

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

Danyel Elias da Cruz Perez
Cirurgião-dentista

**NEOPLASIAS DE GLÂNDULAS SALIVARES NA INFÂNCIA E
ADOLESCÊNCIA: ANÁLISE CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E
IMUNOHISTOQUÍMICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do grau de mestre em Estomatopatologia, área de ênfase em Estomatologia

**PIRACICABA SP
2002**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

Danyel Elias da Cruz Perez
Cirurgião-dentista

**NEOPLASIAS DE GLÂNDULAS SALIVARES NA INFÂNCIA E
ADOLESCÊNCIA: ANÁLISE CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E
IMUNOHISTOQUÍMICA**

Este exemplar foi devidamente corrigido,
de acordo com a Resolução CCPG-036/83
CPG, 22/07/02
Assinatura do Orientador

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do grau de mestre em Estomatopatologia, área de ênfase em Estomatologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Co-orientador: Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida

Banca examinadora: Prof. Dr. Antonio Francisco Durighetto Junior
Prof. Dr. Márcio Ajudarte Lopes
Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

**PIRACICABA SP
2002**

UNIDADE BE
Nº CHAMADA T/UNICAMP
P415n
V EX
TOMBO BCI 50770
PROC 16-837100
C DX
PREÇO R\$ 11,00
DATA 11/09/02
Nº CPD

CM00172649-6

BIB ID 255947

Ficha Catalográfica

P415n Perez, Danyel Elias da Cruz.
Neoplasias de glândulas salivares na infância e adolescência:
análise clínica, histopatológica e imunohistoquímica. / Danyel Elias
da Cruz Perez. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2002.
xi, 77p. : il.

Orientadores : Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski, Prof.
Dr. Oslei Paes de Almeida.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

I. Crianças. 2. Epidemiologia. 3. Patologia bucal. I. Kowalski,
Luiz Paulo. II. Almeida, Oslei Paes de. III. Universidade Estadual
de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8-6159, da
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de MESTRADO, em sessão pública realizada em 01 de Março de 2002, considerou o candidato DANYEL ELIAS DA CRUZ PEREZ aprovado.

1. Prof. Dr. LUIZ PAULO KOWALSKI

Handwritten signature of Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski.

2. Prof. Dr. ANTONIO FRANCISCO DURIGHETTO JUNIOR

Handwritten signature of Prof. Dr. Antonio Francisco Durighetto Junior.

3. Prof. Dr. MARCIO AJUDARTE LOPES

Handwritten signature of Prof. Dr. Marcio Ajudarte Lopes.

Dedico este trabalho

A **Deus**, por Sua presença constante, e
por tudo de bom que Ele tem me
proporcionado todos esses anos de vida.

Aos meus pais, **Wilson e Irismar**, e aos meus irmãos, **Luciano, Natalia e Cecília**, por todo apoio, carinho, amizade e amor.

Ao **Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida**,
pela dedicação, entusiasmo e amizade,
com quem muito aprendi, contribuindo
para minha formação profissional e
pessoal.

Ao **Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski**,
pela confiança, paciência e por ter me
dado a oportunidade de desenvolver
este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum**, diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba/UNICAMP.

À **Profª Dra. Altair Antoninha Del Bel Cury**, coordenadora geral dos programas de Pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba

Ao **Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas**, coordenador do Programa de Pós-graduação em Estomatopatologia.

Ao **CNPq** pela concessão da bolsa de estudos nesses 2 anos.

Ao **Prof. Dr. Antonio Francisco Durighetto Junior**, grande mestre e amigo, com quem dei meus primeiros passos e desde o início acreditou em mim. Muito obrigado.

Aos médicos e funcionários do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolarignologia do Hospital do Câncer A. C. Camargo.

Às funcionárias do Centro de Estudos do Hospital do Câncer A C Camargo, **Claudete, Inês, Raimunda e Júlia**.

À **Sra. Hirde Contesini**, chefe do Setor de Arquivo Médico e Estatístico do Hospital do Câncer, pela prestatividade, competência e simpatia sempre presentes.

Aos amigos do Programa de Pós-graduação em Estomatopatologia, **Paulo Faria, Cláudio, Paulo Bonan, Eduardo, Estela, Andresa, Ana Lúcia, Roberto, Paola, Júnior, Karina, Karininha, Marcelo, Cíntia, Fábio Ito, Lucinei, Francisco, Fábio Prado, Luciana, Sílvia, Ademar e Dawton**.

Aos grandes amigos, **Fábio Pires e Fábio Alves**, que muito me auxiliaram durante todo o desenvolvimento do trabalho. A ajuda de vocês foi muito importante.

Aos professores da Área de Patologia Oral e Semiologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, **Pablo, Ricardo, Jacks, Edgard, Márcio e Hipólito**, pelos conselhos, orientações e pelo aprendizado durante esses 2 anos.

Aos amigos funcionários da Área de Patologia Oral e Semiologia, **Ana Cristina, Adriano, Maria Helena, Rosa Fornasier, João, Ely, Rosa Scalco, Cida e Rogério Elias**.

SUMÁRIO

Resumo.....	1
Abstract.....	2
Introdução e Revisão da literatura.....	3
Objetivos.....	22
Capítulo 1 (Neoplasias de glândulas salivares em crianças e adolescentes: análise clínica, histopatológica e imunohistoquímica).....	23
Capítulo 2 (Juvenile intraoral pleomorphic adenoma. Report of five cases and review of the literature).....	53
Conclusões.....	68
Referências Bibliográficas.....	69

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi analisar os dados clínicos e histopatológicos de 53 tumores epiteliais de glândulas salivares que acometeram pacientes com idade inferior a 18 anos, além da expressão imunohistoquímica de p53, PCNA, Ki-67, CEA, bcl-2 e c-erbB-2 nas neoplasias malignas e p53, bcl-2, PCNA e Ki-67 nas neoplasias benignas. Entre 1953 e 1997, 53 pacientes originários dos arquivos do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital do Câncer, São Paulo/SP foram analisados. Aproximadamente, metade dos tumores eram benignos, apresentando predileção pelo sexo feminino. A média de idade foi de 13,8 anos, com a glândula parótida sendo a mais frequentemente acometida. Entre todos os tumores, o adenoma pleomorfo foi o tumor mais comum e o carcinoma mucoepidermóide o tumor maligno mais prevalente, com a maioria deles apresentando baixo grau de malignidade. Vinte pacientes com tumores benignos se encontram livre da doença após 198,1 meses do tratamento e em 19 pacientes com tumores malignos não foi observada recorrência tumoral após um tempo médio de 171,6 meses. A análise imunohistoquímica não revelou correlação com o prognóstico dos tumores malignos. Os dados sugerem que nesse grupo de pacientes metade dos tumores epiteliais das glândulas salivares são malignos, em geral apresentam um bom prognóstico e que os anticorpos utilizados aparentemente não se mostraram úteis como marcadores prognósticos nos tumores de glândulas salivares em pacientes jovens.

ABSTRACT

The aim of this study was to analyze clinical and histological data from 53 epithelial salivary gland tumors affecting patients 18-years-old and less. Immunohistochemical reaction of PCNA, Ki-67, p53, c-erbB-2, CEA, bcl-2 in the malignant tumors , and PCNA, Ki-67, p53 and bcl-2 in the benign tumors were also performed. From 1953 to 1997, 53 cases of epithelial salivary gland tumors were retrieved from the files of the Department of Head and Neck Surgery and Otorhinolaryngology, AC Camargo Cancer Hospital, São Paulo, Brazil. Half of the tumors were benign with predilection to females. The mean age was 13.8 years and the parotids were the most commonly affected gland. Pleomorphic adenoma was the most common tumor type, and mucoepidermoid carcinoma was the prevalent malignant type, predominantly of low histological grade. Twenty patients with benign tumors were alive without evidences of disease after a mean of 198.1 months of treatment. Nineteen patients with malignant tumors did not show tumoral recurrence after a mean follow-up of 171.6 months. Immunohistochemical analysis did not show correlation to prognosis of malignant tumors. Our results showed that in this group of patients, half of the epithelial salivary gland tumors are malignant with favorable prognosis. However, immunohistochemical expression of PCNA, Ki-67, p53, c-erbB-2, CEA and bcl-2 were not useful as prognostic markers in salivary gland tumors affecting youngsters.

INTRODUÇÃO e REVISÃO DA LITERATURA

As neoplasias de glândulas salivares correspondem de 3 a 8 % de todas as neoplasias da região de cabeça e pescoço e não mais que 5 % delas acometem pacientes com idade igual ou inferior a 18 anos. Quando consideramos apenas as neoplasias epiteliais de glândulas salivares que incidem nessa faixa etária, essa porcentagem cai para cerca de 2% (KROLLS et al., 1972; SEIFERT et al., 1986; LUNA et al., 1991; FONSECA et al., 1991; BENTZ et al., 2000).

Tumores de origem epitelial incidem principalmente em pacientes que estão na segunda década de vida, embora alguns casos já foram relatados em pacientes antes dos 10 anos de idade. O embrioma, que é um tumor epitelial confinado praticamente ao período natal e neonatal é extremamente raro (LUNA et al., 1991).

Em neonatos e pacientes durante o primeiro ano de vida predominam tumores benignos de origem vascular. Hemangioma é o tumor mesenquimal mais comum e atinge preferencialmente as glândulas parótidas e pacientes com até 1 ano de idade do gênero feminino. Em geral, ocorre involução espontânea em poucos anos. Há necessidade de intervenção cirúrgica quando observa-se persistência de crescimento tumoral, extensa hemorragia intratumoral ou quando há dúvidas no diagnóstico clínico (LUNA et al., 1991). Linfangiomas intra-parotídeos são raros, o que geralmente ocorre é a invasão do parênquima glandular por más-formações linfáticas. Outros tumores mesenquimais benignos intra-glandulares também já foram relatadas como neurofibromas, xantomas, fibromatoses e lipomas. Os sarcomas primários de glândulas salivares, em geral glândulas

salivares maiores, também são vistos. Embora raro, o sarcoma primário mais comum é o rabdomiossarcoma (LUNA et al., 1991).

Mas o que chama mais atenção no grupo de tumores de glândulas salivares são os de origem epitelial. Estes tumores apresentam uma ampla variação de comportamento biológico de acordo com o seu tipo histológico, além de um largo espectro de características morfológicas, o que gera muitas vezes, dificuldades para sua classificação histológica (FONSECA et al., 1991). Como já foi dito anteriormente, são raros em pacientes durante a infância e adolescência, o que justifica a ausência de grandes séries de casos relatadas na literatura, permanecendo ainda certas dúvidas a respeito da sua real distribuição, comportamento biológico e consequentemente seu prognóstico.

Os tumores epiteliais em pacientes jovens acometem preferencialmente as glândulas parótidas, cerca de 71%, seguidas pelas glândulas submandibulares (21%) e glândulas salivares menores intra-bucais (8%) (LUNA et al., 1991; ORVIDAS et al., 2000). A glândula sublingual é raramente acometida, onde a maioria dos tumores são malignos. Algumas séries relatadas na literatura de neoplasias de glândulas salivares em pacientes com idade até 18 anos, excluem aquelas que acometem as glândulas salivares menores, dificultando comparação entre as séries e também a verdadeira incidência sobre essas glândulas. Além da real incidência, o tipo histológico mais prevalente também é incerto.

Apresentam ligeira predileção pelo gênero feminino e a média de idade ao diagnóstico é cerca de 13,8 anos (FONSECA et al., 1991). Quando excluimos os tumores mesenquimais, cerca de metade dos tumores são malignos e a outra metade benignos (LUNA et al., 1991; KESSLER et al., 1994; OGATA et al., 1994).

Esses tumores necessitam de maiores estudos, no intuito de esclarecer algumas dúvidas já discutidas no texto, como distribuição e principalmente seu comportamento biológico. Além de estudos clínico-patológicos, análises imunohistoquímicas pesquisando imunomarcadores de proliferação celular, genes supressores de tumor ou oncogenes que possam estar envolvidos no desenvolvimento desses tumores também devem ser realizadas

Abordaremos a seguir somente aqueles tumores epiteliais de glândulas salivares já descritos em pacientes com idade inferior a 18 anos, com ênfase no adenoma pleomorfo e no carcinoma mucoepidermóide, os dois tumores epiteliais mais comuns.

TUMORES BENIGNOS

ADENOMA PLEOMORFO

Na infância e adolescência, assim como na idade adulta, o adenoma pleomorfo representa a neoplasia epitelial de glândula salivar mais comum. É responsável por cerca de 60% de todos os tumores epiteliais de glândulas salivares situados em pacientes com idade inferior a 18 anos (KROLLS et al., 1972; SCHULLER et al., 1977; CATANIA et al., 1977; FONSECA et al., 1991). As neoplasias epiteliais benignas que ocorrem nesse grupo de pacientes são quase exclusivamente adenomas pleomorfos. (KROLLS et al., 1972; CATANIA et al., 1977; BIANCHI & CUDMORE, 1978; FONSECA et al., 1991). Apresenta discreta predileção pelo gênero feminino (KROLLS et al., 1972; CATANIA et

al., 1977; FONSECA et al., 1991), embora em algumas séries de casos essa predisposição não foi observada (LACK et al., 1988; KESSLER et al., 1994).

A média de idade dos pacientes varia de 13,8 a 15,4 anos (LACK et al., 1988; FONSECA et al., 1991; CALLENDER et al., 1992; KESSLER et al., 1994; OGATA et al., 1994). Apesar do adenoma pleomorfo ser raro em pacientes abaixo de 10 anos de idade, há alguns estudos que mostram uma média de idade mais baixa., variando de 9,5 a 11 anos (KROLLS et al., 1972; SCHULLER et al., 1977; BUDNICK, 1982). No estudo realizado por KROLLS et al. (1972), o pico de incidência do adenoma pleomorfo foi de 10 anos, com uma média de idade de 10,5 anos. Nesse mesmo estudo, também foi constatado um adenoma pleomorfo congênito de parótida, que só foi diagnosticado durante a autópsia.

Somando-se os casos de adenoma pleomorfo de várias séries publicadas na literatura, observamos que a glândula parótida é mais freqüentemente acometida, com 66,1% dos casos, seguidas pelas glândulas submandibulares com 20,3% e as glândulas salivares menores intra-bucais com 13,6% dos casos. Na literatura, não há relato de adenoma pleomorfo em glândula sublingual de pacientes jovens (KROLLS et al., 1972; SCHULLER et al., 1977; LACK et al., 1988; FONSECA et al., 1991; CALLENDER et al., 1992; KESSLER et al., 1994; OGATA et al., 1994).

De 3.875 casos de adenoma pleomorfo descritos por KROLLS et al. (1972), apenas 55 (1,4%) acometiam pacientes menores que 15 anos de idade, constituindo a maior série de adenomas pleomorfos na infância e adolescência publicada na literatura. Desses, 61,8% localizavam na glândula parótida, 20% nas glândulas salivares menores e 18,2% ocorreram na glândula submandibular. Entretanto, CHIDZONGA et al. (1995) utilizando a

idade limite de 20 anos, observaram que 15,5% de todos os adenomas pleomorfos ocorreram nessa faixa etária.

Clinicamente se apresentam como massas únicas, discretas, assintomáticas, de crescimento lento e móveis, com exceção das lesões que acometem as glândulas salivares menores da região do palato duro. Lesões recorrentes normalmente surgem como massas multinodulares e são mais fixas que as lesões iniciais. A ocorrência de tumores de glândula salivar familiar é rara. Há 3 registros na literatura de adenoma pleomorfo acometendo a mesma família. Desses, um caso acomete dois irmãos, um com 11 outro com 15 anos de idade. Foi realizada pesquisa para determinar se havia alguma alteração genética que pudesse explicar o fenômeno, mas não foi encontrada nenhuma anormalidade cromossômica (KLAUSNER et al., 1994).

Aproximadamente metade dos adenomas pleomorfos apresentam anormalidades cromossômicas, com aproximadamente 30% dos casos tendo uma translocação entre os cromossomos 3 e 8. Uma translocação entre esses dois cromossomos foi demonstrada em um paciente com 10 anos de idade portador de adenoma pleomorfo, constituindo o primeiro caso de adenoma pleomorfo em pacientes abaixo de 18 anos de idade onde foi demonstrada essa anormalidade cromossômica (KAMEYAMA et al., 1988).

O padrão histopatológico dessa faixa etária, assim como suas características clínicas, não diferem do que é observado em pacientes adultos, apresentando um lençol de células epiteliais, algumas vezes arranjadas em ninhos e frequentemente formando estruturas ductais, além de elementos mesenquimais formando tecido de aspecto mixóide, condróide, hialino e até osteóide. A proporção entre esses elementos epiteliais e mesenquimais é variável de um tumor para outro, onde o componente mesenquimal

representa pelo menos 20% do tumor. Diferenciação escamosa também pode ser observada no componente epitelial (ELLIS & AUCLAIR, 1996). Há relatos de adenomas pleomorfos sincrônicos ou se desenvolvendo simultaneamente com outro tumor histologicamente distinto de glândula salivar (NAGLER & LAUFER, 1999), mas em pacientes jovens não há casos relatados.

O tratamento indicado é a remoção cirúrgica completa do tumor. Nos casos localizados somente em um dos lóbulos, superficial ou profundo, da glândula parótida, uma parotidectomia parcial está indicada, enquanto aqueles casos em que toda a glândula está envolvida, requer uma parotidectomia total, com conservação do facial. Nas glândulas salivares menores se realiza a excisão cirúrgica e na glândula submandibular, a remoção de toda a glândula.

Por definição, o adenoma pleomorfo não provoca metástase, entretanto alguns casos, já foram relatados na literatura, incluindo metástase para osso, fígado, pulmão e linfonodos (SIM et al., 1990). Embora discutível em pacientes jovens, há 1 caso relatado na literatura. O paciente tinha 8 anos de idade quando foi diagnosticado adenoma pleomorfo de parótida, que após 9 anos desenvolveu metástase linfonodal, apresentando as mesmas características histopatológicas do tumor inicial (COLLINA et al., 1989).

As complicações relacionadas ao adenoma pleomorfo são a alta taxa de recorrência, quando o tumor não é completamente removido e o potencial de transformação maligna. A recorrência não é esperada ou raramente ocorre quando o tumor é completamente removido. Os tumores benignos, particularmente o adenoma pleomorfo situado em glândulas salivares maiores, mostraram recorrência quando tratados apenas com excisão; entretanto, aqueles tratados com parotidectomia parcial ou submandibulectomia

não apresentaram recidiva (CATANIA et al., 1977; OGATA et al., 1994). Excisão inadequada resulta em múltiplas recorrências locais, com o tumor adquirindo mais características malignas (BIANCHI & CUDMORE, 1978.). Após a realização de parotidectomias superficiais, as recidivas no grupo infantil foram muito maiores (19,5%) do que os descritos para os adultos (1%), o que pode ser devido ao maior risco de rompimento da cápsula tumoral, por causa das dimensões reduzidas das estruturas anatômicas das crianças (KOWALSKI et al., 2000).

Um outro risco, particularmente naqueles casos situados na glândula parótida, é a paralisia facial transitória ou permanente em decorrência de lesão do nervo facial durante o ato cirúrgico. Pacientes que se submetem a parotidectomia parcial normalmente não adquirem paralisia facial permanente, apenas incorrências transitórias como parestesia do nervo facial. Deve-se ter atenção especial para a remoção da glândula parótida em crianças mais novas, visto que o nervo facial é mais superficial nesse grupo de pacientes, porque as células mastóides ainda não se desenvolveram (KOWALSKI et al., 2000).

OUTROS TUMORES BENIGNOS

Excluindo o adenoma pleomorfo, há poucos casos de tumores benignos de glândula salivar em pacientes jovens relatados na literatura. Além do adenoma pleomorfo, outros tipos histológicos benignos relatados na literatura são adenoma de células basais, mioepitelioma, tumor de Warthin, cistoadenoma, oncocitoma, sialoblastoma e papiloma intraductal (KROLLS et al., 1972; KAHN & SCHOUB, 1973; STROMEYER et al., 1975; DAS et al., 1976; BATSAKIS et al., 1988; FONSECA et al., 1991; CHOI et al., 2001).

O mioepitelioma é uma neoplasia benigna rara originária das glândulas salivares maiores e menores composta quase que exclusivamente por células mioepiteliais. O termo mioepitelioma foi proposto por Sheldons em 1943, onde ele publicou 3 casos da lesão (ARAÚJO et al., 1990). Muitos autores consideram o mioepitelioma uma variante ou o fim do espectro do adenoma pleomorfo (ELLIS & AUCLAIR, 1996).

Acometem preferencialmente a glândula parótida, seguida pelas glândulas salivares menores localizadas no palato. Apresentam crescimento lento, assintomático e em geral são pequenos. Na maior série publicada na literatura, 23 casos de mioepitelioma foram relatados, mas nenhum deles afetava pacientes com idade inferior a 18 anos (SCIUBBA et al., 1982).

Para nosso conhecimento, em pacientes jovens, há 4 casos de mioepitelioma publicados na literatura. Todos eram do tipo plasmocitóide e se localizavam no palato (KAHN & SCHOUB, 1973; STROMEYER et al., 1975; NESLAND et al., 1981; LINS et al., 1986). Em alguns casos, pode-se observar pleomorfismo celular, algumas figuras de mitose e até invasão de estruturas anatômicas adjacentes (STROMEYER et al., 1975;

NESLAND et al., 1981). À exemplo do adenoma pleomorfo, o seu aspecto histopatológico não difere do que é visto em adultos.

Imunohistoquimicamente, as células mioepiteliais neoplásicas são positivas para citoqueratina, vimentina e actina de músculo liso em graus variáveis. Mas, a variante celular plasmocitóide, presente no mioepitelioma plasmocitóide, é negativa para actina de músculo liso, o que justifica alguns autores terem nomeado esse subtipo de adenoma monomorfo plasmocitóide, pela dúvida se essas células são realmente mioepiteliais (FRANQUEMOUT et al., 1993). Entretanto, em um estudo onde se verificou a expressão de actina de músculo liso em células em cultura de mioepitelioma plasmocitóide, observaram que essas células foram positivas, comprovando sua origem mioepitelial (JAEGER et al., 1997).

Sialoblastoma (embrioma) é um tumor que ocorre exclusivamente em crianças. Por serem diagnosticados somente em recém-nascidos ou durante o primeiro ano de vida, eles são morfológicamente similares aos estágios embrionários de desenvolvimento das glândulas salivares maiores. Menos que 25% dos embriomas descritos têm mostrado sinais biológicos ou histológicos de malignidade. A maioria tem sido tratada com sucesso por ressecção cirúrgica com um curso clínico benigno (BATSAKIS et al., 1988; LUNA et al., 1991). Todos os casos se situavam nas glândulas salivares maiores, principalmente nas glândulas parótidas. Aqueles casos histológica e biologicamente malignos são agressivos, provocando invasão perineural e metástases regionais e à distância. Apesar dessas características, os pacientes portadores dessa variante não apresentaram recorrência após a remoção cirúrgica (BATSAKIS & FRANKENTHALER, 1992).

TUMORES MALIGNOS

Em adultos, cerca de 15 a 25% de todos os tumores de glândulas salivares são malignos. Em crianças, excluindo as neoplasias mesenquimais, cerca de 50% dos tumores de glândulas salivares são malignos (BAKER & MALONE et al. 1985; KESSLER et al., 1994). Em geral, a média de idade dos pacientes com tumores malignos de glândulas salivares é menor do aquela observada em pacientes portadores de tumores benignos (KROLLS et al., 1972; FONSECA et al., 1991; KESSLER et al., 1994). Carcinoma mucoepidermóide e carcinoma de células acinares representam mais de 60% das neoplasias epiteliais malignas que ocorrem em pacientes com idade inferior a 18 anos. Outros tipos, que são relativamente freqüentes em pacientes adultos, como o carcinoma adenóide cístico, são raramente encontrados (LUNA et al. 1991).

CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE

O carcinoma mucoepidermóide é a neoplasia epitelial maligna de glândulas salivares mais comum em pacientes durante a infância e adolescência, constituída de proporções variáveis de células epidermóides, mucosas e intermediárias (KAUFFMAN et al., 1963; ELLIS & AUCLAIR, 1996). A arquitetura desse tumor varia de predominantemente cístico com abundantes células mucosas à exclusivamente sólido com ninhos de células epidermóides, com diferenciação escamosa e também células intermediárias (HICKS & FLAITSZ, 2000).

Cerca de 5% de todos os carcinomas mucoepidermóides originários de glândulas salivares ocorrem em crianças e adolescentes (KROLLS et al., 1972). Representam ainda cerca de 27,4% de todas as neoplasias salivares e 54% dos tumores malignos de glândulas salivares que incidem nesse grupo de pacientes (LUNA et al., 1991; CALLENDER et al., 1992; HICKS & FLAITSZ, 2000).

Os pacientes apresentam uma média de idade que varia de 12,4 a 15,1 anos (CASTRO et al., 1972; BAKER & MALONE, 1985; LACK et al., 1988; FONSECA et al., 1991; OGATA et al., 1994). Entretanto, outros estudos verificaram uma média de idade menor, que variou de 9,5 a 11 anos (KROLLS et al., 1972; TAYLOR et al., 1993; HICKS & FLAITSZ, 2000). O gênero feminino é o mais frequentemente acometido (BAKER e MALONE, 1985; TAYLOR et al., 1993; FLAITSZ, 2000).

A glândula parótida é o local mais comum, seguida pela glândula submandibular (CALLENDER et al., 1992; OGATA et al., 1994; ROGERS et al., 1994; FLAITSZ, 2000), embora outros estudos constatarem que as glândulas salivares menores foram o segundo local mais acometido (SEIFERT et al., 1986; LACK et al., 1988). Ocorrem mais comumente na segunda década de vida, mas também há relatos de carcinoma mucoepidermóide em pacientes com menos de 10 anos de idade (LUNA et al., 1991; CALLENDER et al., 1992; KHADAROO et al., 1998).

Nesse grupo de pacientes, carcinomas mucoepidermóides se desenvolvendo como segunda malignidade após tratamento radioterápico já foram relatados na literatura. PRASANNAN et al. (1999) descreveram 2 casos de carcinomas mucoepidermóides em pacientes com 10 e 12 anos de idade, com história de leucemia linfocítica aguda e que

receberam irradiação cranial profilática. Os tumores se desenvolveram após 10 anos do tratamento radioterápico.

Os carcinomas mucoepidermóides, assim como em pacientes adultos, são classificados histopatologicamente em baixo, intermediário e alto grau de malignidade, de acordo com algumas características microscópicas como quantidade de componente intracístico, invasão neural, anaplasia, presença de mitose e necrose (AUCLAIR et al., 1992; ELLIS & AUCLAIR, 1996).

O grau histológico é um importante fator prognóstico, visto que a taxa de mortalidade aumenta de acordo com o grau histológico de malignidade (KHADAROO et al., 1998). A maioria dos carcinomas mucoepidermóides que acometem esse grupo de pacientes são histologicamente de baixo grau e raramente levam o paciente à óbito (BYARS et al., 1957; CHONG et al., 1975; SEIFERT et al., 1986; LUNA et al., 1991). HICKS & FLAITZ (2000) descrevem 26 casos de carcinomas mucoepidermóides em crianças e adolescentes e observaram que 15 casos (57,7%) eram de grau intermediário de malignidade, 9 (34,6%) eram de baixo grau e 2 (7,7%) eram de alto grau de malignidade. Estes dois últimos pacientes faleceram 21 e 44 meses após o tratamento inicial.

Tumores que apresentam baixo grau de malignidade tem uma taxa de sobrevida de 95 a 100% e aqueles de grau intermediário 70 a 92% de sobrevida (HICKS et al., 1995). Ambos são tratados com ressecção cirúrgica ampla com preservação do nervo facial para aqueles tumores localizados em glândula parótida. Por outro lado, tumores classificados como alto grau de malignidade apresentam uma taxa de sobrevida de 25 a 43%. Algumas vezes, com a ressecção cirúrgica do tumor, inclui o sacrifício do nervo facial. Em geral, apresentam maior taxa de recorrência e metástase (HICKS et al., 1995; HICKS & FLAITZ,

2000). Esvaziamento cervical é realizado de acordo com a suspeita clínica de metástase linfonodal (KHADAROO et al., 1998).

A taxa de recorrência para tumores completamente removidos é em torno de 3%, ao contrário, aqueles incompletamente ressecados apresentam uma taxa de recorrência de 70% (HEALEY et al., 1970).

OUTROS TUMORES MALIGNOS

Os tumores malignos de glândulas salivares nesse grupo de pacientes apresentam um espectro maior de subtipos histológicos em comparação com os tumores benignos. O carcinoma de células acinares constitui a segunda neoplasia maligna de glândula salivar mais comum (KROLLS et al., 1972; SCHULLER et al., 1977; SEIFERT et al. 1986; LACK et al., 1988; LUNA et al., 1991). Acometem mais comumente a glândula parótida e em geral apresentam um bom prognóstico (SEIFERT et al., 1986; TAYLOR et al., 1993). A ocorrência de tumores de glândula salivar com história familiar é rara. Dos tumores malignos, o único caso relatado na literatura em adolescentes é de um carcinoma de células acinares, onde o pai da paciente tinha desenvolvido um tumor semelhante (DEPOWSKI et al., 1999).

O carcinoma adenóide cístico, relativamente freqüente em pacientes adultos, raramente é encontrado em crianças e adolescentes (KROLLS et al, 1972; FONSECA et al., 1991; ÜSTÜNDAG et al., 2000; BENTZ et al, 2000). Entretanto, na série publicada por BAKER & MALONE em 1985, o carcinoma adenóide cístico foi o tumor maligno mais comum, superando o carcinoma mucoepidermóide. Dos casos relatados na literatura, não há

diferença no comportamento clínico e características histopatológicas entre crianças e adultos, apresentando um crescimento insidioso, alta taxa de metástase à distância, freqüente invasão perineural, com tipo histológico mais comum sendo o de padrão cribriforme (BAKER & MALONE, 1985; ORVIDAS et al., 2000).

O adenocarcinoma de células basais ocorre mais freqüentemente nas glândula parótida e é considerado a contraparte maligna do adenoma de células basais. Ocorrem mais freqüentemente na sexta década de vida, com predileção pelo gênero masculino (ELLIS & WISCOVITCH, 1990). Não há nenhum caso relatado em paciente com idade inferior a 18 anos.

Outros tumores malignos de glândulas salivares relatados em pacientes jovens são adenocarcinoma sem outra especificação (SOE), carcinoma epitelial-mioepitelial, carcinoma mioepitelial, carcinoma ex-adenoma pleomorfo, carcinoma indiferenciado, carcinoma de células escamosas e carcinoma de pequenas células (GNEPP et al., 1986; FONSECA et al., 1991, LUNA et al., 1991, MINIC et al., 1996).

MARCADORES IMUNOHISTOQUÍMICOS

Existem poucos marcadores prognósticos de agressividade biológica definidos para carcinomas de cabeça e pescoço. Alterações moleculares gênicas e variações na expressão protéica das células tumorais têm sido demonstrada em alguns tumores de glândula salivar, mas estudos para avaliar seu significado prognóstico são necessários, visando sua utilização como marcadores prognósticos. Na literatura, não há estudos imunohistoquímicos de tumores de glândula salivar na infância e adolescência, com

exceção de um estudo realizado por HICKS & FLAITS em 2000, onde foi analisada a expressão imunohistoquímica de marcadores de proliferação celular em carcinomas mucoepidermóides em pacientes com idade inferior a 18 anos.

p53

O gene TP53 está localizado no cromossomo 17 e o produto da sua expressão, a proteína p53, funciona com inibidor da divisão celular na fase G1 do ciclo celular, podendo induzir apoptose. Alterações nesse gene são frequentemente observadas em vários carcinomas humanos e são considerados uma das mudanças mais críticas no início da carcinogênese (HOLLSTEIN et al., 1991; KIYOSHIMA et al., 2001). Nos tumores de origem das glândulas salivares não há um consenso na literatura atual com relação à frequência de alterações do gene TP53, principalmente em adenocarcinomas de linhagem mioepitelial (ROSA et al., 1997). Em carcinomas mucoepidermóides, a expressão imunohistoquímica da proteína p53 é encontrada em 40 a 67% dos casos, mas a positividade não tem mostrado correlação com a recorrência local, doença metastática ou com a sobrevida dos pacientes (KÄRJA et al., 1997; KIYOSHIMA et al., 2001). KIYOSHIMA et al. (2001) observaram alterações no gene TP53 em 14,8% dos casos de carcinoma mucoepidermóide e que houve uma correlação positiva entre a expressão imunohistoquímica da proteína p53 e o grau histológico dos tumores, mas não correlacionando com um comportamento clínico desfavorável. Entretanto, os casos de carcinoma adenóide cístico que possuíam alterações no gene TP53, evoluíram com curso

clínico desfavorável, apresentando recidiva local e metástase a distância, sugerindo que a mutação nesse gene seja importante no comportamento biológico desse tumor.

Em tumores benignos, principalmente o adenoma pleomorfo, a proteína p53 parece não estar envolvida na sua patogênese e também não constitui biomarcador na avaliação do risco de recorrência (ROSA et al., 1997).

CEA

Gold e Freedman em 1965, foram os primeiros a descrever essa glicoproteína oncofetal denominada de antígeno carcinoembrionário (CEA). Os níveis séricos de CEA aumentados têm sido descritos em tumores do trato gastro-intestinal e em certas condições não-neoplásicas (ALFARO & CARROZZA, 1990). Entretanto, há poucos relatos de níveis séricos de CEA elevados em associação com carcinomas de glândulas salivares (KUHTEL et al., 1995). A expressão imunohistoquímica de CEA em tumores de glândulas salivares é variável, sendo mais comum e mais intensa nos tumores malignos (SAITO et al., 1984). Tem sido observada sua expressão imunohistoquímica em uma grande variedade de tumores de glândulas salivares, mais comumente em associação com a formação de uma arquitetura de ductos bem formados (KUHTEL et al., 1995). Em carcinomas mucoepidermóides, as concentrações séricas e salivares e a intensidade imunohistoquímica de CEA se mostraram aumentadas em comparação aos controles, sugerindo que sua expressão é importante no desenvolvimento do tumor (ANGELOV et al., 1996).

PCNA

O antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) é uma proteína nuclear não-histônica de 36 kD que funciona como uma proteína auxiliar para a DNA-polimerase delta, sendo um requisito para a síntese de DNA, e cuja expressão tem sido relacionada ao prognóstico de alguns tumores. Apresenta maior marcação em tumores malignos em comparação com os tumores benignos de glândulas salivares. Observou-se uma expressão significativamente maior nos pacientes que morreram de tumores malignos do que aqueles que sobreviveram (ZHU et al., 1999). Em carcinomas adenóides císticos, áreas sólidas expressaram mais PCNA do que áreas com arquitetura cribriforme, tubular, padrões mais bem diferenciados (FONSECA et al., 1997; CHO et al., 1999). Um estudo onde se verificou a expressão imunohistoquímica de PCNA em carcinomas mucoepidermóides que incidiam em pacientes pediátricos, observou-se um aumento da expressão em tumores de alto grau de malignidade em comparação àqueles classificados com baixo grau de malignidade, onde os pacientes portadores de carcinomas mucoepidermóides de alto grau faleceram (HICKS & FLAITSZ, 2000). No adenoma pleomorfo, a ausência ou a fraca positividade imunohistoquímica de PCNA, pode estar relacionada a um comportamento biológico favorável (TSUJI et al., 1995).

c-erbB-2

O oncogene c-erbB-2 codifica um receptor de fator de crescimento transmembrana de 185 kD, que desempenha importante papel na diferenciação,

desenvolvimento e sinalização mitogênica em células normais. Frequentemente, há associação entre amplificação de c-erbB-2 e pobre prognóstico em alguns tumores malignos (SHRESTHA et al., 1992). Expressão aumentada do gene c-erbB-2 tem sido encontrada em uma série de adenocarcinomas, incluindo aqueles originários de glândulas salivares (KÄRJA et al., 1994). A positividade imunohistoquímica, em média, está presente em 44% dos casos, incluindo tumores malignos e benignos. Entretanto, nos tumores malignos, não houve diferença entre casos positivos e negativos quanto à recorrência, tempo de queixa e sobrevida (KÄRJA et al., 1994). A expressão aumentada de c-erbB-2 é encontrada em até 30% dos carcinomas mucoepidermóides de glândulas salivares, especialmente nos tumores de alto grau (CHO et al., 1999). No adenoma pleomorfo e mioepitelioma, o oncogene c-erbB-2, a exemplo da proteína p53, aparentemente não está envolvido na patogênese desses tumores e também não constitui biomarcador na avaliação de risco de recorrência (ROSA et al., 1997).

Ki-67

A Ki-67 é uma proteína nuclear, a qual sua expressão aumentada se relaciona com aumento da proliferação celular, com pico de expressão na fase M. A expressão aumentada desse antígeno em tumores de glândulas salivares, correlacionou-se com um comportamento mais agressivo dos tumores e pior prognóstico, sugerindo sua utilização como marcador significativo para aumentar a sensibilidade da gradação histológica convencional (MURAKAMI et al., 1992; SKALOVA et al., 1994). Alguns autores têm

sugerido sua utilização como um marcador na discriminação entre tumores malignos e benignos de glândulas parótidas (ZHU et al., 1999).

Bcl-2

O oncogene bcl-2 codifica uma proteína de 26 kD de mesmo nome, que inibe a apoptose, favorecendo a sobrevivência prolongada tanto de células normais quanto de células neoplásicas (HELLQUIST et al., 1997). Sua expressão aumentada, juntamente com outros oncogenes, tem sido implicada no desenvolvimento de neoplasias malignas. Em glândulas salivares é expresso em células basais de ductos estriados e excretores, podendo indicar que essas são células de reserva. Células acinares, mioepiteliais e a maioria das células luminais são negativas para bcl-2 (PAMMER et al., 1995). Expressão imunohistoquímica de bcl-2 foi observada em todos os casos de adenoma pleomorfo e tumor de Warthin. Já nos tumores malignos, 36% deles foram positivos (SOINI et al., 1998). Com relação aos carcinomas mucoepidermóides, aqueles classificados como baixo grau de malignidade tiveram maior expressão de bcl-2 em comparação com os classificados como grau intermediário e alto grau de malignidade, sugerindo que a proteína bcl-2 seja útil como marcador prognóstico em carcinomas mucoepidermóides (YIN et al., 2000). A expressão imunohistoquímica da proteína bcl-2 foi também utilizada na discriminação entre tumores benignos e malignos, particularmente na distinção entre adenoma de células basais e sua contraparte maligna, o adenocarcinoma de células basais, que apresentam padrão histopatológico muitas vezes semelhante, onde verificou que o tumor benigno apresentou uma expressão de bcl-2 bem maior que o tumor maligno (NAGAO et al., 1998).

OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram avaliar, retrospectivamente, os achados clínicos, histológicos e expressão imunohistoquímica dos anticorpos anti p53, PCNA, CEA, c-erbB-2, Ki-67, bcl-2 em neoplasias malignas e p53, Ki-67, PCNA e bcl-2 em neoplasias benignas de glândulas salivares que acometeram pacientes jovens, com até 18 anos de idade, correlacionando esses achados com o prognóstico.

CAPÍTULO 1

Neoplasias de glândulas salivares em crianças e adolescentes: análise clínica, histopatológica e imunohistoquímica

Danyel Elias da Cruz **PEREZ***

Oslei Paes de **ALMEIDA***

Luiz Paulo **KOWALSKI****

*- Departamento de Patologia Oral- Faculdade de Odontologia de Piracicaba

** Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia- Hospital do Câncer A. C. Camargo.

Autor correspondente:

Luiz Paulo Kowalski

Hospital do Câncer A C Camargo- Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia

R. Prof. Antônio Prudente, 211. Liberdade

CEP: 01509-900

São Paulo, SP, Brasil

Telefone: 11-3272-5125

Fax: -11-3277-6789

E-mail: lp_kowalski@uol.com.br

Resumo: O objetivo deste trabalho foi analisar os dados clínicos e histopatológicos de 53 tumores epiteliais de glândulas salivares que acometeram pacientes com idade inferior a 18 anos, além da expressão imunohistoquímica de p53, PCNA, Ki-67, CEA, bcl-2 e c-erbB-2 nas neoplasias malignas e p53, bcl-2, PCNA e Ki-67 nas neoplasias benignas. Entre 1953 e 1997, 53 pacientes originários dos arquivos do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital do Câncer, São Paulo/SP foram analisados. Metade dos tumores eram benignos, apresentando uma predileção pelo sexo feminino. A média de idade foi de 13,8 anos, com a glândula parótida sendo a mais frequentemente acometida. Entre todos os tumores, o adenoma pleomorfo foi o tumor mais comum e o carcinoma mucoepidermóide o tumor maligno mais prevalente, com a maioria deles apresentando baixo grau de malignidade. Vinte pacientes com tumores benignos se encontram livre da doença após 198,1 meses do tratamento e em 19 pacientes com tumores malignos não foi observada recorrência tumoral após um tempo médio de 171,6 meses. A análise imunohistoquímica não revelou correlação com o prognóstico dos tumores malignos. Os dados sugerem que nesse grupo de pacientes metade dos tumores epiteliais das glândulas salivares são malignos, em geral apresentam um bom prognóstico e que os anticorpos utilizados aparentemente não se mostraram úteis como marcadores prognósticos nos tumores de glândulas salivares em pacientes jovens.

Palavras-chave: Tumores de glândula salivar; crianças; adolescentes; imunohistoquímica.

INTRODUÇÃO

As neoplasias de glândulas salivares representam de 1 a 4% de todas as neoplasias do organismo e menos que 5% acometem crianças e adolescentes¹⁻⁴. Nestes pacientes, excluindo-se os tumores não-epiteliais, a incidência de tumores benignos e malignos é semelhante^{2,5,6}. O adenoma pleomorfo é o tumor mais comum, representando cerca de 60% dos casos; em seguida vem o carcinoma mucoepidermóide, responsável por cerca de 25% dos tumores epiteliais. Ambos, a exemplo de todos os tumores epiteliais, são mais comuns a partir da segunda década de vida, sendo rara a ocorrência nos primeiros 10 anos de vida.

Pela raridade dos tumores de glândulas salivares nessa faixa etária, a maioria das publicações são relatos de casos, ou séries descritivas com pequeno número de casos. Além disso, os autores determinam diferentes limites de idade para o grupo adolescente, dificultando a comparação entre as séries, persistindo algumas dúvidas quanto à sua real distribuição e comportamento biológico. Na literatura, encontramos apenas um trabalho descrevendo a expressão de marcadores de proliferação celular, PCNA e Ki-67, em carcinomas mucoepidermóides que acometeram pacientes abaixo de 18 anos de idade⁷. O objetivo deste trabalho foi analisar as características clínicas e histopatológicas de 53 tumores epiteliais de glândulas salivares que acometeram pacientes com idade igual ou inferior a 18 anos. Descrevemos também a expressão imunohistoquímica de p53, PCNA, Ki-67, c-erbB-2, bcl-2 e CEA em 20 tumores malignos e de p53, Ki-67 e bcl-2 em 24 tumores benignos dessa série.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de 1953 a 1997, 53 pacientes com idade igual ou inferior a 18 anos, portadores de tumores epiteliais de glândulas salivares, foram admitidos no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital do Câncer A C Camargo, São Paulo, Brasil e área de Patologia Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba/UNICAMP, para diagnóstico e tratamento. Dados clínicos referentes a idade, sexo, localização, sinais e sintomas, tratamento e acompanhamento foram obtidos dos prontuários clínicos.

Os diagnósticos histopatológicos foram revisados em cortes corados com HE, PAS e mucicarmim e os tumores foram classificados segundo a “World Health Organization-Histological Typing of Salivary Gland Tumors”⁸. Dezesseis casos de carcinoma mucoepidermóide foram classificados microscopicamente em baixo, intermediário e alto grau de malignidade de acordo com Ellis & Auclair⁹. Para a classificação considerou-se a presença de espaços císticos, invasão neural, necrose, anaplasia e figuras de mitose.

As reações de imunohistoquímica foram realizadas em cortes de 3 µm de espessura que foram desparafinizados e incubados por 30 minutos em solução aquosa acrescida de peróxido de hidrogênio a 1% para bloquear a peroxidase endógena. Os cortes foram digeridos em tampão citrato (10mM) com pH 6,0 em microondas e incubados com soro bovino com diluição de 1:20 por 30 minutos para reduzir a união de anticorpos não específicos. Os cortes foram então incubados separadamente com os anticorpos monoclonais que estão listados na Tabela 1. Após a incubação com os anticorpos primários, os cortes foram expostos a anticorpos secundários e, posteriormente ao complexo estreptovidina-biotina (ABC, Dakopatts, Denmark) por 30 minutos com diluição de 1:500.

Diaminobenzidina foi usada como cromógeno para visualizar a atividade da peroxidase. Cada passo foi seguido pela lavagem com solução salina tamponada (PBS). Terminada esta etapa, as lâminas foram levemente contra-coradas com hematoxilina e analisadas sob microscopia óptica. Preparados histológicos controles foram usados em todas as reações. A imunorreatividade foi avaliada por 3 patologistas de forma independente, determinando-se por consenso a porcentagem de células positivas em 10 campos de maior aumento em cada tumor, como mostra a Tabela 2.

RESULTADOS

Dos 53 tumores epiteliais de glândulas salivares que acometeram pacientes abaixo de 18 anos de idade, 27 eram benignos e 26 malignos. Os pacientes apresentavam uma média de idade de 13,4 anos (variando de 6 a 18 anos), com 8 deles apresentando idade inferior a 10 anos. Trinta e cinco casos eram do gênero feminino (66%) e 18 do gênero masculino (34%), dando uma proporção feminino:masculino de 1,95:1. Essa predileção pelo gênero feminino deve-se aos tumores benignos, que apresentaram uma proporção de 4,4:1, enquanto nos tumores malignos a incidência foi semelhante em ambos os gêneros. As glândulas parótidas foram acometidas em 50,9% dos casos (27 casos), seguidas pelas glândulas salivares menores com 26,4% (14 casos), glândulas submandibulares com 20,8% (11 casos) e a glândula sublingual foi acometida somente uma vez, representando 1,9% dos casos. Dos tumores que se localizavam nas glândulas salivares menores, 10 acometiam o palato; 2 o lábio superior; e região retromolar e língua foram acometidos por 1 caso cada (Tabela 3).

Tumores benignos

Praticamente metade dos tumores eram benignos (27 de 53). Todos os benignos eram adenomas pleomorfos (AP), exceto um caso de mioepitelioma. Vinte e dois casos de AP acometiam o gênero feminino e 4 o masculino, dando uma proporção de 5,5:1. A média de idade dos pacientes foi 15,7 anos (variando de 11 a 18 anos). O tempo de queixa variou de 20 dias a 96 meses, com média de 16,8 meses. Todos os pacientes se queixavam de aumento volumétrico, sendo que 2 apresentavam sintomatologia dolorosa e um paciente, com tumor na glândula submandibular, queixava-se de alteração salivar. As glândulas submandibulares foram acometidas em 11 casos e as parótidas em 10 casos. Cinco casos localizavam-se nas glândulas salivares menores intra-bucais, com 2 tumores localizados na região de palato, 2 no lábio superior e 1 no dorso lingual. Ao diagnóstico, o tamanho dos tumores variou de 0,5 a 6 cm, com média de 3,4 cm. Todos os pacientes foram tratados por ressecção cirúrgica do tumor. Em 20 casos foram obtidas informações a respeito do seguimento. Dezenove pacientes se encontram livres da doença após um tempo médio de 192 meses (variando de 24 a 480 meses). Três pacientes com AP parotídeo apresentaram recidiva local após um tempo médio de 40 meses (12 a 60 meses). Após o tratamento do tumor recidivado, estes pacientes não mais apresentaram evidências da doença. Um paciente portador de adenoma pleomorfo na glândula submandibular foi admitido para tratamento após 2 cirurgias e radioterapia. A recorrência foi tratada por ressecção do conteúdo da loja submandibular. Este paciente morreu em decorrência de um carcinoma mucoepidermóide que se desenvolveu em espaço parafaríngeo 20 anos após o diagnóstico de adenoma pleomorfo (Tabela 5).

Histopatologicamente, os adenomas pleomorfos apresentavam proliferação celular bifásica, com quantidades variadas de lençóis e ninhos de células epiteliais que

frequentemente formavam estruturas ductais, além de elementos mesenquimais, formando um padrão mixóide, condróide, hialino e osteóide (Fig. 1b). Notamos diferenciação escamosa em 5 casos (Fig. 1a), com 2 deles também apresentando infiltração de cápsula. Arquitetura multinodular foi observado em 5 tumores, onde 2 relatavam história de ressecção cirúrgica prévia de um adenoma pleomorfo. Figuras de mitose foram observadas apenas em um caso e em outro, notamos grande quantidade de células claras.

O outro tumor benigno era um mioepitelioma de glândulas salivares menores da região de transição entre palato duro e mole. Acometia um paciente do sexo masculino, com 13 anos de idade. Não apresentava sintomas clínicos, e ao exame o tumor era bem circunscrito, medindo 3cm no seu maior eixo. Microscopicamente era composto por células poliédricas, com citoplasma amplo e eosinofílico e núcleo excêntrico (Fig. 1c). As células formavam ilhas, permeadas por estroma de tecido conjuntivo frouxo. Formação ductal não foi observada, mesmo após a realização de vários cortes histopatológicos. Em virtude das características celulares, foi classificado como mioepitelioma plasmocitóide. O tumor foi removido cirurgicamente, não sendo observada recidiva após 5 anos de acompanhamento.

Tumores malignos

O carcinoma mucoepidermóide (CME) foi o tumor maligno mais comum, totalizando 21 casos, representando 39,6% de todos os tumores e 80,7% dos malignos. As glândulas parótidas e as glândulas salivares menores intra-bucais foram as mais acometidas, com 13 e 7 casos, respectivamente. Todos os casos intra-bucais estavam localizados no palato. Apenas um caso ocorreu na glândula sublingual. Onze casos ocorreram em pacientes do gênero masculino e 10 do feminino, com uma proporção masc:fem de 1,1:1. A idade média dos pacientes foi de 12,7 anos, variando de 6 a 18 anos, sendo que 6 casos

ocorreram em pacientes na primeira década de vida. Todos os pacientes se queixavam de aumento volumétrico, com 8 apresentando sintomatologia dolorosa e 1 sangramento no local do tumor. O tempo de queixa variou de 2 a 96 meses, com média de 14 meses. Os tumores mediam entre 0,5 e 9 cm, com média de 2,9 cm.. Somente 1 paciente com tumor parotídeo apresentava suspeita clínica de metástase linfonodal (N1), confirmada microscopicamente. Oito pacientes com pescoço negativo (N0) foram submetidos a esvaziamento cervical eletivo, observando-se a presença de metástase em 1 caso. Os 2 casos (casos 4 e 10) com metástases linfonodais confirmadas histologicamente não apresentaram recidiva e estão vivos sem doença após 13 e 27 anos do tratamento. Nenhum caso apresentava metástase à distância. Em 16 casos foi possível realizar a gradação histológica; 14 tumores (87,6%) foram classificados como baixo grau de malignidade; 1 como alto grau (6,2%) e 1 (6,2%) grau intermediário de malignidade. Invasão neural foi observada em 2 casos; um número maior que 4 mitoses/10 campos de maior aumento foi observado em outros 2; necrose estava presente apenas em um caso. A maioria dos tumores (14 casos) apresentava cavidades císticas, revestidas por numerosas células mucosas (Fig. 2a e 2b). Todos os pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica do tumor, com 8 deles recebendo radioterapia complementar e 1 radioterapia e quimioterapia pós-operatória. Dois casos apresentaram recidiva local e cervical (casos 3 e 15), falecendo devido o tumor 3 e 15 anos o após tratamento inicial. Quinze pacientes apresentaram-se livre da doença após um tempo médio de 171,6 meses (variação de 60 a 372 meses). O paciente portador de CME de glândula sublingual morreu em decorrência de um carcinoma em trato gastro-intestinal após 18 anos do diagnóstico de CME (Tabela 5).

Os outros 5 tumores malignos eram: 2 carcinomas de células acinares, 1 carcinoma adenóide cístico, 1 adenocarcinoma de células basais e 1 adenocarcinoma NOS. O adenocarcinoma de células basais ocorreu na parótida de uma menina com 11 anos de idade. Histologicamente, o tumor apresentava arquitetura lobular, com células tumorais basalóides na periferia, crescimento invasivo e predominantemente tubular. Invasão neural e necrose estavam ausentes (Fig. 3a e 3b). O carcinoma adenóide cístico localizava-se na glândula parótida de um garoto de 10 anos de idade. Microscopicamente, apresentava um padrão cribriforme, sem evidências de invasão perineural, vascular ou necrose (Fig. 3c e 3d). O paciente encontra-se livre da doença após 12 anos de acompanhamento (Tabela 4).

Os dois carcinomas de células acinares ocorreram em pacientes do gênero feminino, com 14 e 16 anos de idade, nas glândulas parótidas. A primeira paciente (caso 17) apresentou recidiva local e cervical, morrendo após 36 meses do diagnóstico inicial. Microscopicamente, o tumor apresentava células tumorais com citoplasma claro e arrançadas em lóbulos (Fig. 4a e 4b). Na outra paciente, não há evidência de recorrência tumoral após 10 anos de seguimento (Tabela 4). O adenocarcinoma SOE envolvia glândula salivar menor na região retromolar de um paciente do sexo masculino, 9 anos de idade. Havia suspeita clínica de metástase linfonodal, confirmada na análise histopatológica dos linfonodos ressecados (Fig. 4c). O paciente encontra-se livre da doença 4 anos após o tratamento (Tabela 4).

Análise imunohistoquímica

Os dados referentes à expressão imunohistoquímica de p53, PCNA, Ki-67, c-erbB-2, CEA e bcl-2 nos tumores malignos estão sumarizados na tabela 6. Quanto à expressão de p53, a maioria dos tumores classificados como baixo grau de malignidade foram negativos

(8 casos) e 5 casos apresentaram fraca positividade. A positividade das células tumorais de carcinoma mucoepidermóide para os antígenos de proliferação celular, PCNA e Ki-67, foi variável. Apenas 2 casos foram negativos para PCNA, enquanto 9 não apresentaram expressão de Ki-67. Nove tumores (56,2%) apresentaram fraca positividade para PCNA; desses, 8 eram de baixo grau de malignidade. Positividade para c-erbB-2 foi encontrada em 13 casos de CME (81,2%); dez mostravam fraca positividade e 3 positividade moderada. Apenas os casos em que a membrana plasmática era positiva foram considerados. Quatorze casos (87,5%) de CME foram positivos para CEA (Fig. 2c), e para bcl-2, 10 casos foram positivos. Em todos os tumores benignos, as células foram negativas para p53 e Ki-67. Entretanto, 21 casos mostraram positividade para bcl-2, com 8 tumores apresentando forte e 4 moderada positividade (Fig. 1d).

DISCUSSÃO

Em pacientes adultos, 15 a 25% de todos os tumores epiteliais das glândulas salivares são malignos; entretanto, durante a infância e adolescência, cerca de metade são benignos e a outra metade malignos^{2,5,6,10}. A média de idade varia de 13,8 a 15,4 anos, com os pacientes portadores de tumores malignos apresentando uma média de idade inferior àquela dos pacientes com tumores benignos^{1,3,5,6,11,12}. Portanto, esses tumores acometem mais comumente pacientes durante a segunda década de vida. Nossos achados foram semelhantes aos relatados acima. Nos tumores malignos de glândulas salivares do grupo infantil, de 19,5 a 26,4% ocorrem em pacientes antes dos 10 anos de idade^{2,13}. Nossa série apresenta 8 casos em pacientes com menos de 10 anos de idade, e todos eram malignos, representando 14,8% de todos os tumores e 29,6% dos tumores malignos.

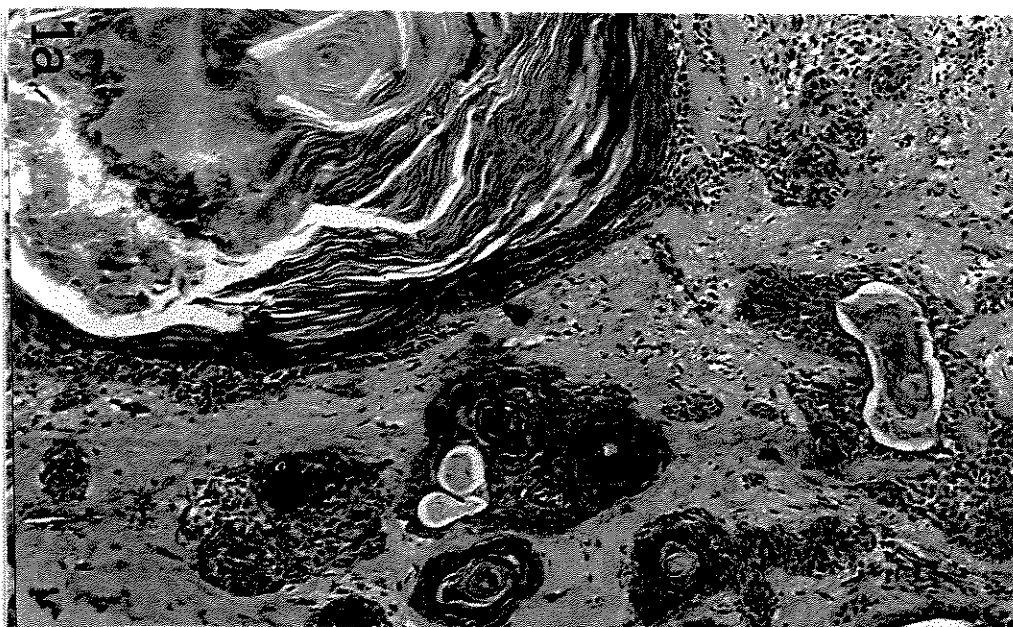


Fig. 1a- Abundante diferenciação escamosa em adenoma pleomorfo (AP) submandibular. Observem a grande quantidade de queratina produzida por células tumorais epidermóides(HE- 118 X).

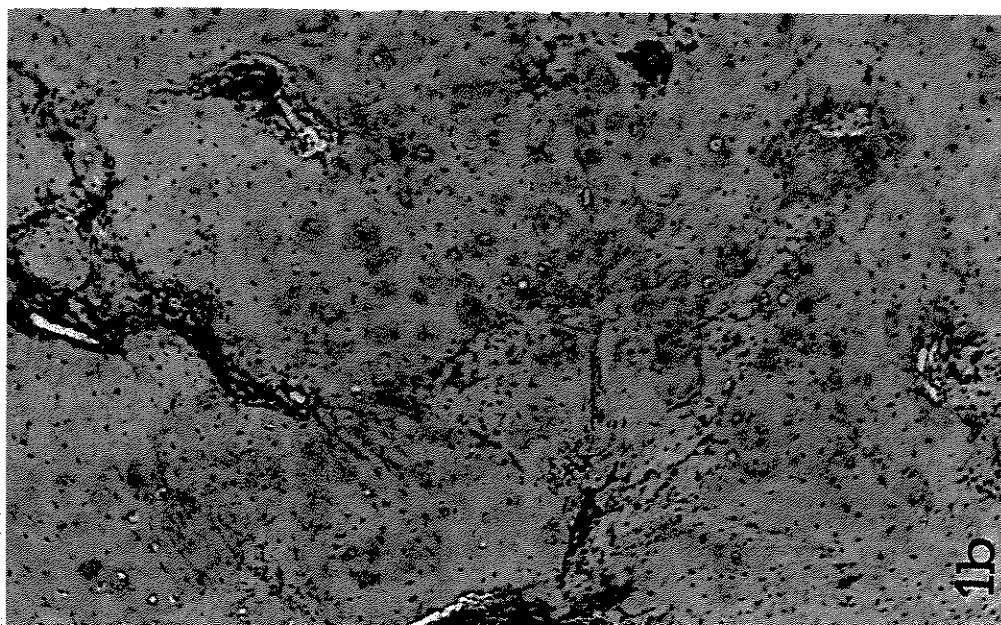


Fig. 1b- AP em glândula submandibular apresentando extensa área condróide (HE, 118X)

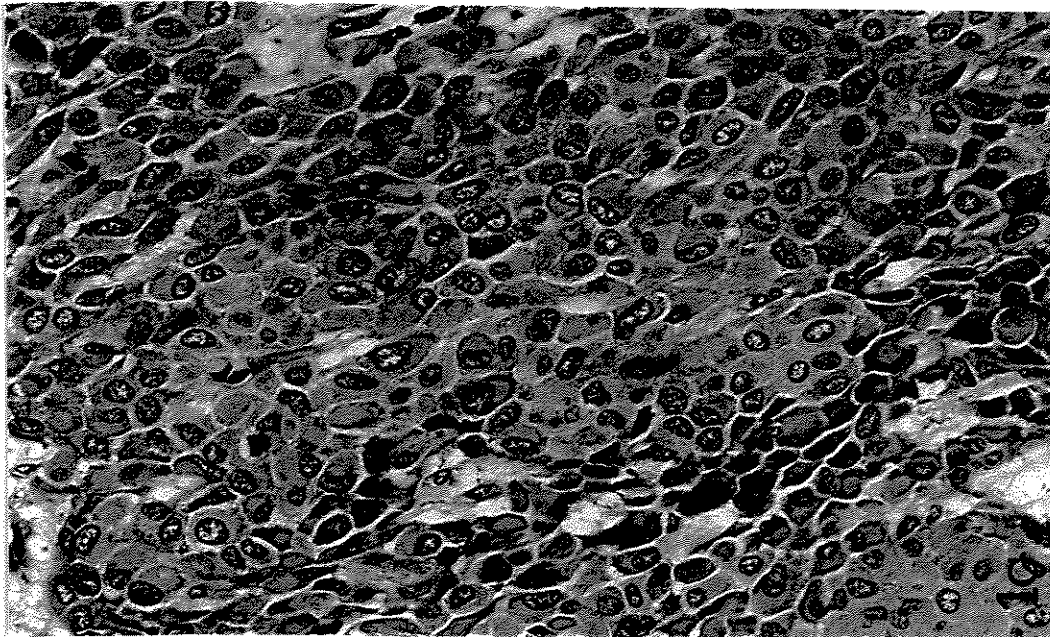


Fig. 1c- Células poligonais apresentando núcleo excêntrico e citoplasma amplo e eosinofílico, com um aspecto plasmocitóide, formando o mioepitelioma variante plasmocitóide. Notem um certo pleomorfismo nuclear (HE, 243X)

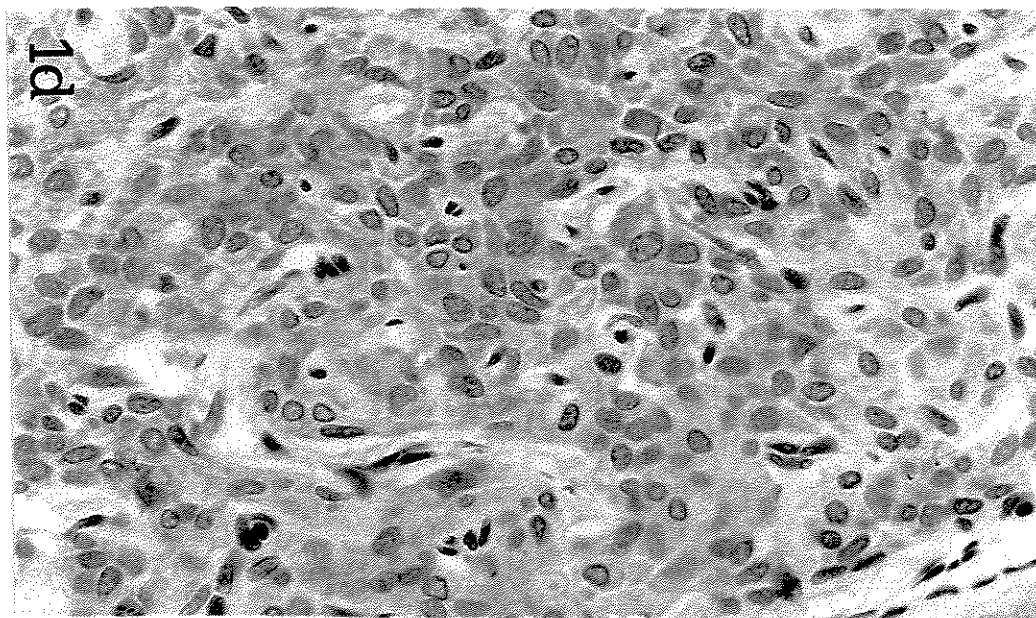


Fig. 1d- Grande quantidade de células tumorais positivas para bcl-2 em mioepitelioma plasmocitóide (HE, 243X)

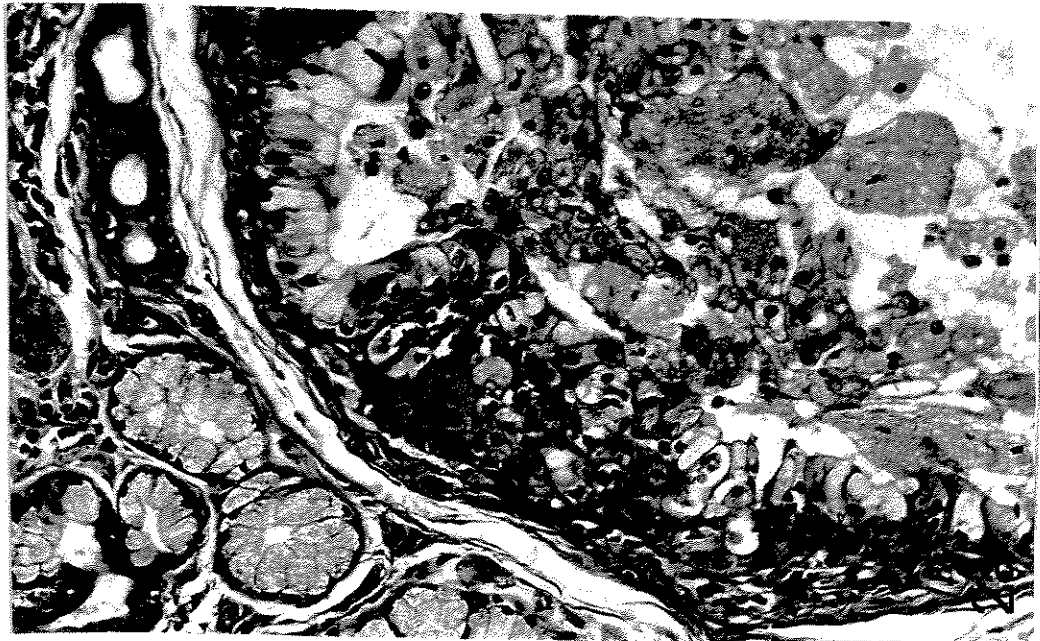


Fig. 2a- Carcinoma mucoepidermóide (CME) de baixo grau de malignidade em palato duro, apresentando células tumorais epidermóides e mucosas revestindo estrutura cística tumoral, adjacente à glândula salivar menor normal (HE, 243X).

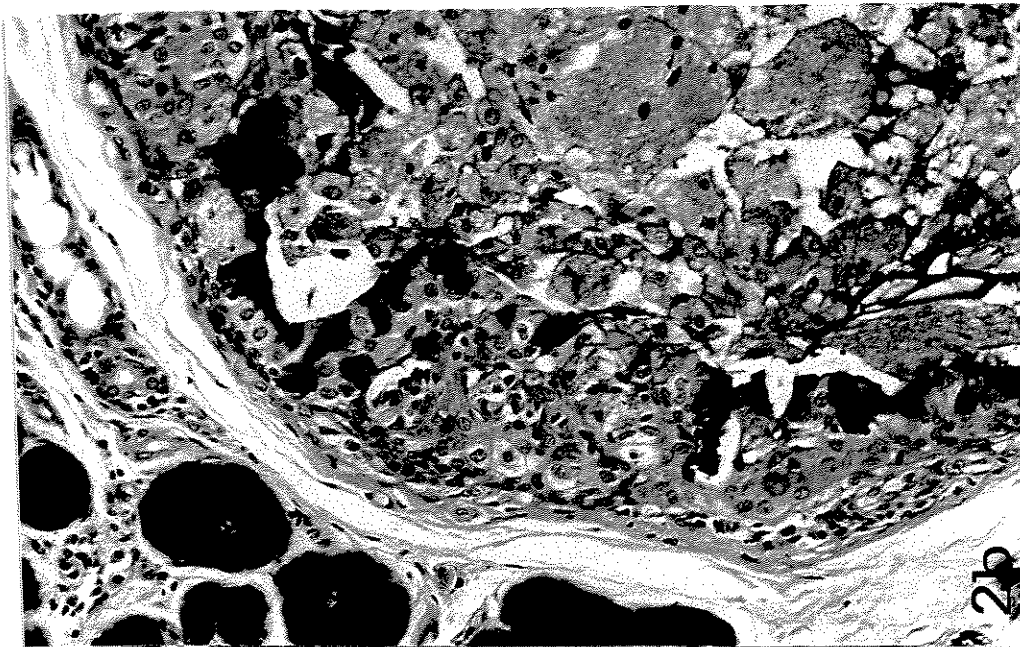


Fig. 2b- Mesmo campo da fig. 2a , evidenciando grande quantidade de células produtoras de muco PAS-positivas (PAS, 243X).

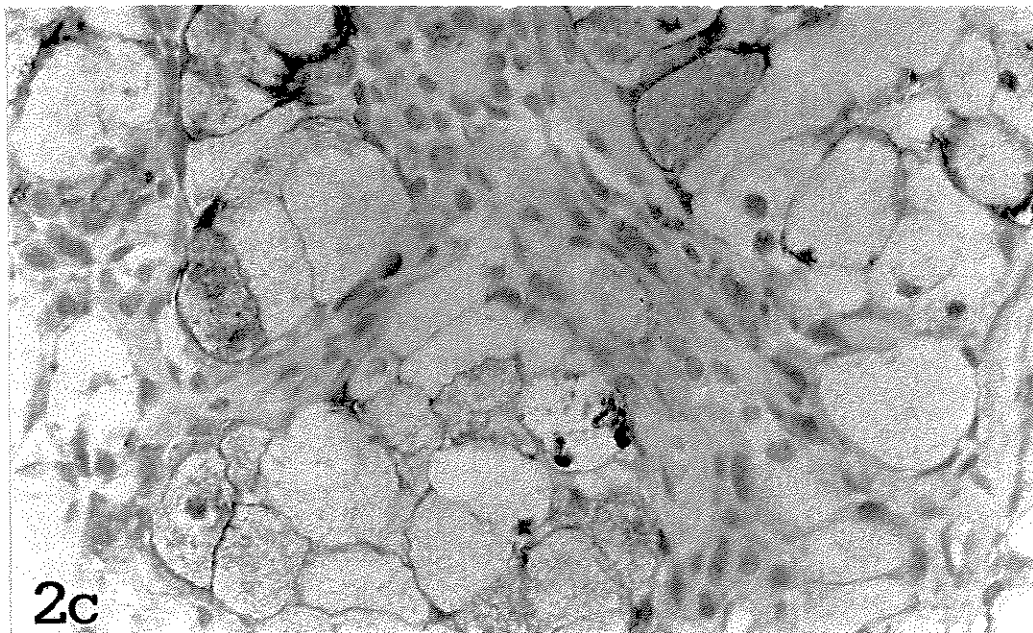


Fig. 2c- Reação imunohistoquímica anti-CEA, apresentando diversas células tumorais positivas para CEA (243X).

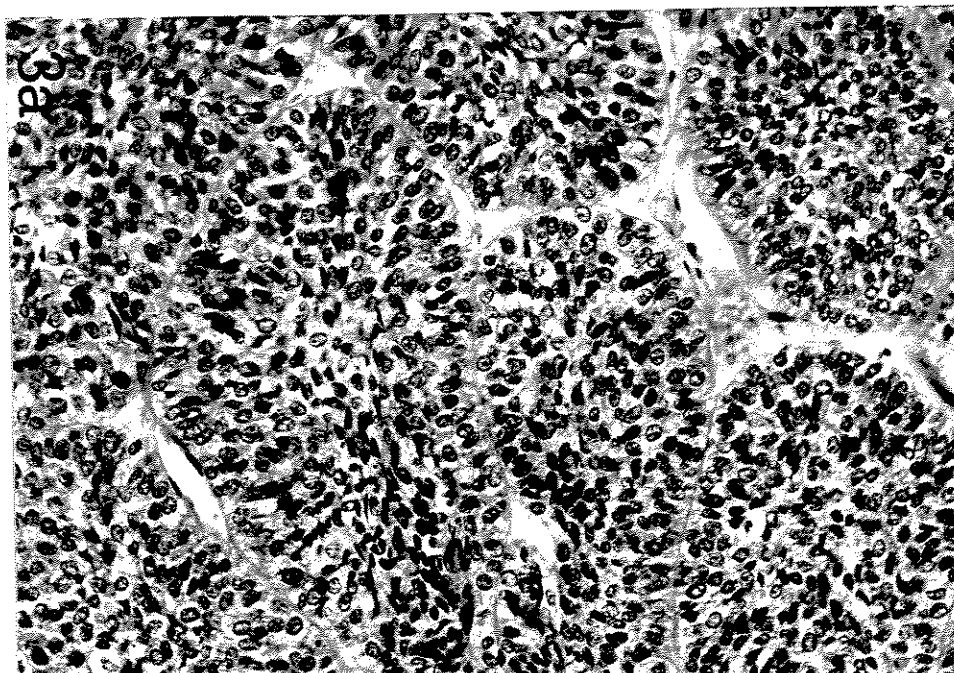


Fig. 3a- Adenocarcinoma de células basais apresentando arquitetura lobular, separados por finos septos de tecido conjuntivo, com células tumorais basalóides na periferia dos lóbulos (HE, 236X).

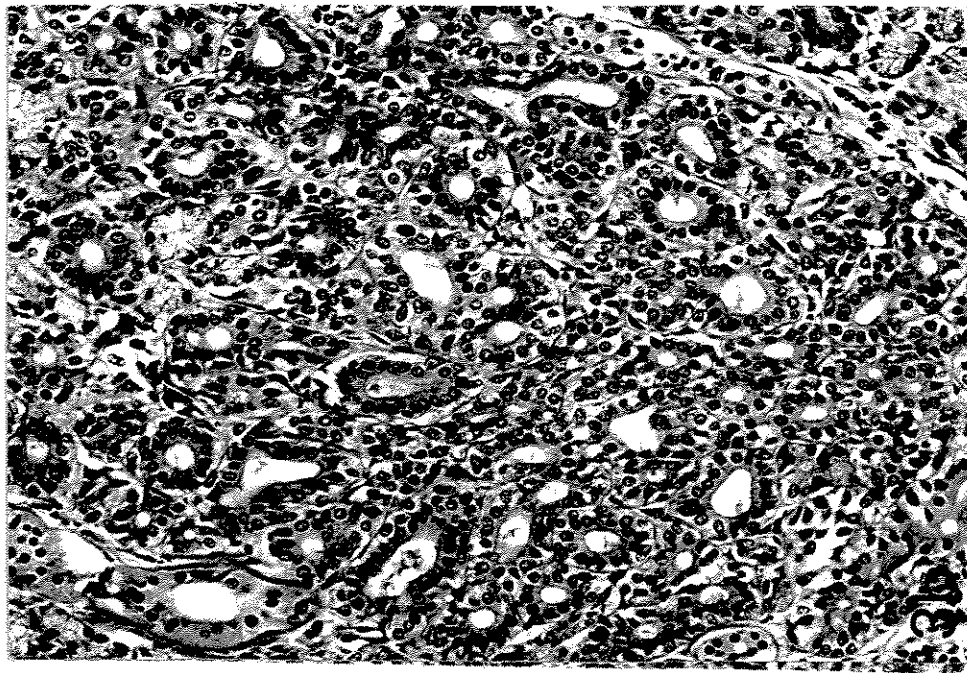


Fig. 3b- Mesmo tumor da fig. 3a, agora uma outra região tumoral, apresentando diversas estruturas túbulo-ductais (HE, 236X).

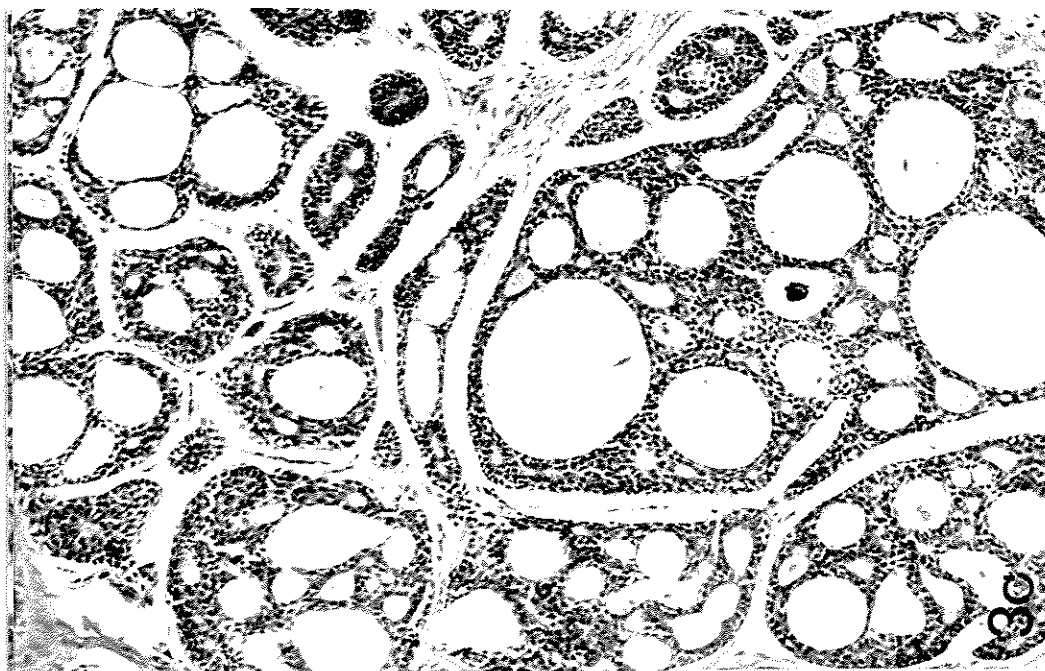


Fig. 3c- Carcinoma adenóide cístico (CAC) apresentando células pequenas, núcleo hipercromático e citoplasma escasso, formando padrão cribriforme (HE, 121X)

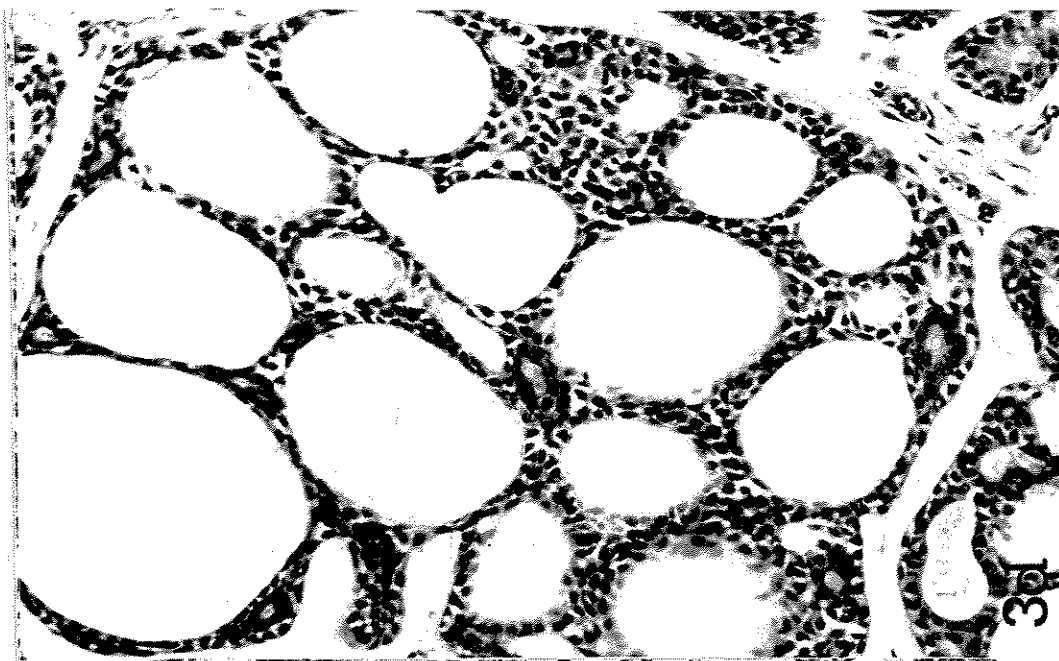


Fig. 3d- Visão em maior aumento de CAC apresentando padrão cribriforme (HE, 243X)

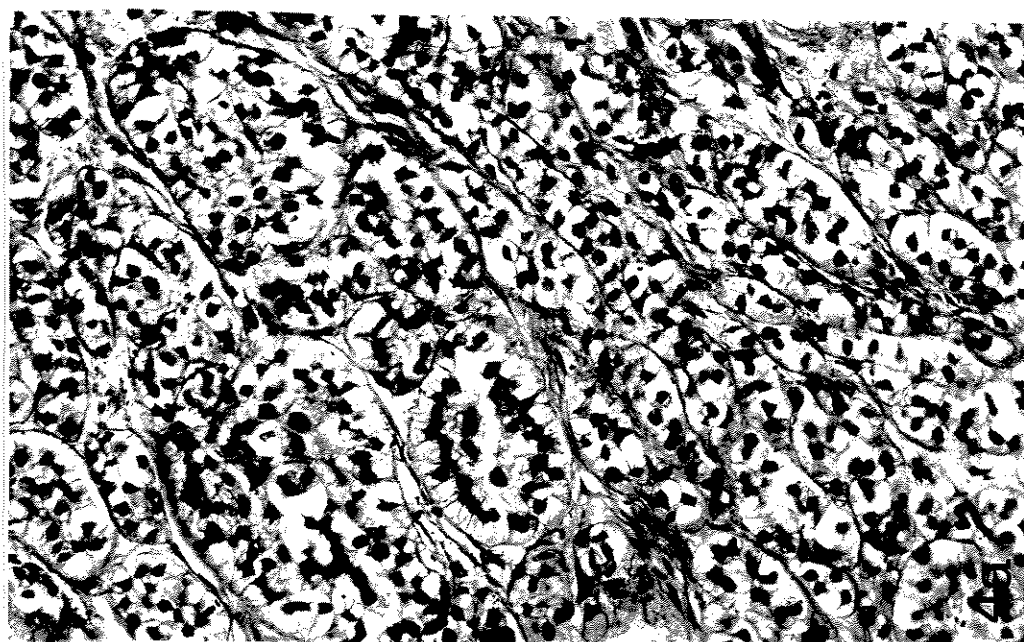


Fig. 4a- Carcinoma de células acinares (CCA) apresentando células tumorais arranjadas em lóbulos, separados por septos de tecido conjuntivo fibroso, apresentando citoplasma claro e núcleo excêntrico (HE, 236X).

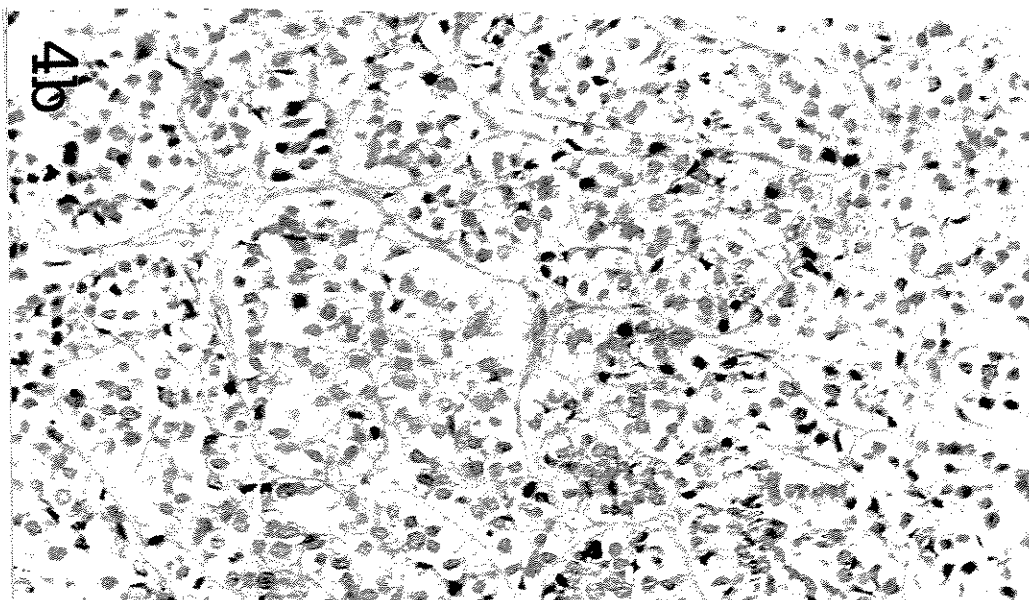


Fig. 4b- CCA com grande quantidade de células tumorais positivas para c-erbB-2 (236X).

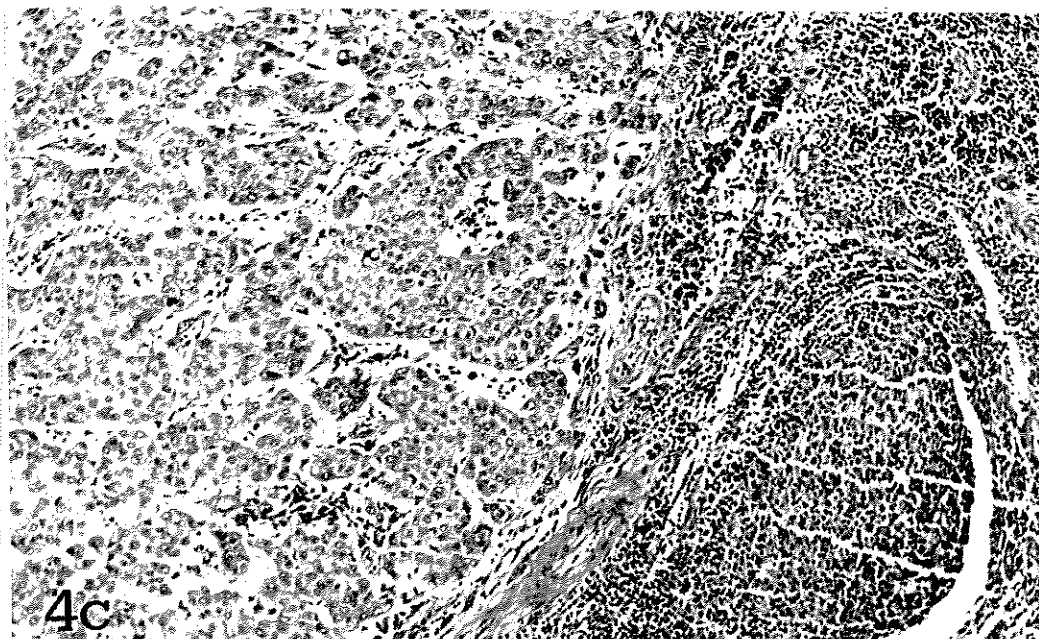


Fig. 4c- Metástase linfonodal de adenocarcinoma SOE. Observem um padrão sólido, formado por células tumorais com discreto pleomorfismo nuclear, núcleo normocromático, adjacentes a centros germinativos presentes no linfonodo (HE, 121X).

Em crianças e adolescentes, as glândulas parótidas são as mais freqüentemente acometidas, sendo 58 a 75% dos tumores parotídeos benignos^{1,3,13,14}. Em nossa série, praticamente, metade dos tumores ocorreram nas glândulas parótidas. Entretanto, de 27 tumores, 17 (63%) eram malignos. Alguns autores também observaram um maior número de tumores malignos nas glândulas parótidas^{10,12}. Segundo alguns autores, neoplasias malignas nesse grupo de pacientes são mais comuns nas glândulas salivares menores intra-bucais³. Na nossa amostra, de 14 tumores nas glândulas salivares menores, 8 eram malignos.

Como em adultos, na infância e adolescência, AP é a neoplasia epitelial de glândulas salivares mais comum. Apresenta em geral crescimento lento e assintomático, com predileção pelo sexo feminino^{1,3,10,15}, como nos nossos achados, onde entre todos os tumores, AP foi o tipo histológico mais comum, com um total de 26 casos (49%) e uma proporção fem:masc de 5,5:1. Um dado interessante foi a alta incidência de AP nas glândulas submandibulares, que foi o local mais comum desses tumores. De 26 casos de AP, 11 (42,3%) ocorreram nas glândulas submandibulares, constituindo a maior série já registrada de APs nas glândulas submandibulares de pacientes infantis. Entretanto, esses achados não são compatíveis com os encontrados pela maioria dos autores, visto que a grande parte dos adenomas pleomorfos são encontrados nas glândulas parótidas^{1,10,14-16}.

Microscopicamente, o AP nessa faixa etária é semelhante ao de pacientes adultos. Apresenta proporções variáveis de estruturas epiteliais e matriz extracelular, o último representando pelo menos 20% do tumor. Diferenciação escamosa também pode ser observada no componente epitelial. Padrão multinodular tem sido freqüentemente associado a tumores recorrentes, embora essa característica não esteja presente somente em tumores recidivantes^{3,9}. Uma possível complicação relacionada ao AP é sua taxa de

recorrência. Nesse grupo de pacientes, uma alta taxa de recorrência é observada, talvez pelo maior risco de rompimento da cápsula tumoral durante o ato cirúrgico, em virtude das dimensões reduzidas das estruturas anatômicas das crianças, ou possivelmente uma tendência a cirurgias mais conservadoras. Considera-se que 5,8 a 14,8% dos AP nessa faixa etária recidivam^{13,16,17}, e nós encontramos uma taxa de 11,5%.

Embora apresente um aspecto monomorfo, muitos autores consideram o mioepitelioma uma variante ou o fim do espectro do AP⁹. Partindo desse princípio, praticamente todos os tumores benignos de nossa série foram AP. Entretanto, há outros tumores benignos de glândulas salivares descritos na literatura acometendo crianças e adolescentes como adenoma de células basais, tumor de Warthin, cistoadenoma, sialoblastoma, oncocitoma e papiloma intraductal^{2,18,19}.

O CME é o tumor maligno de glândulas salivares mais comum em crianças e adolescentes. Representa em nossa série 39,6% de todos os tumores, taxa similar à relatada por CASTRO et al¹⁰, CALLENDER et al.¹², JAQUES et al¹³. Ao contrário do que ocorre nos AP, os CME apresentam pequena predileção pelo gênero masculino^{3,13,14}; ou a incidência é similar em ambos os gêneros^{1,6,20}, como ocorreu em nosso estudo. A maioria dos CME no grupo pediátrico são de baixo ou intermediário grau de malignidade^{7,17}. Considera-se que o prognóstico favorável dos CME em pacientes jovens está relacionado a predominância de tumores de baixo grau de malignidade³. Nossos resultados confirmam estas observações, visto que de 16 casos, 14 (87,5%) eram de baixo grau de malignidade e a maioria deles apresentou bom prognóstico. Embora apresentem bom prognóstico, considera-se que 7,3% dos CMEs de baixo grau apresentam recidiva e 2,4% metástase regional²¹. Dois de nossos pacientes (9%) apresentaram recorrência local e cervical, e

morreram após 3 e 15 anos do tratamento inicial. Ambos tumores foram classificados como baixo grau de malignidade, sendo um de glândula salivar menor do palato e o outro de parótida. Neste último caso, havia tumor residual microscópico após a cirurgia, reforçando a importância do tratamento inicial com completa remoção cirúrgica do tumor. Na literatura, há diferentes opiniões quanto à abordagem cirúrgica dos tumores malignos parotídeos, mas o princípio geral é que o tumor precisa ser completamente removido²⁰, podendo, se necessário, incluir ramos do nervo facial e outras estruturas adjacentes.

Alterações gênicas e variações na expressão protéica nas células tumorais têm sido demonstradas em alguns tumores de glândulas salivares, mas mais estudos para avaliar seu significado clínico são necessários. Em CME, a expressão imunohistoquímica da proteína p53 é encontrada em 40 a 67% dos casos, mas a positividade não tem mostrado correlação com recorrência local, doença metastática ou sobrevida dos pacientes^{22,23}. Nossos achados foram semelhantes, considerando que intermediário e alto grau de malignidade tiveram um caso cada. KIYOSHIMA et al.²³ observaram uma correlação positiva entre a expressão da proteína p53 e o grau histológico dos carcinomas mucoepidermóides, mas não correlacionando com um comportamento clínico desfavorável. Em tumores benignos, principalmente aqueles de origem mioepitelial como AP e mioepitelioma, p53 parece não estar envolvido na sua patogênese, nem ao risco de recorrência²⁴, como em nossos achados, onde todos os tumores foram negativos para p53.

A expressão aumentada do oncogene bcl-2 tem sido implicada no desenvolvimento de neoplasias malignas. Os carcinomas mucoepidermóides de baixo grau de malignidade tiveram maior expressão de bcl-2 em comparação com os classificados como grau intermediário e alto grau de malignidade, sugerindo que a proteína bcl-2 seja útil como

marcador prognóstico nesses tumores²⁵. A expressão imunohistoquímica de bcl-2 em adenocarcinoma de células basais é pequena, com a maioria dos casos sendo negativos ou com menos de 20% das células tumorais positivas. Ao contrário, no adenoma de células basais, mais de 50% das células tumorais são positivas²⁶. Isso suporta nosso diagnóstico de adenocarcinoma de células basais em uma criança de 11 anos, onde menos de 10% das células tumorais foram positivas. Considera-se que todos os casos de AP são positivos para bcl-2²⁷, resultado semelhante foi obtido por nós, onde de 23 casos, 20 apresentaram células positivas para bcl-2, com 8 apresentando forte positividade, sugerindo que bcl-2 seja um marcador de tumores mais bem diferenciados.

A expressão de PCNA e Ki-67, é maior nos CMEs de alto grau, em relação àqueles classificados como baixo grau de malignidade⁷. Em nossos casos, verificamos uma maior expressão de PCNA do que Ki-67, visto que PCNA não desaparece tão rapidamente após a saída da célula do ciclo celular, tendo uma tendência a marcar um maior número de células do que Ki-67. Considera-se que todos os APs apresentam baixa positividade ou são negativos para Ki-67²⁸, como em nossos casos, onde observamos que todos os tumores benignos foram negativos para Ki-67. Expressão aumentada do gene c-erbB-2 tem sido encontrada em uma série de adenocarcinomas, incluindo aqueles originários de glândulas salivares. Positividade imunohistoquímica está presente, em média, em 44% dos casos, incluindo tumores malignos e benignos²⁹. Encontramos uma taxa bem maior, onde 80% dos casos dos tumores malignos avaliados foram positivos para c-erbB-2, não havendo diferença entre casos positivos e negativos quanto à recorrência, tempo de queixa e sobrevida. Frequentemente há uma associação entre amplificação de c-erbB-2 e pobre prognóstico em alguns tumores malignos³⁰. Um caso de carcinoma de células acinares

(caso 17) foi o único que apresentou forte expressão de c-erbB-2, com o paciente falecendo após 3 anos do início do tratamento.

A expressão imunohistoquímica de CEA em tumores de glândulas salivares é variável, sendo mais comum e mais intenso nos tumores malignos³¹. Em CME, as concentrações séricas e salivares e a expressão imunohistoquímica de CEA se mostraram aumentadas, sugerindo que sua expressão é importante no desenvolvimento do tumor³². Nossos achados foram semelhantes, onde 87,5% (14 casos) dos carcinomas mucoepidermóides avaliados mostraram positividade para CEA.

Particularmente em nossa casuística, fica difícil tentar correlacionar os achados imunohistoquímicos com o grau histológico dos carcinomas mucoepidermóides, visto que apenas 2 casos não foram classificados como baixo grau de malignidade. Considerando todos os tumores malignos avaliados, aqueles casos que apresentaram recorrência e morreram da doença não mostraram expressão imunohistoquímica diferente daqueles tumores que tiveram boa evolução.

Concluindo, em crianças e adolescentes, a incidência de tumores benignos e malignos nas glândulas salivares é semelhante. Praticamente todos os benignos são AP, com maior frequência no gênero feminino. O CME representa 80,7% dos tumores malignos, e embora a maioria seja de baixo grau, podem ocorrer recidivas e mesmo morte dos pacientes. Não houve correlação entre a avaliação imunohistoquímica de p53, PCNA, Ki-67, c-erbB-2, CEA e bcl-2 com o prognóstico dos tumores malignos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krolls SO, Trodahl JN, Boyers RC. Salivary gland lesions in children. A survey of 430 cases. *Cancer* 1972; 30: 459-469.
2. Luna MA, Batsakis JG, El-Naggar AK. Salivary gland tumors in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100: 869-871.
3. Fonseca I, Martins AG, Soares J. Epithelial salivary gland tumors of children and adolescents in southern Portugal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991; 72: 696-701.
4. Lopes MA, Kowalski LP, Santos GC, Almeida OP. A clinicopathologic study of 196 intraoral minor salivary gland tumors. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 264-267.
5. Kessler A, Handler SD. Salivary gland neoplasms in children: a 10-year survey at The Children's Hospital of Philadelphia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. Jun 1994; 29:195-202.
6. Ogata H, Ebihara S, Mukai K. Salivary gland neoplasms children. *Jpn J Clin Oncol* 1994; 24: 88-93.
7. Hicks J, Flaitz C. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in children and adolescents: assessment of proliferation markers. *Oral Oncol* 2000; 36: 454-460.
8. 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.
9. Ellis GL, Auclair P. Tumors of the Salivary Glands. *Atlas of Tumor Pathology*, 3rd Series, Fascicle 17. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1996, pages 155-175.

10. Castro EB, Huvos AG, Strong EW, Foote FW. Tumors of the major salivary glands in children. *Cancer*. 1972; 29: 312-317.
11. Lack EE, Upton MP. Histopathologic review of salivary gland tumors in childhood. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988; 114: 898-906.
12. Callender DL, Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS, Goepfert H. Salivary gland neoplasms in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992; 118: 472-476
13. Jaques DA, Krolls SO, Chambers RG. Parotid tumors in children. *Am J Surg*. 1976; 132: 469-471.
14. Seifert G, Okabe H, Caselitz J. Epithelial salivary gland tumors in children and adolescents. Analysis of 80 cases (Salivary Gland Register 1965-1984). *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1986; 48: 137-149.
15. Malone B, Baker SR. Benign pleomorphic adenomas in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93(3 Pt 1): 210-214.
16. Chong GC, Beahrs OH, Chen MLC, Hayles AB. Management of parotid gland tumors in infants na children. *Mayo Clinic Proc*. 1975; 50: 279-283.
17. Orvidas LJ, Kasperbauer JL, Lewis JE, Olsen KD, Lesnick TG. Pediatric parotid masses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126: 177-184.
18. Das S, Sengupta SK, Sarkar SK. Oncocytoma of tongue in a child. *J Pediatr Surg* 1976; 11: 113-114.
19. Choi G, Choi CS, Choi JS, Choi JO. Intraductal papilloma of the parotid gland in a child. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 125: 280.

20. Rogers DA, Rao BN, Bowman L, Marina N, Fleming ID, Schropp KP, Lobe TE. Primary malignancy of the salivary gland in children. *J Pediatr Surg* 1994 ; 29: 44-47.
21. Auclair PL, Goode RK, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer*. 1992; 69: 2021-2030.
22. Karja V, Syrjanen KJ., Kurvinen AK, Syrjanen SM. Expression and mutation of p53 in salivary gland tumors. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 317-323.
23. Kiyoshima T, Shima K, Kobayashi I, Matsuo K, Okamura K, Komatsu S. Expression of p53 supressor gene in adenoid cystic carcinoma and mucoepidermoid carcinomas of the salivary glands. *Oral Oncol* 2001; 37: 315-322.
24. Rosa JC, Félix A, Fonseca I, Soares J. Immunoexpression of c-erbB-2 and p53 in benign and malignant salivary neoplasms with myoepithelial differentiation. *J Clin Pathol*. 1997; 50: 661-663.
25. Yin HF, Okada N, Takagi M. Apoptosis and apoptotic-related factors in mucoepidermoid carcinoma of the oral minor salivary glands. *Pathol Int* 2000; 50: 603-609.
26. Nagao T, Sugano I, Ishida Y, Hasegawa M, Matsuzaki O, Konno A et al. Basal cell adenocarcinoma of of the salivary glands: comparison with basal cell adenoma through assessment of cell proliferation, apoptosis, and expression of p53 and bcl-2. *Cancer*. 1998; 82(3): 439-447.
27. Soini Y, Tormanen U, Paakko P. Apoptosis is inversely related to bcl-2 but not to bax expression in salivary gland tumors. *Histopathology*. 1998 ; 32: 28-34.

28. Lazzaro B, Cleveland D. p53 and Ki-67 antigen expression in small oral biopsy specimens of salivary gland tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 613-617.
29. Kärja V, Syrjänen S, Kataja V, Syrjänen K. c-erbB-2 oncogen expression in salivary gland tumors. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1994; 56: 206-212.
30. Shrestha P, Huang JW, Tsuji T, Shinozaki F, Maeda K, Sasaki K, et al. Rare expression of the c-erbB-2 oncoprotein in salivary gland tumors: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med*. 1992; 21: 477-480.
31. Saito I, Teratani K, Inoue M, Saito A, Funatsu K, Moro I. Immunohistochemical characterization of functional markers in human minor salivary gland tumors. *J Oral Pathol*. 1984; 13: 525-534.
32. Angelov A, Klissarova A, Dikranian K. Radioimmunological and immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in pleomorphic adenoma and mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Gen Diagn Pathol*. 1996; 141: 229-34.

Tabela 1- Anticorpos utilizados nos tumores malignos de glândula salivar de crianças e adolescentes

Anticorpo	Clone	Marca	Diluição
P53	DO-7	Dako A/S, Denmark	1:200
PCNA	PC-10	Dako A/S, Denmark	1:16000
Ki-67	Ki-5S	Dako A/S, Denmark	1:200
c-erbB-2	-	Dako A/S, Denmark	1:200
CEA	II-7	Dako A/S, Denmark	1:500
Bcl-2	124	Dako A/S, Denmark	1:50

Tabela 2- Critério utilizado para determinar a positividade celular de tumores de glândula salivar em crianças e adolescentes

Anticorpo	Imunoexpressão			
	Negativa	Fraca	Moderada	Forte
	(-)	(+)	(++)	(+++)
p53	0	<5%	5-50%	>50%
PCNA	0	<10%	10-50%	>50%
Ki-67	0	<10%	10-50%	>50%
c-erbB-2	0	<10%	10-50%	>50%
CEA	0	<10%	10-50%	>50%
Bcl-2	0	<10%	10-50%	>50%

%- porcentagem de células tumorais positivas.

Tabela 3- Dados clínicos de 53 neoplasias de glândulas salivares na infância e adolescência

Variáveis	Categorias	Benignas (%)	Malignas (%)
Idade (anos)		11-18 (média-15,7)	6-18 (média-12,1)
Gênero	Masculino	5 (18,5)	13 (50)
	Feminino	22 (81,5)	13 (50)
Localização	Parótida	10 (37)	17 (65,4)
	Submandibular	11 (40,8)	-
	Menores	6 (22,2)	8 (30,7)
	Palato	3 (11,1)	7 (87,5)
	Língua	1 (3,7)	-
	Lábio superior	2 (7,4)	-
	Retromolar	-	1 (12,5)
	Sublingual	-	1 (3,9)

Tabela 4- Características clínicas de 5 tumores malignos de glândula salivar em crianças e adolescentes.

Tumor	Idade (anos)	Gênero	Tempo de evolução (meses)	Metástase linfonodal	Recorrência (meses)	Seguimento (meses)
CCA	14	F	12	-	Sim(18)	36/MPD
CCA	16	F	36	-	-	48/VSD
CAC	10	M	10	-	-	144/VSD
Adenocarcinoma SOE	9	M	4 dias	Sim	-	232/VSD
Adenocarcinoma de cél. Basais	11	F	36	-	-	115/VSD

CCA- Carcinoma de células acinares; CAC- carcinoma adenóide cístico
MPD-morto pela doença; VSD- vivo sem doença

Tabela 5- Dados clínicos de CME e AP de glândulas salivares em pacientes jovens

	CME	AP
Idade (anos)		
Variação	6-18	11-18
Média	12,7	15,7
Gênero		
Masculino	11	4
Feminino	10	22
Tempo de evolução (meses)		
Variação	2-96	20 dias-96 meses
Média	14	16,8
Metástase		
Regional	2	-
Distância	-	-
Recorrência		
Local	-	3
Local e regional	2	-
Distância	-	-
Seguimento		
VSD	15	19
MPD	2	-
MPOC	1	1
Perdidos	3	6

VSD- vivo sem doença; MPD- morto pela doença;

MPOC- morto por outras causas

Tabela 6- Tipo histológico, expressão imunohistoquímica, localização e seguimento de 20 tumores malignos de glândula salivar em crianças e adolescentes

Caso	Tumor	Imunoexpressão						Localização	Seguimento
		p53	PCNA	Ki-67	c-erbB-2	CEA	Bcl-2		
1	CME	+	-	-	+	++	+	Parótida	VSD
2	CME	-	+	-	-	-	+	Parótida	VSD
3	CME	+	++	NA	-	++	NA	Palato	MPD
4	CME	+	+	-	+	+	+	Parótida	VSD
5	CME	+	+	-	+	-	+	Parótida	VSD
6	CME	++	++	NA	++	++	NA	Palato	VSD
7	CME	-	-	-	+	+	-	Parótida	VSD
8	CME	+	++	-	+	+	+	Sublingual	MPOC
9	CME	-	+	+	+	+	+	Palato	VSD
10	CME	-	+	-	+	+	-	Parótida	VSD
11	CME	-	+	NA	-	+	NA	Palato	VSD
12	CME	-	+	-	+	+	+	Parótida	MPD
13	CME	+	++	+	+	+	+	Palato	VSD
14	CME	-	++	+	++	+	+	Parótida	VSD
15	CME	-	+	+	++	+	-	Parótida	VSD
16	CME	-	+	-	+	+	+	Palato	VSD
17	CCA	-	+++	-	+++	-	-	Parótida	MPD
18	Adenoca SOE	-	++	-	++	-	-	Retromolar	VSD
19	Adenoca. cél. basais	-	++	-	-	-	+	Parótida	VSD
20	CAC	-	+++	-	+	-	++	Parótida	VSD

Todos os casos de CME eram de baixo grau de malignidade, com exceção dos casos 4 (grau intermediário) e 11 (alto grau)

Cinco casos de CME e 1 caso de CCA não foram avaliados

CCA- carcinoma de células acinares; Adenoca SOE- adenocarcinoma sem outra especificação; Adenoca. cél. basais- adenocarcinoma de células basais; CAC- carcinoma adenóide cístico; MPD- morto pela doença; VSD- vivo sem doença; MPOC- morto por outras causas. NA- Não avaliado

CAPÍTULO 2

JUVENILE INTRAORAL PLEOMORPHIC ADENOMA. REPORT OF FIVE CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE.

Jacks **JORGE**^a, Fábio Ramôa **PIRES**^a, Fábio de Abreu **ALVES**^a, Danyel Elias da Cruz **PEREZ**^a, Luiz Paulo **KOWALSKI**^{b *}, Márcio Ajudarte **LOPES**^a, Oslei Paes de **ALMEIDA**^a.

a Department of Oral Pathology and Semiology - School of Dentistry of Piracicaba - University of Campinas – Av. Limeira, 901 – Cx. Postal 52 – CEP: 13414-018 – Piracicaba/SP - Brazil.

b Department of Head and Neck Surgery and Otorhinolaryngology, AC Camargo Hospital - Rua Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade - CEP: 01509-010 - São Paulo/SP - Brazil.

KEYWORDS: Salivary glands; Salivary gland tumors; Pleomorphic adenoma; Children; Adolescence.

RUNNING TITLE: Juvenile intra-oral pleomorphic adenoma.

ABSTRACT

The aim of this study is to report on five cases of intra-oral pleomorphic adenoma (PA) in patients under 18 years of age and to review the literature. Intra-oral salivary gland tumors were reviewed in two Brazilian institutions and five cases of PA in patients under 18 years of age were found. Clinical data were obtained from the medical records and paraffin-embedded tissues were sectioned for PCNA and p53 immunohistochemical analysis. Four patients were females and 1 male; 2 cases affected the palate, 2 the upper lip and 1 the tongue. All 5 patients were treated surgically and after long follow-up periods no recurrences were observed. Tumor cells were weakly positive for PCNA and negative for p53. PA should be considered in the differential diagnosis of submucosal nodules in young patients. In youngsters PA seems to have similar biological characteristics as in adults, with low recurrence rates after surgical resection.

KEYWORDS: Salivary glands; Salivary gland tumors; Pleomorphic adenoma; Children; Adolescence.

INTRODUCTION

Pleomorphic adenoma (PA) is the most common salivary gland tumor, accounting for about 40% to 70% of all major and minor salivary gland tumors^{14,16}. On clinical examination, PA is usually a painless mass with slow growing rate. Histologically, it is characterized by a great variety of tissues presenting epithelial cells arranged in cord-like and duct-like cell patterns, along with areas of epidermoid metaplasia. The intercellular matrix shows fibrous, hyaline, myxoid, cartilaginous and osseous areas. Myoepithelial cells are responsible for such pleomorphic extracellular matrix production^{5,9}.

About 5 to 10% of minor salivary gland PA affects patients aged 20 years and under, the majority occurring in the second decade^{1,8,15}. This present report describes five cases of intra-oral PA affecting young patients as well as the immunostaining for PCNA and p53.

MATERIAL AND METHODS

The files from the Department of Oral Pathology, School of Dentistry of Piracicaba/UNICAMP and Department of Head and Neck Surgery and Otorhinolaryngology, AC Camargo Hospital were reviewed and patients aged 18 years-old or younger with intra-oral pleomorphic adenoma were selected for this study. Clinical data such as age, gender, complaint, site, size, treatment and follow-up were recorded.

Histopathological slides were reviewed and paraffin-embedded tissues were sectioned for immunohistochemical analysis with PCNA (PC-10, Dako-patts[®], Denmark, dilution 1:4000) and p53 (DO-7 Clone, Dako A/S[®], Denmark, dilution 1:200) primary antibodies by immunoperoxidase technique.

RESULTS

Five cases of intra-oral PA in patients 18 years old or younger were found. Four cases were in females and one in male. Two patients were 18 years old, one was 17, one was 15 and the youngest was 11 years old. Complaint time ranged from 2 to 96 months (average, 36.4 months). Two cases affected the upper lip and soft palate, hard palate and tongue were involved in one case each. (Table 1).

All five lesions were asymptomatic, slow-growing firm submucosal nodules with diameter ranging from 1.0 to 3.0 cm (Fig. 1). The two cases involving the palate did not show radiographic evidence of bone involvement. Clinical diagnosis was salivary gland tumor, possibly pleomorphic adenoma, in four cases, while case 4 was interpreted as a benign mesenchymal neoplasm, possibly neuroma or neurofibroma. All cases were treated surgically.

Histopathological analysis of the surgical specimens revealed cellular areas with epithelial cells arranged in cord and duct-like structures filled with eosinophilic material in all cases. Areas containing rounded cells with clear cytoplasm were found in one case. Hyaline and fibrous matrix was found in all cases, and mucoid and condroid matrix was also present in three (Fig. 2). Four cases showed well-defined capsules, while the tongue lesion was not encapsulated. Immunostaining was weakly positive for PCNA and negative for p53 in all cases. The follow-ups ranged from 5 to 39 years (average, 22.2 years) and no recurrences were observed.

DISCUSSION

Pleomorphic adenomas are more prevalent in the 4th to 6th decades of life, however cases in the first two decades have been reported^{9,10}. Krolls *et al*¹¹ reviewed 430 cases of salivary gland lesions in children and found 55 cases of pleomorphic adenomas, 11 of them affecting minor salivary glands. Nevertheless site, age or gender were not described. Byars *et al*⁴ reported two cases, without specifying age or gender of involved patients. Yamamoto *et al*²⁰ reviewed the Japanese literature and found 10 cases of PA of minor salivary gland in patients under 18 years of age, 8 in the palate and 2 in the lower lip. We found in the English literature 16 well-documented cases of PA involving the minor salivary glands in juvenile patients (Table 2).

In youngsters as in adults intra-oral PA affects mainly the palate, corresponding to 19 out of 26 cases (73%) of the literature reviewed. Three cases of PA have been described in the buccal mucosa^{6,12,20}, two in the tongue^{2,18}, and two in the lower lip²⁰. Two of our cases seem to be the first PAs described in the upper lip in juvenile patients. Most of the reported cases were in females (88.5%) with a 7.5:1.0 female:male ratio, higher when compared to adults (1.5:1)^{5,14,16}. Despite this evident prevalence in youngsters, only 26 cases were reported, therefore a larger sample is necessary for more reliable conclusions. Cases have been reported as early as 3 months up to 18 years with a mean of 11.8 years^{7,9,12,17} and, according to table 2, 50% were in patients below 10 years of age.

The most reported symptom of PA was a submucosal lump, although few cases showed ulceration, pain and bleeding^{8,10}. The size of the lesions ranged from 0.8 to 5.0 cm (average, 2.6 cm)^{5,15,20}. As the lesions usually were asymptomatic, there was a large interval between the first symptoms and diagnosis, ranging from 2 days to 15 years (average, 25 months)^{3,5,20}.

Incisional biopsy and fine-needle aspiration biopsy were performed in some cases, however, surgical excision was commonly the first procedure^{3,8,12,15}. Computed tomography and magnetic resonance are useful to determine the size of the lesions and to verify bone involvement^{1,2,8,17}. Differential diagnosis of the palatal lesions include other minor salivary gland tumors, particularly mucoepidermoid carcinoma, as well as other benign and malignant mesenchymal lesions such as neurofibroma and rhabdomyosarcoma. For lesions affecting the buccal mucosa, lip and tongue, lipoma, neurofibroma and other benign mesenchymal tumors should be considered as possible diagnosis^{2,5,8,20}. Surgical excision is the treatment of choice and it was performed in all reported cases. However, in cases where histopathological examination revealed positive surgical margins, additional surgery was indicated¹³.

PCNA, an auxiliary protein of DNA polymerase, has been used as a cell proliferation marker in paraffin-embedded specimens¹⁹. The slow-growing pattern seen in our cases is probably related to discrete tumor cell proliferation showed by the faint PCNA immunoexpression. Our cases showed no p53 protein expression, which could also be related to the lower cell proliferation rates suggested by PCNA expression¹⁹. The absence of recurrences after long follow-up periods suggests that these tumors with negative or weak staining for PCNA and p53 should have good prognosis. This seems to be the rule for PA in general.

The follow-up of patients with salivary gland tumors should be long due to the possibility of late recurrences^{4,10}. Our cases were followed for at least 5 years.

Although uncommon, pleomorphic adenoma should be considered in the differential diagnosis of young patients with swellings in the oral cavity, particularly in the palate, lips, tongue and buccal mucosa. The biological behavior in young patients seems to be similar to that in adults, with very low recurrence rate after complete surgical resection.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by FAPESP - Brazil.

REFERENCES

1. Austin JR, Crockett DM. Pleomorphic adenoma of the palate in a child. *Head Neck* 1992; 14: 58-61.
2. Bayles SW, Todd NW, Muller S, Rabkin D. Pleomorphic adenoma of the pediatric tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 934-6.
3. Buehrle R, Friedberg J. Mixed salivary gland tumor of the palate in a child. *Arch Otolaryngol* 1972; 96: 163-4.
4. Byars LT, Ackerman LV, Peacock E. Tumors of salivary gland origin in children: a clinicopathologic appraisal of 24 cases. *Ann Surg* 1957; 146: 40-51.
5. Chen YK, Lin LM, Lin CC, Yan YH. Palatal pleomorphic adenoma in a child with osteoid formation: report of a case. *ASDC J Dent Child* 1998; 65: 209-11.
6. Cohen MA. Pleomorphic adenoma of the cheek. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15: 777-9.
7. Crawford WH, Guernsey LH. Pleomorphic adenoma of the palate: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1967; 23: 116-26.
8. De Courten A, Lombardi T, Samson J. Pleomorphic adenoma of the palate in a child: 9-year follow-up. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25: 293-5.
9. Fonseca I, Martins AG, Soares J. Epithelial salivary gland tumors of children and adolescents in southern Portugal: a clinicopathologic study of 24 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 696-701.
10. Galich R. Salivary gland neoplasms in childhood. *Arch Otolaryngol* 1969; 89: 100-4.
11. Krolls SO, Trodahl JN, Boyers RC. Salivary gland lesions in children: a survey of 430 cases. *Cancer* 1972; 30: 459-69.

12. Kronenberg J, Horowitz A, Creter D. Pleomorphic adenoma arising in accessory salivary tissue with constriction of Stensen's duct. *J Laryngol Otol* 1988; 102: 382-3.
13. Lack EE, Upton MP. Histopathologic review of salivary gland tumors in childhood. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 898-906.
14. Lopes MA, Kowalski LP, Da Cunha Santos G, Paes de Almeida O. A clinicopathologic study of 196 intraoral minor salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 264-7.
15. Lopez-Cedrún JL, Gonzalez-Landa G, Birichinaga B. Pleomorphic adenoma of the palate in children: report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25: 206-7.
16. Loyola AM, De Araujo VC, De Souza SOM, De Araújo NS. Minor salivary gland tumors: a retrospective study of 164 cases in a Brazilian population. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31: 197-201.
17. Noghreyan A, Gatot A, Maor E, Fliss DM. Palatal pleomorphic adenoma in a child. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 343-5.
18. Rogers TR, Johnson JV, Newland JR. Pleomorphic adenoma of the anterior tongue in a 12-year-old girl. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 89-90.
19. Tsuji T, Mimura Y, Wen S, Li X, Kanekawa A, Sasaki K, Shinozaki F. The significance of PCNA and p53 protein in some oral tumors. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 24: 221-5.
20. Yamamoto H, Fukumoto M, Yamaguchi F, Sakata K, Oikawa T. Pleomorphic adenoma of the buccal gland in a child. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15: 474-7.

LEGENDS TO FIGURES

Figure 1. Case 1. Asymptomatic nodule in the left side of the palate of a 11-year-old boy.

Figure 2. Case 3. Pleomorphic adenoma with typical cellular and ductal areas, surrounded by hyaline and mixoid matrix (HE, 190 x).

TABLES

Table 1. Clinical aspects of 5 cases of intra-oral pleomorphic adenoma in patients 18 years old or younger.

Case	Age	Gender	Complaint time (months)	Site	Size (cm)	Treatment	Follow-up (years)
1	11	M	24	Soft palate	3.0	Surgical excision	9
2	15	F	2	Upper lip	1.0	Surgical excision	5
3	17	F	48	Hard palate	3.0	Surgical excision	23
4	18	F	12	Upper lip	1.0	Surgical excision	39
5	18	F	96	Tongue	1.0	Surgical excision	25

TABLES

Table 2. Summary of reported cases of minor salivary gland pleomorphic adenoma in juvenile patients in the English literature (n=16), Japanese literature (n=10) and our cases (n=5) ^{a,b}.

Age range	Gender	Site					Total
(years)		Palate	Tongue	Buccal	Lower lip	Upper lip	
mucosa							
0 – 10	M	1 ^[13]	-	-	-	-	1
	F	9 ^[1,7,8,9,17,20]	1 ^[2]	1 ^[20]	1 ^[20]	-	12
11 – 18	M	3 ^[15,20,case1]	-	-	-	-	3
	F	8 ^[3,5,9,10,20,case3]	2 ^[18,case5]	2 ^[6,12]	1 ^[20]	2 ^[cases2/4]	15
	M	4	-	-	-	-	4
Total	F	17	3	3	2	2	27
	M+ F	21	3	3	2	2	31

^a The reports of Byars *et al*⁴ and Krolls *et al*¹¹ were not included because site, age and gender were not described.

^b Cases of the Japanese literature were reviewed by Yamamoto *et al*²⁰.

CORRESPONDING AUTHOR

Luiz Paulo Kowalski, MD, PhD

Department of Head and Neck Surgery and Otorhinolaryngology – AC Camargo Hospital

Rua Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade - São Paulo/SP - CEP: 01509-010 - Brazil.

Phone: +55-11-3272 5125 - Fax: +55-11-3277 6789

E-mail: lp_kowalski@uol.com.br



Official publication of the
International Association of
Oral and Maxillofacial
Surgeons

International Journal of
**Oral &
Maxillofacial
Surgery**

Lucy Garnier
Administrative Editor
Elsevier Science
The Boulevard
Langford Lane
Kidlington
Oxford OX5 1GB Tel: 01865 843270/Fax: 01865 843992

2 January 2002

Dr Luiz Paulo Kowalski
Department of Head and Neck Surgery and Otorhinolaryngology
AC Camargo Hospital
Rua Prof. Antonio Prudente
211 Liberdade, Sao Paulo, SP - CEP 01509-010
Brazil

Dear Dr Kowalski

Re: Manuscript Reference Number **IJOMS01/112(F)** "Juvenile Intra-Oral Pleomorphic Adenoma. Report of Five Cases and Review of the Literature"

By: **J Jorge, F R Pires, F de A Alves, D E da Cruz Perez, L P Kowalski, M A Lopes, O P de Almeida**

Your revised manuscript has been accepted for publication and will be forwarded to the Publisher. Subject to the rapid receipt of your corrected proofs, within six weeks of receipt of your accepted manuscript at the production office, your manuscript will be hosted on IDEALFirst while awaiting publication in an issue of IJOMS. On publication on IDEALFirst your article will be fully citable via the assigned DOI (digital object identifier) number.

To receive notification of new IJOMS articles published on IDEALFirst, you can register for the IDEALAlert service at the following URL:

<http://www.idealibrary.com/news/ideal-alert.jsp>

To view the listing of your article and its abstract in IDEALFirst, once it is hosted, follow the IDEALFirst link from the IJOMS table of contents in IDEAL:

<http://www.idealibrary.com/links/toc/ijom/>

If you are a full member of IAOMS, you can register for access to the full text of IJOMS articles in IDEAL and IDEALFirst by following the link to the IAOMS membership registration page from the IJOMS web-page at: www.ijoms.com

For general information and links to the IDEAL technical support team, please go to the following URL: www.idealibrary.com

With my sincere thanks for having chosen the International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery for publishing your paper.

With kindest regards,

Yours sincerely

Professor Piet E. Haers
Editor-in-Chief

INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY

Harcourt Editorial Services Office • Block A2 • The Westbrook Centre • Milton Road • Cambridge CB4 1YG • UK.
Tel: +44 (0) 1223 446 000 • Fax: +44 (0) 1223 329 936
Email: ijoms@harcourt.com

CONCLUSÕES

A análise da casuística permite concluir que:

- 1) praticamente metade dos tumores de glândulas salivares que acometem pacientes antes dos 18 anos de idade foram malignos;
- 2) apresentam uma predileção pelo gênero feminino, principalmente os tumores benignos;
- 3) a média de idade dos pacientes com tumores malignos foi menor que a média apresentada pelos pacientes com tumores benignos;
- 4) a maioria dos tumores parotídeos eram malignos, todos os tumores submandibulares eram benignos e houve uma incidência semelhante entre tumores malignos e benignos que acometeram as glândulas salivares menores;
- 5) o comportamento biológico do adenoma pleomorfo em crianças e adolescentes aparentemente é similar ao que ocorre em pacientes adultos;
- 6) a maioria dos carcinomas mucoepidermóides eram de baixo grau de malignidade e em geral, os tumores apresentam um bom prognóstico;
- 7) a análise imunohistoquímica com os anticorpos p53, PCNA, Ki-67, CEA, c-erbB-2, bcl-2 não revelou diferenças entre os tumores estudados e aparentemente não são úteis como marcadores prognósticos nesse grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. Alfaro M, Carrozza M. Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen (CEA) in salivary gland tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990; 69: 479-482.
2. Angelov A, Klissarova A, Dikranian K. Radioimmunological and immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in pleomorphic adenoma and mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Gen Diagn Pathol*. 1996; 141: 229-234.
3. Araújo VC, Souza SOM, Souza LB, Araújo NS. Estudo histopatológico e imunohistoquímico do mioepitelioma de glândula salivar. *Rev Odont USP*. 1990; 4: 62-66.
4. Auclair PL, Goode RK, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer*. 1992; 69: 2021-2030.
5. Baker SR, Malone B. Salivary gland malignancies in children. *Cancer*. 1985; 55: 1730-1736.
6. Batsakis JG, Frankenthaler R. Embryoma (sialoblastoma) of salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992; 101: 958-960.
7. Batsakis JG, Mackay B, Ryka AF, Seifert RW. Perinatal salivary gland tumors (Embryomas). *J Laryngol Otol*. 1988; 102: 1007-1011.
8. Bentz BG, Hughes CA, Lüdermann JP, Maddalozzo J. Masses of the salivary gland region in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126: 1435-1439.
9. Bianchi A, Cudmore RE. Salivary gland tumors in children. *J Pediatr Surg* 1978; 13: 519-521.
- 10 Budnick SD. Minor-salivary-gland tumors in children. *ASDC J Dent Child*. 1982; 49: 44-47.

- 11 Byars LT, Ackerman LV, Peacock E. Tumors of salivary gland origin in children: a clinicopathologic appraisal of 24 cases. *Ann Surg* 1957; 146: 40-51.
12. Callender DL, Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS, Goepfert H. Salivary gland neoplasms in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*1992; 118: 472-476
13. Castro EB, Huvos AG, Strong EW, Foote FW. Tumors of the major salivary glands in children. *Cancer.* 1972; 29: 312-317.
14. Catania VC, Bozzeti F, Santangelo A, Salvadori B. Parotid gland tumors in infants and children. *Tumori.* 1977; 63: 195-198.
15. Chidzonga MM, Lopez Perez VM, Portilha Alvarez AL. Pleomorphic adenoma of the salivary glands. Clinicopathologic study of 206 cases in Zimbabwe. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 79: 747-749.
16. Cho KJ, Lee SS, Lee YK. Proliferation cell nuclear antigen and c-erbB-2 oncoprotein expression in adenoid. cystic carcinomas of the salivary glands. *Head Neck* 1999; 21: 414-419.
17. Choi G, Choi CS, Choi JS, Choi JO. Intraductal papilloma of the parotid gland in a child. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 125: 280.
18. Chong GC, Beahrs OH, Chen MLC, Hayles AB. Management of parotid gland tumors in infants na children. *Mayo Clinic Proc.* 1975; 50: 279-283.
19. Collina G, Eusebi V, Carasoli PT. Pleomorphic adenoma with lymph-node metastases. Report of two cases. *Path Res Pract.* 1989; 184: 188-193.
20. Das S, Sengupta SK, Sarkar SK. Oncocytoma of tongue in a child. *J Pediatr Surg* 1976; 11: 113-114.
21. Depowski PL, Setzen G, Chui A, Koltai PJ, Dollar J, Ross JS. Familial ocurrence of acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Arch Pathol Lab Med.* 1999; 123: 118-120.

22. Ellis GL, Auclair P. Tumors of the Salivary Glands. Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 17. *Armed Forces Institute of Pathology*, Washington, 1996, pages 155-175.
23. Ellis GL, Wiscovitch JG. Basal cell adenocarcinomas of the major salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990; 69: 461-469.
24. Evans MG, Rubin SZ. Pleomorphic adenoma arising in a salivary rest in childhood. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1314-1315.
25. Flaitz CM. Mucoepidermoid carcinoma of the palate in a child. *Pediatr Dent*. 2000; 22: 292-293.
26. Fonseca I, Félix A, Soares J. Cell proliferation in salivary gland adenocarcinomas with myoepithelial participation. A study of 78 cases. *Virchows Arch*. 1997; 430: 227-232.
27. Fonseca I, Martins AG, Soares J. Epithelial salivary gland tumors of children and adolescents in southern Portugal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991; 72: 696-701.
28. Franquemont DW, Mills SE. Plasmacytoid monomorphic adenoma of salivary glands. Absence of myogenous differentiation and comparison to spindle cell myoepithelioma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 146-153.
29. Gnepp DR, Russel LC, Brannon RB. Small cell carcinoma of the major salivary glands. *Cancer* 1986 Aug 1; 58: 705-714.
30. Healey WV, Perzin KH, Smith L. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: classification, clinico-pathologic correlation and results of treatment. *Cancer*. 1970; 26: 368-388.

31. Hellquist HB, Sundelin K, Di Bacco A, Tytor M, Manzotti M, Viale G. Tumor growth and apoptosis in salivary gland acinic cell carcinomas. Prognostic implications of Ki-67 and bcl-2 expression and of in situ en labelling (TUNEL). *J Pathol.* 1997; 181: 323-329.
32. Hicks J, Flaitz C. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in children and adolescents: assessment of proliferation markers. *Oral Oncol* 2000; 36: 454-460.
33. Hicks JM, El-Naggar AK, Flaitz CM, Luna MA, Batsakis JG. Histologic grading of mucoepidermoid carcinoma of major salivary glands in prognosis and survival: a clinicopathologic and flow cytometric investigation. *Head Neck.* 1995; 17: 89-95.
34. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science.* 1991; 253(5015): 49-53.
35. Jaeger RG, Oliveira PT, Jaeger MMM, Araújo VC. Expression of smooth-muscle actin in cultured cells from human plasmacytoid myoepithelioma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 663-667.
36. Jaques DA, Krolls SO, Chambers RG. Parotid tumors in children. *Am J Surg.* 1976; 132: 469-471.
37. Kahn LB, Schoub MB. Myoepithelioma of the palate. Histochemical and ultrastructural observations. *Arch Pathol* 1973; 95: 209-212.
38. Kameyama J, Okumura T, Kawauchi S, Sakurai, M. Pleomorphic adenoma with translocation (3;8)(p24;q13) in a child. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 35: 281-282.
39. Kärja V, Syrjänen S, Kataja V, Syrjänen K. c-erbB-2 oncogen expression in salivary gland tumors. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1994; 56: 206-212.
40. Kärja V, Syrjanen KJ, Kurvinen AK, Syrjanen SM. Expression and mutation of p53 in salivary gland tumors. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 317-323.

41. Kauffman SL, Stout AP. Tumors of the major salivary glands in children. *Cancer*. 1963; 16: 1317-1331.
42. 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; 29:195-202.
43. Khadaroo RG, Walton JM, Ramsay JA, Hicks J, Archibald SD. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: a rare presentation in a young child. *J Pediatr Surg*. 1998; 893-895.
44. Kiyoshima T, Shima K, Kobayashi I, Matsuo K, Okamura K, Komatsu S et al. Expression of p53 tumor suppressor gene in adenoid cystic carcinoma and mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Oral Oncol*. 2001; 37: 315-322.
45. Klausner RD, Handler SD. Familial occurrence of pleomorphic Adenoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 30: 205-210.
46. Kowalski LP, Antoneli CBG, Ribeiro KB, Camargo B. Tumores de Cabeça Pescoço. In: Camargo, B. ; Lopes, L. F., editores. *Pediatria Oncológica. Noções Fundamentais para o Pediatra*. Lemar: 2000.
47. Krolls SO, Trodahl JN, Boyers RC. Salivary gland lesions in children. A survey of 430 cases. *Cancer* 1972; 30: 459-469.
48. Kuhel WI, Chrow H, Thomas AG, Minick CR, Libby DM. Elevated carcinoembryonic antigen levels correlating with disease recurrence in a patient with adenoid cystic carcinoma. *Head Neck*. 1995; 17: 431-436.
49. Lack EE, Upton MP. Histopathologic review of salivary gland tumors in childhood. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988; 114: 898-906.
50. Lins JE, Gnepp DR. Myoepithelioma of the palate in a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1986; 11: 5-13.

51. Luna MA, Batsakis JG, El-Naggar AK. Salivary gland tumors in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100: 869-871.
52. Malone B, Baker SR. Benign pleomorphic adenomas in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93(3 Pt 1): 210-214.
53. Minic AJ. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the palate in a 16-year-old male patient. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996; 34: 540-541.
54. Murakami M, Ohtani I, Hojo H, Wakasa H. Immunohistochemical evaluation with Ki-67: an application to salivary gland tumours. *J Laryngol Otol*. 1992; 106: 35-38.
55. Nagao T, Sugano I, Ishida Y, Hasegawa M, Matsuzaki O, Konno A et al. Basal cell adenocarcinoma of the salivary glands: comparison with basal cell adenoma through assessment of cell proliferation, apoptosis, and expression of p53 and bcl-2. *Cancer*. 1998 Feb 1;82: 439-447.
56. Nagler RM, Laufer D. Synchronous pleomorphic adenomas of the major salivary glands: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 87: 735-737.
57. Nesland JH, 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.
58. Ogata H, Ebihara S, Mukai K. Salivary gland neoplasms children. *Jpn J Clin Oncol* 1994; 24: 88-93.
59. Orvidas LJ, Kasperbauer JL, Lewis JE, Olsen KD, Lesnick TG. Pediatric parotid masses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126: 177-184.
60. Pammer J, Horvat R, Weninger W, Ulrich W. Expression of bcl-2 in salivary glands and salivary gland adenomas. A contribution to the reserve cell theory. *Pathol Res Pract*. 1995; 191: 35-41.

61. Prasannan L, Pu A, Hoff P, Weatherly R, Castle V. Parotid carcinoma as a second malignancy after treatment childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999; 21: 535-538.
62. Rogers DA, Rao BN, Bowman L, Marina N, Fleming ID, Schropp KP et al. Primary malignancy of the salivary gland in children. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 44-47.
63. Rosa JC, Félix A, Fonseca I, Soares J. Immunoexpression of c-erbB-2 and p53 in benign and malignant salivary neoplasms with myoepithelial differentiation. *J Clin Pathol.* 1997; 50: 661-663.
64. Saito I, Teratani K, Inoue M, Saito A, Funatsu K, Moro I. Immunohistochemical characterization of functional markers in human minor salivary gland tumors. *J Oral Pathol.* 1984; 13: 525-534.
65. Schuller DE, McCabe BF. The firm salivary mass in children. *Laryngoscope* 1977; 87 : 1891-1898.
66. Sciubba JJ, Brannon RB. Myoepithelioma of salivary glands: Report of 23 cases. *Cancer.* 1982 ; 49: 562-572.
67. Seifert G, Okabe H, Caselitz J. Epithelial salivary gland tumors in children and adolescents. Analysis of 80 cases (Salivary Gland Register 1965-1984). *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1986; 48: 137-149.
68. Shresta P, Huang JW, Tsuji T, Shinozaki F, Maeda K, Sasaki K et al. Rare expression of the c-erbB-2 oncoprotein in salivary gland tumors: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med.* 1992; 21: 477-480.
69. Sim DW, Maran AGD, Harris D. Metastatic salivary pleomorphic adenoma. *J Laryngol Otol.* 1990; 104: 45-47.

70. Skalova A, Lehtonen H, von Boguslawsky K, Leivo I. Prognostic significance of cell proliferation in mucoepidermoid carcinomas of the salivary gland: clinicopathological study using MIB-1 antibody in paraffin sections. *Hum Pathol*. 1994; 25: 929-935.
71. Soini Y, Tormanen U, Paakko P. Apoptosis is inversely related to bcl-2 but not to bax expression in salivary gland tumors. *Histopathology* 1998; 32: 28-34.
72. Stromeyer FW, Haggitt RC, Nelson JF. Myoepithelioma of minor salivary gland origin. Light and electron microscopical study. *Arch Pathol* 1975; 99: 242-245.
73. Surana R, Moloney R, Fitzgerald RJ. Tumors of heterotopic salivary tissue in the upper cervical region in children. *Surg Oncol*. 1993; 2: 133-136.
74. Taylor RE, Gattamaneni R, Spooner D. Salivary gland carcinomas in children: a review of 15 cases. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 429-432.
75. Tsuji T, Mimura Y, Wen S, Li X, Kanekawa A, Sasaki K, Shinozaki F. The significance of PCNA and p53 protein in some oral tumors. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1995; 24: 221-225.
76. Üstündag E, Iseri M, Aydın Ö, Dal H, Almac A, Paksoy N. Adenoid cystic carcinoma of the tongue. *J Laryngol Otol*. 2000; 114: 477-480.
77. Yin HF, Okada N, Takagi M. Apoptosis and apoptotic-related factors in mucoepidermoid carcinoma of the oral minor salivary glands. *Pathol Int* 2000; 50: 603-609.
78. Zhu Q, Tipoe GL, White FH. Proliferative activity as detected by immunostaining with Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen in benign and malignant epithelial lesions of the human parotid gland. *Anal Quant Cytol Histol* 1999; 21: 336-342.

Referências bibliográficas de acordo com as normas da revista Archives of Otolaryngology
- Head & Neck Surgery.