente com a literatura ao apresentar 157 (89,20%) casos confirmados histopatologicamente. A glândula parótida foi o local mais acometido com 119 (90,84%) casos, o qual confirma os achados na literatura revisada (Tabela 1, Eveson & Cawson, 1985; Auclair *et al.*, 1991; Speight & Barret, 2002; Eveson *et al.*, 2005a). A incidência em glândula parótida foi maior do que o relatado na literatura, pois a casuística estudada foi proveniente de um ambiente hospitalar, caso tivéssemos inserido casos de neoplasias de glândulas salivares menores diagnosticados em laboratórios de Patologia Oral localizados em Faculdades de Odontologia esta incidência de acometimento da parótida provavelmente iria diminuir.

No presente estudo retrospectivo, utilizando o DCF, obtivemos taxas de sensibilidade de 94,1%, especificidade de 100% e acurácia diagnóstica de 99,4%. Estes valores foram discretamente mais elevados do que em outros estudos que encontraram valores que variaram de 79,1 a 94%; 50 a 91,7% e 86 a 100% respectivamente (Al-Khafaji *et al.*, 1998; Costas *et al.*, 2000; Araújo *et al.*, 2001; Das *et al.*, 2004; Jan *et al.*, 2008; Taohun *et al.*, 2008; Moatamed *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2009; Stramandinoli *et al.*, 2010). No estudo de Al-Khafaji *et al.* (1998) observou-se um incremento na taxa de especificidade de 86 a 92%, se os casos *suspeitos* fossem categorizados como *falsos positivos*. No presente estudo, não se incluiu os casos *suspeitos* para o cálculo dos valores mencionados, pois não afirmamos benignidade nem malignidade com as características morfológicas dos esfregaços citológicos.

Observou-se valores preditivos positivos e valores preditivos negativos que variam de 68,2 a 85% e 87,7 a 94% (O'Dwyer *et al.*, 1986; Costas *et al.*, 2000; Stramandinoli *et al.*, 2010) os quais são ligeiramente mais baixos do que neste estudo, onde encontramos valores de 100% para ambos.

Diversos autores que estudaram correlação cito-histopatológica afirmaram haver dificuldade para diagnosticar neoplasias malignas de glândula salivar nos esfregaços citológicos (Tahoun *et al.*, 2008; Ashraf *et al.*, 2010; Colella *et al.*, 2010) explicando

que em alguns casos as taxas de sensibilidade foram menores quando comparadas com as de especificidade. No nosso estudo, a amostra de neoplasias malignas (n=19; 10,79%) diagnosticadas histopatologicamente foi relativamente baixa quando comparada a de outros estudos (O'Dwyer *et al.*, 1986; Al-Khafaji *et al.*, 1998; Zhang *et al.*, 2009; Stramandinoli *et al.*, 2010) e as neoplasias benignas reproduziram o que relata a literatura (Eveson 1985, Ellis & Auclair, 1991) constituindo a maioria de nossos casos (89,20%), o qual poderia explicar o total da alta acurácia diagnóstica desta pesquisa, já que a maioria das neoplasias de glândulas salivares corresponderam à AP, o que favorece a maior taxa de concordância cito-histopatológica.

Este estudo demonstrou que o AP é a neoplasia de glândula salivar mais frequente, pois 130 (73,86%) casos foram confirmados histopatologicamente. Este perfil epidemiológico é discretamente maior do que em outros estudos que descreveram uma taxa de 51,3% a 68,5% desta lesão (Tabela 1). A quarta década de vida foi a faixa etária mais acometida neste estudo, achado similar ao descrito por outras grandes séries de casos (Evenson & Cawson, 1985; Waldron, 1991; Tabela 1). A glândula parótida foi a mais afetada com 92 (70,23%) casos, porcentagem similar ao reportado por Ito *et al.* (2005) onde observaram uma frequência de 73,6% no mesmo sítio anatômico. Vários autores concordam que o gênero mais afetado pelo AP é o feminino, com uma variação de 56,7% a 65,48%. (Waldron, 1991; Vargas *et al.*, 2002; Ito *et al.*, 2005; Oliveira *et al.*, 2009). Neste trabalho observamos similaridade com essas taxas, mostrando 65,38% de acometimento de AP em mulheres.

O AP caracteriza-se pela presença de diversidade celular, sendo composto por diferentes proporções de células epiteliais, mioepiteliais e estroma mixóide, hialino ou condróide (Klijanienko & Vielh, 1996; Das & Anim, 2005; Handa *et al.*, 2009). Citologicamente a sua apresentação pode ser clássica, mas também é único em sua complexidade morfológica (Handa *et al.*, 2009). Por esta razão, podem ocorrer dificuldades diagnósticas no esfregaço citológico (Klijanienko & Vielh, 1996; Viguer *et al.*, 1997; Handa *et al.*, 2009). O AP pode ser erroneamente diagnosticado como neoplasia maligna, pela presença de atipia celular, glóbulos hialinos, metaplasia escamosa ou material mucóide (Klijanienko & Vielh, 1996) ou de forma contrária, pode

ser *FN* por apresentar características clássicas de benignidade, o qual indica que não se obteve material da zona invadida por células malignas (Viguer *et al.*, 2007). Um diagnóstico pode ser *FN*, pois esfregaços que apresentam atipia, pleomorfismo e hiperchromasia celular são características que podem ser vistas no AP, as quais foram demonstradas por Viguer *et al.* (1997) em 3 casos de *FN* de CAEX-AP. Neste estudo, obtivemos um único (0,59%) caso de *FN* com DCF de AP, com características similares, pois o esfregaço apresentou moderada atipia epitelial, sem outra característica de malignidade e provavelmente a agulha não conseguiu atingir a área composta por células malignas do CAEX-AP.

6 (3,40%) casos de AP com DCF de NEBD (*suspeitos*) não mostraram características suficientes para distinguir benignidade de malignidade. A malignidade deve ser considerada quando estão presentes células atípicas abundantes e cromatina irregular, acompanhadas de necrose (Viguer *et al.*, 2007; Handa *et al.*, 2009). Nenhum desses casos *suspeitos* apresentou características francas de malignidade, e foram consideradas NEBD, pela presença de arranjos basalóides, atipia, hiper celularidade e escasso estroma condromixóide, o que dificulta o diagnóstico preciso de AP. Klianjenko & Vielh (1996) descreveram estas características em 16 (3,88%) casos de AP, motivo pelo qual diagnosticaram citologicamente estes casos como *suspeitos*.

Um caso de AP neste estudo foi *inconclusivo*, pois apresentou escassez de material obtida no esfregaço citológico, o qual limita o diagnóstico de qualquer lesão. Boccato *et al.* (1998) num estudo realizado em 856 PAAF em lesões de glândulas salivares, encontraram 25 casos (3%) categorizados como amostras inadequadas, devido à esfregaços que apresentavam apenas hemorragia, células adiposas, células acinares normais, ou material acelular. Outros autores podem usar o termo não-diagnóstico devido à escassa celularidade do esfregaço citológico ou por preparação inadequada (Cajulis *et al.*, 1997; Layfield, 1997a, Tahoun *et al.*, 2008). Stramandinoli *et al.* (2010) classificaram como insatisfatórios ou inconclusivos os casos que apresentavam insuficiente celularidade, ou esfregaços hemorrágicos, em 27 casos (25,5%) de PAAF em glândulas salivares, sendo que 16 (15,09%) casos de AP foram inconclusivos. Os autores chegaram a conclusão de que o alto número de amostras obtidas que foram

inadequadas, pode ser atribuída à diferente distribuição do local do tumor e sítio da aspiração, assim como a experiência do clínico e a interpretação e habilidade do patologista.

O TW é a segunda neoplasia benigna mais comum de glândula salivar (Simpson & Eveson, 2005), com ampla variabilidade de taxas de frequência (Tabela 1). Este estudo corrobora com a literatura, pois o TW foi encontrado em 15,34% dos casos, sendo a segunda neoplasia de glândula salivar mais frequente. No hospital da AFIP (Warnock, 1991), 95% dos casos de TW acometeram a glândula parótida. No estudo de Oliveria *et al.*, (2009), 94% dos TW foram observados na mesma glândula. Neste estudo, houve similaridade das taxas de frequência, já que 100% dos casos de TW se apresentaram na glândula parótida. O gênero masculino foi o mais afetado por esta lesão, representando 59,26% dos casos, taxa discretamente menor às encontradas por outros autores, com 76,92% e 63,92% (Vargas *et al.*, 2002; Oliveira *et al.*, 2009).

O TW pode ser de fácil diagnóstico, quando os esfregaços são compostos por três componentes básicos: epitélio oncocítico, estroma linfóide e espaços císticos com restos inflamatórios. No entanto, quando está presente somente um componente ou dois, pode ser de difícil interpretação ou confundido com outras lesões como: oncocitoma, linfadenite intraparotídea ou cisto salivar (Klijanienko & Vielh *et al.*, 1997a). Se o esfregaço apresenta metaplasia escamosa ou mucinosa, pode ser confundido com CME BG, ou CEC intraparotídeo metastático (Klijanienko & Vielh *et al.*, 1997a; Vigner *et al.*, 2010). Klijanienko & Vielh (1997a), demonstraram 70,4% de concordância diagnóstica num estudo de 71 TW, taxa menor do que a observada neste estudo com 100% de acurácia diagnóstica em 27 casos.

A frequência de neoplasias malignas de glândulas salivares neste trabalho foi menor (10,80%) quando comparada com outros estudos que mostraram variação de 20 a 44,3% (Tabela 1). Isto pode ter ocorrido, pois não analisamos muitos casos de neoplasias de glândulas salivares menores no presente estudo. O CME é a neoplasia maligna de glândula salivar mais comum em crianças e adultos (Auclair & Ellis, 1991; Goode & El-Naggar, 2005) representando taxas de 4,4 a 13,5% (Tabela 1). Os resultados desse trabalho mostraram uma taxa similar de 42,1% de CME BG e AG,

apresentando apenas um caso de CME BG em criança. Além disso, observamos uma maior frequência desta lesão no gênero feminino, concordando com outros estudos (Vargas *et al.*, 2002; Oliveira *et al.*, 2009). No entanto, Ito *et al.* (2005) demonstraram maior ocorrência no gênero masculino apresentando 58,2% dos casos.

O diagnóstico citológico de CME é um dos mais complicados para interpretar nos esfregaços, por apresentar um componente cístico, células escamosas, células intermediárias, mastócitos e fundo mucinoso e inflamatório. Podem ser diagnosticados como *FN* devido à aparência benigna de células intermediárias e o fundo cístico e inflamatório pode obscurecer as células tumorais (Jayaram *et al.*, 1994; Jan *et al.*, 2008). Jan *et al.*, (2008) diagnosticaram um caso de CME como *FN* pois citologicamente correspondia a uma lesão benigna. Neste estudo não houve *FN* de CME BG ou AG. Este trabalho apresentou 100% de acurácia diagnóstica tanto para CME BG quanto para CME AG, pois os 7 (4,19%) casos foram *VP*, embora os DCF de 5 (2,99%) foram: 1 (0,59%) CPD, 3 (1,79%) CACIDEC, 1 (0,59%) ADENOCA. Acredita-se que para o tratamento cirúrgico dos pacientes não fez diferença, pois os esfregaços foram descritos como malignos e morfológicamente corretos, e concordam com os achados celulares no exame histopatológico. Um caso de CPD foi confirmado histopatologicamente como CME AG, e apresentou citologicamente componente tumoral com alto grau de malignidade e indiferenciado. Os cortes em H&E também mostraram metaplasia escamosa em padrão sólido, escassas células mucosas, mitoses atípicas, invasão neural, necrose e abundante infiltrado inflamatório. Estes achados já foram descritos em outros trabalhos, como Klianjenko & Vielh (1997c), que correlacionaram cito-histopatologicamente 50 casos de CME e por esta razão acreditam que em casos de CME de grau intermediário ou alto grau é difícil tipificar o tumor em esfregaços citológicos.

Neste trabalho, o CAC foi a segunda neoplasia maligna de glândula salivar mais observada, representando 2,84% do total de casos benignos e malignos, taxa similar à encontrada por Ansari (2007) numa amostra de 130 casos; porém, menor às achadas por outras séries de casos que variaram entre 4 e 9,6% (Tabela 1). Neste estudo observamos que 80% dos casos de CAC acometeram um amplo intervalo de idade, entre a quinta e

oitava década de vida, e somente um caso foi observado na primeira década. Estes resultados corroboram com a literatura, ao afirmar que o CAC afeta uma ampla faixa etária, porém a incidência a partir da quinta década de vida é maior (Vargas *et al.*, 2002; El-Naggar & Huvos, 2005; Ito *et al.*, 2005). O presente estudo demonstrou um único caso de acometimento em língua, sendo que 80% dos CAC se apresentaram em glândulas salivares maiores, achado similar ao descrito por Vargas *et al.* (2001), que observaram uma frequência de 80% no mesmo local. No entanto, o CAC também pode acometer em maior proporção as glândulas salivares menores, como descrito por Ito *et al.* (2005) que observaram uma frequência de 71,8% nesse local.

Jan *et al.* (2008) encontraram 5 casos de CAC, dos quais 2 foram FN, argumentando que houve ausência de glóbulos hialinos nesses esfregaços e presença de matriz condromixóide, o que levou ao diagnóstico citológico de AP. No presente estudo, encontramos 100% de acurácia diagnóstica dos CAC diagnosticados citologicamente, e todos os casos foram tipificados da mesma forma nos esfregaços citológicos. O CAC, geralmente, apresenta células basalóides associadas a glóbulos hialinos, células epiteliais hiper cromáticas e pequenas, além de citoplasma não visível ou escasso (Yang & Waisman, 2006; Vargas, 2008). Neste estudo, nem todos os casos apresentaram esta forma evidente do CAC na citologia, pois em 2 (1,19%) casos observou-se escasso material cilindromatoso, mas que no DCF foram diagnosticados como tal por apresentar todas as características morfológicas dos esfregaços.

Neste estudo foi observado um único caso de PBG em palato, localização comum desta lesão (Wenig & Gneep, 1991; Luna & Wenig, 2005). O esfregaço citológico apresentou células basalóides com citoplasma de tamanho médio, leve atipia celular e algumas células fusiformes, características que fizeram categorizar o caso como *suspeito*. Não foram observados glóbulos hialinos ou arranjos papilíferos, características comuns do PBG, como as encontradas em 5 casos por Gibbons *et al.* (1999).

O CCA é uma neoplasia de glândula salivar que ocorre principalmente na glândula parótida (Ellis & Auclair, 1991; Ellis & Simpson 2005). Este trabalho identificou um único caso de CCA com acometimento na glândula parótida. O diagnóstico citológico do CCA, algumas vezes é difícil, por apresentar características

que o confundem com outras neoplasias como TW, ou outras neoplasias císticas (Rajwanshi, 2006). Os esfregaços estavam compostos por agrupações de células oncocíticas malignas com núcleo bem definido e evidente, com arranjo papilífero, e escassas células inflamatórias. Por estas características morfológicas o DCF foi CACIGS.

Kawahara *et al.* (2010) reportou um caso de cistadenocarcinoma na glândula parótida. As características citológicas apresentavam células vacuoladas com núcleo irregular e inconspícuo, e escasso fundo mucóide. No presente estudo observamos características similares, que mostraram células com núcleo excêntrico num fundo com escassos macrófagos, e teve como DCF CAMUC. Foi considerado como VP, já que também é uma neoplasia maligna cística, e o tratamento é a excisão cirúrgica completa.

Neste estudo encontramos um caso de CAEXAP que foi diagnosticado como ADENOCA, razão pela qual foi categorizada como VP. O esfregaço apresentava francas características de malignidade, com células de tamanho médio e hiper Cromáticas, citoplasma escasso em algumas células, e em outras células citoplasma vacuolado, sendo que podiam estar misturadas com estroma eosinofílico. Estas características são similares às descritas por Klijanienko & Vielh (1998) em dois casos, que diagnosticaram os esfregaços como adenocarcinoma inespecífico, e que no exame histopatológico foram diagnosticados como carcinoma epitelial-mioepitelial. No presente trabalho, no exame histopatológico mostrou uma lesão de alto grau de malignidade, com pequenas áreas de AP e invasão de células que lembravam carcinoma epitelial-mioepitelial e estroma condróide atípico.

O CEC em glândula parótida geralmente é de origem metastática. Este trabalho apresenta um caso de CEC pouco diferenciado de origem primário, que foi diagnosticado como ADENOCA. Os esfregaços mostravam conglomerados de células epiteliais malignas, algumas com vários nucléolos evidentes e citoplasma bem definido, distribuídas num fundo inflamatório. Por estas características morfológicas, foi considerado como VP.

A técnica de embocado celular em parafina é uma ferramenta útil para a realização do diagnóstico em inúmeras lesões oromaxilofaciais. As células incluídas em

parafina permitem a realização de vários estudos como: histoquímico, imunoistoquímico, hibridação *in situ* e reação em cadeia da polimerase (PCR) dependendo da necessidade do caso (Vargas, 2008). No presente estudo, apenas 3 (1,27%) dos 236 casos estudados apresentaram lâminas provenientes de emblocados celulares de parafina. Destes 3 (0,84%) casos com lâminas coradas em H&E, 2 corresponderam a AP e um CAC no qual foi realizada também a coloração de Alcian Blue. A técnica de emblocado celular foi extremamente útil no diagnóstico de um caso de AP, pois os esfregaços citológicos apresentaram escassas células, e os cortes corados em H&E mostraram tecido cartilaginoso. No caso de CAC, o emblocado celular apresentou uma reprodução quase perfeita da neoplasia, como se fosse observado uma biópsia incisional, pois o emblocado celular apresentava ilhas de células pequenas malignas arranjadas em padrão cribriforme, e destacava-se a cor azul nas áreas císticas e lâmina basal da lesão. Vale destacar que os emblocados celulares em parafina são comumente confeccionados em alguns laboratórios de Citopatologia, e o escasso número de emblocados celulares observados no presente trabalho provavelmente reflete o protocolo de trabalho da Divisão de Anatomia Patológica do HC-FMUSP.

Neste estudo, avaliamos um total de 236 casos com diagnósticos citológicos para obtenção da taxa de reprodutibilidade, que foi considerada com boa concordância ( $p < 0,0001$ ), significando um bom consenso entre os 3 observadores dos esfregaços para obtenção do DCF (Tabela 7). Isto pode ter ocorrido devido ao bom preparo dos citopatologistas para a análise de esfregaços citológicos de neoplasias de glândulas salivares e pelo grande número de neoplasias benignas.

Apenas 9 (5,11%) dos 176 casos analisados pelos patologistas na presente pesquisa apresentaram discordância diagnóstica, ou seja, houve uma taxa de concordância diagnóstica de 95%. Os 9 casos foram avaliados novamente para a obtenção de um consenso histopatológico. A alta taxa de concordância diagnóstica cito-histopatológica alcançada na presente pesquisa provavelmente é fruto da ampla experiência dos patologistas no diagnóstico citológico de neoplasias de glândulas salivares.

## 7 CONCLUSÃO

- A PAAF é uma técnica extremamente útil no diagnóstico de neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares.
- Os valores de acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram maiores aos encontrados em diversas séries da literatura científica. Isto pode ter ocorrido devido ao grande número de neoplasias benignas de glândulas salivares (90%) diagnosticadas na presente pesquisa.
- A PAAF de glândulas salivares apresentou um nível substancial de reprodutibilidade diagnóstica inter-observador.

## REFERÊNCIAS\*

1. Ali SZ. Acinic-cell carcinoma, papillary-cystic variant: a diagnostic dilemma in salivary gland aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2002; 27(4): 244-50.
2. Al-Khafaji BM, Nestok BR, Katz RL. Fine-needle aspiration of 152 parotid masses with histologic correlation: ten-year experience at the University of Texas M.D Anderson Cancer Center. *Cancer.* 1998; 84(3): 153-9.
3. Aloudah NM, Raddaoui E, Aldhahri S, Al-Abbadi MA. Low-grade papillary cystadenocarcinoma of the parotid gland: presentation of a case with cytological, histopathological and immunohistochemical features and pertinent literature review. *Diagn Cytopathol.* 2009; 37(2): 128-31.
4. Altemani A, Martins MT, Freitas L, Soares F, Araújo NS, Araújo VC. Carcinoma ex pleomorphic adenoma (CXPA): immunoprofile of the cells involved in carcinomatous progression. *Histopathology.* 2005; 46(6): 635-41.
5. Anand A, Brockie ES. Cytomorphological features of salivary duct carcinoma ex pleomorphic adenoma: Diagnosis by fine needle aspiration biopsy with histological correlation. *Cytopathol.* 1999; 20(6): 375-8.
6. Ansari MH. Salivary gland tumors in an Iranian population: a retrospective study of 130 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(11): 2187-94.
7. Araújo Filho VJF, Junior D, Sondermann A, Machado MT, Carneiro PA, Rosseti F.A. Validade da punção biópsia por agulha fina nas doenças da glândula parótida. *Revista do Colégio Brasileiro de cirurgiões.* 2001; 28(3): 189-92.

---

\* De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseadas na norma do International Committee of Medical Journal Editor – Grupo Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

8. Ashraf A, Shaikh AS, Kamal F, Sarfraz R, Bukhari MH. Diagnostic reliability of FNAC for salivary gland swellings: a comparative study. 2010; 38(7): 499-504.
9. Auclair PL. Cystadenocarcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editores. World health organization classification of tumours. Pathology & genetic - head and neck tumors. Lyon: IARC Press; 2005. p.232.
10. Auclair PL, Gary LE, Douglas RG, Bruce MW, Cristhine GJ. Salivary gland neoplasms: general considerations. In: Ellis GR, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical Pathology of the salivary glands. Philadelphia: Saunders; 1991. p.135-64.
11. Auclair PL, Gary LE. Mucoepidermoid Carcinoma. In: Ellis GR, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical Pathology of the salivary glands. Philadelphia: Saunders; 1991. p.269-98.
12. Aversa S, Ondolo C, Bollito E, Fadda G, Conticello S. Preoperative cytology in the management of parotid neoplasms. Am J Otolaryngol. 2006; 27(2): 96-100.
13. Ballo MS, Shin HJC, Sneige N. Sources of diagnostic error in the fine needle aspiration diagnoses of Warthin's tumor and clues to a correct diagnosis. Diagn Cytophatol 1997; 17(3): 230-4.
14. Cajulis RS, Gokaslan MD, Yu GH, Frias-Hidvegi D. Fine needle aspiration biopsy of the salivary glands. Acta Cytol. 1997; 41(5): 1412-20.
15. Capellari JO. Salivary Glands. In: Cibas SE, Ducatman MD. Cytology. Diagnostic principles and clinical correlates. Philadelphia: Saunders; 1996. p.243-70.
16. Christensen RK, Bjorndal K, Godballe C, Krogdahl A. Value of fine-needle aspiration of salivary gland lesions. Head Neck. 2010; 32(1): 104-8.
17. Colella G, Cannavale R, Flamminio F, Foschini M. Fine-needle aspiration cytology of salivary glands lesions: a systematic review. J Oral Surg Maxillofac Surg. 2010; 68(9): 2146-53.

18. Costas A, Castro P, Granizo-Martín R, Monje F, Marrón C, Amigo A. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) for lesions of the salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 38(5): 539-42.
19. Daneshbod Y, Daneshbod K, Khademi B. Diagnostic difficulties in the interpretation of fine needle aspirate samples in salivary lesions: diagnostic pitfalls revisited. *Acta Cytol.* 2009; 53(1): 53-70.
20. Das DK, Petkar MA, Al-Mane NM, Sheikh ZA, Mallik MK, Anim JT. Role of fine needle aspiration in the diagnoses of swellings in the salivary gland regions: a study of 712 cases. *Med Princ Pract.* 2004; 13(2): 95-106.
21. Das DK, Anim JT. Pleomorphic adenoma of salivary gland: to what extent does fine needle aspiration cytology reflect histopathological features? *Citopathology.* 2005; 16(2): 65-70.
22. David O, Blaney S, Hearp M. Parotid gland fine-needle aspiration cytology: an approach to differential diagnosis. *Diagn Cytopathol.* 2007; 35(1): 47-56.
23. Ellis GL. Lymphoid lesions of salivary glands: Malignant and benign. *Med Oral Pathol Cir Bucal.* 2007; 12(7): 479-85.
24. Ellis GL, Simpsons RHW. Acinic cell carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editores. *World health organization classification of tumours. Pathology & genetic - head and neck tumors.* Lyon: IARC Press; 2005. p.216-8.
25. El-Naggar AK, Huvos AG. Adenoid Cystic Carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editores. *World health organization classification of tumours. Pathology & genetic - head and neck tumors.* Lyon: IARC Press; 2005. p.221-4.
26. Evans H, Batsakis JG. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of minor salivary glands. A study of 14 cases of a distinctive neoplasm. *Cancer.* 1984; 53(4): 935-42.

27. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to to histological types, site, age, and sex distribution. *J Pathol.* 1985; 146(1): 51-8.
28. Eveson JW, Auclair P, Gnepp DR, El-Naggar AK. Tumours of the salivary glands: introduction. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editores. *World health organization classification of tumours. Pathology & genetic - head and neck tumors.* Lyon: IARC Press; 2005a. p.212.
29. Eveson JW, Kusafuka K, Stenman G, Nagao G. Pleomorphic Adenoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editores. *World health organization classification of tumours. Pathology & genetic - head and neck tumors.* Lyon: IARC Press; 2005b. p.254.
30. Gibbons D, Saboorian MH, Vuitch F, Gokaslan ST, Ashfaq R. Fine needle aspiration findings in patients with polymorphous low-grade carcinoma of the salivary gland. *Cancer.* 1999; 25(87): 31-6.
31. Gnepp DR, Brandwein-Gensler, El-Naggar AK, Nagao T. Carcinoma ex pleomorphic adenoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editores. *World health organization classification of tumours. Pathology & genetic - head and neck tumors.* Lyon: IARC Press; 2005. p.242-3.
32. Gonçalves AJ, Menezes MB, Kavabata NK, Tupinambá Bertelli AA, De Souza e Souza RA, Joelsons D. Punção aspirativa nos tumores das glândulas salivares: especificidade e sensibilidade. *Rev Assoc Med Bras.* 2007; 53(3): 267-71.
33. Goode, El-Naggar. Mucoepidermoid carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editores. *World health organization classification of tumours. Pathology & genetic - head and neck tumors.* Lyon: IARC Press; 2005. p.216-8.
34. Handa U, Dhingra N, Chopra R, Mohan H. Pleomorphic Adenoma: cytological variations and potential diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol.* 2009; 37(1): 11-5.

35. Inohara H, Akahani S, Yamamoto Y, Hattori K, Tomiyama Y, Tomita Y, Aozasa K, *et al.* The role of fine-needle aspiration cytology and magnetic resonance imaging in the management of parotid mass lesions. *Acta Otolaryngol.* 2008; 128(10): 1152-8.
36. Ito F, Jacks J, Vargas PA, Ajudarte LM. Histopathological findings of pleomorphic adenomas of the salivary glands. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14(2): E57-61.
37. Ito F, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population, a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34(5): 533-6.
38. Jan I, Chung P, Weng MH, Huang MS, Lee YT, Cheng TY, Ko JY, Ku SH. Analysis of fine-needle aspiration cytology of the salivary gland. *J Formos Med Assoc.* 2008; 107(5): 364-70.
39. Jarayam G, Verma AK, Sood N, Khurana N. Fine needle aspiration of salivary gland lesions. *J Oral Pathol Med.* 1994; 23(6): 256-61.
40. Jung SM, Hao SP. Warthin's tumor with multiple granulomas: a clinicopathologic study of six cases. *Diagn Cytopat.* 2006; 34(8): 564-67.
41. Kawahara A, Harada H, Akiba J, Yokoyama T, Kage M. Cytological features of cystadenocarcinoma in cyst fluid of the parotid gland: diagnostic pitfalls and literature review. *Diagn Cytopathol.* 2010; 38(5): 377-81.
42. Klijanienko J, El Naggar A. Comparative cytologic and histologic study of fifteen salivary Basal-cell tumors: differential diagnostic considerations. *Diagn Cytopathol.* 1999; 21(1): 30-4.
43. Klijanienko J, Vielh P. Fine needle sampling of salivary gland lesions III. Cytologic and histologic correlation of 75 cases of adenoid cystic carcinoma: review and experience at the Institut Curie with emphasis on cytologic pitfalls. *Diagn Cytopathol.* 1997b; 17(1): 36-41.

44. Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions I. Cytology and histology correlation of 412 cases of pleomorphic adenoma. *Diagn Cytophatol.* 1996; 14(3): 195-200.
45. Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions II. Cytology and histology correlation of 71 cases of Warthin's Tumors (Adenolymphoma). *Diagn Cytopathol.* 1997a; 16(3): 221-5.
46. Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions IV. Review of 50 cases of mucoepidermoid carcinoma with histologic correlation. *Diagn Cytopathol.* 1997c; 17(2): 92-8.
47. Klijanienko J, Vielh P. Salivary carcinomas with papillae: cytology and histology analysis of polymorphous low-grade adenocarcinoma and papillary cystadenocarcinoma. *Diagn Cytopathol.* 1998; 19(4): 244-9.
48. Layfield LJ. Clinical utility, diagnostic accuracy, and technical considerations. In: Layfield LJ. *Cytopathology of the head and neck.* Chicago: American Society of Clinical Pathologists; 1997a. p.38-9.
49. Layfield LJ. Salivary gland. In: Layfield LJ. *Cytopathology of the head and neck.* Chicago: American Society of Clinical Pathologists Chicago; 1997b. p.38-9.
50. Layfield LJ. Fine-Needle aspiration in the diagnosis of head and neck lesions: a review and discussion of problems in differential diagnosis. *Diagn Cythopathol.* 2007; 35(12): 798-805.
51. Layfield LJ, Gopez EV. Fine-needle aspiration cytologic features of polycystic disease of the parotids glands: Case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 2002a; 26(5): 324-8.
52. Layfield LJ, Gopez EV. Cystic lesions of the salivary glands: cytologic features in fine needle aspiration biopsies. *Diagn Cytopathol.* 2002b; 27(4): 197-204.
53. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Human Pathol.* 2001; 32(6): 596-604.

54. Lewis JE, Olsen KD. Squamous cell carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editores. World health organization classification of tumours. Pathology & genetic - head and neck tumors. Lyon: IARC Press; 2005. p.245.
55. Luna MA. Salivary Mucoepidermoid Carcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2006; 13(6): 293-307.
56. Luna MA, Wenig BM. Polymorphous low-grade adenocarcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editores. World health organization classification of tumours. Pathology & genetic - head and neck tumors. Lyon: IARC Press; 2005. p.223-4.
57. Martin HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg.* 1930; 92: 169-81.
58. Martins MT, Altemani A, Freitas L, Araújo VC. Maspin expression in carcinoma ex pleomorphic adenoma. *J Clin Pathol.* 2005; 58(12): 1311-4.
59. Moatamed NA, Naini BV, Fathizadeh P, Estrella J, Apple SK. A correlation study of diagnostic fine-needle aspiration with histologic diagnosis in cystic neck lesions. *Diagn Cytopathol.* 2009; 37(10): 720-6.
60. Nagel H, Hotze HJ, Laskawi R, Chilla R, Droese M. Cytologic diagnosis of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Diagn Cytopathol.* 1999; 6(20): 358-66.
61. O'Dwyer P, Farrar WB, James AG, Finkelmeier W, McCabe DP. Needle aspiration biopsy of major salivary gland tumors. Its value. *Cancer.* 1986; 57(3): 554-7.
62. Oliveira FA, Duarte EC, Taveira CT, Máximo AA, de Aquino EC, Alencar R de C, Vencio EF. Salivary gland tumor: a review of 599 cases in a brazilian population. *Head Neck Pathol.* 2009; 3(4): 271-5.
63. Orrell SR, Sterrett GF, Walters MN. Manual and atlas of fine needle aspiration cytology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992. p.36-61.

64. Otoh EC, Johnson NW, Olasoji H, Danfillo IS, Adeleke OA. Salivary gland neoplasms in Maiduguri, north-eastern Nigeria. *Oral Dis.* 2005; 11(6): 386-91.
65. Palombini L. Challenges in the interpretation of FNAs from the salivary glands. *Diagnosthin Cytophatology.* 2006; 17(6): 417-21.
66. Postema RJ, van Velthuysen ML, van den Brekel MW, Balm AJ, Peterse JL. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions in the netherlands cancer institute. *Head Neck.* 2004; 26(5): 418-24.
67. Pusztaszery M, Braunschweig R, Mihaescu A. Pleomorphic adenoma with predominant plasmocytoidmoeplithelial cells: a diagnostic pitfall in aspiration cytology. Case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 2009; 37(1): 56-60.
68. Rajwanshi A, Gupta K, Gupta N, Shukla R, Srinivasan R, Nijhawan R, Vashista R. Fine needle aspiration cytology of salivary glands: Diagnostic pitfalls-revisited. *Diagn Cytopathol.* 2006; 34(8): 580-4.
69. Rosa M. Fine-Needle Aspiration Biopsy: A Historical Overview. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36(11): 773-5.
70. Sáenz-Santamaría J, Catalina-Fernandez I. Polymorphous low grade adenocarcinoma of the salivary gland. Diagnoses by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 2004; 48(1): 52-6.
71. Saunders S, Igbokwe U, Harmse D. Warthin tumor of the buccal mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46(4): 332-3.
72. Seifert GMD, Sobin LH. The world health organization's histological classification of salivary gland tumors. A commentary on the second edition. *Cancer.* 1992; 70(2): 379-85.

73. Simpson RHW, Eveson JW. Warthin Tumor. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editores. World health organization classification of tumours. Pathology & genetic: head and neck tumors. Lyon: ARC Press; 2005. p.263.
74. Speigth PM, Barret AW. Salivary gland tumors. Oral Dis. 2002; 8(5): 229-40.
75. Speigth PM, Barret AW. Diagnostic difficulties in lesions of the minor salivary glands. Diagn Histopathol. 2009; 15(1): 311-7.
76. Stewart CJR, MacKenzie K, McGarry GW, Mowat A. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland. A review of 341 cases. Diagn Cytopathol. 2000; 22(3): 139-46.
77. Stramandinoli RT, Sassi LM, Pedruzzi PA, Ramos GH, Oliveira BV, Ogata DC, Ioschii SO. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010; 15(1): e32-7.
78. Tahoun N, Ezzat N. Diagnostic accuracy and pitfalls of preoperative fine needle aspiration cytology in salivary gland lesions. J Egypt Natl Canc Inst. 2008; 20(4): 358-68.
79. Tomich CE. Adenoid Cystic Carcinoma. In: Ellis GR, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical Pathology of the salivary glands. Philadelphia: Saunders; 1991. p.333-49.
80. Uma H, Dhingra N, Chopra R, Mohan H. Pleomorphic Adenoma: cytological variations and potential diagnostic pitfalls. Diagn Cytopathol. 2009; 37: 11-5.
81. Vargas PA, Gerhard R, Vergilius JF, Araújo Filho VJF, Vieira de Castro I. Salivary gland tumors in a brazilian population: a retrospective study of 124 cases. Rev Hosp Clín Fac Med Sao Paulo. 2002; 57(6): 271-6.
82. Vargas PA. Biopsia por aspiración aguja delgada en lesiones de la región oral y máxilofacial. In: Mosqueda TA, editor. Tópicos selectos de oncología bucal; México: Planeación y desarrollo editorial; 2008. p.217-47.

83. Viguier JM, Vicandi B, Jiménez-Hefernnan, López-Ferrer P, Limeres MA. Fine needle aspiration cytology of plemorphic adenoma. An analysis of 212 cases. *Acta Cytol.* 1997; 41(3): 786-94.
84. Viguier JM, Jiménez-Hefernnan JA, Vicandi B, López-Ferrer P, Navarro M. Cytologic diagnostic accuracy in plemorphic adenoma of the salivary glands during 2 periods. A comparative analysis. *Acta Cytol.* 2007; 51(1): 16-20.
85. Viguier JM, Vicandi B, Jiménez-Heffernan JA, López-Ferrer P, González-Peramato, Castillo C. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis and management of Warthin's tumour of the salivary glands. *Cytopathology.* 2010; 21(3): 164-9.
86. Webb AJ. Early microscopy: history of fine needle aspiration (FNA) with particular reference to goitres. *Cytopathol.* 2001; 12(1): 1-6.
87. Wenig BM, Gnepp DR. Polymorphous low-grade adenoarcinoma of minor salivary glands. In: Ellis GR, Auclair PL, Gnepp DR. *Surgical Pathology of the salivary glands.* Philadelphia: Saunders; 1991. p.390-411.
88. Yang GC, Waisman J. Distinguishing adenoid cystic carcinoma from cylindromatous adenomas in salivary fine-needle aspirates: the cytologic clues and their ultrastructural basis. *Diagn Cytopathol.* 2006; 34(4): 284-8.
89. Young JA. *Fine needle aspiration cytopathology.* Oxford: Blackwell; 1993. p.48-67.
90. Zbären P, Schär C, Hotz MA, Loosli H. Value of fine-needle aspiration cytology of parotid gland masses. *Laryngoscope.* 2001; 111(11): 1989-92.
91. Zhang S, Bao R, Bagby J, Abreo F. Fine needle aspiration of salivary glands: 5-year experience from a single academic center. *Acta Cytol.* 2009; 53(4): 375-82.



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**



**CERTIFICADO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "**Estudo retrospectivo e correlação citohistopatológica de lesões de glândulas salivares diagnosticadas por punção aspirativa por agulha fina (PAAF)**", protocolo nº 153/2009, dos pesquisadores Katya Pulido Diaz, Ana Carolina Prado Ribeiro, Leandro Aurélio Liporoni Martins, Pablo Agustin Vargas, Regina Barros Domingues e Renê Gerhard, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 09/12/2009.

The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project "**Correlation between cytological and histopathological findings in salivary gland lesions diagnosed by fine needle aspiration. A retrospective study**", register number 153/2009, of Katya Pulido Diaz, Ana Carolina Prado Ribeiro, Leandro Aurélio Liporoni Martins, Pablo Agustin Vargas, Regina Barros Domingues and Renê Gerhard, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at 12/09/2009.

**Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas**  
Secretário  
CEP/FOP/UNICAMP

**Prof. Dr. Jacks Jorge Junior**  
Coordenador  
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.  
Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.

## ANEXO 2



### APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12/05/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0223/10**, intitulado: "**ESTUDO RETROSPECTIVO E CORRELAÇÃO CITOISTOPATOLÓGICA DE LESÕES DE GLÂNDULAS SALIVARES DIAGNOSTICADAS POR PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF)**." apresentado pelo Departamento de **PATOLOGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. Regina Barros Domingues**

Pesquisador (a) Executante: **Katya Pulido Dias**

Orientador (a): **Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas**

CAPPesq, 13 de Maio de 2010

**Prof. Dr. Eduardo Massad**  
**Presidente da Comissão de**  
**Ética para Análise de**  
**Projetos de Pesquisa**