

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Programa de Residência Médica Anos Opcionais - Citopatologia

RENATO TORRES MEDINA

O método R.O.S.E. (*Rapid On-Site Evaluation*) nas punções aspirativas por agulha fina na investigação de nódulos pulmonares: revisão da literatura e experiência de sua aplicação no Instituto Nacional do Câncer.

Rio de Janeiro

2018

RENATO TORRES MEDINA

O método R.O.S.E. (*Rapid On-Site Evaluation*) nas punções aspirativas por agulha fina na investigação de nódulos pulmonares: revisão da literatura e experiência de sua aplicação no Instituto Nacional do Câncer.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica Anos Opcionais – Citopatologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marilene Filgueira do Nascimento

Rio de Janeiro

2018

RENATO TORRES MEDINA

O método R.O.S.E. (*Rapid On-Site Evaluation*) nas punções aspirativas por agulha fina na investigação de nódulos pulmonares: revisão da literatura e experiência de sua aplicação no Instituto Nacional do Câncer.

Avaliado e Aprovado por:

Professora. Dr^a. Marilene Filgueira do Nascimento

Ass. _____

Dr^a. Luciana Carvalho Costa

Ass. _____

Professora Dr^a. Ana Lúcia Amaral Eisenberg

Ass. _____

Rio de Janeiro, 21 / 08 / 2018.

Rio de Janeiro

2018

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar minha profunda gratidão aos profissionais que me acolheram e me orientaram ao longo do período da Residência Médica em Citopatologia, onde destaco:

a) Dr^a. Marilene Nascimento, pela incansável vontade e doação que me guiou em direção à luz da sabedoria, me ajudando a superar as adversidades e engrandecendo minha capacidade diagnóstica, me fazendo amar e admirar cada vez mais a Citopatologia;

b) Dr^a. Norma Império, fonte de inspiração para todo residente do Dipat, agradeço pela incrível convivência e por ter compartilhado seu imenso saber e sua experiência. Sua força de vontade, determinação e incansável vontade de trabalhar e produzir me inspiram e me enchem de orgulho ao dizer a todos que tive o prazer de ter estado sob sua orientação.

c) Dr^a. Midori Piragibe, com seus laudos impecáveis e conhecimento notoriamente vasto, me ensinou que melhorar e aprimorar é o que nos move. Também aprendi que as dificuldades são como montanhas; elas só se aplainam quando avançamos sobre elas! Obrigado por sua preocupação em me fazer evoluir.

d) Dr. Heitor Paiva, agradeço aos momentos que, apesar de corridos, cada vez que sentamos para checar lâminas, esbanjava conhecimento admirável e mostrava-se sempre com muito boa vontade para ensinar.

e) Dr^a. Ana Lúcia Eisenberg, por ter me acolhido tão bem como seu residente e pelos ensinamentos ao longo de nossas várias aulas de conteúdo tão rico!

RESUMO

MEDINA, Renato T. **O método R.O.S.E. (*Rapid On-Site Evaluation*) nas punções aspirativas por agulha fina na investigação de nódulos pulmonares: revisão da literatura e experiência de sua aplicação no Instituto Nacional do Câncer.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

O câncer pulmonar é o mais comum de todos os tumores malignos, com aumento de 2% ao ano na sua incidência mundial. No Brasil, foi responsável por 22.424 mortes em 2011. A Citopatologia é importante na investigação de uma massa pulmonar. Entretanto, o material colhido pode estar insatisfatório ou escasso para estudos adicionais após processamento. Assim, o método ROSE foi concebido para evitar atrasos no processo diagnóstico, maximizando o aproveitamento. O objetivo deste trabalho, então, é revisar a literatura que aborda este método aplicado ao diagnóstico dos nódulos pulmonares comparando com dados registrados das punções assistidas por Citopatologistas (CP) no setor de Radiologia-Intervencionista (RI) em conjunto com a Divisão de Patologia do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no período de 2002 a 2017. O CP auxilia o RI e o Médico Assistente sobre a adequabilidade do material, na classificação deste como benigno ou maligno e também, por vezes, fornece um diagnóstico preliminar que ajuda a orientar o melhor tratamento. No mundo este método é fartamente documentado apresentando excelentes resultados. No INCA, a rotina para aplicação do método ROSE foi introduzida no ano de 2002. A integração entre RI e CP é ponto fundamental para que o método tenha sucesso. Desde o início até o primeiro semestre do ano de 2017, o INCA realizou 6122 punções aspirativas por agulha fina. A média de idade dos pacientes foi de 60 anos, sendo 55% do sexo masculino. Destes casos, 70,8% foram punções de nódulos pulmonares. Avaliar esse dado *in loco* impede que a morbidade se eleve e o paciente sofre menos. Além disso, otimiza o gasto de recursos financeiros, facilitando e ampliando a capacidade de atendimento, amparando melhor a população.

Palavras-chave: NEOPLASIAS PULMONARES; CITOPATOLOGIA; ROSE; CITOLOGIA IMEDIATA; RAPID ON-SITE EVALUATION.

ABSTRACT

MEDINA, Renato T. **O método R.O.S.E. (*Rapid On-Site Evaluation*) nas punções aspirativas por agulha fina na investigação de nódulos pulmonares: revisão da literatura e experiência de sua aplicação no Instituto Nacional do Câncer.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

Lung cancer is the most common of all malignancies, with an increase of 2% per year in its worldwide incidence. In Brazil, it was responsible for 22,424 deaths in 2011. Cytopathology is important in the investigation of a lung mass. However, the harvested material may be unsatisfactory or scarce for further studies after processing. Thus, the ROSE method was designed to avoid delays in the diagnostic process, maximizing its utilization. The objective of this work is to review the literature that addresses this method applied to the diagnosis of pulmonary nodules, comparing with data registered by Cytopathologists (CP) in the Interventional Radiologist (IR) sector in conjunction with the Division of Pathology of the Instituto Nacional do Câncer (INCA) in the period from 2002 to 2017. The CP assists the IR and the Physician Assistant on the suitability of the material, in the classification of this as benign or malignant and also sometimes provides a preliminary diagnosis that helps guide the best treatment. In the world this method is well documented presenting excellent results. In INCA, the routine for the application of the ROSE method was introduced in the year of 2002. The integration between IR and CP is a fundamental point for the method to be successful. From the beginning to the first half of 2017, INCA performed 6122 fine needle aspiration (FNA) procedures. The mean age of the patients was 60 years, being 55% male. Of these cases, 70.8% were pulmonary nodules FNA. Evaluating this data *in loco* prevents morbidity from rising and less suffering to the patient. In addition, it optimizes the spending of financial resources, facilitating and increasing the service capacity of giving support to the population.

Keywords: LUNG NEOPLASMS; CYTOPATHOLGY; ROSE; IMMEDIATE CYTOPATHOLOGY; RAPID ON-SITE EVALUATION.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Rotina de Papanicolaou Simplificada	14
Figura 2. Evolução da complexidade diagnóstica em Citopatologia	16
Figura 3. Carcinoma de células escamosas e espiral de Herxheimer	19
Figura 4. Adenocarcinoma / Adenocarcinoma tipo papilar / Adenocarcinoma moderadamente diferenciado e adenocarcinoma tipo mucinoso	21
Figura 5. Carcinoma de pequenas células	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição do número de casos de PAAF, segundo sexo, idade média e topografia.

27

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 O MÉTODO ROSE	13
2.2 TÉCNICA DE PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA	16
2.3 CITOPATOLOGIA PULMONAR.....	17
2.3.1 Carcinoma de células escamosas.....	18
2.3.2 Adenocarcinoma.....	20
2.3.3 Carcinoma de pequenas células	21
3 RESULTADOS / DISCUSSÃO	24
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é o mais comum de todos os tumores malignos, apresentando aumento de 2% por ano na sua incidência mundial. A última estimativa mundial realizada apontou incidência de 1,82 milhão de casos novos de câncer de pulmão para o ano de 2012, sendo 1,24 milhão em homens e 583 mil em mulheres (INCA, 2018) (LODA e col., 2017).

Este tipo de câncer, no Brasil, foi responsável por 22.424 mortes em 2011. Altamente letal, a sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13 e 21% em países desenvolvidos e entre 7 e 10% nos países em desenvolvimento. No fim do século XX, o câncer de pulmão se tornou uma das principais causas de morte evitáveis (INCA, 2018).

No Brasil, a estimativa de novos casos de câncer para o biênio 2018-2019 está em 600 mil novos casos. Na esfera do câncer pulmonar, prevê-se que 8,7% dos homens e 6,2% das mulheres serão acometidos pela doença. Dessa forma, podemos calcular que o risco estimado seja de 18,16 casos novos a cada 100 mil homens e 11,81 novos casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2018).

O tabagismo continua sendo a principal causa de câncer de pulmão no mundo. Nos Estados Unidos, 80% das mortes por câncer de pulmão ainda são causadas por uso de tabaco. Entretanto, a taxa de mortalidade declinou 43% nos homens desde 1990 e nas mulheres, desde 2002, em torno de 17% devido à diminuição do seu uso, aumentando o ritmo de declínio nos anos mais recentes; de 2010 a 2014 houve redução de 3,5% por ano para os homens e de 2% por ano nas mulheres (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017). Globalmente, a doença continua a ser mais comum em homens (LODA e col., 2017).

Existem, obviamente, outros fatores de risco para o câncer pulmonar, como a exposição ocupacional, os níveis de radônio emitidos do solo dentre outros. Porém, há de se considerar que existem pessoas que nunca fumaram e apresentam a doença. Atualmente, se classificam desta maneira pessoas que nunca fumaram ou que fumaram menos de 100 cigarros ao longo de toda a vida. De acordo com Cruz e col. (2011), a maioria dos estudos que rastreiam a tendência das taxas de câncer de pulmão geralmente incluem fumantes e nunca fumantes, e poucos estudos analisam

de maneira independente as tendências ao longo do tempo para os nunca fumantes, devido à limitação da coleta longitudinal e também da confiabilidade de informações de tabagismo em registros populacionais. No entanto, as estatísticas globais estimam que 15% dos cânceres de pulmão em homens e até 53% em mulheres não são atribuíveis ao tabagismo, sendo que nunca fumantes representam 25% de todos os casos de câncer de pulmão em todo o mundo (PARKIN e col., 2005). Se o câncer pulmonar em nunca fumantes fosse considerado separadamente, se classificaria como a sétima causa mais comum de morte por câncer em todo o mundo, antes mesmo do câncer cervical, pancreático e prostático (RUDIN e col., 2009). Nos países do Sul da Ásia, até 80% das mulheres com este tipo de câncer nunca fumou (SUN e col., 2007). Nos Estados Unidos, Wakelee e col. (2007) estimaram que 19% dos cânceres de pulmão em mulheres e 9% em homens ocorrem em nunca fumantes.

A Patologia tem papel fundamental na classificação histológica dos tumores e no contexto da biologia molecular. Um dos grandes avanços da última década em relação ao diagnóstico e tratamento do câncer pulmonar é o do tratamento personalizado, onde as decisões terapêuticas passaram a se basear no tipo histológico específico e nas características genéticas do tumor. Hoje em dia, testes moleculares de EGFR e ALK são recomendados em situações de adenocarcinoma ou na suspeita de sua existência (CHANDRA e col., 2014) (TRAVIS e col., 2015).

A Citopatologia tem sua importância reafirmada cada vez mais na investigação de uma massa pulmonar. Punções e/ou biópsias aspirativas por agulha fina transtorácicas têm sido os melhores métodos para investigação de pequenas lesões periféricas. Pacientes com lesões endobrônquicas, atelectasia ou consolidação lobar geralmente têm na broncoscopia, guiada ou não por ultrassonografia, o procedimento inicial de diagnóstico (DEMAY, 2012).

Entretanto, não raro, o material citológico colhido se mostra insatisfatório ou escasso para estudos adicionais após ter sido processado e chegado à mesa do médico citopatologista. Há de se considerar que por melhor e mais eficiente que seja o serviço prestado, há um tempo mínimo para processamento do material. Além disso, há custos de insumos e mão de obra. Portanto, foi concebido um método que permitisse evitar atrasos e percalços no processo diagnóstico visando maximizar o aproveitamento do procedimento realizado, afastando a necessidade de novas

abordagens de forma que aumente a morbidade do paciente. Este método é conhecido como *Rapid On-Site Evaluation* (Avaliação Rápida no Local) ou simplesmente “ROSE”.

Este método consiste em realizar um procedimento diagnóstico e de coleta de material pelo Médico Radiologista Intervencionista com a presença de um Médico Citopatologista na sala. Este profissional, durante o procedimento, deve ser capaz de fornecer três informações essenciais: se o material é representativo da lesão, ou seja, se a lesão foi alcançada; se existe quantidade suficiente de lesão para assegurar um diagnóstico após o processamento do material e também se essa quantidade é satisfatória para estudos adicionais que se façam necessários.

Diversos autores como Johnsrude e col. (1985), Miller e col. (1986), Silverman e col. (1989), Ducatman e col. (1989), Austin e col. (1993), Ward e col. (1994), Stewart e col. (1996), Padhani e col. (1997) e Diacon e col. (2005), ao longo da história, estudaram os efeitos de se ter um Médico Citopatologista durante o procedimento intervencionista em diferentes topografias, aplicando o método ROSE.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura que aborda o método ROSE direcionado ao diagnóstico de câncer pulmonar e demonstrar os dados registrados das punções assistidas por Citopatologistas realizadas no setor de Radiologia e conjunto com a Divisão de Patologia do Instituto Nacional do Câncer compreendendo o período de 2002 a 2017.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. O MÉTODO ROSE.

A avaliação rápida no local (ROSE – *Rapid On-Site Evaluation*) do material citológico é altamente vantajosa para qualquer método de diagnóstico de rotina usando aspiração por agulha fina (PAAF). É particularmente importante na avaliação de lesões ou massas de órgãos profundos. Procedimentos minimamente invasivos, como PAAF guiada por tomografia computadorizada (TC) e aspiração por agulha transbrônquica guiada por ultrassonografia endobrônquica (EBUS - TBNA) são atualmente os testes diagnósticos iniciais preferidos para muitas situações (por exemplo, a linfadenopatia profunda) e reduziram o número de biópsias cirúrgicas, em grande parte substituindo procedimentos cirúrgicos de topografias de difícil acesso como o mediastino (SANTOS e col., 2012).

Publicações sobre ROSE se concentraram em suas taxas de acurácia e adequabilidade. No entanto, existe atualmente uma demanda crescente para maximizar o material para análise molecular e, portanto, a confirmação da representatividade / adequabilidade não é mais o único, ou mesmo o principal objetivo do ROSE. A escalada dos custos de saúde, orçamentos limitados e políticas de contenção de custos, juntamente com requisitos para serviços de alta qualidade, procedimentos padronizados para novos testes e a introdução de um número crescente de marcadores moleculares transformaram esta prática (SANTOS e col., 2012).

O ROSE é bem descrito para amostras de PAAF em muitas circunstâncias clínicas e em muitas topografias, incluindo pulmão por via transbrônquica (DAVENPORT, 1990) (SHANNON e col., 1996) ou percutânea (FASSINA e col., 2011), tireoide (WITT e col., 2013), pâncreas (COLLINS e col., 2013), linfonodos sentinela em câncer de mama (VAN RIJK e col., 2006) e melanoma (VAN RIJK e col., 2006), só para citar algumas. Pode ser usado em populações adultas e pediátricas.

A metodologia do ROSE varia, especialmente no tipo de técnica utilizada. Para exemplificar, quando o ROSE é usado na avaliação de uma PAAF guiada por ultrassonografia endobrônquica (EBUS), menos intervenções para obtenção de

material adequado são necessárias (COLLINS e col., 2013). O mesmo vale, por exemplo, no caso da PAAF com ultrassom endoscópico (EUS) para avaliar lesões do pâncreas (COLLINS e col., 2013).

Uma meta-análise recente de estudos que verificam o impacto do ROSE na adequabilidade de materiais coletados encontrou uma melhoria geral de 12% quando este é usado, porém a magnitude da mudança varia em relação à taxa de adequabilidade inicial sem o ROSE (SCHMIDT, WALKERS e col., 2013) (SCHMIDT, WITT e col., 2013). Estudos em locais que a princípio já obtinham altas taxas de adequabilidade antes que o ROSE fosse implementado, apresentaram uma melhora menos impactante após a sua implementação, sugerindo que o benefício deste é dependente do operador. Ou seja, o valor agregado de ROSE é inversamente proporcional à habilidade do radiologista que realiza o procedimento.

O ROSE é um método que produz esfregaços no momento do procedimento que são corados por uma rotina de Papanicolaou simplificada, onde o Citopatologista pode auxiliar o Radiologista Intervencionista e o Médico Assistente no que diz respeito à satisfatoriedade do material obtido, na classificação da amostra como benigna ou maligna e também, por vezes, fornecer um diagnóstico preliminar que ajude a orientar o melhor tratamento o mais rapidamente possível, principalmente em pacientes que necessitam de demasiada urgência para iniciar seu tratamento.

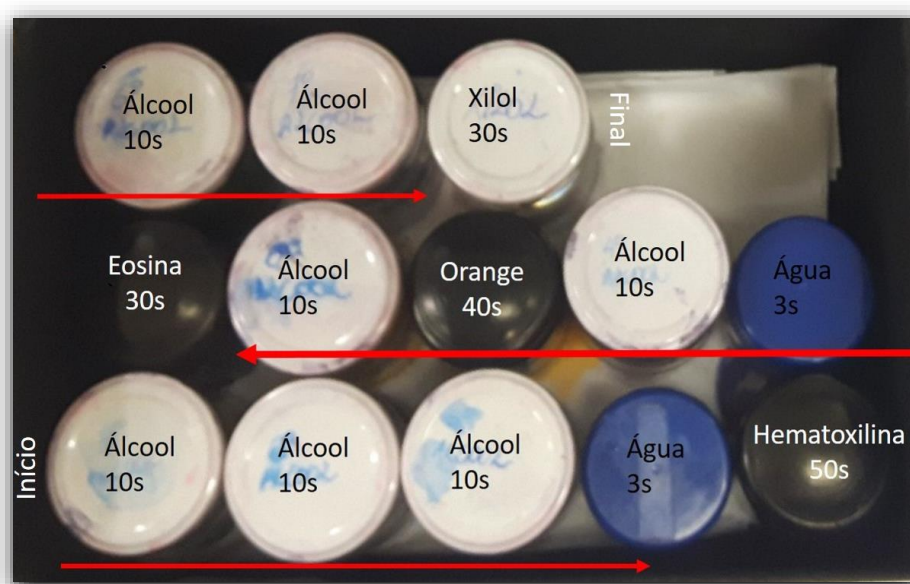


Figura 01 – Rotina de Papanicolaou Simplificada. Em cada recipiente está o tipo de solução e a quantidade de tempo que a lâmina deve permanecer na respectiva etapa. As setas indicam o sentido que deve ser percorrido.

Além das vantagens já citadas, é preciso destacar que este método é capaz também de evitar que os pacientes repitam o exame em caso de a amostra mostrar-se insatisfatória após o processamento do material. Poder avaliar esse dado *in loco* impede que a morbidade se eleve e o paciente sofre menos durante o processo diagnóstico.

Pode-se também otimizar o gasto de recursos financeiros da instituição ao evitar novas abordagens desnecessárias onde há consumo de material, uso de equipamentos e instalações, bem como alocação de recursos humanos. Ademais, facilita e amplia a capacidade de atendimento do serviço e organização da agenda para gerar mais atendimentos, principalmente em épocas em que há maior demanda.

As novas tecnologias impactam diretamente o algoritmo diagnóstico da Citopatologia. Sekhon e col. (2013) relembram que a distinção entre carcinoma pulmonar de pequenas células ou carcinoma pulmonar não-pequenas células era tradicionalmente suficiente para orientar o manejo terapêutico. No entanto, como citado anteriormente, novos padrões diagnósticos mais específicos visam personalizar o tratamento oferecido ao paciente. Imuno-histoquímica não somente permite, por vezes, determinar o subtipo específico do tumor, mas também frequentemente distingue lesões primárias de metastáticas. Além de determinar o subtipo específico pode-se buscar mutações genéticas específicas com o auxílio de técnicas adicionais.

O gráfico a seguir, adaptado de Sekhon e col. (2013), reforça este ponto de vista, demonstrando o aumento da complexidade do diagnóstico citopatológico ao longo do tempo. É um resumo que confirma que, conforme caminhamos para o futuro, a demanda em prover um diagnóstico específico progrediu e os marcadores moleculares estão se tornando cada vez mais relevantes ao processo.

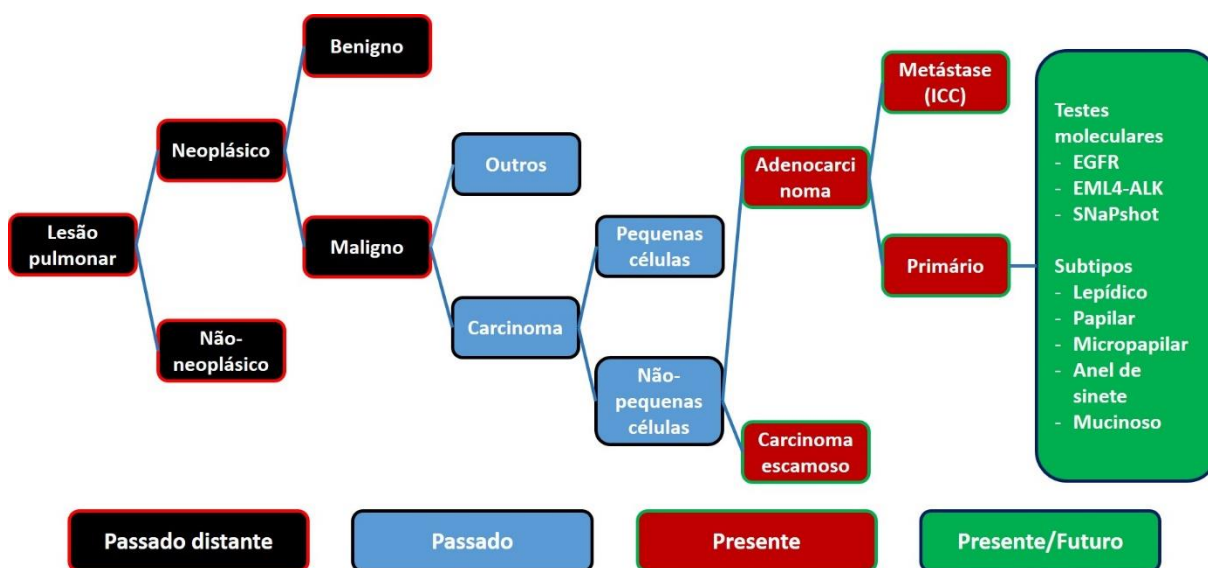


Figura 02 – Evolução da complexidade diagnóstica em Citopatologia (adaptado de Sekhon e col., (2013)).

2.2. TÉCNICA DE PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA.

A citologia desempenha um papel importante na avaliação inicial e no diagnóstico de pacientes com câncer de pulmão. Várias técnicas de amostragem estão disponíveis atualmente, como a citologia exfoliativa, abrasiva e por aspiração por agulha fina guiada por ultrassonografia ou tomografia computadorizada percutânea / transtorácica (IDOWU e col., 2010).

A técnica da punção aspirativa por agulha fina tem a indicação usual de obter um diagnóstico clínico presuntivo de malignidade primária ou metastática, mas não somente isso. Pode ser usado também para diferenciar lesões benignas e malignas (DEMAY, 2012).

A punção transtorácica é o melhor método de investigação inicial para lesões pequenas e periféricas. Os pacientes com lesões endobrônquicas, atelectasia ou consolidação lobar geralmente têm na broncoscopia o método inicial de diagnóstico (DEMAY, 2012).

A punção por agulha fina é contraindicada para pacientes irresponsivos e/ou que não possam colaborar de alguma forma com o processo de diagnóstico ou ainda

que tenha algum sintoma como tosse incontrolável, distúrbios de coagulação ou função pulmonar pobre só para ilustrar alguns. Complicações podem ocorrer como hemoptise e pneumotórax, sendo esta a mais comum relatada (DEMAY, 2012).

2.3. CITOPATOLOGIA PULMONAR

Uma variedade de tumores benignos e malignos pode surgir no pulmão, mas a grande maioria (90 a 95%) é de carcinomas, cerca de 5% de carcinoides brônquicos e 2 a 5% são neoplasias mesenquimais ou outros tipos de neoplasias (KUMAR e col., 2005). A patologia pulmonar é bastante extensa e este trabalho se limita apenas à análise das neoplasias malignas na avaliação com o protocolo ROSE.

Aproximadamente 90% das neoplasias pulmonares podem ser divididas em quatro tipos histológicos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma (incluindo o carcinoma bronquioloalveolar), carcinoma de pequenas células e, por fim, o carcinoma de grandes células (DEMAY, 2012).

Há de se ter em mente que é possível existirem áreas numa mesma lesão com diferenciações histológicas, como por exemplo, um carcinoma de células escamosas com áreas de adenocarcinoma. No caso de amostras pequenas como as biópsias de aspiração por agulha fina que podem não representar a lesão como um todo, esse viés expôs a necessidade de haver prudência em classificar uma lesão (DEMAY, 2012). É necessário destacar que foi publicado em 2015 uma nova classificação de tumores envolvendo pulmões, pleura, timo e coração.

Segundo Travis e col. (2015), dentre as várias alterações realizadas nesta edição da nova classificação em relação a de 2004, podemos citar o destaque para o maior uso da imuno-histoquímica para melhor classificação dos tumores, maior ênfase nos estudos genéticos de testes moleculares para personalização do tratamento para pacientes com doença avançada e novos critérios para diagnóstico de câncer pulmonar em pequenas biópsias e citologia.

Tratando especificamente do caso das amostras pequenas de biópsias e de citologia, Travis e col. (2015) demonstram que as edições passadas da classificação

de tumores mencionada anteriormente somente consideravam a classificação nos casos em que se obtinha a peça cirúrgica. Atualmente, devido ao fato de que um terço dos casos de câncer avançado dependerão de o diagnóstico ser feito em amostras pequenas e na citologia, a classificação inicial entre carcinoma não-pequenas células e de pequenas células deve ser evitada ao máximo, tentando se aproximar sempre do subtipo. Em outras palavras, os tumores com padrão histológico/citológico claros devem ter seus subtipos determinados, mesmo sem ter necessidade de realizar imuno-histoquímica, quando estivermos lidando com hipótese de doença primária.

A seguir, uma breve revisão dos três tipos mais comuns de carcinoma pulmonar. O carcinoma de grandes células não será discutido, posto que ele é um misto de tumores que são difíceis de serem classificados. Esta categoria abrange os seguintes tipos de neoplasias: o carcinoma de grandes células indiferenciado, o carcinoma linfoepitelioma-*like*, o carcinoma basaloide e o carcinoma neuroendócrino de grandes células.

2.3.1 Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas tem forte ligação com o tabagismo. Geralmente surge uma massa localizada centralmente, mas pode ocorrer nas áreas periféricas. Podem ser bem diferenciados (quando são ceratinizantes) ou moderadamente ou pouco diferenciados (não-ceratinizantes). Entre 10 a 15% deles são ceratinizantes (DEMAY, 2012).

As duas características principais deste tipo de neoplasia são o pleomorfismo acentuado e a ceratinização bem evidente. O pleomorfismo engloba formatos celulares bizarros, como o clássico formato em girino. A ceratinização é observada no citoplasma celular deixando-o denso e alaranjado na coloração de Papanicolaou. Ele pode formar anéis de ceratinização ao redor dos núcleos ou espirais de Herxheimer em projeções citoplasmáticas. Além disso, o citoplasma pode ficar com aspecto envidraçado, encerado, granular ou laminado (DEMAY, 2012).

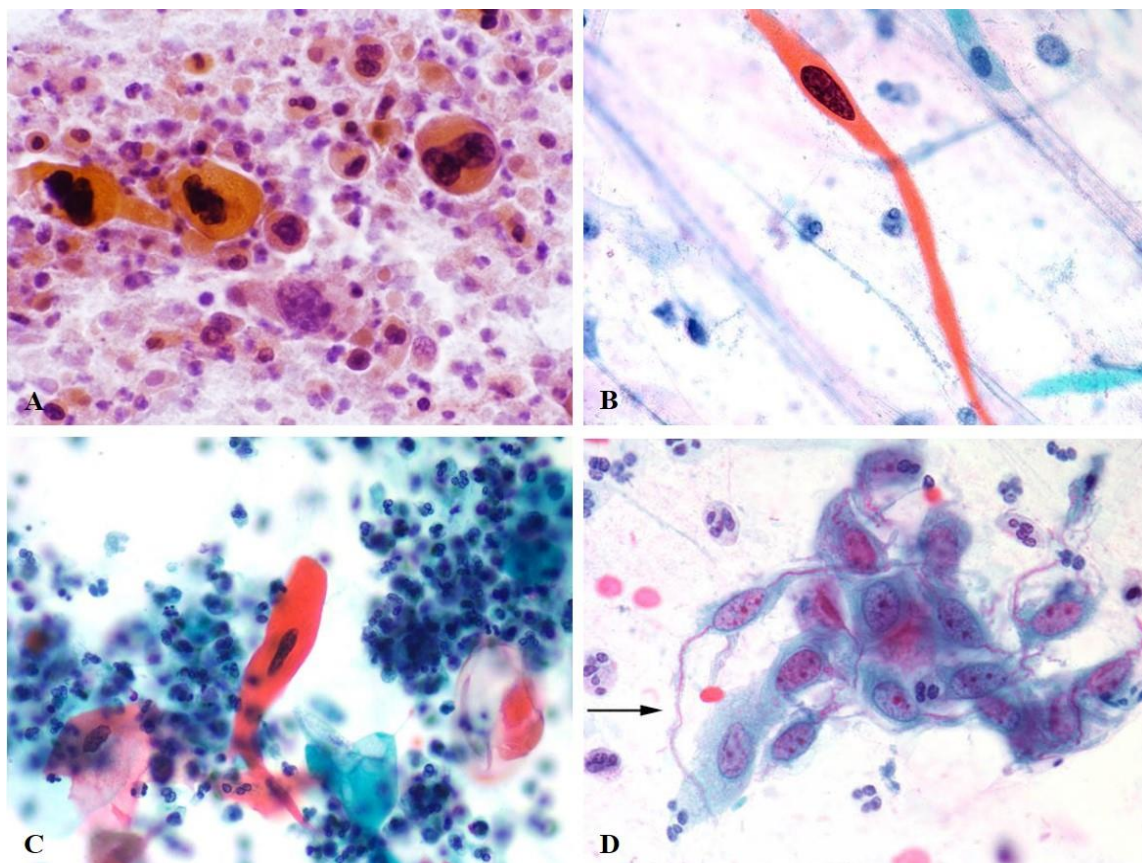


Figura 03 – (A)¹, (B)² e (C)³ Carcinoma de células escamosas. (D)⁴ Espiral de Herxheimer.

Na coloração de Romanowsky, as células ceratinizadas ficam com citoplasma azulado. O núcleo fica irregular e com aspecto angular. A cromatina é picnótica e bem hipercromática. Nucléolos podem estar presentes, porém geralmente são obscurecidos pela cromatina densa (DEMAY, 2012).

¹ Fonte: *Squamous cell carcinoma*. Disponível em http://pathology.jhu.edu/cytopath_tut/Considerations/ShowImage.cfm?ModuleID=6&CaseInfoID=8&ImageID=120&ConsiderID=29. Acesso em 27 Jun 2018.

² Fonte: *Squamous cell carcinoma*. Disponível em <https://www.eurocytology.eu/en/course/843>. Acesso em 27 Jun 2018.

³ Fonte: *Squamous cell carcinoma of the thyroid*. Disponível em <http://www.papsociety.org/atlas/displayimage.php?album=48&pos=1>. Acesso em 27 Jun 2018.

⁴ Fonte: *General cytopathology*. Disponível em <http://pathology.jhu.edu/cytopath/masterclass/general/1gen7.htm>. Acesso em 27 Jun 2018.

2.3.2. Adenocarcinoma

Esta neoplasia tem, em sua maioria, relação com tabagistas, porém é também o tipo mais comum em pacientes não-tabagistas. A poluição do ar pode ser um importante fator de risco neste caso (DEMAY, 2012).

Eles geralmente crescem periféricamente principalmente em países em desenvolvimento onde se usam cigarros sem filtro. Esses tumores periféricos são originados de pneumócitos tipo 2 da parede alveolar e das células de Clara dos bronquíolos pequenos. Os tumores mais centrais consistem de células colunares e mucinosas que surgem do epitélio respiratório ou das glândulas brônquicas dos brônquios maiores (ALI e col., 2012).

São classificados de acordo com seu padrão histológico dominante: lepidico, acinar, papilar, sólido e micropapilar. Eles ainda podem ser classificados como dois tipos básicos: o adenocarcinoma broncogênico (tipo usual) e o bronquioloalveolar. Na prática, a morfologia de ambos pode se sobrepor sendo difícil estabelecer sua origem (DEMAY, 2012).

De acordo com Ali e col. (2012), a via preferencial de disseminação desse tipo de tumor é a linfática no caso de linfonodos regionais, hematogênica para topografias distantes e aerogenamente para outras regiões do próprio pulmão.

O adenocarcinoma tem dois oncogenes tipicamente mutados: o K-RAS (*Kirsten Rat Sarcoma*) e o EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). O primeiro é encontrado com mutação em aproximadamente 30% dos pacientes com exposição significativa ao tabaco, enquanto que o segundo é encontrado em aproximadamente 20% de pacientes sem exposição ou com pouca história de exposição (ALI e col., 2012).

O diagnóstico se impõe quando há formação de glândulas ou papilas revestidas por células malignas. Tais células podem ter um formato cuboide ou colunar exibindo polaridade nuclear. O núcleo tipicamente tem uma cromatina mais aberta, delicada com nucléolos proeminentes. Pode ocorrer binucleação ou multinucleação. O citoplasma é delicado e finamente vacuolado, geralmente contendo mucina, pelo menos, focalmente. Mitose, necrose e apoptose são comuns (DEMAY, 2012).

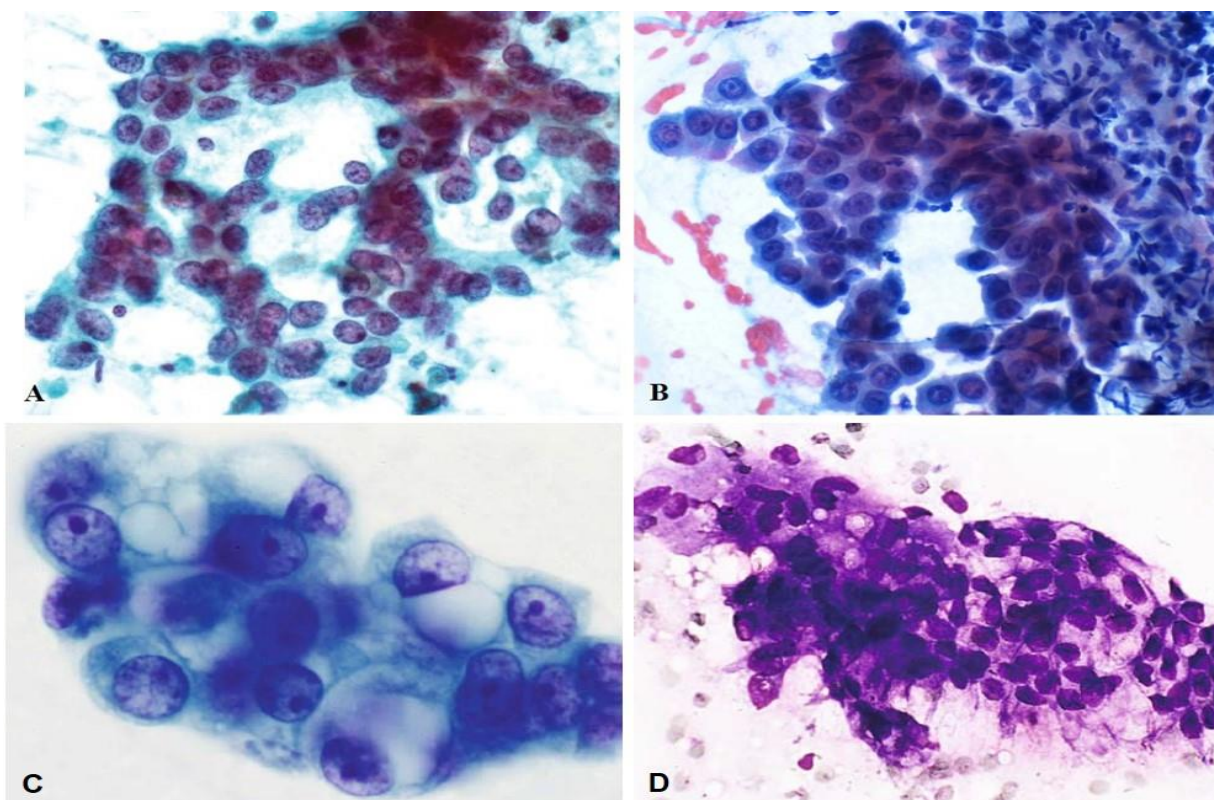


Figura 04 – (A)⁵ Adenocarcinoma. (B)⁶ Adenocarcinoma tipo papilar. (C) Adenocarcinoma moderadamente diferenciado e (D) Adenocarcinoma tipo mucinoso (EROZAN e col. 2009).

2.3.3. Carcinoma de pequenas células

O carcinoma de pequenas células é um tipo de tumor pulmonar com diferenciação neuroendócrina. Este tipo de neoplasia é membro da família dos tumores neuroendócrinos que incluem os tumores carcinoides, os tumores carcinoides atípicos e os tumores neuroendócrinos de grandes células (DEMAY, 2012).

O carcinoma de pequenas células geralmente surge dos brônquios principais. Aproximadamente 90% destes tumores têm crescimento rápido estão localizados centralmente. Usualmente, metástases disseminadas são detectadas já no momento

⁵ Fonte: *Cytology smear from lung adenocarcinoma*. Disponível em https://www.researchgate.net/figure/Cytology-smear-from-lung-adenocarcinoma-metastatic-into-mediastinal-lymph-node_fig2_265391594. Acesso em 27 Jun 2018.

⁶ Fonte: *Papillary adenocarcinoma of the lung*. Disponível em <https://icytology.wordpress.com/interesting-cases-2/case-n%C2%B0-5-papillary-adenocarcinoma-of-lung/>. Acesso em 27 Jun 2018.

do diagnóstico, majoritariamente envolvendo linfonodos hilares e mediastinais (ALI e col., 2012).

Ainda segundo os autores, historicamente, esses tumores eram subclassificados em carcinoma *oat cell*, carcinoma de células intermediárias e carcinoma de células fusiformes, ou ainda, em tipos combinados. Atualmente a Organização Mundial da Saúde (OMS), desde 2004, já combina todos esses elementos no termo carcinoma de pequenas células já que todos eles se comportam de forma semelhante tanto no contexto clínico, resposta à quimioterapia e prognóstico.

O esfregaço geralmente se mostra bastante celular, com agregados sinciciais, lençóis, rosetas ou tipo uma corrente. Células isoladas também estão presentes e por vezes são abundantes, imitando linfoma (DEMAY, 2012). Desta forma, como ilustra Ali e col. (2012), linfócitos podem representar um problema diagnóstico. Por exemplo, pacientes com bronquite folicular podem soltar grupamentos de linfócitos no material citológico. No caso de linfoma o amoldamento típico do carcinoma de pequenas células não irá ocorrer e as células daquele têm aspecto monótono e mostram grande uniformidade, o que não ocorre na neoplasia neuroendócrina citada.

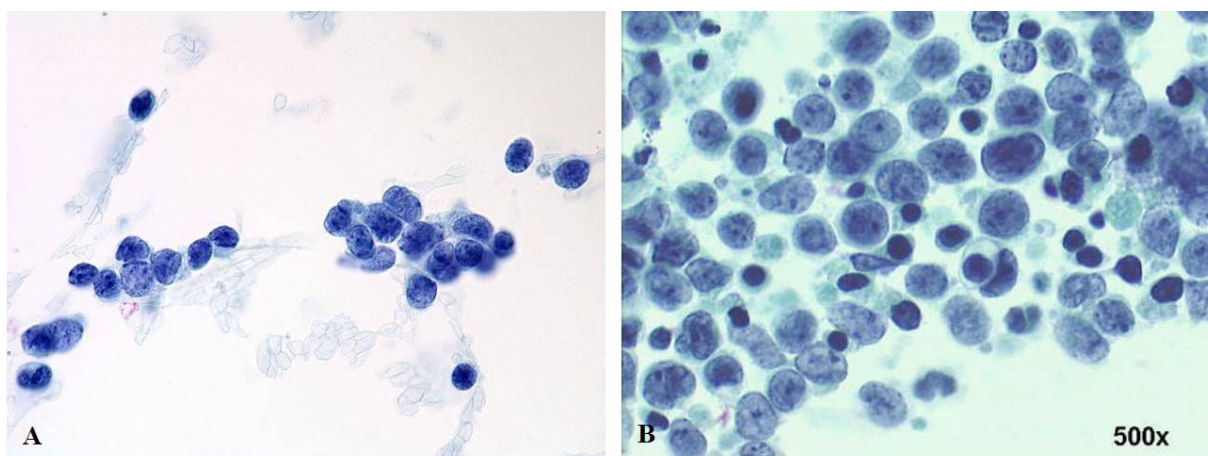


Figura 05 – (A)⁷ e (B)⁸ Carcinoma de pequenas células.

As células tumorais são pequenas a médias, redondas a ovais, com alta relação núcleo-citoplasma, amoldamento nuclear importante como já citado, cromatina fina e escurecida, além de nucléolo inconspícuo. Há a presença de inúmeras mitoses e

⁷ Fonte: *Small cell carcinoma*. Disponível em <https://www.eurocytology.eu/en/course/849>. Acesso em 27 Jun 2018.

⁸ Fonte: *Small cell carcinoma*. Disponível em http://www.geocities.ws/jcprolla/case_06A_2003_answer.html. Acesso em 27 Jun 2018.

necrose extensa. O citoplasma é escasso e delicado. Inclusões citoplasmáticas paranucleares (*“blue bodies”*) podem ocorrer em até 90% dos casos, porém de forma esparsa (DEMAY, 2012).

3 RESULTADOS / DISCUSSÃO

No Instituto Nacional do Câncer, a rotina para aplicação do método ROSE foi introduzida no ano de 2002 e é realizada três vezes na semana, em plantões que ocorrem na sala de tomografia computadorizada do setor de Radiologia, onde há a presença de um Médico Radiologista Intervencionista, um Anestesista, um Citopatologista, além de técnicos das respectivas áreas. O uso da tomografia computadorizada para realização das PAAF tem sido a modalidade de escolha na maioria dos centros diagnósticos (SEKHON e col., 2013).

A princípio, são feitas quatro marcações no período da manhã de segundas, quartas e sextas-feiras, e também outros quatro pacientes para o turno da tarde das sextas-feiras. Não há impedimentos para que sejam realizadas punções extras para pacientes que sejam encaixados de urgência.

Os procedimentos começam às 8h e terminam entre meio dia e 13h, em média. Para sua realização, exige-se que alguns exames dos pacientes estejam prontos no momento da punção, especialmente o coagulograma. Também é necessário que estejam estáveis hemodinamicamente.

Alguns grandes centros hospitalares como o *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* em Nova Iorque que promovem a Telecitopatologia, entretanto, buscam centralizar o Médico Citopatologista para otimizar seu trabalho. Já demonstraram experiência em deixar a cargo do técnico em citopatologia a leitura da lâmina para transmissão online para o Médico avaliar, porém desenvolveram um trabalho de treinamento do próprio Médico Radiologista Intervencionista em realizar a tarefa de corar as lâminas e escanear para envio direto para o médico citopatologista (SIRINTRAPUN e col., 2017).

Outro centro hospitalar renomado é o *Karolinska Hospital* na Suécia onde Linsk (1985) já aplicava a técnica de punção aspirativa por agulha fina sendo realizada pelo próprio Médico Citopatologista, o qual participa de todo o processo diagnóstico, desde a coleta do material até o diagnóstico definitivo. Segundo o autor, o hospital tem prestígio mundial por ter oferecido o primeiro curso internacional de citologia aspirativa, em Estocolmo, no ano de 1970. Neste artigo, ele inclusive profetizou que o

futuro da citologia aspirativa seria baseado em cooperação muito próxima entre o clínico e o citopatologista.

O procedimento realizado pelo Médico Radiologista no Instituto Nacional do Câncer consiste em uma punção aspirativa por agulha fina e uma biópsia por agulha fina. Deste material, obtemos esfregaços com o material da punção, além de material suficiente para confecção de um bloco celular (*“cell-block”*), bem como fragmentos de biópsia que irão confeccionar blocos de parafina para a histopatologia e esfregaços de uma técnica de *“roll-on”* com esses fragmentos de biópsias, que é um *imprint* (citoimpressão) dinâmico deste material, seguindo uma tendência de outros serviços de excelência, como relata Coley e col. (2015). O *“roll on”* é o ato de rolar ou deslizar delicadamente o fragmento no sentido longitudinal da lâmina, sendo esta uma espécie de variação da técnica de *imprint* (NASCIMENTO, 2010). Ainda segundo a autora, este método deve ser usado para fragmentos filiformes, friáveis ou muito delicados onde há perda da coesão celular, fazendo com que se desprendam mais facilmente. Entretanto, a mesma ressalta que a técnica não demonstra eficácia em lesões com grande desmoplasia estromal, pois as células não se desprendem com facilidade. De acordo com Kulkarni e col. (2009), esta técnica tem sido utilizada com sucesso na avaliação de tumores pulmonares e mediastinais.

Para realização do método ROSE, são coradas em média 2 a 3 lâminas de esfregaços que o Radiologista tenha feito (salvo se o Citopatologista julgar necessário corar outras mais) e também as lâminas que receberam o *roll-on*. Em seguida, o Citopatologista verifica com o Radiologista a necessidade de coleta de material adicional da lesão ou então avisa que o material é satisfatório e o procedimento pode ser encerrado.

Percebe-se, com isso, que a integração entre Radiologista e Citopatologista é um ponto importante para que o método tenha sucesso. Sorace e col. (2012) afirmam que os benefícios dessa interação estão mais evidentes na última década e citam como exemplo a nova classificação do adenocarcinoma de pulmão lançada pela *Internacional Association for the Study of Lung Cancer* em conjunto com a *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society* que reconhece que uma abordagem integrada e multidisciplinar do adenocarcinoma pulmonar é necessária para se oferecer o melhor tratamento ao paciente. Tal conclusão foi obtida, por

exemplo, pela necessidade de análises moleculares dos subtipos de adenocarcinoma bem como caracterizações de lesões periféricas realizadas por tomografia computadorizada helicoidal de alta resolução que introduziram conceitos e aspectos novos das mesmas. Tudo isso em conjunto ajuda a definir o prognóstico e a melhor terapia.

A partir de 2002 até o primeiro semestre do ano de 2017, o Instituto Nacional do Câncer realizou 6122 punções aspirativas por agulha fina. A média de idade dos pacientes foi de 60 anos, sendo 55% do sexo masculino e 45% do sexo feminino. Destes casos, 70,8% foram punções de nódulos pulmonares. Em segundo lugar estão as punções de fígado e vias biliares com 7,9%.

A seguir, uma tabela que mostra em números a distribuição dos casos de PAAF no Instituto Nacional do Câncer, segundo sexo, idade média e topografia.

Tabela 1 - Distribuição do número de casos de PAAF, segundo sexo, idade média e topografia															
Período de 2002 a Junho de 2017 - Instituto Nacional do Câncer - Rio de Janeiro															
Ano	Total de casos	Sexo		Idade média	Topografia										
		M	F		Pulmão (n)	Mediastino (n)	Cabeça e pescoço (n)	Fígado e vias biliares (n)	Pâncreas (n)	Rim (n)	Adrenal (n)	Retroperitônio (n)	Linfonodo (n)	Osso (n)	Outras (n)
2002	372	243	129	57	341	3	1	11	2	1	1	0	3	4	5
2003	349	208	141	61	296	7	0	23	3	0	0	2	5	7	6
2004	370	229	141	61,7	246	13	0	24	20	0	6	5	14	14	9
2005	327	210	117	61,9	242	11	1	16	1	2	7	9	8	12	6
2006	384	237	147	61,8	291	11	1	12	6	0	2	4	6	10	13
2007	319	190	129	60,3	245	11	1	11	4	0	3	10	5	14	11
2008	393	220	173	60,7	298	8	1	32	4	5	4	8	4	10	19
2009	391	207	184	56	292	17	0	27	3	1	1	13	2	7	28
2010	381	213	168	60,7	264	10	1	32	2	3	1	12	10	15	22
2011	462	245	217	59,5	326	14	3	32	0	6	2	21	7	16	18
2012	461	234	227	59,3	289	17	5	48	6	8	1	21	9	15	24
2013	502	258	244	58,5	286	17	22	47	11	6	1	14	30	24	28
2014	426	216	210	59,3	251	15	15	49	1	8	2	17	14	6	45
2015	392	190	202	61,2	255	9	8	42	2	11	0	12	15	24	14
2016	507	247	260	61,9	288	23	6	64	4	16	3	13	23	26	22
2017	231	116	115	58,3	123	12	0	15	9	2	0	10	11	21	28
Total	6122	3463 (55%)	2804 (45%)	59,9	4333	198	65	485	78	69	34	171	166	225	298

Esta tabela reflete o papel importante que o método ROSE desempenha no diagnóstico das lesões pulmonares. Foram realizadas muito mais punções aspirativas por agulha fina dessas lesões do que as de quaisquer outras topografias que somaram pouco mais de 30%.

Mediante estes dados, podemos inferir que o método ROSE proporcionou acurácia diagnóstica para um número expressivo de pacientes. São inúmeros os trabalhos que, desde a década de 1990, já observavam esse efeito em estudos retrospectivos e prospectivos.

Davenport (1990) relatou após realizar estudo retrospectivo comparando casos conduzidos com ROSE e sem esta técnica, que os aspirados transbrônquicos analisados com ROSE tiveram um rendimento muito superior aos que foram processados de maneira convencional.

Wong e col. (2014) perceberam que casos de punções aspirativas por ultrassonografia endobrônquica usando a técnica ROSE garantiram redução significativa do número de punções necessárias para obter material adequado, além de ajudar o broncoscopista a coletar material mais satisfatório para confecção de "*cell-blocks*" possibilitando maiores estudos posteriores, como realização de imuno-histoquímica.

Por fim, Baram e col. (2005) após compararem casos de punções aspirativas transbrônquicas, demonstraram que ROSE diminuiu a necessidade de biópsias adicionais, bem como redução de custos e riscos atrelados ao procedimento, além de não ter aumentado a duração do procedimento.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Citopatologia associada ao método ROSE evoluiu muito ao longo das três últimas décadas acompanhando as necessidades de diagnósticos mais específicos, tratamentos personalizados, redução de custos e da morbidade dos pacientes.

Com o tempo, percebeu-se que o maior envolvimento do profissional citopatologista durante o processo diagnóstico, ou seja, uma avaliação multidisciplinar traria benefícios a todas as etapas desse processo.

O método ROSE agregou valor à Citopatologia uma vez que os estudos analisados ao longo deste trabalho demonstraram que houve um aumento sensível da acurácia e da fluidez diagnóstica.

Conforme abordado anteriormente, alguns grandes centros hospitalares ao redor do mundo já adotaram e publicaram trabalhos demonstrando a qualidade obtida com a aplicação deste método.

Para o Instituto Nacional do Câncer, principalmente se considerarmos somente o diagnóstico das lesões pulmonares que representam a imensa maioria das punções realizadas, o método ROSE foi fundamental para maximizar a adequabilidade das amostras, considerando o número elevado de pacientes que se submeteram ao procedimento.

Certamente este fato garantiu amostras mais adequadas, permitindo que mais pacientes pudessem utilizar o serviço e evitando complicações e atrasos diagnósticos que poderiam comprometer o tratamento e a sobrevida dos mesmos.

Referências

ALI, S. Z., YANG, G. C. H. **Lung and Mediastinum Cytology**. 1. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2012. 283 p.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts & figures 2017**. Atlanta, 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>>. Acesso em: 20 Dez. 2017.

AUSTIN, J. H. M., COHEN, M. B. Value of having a Cytopathologist presente during percutaneous fine-needle aspiration biopsy of lung: reporto of 55 cancer patients and metaanalysis of the literature. **AJR**, vol. 160, p. 175-177, 1993.

BARAM, D.; GARCIA, R. B.; RICHMAN, P. S. Impact of rapid on-site evaluation during transbronchial needle aspiration. **Chest**, New York, v. 128, p. 869-875, 2005.

CHANDRA, S.; CHANDRA, H.; SINDHWANI, G. Role of rapid on-site evaluation with cyto-histopathological correlation in diagnosis of lung cancer. **J Cytol**, Uttarakhand, v. 31, n. 4, p. 189-193, 2014.

COLEY, S. M.; CRAPANZANO, J. P.; SAQI, A. FNA, Core Biopsy, or Both for the Diagnosis of Lung Carcinoma: Obtaining Sufficient Tissue for a Specific Diagnosis and Molecular Testing. **Cancer Cytopathol**, Glasgow, v. 123, n. 5, p. 318-326, 2015.

COLLINS, B. T.; CHEN, A. C.; WANG, J. F. et al. Improved laboratory resource utilization and patient care with the use of rapid on-site evaluation for endobronchial ultrasound fine-needle aspiration biopsy. **Cancer Cytopathol**. Washington, v. 121, p. 544–551, 2013.

COLLINS, B. T.; MURAD, F. M.; WANG, J. F. et al. Rapid on-site evaluation for endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of the pancreas decreases the incidence of repeat biopsy procedures. **Cancer Cytopathol**, Washington, v. 121, p. 518–524, 2013.

CRUZ, C. S. D.; TANOUE, L. T.; MATTHAY, R. A. Lung Cancer: Epidemiology, Etilology and Prevention. **Clin Chest Med**, New Haven, Dez, v. 32, n. 4, 2011.

DAVENPORT, Robertson D. Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates. **Chest**, Michigan, v. 98, p. 59–61, 1990.

DEMAY, Richard M. **The Art & Science of Cytopathology**. 2. ed. Chicago: American Society of Clinical Pathology, 2012. 2076 p.

DIACON, A. H., SCHUURMANS, M. M., THERON, J. et al. Utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirates. **Respirat**, vol. 72, n. 2, p. 182-188, 2005.
DUCATMAN, B. S., HOGAN, C. L., WANG, H. H. A triage system for processing fine

needle aspiration cytology specimens. **Acta Cytol**, vol. 33, n. 6, p. 797-799, 1989.

EROZAN, Y. S., RAMZY, I. **Pulmonary Cytopathology**. 1. ed. Baltimore: Springer Science, 2009. 197 p.

FASSINA, A.; CORRADIN, M.; ZARDO, D. et al. Role and accuracy of rapid on-site evaluation of CT-guided fine needle aspiration cytology of lung nodules. **Cytopathology**, vol. 22, p. 306–312, 2011.

IDOWU, M. O.; POWERS, C. N. Lung cancer cytology: potential pitfalls and mimics – a review. **Int J Clin Exp Pathol**, vol. 3, n. 4, p. 367-385, 2010.

JOHNSRUDE I. S., SILVERMAN, J. F., WEAVER, M. D. et al. Rapid Cytology to decrease pneumothorax incidence after percutaneous biopsy. **AJR**, vol. 144, p. 793-794, 1985.

KULKARNI, D.; IRVINE, T.; REYES, R. J. The use of core biopsy imprint cytology in the 'one-stop' breast clinic. **EJSO**, vol. 35, p.1037-1040, 2009.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Patologia** – Bases Patológicas das Doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 1592 p.

LINSK, J. A. Aspiration Cytology in Sweden: The Karolinska Group. **Diagn Cytopathol**, vol. 1, p. 332-335, 1985.

LODA, M., MUCCI, L. A., MITTELSTADT, M. L. et al. **Pathology and Epidemiology of Cancer**. 1. ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2017. 670 p.

MILLER, D. A., CARRASCO, C. H., KATZ, R. L. et al. Fine Needle Aspiration Biopsy: the role of immediate cytologic assessment. **AJR**, vol. 147, p. 155-158, 1986.

NASCIMENTO, M. F. **Citopatologia intraoperatória: análise comparativa entre os achados citopatológicos e histopatológicos**. 2010. Tese (Doutorado em Patologia) – Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2010.

PADHANI, A. R., SCOTT, W. JR., CHEEMA, M. et al. The value of immediate cytologic evaluation for needle aspiration lung biopsy. **Investigative Radiology**, vol. 32, n. 8, p. 453-458, 1997.

PARKIN, D. M.; BRAY, F.; FERLAY, J. et al. Global cancer statistics, 2002. **CA Cancer J Clin**, vol. 55, n. 2, p. 74–108, 2005.

RUDIN, C. M.; AVILA-TANG, E.; SAMET, J. M. Lung cancer in never smokers: a call to action. **Clin Cancer Res**, vol. 15, n. 18, p. 5622–5625, 2009.

SANTOS, G. C.; KO, H. M.; SAIEG, M. A. et al. The Petals and Thorns of ROSE (Rapid On-site Evaluation). **Cancer cytopathology**, vol. 121, n. 4, p. 4-8, 2012.

SCHMIDT, R. L.; WALKER, B. S.; HOWARD, K. et al. Rapid on-site evaluation reduces needle passes in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic lesions: a risk-benefit analysis. **Dig Dis Sci**, vol. 58, p. 3280–3286, 2013.

SCHMIDT, R. L.; WITT, B. L.; MATYNIA, A. P. et al. Rapid on-site evaluation increases endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration adequacy for pancreatic lesions. **Dig Dis Sci**, vol. 58, p. 872–882, 2013.

SEKHON, H. S.; SOUZA, C. A.; GOMES, M. M. Advances in Cytopathology for lung cancer: the impact and challenges of new technologies. **Thorac Surg Clin**, vol. 23, p. 163-178, 2013.

SHANNON, J. J.; BUDE, R. O.; ORENS, J. B. et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. **Am J Respir Crit Care Med**, vol. 153, p. 1424–1430, 1996.

SILVERMAN, J. F., FINLEY, J. L., O'BRIEN, K. F. et al. Diagnostic accuracy and role of immediate interpretation of fine needle aspiration biopsy specimens from various sites. **Acta Cytol**, vol. 33, n. 6, p. 791-796, 1989.

SIRINTRAPUN, S. J.; RUDOMINA, D.; LIN, O. et al. Robotic Telecytology for Remote Cytologic Evaluation without an On-site Cytotechnologist or Cytopathologist: An Active Quality Assessment and Experience of Over 400 Cases. **J Pathol Inform**, vol. 8, p. 35, 2017.

SORACE, J.; ABERLE, D. R.; ELIMAM, D. et al. Integrating pathology and radiology disciplines: an emerging opportunity? **BMC Medicine**, vol. 10, p. 100, 2012.

SUN, S.; SCHILLER, J. H.; GAZDAR, A. F. Lung cancer in never smokers - a different disease. **Nat Rev Cancer**, vol. 7, n. 10, p. 778–790, 2007.

STEWART C. J. R., STEWART, I. S. Immediate assessment of fine needle aspiration cytology of lung. **J Clin Pathol**, vol. 49, p. 839-843, 1996.

TRAVIS, W. D.; BRAMBILLA, E.; NICHOLSON, A. G. et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. **J Thorac Oncol**, vol. 10, p. 1243-1260, 2015.

VAN RIJK, M. C.; DEURLOO, E. E.; NIEWEG, O. E. et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. **Ann Surg Oncol**, vol. 13, p. 31–35, 2006.

VAN RIJK, M. C.; TEERTSTRA, H. J.; PETERSE, J. L. et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in the preoperative evaluation of melanoma patients eligible for sentinel node biopsy. **Ann Surg Oncol**, vol. 13, p. 1511–1516, 2006.

WAKELEE, H. A.; CHANG, E. T.; GOMEZ, S. L. et al. Lung cancer incidence in never smokers. **J Clin Oncol**, vol. 25, n. 5, p. 472–478, 2007.

WARD, S. C., CAREY, B. M., CHALMERS, A. G. et al. The role of immediate cytological evaluation in CT-guided biopsy. **Clinical Radiology**, vol. 49, p. 531-534, 1994.

WITT, B. L.; SCHMIDT, R. L. Rapid onsite evaluation improves the adequacy of fine-needle aspiration for thyroid lesions: a systematic review and meta-analysis. **Thyroid**, vol. 23, p. 428–435, 2013.

WONG, R. W. M.; THAI, A.; IRELAND-JENKIN, K. et al. The Utility of Rapid On-Site Evaluation on Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration: Does It Make a Difference? **Journal of Respiratory Medicine**, vol. 2014, p. 5, 2014.