

**NADIM ELNESER ELNESER**



**Neoplasias epiteliais de glândulas salivares em  
crianças e adolescentes: Estudo retrospectivo da  
casuística do Instituto Nacional do Câncer no  
período de 1996 a 2006**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

**Uberlândia**

**2007**

**NADIM ELNESER ELNESER**

**Neoplasias epiteliais de glândulas salivares em  
crianças e adolescentes: Estudo retrospectivo da  
casuística do Instituto Nacional do Câncer no  
período de 1996 a 2006**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Orientador: **Prof. Dr. Adriano M. Loyola**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

**Uberlândia**

**2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

---

- E48n      Elneser, Nadim Elneser, 1978-  
            Neoplasias epiteliais de glândulas salivares em crianças e adolescen-  
            tes : estudo retrospectivo da casuística do Instituto Nacional do Câncer  
            no período de 1996 a 2006 / Nadim Elneser Elneser. - 2007.  
            112 f. : il.
- Orientador: Adriano M. Loyola.  
            Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pro- grama  
            de Pós-Graduação em Odontologia.  
            Inclui bibliografia.
1. Glândulas salivares - Tumores - Teses. I. Loyola, Adriano Mota.  
            II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em  
            Odontologia. III. Título.

CDU: 616.316-006

---

Elaborado pelo Sistema de Bibliotecas da UFU / Setor de Catalogação e Classificação



## **AGRADECIMENTOS**

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Adriano Mota Loyola, pelos ensinamentos profissionais e principalmente os de vida e pela confiança em mim depositada. Agradeço também por ter me proporcionado os meios para a realização deste sonho e por ter contribuído de forma direta para a sua concretização.

Aos Profs. Drs. Fernando Luiz Dias e Roberto Araújo Lima, pelo profissionalismo, presteza, preocupação e entusiasmo demonstrados desde o início do desenvolvimento deste trabalho; oferecendo seus préstimos a todas as nossas solicitações. Muito obrigado.

Ao Prof. Dr. Paulo Antônio Silvestre de Faria, por permitir nosso acesso a Divisão Interna de Patologia do INCA que, sob sua exemplar chefia e organização, possibilitou-nos um excelente ambiente de trabalho. Obrigado pela compreensão.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha Família, representada por meu pai, Nazim, meus irmãos Samia, Wasila e Karim, meus tios Bashir e Rocio, e meus primos Mariam e Riad. Obrigado por sempre estarem a meu lado. Sem seu amor, apoio incondicional e incentivo, duvido que este sonho pudesse ser realizado.

À Fernanda M. Leão, obrigado por você existir em minha vida e me incentivar a ser sempre melhor. Sem você, este momento e todos os outros não seriam completos.

Aos professores da área de CTBMF, Íris Malagoni Márquez e Darcey Zanetta Barbosa, pela generosidade, respeito e auxílio quando necessário.

Às professoras e preceptoras do Instituto Nacional do Câncer (INCA), Ana Lúcia A. Eisenberg e Marilena F. Nascimento, pela confiança, disponibilidade e grande incentivo na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso, a sua participação na minha jornada no mestrado foi fundamental para a criação da minha formação científica. Estarei sempre em dívida com você. E saiba que sempre terá em minha pessoa um grande amigo.

Aos professores e amigos Paulo Rogério de Faria e Kellen Nascimento, pelo auxílio prestado e pelo exemplo de dedicação e amor à pesquisa. Sou eternamente grato a vocês.

**Às funcionárias do Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Federal de Uberlândia, Selma e Ângela, pelo empenho, bondade e compreensão sempre.**

**Às funcionárias do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do INCA, Márcia Oliveira Andrade e Vânia Jorge Farah, pela paciência e disponibilidade diante de nossas dificuldades e solicitações.**

**Aos funcionários da Divisão Interna de Patologia do INCA: Anderson, Eanes, Sra. Zezé e Sr. Almir, pela presteza e receptividade.**

**Aos funcionários do Arquivo médico do INCA: Carlos, Claudionor, Fernando, George, Gerônimo, Helena, Sr. Ildálio, Lula, Lucinéia, Rolão, Rômulo, Valdenir, Vanilda e Vera, por tornar nossos os momentos de trabalho mais felizes.**

**Aos amigos especiais, Alan, André, Daniel Estrela, Danilo, Felipe, Fabrício, Glécio, Gabriel, Gentil, Gustavo Seabra, Jose Afonso, Jonas, Julio Estrela, Marcelo, Márcio e Fernanda, Thiago, Sérgio Carioca, Sérgio Sargenti e Marco Túllio, pelo trabalho em conjunto e pelos momentos vividos.**

**Aos que contribuíram financeiramente para a realização das viagens: Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFU, na pessoa do Prof. Carlos José Soares e ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro (UFTM), na pessoa do Prof. Vicente de Paula Antunes Teixeira, além do apoio contínuo da FAPEMIG e CNPQ.**

“Mais importante que adquirir uma  
grande sabedoria é a humildade  
na hora de transmiti-la.”

**Anônimo**

"Não basta conquistar a sabedoria,  
é preciso usá-la"

**Cícero**



## ***SUMÁRIO***

## SUMÁRIO

|  |     |
|--|-----|
| LISTA DE FIGURAS .....                                   | 12  |
| LISTA DE TABELAS .....                                   | 14  |
| LISTA DE ABREVIATURAS .....                              | 16  |
| RESUMO .....   | 18  |
| ABSTRACT .....   | 20  |
| 1. INTRODUÇÃO .....                                      | 22  |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA .....                           | 25  |
| 2.1 TUMORES BENIGNOS DE GLÂNDULAS SALIVARES .....        | 30  |
| 2.1.1 ADENOMA PLEOMÓRFICO .....                          | 30  |
| 2.2 OUTROS TUMORES BENIGNOS DE GLÂNDULAS SALIVARES ..... | 33  |
| 2.2.1 ADENOMA DE CÉLULAS BASAIS .....                    | 33  |
| 2.2.2 MIOEPITELIOMA .....                                | 34  |
| 2.2.3 PAPILOMAS DUCTAIS .....                            | 35  |
| 2.2.4 CISTADENOMA .....                                  | 36  |
| 2.2.5 TUMOR DE WARTHIN .....                             | 37  |
| 2.3 TUMORES MALIGNOS DE GLÂNDULAS SALIVARES .....        | 38  |
| 2.3.1 CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE .....                    | 38  |
| 2.3.2 CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO .....                   | 41  |
| 2.3.3 CARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES .....                | 44  |
| 2.4 OUTROS TUMORES MALIGNOS DE GLÂNDULAS SALIVARES ..... | 46  |
| 2.4.1 SIALOBLASTOMA .....                                | 46  |
| 2.4.2 CARCINOMA EPITELIAL-MIOEPITELIAL .....             | 47  |
| 2.4.3 ADENOCARCINOMA POLIMORFO DE BAIXO GRAU .....       | 48  |
| 2.4.4 ADENOCARCINOMA SOE .....                           | 49  |
| 2.4.5 CARCINOMA MIOEPITELIAL .....                       | 50  |
| 2.4.6 ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS BASAIS .....             | 51  |
| 3. PROPOSIÇÃO .....                                      | 53  |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS .....                              | 55  |
| 4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....                            | 57  |
| 5. RESULTADOS .....                                      | 60  |
| 6. DISCUSSÃO .....                                       | 75  |
| 7. CONCLUSÃO .....                                       | 88  |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                      | 91  |
| ANEXOS .....   | 112 |



## ***LISTA DE FIGURAS***

## LISTA DE QUADROS E FIGURAS

|                 |   |    |
|-----------------|---|----|
| <b>Quadro 1</b> | Distribuição de neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares de origem epitelial segundo a última classificação da organização Mundial da Saúde..... | 56 |
| <b>Figura 1</b> | Distribuição segundo a idade (pediátrica e hebiátrica) e a natureza da lesão (benigna e maligna).....   | 63 |
| <b>Figura 2</b> | Distribuição segundo década de vida e a natureza da lesão.....  | 64 |
| <b>Figura 3</b> | Distribuição segundo a sua localização e tipo histológico.....  | 65 |
| <b>Figura 4</b> | Distribuição segundo os tipos de tumores identificados, principais sinais e sintomas registrados.....   | 68 |



***LISTA DE TABELAS***

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Distribuição dos 42 casos de neoplasias de glândulas salivares segundo idade, sexo e cor dos pacientes.....   | 61 |
| <b>Tabela 2.</b> Distribuição segundo os tipos histológicos identificados e as faixas etárias encontradas no momento da matrícula no INCA.....   | 62 |
| <b>Tabela 3.</b> Distribuição segundo a sua localização.....   | 66 |
| <b>Tabela 4.</b> Distribuição segundo evolução, tamanho e estadiamento..   | 70 |
| <b>Tabela 5.</b> Distribuição de 42 neoplasias, segundo idade, sexo, localização, tipo histológico, procedimentos cirúrgicos realizados, complicações, Intercorrências (recidivas/metástases), e estado atual do paciente..... | 73 |
| <b>Tabela 6.</b> Distribuição de 42 neoplasias segundo idade, sexo, tipo histológico, localização, procedimentos, cirúrgicos realizados, complicações, recidivas, metástase e estado atual do paciente.....                    | 74 |



## ***LISTA DE ABREVIATURAS***

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ACB** - Adenoma de Células Basais

**ACCB** - Adenocarcinoma de Células Basais

**ADENOCA** - Adenocarcinoma SOE

**AP** - Adenoma Pleomórfico

**APBG** - Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau

**CAC** - Carcinoma Adenóide Cístico

**CAMIE** - Carcinoma mioepitelial

**CCA** - Carcinoma de Células Acinares

**CEME** - Carcinoma epithelial-mioepitelial

**CID** - Código Internacional das Doenças

**CME** - Carcinoma Mucoepidermóide

**CT** - Cistadenoma

**DIPAT** - Divisão de Patologia

**INCA** - Instituto Nacional do Câncer

**MIO** - Mioepitelioma

**MS** - Ministério da Saúde

**NGS** – Neoplasias de Glândulas Salivares

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PID** - Papiloma Intraductal

**RJ** - Rio de Janeiro

**SOE** - Sem Outras Especificações

**TW** - Tumor de Warthin



**RESUMO**

## RESUMO

Dados sobre epidemiologia, comportamento biológico e tratamento dos tumores de glândulas salivares em crianças e adolescentes têm sido descritos na literatura. Todavia, a experiência relatada ainda é pequena, em função da raridade destas lesões. Muitos dos estudos referidos restringem-se a relatos isolados de casos. Paralelamente, informações sobre a experiência brasileira com estas lesões ainda é bastante precária. Neste sentido, objetivamos no presente trabalho estudar uma série de casos de neoplasias epiteliais de glândulas salivares proveniente do Instituto Nacional de Câncer-INCA/MS-RJ, órgão de referência para estudos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento do câncer no Brasil. Para tanto, foi levantada uma amostra de neoplasias acometendo pacientes em idade pediátrica e hebiátrica (0 a 18 anos) no intervalo de 10 anos (julho de 1996 a junho de 2006). Foram estudados os dados sócio-demográficos dos pacientes, clínico-patológico, tratamento, seguimento dos pacientes e prognóstico das lesões. Para todos os casos as informações foram coletadas a partir dos registros dos prontuários médicos, laudos histopatológicos e laudos por imagem obtidos dentro e fora do INCA. Um total de 42 casos foi encontrado entre 1127 casos de neoplasias de glândulas salivares registrados no INCA. Destes, 21 (50%) representavam tumores benignos e 21 (50%) malignos. O sexo feminino foi prevalente, com uma proporção F:M de 1,8:1. A maioria dos casos ocorreu na glândula parótida (57,2%). Os tumores benignos e malignos mais freqüentes foram, respectivamente, adenomas pleomórficos (50,0% da amostra total) e carcinomas mucoepidermóides (38,1%). Um maior número de lesões benignas acometeu glândulas maiores (55,9%). Para glândulas menores, prevaleceram as lesões malignas (75,0%). Além disso, a idade pediátrica apresentou-se com maior risco de desenvolver neoplasias malignas quando comparado aos adolescentes. A maioria dos tumores manifestou-se clinicamente como nódulos assintomáticos (71,4%). Não houve diferenças significativas no tempo de evolução entre as lesões benignas e malignas quando foram consideradas a sintomatologia, dimensão e localização dos tumores. O tempo de seguimento variou de dois a 40 meses. Neste período, recidivas foram observadas em dois adenomas pleomórficos (9,5%) e dois carcinomas mucoepidermóides (9,5%); um carcinoma adenóide cístico (4,8%) produziu metástases pulmonares. Parestesia e paralisia representaram as intercorrências pós-cirúrgicas mais freqüentes entre os tumores benignos e malignos, respectivamente. A Síndrome de Frey foi vista apenas nos pacientes com lesões malignas. Dos achados, concluímos que as neoplasias de glândulas salivares em crianças e adolescentes são raras, manifestando-se como nódulos assintomáticos preferencialmente em glândulas maiores e em pacientes do sexo feminino. Há maior probabilidade de ocorrência de doenças malignas neste grupo etário, tornando-se marcante na idade pediátrica e em glândulas menores. O AP e o CME foram as lesões mais freqüentes. Nas faixas etárias estudadas, as recidivas e metástases foram incomuns. Nenhum paciente foi a óbito durante o período de observação, o que está associado ao prognóstico mais favorável para as lesões nesta faixa etária.



***ABSTRACT***

## ABSTRACT

The biological behavior of salivary gland neoplasms in children and adolescents has motivated many scientific investigations in other countries. However, there is a relative lack of information on these cases in Brazil. The aim of the present work was to describe demographic, clinical and therapeutic data of the pediatric and hebiatric patients with salivary gland tumors from the Brazilian National Institute of Cancer (INCA), the governmental reference for malignant neoplasms in the country. All of the benign and malignant salivary gland epithelial neoplasms registered in the digital database of the Pathology Department of INCA throughout 1996 to 2006 were retrieved, resulting in an initial sample of 1127 cases. Then, those proceeding from patients under 18-years-old were submitted to histopathological review according to the new WHO criteria for diagnostic confirmation and classification. Information regarding sex, ethnic background and age of the patient, as well as size, evolution, staging, site, histological diagnosis and treatment of the lesion was recovered from their medical files. Forty-two patients diagnosed in the pediatric age were found, resulting in an overall frequency of 3.7% from the entire sample. There were 21 benign (50% of the pediatric cohort) and 21 malignant lesions (50%). Female patients were prevalent, in a proportion of 1.7:1 with male subjects. The majority of the cases were found in the parotid gland (25 cases, 59.5%), followed by the submandibular (9, 26.8%) and minor salivary glands (8, 19.5%). The prevalent benign and malignant tumors were pleomorphic adenoma (21 samples, 51.2% of the pediatric group) and mucoepidermoid carcinoma (16 cases, 36.5%), the follow up goes from two to 91 months. In conclusion, very few salivary gland neoplasms were found in children and adolescents. The major salivary glands are most affected in these cases. Patients in the second decade of life are more frequently affected, but there is a noteworthy prevalence of malignant lesions in the first decade. Pleomorphic adenoma was the most common lesion, and mucoepidermoid carcinoma was the most frequent malignancy. Surgery was the main therapeutic procedure employed in this population. No recurrences or deaths were observed, suggesting a favorable prognosis for epithelial salivary gland neoplasms in children and adolescents.



## ***INTRODUÇÃO***

## 1. INTRODUÇÃO

As neoplasias de glândulas salivares (NGS) são relativamente raras, e sua etiologia permanece ainda desconhecida. Entre os diferentes fatores possivelmente associados, a radiação aparece como o mais provável. A grande maioria dessas lesões apresenta diferenciação epitelial, com singular diversidade morfo-histogenética, traduzida pelos numerosos tipos de lesões benignas e malignas descritas (Barnes *et al.*, 2005). Esta diversidade reflete a presença de múltiplas direções de diferenciação, expressas por fenótipos celulares variados que se organizam em múltiplos padrões arquiteturais, independentemente da natureza das lesões. Novos tipos tumorais têm sido descritos, com aspectos próprios, o que implica na realização de revisões periódicas destas amostras por estudos clínico-patológicos e epidemiológicos, bem como modificações na sua classificação (Dardick *et al.*, 1992).

De forma geral, as NGS são mais freqüentemente encontradas em mulheres, entre a 5ª e 7ª décadas de vida, em indivíduos brancos. Além disso, surgem mais comumente em glândulas maiores, notavelmente na parótida. Finalmente, lesões benignas constituem a grande maioria dos casos. Nesse sentido, dados epidemiológicos mostram que o adenoma pleomórfico (AP) continua sendo a lesão benigna mais comum, enquanto que o carcinoma mucoepidermóide (CME) e o carcinoma adenóide cístico (CAC) se alternam como mais freqüentes no grupo dos tumores malignos (Ellis *et al.*, 1996; Barnes *et al.*, 2005)

As NGS são relativamente incomuns em crianças e adolescentes, perfazendo menos de 5% das neoplasias encontradas nesse grupo (Rush *et al.*, 1963; Krolls *et al.*, 1972; Shikhani *et al.*, 1988; Ribeiro *et al.*, 2002). Ademais, representam o quarto grupo de tumores em freqüência na região da cabeça e pescoço na população pediátrica, ficando atrás dos tumores da nasofaringe, pele e tiróide nessa ordem (Rush *et al.*, 1963). Vários trabalhos têm se dedicado ao estudo dos aspectos clínico-patológicos dos tumores de glândulas salivares em crianças e adolescentes (Krolls *et al.*, 1972; Byers *et al.*, 1984; Shikhani *et al.*, 1988; Batsakis *et al.*, 1991; Rasp *et al.*, 1992; Ribeiro *et*

*al.*, 2002). Estes estudos poderiam melhorar o delineamento dos aspectos sócio-demográficos da população acometida, auxiliando na caracterização dos principais aspectos de seu comportamento (Baker *et al.*, 1985). Embora apresentem um perfil epidemiológico similar ao da população adulta para as neoplasias benignas, há uma nítida dominância da ocorrência de CME entre as malignas, cuja frequência é muito superior aos outros tipos tumorais (Ellies *et al.*, 2006). Não obstante, em função de sua relativa raridade, há ainda uma aparente ausência de definição sobre características sócio-demográficas da população afetada e de dados clínico-patológicos das lesões.

Fatores tais como diversidade de fontes pesquisadas, (hospitais gerais, hospitais de câncer, hospitais infantis, hospitais universitários); características geográficas e raciais das populações estudadas, variações nos limites de faixa etárias definidoras da infância e adolescência, heterogeneidade de registros de topografias anatômicos e de tipos de lesões analisadas poderiam explicar a pluralidade de conclusões a respeito da epidemiologia destes tumores na idade pediátrica (Galich, 1969; Blanck *et al.*, 1979; Dahlqvist & Östberg, 1982; Byers *et al.*, 1984; Fonseca *et al.*, 1999; Callender *et al.*, 1992, Ellies *et al.*, 2006).

No presente trabalho, apresentamos 42 de casos de neoplasias de glândula salivar de origem epitelial acometendo crianças e adolescentes de um total de 1127 casos admitidos para diagnóstico e tratamento, dentro de um período de dez anos, no Instituto Nacional de Câncer (INCA), órgão de referência do Ministério da Saúde brasileiro para o estudo de cânceres. Serão descritos a seguir os principais aspectos sócio-demográficos e clínico-patológicos da população acometida. Sendo o INCA o principal Instituto de referência no tratamento e diagnóstico de câncer no Brasil, será possível estabelecer comparações com os principais estudos de base hospitalar desenvolvidos no Brasil e exterior.



***REVISÃO DA LITERATURA***

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

As glândulas salivares são glândulas exócrinas responsáveis pela produção e secreção da saliva. Estão compostas por três pares grandes de agregados de tecido glandular conhecidos como glândulas salivares maiores, e numerosos pequenos agregados glandulares espalhados pela mucosa oral, as glândulas salivares menores (Ellis *et al.*, 1991; Ellis & Auclair, 1996; Barnes *et al.*, 2005).

As neoplasias de glândulas salivares (NGS) constituem um importante grupo de lesões dentro do universo da patologia do complexo buco-maxilo-faciais, destacando-se entre as neoplasias que acometem a região de cabeça e pescoço. Isto se dá não só pela diversidade morfológica apresentada que, usualmente, suscita dificuldades de diagnóstico, como também pela variabilidade de comportamento biológico, além do seu razoável grau de frequência (Waldron *et al.*, 1988; Loyola *et al.*, 1995; Figueiredo *et al.*, 2001).

Pouco se conhece sobre a etiologia destas lesões. Todavia, fatores de risco como exposição à radiação (Saku *et al.*, 1997), produtos do tabaco (Pinkston & Cole, 1996), asbestos, derivados de petróleo e metais (MANCUSO E Brennan, 1970; Swanson & Belle, 1982), vírus (Saw *et al.*, 1986; Kärja *et al.*, 1988), e predisposição genética (Holloway & Sofaer, 1992,) têm sido identificados. Em crianças, tem sido observado o desenvolvimento de NGS secundário ao tratamento radio e quimioterápico de outros tumores primários (Stittes *et al.*, 2006).

Os tumores que acometem as glândulas salivares são relativamente incomuns, perfazendo entre 3% e 10% de todas as neoplasias da região de cabeça e pescoço com incidência global anual, variando de 0,4 a 13,5 casos por 100.000 indivíduos. A frequência de neoplasias malignas e benignas de glândulas salivares varia de 21% a 46% e 54% a 79%, respectivamente (Ellis *et al.*, 1991, Van Der Wal Je *et al.*, 1998, Barnes *et al.*, 2005; Ito *et al.*, 2005).

A grande maioria das NGS é de origem epitelial (Seifert & Sobin, 1991; Barnes *et al.*, 2005). Segundo Batsakis *et al.* (1991), os tumores de origem epitelial perfazem aproximadamente 60% dos casos, enquanto que os tumores

mesenquimais representam 40% do total. Em pacientes abaixo dos 17 anos de idade, a frequência de neoplasias mesenquimais nas glândulas maiores é similar àquela observada para as neoplasias de origem epitelial (Lack & Upton, 1988; Seifert *et al.*, 1986; Shikhani & Jhons, 1988; Kessler & Handler, 1994).

As NGS são relativamente incomuns em crianças adolescentes. Menos de 5% destas neoplasias ocorrem em crianças e adolescentes (Krolls *et al.*, 1972; Lopes *et al.*, 1999). Elas representam cerca de 8% de todos os tumores de cabeça e pescoço observáveis nessa faixa etária (Rush *et al.*, 1963; Shikhani *et al.*, 1988). Neste contexto, as lesões de origem epitelial são muito raras em crianças e adolescentes (Krolls *et al.*, 1972; Nagao *et al.*, 1980; Ribeiro *et al.*, 2002).

Aproximadamente, 15% a 25% de todas as neoplasias de glândula salivar em adultos são malignas (Ellis *et al.*, 1991). Em crianças, esta porcentagem é maior, e chega perto dos 50%, se excluídas as neoplasias de origem mesenquimal, em especial, as vasculares (Castro *et al.*, 1972; Chong *et al.*, 1975). Assim, uma massa sólida localizada na glândula parótida tem 2,5 vezes mais chances de ser maligna em crianças do que em adultos (Shuller *et al.*, 1977).

Vários trabalhos na literatura científica têm procurado estudar os aspectos clínico-patológicos dessas neoplasias em crianças e adolescentes (Krolls *et al.*, 1972; Byers *et al.*, 1984; Batsakis *et al.*, 1991; Rasp *et al.*, 1992; Ribeiro *et al.*, 2002). Contudo, uma visão geral das informações obtidas pode ficar prejudicada, tendo em vista a ausência de padronização na coleta das informações utilizadas relacionadas à diversidade de sua procedência (hospitais gerais e de referência no tratamento do câncer). Além disso, há também o tipo de população estudada, os fatores geográficos, o tipo de dados epidemiológicos analisados, a ausência de definição das faixas etárias que compreendem o grupo de crianças e adolescentes, a ausência de padronização da localização das lesões e tipos de lesões estudadas (Fonseca *et al.*, 1991). Por exemplo, na série Krolls *et al.* (1972), foram incluídos pacientes com até 15 anos de idade; já Nagao *et al.* (1980) incluíram pacientes até os 16 anos, Seifert *et al.* (1986) incluíram pacientes até os 20 anos, e Cruz-

Perez *et al.* (2004) estudaram indivíduos até os 18 anos no seu estudo. Estes aspectos dificultam tentativas de comparações entre as várias amostras apresentadas na literatura científica (Dahlqvist *et al.*, 1981; Ribeiro *et al.*, 2002).

Revisões de grandes séries de NGS mostram que, de 64% a 80% dos tumores primários de origem epitelial ocorrem em parótida, 7% a 11% em glândula submandibular, menos de 1% em glândula sublingual e de 9% a 23% em glândulas salivares menores (Eneroth, 1971; Evenson & Cawson, 1985; Seifert *et al.*, 1986 ; Spiro, 1986 ; Ellis *et al.*, 1991; Ito *et al.*, 2005 ).

A localização mais freqüente desses tumores em idade pediátrica é a glândula parótida, seguida pelas submandibulares, salivares menores e sublinguais (Baker *et al.*,1985; Rasp *et al.*,1992; Callender *et al.*,1999; Ribeiro *et al.*, 2002). Estes dados são observados independentemente da natureza da neoplasia, seja ela benigna ou maligna (Rasp *et al.*, 1992).

No estudo realizado por Yu *et al.* (2002), eles concluíram que a incidência e distribuição das neoplasias de glândula salivar de origem epitelial diferem entre adultos e crianças. Cruz-Perez *et al.* (2004), estudando 53 casos de NGS em pacientes até 18 anos de idade, encontraram 27 (50,9%) casos em parótida, seguida pelas glândulas salivares menores com 14 (26,4%), glândulas submandibulares 11 (20,8%) e as glândulas sublinguais com um (1,9%). Tradicionalmente, a distribuição das neoplasias (benignas e malignas), segundo sua localização, tem seguido a proporção de 10:1:1 entre parótidas, submandibulares, e glândulas menores. Todavia, Yu *et al.* (2002) observaram uma relação reduzida expressa na proporção de 5:1:2.

Winslow *et al.* (1998) relataram que, numa proporção de 5:1 as NGS acometem mais as glândulas maiores que as menores. Porém, segundo Luna *et al.* (1991), uma porcentagem maior das NGS que acometeram as glândulas salivares menores é maligna, dado que foi observado tendo uma porcentagem em torno de 55-75% *versus* 25-40%.

A freqüência de malignidade destas neoplasias varia segundo a sua localização intraoral. Uma ampla porcentagem dos tumores das glândulas salivares menores no trigono retro molar é maligna (91%), o oposto às neoplasias localizadas no lábio superior (14%). Já as neoplasias localizadas na

mucosa bucal e no palato mostram uma freqüência de malignidade em torno de 42-46% dos casos (Waldron *et al.*, 1988). Estudando uma amostra de 113 lesões em glândulas maiores em crianças e adolescentes, Shapiro & Bhattacharyya (2006) têm observado estas lesões apenas nas glândulas parótida e submandibular.

É importante lembrar que a literatura científica disponível sugere que as NGS em crianças e adolescentes diferem com respeito ao tipo histológico e ao seu comportamento, com maior freqüência de lesões malignas nesta faixa etária. Krolls *et al.* (1972), revisando 430 lesões em crianças até 15 anos de idade observaram que aproximadamente 70% dos casos representavam neoplasias malignas. Proporção semelhante tem sido observada em séries mais recentes (Ribeiro *et al.*, 2002; Yu *et al.*, 2002). Diferentemente, Fonseca *et al.* (1991) mostraram uma relação inversa: 17 casos (70,8%) eram neoplasias benignas.

Em todos os grupos etários, o sexo feminino é afetado mais freqüentemente (Eveson & Cawson, 1985; Spiro, 1986; Ellis *et al.*, 1991). A freqüência dessas neoplasias no sexo feminino é relativamente maior, com uma razão feminino:masculino (F:M) de 1,7:1 (Castro *et al.*, 1972; Fonseca *et al.*, 1991; Ribeiro *et al.*, 2002). Esta relação tem sido observada para as lesões benignas e para as malignas, nos 429 casos estudados por Shikhani *et al.*, (1988). Nesta amostra, 253 pacientes eram do sexo feminino (138 tinham neoplasias benignas e 114 eram malignas) e 177 pacientes do sexo masculino (88 tinham neoplasias benignas e 89 eram neoplasias malignas). A proporção F:M foi de 1,4:1 para todas as neoplasias (1,57 para as benignas e 1,28 para as malignas).

No grupo de crianças e adolescentes, a maioria dos casos é diagnosticada após os 10 anos de idade, indicando que os tumores de glândula salivares são extremamente raros antes da primeira década de vida (Castro *et al.*, 1972; Fonseca *et al.*, 1991; Cruz *et al.*, 2004). Menos de 20% dos casos relatados têm ocorrido neste período, tanto para neoplasias benignas quanto para malignas (Fonseca *et al.*, 1991; Ethunandan *et al.*, 2003; Cruz-Perez *et al.*, 2004).

A maioria dos tumores glandulares pediátricos tem sido observada em indivíduos de cor branca (Shikhani *et al.*, 1988; Taylor *et al.*, 1993; Ribeiro *et al.*, 2002; Yu *et al.*, 2002; Cruz-Perez *et al.*, 2004; Shapiro & Bhattacharyya, 2006)

No que concerne aos tipos histológicos dos tumores de glândulas salivares em crianças e adolescentes, é importante enfatizar que quase todos os tipos histológicos relatados para adultos têm sido descritos para crianças (Castro *et al.*, 1972; Shikhani *et al.*, 1988). Dentre todos os tumores de origem epitelial, os mais comumente identificados na idade pediátrica são: Adenoma Pleomórfico (AP), Carcinoma Mucoepidermóide (CME) e Carcinoma de Células Acinares (CCA). Entretanto, outros casos menos freqüentes têm sido também relatados, quais sejam: Carcinoma Adenóide Cístico (CAC), Papiloma Intraductal (PID), Adenoma de Células Basais (ACB), Adenocarcinoma de Células Basais (ACCB), Adenocarcinoma (ADENOCA), Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau de Malignidade (APBGM); Carcinoma Mioepitelial (CAMIE) Carcinoma epitelial-mioepitelial (CEME) e Sialoblastoma (SB) (Nagao *et al.*, 1980; Kessler *et al.*, 1994; Seifert & Donath, 1997; Garcia-Perla *et al.*, 2002; Ribeiro *et al.*, 2002; Yu *et al.*, 2002; Kumar *et al.*, 2004; Ellies *et al.*, 2006).

No estudo de Fonseca *et al.*, (1991) o CME foi a neoplasia maligna de glândula salivar mais comum entre crianças e adolescentes. Na pesquisa, os autores obtiveram uma freqüência de 20,8%, similar aos resultados obtidos por Krolls *et al.*, (1972) e Seifert *et al.*, (1986). Ribeiro *et al.* (2002) encontraram mais neoplasias malignas que benignas na sua série 27/38, sendo que o CME foi o tumor maligno mais comum, perfazendo 63% dos casos.

Da mesma forma, assim como em adultos, em que o tipo histológico parece influenciar diretamente no prognóstico dos pacientes, neste grupo populacional o mesmo tem sido observado (Baker *et al.*, 1985; Spiro *et al.*, 1989). Segundo Spiro *et al.* (1989), a taxa de sobrevivência para pacientes com Carcinoma de Células Acinares (CCA) e CME foi melhor do que para aqueles com CAC e Adenocarcinoma. Segundo Yu *et al.* (2002), a idade do paciente é um outro fator prognóstico relevante, já que numa amostra de 86 casos, só 20

casos ocorreram na primeira década de vida, sendo que 13 destes foram NGS malignas.

As NGS de origem epitelial são muitas e apresentam múltiplas características, as quais vão desde seu tipo histológico, incidência, comportamento, prognóstico e tratamento. Assim, optamos por explicitar esses dados para as lesões mais comuns, pois acreditamos que poderá favorecer a percepção da complexidade biológica associadas a estas neoplasias.

## **2.1 TUMORES BENIGNOS DE GLÂNDULAS SALIVARES**

### **2.1.1 Adenoma Pleomórfico**

O Adenoma Pleomórfico (AP) é a neoplasia mais freqüentemente identificada nas glândulas salivares. Sua designação é justificada pelo quadro histológico caracterizado pela presença de componentes epiteliais e mioepiteliais, imersas em produto de secreção destas últimas que reproduz um estroma mixo-condróide. A proporção entre os dois componentes varia de tumor para tumor e dentro de um mesmo tumor (Ellis & Auclair, 1996; Barnes *et al.*, 2005).

O termo “tumor misto”, empregado inicialmente como um termo descritivo para a diversidade morfológica presente na lesão, tem sido agora abandonado. (Ellis *et al.*, 1991; Webb & Eveson, 2001; Barnes *et al.*, 2005).

Estas lesões correspondem de 20% a 50% de todos os tumores de glândulas salivares, afetando preferencialmente glândulas parótidas e glândulas menores do palato (Eneroth, 1971; Eveson & Cawson, 1985; Seifert *et al.*, 1986; Satko *et al.*, 2000; Kalluf, 2006). Sua incidência anual varia de 2.4 a 3.05 casos por 100.000 indivíduos (Pinkston & Cole, 1999; Barnes *et al.*, 2005). Estatísticas nacionais, obtidas de centros universitários e centros de referência no tratamento de câncer no Brasil, mostram uma incidência entre 52% e 69% para o AP, dentre os tumores de glândulas salivares analisados (Chinelatto *et al.*, 1994; Silva *et al.*, 1998; Figueiredo *et al.*, 2000; Vargas *et al.*, 2002; Ito *et al.*, 2004; Lima *et al.*, 2005; Kalluf, 2006).

Por outro lado, na idade pediátrica, a prevalência do AP no grupo dos tumores benignos chega a valores de 100% (Krolls *et al.*, 1972; Bianchi & Cudmore, 1978; Shikani & Jones, 1988; Ribeiro *et al.*, 2002; Yu *et al.*, 2002; Ethunandan *et al.*, 2003; Ellies *et al.*, 2006). Todavia, possuem uma distribuição topográfica semelhante àquela observada para os pacientes em idade adulta. Em uma série de 86 casos em crianças, Seifert *et al.* (1986) identificaram 52 lesões (65,0%) como AP. Destas, 38 (73,0%) acometeram a glândula parótida. As glândulas menores foram acometidas em 11 casos (21,0%), e três (6,0%) acometeram a glândula submandibular. Estes dados reproduzem o que usualmente tem sido relatado para estas lesões ao longo do tempo (Krolls *et al.*, 1972; Castro *et al.*, 1972; Chong *et al.*, 1975; Malone *et al.*, 1984; Seifert *et al.*, 1986; Yu *et al.*, 2002; Guzzo *et al.*, 2006).

Diferentemente, Cruz-Perez *et al.* (2004) encontraram uma maior incidência de AP nas glândulas submandibulares (42.3%), confirmando a experiência anteriormente citada no mesmo centro de diagnóstico e tratamento do câncer (Ribeiro *et al.*, 2002).

O AP apresenta-se clinicamente quase que invariavelmente como um nódulo ou tumefação solitária, indolor, de crescimento lento, bem delimitado, móvel e de superfície lisa, regular ou bosselada, aspectos também relatados para lesões em adultos (Bianchi & Cudmore, 1978; Seifert *et al.*, 1986; Shikhani *et al.*, 1988; Fonseca *et al.*, 1991; Neville *et al.*, 1995; Bull *et al.*, 1999; Ellies *et al.*, 2006; Guzzo *et al.*, 2006).

Em conformidade com sua expressão clínica nos pacientes adultos, o sexo feminino, em geral, tende a ser mais acometido entre as crianças e adolescentes, podendo chegar a uma relação F:M em torno de 4.4:1 (Fonseca *et al.*, 1991; Yu *et al.*, Ethunandan *et al.*, 2003; Cruz *et al.*, 2004; Shapiro & Bhattacharyya, 2006).

Na faixa etária pediátrica, uma maior incidência tem sido observada na segunda década de vida (Shikhani *et al.*, 1988; Taylor *et al.*, 1993; Yu *et al.*, 2002; Shapiro & Bhattacharyya, 2006). Em estudo realizado por Ellies *et al.* (2006), os autores observaram 40 (77,9%) pacientes com NGS benignas.

Dentro destes, o AP foi a neoplasia mais comum com 24 (60.0%) casos, sendo que 22 (91,7%) casos surgiram na segunda década de vida.

O tratamento dos AP consiste na sua completa excisão cirúrgica. Na parótida, nos casos onde o tumor se localiza no lóbulo superficial, é indicada a realização de uma parotidectomia superficial com pequena margem de tecido normal, preservando-se os ramos de nervo facial. Nos casos em que o tumor estiver localizado no lóbulo profundo da parótida, uma parotidectomia total é recomendada (Maynard, 1988; Hardigham, 1993). Os tumores das glândulas submandibulares são tratados com a remoção completa da glândula (Weber *et al.*, 1990; Manifold & Thomas, 1994) e os das glândulas salivares menores são excisionados com margem de tecido normal (Chau & Radden, 1989; Ellis & Auclair, 1996).

Tratamentos combinados com radioterapia e quimioterapia são utilizados em casos restritos, avaliando primeiro o custo-benefício para o paciente, devido aos possíveis efeitos secundários decorrentes desta terapia (Shikhani *et al.*, 1988). Stites *et al.* (2006), numa amostragem de 12 pacientes submetidos à radioterapia na infância, com uma média de idade de 9,1 anos no momento do diagnóstico inicial do câncer como parte do tratamento da lesão, um caso foi diagnosticado como AP. Os autores chegaram à conclusão de que pacientes que realizaram radioterapia na infância, têm mais chance de desenvolver uma lesão na idade adulta.

Nesta faixa etária, um alto índice de recidivas é observado, possivelmente associado ao grande risco de ruptura da cápsula tumoral durante o procedimento cirúrgico. Tal fato tem sido atribuído às dificuldades técnicas encontradas dadas ao menor tamanho das estruturas anatômicas sedes das lesões e à tendência a uma abordagem mais conservadora para as crianças (Cruz *et al.*, 2004) e ao fato dos APs não terem uma cápsula verdadeira envolvendo estes, além de apresentar, na maioria dos casos, pequenas protusões que estendessem além da massa tumoral (Phillips & Olsen, 1995). Tem sido descrito na literatura uma taxa de recidiva entre 5,8% e 14.8% (Jaques *et al.*, 1976; Chong *et al.*, 1975; Orvidas *et al.*, 2000).

## 2.2 OUTROS TUMORES BENIGNOS DE GLÂNDULAS SALIVARES

### 2.2.1 Adenoma de Células Basais

O adenoma de células basais (ACB) é uma neoplasia benigna de origem epitelial caracterizada pela predominância de células basalóides e ausência do componente estromal mixocondróide presente no adenoma pleomórfico (Barnes *et al.*, 2005).

São tumores raros que representam de 1% a 3% de todos os tumores de glândulas salivares. São tipicamente vistos em adultos na 7ª década de vida e mostram uma proporção F:M de aproximadamente 2:1 (Seifert & Schulz, 1979; Barnes *et al.*, 2005). Os ACB ocorrem em 75% dos casos, em parótida, seguido pela glândula submandibular (5%) (Batsakis *et al.*, 1991). Usualmente, apresentam-se como nódulos bem delimitados, móveis, de crescimento lento e assintomático (Fantasia & Neville, 1980; Eveson & Cawson, 1985; Pogrel, 1987; Waldron *et al.*, 1988; Esteves *et al.*, 1997). O ACB é considerado um tumor não recorrente, com exceção para o tipo membranoso, tendo sido observado com uma taxa de recorrência de aproximadamente 25% (Luna *et al.*, 1987).

O ACB acometendo a região de cabeça e pescoço é uma neoplasia de glândula salivar muito rara em crianças e adolescentes (Barnes *et al.*, 2005). Seifert & Donath, (1997) numa amostra de 6.646 NGS coletada em um hospital de Hamburgo, identificaram 2,5% tumores em crianças e adolescentes. Os autores relataram três casos de ACB congênitos, dos quais dois acometeram a glândula parótida e um a glândula submandibular. Yu *et al.* (2002) relataram um caso de ACB em parótida numa amostragem de 40 casos de NGS benignas. Já Ribeiro *et al.*, (2002) numa amostra de 11 NGS benigna, três eram ACB, acometendo crianças de 13 e um ano de idade, sendo que duas lesões surgiram na glândula parótida e uma na glândula submandibular. Em dois casos foi realizada a remoção cirúrgica de lesão. No entanto, no paciente de um ano de idade, o ACB foi inicialmente diagnosticado como CAC,

recebendo rádio e quimioterapia como tratamento inicial. Após 15,2 anos de acompanhamento ao paciente, nenhum tipo de intercorrência foi observado.

### **2.2.2 Mioepitelioma**

O mioepitelioma (MIO) é um tumor benigno de glândula salivar composto exclusivamente de lençóis, ilhas ou cordões de células com diferenciação mioepitelial exibindo morfologia fusiformes, plasmocitóides, epitelióides e células claras. (Barnes *et al.*, 2005).

Estas lesões representam aproximadamente 1,5% das neoplasias de glândulas salivares. Considerando-se apenas os tumores benignos, o MIO representa de 5,7% e 2,2% dos casos em glândulas maiores e menores, respectivamente. Nas glândulas salivares maiores acometem a parótida em 40% dos casos (Ellis & Auclair, 1996). As glândulas salivares menores estão em segundo lugar, sendo os palatos duro e mole os locais mais afetados. Homens e mulheres são afetados. Podem ocorrer em indivíduos com idade entre nove e 85 anos, com média de ocorrência aos 44 anos.

Clinicamente, apresenta-se como uma massa indolor de crescimento lento, com dimensão máxima registrada de 5 cm. São menos propensos a recorrências do que os adenomas pleomórficos quando removidos com boa margem de segurança (Sciubba & Brannon, 1982; Dardick *et al.*, 1989; Ellis & Auclair, 1996). A transformação maligna desse tumor tem sido relatada, especialmente em tumores de longa duração ou em tumores com múltiplas recorrências (Barnes *et al.*, 2005).

O MIO tem sido considerado extremamente raro em idade pediátrica. Cruz-Perez *et al.* (2006) relatam um caso correspondente a um paciente de 13 anos que se queixava de crescimento doloroso na região de palato com dois anos de duração. Após os exames clínicos, foi realizada uma biopsia incisional, na qual o laudo histopatológico revelou um MIO na variante plasmocitóide. Após a remoção cirúrgica da lesão, o paciente permaneceu sem evidência de recidiva da lesão após seis anos de acompanhamento. Caso semelhante aos relatados na literatura, Khan & Schoub (1973) descreveram um MIO no palato

duro de uma adolescente de 17 anos. Stromeyer *et al.* (1975) relataram um caso em um jovem de 14 anos acometendo a mucosa jugal da maxila. Nesland *et al.* (1981) e Lins & Gnepp (1986) descreveram dois casos acometendo o palato mole de duas pacientes do sexo feminino, tendo estas 18 e oito anos respectivamente. Yu *et al.* (2002), numa amostra de 40 neoplasias benignas em crianças e adolescentes, relataram um MIO em parótida. Todos os casos foram tratados cirurgicamente.

Aparentemente, o comportamento destas lesões em crianças é similar àquele observado para adultos, com nenhum caso de recidiva relatado até o momento desta revisão (Cruz-Perez *et al.*, 2006).

### **2.2.3. Papilomas ductais**

Estas lesões formam um grupo de neoplasias bastante raras, benignas, representadas pelo papiloma ductal invertido (PDI), sialadenoma papilífero (SIAP) e papiloma intraductal (PID). Eles representam adenomas com características papilíferas particulares que apresentam uma relação comum com o sistema de ductos excretórios. Apresentam predileção pelas glândulas salivares menores, e um comportamento biológico pouco agressivo (Barnes *et al.*, 2005).

Embora possam ocorrer em pacientes com ampla variação de idade, apenas o PID foi descrito em crianças. O PID é uma neoplasia rara. A variação de idade vai de 8-77 anos com um pico de incidência na 6ª e 7ª década de vida. A distribuição segundo o sexo é igual e acometem principalmente a glândulas menores, sendo os lábios o local mais comum; já nas glândulas maiores a parótida é o local de preferência. Os tumores foram diagnosticados como nódulos de crescimento indolor e lento. O tratamento consiste na remoção cirúrgica da lesão (Hara *et al.*, 1999; Mirza *et al.*, 2000; Brannon & Scuibia, 2001).

Em nossa revisão, percebemos que, aparentemente, dois casos de PID foram diagnosticados em idade pediátrica, abaixo dos 10 anos, ambos em parótida. O tratamento eletivo tem sido a remoção cirúrgica da lesão. Até o

momento, nenhuma recidiva ou outro tipo de intercorrência foi relatado para estas lesões. (Choi *et al.*, 2001; Krogdahl & Svane-Kudsen, 2002).

#### **2.2.4. Cistadenoma**

Considerada uma neoplasia epitelial benigna rara, é caracterizada por um crescimento multicístico, no qual o epitélio apresenta-se como proliferação adenomatosa, usualmente com aspecto papilar e, raramente, mucionoso (Barnes *et al.*, 2005).

A freqüência do cistadenoma (CT) gira em torno de 4,2-4,7% de todos os tumores benignos. Exibe uma preferência pelo sexo feminino e a variação da idade varia de 12-89 anos, apresentando uma média de 57 anos. A maioria destes tumores acomete as glândulas salivares menores, particularmente os lábios e mucosa bucal, seguido pelas parótidas. Clinicamente, caracteriza-se por um crescimento lento e indolor (Waldron *et al.*; 1988; Ellis & Auclair, 1996). Remoção conservadora, porém, completa da lesão tem sido indicada como tratamento eletivo para a doença (Skalova & Mukensnabi, 2000).

Ainda que rara em crianças, Seifert *et al.* (1986), numa amostra de 53 casos de NGS benignas em idade pediátrica, relataram um caso denominado adenoma monomórfico, numa jovem de um mês de nascida. O adenoma localizava-se na glândula submandibular. Fonseca *et al.* (1991), numa amostra de 17 NGS benignas, identificou um CT acometendo a glândula parótida de uma jovem de nove anos de idade. Ambos os tumores foram removidos cirurgicamente sem intercorrências pós-cirúrgicas registradas. Outro caso localizado na língua adjacente a glândula sublingual de um recém-nascido foi descrito por Kacker & Serres (2001). Nenhum dado sobre acompanhamento foi relatado pelos autores.

#### **2.2.5. Tumor de Warthin**

O Tumor de Warthin (TW), ou também conhecido como adenoma papilar linfomatoso, adenolinfoma e cistadenoma papilar linfomatoso, é uma neoplasia benigna caracterizada por apresentar espaços cístico-papilares, compostos por epitélio colunar, arranjados em dupla camada de células, usualmente oncocíticas, permeando um estroma de tecido linfóide. (Barnes *et al.*, 2005).

Grandes séries na literatura descrevem o TW como o segundo tumor benigno mais comum de glândulas salivares, correspondendo de 4% a 11% do todas as neoplasias de glândulas salivares (Eneroth, 1971; Eveson & Cawson, 1989). Aproximadamente, 95% dos casos de TW ocorrem em parótida. (Fantasia & Miller, 1981; Adibfar & Mintz, 1994; Astor *et al.*, 1996; Chiapasco *et al.*, 1996), a maior parte no sexo masculino, de indivíduos entre 6ª e 8ª décadas de vida.

Outros estudos têm mostrado um incremento destas lesões na população feminina (Monk & Church, 1992; Ellis & Auclair, 1996). Apresentam-se clinicamente como uma tumefação de crescimento indolor, eventualmente flutuante, na porção inferior da glândula parótida, com diâmetro variável (Ellis & Auclair, 1996).

O tratamento do TW em adultos baseia-se na realização de parotidectomia superficial com conservação dos ramos do nervo facial. O procedimento é facilmente realizado devido à localização superficial do tumor. Porém, deve ser realizada uma exploração desse leito cirúrgico, a fim de localizar possíveis tumores multifocais. (Levenstein *et al.*, 1997).

O TW também tem sido considerado uma neoplasia muito rara em crianças e adolescentes. Bull (1999) e Ellies *et al.* (2006) relataram um caso de TW em cada uma das suas séries. Yu *et al.* (2002) encontraram 3 casos de TW na parótida, porém, maiores informações sobre estes casos não foram descritas em nenhum dos trabalhos.

### **2.3. TUMORES MALIGNOS DE GLÂNDULAS SALIVARES**

### 2.3.1. Carcinoma Mucoepidermóide

O CME é uma neoplasia maligna de origem epitelial composta por uma variada proporção de células mucosas, epidermóides, intermediárias, colunares e claras que se dispõem histologicamente em nódulos sólidos e estruturas císticas (Barnes *et al.*, 2005).

O CME é o tumor maligno de glândula salivar primário mais comum tanto em adultos como em crianças, representando cerca de 20% a 30% dos tumores malignos (Spiro, 1986; Waldron, *et al.*, 1988; Ellis & Auclair, 1996; Lopes *et al.*, 1999; Vargas *et al.*, 2002; Kalluf, 2006). Além disso, é o segundo tumor de glândula salivar mais freqüente, ficando atrás somente do AP (Spiro, 1986; Ellis & Auclair, 1996; Loyola *et al.*, 1995; Silva *et al.*, 1998).

Stewart *et al.* (1945) introduziram o termo “carcinoma mucoepidermóide” para caracterizar a origem histológica dupla desta neoplasia (epitélio ductal e células secretoras de mucina glandular). Esta lesão é composta essencialmente por três a seis tipos de células, e muitos autores têm tentado definir a inter-relação entre os tipos celulares para poder, assim, realizar uma classificação histológica que tenha valor clínico para realizar o prognóstico do paciente (Claros *et al.*, 2002). A primeira tentativa foi de Stewart *et al.* (1945), estes estudiosos classificaram o tumor em dois grupos: benigno e relativamente favorável. Em seguida, Healey *et al.* (1970) e Foote & Frozell (1953) chamaram todos os grupos de tumores mucoepidermóide de malignos e os dividiram em três graus de malignidade; baixo, intermediário e alto grau de malignidade. Esta classificação alcançou relevância no prognóstico, já que favoreceu a previsibilidade do curso da doença após o tratamento. (Claros *et al.*, 2002).

Nas glândulas parótida e submandibular, o CME comumente apresenta-se como um tumor solitário, bem circunscrito e móvel, clinicamente semelhante a um tumor benigno. Nas glândulas salivares menores, a aparência clínica pode variar significativamente, podendo simular um tumor benigno ou uma sialadenite. Muitas lesões, principalmente no palato, exibem um aspecto

flutuante-azuladas e de superfície lisa que lembram mucocelos e raramente possuem superfície granular ou papilar (Barnes *et al.*, 2005).

Os sintomas associados ao CME incluem disfagia, dor, parestesia do nervo facial, deslocamento de dentes, ulceração e/ou hemorragia. (Ellis & Auclair, 1996).

Podem acometer pacientes em qualquer faixa etária, mas apresentam pico de incidência entre a 4ª e 5ª décadas de vida, com predileção para o sexo feminino de 1,5:1 (Spiro *et al.*, 1978; Ellis *et al.*, 1991; Loyola *et al.*, 1995; Barnes *et al.*, 2005).

Aproximadamente, a metade dos tumores (53%) ocorre nas glândulas maiores. A glândula parótida é predominante afetada (45%), seguido pela glândula submandibular 7% e a glândula sublingual representa 1% (Goode, *et al.*, 1998). Jansisyantot *et al.* (2002), na sua amostra de 80 tumores em glândulas salivares menores, encontraram que as topografias anatômicas mais comuns para o surgimento destes foram o palato, mucosa bucal e o lábio superior.

Já nas crianças e adolescentes, segundo Kaste *et al.* (1994), o CME das glândulas salivares representa 0,8% do câncer na população pediátrica. Na literatura, mais de 45 casos de CME acometendo glândulas salivares em crianças e adolescentes têm sido relatados (Calleder *et al.*, 1992; Bentz *et al.*, 2000).

Nas crianças e adolescentes, as neoplasias surgem na glândula parótida em 66% dos casos, assim como nos adultos (Krolls *et al.*, 1972; Baker *et al.*, 1985; Calleder *et al.*, 1992; Bull, 1999), e acometem o lobo superficial em 75% dos casos (Conley & Tinley, 1985). Hicks & Flaitz (2000), numa amostra de 26 pacientes com CME, obtida no hospital para crianças de Texas, observaram que 16 casos acometeram as glândulas parótidas, seguida pela submandibular com oito casos e nenhum caso envolvendo as glândulas menores. Rahbar *et al.* (2006), numa amostra obtida do hospital para crianças de Boston, no período de 1994-2004, observaram sete casos de CME, todos localizados nas glândulas parótidas.

Taylor *et al.*, (1993), numa amostra de 15 casos, observaram que 11 casos aconteceram na parótida, três na submandibular e um caso nas glândulas menores especificamente na base da língua. Caccamese (2002), numa amostra de 58 pacientes com neoplasias acometendo as glândulas salivares menores, cinco pacientes menores de 17 anos foram avaliados, 4 casos eram CME acometendo o palato duro. Winslow *et al.* (1998) relataram um caso de CME em glândulas salivares menores, especificamente a mucosa jugal direita. Cohem-Kerem *et al.* (2004) e Abbas *et al.* (2005) relataram casos de CME em tecido salivar ectópico, especificamente, na mandíbula e na maxila esquerda, respectivamente, acometendo crianças de 14 e 11 anos.

Os sinais e sintomas do CME da parótida na idade pediátrica consistem em uma massa firme na região pré-auricular, que pode ser assintomática, mas também em um grande número de casos podem apresentar crescimento rápido e progressivo, perda gradual do nervo facial, dor e linfadenopatia cervicais, sinais característicos de malignidade (Claros *et al.*, 2002). Em estudo realizado por Hicks & Flaitz (2000), de 26 pacientes, 20 relataram sintomas como dor, parestesia e dificuldade de deglutir, com uma duração destes de, pelo menos um ano.

Observando a média de idade destes pacientes, Fonseca *et al.* (1991) encontraram sete (24%) casos de neoplasias malignas, das quais cinco foram diagnosticados como CME, com uma média de idade de 13 anos, sendo que um acometeu uma criança abaixo dos 10 anos de idade. Hicks & Flaitz (2000), numa amostra de 26 pacientes com CME, observaram uma média de idade de 11 anos (variando de seis a 18 anos). Caccamese (2002) mostrou, numa amostra de 58 pacientes com neoplasias acometendo as glândulas salivares menores, cinco pacientes menores de 17 anos foram avaliados sendo que as idades dos quatro pacientes com CME iam de 14-17 anos. Cruz *et al.* (2004) relataram que 21 casos (53%) foram diagnosticados como CME, com uma média etária de 12,7 anos. Destes, seis casos (28,6%) ocorreram na primeira década de vida. Em pesquisa de Vedrine *et al.* (2006), numa amostra de 18 pacientes, a média de idade foi de 12 anos (variando de quatro a 19,5 anos).

Segundo a relação F:M, Fonseca et al (1991) encontraram uma relação F:M de 1,7:1, a qual foi similar aos resultados obtidos por Castro et al (1971) e Ellis & Auclair (1996) que foi de 3:2, com uma leve predileção pelo sexo feminino, sendo esta mais marcante para neoplasias nas regiões retro-molar e língua. Hicks & Flaitz (2002), em uma amostra de 26 pacientes com NGS diagnosticadas como CME, em um Hospital Pediátrico no Texas (USA), tiveram uma relação F:M de 2,7:1. Já Cruz *et al.* (2004) encontraram uma relação F:M de 1:1, corroborando os achados de outros (Krolls *et al.*, 1972; Ogata *et al.*, 1994; Rogers *et al.*, 1994; Vadrine *et al.*, 2006).

Tem sido sugerido que carcinomas em crianças e adolescentes devem ser tratados seguindo os mesmos princípios que os adultos (Byers *et al.*, 1989; Baker *et al.*, 1985; Claros *et al.*, 2002; Rahbar *et al.*, 2006), estando diretamente vinculado à gradação histopatológica, localização e do estágio clínico do tumor (Hicks & Flaitz 1995; Hicks & Flaitz, 2002). Usualmente, o tratamento indicado é a ressecção ampla, associada ou não ao esvaziamento cervical, e eventualmente a radioterapia adjuvante (Hamper *et al.*, 1989; Brandwein *et al.*, 2001; Claros *et al.*, 2002; Rahbar *et al.*, 2006).

Os índices médios de recidivas locais do CME situam-se próximos a 15%, variando de 10% para os tumores de baixo grau a 75% para os de alto grau (Pires, 2002). As metástases regionais e a distância afetam cerca de 3% a 15% e 6% a 15% dos pacientes, respectivamente (Nascimento *et al.*, 1986; Brandwein *et al.*, 2001; Pires, 2002) sendo influenciadas pelo grau histológico, estágio clínico e a localização dos tumores (Spiro *et al.*, 1978; Auclair *et al.*, 1992). As metástases à distância são, normalmente, detectadas nos pulmões, fígado, osso e parede abdominal (Bradley, 2001).

### **2.3.2. Carcinoma Adenóide Cístico**

O CAC é um tumor basalóide formado por células epiteliais e mioepiteliais numa configuração morfológica variável, incluindo padrão tubular, cribiforme e sólido. Tem um curso clínico variável e usualmente evolui a óbito (Barnes *et al.*, 2005).

Situa-se entre os quatro tumores malignos mais comuns de glândulas salivares, representando até 27% das neoplasias deste grupo e 7% a 10% das neoplasias de glândulas salivares, como um todo (Spiro *et al.*, 1986; Ellis & Auclair, 1996; Satko *et al.*, 2000; Ito *et al.*, 2004).

Em glândulas salivares maiores, a parótida constitui o local mais afetado (Spiro, 1986; Pacheco-Ojeda *et al.*, 2000; Satko *et al.*, 2000, Ito *et al.*, 2005). Num estudo realizado por Wahlberg *et al.*, (2002) foram avaliados 2465 carcinomas de glândula parótida e submandibular. Foi observado que, em 508 casos de CAC, 64,4% localizavam-se em parótida e 35,6% em glândula submandibular. Em glândula sublingual, o CAC é a neoplasia mais freqüente, chegando a 66% (Cruz-Perez *et al.*, 2005). Entretanto, várias publicações descrevem o CAC como a neoplasia mais freqüente em glândulas salivares menores, podendo ocorrer nessas localizações em até 71,8% dos casos, com maior freqüência no palato, seguido pela língua, mucosa bucal e assoalho bucal (Eveson & Cawson, 1985; Nascimento *et al.*, 1986; Waldron *et al.*, 1988; Chidzonga *et al.*, 1995).

Tipicamente, o CAC apresenta-se como uma neoplasia de crescimento lento, demonstrando, clinicamente, um aumento de volume ou nódulo de consistência endurecida, recoberto por mucosa íntegra. Ulceração é mais freqüente nas lesões em palato, estando quase sempre associada à destruição óssea. Dor e paralisia do nervo facial são sintomas que podem estar presentes, decorrente da propensão à invasão perineural (Spiro *et al.*, 1978; Nascimento *et al.*, 1986; Mcfall *et al.*, 1997).

Demonstram uma ligeira predileção pelo sexo feminino com uma proporção de 3:2 (Ellis & Auclair, 1996; Östman *et al.*, 1997). Acomete mais frequentemente indivíduos adultos na 5<sup>o</sup>, 6<sup>o</sup> e 7<sup>o</sup> décadas de vida (Kim *et al.*, 1994; Ellis & Auclair, 1996; Kokemueller *et al.*, 2004; Cruz-Perez *et al.*, 2005).

A ocorrência em crianças e adolescentes é rara, fato que dificulta a avaliação do comportamento deste tumor nessa faixa etária (Jones *et al.*, 1990; Cruz *et al.*, 2004). Segundo Nishima *et al.* (1984) e Spiro *et al.* (1989), 0,6% de

todos os tumores malignos ocorrem em pacientes abaixo dos 20 anos de idade.

Schuller & McCabe *et al* (1977) encontraram seis casos de CAC em crianças, todos se localizavam na glândula parótida. Murao (1979) relata um caso de CAC em glândula parótida esquerda uma criança de 11 anos de idade. Nove casos de neoplasias malignas de glândulas salivares foram relatados por Dahlquist & Ostberg (1981), incluindo um CAC localizado na parótida num adolescente de 15 anos de idade. Byers *et al.*, (1984) numa amostra de 26 pacientes abaixo dos 20 anos de idade, encontraram dois casos de CAC. A pesquisa não menciona a localização destas neoplasias. Baker & Malone (1985) reportaram cinco casos de CAC em adolescentes, sendo que o menor dos pacientes tinha 16 anos de idade, e localizava-se na glândula parótida. Shapiro & Bhattacharyya (2006), numa amostra de 113 casos de neoplasias localizadas nas glândulas maiores, encontraram dois casos de CAC, um na parótida e o outro na submandibular.

Dazinger (1964) relata um caso de CAC numa criança de oito meses de nascimento localizada na glândula submandibular direita. Mcfall *et al* (1997) descreveram um CAC surgindo na glândula sublingual direita numa adolescente de 16 anos de idade. Já Jones & Baiton (1990) e Üstundag *et al.* (2000) descreveram dois casos de CAC localizados em glândulas salivares menores, sendo estas o palato duro e a língua na sua topografia direita, respectivamente. Em comparação, Conley & Dingman (1974), numa série de 37 pacientes portadores de CAC, não encontraram nenhum paciente abaixo dos 20 anos de idade. O paciente mais jovem da amostra tinha 27 anos de idade.

Nas diferentes grandes séries encontradas na literatura, podemos observar o baixo índice de CAC em crianças e adolescentes. Porém, a grande maioria destas neoplasias ao acometerem esta população, elas foram mais comuns na segunda década de vida (Seifert *et al.*, 1986; Fonseca *et al.*, 1991; Ribeiro *et al.*, 2002; Ellies *et a.*, 2006).

Nos adultos, geralmente, o tratamento de escolha consiste na excisão cirúrgica radical associada à radioterapia pós-operatória. A dissecação dos

linfonodos é recomendada para os casos clinicamente positivos (Maciejewski *et al.*, 2002). Vários autores têm estudado as características clinico-patológicas do CAC, tentando identificar fatores prognósticos significativos, porém, os achados ainda são controversos (Cruz-Perez *et al.*, 2006). Idade do paciente, localização do tumor, tipo e duração dos sintomas, estágio clínico da neoplasia, modalidade do tratamento, subtipo histológico, invasão perineural e/ vascular e a presença de margens cirúrgicas comprometidas têm sido consideradas (Eby *et al.*, 1972; Nascimento *et al.*, 1986; Spiro & Huvos, 1992; Avery *et al.*, 2000; Rapidis *et al.*, 2005).

O prognóstico para o CAC é considerado sombrio. Usualmente, o paciente evolui a óbito devido a recidivas locais e metástases à distância, sendo o pulmão o sítio mais comumente afetado (Spiro & Huvos, 1992; Kim *et al.*, 1994).

### **2.3.3. Carcinoma de células Acinares**

O Carcinoma de células acinares (CCA) é uma neoplasia epitelial maligna de glândula salivar pouco freqüente, em que as células neoplásicas demonstram diferenciação acinar. Células do ducto salivar também fazem parte desta neoplasia (Barnes *et al.*, 2005).

Em algumas das grandes séries de tumores das glândulas salivares, o CCA representou de 2% a 6% de todas as neoplasias e 10% a 17% dos tumores malignos (Spiro *et al.*, 1978; Eveson & Cawson, 1985; Spiro, 1986). A parótida é acometida entre 81% e 98% dos casos, a glândula submandibular, entre 2% e 11% e as glândulas menores, entre 3% e 12% dos casos, sendo a mucosa jugal, o lábio superior e o palato, nesta ordem, os sítios mais freqüentes nessas localizações (Ellis *et al.*, 1991; Napier *et al.*, 1995).

Clinicamente, manifesta-se como um aumento nodular móvel, de crescimento lento, sem nenhuma peculiaridade clínica que o diferencie do resto das lesões de glândulas salivares (Ellis & Corio, 1983; Ellis & Auclair, 1996; Barnes *et al.*, 2005).

Possui uma discreta prevalência em indivíduos do sexo feminino e ampla distribuição em relação à idade de aparecimento, variando desde a infância até a idade avançada. Segundo Schuller & McCabe (1977), o CCA perfaz 12% de todas as neoplasias malignas em crianças e adolescentes. Outros estudos revelam que 4% dos CCA acometem indivíduos abaixo dos 20 anos de idade (Kessler & Handler, 1994; Ellis & Auclair, 1996). Segundo Krolls *et al.*, (1972) o CCA é menos comum que o CME em crianças, porém, tem maior probabilidade e acometer esta grupo etário que o CAC.

Seifert *et al.* (1986) e Taylor *et al.* (1993) descreveram cinco e quatro casos de CCA respectivamente, todos localizados na parótida, e em ambos estudos houve um maior acometimento do sexo feminino assim como todos os casos ocorreram na segunda década de vida. Resultados parecidos aos relatados por Kessler & Handler (1994), sendo que um caso dos relatados na sua amostra acometeu uma criança de 6,6 anos de idade. Quatro casos foram relatados por Yu *et al.* (2002), três surgindo na glândula parótida e um surgindo em glândula menor. Shapiro & Bhattacharyya, (2006) relataram, em sua amostra, 38 casos de CCA, três acometendo a glândula submandibular e o restante a parótida. Outros dados sobre os pacientes não foram descritos no artigo.

O tratamento recomendado é a remoção cirúrgica da lesão (Orvidas *et al.*, 2000). O estadiamento é, às vezes, a melhor opção para definir o resultado que a gradação histomorfológica. Uma lesão de grande tamanho, envolvendo o lobo profundo da parótida, e uma remoção incompleta da lesão indicam um prognóstico pobre (Sandros *et a.*, 1988; Hellquist *et al.*, 1997).

Já que a neoplasia pode ser mais ou menos favorável e não há nenhuma característica histopatológica que permita ao patologista determinar qual das neoplasias deverão se comportar mais ou menos agressiva (Jones *et al.*, 1997), recidivas locais posteriores podem ser observadas após a intervenção cirúrgica (Shapiro & Bhattacharyya, 2006). A realização de radioterapia coadjuvante tem sido útil em alguns casos (Orvidas *et al.*, 2000). Porém, em outros, a radioterapia não mostra resultados satisfatórios a longo prazo (Bhattacharyya & Fried, 2005).

Jones *et al.* (1997) descreveram dois casos de CCA em crianças e adolescentes de 10 e 06 anos respectivamente, acometendo a glândula parótida, sendo que o paciente de seis anos de idade apresentou recidiva da lesão 30 meses após a parotidectomia superficial. Tucci *et al.* (1993) relataram um caso de CCA num adolescente de 13 anos de idade surgindo na glândula parótida direita, o qual após dois anos de ter realizado a primeira intervenção cirúrgica, foi notado um nódulo na região da glândula submandibular à direita, a qual após a segunda intervenção e análise histopatológica foram confirmadas as células metastásicas do CCA. Cruz-Perez *et al.* (2004) descreveram dois CCA em parótida ambos do sexo feminino na sua amostra, um dos casos apresentou recidiva local e no pescoço, a qual evoluiu para óbito do paciente.

## **2.4. OUTROS TUMORES MALIGNOS DE GLÂNDULAS SALIVARES:**

### **2.4.1. Sialoblastoma**

Neoplasia rara, potencialmente agressiva, presente na glândula parótida e submandibular no momento do nascimento, cuja celularidade e aspectos histológicos lembram os estágios primitivos da organogênese salivar (Barnes *et al.*, 2005; Brandwein *et al.*, 1999). É identificada, na maioria das vezes, ao nascer ou pouco tempo depois. A proporção de F:M situa-se em 1:2 (Batsakis & Frankenthaler, 1992; Alvarez-Mendoza *et al.*, 1999; Brandwein *et al.*, 1999; Garrido *et al.*, 2000).

Ocasionalmente, as lesões podem chegar a dimensões maiores, acompanhadas de ulceração cutânea (Brandwein *et al.*, 1999). Acometem mais comumente a parótida, sendo, em geral, assintomáticos (Alvarez-Mendoza *et al.*, 1999; Brandwein *et al.*, 1999; Mostafapour *et al.*, 2000; Tatlidze *et al.*, 2006; Williams *et al.*, 2006). O tratamento consiste em remoção cirúrgica da lesão. Na maioria dos casos, é suficiente para a cura total da entidade neoplásica (Williams *et al.*, 2006). Os sialoblastomas têm o potencial de recidivar (22%), e podem ocasionalmente sofrer metástase regional (Brandwein *et al.*, 1999)

#### **2.4.2. Carcinoma epitelial-mioepitelial**

O carcinoma epitelial-mioepitelial (CEME) caracteriza-se pela presença de diferentes proporções de dois tipos celulares (epitelial e mioepitelial), os quais usualmente formam estruturas com aspecto de ductos. Sua morfologia bifásica é representada por uma camada de ductos internamente e outra camada externa de células mioepiteliais claras (Barnes *et al.*, 2005). O CEME representa cerca de 1% das NGS. É mais comum no sexo feminino, apresentando-se com uma proporção F:M de 2:1. Tem sido diagnosticado em um amplo espectro etário (dos 13 aos 89 anos de idade), sendo o pico de incidência nas sexta e sétima década de vida (Donath *et al.*, 1972; Luna *et al.*, 1985; Sho *et al.*, 1995; Corio *et al.*, 1982).

Além disso, vale ressaltar que o CEME se expressa clinicamente como aumento de volume de crescimento lento, indolor. Dor, crescimento rápido e paralisia facial também são relatados (Barnes *et al.*, 2005). A sua localização mais comum são as glândulas maiores, especificamente as parótidas (60%). (Luna *et al.*, 1985; Sho *et al.*, 1995; Corio *et al.*, 1982).

Fonseca *et al.* (1991) descreveram em sua série um CEME em parótida numa criança do sexo masculino de três anos de idade, a qual não apresentava recidiva da lesão. Morinaga *et al.* (1992) descreveram um CEME surgindo na glândula parótida direita de um menino de oito anos de idade, três anos após a remoção cirúrgica e radioterapia adjuvante, a criança faleceu devido à metástase do tumor na fossa média craniana e pulmão.

Por fim, Yu *et al.* (2002) e Shapiro & Bhattacharyya (2006) observaram, em suas amostras, um CEME em parótida e glândula submandibular respectivamente. Detalhes sobre estas lesões não foram relatados pelos autores.

#### **2.4.3. Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau de malignidade**

O adenocarcinoma polimorfo de baixo grau (APBGM) é um tumor de glândula salivar recentemente descrito como entidade distinta (Evans e Batsakis, 1984), caracterizado pelo difícil diagnóstico e comportamento imprevisível (Speight & Barret, 2002; Barnes *et al.*, 2005).

O APBGM compreende de 7% a 11% de todos os tumores de glândulas salivares e é considerado um tumor quase exclusivo das glândulas salivares menores. Representam de 6% a 26% dos tumores malignos das glândulas salivares (Waldron *et al.*, 1988; Ellis & Auclair, 1996; Kokemueller *et al.*, 2004). O APBGM é mais comum em mulheres, com uma proporção de 2:1 (Vincent *et al.*, 1994).

É importante ressaltar que a localização mais freqüente do APBGM é o palato, compreendendo 60% dos casos, seguido pela mucosa jugal acometida em 20% dos casos e pelo lábio superior com 12% dos casos (Ellis & Auclair, 1996). Aproximadamente, 70% dos casos acometem pacientes entre 50 e 70 anos (Ellis & Auclair, 1996; Castle *et al.*, 1999; Evans & Luna, 2000).

O tratamento mais indicado é a excisão cirúrgica. Recorrências em adultos são observadas em 17% dos casos e as metástases regionais em 9% dos casos, sendo raras as metástases à distância (Vincent *et al.*, 1994; Bradley, 2001).

Apenas dois casos têm sido identificados em idade pediátrica. Tsang *et al.* (1991) relataram um caso de APBGM, que acometeu uma menina de 12 anos, apresentando-se como crescimento progressivo e indolor no lado direito do palato mole por mais o menos dois anos de idade. Kumar *et al.* (2004) descreveram um caso semelhante no palato de uma jovem de 14 anos de idade. Em ambas as situações, o tratamento realizado foi remoção cirúrgica da lesão, não se conhecendo no período de observação (máximo de 4 anos) nenhuma evidência de doença.

Yu *et al.* descreveram seis casos de uma lesão maligna identificada como adenocarcinoma papilar sem especificar sua gradação de malignidade ou mesmo se seriam ACPBGM. Destes, quatro foram localizados em parótida e dois em glândulas menores sem especificação de topografia na mucosa.

#### 2.4.4. Adenocarcinoma SOE

O Adenocarcinoma sem outras especificações (ADNOCA), constitui um grupo de carcinomas salivares que apresentam diferenciação glandular e ductal, porém, não dispõem de critérios histológicos suficientes que permitam um diagnóstico específico dentro das categorias neoplásicas atualmente reconhecidas (Barnes *et al.*, 2005).

Representa de 4,3% a 17% dos tumores malignos de glândulas salivares (Ellis & Auclair, 1996; Pacheco-Ojeda *et al.*, 2000; Wahlberg *et al.*, 2002; Ito *et al.*, 2005). Indivíduos do sexo masculino são ligeiramente mais acometidos. A média de idade é de 67 anos, variando entre 49 até 80 anos com pico de incidência na 7ª década de vida (Wahlberg *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2004).

Segundo Barnes *et al.* (2005), a incidência em glândulas salivar maiores é de 60%, sendo a parótida o local mais comum. Nas glândulas salivares menores, sua frequência pode chegar a 40%, tendo como sítios mais comuns o palato, mucosa jugal e lábios. Em glândulas salivares maiores o ADENOCA pode apresentar-se como nódulo solitário e assintomático. Paralisia do nervo facial e dor podem estar presentes em até 20% dos casos. Quando em glândulas menores, as lesões podem apresentar-se ulceradas, sendo que 25% dos tumores localizados no palato comprometem estrutura óssea (Spiro *et al.*, 1982; Barnes *et al.*, 2005).

ADENOCA acometendo glândula salivar de crianças e adolescentes é uma entidade rara (Czarnecki *et al.*, 1996). Castro *et al.*, (1972) e Dahlqvist & Östberg, (1981) relataram um caso de ADENOCA em crianças envolvendo a parótida em cada uma das suas series. Seifertl *et al.* (1986) descreveram dois casos envolvendo crianças na primeira década de vida. Cruz-Perez *et al.* (2004) descreveram um caso numa criança de nove anos, do sexo masculino, surgindo na região retromolar. Shapiro & Bhattacharyya, (2006), na sua amostra encontraram dois adenocarcinoma NOS em glândula submandibular. Yu *et al.* (2002) descreveram seis casos de adenocarcinoma na sua amostra, sendo três na parótida, um na submandibular e dois nas glândulas menores.

Em geral, o tratamento recomendado é a excisão completa da lesão e dos linfonodos contíguos. Radioterapia adjuvante é recomendada para tumores mais invasivos (Li *et al.*, 2004).

#### **2.4.5. Carcinoma mioepitelial**

O carcinoma mioepitelial (CAMIO) é uma neoplasia composta quase exclusivamente por células tumorais com diferenciação mioepitelial caracterizada pelo poder infiltrativo e a capacidade de metástase. Este tumor representa a contraparte maligna do mioepitelioma benigno (Barnes *et al.*, 2005).

A relação F:M é praticamente igual, com uma variação indo de 14-86 anos. Clinicamente, os tumores produzem destruição local, por isso, a maioria dos pacientes reclama de uma massa dolorosa. A maioria dos casos ocorre na parótida (75%), porém, podem acometer a glândula submandibular e as glândulas menores (Barnes, *et al.*, 2005).

Di Palma & Guzzo (1993) descreveram 10 casos de carcinoma mioepitelial (CM) em glândulas salivares, dentro desta amostra, um paciente de 14 anos apresentou a doença na parótida, foi submetido à remoção cirúrgica da lesão e após um acompanhamento de 15 meses, o paciente encontra-se sem evidência da doença. Yu *et al.* (2002) encontraram um CAMIO surgindo na parótida, porém, não houve maiores detalhes do caso.

Aproximadamente, um terço dos pacientes evolui para óbito, outros apresentam recidivas a maioria múltiplas, outros têm seqüelas; só um terço permanece livre da doença (Di Palma & Guzzo, 1993; Saveria *et al.*, 2000).

#### **2.4.6. Adenocarcinoma de células basais**

O adenocarcinoma de células basais (ACCB) é citologicamente e histomorfologicamente similar ao ACB, porém, é uma neoplasia epitelial infiltrativa com potencial para metástases (Barnes *et al.*, 2005).

Clinicamente, a maioria destes tumores (90,0%) manifesta-se como crescimento assintomático em parótida (Ellis & Wiscovitch 1990; Wada *et al.*, 2000). Ambos os sexos são acometidos em igual proporção, com média de idade de aproximadamente 60 anos. Vários autores têm descrito ACCB em crianças e adolescentes em suas séries, todos estes acometendo a parótida (Yu *et al.*, 2002; Cruz-Perez *et al.*, 2004; Shapiro & Bhattacharyya, 2006). O tratamento é usualmente cirúrgico, não havendo relatos ainda bem documentados de recidivas e metástases em crianças (Cruz-Perez *et al.*, 2004).



***PROPOSIÇÃO***

### **3. PROPOSIÇÃO**

A proposta deste trabalho foi realizar um levantamento retrospectivo de aspectos sócio-demográficos e clínicos dos casos de neoplasias epiteliais benignas e malignas de glândulas salivares acometendo crianças e adolescentes diagnosticadas e/ou tratadas no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer (INCA) – Ministério da Saúde – Rio de Janeiro (RJ), no período entre 1996 e 2006.



## ***MATERIAL E MÉTODOS***

#### 4. MATERIAL E MÉTODOS

Inicialmente, foram levantados todos os casos de neoplasias benignas e malignas de origem epitelial, originadas nas glândulas salivares maiores e menores afetando pacientes com idade até 18 anos, registrados no Instituto Nacional do Câncer (INCA), no período compreendido entre junho de 1996 e junho de 2006<sup>1</sup>. Neste levantamento, foram consideradas todas as lesões encontradas em pacientes atendidos para diagnóstico e/ou tratamento de sua doença, seja primária, recorrente, ou metastática.

O levantamento inicial foi realizado tendo por base o banco de dados do Divisão de Patologia (DIPAT) do INCA, utilizando-se dos seguintes unitermos: glândulas salivares, parótida, submandibular, sublingual, e outras topografias descritas para boca, tais como lábio, mucosa jugal (bochecha), fundo de sulco vestibular, palato, língua, assoalho bucal, orofaringe, segundo o CID-ONCO 10 (Fritz *et al.*, 2000), neoplasias benignas, neoplasias malignas, tumor e o intervalo de tempo de julho de 1996 a junho de 2006.

Os tipos de lesões incluídas na pesquisa foram definidos a partir de achados histopatológicos identificados nas peças cirúrgicas (diagnóstico histopatológico pós-cirúrgicos), biopsias e revisão de lâminas (de biopsias ou de peças cirúrgicas) para aqueles casos que não foram tratados cirurgicamente no INCA. Todos os casos foram revisados segundo a mais recente classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) organizada por Barnes *et al.*, em 2005, conforme Quadro 1, apresentado a seguir:

---

<sup>1</sup> Foi adotada no presente estudo a idade limite de 18 anos, tendo como base os critérios de delimitação da população pediátrica e adolescente determinado pelo Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), Lei N° 8.069 de julho de 1990, Livro I, Título I, Artigo 2 (BRASIL, Julho 1990). Além da questão legal, esse parâmetro também tem sido adotado por outros autores (Fonseca *et al.*, 1991; Ribeiro *et al.*, 2002; Ellies *et al.*, 2006).

**Quadro 1** – Distribuição das neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares de origem epitelial segundo a última classificação da Organização Mundial de Saúde (Barnes et al., 2005).

| NEOPLASIAS BENIGNAS  | NEOPLASIAS MALIGNAS  |
|--|--|
| ADENOMA PLEOMORFICO<br>MIOEPITELIOMA<br>ADENOMA DE CELULAS BASAIS<br>TUMOR DE WARTHIN<br>ONCOCYTOMA<br>ADENOMA CANILICULAR<br>ADENOMA SEBACEO<br>LINFADENOMA<br>Sebáceo<br>Não sebáceo<br>PAPILOMA DUCTAL<br>Papiloma ductal invertido<br>Papiloma intraductal<br>Sialoadenoma papilifero<br>CYSTADENOMA | CARCINOMA DE CELULAS ACINARES<br>CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE<br>CARCINOMA ADENOIDE CÍSTICO<br>ADENOCARCINOMA POLIMORFO DE BAIXO GRAU<br>CARCINOMA EPITELIAL-MIOEPITELIAL<br>CARCINOMA DE CELULAS CLARAS, NOS<br>ADENOCARCINOMA DE CELULS BASALES<br>CARCINOMA SEBACEO<br>LINFOADENOCARCINOMA SEBACEO<br>CISTOADENOCARCINOMA<br>CISTOADENOMA CRIBIFORME DE BAIXO GRAU<br>ADENOCARTCINOMA MUCINOSO<br>CARCINOMA ONCOCÍTICO<br>CARCINOMA DE DUCTO SALIVAR<br>ADENOCARCINOMA, NOS<br>CARCINOMA EX-ADENOMA PLEOMORFICO<br>CARCINOSARCOMA<br>ADENOMA PLEMORFICO METASTAZICO<br>SIALOBLASTOMA<br>CARCNIOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS |

Quando necessário, foram empregadas técnicas histoquímicas (ácido periódico de Schiff-PAS, com e sem diástase e mucicarmin) e técnicas imunohistoquímicas para identificação da origem epitelial e reconhecimento de diferenciação mioepitelial, a saber, proteína S-100, vimentina, actina muscular específica e citoqueratinas (de alto e baixo peso molecular, de procedências variadas). Todos os casos foram avaliados por três observadores independentemente, sendo dois do INCA-MS (Dras. Marilena Nascimento e Ana Lúcia Amaral Eisenberg) e um da Universidade Federal de Uberlândia (Prof. Adriano Mota Loyola).

Para a coleta das informações sócio-demográficas, clínico-patológicas, de tratamento e sobre seguimento dos pacientes foi construída uma planilha, na qual os dados foram organizados como descrito abaixo:

- Aspectos sócio-demográficos: idade, sexo<sup>1</sup>, cor<sup>2</sup>.
- Dados clínicos da lesão no momento do atendimento e relacionados à evolução do caso, que incluíram: localização, dimensão da lesão, estadiamento (Barnes *et al.*, 2005), queixa principal, sinais e sintomas (tumoração, dor, sangramento e outros sinais e sintomas descritos durante a anamnese e exame físico como consistência e mobilidade).
- Tratamento: tipo de tratamento cirúrgico, radioterapia (tipo, dosagem, número de ciclos e localização), quimioterapia (tipos de drogas, dose e número de ciclos).
- Dados sobre acompanhamento dos pacientes: registro de intercorrências que incluíram recidivas, metástases, presença de outros tumores primários, dados de sobrevida e de seqüelas decorrentes do tratamento realizado.
- Dados relativos aos aspectos: cito e histopatológicos pré-cirúrgicos, que foram referência para a evolução do tratamento, tais como: biópsia incisional e dados histopatológicos pós-cirúrgicos.

Todos os dados foram retirados dos registros identificados nos prontuários dos pacientes, nos laudos histopatológicos e laudos de imagens.

#### **4.1 Análise Estatística**

Todos os dados foram descritos utilizando-se a estatística descritiva, a partir de médias e desvios padrões, freqüências e valores percentuais. As tabelas e gráficos foram construídos com o auxílio do *software Microsoft Excel*

---

<sup>2</sup> Há uma preferência na literatura para a utilização dos termos gênero e raça ao invés de sexo e cor, respectivamente. Todavia, estes termos foram mantidos no presente texto pelo fato de constarem dos registros dos prontuários utilizados no INCA e por serem empregados no recente documento da OMS (Barnes *et al.*, 2005).

(2003). A análise estatística dos dados foi desenvolvida a partir dos seguintes testes:

1. Teste de Kolmogorov-Smirnov: Verificação da distribuição normal, ou não, das variáveis discretas de interesse, quais sejam, idade dos pacientes e tempo de evolução das lesões.
2. Teste *t* de *Student*: Analisar diferenças entre tumores benignos e malignos quanto à dimensão das lesões, dimensão quanto a presença ou não de sintomatologia; evolução das lesões; evolução das lesões benignas quanto a presença ou não de sintomatologia.
3. Teste de *Mann-Whitney*: Analisar diferenças quanto ao tempo de evolução das lesões malignas considerando a presença ou não de sintomatologia, tempo de evolução das lesões benignas e malignas considerando sua localização (glândulas maiores e menores).
4. Teste Qui-Quadrado: Associação entre localização das lesões (glândulas maiores e menores) e presença ou não de sintomatologia.
5. Razão de prevalência: Analisar probabilidade de ocorrência de lesões malignas e benignas segundo localização e faixa etária.

Vale ressaltar que todas as análises foram realizadas com auxílio do *Software Bioestat 4.0* (Ayres *et al.*, 2005), considerando um intervalo de confiança de 95%. A hipótese de nulidade foi rejeitada quando  $p > 0,05$ .

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do INCA, sob o registro 050/03.



## **RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

Foram recuperados 1127 casos de neoplasias epiteliais (sendo 549 malignas e 578 benignas) das glândulas salivares no período investigado. Desta amostra, 42 (3,7%) ocorreram em crianças e adolescentes. Em nossa amostra, encontramos o mesmo número de NGS benignas e malignas: 21 casos para cada grupo.

Os dados demográficos dessa amostra são apresentados na Tabela 1. A maioria dos tumores acometeu indivíduos do sexo feminino (27 casos, 64,3%), gerando uma proporção entre os sexos feminino e masculino da ordem de 1,8:1. Distribuição semelhante foi observada para os tumores benignos (2:1) e para os tumores malignos (1,6:1). Houve predominância de indivíduos brancos tanto para as lesões benignas quanto malignas, refletindo o que foi observado na amostra total (aproximadamente 57,0%).

Em todos esses casos, o segundo maior grupo foi o de indivíduos pardos e, em menor frequência, de pretos. A média de idade para os tumores benignos foi de  $15,5 \pm 2,5$  anos, variando entre 7 e 18 anos. Para as lesões malignas, a média de idade foi semelhante,  $13,9 \pm 4,2$  anos, variando entre 4 e 18 anos. A diferença entre as idades médias das lesões benignas e malignas foi estatisticamente significativa ( $p = 0,04$ ; teste de Mann-Whitney).

**Tabela 1. Distribuição dos 42 casos de neoplasias de glândulas salivares de origem epitelial em crianças e adolescentes registradas no INCA/MS-RJ no período de 1996-2006, segundo idade, sexo e cor dos pacientes.**

| Tipos Histológicos <sup>1</sup> | N (%)                  | Idade (média ± dp) <sup>2</sup> | Sexo              |                   | Cor               |                   |                  |
|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
|                                 |                        |                                 | Feminino          | Masculino         | Branca            | Parda             | Preta            |
| AP                              | <b>21 (50,0)</b>       | 15,5 ± 2,5                      | 14 (66,7%)        | 7 (33,3%)         | 12 (57,0%)        | 7 (33,0%)         | 2 (10,0%)        |
| <b>Malignos</b>                 | <b>21 (50,0)</b>       | 13,9 ± 4,2                      | 13 (61,9%)        | 8 (38,1%)         | 12 (57,1%)        | 6 (28,6%)         | 3 (14,3%)        |
| <i>CME</i>                      | 16 (38,1) <sup>3</sup> | 12,0 ± 4,5                      | 9 (56,2%)         | 7 (43,8%)         | 10 (62,5%)        | 4 (25,0%)         | 2 (12,5%)        |
| <i>CCA</i>                      | 3 (7,1)                | 15,0 ± 3,6                      | 2 (66,7%)         | 1 (33,3%)         | 1 (33,3%)         | 2 (66,7%)         | -                |
| <i>CAC</i>                      | 2 (4,8)                | 17,5 ± 0,7                      | 2(100,0%)         | -                 | 1 (50,0%)         | -                 | 1 (50,0%)        |
| <b>TOTAL</b>                    | <b>42 (100,0)</b>      | <b>14,4 ± 3,7</b>               | <b>27 (64,3%)</b> | <b>15 (35,7%)</b> | <b>24 (57,1%)</b> | <b>13 (31,0%)</b> | <b>5 (11,9%)</b> |

1. AP= adenoma pleomórfico, CME= carcinoma mucoepidermóide, CCA= carcinoma de células acinares, CAC= carcinoma adenóide cístico; 2. dp= desvio padrão; 3. Percentual calculado a partir dos 42 casos de neoplasias de glândulas salivares.

Obs.: A diferença na idade média entre lesões benignas e malignas foi estatisticamente significativa ( $p = 0,04$ , teste de Mann-Whitney).

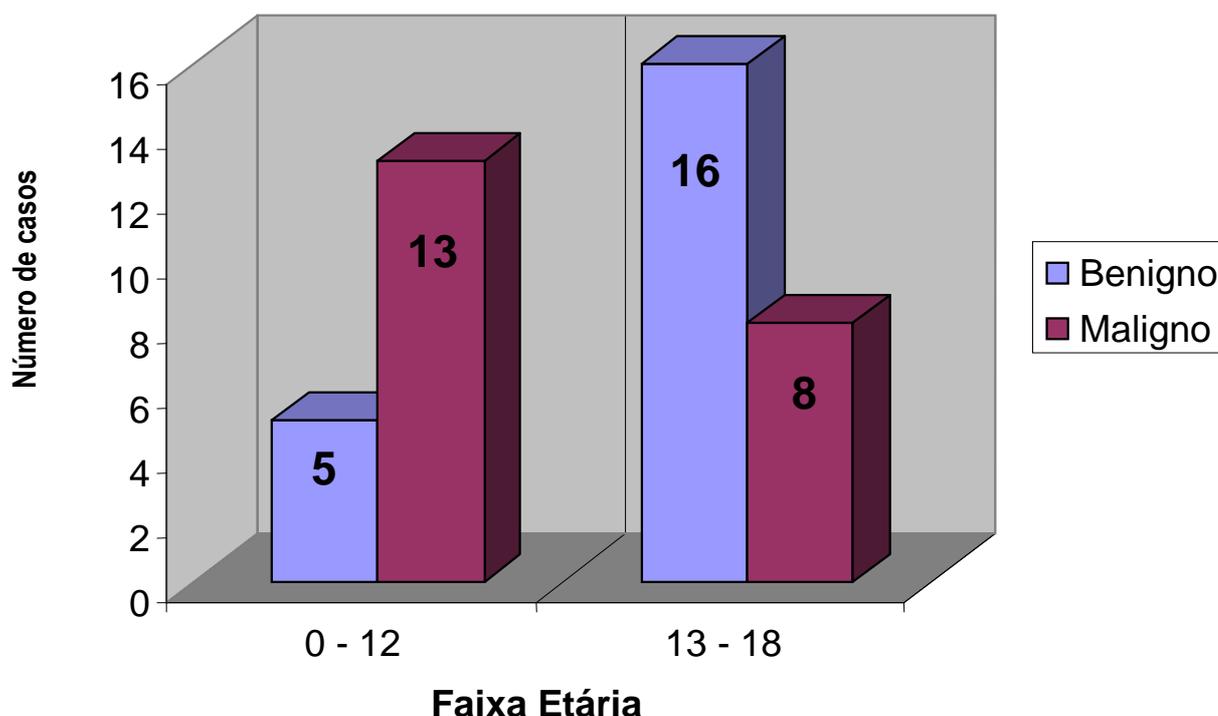
O adenoma pleomórfico (AP) foi a neoplasia mais comum em nossa amostra, sendo também a única neoplasia benigna encontrada, correspondendo a 50,0% de todos os casos. Já o carcinoma mucoepidermóide (CME) foi a segunda neoplasia mais comum em toda a nossa amostra (38,1%) e a neoplasia maligna prevalente (76,2%). Foi o único tipo de neoplasia maligna encontrada em crianças abaixo de seis anos. Sendo o tipo mais comum o CME baixo grau (50,0%) seguido pelo CME alto grau e CME grau intermediário (31,0% e 19,0%) respectivamente. A distribuição dos casos por tipo histológico e grupos etários é apresentada na Tabela 2, apresentada abaixo.

**Tabela 2. Distribuição dos 42 casos de neoplasias de glândula salivar de origem epitelial em crianças e adolescentes registradas no período de 1996-2006, segundo os tipos histológicos identificados e as faixas etárias encontradas no momento da matrícula no INCA.**

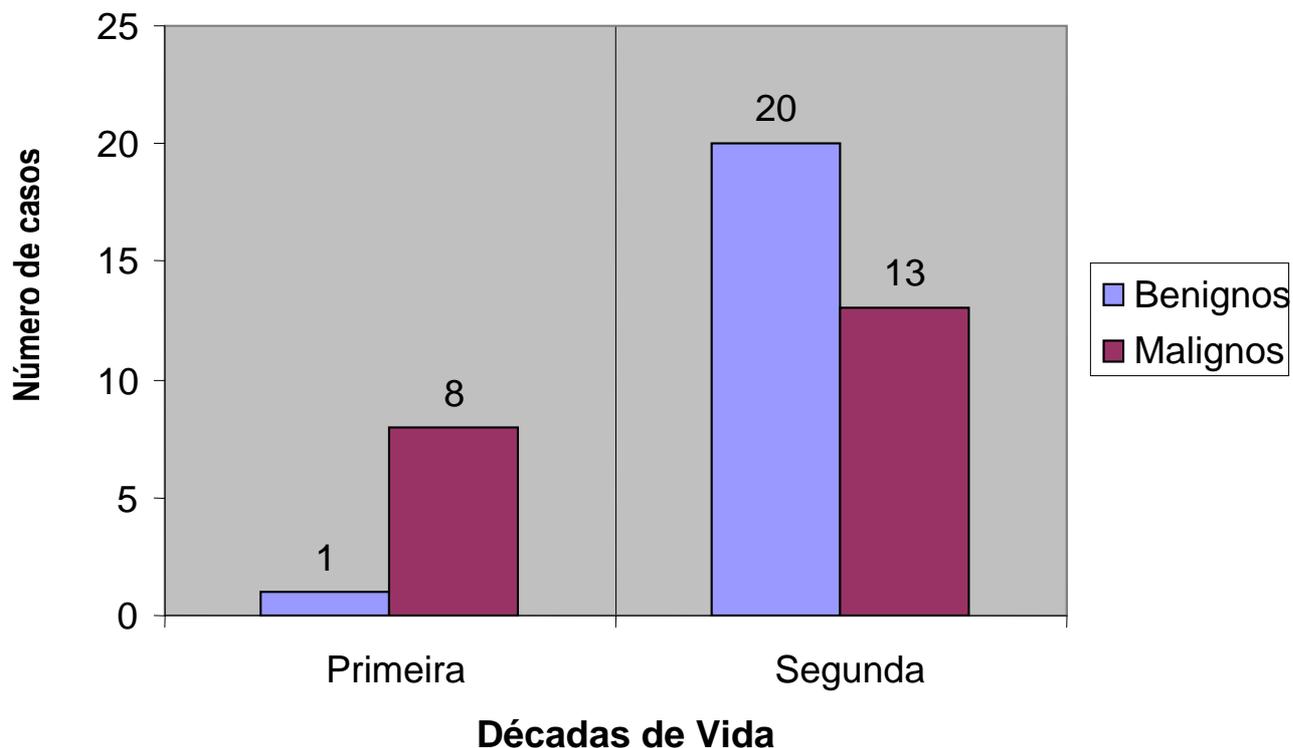
| Tipos Histológicos      | N (%) <sup>2</sup>     | Idade (anos) |          |           |           |
|-------------------------|------------------------|--------------|----------|-----------|-----------|
|                         |                        | 0 – 3        | 4 – 6    | 7 – 12    | 13 – 18   |
| AP                      | 21 (50,0)              | -            | -        | 5         | 16        |
| <b>Tumores Malignos</b> | <b>21 (50,0)</b>       |              |          |           |           |
| <i>CME</i>              | 16 (76,2) <sup>3</sup> | -            | 5        | 7         | 4         |
| <i>CCA</i>              | 3 (14,3)               | -            | -        | 1         | 2         |
| <i>CAC</i>              | 2 (9,5)                | -            | -        | -         | 2         |
| <b>Total</b>            | <b>42 (100,0)</b>      | <b>0</b>     | <b>5</b> | <b>13</b> | <b>24</b> |

1. AP = adenoma pleomórfico, CME= carcinoma mucoepidermóide, CCA = carcinoma de células acinares, CAC = carcinoma adenóide cístico; 2. N – número (percentual); 3. Percentual calculado a partir dos 21 casos de lesões malignas.

Ao segregarmos os casos segundo idade do paciente e a natureza das lesões (Figuras 1 e 2), observamos uma probabilidade significativa de que indivíduos mais jovens (crianças) apresentassem lesões malignas. Essa diferença foi observada quando o limite de idade utilizado foi aquele que define a atuação pediátrica (12 anos), mas manteve-se quando simplesmente separamos os casos segundo décadas de vida.



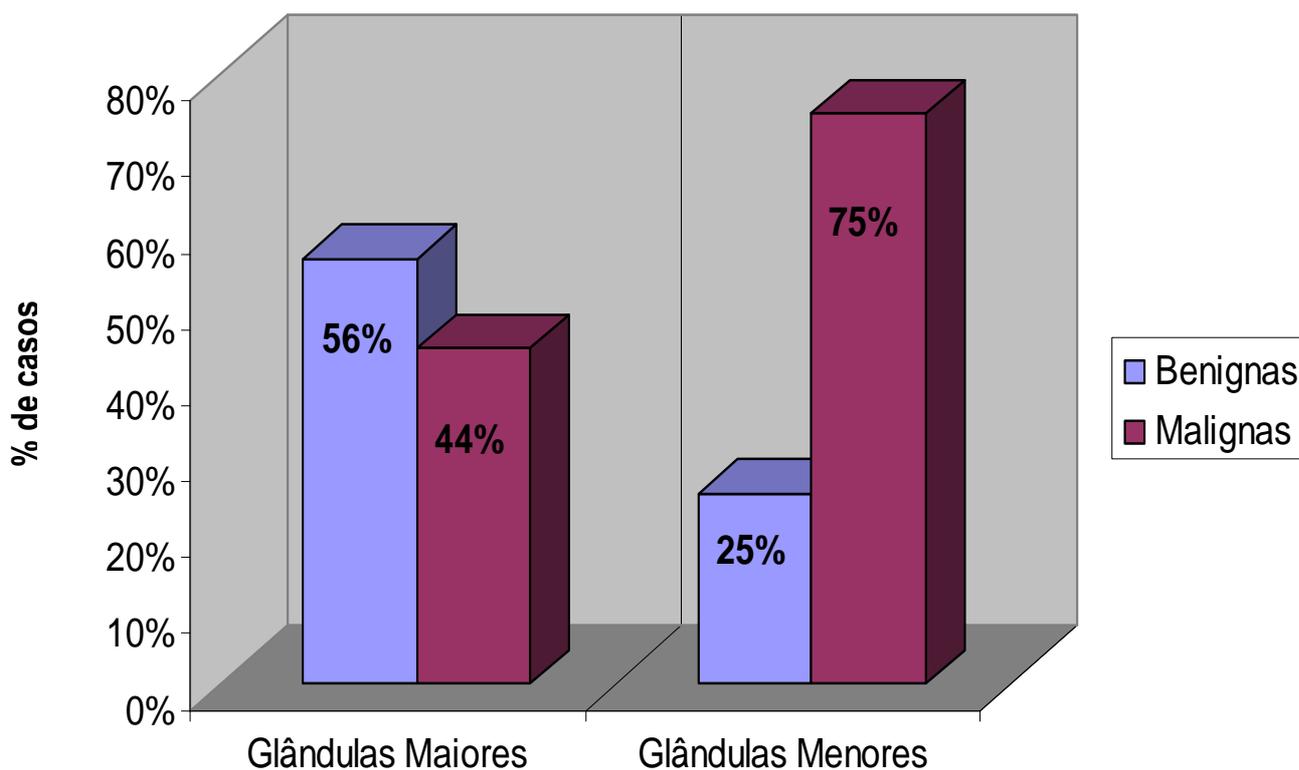
**Figura 1 – Distribuição dos 42 casos de neoplasias de glândula salivar em crianças e adolescentes, segundo a idade (pediátrica e hebiátrica) e a natureza da lesão (benigna e maligna). O risco de natureza maligna foi significativamente maior em indivíduos até 12 anos (risco relativo = 4,4;  $p = 0,04$ ).**



**Figura 2 – Distribuição dos 42 casos de neoplasias de glândula salivar em crianças e adolescentes, segundo década de vida e a natureza da lesão (benigna e maligna). O risco de natureza maligna foi significativamente maior em indivíduos na primeira década de vida (risco relativo = 4,5;  $p = 0,03$ ).**

A distribuição dos casos, segundo os sítios anatômicos de origem é apresentada na Tabela 3 e na Figura 3. As glândulas salivares maiores foram mais acometidas, sendo sede preferencial de 34 lesões (81,0%). Nessa localização, predominaram as lesões benignas (56,0%). Tanto para os tumores benignos como para os malignos, a glândula parótida foi a mais afetada. Inversamente, as glândulas salivares menores abrigaram um maior percentual

de neoplasias malignas (75,0%). Entre estas glândulas, as palatinas foram sedes de 11,9% das lesões na amostra estudada, sendo também a sede prevalente para as glândulas salivares menores (62,5%). Nesta localização, as neoplasias malignas prevaleceram (66,7%).



**Figura 3. Distribuição dos 42 pacientes portadores de tumores de glândulas salivares em crianças e adolescentes diagnosticados no INCA-MS-RJ, no período de 1996-2006, segundo a sua localização e tipo histológico. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as proporções observadas (risco relativo = 1,2;  $p = 0,3$ ).**

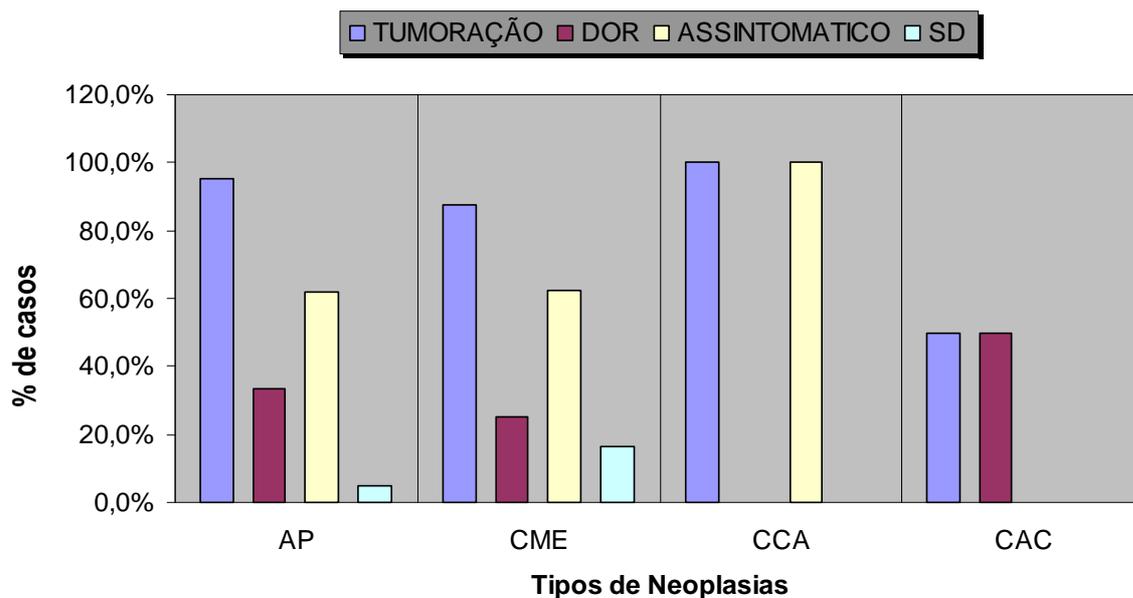
**Tabela 3. Distribuição das 42 casos de neoplasias de glândulas salivares de origem epitelial em crianças e adolescentes registradas no INCA/MS-RJ no período de 1996-2006, segundo a sua localização.**

| Tipos Histológicos <sup>1</sup> | N         | Localizações (%) <sup>2</sup> |                 |            |                 |                |                |                  |
|---------------------------------|-----------|-------------------------------|-----------------|------------|-----------------|----------------|----------------|------------------|
|                                 |           | Parótida                      | Submandibular   | Sublingual | Palato          | Lábio          | Bochecha       | Sulco vestibular |
| AP                              | 21        | 12 (28,6)                     | 7 (16,6)        | -          | 1 (2,4)         | -              | -              | 1 (2,4)          |
| <b>Tumores malignos</b>         | <b>21</b> |                               |                 |            |                 |                |                |                  |
| <i>CME</i>                      | 16        | 10 (23,8)                     | 2 (4,8)         | -          | 3 (7,1)         | 1 (2,4)        | -              | -                |
| <i>CCA</i>                      | 3         | 3 (7,1)                       | -               | -          | -               | -              | -              | -                |
| <i>CAC</i>                      | 2         | -                             | -               | -          | 1 (2,4)         | -              | 1 (2,4)        | -                |
| <b>Total</b>                    | <b>42</b> | <b>25 (59,5)</b>              | <b>9 (21,4)</b> | <b>-</b>   | <b>5 (11,9)</b> | <b>1 (2,4)</b> | <b>1 (2,4)</b> | <b>1 (2,4)</b>   |

1. AP = adenoma pleomórfico, CME = carcinoma mucoepidermóide, CCA = carcinoma de células Acinares, CAC = carcinoma adenóide cístico; 2. Percentual calculado para um total de 42 casos de neoplasias de glândulas salivares.

A principal queixa registrada foi “presença de caroço”, em 92,6% dos casos, cuja localização foi referida como sendo no pescoço, região de ângulo da mandíbula ou em topografia intra-bucal. Este sinal foi observado em 95,2% e 75,0% dos casos para as lesões benignas e malignas, respectivamente. Dentre os sinais e sintomas, podemos observar que as lesões benignas apresentaram tumoração em 95,2% dos casos, foram assintomáticos em 61,9% e 33,3% apresentaram dor. Já para as lesões malignas, encontramos tumoração em 85,7% dos casos, 61,9% foram assintomáticos, e a dor esteve presente em 23,8% dos casos. Tanto nas lesões malignas como nas benignas, um caso (4,7%) encontrava-se sem dados sobre a sua sintomatologia. Foram ainda identificados sangramento em 7,1% dos casos, úlcera em 4,8% e perda ponderal em 2,4%. Todos estes registros foram observados apenas para as lesões malignas. Na Figura 4 podemos observar a distribuição das proporções dos sinais e sintomas prevalentes segundos os tipos histológicos dos tumores.

Segundo a sua consistência, observamos que, para todas as lesões, a consistência dura foi mais comum fazendo 24,0% dos casos contra 12,0% de lesões flácidas. As lesões benignas e malignas tiveram 26,2% de lesões apresentando uma característica contra 7,1% de casos com característica fixa.



1. AP= Adenoma Pleomórfico, CME= Carcinoma Mucoepidermóide, CCA, Carcinoma de Células Acinares, CAC= Carcinoma Adenóide Cístico; 2. SD= Sem Dados.

**Figura 4. Distribuição dos 42 casos de neoplasias de glândulas salivares de origem epitelial em crianças e adolescentes diagnosticadas no INCA/MS-RJ no período de 1996-2006, segundo os tipos de tumores identificados<sup>1</sup>, principais sinais (tumoração) e sintomas registrados (dor e ausência de sintomas)<sup>2</sup>.**

Em relação ao tamanho, o grupo de tumores benignos apresentou média de  $2,9 \pm 1,24$  cm muito parecida com a média encontrada no grupo dos tumores malignos, de  $3,2 \pm 2,0$  cm. Para os tumores benignos, o tamanho das lesões não foi significativamente diferente entre os casos que apresentavam ou não dor (2,7cm versus 3,1cm, respectivamente, teste *t de Student*,  $p = 0,50$ ). Por outro lado, dentre as lesões malignas, o tamanho médio daquelas associadas a dor foi significativamente maior que o dos casos assintomáticos (5,1cm versus 2,3cm, respectivamente, teste *t de Student*,  $p = 0,01$ ). Para as lesões malignas, foi identificada associação significativa entre lesão em

parótida e presença de dor (teste de qui-quadrado,  $p = 0,04$ ). Essa associação não foi observada para lesões benignas (qui-quadrado,  $p = 0,40$ ).

Na amostra estudada, observamos um maior número de casos de neoplasias malignas encaminhadas ao INCA com um diagnóstico para a doença, sendo 11 (26,1%) casos. Já para as neoplasias benignas, observamos só um (2,4%) caso com diagnóstico prévio realizado fora da instituição.

Na Tabela 4, podemos observar os dados referentes ao tempo de evolução, tamanho e estadiamento dos tumores. No grupo dos tumores benignos a média do tempo de evolução foi de  $31,9 \pm 50,6$  meses, variando entre 2 a 228 meses; nos malignos tivemos uma média de  $25,1 \pm 35,4$  variando de 1 mês a 168 meses. Estas diferenças não se mostraram significativas (Teste *t de Student*,  $p = 0,6$ ).

Quando analisamos o tempo de evolução, segundo a natureza dos tumores (benignos e malignos) e a sintomatologia associada (dor e ausência de dor), não foi possível identificar diferenças significativas entre os casos benignos com e sem sintomatologia (Teste *t de Student*,  $p = 0,11$ ), e malignos com e sem sintomatologia (Teste de *Mann-Whitney*,  $p = 0,90$ ). Da mesma forma, não observamos diferenças significativas ao compararmos a evolução dos tumores segundo sua natureza e localização (Benignos em glândulas maiores e menores, Teste de *Mann-Whitney*,  $p = 0,20$ ; Malignos em glândulas salivares maiores e menores, Teste de *Mann-Whitney*,  $p = 0,40$ ).

**Tabela 4. Distribuição dos 42 casos de neoplasias de glândulas salivares de origem epitelial em crianças e adolescentes registradas no INCA/MS-RJ no período de 1996-2006, segundo evolução, tamanho e estadiamento.**

| Tipos Histológicos <sup>1</sup> | Tempo de Evolução meses (média ± dp) <sup>2</sup> | Tamanho cm <sup>3</sup> (média ± dp) | Estadiamento |    |     |    |                 |
|---------------------------------|---|--------------------------------------|--------------|----|-----|----|-----------------|
|                                 |   |                                      | I            | II | III | IV | SD <sup>4</sup> |
| <i>AP</i>                       | <b>22,0 ± 19,2</b>                                | <b>2,9 ± 1,24</b>                    | -            | -  | -   | -  | -               |
| <b>Tumores malignos</b>         | <b>24,6 ± 36,2</b>                                | <b>3,2 ± 2,0</b>                     |              |    |     |    |                 |
| <i>CME</i>                      | 15,8 ± 13,8                                       | 4,0 ± 2,0                            | 5            | 6  | 4   | -  | 1               |
| <i>CCA</i>                      | 75,3 ± 80,5                                       | 1,4 ± 1,2                            | 2            | 1  | -   | -  | -               |
| <i>CAC</i>                      | 13,0  | 2,3 ± 2,5                            | 1            | -  | 1   | -  | -               |

1. AP= Adenoma Pleomórfico, CME= Carcinoma Mucoepidermóide, CCA= Carcinoma de Células Acinares, CAC= Carcinoma Adenóide Cístico; 2.dp= Desvio Padrão; 3. cm = Centímetros; 4. SD = Sem Dados.

Todos os tumores da nossa amostra tiveram a abordagem cirúrgica como tratamento de eleição. Cinco deles (11,9%) foram submetidos à radioterapia adjuvante à cirurgia e tratados com cobalto ou acelerador linear. Nenhum paciente recebeu quimioterapia adjuvante ou neo-adjuvante. Quatro pacientes com CME receberam doses de radioterapia variando de 2000cGy a 6500cGy.

O período de acompanhamento dos pacientes variou de dois a 91 meses , com média 28,9 ± 26,8. Para os tumores benignos esta média foi de 11,6 ± 9,6 (variando de dos a 40) e para os tumores malignos o tempo de seguimento médio foi de 42,9 ± 28,2 (variando de quatro a 91). Vale ressaltar que uma paciente portadora de AP teve como data da primeira consulta no inca 14/7/1976, quando apresentava 15 anos e portadora de AP. Em outro caso de AP, a paciente foi primeiramente atendida em 1987 com a idade de sete anos.

Em ambos os casos episódios de recidiva ocorreram, constituindo-se no motivo de seu acompanhamento pelo INCA. Foram observadas recidivas para dois casos (12,5%) de CME e dois casos de AP (9,5%) no intervalo de tempo estudado. Durante o período de acompanhamento, um paciente com CME de parótida apresentou recidiva local, seis anos após o tratamento cirúrgico. Esse paciente recusou-se a tratamento adicional, e retornou ao serviço oito anos depois, tendo o tamanho da recidiva progredido de 0,5 a 1,0cm nesse período, o estado atual da paciente e viva com doença aparente. Uma paciente portadora de CAC foi tratada isoladamente com radioterapia (9880cGy), com resposta parcial e identificação posterior de metástases pulmonares (4,8% das neoplasias malignas).

Tanto nas lesões benignas como nas malignas, alterações na função neural facial foram às complicações mais comumente relatadas destacando-se parestesia (23,8%) e paralisia (4,8%) para as lesões benignas, e paralisia (14,3%) e parestesia (4,8%) para as malignas. Nesse grupo, dois pacientes (9,5%) portadores de CCA desenvolveram síndrome de Frey após a remoção do tumor.

Apenas um caso de outro tipo de tumor primário (segundo primário - metacronico) foi identificado na amostra estudada (2,3%), desenvolvendo-se em um paciente portador de AP em parótida (4,8% dos tumores benignos), cujo diagnóstico foi carcinoma papilífero de tireóide. Na evolução desse caso, foram identificadas metástases pulmonares. Atualmente, o paciente se encontra sob tratamento e observação, permanecendo com doença pulmonar em atividade.

Nas Tabelas 5 e 6, a seguir, estão relacionados os diferentes tipos de tratamento efetuados para as neoplasias benignas e malignas

respectivamente, as complicações pós-cirúrgicas e as Intercorrências identificadas (recidivas/metástases), e o estado clínico atual do pacientes.

**Tabela 5. Distribuição dos 21 casos de Adenomas Pleomórficos em crianças e adolescentes registradas no INCA/MS-RJ no período de 1996-2006, segundo idade, sexo, localização, tipo histológico, procedimentos cirúrgicos realizados, complicações, Intercorrências (recidivas/metástases), e estado atual do paciente.**

|    | Sexo / Idade<br>(anos) <sup>1</sup> | Localização    | Procedimento<br>Cirúrgicos <sup>2</sup> | Complicações <sup>3</sup>                                  | Recidivas <sup>4</sup> | Estado atual <sup>5</sup> |
|----|-------------------------------------|----------------|---|--|------------------------|---------------------------|
| 1  | F / 15                              | Submandibular  | RGS                                     | SI   | N                      | VSD                       |
| 2  | M / 15                              | Submandibular  | N                                       | SI   | N                      | VSD                       |
| 3  | M / 17                              | Parótida       | PT                                      | SI   | N                      | VSD                       |
| 4  | F / 15                              | Parótida       | PT                                      | SI   | S                      | VSD                       |
| 5  | F / 13                              | Submandibular  | RGS                                     | SI   | N                      | VSD                       |
| 6  | M / 18                              | Parótida       | OS                                      | SI   | N                      | VSD                       |
| 7  | M / 13                              | Parótida       | OS                                      | SI   | N                      | VSD                       |
| 8  | F / 16                              | Parótida       | OS                                      | Parestesia dos ramos do facial<br>(melhora progressiva)    | N                      | VSD                       |
| 9  | F / 18                              | Parótida       | OS                                      | SI   | N                      | VSD                       |
| 10 | F / 17                              | Submandibular  | RGS                                     | SI   | N                      | VSD                       |
| 11 | M / 16                              | Parótida       | PT                                      | SI   | N                      | VSD                       |
| 12 | M / 14                              | Palato duro    | STP                                     | SI   | N                      | VSD                       |
| 13 | M / 11                              | Parótida       | OS                                      | Paralisia do ramo cervical facial                          | N                      | VSD                       |
| 14 | F / 12                              | Parótida       | OS                                      | SD   | N                      | VSD                       |
| 15 | F / 15                              | Região geniana | Excerese                                | Parestesia temporária da mímica facial                     | S                      | VCD RECIDIVADA            |
| 16 | F / 18                              | Parótida       | OS                                      | SI   | N                      | VSD                       |
| 17 | F / 12                              | Submandibular  | RGS                                     | Parestesia do hipoglosso e do ramo<br>mandibular do facial | N                      | VSD                       |
| 18 | F / 7                               | Parótida       | PT                                      | SI   | N                      | VCD 2 PRIMÁRIO            |
| 19 | F / 12                              | Submandibular  | Enucleação                              | SI   | N                      | VSD                       |
| 20 | F / 16                              | Submandibular  | RGS                                     | Parestesia do ramo mandibular                              | N                      | VSD                       |
| 21 | F / 16                              | Parótida       | OS                                      | SI   | N                      | VSD                       |

1. F = feminino, M = masculino; 2. RGS= Remoção da Glândula Submandibular, PT= Parotidectomia Total, PS= Parotidectomia Superficial, STP= Estafilectomia Parcial, N = não;  
3. SI= Sem Intercorrências; 4. S = sim, N = não; 5. VSD= Vivo sem doença, VCD = vivo com doença.

**Tabela 6. Distribuição dos 21 casos de neoplasias malignas de glândulas salivares de origem epitelial em crianças e adolescentes registradas no INCA/MS-RJ no período de 1996-2006, segundo idade, sexo, tipo histológico, localização, procedimentos cirúrgicos realizados, complicações, recidivas, metástase e estado atual do paciente.**

|    | Sexo / Idade (anos) <sup>1</sup> | Tipos Histológicos <sup>2</sup> | Localização    | Procedimento Cirúrgicos <sup>3</sup> | Complicações <sup>4</sup>  | RXT <sup>5</sup> | Recidivas <sup>6</sup> | Metástases <sup>6</sup> | Estado atual <sup>7</sup> |
|----|----------------------------------|---------------------------------|----------------|--------------------------------------|--|------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 1  | M / 13                           | CME                             | Parótida       | OS                                   | SI   | 6200cGy/CO       | N                      | N                       | VSD                       |
| 2  | F / 6                            | CME                             | Parótida       | OS                                   | Paralisia facial total Direita, sem melhora na atualidade / ceratite de exposição no olho. | N                | N                      | N                       | VSD                       |
| 3  | F / 6                            | CME                             | Parótida       | OS                                   | SI   | N                | N                      | N                       | VSD                       |
| 4  | F / 10                           | CME                             | Lábio superior | EX                                   | SD   | N                | N                      | N                       | VSD                       |
| 5  | F / 14                           | CME                             | Palato duro    | MX                                   | SI   | 2000cGy/AL       | N                      | N                       | VSD                       |
| 6  | F / 8                            | CME                             | Submandibular  | RGS                                  | SI   | N                | S                      | N                       | VSD                       |
| 7  | M / 6                            | CME                             | Parótida       | PT                                   | SI   | N                | N                      | N                       | VSD                       |
| 8  | F / 14                           | CME                             | Submandibular  | RGS                                  | SI   | 5000cGy/CO       | N                      | N                       | VSD                       |
| 9  | F / 5                            | CME                             | Parótida       | PS                                   | SI   | N                | N                      | N                       | VCD aparente              |
| 10 | M / 8                            | CME                             | Parótida       | N                                    | SI   | N                | N                      | N                       | VSD                       |
| 11 | M / 4                            | CME                             | Parótida       | PT                                   | Paralisia do nervo facial / paralisia de Bell  | 6500cGy/AL       | N                      | N                       | VSD                       |
| 12 | M / 18                           | CME                             | Parótida       | PT                                   | SI   | N                | N                      | N                       | VSD                       |
| 13 | F / 12                           | CME                             | Palato duro    | MX                                   | SI   | N                | N                      | N                       | VSD                       |
| 14 | M / 18                           | CME                             | Palato duro    | MX                                   | SI   | N                | N                      | N                       | VSD                       |
| 15 | M / 11                           | CME                             | Parótida       | PT                                   | Paralisia facial, com melhora após enxerto de nervo.                                       | 4500cGy/AL       | N                      | N                       | VSD                       |
| 16 | F / 7                            | CME                             | Parótida       | PT                                   | Parestesia do ramo mandibular direito  | N                | S                      | N                       | VSD                       |
| 17 | M / 11                           | CCA                             | Parótida       | PS                                   | SI   | N                | N                      | N                       | VSD                       |
| 18 | F / 16                           | CCA                             | Parótida       | PS                                   | Síndrome de Frey   | N                | N                      | N                       | VSD                       |
| 19 | F / 18                           | CCA                             | Parótida       | PS                                   | Síndrome de Frey   | N                | N                      | N                       | VSD                       |
| 20 | F / 18                           | CAC                             | Palato duro    | BXE                                  | SI   | 9880cGy/CO       | N                      | S                       | VCD primário e metástase  |
| 21 | F / 17                           | CAC                             | Bochecha       | EX                                   | SI   | N                | N                      | N                       | VSD                       |

1. F = feminino, M = masculino; 2. CME= carcinoma mucoepidermóide, CCA= carcinoma de células acinares, CAC= carcinoma adenóide cístico; 3. RGS= Remoção da Glândula Submandibular, PT= Parotidectomia Total, PS= Parotidectomia Superficial, MX= maxilectomia de infraestrutura, BXE= Biopsia excisional, EX = exérese; 4. SI= Sem Intercorrecias; 5. RXT= radioterapia, cGy = centiGrey, CO = cobalto, AL = acelerador linear; 6. S = sim, N = não; 7. VSD= Vivo sem Doença, VCD = vivo com doença.



## ***DISCUSSÃO***

## 6. DISCUSSÃO

Neoplasias malignas epiteliais de glândulas salivares constituem um evento que caracteristicamente afeta a população adulta (Spiro, 1986). Dados epidemiológicos mostram que em torno de 5% de todos os tumores de glândulas salivares ocorrem em crianças e adolescentes (Shapiro & Bhattacharyya, 2006; Callender *et al.*, 1992; Fonseca *et al.*, 1991; Shikhani *et al.*, 1988; Cruz-Perez *et al.*, 2004). Esta raridade dificulta a formação de protocolos de conduta específicos para essas doenças. No presente levantamento, observou-se somente 42 (3,7%) casos de tumores de glândula salivar afetando crianças e adolescentes entre uma amostra geral de 1127 casos, registrada num período de dez anos, concordando com as informações disponíveis na literatura mundial (Krolls *et al.*, 1972; Castro *et al.*, 1972; Byers *et al.*, 1984; Seifert *et al.*, 1986; Ribeiro *et al.*, 2002; Yu *et al.*, 2002, Ellies *et al.*, 2006, Guzzo *et al.*, 2006).

Um aspecto importante que se deve ter em consideração ao avaliar os diferentes estudos realizados em séries com crianças e adolescente é o limite de idade estabelecida para o levantamento dos casos, tendo em vista a divergência entre os investigadores do tema (Fonseca *et al.*, 1991). Por exemplo, Seifert *et al.* (1986), Shikhani *et al.* (1988) e Kesller & Handler (1994) incluíram na sua avaliação pacientes até os 20 anos de idade; Taylor *et al.* (1993) avaliaram pacientes até os 14 anos, enquanto Callender *et al.* (1992) avaliaram pacientes até os dezesseis anos de idade. Foi adotada no presente estudo a idade limite de 18 anos, tendo como base os critérios de delimitação

da população pediátrica e adolescente determinado pelo estatuto da criança e do adolescente (ECA). Além da questão legal, esse parâmetro também tem sido adotado por outros autores (Fonseca *et al.*, 1991; Ribeiro *et al.*, 2002; Ellies *et al.*, 2006; Shapiro & Bhattacharyya, 2006).

As NGS em crianças e adolescentes ocorrem principalmente na segunda década de vida (Krolls *et al.*, 1972; Shikhani *et al.*, 1988; Kesler & Handler, 1994; Khadaroo *et al.*, 1998; Yu *et al.*, 2002; Cruz-Perez *et al.*, 2004; Ellies *et al.*, 2006). Em nosso estudo, a maioria dos tumores apareceu na segunda década de vida, com uma média de idade para os tumores benignos de  $15,5 \pm 2,5$  anos, e para os malignos de  $13,9 \pm 4,2$  anos, diferença estatisticamente significativa. Esta tendência tem sido identificada na literatura, que aponta para médias etárias situando-se num intervalo entre 12 e 14 anos de idade (Krolls *et al.*, 1972; Shikhani *et al.*, 1988; Fonseca *et al.*, 1991; Taylor *et al.*, 1993; Kesler & Handler, 1994; Yu *et al.*, 2002; Cruz Perez *et al.*, 2004; Shapiro & Bhattacharyya, 2006).

Provavelmente, estes diagnósticos mais precoces podem ter sido realizados em virtude da presença de sintomas que alertaram os familiares ou o próprio paciente para a presença de alguma alteração. Aparentemente, em nossos casos, este aspecto pode não ter sido determinante em função de que a maior parte das lesões – tanto benignas quanto malignas – mostrou-se assintomática.

Sabe-se que esses tumores são ainda mais raros abaixo dos 10 anos de idade (Castro *et al.*, 1972; Bianchi & Cudmore, 1978; Fonseca *et al.*, 1991; Luna *et al.*, 1991; Khadaroo *et al.*, 1998; Cruz Perez *et al.*, 2004; Shapiro &

Bhattacharyya, 2006; Guzzo *et al.*, 2006). Nossos dados coincidem com essa observação, visto que, aproximadamente, 20% das lesões foram identificadas neste grupo. Ressaltamos o fato, entretanto, de que oito lesões foram malignas e só uma benigna, chamando atenção para uma maior probabilidade de diagnóstico de malignidade em faixa etária mais precoce. (Cruz Perez *et al.*, 2004; Yu *et al.*, 2002; Ethunandan *et al.*, 2003). Este fato se confirma quando da análise comparativa entre os tumores dos pacientes pediátricos com os hebiátricos, confirmando os resultados achados por outros autores (Shikhani *et al.*, 1988; Guzzo *et al.*, 2006).

Nossos dados mostraram uma leve predileção pelo sexo feminino na amostra geral (F:M 1.8:1), observação repetida quando analisados de forma isolada o grupo de lesões benignas e de lesões malignas. Este padrão foi similar ao encontrado na literatura (Castro *et al.*, 1972; Seifert *et al.*, 1986; Fonseca *et al.*, 1991; Ribeiro *et al.*, 2002; Yu *et al.*, 2002; Cruz Perez *et al.*, 2004). Porém, alguns poucos trabalhos encontraram uma proporção F:M de 1:1 ou com uma leve predileção pelo sexo masculino (Byers *et al.*, 1984; Kesller & Handler, 1994; Guzzo *et al.*, 2006). Ademais, a prevalência de indivíduos acometidos de cor branca, em nossa amostra, foi igual ao relatados por outros autores (Dahlqvist & Östberg, 1981; Callender *et al.*, 1992; Ribeiro *et al.*, 2002; Cruz-Perez *et al.*, 2004; Guzzo *et al.*, 2006; Ellies *et al.*, 2006)

Na população adulta, tem sido relatado um amplo predomínio de lesões em parótida, seguido pelas submandibulares e glândulas menores (Shikhani *et al.*, 1988; Fonseca *et al.*, 1991; Yu *et al.*, 2002; Ribeiro *et al.*, 2002; Cruz-Perez *et al.*, 2004; Shapiro & Bhattacharyya, 2006; Kalluf, 2006). Embora tenhamos

encontrado uma proporção menor (2,8:1,4:1), este padrão se repetiu em nossa amostra, repercutindo o que tem sido usualmente descrito nos estudos de populações pediátricas (Yu *et al.*, 2002; Ribeiro *et al.*, 2002; Fonseca *et al.*, 199; Shikhani *et al.*, 1988; Callender *et al.*, 1992; Guzzo *et al.*, 2006; Ellies *et al.*, 2006). Cruz-Perez *et al.* (2004) identificaram uma frequência ainda menor em glândulas parótidas, especialmente na série estudada por estes autores, o AP teve uma maior porcentagem de casos na glândula submandibular, dado que discorda da literatura.

A proporção entre lesões benignas e malignas foi de 1:3 nas lesões de glândulas menores, 2,6:1 nos casos de glândula submandibular e ainda de 1:1 nos casos afetando a parótida, corroborando dados da literatura e ratificando o conceito de que, quanto menor a glândula, maior a probabilidade de ocorrência de lesões malignas (Fonseca *et al.*, 1991; Winslow *et al.*, 1998; Neville *et al.*, 2002; Ellis *et al.*, 1991; Cruz-Perez *et al.*, 2004). Indo em sentido oposto, Bull (1999) identificou mais lesões malignas em glândulas maiores nas suas amostras de NGS em crianças.

Em média, o tamanho das lesões benignas foi muito semelhante ao das malignas (Cruz-Perez *et al.*, 2004; Shapiro & Bhattacharyya, 2006). Tal semelhança se repetiu quando comparado o tempo de evolução de ambos os grupos, na média um pouco maior que dois anos, também similar ao relatado na literatura (Kessler & Handler, 1994; Yu *et al.*, 2002). Porém, para os tumores benignos, o tamanho das lesões não foi significativamente diferente entre os casos que apresentavam ou não dor. Por outro lado, dentre as lesões malignas, o tamanho médio daquelas associadas à dor foi significativamente

maior que o dos casos assintomáticos, fato este que não tem sido observado na literatura.

As maiorias dos casos da nossa amostra tiveram como primeiro sintoma um crescimento lento e indolor nos sítios anatômicos afetados, dado comumente descrito por outros estudos (Ethunandan *et al.*, 2003; Shapiro & Bhattacharyya, 2006; Guzzo *et al.*, 2006; Ellies *et al.*, 2006). Cruz-Perez *et al.* (2004), confirmando o que se identifica na literatura (Yu *et al.*, 2002; Shapiro & Bhattacharyya, 2006), mostraram uma maior proporção de lesões sintomáticas entre o grupo de neoplasias malignas (benignos=2; malignos=8). Estes dados diferem do encontrado em nossa série, onde houve uma proporção discretamente superior de lesões dolorosas entre as neoplasias benignas. Não conseguimos levantar hipóteses para explicar esta situação.

Vale ressaltar, todavia, que a dimensão da lesão parece não ter influenciado este aspecto pelo fato de que as lesões sintomáticas benignas estão abaixo de 3 cm de diâmetros; por outro lado, as lesões malignas sintomáticas situaram-se acima de 4 cm. Interessante também notar que no caso dos benignos, os pacientes estavam acima de 15 anos, em uma idade que favorece melhor percepção e verbalização da sintomatologia.

A proporção entre neoplasias benignas e malignas no presente levantamento foi 1:1, fato que discorda da literatura disponível, visto que tem sido constantemente relatado predomínio de lesões benignas (Fonseca *et al.*, 1991; Yu *et al.*, 2002; Ethunandan *et al.*, 2003). Pode ser que a explicação para este dado resida no fato de que nossa amostra seja proveniente de um centro de referência para diagnóstico e tratamento de câncer.

Chama a atenção o fato de que quase 50% das lesões malignas chegaram ao INCA com encaminhamento prévio (paciente comparece com biopsia já realizada). Diferentemente, aproximadamente 10% das neoplasias benignas foram encaminhadas. Isto faz supor, comparando com o que ocorre com as doenças em adultos, que grande parte das lesões benignas em crianças é diagnosticada e tratada fora do INCA. Chama atenção que outros estudos envolvendo população pediátrica no Brasil apresentaram proporções semelhantes (Cruz-Perez *et al.*, 2004; Ribeiro *et al.*, 2002).

Outro dado do nosso estudo que foi concordante com a literatura diz respeito à prevalência de AP entre os tumores benignos, repetindo também o que se observa para a população adulta (Krolls *et al.*, 1972; Fonseca *et al.*, 1991; Callender *et al.*, 1992; Ethunandan *et al.*, 2003; Ellis *et al.*, 199; Loyola *et al.*, 1995; Silva *et al.*, 1998; Kalluf, 2006; Ito *et al.*, 2006). Estas observações também valem para o grupo das neoplasias malignas, entre as quais identificamos amplo predomínio de carcinomas mucoepidermóides (38,1%), seguido pelo CCA (14,3%) e CAC (9,5%), achados também observados por outros autores (Shikhani *et al.*, 1988; Fonseca *et al.*, 1991; Kessler & Handler, 1994; Yu *et al.*, 2002; Cruz-Perez *et al.*, 2004).

Revedo a literatura, encontramos poucos trabalhos que discutem o estadiamento dos tumores malignos na população pediátrica que tratam especialmente o CME. Em três desses (Rahbar *et al.*, 2006; Guzzo *et al.*, 2006; Védrine *et al.*, 2006) observou-se uma maior freqüência de CME em estágios precoces da doença (T1 e T2). Por outro lado, Yu *et al.* (2002) observaram um maior número de casos no estágio III. Avaliando estes dados em conjunto com

os nossos achados, parece que, na idade pediátrica o CME tende a ser diagnosticado em fases precoces de sua evolução. Estes achados refletem o que já foi observado para CMEs em populações brasileiras de pacientes adultos (Nascimento *et al.*, 1986; Pires *et al.*, 2002).

O tratamento empregado nos casos analisados seguiu, em linhas gerais, os mesmos procedimentos utilizados para as neoplasias epiteliais de glândulas salivares em adultos, consistindo em remoção parcial ou total da glândula acometida, ou ainda remoções "em bloco" das lesões malignas de glândulas menores (Shikhani *et al.*, 1988; Fonseca *et al.*, 1991; Callender *et al.*, 1992; Kessler & Handler, 1994; Yu *et al.*, 2002; Ethunandan *et al.*, 2003; Cruz-Perez *et al.*, 2004; Lima *et al.*, 2005; Ellies *et al.*, 2006).

A cirurgia tem sido considerada a melhor opção para o tratamento inicial das neoplasias benignas em crianças e adolescentes. Para as malignas, usualmente tem sido preconizada remoção com margens amplas em glândulas menores, ou a remoção de toda a glândula (ou lobo) acometido. (Ribeiro *et al.*, 2002). A parotidectomia superficial parece ser a melhor opção de tratamento quando o tumor estiver localizado no lobo superficial da glândula. Isto por que pelas características anatômicas da glândula parótida em relação ao nervo facial, este procedimento representa uma abordagem menos agressiva e com resultados satisfatórios. Já quando a neoplasia localizasse no lobo profundo, após remoção da porção superficial da glândula, cuidado deve ser tomado ao se estender à ressecção em direção do nervo facial (parotidectomia total) (Guzzo *et al.*, 2006; Ellies *et al.*, 2006). A remoção limitada do tumor, seja por

remoção conservadora ou excisão da lesão, tem sido amplamente desencorajada devido ao alto risco de não retirar todo o tecido neoplásico.

A abordagem cirúrgica das NGS adequada é extremamente valiosa na condução do tratamento destas lesões, tendo em vista que a modalidade de tratamento escolhida pode influenciar na taxa de recorrência destas lesões. Shikhani *et al.* (1988) encontraram alto índice de recorrência (39,3%) no grupo de AP tratado, exclusivamente com enucleação da lesão. Uma porcentagem de 19,5% de recorrência foi observada após o tratamento com parotidectomia superficial, a qual foi muito significativa se comparado com o 1% dos adultos (Conley & Carmont, 1976).

Em nossa amostra, só dois (9,5%) casos de recidiva foram observados, no grupo das lesões benignas (AP). Um destes casos chegou ao INCA com história prévia de remoção da lesão (sem informações) em outro centro hospitalar que foi tratada, então, por parotidectomia total. Atualmente, a paciente encontra-se sem evidência da doença. Já a outra paciente apresentou recidiva depois de realizada a remoção de um AP na região geniana, submetendo a enucleação total da lesão no INCA. Particularmente, em relação ao AP, o tratamento deve considerar a enucleação extra-capsular, dado o fato de que ilhotas de tumor podem estar na vizinhança do limite da cápsula com o tecido normal adjacente (Ellis *et al.*, 1991).

O uso de radioterapia em crianças e adolescentes como tratamento para NGS malignas ainda é assunto controverso (Ribeiro *et al.*, 2002; Callender *et al.*, 1992). Esta controvérsia baseia-se especialmente no fato de que outras estruturas faciais poderiam ser irreversivelmente afetadas, prejudicando o

desenvolvimento normal. Segundo Shikhani *et al.* (1988), o tratamento com radioterapia deve ser utilizado em crianças só quando temos um tumor de alto grau de malignidade, níveis variados de envolvimento dos linfonódulos cervicais, ou resíduos da lesão podem ficar remanescentes independentes da agressividade da abordagem cirúrgica.

Esta tem sido também a conduta desenvolvida no INCA e em outros centros de tratamento do câncer (Bianchi & Cudmore, 1978; Byers *et al.*, 1984; Fonseca *et al.*, 1991; Callender *et al.*, 1992; Bull, 1994; Yu *et al.*, 2002; Ethunandan *et al.*, 2003; Shapiro & Bhattacharyya, 2006; Guzzo *et al.*, 2006). Em nossa amostra, seis (28,5%) casos foram tratados com radioterapia, todos no grupo das lesões malignas sendo cinco CME e um CAC.

O prognóstico das neoplasias de glândulas salivares tem sido relacionado classicamente ao tipo histológico das neoplasias e sua natureza, estadiamento e gradação histológica. Entre outros fatores investigados citam-se: tempo de evolução das lesões, presença de sinais disfuncionais (paralisia facial), tempo de evolução da sintomatologia e localização das lesões (Yu *et al.*, 2002; Shapiro & Bhattacharyya, 2006). Para a população pediátrica, chama atenção o tipo histológico, o estadiamento e a localização das lesões, Assim, lesões em estágios mais precoces e com lesões bem diferenciadas apresentam melhor prognóstico (Fonseca *et al.*, 1991; Ribeiro *et al.*, 2002). Assim, o AP tem sido associado à baixa morbidade e ausência de mortalidade. Como mencionado anteriormente, apenas dois casos (9,5%) recidivaram. Para as lesões malignas, foi observado um índice semelhante de recidivas que se restringiu aos casos de CME. Este índice foi aparentemente menor que o

encontrado por outra série brasileira para neoplasias maligna (14,5), e bem menor quando são analisados somente os CMEs (25%) (Ribeiro *et al.*, 2002).

Em nossa amostra nenhum paciente evoluiu a óbito, dado que concorda com outras séries (Shikhani *et al.*, 1988; Kesller & Handler, 1994; Ethunandan *et al.*, 2003). Nossos achados apresentam resultados melhores quando comparados a série estudada no Hospital A.C. Camargo-SP (Ribeiro *et al.*, 2002; Cruz-Perez *et al.*, 2004). Em outras séries, óbitos também foram observados em proporções menores, associados não só ao CME como também ao CCA, CEME, CAC (Dahlqvist & Ötberg, 1981; Fonseca *et al.*, 1991; Yu *et al.*, 2002; Guzzo *et al.*, 2006; Ellies *et al.*, 2006; Shapiro & Bhattacharyya, 2006). Provavelmente, o período de acompanhamento na avaliação de nossa amostra esteja relacionado a este melhor prognóstico, haja vista que o número de óbitos aumenta com o período de seguimento dos pacientes que, muitas vezes, é acompanhado da disseminação da doença (Ellis *et al.*, 1991; Ribeiro *et al.*, 2002; Ellies *et al.*, 2006; Guzzo *et al.*, 2006). Além disto, o grosso da amostra de lesões malignas foi representado pelo CME que, em sua maior parte (68,8%), apresentaram-se em estágios iniciais (I e II). Outrossim, todos os casos de CCA e um caso de CAC também foram diagnosticados nestes estágios clínicos.

A complicação mais comum foi paralisia facial após o tratamento cirúrgico (Yu *et al.*, 2002; Ethunandan *et al.*, 2003; Ellies *et al.*, 2006). Em nossa amostra, tanto nas lesões benignas como nas malignas, alterações na função neural facial foram as complicações mais comumente relatadas, destacando-se a parestesia para os casos de lesões benignas ea paralisia

facial para as malignas. Dado parecido ao relatado por Ethunandan *et al.*, (2003), donde seis pacientes desenvolveram paralisia facial, sendo que um caso foi permanente. Callender *et al.*, (1992), dos 21 pacientes avaliados em sua série, dez tiveram um ou mais ramos do nervo facial seccionado no transoperatório.

Parte destes resultados pode ser explicada pelo fato de o nervo facial encontrar-se mais superficial em crianças do que nos adultos. A ausência de desenvolvimento completo do processo mastóide coloca o nervo facial em íntimo contato com a glândula parótida. Esta situação coloca o nervo facial em um risco maior de ser lesionado. (Krolls *et al.*, 1976; Shikhani *et al.*, 1988).

Outra complicação pós-cirúrgica encontrada foi a Síndrome de Frey, a qual foi diagnosticada em dois pacientes acometidos por CCA, complicação esta também descrita por outros autores (Orvidas *et al.*, 2000; Ethunandan *et al.*, 2003; Ellies *et al.*, 2006; Guzzo *et al.*, 2006). Na síndrome de Frey, a teoria mais aceita é a teoria de regeneração aberrante, em que as fibras do nervo aurículo-temporal são danificadas no ato cirúrgico e, no processo de regeneração, as fibras parassimpáticas da parótida se unem às fibras simpáticas das glândulas sudoríparas subcutâneas. Logo, num reflexo salivar durante a mastigação, além de se produzir saliva, ocorrem estímulo e produção de suor e vasodilatação local, cursando com hiperemia (Luna-Ortiz *et al.*, 2004).

Tumores designados “secundos primários” de origem glandular ou de outras origens têm sido relatados. Kalluf (2006), de uma amostra de 723 casos de NGS numa população adulta encontro 71 casos de segundo tumores

primários (9,7%). Alguns destes pacientes tiveram suas lesões relacionadas a tratamentos prévios de outras neoplasias malignas (Schneider *et al.*, 1977; Maxon *et al.*, 1981; Stites *et al.*, 2006). Em idade pediátrica, este fenômeno é ainda menos comum. Poucos casos têm sido observados na literatura, destacando-se o CME de origem em glândula salivar. Entre os tumores de origem não glandular, destacam-se os linfomas e leucemias, meduloblastoma, astrocitoma e rabdomyossarcoma (Li *et al.*, 1977; Spiro *et al.*, 1986; Negelia *et al.*, 2001; Vedrine *et al.*, 2006).

Na presente amostra, o paciente desenvolveu um carcinoma papilífero em glândula tireóide que, posteriormente, produziu metástases para pulmão. É importante ressaltar que a co-morbidade, em especial, quando associada à outra lesão maligna, desfavorece sobremaneira o prognóstico para o paciente (Vedrine *et al.*, 2006; Negelia *et al.*, 2001).



## **CONCLUSÃO**

## 7. CONCLUSÃO

Da análise de 42 casos de neoplasias epiteliais de glândulas salivares, em crianças e adolescentes, concluímos que:

1. A freqüência de tumores benignos e malignos foi idêntica, sendo as glândulas salivares maiores mais acometidas do que as glândulas menores. Observamos que as lesões malignas acometeram mais as glândulas menores, proporcionalmente.
2. Tanto no grupo dos tumores benignos quanto nos malignos há maior ocorrência em indivíduos do sexo feminino e de cor branca.
3. O adenoma pleomorfo constitui a neoplasia benigna mais comum. Já o carcinoma mucoepidermoide é visivelmente o principal tumor maligno.
4. A tumoração assintomática foi a forma de expressão clínica mais usual para os tumores analisados, independentemente de sua natureza. A ocorrência de sintomatologia dolorosa foi discretamente mais freqüente para lesões benignas. Ademais, foi significativa a associação entre tamanho das lesões malignas e a presença de sintomatologia dolorosa.
5. Observamos que as neoplasias de glândulas salivares acometem mais crianças a adolescentes na segunda década de vida. Porém, há um maior risco de ocorrência de neoplasias malignas entre os pacientes de faixa etária pediátrica.
6. Lesões grandes mais freqüentemente eram também dolorosas. Para as lesões malignas, houve também associação entre acometimento de parótida e dor.

7. Foi possível verificar que o tratamento cirúrgico é o procedimento de escolha para estas neoplasias nesta faixa etária.
  
8. No período estudado, observamos que a principal complicação pós-cirúrgica em ambos os grupos foram às ocasionadas por dano neural, geralmente na forma de paralisia ou parestesia.



## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas KN, Moshref M, Shanoon H, Mashhadi A, Khojasteh A. intraosseous mucoepidermoid carcinoma of the maxilla in a teenager: A case report and review of literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod.** 2005; 100: E93 – 96.

Adibfar A, Mintz SM. Papillary cystadenoma lymphomatosum of the upper lip: report of case. **J Oral Maxillofac Surg.** 1994; 52(2): 183-185.

Álvares-mendoza A, Calderon C, Carrasco D. diagnostic and therapeutic approach to sialoblastoma: report of a case. **J pediatr Surg.** 1999; 34: 1875-1877.

Avery CME, Moody AB, McKinna FE, Taylor J, Henk JM, Langdon JD. Combined treatment of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. **Int J oral Maxillofac Surg.** 2000; 29(4): 277-279.

Ayres M, Ayres JR, Ayres DM, Santos A. Bioestat 4.0. Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas. 2005. **Sociedade Civil. Mamirauá** Belém.

Baker SR, Malone B. Salivary gland malignancies in children. **Cancer** 1985; 55: 1730-1736.

Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. **Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors.** IARC Press. Lyon 2005.

Batsakis JG, Frankenthaler R. Embryoma ( Sialoblastoma) of salivary glands. **Ann Otol Rhinol Laryngol.** 1992; 101(11): 958-960.

Batsakis JG, Luna MA, el-Naggar AK. Basaloid monomorphic adenomas. **Ann Otol Rhinol Laryngol**. 1991; 100(8): 687-690.

Bentz BG, Hughes CA, Lundemann JP, Maddalozo J. Masses of the salivary gland region in children. **Arch otolaryngol head and neck surg**. 2000; 126: 1435 – 1439.

Bentz BG, Hughes C, Lüdemann JP, Maddalozzo J. Masses of the salivary gland region in children. **Arch otolaryngol head and neck surg**. 2000; 126(12): 1435 – 1439.

Bhattacharyya N, Fired MP. Determinants of survival in parotid gland carcinoma: A population based analysis. **Am J Otolaryngol**. 2005; 26: 39-44.

Bianchi A, Cudmore E. Salivary glands tumors in children. **Journal of pediatric surgery** 1978; 13 (6): 519-522.

Bradley PJ. Distant metastases from salivary glands cancer. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec**. 2001 ;63(4): 233-242.

Brandwein MS, Al Naif NS, Manwani D, Som P, Goldfeder L, Rothschild M, et al. Sialoblastom: clinicopathological/immunohistochemical study. **Am J Surg Pathol**. 1999; 23: 342-348.

Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, Hille JJ, Wang B, Fahmy A, *et al*. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. **Am J Surg Pathol**. 2001; 25(7):835-845.

Brannon RB, Sciubba JJ, Giuliani M. Ductal papillomas of the salivary gland origin: a report of 19 cases and review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod**. 2001; 92: 68 – 77.

**BRASIL**, lei N° 8.069 de julho de 1990 no livro I, titulo I no artigo 2, Disponível em: [www.google.com.br](http://www.google.com.br), ECA. : acesso em: 7 setembro 2006.

Bull PD. Salivary gland neoplasia in childhood. **Inte. J. Pediatr. Otorhinolaryngol** 1999; 49 (1): 5235-5238.

Byers MR, Piorkowski R, Luna MA. Malignant parotid tumors in patients under 20 years of age. **Arch Otolaryngol** 1984; 110: 232-235.

Cacamesse JF. Pediatric Mucoepidermoid carcinoma of the palate. **Int J Oral Maxillofac Surg.** 2002; 31: 136 – 139.

Callender DL, Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS, Goepfert H. Salivary gland neoplasm in children. **Arch Otolaryngol. Head and Neck Surg** 1992; 118: 472-476.

Castle JT, Thompson LD, Frommelt RA, Wenig BM, Kessler HP. Polimorphous low grade adenocarcinoma: a clinicopathological study of 164 cases. **Cancer.** 1999; 86: 207-219.

Castro EB, Huvos AG, Strong EW, Foote F. tumors of the major salivary glands in children. **Cancer.** 1972; 29: 312-317.

Chaudhry AP, Labay GR, Yamane GM, Jacobs MS, Cutler LS, Watkins KV. Clinico-pathologic and histogenetic study of 189 intraoral minor salivary gland tumors. **J Oral Med.** 1984; 39(2): 58-78.

Chiapasco M, Ronchi P, Scola GC. Warthin tumor of the palate: an unusual location. **Minerva Stomatol.** 1996; 45(12): 605-610.

Chidzonga MM, Lopez Perez VM, Portilla-Alvarez AL. Salivary gland tumors in Zimbabwe: report of 282 cases. **Int J Oral Maxillofac Surg.** 1995; 24(4): 293-267.

Chinellato LEM, Marquez IM, Fleury RN, Quevedo FC. Estudo da Prevalência dos Tumores Epiteliais de Glândulas Salivares em Serviços de Anatomia

Patológica das Cidades de Bauru e Jaú (Estado de São Paulo). **Revista da FOB**. 1994; 2(1): 45-51.

Cho KJ, El Naggar AK, Ordonez NG, Luna MA, Austin J, Batsakis JG. Epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary glands. A clinicopathological, DNA flow cytometric, and immunohistochemical study of Ki-67 and HER-2/neu oncogene. **Am J Clin Pathol**. 1995; 103: 432-437.

Choi G, Choi GS, Choi JS, Choi JO. Intraductal papilloma of the parotid gland in a child. **Otolaryngology head and neck Surg**. 2001; 125: 280.

Chong GC, Beahrs OH, Chen MLC. Management of parotid gland tumors in infants and children. **Mayo Clin Proc**. 1975; 50: 279-283.

Claros P, Dominte G, Claros JA, Castillo M, Cardesa A, Claros A. Parotid gland mucoepidermoid carcinoma in a 4-year-old child. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, 2002; 63: 67 – 72.

Cohem-Kerem R, Campisi P, Ngan B, Iera D, Sandor KBG, Forte V. Central mucoepidermoid carcinoma of the mandible in a child. **Int J Pediatric otorhinolaryngol**. 2004; 68:1203 – 1207.

Conley J, Dingman DL. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. **Arch Otorhinolaryngol**. 1974; 100: 81 – 90.

Conley J, Tinsley PP. treatment and prognosis of mucoepidermoid carcinoma in the pediatric group. **Arch Otolaryngol**. 1985; 111(5): 322 – 324.

Corio RL, Sciubba JJ, Brannon RB, Batsakis JG. Epithelial-myoepithelial carcinoma of intercalated ducts origin. A clinicopathologic and ultrastructure assessment of sixteen cases. **Oral Surg**. 1982; 53: 280-287.

Cruz Perez DE Pires FR, Alves FA, Almeida OP, Kowalski LP. Salivary gland tumors in children and adolescents: a clinicopathologic and

immunohistochemical study of fifty-three cases. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** 2004 ;68(7): 895-902.

Cruz Perez DE, de Abreu Alves F, Nobuko Nishimoto I, de Almeida OP, Kowalski LP. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. **Oral Oncol.** 2006; 42(2): 139-146.

Czarnecki J, Spickler M, Keohane M, Roennecke. Cystic papillary adenocarcinoma of the submandibular gland in a child. **American society of neuroradiology.** 1996; 17: 1038-1040.

Dahlquist A, Östberg Y. Malignant salivary gland tumors in children. **Acta Otolaryngol** 1981; 94: 175-179.

Dardick I, Norberg L. The need for clinical awareness of polymorphous low-grade adenocarcinoma: a review. **J. Otolaryngol.** 1992; 21(2):149-52.

Dardick I, Thomas MJ, van Nostrand AW. Myoepithelioma: new concepts of histology and classification: a light and electron microscopic study. **Ultrastruct Pathol.** 1989; 13(2-3): 187-224.

Dazinger H. Adenoid cyst carcinoma of the submandibular gland in a 8-month-old infant. **Can Med Assoc J.** 1964; 91: 759 – 760.

Di Palma S, Guzzo M. Malignant Myoepithelioma of the salivary glands: clinicopathological features of ten cases. **Virchows Archiv A Pathol Anat.** 1993; 423: 389-396.

Donath K, Seifert G. Zur Diagnose und ultrastruktur des tubulären speicheldrüsenkarzinoms. Epithelial-myoepitheliales. Schaltstückkarzinom. **Virchows arch.** 1972; 356: 16-31.

Eby LS, Johnson DS, Baker HW. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. **Cancer.** 1972; 29: 1160 – 1168.

Ellies MD, Schaffranietz F, Arglebe C, Laskawi R. Tumors of the salivary glands in childhood and adolescence. **J. Oral Maxillofac Surg** 2006; 64: 1049-1058.

Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical Pathology of the Salivary Glands. **Philadelphia: WB Saunders**, 1991.

Ellis GL, Auclair PL. **Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Salivary Glands**, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1996 : 468.

Ellis GL, Corio RL. Acinic cell adenocarcinoma. A clinicopathologic analysis of 294 cases. **Cancer**. 1983; 52(3): 542-549.

Ellis GL, Wiscovitch JG. Basal cell adenocarcinomas of the major salivary glands. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. 1990 ;69(4): 461-469.

Eneroth CM. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. **Cancer**. 1971 ;27(6): 1415-1418.

Esteves AR, Dib LL, de Carvalho LV. Basal cell adenoma: a case report. **J Oral Maxillofac Surg**. 1997; 55(11): 1323-1325.

Ethunandan M, ethunandan A, Macpherson D, et al. Parotid neoplasm in children: experience of diagnosis and management in a district general hospital. **International J Oral Maxillofac Surg** 2003; 32: 373-377.

Evans HL, Batsakis JG. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of minor salivary glands. A study of 14 cases of a distinctive neoplasm. **Cancer**. 1984; 53(4): 935-942.

Evans HL, Luna MA. Polymorphous low-grade adenocarcinoma: a study of 40 cases with long-term follow up and an evaluation of the importance of papillary areas. **Am J Surg Pathol**. 2000; 24(10): 1319-1328.

Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. **J Pathol.** 1985; 146(1): 51-58.

Eveson JW, Cawson RA. Warthin's tumor (cystadenolymphoma) of salivary glands. A clinicopathologic investigation of 278 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1989; 61(3): 256-262.

Fantasia JE, Miller AS. Papillary cystadenoma lymphomatosum arising in minor salivary glands. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1981; 52(4): 411-416.

Fantasia JE, Neville BW. Basal cell adenomas of the minor salivary glands. A clinicopathologic study of seventeen new cases and a review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1980; 50(5): 433-440.

Figueiredo CRLV, Amaral RR, Pinho MMS, Freitas JSM, Rolim MLM, Souza LB. Estudo Epidemiológico de Tumores Benignos e Malignos de Glândula Salivar- Análise de 196 casos em Natal (RN). **Revista da ABO.** 2000; 8(6): 343-348.

Fonseca J, Martins G, Soares J. Epithelial salivary gland tumors of children and adolescents in southern Portugal. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1991; 72: 696-701.

Foote FW Jr, Frazell EI. Tumors of the major salivary glands. **Cancer.** 1953; 6(6):1065-1133.

Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnan K, Sobin LH, Parkin DM, Whelan S. International Classification of Diseases for Oncology. Third Edition. **World Health Organization,** 2000.

Garrido A, Humphrey G, Squire RS. Sialoblastoma. **Br J Plast Surg.** 2000; 53(8): 697-699.

Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. **Cancer**. 1998;82(7): 1217-1224.

Guzzo M, Ferrari A, Marcon I, Collini P, Gandola L, Pizzi N, et al. Salivary gland neoplasms in children: the experience of the istituto nazionale tumori of Milan. **Pediatr Blood Cancer**. 2006; Wiley- Liss, Inc.

Hamper K, Schimmelpenning H, Caselitz J, Arps H, Berger J, Askensten U, et al. Mucoepidermoid tumors of the salivary glands. Correlation of cytophotometrical data and prognosis. **Cancer**. 1989; 63(4):708-717.

Hara H, Oyama T, Omori K, Misawa T, Kasai H, Kimura M, et al. Fine needle aspiration cytology of an intraductal papilloma originating in a sublingual gland. A case report. **Acta Cytol**. 1997; 43:457 – 463.

Hardingham M. Complications of superficial parotidectomy versus extracapsular lumpectomy in the treatment of benign parotid lesions. **J R Coll Surg Edinb**. 1993; 38(3): 180-181.

Healey WV, Perzin KH, Smith L. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. Classification, clinical pathologic correlation, and results of treatment. **Cancer**, 1970; 26: 368 – 388.

Hellquist HB, Sundelin K, Di Bacco A, Tytor M, Manzotti M, Viale G. Tumor growth fraction and apoptosis in salivary gland acinic cell carcinomas. Prognostic implications of Ki-67 and bcl-2 expression and of in situ end labeling (TUNEL). **J Pathol**. 1997; 181: 323 – 329.

Hicks MJ, Flaitz C. mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in children and adolescents: assessment of proliferation markers. **Oral Oncol**. 2000; 36: 454 – 460.

Holloway SM, Sofaer JA. Coefficients of relationship by synonymy among oral cancer registrations in Scottish males. **Community Dent Oral Epidemiol.** 1992; 20(5): 284-287.

Ito FA, Ito K, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. **Int J Oral Maxillofac Surg.** 2005; 34(5): 533-536.

Izandro R, Santos B, Kowalski P. Benign Tumors Parotid Glands: Retrospective Analysis of a Series of 222 Cases. **Brazilian j Otolaryngol.** 2000; 66 (2): 94-100.

Jansisyanont P, Blanchaert Jr R. Intraoral minor salivary gland neoplasm: a single institution experience of 80 cases. **Int J Oral Maxillofac Surg.** 2002; 31: 257 – 261.

Jaques DA, Krolls SO, Chambers RG. Parotid tumors in children. **Am J Surg.** 1976; 132: 469-471.

Jones AO, Lam AH, Martin HCO. Acinic cell carcinoma of the parotid in children. **Australian Radiology.** 1997; 41: 44-48.

Jones DC, Bainton R. Adenoid cystic carcinoma of the palate in a 9-year-old boy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1990; 69(4): 483-486.

Kalluf GH. **Neoplasias epiteliais de glândulas salivares:** estudo retrospectivo de 732 casos diagnosticados no Instituto Nacional do Câncer (INCA-MS) [dissertação] Faculdade de Odontologia/ UFU; 2006.

Karja J, Syrjanen S, Usenius T, Vornanen M, Collan Y. Oral cancer in children under 15 years of age. A clinicopathological and virological study. **Acta Otolaryngol Suppl.** 1988; 449: 145-149.

Kaste SC, Hedlund G, Pratt CB. Malignant parotid tumors in patients previously treated for childhood cancer: clinical imaging findings in eight cases. **AJR Am J Roentgenol.** 1994; 162: 655 – 659.

Kessler A, Handler SD. Salivary gland neoplasms in children: a 10-year survey at the Children's Hospital of Philadelphia. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** 1994; 29(3): 195-202.

Khadaroo RG, Walton MJ, Ramsay JA. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: a rare presentation in a young child. **Journal of pediatric surgery** 1998; 33(6): 893-895.

Khan LB, Shoub L. Myoepithelioma of the palate. Histochemical and ultrastructural observations. **Arch Pathol.** 1973; 95: 209-212.

Kim KH, Sung MW, Chung PS, Rhee CS, Park CI, Kim WH. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 1994; 120(7): 721-726.

Kokemueller H, Swennen G, Brueggemann N, Brachvogel P, Eckardt A, Hausamen JE. Epithelial malignancies of the salivary glands: clinical experience of a single institution-a review. **Int J Oral Maxillofac Surg.** 2004; 33(5): 423-432.

Kracker A, Serres LM. Congenital cystadenoma of the tongue in a neonate: case report with review of literature. **Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.** 2001; 60: 83 – 86.

Krogdahl AS, Svane-Knudsen V. Intraductal papilloma of the parotid gland in a child. **Histopathology.** 2002; 41: 83-85.

Krolls SO, Trodalh JN, Boyers RC. Salivary gland lesions in children. A survey of 430 cases. **Cancer** 1972; 30: 459-469.

Kumar M, Stivaros N, Barret AW, Thomas GI, Bounds G, Newman L. Polymorphous low-grade adenocarcinoma – a rare and aggressive entity in adolescence. **Br J Oral Maxillofac Surg.** 2004; 42: 195 – 199.

Lack EE, Upton MP. Histopathologic review of salivary gland tumors in childhood. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 1988; 114(8): 898-906.

Leverstein H, Van der Wal JE, Tiwari RM, Van der Waal I, Snow GB. Results of the surgical management and histopathological evaluation of 88 parotid gland Warthin's tumours. **Clin Otolaryngol Allied Sci.** 1997; 22(6): 500-3.

Li J, Wang BY, Nelson M, Li L, Hu Y, Urken ML, Brandwein-Gensler M. Salivary adenocarcinoma, not otherwise specified: a collection of orphans. **Arch Pathol Lab Med.** 2004; 128(12): 1385-1394.

Lima AR, Tavares MR, Dias FL, Kligerman J, Nascimento FM, Barbosa MM et al. Clinical Prognostic factors in Malignant Parotid Gland Tumors. **Otolaryngol Head and Neck Surg.** 2005; 133:702-708.

Lima SS, Soares AF, Amorim RFB, Freitas RA. Perfil Epidemiológico das Neoplasias de Glândulas Salivares: análise de 245 casos. **Rev Bras Otorrinolaringol.** 2005; 71(3): 335-340.

Lins JEW, Cnepp DR. Myoepithelioma of the palate in a child. **Int J Pediatric Otorhinolaryngol.** 1986; 11: 5-13.

Lopes MA, Kowalski LP, Santos GC, Almeida OP. A clinicopathological study of 196 intraoral minor salivary gland tumors. **J Oral Pathol Med.** 1999; 28: 264 – 267.

Loyola AM, de Araujo VC, de Sousa SO, de Araujo NS. Minor salivary gland tumours. A retrospective study of 164 cases in a Brazilian population. **Eur J Cancer B Oral Oncol.** 1995; 31B(3): 197-201.

Luna MA, Batsakis JG, El-Naggar AK. Salivary gland tumors in children. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.** 1991;100: 869-871.

Luna MA, Batsakis JG, Ordonez NG, Mackay B, Tortoledo ME. Salivary gland adenocarcinomas: a clinicopathologic analysis of three distinctive types. **Semin Diagn Pathol.** 1987; 4(2): 117-135.

Luna MA, Ordonez NG, Mackay B, Batsakis JG, Guillamondegui O. salivary epithelial-myoepithelial carcinomas of intercalated ducts: A clinical, electron microscopic, and immunohistochemical study. **Oral Surg.** 1985; 59: 482-490.

Maciejewski A, Szymczyk C, Wierzgon J. Outcome of surgery for adenoid cystic carcinoma of head and neck region. **J Craniomaxillofac Surg.** 2002; 30(1): 59-61.

Malone B, Baker S. Benign pleomorphic adenoma in children. **Ann Otol Rhinol Laryngol.** 1984; 93: 210.

Mancuso TF, Brennan MJ. Epidemiological considerations of cancer of the gallbladder, bile ducts and salivary glands in the rubber industry. **J Occup Med.** 1970; 12(9): 333-341.

Maxon HR, Saenger EL, Buncher SR, Thomas JG, Shafer L, McLaughlin CA. radiation-associated carcinoma of the salivary glands. A controlled study. **Ann Otol Rhinol Laryngol.** 1981; 90: 107-108.

Maynard JD. Management of pleomorphic adenoma of the parotid. **Br J Surg,** 1988; 75: 305 – 308.

McFall MR, Irvine GH, Eveson JW. Adenoid cystic carcinoma of the sublingual salivary gland in a 16-year-old female--report of a case and review of the literature. **J Laryngol Otol.** 1997; 111(5): 485-8.

Mirza S, Dutt SN, Irving RM, Jones EL. Intraductal papilloma of the submandibular gland. **J Laryngol Otol.** 2000; 114: 481-483.

Monk JS Jr, Church JS. Warthin's tumor. A high incidence and no sex predominance in central Pennsylvania. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 1992; 118(5): 477-478.

Morinaga S, Hashimoto S, Fumiaki T. epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland in a child. **Acta Pathol Japan.** 1992; 42(5): 358-363.

Mostafapur SP, Folz B, Barlow D, Manning S. sialoblastoma of the submandibular gland: report of a case and review of literature. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** 2000; 53(2): 157-161.

Murao T. ultrastructure of adenoid cystic carcinoma arising in the salivary gland of a child. **Acta Pathol.** 1980; 30: 631 – 638.

Nagao K, Matsuzaki O, Sugano I, Kaneko T, Katoh T, Kitamura T. histopathological studies on parotid gland tumors in Japanese children. **Virchows Arch. A Path. Anat. And Histol.** 1980; 388: 263-272.

Napier SS, Herron BT, Herron BM. Acinic cell carcinoma in Northern Ireland: a 10-year review. **Br J Oral Maxillofac Surg.** 1995; 33(3): 145-148.

Nascimento AG, Amaral LP, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic study of 46 cases. **Head Neck Surg.** 1986; 8(6): 409-417.

Negelia JP, Friedman DL, Yasui Y. Second malignant neoplasm in five years survivors of childhood cancer: Childhood cancer survivor study. **JNCI.** 2001; 93: 618-629.

Nesland JM, Olafsson J, Sobrinho-Simões M. Plasmacytoid myoepithelioma of the palate. A case report with ultrastructural findings and review of the literature. **J Oral Pathol.** 1981; 10: 14-21.

Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. **Oral and maxillofacial pathology.** Philadelphia, W. B. Saunders. 1995.

Nishima W, Tokita N, Takooda S, Tsuchiya SI, Watanabe I. Adenocarcinoma of the of the sublingual gland; a case report and review of literature. **Laryngoscope.** 1984; 94: 96 – 101.

Orvidas LJ, Kasperbauer JL, Lewis JE. Pediatric parotid masses. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 2000; 125: 177-184.

Ostman J, Anneroth G, Gustafsson H, Tavelin B. Malignant salivary gland tumours in Sweden 1960-1989--an epidemiological study. **Oral Oncol.** 1997; 33(3): 169-176.

Pacheco-Ojeda L, Domeisen H, Narvaez M, Tixi R, Vivar N. Malignant salivary gland tumors in Quito, Ecuador. **Oral J Otorhinolaryngol Relat Spec.** 2000; 62(6): 296-302.

Phillips PP, Olsen KD. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: report of 126 cases and review of the literature. **Ann Otol Rhinol Laryngol.** 1995; 104: 100 – 104.

Pinkston JA, Cole P. Cigarette smoking and Warthin's tumor. **Am J Epidemiol.** 1996; 144(2): 183-187.

Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: Results from a population-based study. **Otolaryngol Head Neck Surg.** 1999; 120 (6): 834-840.

Pires FR, Alves FA, Almeida OP, Kowalski LP. Carcinoma mucoepidermóide de cabeça e pescoço: estudo clínico-patológico de 173 casos. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** 2002; 68(5): 679-684.

Pogrel MA. The intraoral basal cell adenoma. **J Craniomaxillofac Surg.** 1987; 15(6): 372-375.

Rahhbar R, Grimmer F, Vargas SO, Robson CD, Jennifer WM, Perez-Atayde AR, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland in children. A 10 years experience. **Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.** 2006; 132: 375 – 380.

Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H, Faratzis G, Stravianos GA, Vilos GA, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Clinicopathological analysis of 23 patients and review of literature. **Oral Oncology.** 2005; 41(3): 328 – 335.

Rasp G, Permanetter W, malignant salivary gland tumors: squamous cell carcinoma of the submandibular gland in a child. **Am J Otolaryngol** 1992; 13: 109-112.

Ribeiro K, Kowalski LP, Saba LM, Carmargo B. Epithelial salivary gland neoplasms in children and adolescents: a forty-four years experience. **Med Pediatric Oncol.** 2002; 39(6): 594-600.

Rush BF, Chambers RG, Rovitch MM. Cancer of the head and neck in children. **Surgery.**

Sandros J, Mark J, Happonen RP, Stenman G. Specificity of 6q-markers and other recurrent deviations in human malignant salivary gland tumors. **Anticancer Res.** 1988; 8: 637 – 643.

Satko I, Stanko P, Longauerova I. Salivary gland tumours treated in the stomatological clinics in Bratislava. **J Craniomaxillofac Surg.** 2000; 28(1): 56-61.

Savera AT, Sloman A, Huvos AG, Klimstra DS. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathological study of 25 patients. **Am J Surg Pathol.** 2000; 24: 761-774.

Saw D, Lau WH, Ho JH, Chan JK, Ng CS. Malignant lymphoepithelial lesion of the salivary gland. **Hum Pathol.** 1986; 17(9): 914-923.

Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME, Arnold MJ, Frohman LA. Salivary gland neoplasm as late consequence of head and neck irradiation. **Ann Intern Med.** 1977; 87: 160-164.

Schuller D, McCabe B. Salivary glands neoplasm in children. **Otolaryngol Clin North Am.** 1977; 10: 399-412.

Sciubba JJ, Brannon RB. Myoepithelioma of salivary glands: report of 23 cases. **Cancer.** 1982; 49(3): 562-572.

Seifert G, Donath K. Multiple tumours of the salivary glands--terminology and nomenclature. **Eur J Cancer B Oral Oncol.** 1996 ;32B(1) :3-7.

Seifert G, Miehke A, Hanbrich J, Chilla R. **Diseases of the salivary glands: Diagnosis, pathology, treatment, facial nerve surgery.** Stuttgart George: Thieme Verlag, Stutt, 1986.

Seifert G, Schulz CP. The monomorphic salivary duct adenoma. Classification and analysis of 79 cases. **Virchows Arch A Pathol Anat Histol.** 1979; 383(1): 77-99.

Seifert G, Sobin LH. The World Health Organization's Histological Classification of Salivary Gland Tumors. A commentary on the second edition. **Cancer.** 1992; 70(2): 379-385.

Shapiro LN, Bhattacharyya N. clinical characteristics and survival for major salivary gland malignancies in children. **Otolaryngology head and neck surg** 2006; 134: 631-634.

Shikhani AH, Johns ME. Tumors of the major salivary gland in children. **Head and neck surg** 1988; 10: 257-163.

Silva SJ, Costa Junior GT, Brant Filho AC, Faria PR, Loyola AM. Metachronous bilateral pleomorphic adenoma of the parotid gland. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2006; 101(3): 333-338.

Silva SJ, Morais DM, Aguiar ASF, Lemos VCT, Fabiano P, Loyola AM. Estudo Clínico-Epidemiológico de 183 Casos de Neoplasia de Glândulas Salivares, Baseado na Classificação da OMS (1991). **Rev Bras Otorrinolaringol.** 1998; 64(4): 387-394.

Skalova A, Mukesnabi P. Micropapillary carcinoma of the parotid gland arising in mucinous cystadenoma. **Virchows Arch.** 2000; 437: 465 – 468.

Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. **Oral Dis.** 2002; 8(5): 229-240.  
Spiro RH, Huvos AG, Berk R, Strong EW. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: a clinicopathological study of 367 cases. **Am J Surg.** 1978; 136: 461 – 468.

Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenocarcinoma of salivary origin. Clinicopathologic study of 204 patients. **Am J Surg.** 1989; 144(4): 423-431.

Spiro RH, Huvos AG. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. **Am J Surg.** 1992; 164(6): 623-628.

Spiro RH, Koss LG, Hajdu SI, Strong EW. Tumors of minor salivary origin. A clinicopathologic study of 492 cases. **Cancer.** 1973; 31(1): 117-129.

Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. **Head Neck Surg.** 1986; 8(3): 177-184.

Stewart FW, Foote FW, Becker WF. Mucoepidermoid tumors of salivary glands. **Ann Surg.** 1945; 122: 820 – 844.

Stites WW, Jerome WT, Baskar R. Salivary gland tumors in survivors of childhood cancer. **Otolaryngology head and neck surg.** 2006; 134(3): 385-388.

Stromeyer FW, Haggitt RC, Nelson JF, Hardman JM. Myoepithelioma of minors salivary origin. **Arch Pathol.** 1975; 99: 242-245.

Swanson GM, Belle SH. Cancer morbidity among woodworkers in the U.S. automotive industry. **J Occup Med.** 1982; 24(4): 315-9.

Tatlidede S, Karsidag S, Ugurlu K, Sadikoglu B, Tanik C, Lütfü B. Sialoblastoma: a congenital epithelial tumor of the salivary gland. **J Pediatr Surg.** 2006; 41: 1322- 1325.

Taylor ER, Gattamameni RH, Spooner D. Salivary gland carcinomas in children: a review of 15 cases. **Medical and pediatric oncology** 1993; 21: 429-432.

Tsang YW, Tung Y, Chan m, Path F. polymorphous low grade adenocarcinoma of the palate in a child. **J Laryngol Otolology.** 1991; 105: 309-311.

Tucci FM, Bianchi PM, Bottero s, Partipilo P, Pierro V. acinic cell carcinoma of the parotid gland in childhood. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** 1993; 27: 187-191.

Van Der Val JE, Davids JJ, Van Der Waal I. Extraparotid Warthin's tumours – report of 10 cases – **Br. J Oral Maxillofac Surg.** 1993; 31: 43-44.

Vargas PA, Gerhard R, Araujo Filho VJ, de Castro IV. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 124 cases. **Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo**. 2002; 57(6): 271-276.

Vendrine PO, Coffinet L, Temam S, Montagne K, Lapeyre M, Oberlin O, et al.,. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in the pediatric age group: 18 clinical cases, including 11 second malignant neoplasm. **Head and Neck**. 2006; 28: 827-833.

Vincent SD, Hammond HL, Finkelstein MW. Clinical and therapeutic features of polymorphous low-grade adenocarcinoma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. 1994; 77(1): 41-47.

Wada t, Morita N, Sakamoto T, Nakamine H. Basal cell adenocarcinoma of the minor salivary gland: a case report. **J Oral Maxillofac Surg**. 2000; 58: 811-814.

Wahlberg P, Anderson H, Biorklund A, Moller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands--a study of survival in 2465 patients. **Oral Oncol**. 2002; 38(7): 706-713.

Waldron CA, el-Mofty SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. 1988; 66(3): 323-333.

Webb AJ, Eveson JW. Pleomorphic adenomas of the major salivary glands: a study of the capsular form in relation to surgical management. **Clin Otolaryngol Allied Sci**. 2001; 26(2): 134-142.

Weber RS, Byers RM, Petit B, Wolf P, Ang K, Luna M. Submandibular gland tumors. Adverse histologic factors and therapeutic implications. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**. 1990 ;116(9): 1055-1060.

Williams S, Ellis G Warnock G. sialoblastoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 7 cases. **Annals of Diagnostic Pathology**. 2006; 10: 320-326.

Winslow CP, Batuello S, Chan KC. Pediatric mucoepidermoid carcinoma of the minor salivary glands. **Ear, Nose & Throat Journal**. 1988; 77(5): 390-395.

Yu CY, Li ZL, Ma DQ, et al. Diagnosis and treatment of epithelial salivary gland tumors in children and adolescents. **British J Oral Maxillofac Surg** 2002; 40: 389-392.



***ANEXOS***