



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Citopatologia

ARIADNE CALLEGÁRIO NICOLLI

Sistema Milão para laudos de citologia de glândulas salivares:
Revisão da Literatura

Rio de Janeiro
2020

ARIADNE CALLEGÁRIO NICOLLI

**Sistema Milão para laudos de citologia de glândulas salivares:
Revisão da Literatura**

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 em Citopatologia.

Orientador: Dr. Mario Lucio Cordeiro Araujo Junior.

Revisão Final: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2020

ARIADNE CALLEGÁRIO NICOLLI

**Sistema Milão para laudos de citologia de glândulas salivares:
Revisão da Literatura**

Avaliado e Aprovado por:

Dr. Mario Lucio Cordeiro Araujo Junior – orientador

Ass. _____

Dra. Ana Lucia Amaral Eisenberg – avaliadora

Ass. _____

Rio de Janeiro, ____/____/____.

Rio de Janeiro

2020

RESUMO

NICOLLI, Ariadne Callegário. **Sistema Milão para laudos de citologia de glândulas salivares: Revisão da Literatura** (Residência Médica em Citopatologia) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2020.

As neoplasias de glândulas salivares são incomuns, correspondendo a cerca de 0,3% de todas as neoplasias malignas nos Estados Unidos e, aproximadamente, entre 2% e 6,5% de todos os tumores da cabeça e pescoço. A atuação da citopatologia nas lesões de glândulas salivares é na identificação e principalmente na triagem dos casos, direcionando para a melhor conduta terapêutica. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF), apesar das suas limitações, é o procedimento mais eficaz e menos invasivo para esta finalidade. Contudo, a avaliação citológica das lesões de glândulas salivares representa um grande desafio para os patologistas devido à ampla variedade de neoplasias, heterogeneidade intratumoral, sobreposição morfológica e à raridade de muitas dessas entidades. Somado a isso, até recentemente, não havia consenso sobre os diagnósticos da PAAF de glândulas salivares, o que resultava em laudos citológicos descritivos, sem uma conclusão ou categoria diagnóstica para orientar o tratamento. Diante da importância do material proveniente da PAAF de uma lesão de glândula salivar na definição da conduta clínica, é de extrema importância a padronização do laudo como sugerido pelo Sistema Milão, para assim aprimorar e adequar o laudo citopatológico a uma linguagem universal. Este trabalho tem como objetivo revisar a literatura recente sobre o Sistema Milão, para maior compreensão dos seus critérios citológicos com ênfase nos atuais estudos sobre o tema.

Palavras-chave: CITOPATOLOGIA, CLASSIFICAÇÃO; DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO; GLÂNDULA SUBLINGUAL; GLÂNDULA SUBMANDIBULAR;

ABSTRACT

NICOLLI, Ariadne Callegário. **Milan System for Salivary Gland Cytology Reports: A Literature Review** (Medical Residency in Cytopathology) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2020.

Salivary gland neoplasms are uncommon, accounting for about 0.3% of all malignancies in the United States and about 2% to 6.5% of all head and neck tumors. The role of cytopathology in salivary gland lesions is in the identification and especially the screening of cases, directing to the best therapeutic approach. Fine-needle aspiration (FNA), despite its limitations, is the most effective and least invasive procedure for this purpose. However, cytological evaluation of salivary gland lesions is a major challenge for pathologists due to the wide variety of neoplasms, intratumoral heterogeneity, morphological overlap, and the rarity of many of these entities. In addition, until recently there was no consensus on FNA reports of salivary glands, which resulted in descriptive cytological reports without a conclusion or diagnostic category to guide treatment. Given the importance of FNA material from a salivary gland lesion, in the definition of clinical management, it is extremely important to standardize report as suggested by the Milan System, in order to improve and adapt the cytopathological report to a universal language. This literature review aims to review the recent literature on the Milan System for a better understanding of its cytological criteria with emphasis on current studies on the subject.

Keywords: CYTOPATHOLOGY, CLASSIFICATION; CYTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS; SUBLINGUAL GLAND; SUBMANDIBULAR GLAND.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Relação anatômica da glândula parótida e estruturas adjacentes.....	4
Figura 2.	Equipamento da realização da PAAF.....	6
Figura 3.	Glândula parótida normal	7
Figura 4.	Sialoadenite linfoepitelial	13
Figura 5.	Células oncocíticas	16
Figura 6.	Amostra com abundante mucina	16
Figura 7.	Adenoma Pleomórfico	20
Figura 8.	Tumor de Warthin	23
Figura 9.	Oncocitoma	25
Figura 10.	Hemangioma	27
Figura 11.	Suspeito para malignidade.....	33
Figura 12.	Carcinoma de células acinares.....	36
Figura 13.	Carcinoma do ducto salivar.....	42
Figura 14.	Carcinoma mucoepidermoide de baixo grau.....	46
Figura 15.	Carcinoma mucoepidermoide de alto grau.....	47

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1	Punção aspirativa por agulha fina em glândula salivar	3
2.2	Citologia normal de glândula salivar	6
2.3	Classificação do Sistema Milão	7
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
	REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias de glândulas salivares são incomuns, correspondendo a cerca de 0,3% de todas as neoplasias malignas nos Estados Unidos e, aproximadamente, entre 2% e 6,5% de todos os tumores da cabeça e pescoço. Até 80% destes tumores se originam na glândula parótida. No geral, de 62% a 87% das neoplasias são benignas, porém, a incidência de malignidade vem aumentando nos últimos anos (CHOWSILPA *et al.*, 2019; PUSZTASZERI *et al.*, 2019).

De acordo com a OMS, as principais lesões de glândulas salivares são divididas em tumores epiteliais malignos, tumores epiteliais benignos, lesões epiteliais não neoplásicas, lesões benignas de partes moles e tumores hematológicos. Mais de 40 subtipos específicos já foram descritos, mostrando assim, a grande variedade das lesões que acometem as glândulas salivares (FAQUIN & POWERS, 2008; EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

A atuação da citopatologia nas lesões de glândulas salivares é na identificação e, principalmente, na triagem dos casos, direcionando para a melhor conduta terapêutica. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF), apesar das suas limitações, é o procedimento mais eficaz e menos invasivo para esta finalidade (FAQUIN *et al.*, 2018). Além disso, a PAAF ganhou ampla aceitação entre os clínicos, devido à facilidade de acesso às lesões e por existir dificuldades em distinguir lesões benignas e malignas, apenas com base na avaliação radiológica (ROSSI *et al.*, 2016). O desempenho da PAAF nas lesões de glândula salivar depende de vários fatores, como: experiência técnica do profissional que realiza a PAAF, qualidade do material citológico, experiência do citopatologista, heterogeneidade morfológica da lesão e presença de componente cístico (FAQUIN *et al.*, 2018). A sensibilidade varia nos estudos de 86% a 100%, a especificidade, de 90% a 100% e, segundo Griffith e cols., em um estudo de metanálise abrangente (GRIFFITH *et al.*, 2015), a PAAF de tumores de parótida mostrou alta especificidade na diferenciação de lesões não neoplásicas e neoplásicas, chegando a 98%. Sendo assim, foi sugerido que a utilização da PAAF no diagnóstico inicial pode reduzir os custos totais do tratamento (GRIFFITH *et al.*, 2015; FAQUIN *et al.*, 2018). Por outro lado, quando o material da PAAF é utilizado para definir os subtipos das lesões, a

especificidade mostra uma queda e maior variação, de 48% a 94% (FAQUIN *et al.*, 2018).

Contudo, a avaliação citológica das lesões de glândulas salivares representa um grande desafio para os patologistas, devido à ampla variedade de neoplasias, heterogeneidade intratumoral, sobreposição morfológica e a raridade de muitas dessas entidades. Somado a isso, até recentemente não havia consenso sobre os laudos citológicos o que resultava em laudos descritivos sem uma conclusão ou categoria diagnóstica para orientar o tratamento (MONTEZUMA *et al.*, 2018; PUJANI *et al.*, 2018).

Essas dificuldades, em especial a falta de um laudo padronizado, levou um grupo de citopatologistas e patologistas experientes a tentar criar uma classificação padrão. A ideia inicial ocorreu em setembro de 2015 durante o Congresso Europeu de Citologia, que foi realizado em Milão, na Itália (ROSSI *et al.*, 2017). A Sociedade Americana de Citopatologia (ASC) e a Academia Internacional de Citologia (IAC) formaram um grupo internacional com 49 citopatologistas e patologistas (que ficaram conhecidos como *Grupo Milão*) e propuseram uma classificação, que recebeu o nome de “*Sistema Milão para laudos de citologia de glândulas salivares (MSRSGC)*” que incluía diretrizes de melhores práticas na indicação da PAAF de glândula salivar, técnica adequada para realização do exame, formato de laudo padronizado e universalmente aceito, ao lado de orientações na aplicação de exames auxiliares como, estudo imuno-histoquímico e testes moleculares, conforme a necessidade de cada caso (ROSSI *et al.*, 2017; PUJANI *et al.*, 2018).

Antes de iniciar a construção da classificação, o Grupo Milão convidou as comunidades internacionais de citologia e histologia a responderem uma série de perguntas para melhor estruturar o desenvolvimento da classificação (ROSSI *et al.*, 2017).

O sistema proposto é baseado em princípios, como terminologias padronizadas já utilizadas para outros locais do corpo, como colo uterino, tireoide, pâncreas e sistema urinário. Assim como enfatizar a estratificação de risco, isso é, fornece a ideia geral do risco de malignidade para cada categoria e não recomenda a tentativa de estabelecer um diagnóstico específico para cada lesão (ROSSI *et al.*, 2017; FAQUIN *et al.*, 2018).

O Atlas Sistema Milão para Laudos de Citologia de Glândulas Salivares foi publicado em 2018 com uma terminologia lógica e flexível para os laudos, permitindo uma melhor comunicação entre os citopatologistas/patologistas e clínicos, melhor correlação cito-histológica, intercâmbio de informações interinstitucionais, tendo como objetivo a otimização e excelência na conduta de tratamento dos pacientes (FAQUIN *et al.*, 2018).

O sistema consiste em seis categorias, sendo elas: (I) Não diagnóstico; (II) Não neoplásico; (III) Atipia de significado indeterminado (AUS); (IV) Neoplasia, a. Benigno / b. Neoplasia de glândula salivar de potencial maligno incerto (SUMP); (V) Suspeito para malignidade e (VI) Maligno (FAQUIN *et al.*, 2018).

Diante da importância do material proveniente da PAAF de uma lesão de glândula salivar na definição da conduta clínica, é de extrema importância estudos neste assunto, com o intuito de aprimorar e tornar rotina a utilização de um sistema que adequa o laudo citopatológico a uma linguagem universal, como já vem sendo realizado em demais instituições internacionais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF) EM GLÂNDULA SALIVAR

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) foi descrita pela primeira vez em 1847 por Kun e, mais tarde, na década de 1930, foi reintroduzida por Martin e Ellis. Embora a PAAF fosse popular na Europa, particularmente nos países escandinavos, apenas nos últimos 30 anos houve um ressurgimento e popularidade nos Estados Unidos (FAQUIN & POWERS, 2008).

A PAAF de glândula salivar representa uma das áreas mais desafiadoras da citopatologia, e isso se deve, principalmente, pela grande variedade de lesões, reativas ou neoplásicas, que podem acometer as mais de 500 glândulas salivares presentes no corpo humano. Somado a essa variedade, a sobreposição citomorfológica existente entre muitos tumores benignos e malignos também dificulta o diagnóstico. Nessas lesões os testes auxiliares, principalmente o estudo imuno-histoquímico tem um papel

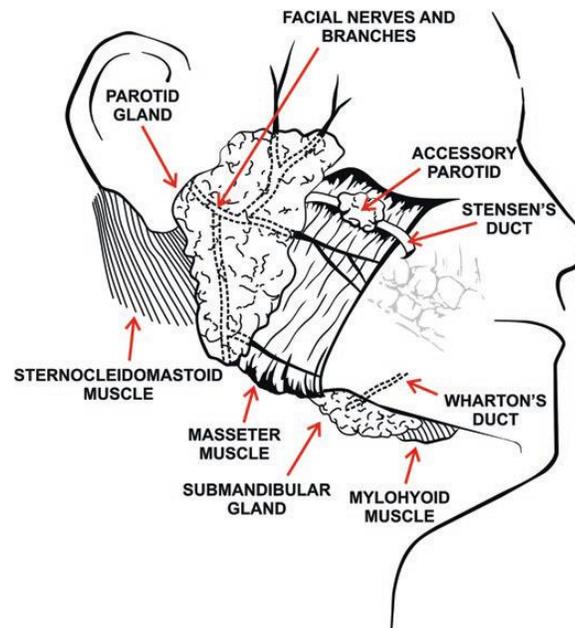
limitado, porque muitos tumores apresentam uma população de células epiteliais e mioepiteliais semelhantes (FAQUIN & POWERS, 2008).

Diante deste cenário é impressionante que a PAAF represente uma ferramenta precisa e eficaz no diagnóstico desse complexo grupo de lesões, sendo de grande importância às indicações e técnicas de realização correta para tal eficiência (FAQUIN & POWERS, 2008).

A PAAF pode ser realizada manualmente por citopatologistas, clínicos e cirurgiões diante de massas palpáveis/superficiais, e deve ser realizada guiada por ultrassonografia ou tomografia computadorizada em lesões císticas ou em localizações mais profundas (FAQUIN & POWERS, 2008).

É muito importante que o profissional responsável pela realização do procedimento esteja familiarizado com a anatomia básica das glândulas e estruturas adjacentes, para evitar possíveis complicações (FIG. 1) (FAQUIN *et al.*, 2018).

Figura 1 — Relação anatômica da glândula parótida e estruturas adjacentes.



Relação anatômica da glândula parótida e estruturas adjacentes, incluindo ramos do nervo facial, músculo masseter, ducto de Stensen e glândula submandibular.
Fonte: Faquin *et al.*, 2018.

As principais glândulas salivares são parótidas, submandibulares e sublinguais. Pela ação do sistema nervoso parassimpático são responsáveis pela maior proporção de produção de saliva. A maioria dos tumores da glândula parótida se desenvolve no lobo superficial, tornando a PAAF mais fácil. Os tumores que são localizados no lobo profundo, geralmente, se apresentam com edema da faringe, devido à expansão para o espaço faríngeo (FAQUIN & POWERS, 2008).

A indicação de PAAF nas lesões de glândulas salivares deve ser avaliada junto aos achados clínicos e de imagem. No geral, os pacientes que são selecionados para este procedimento apresentam queixa de massa e/ou dor facial na parte superior do pescoço ou boca, e em alguns casos, paralisia parcial ou parestesia facial (FAQUIN & POWERS, 2008).

A realização do procedimento em pacientes sem uma massa palpável ou não detectada por exames de imagem deve ser desencorajada, pois nesses casos há um alto potencial de falso negativo (FAQUIN *et al.*, 2018).

As contraindicações do procedimento são incomuns, porém as principais, no contexto de glândulas salivares, são: diátese hemorrágica, infecção cutânea preexistente na região a ser puncionada, paciente pouco cooperativo ou agitado e ausência de nódulo palpável (FAQUIN & POWERS, 2008).

Uma questão crítica é a amostragem e a preparação adequada do material. A técnica ideal é a utilização de uma agulha de calibre 23 ou 25, acoplada a uma seringa de 10 cm³, e se possível, o suporte de uma seringa para auxiliar a realização do procedimento (FIG. 2) (FAQUIN *et al.*, 2018).

Uma das mãos deve ser usada para palpar e fixar o nódulo, enquanto a outra, realiza o procedimento com rápidos movimentos da agulha (para frente e para trás), passando por toda a profundidade da lesão. Recomenda-se uma avaliação rápida no local (ROSE), sempre que possível, pois este método de avaliação imediata da adequação do material reduz a necessidade de repetir o procedimento e otimiza a triagem da amostra para realização de bloco celular, citometria de fluxo e estudos auxiliares (FAQUIN *et al.*, 2018).

Figura 2 — Equipamento de PAAF.



Equipamento da PAAF mostrando um suporte de seringa, com uma seringa de 10 cm³ e uma agulha de calibre 25.
Fonte: Adaptado de Faquin *et al.*, 2018.

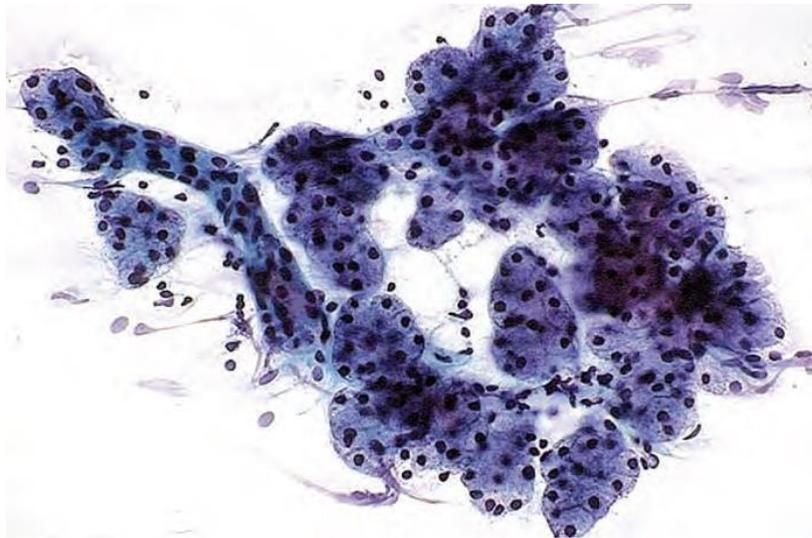
A *core needle biopsy* (CNB) é relativamente nova para o diagnóstico de lesões de glândulas salivares. Este procedimento geralmente obtém amostras de tecidos maiores que na PAAF e podem fornecer mais tecidos para a formação de bloco celular ou material para imuno-histoquímica e estudos moleculares (SONG *et al.*, 2015). No entanto, diante do aumento das potenciais complicações da CNB, a PAAF continua sendo o procedimento padrão recomendado. Algumas das complicações nos procedimentos por CNB são a possibilidade de lesão do nervo facial e a contaminação de células tumorais ao longo do trajeto da biópsia (FAQUIN *et al.*, 2018).

Após a realização da PAAF, os esfregaços devem ser confeccionados e, idealmente, fixados ao ar seco e em álcool; além disso, quando disponível, devem ser feitas preparações em meio líquido. Algumas características são melhor visualizadas em lâminas secas, com esfregaços fixados ao ar, como por exemplo, características citoplasmáticas, matriz da lesão e a natureza de um fundo proteico ou mucinoso. Já os materiais fixados no álcool são úteis para avaliação do núcleo e do grau de atipia citológica. Um recurso adicional é a formação de bloco celular que, em casos selecionados, podem ser utilizados para estudos complementares como imuno-histoquímica e testes moleculares (FAQUIN *et al.*, 2018).

2.2 CITOLOGIA NORMAL DE GLÂNDULA SALIVAR

Aspirados de glândulas salivares normais são essencialmente compostos por três componentes celulares, que são: células acinares, células ductais e tecido fibroadiposo. A proporção destes componentes é variável. As células acinares normalmente se apresentam em grupos coesos semelhantes a “cachos de uva”, com a polarização preservada, associados a células ductais que se organizam em arranjo de monocamadas (“favo de mel”) (FIG. 3) (FAQUIN & POWERS, 2008).

Figura 3 — Glândula parótida normal.



Glândula parótida normal com células acinares em lóbulos, pequenos ductos e tecido fibroadiposo.
Fonte: Faquin *et al.* 2018.

2.3 CLASSIFICAÇÃO DO SISTEMA MILÃO

2.3.1 Não diagnóstico

O material considerado “Não diagnóstico” é aquele que, por razões qualitativas e/ou quantitativas, é insuficiente para fornecer uma interpretação diagnóstica (FAQUIN *et al.*, 2018).

A celularidade adequada é um critério essencial para uma avaliação correta, porém, ainda não foi estipulado um valor definitivo para os materiais provenientes de

PAAF de glândula salivar (ASHRAF *et al.*, 2010). No entanto, raras células com atipias significativas podem ser suficientes para classificar como “Suspeito para malignidade” ou “Maligno”. Por outro lado, uma PAAF de uma massa sólida com elementos de glândula salivar normal, pode ser classificado como “Não diagnóstico”, por não ser representativa da lesão descrita na imagem e/ou clínica. Isso mostra a importância dos achados clínicos e de imagem. Além disso, muitos fatores influenciam a adequabilidade da amostra, como por exemplo, técnica de aspiração, natureza da lesão (sólida ou cística), preservação da amostra, artefatos da técnica de preparação e obscurecimento por algum material (exemplo sangue) (FAQUIN *et al.*, 2018).

Nos casos com história de aumento bilateral de glândulas salivares, com material citológico representado apenas por tecido benigno, deve ser classificado como “Não neoplásico”, se for coerente com o exame de imagem e dados clínicos. Além disso, pode ser adicionada uma nota de um possível erro de amostragem (FAQUIN *et al.*, 2018).

Assim como os demais sistemas de padronização, qualquer atipia celular, independente da adequabilidade da amostra, impossibilita a classificação de “Não diagnóstico” e deve ser acrescentada uma nota especificando a causa da limitação da avaliação, como a hipocelularidade (FAQUIN *et al.*, 2018).

Em casos de amostras compostas apenas por matriz, sem células epiteliais, devem ser classificadas como “Não diagnóstico”, desde que essa matriz não seja característica de alguma lesão específica (FAQUIN *et al.*, 2018).

Em três casos específicos são recomendados, pelo Sistema Milão, que seja acrescentado uma nota explicativa. Esses casos são: (1) Materiais compostos apenas por tecido de glândula salivar benigna - nota: “a presença apenas de elementos “não neoplásicos” de glândula salivar, não explica a presença de uma massa definida clínica ou radiologicamente”. (2) Casos unicamente com necrose - nota: “o achado apenas de material necrótico é considerado “Não diagnóstico”, mas aumenta a possibilidade de processo neoplásico, sendo necessária a correlação clínica e radiológica”. (3) Casos contendo apenas conteúdo cístico não mucinoso - nota: “recomenda-se PAAF orientada por exame radiológico, se indicado clinicamente” (FAQUIN *et al.*, 2018).

Diante de um material classificado como “Não diagnóstico” é recomendada a repetição da PAAF, guiada por ultrassonografia e/ou a avaliação rápida local (ROSE) do material, para impedir que a segunda amostra seja “não diagnóstica” também. Em casos de materiais “não diagnósticos” repetidas vezes, com condições clínicas ou exames de imagem “fortemente suspeitos para neoplasia” ou “possivelmente maligno”, conduta cirúrgica pode ser adotada.

2.3.2 Não neoplásico

As lesões não neoplásicas de glândulas salivares são relativamente comuns e podem imitar uma neoplasia pela presença de uma massa. As sialoadenites agudas e crônicas são as mais comuns. O risco médio de malignidade para as amostras diagnosticadas nesta categoria é de aproximadamente 10%. Algumas lesões de glândula salivar são secundárias a uma neoplasia prévia (FAQUIN *et al.*, 2018).

Por definição, esta categoria é representada por amostras com características benignas e não neoplásicas, incluindo associação com processo inflamatório agudo e crônico, alterações estruturais e infecção. Esta categoria deve ser diagnosticada em conjunto com informações clínicas e radiológicas (FAQUIN *et al.*, 2018).

Sialolitíase, em geral, se apresenta com dor e aumento da glândula acometida. Eventualmente esses sintomas podem mimetizar os sintomas de uma neoplasia. Ocorrem em 80% dos casos nas glândulas submandibulares (principalmente no ducto Wharton), 20% na parótida (ducto de Stensen) e, muito raramente, acomete as glândulas sublinguais. Exames por imagem, como tomografia computadorizada, têm grande acurácia para detectar cálculos ductais e possíveis dilatações associadas. O material citológico normalmente é hipocelular, com células acinares ausentes ou escassas, grupos celulares compostos por células ductais benignas e/ou células escamosas metaplásicas, células ciliadas ou mucinosas, em um fundo inflamatório com ou sem mucina e, calcificações, podem estar presentes em até 50% dos casos. Nas lesões em estágios muito iniciais, a amostra pode ser representada apenas por tecido de glândula salivar normal, o que leva a considerar a possibilidade de erro de amostragem. Já os casos de longa duração apresentam inflamação crônica associada

à metaplasia escamosa no epitélio ductal e atrofia do parênquima. Um importante diagnóstico diferencial é o carcinoma mucoepidermoide de baixo grau, principalmente quando o material citológico se apresenta sem fragmentos de classificações, presença de alterações epiteliais (especialmente metaplasia escamosa e células mucinosas) em um fundo mucoide (FAQUIN *et al.*, 2018).

Outra lesão desta categoria é a sialoadenite, que é dividida em aguda, crônica e granulomatosa. As sialoadenites agudas são caracteristicamente decorrentes de uma infecção bacteriana e por ter uma apresentação clínica típica, raramente será indicada uma PAAF. Acomete principalmente a glândula parótida seguido das glândulas submandibulares. Pode se apresentar na forma supurativa ou não supurativa. A forma não supurativa é mais comum em crianças e frequentemente está associada a infecção viral como paramixovírus, citomegalovírus e Epstein-Barr. As principais causas da forma supurativa são bactérias da cavidade oral como *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus* sp. São mais frequentes em pacientes idosos, desidratados, com pouca higiene oral, desnutridos, com neoplasia oral associada, cirrose e diabetes. Além disso, a sialoadenite aguda pode ser secundária a obstruções do ducto de Wharton (submandibular). Na citologia, se apresenta com abundantes neutrófilos, com ou sem bactérias associadas, histiócitos, *debris* necroinflamatórios (nos casos supurativos) e tecido de granulação em estágios mais avançados. A PAAF, apesar de rara e dolorosa nestes casos, pode ser indicada para a exclusão de uma neoplasia associada. Porém, é indicado primeiro, o tratamento da sialoadenite, para posterior realização da PAAF, uma vez que a diátese de tumores de alto grau pode ser confundida com o fundo de *debris* celulares. Testes complementares (como coloração especial para bactérias, cultura, entre outros), podem auxiliar no diagnóstico (FAQUIN *et al.*, 2018).

As sialoadenites crônicas são mais frequentemente resultantes de obstrução do ducto salivar, porém outras potenciais causas de obstrução ductal e sialoadenite crônica são radiação, cirurgia prévia, trauma, doenças autoimunes e bulimia. Acomete principalmente as glândulas submandibulares em adultos de meia idade. A história clínica e o exame físico são sugestivos deste diagnóstico, porém alguns casos podem se apresentar como uma massa firme, simulando uma neoplasia. A sialoadenite crônica possui três formas de apresentação, sialoadenite obstrutiva crônica, sialoadenite

crônica recorrente e sialoadenite crônica esclerosante. A sialoadenite crônica esclerosante também é conhecida como tumor de Küttner e alguns casos representa a forma da doença relacionada à IgG4, que pode ser localizada ou sistêmica. O tumor de Küttner frequentemente é bilateral e causa um enrijecimento generalizado na glândula. A presença de IgG4 positivo no plasma e níveis séricos aumentados sugerem uma doença relacionada ao IgG4, porém o diagnóstico definitivo é feito com critérios clínicos e histopatológicos específicos (FAQUIN *et al.*, 2018). O desenvolvimento desta lesão ocorre com repetidos episódios de inflamação crônica que resultam na destruição do componente acinar normal da glândula salivar que é substituído por pequenos ductos salivares com alterações metaplásicas em um fundo fibrótico (FAQUIN & POWERS, 2008). Com isso, no material citológico temos como critérios diagnósticos hipocelularidade, pequenos grupos de células ductais que podem ser basaloides ou metaplásicas, ausência ou pequena quantidade de células acinares, moderado processo inflamatório crônico e fragmentos de estroma fibrótico. Apesar destes critérios serem característicos da sialoadenite crônica é sempre importante a correlação com os dados clínicos e de imagem para excluir uma possível neoplasia associada, tornando assim o material não representativo. A principal armadilha diagnóstica diante desses casos é a interpretação errônea de células ductais ou metaplásicas como células basaloides, o que poderia sugerir uma neoplasia basalóide, mas habitualmente as amostras de neoplasias basaloides são mais celulares com agrupamentos tridimensionais (FAQUIN *et al.*, 2018).

Sialoadenite granulomatosa, normalmente, se apresenta como uma massa de crescimento lento. As causas mais comuns é uma resposta ao extravasamento de conteúdo ductal, o mais comum é mucina, secundariamente, a uma sialoadenopatia obstrutiva que pode, por sua vez, ter uma variedade de causas, incluindo infecções (micobacteriana, actinomicose, doença da arranhadura do gato, toxoplasmose) ou menos comum, a doença sistêmica granulomatosa como a sarcoidose. A sarcoidose está entre as causas mais comuns de sialoadenite granulomatosa, porém deve ser um diagnóstico de exclusão, com a realização de colorações especiais, cultura e correlação com a clínica. Muito raramente a inflamação granulomatosa pode ser causada por neoplasias como linfoma de Hodgkin, linfoma de células T e um subconjunto de

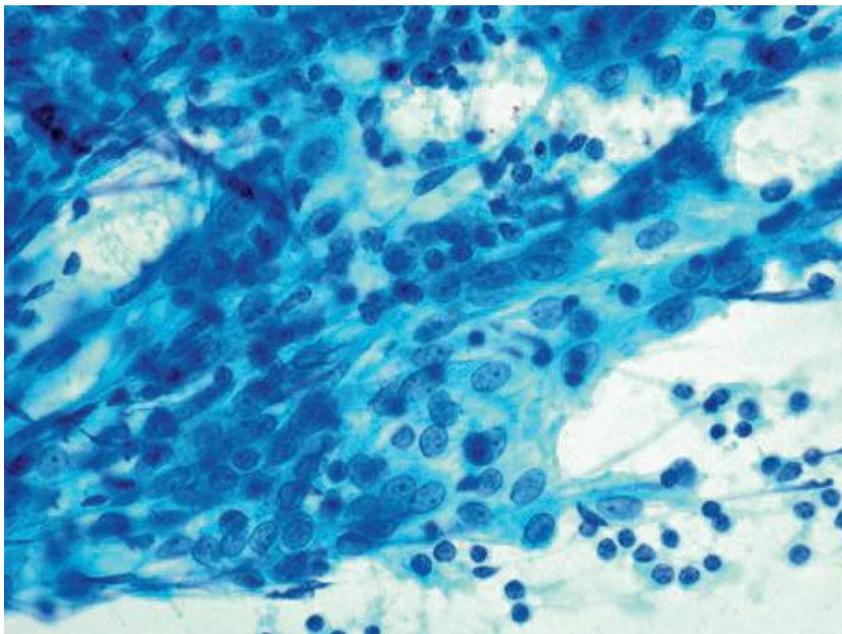
carcinomas metastáticos, como carcinoma nasofaríngeo. Na citologia é hipocelular (escassas células acinares e ductais), com grupos de histiócitos epitelioides, processo inflamatório agudo e crônico em quantidade variável, células multinucleadas e necrose podem estar presentes (FAQUIN *et al.*, 2018).

Linfonodos intra ou peri-parotídeos aumentados são causas comuns de massa em glândulas salivares e, conseqüentemente, de realização de PAAF. As causas de hiperplasia linfonodal são bem variadas, podendo ser específica ou não específicas, como mononucleose, infecção bacteriana ou fúngica, doença da arranhadura do gato, sarcoidose, doença de Rosai-Dorfman, micobacteria, entre outras. Os aspirados de linfonodo com hiperplasia são normalmente hipercelulares, com população linfoide mista e predomínio de pequenas células maduras, macrófagos de corpos tingíveis, agregados de histócitos linfocíticos correspondendo a células do centro germinativo e no fundo corpos linfoglandulares. Em casos em que houver dúvida diagnóstica o uso de citometria de fluxo e estudo imuno-histoquímico podem auxiliar o diagnóstico. Além disso, é importante a correlação clínica, por exemplo, pacientes com síndrome de Sjögren apresentam maior risco de desenvolver linfomas primários na glândula parótida (FAQUIN *et al.*, 2018).

Sialoadenite linfoepitelial (LESA) possui uma variedade de sinônimos como lesão linfoepitelial benigna, doença de Mikulicz e sialoadenite mioepitelial. Em parte, devido à percepção de que as células que compõem as ilhotas celulares características desta lesão são células epiteliais e não mioepiteliais, o termo LESA surgiu como terminologia preferida (FAQUIN & POWERS, 2008). É definida por infiltrado linfocítico associado a parênquima acinar atrófico e focos de hiperplasia ductal com linfócitos intraepiteliais (FAQUIN *et al.*, 2018). Os pacientes afetados são predominantemente mulheres (80% a 90%) entre a quarta e sétima décadas de vida. É considerada uma doença autoimune e 50% dos pacientes tem síndrome de Sjögren, a outra metade dos pacientes tem algum outro distúrbio do tecido conjuntivo (mais frequentemente artrite reumatoide) ou não apresentam doenças sistêmicas associadas (FAQUIN & POWERS, 2008). A localização típica desta lesão é a parótida, chegando a corresponder a 90% dos casos, e menos frequentemente acomete as glândulas submandibulares. Clinicamente se apresenta como aumento unilateral ou bilateral indolor (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; FAQUIN *et al.*,

2018). As principais características citológicas desta lesão são: aspirado celular, grupamentos coesos de células ductais ocasionalmente com metaplasia escamosa e com pequenos linfócitos maduros presentes neste epitélio, população linfoide mista, células dendríticas e macrófagos de corpos tingíveis com predomínio de linfócitos maduros, agregados de histiócitos linfocíticos e células acinares usualmente ausentes (FIG. 4) (FAQUIN *et al.*, 2018).

Figura 4 — Sialoadenite linfoepitelial.



Células epiteliais ductais com pequenos linfócitos misturados.
Fonte: Adaptado de Faquin *et al.*, 2018.

O diagnóstico de LESA está associado a um risco de até 44 vezes maior de desenvolvimento de linfoma, principalmente linfoma de zona marginal extranodal (MALT). O período entre o diagnóstico de LESA e o desenvolvimento de um linfoma é muito variado, de 6 meses a 29 anos (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; FAQUIN & POWERS, 2008).

Sialoadenose é uma entidade que às vezes é classificada como "Não neoplásica". Também pode ser chamada de sialose. É uma doença incomum, não inflamatória e não neoplásica que cursa com aumento da glândula salivar. Afeta principalmente a parótida, em geral bilateralmente, porém eventualmente pode

acometer glândulas submandibulares. Frequentemente está associado a um distúrbio sistêmico como diabetes, hipotireoidismo, desnutrição, obesidade, gravidez, alcoolismo, cirrose e infecção pelo HIV (FAQUIN *et al.*, 2018). Clinicamente o aumento da glândula é gradual sem a formação de uma massa palpável bem definida, e indolor. O aspirado citológico normalmente é celular, elementos de glândula salivar normal com alguns agrupamentos de células acinares hipertrofiadas, arranjo citoarquitetural acinar preservado, fundo de núcleos “nus” de células acinares, tecido fibroadiposo e ausência de características sugestivas de neoplasia, cistos ou lesão inflamatória. As células acinares hipertrofiadas são de difícil reconhecimento nos materiais da PAAF (FAQUIN & POWERS, 2008; FAQUIN *et al.*, 2018). Materiais com essas características citológicas, com um quadro clínico de massa, ou sem informações clínicas, devem ser classificados como "Não diagnóstico", por outro lado quando proveniente de um paciente quadro de massa discreta ou ausente e correlação clínica/radiológica compatíveis devem ser diagnosticadas como "Não neoplásica". Alguns possíveis diagnósticos diferenciais que devem ser levados em consideração: glândula parótida acessória, hamartoma, lipoma/lipomatose e sialolitíase (FAQUIN *et al.*, 2018).

E por último, a oncocitose, que é considerada uma alteração hiperplásica que apresenta graus variados de metaplasia oncocítica das células acinares, podendo resultar na formação de nódulos de tamanhos variados (FAQUIN & POWERS, 2008; FAQUIN *et al.*, 2018). Acomete principalmente idoso. Dependendo da extensão desta lesão, a diferenciação com o oncocitoma não é possível, uma vez que as características clínicas e histológicas se sobrepõem. Por esta razão a maioria dos casos de oncocitose com PAAF, são classificados como "Neoplasia: SUMP". Os critérios citológicos são células ductais e acinares com citoplasma abundante, granular e eosinofílico, padrão citoarquitetural preservado, células ductais benignas e tecido fibroadiposo em quantidades variadas e ausência de critérios sugestivos de neoplasia, cisto ou lesão inflamatória. O reconhecimento da mistura de células acinares e ductais oncocíticas em um padrão citoarquitetural "normal" é a chave para evitar o erro diagnóstico da oncocitose com uma neoplasia oncocítica. Os principais diagnósticos diferenciais são oncocitomas e metaplasia oncocítica que pode ocorrer em algumas neoplasias

primárias das glândulas salivares, como adenoma pleomórfico e carcinoma mucoepidermoide (FAQUIN *et al.*, 2018).

De uma forma geral, as lesões classificadas como "Não neoplásicas" devem ser acompanhadas clinicamente e/ou com exames de imagem. Qualquer alteração nos achados clínicos ou de imagem é recomendado nova amostra (FAQUIN *et al.*, 2018).

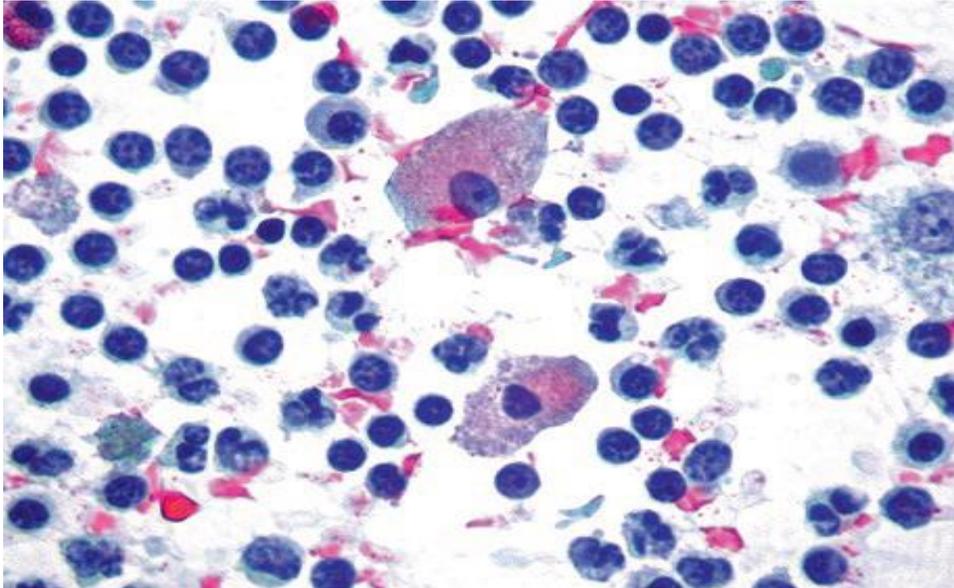
2.3.3 Atipia de Significado Indeterminado

No sistema Milão as amostras citológicas que são indefinidas para uma condição neoplásica são incluídas na categoria de Atipia de Significado Indeterminado. Esta categoria ajuda na diminuição dos exames falso-negativos encontrados nos diagnósticos "Não neoplásicos" e os falso-positivos nos "Neoplásicos" (FAQUIN *et al.*, 2018).

É considerada uma categoria heterogênea. A maioria das amostras incluídas neste diagnóstico apresentam duas causas principais, fatores pré-analíticos que dificultam a avaliação correta das células como, por exemplo, técnica da realização da PAAF e artefato de dessecamento. O segundo são fatores inerentes às características das lesões, como componente cístico, fibrótico ou necrótico, tornando as células pouco preservadas. Além disso, é comum nesta categoria, amostras com sobreposição de características morfológicas de lesões não neoplásicas e neoplásicas (BRENNAN *et al.*, 2010; FAQUIN *et al.*, 2018).

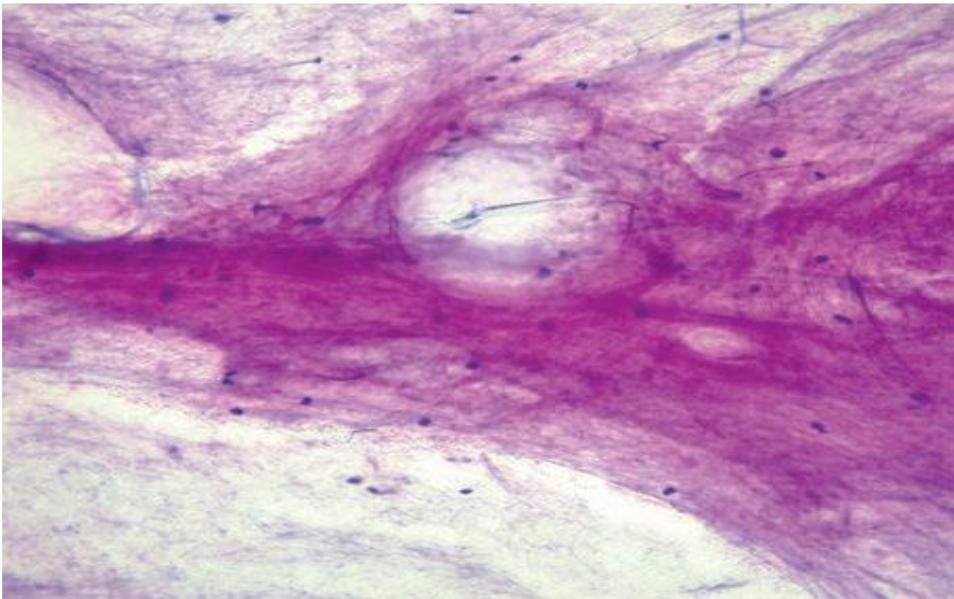
Os critérios definidos para esta categoria são: atipias reativas e reparadoras indefinidas para neoplasia; alterações metaplásicas como escamosa e oncocítica ou outras alterações indefinidas para neoplasia (FIG. 5); amostras hipocelulares com alterações sugestivas, porém não conclusivas para o diagnóstico de neoplasia; amostras com artefatos pré-analíticos que dificultam a definição diagnóstica; lesões císticas mucinosas com componente epitelial escasso ou ausente (FIG. 6); linfonodos da glândula salivar ou lesões linfoides indefinidas para alterações linfoproliferativas (FAQUIN *et al.*, 2018).

Figura 5 — Células oncocíticas.



Aspirado com ocasionais células epiteliais com características oncocíticas, em meio a um fundo com numerosos linfócitos. Indefinido para neoplasia. O seguimento cirúrgico foi um tumor de Warthin.
Fonte: Adaptado de Faquin *et al.*, 2018.

Figura 6 — Amostra com abundante mucina.



Aspirado com abundante mucina sem células epiteliais. O diagnóstico diferencial inclui um cisto mucinoso benigno. Porém, um carcinoma mucoepidermoide de baixo grau não pode ser excluído.
Fonte: Adaptado de Faquin *et al.*, 2018.

As amostras hipocelulares podem gerar incertezas quanto ao diagnóstico na citologia. Nos aspirados compostos por células basaloides esparsas, o diagnóstico diferencial entre sialoadenite crônica e neoplasias basaloides deve ser levado em consideração. Muitas vezes essa diferenciação é clara, uma vez que a maioria dos casos de sialoadenites crônicas se apresentam com raros grupamentos coesos de células ductais basaloides em um fundo de elementos inflamatórios crônicos. Já as neoplasias basaloides frequentemente são vistas como uma amostra celular, grupamentos complexos de células basaloides em meio a uma matriz. Em alguns casos, no entanto, esta distinção é duvidosa e deve ser classificado como “Atipia de significado Indeterminado” (FAQUIN *et al.*, 2018).

Citologias com diferentes tipos de metaplasia (escamosa, oncócica e sebácea), também são desafiadoras uma vez que podem representar uma lesão mal amostrada como, por exemplo, carcinoma mucoepidermoide, adenoma pleomórfico e tumor de Warthin (TYAGI & DEY, 2015).

Material com raras células fusiformes, por sua vez, podem sugerir lesões reativas e/ou inflamatórias como fasciíte nodular e inflamação granulomatosa respectivamente, ou condições neoplásicas como mioepitelioma, schwannoma e tumor fibroso solitário (FAQUIN *et al.*, 2018).

Nos aspirados representados predominantemente por células linfoides, alguns critérios importantes devem que ser levados em consideração, que são a heterogeneidade celular, o padrão citoarquitetural (células soltas ou agrupadas), grau da atipia citológica e correlação com dados clínicos e de imagens. Nestes casos, uma variedade de lesões deve ser considerada. Considerando as lesões não neoplásicas, alguns dos diagnósticos possíveis são sialoadenite crônica, sialoadenite linfoepitelial, cistos linfoepiteliais e linfonodos intra- ou peri-parotídeos; nestes casos quando o material é satisfatório (qualitativamente e quantitativamente) devem ser classificados como “Não Neoplásico”. Por outro lado, nas amostras com atipia limitada e que não podem ser afastadas lesões linfoproliferativas, o mais recomendado é que seja classificado como “Atipia de Significado Indeterminado”. A citometria de fluxo, sempre que disponível, é um importante teste auxiliar para a diferenciação de um linfonodo reativo com um linfoma de zona marginal (DEY *et al.*, 2006; FAQUIN *et al.*, 2018).

Os cistos linfoepiteliais ocorrem predominantemente na área da parótida e se apresentam geralmente com células escamosas atípicas reativas em um fundo linfoide. Quando a presença de atipia é significativa um diagnóstico diferencial é o carcinoma de células escamosas metastático. Sendo assim, diante de um caso com celularidade escassa, atipia focal e alterações degenerativas extensas, a distinção entre um cisto de fenda braquial e carcinoma de células escamosas deve ser feita (MAIREMBAM *et al.*, 2016; FAQUIN *et al.*, 2018).

Pelo menos um terço das lesões císticas da glândula salivar são neoplásicas, e diversas lesões tanto neoplásicas como não neoplásicas podem se apresentar com um componente cístico; muitas vezes, este componente representa grande parte da lesão. Estes materiais frequentemente são representados por baixa celularidade em meio à substância serosa ou mucoide. Dentre as lesões não neoplásicas mais comuns estão cistos de retenção de muco, mucocelos, cistos ductais e cistos linfoepiteliais. Já nas lesões neoplásicas estão o tumor de Warthin, adenoma pleomórfico cístico, carcinoma mucoepidermoide de baixo grau e adenocarcinoma/adenoma cístico. Quando a celularidade é satisfatória o diagnóstico, muitas vezes pode ser definido, porém diante de celularidade escassa ou amostra representada apenas por conteúdo mucinoso a melhor classificação para os casos é “Atipia de Significado Indeterminado”. (ALLISON *et al.*, 2017; FAQUIN *et al.*, 2018).

Como em outras classificações, recomenda-se que essa classificação seja utilizada em menos de 10% das lesões de glândulas salivares de um serviço para manter um controle de qualidade. O uso deve ser limitado e criterioso entre os diagnósticos citopatológicos (FAQUIN *et al.*, 2018).

Diante do diagnóstico de “Atipia de Significado Indeterminado” é de extrema importância a correlação com a clínica e imagem. Após a avaliação do risco geral, algumas condutas podem ser tomadas, como a repetição da PAAF, biópsia por agulha, biópsia aberta ou excisão cirúrgica. Em lesões císticas a aspiração orientada por ultrassonografia pode facilitar o diagnóstico específico. Além disso, exames auxiliares como estudo imuno-histoquímico e citometria de fluxo, devem ser utilizados sempre que disponíveis e necessários para melhor definição do diagnóstico (FAQUIN *et al.*, 2018).

2.3.4 Neoplasia

As neoplasias de glândulas salivares são raras, representam aproximadamente 6% de todos os tumores de cabeça e pescoço e 0,3% de todas as neoplasias malignas, sendo a glândula parótida a localização mais frequente (MONTEZUMA *et al.*, 2018). Cerca de 80% das neoplasias que surgem na parótida são benignas, em comparação com uma incidência significativa de neoplasias malignas nas demais glândulas salivares maiores e menores. Nos adultos o adenoma pleomórfico (AP) é a neoplasia benigna mais comum, representando cerca de 50% de todas as neoplasias de glândulas salivares; o tumor de Warthin (TW) é a segunda neoplasia benigna mais comum. Entre as neoplasias malignas, alguns estudos indicam o carcinoma mucoepidermoide como tumor mais comum em crianças e adultos, porém este dado é variável (FAQUIN & POWERS, 2008; FAQUIN *et al.*, 2018).

Diante da grande variedade de lesões existentes nas glândulas salivares, a sobreposição morfológica e a heterogeneidade dessas lesões, muitas vezes torna a diferenciação entre uma neoplasia benigna e uma neoplasia maligna de baixo grau um difícil desafio para o citopatologista. Conseqüentemente, essas amostras são muitas vezes designadas como “neoplasia” ou “suspeito para neoplasia” com um amplo espectro de diagnósticos diferenciais. Sendo assim, com base na literatura nos casos de neoplasias que não apresentam critérios claros de malignidade, o Sistema Milão divide essa categoria em duas subcategorias, que são: Neoplasia benigna e Neoplasia de glândula salivar de potencial maligno incerto (SUMP) (FAQUIN *et al.*, 2018).

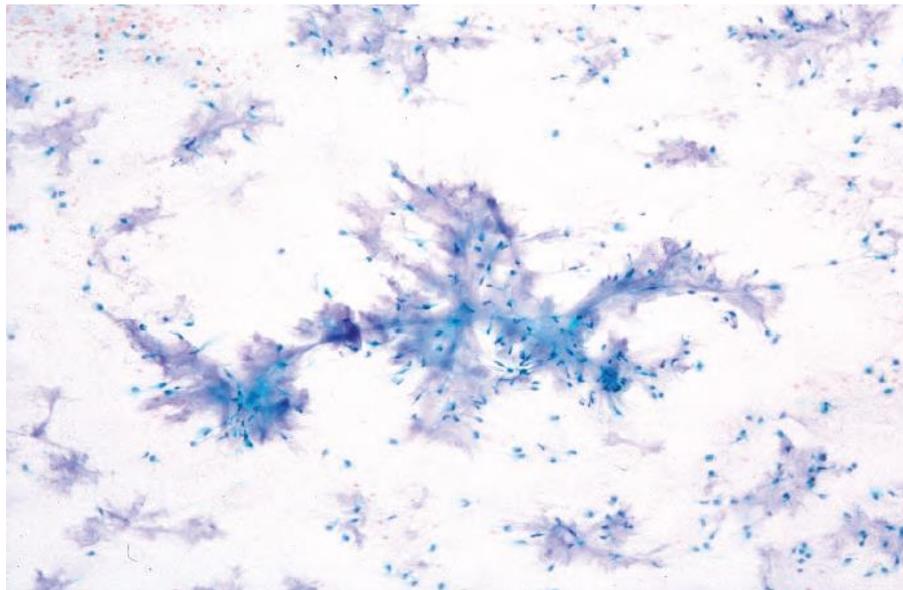
2.3.4.1 Neoplasia Benigna

Este diagnóstico só deve ser estabelecido quando as características citomorfológicas de uma neoplasia epitelial ou mesenquimal são bem definidas na amostra.

O adenoma pleomórfico (AP) é uma neoplasia benigna bifásica, caracterizada por uma quantidade variável de células epiteliais ductais e células mioepiteliais, em meio a uma matriz mesenquimal (FAQUIN *et al.*, 2018). É a neoplasia mais comum em

crianças e adultos, sendo responsável pela maioria das lesões de glândula salivar. Pode ocorrer em todas as idades sendo mais frequente entre a terceira e sexta décadas de vida, com idade média de 45 anos. Acomete mais mulheres com uma proporção entre mulheres-homens de 2:1. A etiologia não é bem definida, porém, foi relatado um aumento da incidência em pacientes após a exposição à radiação. A principal localização é a glândula parótida, e normalmente se apresenta como uma massa única, móvel, firme e bem delimitada que, aos cortes, possui coloração marrom ou acinzentada, podendo ter ou não características cartilaginosas. Eventualmente, alterações como degeneração cística, hemorragia e infartos podem ser observadas (EL-NAGGAR *et al.*, 2017). Os critérios citológicos principais para este diagnóstico são grupos coesos de células epiteliais, células mioepiteliais e matriz condromixoide (FIG. 7).

Figura 7 — Adenoma Pleomórfico.



Aspirado exibindo a combinação de células mioepiteliais em moderada quantidade em um fundo de matriz mixoide.

Fonte: Adaptado de Faquin & Powers, 2008.

A matriz é melhor visualizada em colorações de Romanowsky como Diff-Quik e Giemsa, adquirindo uma aparência fibrilar. As células mioepiteliais frequentemente são as que predominam no esfregaço e se apresentam de formas variadas, como

poligonais, plasmocitoides, fusiforme e células claras. Células ductais quando presentes, normalmente estão em menor quantidade e em pequenos grupamentos (FAQUIN & POWERS, 2008; FAQUIN *et al.*, 2018).

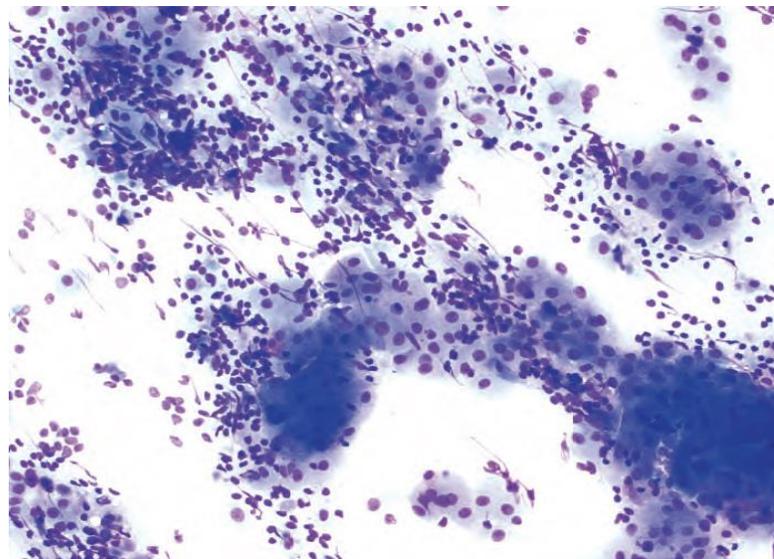
O AP pertence a um grupo de “tumores produtores de matriz”, no qual também estão o carcinoma adenoide-cístico, adenoma/adenocarcinoma basocelular e o carcinoma epitelial-mioepitelial. A característica mais marcante e representativa do AP é a matriz condromixoide. Com isso, é vantagem corar parte do material com a coloração de Romanowsky e, a outra, com Papanicolaou: a matriz é melhor avaliada na coloração de Romanowsky e as características nucleares são melhores avaliadas na coloração de Papanicolaou. Diante de um esfregaço com características evidentes de AP, o caso deve ser classificado como “Neoplasia: Benigna”. Porém, a combinação da natureza bifásica do AP e a possibilidade de uma quantidade variável dos componentes da lesão (células mioepiteliais, ductais e matriz), podem gerar dúvidas com outras neoplasias, e, nesses casos, a classificação deve ser de “Neoplasia: SUMP” (FAQUIN *et al.*, 2018). Diante de um caso de AP, o principal diagnóstico diferencial a ser excluído é o carcinoma adenoide-cístico, porque a conduta e o prognóstico mudam substancialmente, e essa diferenciação pode ser difícil principalmente em casos hipercelulares com matriz escassa ou ausente (FAQUIN *et al.*, 2018). Outra armadilha diagnóstica são os casos de AP que se apresentam com células epiteliais em meio a uma matriz fina e mucoide, podendo simular o carcinoma mucoepidermoide de baixo grau. Neste cenário a utilização de estudos auxiliares pode ser importante, principalmente o uso da imuno-citoquímica para a diferenciação de células mioepiteliais (FAQUIN *et al.*, 2018). Quando há um predomínio de células mioepiteliais, os diagnósticos diferenciais vão depender da morfologia e da celularidade. Embora o mioepitelioma seja o principal diagnóstico diferencial de um AP celular, quando as células se apresentam com citoplasma claro, outras neoplasias devem ser excluídas, como carcinoma epitelial-mioepitelial, adenoma/carcinoma sebáceo, carcinoma mioepitelial e metástase de carcinoma de células renais. Por outro lado, nos casos em que as células mioepiteliais se apresentem com características fusocelulares os diagnósticos diferenciais devem ser schwannoma, hemangioma, fasciíte nodular, sarcomas e carcinoma de células fusiformes; principalmente os dois últimos, poderão

ser afastados com a ausência de significativo pleomorfismo nuclear e mitoses. Além disso, a presença de necrose associada à pleomorfismo nuclear e mitoses, fala a favor de uma neoplasia maligna. Em pacientes com história de AP prévio e surgimento de uma nova lesão ou crescimento importante de um AP estável, o diagnóstico de carcinoma ex-AP deve ser afastado. “Adenoma pleomórfico metastatizante” representa uma lesão rara que é semelhante ao AP tanto no padrão citológico como histológico, porém tem potencial de metástase (FAQUIN *et al.*, 2018). Os AP possuem uma taxa de recorrência baixa e a ressecção cirúrgica complexa demonstrou uma correlação com a diminuição da recorrência. Alguns fatores de risco para a recorrência são sexo feminino, baixa idade ao tratamento inicial e a realização de tumorectomias ao invés da parotidectomia. A transformação maligna ocorre em até 6,2% dos AP's, e possíveis fatores de risco para o aumento da malignidade são sexo masculino, múltiplas recorrências, localizações profundas e idade avançada (EL-NAGGAR *et al.*, 2017). Aproximadamente 70% dos AP apresentam translocações ou rearranjos intracromossômicos esporádicos. Fusões nos genes PLAG1 e HMGA2 foram identificadas em carcinomas ex-AP, sendo, portanto, usadas para auxiliar na distinção de diagnósticos diferenciais. A regulação negativa do WIF1 (fator de inibição 1 do WNT) foi identificada recentemente em um subconjunto de AP's, associado a um risco aumentado a transformação maligna. Outra marcação é a mutação e superexpressão do HRAS que foram encontradas em um subconjunto de AP's (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

O Tumor de Warthin (TW) é o segundo tumor mais comum, correspondendo a aproximadamente 5 a 15% de todos os tumores de glândula salivar. Acomete pacientes principalmente entre a sexta e sétima décadas de vida, e apresenta uma correlação com história de tabagismo. A etiologia deste tumor, entre alguns fatores, a exposição prévia à radiação tem uma associação com a tumorigênese. Porém, a relação com doenças autoimunes e infecção viral do EBV já foi relatada, mas não está bem estabelecida. A principal localização é a parótida, e pode ocorrer em associação com outras neoplasias de glândulas salivares. Normalmente os pacientes apresentam dor, crescimento lento e inchaço variável. Na macroscopia, frequentemente, é uma massa bem delimitada, com áreas sólidas e áreas císticas, aos cortes (EL-NAGGAR *et al.*,

2017). Nos critérios citológicos há uma tríade que é importante para definição deste tumor, que são células epiteliais oncocíticas e linfócitos em meio a um fundo proteico (sujo) (FIG. 8). As células oncocíticas apresentam abundante citoplasma granular, com bordas bem definidas, núcleo arredondado com nucléolo proeminente. O componente linfoide se apresenta com uma população mista de pequenas células maduras (FAQUIN *et al.*, 2018).

Figura 8 — Tumor de Warthin.



Células oncocíticas com abundante citoplasma granular em meio a uma população mista de linfócitos.

Fonte: Adaptado de Faquin & Powers, 2008.

Em uma amostra com os critérios bem definidos, é recomendado que seja classificado com "Neoplasia: Benigno". Porém, a distinção com outras lesões/estruturas deve sempre ser feita, como linfonodo intraparotídeo, sialoadenite linfoepitelial, oncocitoma e cisto linfoepitelial. O linfonodo intraparotídeo e a sialoadenite linfoepitelial não possuem epitélio oncocítico e fundo sujo habitualmente presentes no TW. O oncocitoma pode ser diferenciado pela presença de células epiteliais oncocíticas sem o fundo sujo e linfócitos. Raramente os TWs sofrem infarto, o que evolui com um aumento rápido do tumor, gerando a suspeita de malignidade (FAQUIN *et al.*, 2018). Nos casos de TW a ressecção completa com adequada margem cirúrgica é curativa. A recorrência

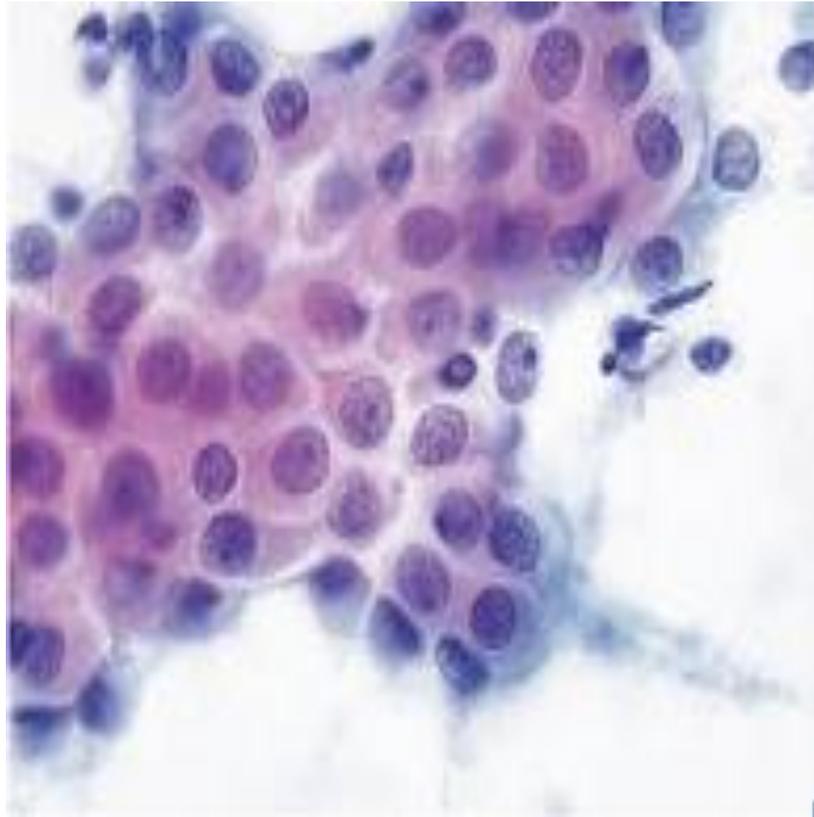
é infrequente, porém quando ocorre, é devido à doença multifocal ou ressecção inadequada. A transformação maligna é extremamente rara, porém há alguns relatos de transformação tanto do componente epitelial como no componente linfoide (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

Oncocitoma é um tumor benigno de glândula salivar que é composto predominantemente por células oncocíticas e tem em sua etiologia uma correlação com exposição à radiação prévia. Representa cerca de 2% das neoplasias de glândulas salivares, sendo mais frequentes entre a sexta e oitava décadas de vida, acometendo homens e mulheres em proporções iguais. Ocorre principalmente na parótida, porém eventualmente pode acometer glândulas submandibulares e glândulas salivares menores. Clinicamente, os sintomas de apresentação variam com a localização, sendo mais frequente o surgimento de um inchaço unilateral e indolor. Raramente pode ser bilateral. Na macroscopia se apresentam como nódulo bem delimitado, lobulado e avermelhado (EL-NAGGAR *et al.*, 2017). No material citológico os critérios para esta lesão são: presença de fragmentos irregulares de células oncocíticas em um fundo limpo ou com hemácias. Os oncócitos possuem abundante citoplasma com bordas bem delimitadas, granular e eosinofílico devido ao acúmulo de mitocôndrias e núcleos grandes e arredondados com nucléolos proeminentes (FIG. 9) (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; FAQUIN *et al.*, 2018).

O diagnóstico diferencial do oncocitoma inclui TW, oncocitose difusa e carcinoma de células acinares (CCA). As amostras de oncocitoma e oncocitose difusa são praticamente idênticas, porém o primeiro se apresenta como uma massa circunscrita enquanto o segundo é mais do tipo multifocal e/ou mal delimitada. O TW difere porque possui além dos grupamentos de células oncocíticas, população linfoide mista e um fundo proteico (sujo). Já a diferenciação do CCA pode ser feita pela avaliação do citoplasma, uma vez que o carcinoma possui vacúolos citoplasmáticos e o oncocitoma não; além disso, o carcinoma em um estudo imunocitoquímico é positivo para DOG-1 e SOX10, que são negativos no oncocitoma. O carcinoma oncocítico é extremamente raro e clinicamente invasivo, sendo fundamental a correlação clínica para esse diagnóstico (FAQUIN *et al.*, 2018). O tratamento de escolha é a excisão cirúrgica, sendo

raros os episódios de recidiva. Já foi documentada uma associação entre diferenciação de células claras, recorrência e doença bilateral (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

Figura 9 — Oncocitoma.



População monótona de células oncocíticas com abundante citoplasma granular e bordas definidas.
Fonte: Adaptado de Faquin *et al.*, 2018.

Lipoma é uma neoplasia benigna, que representa menos de 0,5% dos tumores de glândulas salivares e mais de 90% se desenvolvem na parótida. Frequentemente se apresentam como uma massa palpável e assintomática. No exame macroscópico é bem delimitado e amarelado (EL-NAGGAR *et al.*, 2017). Na amostra citológica se apresenta como grupamentos de células adiposas maduras com relação núcleo/citoplasma muito baixa e citoplasma claro em um fundo com eventuais gotículas de lipídeos (melhor visualizadas na coloração de Romanowsky). Adipócitos caracterizados com núcleos pequenos, hiper cromáticos e rechaçados para a margem citoplasmática por vacúolo único e transparente ocupando todo o citoplasma. Um

diagnóstico diferencial é a alteração gordurosa da glândula salivar, sendo importante a correlação clínica, porém um critério para diferenciação é a presença de componente acinar e ductal normais da glândula salivar em meio a adipócitos, que é vista na alteração gordurosa enquanto está ausente nos lipomas (FAQUIN *et al.*, 2018). Essa neoplasia é tratada com a excisão completa, sem relato de recorrência local (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

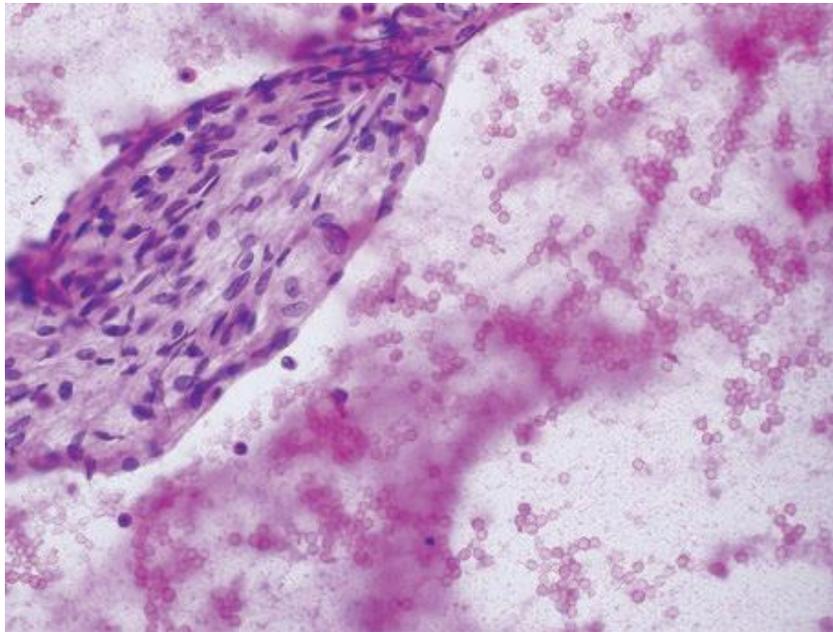
O schwannoma representa o tumor neural benigno mais comum da glândula salivar. Normalmente estão associados à queixa de dor. O material citológico habitualmente tem celularidade moderada a escassa, composta por células fusiformes em um fundo de material mixoide. As células deste material frequentemente estão em grupamentos coesos, às vezes formando paliçada, citoplasma mal delimitado, núcleos hiper cromáticos, pequenos, alongados podendo adquirir formato de “S” e nucléolos pequenos ou ausentes. Os principais diagnósticos diferenciais são AP e mioepitelioma. Nestes casos os estudos complementares são importantes, sendo os schwannomas positivos para S100 e SOX10 forte e difuso e negativo para queratinas e marcadores mioepiteliais. Outros diagnósticos diferenciais a serem considerados são os sarcomas, que apesar de extremamente raros nas glândulas salivares devem ser considerados diante de um aspirado celular com atipias nucleares significativas, muitas vezes com mitoses e apoptoses (FAQUIN *et al.*, 2018).

Linfangiomas de glândulas salivares são raros, sendo mais comuns na infância. Como a maioria dos outros tumores, acometem principalmente a parótida e surgem como uma massa de crescimento lento. O material citológico normalmente é hipocelular em um fundo aquoso, ocasionais hemácias, linfócitos maduros e raros grupamentos de tecido acinar de glândula salivar normal podem estar presentes. Este diagnóstico requer estreita correlação com dados clínicos e radiológicos, evitando assim que a maioria dos materiais provenientes de linfangiomas sejam classificados como “Não diagnóstico” (FAQUIN *et al.*, 2018).

Hemangioma é o tumor benigno mesenquimal mais comum de glândula salivar. A grande maioria ocorre na infância, acomete mais mulheres e cerca de 50% dos casos ocorre na parótida. São chamados de “hemangioma do tipo juvenil” quando surgem no primeiro ano de vida, podendo regredir espontaneamente e se apresentar mais celular

no material citológico. Os pacientes apresentam uma massa, que na maioria dos casos é restrita à glândula, porém eventualmente, por cursar com lesões extensas, podem causar distorção de estruturas anatômicas faciais (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; FAQUIN *et al.*, 2018). As características citológicas são: aspirado com predomínio de hemácias, poucos grupos de células endoteliais, que podem formar estruturas alongadas, e é comum a presença de histiócitos. As células endoteliais possuem núcleos pequenos, ovais a fusiformes e ausência de nucléolos (FIG. 10) (FAQUIN *et al.*, 2018).

Figura 10 — Hemangioma.



Material hemorrágico com pequeno grupo de células endoteliais.
É importante a correlação clínica e radiológica.
Fonte: Adaptado de Faquin *et al.*, 2018.

As opções de tratamento para os casos de hemangioma incluem propranolol, injeção de esteroides, escleroterapia endovascular e cirurgia (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

2.3.5 Neoplasia de Glândula Salivar de Potencial Maligno Incerto (SUMP)

Esta categoria é reservada para as lesões que são definidas como neoplasias, porém um diagnóstico definitivo de uma entidade não pode ser feito, especificamente quando uma neoplasia maligna não pode ser excluída. São incluídas nesta categoria as neoplasias benignas celulares, neoplasias de células monomórficas, neoplasias basaloides, neoplasias de células oncocíticas, neoplasias de células claras, neoplasias com atipias e carcinomas de baixo grau (FAQUIN *et al.*, 2018).

Neoplasia de células basaloides é uma subcategorização da categoria SUMP, para lesões com células basaloides, podendo estar associado a elementos estromais variados. O diagnóstico diferencial das neoplasias de células basaloides é uma das áreas mais desafiadoras da PAAF de glândula salivar e, um dos motivos para essa dificuldade, é a significativa sobreposição morfológica entre essas neoplasias. Nesta subcategoria não há característica citológica específica, cada possível diagnóstico diferencial tem suas características citomorfológicas. Dentro das “Neoplasias de células basaloides com estroma fibrilar” as neoplasias possíveis estão o adenoma pleomórfico celular, o carcinoma epitelial-mioepitelial e o adenocarcinoma/adenoma de célula basal. Nas “Neoplasias de células basaloides com estroma hialino” os diagnósticos diferenciais são o adenocarcinoma/adenoma de célula basal, o carcinoma adenoide cístico, o carcinoma epitelial-mioepitelial e o adenocarcinoma polimorfo. Nas “Neoplasias de células basaloides com estroma misto” os possíveis são o carcinoma adenoide cístico e o adenocarcinoma polimorfo. E por último, nas “Neoplasias de células basaloides, estroma escasso ou ausente” os diagnósticos diferenciais são o adenoma pleomórfico celular, o adenoma canalicular, o mioepitelioma, o carcinoma mioepitelial e o carcinoma adenoide cístico. Um fator que torna ainda mais difícil a distinção é a ausência ou escassez de matriz característica, como por exemplo, a matriz condromixoide do AP ou as esferas hialinas do carcinoma adenoide cístico. E dentro das possibilidades diagnósticas, algumas lesões são consideradas nos diagnósticos diferenciais, como a suspeita de uma neoplasia benigna, as possíveis lesões são o AP celular, o adenoma basocelular, o adenoma canalicular e o mioepitelioma. Na suspeita de neoplasia maligna de baixo grau as lesões são: adenocarcinoma basocelular, carcinoma epitelial-mioepitelial e adenocarcinoma polimorfo de baixo grau. Na suspeita de neoplasia maligna de grau intermediário ou alto

grau, a principal lesão é o carcinoma adenoide cístico particularmente a variante sólida. As amostras dessa categoria só devem receber um diagnóstico específico em estreita correlação com os achados clínicos e radiológicos, porém, quando a dúvida persistir, o material deve ser mantido nesta categoria, “Neoplasia: SUMP”. Quando disponíveis estudos auxiliares como imuno-histoquímica ou testes moleculares podem ajudar na definição diagnóstica. Alguns casos podem representar neoplasias benignas com o diferencial da mesma lesão, porém maligna, como por exemplo, adenoma de células basais e adenocarcinoma de células basais, e mioepitelioma e carcinoma mioepitelial; nestes casos as características citomorfológicas são praticamente iguais. É necessária, nessas situações, a avaliação da histologia para identificar invasão angiolinfática e infiltração perineural e assim definir se é uma lesão benigna ou maligna. Mesmo diante da possibilidade de corresponder a uma lesão maligna, na ausência de atipias nucleares ou fundo necrótico o risco de malignidade é baixo, ficando a critério do citologista incluir ou não uma nota favorecendo uma neoplasia benigna. Diante deste diagnóstico, a excisão cirúrgica é recomendada, porém, se houver uma necessidade de um diagnóstico mais preciso para a definição da extensão da cirurgia, uma nova amostra pode ser indicada, principalmente, se houver a possibilidade de estudos complementares (FAQUIN *et al.*, 2018).

Neoplasias de células oncocíticas são comuns em glândulas salivares e embora a diferenciação oncocítica pode ser característica de algumas lesões como o TW e oncocitoma, também pode estar presente em lesões como AP, mioepitelioma e carcinoma mucoepidermoide. Além disso, alguns tumores como carcinoma de células acinares e carcinoma de células renais que não são oncocíticos, podem imitar citomorfologicamente os tumores verdadeiramente oncocíticos. Alguns diagnósticos apresentam características claras e podem ser definidas, mas sempre que houver dúvida ou impossibilidade de uma definição específica, a amostra deve ser mantida nesta categoria “Neoplasia: SUMP – oncocítica”. Normalmente os critérios citológicos visualizados nesta categoria são: aspirado celular, células oncocíticas com moderado citoplasma granular, núcleos redondos a ovais, nucléolos presentes. As células oncocíticas não possuem características celulares de alto grau como marcada atipia nuclear, atividade mitótica e necrose. Além dessas características gerais, alguns

achados adicionais podem subdividir esta categoria determinando, assim, diagnósticos diferenciais para cada subdivisão. Nas neoplasias de células oncocíticas com fundo cístico (histiócitos, debris proteináceo e presença ou não de células inflamatórias) os diagnósticos diferenciais são TW e cistoadenoma oncocítico. Nas neoplasias de células oncocíticas com fundo mucinoso as lesões podem ser o carcinoma mucoepidermoide variante oncocítica e raros casos de TW com focal alteração metaplásica mucinosa. Nas neoplasias de células oncocíticas com fundo não específico ou sanguinolento os diagnósticos possíveis são oncocitoma e mioepitelioma. Neoplasias de células oncocíticas com citoplasma granular (grosso) / vacuolado, as lesões diferenciais são carcinoma de células acinares, carcinoma secretor e carcinoma de células renais metastático. E as neoplasias de células oncocíticas com atipias nucleares focais, os diagnósticos que devem ser considerados são carcinoma ductal salivar, carcinoma mucoepidermoide de alto grau e carcinoma metastático. A neoplasia oncocítica mais comum de glândula salivar é o TW, que frequentemente é diagnóstico sem maiores dificuldades, mas na presença de metaplasia escamosa ou componente mucinoso este diagnóstico pode gerar dúvida. A neoplasia oncocítica e o carcinoma de células acinares podem compartilhar características de baixo grau de atipia nuclear e abundante citoplasma oncocítico. Algumas características para tentar diferenciá-las são que os carcinomas de células acinares exibem citoplasma vacuolado e pálido, bordas citoplasmáticas mal definidas e núcleos que podem ser maiores que dos oncócitos em um fundo com alguns linfócitos e muitos núcleos nus (principalmente em esfregaços). A solicitação de estudos complementares pode auxiliar nesta diferenciação, porém na indisponibilidade dos estudos ou diante de escasso material deve ser mantido na categoria “Neoplásico: SUMP – oncocítico”, sendo opcional uma observação de que o carcinoma de células acinares seria um diagnóstico diferencial. O carcinoma secretório, antigo carcinoma secretório análogo mamário, pode exibir características oncocíticas na citologia. Normalmente este carcinoma consiste em uma mistura de células com citoplasma granular e eosinofílico, células com citoplasma multivacuolado e algumas células com mucina intracitoplasmática, a identificação desses tipos celulares ajudaria no diagnóstico deste tumor (FAQUIN *et al.*, 2018).

Neoplasias com alterações de células claras são raras e incluem uma ampla variedade de lesões benignas e malignas com características citomorfológicas sobrepostas. Por ser incomum devem representar uma proporção menor das “Neoplasias – SUMP”. Como a maioria das lesões que são incluídas nesta subcategoria são malignas de baixo grau, o risco de malignidade varia de 20% a 40%. O principal critério citológico é a presença de célula clara, associado à ausência de características de uma lesão específica, ausência de critérios para neoplasia de alto grau (exemplo: necrose, mitose e atipia nuclear importante) e quando realizados estudos complementares não permite uma classificação mais específica da lesão. As células claras possuem o citoplasma claro, espumoso, granular ou vacuolado com atipias nucleares moderada a baixa. Devido à presença de uma ampla variedade de diagnósticos diferenciais essas amostras devem ser avaliadas com cautela e quando a citologia não puder ser definitiva é necessário, sempre que possível, a solicitação de material adicional para estudos complementares. A característica de citoplasma claro representa alterações celulares que incluem citoplasma com lipídio, mucina ou glicogênio; edema intracelular ou escassez de organelas intracelulares. Essa alteração citoplasmática (citoplasma claro) é melhor observada nas colorações de Papanicolaou e H&E. Os estudos complementares para a definição da natureza do citoplasma (lipídios, mucina e outros) ajudam a limitar os diagnósticos diferenciais, e podem ser usados, por exemplo, o PAS, PAS-diafase e mucicarmine (FAQUIN *et al.*, 2018).

Em uma visão geral, os pacientes com diagnóstico de “Neoplasia: Benigno” devem passar por exame de tomografia computadorizada ou ressonância magnética antes de uma conduta cirúrgica, para definir a extensão da lesão acompanhados clinicamente (FAQUIN *et al.*, 2018).

A conduta diante de um paciente com diagnóstico de “Neoplo. Uma parte desses pacientes, que não têm indicação de cirurgia, podem ser

asia: SUMP” é semelhante, os pacientes devem passar por um exame de imagem para avaliar a extensão da lesão, assim como possíveis comprometimentos de outras estruturas do pescoço e durante a cirurgia é recomendada uma avaliação por exame de congelação para avaliação das margens cirúrgicas (FAQUIN *et al.*, 2018).

2.3.6 Suspeito para Malignidade

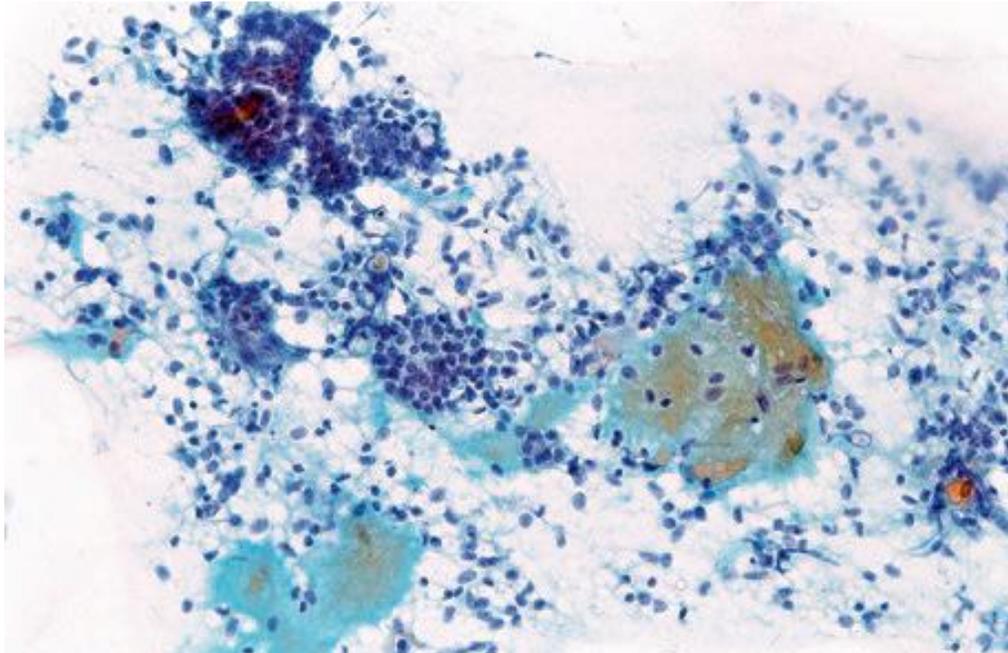
A categoria “Suspeito para Malignidade” é tradicionalmente utilizada em outros órgãos, e bem conhecida pelos citologistas. Assim como as categorias “Atipia de Significado Indeterminado” e “Neoplasia: SUMP”, a categoria de “Suspeito para Malignidade” é uma categoria indefinida, e são utilizadas como uma forma de estratificação de risco da lesão e um meio de informar ao clínico/cirurgião que a amostra não pode ser classificada em nenhuma outra categoria mais específica devido a limitações, como a hipocelularidade (ROSSI *et al.*, 2016; ROSSI *et al.*, 2017). A principal finalidade de separar os casos “Suspeitos para malignidade” dos “Malignos” é manter o alto valor preditivo positivo da PAAF em classificar os casos malignos. No Sistema Milão a categoria “Suspeita para malignidade” apresenta o risco de malignidade de aproximadamente 60%, e com o avanço dos marcadores de imunohistoquímica e moleculares um subgrupo de pacientes incluídos nesta categoria podem se beneficiar com um diagnóstico mais específico (FAQUIN *et al.*, 2018; SINGH *et al.*, 2012).

Por definição esta categoria é utilizada quando a amostra apresenta alguns critérios, mas não todos, para malignidade. No laudo este diagnóstico deve especificar se é suspeito para malignidade primária da glândula salivar, linfoma e/ou metástase. As características citológicas são células marcadamente atípicas com artefato de degeneração e/ou fixação, ou obscurecimento por células inflamatórias e sangue; características citológicas limitadas de uma lesão maligna específica (por exemplo, carcinoma adenoide cístico, carcinoma mucoepidermoide e carcinoma de células acinares) em uma amostra hipocelular; presença de marcada atipia e/ou alterações citológicas suspeitas focais em associação com alterações de lesão benigna da glândula salivar (FIG. 11); atipias citológicas que incluem nucléolo proeminente, anisonucleose, aumento da relação núcleo/citoplasma, amoldamento nuclear, pleomorfismo nuclear proeminente, mitoses atípicas e cromatina grosseira; amostra escassa com atipias de neoplasias neuroendócrinas (FAQUIN *et al.*, 2018).

A apresentação mais comum do carcinoma neuroendócrino em glândulas salivares é uma neoplasia pouco diferenciada com características semelhantes a células de Merkel, e somente pela citologia deve ser interpretado como “Maligno”, a não

ser que tenha algum fator limitante na amostra, podendo assim ser classificada como “Suspeito para malignidade” (FAQUIN *et al.*, 2018).

Figura 11 — Suspeito para malignidade.



Grupamento de células com marcada atipia citológica (à esquerda) associadas a características de adenoma pleomórfico (células mioepiteliais e matriz).
Fonte: Adaptado de Faquin *et al.*, 2018.

O diagnóstico diferencial de linfoma sempre deve ser considerado em uma lesão de glândula salivar com grande quantidade de linfócitos ou células linfoides atípicas com um fundo de fragmentos citoplasmáticos ("corpos linfoglandulares"). Nestes casos o estudo imuno-histoquímico e a citometria de fluxo associados à correlação clínica, são a chave para o diagnóstico. Muitos linfomas classificados com “Suspeitos para malignidade” não possuem material suficiente para a realização de estudos auxiliares. Algumas características citomorfológicas que sugerem linfoma são população de células linfoides em grande quantidade; população linfoide monótona, podendo ser constituída por pequenos/intermediários linfócitos como visto no linfoma folicular de grau intermediário, ou núcleos angulados semelhantes a centrócitos sugerindo linfoma de células do manto; população linfoide heterogeneia com atipia sugerindo linfoma de zona marginal extranodal que além da heterogeneidade tem como característica células

de tamanho pequeno a intermediário semelhantes a centrócitos e pequena quantidade de células linfoides grandes, células plasmocitoides, macrófagos de corpos tingíveis e células dendríticas. Porém, diante de uma população linfóide heterogênea, os processos reacionais também devem ser considerados, como hiperplasia linfóide, sialoadenite crônica e síndrome de Sjögren (FAQUIN *et al.*, 2018).

Sempre que disponível, uma avaliação rápida no local (ROSE) é recomendada com a finalidade de melhorar a qualidade e a quantidade da amostra, além de garantir material suficiente para a realização de estudos complementares futuros (FAQUIN *et al.*, 2018).

Esta categoria não deve ser usada como equivalência da categoria "Maligna", assim um diagnóstico, por si só, de "Suspeito para malignidade" não deve ser utilizado para a realização de cirurgia radical, quimioterapia ou radioterapia. Algumas condutas diante deste diagnóstico podem ser tomadas, como a repetição da PAAF, biópsia por agulha, biópsia aberta ou excisão cirúrgica. Nos casos de repetição da PAAF é importante tentar ao máximo obter material adequado para estudos auxiliares. A correlação clínica e radiológica é fundamental para a definição da conduta, e em casos em que a cirurgia é o melhor tratamento, a solicitação de exame de intraoperatório pode auxiliar no procedimento cirúrgico (FAQUIN *et al.*, 2018).

2.3.7 Maligno

Esta categoria inclui uma grande quantidade de tumores que podem ser primários da glândula salivar ou secundários. O principal tumor secundário desta região é a metástase de carcinoma epidermoide da pele para a glândula salivar ou linfonodos intraglandulares. Acometem principalmente a parótida e glândulas submandibulares.

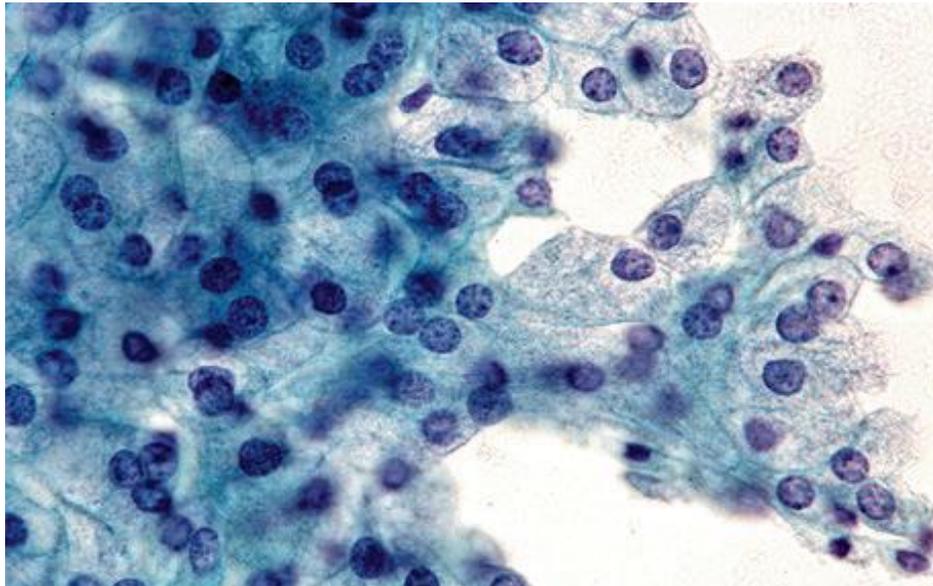
O sistema Milão define esta categoria como as amostras que apresentam características citomorfológicas que, isoladamente ou em combinação com estudos auxiliares, permitem um diagnóstico definitivo de maligno. E recomenda que, sempre que possível, tentar fornecer dados adicionais sobre a neoplasia como o diagnóstico específico e o grau da lesão (FAQUIN *et al.*, 2018).

O sistema Milão subdivide esta categoria em carcinomas de baixo grau, carcinomas de alto grau, carcinoma com transformação para alto grau, carcinoma neuroendócrino de pequenas células, carcinomas com graus variados ou múltiplos, tumores hematológicos e neoplasias malignas secundárias (FAQUIN *et al.*, 2018).

Os carcinomas de baixo grau são compostos pelo carcinoma de células acinares, carcinoma secretor e carcinoma epitelial-mioepitelial.

Os carcinomas de células acinares foram descritos pela primeira vez por Nasse em 1892 e são definidos histologicamente pela presença de diferenciação acinar caracterizada por grânulos de zimogênio citoplasmático PAS+ diastase resistente (FAQUIN & POWERS, 2008). Representam aproximadamente 10% a 15% das neoplasias malignas de glândulas salivares, sendo a segunda mais comum. A média de idade é de 50 anos e a proporção de mulher/homem é de 1,5/1. Na faixa etária pediátrica representa até 1/3 dos carcinomas de glândulas salivares (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; FAQUIN *et al.*, 2018). Mais de 90-95% deste carcinoma ocorre na parótida, e se apresenta clinicamente como uma massa única, de crescimento lento e móvel. Eventualmente pode ser multinodular e aderido à pele. Um terço dos pacientes possui dor e de 5% a 10% desenvolvem paralisia facial, sendo esses dois sintomas somados a presença de aderência a tecidos circundantes critérios de pior prognóstico e possível transformação para alto grau. Na macroscopia a maioria dos tumores são nódulos únicos, circunscritos, ocasionalmente císticos de tamanho variado (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; FAQUIN *et al.*, 2018). Metástases para linfonodos cervicais podem ser vistas, porém metástases a distância são raras apesar de já terem sido relatadas para fígado e pulmão. Recorrência local pode acontecer em até 35% dos casos (FAQUIN *et al.*, 2018). As características citológicas gerais são esfregaços celulares em padrão monótono e predomínio de células isoladas ou grupamentos pouco coesos. As células tumorais são poligonais, núcleos uniformes e excêntricos, mínimo pleomorfismo, baixa relação núcleo/citoplasma, abundante citoplasma vacuolado e basofílico e quantidade variável de grânulos de zimogênio (FIG. 12). O fundo é limpo, mitose e necrose ausentes e raros corpos psamomatosos (FAQUIN *et al.*, 2018).

Figura 12 — Carcinoma de células acinares.



Grupamento de células com abundante citoplasma e pequenos grânulos dispersos.
Fonte: Adaptado de Faquin *et al.*, 2018.

Porém o carcinoma de células acinares pode apresentar uma variedade de tipos celulares como células acinares serosas, ductais, vacuoladas, células claras e inespecíficas, sendo o tipo seroso a forma mais comumente encontrada nas amostras desse carcinoma tornando mais fácil sua identificação. Além do tipo celular variado, o padrão arquitetural neste carcinoma pode ser variável, como sólido, microcístico, cístico, papilar e folicular, sendo os padrões sólidos e microcísticos vistos em pelo menos 70% destas neoplasias (FAQUIN & POWERS, 2008). A desdiferenciação de um carcinoma de células acinares para um adenocarcinoma pouco diferenciado ou para um carcinoma pouco diferenciado é um fenômeno raro e com poucos casos relatados, porém representa pior prognóstico e não possuem critérios citológicos definidos. A maioria dos casos acontece em pacientes com carcinoma de células acinares recorrentes, previamente ressecados e raramente na histologia/citologia este tumor se apresenta com áreas bem diferenciadas e áreas pouco diferenciadas coexistindo. Normalmente esses poucos casos são diagnosticados como adenocarcinoma sem outras especificações, justamente pela grande dificuldade de identificar a ocorrência de desdiferenciação. Diante de uma possível transformação maligna, apesar de extremamente raro deve sempre ter como diagnóstico diferencial a metástase de um

carcinoma indiferenciado para um carcinoma de célula acinares (mestástase tumoral) ou para linfonodos intraglandulares (GONZALEZ-PERAMATO *et al.*, 2006). Em alguns casos o auxílio de estudo imuno-histoquímico pode ser muito útil. Dois marcadores principais positivos nos carcinomas de células acinares são DOG-1 e SOX10, e diferente da glândula salivar normal, não expressa regularmente amilase e é negativo para marcadores mioepiteliais (actina de músculo liso, p63, CK 5/6, calponina, S100). Um importante diagnóstico diferencial é o carcinoma secretório que compartilha características citomorfológicas semelhantes com o carcinoma de células acinares, e acreditam que antes do carcinoma secretório ser reconhecido como uma entidade distinta, provavelmente muitos casos foram diagnosticados como carcinoma de células acinares. Para diferenciar esses dois tumores alguns critérios e marcadores são importantes. Nos carcinomas secretórios, diferente dos carcinomas acinares, não há grânulos de zimogênio citoplasmático PAS+ diastase resistente, negatividade para o marcador DOG-1 e positividade para S100, GATA3 e mamaglobulina difusamente. Além disso, o carcinoma secretório apresenta a translocação específica ETV6/NTRK, que pode ser realizada em material citológico. Os carcinomas de células acinares com diferenciação de células ductais intercaladas e células glandulares inespecíficas são os mais difíceis de reconhecer citologicamente e geralmente são classificados como “Neoplasia: SUMP” ou “Suspeito para malignidade” (FAQUIN *et al.*, 2018). Estudos com os carcinomas de células acinares identificaram alterações na via genética PI3K, porém os fatores biológicos e significado terapêutico destes achados permanecem desconhecidos. Caracteristicamente estes carcinomas não são agressivos, no entanto, raros casos podem cursar com mestástases principalmente para pulmão e linfonodos. Foi relatada uma taxa de recorrência de até 35%. A sobrevida de 20 anos é de aproximadamente 90%, sendo ligeiramente melhor nas mulheres. Alguns fatores de pior prognóstico são o tamanho da lesão, comprometimento profundo da glândula e ressecção incompleta do tumor (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

O carcinoma secretório, antigamente chamado de carcinoma secretório análogo mamário é um carcinoma de glândula salivar geralmente de baixo grau, caracterizado por semelhança morfológica com o carcinoma secretório mamário e fusão do gene ETV6-NTRK3. Em um estudo realizado com carcinomas de células acinares mamárias,

em 2008, foi descoberto que os carcinomas secretórios são neoplasias distintas dos carcinomas de células acinares. Posteriormente em 2010, foi documentado pela primeira vez este carcinoma primário em glândulas salivares. O carcinoma secretório geralmente acomete adultos com idade média de 47 anos e distribuição semelhante entre homens e mulheres. O local mais comum de ocorrência é a glândula parótida, seguido pelas glândulas salivares menores intraorais e glândula submandibular (EL-NAGGAR *et al.*, 2017). O curso clínico é caracterizado por uma massa indolor de comportamento indolente com um risco moderado de recidiva local (15%), metástase linfonodal (20%) e baixo risco de metástase à distância (5%). Na macroscopia são tumores mal delimitados, elásticos com superfície de corte pardo claro e ocasionais formações císticas (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; FAQUIN *et al.*, 2018). O material citológico é frequentemente celular com células isoladas ou em formações foliculares, papilares, microcísticas, tubulares e/ou sólidas em um fundo de material mucoproteico semelhante a coloide. Células tumorais poligonais com núcleos redondos de baixo grau, excêntricos, cromatina finamente granular e nucléolos presentes. Citoplasma abundante pálido a rosado, vacuolado ou granular e ausência de grânulos de zimogênio. Atipia nuclear marcada, mitoses e necrose são raras ou ausentes (FAQUIN *et al.*, 2018). Também foram descritas transformação de carcinoma secretor para carcinoma de alto grau, assim como em outras lesões de baixo grau de glândulas salivares (FAQUIN *et al.*, 2018). Semelhante ao carcinoma secretório da mama, o carcinoma da glândula salivar expressa a proteína S100, mamablogulina e vimentina. É negativo para marcadores mioepiteliais (p63, CK5/6, calponina) e podem ser positivo focal para DOG-1. Mucicarmine pode ser utilizada para evidenciar mucina intracelular e extracelular. Além disso, apresenta a translocação t(12;15) (p13; q25) que leva a fusão EVT6-NTRK3 característica desses tumores (FAQUIN *et al.*, 2018). Estudos foram realizados com o marcador imuno-histoquímico pan-Trk, para a identificação da fusão NTRK. A publicação inicial sobre o tema foi feita em 2017 por Hechtman e colaboradores, em que os autores incluíram tumores com fusões em NTRK1, NTRK2 e NTRK3 e relataram alta sensibilidade (95%) e especificidade (100%) para a detecção das fusões NTRK, concluindo assim que a marcação pan-Trk de imuno-histoquímica pode ser usado de forma complementar ou alternativa ao teste molecular para a

detecção das fusões NTRK 1-3. Estudos mais recentes vêm sendo realizados com neoplasias de glândulas salivares para melhor avaliação do uso deste novo marcador. Apesar do marcador ter se mostrado promissor, são necessários novos estudos para validar sua eficácia (HECHTMAN *et al.*, 2017).

O carcinoma epitelial-mioepitelial ou adenomioepitelioma foi descrito pela primeira vez como uma entidade distinta em 1972 por Donath (FAQUIN & POWERS, 2008). É um tumor maligno composto por um componente de células ductais internas e células mioepiteliais externas. É uma neoplasia incomum, correspondendo a menos de 5% de todas as neoplasias malignas de glândulas salivares. Acomete mais mulheres e a faixa etária de predomínio é entre a sexta e sétima décadas de vida. Aproximadamente 75% desta neoplasia ocorre na parótida, sendo o local mais comum, e outros locais possíveis são glândulas submandibulares, palato e cavidade nasal. Clinicamente se apresenta como uma massa indolor de crescimento lento, sendo raros os sintomas de acometimento de nervo facial e linfadenopatias. O exame macroscópico é caracterizado por uma massa firme, multinodulada, parcialmente encapsulada com áreas císticas em até 30% dos casos e até 40% podem evoluir com ulceração da mucosa quando localizados em glândulas salivares menores ou em cavidade nasal (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; FAQUIN *et al.*, 2018). As amostras citológicas do carcinoma epitelial-mioepitelial são normalmente celulares, compostas predominantemente por células mioepiteliais e algumas células cuboidais ductais. As células podem estar em arranjos tridimensionais, pseudopapilar ou em camadas. Presença de material eosinofílico acelular, laminado e concêntrico pode ser visto entre os grupos celulares, adquirindo uma aparência rosada na coloração de Diff-Quik e verde azulada na coloração de Papanicolaou. Devido à fragilidade do citoplasma das células mioepiteliais é comum um fundo com núcleos nus. As células mioepiteliais possuem núcleos ovais, atípicas leves, cromatina fina, nucléolos discretos e citoplasma abundante, rico em glicogênio e claro. As células ductais são cuboidais, de difícil identificação com núcleos grandes de redondos a ovais, alta relação núcleo/citoplasma, nucléolos evidentes e citoplasma finamente granular, denso e escasso. Atividade mitótica e necrose normalmente estão ausentes. Devido às mínimas alterações nucleares, geralmente este material é classificado como "Neoplasia: SUMP" ou "Suspeito para malignidade"

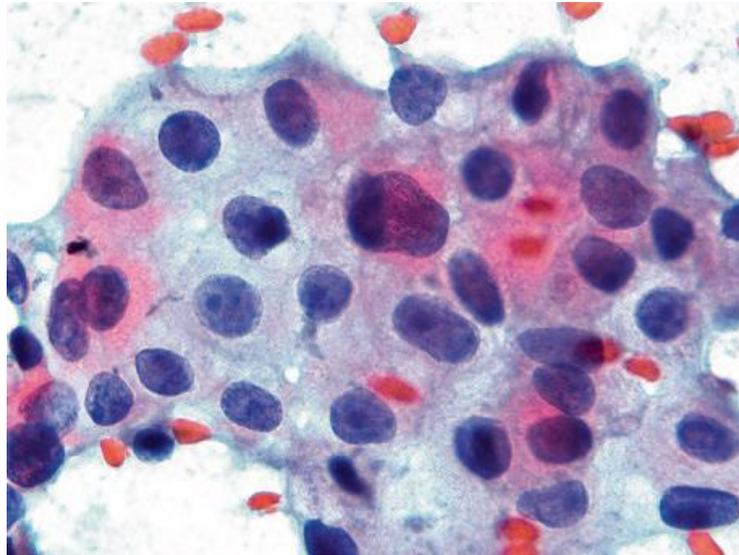
(FAQUIN & POWERS, 2008; FAQUIN *et al.*, 2018). Diversas variantes deste carcinoma já foram descritas com ambos os tipos celulares, como por exemplo, fenótipo oncocítico, fusocelular e sebáceo (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; FAQUIN *et al.*, 2018). O carcinoma epitelial-mioepitelial possui importantes diagnósticos diferenciais como carcinoma adenoide cístico, mioepitelioma, carcinoma mioepitelial e adenoma pleomórfico celular. Porém nenhum tumor dos diagnósticos diferenciais é composto por grande quantidade de células claras mioepiteliais como são vistas no carcinoma epitelial-mioepitelial. O carcinoma adenoide cístico pode ser diferenciado por ser uma neoplasia de células basaloides (células com alta relação núcleo/citoplasma, núcleos angulados e hipercromáticos) com estroma sem características laminadas. No carcinoma mioepitelial e mioepitelioma as células mioepiteliais são menores com citoplasma mais escasso e denso (por ausência de citoplasma rico em glicogênio), no caso do carcinoma mioepitelial as células são mais atípicas, além de não possuírem o padrão bifásico presente no carcinoma epitelial-mioepitelial. A diferenciação com o adenoma pleomórfico celular pode ser um grande desafio, porém um critério é a ausência de células mioepiteliais grandes e claras nos adenomas pleomórficos. O carcinoma de células claras da glândula salivar também deve ser um diagnóstico diferencial, este é conhecido como carcinoma de células claras hialinizante, é uma neoplasia maligna de baixo grau que acomete principalmente glândulas salivares menores da cavidade oral, especialmente no palato, porém na citologia/histologia apesar de ser composto por células com atipia mínima, citoplasma claro e rico em glicogênio, não apresenta um padrão bifásico e possui a translocação de EWSR1-ATF1 (FAQUIN & POWERS, 2008; FAQUIN *et al.*, 2018). Em alguns casos o estudo imunohistoquímico auxilia no diagnóstico e na diferenciação de outras lesões, sendo o carcinoma epitelial-mioepitelial positivo para citoqueratinas de baixo peso molecular e EMA no componente ductal e p63, actina de músculo liso, calponina nas células mioepiteliais (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; FAQUIN *et al.*, 2018). Não há marcadores moleculares específicos para este carcinoma até o momento, reforçando assim a importância da correlação com a clínica, imagem e o auxílio de estudos complementares sempre que disponíveis. Este tumor tem um prognóstico bom, e um comportamento indolente, porém a recorrência local não é incomum podendo ocorrer

em 40% dos casos que podem ser identificadas até três décadas após o tratamento inicial, entretanto metástases linfonodais são raras. Os fatores preditivos de comportamento agressivo são o tamanho do tumor, *status* da margem cirúrgica, transformação para alto grau, anaplasia mioepitelial, necrose tumoral e invasão angiolinfática (FAQUIN & POWERS, 2008; EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

Os carcinomas de alto grau são compostos pelo carcinoma do ducto salivar e carcinoma linfoepitelial.

Carcinoma do ducto salivar é um tumor maligno de alto grau de glândula salivar que foi descrito em 1968 por Kleinsasser, Klein e Hübner como análogo ao carcinoma ductal da mama. Pode ocorrer como um tumor primário da glândula salivar, porém, em 50% dos casos, representa uma transformação maligna do adenoma pleomórfico (que corresponde ao carcinoma ex, adenoma pleomórfico) (FAQUIN *et al.*, 2018). É responsável por até 10% de todas as neoplasias malignas da glândula salivar. Acomete mais paciente idoso e do sexo masculino, com pico de incidência na sexta e sétima décadas de vida. A localização mais comum é a parótida (85% dos casos) e se apresenta na clínica como um tumor de crescimento rápido, frequentemente associado à paralisia facial, dor e linfadenopatia cervical. No caso de um carcinoma ex adenoma pleomórfico se apresenta como um crescimento rápido de uma massa indolente pré-existente. No exame macroscópico é infiltrativo e de tamanho é variável, aos cortes é de coloração branca a acinzentada, com ocasionais cistos e focos de necrose na superfície (FAQUIN & POWERS, 2008; EL-NAGGAR *et al.*, 2017). Na histologia possui uma variedade de padrões como papilar, micropapilar, rico em mucina, sarcomatoide e oncocítico, que habitualmente estão associados à morfologia clássica, que é semelhante ao carcinoma apócrino. Porém estes padrões não são bem definidos no material citológico. Na citologia se apresenta com um aspirado celular, grupos de células malignas por vezes em padrão tridimensional ou cribriforme em um fundo de necrose e núcleos nus. Células malignas de tamanho médio a grande, poligonais, núcleos ovais a arredondados, hipercromáticos, pleomórficos e nucléolos proeminentes, citoplasma abundante, eosinofílicos e bordas bem definidas (FIG. 13). A evolução destes tumores com metástases regionais ou à distância, às vezes são identificadas no momento do diagnóstico e denota um pior prognóstico ao caso (FAQUIN *et al.*, 2018).

Figura 13 — Carcinoma do ducto salivar.



Células poligonais com núcleos grandes, pleomórficos com nucléolos proeminentes.

Fonte: Adaptado de Faquin *et al.*, 2018.

O tratamento para esse carcinoma é a ressecção radical com radioterapia adjuvante. Habitualmente o carcinoma ductal é facilmente reconhecido como carcinoma de alto grau, porém para uma classificação mais específica pode ser necessário estudos auxiliares. No estudo imuno-histoquímico o carcinoma do ducto salivar é positivo para receptor de androgênio, GATA-3 em mais de 80% dos casos, e GCDFP-15 em alguns casos. Raramente pode expressar receptor de estrogênio e receptor de progesterona, mas pode ser positivo em membrana forte e difuso para HER2 em imuno-histoquímica e/ou amplificação em hibridização *in situ* fluorescente (FISH) em até 25% dos casos. O índice de proliferação geralmente é menor de 25%. Os principais diagnósticos diferenciais do carcinoma do ducto salivar são carcinoma mucoepidermoide de alto grau, carcinoma oncocítico e metástase especialmente de mama, próstata ou pulmão. Ambos os carcinomas do ducto salivar e mucoepidermoide possuem células epiteliais grandes e pleomórficas, mas o carcinoma do ducto não apresenta características escamoides nem mucina intracelular. A presença de queratinização nestes materiais citológicos deve levantar a hipótese diagnóstica de carcinoma de células escamosas metastático. Os carcinomas oncocíticos não

apresentam necrose proeminente e morfologia ductal, como visto no carcinoma de ducto salivar. A hipótese de carcinoma metastático de mama ou próstata deve ser levada em consideração principalmente se houver história prévia destes carcinomas. A correlação dos dados clínicos e achados citopatológicos é fundamental para a definição diagnóstica de um carcinoma secundário, além disso, é importante o estudo complementar com imuno-histoquímica (FAQUIN *et al.*, 2018). Rearranjo de PLAG1 e/ou HMGA2 são encontrados na maioria dos casos de carcinoma de ducto salivar ex adenoma pleomórfico. O carcinoma de ducto é considerado um dos tumores malignos da glândula salivar mais agressivos, com frequentes recorrências locais, metástases para linfonodos regionais e metástases a distância. A média de sobrevida destes pacientes em cinco anos varia entre 55% a 65% (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

O carcinoma linfoepitelial representa menos de 1% de todos os tumores malignos de glândulas salivares, é raro nos países ocidentais sendo mais comuns em populações norte americanas como Inuit (esquimós). Acomete mais pacientes na sexta década de vida e não tem predileção por sexo. É definido como um carcinoma pouco diferenciado caracterizado por um crescimento sincicial e um denso infiltrado linfoplasmocitário não neoplásico. Podem chegar a 100% dos casos associados à infecção por EBV nas áreas endêmicas, porém em áreas não endêmicas o EBV por ser negativo. Acomete preferencialmente a glândula parótida. Na clínica habitualmente são massas indolores, muito raramente apresentam dor ou paralisia do nervo facial. Ao exame macroscópico variam de 1 a 10 cm, são bem circunscritos, porém podem apresentar infiltração em parênquima adjacente, ser lobulados, firmes e brancos aos cortes (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; FAQUIN *et al.*, 2018). Na citologia e na histologia são semelhantes ao carcinoma nasofaríngeo, com as seguintes características, aspirado celular, aglomerados sinciciais de células poligonais a fusiformes com citoplasma escasso, núcleos pleomórficos e nucléolos presentes, em um fundo abundante de pequenos linfócitos e células plasmáticas. Um importante diagnóstico diferencial para este carcinoma é o linfoma de Hodgkin, sendo a imuno-histoquímica muitas vezes essencial para a definição diagnóstica. O carcinoma linfoepitelial é positivo para queratinas e p63, além disso, a hibridização *in situ* pode evidenciar a presença de EBV. Podem evoluir com metástases em linfonodos cervicais, porém não há

impacto na sobrevivência dos pacientes. Como tratamento de escolha mais indicado é a cirurgia e radioterapia adjuvante (FAQUIN *et al.*, 2018).

A dediferenciação ou a transformação para alto grau é definida como a mudança de um tumor bem diferenciado em uma neoplasia maligna de alto grau com poucas características histológicas da neoplasia primária. Esta evolução já foi relatada em carcinoma de célula acinar, carcinoma adenoide cístico, carcinoma mucoepidermoide, adenocarcinoma polimorfo, carcinoma mioepitelial e carcinoma secretório. Caracteristicamente os carcinomas de glândulas salivares com esta transformação apresentam um curso clínico muito agressivo (FAQUIN *et al.*, 2018).

Carcinoma neuroendócrino de pequenas células passou a ser um subtipo de carcinoma pouco diferenciado na última classificação da OMS de cabeça e pescoço no ano de 2017. É um subtipo raro, correspondendo a 2% dos tumores de glândulas salivares e semelhante morfológicamente a outros carcinomas neuroendócrinos como, por exemplo, do pulmão (FAQUIN & POWERS, 2008; FAQUIN *et al.*, 2018). Acomete mais pacientes entre a quinta e sexta décadas de vida e é localizado preferencialmente na glândula parótida. Na clínica é comumente visto como uma massa de crescimento rápido, linfonodomegalia cervical e sintomas de acometimento do nervo facial. O material citológico é semelhante a carcinomas neuroendócrinos de pequenas células de outros locais, com aspirados celulares, células isoladas ou em pequenos aglomerados celulares, amoldamento nuclear, frequentes mitoses e corpos apoptóticos, necrose e comumente é visto artefatos nucleares de esmagamento formando “estrias” sobre os agrupamentos celulares. As células neoplásicas possuem alta relação núcleo/citoplasma, com escasso citoplasma e núcleos ovais, hipercromáticos (cromatina em “sal com pimenta”) e ausência de nucléolos. Quando necessário estudo imuno-histoquímico pode auxiliar no diagnóstico. O carcinoma neuroendócrino é positivo para citoqueratinas em padrão *dot* de marcação e marcadores neuroendócrinos (sinaptofifina, cromogranina e NSE). O índice proliferativo normalmente é alto (Ki67 > 50%) (FAQUIN *et al.*, 2018). Dados genéticos ainda são pouco validados para estes carcinomas, algumas mutações que já foram relatadas nestes tumores são TP53, NOTCH1, PTEN e CDKN2A, porém sua validação e os significados destas mutações ainda devem ser

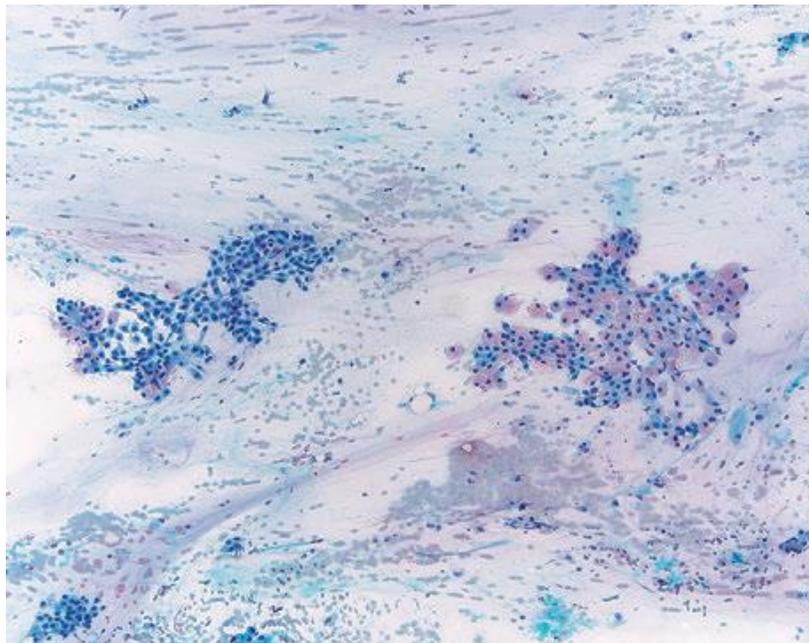
melhores estudadas. A taxa de sobrevida para esses pacientes em dois anos é de aproximadamente 56% (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

Os carcinomas com graus variados ou múltiplos são carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide cístico, carcinoma mioepitelial e carcinoma ex adenoma pleomórfico.

O primeiro é o carcinoma mucoepidermoide que é a neoplasia maligna primária da glândula salivar mais comum tanto em adultos como em crianças com um pico de incidência na 2ª década de vida. Como a grande maioria das lesões de glândulas salivares, acomete mais a parótida, porém também pode ocorrer em glândulas salivares menores, principalmente localizadas no palato (FAQUIN *et al.*, 2018). Pode se desenvolver secundariamente a radioterapia ou quimioterapia durante a infância, com um período médio de latência de oito anos (EL-NAGGAR *et al.*, 2017). Na histologia o padrão pode variar de sólido a cístico e no geral esse tumor é classificado quanto ao grau em três níveis (baixo, moderado e alto). Alguns critérios para classificar esta neoplasia em alto grau não podem ser avaliados pela citologia, como invasão perineural e invasão linfovascular, porém outros critérios podem ser contemplados no material citológico como necrose, mitoses, anaplasia e a proporção do componente sólido em comparação com o componente cístico. Caracteristicamente o carcinoma mucoepidermoide na histologia/citologia é composto por três tipos celulares, escamosas, intermediárias e calciformes, estas células são vistas em quantidades variadas. Além destas células que são as mais clássicas, eventualmente podem ser vistas células claras, colunares e oncocíticas. Sendo assim os achados gerais nos materiais de citologia são um esfregaço com celularidade variável que depende do grau tumoral, presença dos três tipos celulares mais comuns (escamosa, intermediária e calciforme), eventualmente células de tipos menos comuns (células claras, colunares e oncocíticas), linfócitos em aproximadamente 20% dos casos em um fundo cístico com abundante mucina extracelular. A presença de mucina é mais comumente vista em tumores de grau baixo e/ou intermediário. Queratinização é infrequente. As células intermediárias são colunares e poligonais organizadas em grupamentos planos e coesos com relação núcleo/citoplasma maior que da célula escamosa. A célula calciforme tem o citoplasma vacuolado, com baixa relação núcleo/citoplasma, núcleos

excêntricos e podem ser vistas isoladas, agrupadas ou entre as células escamosas. A quantidade dos tipos celulares presentes nas amostras está relacionada ao grau tumoral, portanto tumores de baixo grau apresentam uma maior quantidade de célula mucinosas (FIG. 14) enquanto os tumores de alto grau possuem maior quantidade de células escamosas (FIG. 15) (FAQUIN *et al.*, 2018).

Figura 14 — Carcinoma mucoepidermoide de baixo grau.



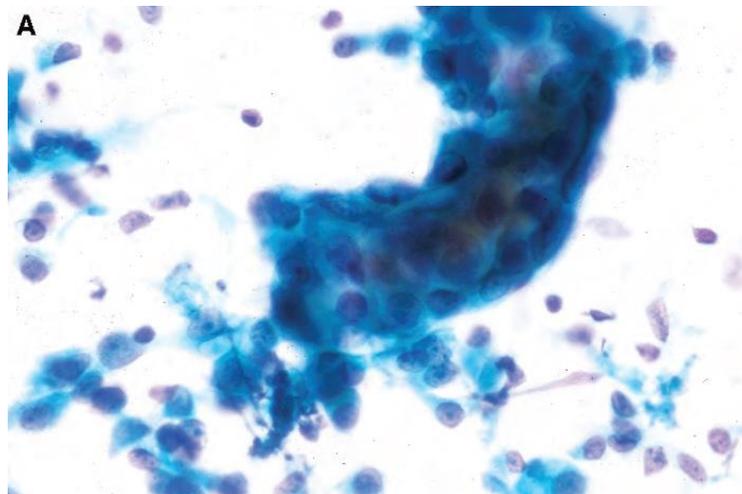
Aspirado contendo abundante mucina ao fundo, células escamosas e células mucinosas.

Fonte: Adaptado de Faquin *et al.*, 2018.

Os carcinomas mucoepidermoides estão entre as causas mais comuns de diagnóstico falso negativo na PAAF de glândula salivar, com frequência são diagnosticados como conteúdo de mucocele ou cisto. Quando o material for composto apenas por conteúdo mucinoso, é recomendado classificar na categoria “Atipia de Significado Indeterminado” (FAQUIN *et al.*, 2018). Os tumores de alto grau apresentam como diagnóstico diferencial o carcinoma do ducto salivar, carcinoma ex adenoma pleomórfico, carcinoma de células escamosas primário e carcinomas secundários. Os carcinomas do ducto salivar são positivos para receptor de androgênio, GATA3 e negativo para p63, já o mucoepidermoide é positivo para p63 e negativo para os outros

dois marcadores. O carcinoma escamoso primário da glândula salivar é muito raro, a maioria dos casos quando presentes são metastáticos principalmente de sítios primários na pele. Outro tumor, que não deve ser diferenciado apenas com critérios citológicos, é o carcinoma adenoescamoso, porém este ocorre preferencialmente no trato aereodigestivo superior e não costuma afetar glândulas salivares. A grande importância de classificar quanto o grau do carcinoma é que o carcinoma de baixo e moderado grau pode ser tratado com excisão cirúrgica, e no de alto grau além da excisão cirúrgica deve ser considerado linfadenectomia e terapia adjuvante (FAQUIN *et al.*, 2018). A maioria dos carcinomas mucoepidermóides são caracterizados pela translocação t(11;19) (q21; p13) e fusão do gene CRTTC1-MAML2 enquanto um pequeno subconjunto de casos mostra a translocação t(11;15) (q21; q26) e fusão CRTTC3-MAML2. Frequentemente essas translocações e fusões são vistas em tumores de grau baixo e intermediário, e em pacientes mais jovens (EL-NAGGAR *et al.*, 2017). A taxa de sobrevivência em 10 anos é dependente do grau do tumor sendo o de baixo grau aproximadamente de 90%, intermediário de 70% e alto grau de 25% (FAQUIN *et al.*, 2018).

Figura 15 — Carcinoma mucoepidermoide de alto grau.



Células escamosas com importante atipia nuclear.
Fonte: Adaptado de Faquin & Powers, 2008.

O carcinoma adenoide cístico representa menos de 10% de todos os tumores de glândula salivar. Acomete principalmente adulto entre a quarta e sexta décadas de vida. Possui crescimento lento e se apresenta como uma massa firme podendo ser bem circunscrita ou de limites pouco definidos. Este tumor tende a invadir nervos, sendo assim é comum os pacientes apresentarem paralisia ou dor. O curso clínico é de desenvolvimento progressivo, múltiplas recorrências e metástases tardias. O carcinoma adenoide cístico é um tumor basaloide que é composto por células epiteliais e mioepiteliais com morfologias variadas e padrões que podem ser tubulares, cribriformes e sólidos, sendo o tipo cribriforme o mais comum. Na citologia o aspirado é de celularidade variada, com grupos coesos de células basaloides formando microcistos e túbulos. Mitoses e necrose são incomuns na ausência de transformação para alto grau. Ao fundo presença de matriz acelular, homogênea melhor visualizada em colorações como Guiemsa. Geralmente a matriz assume o formato de esferas de tamanhos variados e pode estar ausente na variante sólida. Esta matriz é muito característica do carcinoma adenoide cístico, sendo o achado principal para esse diagnóstico. As células tumorais são pequenas, uniformes com alta relação núcleo/citoplasma, citoplasma escasso e núcleos ovais, hipercromáticos com nucléolos evidentes. Diagnósticos diferenciais deste carcinoma incluem tanto entidades benignas como malignas. O adenoma pleomórfico pode ser diferenciado com a identificação de células neoplasias “boiando” na matriz que tem uma aparência fibrilar, diferente do carcinoma adenoide cístico que as células neoplásicas cercam a matriz formando uma interface nítida entre célula e matriz. O subtipo sólido pode apresentar núcleos maiores, mitoses, corpos apoptóticos e necroses focais, tornando este diagnóstico mais desafiador. O diagnóstico diferencial do carcinoma adenoide cístico com adenoma/adenocarcinoma de células basaloides está entre os mais difíceis. Muitas vezes a sobreposição citomorfológica desses tumores levará ao diagnóstico de “Neoplasia: SUMP” ou “Suspeito para malignidade”. No estudo imuno-histoquímico a maioria dos carcinomas adenoide císticos são fortemente positivos para CD117 (citoplasmático), porém uma mutação do gene CD117 já foi relatada (FAQUIN *et al.*, 2018). A maioria desses tumores também mostram uma superexpressão de MYB e NOTCH, e translocação cromossômica t(6;9) (q22-23; p23-24) e mais raramente a translocação t(8;9) resultante

da fusão envolvendo MYB ou MYBL1. A ativação MYB/MYBL1 devido às fusões de genes ou outros mecanismos estão presentes em mais de 80% dos carcinomas adenoide císticos, podendo ser um potencial alvo terapêutico (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

O carcinoma mioepitelial é um subtipo raro que ocorre em menos de 1% de todos os tumores de glândulas salivares, sem predileção por gênero ou idade. A maioria acomete a parótida podendo ocorrer como primário ou componente do carcinoma ex adenoma pleomórfico. Na clínica normalmente são massas de evolução variável e indolor. Metástases a distancia são relativamente comuns. Por definição é composto por células com diferenciação mioepitelial e representa a contraparte maligna do mioepitelioma. Na citologia se apresenta como um aspirado celular, células neoplásicas em grupos coesos, pequenos grupos ou isoladas em um estroma metacromático. As células podem ter características plasmocitóides, fusiformes, células claras ou epitelioides, apresentam atipia variável com pelomorfismo nuclear, hipercromasia, mitoses e nucléolos. Ocasionais pseudoinclusões nucleares são observadas e moderado citoplasma rico em glicogênio (FAQUIN *et al.*, 2018). Esses tumores tipicamente expressão marcadores imuno-histoquímicos para células mioepitelais como actina de músculo liso, p63, S100 e citoqueratinas. Um rearranjo do gene EWSR1 foi descrito em uma parte dos casos com características mais agressivas, que são compostos predominantemente por células claras e frequente necrose (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

E por último, o carcinoma ex adenoma pleomórfico que representa 3,6% de todos os tumores de glândula salivar e cerca de 12% das neoplasias que são malignas. Normalmente acomete pacientes entre a sexta e sétima décadas de vida, cerca de uma década após o diagnóstico de adenoma pleomórfico. Mais frequente em mulheres e na glândula parótida. É muito característica a história clínica de uma massa de crescimento lento que passa a ter um aumento rápido e repentino, com comprometimento de nervos e pele. É definido como uma neoplasia maligna que se desenvolve a partir de um adenoma pleomórfico recorrente. O componente carcinomatoso frequentemente é o carcinoma do ducto salivar ou adenocarcinoma de alto grau, sem outras especificações. No material citológico o aspirado é celular, frequentemente o componente de alto grau é

o carcinoma do ducto salivar e um focal componente clássico de adenoma pleomórfico. Em alguns casos, na PAAF apenas o componente carcinomatoso é representado levando ao diagnóstico de carcinoma de alto grau (FAQUIN *et al.*, 2018). Este tumor é agressivo com até 70% dos casos evoluindo com metástase e uma taxa de sobrevivência global em cinco anos que varia de 25 a 65%. Alguns fatores que podem indicar melhor prognóstico são ser encapsulado e tumores minimamente invasivos (definidos como menores de 4-6 mm de extensão além do adenoma pleomórfico existente) (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

Além destes tumores na classificação “Maligno”, o Sistema Milão inclui as neoplasias hematológicas, neoplasias secundárias e neoplasias mesenquimais, que são entidades raras nas glândulas salivares.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A PAAF de lesões em glândulas salivares tem seu papel comprovadamente importante para o diagnóstico. Contudo é igualmente reconhecida a dificuldade que esse material apresenta para sua interpretação, levando em consideração a grande variedade de lesões existentes e a sobreposição citomorfológica.

Diante de toda a dificuldade, é fundamental o uso de uma padronização dos laudos, tendo uma referência de uso internacional para uma melhor comunicação entre os patologistas/citologistas, radiologistas, clínicos e cirurgiões.

Estudos devem ser constantemente estimulados e atualizados nesta área, a fim de encontrar e/ou validar novas técnicas (marcadores moleculares, imunohistoquímicos, entre outros) e assim proporcionar terapêuticas cada vez mais eficazes aos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALLISON, D. B. *et al.* Cystic salivary gland lesions: utilizing fine needle aspiration to optimize the clinical management of a broad and diverse differential diagnoses. **Diagnostic Cytopathology**, v.45, n.9, p.800-807, 2017.

ASHRAF, A. *et al.* Diagnostic reliability of FNAC for salivary gland swellings: a comparative study. **Diagnostic Cytopathology**, v.38, n.7, p.499-504, 2010.

BRENNAN, P. A. *et al.* Fine needle aspiration cytology (FNAC) of salivary gland tumours: repeat aspiration provides further information in cases with an unclear initial cytological diagnosis. **British Journal Oral and Maxillofacial Surgery**, v.48, n.1, p.26-29, 2010.

CHOWSILPA, S. *et al.* Risk of malignancy associated with cytomorphology subtypes in the salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP) category in the Milan System: A bi-institutional study. **Cancer Cytopathology**, v.127, n.6, p.377-389, 2019.

DEY, P. *et al.* Combined applications of fine needle aspiration cytology and flow cytometric immunophenotyping for diagnosis and classification of non Hodgkin lymphoma. **Cytojournal**, v.3, n.24, 2006.

EL-NAGGAR, A. K. *et al.* **WHO Classification of head and neck tumours**. 4^a ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017. 347p.

FAQUIN, W. C.; POWERS, C. N. **Salivary Gland Cytopathology**: Essentials in cytopathology series. New York: Springer Science Business Media, LLC, 2008. 268p.

FAQUIN, W. C. *et al.* (ed.) **The Milan system for reporting salivary gland cytopathology**. Switzerland: Springer International Publishing, 2018. 281p.

GONZALEZ-PERAMATO, P. *et al.* Fine needle aspiration cytology of dedifferentiated acinic cell carcinoma of the parotid gland: a case report. **Acta Cytologica**, v.50, n.1, p.105-108, 2006.

GRIFFITH, C. C. *et al.* Salivary gland tumor fine-needle aspiration cytology: a proposal for a risk stratification classification. **American journal of clinic pathology**, v.143, n.6, p.839-853, 2015.

HECHTMAN, J. F. *et al.* Pan-trk immunohistochemistry is an efficient and reliable screen for the detection of NTRK fusions. **American Journal of Surgical Pathology**, v.41, n.11, p 1547-1551, 2017.

MAIREMBAM, P. *et al.* Salivary gland FNA cytology: role as a triage tool and an approach to pitfalls in cytomorphology. **Cytopathology**, v.27, n.2, p.91-96, 2016).

MONTEZUMA, D. *et al.* A comparison study of the reporting systems for salivary gland fine needle aspirations: Are they really different? **Diagnostic Cytopathology**, v.46, n.10, p.859-83, 2018.

PUJANI, M. *et al.* A critical appraisal of the Milan system for reporting salivary gland cytology (MSRSGC) with histological correlation over a 3-year period: Indian scenario. **Diagnostic Cytopathology**, v.47, n.5, p.382-388, 2019.

PUSZTASZERI, M. *et al.* Salivary gland fine needle aspiration and introduction of the Milan reporting system. **Advances in anatomic pathology**, v.26, n.6, p.84-92, 2019.

ROSSI, E. D. *et al.* The impact of FNAC in the management of salivary gland lesions: Institutional experiences leading to a risk-based classification scheme. **Cancer Cytopathology**, v.124, n.6, p.388-396, 2016.

ROSSI, E. D. *et al.* The Milan System for reporting salivary gland cytopathology: Analysis and suggestions of initial survey. **Cancer Cytopathology**, v.125, n.10, p.757-766, 2017.

SINGH, N. K. D. *et al.* Fine-needle aspiration cytology: a reliable tool in the diagnosis of salivary gland lesions. **Journal of Oral Pathology Medicine**, v. 41, n.1, p.106-112, 2012.

SONG, I. H. *et al.* Accuracy of core needle biopsy versus fine needle aspiration cytology for diagnosing salivary gland tumors. **Journal Pathology and Translational Medicine**, v.49, n.2, p.136-143, 2015.

TYAGI, R.; DEY, P. Diagnostic problems of salivary gland tumors. **Diagnostic Cytopathology**, v.43, n.6, p.495-509, 2015.