

PATRÍCIA GEMMA STRAPPA ABRAHÃO

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE 3091 CASOS DE NEOPLASIAS
EPITELIAIS PRIMÁRIAS DE GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES E
MENORES INTRA-ORAIS.**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
de Piracicaba, da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do Título de Doutor
em Estomatopatologia. Área de Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida

Prof. Dr. Márcio Ajudarte Lopes

Prof. Dr. Jacks Jorge Junior

Prof. Dr. Ademar Takahama Junior

Prof. Dr. Fábio Ito

PIRACICABA

2009

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**
Bibliotecária: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159

Ab82e	Abrahão, Patrícia Gemma Strappa. Estudo retrospectivo de 3091 casos de neoplasias epiteliais primárias de glândulas salivares maiores e menores intra-orais. / Patrícia Gemma Strappa Abrahão. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2009. Orientador: Oslei Paes de Almeida. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. 1. Tumores. 2. Neoplasias bucais. I. Almeida, Oslei Paes de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título. (mg/fop)
-------	---

Título em Inglês: Retrospective study of 3091 cases of primary epithelial salivary gland tumors involving the major and minor glands

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Tumors. 2. Mouth neoplasms

Área de Concentração: Patologia

Titulação: Doutor em Estomatopatologia

Banca Examinadora: Oslei Paes de Almeida, Márcio Ajudarte Lopes, Jacks Jorge Junior, Ademar Takahama Junior, Fábio Augusto Ito

Data da Defesa: 25-05-2009

Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, em sessão pública realizada em 25 de Maio de 2009, considerou a candidata PATRÍCIA GEMMA STRAPPA ABRAHÃO aprovada.

PROF. DR. OSLEI PAES DE ALMEIDA

PROF. DR. ADEMAR TAKAHAMA JUNIOR

PROF. DR. FABIO AUGUSTO ITO

PROF. DR. MARCIO AJUDAARTE LOPES

PROF. DR. JACKS JORGE JUNIOR

Dedico este trabalho:

A Deus: “Uma folha não cai na terra sem que seja a vontade do Senhor.”

Agradeço todos os dias por aquilo que me destes de mais precioso: A Vida e uma família maravilhosa.”

Aos meus queridos pais obrigada por abrirem as portas do meu futuro e iluminarem o meu caminho. pela lição de amor e carinho que me ensinaram durante toda vida.

Pai a falta que sinto de você, nesse momento, é imensa, mas a lembrança de sua presença, o som de sua voz, sopram suaves na memória, num murmúrio triste de lamento e saudade. O que me dá forças para seguir é saber que onde quer que o senhor esteja, estará orgulhoso por esta conquista.

Às minhas irmãs maravilhosas que se mostraram presentes em todos os momentos de minha vida, participando de todas as conquistas.

*Minha eterna gratidão ao Socrates e a Larissa pela dedicação, compreensão, companheirismo e carinho. Isto traduz a palavra **A M O R**. Vocês fazem parte de mais esta conquista!*

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, na pessoa de seu Diretor, Prof. Dr. Francisco Haiter Neto e do diretor associado Prof. Dr. Marcelo de Castro Meneghin, do Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior, Coordenador Geral dos Programas de Pós-graduação e Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa e do Prof. Dr. Ricardo Della Colleta, atual Coordenador do Programa de pós-graduação em estomatopatologia, Área de Estomatologia e patologia.

À Coordenação da CAPES, pela concessão da bolsa de estudos que permitiu à realização do curso de Doutorado.

Ao Prof. Oslei Paes de Almeida pela confiança depositada em meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Márcio Ajudarte Lopes pelas oportunidades, pelo carinho, amizade, dedicação e por todo ensinamento.

Ao Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior pelos momentos de palavras sábias que me incentivaram a nunca desistir dos meus sonhos.

Aos Profs. Edgard Graner, Ricardo Della Colleta e Pablo Augustin Vargas a minha admiração e carinho.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Di Hipólito Júnior que fez parte desta longa caminhada.

À Prof. Dra. Dagmar que iluminou o meu caminho e me fez enxergar que nada acontece por um acaso e que na vida todos temos novos caminhos a percorrer e novas chances. Sempre preocupada, centrada, presente, amiga. Obrigada por esta nova chance de descobrir que sou uma sonhadora, uma aprendiz, uma professora!

Ao Prof. Dr. Hernandes minha admiração e gratidão.

Aos funcionários Ana Cristina, Adriano, João, Rosa Maria, Aparecida Campeão, Juliana Campeão, Valéria, Fabiana, Rosa, Débora, Katiane, Juliana, Melise, Vanessa, Lucinda, Selma, Aparecida Cassieri, Larissa, Mariana, Marco Antonio, Luciana, Carol, Kenia, Marlene, Sueli, Eliseu e Max, pelo apoio, auxílio e amizade.

A Karina por me mostrar que existem novos caminhos a serem percorridos.

Aos amigos e colegas Francisco Almanajás, Matheus, Lilia, Ademar e Juliana, Ito, Rogério e Lúcia, Dinha, Bete, Marcelo Bicudo, Marco Antônio, Michele Kellerman, Michele Augustini, Laís, Ornellas, Fabiana, Débora, Carol, Elvira, Andréia, Lucielma, Patrícia Feio, Renato, Andréia Buffalino, Daniel, Patrícia Feio, Kato, Leonardo, Renata Martinez, Guilherme e Victor.

Aos meus novos amigos José Raimundo, Juliete, Luis Antonio, Danilo Ferrucci, Aline, Douglas, Gustavo, Henrique, Célia, Rose, Roney, Tayse, Fabiana, Lilian, Danilo, Guilherme, Jaci, Patrícia, Carol e Rosária.

Agradecimento especial a Renato Hopp e Danilo Ferrucci pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Aos pacientes do orocentro que quando se aproximavam de nós, traziam um olhar confuso, os problemas contundentes, gritando por soluções. Tinham no olhar em fuga o medo e sentiam-se uma cobaia do nosso aprendizado. Talvez a nossa ajuda tenha sido pequena diante de todo o seu vasto universo de problemas, mas ajudá-los, representou para mim o segredo da esperança: uma magnífica lição de amor e fraternidade.

Agradeço principalmente, ao Sócrates e a Larissa, razões do meu viver. Sem vocês, todo o meu esforço não faria sentido! Amo profundamente vocês, um amor indescritível!

Perseverar, apesar dos obstáculos, não significa obrigatoriamente que conseguiremos obter ineríveis recompensas, mas com certeza aumenta as probabilidades de conseguirmos conquistar nossos sonhos, quaisquer que eles sejam.

Todos os momentos representam um fim.

Todos os momentos representam um começo.

Mark Salzman

RESUMO

ESTUDO RETROSPECTIVO DE 3091 CASOS DE NEOPLASIAS EPITELIAIS PRIMÁRIAS DE GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES E MENORES INTRA-ORAIS.

O objetivo deste estudo foi analisar retrospectivamente as características histológicas e epidemiológicas de 3091 casos de neoplasias epiteliais primárias de glândulas salivares maiores e menores intra-oriais do Brasil, México, Guatemala, Peru, Uruguai e EUA. . Foram incluídos neste estudo 1766 casos do Brasil, 544 casos dos EUA, 405 do Uruguai, 151 casos do Peru, 134 casos da Guatemala e 91 casos do México. 56,84% dos tumores eram benignos correspondendo a 1757 casos e 43,16% malignos, correspondendo a 1334 casos. O principal sítio para ocorrência de tumores benignos e malignos foi a glândula parótida (n=1291; 41.77%) seguido do palato (n=733; 23,71%) e glândula submandibular (n=241; 7.80%). Não foram observados tumores benignos na glândula sublingual ou intraósseos. O Adenoma pleomórfico (n=1324; 42,83%) foi o tumor benigno predominante das glândulas salivares maiores e menores intra-oriais, e o carcinoma mucoepidermóide (n= 586; 18,96%) foi o maligno mais comum em todos os países analisados, com exceção do Peru onde o tumor maligno mais prevalente foi o Carcinoma adenóide cístico. No total houve maior prevalência para o gênero feminino (1,31:1), sendo que, nos tumores benignos e malignos a relação foi de (1,46:1) e (1,13:1) respectivamente. Os tumores benignos tiveram maior incidência na 5ª década e os malignos na 6ª década. O Tumor de Warthin teve prevalência na sétima década de vida e o adenoma canalicular na oitava década de vida. Os 15 tumores intra-ósseos envolveram principalmente a

mandíbula, sendo que o carcinoma mucoepidermóide correspondeu a 86,67% dos casos. Em crianças e adolescentes os tumores epiteliais de glândulas salivares benignos foram os mais prevalentes em todos os países analisados, quase todos representados pelo Adenoma Pleomórfico. Nesta faixa etária, o Carcinoma Mucoepidermóide foi o tumor maligno mais prevalente. Os locais mais acometidos foram glândula parótida e palato e o gênero feminino o mais afetado.

ABSTRACT

RETROSPECTIVE STUDY OF 3091 CASES OF PRIMARY EPITHELIAL SALIVARY GLAND TUMORS INVOLVING THE MAJOR AND MINOR GLANDS

The aim of this study was to analyse retrospectively the histological and epidemiological characteristics of 3091 cases of intraoral primary epithelial neoplasms of the minor and major salivary glands. It was included on this study, 1766 cases from Brazil, 544 from the U.S., 405 from Uruguay, 151 from Peru, 134 from Guatemala and 91 from Mexico. Benign tumors corresponded to 1757 cases (56.84%), and there were 1334 malignancies (43.16%). The main sites of benign and malignant tumours were the parotid gland (n=1291; 41.77%), followed by palate (n= 733, 23.71%) and submandibular gland (n=241, 7.80%). Benign tumours on sublingual gland and intraosseous were not observed. Pleomorphic Adenoma (n=1234, 42.83%) was the predominant benign tumour on major and minor salivary glands, and Mucoepidermoid Carcinoma (n=586, 18.96%) was the most common malignant tumour in all countries but Peru, where the most prevalent malignant tumour was the Adenoid Cystic Carcinoma. Considering all tumors there was a higher prevalence in females (1.31:1), with proportions of 1.46:1 and 1.13:1 for the benign and malignant tumors respectively. Benign tumours had greater incidence on the 5th decade of life and malignancies in the 6th decade. Warthin's tumor and canalicular adenoma had a peak of incidence in the 7th and 8th decades respectively. All 15 intraosseous tumors were malignant, involving mainly the mandible, and mucoepidermoid carcinoma corresponded to 86.67% of the cases. In children and adolescents predominated the benign tumors in all countries studied, and almost all were pleomorphic adenoma. On this age group mucoepidermoid carcinoma was the most prevalent malignant tumor.

LISTA DE ABREVIATURAS DE TABELAS E GRÁFICOS

PAÍS DE ORIGEM

BRA – Brasil

GTM – Guatemala

MEX – México

PER – Peru

URY – Uruguai

USA – Estados Unidos da América

Obs.: As siglas dos países foram baseadas segundo a norma ISO3166 (três letras).

LOCALIZAÇÃO

AMIG- Amígdala

GS- Glândulas salivares

GSNE- Glândula salivar não especificada (na amostra).

FOR- Fórnice

IO – Intra-ósseo

LS – Lábio Superior

LI- Lábio Inferior

LING – Língua

MJ – Mucosa Jugal

PAL – Palato

PAR- Parótida

RM – Região Retromolar

SB – Soalho Bucal

SUBL – Sublingual

SUBM- Submandibular

DIAGNÓSTICO

ACA- Adenocarcinoma de Células Acinares

AD- Adenoma

ADC- Adenocarcinoma

AD CB- Adenoma Células Basais

ADC CB- Adenocarcinoma de Células Basais

AD CAN- Adenoma Canalicular

ADC SOE- Adenocarcinoma Sem Outras Especificações

APBG- Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau

AP – Adenoma Pleomórfo

CAC- Carcinoma Adenóide Cístico

CA-EX-AP- Carcinoma Ex-Adenoma Pleomórfo

CME- Carcinoma Mucoepidermóide

CA MIOEP- Carcinoma Mioepitelial

CA ONC- Carcinoma Oncocítico

CCC- Carcinoma de Células Claras

CCE- Carcinoma de Células Escamosas

CCP- Carcinoma de Células Pequenas

CISTOAD – Cistoadenoma

CEM- Carcinoma Epitelial-Mioepitelial

CLE- Carcinoma Linfoepitelial.

LAS- Linfadenoma Sebáceo

MIOEP- Mioepitelioma

ONC- Oncocitoma

PID- Papiloma Intra-ductal

SP- Sialoadenoma Papilífero

TW- Tumor de Warthin

OUTROS

EBV- Vírus Epstein-Barr

PAS- Ácido Periódico de Schiff

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
3 PROPOSIÇÃO	49
4 MATERIAIS E MÉTODOS	51
5 RESULTADOS	55
6 DISCUSSÃO	79
7 CONCLUSÕES	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
APÊNDICES	125
ANEXOS	167

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias de glândulas salivares são relativamente raras, perfazem cerca de 2% de todos os tumores da região da cabeça e pescoço, com incidência anual de 0.4 a 13.5 casos por 100.000 habitantes. Noventa por cento destas neoplasias são de origem epitelial e os outros 9% correspondem a tumores metastáticos, linfomas e mesenquimais. Dos tumores de origem epitelial os tumores benignos correspondem a 54 - 79% do total, variando, entretanto de acordo com o tipo de glândula afetada. Os sítios mais atingidos pelos tumores de glândula salivar são a glândula parótida e as glândulas salivares menores da boca, neste caso afetando principalmente o palato. Os principais tipos histológicos benignos que acometem as glândulas salivares são o Adenoma pleomórfico e o Tumor de Warthin, sendo que este último acomete quase exclusivamente a glândula parótida. Os malignos mais freqüentes são o Carcinoma mucoepidermóide e o carcinoma adenóide cístico. A incidência dos tumores aumenta com a idade. O pico de idade para tumores benignos é na 5ª década e dos tumores malignos é na 6ª década. O gênero feminino é o mais afetado. O conhecimento das lesões neoplásicas das glândulas salivares ainda é muito incompleto, com constantes atualizações e modificações. Em decorrência de sua relativa baixa incidência, diversidade na classificação histopatológica e variação em seu comportamento biológico, a abordagem deste tema torna-se um desafio. Em vista disto, trabalhos enfatizando a análise retrospectiva, considerando o tipo histológico, local de incidência e distribuição em relação à idade e o gênero do paciente ainda são bastante importantes. O objetivo deste trabalho foi descrever e discutir as principais características clínicas e microscópicas de 3091 casos de neoplasias epiteliais primárias de glândulas salivares maiores e menores de vários serviços de patologia, incluindo seis países.

2 REVISÃO DA LITERATURA

ANATOMIA

As glândulas salivares (GS) são órgãos exócrinos responsáveis pela produção e secreção de saliva. Anatomicamente, as glândulas salivares dividem-se em maiores (parótida, submandibular, sublingual) e menores, distribuídas na boca, orofaringe, faringe e laringe. São compostas de células luminais acinares (serosas ou mucosas), luminais ductais, células mioepiteliais e basais (Ellis & Auclair, 1996; Gardner *et al.*, 1989; Junqueira & Carneiro, 2004 e Worley & Daloca, 1997).

A parótida é a principal e a maior delas, localizando-se na região posterior ao ramo da mandíbula, apresentando forma triangular. Seu ducto secretor (Stensen, ou no Latim Stenon), emerge na sua margem anterior, segue na superfície lateral do músculo masseter, contorna a margem anterior deste músculo no sentido medial, atravessa o músculo bucinador e se abre na mucosa do vestíbulo da boca ao nível do 2º molar superior. É uma glândula puramente serosa, com cápsula de tecido conjuntivo e parênquima dividido em lóbulos por septos fibrosos. Contém linfonodos e agregados linfóides e não é incomum os linfonodos possuírem tecido glandular aprisionados em seu interior (restos de Neisse Nicholson) e, além disso, possui abundante tecido adiposo intralobular e extralobular, que aumenta com a idade (Ellis & Auclair, 1996; Gardner *et al.*, 1989 e Junqueira & Carneiro, 2004).

A glândula submandibular encontra-se numa loja delimitada externamente pela mandíbula, superiormente por musculatura do soalho da boca e inferiormente pela fáscia cervical superficial. Seu ducto secretor (Wharton) passa entre os músculos milo-hióide e hioglosso, sendo cruzado pelo XII par do nervo craniano e pela veia lingual superficial, abrindo-se no soalho da boca, ao lado do frênulo da língua. É uma glândula mista, serosa e mucosa, com predominância dos ácinos serosos. Os ácinos serosos e mucosos são facilmente distinguíveis uns dos outros,

mas a maioria das unidades mucosas exibe uma cobertura de semi-luas serosas. Essa glândula também é subdividida em lobos e lóbulos por septos de tecido conjuntivo (Ellis & Auclair, 1996; Gardner *et al.*, 1989; Junqueira & Carneiro, 2004 e Worley & Daloca, 1997).

A glândula sublingual encontra-se posterior ao ramo da mandíbula, abaixo da mucosa bucal e acima do milo-hióide. Possui vários ductos de drenagem, sendo o maior deles chamado de ducto de Rivinus, que se abre no ducto submandibular ou de forma independente ao lado do frênulo lingual. É uma glândula mista, serosa e mucosa, onde os ácinos mucosos são predominantes. Muitos dos ácinos mucosos são cobertos por células serosas (semi-lua serosa). É subdividida em lobos e lóbulos por septos de tecido conjuntivo que agem como uma rede de suporte para os nervos, vasos e ductos da glândula (Ellis & Auclair, 1996; Gardner *et al.*, 1989 e Junqueira & Carneiro, 2004).

As glândulas salivares menores são estimadas entre 600 a 1000 pequenas glândulas independentes, encontrando-se em toda a cavidade oral, orofaringe, faringe e laringe. As glândulas salivares menores estão localizadas principalmente no lábio inferior, mucosa jugal, palato (palato duro e mole), língua, onde são divididas em dois grupos: linguais anteriores abrem-se na face inferior da língua e as posteriores, abrem-se no dorso da base da língua; e no soalho da boca próximas do frênulo lingual, atrás dos incisivos inferiores (glândulas incisivas), que se abrem na mucosa do soalho bucal (Ellis & Auclair, 1996; Gardner *et al.*, 1989; Junqueira & Carneiro, 2004 e Worley & Daloca, 1997).

Considera-se a histopatologia dos tumores das glândulas salivares como uma das mais complexas dos órgãos humanos, que associado a pouca frequência destes tumores, torna o diagnóstico microscópico freqüentemente muito difícil. A estrutura normal das glândulas salivares é relativamente simples, atribuindo-se a complexidade microscópica dos tumores das GS a modificações morfológicas e

funcionais das células tumorais, principalmente das células mioepiteliais. Soma-se a isto a variação na proporção de células epiteliais/mioepiteliais e da matriz extracelular, e ao arranjo na arquitetura celular (Dardick *et al.*, 1992).

FATORES ETIOLÓGICOS

A etiologia das neoplasias das glândulas salivares permanece incerta, apesar dos avanços na patologia, citogenética e imunohistoquímica. No entanto, alguns fatores ambientais e genéticos têm sido apontados em diferentes estudos clínicos como envolvidos no desenvolvimento dessas doenças. A radiação é um desses fatores. Sobreviventes da bomba atômica de Hiroshima e Nagasaki apresentam maior risco relativo de surgimento de tumores benignos e malignos comparado à população geral, principalmente carcinoma mucoepidermóide (Land *et al.*, 1996 e Saku *et al.*, 1997). A irradiação da região cérvico-facial para o tratamento de neoplasias da cabeça e pescoço parece também aumentar a incidência dessas neoplasias (Hanna & Suen, 1999). Existem evidências implicando o vírus Epstein-Barr (EBV) na patogênese de lesões malignas de glândulas salivares (Hsu *et al.*, 2006 e Zhang *et al.*, 2005). Alguns grupos populacionais como esquimós e chineses apresentam maior incidência de linfoepiteliomas de glândulas salivares, e isto têm sido atribuído ao EBV, visto que oncoproteínas virais foram detectadas em cultura de células tumorais (Nagao T *et al.*, 1996). Parece também haver uma associação do EBV com o surgimento dos tumores de Warthin múltiplos ou bilaterais, onde o genoma viral foi detectado em 86,7% dos casos. Nos tumores de Warthin solitários, apenas 16,7% apresentavam o genoma do EBV. A infecção crônica das células ductais pelo EBV pode ser a responsável pelo surgimento deste tipo tumoral (Santucci *et al.*, 1993).

Apesar de não estar relacionado com o desenvolvimento de carcinomas de glândulas salivares, o tabagismo tem recentemente sido associado com o tumor de

Warthin (Johns et al., 1996 e Pinkston *et al.*, 1996). A variação na incidência entre fumantes e não fumantes foi de 7,6 para homens e 17,4 para mulheres. Segundo Johns *et al.* (1996) alterações cromossômicas, como perda da porção q do cromossomo 12, possuem uma associação de 35% com o surgimento do Adenoma Pleomórfico (Johns et al., 1996).

EPIDEMIOLOGIA

Os tumores das glândulas salivares são relativamente raros, correspondendo a 0.5% de todos os cânceres e menos de 4% de todas as neoplasias de cabeça e pescoço. Estima-se a incidência anual em 0.4 - 13.5 casos por 100.000 indivíduos (Ellis *et al.*, 1991 e Speight & Barrett, 2002).

Segundo Ellis e Auclair (1996) 91% dos tumores de glândulas salivares são de origem epitelial e os outros 9% correspondem a tumores mesenquimais, linfomas e metástases. Os tumores benignos são os mais frequentes, correspondendo de 54 a 79% destas doenças, enquanto os malignos representam 21 a 46% dos tumores (Ellis & Auclair, 1996; Eveson & Cawson, 1985 e Worley & Daloca, 1997).

Entre 64 a 80% de todos os tumores epiteliais de glândulas salivares ocorrem na glândula parótida, 7 a 11% na glândula submandibular, menos de 1% na sublingual, e 9 a 23% nas glândulas salivares menores (Eveson & Cawson, 1985). Os sítios mais comuns de tumores de glândulas salivares intra-orais são palato (44-58%), lábios (15-22%) e mucosa jugal (12-15%).⁷⁰

A proporção dos tumores malignos varia de acordo com a localização. Aproximadamente 25%, 50%, 60% e 90% dos tumores da parótida, GS menores, submandibular e sublingual respectivamente são malignos (Hanna & Suen, 1999 e Oudidi *et al.*, 2006).

Adenoma pleomórfico é o tumor benigno mais comum das glândulas salivares, ocorrendo principalmente na glândula parótida. Nas glândulas salivares menores, o palato é o local mais afetado (Pires *et al.*, 2007 e Wang D. *et al.*, 2007).

O segundo tumor benigno mais comum das glândulas salivares é o tumor de Warthin, também denominado cistoadenoma papilífero linfomatoso, ocorrendo quase que exclusivamente na glândula parótida, correspondendo a 4 a 14% de todos os tumores. Tumor de Warthin raramente têm sido relatado em glândulas salivares menores da cavidade oral e orofaringe (Ledesma & Garcés, 2002).

Segundo alguns autores o CME é o tumor maligno mais comum da glândula Parótida e o Carcinoma Adenóide Cístico o mais freqüente da glândula Submandibular, Sublingual e das glândulas salivares menores, contudo os estudos de grandes séries de tumores contêm dados controversos, principalmente na freqüência relativa dos tipos histológicos (Drivas *et al.*, 2007; Oudidi *et al.*, 2006; Perez *et al.*, 2005; Rapidis *et al.*, 2004; Toida *et al.*, 2005; Wang D. *et al.*, 2007 e Yu *et al.*, 2007).

A incidência dos tumores de glândulas salivares aumenta com a idade (Ascani *et al.*, 2006 e Hu YJ *et al.*, 2000). O pico de incidência para tumores benignos é a 6ª década e para tumores malignos a 7ª década (Eveson & Cawson, 1985). A relação homem:mulher para tumores malignos é maior que para tumores benignos (Li *et al.*, 2008).

Em crianças e adolescentes as características dos tumores benignos e malignos são diferentes quando comparadas a contraparte em adultos, com relação à freqüência e sítios de ocorrência. Isto é particularmente verdadeiro para tumores localizados nas glândulas parótida e submandibular. Na glândula parótida de adultos os tumores malignos compreendem entre 25 - 32% e em crianças e adolescentes esta porcentagem aumenta para aproximadamente 50%. Na glândula submandibular em adultos os tumores malignos perfazem 40 - 50% de todos os tumores enquanto que em crianças e adolescentes a freqüência de tumores

benignos é duas vezes maior que a de tumores malignos (Ellies *et al.*, 2006 e Guzzo *et al.*, 2006).

Tecido glandular ectópico tem sido encontrado em vários sítios, incluindo pele, pescoço, hipófise, mediastino, próstata, reto, vulva, glândula tireóide, osso mastóide, ouvido médio, maxila e mandíbula (Miller *et al.*, 1971 e Warnock *et al.*, 1991). Poucos são os relatos encontrados na literatura de tumores de glândulas salivares benignos e malignos em tecido de glandular salivar ectópico e entre eles estão: adenoma pleomórfico, mioepitelioma, carcinoma mucoepidermóide, carcinoma adenóide cístico, carcinoma de ducto salivar, carcinoma de células claras, carcinoma mioepitelial, dentre outros (Asai *et al.*, 1995; Berho & Huvos, 1999; Capodiferro *et al.*, 2005; Kikuchi *et al.*, 2007; Marinez *et al.*, 2000; Ojha *et al.*, 2007 e Zaharopoulos, 2004).

TUMORES BENIGNOS

Adenoma Pleomórfico (AP)

O AP, também denominado tumor misto, é a neoplasia benigna mais comum das glândulas salivares maiores e menores, correspondendo a 60% de todas as neoplasias (Spiro, 1986). Quanto à localização, 80% dos AP ocorrem na Parótida, 10% na glândula submandibular e 10% nas glândulas salivares menores (Eveson & Cawson, 1985). AP como lesão primária intra-óssea é extremamente raro, existindo poucos casos relatados na literatura. Clinicamente e radiograficamente podem ser semelhantes a lesões de origem odontogênica (Ojha *et al.*, 2007). Clinicamente são tumores bem delimitados com crescimento lento e assintomático. Ocorrem predominantemente em mulheres de meia idade (Mendenhall *et al.*, 2008). Podem alcançar grandes proporções, principalmente na

parótida (Takahama *et al.*, 2008). Tumores recorrentes ou múltiplos podem se apresentar com aumento de volume de consistência firme.

Em glândulas salivares menores podem estar apenas circunscritos, ou mesmo mostrar pseudo-invasão do padrão lobular (Webb & Eveson, 2001). Tipicamente o estroma é mixocondróide, porém pode apresentar-se fibroso, hialino, ocasionalmente lipomatoso e raramente ossificante (Kato *et al.*, 2007). Áreas de metaplasia escamosa, sebácea, oncocítica, mucosa e presença de células claras são comuns. Também podem ser encontrados psamoma. O epitélio forma estruturas ductiformes e císticas, ou pode apresentar-se como ilhas ou ninhos de células. As células mioepiteliais perdem sua forma estrelada com prolongamentos longos e delicados, assumindo morfologia angular, fusiforme, redonda com núcleo excêntrico e citoplasma eosinófilo hialinizado, lembrando células plasmocitóides (Chau & Radden, 1989).

O tratamento do AP de parótida é parotidectomia superficial parcial ou completa ou parotidectomia total, ambas com preservação do nervo facial, com resultados no índice de controle local de 95% ou mais (Mendenhall *et al.*, 2008).

O Adenoma Pleomórfico pode inexplicavelmente metastatizar para sítios distantes, sem nenhum sinal de malignidade histológica, e a provável causa para que isto ocorra é a remoção incompleta do primeiro tumor (Steele *et al.*, 2007; Van der Schroeff *et al.*, 2007 e Zheng *et al.*, 2007).

A degeneração maligna do componente epitelial é uma complicação em potencial, resultando em um carcinoma ex-adenoma pleomórfico. O risco de transformação maligna é pequeno, mas pode ocorrer em cerca de 5% dos casos. O componente maligno freqüentemente tem padrão de crescimento agressivo, com invasão capsular e infiltração nos tecidos adjacentes (Ellis & Auclair, 1996 e Worley & Daloca, 1997).

Tumor de Warthin(TW)

Devido a estrutura cística, papilar e a presença de agregados linfóides, o TW foi também chamado de cistoadenoma papilífero linfomatoso. Ocorre quase que exclusivamente na parótida e é responsável por 10 a 15% dos tumores desta glândula, sendo o 2º tipo mais freqüente das neoplasias benignas das glândulas salivares (Yoo *et al.*, 1994). O hábito de fumar parece ter importante papel na etiologia do tumor de Warthin (Sadetzki *et al.*, 2008).

Clinicamente tem predileção pelo sexo masculino e é raro em negros, porém a incidência desta neoplasia tem aumentado no sexo feminino, possivelmente pelo aumento do hábito do tabagismo entre as mulheres nas últimas décadas. O tumor é assintomático em 90% dos pacientes, porém alguns se queixam de queimação, edema, dor e outras alterações inflamatórias. O crescimento é lento, porém em um grupo menor de pacientes pode apresentar aumento rápido acompanhado de sintomas dolorosos após comportamento insidioso por vários anos (Batsakis & El-Naggar, 1990). Em 90% dos casos é encontrado no lobo superficial da parótida, próximo ao ângulo da mandíbula. Cerca de 5 - 10% dos casos de tumor de Warthin ocorrem bilateralmente e em 2 - 12% dos casos ele pode ser multicêntrico, de modo sincrônico ou metacrônico (Chapnik, 1983; Hilton *et al.*, 2008 e Peter *et al.*, 2006). Algumas localizações extraparotídeas têm sido descritas na literatura, como espaço parafaríngeo e menos comumente na glândula submandibular ou em glândulas salivares menores do palato, mucosa bucal ou lábio inferior (Becelli *et al.*, 2007; Chapnik, 1983 e Saunders *et al.*, 2008).

Microscopicamente apresenta epitélio e tecido linfóide. O epitélio apresenta duas camadas de células oncócicas, sendo a luminal colunar e a basal achatada. Células mioepiteliais e metaplasia escamosa eventualmente podem ser observadas, e o componente linfóide usualmente tem folículos. A lesão é envolvida por delgada cápsula fibrosa com superfície lobulada. Cistos papilíferos são comumente encontrados ao seccioná-lo, e contém fluido mucóide escurecido. Apresenta

aparência glandular eosinofílica, por ser rico em mitocôndrias (Eveson & Cawson, 1985). Inflamação granulomatosa no tumor de Warthin é um fenômeno raro e sua causa tem sido associada com punção aspirativa por agulha fina previamente realizada, porém a patogênese da inflamação granulomatosa não é conhecida. . Jung e Hao (2006) relataram seis casos que mostravam achados típicos de tumor de Warthin acompanhados por granulomas múltiplos e em apenas 2 casos havia a história prévia de punção aspirativa por agulha fina pré-operatória (Jung & Hao, 2006).

O tratamento é cirúrgico, usualmente parotidectomia com preservação do VII par do nervo craniano. A recorrência entre 2 - 5,5% dos casos pode ser explicada pela excisão inadequada, bem como pela multicentricidade tumoral (Eveson & Cawson, 1985).

O risco de desenvolver paralisia facial transitória devido à idade avançada do paciente, tempo cirúrgico prolongado e tamanho do tumor é de 18%. A paralisia facial permanente pode ocorrer devido à cirurgia prévia em 4% dos casos e síndrome de Frey pode ocorrer em 4% dos casos sem um fator de risco estimado (Guntinas-Lichius *et al.*, 2006).

Achados de malignidade são raros, ocorrendo em 0,3% - 1% dos casos e pode envolver os componentes epitelial e linfóide, como em alguns pacientes com história prévia de radiação (Batsakis, 1987 e

Mioepitelioma

Representam 2,2% e 5,7%, respectivamente, de todos os tumores de glândulas salivares maiores e menores (Ellis & Auclair, 1996 e Worley & Daloca, 1997). Os principais locais de ocorrência do mioepitelioma são a glândula parótida e as glândulas salivares menores localizadas no palato. Estas duas localizações correspondem a cerca de 75% de todos os casos de mioepiteliomas (Hamperl, 1970).

A incidência é praticamente igual entre os sexos, ou tende a ser ligeiramente maior nas mulheres. A faixa etária varia de 8 a 86 anos, mas principalmente em torno de 50 anos de idade. Evolui clinicamente como um tumor de crescimento lento, e o seu tamanho varia de 1 a 5 cm de diâmetro (Barnes *et al.*, 1994).

É finamente encapsulado e bem delimitado. Nos tumores oriundos do palato, a cápsula pode estar ausente, mas permanece ainda caracteristicamente bem delimitado. A arquitetura celular do mioepitelioma é composta exclusivamente por células com diferenciação mioepitelial que podem exibir diferentes padrões, podendo ser sólido, reticular, mixóide ou combinações destes e o componente celular pode apresentar diferentes morfologias: fusiforme, plasmocitóide, epitelióide, claro ou a mistura de formas (Alós *et al.*, 1996; Dardich, 1995 e Simpson *et al.*, 1995).

O mioepitelioma maligno é um tumor raro, e apresenta intensa atividade mitótica (mais de 7 figuras de mitose/ campo, com aumento de 400x). Pode originar-se através da transformação maligna do adenoma pleomórfico (neste caso Ex-AP) e do mioepitelioma. Difere-se do mioepitelioma por possuir invasão da cápsula, e pela sua alta atividade celular com a presença de células atípicas com nucléolo proeminente, presença de necrose tumoral e invasão vascular (Nagao T *et al.*, 1998 e Tayal *et al.*, 2007).

Adenoma de Células Basais (Ad CB)

O primeiro relato de Ad CB acometendo glândulas salivares foi feito por Kleinsasser & Klein (1967). Corresponde a 1 - 3% dos tumores epiteliais de glândulas salivares. Ocorre mais frequentemente na parótida (~75%), seguido pela glândula submandibular (~5%). É extremamente raro nas glândulas salivares menores onde o lábio superior é o sítio mais comum seguido da mucosa bucal (Batsakis *et al.*, 1991; Kratochvil *et al.*, 1990 e Wahlberg *et al.*, 2002).

São tipicamente vistos em adultos na sétima década de vida com predileção pelo sexo feminino, com exceção do tipo membranoso que tem distribuição similar para ambos os gêneros (Ellis & Auclair, 1996 e Worley & Daloca, 1997). Surgem mais comumente como uma massa nodular submucosa móvel, de consistência firme, crescimento lento e expansivo, cedendo pouco a palpação com compressão. A duração das lesões varia entre 01 a 03 anos e apresenta-se assintomático na maioria das vezes (Levine *et al.*, 1981).

Microscopicamente o adenoma de células basais é composto por células isomórficas semelhantes as células basais e de citoplasma eosinófilo. O tumor geralmente é encapsulado. Os tipos morfológicos variam de densas massas irregulares de células, até tipos canaliculares e trabeculares. Foram classificados em quatro aspectos histológicos distintos: sólido, trabecular, tubular e membranoso (Seifert & Sobin, 1992). O estroma geralmente é escasso, e os limites entre as células e o estroma são bem definidos. As células epiteliais estão dispostas em paliçadas na periferia de nódulos ou ninhos celulares nos tipos sólido e membranoso, enquanto as células luminiais são mais evidentes nos tubulares e trabeculares. O núcleo destas células é geralmente alongado e o nucléolo pode ser observado em alguns casos (Anderson *et al.*, 1980).

Adenoma Canalicular

É um tumor incomum. Ocorre quase que exclusivamente nas glândulas intra-orais, sendo o sítio mais comum de ocorrência o lábio superior, seguido de mucosa jugal e palato (Chen & Miller, 1980; Penner & Thompson, 2005; Queiroz *et al.*, 2004 e Rousseau *et al.*, 1999). O envolvimento da glândula parotida é extremamente raro. (Philpott *et al.*, 2005). Tipicamente ocorre como um nódulo solitário, sendo poucos os relatos de adenomas múltiplos ocorrendo simultaneamente. Yoon *et al.* (2006) relataram dois adenomas canaliculares afetando bilateralmente o lábio superior. Rousseau *et al.*(1999) documentaram 13

massas tumorais discretas e múltiplas de adenoma canalicular que envolviam o lábio superior e se estendiam até a mucosa bucal em um paciente masculino com 64 anos de idade. Este tumor ocorre em pessoas com mais de 60 anos, e possui predileção pelo sexo feminino (Penner & Thompson, 2005 e Yi *et al.*, 2005). Apresenta-se encapsulado ou bem circunscrito, formado somente de células luminas colunares, arranjas em monocamadas de fitas paralelas. O tecido conjuntivo é frouxo, mucóide, relativamente acelular e bem vascularizado. Pode apresentar áreas císticas (Matsuzaka *et al.*, 2004).

Oncocitoma

Representa de 1 a 3% de todas as neoplasias das glândulas salivares. Origina-se dos oncócitos, células epiteliais grandes com citoplasma eosinofílico e granular contendo grande número de mitocôndrias atípicas. A parótida é o principal sítio de ocorrência e geralmente o tumor se apresenta como um nódulo solitário, indolor e de crescimento lento. Múltiplos nódulos e o acometimento bilateral da parótida foram relatados (Hyde *et al.*, 2008 e Stomeo *et al.*, 2006). Sua ocorrência em glândula submandibular e em glândulas salivares menores é rara (Chau & Radden, 1986 e McLoughlin *et al.*, 1994).

Ocorre mais em idosos (sétima e nona décadas de vida), e possui uma leve predileção pelo gênero feminino (Thompson *et al.*, 1996). Apesar de benigno pode apresentar potencial agressivo, devendo ser tratado com resecção cirúrgica completa (Roden & Levy, 1994).

Adenoma Sebáceo

É tumor benigno raro composto por células epiteliais com diferenciação sebácea focal. A média de idade para o acometimento é 58 anos, sendo mais comum no gênero feminino. Cinquenta por cento dos tumores afetam a glândula

parótida, 17% a mucosa jugal, 13% a região retromolar e 8% a glândula submandibular (Gnepp *et al.*, 1984).

O tumor é composto por células epiteliais que revestem ductos, associados a áreas com diferenciação sebácea. O padrão de crescimento é predominantemente cístico. Ocasionalmente podem apresentar metaplasia oncocítica (Rodríguez *et al.*, 2006).

Papiloma ductal

Divide-se em três tipos histológicos: o papiloma ductal invertido, o papiloma intra-ductal e o sialoadenoma papilífero. O primeiro origina-se do ducto excretor de glândulas salivares menores. São raros, com poucos casos descritos na literatura. Usualmente, manifestam-se como lesões elevadas, não ulceradas. Deve ser diferenciado clinicamente de tumores como o lipoma e o fibroma. Excisão cirúrgica é o tratamento de escolha. O papiloma intra-ductal é tumor solitário raro do ducto excretor de glândulas salivares menores, (Brannon *et al.*, 2001 e Hara *et al.*, 1999) e o sialoadenoma papilífero, igualmente raro, apropria-se do nome do tumor de pele siringocistoadenoma papilífero. Apresenta crescimento lento a moderado, indolor, ocorrendo principalmente em homens de 60 anos ou mais. Origina-se do ducto extra-lobular superficial. Deve ser diferenciado de outras lesões papilíferas como o papiloma escamoso, hiperplasia verrucosa ou carcinoma. Seu tratamento é cirúrgico (Brannon *et al.*, 2001).

Cistoadenoma

Corresponde a 4.2 - 4.7% dos tumores benignos. Divide-se histologicamente em duas formas: cistoadenoma papilífero e mucinoso (Ellis & Auclair, 1996 e Worley & Daloca, 1997).

O cistoadenoma papilífero lembra histologicamente o tumor de Warthin, porém sem o estroma linfóide. Origina-se principalmente na parótida onde se

encontram 45% de todos os casos, mas também podem acometer as glândulas salivares menores, principalmente do lábio e da mucosa bucal. Não possui predileção por sexo, ocorrendo geralmente em paciente com 50 anos ou mais (Ellis & Auclair, 1996; Kerpel *et al.*, 1978 e Worley & Daloca, 1997). Geralmente são tumores solitários podendo, contudo, ocorrer de forma múltipla (Waldron *et al.*, 1988). O cistoadenoma papilar é um tumor circunscrito que possui uma cápsula fibrosa completa ou incompleta, apresenta espaços císticos grandes uniloculares ou multiloculares, revestidos por células colunares ou cuboidais produtoras de muco. O lúmen contém material eosinofílico (Gallego *et al.*, 2008).

O cistoadenoma mucinoso é composto por múltiplos cistos revestidos por camada de células colunares com espessura uniforme, um pequeno núcleo localizado basalmente e o citoplasma claro ou eosinofílico, com crescimento papilar limitado. O lúmen é PAS e mucicarmim positivos (Greene *et al.*, 1984). Os cistoadenomas podem conter corpos de psamoma ou cristalóides, células oncocíticas, mucosas, epidermóides e apócrinas (Skálová *et al.*, 2000). O tratamento é a remoção cirúrgica. A recorrência do tumor é incomum, mas raros casos de transformação maligna têm sido descritos. Michal *et al.* (2000) descreveram um caso de um homem de 45 anos de idade com história de crescimento lento na parótida esquerda e ao exame histopatológico notaram que se tratava de um cistoadenoma mucinoso com diferenciação apócrina focal, com um componente de adenocarcinoma micropapilar invasivo.

TUMORES MALIGNOS

Carcinoma Mucoepidermóide (CME)

O CME é caracterizado por proporções variadas de células mucosas, epidermóides, intermediárias, colunares e células claras que demonstram uma

formação cística, mas também podem apresentar padrão predominantemente sólido (Luna, 2006).

A etiologia dos tumores de glândulas salivares é incerta, mas estudos têm demonstrado aumento na incidência de CME nos sobreviventes da bomba atômica de Hiroshima e Nagasaki, sendo sugerido que a radiação ionizante tem um papel causal na tumorigenese das glândulas salivares (Saku *et al.*, 1997). Outros estudos apontam o aparecimento de CME, como malignidade secundária a tratamento radioterápico e/ou quimioterápico (Ceha *et al.*, 1998; Miyatima *et al.*, 2007; Rutigliano *et al.*, 2007 e Whatley *et al.*, 2006).

CME é um dos carcinomas mais freqüentes de glândulas salivares e demonstram uma distribuição uniforme afetando indivíduos de qualquer idade inclusive crianças e adolescentes, apesar dos tumores epiteliais serem incomuns nessa fase da vida. Os principais sítios de acometimento são a glândula parótida e o palato (Hicks & Flaitz, 2000; Perez *et al.*, 2008 e Pires *et al.*, 2002).

O CME é subclassificado em baixo, intermediário e alto grau de malignidade baseado nos achados histopatológicos, incluindo a presença de espaços císticos, diferenciação celular, proporção de células mucosas, padrão de crescimento, tipo de invasão e atipia celular. Alguns CME podem sofrer disseminação que tipicamente ocorre para linfonodos e tecidos moles adjacentes. Metástases à distância são raras e quando ocorrem afetam mais comumente pulmão, ossos e fígado (Arakawa *et al.*, 2008 e Luna, 2006).

Histopatologicamente alguns tumores apresentam a cápsula definida, mas a infiltração do parênquima glandular é evidente. Espaços císticos estão marcados por células mucosas, células intermediárias cuboidais e basalóides dispersas e em menor grau, células epidermóides poligonais que raramente formam pérolas de queratina. As células mucosas PAS e mucicarmin positivas são grandes, com citoplasma pálido e núcleo deslocado para periferia. Populações de células claras, colunares e/ou oncocíticas podem estar presentes e ocasionalmente são

proeminentes (Jahan-Parwar *et al.*, 1999 e Krishnanand *et al.*, 2007). Esclerose focal e/ou extravazamento de muco associados à inflamação é comum e sugestivo de CME de baixo grau. A variante esclerosante tem sido descrita (Veras *et al.*, 2007). Invasão neural, necrose, aumento do número de mitoses e anaplasia celular são incomuns e indicam alto grau de malignidade (Auclair *et al.*, 1992 e Goode *et al.*, 1998).

A maioria dos pacientes tem bom prognóstico; apenas 8% dos pacientes morrem da doença. O prognóstico está diretamente relacionado ao estadiamento e ao grau histopatológico do tumor (Goode *et al.*, 1998).

Carcinoma Adenóide Cístico (CAC)

É um tumor basalóide que representa 10% de todas as neoplasias epiteliais de glândulas salivares. Compreendem 30% dos tumores em glândula parótida e 40% dos tumores epiteliais de glândulas salivares menores, afetando o palato, língua, mucosa bucal, lábio e soalho bucal (Ledesma & Garcés, 2002). Ocorre mais freqüentemente em pacientes de meia idade e idosos, com maior incidência ocorre na quinta década de vida. Não possui predileção por sexo e a maior incidência ocorre na quinta década de vida. Clinicamente estes tumores possuem crescimento lento, mas são comuns invasão perineural, metástases à distância, principalmente envolvendo pulmão, ossos, fígado e cérebro, e recorrências múltiplas. A dor é relatada freqüentemente devido à invasão perineural (Nascimento *et al.*, 1986; Perzin *et al.*, 1979 e Yurut-Caloglu *et al.*, 2007).

Histopatologicamente consiste de células epiteliais e mioepiteliais, com variável configuração morfológica, incluindo padrão tubular, cribiforme e sólido. A variante com padrão cribiforme é a mais comum, com as células basalóides

mostrando um núcleo angulado, pequeno, escuro e citoplasma escasso, arranjas em múltiplos espaços cilíndricos que possuem a aparência de pseudocistos e alguns destes contendo material hialino basofílico. O tipo tubular é composto de ductos que podem ser formados por uma ou duas camadas de células mioepiteliais. A variante sólida é composta por ilhas epiteliais sólidas uniformemente basalóides com áreas de necrose central, as células são pequenas, basofílicas e hipercromáticas com núcleo densamente granular e figuras mitóticas escarsas. Esta variante tem o pior prognóstico (Batsakis & Luna, 1990 e Perzin *et al.*, 1979).

Os mais importantes fatores prognósticos incluem tamanho (T), localização anatômica, presença ou ausência de metástases (M) no momento do diagnóstico, invasão do nervo facial, o grau histopatológico e condição da margem cirúrgica (Agarwal *et al.*, 2008; Batsakis & Luna, 1990; Bianchi *et al.*, 2008; Ko *et al.*, 2007 e Qing *et al.*, 2006).

Carcinoma de Células Acinares (CCA)

É um tumor epitelial maligno cuja composição celular sugere origem na proliferação, citodiferenciação e maturação funcional de células tronco pluripotenciais que normalmente estão presentes nas junções dos ductos intercalares-acinar e/ou nos ductos intercalares próprios das glândulas salivares dos adultos. As células caracterizam-se por apresentar citoplasma com grânulos que secretam zimogênio, semelhantes às células serosas normais. Estas células também são PAS e mucicarmin positivas (Chaudhry *et al.*, 1986 e Chen *et al.*, 1978). Ocorre mais freqüentemente no gênero feminino. Possui distribuição homogênea da segunda a sétima décadas de vida e 4% dos pacientes possuem idade inferior a 20

anos. Aproximadamente 80% destas neoplasias, ocorrem na glândula parótida e 17% nas glândulas salivares menores intra-orais, neste sítio o palato, língua e soalho bucal são os mais comumente afetados. Somente 4% se desenvolvem na glândula submandibular e menos de 1% na sublingual (2, Hoffman *et al.*, 1999; Orvidas *et al.*, 2000 e Zbären *et al.*, 1991). O envolvimento bilateral é raro. Gnepp *et al.* (1989) consideram que o carcinoma de células acinares, é o terceiro tumor de glândulas salivares maiores com envolvimento bilateral, após o tumor de Warthin e o adenoma pleomórfico. Também tem sido relatada a ocorrência em tecido glândular ectópico (Perzin & Livolsi, 1980). Martínez-Madrigal *et al.* (2000) descreveram 16 carcinomas primários de glândula salivar envolvendo corpo posterior de mandíbula, e dois destes casos eram carcinoma de células acinares.

Dois tipos básicos de células formam o carcinoma de células acinares, as células serosas acinares e as células intercalares. As células acinares são grandes, poligonais, com citoplasma granular basofílico e núcleo excêntrico. O citoplasma contem grânulos de zimogênio (Chen *et al.*, 1978). As células intercalares são pequenas, cuboidais, eosinofílicas a anfofílicas, com o núcleo central e rodeadas por um espaço luminal de tamanho variável. Células vacuolizadas, claras e glandulares não específicas também são descritas. As células vacuolizadas contêm vacúolos citoplasmáticos que variam de tamanho e número; as células claras são similares em tamanho e aparência que as células acinares, mas o citoplasma não é corado e as células glandulares não específicas são redondas a poligonais, anfofílicas a eosinofílicas, com núcleo redondo e bordas celulares pobremente demarcados. O carcinoma de células acinares pode mostrar padrões morfológicos sólido, microcístico, folicular e papilar-cístico. No padrão sólido as células tumorais encontram-se arranjadas em ilhas, nódulos ou agregados. O padrão microcístico é caracterizado por numerosos espaços pequenos, mas de tamanho variável, enquanto que o padrão papilar-cístico é caracterizado por cistos proeminentes e grandes espaços microcísticos que são parcialmente preenchidos

com proliferações papilares. Esta variante em particular, pode ser vascular e hemorrágica e algumas vezes é notada a fagocitose de hemossiderina por células tumorais luminais (Shet *et al.*, 2006). No padrão folicular, múltiplos espaços císticos revestidos por células epiteliais são preenchidos por material proteináceo eosinofílico, que produz aparência semelhante a um folículo da tireóide. Corpos de psamoma são ocasionalmente visualizados e algumas vezes são numerosos (Drut & Giménez, 2008). Embora um único tipo celular e um único padrão de crescimento freqüentemente dominem o quadro histopatológico, em alguns tumores observa-se a combinação de tipos celulares e dos padrões de crescimento. As células acinares e intercalares geralmente predominam, enquanto que outros tipos celulares são vistos raramente. As células claras são encontradas em apenas 6% dos carcinomas de células acinares. Elas são geralmente focais e raramente causam dificuldade diagnóstica (Ellis, 1998; Maiorano *et al.*, 1997). Os padrões sólido/lobular e microcístico são os mais freqüentes, seguido dos padrões papilar-cístico e folicular (Ellis & Corio, 1983 e Lewis *et al.*, 1991).

Embora clinicamente o carcinoma de células acinares tenha crescimento lento e baixo grau de malignidade, os pacientes estão propensos a recorrência local e metástases à distância, freqüentemente alguns anos após a apresentação inicial (Hoffman *et al.*, 1999). Mitoses atípicas, necrose focal, invasão neural, pleomorfismo, infiltração e hialinização do estroma estão associados a tumores mais agressivos e pior prognósticos, assim como, múltiplas recorrências e metástases para linfonodos cervicais. Metástases à distância estão associadas à pior sobrevida. Tumores localizados na glândula submandibular são mais agressivos que os localizados na parótida, e os localizados nas glândulas salivares menores são menos agressivos que os das glândulas salivares maiores (Lewis *et al.*, 1991).

Adenocarcinoma Polimorfo de baixo grau (APBG)

É uma neoplasia caracterizada por uma uniformidade citológica, diversidade histológica e padrão de crescimento infiltrativo. Afeta mais o gênero feminino e 70% ou mais dos pacientes têm entre 50 e 70 anos de idade. O palato é o sítio mais acometido, seguido de mucosa bucal, região retromolar, lábio superior e base da língua. Raramente ocorrem nas glândulas salivares maiores. É uma neoplasia de crescimento lento, porém localmente invasiva. Sangramento, telangiectasia ou ulceração da mucosa ocorre ocasionalmente (Nagao T *et al.*, 2004; Paleri *et al.*, 2008, Pintor *et al.*, 2002 e Pogodzinski *et al.*, 2006).

Histopatologicamente é caracterizado por células tumorais pequenas, uniformes, com aspecto de vidro fosco, núcleo oval e minimamente hipercromático. Possui grande variedade morfológica, com padrões lobular, papilar ou papilar-cístico, áreas cribiformes lembrando o carcinoma adenóide cístico, trabecular com estruturas semelhantes a ductos envolvidos por uma camada simples de células cuboidais. Nas periferias células com aspecto de fila indiana são comuns e relevantes para o diagnóstico. As células formam anéis concêntricos ou arranjos targetóides ao redor de vasos sanguíneos e nervos. Focos de células claras, oncocíticas, escamosas ou mucosas podem ser encontradas. Em alguns casos o estroma hialino é proeminente (Nagao *et al.*, 2004 e Tamiolakis *et al.*, 2004).

Apesar de ter uma aparência citológica inócua o tumor invade tecidos moles adjacentes, é neurotrópico e a invasão óssea pode estar presente em tumores do palato ou mandíbula. Em geral o APBG possui bom prognóstico, com recorrências entre 17% - 24%. Embora raras, as metástases para linfonodos podem ocorrer em 9% dos casos (Pintor *et al.*, 2002). A desdiferenciação do APBG têm sido relatada e possui um prognóstico menos favorável (Simpson *et al.*, 2002).

Adenocarcinoma Sem Outras Especificações (Adc SOE)

É um tumor que exibe diferenciação ductal ou glandular, mas os padrões microscópicos não caracterizam outros tipos definidos de carcinoma salivar. 60% destes tumores ocorrem nas glândulas salivares maiores, onde o principal sítio de acometimento é a glândula parótida; os outros 40% envolvem as glândulas salivares menores, sendo palato, mucosa jugal e os lábios os locais mais envolvidos. O gênero feminino e masculino são afetados igualmente. A média de idade para acometimento é de 58 anos, sendo extremamente raros em crianças (Li *et al.*, 2004 e Spiro *et al.*, 1982).

Estes tumores apresentam variabilidade arquitetural e celular grande, mas todos os tumores compartilham a presença de estruturas glandulares ou ductais, crescimento infiltrativo no parênquima ou tecidos adjacentes e ausência de outros aspectos que caracterizam outro tipo de adenocarcinoma salivar (Li *et al.*, 2004). Alguns tumores apresentam ninhos pequenos e confluentes ou cordões de células tumorais, outros possuem ilhas grandes infiltrados por tecido conectivo fibroso trabecular e outros, todavia possuem grandes lençóis sólidos e densamente celulares. Diferenciação ductal pode ser vista nos tumores de grau baixo e intermediário, mas geralmente estão presentes nos de alto grau de malignidade. Pequenos cistos são raros, mas podem estar presentes especialmente nos tumores que possuem numerosos ductos. Células cuboidais, redondas ou ovais predominam em muitos tumores, no entanto células claras e oncocíticas dispersas são ocasionalmente evidenciadas. Pequenos depósitos de material acelular hialinizado e mucina extracelular podem estar presentes (Ellis & Auclair, 1996 e Worley & Daloca, 1997).

Diferente de muitos outros adenocarcinomas salivares, a variabilidade citológica é útil para gradação destes tumores. Em alguns a morfologia nuclear

sugere benignidade e a determinação da natureza maligna é baseada na identificação do crescimento invasivo. O grau intermediário mostra uma variabilidade nuclear e mitoses mais freqüentes. Os tumores de alto grau demonstram o núcleo grande, pleomórfico e hipercromático, necrose focal e mitoses atípicas freqüentes. A presença de diferenciação ductal ajuda na distinção do carcinoma indiferenciado (Spiro *et al.*, 1982).

O prognóstico destes tumores é influenciado pelo estadio clínico, sítio de envolvimento e grau do tumor. Tumores localizados em glândulas salivares menores possuem melhor prognóstico que os das glândulas salivares maiores. Recorrências e metástases à distância podem ocorrer e são mais freqüentes nos tumores de alto grau (Li *et al.*, 2004).

Carcinoma Epitelial-Mioepitelial (CEM)

CEM das glândulas salivares é um tumor raro que primeiramente foi descrito por Donath *et al* em 1972, e reconhecido como entidade patológica distinta na classificação da WHO em 1991. Acomete mais frequentemente (75%) a glândula parótida, aproximadamente 10% do CEM tem sua origem na glândula submandibular e entre 10% and 15% nas glândulas salivares menores. Afeta mais freqüentemente o gênero feminino com pico de incidência entre a 6ª e 7ª décadas de vida. Morinaga *et al.*(1992) relataram um caso raro de CEM de glândula parótida que acometeu um menino com 8 anos de idade, e três anos após tratamento o tumor recorrente invadiu base de crânio e cérebro e metastatizou para pulmão. Estes tumores acometem mais freqüentemente as glândulas salivares maiores, principalmente a parótida (60%), mas também podem ocorrer em

glândulas salivares menores como mucosa jugal, base da língua e palato (Jain *et al.*, 2006; Kumai *et al.*, 2006; Kusama *et al.*, 1996 e Puri *et al.*, 2004).

É composto por dois tipos celulares em proporções variadas, que tipicamente formam estruturas que se assemelham a ductos que podem estar envoltos por espessa membrana basal e duas camadas de células: a camada mais íntima é formada por células cuboidais, com citoplasma finamente granular e núcleo redondo central ou basal. A camada mais externa é formada por camada simples de células poligonais ou camadas múltiplas, com bordas bem definidas, citoplasma claro e o núcleo vesicular e excêntrico. Esta morfologia bifásica é preservada principalmente em áreas papilar-císticas, mas os tumores sólidos podem conter áreas exclusivamente formadas por células claras. As células mioepiteliais podem se arranjar num padrão cribriforme semelhante ao do Carcinoma Adenóide Cístico (Deere *et al.*, 2001; Hayashi *et al.*, 2001; Kawahara *et al.*, 2004; Wax & Layfield, 1996 e Yih *et al.*, 2005).

A recorrência ocorre ao redor de 40% dos casos e as metástases em 14%. Os sítios metastáticos mais comuns são os linfonodos cervicais, pulmão, fígado e rins (Liu *et al.*, 2006 e Pierard *et al.*, 2006).

Carcinoma Ex. Adenoma Pleomórfico (CA-EX-AP)

É um carcinoma que mostra evidencia histológica focal de um Adenoma pleomórfico primário ou recorrente. Compreendem aproximadamente 3.6% (entre 0.9 - 14%) de todos os tumores de glândulas salivares, e 11.7% (entre 2.8 - 42.4%) de todas as malignidades de glândulas salivares. De 1.9 - 22.3% de todos os adenomas pleomórficos sofrem malignização, aproximadamente uma década após

o desenvolvimento do adenoma pleomórfico. Geralmente ocorrem na 6ª e 7ª décadas de vida. O gênero masculino é o mais afetado e o sítio mais prevalente é a glândula parótida, lobo profundo, mas também pode ocorrer na glândula submandibular e nas glândulas salivares menores, mais comumente o palato (Gnepp, 1993; Stodulski *et al.*, 2007 e Zbären *et al.*, 2008). Iino *et al.* (2008) relataram um caso de carcinoma ex adenoma pleomórfico na glândula submandibular em um paciente do gênero masculino com 64 anos de idade, com metástase em linfonodo regional ipsilateral com um componente maligno raro, de células claras e escamosas. Furukawa *et al.* (2001) apresentaram um caso de CA-EX-AP em uma mulher de 51 anos de idade em palato mole que invadia a nasofaringe.

A acurácia do diagnóstico pré-operatório realizado com punção aspirativa por agulha fina é reservado aos tumores de alto grau de malignidade e a baixa sensibilidade pode causar dificuldades interpretativas em tumores de baixo grau de malignidade. Klijanienko *et al.* (1999) relataram que em 26 CA-EX-AP (17 eram de alto grau e 9 de baixo grau de malignidade); 76.5% dos CA-EX-AP de alto grau foram corretamente diagnosticados através da PAAF enquanto que 77.8% dos CA-EX-AP de baixo grau apresentaram resultado negativo para malignidade.

Padrão de crescimento infiltrativo, destrutivo, núcleos hipercromáticos, pleomorfismo são mais freqüentes nos CA-EX-AP. No entanto, alguns CA-EX-AP podem se apresentar não invasivos (intracapsulares) e com grau mínimo de atipia e às vezes é necessário a combinação dos aspectos morfológicos com os imunohistoquímicos para se fechar um diagnóstico definitivo (Di Palma *et al.*, 2005).

Os CA-EX-AP são subclassificados em não invasivos, minimamente invasivos ($\leq 1.5\text{mm}$ de penetração do componente maligno no tecido extracapsular) e invasivos ($> 1.5\text{mm}$ de invasão do tumor no tecido adjacente). A

distinção entre invasivos e não invasivos é baseada na completa invasão da cápsula e do tecido peritumoral. Os dois primeiros possuem excelente prognóstico e o último um prognóstico reservado. Os invasivos podem ser extremamente agressivos, e aproximadamente 23-50% dos pacientes desenvolvem uma ou mais recorrências, e 70% ou mais desenvolvem metástases locais ou à distância. Os sítios metastáticos mais freqüentes são pulmão, ossos, abdômen e sistema nervoso central (Akan *et al.*, 2008; Hellin-Meseguer *et al.*, 2007 e Sheedy *et al.*, 2006). Os principais fatores prognósticos incluem tamanho, grau tumoral e o estágio clínico e patológico (extensão da invasão da cápsula e tecidos vizinhos) e o índice de proliferação (Lewis *et al.*, 2001 e Olsen & Lewis, 2001).

Carcinoma de células escamosas (CEC)

O CEC primário em glândulas salivares é um tumor raro e restrito as glândulas salivares maiores. Apresentam-se na sexta e oitava décadas de vida com média de 65 anos de idade, sendo o gênero masculino o mais afetado. A maioria dos tumores apresenta como primeiro sintoma um aumento de volume indolor, mas em alguns casos o paciente pode apresentar rápido desenvolvimento com dor e paralisia do nervo facial (Alam *et al.*, 2007; Elloumi-Jellouli *et al.*, 2005 e Taxy, 2001). O sítio de maior acometimento é a glândula parótida (80%), seguida da submandibular (20%) e ocasionalmente podem ocorrer no ducto de Stensen (Tominaga *et al.*, 2006 e Vigorita *et al.*, 1980). Estes tumores infiltram o parênquima glandular em ninhos irregulares e trabéculas, acompanhado por estroma fibroso e desmoplásico. Metaplasia escamosa e displasia dos ductos salivares são ocasionalmente identificadas em associação com o carcinoma de células escamosas. Invasão perineural e para tecidos adjacentes são achados comuns. É considerado um tumor agressivo e de alto grau de malignidade. O desenvolvimento de

recorrências loco-regionais e metástases regionais ou à distância é comum. Shemen *et al.* (1987) conduziram um estudo com 50 pacientes com carcinoma de células escamosas de origem salivar e verificaram que 42 pacientes possuíam o tumor em parótida e 8 em glândula submandibular. A recorrência loco regional para parótida foi de 51% e para submandibular foi de 67%, e o prognóstico favorável em 5 e 10 anos foi de 24% e 18% para parótida e 20% para os tumores de glândula submandibular.

Adenocarcinoma de Células Basais (Adc CB)

É uma neoplasia epitelial rara de baixo grau de malignidade, crescimento indolente, infiltrativo que afeta predominantemente a glândula parótida, embora em alguns casos tenham sido relatados em glândulas salivares menores (Farrell & Chang, 2001; Gross *et al.*, 2004; Jayakrishnan *et al.*, 2003 e Parashar *et al.*, 2007). É composto por células basalóides chamadas de escuras e claras. As células são pequenas e uniformes com bordas celulares indistintas e um núcleo redondo a oval. Os padrões sólidos, membranosos, tubulares e trabeculares são descritos. A maioria dos tumores possui um padrão sólido de crescimento, onde são encontrados ninhos de forma e tamanhos variáveis separados por septos ou densas bandas de estroma colagenoso. No tipo membranoso os tumores produzem grande quantidade de lamina basal na forma de gotículas intercelulares, e membranas periféricas de material hialinizado e eosinofílico. Bandas interconectadas de células basalóides caracterizam o padrão de crescimento trabecular. No tipo tubular existem espaços luminiais entre as células basalóides. Focos de diferenciação escamosa, com ou sem produção de queratina são vistos entre as células basalóide em alguns destes tumores. O alinhamento dos núcleos ao lado da interface do estroma colagenoso cria uma aparência em paliçada. O grau de atipia citológica e o

número de figuras mitóticas variam de um tumor para outro, mas são relativamente mínimos. Alguns tumores apresentam focos de necrose, mas este achado não é típico. É considerado um tumor de baixo grau com potencial para metástases locais (Ellis & Auclair, 1996; González-Garcia *et al.*, 2006; Hirsch *et al.*, 2008; Klijanienko *et al.* 1999; Worley & Daloca, 1997; Yu *et al.*, 1998).

Carcinoma de Células Claras (CCC)

É um tumor epitelial maligno composto de uma população monomórfica de células que possui o citoplasma claro quanto corado por hematoxilina e eosina. O pico de ocorrência destes tumores é entre 40-70 anos de idade, são raros em crianças e não há predileção por gênero. É mais freqüente nas glândulas salivares menores que nas glândulas maiores. Envolve principalmente o palato, mas pode acometer mucosa bucal, lingual, soalho bucal, lábio, região retromolar e áreas tonsilares (Balakrishnan *et al.*, 2002 e Mazouzi *et al.*, 2005).

No diagnóstico diferencial microscópico é necessário levar em consideração outras neoplasias, como adenocarcinoma de células acinares, carcinoma mucoepidermóide, carcinoma epitelial mioepitelial, oncocitoma de células claras, adenoma sebáceo e carcinoma sebáceo, assim como carcinomas metastático, especialmente o carcinoma de células renais (Sicurella *et al.*, 2004). O carcinoma epitelial mioepitelial tem sido relatado como carcinoma de células claras, mas segundo Wang *et al.* (2002) a diferenciação mioepitelial do CCC é consistente com o conceito que este tumor é histomorfogenicamente distinto do carcinoma epitelial mioepitelial e que ele não é meramente uma variante monomórfica.

São tumores não encapsulados, geralmente pobremente circunscritos e infiltrativos. O CCC caracteriza-se por possuir população monomórfica de células

redondas a poligonais com citoplasma claro. Em alguns casos as células podem apresentar citoplasma eosinofílico pálido. O núcleo é excêntrico e redondo com um pequeno nucléolo. As células tumorais estão arranjadas em lençóis, ninhos ou cordões celulares. No tipo hialinizante o tecido conjuntivo é composto por extensa banda de colágeno hialinizado, mas em outros tumores consiste em septos fibrosos interconectados que podem ser celularizados ou frouxamente colagenosos. Em raros casos podem ser observados microcistos e estruturas ductais (Chao et al., 2004; Hu YH *et al.*, 2005 e Milchgrub *et al.*, 1994). Figuras mitóticas são raras, mas alguns tumores apresentam grau moderado de pleomorfismo nuclear, anaplasia e necrose indicando um pior prognóstico (O'Regan *et al.*, 2004). O envolvimento dos nervos periféricos é um achado comum. Poucos tumores sofrem metástases para linfonodos cervicais e raramente para pulmão, mas geralmente os pacientes não morrem deste tumor (Milchgrub *et al.*, 1994).

Carcinoma Oncocítico

É um tumor raro, formado por proliferação de oncócitos malignos, e crescimento infiltrativo (Capone *et al.*, 2002). Aproximadamente 80% dos tumores envolvem a glândula parótida, seguida da glândula submandibular e das glândulas salivares menores, onde o palato e a mucosa bucal são mais afetados. A média de idade para o acometimento é 63 anos e aparentemente não há predominância de gênero (Wischerath *et al.*, 2002).

Microscopicamente é composto predominantemente por células grandes, redondas ou poliédricas arranjadas em lençóis, ilhas ou cordões de células ou células individuais espalhadas. As células possuem citoplasma granular, fino e abundante, que representam um grande número de mitocôndrias, núcleo grande

localizado centralmente e nucléolos proeminentes e irregulares. Alguns tumores exibem um pleomorfismo moderado. As células tumorais podem formar espaços pseudo-luminais pequenos e focais e em alguns casos a diferenciação ductal é evidente. Estes tumores não são capsulados e invadem nervos, vasos e tecido muscular. Necrose pode estar presente em alguns casos (Ellis & Auclair, 1996 e Giordano *et al.*, 2006). Outras neoplasias de glândulas salivares possuem ter células de aspecto oncocítico, como oncocitoma, tumor de Warthin, carcinoma mucoepidermóide, adenocarcinoma de células acinares e carcinoma de ducto salivar. A imunohistoquímica pode ser útil, mostrando imunopositividade para antígeno mitocondrial. A análise ultra-estrutural deve demonstrar inúmeras mitocôndrias no citoplasma das células tumorais (Giordano *et al.*, 2006; Kimura *et al.*, 2003; Mizutari *et al.*, 2005 e Muramatsu *et al.*, 2003). Possuem baixo grau de malignidade, com bom prognóstico.⁷

Adenocarcinoma Mioepitelial

É um raro tumor de glândula salivar, apresentando vários estágios de diferenciação mioepitelial (Savera *et al.*, 2000). A média de idade para apresentação é de 55 anos. Homens e mulheres são afetados igualmente. Mais de 75% ocorrem na parótida, mas também podem ocorrer na submandibular e nas glândulas salivares menores (Ellis & Auclair, 1996 e Worley & Daloca, 1997).

O adenocarcinoma mioepitelial caracteristicamente possui uma arquitetura multilobular e um padrão sólido, trabecular ou/ reticular. As células tumorais podem ser estreladas, epitelióides, plasmocitóides (hialinas) e ocasionalmente vacuolizadas. Áreas necróticas, diferenciação escamosa e degeneração cística podem ser notadas em alguns tumores. Possui alta atividade mitótica e um

marcado pleomorfismo. São localmente destrutivos e podem envolver osso adjacente, vasos e nervos. Exibem um curso clínico diverso, sendo que, um terço dos pacientes permanecem livres da doença, um terço têm múltiplas recorrências e outro terço dos pacientes morre da doença. Consentino *et al.* (2008) relataram um caso de um paciente com múltiplas metástases cutâneas de um carcinoma mioepitelial de glândula submandibular com curso clínico muito agressivo. No estudo realizado por Nagao T *et al.* (1998) onde foram analisados 10 casos de adenocarcinomas mioepiteliais, o grau de diferenciação histológica, pleomorfismo celular, atividade mitótica e o grau de atividade proliferativa estava correlacionado com o prognóstico destes tumores.

Cistoadenocarcinoma

É um tumor raro que exhibe um predominante crescimento cístico, freqüentemente papilar intraluminal. Foss *et al.* (1996) estudaram 57 casos de cistoadenocarcinoma e notaram que afeta igualmente o gênero masculino e feminino, com uma idade média de 59 anos. Aproximadamente 65% afetaram as glândulas salivares maiores, sendo 35 casos na glândula parótida e 2 casos na glândula sublingual, enquanto que 35% (20 casos) envolveram as glândulas salivares menores. A ocorrência destes tumores na glândula submandibular é extremamente rara e foi descrita pela primeira vez na língua inglesa em um paciente do gênero masculino com 54 anos de idade, por Harimaya *et al.* (2006).

Estes tumores geralmente são bem circunscritos, não encapsulados, contendo numerosas estruturas císticas, que variam de forma e tamanho. Exibem um grau variado de proliferação papilar, separados por um estroma fibroso frouxo revestido por células cuboidais ou colunares, contudo células mucosas, escamosas,

claras ou oncocíticas ocasionalmente podem ser notadas (Agarwal *et al.*, 2008). Ilhas neoplásicas sólidas e pequenas ou estruturas que se assemelham a ductos podem ocorrer entre os cistos ou invadindo os tecidos adjacentes. Calcificações distróficas, hemorragia e presença de tecido linfóide podem ser visualizadas. Figuras mitóticas são raras. No estudo conduzido por Foss *et al.* (1996) todos os 57 tumores estudados demonstraram um padrão de crescimento cístico, invasivo e 75% possuíam um componente papilar evidente. O tipo celular variou de células cuboidais pequenas (35 casos), células cuboidais grandes (9 casos), e células colunares altas (7 casos). Seis casos exibiram uma mistura de todos os tipos celulares. Cistos rompidos com tecido de granulação e hemorragia foram achados comuns.

Cistoadenocarcinoma é um tumor de baixo grau de malignidade. Em um estudo retrospectivo realizado por Gallego *et al.* (2008), de 834 tumores de glândulas salivares 2 casos eram de cistoadenocarcinoma, localizados em mucosa de lábio superior e parótida. Ambos os tumores eram de baixo grau de malignidade, com ausência de metástases em linfonodos regionais. Os tumores de alto grau de malignidade mostram infiltração perineural, invasão vascular ou linfática, infiltração em tecidos adjacentes, metástases regionais, áreas de necrose, pleomorfismo e intensa atividade mitótica (Cavalcante *et al.*, 2007 e Pollet *et al.*, 1997). De acordo com Xen (1990) os cistoadenocarcinomas papilares podem ser classificados em bem e pobremente diferenciados, e a presença de metástases está relacionada com o grau de diferenciação do tumor.

Carcinoma de ducto salivar (CDS)

É um tumor raro, agressivo, de alto grau de malignidade. Possui semelhança morfológica com o carcinoma ductal de mama (Hungermann *et al.*, 2007). O gênero masculino com idade acima de 50 anos é o mais afetado. Ocorre mais comumente na glândula parótida (80% dos casos), seguida pela glândula submandibular. É rara sua ocorrência em glândulas salivares menores e, mais rara ainda sua ocorrência intra-óssea. Kikuchi *et al.* (2007) descreveram um caso de um paciente do gênero masculino com 62 anos de idade com aumento de volume indolor na região direita de mandíbula e paralisia do nervo mental ipsilateral e presença de nódulos metastáticos no nível I – III na região cervical. O paciente foi submetido a tratamento e permaneceu livre de doença por 59 meses. Após este período o paciente desenvolveu recorrência local e metástases para pulmão e cérebro.

O CDS é caracterizado microscopicamente por ilhas intraductais, com padrões cribiforme, papilar ou sólido, frequentemente com comedonecrose central (Suzuki *et al.*, 2006). As células tumorais são epitelióides e pleomórficas. Presença de corpos de psamoma, diferenciação escamosa e figuras mitóticas atípicas são achados comuns (Kawahara *et al.*, 2008 e Pollet *et al.*, 1997). Estes tumores são muito agressivos. Segundo Barnes *et al.* (1994) a invasão perineural ocorre em 60% dos casos; a embolia tumoral intravascular ou linfática em 31%, e 33% e 46% dos pacientes desenvolvem recorrência local e metástases à distância respectivamente.

Carcinoma de células pequenas (CCP)

É um tumor raro, altamente agressivo. O sítio de maior envolvimento é a glândula parótida, mas pode ocorrer em qualquer glândula maior ou menor. Nagao T *et al.* (2004) analisaram 15 casos de CCP onde 11 (73.4%) pacientes eram

do gênero masculino e 4 (26.6%) do gênero feminino, e a média de idade foi de 66.5 anos.

Microscopicamente é caracterizado por lençóis, cordões ou ninhos irregulares de células anaplásicas, com citoplasma escasso, bordas mal definida e um núcleo redondo, a cromatina nuclear é finamente granular e os nucléolos não são evidentes ou ausentes. Possui variável quantidade de estroma fibroso. Cordões de células tumorais podem exibir um padrão empalçado periférico. Estruturas semelhantes a rosetas são ocasionalmente visualizadas. O tumor exibe numerosas figuras mitóticas, necrose e invasão perineural e vascular e focos de diferenciação ductal, escamosa e neuroendócrina (Rollins *et al.*, 1995).

Na análise realizada por Nagao T *et al.* (2004) em 15 pacientes, 9 (60%) desenvolveram metástases e 10 (66.7%) morreram da doença entre 2 e 45 meses (média de 15.9 meses) após o diagnóstico inicial. Frade González *et al.* (1997) estudaram 45 casos de CCP e o prognóstico com sobrevida de um, três e cinco anos foi de 77,7%, 40.7% e 29.6%, respectivamente. Esses resultados indicam que CCP é um tumor altamente agressivo, com o prognóstico pobre, mas é melhor que o prognóstico de neoplasias semelhantes extra-salivares.

Carcinoma de células grandes (CCG)

São tumores extremamente raros. Na maioria dos casos, os pacientes são idosos com mais de 60 anos de idade, homens e mulheres são igualmente afetados e geralmente afetam glândulas salivares maiores, especialmente a parótida (Casas *et al.*, 2005)

É um tumor composto de lençóis ou trabéculas de células pleomórficas grandes com bordas bem definidas, citoplasma eosinofílico ou claro, núcleo poligonal ou fusiforme, nucléolo proeminente e cromatina grosseira com uma distribuição vesicular. Células gigantes bizarras e figuras mitóticas podem estar presentes e há uma tendência a necrose. Padrão organóide, sólido, trabecular, semelhante à roseta ou empalilhado periférico caracterizam alguns tumores. Raros focos de diferenciação ductal ou escamosa e infiltração linfóide podem estar presentes e o envolvimento de vasos e nervos é proeminente (Nagao T *et al.*, 2000).

Carcinoma Linfoepitelial (CLE)

É um tumor raro, que afeta pacientes na quinta década de vida, geralmente é mais freqüente no gênero masculino e possui certa predileção racial por esquimós da região do ártico, chineses e japoneses. Sugere-se que o vírus Epstein-Barr tem importante papel no surgimento deste tipo tumoral, porém outros achados indicam que existe uma complexa interação de fatores étnicos, geográficos e virais na patogênese do CLE de glândulas salivares (Saku *et al.*, 2003).

A glândula parótida é a mais acometida pelo tumor (80% dos casos), seguido de glândula submandibular (Schneider & Rizzardi, 2008). Raramente ocorrem nas glândulas salivares menores da cavidade oral e o primeiro caso foi reportado por Worley & Daroca (1997) em uma paciente do gênero feminino com 69 anos de idade.

Lençóis, cordões e ilhas de células tumorais, com bordas indistintas, citoplasma levemente eosinofílico, núcleo vesicular de tamanho variável e nucléolo evidente são visualizados em um estroma fibroso. Diferenciação escamosa, necrose e figuras mitóticas são facilmente encontradas. O tumor é definido

por grande quantidade de linfócitos e células plasmáticas acompanhados por folículos linfóides reativos. Algumas vezes o componente linfóide é tão extenso que a natureza epitelial pode não ser evidente (Nagao K *et al.*, 1983). Abundantes histiócitos algumas vezes são notados dando uma aparência de céu estrelado ao tumor (Savera *et al.*, 2000).

No estudo realizado por Zang *et al.* (2005) onde foram analisados 16 casos de CL no sul da China, 25% dos pacientes tiveram metástases ipsilateral cervical no pós-operatório. A sobrevida em 1, 3 e 5 anos foi de 86.15%, 48.15% e 24.23% e concluíram que o CL é um carcinoma de glândula salivar pobremente diferenciado, não deve ser de bom prognóstico com 24% de sobrevida aos 5 anos.

QUADRO CLÍNICO

História clínica e exame físico geral são os passos iniciais na avaliação de pacientes com tumores de glândulas salivares. Os tumores benignos manifestam-se comumente como massas de crescimento lento e indolor. Crescimento rápido sugere infecção, degeneração cística, hemorragia intratumoral ou transformação maligna, e pode estar associado a sintomas álgicos (Hanna & Suen, 1999). Como regra, lesões tumorais benignas são móveis, não apresentam ulceração em pele ou paralisia de pares cranianos. A paralisia do VII par do nervo craniano por uma massa parotídea sugere fortemente tumor maligno, apesar de não ser patognomônica, uma vez que pode ocorrer pela compressão ou estiramento do nervo por tumores benignos volumosos. Existem 17 casos descritos na literatura de neoplasias benignas que cursaram com paralisia do VII par do nervo craniano (Sismanis *et al.*, 1981). Outros sinais sugestivos de malignidade são fixação da massa na pele ou em estruturas adjacentes e linfadenomegalia cervical. Contudo,

estes são sinais tardios, que denotam extensão tumoral extra-glândular. A glândula parótida pode ser sítio de metástases de tumores malignos da pele, sendo que a história e a presença de lesão de pele devem ser sempre investigadas em toda região cérvico-facial na procura do sítio do tumor primário. O carcinoma de células escamosas envolvendo a parótida é mais frequentemente primário de pele do que da própria glândula. O exame de orofaringe pode evidenciar acometimento do lobo profundo da glândula parótida, bem como de glândulas salivares menores no espaço parafaríngeo. Esses tumores podem deslocar a tonsila palatina medialmente, dando a falsa impressão de hipertrofia amigdaliana unilateral. Os tumores benignos das glândulas submandibulares manifestam-se como massas indolores no espaço submandibular e devem ser diferenciados de sialoadenites crônicas, que também podem cursar com aumento da glândula e levar a linfadenomegalia reacional, confundindo o diagnóstico. Extensão perineural acometendo o nervo lingual causa dormência da língua, enquanto do nervo hipoglosso causa fraqueza em sua movimentação e alertam para a possibilidade de tumor maligno. Os tumores das glândulas salivares menores, apresentam-se como massas de superfície lisa, recobertas por mucosa, ocorrendo geralmente no palato duro (Hanna & Suen, 1999). Ulceração é indicativo de malignidade, na ausência de trauma local.

EXAMES DE AVALIAÇÃO

Punção Aspirativa por Agulha Fina

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) foi utilizada pela primeira vez nas lesões de glândulas salivares em 1927 por Dudgeon & Patrick e tornou-se

método bem aceito somente na década de 1970. Entretanto, as opiniões são divergentes quanto ao valor da sua utilização na prática clínica (Batsakis *et al.*, 1992 e Zbären & Stauffer, 2007). Nos últimos anos, a PAAF tem conquistado grande aceitação entre cirurgiões e patologistas devido a seus altos índices de sensibilidade (85,5 a 99%) e especificidade (96,3 a 100%), além de ser, um método rápido, confiável, de baixo custo, fácil de executar, de baixo risco no manejo de quase todas as lesões de glândulas salivares benignas e malignas (Boccatto *et al.*, 1998; Gonçalves *et al.*, 2007; 219, Vigner *et al.*, 1997). A principal causa apontada como erro no exame parece ser a falha na coleta de amostra adequada (Chan *et al.*, 1992). O impacto da PAAF na conduta cirúrgica foi estudado por Heller *et al.* (1992)⁶, onde os autores mostraram que houve mudança na conduta em cerca de 35% dos casos, além de ajudar na conscientização pré-operatória do paciente quanto à possibilidade ou não de se tratar de neoplasia maligna.

EXAMES DE IMAGEM

A Sialografia permite a avaliação detalhada do sistema ductal das glândulas parótidas e submandibulares. Foi utilizado pela primeira vez em 1904, sendo hoje empregada principalmente na diferenciação entre cálculos, doenças obstrutivas, lesões inflamatórias e trauma penetrante. A técnica original foi sendo adaptada, incorporando novas tecnologias como o uso de contraste hidrossolúvel, uso associado de xerorradiografia, pneumografia com tomografia, sialografia secretora e sialografia com tomografia computadorizada, sialografia em 3D (Kosaka & kamiishi, 2000 e Zbären & Ducommun, 1989). É contra-indicada quando há sialoadenite aguda, bem como em pacientes com alergia ao iodo. Apesar dos avanços em sua técnica, a sialografia é de pouco auxílio no estudo de lesões tumorais, uma vez que se limita a demonstrar o efeito da compressão tumoral

sobre o sistema ductal e não auxilia na diferenciação entre tumores benignos e malignos e tem um papel limitado para avaliar tumores extensos (Lee *et al.*, 2008).

As glândulas salivares podem também ser avaliadas mediante estudo cintilográfico, principalmente as glândulas parótidas. Este método é utilizado para avaliar função do parênquima glandular e detectar lesões tumorais, não se prestando para o estudo do sistema ductal. O tecnécio tem sido a substância mais utilizada. Em glândula normal, a captação da parótida ocorre antes da submandibular, e esta captação deve ser simétrica. Em lesões tumorais, estima-se que este exame tenha acurácia de 78%, porém apresenta 22% de falso-negativo, mostrando ter baixa sensibilidade (Rocha & Rocha, 1989).

Descrita pela primeira vez em 1971, a ultrasonografia de glândulas salivares trás vantagens como baixo custo, não invasividade, simplicidade de execução e ausência de complicações (Bozin *et al.*, 1971). Sua desvantagem é a limitação em avaliar tumores extensos e massas profundas no interior da glândula. É útil na diferenciação entre lesões sólidas e císticas, bem como na distinção entre lesões intrínsecas e extrínsecas à glândula (Zaleska-Dorobisz *et al.*, 2005). Apresenta acurácia na diferenciação entre benignidade e malignidade em torno de 90% dos casos de tumores de parótida que se originam no lobo superficial (Gritzman, 1989). A sensibilidade e a alta resolução da ultrasonografia na detecção de tumores intra-parotídeos aproxima-se de 100 por cento, e o ultrassom é por esta razão um excelente método para avaliar pacientes com aumento de volume na parótida (Wittich *et al.*, 1985). A ultrasonografia com Doppler é procedimento não invasivo que pode ajudar na avaliação pré-operatória, utilizando-a na avaliação da vascularização das neoplasias de glândulas salivares. Por exemplo, a Síndrome de Sjögren e a Sarcoidose apresentam hipervascularização do parênquima glandular, tumores benignos mostram menor vascularização quando comparado aos tumores

malignos e o Adenoma Pleomórfico mostra-se com hiperfluxo na periferia do tumor (Martinoli *et al.*, 1994).

Tumores onde há achados clínicos sugestivos de malignidade, bem como aqueles localizados no lobo profundo da parótida e espaço parafaríngeo ou das glândulas submandibular e sublingual são os mais beneficiados com a utilização da tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética. Estes métodos permitem uma melhor avaliação da localização e extensão dos tumores, além da relação com estruturas neurovasculares adjacentes, disseminação perineural, invasão de base de crânio e intracraniana. A tomografia computadorizada (TC) em tumores de glândulas salivares possui uma sensibilidade de 97%, especificidade de 81,8% e acurácia de 94,9% em estudos realizados por Luginov *et al.* (1997) e auxiliam na diferenciação entre tumor benigno (margens bem definidas) ou maligno. Achados de destruição óssea da mandíbula e base de crânio são mais bem avaliados pela TC do que pela Ressonância Magnética (RM), enquanto esta avalia melhor o acometimento de medula óssea. A TC auxilia ainda na identificação de metástases cervicais caso estas estejam presentes. A RM é mais sensível e específica na avaliação de disseminação tumoral perineural. Substituição de gordura perineural por tecido tumoral, aumento de volume do nervo, realce com uso de contraste gadolinium são sinais mais precoces de envolvimento perineural do que aqueles evidenciados na TC, como o aumento do diâmetro dos forames ósseos. A RM é também superior à TC na avaliação de destruição da arquitetura glandular e em delinear a interface entre o tumor e o tecido são. É útil na avaliação de invasão de base de crânio, infiltração do V e VII par do nervo cranianos cranianos, bem como do seio cavernoso. Essa análise pode contribuir na conduta cirúrgica, ou mesmo na sua contra-indicação. A RM é também superior à TC na avaliação da relação do tumor com a artéria carótida e o parênquima cerebral quando há

invasão intracraniana. Outra vantagem é na diferenciação dos tumores oriundos do mesênquima glandular daqueles originados de vasos (Freling, 1994).

ESTADIAMENTO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2002), o estadiamento dos carcinomas de glândulas salivares maiores é baseado no sítio tumoral, extensão local do tumor, metástases para nódulos regionais e metástases à distância. A classificação é aplicável somente para os carcinomas das glândulas salivares maiores: parótida; submandibular e sublingual. Os tumores originários, das glândulas salivares menores não se incluem nesta classificação. Eles são classificados como os outros carcinomas, de acordo com o sítio anatômico de origem: cavidade oral, faringe ou laringe. [Anexos (p.164-6)].

Com relação à classificação TNM (2002) existem algumas observações como:

- ✓ Extensão extra-parenquimatosa do estágio T3 é a evidência clínica ou macroscópica de invasão de partes moles ou nervo, exceto aquele listado em T4a (Tumor que invade pele, mandíbula, canal auditivo ou nervo facial) e T4b (Tumor que invade base do crânio, lâminas pterigóides ou adjacentes à artéria carótida).
- ✓ A evidência microscópica isolada não constitui uma extensão extra-parenquimatosa, para efeito de classificação.
- ✓ Com relação aos linfonodos regionais, os linfonodos da linha média são considerados linfonodos homolaterais.
- ✓ Na classificação patológica (pTNM) As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M. O exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical seletivo incluirá, geralmente, 6 ou mais

linfonodos. Já o exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical radical ou modificado incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0. Quando o tamanho for um critério para a classificação pN, mede-se apenas a metástase e não o linfonodo inteiro.

TRATAMENTO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em artigo publicado na Revista Brasileira de Cancerologia (2002), o tratamento para tumores de glândulas salivares benignos e malignos devem seguir as seguintes condutas:

Tumores Benignos

Parótida

- Tumor do lobo superficial: parotidectomia superficial parcial ou completa, com conservação do nervo facial;
- Tumor do lobo profundo: parotidectomia total com conservação do nervo facial.

Submandibular

- Submandibulectomia

Outros

- Ressecção da lesão com margem de segurança podendo incluir partes ósseas, nos casos de tumores no palato.

Tumores Malignos: tratamento por estádios.

Parótida

Estadio I e II

Neoplasias de baixo grau ou alto grau de malignidade. O tratamento será sempre cirúrgico, buscando sempre preservar o nervo facial.

A radioterapia complementar será sempre indicada em casos de tumores de alto grau de malignidade, ou em casos de margens cirúrgicas insuficientes ou em tumores de difícil acesso (lobo profundo).

A radioterapia exclusiva é indicação de exceção ou como tratamento paliativo, em casos considerados sem indicação para a cirurgia.

Estadio III

Neoplasias de baixo grau ou alto grau de malignidade. O tratamento de escolha é sempre o cirúrgico. O nervo facial deverá ser preservado quando possível. (Ausência de invasão macroscópica).

O esvaziamento cervical deve ser associado em casos de invasão cervical por tumores de alto grau de malignidade ou em tumores que apresentem um alto índice de metástase cervical (Carcinoma Epidermóide, Carcinoma Indiferenciado).

O volume de tratamento radioterápico inclui o leito operatório com 2 cm de margem, região nodal subdigástrica ipsilateral, em caso de Carcinoma adenóide cístico, sendo que todo o trajeto do nervo facial é incluído no volume de tratamento. Lesões profundas são abordadas com distribuição de campos laterais, com filtros compensadores para melhoria de isodose, ou feixe de elétrons de 12-17

Mev de forma isolada ou em combinação com feixe de fótons. A dose prescrita é de 55-60 Gy diárias de 1.8 a 2 Gy.

Os linfonodos cervicais ipsilaterais são irradiados, em caso de doença residual e tumores de alto grau (com exceção de carcinoma adenóide cístico pelo baixo risco de recidiva cervical) a dose prescrita é de 50 Gy em 25 sessões.

Estadio IV

Os tumores avançados das glândulas salivares deverão ser tratados de acordo com a avaliação de operabilidade do tumor e do paciente.

Nos casos em que existe possibilidade clínica para o paciente se submeter ao tratamento cirúrgico, este deverá ser realizado sempre com a indicação de radioterapia complementar.

Submandibular

Estadio I e II

Neoplasias de baixo grau de malignidade

- Submandibulectomia e esvaziamento da região submandibular.

Neoplasias de alto grau de malignidade

- Esvaziamento Cervical Supraomoióideo + radioterapia. Os critérios para indicação e aplicação de radioterapia pós-operatória são os mesmos mencionados para os tumores da parótida.

Estadio III

Neoplasias de baixo e alto grau de malignidade

- Esvaziamento Supraomohióideo + radioterapia.

Os critérios para indicação e aplicação de radioterapia pós-operatória são os mesmos mencionados para os tumores da parótida.

Estadio IV

Os tumores avançados das glândulas salivares deverão ser tratados de acordo com a avaliação de operabilidade do tumor e do paciente.

Nos casos em que existe possibilidade clínica para o paciente se submeter ao tratamento cirúrgico, este deverá ser realizado sempre com a indicação de radioterapia complementar.

A radioterapia pré-operatória é indicação de exceção, pois ela deve ser feita como única arma terapêutica para os tumores neste estágio. Os critérios para indicação e aplicação de radioterapia pós-operatória são os mesmos mencionados para tumores da parótida.

Glândulas Salivares Menores

Os tumores das glândulas salivares menores terão sempre indicação de tratamento cirúrgico, que será a ressecção alargada da lesão, e radioterapia complementar nos casos em que houver margem cirúrgica acometida ou nos tumores de alto grau de malignidade.

O volume de tratamento radioterápico vai depender do epicentro do tumor, e segue os mesmos princípios do tratamento dos tumores epiteliais desta área, com

exceção do carcinoma adenóide cístico, que requer, irradiação de seguimentos nervosos ate a base do crânio.

As doses prescritas são: 60 Gy para irradiação profilática, 66 Gy em caso de doença residual microscópica, 70 Gy para doença residual macroscópica, em frações de 1.8 a 2 Gy.

Tumor recidivado

Os tumores recidivados das glândulas salivares serão tratados conforme o tipo histológico, tratamento prévio, sítio da recidiva e extensão tumoral e, “status” clínico do paciente.

Exames de seguimento

Os exames clínicos de seguimento incluem o exame da cavidade oral além da palpação da região parotídea ou submandibular, e do pescoço.

A realização anual de raios X de Tórax deverá ser efetuada no seguimento de tumores malignos de alto grau de malignidade.

A laringoscopia deverá ser efetuada em casos de queixas relativas a laringe ou hipofaringe.

O seguimento deverá ser feito bimestralmente no primeiro ano; quadrimestralmente no segundo ano; semestralmente no terceiro ano; e anualmente a partir do quarto ano.

Os doentes tratados de tumores benignos e de baixo grau de malignidade podem, depois de um ano, receber alta e serem orientados para retorno.

PROGNÓSTICO

O prognóstico depende da localização, do tipo histológico, grau de diferenciação e estágio clínico do tumor. É importante enfatizar que a detecção da doença no estágio inicial combinada com a completa remoção cirúrgica do tumor, estabelece uma grande chance no controle loco-regional e maior sobrevida para o paciente (Anderson *et al.*, 1980). No estágio I a sobrevida em 10 anos (%) é de 90%, no estágio II de 65% e no estágio III\IV é de 22% (Tran *et al.*, 1986).

3 PROPOSIÇÃO

GERAL:

- Fazer estudo epidemiológico retrospectivo e comparativo de 3091 neoplasias epiteliais primárias de glândulas salivares maiores e menores intra-orais de serviços de Patologia do Brasil, México, Guatemala, Peru, Uruguai e EUA.

ESPECÍFICO:

- Verificar a incidência dos tumores glândulas salivares maiores e menores intra-orais benignos e malignos, e correlacionar com gênero e idade do paciente e localização do tumor.
- Analisar 180 casos de tumores de glândulas salivares maiores e menores em crianças e adolescentes, considerando os tipos histológicos, idade, gênero e sítio tumoral.
- Relatar 15 tumores intra-ósseos considerando o tipo histológico, idade e gênero.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

CASUÍSTICA

Este foi um estudo retrospectivo e colaborativo que contou com a participação de seis países, onde foram analisados dados do período de 1968 a 2007 referentes a 3091 tumores epiteliais de glândulas salivares maiores e menores intra-orais. Foram analisados 1766 casos do Brasil, 544 dos EUA, 405 do Uruguai, 151 do Peru, 134 da Guatemala e 91 casos do México.

Do Brasil foram analisados os bancos de dados de teses realizadas na Área de Patologia, Departamento de Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP sobre Tumores de Glândulas Salivares Maiores e Menores, com informações sobre tipo histológico, localização tumoral, gênero e idade. Os autores e respectivos títulos de tese estão abaixo relacionados, assim como o local de origem dos dados.

- ✓ Prof. Dr. Marcio Ajudarte Lopes – Tumores de Glândulas Salivares Menores Intra-Orais: Análise multivariada de fatores prognósticos. Hospital do Câncer AC Camargo. Publicado no J Oral Pathol Med. 1999; 28(6):264-7.
- ✓ Fábio Augusto Ito – Tumores de Glândulas Salivares: experiência do Instituto do Câncer de Londrina – Pr. Instituto do Câncer de

- Londrina - Pr. Publicado no Int J Oral Maxillofac Surg. 2005; 34(5):533-6.
- ✓ Fabio de Abreu Alves - Estudo Imunohistoquímico e Análise Univariada dos Fatores Prognósticos de Tumores de Glândulas Submandibulares. Hospital do Câncer AC Camargo. Publicado no Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002; 128(12):1400-3.
 - ✓ Danyel Elias da Cruz Perez - Estudo Imunohistoquímico e Análise Multivariada de Fatores Prognósticos em Carcinoma Adenóide Cístico de Cabeça e Pescoço. Hospital do Câncer AC Camargo. Publicado na Oral Oncol. 2006; 42(2):139-46.
 - ✓ Ademar Takahama Jr - Avaliação Clínica e Histopatológica de Tumores de Glândula Parótida. Hospital do Câncer AC Camargo. Publicado no Head Neck. 2009 Apr 30.
 - ✓ Fábio Ramoa Pires. Intra-oral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 546 cases. Oral Oncol. 2007; 43(5):463-70.

Além do banco de dados das teses acima relacionadas foram colhidos dados das fichas clínicas de pacientes que foram atendidos nesse período no Orocentro, Área de Semiologia do Departamento de Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Todos os dados acima relacionados foram sumarizados e transferidos a outra tabela padronizada. Do total de 3091 casos, 1202 casos foram do Hospital do

Câncer AC Camargo, 471 do Instituto do Câncer de Londrina e 93 casos do Departamento de Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Os 544 casos dos EUA foram obtidos em estudo realizado pelo Prof. Dr. Fábio Ramoa Pires e Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida em colaboração com Dr. Sow-Yeh Chen e Dr. Gordon A. Pringle, este dois últimos do Laboratório de Patologia Oral da Universidade de Temple, Filadélfia - EUA. Estudo este publicado na *Oral Oncology*, 2006.

Os 405 casos do Uruguai foram cedidos pela Dra. Elisa Laca e pelo Dr. Julio Carzoglio. Os 151 casos do Peru foram cedidos pelo Dr. Wilson A. Delgado da Universidade Peruana Caetano Heredia - (Peru). Os 134 casos da Guatemala foram cedidos pelo Prof. Roman Carlos-Bregni, advindos do Centro de Medicina Oral da Guatemala e da Universidade Francisco Marroquin - Guatemala (Guatemala). Os 91 casos do México foram cedidos pelo Prof. Dr. Adalberto Abel Mosqueda Taylor da Universidade Autônoma Metropolitana - Xochimilco, México (México).

Dos 3091 tumores epiteliais, 1540 foram de glândulas salivares maiores, 1522 de glândulas salivares menores intra-orais, 14 tumores intra-ósseos e em 15 casos a glândula não foi especificada. No total, 1757 tumores eram benignos e 1334 malignos.

Todos os dados foram sumarizados em várias tabelas e somente os dados demográficos e clínicos foram analisados (em apêndices).

ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO

Os diagnósticos foram fornecidos por cada serviço, e apenas parte do material foi revisado e os tumores classificados de acordo com a classificação proposta pela World Health Organization Classification of Tumours (2005).

Os tumores classificados como Carcinoma Mucoepidermóide e Carcinoma Adenóide Cístico não foram subclassificados, porque os dados não foram fornecidos em muitos casos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

CORRELAÇÕES DE FREQUÊNCIA:

A análise de correlações entre as diversas variáveis estudadas foi realizada empregando-se a análise de frequência simples ordinal e nominal e bidimensional além do teste do qui-quadrado em tabelas de contingência de dupla entrada. Análises realizadas em tabelas 2 X 2 (cotejamento de pares de variáveis dicotômicas) foram sempre elaboradas sem correlação de continuidade para o valor de qui-quadrado obtido.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

Foram incluídos neste estudo apenas tumores primários benignos e malignos epiteliais de glândulas salivares menores e maiores sendo, por conseguinte, excluídos tumores metastáticos, mesênquimais e os tumores localizados em outras glândulas senão as citadas anteriormente.

5 RESULTADOS

Do período de 1968 a 2007 foram analisados 3091 tumores epiteliais de glândulas salivares maiores e menores intra-orais sendo, 1766 casos do Brasil incluindo 1202 casos do Hospital do Câncer AC Camargo, 471 do Instituto do Câncer de Londrina (PR) e 93 do Departamento de Diagnóstico Oral, Área de Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (UNICAMP); 91 de casos da Universidade Autônoma Metropolitana - Xochimilco, Departamento de Atenção a Saúde - México (México); 134 do Centro de Medicina Oral da Guatemala e da Faculdade de Medicina, Universidade Francisco Marroquin - Guatemala (Guatemala); 151 casos da Universidade Peruana Caetano Heredia - Lima (Peru); 405 casos do Departamento de Anatomia Patológica da Universidade da República, Montevideo, Uruguai e 544 casos do Departamento de Patologia e Laboratório de Medicina, Área de Patologia Oral da Escola Universitária de Medicina, Filadélfia - EUA. Os tumores benignos representaram 56.84% (n= 1757) de todos os casos e os tumores malignos 43.16% (n= 1334). Na parótida 29.28% dos tumores eram malignos, na submandibular 39.42% e na sublingual 83.33%. Nas glândulas salivares menores predominaram os tumores benignos no lábio superior e no lábio inferior, com porcentagens de 79.15% e 60.66% respectivamente. Na língua 88.14% dos tumores eram malignos, no soalho bucal 86.79%, retromolar 86.49%, fórnice 75%, amígdala 66.67%, palato 51.02% e mucosa jugal 50.86%. [Anexos - Figura 1 (p. 124), tabela 1 (p. 132)].

O Adenoma Pleomórfico (75.36%; n= 1324) e o Carcinoma Mucoepidermóide (43.93%; n= 586) foram os tumores benignos e malignos mais comuns, representando 61.79% de todos os tumores de glândulas salivares maiores e menores intra-orais. Contudo nas glândulas sublinguais os Carcinomas Adenóide Cístico prevaleceram, correspondendo a 0.22% do total e 0.52% dos malignos. [Anexos - Figuras 2, 3 (p. 125-6) e tabela 4 (p. 137-8)].

A parótida (41.77%, n= 1291) e o palato (23.71%; n= 733) foram os locais mais afetados pelos tumores, seguido de glândula submandibular (7.80%; n= 241), lábio superior (6.83%; n=211) e mucosa jugal (5.66%; n= 175). [Anexos - Tabela 1 (p.132)].

A frequência do total de tumores foi maior no gênero feminino, correspondendo a 56.32% dos pacientes afetados, numa relação homem:mulher de 1:1.31, sendo que para tumores benignos e malignos a proporção foi de 1:1.46 e 1:1.13, respectivamente. Alguns tumores exibiram predileção pelo sexo masculino, como o Tumor de Warthin, Cistoadenoma, Adenocarcinoma de ducto salivar, Carcinoma de células escamosas, Adenocarcinoma SOE, Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico e Adenocarcinoma de células claras. [Anexos - Tabela 5 (p.137)]. Os tumores benignos ocorreram principalmente na quinta década de vida e os tumores malignos na sexta e sétima décadas de vida. Dentre os benignos, foram exceções o Tumor de Warthin, cujo pico foi na sétima década e o Adenoma canalicular que teve um pico na oitava década de vida. [Anexos - Tabela 6 (p.138) e Figuras 4 e 5 (p.127-8)].

Cento e oitenta tumores ocorreram em crianças e adolescentes, representando 5.82% de todos os tumores epiteliais de glândulas salivares maiores e menores intra-orais. Destes 180, 108 tumores eram benignos (60%) e 72 malignos (40%). O tumor benigno mais comum foi o Adenoma Pleomórfico com 102 casos (94.17%), seguido do Mioepitelioma (2.91%; n= 3) e Cistoadenoma (1.14%; n=2). O tumor maligno mais comum foi o Carcinoma Mucoepidermóide com 56 casos (78.57%), seguido do Adenocarcinoma de Células Acinares (7.14%; n= 4), Carcinoma Adenóide Cístico (3.57%; n= 3), Carcinoma Ex. Adenoma Pleomórfico (3.57%; n= 3). 68 (37.78%) tumores localizados na glândula parótida, 27 (15%) na glândula submandibular, 1 (0.56%) na glândula sublingual, 61 (33.89%) no palato, seguido de lábio superior (2.78%; n= 5), mucosa jugal (2.22%; n= 4), região

retromolar (2.22%; n= 4). Em 4 casos a localização não estava especificada. As mulheres foram as mais afetadas tanto para os tumores benignos (1.4:1) quanto para os tumores malignos (1.18:1). A média de idade foi de 13.07 ± 6.63 anos. O paciente mais jovem com tumor benigno (AP) tinha 9 anos de idade e 3 pacientes com 5 anos de idade apresentaram tumor maligno (CME). [Anexos - Tabelas 7, 8, 9, 10 (p. 141-43) e Figuras 4 e 5 (p.127-8)].

Quinze (0.49%) tumores eram intra-ósseos, sendo que 13 (86.67%) com diagnóstico de Carcinoma Mucoepidermóide, 1 (6.67%) Carcinoma Adenóide Cístico e 1 (1.67%) com diagnóstico de Adenocarcinoma SOE. Os tumores intra-ósseos foram mais comuns no gênero masculino (1.34:1) e a média de idade de acometimento foi 53.92 ± 20.08 anos.

DADOS INDIVIDUAIS DE CADA PAÍS

BRASIL

Analizamos 1766 tumores epiteliais de glândulas salivares maiores e menores no Brasil. 1131 (64.04%) destes tumores acometeram as glândulas salivares maiores, 626 (35.45%) as glândulas salivares menores intra-orais, 14 (0.22%) as glândulas salivares não foram especificadas e 1 (0.06%) tumor era intra-ósseo. Dos tumores de glândulas salivares maiores a glândula parótida foi a mais acometida apresentando 965 (54.64%) tumores, a glândula submandibular com 161 (9.12%) tumores e a glândula sublingual apresentou 5 (0.28%) tumores. Nas glândulas salivares menores intra-orais o palato foi o sítio mais freqüente e apresentou 344 (19.8%) tumores epiteliais. A região retromolar foi o segundo sítio mais acometido com 53 (3.0%) dos casos, seguido de língua (2.38%; n= 42), mucosa jugal (2.10%; n= 37) e lábio superior (1.98%; n= 35). Os tumores benignos

predominaram sobre os malignos, numa proporção de 1.47:1. [Anexos - Figuras 7 e 8 (p.130-1) e tabela 10 (p.144)].

Considerando as GS maiores e a natureza tumoral, observamos que na glândula parótida 630 (69.30%) tumores eram benignos, na glândula submandibular 95 (10.45%) eram benignos e na glândula sublingual todos os tumores eram malignos. Nas glândulas salivares menores os tumores malignos prevaleceram (71.08%; n=445). O palato apresentou 61.54% de tumores malignos, as glândulas salivares menores não especificadas 98.59%, a língua 90.48%, a região retromolar 88.68%, a mucosa jugal 83.78%, o soalho bucal 95.65% e lábio inferior 50%. Somente no lábio superior os benignos prevaleceram em relação aos malignos com 65.71%. A relação tumores benignos e malignos de um modo geral foi 1.32:1. [Anexos - Tabelas 11e 12 (p. 145 - 6) e Figura 8 (p.131)].

O Adenoma Pleomórfico (41.73%; n=737) foi o tumor benigno mais freqüente, seguido de tumor de Wathin (7.64%; n=135), Adenoma Células Basais (0.79%; n=14), Mioepitelioma (0.51%; n=9), Oncocitoma (0.34%; n= 6) e Adenoma canalicular (0.34%; n=6). Com relação aos tumores malignos o Carcinoma Mucoepidermóide (21.80%; n=385) foi o mais comum, seguido de Carcinoma Adenóide Cístico (11.61%; n=205), Adenocarcinoma SOE (7.36%; n=130), Carcinoma Ex. Adenoma Pleomórfico (1.98%; n=35), Adenocarcinoma de Células Acinares (1.92%; n=34), Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau (1.25%; n=22), Carcinoma de Células Escamosas (0.96%; n=17), Adenocarcinoma de Células Basais (0.51%; n=9), Carcinoma Epitelial Mioepitelial (0.45%; n=8), Adenocarcinoma de ducto salivar (0.45%; n=8), Adenocarcinoma de Células Claras (0.17%; n=3), Carcinoma Oncocítico (0.11%; n=2) e Carcinoma de Células Pequenas (0.06%; n=1). [Anexos - Tabelas 15 e 16 (p. 149 - 51)].

Na amostra do Brasil tivemos um total de 907 tumores benignos e destes 39.25% (n= 356) estavam presentes na quarta e quinta décadas de vida, a idade variou de 9 a 90 anos com média de 44.87 anos. Dos 859 tumores malignos, 42.02% (n= 361) estavam na sexta e sétima décadas, a idade variou de 2 a 96 anos com média de 47.70 ± 17.47 anos. O tumor de Warthin ocorreu em pacientes mais idosos, e dos 135 casos 58.51% (n= 79) estavam presentes na sexta e sétima décadas, com média de idade de 57.88 ± 12.12 anos. Em 23 casos da amostra não havia idade especificada. Com relação ao gênero houve pequena predileção dos tumores pelo gênero feminino (1.13:1), principalmente em relação aos tumores benignos , já os tumores malignos foram levemente mais freqüentes no gênero masculino (1.1:1). Em 7 casos da amostra não havia dados sobre o gênero do paciente. [Anexos - Tabelas 15 - 19 (p.150 - 60)].

Cento e dezenove tumores foram observados em crianças e adolescentes, com proporção praticamente igual entre benignos e malignos (50.42 X 49.58%). Quase todos os tumores benignos foram AP (n=59), exceto um caso de Tumor de Warthin. O tumor maligno mais comum foi o Carcinoma Mucoepidermóide (72.88%; n= 43), seguido de Carcinoma de Células Acinares (6.78%; n= 4), Carcinoma Adenóide Cístico (5.08%; n= 3), Carcinoma ex. Adenoma Pleomórfico (5.08%; n= 3), Adenocarcinoma SOE (5.08%; n= 3) e Adenocarcinoma de Células Claras (1.69%; n= 1). A glândula parótida foi acometida em 47.8% (n= 57) dos casos, a glândula submandibular 15.12% (n= 18) dos casos, a glândula sublingual em 0.84% (n= 1) e as glândulas salivares menores em 32.77% (n= 39). Em 3 casos a glândula envolvida não foi especificada. A idade para tumores benignos variou entre 9 a 19 anos com média de 12.82 ± 3.15 anos, e para tumores malignos variou de 2 a 19 anos com média de 11.70 ± 2.12 anos. [Anexos - Tabelas 20, 21 e 22 (p.162 - 4)].

EUA

Na amostra dos EUA, 544 tumores epiteliais obtidos foram de glândulas salivares menores intra-orais, 8 tumores eram intra-ósseos e 2 de glândula parótida. Do total 305 (56.07%) tumores eram benignos e 239 (43.93%) malignos. O Adenoma Pleomórfico (33.27%; n= 181) foi o tumor benigno mais freqüente, seguido de Adenoma Canalicular (9.37%; n= 51), Cistoadenoma (10.29%; n= 56), Sialoadenoma Papilífero (1.65%; n=9), Oncocitoma (0.74%; n=4), Papiloma intra-ductal (0.37%; n= 2), Tumor de Warthin (0.18%; n= 1), Mioepitelioma (0.18%; n= 1). O Carcinoma Mucoepidermóide (22.98%; n= 125) foi o tumor maligno mais comum, seguido de Carcinoma Adenóide Cístico (6.80%; n= 37), Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau (4.96%; n= 27), Adenocarcinoma de Células Acinares (3.86%; n= 21), Adenocarcinoma SOE (3.49%; n= 19), Carcinoma de Células Escamosas (0.55%; n= 3), Carcinoma Ex. Adenoma Pleomórfico (0.37%; n= 2), Carcinoma Epitelial Mioepitelial (0.37%; n= 2), Adenocarcinoma de Células Claras (0.18%; n= 1), Cistoadenocarcinoma (0.18%; n= 1). Todos os tumores intra-ósseos eram Carcinoma Mucoepidermóide e os tumores de Parótida estavam representados por 1 Adenoma Pleomórfico e 1 Tumor de Warthin. De um modo geral houve predominância dos tumores benignos sobre os malignos (1.28:1). [Anexos - Tabelas 13 e 14 (p.147-9) e Figura 8 (p.131)].

Com relação à localização 182 (33.45%) neoplasias encontravam-se no palato, onde 54.75% (n= 98) destas eram benignas, 134 (24,63%) tumores estavam localizados no lábio superior, onde 80.6% (n= 108) eram benignos, 96 (17.65%) na mucosa jugal e destes tumores 56,25% eram benignos, 50 (9,19%) no lábio inferior, onde 64.0% (n= 32) eram benignos, 33 (6.07%) tumores localizados na região retromolar e destes 87.88% (n= 29) eram malignos, 21 (3.86%) tumores localizados no soalho bucal onde 90.48% (n= 19) eram malignos, 6 (1.10%) tumores foram encontrados na língua onde 66.67% (n= 4) eram malignos. Nos tumores benignos a

idade dos pacientes variou de 11 a 94 anos, com média de 54.96 ± 17.35 anos, e nos tumores malignos variou de 8 a 93 anos com média de 59.27 ± 17.71 anos de idade. O gênero feminino foi mais freqüente tanto para tumores benignos (1.6:1) como para malignos (1.5:1). [Anexos - Tabelas 11 e 12; 18 e 19 (p.145-6; 149 e 159)].

Quatorze tumores foram observados em crianças e adolescentes, destes 9 (64.28%) eram Adenomas Pleomórficos e 5 (39.72%) Carcinoma Mucoepidermóide. O palato foi acometido em 64.28% (n= 9) dos casos, seguido de mucosa jugal 14.28% (n= 2), lábio superior 7.14% (n= 1), soalho bucal 7.14% (n= 1) e região retromolar 7.14% (n= 1). O gênero feminino foi mais acometido que o gênero masculino (2.5:1). A média de idade foi de 14.19 ± 2.98 anos. [Anexos - Tabelas 20 - 22 (p. 162-4)].

URUGUAI

Analizamos 405 tumores do Uruguai, incluindo glândulas salivares maiores e menores. 310 (76.54%) destes tumores eram benignos. O Adenoma Pleomórfico (51.36%; n= 208) foi o tumor benigno mais comum, seguido de tumor de Warthin (12.84%; n= 52), Adenoma de Células Basais (5.93%; n= 24), Mioepitelioma (1.98%; n= 8), Cistoadenoma (1.73%; n= 7), Oncocitoma (1.23%; n= 5), Adenoma (0.74%; n= 3), Adenoma Canalicular (0.49%; n= 2) e Linfadenoma Sebáceo (0.25%; n= 1). O Carcinoma Mucoepidermóide (6.67%; n= 27) foi o tumor maligno mais freqüente, seguido de Carcinoma Adenóide Cístico (6.42%; n= 26), Adenocarcinoma de Células Acinares (1.98%; n= 8), Adenocarcinoma SOE (2.23%; n= 9), Carcinoma Epitelial Mioepitelial (1.48%; n= 6), Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau (1.23%; n= 5), Carcinoma Ex. Adenoma Pleomórfico (1.23%; n= 5), Adenocarcinoma de Células Basais (0.99%; n= 4), Carcinoma de Células Claras (0.25%; n= 1), Cistoadenocarcinoma (0.25%; n= 1), Carcinoma Mioepitelial (0.25%;

n= 1), Adenocarcinoma de Ducto Salivar (0.25%; n= 1) e Carcinoma Linfoepitelial (0.25%; n= 1). [Anexos - Figuras 8 (p.131) e tabelas 13 e 14 (p. 147-9)].

Com relação ao sítio tumoral, 246 (60.74%) dos tumores estavam localizados na glândula parótida, destes 89.43% eram benignos. Na glândula submandibular havia 36 (8.89%) tumores epiteliais, onde 58.33% eram benignos. Não foram encontrados tumores em glândula sublingual. 3 (0.74%) dos tumores eram intra-ósseos e 125 (30.37%) nas glândulas salivares menores. Nestas glândulas, o palato foi o local mais acometido com 14.32% (n= 58) dos casos, onde 65.52% eram benignos, seguido de mucosa jugal (5.93%; n= 24), onde 62.50% dos casos eram benignos, lábio superior (3.21%; n= 13) onde 92.31% eram benignos, fórnice (2.47%; n= 10) em que 90% dos tumores eram malignos e região retromolar (1.48%; n= 6) onde 83.33% dos tumores eram malignos, soalho bucal (0.74%; n= 3) 66.67% de tumores benignos, lábio inferior com dois casos malignos (0.25%;) e língua com 1 caso também maligno (0.25%). De um modo geral houve predominância dos tumores benignos sobre os malignos (3.10:1). [Anexos - Tabelas 11 e 12 (p. 145 e 146)].

Os tumores benignos estavam presentes principalmente na quinta década de vida, a idade variou de 11 a 85 anos de idade e a média em torno de 51.03 ± 15.88 anos, e os malignos na sétima década de vida, a idade variou de 16 a 91 anos, com média de 57.16 ± 16.03 anos. O gênero feminino foi o mais freqüente tanto para tumores benignos (1.39:1) quanto para tumores malignos (1.56:1). [Anexos - Tabelas 15,16 e 19 (p. 150-51 e 161)].

Nove tumores foram observados em crianças e adolescentes, destes 8 (88.89%) eram benignos. Dentre estes, 6 (75%) eram Adenoma Pleomórfico, 1 (12.5%) Mioepitelioma e 1 (12.5%) Cistoadenoma. O único tumor maligno foi representado pelo Carcinoma Mucoepidermóide. Seis (66.67%) tumores estavam

presentes no palato, 2 (22.23%) na mucosa jugal e 1 (11.12%) no lábio superior. Os homens foram mais acometidos (1.25:1). A média de idade foi de 16.22 ± 2.99 anos. [Anexos - Tabelas 20-2(p. 162-4)].

PERU

Do Peru tivemos 151 tumores epiteliais de glândulas salivares maiores e menores, onde 62.91% (n= 95) destes eram tumores benignos. O Adenoma Pleomórfico (47.02%; n= 71) foi o tumor benigno mais freqüente, seguido de Mioepitelioma (7.28%; n= 11), Cistoadenoma (6.62%; n= 10) e Adenoma de Células Basais (1.99%; n= 3). O Carcinoma Adenóide Cístico (15.23%; n= 23) foi o tumor maligno mais freqüente, seguido de Adenocarcinoma SOE (8.61%; n= 13), Carcinoma Mucoepidermóide (5.96%; n= 9), Adenocarcinoma de Células Basais (2.65%; n= 4), Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau (1.99%; n= 3), Carcinoma de Células Claras (1.99%; n= 3) e Carcinoma Epitelial Mioepitelial (0.66%; n= 1). [Anexos - Figuras 8 (p. 131) e tabelas 11 e 12 (p. 145-6)].

Quanto à localização tumoral 24 (15.89%) dos tumores foram observados na glândula parótida, 26 (17.22%) na glândula submandibular, 7 (4.64%) na glândula sublingual e 94 (62.25%) nas glândulas salivares menores. Dentre os tumores encontrados nestas últimas, o palato foi o sítio mais freqüente com 45.70% (n= 69), seguido de lábio superior (6,62%; n= 10), região retromolar (3.97%; n= 6), língua (2.65%; n= 4), lábio inferior (1.99%; n= 3) e mucosa jugal (1.32%; n= 2). De um modo geral houve predominância dos tumores benignos sobre os malignos (1.59:1). [Anexos - Tabela 10 (p. 144)].

Na relação localização e natureza tumoral das glândulas salivares maiores nós observamos que 83.33% e 65.38% dos tumores de parótida e submandibular eram benignos, enquanto que 71.43% dos tumores de glândula sublingual eram

malignos. Nas glândulas salivares menores 59.57% dos tumores eram benignos, no lábio superior todos os tumores foram benignos, seguido de palato com 57.97%. Na região retromolar e língua, os tumores malignos prevaleceram, e a porcentagem de malignos em relação a benignos foi de 83.33% e 75% respectivamente. [Anexos - Tabelas 11e 12 (p. 145-6)].

Com relação à idade, os tumores benignos foram mais prevalentes na quinta década, com a idade variando de 15 a 85 anos de idade, com média de 40.82 ± 18.33 anos. Os tumores malignos encontravam-se mais na sexta década de vida, com idade de 15 a 85, com média de 48.29 ± 15.64 anos. O gênero feminino foi o mais prevalente tanto para tumores benignos (1.64:1) quanto para os malignos (1.94:1). [Anexos - Tabelas 15-6 e 19 (p. 150-1 e 161)].

Dezessete tumores foram observados em crianças e adolescentes, destes 16 (94.11%) eram benignos, representados por 14 (87.5%) Adenoma Pleomórfico, 1 (6.25%) Mioepitelioma e 1 (6.25%) Cistoadenoma. O único tumor maligno foi diagnosticado como Carcinoma Mucoepidermóide. Quatro (23.53%) tumores estavam localizados na glândula parótida, 6 (35.29%) na glândula submandibular e 7 (41.17%) no palato. O gênero masculino foi o mais acometido (1.12:1). A média de idade foi de 17 ± 3.93 anos. [Anexos - Tabelas 20-2 (p. 162-4)].

GUATEMALA

Da Guatemala avaliamos 134 tumores epiteliais de glândulas salivares maiores e menores, e 61.19% (n=82) destes tumores eram benignos. 46 (34.33%) tumores encontravam-se na glândula parótida, 13 (9.70%) na glândula submandibular, 74 (55.22%) nas glândulas salivares menores intra-orais e 1 (0.74%) tumor era intra-ósseo. Nas glândulas salivares menores o palato foi o sítio mais

acometido com 44(32.84%) tumores, destes 61.36% benignos. O lábio superior e a mucosa jugal foram acometidos igualmente (10 casos), porém no lábio superior 70% dos tumores eram benignos e na mucosa jugal 60% dos tumores eram malignos. Na língua e região retromolar observamos 5 e 2 tumores respectivamente, todos malignos, enquanto que no soalho bucal tivemos 3 tumores, sendo 2 malignos. De um modo geral houve predominância dos tumores benignos sobre os malignos (1,28:1). [Anexos - Tabelas 10-2 (p. 144-6) e Figuras 7 e 8 (p. 130-1)].

O Adenoma pleomórfico (55.22%; n=74) foi o tumor benigno mais freqüente, seguido de Mioepitelioma (2.24%; n=3), Adenoma Canalicular (1.49%; n=2), Adenoma de Células Basais (0.75%; n=1), Tumor de Warthin (0.75%; n=1) e Oncocitoma (0.75%; n=1). O Carcinoma Mucoepidermóide estava presente em 16.42% (n= 22) dos casos, seguido de Carcinoma Adenóide Cístico (11.19%; n=15), Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau (4.48%; n=6), Adenocarcinoma SOE (3.73%; n=5), Adenocarcinoma de Células Acinares (1.49%; n=2), Carcinoma Ex. Adenoma Pleomórfico (0.75%; n=1), e Carcinoma de Células Claras (0.75%; n=1). [Anexos - Tabelas 13 e 14 (p. 147-9)].

Nos benignos a idade variou de 9 – 79 anos, com média de 40.69 ± 17.21 , enquanto que nos malignos a idade variou de 5 – 79 anos, com média de 48.02 ± 15.14 . Portanto tanto nos benignos como nos malignos houve predominância na quinta década de vida. O gênero feminino foi o mais freqüente tanto para tumores benignos (1,28:1) como para malignos (2,25:1). [Anexos - Tabelas 15-6 e 19 (p. 150-1 e 161)].

Treze tumores foram observados em crianças e adolescentes, destes 11 (84.62%) eram representados pelo Adenoma Pleomórfico e 2 (15.38%) tumores malignos eram Carcinoma Mucoepidermóide. Seis (46.15%) tumores estavam

localizados na glândula parótida, 3 (23.07%) na glândula submandibular e 4 (30.76%) no palato. O gênero feminino foi o mais acometido (1.17:1). A média de idade foi de 12.23 ± 6.61 . [Anexos - Tabelas 20-2(162-4)].

MÉXICO

Do México observamos um total de 91 tumores epiteliais, sendo 63.74% benignos. 13 (14.28%) tumores estavam localizados nas glândulas salivares maiores, 8 (8.60%) em glândula parótida e 5 (9.49%) em glândula submandibular. Em 6 (6.59%) tumores as glândulas salivares não foram especificadas, e 2 (2.20%) tumores eram intra-ósseos. 70 (76.92%) tumores estavam presentes nas glândulas salivares menores intra-orais, sendo que o sítio mais comum foi o palato, com 42.88% (n= 39) dos casos, seguido de região retromolar com 12.09% (n= 11) e lábio superior com 9.89% (n= 9). [Anexos - Figuras 7 e 8 (p. 130-1), tabela 10 (p. 144)].

O Adenoma Pleomórfico (58.24%; n= 53) foi o tumor benigno mais comum, seguido de Adenoma Canalicular (3.30%; n= 3) e Mioepitelioma (2.20%; n= 2). O Carcinoma Mucoepidermóide (19.78%; n= 18) foi o tumor maligno mais comum, seguido de Carcinoma Adenóide Cístico (10.99%; n= 10), Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau (3.30%; n= 3), Adenocarcinoma de Células Basais (1.10%; n= 1) e Adenocarcinoma SOE (1.10%; n= 1). De um modo geral houve predominância dos tumores benignos sobre os malignos (1.77:1). [Anexos - Tabelas 13 e 14 (p. 147-9)].

Na relação localização e natureza tumoral das glândulas salivares maiores, nós observamos que 87.50% e 80% dos tumores de parótida e submandibular respectivamente, eram benignos. Os dois tumores intra-ósseos eram malignos. Nas glândulas salivares menores 82.85% dos tumores eram benignos, sendo o

palato responsável por 43.00% dos tumores benignos, seguido de lábio superior com 12.04%. Nas localizações soalho bucal, região retromolar e língua os tumores malignos prevaleceram, com porcentagens de malignos de 66.67%, 72.72% e 100% respectivamente. Os tumores benignos estavam presentes mais comumente na quinta década, com idade variando de 15 a 83 anos, com média de 43.71 ± 17.69 anos. Os tumores malignos estavam presentes mais comumente na sexta década de vida, a idade variou de 17 a 90 anos com média de 50.31 ± 19.74 anos. O gênero feminino foi o mais freqüente tanto para tumores benignos (2.43:1) como para malignos (2:1). [Anexos - Tabelas 11-2, 15-6 e 19 (p.145-6, 150-1 e 161)].

Oito tumores foram observados em crianças e adolescentes, destes 3 (37.5%) tumores eram representados pelo Adenoma Pleomórfico, 1 (12.5%) pelo Mioepitelioma e 4 (50%) tumores eram Carcinoma Mucoepidermóide. Um (12.5%) tumor estava localizado na glândula parótida, 6 (75%) no palato e 1 (12.5%) na região retromolar. O gênero feminino foi o mais acometido (1.67:1). A idade variou de 15 a 18 anos, com média de 17.25 ± 1.38 anos. [Anexos - Tabelas 20-2 (p. 162-4)].

DADOS POR SÍTIO TUMORAL

GLÂNDULA PARÓTIDA

Na glândula parótida foram diagnosticados 1291 tumores epiteliais (41.77%), e destes 70.72% (n= 913) eram benignos. O Adenoma Pleomórfico foi o tumor benigno mais prevalente (51.98%; n= 671), seguido de Tumor de Warthin (14.56%; n= 188). O tumor maligno mais freqüente foi o Carcinoma Mucoepidermóide (11.62%; n= 150), seguido do Carcinoma Adenóide Cístico (4.49%; n= 58). [Anexos - Tabela 2 (p. 133-6)].

GLÂNDULA SUBMANDIBULAR

Duzentos e quarenta e um tumores (7.80%) foram diagnosticados na glândula submandibular, destes 146 (60.58%) eram benignos. O Adenoma Pleomórfico foi o tumor benigno mais prevalente (10.42%; n= 138) e os tumores Carcinoma Adenóide Cístico (11.39%; n= 36) e o Carcinoma Mucoepidermóide (5.63%; n= 33) os tumores malignos mais freqüentes. [Anexos - Tabela 3 (p. 135-6)].

GLÂNDULA SUBLINGUAL

Doze tumores (0,39%) foram diagnosticados na glândula sublingual, sendo 10 (83,33%) malignos. Os dois tumores benignos eram Adenoma Pleomórfico. O tumor maligno mais prevalente foi o Carcinoma Adenóide Cístico (2.22%; n= 7), seguido de Carcinoma Mucoepidermóide (0.34%; n= 2) e Adenocarcinoma SOE (1.82%; n= 1). [Anexos - Tabela 3 (p. 135-6)].

GLÂNDULAS SALIVARES MENORES

Foram diagnosticados nas glândulas salivares menores intra-orais 1519 tumores, onde 54.50% (n= 828) eram malignos. O tumor benigno mais prevalente foi o Adenoma Pleomórfico com 508 (73.51%) casos, e o tumor maligno mais freqüente foi o Carcinoma Mucoepidermóide (46,49%; n= 385), seguido de Carcinoma Adenóide Cístico (25.72%; n= 213). O palato foi o sítio mais atingido pelos tumores com 733 (23.71%) casos, seguido de lábio superior 211 (6.83%), mucosa jugal 175 (5.66%) e região retromolar 111 (3.59%). Nestes locais a

porcentagem de benignos foi 48.9%, 79.14%, 49.14%, 13.51% respectivamente. [Anexos - Tabela 3 (p. 135-6)].

TUMORES BENIGNOS

ADENOMA PLEOMÓRFICO (AP)

Foram diagnosticados 1324 casos como AP, que corresponderam a 42.83% de todos os tumores de nossa amostra e 75.36% dos tumores benignos. A glândula parótida foi o sítio mais freqüente com 671 casos (50.68%), seguido do palato com 308 casos (23.26%), glândula submandibular com 138 (10.4%) e lábio superior com 107 (8.08%). 5 tumores foram observados em glândulas não especificadas como maiores ou menores intra-orais e 4 em glândulas menores intra-orais não especificadas. As mulheres foram mais afetadas que os homens (1,64:1). A idade de acometimento variou de 9 – 90 anos com a média de 43.96 ± 16.74 anos. 3.8% dos casos classificados como Adenoma Pleomórfico não possuíam dados referentes à idade do paciente. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p.135-6 e 139)].

TUMOR DE WARTHIN (TW)

Cento oitenta e oito tumores foram diagnosticados como TW, que corresponderam a 6.08% de todos os tumores de nossa amostra e 10.70% dos tumores benignos. 99.47% dos casos estavam presentes na glândula parótida e 1 (0.53%) na região retromolar. Os homens foram mais afetados que as mulheres (1,89:1) com média de 58.97 ± 12.31 anos. 2.6% dos casos classificados como TW não possuíam dados

referentes à idade do paciente. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

ADENOMA CANALICULAR

Sessenta e quatro casos de adenoma canalicular foram diagnosticados, correspondendo a 2,07% de todos os tumores da amostra e 3.64% dos tumores benignos. Quanto à localização os sítios afetados foram lábio superior (62.5%; n= 40), seguido de mucosa jugal (21.88%; n= 14) e palato (10.94%; n= 7). Afetaram mais freqüentemente o sexo feminino (1.56:1) com idade média de 64.64 ± 13.73 anos. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

CISTOADENOMA

Setenta e três casos de cistoadenoma foram diagnosticados, correspondendo a 2,36% de todos os tumores da amostra e 4,15% dos tumores benignos. O cistoadenoma esteve presente mais freqüentemente no palato (31.51%; n= 23), seguido de lábio inferior (26.03%; n= 19) e mucosa jugal (15.07%; n= 11). Esteve mais presente no gênero feminino (1.28:1) A idade variou de 15 a 94 anos de idade com média de 57.81 ± 16.82 anos. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

ADENOMA DE CÉLULAS BASAIS (AD CB)

Quarenta e dois casos de Adenoma de células basais foram diagnosticados, correspondendo a 1.35% dos tumores da amostra e 2.39% dos tumores benignos. Os sítios mais afetados foram Parótida (50.0%; n= 21), seguido de lábio superior

(19.05%; n= 8) e lábio inferior (14.85%; n= 6), palato (9,52, n=4) e mucosa jugal (4.76%, n=2). Ocorreu mais freqüentemente no gênero feminino (2:1) com média de idade de 56.51 ± 13.25 anos. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

MIOEPITELIOMA

Trinta e quatro casos de Mioepitelioma foram diagnosticados, correspondendo a 1,1% dos tumores da amostra e 1,93% dos tumores benignos. Os sítios mais afetados foram parótida (47.06%; n=16) e palato (32.35%; n= 11). Mais freqüente no gênero feminino (2.78:1) com média de idade de 43.45 ± 17.80 anos e 2.9% dos casos classificados como Mioepitelioma não possuíam dados referentes à idade do paciente. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

ONCOCITOMA

Dezesseis casos de Oncocitoma foram diagnosticados, correspondendo a 0,51% dos tumores da amostra e 0,91% dos tumores benignos. Quanto à localização os sítios afetados foram parótida (62.5%; n= 10) e lábio inferior (25.0%; n= 4). Afetaram mais freqüentemente o sexo feminino (1.28:1) com idade média de 57.31 ± 14.23 anos. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

SIALOADENOMA PAPILÍFERO (SP)

Nove casos foram diagnosticados como sialoadenoma papilífero, correspondendo a 0.29% dos tumores da amostra e 0.51% dos tumores benignos. O palato foi o sítio mais afetado correspondendo a 44.44% (n= 4), seguido de lábio inferior 33.33% (n=

3) e mucosa jugal 22.22% (n= 2). Mais freqüente no gênero feminino (8:1) e com média de idade de $54,67 \pm 12.26$ anos. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

ADENOMA SOE

Três (0.09%) casos de Adenoma foram observados na amostra, localizados em parótida, região retromolar e mucosa jugal. Os três casos estavam presentes no gênero feminino com 54 ± 6 de média de idade. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

PAPILOMA INTRA-DUCTAL (PID)

Dois casos foram diagnosticados como papiloma intra-ductal, correspondendo a 0.06% de todos os tumores da amostra e 0.11% dos tumores benignos. Um caso o paciente era do sexo masculino, 48 anos, e o outro feminino, 67 anos. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

LINFOADENOMA SEBÁCEO

Um (0.03%) caso de linfadenoma sebáceo foi observado na amostra, presente na parótida de um paciente do gênero feminino sem a idade especificada. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

TUMORES MALIGNOS

CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE (CME)

O CME foi o tumor maligno mais comum com 586 casos, correspondendo a 18.95% de todos os tumores da amostra e 43.93% dos tumores malignos. Os sítios mais afetados foram palato (31.91%; n= 187), seguido de parótida (25.69%; n= 150) e região retromolar (10.24%; n= 60). 3 tumores foram observados em glândulas não especificadas como maiores ou menores intra-orais e 10 em glândulas menores intra-orais não especificadas. O gênero feminino foi o mais afetado (1.15:1) sendo que 2 casos não possuíam o gênero especificado. A média de idade foi de 48.05 ± 19.13 anos. 2% dos casos classificados como CME não possuíam dados referentes à idade do paciente. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6135-6 e 137)].

CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO (CAC)

O CAC correspondeu a 316 casos, sendo considerado o segundo tumor maligno mais comum correspondendo a 23.69% destes e 10.22% de todos os tumores da amostra. 71 casos (22.46%) presentes no palato e 58 casos (18.35%) na glândula parótida. A glândula submandibular foi afetada em 11.39% (n=36) dos casos. 5 (1.58%) e estavam presentes em glândulas não especificadas e 61 (19.30%) casos em glândulas menores intra-orais não especificadas. Foi mais freqüente no gênero feminino (1,15:1). Em um caso o gênero não foi especificado. A idade média foi de $53,89 \pm 15,55$ anos. Em 6 (1.9%) casos de CAC não possuíam dados referentes à idade do paciente. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6135-6 e 137)].

ADENOCARCINOMA SOE

Cento e setenta e oito casos de Adenocarcinoma SOE foram observados em nossa amostra, equivalendo a 5.76% de todos os tumores analisados e 13.34% dos tumores malignos. Os sítios mais freqüentes de acometimento foram parótida e palato, ambos com 39 casos (32.23%), seguido de região retromolar com 14 (11.57%). 3 (2.47%) casos em glândulas salivares não especificadas e 5 (4.13%) em glândulas menores não especificadas. O gênero masculino foi o mais acometido (1,28:1), em 3 casos o gênero não estava especificado, a média de idade foi de 58.90 ± 16.25 anos e 6 (4.95%) casos de Adenocarcinoma SOE não possuíam dados referentes à idade do paciente. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6135-6 e 137)].

ADENOCARCINOMA POLIMORFO DE BAIXO GRAU (APBG)

Sessenta e seis casos de APBG foram observados em nossa amostra perfazendo 2.13% de todos os tumores e 4.94% dos tumores malignos. O sítio de maior ocorrência foi o palato com 35 casos (53.03%), seguido de lábio superior com 12 casos (18.18%) e mucosa jugal com 9 (13.63%) casos. O gênero feminino foi o mais acometido (2.88:1) e a média de idade de 59.59 ± 15.05 anos. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6135-6 e 137)].

ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES (ACA)

Sessenta e cinco casos de ACA foram observados em nossa amostra, correspondendo a 2.10% de todos os tumores e 4.87% dos tumores malignos. O sítio de maior ocorrência foi a parótida com 37 (56.9%) casos, mucosa jugal com 9

(13.84%) e palato com 7 (10.76%) casos. Um (1.53%) tumor estava presente em glândula menor não especificada na amostra. O gênero feminino foi mais acometido (1.24:1) e a idade média de 51.48 ± 18.10 anos e 2 (3.07%) dos casos de ACA não possuíam dados referentes à idade do paciente. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6135-6 e 137)].

ADENOCARCINOMA SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO (SOE)

O Adenocarcinoma SOE foi observado em 1.68% de todos os tumores de nossa amostra e 3.89% dos tumores malignos representando 52 casos. A parótida foi principal sítio de ocorrência (51.92%; n= 27), seguido de palato (25.0%; n= 13). Os gêneros feminino e masculino apresentaram uma frequência semelhante com uma leve predominância para o gênero feminino (1.08:1). A média de idade foi 52.71 ± 16.09 anos. Em 3 casos da amostra o gênero e a idade não foram especificados na amostra. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6135-6 e 137)].

CARCINOMA EX-ADENOMA PLEOMÓRFICO

Esteve presente em 1.39% de todos os tumores da amostra e em 3.22% dos tumores malignos representando 43 casos. A glândula parótida foi o principal sítio de ocorrência (58.14%, n= 25), seguido de palato (25.58%; n= 11). Um (2.32%) tumor estava presente em glândula salivar não especificada na amostra e um (2.32%) em glândula menor intra-oral não especificada. O gênero masculino foi o mais afetado (1,1:1) e um dos tumores não havia gênero especificado na amostra. A média de idade foi de 53.83 ± 18.22 anos e 2 (4.65%) casos de Carcinoma Ex. Adenoma Pleomórfico apresentavam dados referentes à idade do paciente. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6135-6 e 137)].

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Foram observados 20 casos de carcinoma de células escamosas, representado 0.64% de todos os tumores da amostra e 1.50% dos tumores malignos. A parótida foi afetada mais freqüentemente com 10 casos (50%), seguido de glândula submandibular e palato afetados igualmente (20%, n= 4). O gênero masculino foi o mais acometido (3:1) e a média de idade foi de $57,75 \pm 19.16$ anos. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6135-6 e 137)].

ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS BASAIS

Dezoito casos de Adenocarcinoma de Células Basais foram observados em nossa amostra, correspondendo a 0.58% de todos os tumores e 1.35% dos tumores malignos. A parótida foi o sítio mais afetado com 9 (50%) casos, seguido de palato com 4 (22.23%) casos, glândula submandibular (16.67%; n= 3) e 1(5.56%) em glândula não especificada na amostra. O gênero foi feminino foi o mais afetado (2.6:1). A média de idade foi de 56.72 ± 14.70 . [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6135-6 e 137)].

CARCINOMA EPITELIAL-MIOEPITELIOAL (CEM)

O CEM estava presente em 0.55% de todos os tumores da amostra e 1.27% dos tumores malignos correspondendo a 17 casos. Os sítios mais acometidos foram glândula parótida (52.94%; n= 9) e o palato (17.64%; n= 3). Um (5.88%) tumor estava presente em glândula menor intra-oral não especificada na amostra. O gênero feminino foi o mais afetado (1,42:1) e a idade média de acometimento foi 55.88 ± 21.20 anos. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6135-6 e 137)].

CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS (CCC)

O ACC esteve presente em 0.29% dos casos de tumores da amostra e 0.67% dos casos de tumores malignos somando 9 casos totais. Os sítios mais afetados foram o palato com 4 (44.45%) casos, seguido de glândula parótida e língua ambos com (22.23%, n=2). O gênero masculino foi o mais afetado (1.25:1). A idade média do acometimento foi 63.33 ± 22.33 anos. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6135-6 e 137)].

CARCINOMA DE DUCTOS SALIVARES (CDS)

O ACC esteve presente em 0.29% dos casos de tumores da amostra e 0.67% dos casos de tumores malignos somando 9 casos totais. O sítio mais afetado foi o parótida com 6 casos. O gênero masculino foi o mais afetado (2:1). Com relação a década, a sexta e a sétima foram as mais atingidas. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6135-6 e 137)].

CARCINOMA ONCOCÍTICO

Dois casos de Carcinoma Oncocítico foram observados e corresponderam a 0.06% de todos os tumores da amostra e 0.15% dos tumores malignos. Encontravam-se localizados nas glândulas parótida e submandibular. Os dois casos ocorreram no gênero masculino com de 71 anos de idade. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 137)].

ADENOCARCINOMA MIOEPITELIAL

Foram observados 2 (0.06%) casos de Adenocarcinoma Mioepitelial, correspondendo a 0.15% dos tumores malignos, ambos localizados na mucosa jugal em paciente do gênero masculino com média de 59 ± 7.0 anos de idade. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

CISTOADENOCARCINOMA

Nossa amostra apresentou 2 (0.06%) casos de cistoadenocarcinoma, um localizado em parótida e outro em lábio inferior, sendo um no sexo masculino e o outro no feminino. A média de idade foi de 54.50 ± 21.92 anos. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUENAS (CCP)

Um caso (0.03%) de Carcinoma de Células Pequenas foi observado em nossa amostra em glândula parótida de um paciente cujo gênero e idade não estavam especificados. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

CARCINOMA LINFOEPITELIAL (CLE)

Um caso (0.03%) de CLE foi observado na amostra localizado em parótida em paciente de 65 anos de idade, cujo gênero não foi fornecido na amostra. [Anexos - Figura 2 (p. 125) e Tabelas 3 e 5 (p. 135-6 e 139)].

Obs.: O valor de p foi < 0.0001 para todos os resultados avaliados. .

6 DISCUSSÃO

Este trabalho baseou-se na distribuição amostral de 3091 tumores epiteliais benignos e malignos de glândulas salivares em uma ampla faixa etária e em vários serviços de referência, incluindo serviços odontológicos, hospitais gerais e hospitais de referência odontológica. Devido sua raridade, poucos são os trabalhos que abordam casuística grande tanto de glândulas salivares maiores quanto das glândulas menores da cavidade oral. Muitos estudos têm como referência a incidência em um dos dois tipos de glândula, maior ou menor, ou ainda uma faixa etária restrita, como crianças e adolescentes. Na nossa amostra houve predominância dos tumores benignos (56.84%) sobre os malignos. A relação tumores benignos e malignos individualmente em cada país foi de 1.06:1 no Brasil, 1.76:1 no México, 1.58:1 na Guatemala, 1.27:1 nos EUA, 1.69:1 no Peru e 3.26:1 no Uruguai e estes achados estão em consonância com estudos similares em outros países, como 1.7:1 na China, 1.98:1 na Etiópia, 2.17:1 no Irã, 2.33:1 na Jordânia, 2.5:1 na Jamaica e 2.83:1 na Eslováquia (Al-khateeb & Ababneh, 2007; Ansari, 2007; Ascani *et al.*, 2006; Ergicho, 1998; Li *et al.*, 2008; Luka *et al.*, 2005; Masanja *et al.*, 2003; Pinkston & Cole, 1999; Poomsawat *et al.*, 2004; Satko *et al.*, 2000 e Williams *et al.*, 2001).

Como está bem estabelecido na literatura, ao considerar o tipo histológico, o Adenoma Pleomórfico foi o tumor benigno mais comum das GS maiores e menores e foi observado em 42.83% de todos os casos da nossa amostra, correspondendo a 75.36% dos tumores benignos. A alta prevalência desse tipo histológico está em concordância com o encontrado em outras séries (Abiose *et al.*, 1990; Al-khateeb & Ababneh, 2007; Ansari, 2007; Bradley *et al.*, 2007; Buchner *et al.*, 2007; Catania *et al.*, 2003; Christensen *et al.*, 1998; Drivas *et al.*, 2007; Ergicho *et al.*, 2003; Eveson & Cawson, 1985; Fiorella *et al.*, 2005; Guzzo *et al.*, 2006; Jaber, 2006;

Laikui *et al.*,2008; Li *et al.*,2008; Lima *et al.*,2005; Masanja *et al.*,2003; Mortensen *et al.*,2008; Ogata *et al.*,1994; Otoh *et al.*,2005; Pinkston & Cole, 1996; Pomsawat *et al.*,2004; Toida *et al.*,2005; Vargas *et al.*,2002; Wang *et al.*, 2002 e Yi *et al.*,2005). Segundo Eveson & Cawson (1985) 80% dos AP ocorrem na parótida, 10% na glândula submandibular e 10% nas glândulas salivares menores. Ojha *et al.* (2007) citam que AP como lesão primária intra-óssea é extremamente raro, e não observamos na presente amostra AP intra-ósseos. A transformação maligna do componente epitelial do Adenoma Pleomórfico, resultando em Carcinoma Ex-Adenoma Pleomórfico ocorre em cerca de 5% dos casos, segundo Ellis & Auclair (1996). Na nossa casuística observamos 43 casos de CA-EX-AP localizados principalmente em parótida, palato e glândula submandibular, correspondendo a 3.25% dos casos de AP. A frequência relativa dos outros tumores benignos em ordem decrescente foi Tumor de Warthin, Cistoadenoma, Adenoma Canalicular, Adenoma de Células Basais, Mioepitelioma, Oncocitoma, Sialoadenoma Papilífero, Adenoma, Papiloma Intra-ductal, Linfadenoma Sebáceo.

Com relação aos tumores malignos, os dados obtidos revelaram que houve predominância do Carcinoma Mucoepidermóide, seguido pelo Carcinoma Adenóide Cístico. A exceção foi a casuística do Peru que apresentou maior incidência de Carcinoma Adenóide Cístico. Esta diferença também é observada em estudos de outros países, ou seja, em alguns estudos o CAC foi considerado o tumor maligno mais freqüente, enquanto que em outros predominou o CME (Ansari, 2007; Bradley *et al.*,2007; Buchner *et al.*, 2007; Drivas *et al.*, 2007; Laikui *et al.* *et al.*,2005; Poomsawat *et al.*, 2004; Takahashi *et al.*, 1990 e Toida *et al.*, 2005). Buchner *et al.* (2007) discutem o provável papel das diferenças étnicas e geográficas na frequência relativa entre estes tumores. A ocorrência destes dois tipos tumorais também varia de acordo com a localização, sendo que em nossa amostra, a parótida e as glândulas salivares menores tiveram uma incidência maior do

Carcinoma Mucoepidermóide, enquanto que nas glândulas submandibular e sublingual o Carcinoma Adenóide Cístico prevaleceu. Com relação à incidência de Carcinoma Mucoepidermóide em parótida e Carcinoma Adenóide Cístico em glândula sublingual, outros trabalhos demonstram resultados similares (Bissett & Fitzpatric 1988; Catania *et al.*, 2003; Drivas *et al.*, 2007; Oudidi *et al.*, 2006; Pederson *et al.*, 1992; Perez *et al.*, 2005; Sakamoto *et al.*, 2005 e Yu *et al.*, 1998). Contudo há certa contradição entre os achados em glândulas salivares menores, onde alguns autores apontam uma incidência aumentada para o Carcinoma Adenóide Cístico (Jones *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 1990; Toida *et al.*, 2005 e Wang *et al.*, 2007). A frequência relativa decrescente dos tumores malignos foi Adenocarcinoma, Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau, Adenocarcinoma de Células Acinares, Adenocarcinoma Sem Outras Especificações, Carcinoma Ex-Adenoma Pleomórfico, Carcinoma de Células Escamosas, Adenocarcinoma de Células Basais, Carcinoma Epitelial-Mioepitelial, Carcinoma de Células Claras, Carcinoma de Ducto Salivar, Cistoadenocarcinoma, Carcinoma Oncocítico, Carcinoma de Células Pequenas e Carcinoma Linfoepitelial.

Está bem estabelecido que a proporção dos tumores de GS varia de acordo com a localização sendo mais frequentes na parótida, seguido das glândulas salivares menores, submandibular e sublingual (Hanna *et al.*, 1998 e Oudidi *et al.*, 2006). Na nossa amostra obtivemos maior número de casos nas GS menores, mas isto pode ser explicado pelo enfoque dado pelos pesquisadores quando na elaboração das teses e artigos usados como fonte para este trabalho e porque alguns dados foram obtidos de diferentes serviços (Hospitais gerais, hospitais de referência oncológica e centros odontológicos). Na presente amostra tivemos a seguinte distribuição: GS menor (49.08%), sendo o palato o sítio mais frequente (23,71%), glândula parótida (41.77%), glândula submandibular (7.80%) e glândula sublingual (0.39%). Todos os grandes relatos sobre tumores epiteliais de glândulas

salivares mostram resultados similares com relação aos sítios mais afetados e enfatizam a baixa prevalência de tumores na glândula sublingual (Al-Khateeb & Ababneh, 2007; Ansari *et al.*, 2007; Ergicho *et al.*, 2003; Ito *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2008; Luka *et al.*, 2005; Masanja *et al.*, 2003; Otoh *et al.*, 2005; Perez *et al.*, 2005 e Yu *et al.*, 2007). Wen *et al.* (2001) relataram que os tumores em glândula sublingual correspondem aproximadamente a 3.5% de todos os tumores malignos de glândulas salivares maiores. Em nossa amostra dos 1544 tumores de glândulas salivares maiores, a glândula sublingual foi acometida em 0.78%, ou seja, 12 casos. Assim como estudos realizados previamente, nós observamos que nas GS maiores, quanto menor a glândula, maior é a porcentagem de tumores malignos. Na nossa amostra obtivemos na parótida 29.28% de tumores malignos, na submandibular 39.42%, na sublingual 83.33%. Nas glândulas salivares menores a proporção benigno/maligno depende da localização. Predominaram os tumores benignos no palato, no lábio superior e no lábio inferior, enquanto que, nas outras regiões os tumores malignos foram os mais prevalentes. Na língua 88.14% dos tumores eram malignos, no soalho bucal 86.79%, região retromolar 86.48%, fôrnice 75%, amígdala 50.66% e mucosa jugal 50.85% (Al-Khateeb & Ababneh, 2007; Eveson & Cawson, 1985; Mortensen *et al.*, 2008 e Williams *et al.*, 2001).

A localização extra-parotídea do TW é extremamente rara e foram descritas na literatura por Becelli *et al.* (2007) em palato e por Saunders *et al.* (2008) em mucosa bucal. Nós observamos apenas 1 caso de tumor de Warthin localizado em região retromolar. Outros tumores raros em glândulas salivares menores são o oncocitoma (Chan *et al.*, 1992 e McLoughlin *et al.*, 1994)., que de um total de 16 casos, 25% estavam localizados na língua e dois casos de Carcinoma de Ducto Salivar envolvendo palato e língua (Kikuchi *et al.*, 2007).

No estudo retrospectivo de 682 pacientes realizado por Mortensen *et al.* (2008) observou-se uma maior prevalência de tumores de glândulas salivares no gênero feminino (55%). Em nosso estudo, de um modo geral, notou-se que o gênero feminino também foi mais afetado que o gênero masculino, equivalendo a 56.32% de nossa amostra. Para os tumores benignos a proporção homem/mulher foi de 1:1.46 e para os malignos foi menor 1:1.13. Na literatura é bem aceito que a incidência em mulheres é maior para os benignos, com relação aos malignos há uma tendência desta relação diminuir ou ser mais evidente no gênero masculino, como nos achados de Poomsawat *et al.* (2004) e Li *et al.* (2008) que relataram a relação homem:mulher de 1.1:1 e 1.34:1, respectivamente. O tumor de Warthin, , assim como, Adenocarcinoma de ducto salivar, Carcinoma de células escamosas, Adenocarcinoma e Carcinoma ex-adenoma pleomórfico mostraram maior incidência em homens, como descrito por Pikston *et al.* (1999). Segundo Sadetzki *et al.* (2008) a exposição crônica ao cigarro possui papel importante no desenvolvimento do TW. No caso deste tumor, a associação com o tabagismo possivelmente explicaria a predileção pelo gênero masculino, assim como o aumento da incidência desta neoplasia no gênero feminino, nas últimas décadas. Ao analisarmos separadamente os países com relação à distribuição do gênero, nos EUA, México, Guatemala, Uruguai e Peru, os tumores apresentaram-se mais comumente no gênero feminino, assim como no estudo de Ascani *et al.* (2006) e de outros relatos da literatura (Perez *et al.*, 2004; Laikui *et al.*, 2008; Luna *et al.*, 1991; Ogata *et al.*, 1994; Roden & Levy, 1994 e Shikhani & Johns, 1998). Em contrapartida no Brasil, os tumores apresentaram-se mais comumente no gênero masculino. Entretanto, na amostra do Brasil quando analisamos separadamente o gênero e a natureza tumoral observamos que nos tumores benignos o gênero feminino foi mais afetado (1.4:1), e nos malignos o gênero masculino (1.1:1).

Li *et al.* (2008) em estudo realizado com 3461 casos de tumores de glândulas salivares no oeste da China observaram que pacientes com idade mais avançada possuíam probabilidade maior a desenvolver tumores malignos que os pacientes mais jovens. Esta relação também foi evidenciada em nosso estudo onde observamos que na sexta década, a porcentagem de tumores malignos foi de 52,73% em relação aos benignos, e que esta porcentagem foi aumentando gradativamente até a décima década, quando os tumores malignos perfizeram 78,57% em relação aos benignos. Os benignos ocorrem cerca de uma década mais cedo que os malignos, sendo que o tumor de Warthin é exceção, ocorrendo em faixa etária mais tardia, predominando na sétima década. A maioria dos casos de TW descritos na literatura também se encontra nesta faixa etária (Ascani *et al.*, 2006; Drivas *et al.*, 2007; Li *et al.*, 2008; Lima *et al.*, 2005; Mortensen *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2007 e Wen *et al.*, 2001).

Em crianças e adolescentes observamos que os tumores epiteliais de glândulas salivares benignos foram os mais prevalentes em todos os países analisados, quase todos representados pelo Adenoma Pleomórfico. O Carcinoma Mucoepidermóide foi o tumor maligno mais prevalente. Assim como Guzzo *et al.* (2006) notamos que em crianças e adolescentes há um aumento do número de tumores epiteliais com a idade e que a presença destes tumores em recém nascidos é extremamente rara. A idade variou de 2 a 19 anos, com média de 13.08 ± 6.63 anos. Os locais mais acometidos foram glândula parótida e GS menores (principalmente palato). Interessante que, na primeira década, onde observamos um número menor de tumores, 76.19% eram malignos e destes 75% eram CME, sendo o gênero mais acometido o feminino (57,14%). A prevalência de tumores malignos na primeira década é principalmente na glândula parótida e no palato onde notamos que 81.33% e 100%, respectivamente, dos tumores eram malignos. Por outro lado na segunda década predominaram os tumores benignos,

correspondendo na parótida e palato a 62.5% e 58.62%, respectivamente. Considerando os dois locais mais freqüentes dos tumores de GS em crianças e adolescentes, na parótida os tumores benignos prevaleceram (54.41%), enquanto que no palato 55.74% eram malignos. Por outro lado, na população adulta 70,72% dos tumores de parótida eram benignos e 51.85% dos tumores de palato malignos. A diminuição dos tumores benignos em relação aos malignos quando comparamos adultos e crianças e adolescentes também foi observada por Ellis *et al.* (1991) que relataram que na parótida em adultos 68 – 75% dos tumores eram benignos enquanto que em crianças e adolescentes esta porcentagem caía para 50%.

Tumores intra-ósseos são extremamente raros e 15 casos estavam presentes na nossa amostra, correspondendo a 0,49% do total. A literatura propõe duas origens para estas neoplasias: aprisionamento de tecido salivar e metaplasia do revestimento epitelial dos cistos odontogênicos. É conhecida a capacidade do epitélio odontogênico de originar células mucosecretoras, e estas poderiam servir como progenitoras para os tumores de glândulas salivares centrais. Brookstone & Huvos (1992) relatam que existe uma possível associação dos CME intra-ósseos, por exemplo, com dentes inclusos ou com cistos odontogênicos. É interessante notar a diferença entre a natureza dos tumores, quando comparamos os que se apresentam em tecidos moles com os intra-ósseos. Nestes últimos existe predomínio dos tumores malignos, com elevada freqüência para o CME (86.87%), seguido de Carcinoma Adenóide Cístico e Adenocarcinoma. Em nossa casuística, o gênero masculino foi o mais afetado (1.14:1), com pico de incidência na oitava década, e a média de idade foi 53.92 ± 20.08 anos. Brookstone & Huvos (1992)³³ relataram 11 casos de tumores intra-ósseos, e os tipos histológicos encontrados foram Carcinoma Mucoepidermóide, Carcinoma Adenóide Cístico e Adenocarcinoma, sendo que os pacientes possuíam média de 45 anos de idade e mulheres e homens foram afetados igualmente. No estudo realizado por Martinez-

Madrigal *et al.* (2000) em 16 pacientes observou-se que a média de idade de acometimento foi 51 anos, as mulheres foram mais afetadas e 5 tipos histológicos foram identificados: 7 casos de Carcinoma Mucoepidermóide, 4 casos de Carcinoma Adenóide Cístico, 2 casos de Adenocarcinoma, 2 casos de Carcinoma de Células Acinares e 1 de Carcinoma Epitelial-Mioepitelial. Por estarem localizados em estruturas ósseas de suporte dos elementos dentários e muitas vezes com estreita relação com os mesmos, clínica e radiologicamente estas lesões mimetizam cistos odontogênicos e conseqüentemente tumor de GS é um diagnóstico inesperado. Devido ao comportamento agressivo e a tendência a detecção tardia, o prognóstico destas neoplasias é reservado na maioria dos casos.

Em resumo, dos 3091 casos analisados de tumores epiteliais primários de GS maiores e menores, houve predominância de AP entre os benignos, e de Carcinoma Mucoepidermóide e Carcinoma Adenóide Cístico entre os malignos. A proporção de malignos nos tumores intra-orais depende principalmente da localização, sendo que na língua mais de 80% são malignos. O gênero feminino foi o mais acometido pelos tumores benignos e malignos, com exceção do TW e alguns tipos raros de tumores malignos. A idade pode ser considerada um fator para o desenvolvimento de tumores malignos, pois pacientes mais velhos possuem maior probabilidade de desenvolvê-los. Em crianças e adolescentes os tumores benignos e malignos mais freqüentes foram os AP e CME, respectivamente. Os tumores foram mais freqüentes na segunda década, porém a maioria dos tumores malignos encontrava-se na primeira década. Observou-se 15 tumores intra-ósseos de GS, todos malignos, sendo 86.67% Carcinoma Mucoepidermóide, envolvendo na maioria das vezes a mandíbula.

7 CONCLUSÕES

Conclusões obtidas a partir da análise de 3091 casos de tumores de GS maiores e menores de casuísticas do Brasil, Peru, México, Guatemala, Uruguai e Estados Unidos.

1. Os tumores benignos prevaleceram sobre os tumores malignos em todos os países analisados, sendo o Adenoma Pleomórfico o tipo histológico benigno mais freqüente tanto em glândulas salivares maiores quanto menores intra-orais. O Carcinoma Mucoepidermóide foi o tipo histológico maligno mais prevalente em todos os países, com exceção do Peru que apresentou maior incidência de Carcinoma Adenóide Cístico.
2. A glândula parótida e as glândulas salivares menores (principalmente o palato) foram os principais sítios tumorais, seguido pelas glândulas submandibular, sublingual e intra-ósseos.
3. Há relação entre tamanho de GS e incidência de tumores malignos. A porcentagem de malignos nas glândulas parótida, submandibular, sublingual, GS menores e intra-ósseos foi de 29.28%, 39.42%, 83.84%, 54.50% e 100% respectivamente.
4. O gênero feminino foi o mais acometido dentre os tumores benignos e malignos nos países analisados, exceto Brasil onde o gênero masculino foi mais acometido pelos tumores malignos. O Tumor de Warthin predominou no gênero masculino, assim como alguns tipos raros, como Cistoadenoma ductal, Adenocarcinoma de ducto salivar, Carcinoma de células escamosas, Adenocarcinoma e Carcinoma ex-Adenoma pleomórfico.
5. Pacientes com idade mais avançada possuem probabilidade maior a desenvolver tumores malignos que os pacientes mais jovens, principalmente

após a sexta década de vida. Exceções são o Tumor de Warthin e Adenoma Canalicular, mais prevalentes na sétima e oitava décadas respectivamente.

6. Em crianças e adolescentes ocorreu maior número de tumores benignos, em todos os países analisados. O Adenoma Pleomórfico e o Carcinoma Mucoepidermóide foram os tumores, benigno e maligno respectivamente, mais freqüentes. Os tumores foram mais freqüentes na segunda década de vida, porém a maioria dos tumores da primeira década eram malignos. Com relação ao gênero, no Brasil, EUA, México e Guatemala, os tumores em crianças e adolescentes apresentaram-se mais comumente no gênero feminino e no Uruguai e Peru no gênero masculino.
7. Os tumores intra-ósseos foram mais comuns no gênero masculino, acometeram principalmente a oitava década de vida e o tipo histológico mais freqüente foi o Carcinoma Mucoepidermóide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. Abiose BO, Oyejide O, Ogunniyi J. Salivary gland tumours in Ibadan, Nigeria: a study of 295 cases. *Afr J Med Med Sci.* 1990; 19(3): 195-9.
2. Abrams AM, Melrose RJ. Acinic cell tumors of minor salivary gland origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978; 46(2): 220-33.
3. Agarwal JP, Jain S, Gupta T, Tiwari M, Laskar SG, Dinshaw KA, Ahaturvedi P, D'cruz AK, Shrivastava SK. Intraoral adenoid cystic carcinoma: Prognostic factors and outcome. 2008; 44(10): 986-93.
4. Agarwal S, Das P, Singh MK, Sharma A, Karak AK. Papillary cystadenocarcinomas of salivary glands with oncocytic epithelial lining: report of 2 cases. *Int J Surg Pathol.* 2008; 16(3): 341-4.
5. Akan H, Yildiz L, Unal R. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the minor salivary gland with pulmonary metastasis. *Diagn Interv Radiol.* 2008; 14(1): 3-5.
6. Alam M, Gheriani H, Curran A, O'Donnell M. Acute facial paralysis due to primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *Ir Med J.* 2007; 100(8): 568-9.
7. Alberty J, August C, Stoll W. Oncocytic neoplasms of the parotid gland. Differential diagnosis, clinical course and review of the literature. *HNO.* 2001; 49(2): 109-17.
8. Al-Khateeb TH, Ababneh KT. Salivary tumors in north Jordanians: a descriptive study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103(5): e53-9.

9. Alós L, Cardesa A, Bombi J, Mallofré C, Cuchi A, Traserra J. Myoepithelial tumors of salivary glands: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural and flowcytometric study. *Semin Diagn Pathol.* 1996; 13(2): 13-47.
10. Anderson JH, Provencher RF, McKean TW. Basal cell adenoma: review of the literature and report of a case. *J Oral Surg.* 1980; 38(11): 844-46.
11. Anderson JN Jr, Beenken SW, Crowe R, Soong SJ, Peters G, Maddox WA, *et al.* Prognostic factors in minor salivary gland cancer. *Head Neck.* 1995; 17(6): 480-6.
12. Ansari MH. Salivary gland tumors in an Iranian population: a retrospective study of 130 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(11): 2187-94.
13. Arakawa Y, Shimada M, Ikegami T, Kubo T, Imura S, Morine Y, *et al.* Mucoepidermoid carcinoma of the liver: report of a rare case and review of the literature. *Hepatol Res.* 2008; 38(7): 736-42.
14. Asai S, Tang X, Ohta Y, Tsutsumi Y. Myoepithelial carcinoma in pleomorphic adenoma of salivary gland type, occurring in the mandible of an infant. *Pathol Int.* 1995; 45(9): 677-83.
15. Ascani G, Pieramici T, Messi M, Lupi E, Rubini C, Balercia P. Salivary glands tumours: a retrospective study of 454 patients. *Minerva Stomatol.* 2006; 55(4): 209-14.
16. Auclair PL, Goode RK, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer.* 1992; 69(8): 2021-30.

17. Balakrishnan R, Nayak DR, Pillai S, Rao L. Hyalinizing clear cell carcinoma of the base of the tongue. *J Laryngol Otol.* 2002; 116(10): 851-3.
18. Barnes L, Appel BN, Perez H, El-Attar AM. Myoepitheliomas of the head and neck: Case report and review. *Journal of Surgical Oncology* 1985; 28(1): 21-8.
19. Barnes L, Rao U, Krause J, Contis L, Schwartz A, Scalamongna P. A clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literatura. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78(1): 64-73.
20. Batsakis JG. Carcinoma ex papillary cystadenoma lymphomatosum malignant Warthin's tumor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96(2 Pt 1): 234-5.
21. Batsakis JG, El-Naggar AK. Warthin's tumor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99(7 Pt 1): 588-91.
22. Batsakis JG, Luna MA. Histopathologic grading of salivary gland neoplasm: III. Adenoid cystic carcinomas. *Annals of Otology rhinology and laryngology* 1990; 99(12): 1007-09.
23. Batsakis JG, Luna MA, El Naggar AK. Basaloid monomorphic adenomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991; 100(9 Pt 1): 687-90.
24. Batsakis JG, Sneige N, El-Naggar AK. Fine-needle aspiration of salivary glands: Its utility and tissue effects. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992; 101(2 Pt 1): 185-8.
25. Becelli R, Morello R, Renzi G, Dominici C. Warthin's tumor of the hard palate. *J Craniofac Surg.* 2007; 18(5): 1182-4.

26. Berho M, Huvos AG. Central hyalinizing clear cell carcinoma of the mandible and the maxilla a clinicopathologic study of two cases with an analysis of the literature. *Hum Pathol.* 1999; 30(1): 101-5.
27. Bianchi B, Copelli C, Cocchi R, Ferrari, Pederneschi N, Sesenna E. Adenoid cystic carcinoma of intraoral minor salivary glands. *Oral Oncol.* 2008; April 5. [Epub ahead of print]
28. Bissett RJ, Fitzpatrick PJ. Malignant submandibular gland tumors. A review of 91 patients. *Am J Clin Oncol.* 1988; 11(1): 46-51.
29. Boccato P, Altavilla G, Blandamura S. Fine needle aspiration biopsy of salivary gland lesions. A reappraisal of pitfalls and problems. *Acta Cytol.* 1998; 42(4): 888-98;
30. Bozin YN, Romacheva IS, Nakhutine EM. Biolocation diagnosis of diseases of parotid and submaxillary salivary glands. [abstract]. *Stomatol.* 1971; 50: 27-30.
31. Bradley P, McClelland L, Mehta D. Paediatric salivary gland epithelial neoplasms. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2007; 69(3): 137-45.
32. Brannon RB, Sciubba JJ, Giuliani M. Ductal papillomas of salivary gland origin: A report of 19 cases and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 92(1): 68-77.
33. Brookstone MS, Huvos AG. Central salivary gland tumors of the maxilla and mandible: a clinicopathologic study of 11 cases with an analysis of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50(3): 229-36.

34. Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM. Relative frequency of intra-oral minor salivary gland tumors: a study of 380 cases from northern California and comparison to reports from other parts of the world. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36(4): 207-14.
35. Bucur A, Dincă O, Ionescu H. Giant parotid pleomorphic adenoma--presentation of a case and review of the literature. *Chirurgia.* 2007; 102(3): 363-6.
36. Capodiferro S, Scully C, Macaita MG, Lo Muzio L, Favia G, Mairoano E. Bilateral intraosseous adenoid cystic carcinoma of the mandible: report of a case with lung metastases at first clinical presentation. *Oral Dis.* 2005; 11(2): 109-12.
37. Capone RB, Ha PK, Westra WH, Pilkington TM, Sciubba JJ, Koch WM, *et al.* Oncocytic neoplasms of the parotid gland: a 16-year institutional review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 126(6): 657-62.
38. Carino S, Cabrini RL. Meta-analysis of the literature on 1946 cases of minor salivary gland tumors of the palate. *Acta Odontol Latinoam.* 2007; 20(1): 23-31.
39. Casas P, Bernáldez R, Patrón M, López-Ferrer P, García-Cabezas MA. Large cell neuroendocrine carcinoma of the parotid gland: case report and literature review. *Auris Nasus Larynx.* 2005; 32(1): 89-93.
40. Catania A, Falvo L, D'Andrea V, Biancafarina A, De Stefano M, De Antoni E. Parotid gland tumours. Our experience and a review of the literature. *Chir Ital.* 2003; 55(6): 857-64.

41. Cavalcante RB, da Costa Miguel MC, Souza Carvalho AC, Maia Nogueira RL, Batista de Souza L. Papillary cystadenocarcinoma: report of a case of high-grade histopathologic malignancy. *Auris Nasus Larynx*. 2007; 34(2): 259-62.
42. Ceha HM, Balm AJ, de Jong D, van 't Veer LJ. Multiple malignancies in a patient with bilateral retinoblastoma. *J Laryngol Otol*. 1998; 112(2): 189-92.
43. Chan MK, McGuire LJ, King W, Li AK, Lee JC. Cytodiagnosis of 112 salivary gland lesion. Correlation with histologic and frozen section diagnosis. *Acta Cytol*. 1992; 36(3): 353-63.
44. Chao TK, Tsai CC, Yeh SY, Teh JE. Hyalinizing clear cell carcinoma of the hard palate. *J Laryngol Otol*. 2004; 118(5): 382-4.
45. Chapnik JS. The controversy of Warthin's tumour. *Laryngoscope*. 1983; 93(6): 95-716.
46. Chau MN, Radden BG. Intra-oral benign solid oncocytoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1986; 15(4): 503-6.
47. Chau MN, Radden BG: A clinical-pathological study of 53 intraoral pleomorphic adenomas. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1989; 18(3): 158-62.
48. Chaudhry AP, Cutler LS, Leifer C, Satchidanand S, Labay G, Yamane G. Histogenesis of acinic cell carcinoma of the major and minor salivary glands. An ultrastructural study. *J Pathol*. 1986; 148(4): 307-20.
49. Chen SY, Brannon RB, Miller AS, White DK, Hooker SP. Acinic cell adenocarcinoma of minor salivary glands. *Cancer*. 1978; 42(2):678-85.

50. Chen SY, Miller AS. Canalicular adenoma of the upper lip. An electron microscopy study. *Cancer* 1980; 46(3): 552-6.
51. Chen XM. Papillary cystadenocarcinoma of the salivary glands: clinicopathologic analysis of 22 cases. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 1990; 25(2): 102-4.
52. Christensen NR, Charabi S, Sorensen WT, Dethloff T, Balle VH, Tos M. Benign neoplasms in the parotid gland in the county of Copenhagen 1986-1995. *Ugeskr Laeger*. 1998; 160(42): 6066-9.
53. Cosentino TB, Brazão-Silva MT, Souza KC, de Faria PR, de Moraes S, Loyola AM, *et al*. Myoepithelial carcinoma of the submandibular gland: report of a case with multiple cutaneous metastases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 106(2):e26-9.
54. da Cruz Perez DE, Pires FR, Alves FA, Almeida OP, Kowalski. Salivary gland tumors in children and adolescents: a clinicopathologic and immunohistochemical study of fifty-three cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004; 68(7): 895-902.
55. Dardick I, Burford-Mason AP, Garlick DS, Carney WP. The pathobiology of salivary gland II. Morphological evaluation of acinic cell carcinomas in the parotid gland of male transgenic (MMTV/v-Ha-ras) mice as a model for human tumours. *Virchows Archiv A Pathol Anat*. 1992; 421(2): 105-13.
56. Dardick I. Myoepithelioma: definitions and diagnostic criteria. *Ultrastruct Pathol*. 1995; 19(5): 335-45.

57. Deere H, Hore I, McDermott N, Levine T. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland: a case report and review of the cytological and histological features. *J Laryngol Otol*. 2001; 115(5): 434-6.
58. Di Palma S, Skálová A, Vaníček T, Simpson RH, Stárek I, Leivo I. Non-invasive (intracapsular) carcinoma ex pleomorphic adenoma: recognition of focal carcinoma by HER-2/neu and MIB1 immunohistochemistry. *Histopathology*. 2005; 46(2): 144-52.
59. Drivas EI, Skoulakis CE, Symvoulakis EK, Bizaki AG, Lachanas VA, Bizakis JG. Pattern of parotid gland tumors on Crete, Greece: a retrospective study of 131 cases. *Med Sci Monit*. 2007; 13(3): CR136-40.
60. Drut R, Giménez PO. Acinic cell carcinoma of salivary gland with massive deposits of globular amyloid. *Int J Surg Pathol*. 2008; 16(2): 202-7.
61. Dudgeon LS, Patrick CV. A new method for the rapid microscopical diagnosis of tumours. [abstract]. *Br J Surg*. 1927; 15: 250-61.
62. Ellies M, Schaffranietz F, Arglebe C, Laskawi R. Tumors of the salivary glands in childhood and adolescence. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 64(7): 1049-58.
63. Ellis GL, Corio RL. Acinic cell adenocarcinoma. A clinicopathologic analysis of 294 cases. *Cancer*. 1983; 52(3): 542-9.
64. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. *Surgical Pathology of the Salivary Glands*. Philadelphia: WB Saunders; 1991.
65. Ellis GL, Auclair PL. Tumours of the salivary glands. *Atlas of Tumour Pathology*. 3 ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1996.

66. Ellis GL. Clear cell neoplasms in salivary glands: clearly a diagnostic challenge. *Ann Diagn Pathol*. 1998; 2(1): 61-78.
67. Elloumi-Jellouli A, Derbel F, Jellouli M, Bem Ammar S, Mrad K, Bem Romdhane K. Primary epidermoid carcinoma of the submandibular salivary gland. *Dermatol Online J*. 2005; 11(1): 26.
68. Ergicho B, Ergicho B. Pattern of salivary gland tumors in Ethiopia and non-western countries. *Ethiop Med J*. 2003; 41(3): 235-44.
69. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol*. 1985; 146(1): 51-8.
70. Eveson JW, Cawson RA.: Tumours of the minor (oropharyngeal) salivary glands: a demographic study of 336 cases. *J Oral Pathol*. 1985; 14(6): 500-9.
71. Farrell T, Chang YL. Basal cell adenocarcinoma of minor salivary glands. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131(10): 1602-4. Figueiredo CRLV, Amaral RR, Pinho MMMS, Freitas JSA, Rolim MLM, Souza LB. Estudo epidemiológico de tumores benignos e malignos de glândula salivar - análise de 196 casos em Natal (RN). *Rev ABO Nac*. 2001; 8(6): 343-8.
72. Fiorella R, Di Nicola V, Fiorella ML, Spinelli DA, Coppola F, Luperto P, Madami L. Major salivary gland diseases. Multicentre study. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005; 25(3): 182-90.
73. Foss RD, Ellis GL, Auclair PL. Salivary gland cystadenocarcinomas. A clinicopathologic study of 57 cases. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20(12): 1440-7.

74. Frade GC, Lozano RA, Cajade FJ, Mínguez BI, Martín MC, Labella CT. Carcinoma of small neuroendocrine cells in major salivary glands. Presentation of two clinical cases and literature review. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1997; 48(5): 392-9.
75. Freling NJ. Imaging of the salivary glands. CT and MRI. *Radiologe.* 1994; 34(5): 264-72.
76. Furukawa M, Suzuki H, Matsuura K, Takahashi E, Suzuki H, Tezuka F. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the palatal minor salivary gland with extension into the nasopharynx. *Auris Nasus Larynx.* 2001; 28(3): 279-81.
77. Gallego L, Junquera L, Fresno MF, de Vicente JC. Papillary cystadenoma and cystadenocarcinoma of salivary glands: two unusual entities. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13(7): E460-3.
78. Gardner E, Gray DJ, O'Rahilly R. *Anatomia.* 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 1989.
79. Giordano G, Gabrielli M, Gnetti L, Ferri T. Oncocytic carcinoma of parotid gland: a case report with clinical, immunohistochemical and ultrastructural features. *World J Surg Oncol.* 2006; 21(4): 54.
80. Gnepp DR, Brannon R. Sebaceous neoplasm of salivary gland origin. Report of 21 cases. *Cancer.* 1984; 53(10): 2155-70.
81. Gnepp DR, Schroeder W, Heffner D. Synchronous tumors arising in a single major salivary gland. *Cancer.* 1989; 63(6): 1219-1224.

82. Gnepp DR. Malignant mixed tumors of the salivary glands: a review. *Pathol Annu* 1993; 28(Pt 1): 279-328.
83. Gonçalves AJ, Menezes MB, Kavabata NK, Bertelli AAT, Souza E Souza RA, Joelsons, D: Punção Aspirativa Nos Tumores Das Glândulas Salivares: Especificidade E Sensibilidade *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(3): 267-7
84. González-García R, Nam-Cha SH, Muñoz-Guerra MF, Gamallo-Amat C. Basal cell adenoma of the parotid gland. Case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11(2): E206-9.
85. Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer*. 1998; 82(7): 1217-24.
86. Greene GW, Lipani C, Woytash JJ, Meenaghan MA. Seromucous cystadenoma of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg*. 1984; 42(1): 48-53.
87. Gritzman N. Sonography of the salivary glands. *Am J Roentgenol*. 1989; 153(1): 161-164.
88. Gross M, Maly B, Goldfarb A, Eliashar R. Basal cell adenocarcinoma in a buccal minor salivary gland. *Acta Otolaryngol*. 2004; 124(2): 213-6.
89. Guntinas-Lichius O, Gabriel B, Klusmann JP. Risk of facial palsy and severe Frey's syndrome after conservative parotidectomy for benign disease: analysis of 610 operations. *Acta Otolaryngol*. 2006; 126(10): 1104-9.
90. Guzzo M, Ferrari A, Marcon I, Collini P, Gandola L, Pizzi N, Casanova M, Mattavelli F, Scaramellini G. Salivary gland neoplasms in children: the

- experience of the Istituto Nazionale Tumori of Milan. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(6): 806-10.
91. Hamperl H. The myoethelia (myoepithelial cells). Normal state; regressive changes; hyperplasia; tumors. *Curr Top Pathol*. 1970; 53: 161-220.
 92. Hanna EY, Suen JY. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 3a ed. Baltimore: Mosby; 1998, p.1255-302.
 93. Hara H, Oyama T, Omori K, Misawa T, Kasai H, Kimura M, Ishii E, Inoue T, Takaso K, Suda K. Fine needle aspiration cytology of an intraductal papilloma originating in a sublingual gland. A case report. *Acta Cytol*. 1999; 43(3): 457-63.
 94. Harimaya A, Somekawa Y, Sasaki M, Ohuchi T. Cystadenocarcinoma (papillary cystadenocarcinoma) of the submandibular gland. *J Laryngol Otol*. 2006; 120(12): 1077-80.
 95. Hayashi K, Shimamoto F, Takata T, Yasui W. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland with adenoid cystic carcinoma-like features: a case report with immunohistochemical study. *Hiroshima J Med Sci*. 2001; 50(4): 101-4.
 96. Heller KS, Dubner S, Chess Q, Attie JN. Value of the fine needle aspiration biopsy of salivary gland masses in clinical decision-making. *Am J Surg*. 1992; 164 (6): 667-70.
 97. Hellin-Meseguer D, Melgarejo-Moreno P, Hostalet E. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the submandibular gland with distant metastases. *B-ENT*. 2007; 3(1): 27-9.

98. Hicks J, Flaitz C. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in children and adolescents: assessment of proliferation markers. *Oral Oncol.* 2000; 36(5): 454-60.
99. Hilton JM, Phillips JS, Hellquist HB, Premachandra DJ. Multifocal multi-site Warthin tumour. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008; 265(12):1573-5.
100. Hirsch DL, Miles C, Dierks E. Basal cell adenocarcinoma of the parotid gland: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(11): 2385-8.
101. Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Pinkston JA, Menck HR. National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck: acinic cell carcinoma. *Head Neck.* 1999; 21(4): 297-309.
102. Hsu YC, Lu HF, Huang CC, Hsu RF, Su CY. Malignant lymphoepithelial lesions of the salivary gland. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134(4): 661-6.
103. Hu YH, Li J. Clear cell carcinoma of salivary gland: a clinicopathologic study of 10 cases. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2005; 40(1): 54-7.
104. Hu YJ, Sun J, Zhang ZY. Analysis of the proportion of salivary gland tumors in 528 elder patients. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2000; 9(4): 210-1.
105. Hungermann D, Korsching E, Buerger H, Röser K, Löning T, Herbst H. Salivary duct carcinomas comprise phenotypically and genotypically diverse high-grade neoplasms. *Histopathology.* 2007; 50(7): 956-8.

106. Hyde J, Takashima M, Dodson B, Said S. Bilateral multinodular oncocytomas of the parotid arising in a background of bilateral oncocytic nodular hyperplasia. *Ear Nose Throat J*. 2008; 87(1): 51-4.
107. Iino M, Yamada H, Ishikawa H, Suzuki M, Shomura E, Ide F, Saito I, Mori Y. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the submandibular gland: report of a case with an unusual malignant component of clear cell squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 106(2):e30-40.
108. Ito FA, Ito K, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 34(5): 533-6.
109. Jaber MA. Intraoral minor salivary gland tumors: a review of 75 cases in a Libyan population. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 35(2): 150-4.
110. Jahan-Parwar B, Huberman RM, Donovan DT, Schwartz MR, Ostrowski ML. Oncocytic mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23(5): 523-9.
111. Jain M, Thomas S, Singh S. Epithelial myoepithelial carcinoma of minor salivary gland--low grade malignant tumor presenting with nodal metastasis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2006; 49(3): 399-401.
112. Jayakrishnan A, Elmalah I, Hussain K, Odell EW. Basal cell adenocarcinoma in minor salivary glands. *Histopathology*. 2003; 42(6): 610-4.
113. Johns MM3rd, Westra WH, Califano JA, Eisele D, Koch WM, Sidransky D. Allelotype of salivary gland tumors. *Cancer Res*. 1996; 56(5): 1151-4.

114. Jones AS, Beasley NJ, Houghton DJ, Helliwell TR, Husband DJ. Tumours of the minor salivary glands. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998; 23(1): 27-33.
115. Jung SM, Hao SP. Warthin's tumor with multiple granulomas: a clinicopathologic study of six cases. *Diagn Cytopathol.* 2006; 34(8): 564-7.
116. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica.* 10ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara; 2004.
117. Kato H, Kanematsu M, Ando K, Mizuta K, Ito Y, Hirose Y, Hoshi H. Ossifying pleomorphic adenoma of the parotid gland: a case report and review. *Australas Radiol.* 2007; 51 Suppl: B173-5.
118. Kawahara A, Harada H, Yokoyama T, Kage M. Cytopathological features of an epithelial-myoepithelial carcinoma with predominant clear myoepithelial cells in the parotid gland. *Diagn Cytopathol.* 2004; 30(4): 280-3.
119. Kawahara A, Harada H, Akiba J, Kage M. Salivary duct carcinoma cytologically diagnosed distinctly from salivary gland carcinomas with squamous differentiation. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36(7): 485-93.
120. Kerpel SM, Freedman PD, Lumerman H. The papillary cystadenoma of minor salivary gland origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978; 46(6): 820-6.
121. Kikuchi Y, Hirota M, Iwai T, Aoki S, Chikumaru H, Kawabe R, Matsui Y. Salivary duct carcinoma in the mandible: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod.* 2007; 103(3): e41-6.

122. Kimura M, Furuta T, Hashimoto S, Takano T, Nagao K. Oncocytic carcinoma of the parotid gland. A case report. *Acta Cytol.* 2003; 47(6): 1099-102.
123. Klijanienko J, el-Naggar AK, Vielh P. Comparative cytologic and histologic study of fifteen salivary basal-cell tumors: differential diagnostic considerations. *Diagn Cytopathol.* 1999; 21(1): 30-4.
124. Klijanienko J, El-Naggar AK, Vielh P. Fine-needle sampling findings in 26 carcinoma ex pleomorphic adenomas: diagnostic pitfalls and clinical considerations. *Diagn Cytopathol.* 1999; 21(3): 163-6.
125. Ko YH, Lee MA, Hong YS, Lee KS, Jung YS, Sun DI, Kim BS, Kim MS, Kang JH. Prognostic factors affecting the clinical outcome of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol.* 2007; 7(11): 805-11.
126. Kosaka M, Kamiishi H. New strategy for the diagnosis of parotid gland lesions utilizing three-dimensional sialography. *Comput Aided Surg.* 2000; 5(1): 42-5.
127. Kratochvil, F.; Auclair, P.; Ellis, G. - Clinical features of 160 cases of basal cell adenoma and 121 cases of canalicular adenoma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1990; 70 : 605-12.
128. Krishnanand G, Kaur M, Rao RV, Monappa V. Oncocytic variant of mucoepidermoid carcinoma of submandibular gland: an unusual clinical and morphological entity. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007; 50(3): 538-40.
129. Kumai Y, Ogata N, Yumoto E. Epithelial-myoepithelial carcinoma in the base of the tongue: a case report. *Am J Otolaryngol.* 2006; 27(1): 58-60.

130. Kusama K, Saito M, Kozu M, Shimizu K, Hori M, Tanaka H, Moro I. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the palate. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25(8): 463-6.
131. Laikui L, Hongwei L, Hongbing J, Zhixiu H. Epithelial salivary gland tumors of children and adolescents in west China population: a clinicopathologic study of 79 cases. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37(4): 201-5.
132. Land CE, Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokuoka S, Tokunaga M, Mabuchi K. Incidence of salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. Evaluation of radiation-related risk. *Radiat Res.* 1996; 146 (1): 28-36.
133. Ledesma MC, Garcés OM. Salivary gland tumours in a Mexican sample. A retrospective study. *Med Oral.* 2002; 7(5): 324-30
134. Lee YY, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. *Eur J Radiol.* 2008; 66(3):419-36.
135. Levine J, Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Monomorphic adenoma of minor salivary glands: a reappraisal and report of nine new cases. *J Oral Surg.* 1981; 39(2): 101-7.
136. Lewis JE, Olsen KD, Weiland LH. Acinic cell carcinoma. Clinicopathologic review. *Cancer.* 1991; 67(1): 172-9.
137. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Hum Pathol.* 2001; 32(6): 596-604.

138. Li J, Wang BY, Nelson M, Li L, Hu Y, Urken ML, Brandwein-Gensler M. Salivary adenocarcinoma, not otherwise specified: a collection of orphans. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128(12): 1385-94.
139. Li LJ, Li Y, Wen YM, Liu H, Zhao HW. Clinical analysis of salivary gland tumor cases in West China in past 50 years. *Oral Oncol*. 2008; 44(2): 187-92.
140. Liess BD, Lane RV, Frazier S, Zitsch RP. Bilateral Canalicular Adenoma of the Parotid Gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132(3): 339-41.
141. Lima SS, Soares AF, de Amorim RF, Freitas Rde A. Epidemiologic profile of salivary gland neoplasms: analysis of 245 cases. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2005; 71(3): 335-40.
142. Liu Y, Sang XT, Gao WS, Mao YL, Liu YW, Liu HF, Yang ZY, Yang SZ, Zhong SX, Huang JF. The first case of primary epithelial-myoepithelial carcinoma in the liver. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2006; 44(21): 1477-9.
143. Luginov NV, Nikiforov VS, Afanas'ev VV, Kondrashin SA. The potentials of computed tomography in the diagnosis of salivary gland diseases. *Stomatologiya*. 1997; 76(5): 11-4.
144. Luka H, Klemi P, Leivo I, Koivunen P, Laranne J, Mäkitie A, Virtaniemi J, Hinkka S, Grénman R. Salivary gland cancer in Finland 1991-96: an evaluation of 237 cases. *Acta Otolaryngol*. 2005; 125(2): 207-14.
145. Luna MA, Batsakis JG, El-Naggar AK. Salivary gland tumors in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991; 100(10): 869-71.
146. Luna MA. Salivary mucoepidermoid carcinoma: revisited. *Adv Anat Pathol*. 2006; 13(6): 293-307.

147. Mahy P, Reyckler H. The pathology of salivary glands. Tumors of the salivary glands. *Ver Belge Med Dent*. 2006; 61(3): 141-53.
148. Maiorano E, Altini M, Favia G. Clear cell tumors of the salivary glands, jaws, and oral mucosa. *Semin Diagn Pathol*. 1997; 14(3): 203-12.
149. Martinez MF, Pineda DK, Casiraghi O, Luna MA. Salivary gland tumors of the mandible. *Ann Diagn Pathol*. 2000; 4(6): 347-53.
150. Martinoli C, Derchi LE, Solbiati L, Rizzatto G, Silvestri E, Giannoni M. Color doppler sonography of salivary glands. *Am J Roentgenol*. 1994; 163(4): 933-941.
151. Masanja MI, Kalyanyama BM, Simon EN. Salivary gland tumours in Tanzania. *East Afr Med J*. 2003; 80(8): 429-34.
152. Matsuzaka K, Murakami S, Shimono M, Inoue T. Canalicular adenoma arising in the upper lip: review of the pathological findings. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2004; 45(4): 229-233.
153. Mazouzi A, Benjelloun H, Benchekroun N, Acharki A, Benider A. Clear cell carcinoma of the parotid gland. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2005; 122(3): 142-5.
154. McLoughlin PM, Barrett AW, Speight PM. Oncocytoma of the submandibular gland. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1994; 23(5): 294-5.
155. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, Malyapa RS, Mendenhall NP. Salivary gland pleomorphic adenoma. *Am J Clin Oncol*. 2008; 31(1): 95-9.

156. Michal M, Skálová A, Mukensnabi P. Micropapillary carcinoma of the parotid gland arising in mucinous cystadenoma. *Virchows Arch.* 2000; 437(4): 465-8.
157. Milchgrub S, Gnepp DR, Vuitch F, Delgado R, Albores-Saavedra J. Hyalinizing clear cell carcinoma of salivary gland. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18(1): 74-82.
158. Miller AS, Winnick M. Salivary gland inclusion in the interior mandible. Report of a case with a review of the literature on aberrant salivary gland tissue and neoplasms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1971; 31(6): 790-7.
159. Miyatima Y, Ogawa A, Kuno K, Toda K, Suzuki K, Mituya A. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland as a secondary malignancy developed ten years after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Rinsho Ketsueki.* 2007; 48(6): 491-4.
160. Mizutani K, Naganishi H, Tanaka Y. Oncocytic carcinoma in the submandibular gland: report of a case based on anti-mitochondrial immunohistochemical observations. *Auris Nasus Larynx.* 2005; 32(3): 305-8.
161. Morinaga S, Hashimoto S, Tezuka F. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland in a child. *Acta Pathol Jpn.* 1992; 42(5): 358-63
162. Mortensen KS, Hjortlund J, Bjørndal K, Krogdal A, Godballe C Salivary gland tumors in the County of Funen, 1984-2003. *Ugeskr Laeger.* 2008; 170(7): 545-8.
163. Muramatsu T, Hashimoto S, Lee MW, Chung CK, Matsuzaki K, Inoue T, *et al.* Oncocytic carcinoma arising in submandibular gland with

- immunohistochemical observations and review of the literature. *Oral Oncol.* 2003; 39(2): 199-203.
164. Nagao K, Matsuzaki O, Saiga H, Akikusa B, Sugano I, Shigematsu H, *et al.* A histopathologic study of benign and malignant lymphoepithelial lesions of the parotid gland. *Cancer.* 1983; 52(6): 1044-52.
165. Nagao T, Ishida Y, Sugano I, Tajima Y, Matsuzaki O, Hino T, *et al.* Epstein-Barr virus-associated undifferentiated carcinomas with lymphoid stroma of the salivary gland in Japanese patients. Comparison with benign lymphoepithelial lesion. *Cancer.* 1996; 78(4): 695-703.
166. Nagao T, Sugano I, Ishida Y, Tajima Y, Matsuzaki O, Konno A, *et al.* Salivary Gland Malignant Myoepithelioma. *Cancer.* 1998; 83(7): 1292-9.
167. Nagao T, Sugano I, Ishida Y, Tajima Y, Munakata S, Asoh A, *et al.* Primary large-cell neuroendocrine carcinoma of the parotid gland: immunohistochemical and molecular analysis of two cases. *Mod Pathol.* 2000; 13(5): 554-61.
168. Nagao T, Gaffey TA, Kay PA, Minato H, Serizawa H, Lewis JE. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the major salivary glands: report of three cases in an unusual location. *Histopathology.* 2004; 44(2): 164-71.
169. Nagao T, Gaffey TA, Olsen KD, Serizawa H, Lewis JE. Small cell carcinoma of the major salivary glands: clinicopathologic study with emphasis on cytokeratin 20 immunoreactivity and clinical outcome. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(6): 762-70.

170. Nascimento AG, Amaral AL, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer*. 1986; 57(2): 312-319.
171. Ogata H, Ebihara S, Mukai K. Salivary gland neoplasm in children. *Jpn J Clin Oncol*. 1994; 24(2): 88-93.
172. Ojha J, Bhattacharyya I, Islam MN, Manhart S, Cohen DM. Intraosseous pleomorphic adenoma of the mandible: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 104(2): e21-6.
173. Olsen KD, Lewis JE. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review. *Head Neck*. 2001; 23(9): 705-12.
174. O'Regan E, Shandilya M, Gnepp DR, Timon C, Toner M. Hyalinizing clear cell carcinoma of salivary gland: an aggressive variant. *Oral Oncol*. 2004; 40(3): 348-52.
175. Orvidas LJ, Kasperbauer JL, Lewis JE, Olsen KD, Lesnick TG. Pediatric parotid masses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126(2): 177-84.
176. Otoh EC, Johnson NW, Olasoji H, Danfillo IS, Adeleke OA. Salivary gland neoplasms in Maiduguri, north-eastern Nigeria. *Oral Dis*. 2005; 11(6): 386-91.
177. Oudidi A, El-Alami MN, Boulaich M, Jazouli N, Kzadri M. Primary sub-mandibular gland tumours: experience based on 68 cases. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006; 127(3): 187-90.

178. Paleri V, Robinson M, Bradley P. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 16(2): 163-9.
179. Parashar P, Baron E, Papadimitriou JC, Ord RA, Nikitakis NG. Basal cell adenocarcinoma of the oral minor salivary glands: review of the literature and presentation of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103(1): 77-84.
180. Pedersen D, Overgaard J, Sogaard H, Elbrond O, Overgaard M. Malignant parotid tumors in 110 consecutive patients: treatment results and prognosis. *Laryngoscope.* 1992; 102(9): 1064-9
181. Penner CR, Thompson LDR. Canalicular adenoma. *Ear Nose Throat J.* 2005; 84(3): 132.
182. Perez DE, Pires FR, Alves Fde A, Almeida OP, Kowalski LP. Sublingual salivary gland tumors: clinicopathologic study of six cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 100(4): 449-53.
183. Perez DE, Pires FR, Alves Fde A, Lopes MA, de Almeida OP, Kowalski LP. Juvenile intraoral mucoepidermoid carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(2): 308-11.
184. Perzin KH, Gullane P, Clairmont AC. Adenoid cystic carcinoma arising in salivary glands: a correlation of histologic features and clinical course. *Cancer.* 1978; 42(1): 265-82.
185. Perzin KH, LiVolsi VA. Acinic cell carcinomas arising in salivary glands: a clinicopathologic study. *Cancer.* 1979; 44(4): 1434-57.

186. Perzin KN, Livolsi VA. Acinic cell carcinoma arising in ectopic salivary gland tissue. *Cancer* 1980; 45(5): 967
187. Peter Klusmann J, Wittekindt C, Florian Preuss S, Al Attab A, Schroeder U, Guntinas-Lichius O. High risk for bilateral Warthin tumor in heavy smokers--review of 185 cases. *Acta Otolaryngol.* 2006; 126(11): 1213-7.
188. Philpott CM, Kendall C, Murty GE. Canalicular adenoma of the parotid gland. *J Laryngol Otol* 2005; 119(1): 59-60.
189. Pierard S, Gregoire V, Weynand B, Machiels JP. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the submandibular gland with symptomatic lung metastases treated with chemotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006; 263(12): 1158-60.
190. Pinkston JA, Cole P. Cigarette Smoking and Warthin's Tumor. *Am J Epidemiol.* 1996; 144(2):183-7.
191. Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120(6): 834-40.
192. Pintor MF, Figueroa L, Martínez B. Polymorphous low grade adenocarcinoma: review and case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007; 12(8): E549-51.
193. Pires FR, Alves F de A, Almeida OP, Kowalski LP. Carcinoma mucoepidermóide de cabeça e pescoço: estudo clínico-patológico de 173 casos. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2002; 68(5): 679-84.

194. Pires FR, Pringle GA, de Almeida OP, Chen SY. Intra-oral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 546 cases. *Oral Oncol.* 2007; 43(5): 463-70.
195. Pogodzinski MS, Sabri AN, Lewis JE, Olsen KD. Retrospective study and review of polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Laryngoscope.* 2006; 116(12): 2145-9.
196. Pollett A, Perez-Ordóñez B, Jordan RC, Davidson MJ. High-grade papillary cystadenocarcinoma of the tongue. *Histopathology.* 1997; 31(2): 185-8.
197. Poomsawat S, Punyasingh J, Weerapradist W. A retrospective study of 60 cases of salivary gland tumors in a Thai population. *Quintessence Int.* 2004; 35(7): 577-81.
198. Puri T, Singh K, Sharma DN, Khurana N. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the base of tongue: pathology and management. *Indian J Cancer.* 2004; 41(3): 138-40.
199. Qing J, Zhang Q, Wei MW, Guo ZM. Prognostic analysis of adenoid cystic carcinoma of major salivary glands of 64 cases. *Ai Zheng.* 2006; 25(9): 1138-43.
200. Queiroz LMG, Silveira EJD, Arruda MLS, Ramos CCF. A rare salivary gland neoplasm: multiple canalicular adenoma. A case report. *Auris Nasus Larynx.* 2004; 31(2): 189-193.
201. Rapidis AD, Stavrianos S, Lagogiannis G, Faratzis G. Tumors of the submandibular gland: clinicopathologic analysis of 23 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(10): 1203-8.

202. Ribeiro K de C, Kowalski LP, Saba LM, de Camargo B. Epithelial salivary glands neoplasms in children and adolescents: a forty-four-year experience. *Med Pediatr Oncol*. 2002; 39(6): 594-600.
203. Rocha P, Rocha Jr P. In: Brandão LG, Ferraz AR. *Cirurgia de Cabeça e Pescoço*. 1a ed. São Paulo: Roca; 1989: 217-229.
204. Roden DM, Levy FE. Oncocytoma of the parotid gland presenting with nerve paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994; 110(6): 587-90.
205. Rodríguez JCV, Forcelledo MFF, García MG, Andrea CA. Sebaceous adenoma of the parotid gland. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11(5): E446-8.
206. Rollins CE, Yost BA, Costa MJ, Vogt PJ. Squamous differentiation in small-cell carcinoma of the parotid gland. *Arch Pathol Lab Med*. 1995; 119(2): 138-5.
207. Rousseau A, Mock D, Dover DG, Jordan RCK. Multiple canalicular adenomas. A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 87(3): 346-50.
208. Rutigliano DN, Meyers P, Ghossein RA, Carlson DL, Kayton ML, Kraus D, *et al*. Mucoepidermoid carcinoma as a secondary malignancy in pediatric sarcoma. *J Pediatr Surg*. 2007; 42(7): E9-13.
209. Sadetzki S, Oberman B, Mandelzweig L, Chetrit A, Ben-Tal T, Jarus-Hakak A, *et al*. Smoking and risk of parotid gland tumors : a nationwide case-control study. *Cancer*. 2008; 112(9): 1974-82.

210. Sakamoto K, Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 2006;109(2):103-11. Perez DE, Pires FR, Alves F de A, Almeida OP, Kowalski LP. Sublingual salivary gland tumors: clinicopathologic study of six cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005; 100(4): 449-53.
211. Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokunaga M, Tokunaga M, *et al.* Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. Cancer. 1997; 79(8): 1465-75.
212. Saku T, Cheng J, Jen Ky, Tokunaga M, Li J, Zhang W, *et al.* Epstein-Barr vírus infected lymphoepithelial carcinomas of the salivary gland in the Russia-Asia área: a clinicopathologic study of 160 cases. Arkh Patol. 2003; 5(2): 35-9.
213. Santucci M, Gallo O, Calzolari A, Bondi R. Detection of epstein-barr viral genome in tumor cells of warthin's tumor of parotid gland. Am J Clin Pathol. 1993; 100(6): 662-665.
214. Satko I, Stanko P, Longauerová I. Salivary gland tumours treated in the stomatological clinics in Bratislava. J Craniomaxillofac Surg. 2000; 28(1): 56-61.
215. Saunders S, Igbokwe U, Harmse D. Warthin tumour of the buccal mucosa. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008; 46(4): 332-3.
216. Saveria AT, Sloman A, Huvos AG, Klimstra DS. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathologic study of 25 patients. Am J Surg Pathol. 2000; 24(6): 761-74.
217. Saw D, Lau WH, Ho JH, Chan JK, Ng CS. Malignant lymphoepithelial lesion of the salivary gland. Hum Pathol. 1986; 17(9): 914-23.

218. Schneider M, Rizzardi C. Lymphoepithelial carcinoma of the parotid glands and its relationship with benign lymphoepithelial lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132(2): 278-82.
219. Schoengen A, Binder T, Krause HR, Stussak G, Zeelen U. The value of fine needle aspiration cytology in suspected neoplastic salivary gland enlargement. *HNO*. 1995; 43(4): 239-43.
220. Seifert G, Sobin LH. The world health organization's histological classification of salivary gland tumors. *Cancer*. 1992; 70(2): 379-85.
221. Sheedy SP, Welker KM, DeLone DR, Gilbertson JR. CNS metastases of carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27(7): 1483-5.
222. Shemen LJ, Huvos AG, Spiro RH. Squamous cell carcinoma of salivary gland origin. *Head Neck Surg*. 1987; 9(4): 235-40.
223. Shet T, Ghodke R, Kane S, Chinoy RN. Cytomorphologic patterns in papillary cystic variant of acinic cell carcinoma of the salivary gland. *Acta Cytol*. 2006; 50(4): 388-92.
224. Shikhani AH, Johns ME. Tumors of the major salivary glands in children. *Head Neck Surg*. 1988; 10(4): 257-63.
225. Sicurella F, Gregorio A, Stival P, Brenna A. Clear cell carcinoma of minor salivary gland of the tongue. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2004; 24(3): 157-60.
226. Simpson RH, Jones H, Beasley P. Benig myoepithelioma of the salivary glands: a true entity? *Histopathology*. 1995; 27(1): 1-9.

227. Simpson RH, Pereira EM, Ribeiro AC, Abdulkadir A, Reis-Filho JS. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the salivary glands with transformation to high-grade carcinoma. *Histopathology*. 2002; 41(3): 250-9.
228. Sismanis A, Merriam JM, Kline TS, Davis RK, Shapshay SM, Strong MS. Diagnosis of salivary gland tumors by fineneedle aspiration biopsy. *Head Neck Surg*. 1981; 3(6): 482-489.
229. Skálová A, Leivo I, Wolf H, Fakan F. Oncocytic cystadenoma of the parotid gland with tyrosine-rich crystals. *Pathol Res Pract*. 2000; 196(12): 849-51.
230. Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. *Oral Dis*. 2002; 8(5): 229-40.
231. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenocarcinoma of salivary origin. Clinicopathologic study of 204 patients. *Am J Surg* 1982; 144(4): 423-31.
232. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2.807 patients. *Head Neck Surg*. 1986; 8(3): 177-84.
233. Steele NP, Wenig BM, Sessions RB. A case of pleomorphic adenoma of the parotid gland metastasizing to a mediastinal lymph node. *Am J Otolaryngol*. 2007; 28(2): 130-3.
234. Stodulski D, Rzepko R, Kowalska B, Stankiewicz C. Carcinoma Ex pleomorphic adenoma of major salivary glands- a clinicopathologic review. *Otolaryngol Pol*. 2007; 61(5): 687-93.
235. Stomeo F, Meloni F, Bozzo C, Fois V, Pastore A. Bilateral oncocytoma of the parotid gland. *Acta Otolaryngol*. 2006; 126(3): 324-6.

236. Strick MJ, Kelly C, Soames JV, McLean NR. Malignant tumours of the minor salivary glands a 20 year review. *Br J Plast Surg.* 2004; 57(7): 624-31.
237. Suzuki M, Suzukawa K, Ogawa M, Suzuki T. Salivary duct carcinoma with comedonecrosis in the mobile portion of the tongue. *J Laryngol Otol.* 2006; 120(2): e13.
238. Takahama A Jr, da Cruz Perez DE, Magrin J, de Almeida OP, Kowalski LP. Giant pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13(1): E58-60.
239. Takahashi H, Fujita S, Tsuda N, Tezuka F, Okabe H. Intraoral minor salivary gland tumors: a demographic and histologic study of 200 cases. *Tohoku J Exp Med.* 1990; 161(2): 111-28.
240. Tamiolakis D, Thomaidis V, Tsamis I, Kariki E, Kotini A, Lambropoulou M, Boglou P, Papadopoulos N. Polymorphous low grade adenocarcinoma of the parotid gland. Cytological, histological and immunohistochemical features and review of the literature. *Acta Medica.* 2004; 47(1): 3-6.
241. Taxy JB. Squamous carcinoma in a major salivary gland: a review of the diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125(6): 740-5.
242. Tayal S, Suri V, Misra MC, Ray R. Myoepithelial carcinoma of soft tissue: a case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007; 50(4): 761-3.
243. Thompson LD, Wening BM, Ellis GL. Oncocytomas of the submandibular gland. A series of 22 cases and review of the literature. *Cancer.* 1996; 78(11): 2281-7.

244. Toida M, Shimokawa K, Makita H, Kato K, Kobayashi A, Kusunoki Y, *et al.* Intraoral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 82 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34(5): 528-32.
245. Tominaga Y, Uchino A, Ishimaru J, Inokuchi A, Sato S, Kudo S. Squamous cell carcinoma arising from Stensen's duct. *Radiat Med.* 2006; 24(9): 639-42.
246. Tran L, Sadeghi A, Hanson D, Juillard G, Mackintosh R, Calcaterra TC, *et al.* Major salivary gland tumor: treatment results and prognostic factors. *Laryngoscope.* 1986; 96(10): 1139-44.
247. Tumores das Glândulas Salivares. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2002; 48(1): 9-12
248. Van der Schroeff MP, de Ru JA, Slootweg PJ. Case-report: metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland. *B-ENT.* 2007; 3(1): 21-5.
249. Vargas PA, Gerhard R, Araújo Filho VJ, de Castro IV. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 124 cases. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2002; 57(6): 271-6.
250. Varsegi MF, Ravis SM, Hattab EM, Henley JD, Billings SD. Widespread cutaneous metastases from acinic cell carcinoma 20 years after primary presentation. *J Cutan Pathol.* 2008; 35(6): 591-3.
251. Veras EF, Sturgis E, Luna MA. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Ann Diagn Pathol.* 2007; 11(6): 407-12.
252. Vigner JM, Vicandi B, Jiménez-Heffernan JA, López-Ferrer P, Limeres MA. Fine Needle Aspiration Cytology of Pleomorphic Adenoma. *Acta Cytol.* 1997; 41(3): 786-794.

253. Vigorita VJ, Huvos AG, Gerold F. Squamous-cell carcinoma of Stensen's duct. *Head Neck Surg.* 1980; 2(6): 513-7.
254. Wahlberg P, Anderson H, Bioklund A, Moller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands-a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol.* 2002; 38(7): 706-13.
255. Waldron CA, El Mofth SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 66(3): 323-33.
256. Wang B, Brandwein M, Gordon R, Robinson R, Urken M, Zarbo RJ. Primary salivary clear cell tumors--a diagnostic approach: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 patients with clear cell carcinoma, clear cell myoepithelial carcinoma, and epithelial-myoepithelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126(6): 676-85.
257. Wang D, Li Y, He H, Liu L, Wu L, He Z. Intraoral minor salivary gland tumors in a Chinese population: a retrospective study on 737 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104(1): 94-100.
258. Warnock GR, Jensen JL, Kratochvil FJ. Developmental Disease. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, editors. *Surgical pathology of the salivary glands.* Philadelphia, PA; Saunders; 1991. p.10-25.
259. Wax T, Layfield LJ. Epithelial-myoepithelial cell carcinoma of the parotid gland: a case report and comparison of cytologic features with other stromal, epithelial, and myoepithelial cell containing lesions of the salivary glands. *Diagn Cytopathol.* 1996; 14(4): 298-304.

260. Webb AJ, Eveson JW. Pleomorphic adenomas of the major salivary gland: a study of the capsular form in relation to surgical management. *Clin Otolaryngol*. 2001; 26(2): 134-42.
261. Weissman JL. Imaging of the salivary glands. *Semin Ultrasound CT MR*. 1995; 16(6): 546-68.
262. Wen Y, Dai X, Wang C, Li L, Fu F, Wang X, Tang X, Liu H, Hua C, Pan J. A retrospective clinical study of 6539 cases of malignant oral-maxillofacial tumors. *Hua Xi kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2001; 19(5): 296-9.
263. Whatley WS, Thompson JW, Rao B. Salivary gland tumors in survivors of childhood cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 134(3): 385-8.
264. Williams NP, Boyd DL, Choy L, Hanchard B. Salivary Gland lesions: a Jamaica perspective. *West Indian Med J*. 2001; 50(1): 62-5.
265. Wischerath H, Brehmer D, Hesse G, Laubert A. Oncocytic adenocarcinoma of the submandibular gland. *HNO*. 2002; 50(6): 565-9.
266. Wittich GR, Scheible WF, Hajek PC. Ultrasonography of the salivary glands. *Radiol Clin North Am*. 1985; 23(1): 29-37.
267. Worley NK, Daroca PJ Jr. Lymphoepithelial carcinoma of the minor salivary gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 123(6): 638-40.
268. Yang GC, Soslow RA. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid. A case of ductal-predominant presentation with cytologic, histologic and ultrastructural correlations. *Acta Cytol*. 1999; 43(6): 1113-8.

269. Yih WY, Kratochvil FJ, Stewart JC. Intraoral minor salivary gland neoplasms: review of 213 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jun;63(6):805-10.
270. Yih WY, Kratochvil FJ, Stewart JCB. Intraoral minor salivary gland neoplasms: Review of 213 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63(6): 805-10.
271. Yoo GH, Eisele DW, Askin FB, Driben JS, Johns ME. Warthin's Tumor: a 40-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Laryngoscope.* 1994; 104(7): 799-803.
272. Yoon AJ, Beller DE, Woo VL, Pulse CL, Park, Zegarelli DJ. Bilateral canalicular adenomas of the upper lip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102(3): 341-3
273. Yu GY, Ubmüller J, Donath K. Membranous basal cell adenoma of the salivary gland: a clinicopathologic study of 12 cases. *Acta Otolaryngol.* 1998; 118(4): 588-93.
274. Yu T, Gao QH, Wang XY, Wen YM, Li LJ. Malignant sublingual gland tumors: a retrospective clinicopathologic study of 28 cases. *Oncology.* 2007; 72(1-2): 39-44.
275. Yurut-Caloglu V, Caloglu M, Ozyilmaz F, Saynak M, Cosar-Alas R, Karagol H, Bayir-Angin G, Uzal C. Lung, bone, skeletal muscles and cutaneous metastases from adenoid cystic carcinoma of the parotid gland: a case report and review of the literature. *Med Oncol.* 2007; 24(4): 458-62.

276. Zaharopoulos P. Primary intraosseous (central) salivary gland neoplasm in jaw bones: report of a mucoepidermoid carcinoma of the mandible diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2004; 31(4): 271-5.
277. Zaleska-Dorobisz U, Kuźniar J, Badowski R, Cudeńko R, Pośpiech L, Moroń K. Usefulness of imaging in the diagnosis of salivary gland diseases. *Pol Merkur Lekarski*. 2005; 19(109): 63-8.
278. Zbären P, Ducommun JC. Diagnosis of salivary gland disease using ultrasound and sialography: a comparison. *Clinical Otolaryngology*. 1089; 14(3): 189-97.
279. Zbären P, Lehmann W, Widgren S. Acinic cell carcinoma of minor salivary gland origin. *J Laryngol Otol*. 1991; 105(9): 782-5.
280. Zbären P, Schär C, Hotz MA, Loosli H. Value of fine-needle aspiration cytology of parotid gland masses. *Laryngoscope*. 2001; 111(11 Pt 1): 1989-92.
281. Zbären P, Stauffer E. Pleomorphic adenoma of the parotid gland: histopathologic analysis of the capsular characteristics of 218 tumors. *Head Neck*. 2007; 29(8): 751-7.
282. Zbären P, Zbären S, Caversaccio MD, Stauffer E. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: diagnostic difficulty and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138(5): 601-5.
283. Zhang Q, Qing J, Wei MW, Guo ZM. Clinical analysis of sixteen cases of lymphoepithelial carcinoma of salivary gland. *Ai Zheng*. 2005; 24(11): 1384-7.

284. Zheng YG, Zhao Y, Wu LY. Metastasizing pleomorphic adenoma of the submandibular gland: a case report. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2007; 25(3): 307-9.

*De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseados na norma do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o MEDLINE.

APÊNDICES**

■ MÉXICO
 ■ GUATEMALA
 ■ EUA
 ■ PERU
 ■ URUGUAI
 ■ PIRACICABA
 ■ AC CAMARGO
 ■ LONDRINA

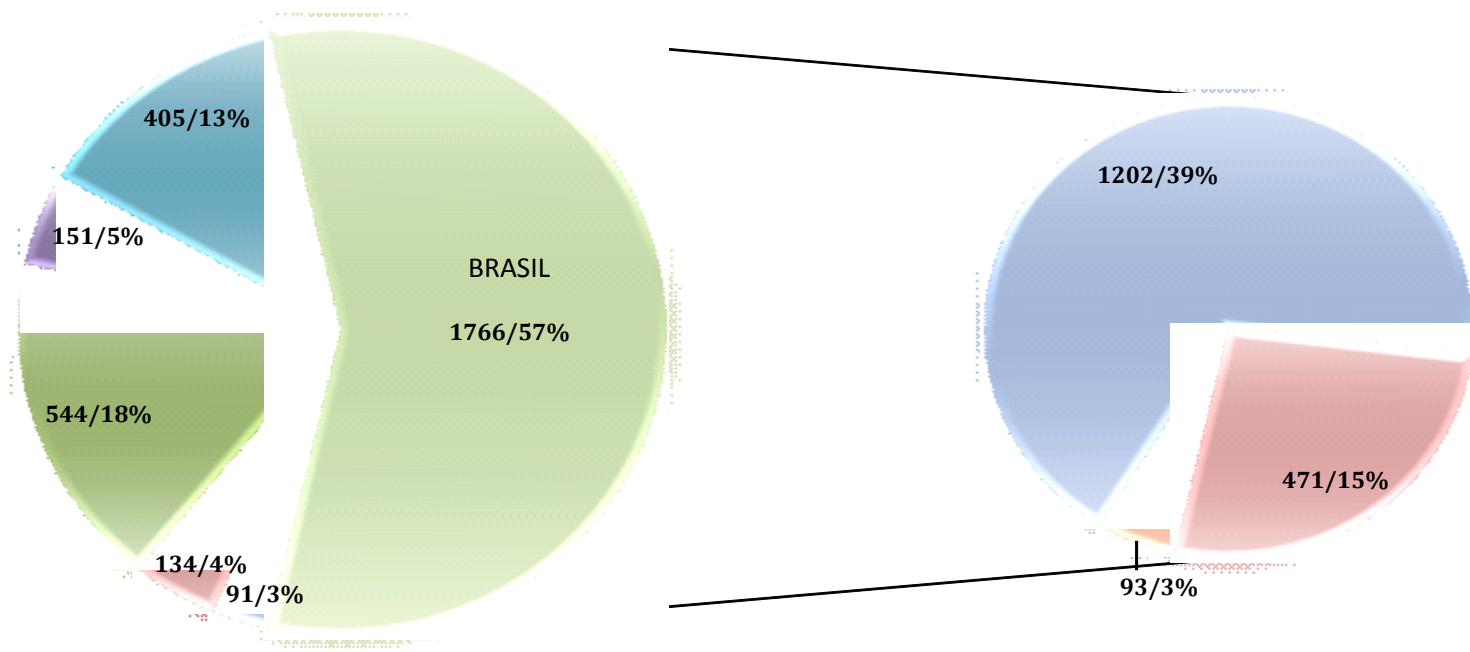


Figura1- Distribuição dos 3091 tumores epiteliais de glândulas salivares maiores e menores intra-orais nos países analisados na amostra.

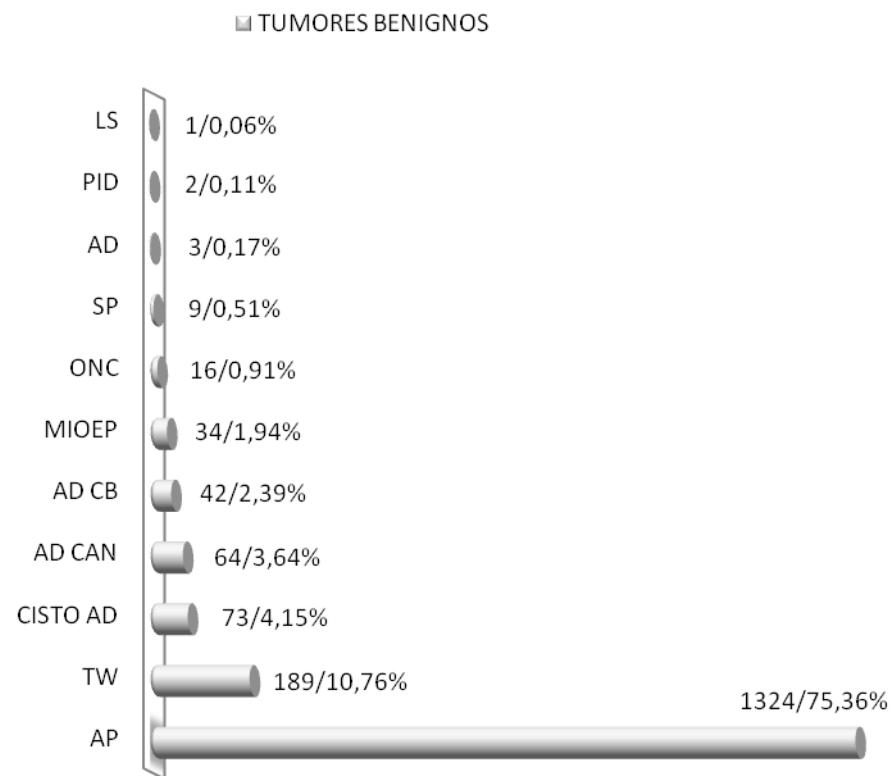


Figura 2 - Distribuição de acordo com o diagnóstico de 1757 tumores benignos analisados neste estudo.

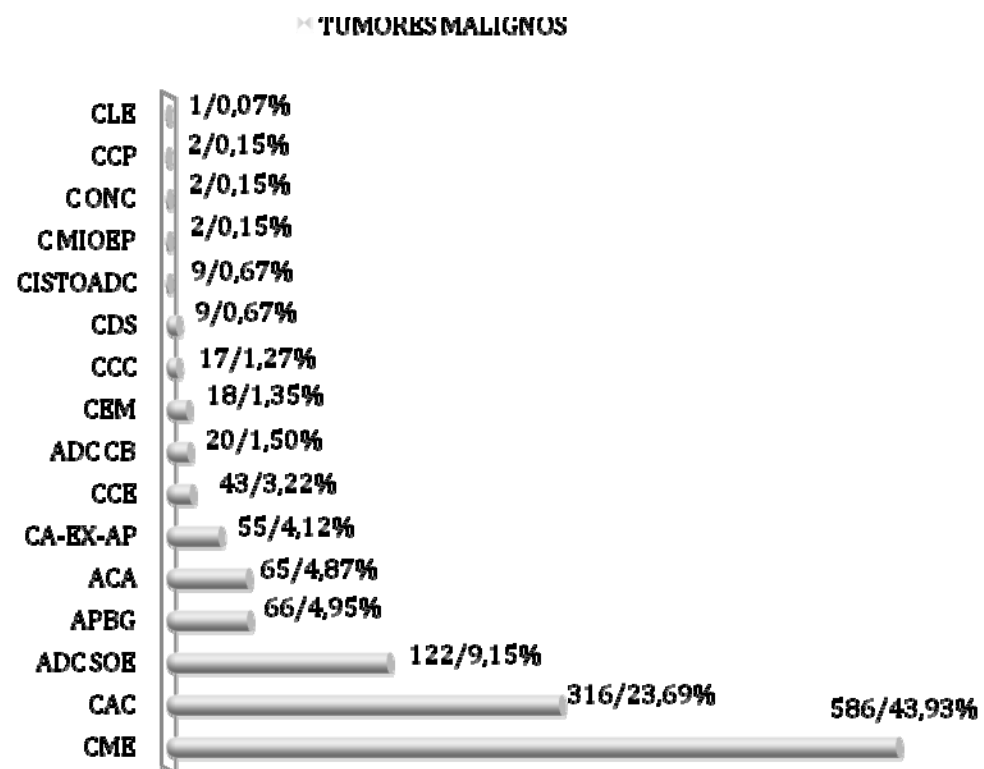


Figura 3 - Distribuição de acordo com o diagnóstico dos 1324 tumores malignos analisados neste estudo.

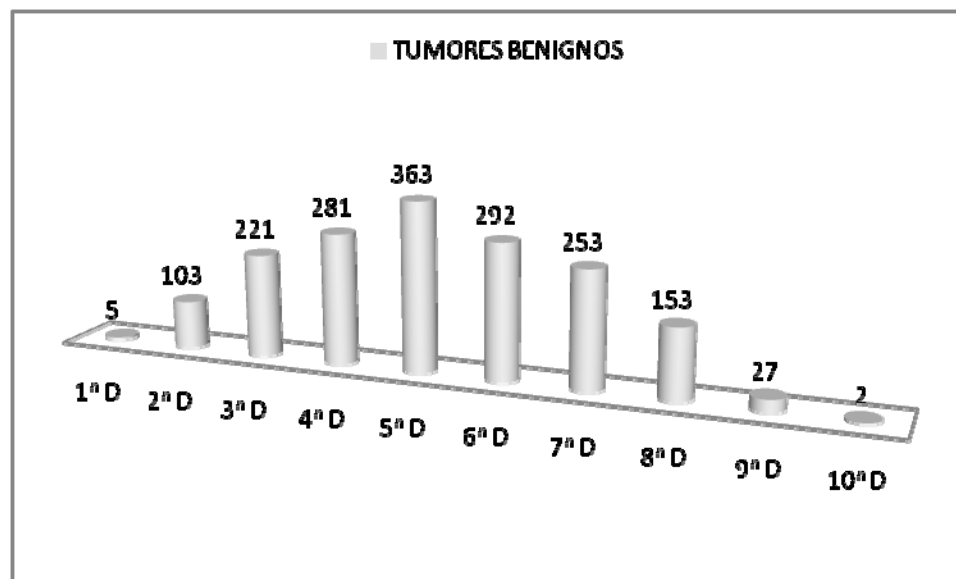


Figura 4 - Distribuição dos 1757 tumores benignos segundo a década de ocorrência. Em 3.25% dos tumores benignos a idade não foi especificada na amostra.

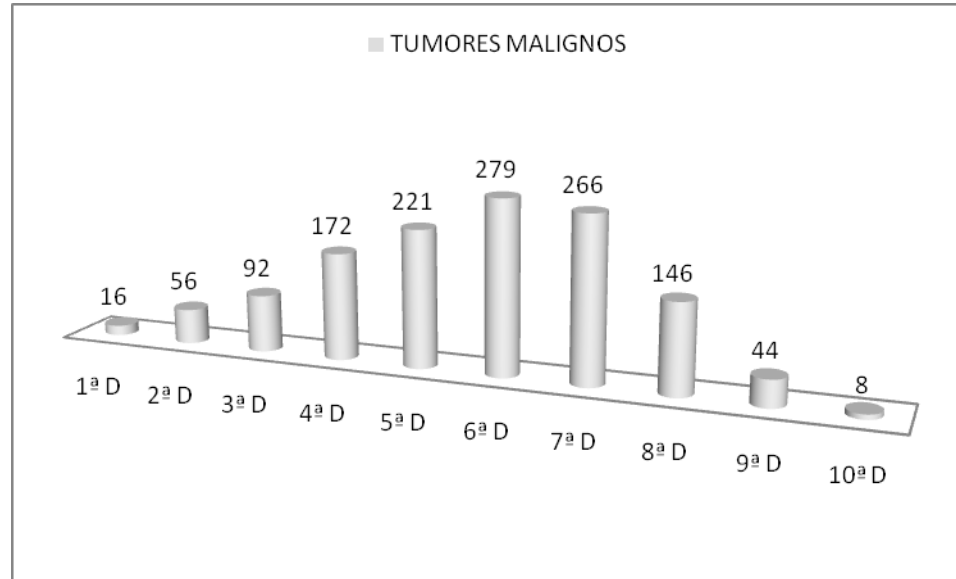


Figura 5 - Distribuição dos 1334 tumores malignos segundo a década de ocorrência. Em 2.55% dos tumores malignos a idade não foi especificada na amostra.

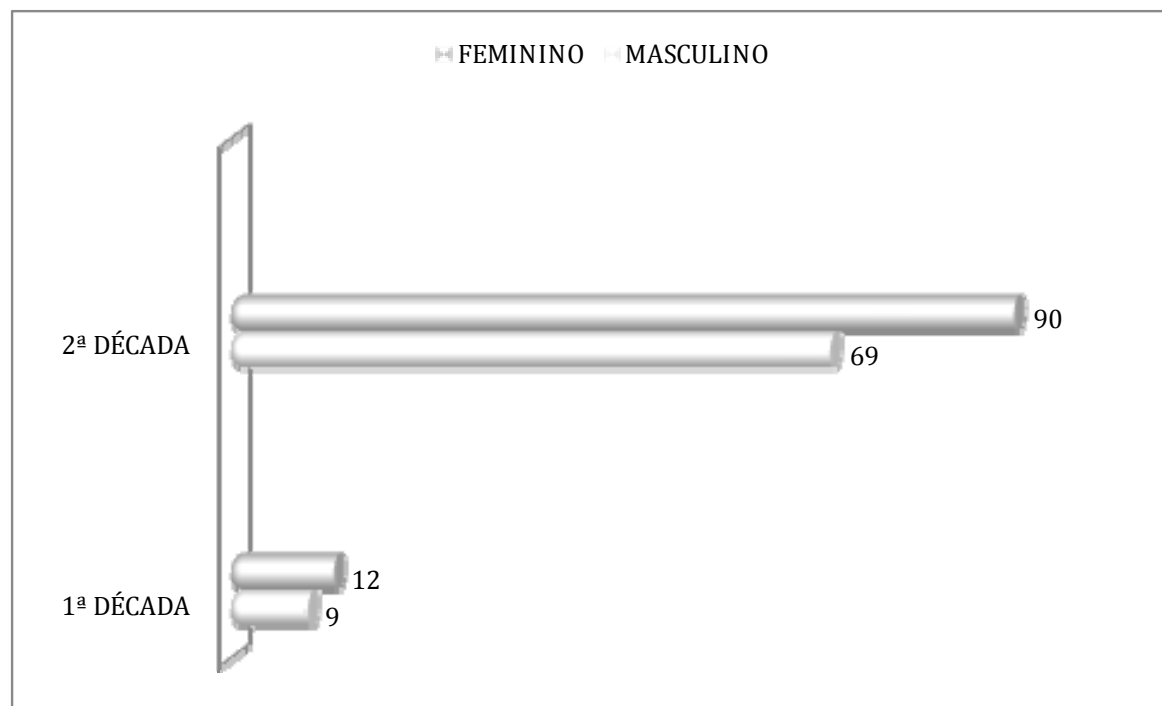


Figura 6 - Distribuição de 180 tumores benignos e malignos segundo o gênero na primeira e segundo a idade.

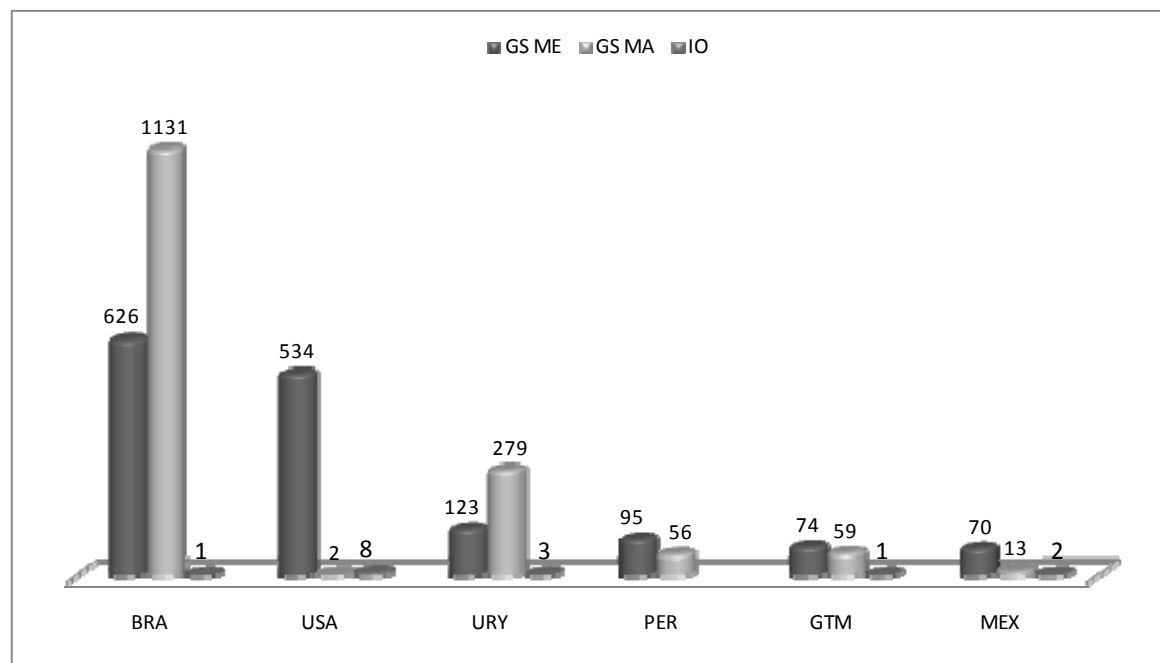


Figura 7 - Distribuição dos 3091 tumores de glândulas salivares segundo o país de origem e a localização.

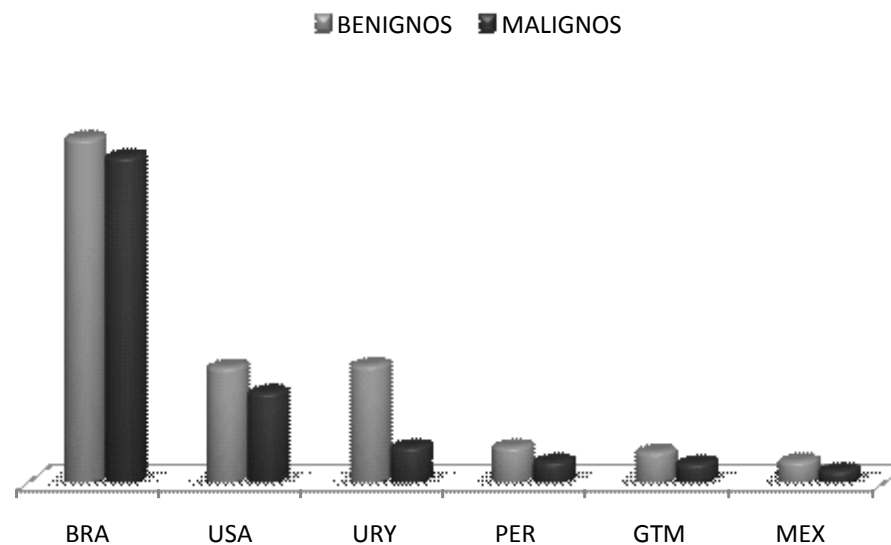


Figura 8 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo a natureza nos países analisados na amostra.

Tabela 1 - Distribuição dos 3091 tumores benignos e malignos segundo a e localização.

	NATUREZA				TOTAL
	BENIGNO		MALIGNO		
	(%)	N	(%)	N	
GS NE	36,0	9	64,0	16	25
PARÓTIDA	70,72	913	29,28	378	1291
SUBMANDIBULAR	60,58	146	39,42	95	241
SUBLINGUAL	16,67	2	83,33	10	12
GSME	45,5	692	54,5	830	1522
INTRA-ÓSSEO	0	0	100,00	15	15
PALATO	48,98	359	51,02	374	733
LÁBIO SUPERIOR	79,15	167	20,85	44	211
MUCOSA JUGAL	49,14	86	50,86	89	175
REGIÃO RETROMOLAR	13,51	15	86,49	96	111
LÁBIO INFERIOR	60,66	37	39,34	24	61
LÍNGUA	11,86	7	88,14	52	59
SOALHO BUCAL	13,21	7	86,79	46	53
FÓRNICE	25,00	5	75,00	15	20
TOTAL	1757		1334		3091

Obs.: 96 destes tumores estavam localizados em glândulas salivares menores não especificadas na amostra, 8,33% (8) benignos e 91,66% (88) malignos.

Tabela 2 - Distribuição dos 3091 tumores benignos e malignos segundo a localização

DIAGNÓSTICO	LOCALIZAÇÃO															
	PAR		SUBM		SUBL		IO		GSNE		GS ME		RM		FÓR	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TUMORES BENIGNOS																
AP	671	51,98	138	57,26	2	16,67			6	40,00	508	34,44	12	10,81	4	20,00
TW	188	14,56									1	0,1	1	0,90		
CISTOAD	4	0,31	1	0,41							68	4,76	1	0,90		
AD CAN	1	0,08									63	4,41				
AD CB	21	1,63	6	2,49							15	1,05			1	5,00
MIOEP	16	1,24	1	0,41							17	1,19	2	1,80		
ONC	10	0,77									6	0,42				
SP											9	0,63				
AD	1	0,08									3	0,21	1	0,90		
PID											2	0,14				
LAS	1	0,08														
TOTAL	913	70,72	146	60,58	2	16,67	0		6	40,00	692	45,5	17	15,32	5	25,00
TUMORES MALIGNOS																
CME	150	11,62	33	13,69	2	16,67	13	86,67	4	26,66	385	25,3	60	54,05	4	20,00
CAC	58	4,49	36	14,94	7	58,33	1	6,67	1	6,66	214	14,1	8	7,21	8	40,00
APBG	2	0,15									64	4,48	4	3,60	2	10,00
ACA	37	2,87									28	1,96	1	0,90		
ADC SOE	67	5,19	13		1	8,33					18	1,26	17	15,31		
CA-EX-AP	25	1,94	3	1,24					1	6,66	15	1,00	2	1,80		
CCC	2	0,15									7	0,49	1	0,90		
CEM	9	0,70	1	0,41							7	0,49	1	0,90	1	5,00
CCE	10	0,77	4	1,66							6	0,42				
ADC CB	9	0,70	3	1,24							6	0,42				
CA MIOEP											2	0,14				
CDS	6	0,46	1	0,41							2	0,14				
CISTOADC	1	0,08									1	0,07				
CA ONC	1	0,08	1	0,41												
CCP	1	0,08														
CLE	1	0,08														
TOTAL	378	29,28	95	39,42	10	83,33	15	100,00	9	60,00	830	54,5	94	84,68	15	75,00
TOTAL GERAL	1291	41,77	241	7,80	12	0,39	15	0,49	15	3,14	1522	49,08	111	3,59	20	0,65

Continuação

Continuação

Tabela 2 - Distribuição dos 3091 tumores benignos e malignos segundo a localização.

DIAGNÓSTICO	LOCALIZAÇÃO												
	S B		PAL		M J		LS		LI		LÍNG		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
TUMORES BENIGNOS													
AP	5	9,43	308	42,02	54	30,86	107	50,71	7	11,48	4	6,78	1324
TW				0,00									189
CISTOAD	1	1,89	23	3,14	11	6,29	11	5,21	19	31,15	2	3,39	73
AD CAN			7	0,95	14	8,00	40	18,96	1	1,64			64
AD CB			4	0,55	2	1,14	8	3,79					42
MIOEP			11	1,50	2	1,14			1	1,64	1	1,69	34
ONC	1	1,89					1	0,47	4	6,56			16
SP			4	0,55	2	1,14			3	4,92			9
AD					1	0,57							3
PID									2	3,28			2
LAS													1
TOTAL	7	13,21	357	48,70	86	49,14	167	79,15	37	60,66	7	11,86	1757
TUMORES MALIGNOS													
CME	22	41,51	187	25,51	41	23,43	10	4,74	18	29,51	27	45,76	586
CAC	19	35,85	71	9,69	15	8,57	11	5,21	2	3,28	16	27,12	316
ADC SOE	4	7,55	57	7,78	10	5,71	4	1,90			1	1,69	178
APBG			35	4,77	9	5,14	12	5,69			2	3,39	66
ACA			7	0,95	9	5,14	6	2,84	3	4,92	1	1,69	65
CA-EX-AP			8	1,09			1	0,47			2	3,39	43
CCC			4	0,55							2	3,39	9
CEM	1	1,89	3	0,41									17
CCE			4	0,55	2	1,14							20
ADC CB			4	0,55	1	0,57							18
CA MIOEP					2	1,14							2
CDS			1	0,14							1	1,69	9
CISTOADC									1	1,64			2
CA ONC													2
CCP													1
CLE													1
TOTAL	46	86,79	376	51,30	89	50,86	44	20,85	24	39,34	52	88,14	1334
TOTAL GERAL	53	1,71	733	23,71	175	5,66	211	6,83	61	1,97	59	1,91	3091

Tabela 3 - Distribuição dos 3091 tumores benignos e malignos segundo diagnóstico

DIAGNÓSTICO	LOCALIZAÇÃO															
	PAR		SUB M		SUB L		IO		GSNE		GSME		RM		FÓR	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TUMORES BENIGNOS																
AP	671	50,68	138	10,42	2	0,15			6	0,48	508	0,20	12	0,91	4	0,3021
TW	188	99,47									1	100,0	1	0,53		
CISTOAD	4	5,48	1	1,37							68	1,47	1	1,37		
AD CAN	1	1,56									63	1,59				
AD CB	21	50	6	14,28							15	6,67			1	2,381
MIOEP	16	47,06	1	2,94							17	5,88	2	5,88		
ONC	10	62,5									6	16,67				
SP											9	11,11				
AD	1	33,33									3	33,33	1	33,33		
PID											2	50,0				
LAS	1	100									0	0				
TOTAL	913		146		2		0		6		692		17		5	
TUMORES MALIGNOS																
CME	150	25,59	33	5,63	2	0,34	13	2,2184	4	0,68	385	0,26	60	10,24	4	0,6826
CAC	58	18,35	36	11,39	7	2,22	1	0,3165	1	1,32	214	0,47	8	2,53	8	2,5316
ADC SOE	67	37,64	13	7,30			1	0,8197	3	2,46	75	1,33	17	9,55		
APBG	2	3,03									64	1,56	4	6,06	2	3,0303
ACA	37	56,92									28	3,57	1	1,54		
ADC SOE	27	49,09	9	16,36	1	1,82					18	5,56	2	3,64		
CA-EX-AP	25	58,14	3	6,98					1	2,33	15	6,67	2	4,65		
CCC	2	22,22									7	14,29	1	11,11		
CEM	9	52,94	1	5,88							7	14,29	1	5,88	1	5,8824
CCE	10	50	4	20,00							6	16,67				
ADC CB	9	50	3	16,67							6	16,67				
CA MIOEP											2	50,0				
CDS	6	66,66	1	11,11							2	50,0				
CISTOADC	1	50									1	100,0				
CA ONC	1	50	1	50,00							0	0				
CCP	1	100									0	0				
CLE	1	100									0	0				
TOTAL	378		95		10		15		9		830		94		15	
TOTAL GERAL	1291		241		12		15		15		1522		111		20	

Continua

Continuação

Tabela 3 - Distribuição dos 3091 tumores benignos e malignos segundo diagnóstico.

DIAGNÓSTICO	LOCALIZAÇÃO													
	S B		PAL		M J		LS		LI		LÍNG		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TUMORES BENIGNOS														
AP	5	0,38	308	23,26	54	4,08	107	8,08	7	0,53	4	0,30	1324	0,08
TW													189	0,53
CISTOAD	1	1,37	23	31,51	11	15,07	11	15,068	19	26,03	2	2,74	73	1,37
AD CAN			7	10,94	14	21,88	40	62,5	1	1,56			64	1,56
AD CB			4	9,52	2	4,76	8	19,048					42	2,38
MIOEP			11	32,35	2	5,88			1	2,94	1	2,94	34	2,94
ONC	1	6,25					1	6,25	4	25,00			16	6,25
SP			4	44,44	2	22,22			3	33,33			9	11,11
AD					1	33,33							3	33,33
PID									2	100			2	50
LAS													1	100
TOTAL	7		357		86		167		37		7		1757	
TUMORES MALIGNOS														
CME	22	3,75	187	31,91	41	7,00	10	1,71	18	3,0717	27	4,61	586	0,17
CAC	19	6,01	71	22,47	15	4,75	11	3,48	2	0,6329	16	5,06	316	0,32
ADC SOE	4	3,28	57	32,02	10	5,62	4	3,28			1	0,82	122	0,82
APBG			35	53,03	9	13,636	12	18,18			2	3,03	66	1,52
ACA			7	10,77	9	13,846	6	9,23	3	4,6154	1	1,54	65	1,54
CA-EX-AP			8	18,60			1	2,33			2	4,65	43	2,33
CCC			4	44,44							2	22,22	9	11,11
CEM	1	5,88	3	17,65									17	5,88
CCE			4	20	2	10							20	5,00
ADC CB			4	22,22	1	5,56							18	5,56
CA MIOEP					2	100							2	50,00
CDS			1	11,11							1	11,11	9	11,11
CISTOADC									1	50			2	50
CA ONC													2	50
CCP													1	100
CLE													1	100
TOTAL	46		376		89		44		24		52		1334	
TOTAL GERAL	53		733		175		211		61		59		3091	

Tabela 4 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo a natureza [benigna (n=1757) ou maligna (n=1334)].

DIAGNÓSTICO	LOCALIZAÇÃO															
	PAR		SUB M		SUB L		IO		GSNE		GS ME		RM		FÓR	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TUMORES BENIGNOS																
AP	671	38,19	138	7,85	2	0,11		0	6	0,36	508	28,91	12	0,68	4	0,23
TW	188	10,70									1	0,06	1	0,06		
CISTOAD	4	0,23	1	0,06							68	3,87	1	0,06		
AD CAN	1	0,06									63	3,59				
AD CB	21	1,20	6	0,34							15	0,85			1	0,06
MIOEP	16	0,91	1	0,06							17	0,97	2	0,11		
ONC	10	0,57									6	0,4				
SP											9	0,51				
AD	1	0,06									3	0,17	1	0,06		
PID											2	0,11				
LAS	1	0,06									0					
TOTAL	913	51,96	146	8,31	2	0,11	0	0,00	6	0,36	691	39,39	17	0,97	5	0,28
TUMORES MALIGNOS																
CME	150	11,24	33	2,47	2	0,1499	13	0,97	4	0,28	385	28,86	60	4,50	4	0,2999
CAC	58	4,35	36	2,70	7	0,52	1	0,07	1	0,07	214	16,04	8	0,60	8	0,5997
ADC SOE	67	5,03	13	0,97			1	0,07	3	0,21	75	5,62	17	1,27		
APBG	2	0,15									64	4,80	4	0,30	2	0,1499
ACA	37	2,77									28	2,10	1	0,07		
CA-EX-AP	25	1,87	3	0,22					1	0,07	15	1,12	2	0,15		
CCC	2	0,15									7	0,52	1	0,07		
CEM	9	0,67	1	0,07							7	0,52	1	0,07	1	0,07
CCE	10	0,75	4	0,30							6	0,45				
ADC CB	9	0,67	3	0,22							6	0,45				
CA MIOEP											2	0,15				
CDS	6	0,45	1	0,07							2	0,15				
CISTOADC	1	0,07									1	0,07				
CA ONC	1	0,07	1	0,07							0					
CCP	1	0,07									0					
CLE	1	0,07									0					
TOTAL	378	28,34	95	7,12	10	0,75	15	1,12	9	0,64	830	62,22	94	7,05	15	1,12
TOTAL GERAL	1291	41,77	241	7,80	12	0,39	15	0,49	15		1522		111	3,59	20	0,65

Continua

Continuação

Tabela 4 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo a natureza [benigna (n= 1757) ou maligna (n= 1334)].

DIAGNÓSTICO	LOCALIZAÇÃO													
	S B		PAL		M J		LS		LI		LÍNG		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TUMORES BENIGNOS														
AP	5	0,28	308	17,53	54	3,07	107	6,09	7	0,40	4	0,23	1324	75,36
TW													189	10,76
CISTOAD	1	0,06	23	1,31	11	0,63	11	0,63	19	1,08	2	0,11	73	4,15
AD CAN			7	0,40	14	0,80	40	2,28	1	0,06			64	3,64
AD CB			4	0,23	2	0,11	8	0,46					42	2,39
MIOEP			11	0,63	2	0,11			1	0,06	1	0,06	34	1,94
ONC	1	0,06					1	0,06	4	0,23			16	0,91
SP			4	0,23	2	0,11			3	0,17			9	0,51
AD					1	0,06							3	0,17
PID									2	0,11			2	0,11
LAS													1	0,06
TOTAL	7	0,40	357	20,32	86	4,89	167	9,50	37	2,11	7	0,40	1757	100,00
TUMORES MALIGNOS														
CME	22	1,65	187	14,02	41	3,07	10	0,75	18	1,35	27	2,02	586	43,93
CAC	19	1,42	71	5,32	15	1,12	11	0,82	2	0,15	16	1,20	316	23,69
ADC SOE	4	0,30	57	4,27	10	0,75	4	0,30			1	0,07	122	9,15
APBG			35	2,62	9	0,67	12	0,90			2	0,15	66	4,95
ACA			7	0,52	9	0,67	6	0,45	3	0,22	1	0,07	65	4,87
CA-EX-AP			8	0,60			1	0,07			2	0,15	43	3,22
CCC			4	0,30							2	0,15	9	0,67
CEM	1	0,07	3	0,22									17	1,27
CCE			4	0,30	2	0,15							20	1,50
ADC CB			4	0,30	1	0,07							18	1,35
CA MIOEP				0,00	2	0,1499							2	0,15
CDS			1	0,07							1	0,07	9	0,67
CISTOADC									1	0,07			2	0,15
CA ONC													2	0,15
CCP													1	0,07
CLE													1	0,07
TOTAL	46	3,45	376	28,19	89	6,67	44	3,30	24	1,80	52	3,90	1334	100,00
TOTAL GERAL	53	1,71	733	23,71	175	5,66	211	6,83	61	1,97	59	1,91	3091	100,00

Tabela 5 - Distribuição dos tumores segundo gênero.

DIAGNÓSTICO	GÊNERO						TOTAL
	SEXO NE		MASCULINO		FEMININO		
TUMORES BENIGNOS	N	P(%)	N	P(%)	N	P(%)	
AP	10	47,62	497	37,40	817	46,93	1324
TW	1	4,76	123	9,26	65	3,73	189
CISTOAD			32	2,41	41	2,35	73
AD CAN			25	1,88	39	2,24	64
AD CB			14	1,05	28	1,61	42
MIOEP			9	0,68	25	0,11	34
ONC			7	0,53	9	0,52	16
SP			1	0,08	8	0,46	9
AD					3	0,17	3
PID			1	0,08	1	0,06	2
LS					1	0,06	1
TOTAL	11	52,38	709	53,35	1037	58,24	1757
TUMORES MALIGNOS							
CME	2	9,52	271	20,39	313	17,98	586
CAC	1	4,76	146	10,99	169	9,71	316
ADC SOE	5	23,81	93	6,10	80	4,59	178
APBG			17	1,28	49	2,81	66
ACA			29	2,18	36	2,07	65
CA-EX-AP	1	4,76	22	1,66	20	1,15	43
CCE			15	1,13	5	0,29	20
ADC CB			5	0,38	13	0,75	18
CEM			7	0,53	10	0,57	17
CCC			5	0,38	4	0,23	9
CDS			6	0,45	3	0,17	9
CISTOADC			1	0,08	1	0,06	2
CA MIOEP			2	0,15			2
CA ONC			2	0,15			2
CCP	1	4,76					1
CLE					1	0,06	1
TOTAL	10	47,62	620	46,65	704	40,44	1334
TOTAL GERAL	21	0,68	1329	43,00	1741	56,32	3091

Tabela 6 - Distribuição dos tumores segundo a década.

DIAGNÓSTICO	DÉCADA											TOTAL
	IDADE NE	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	
TUMORES BENIGNOS												
AP	50	5	97	204	251	286	201	138	78	13	1	1324
TW	5		1	3	6	37	46	60	27	4		189
CISTOAD			2	4	9	10	12	17	15	3	1	73
AD CAN				2	3	5	9	19	21	5		64
AD CB	1			2	2	10	11	10	5	1		42
MIOEP	1		3	5	7	7	4	3	4			34
ONC				1	1	3	3	5	3			16
SP					1	2	5			1		9
AD						1	2					3
PID						1		1				2
LS								1				1
TOTAL	57	5	103	221	280	362	293	254	153	27	2	1757
TUMORES MALIGNOS												
CME	12	12	44	60	84	84	117	105	55	10	3	586
CAC	7	1	2	16	45	72	67	60	35	10	1	316
ADC	10	1	2	8	16	25	35	47	22	9	1	178
APBG				1	6	13	19	8	11	8		66
ACA	2		4	6	7	12	12	14	5	3		65
CA-EX-AP	2	1	2		5	10	8	9	6			43
CEC			1		3	1	6	4	3	1	1	20
ADC CB					3	2	6	3	3	1		18
CEM		1		1	3	1	2	4	4	1		17
CCC			1			1	1	3	1	1	1	9
CDS						1	4	4				9
CISTOADC					1			1				2
CA MIOEP							1	1				2
CA ONC								1	1			2
CCP	1											1
CLE								1				1
TOTAL	34	16	56	92	173	222	278	265	146	44	8	1334
TOTAL	91	21	159	313	453	584	571	519	299	71	10	3091

Tabela 7 - Distribuição dos 180 tumores em crianças e adolescentes, segundo década levando em consideração o total da natureza e o total geral.

DIAGNÓSTICO	DÉCADA				TOTAL
	1ª		2ª		
TUMORES BENIGNOS	N	(%)	N	(%)	
AP	5	100	97	94,17	102
		23,81		61,01	
TW			1	0,97	1
				0,63	
CISTOAD			2	1,94	2
				1,26	
MIOEP			3	2,91	3
				1,89	
TOTAL	5		103		108
TUMORES MALIGNOS					
CME	12	75	44	78,57	56
		57,14		27,67	
CAC	1	6,25	2	3,57	3
		4,76		1,26	
ADC	1	6,25	2	3,57	3
		4,76		1,26	
ACA			4	7,14	4
				2,52	
CA-EX-AP	1	6,25	2	3,57	3
		4,76		1,26	
CEC			1	1,79	1
				0,63	
CEM	1	6,25			1
		4,76			
CCC			1	1,79	1
				0,63	
TOTAL	16		56		72
TOTAL	21		159		180

Tabela 8 - Distribuição dos 180 tumores em crianças e adolescentes segundo a localização

LOCALIZAÇÃO	1ª DÉCADA		2ª DÉCADA		TOTAL	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
PARÓTIDA	12	57,14	56	35,22	68	37,78
SUBMANDIBULAR	2	9,52	25	15,72	27	15,00
SUBLINGUAL			1	0,63	1	0,56
GSNE			4	2,52	4	2,22
GSME	7	33,33	74	46,54	81	45,0
PALATO	3	14,29	58	36,48	61	33,89
LÁBIO SUPERIOR	1	4,76	4	2,52	5	2,78
MUCOSA JUGAL			4	2,52	4	2,22
LÍNGUA	1	4,76	3	1,89	4	2,22
REGIÃO RETROMOLAR	2	9,52	2	1,26	4	2,22
SOALHO BUCAL			1	0,63	1	0,56
TOTAL	21	11,67	159	87,78	180	100,00

Tabela 9 - Distribuição dos 180 tumores em crianças e adolescentes segundo a natureza e a localização.

LOCALIZAÇÃO			1ª DÉCADA		2ª DÉCADA		TOTAL	
BENIGNOS	PARÓTIDA	% Natureza	2	40	35	33,98	37	
		% Localização		5,41		94,59		
	SUBMANDIBULAR	% Natureza	1	20	23	22,33	24	
				% Localização		4,17		95,83
	GS ME	% Natureza	2	40	47	45,6	49	
				% Localização		4,08		95,92
	REGIÃO RETROMOLAR	% Natureza			1	0,97	1	
				% Localização				100
	AMIGDALA	% Natureza			1	0,97	1	
				% Localização				100
	PALATO	% Natureza			34	33,01	34	
				% Localização				100
	MUCOSA JUGAL	% Natureza			4	3,88	4	
				% Localização				100
	LÁBIO SUPERIOR	% Natureza	1	20	4	3,88	5	
				% Localização		20		80
	LÍNGUA	% Natureza	1	20	1	0,97	2	
				% Localização		50		50
	TOTAL			5		103		108
	MALIGNOS	GS NE	% Natureza			4	6,90	4
		% Localização			100			
PARÓTIDA		% Natureza	10	62,50	21	36,21	31	
				% Localização		32,26		67,74
SUBMANDIBULAR		% Natureza	1	6,25	2	3,45	3	
				% Localização		33,33		66,67
SUBLINGUAL		% Natureza			1	1,72	1	
				% Localização				100
GS ME		% Natureza	5	31,3	29	51,8	34	
				% Localização		23,83		85,29
SOALHO BUCAL		% Natureza			1	1,72	1	
				% Localização				100
REGIÃO RETROMOLAR		% Natureza	2	12,50	1	1,72	3	
				% Localização		66,67		33,33
PALATO DURO		% Natureza	3	18,75	26	44,83	29	
				% Localização		10,34		89,66
LÍNGUA		% Natureza			2	3,45	2	
				% Localização				100
TOTAL			16		58		74	
TOTAL GERAL				21	11,67	159	87,78	180

Tabela 10 - Distribuição dos tumores de GS nos países avaliados na amostra segundo a localização.

LOCALIZAÇÃO	PAÍSES												TOTAL
	BR		MEX		GTM		USA		PER		URY		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
GSNE	14	0,79	6	6,59			3	0,55			2	0,49	25
PARÓTIDA	965	54,64	8	8,79	46	34,33	2	0,37	24	15,89	246	60,74	1291
SUBMANDIBULAR	161	9,12	5	5,49	13	9,70			26	17,22	36	8,89	241
SUBLINGUAL	5	0,28							7	4,64			12
INTRA-ÓSSEO	1	0,06	2	2,20	1	0,75	8	1,47			3	0,74	15
GSME	626	35,4	70	76,9	74	55,2	534	98,2	95	62,9	123	30,4	1766
PALATO	344	19,48	39	42,86	44	32,83	179	32,90	69	45,69	58	14,321	733
LÁBIO SUPERIOR	35	1,98	9	9,89	10	7,46	134	24,63	10	6,62	13	3,21	211
MUCOSA JUGAL	37	2,10	6	6,59	10	7,46	96	17,65	2	1,32	24	5,93	175
REGIÃO RETROMOLAR	53	3,00	11	12,09	2	1,49	33	6,07	6	3,97	6	1,48	111
LÁBIO INFERIOR	6	0,34					50	9,19	3	1,99	2	0,49	61
LÍNGUA	42	2,38	1	1,10	5	3,73	6	1,10	4	2,65	1	0,25	59
SOALHO BUCAL	23	1,30	3	3,30	3	2,24	21	3,86			3	0,74	53
FÓRNICE	9	0,51	1	1,10							10	2,47	20
TOTAL	1766	100	91	100	134	100	544	100	151	99,996	405	100	3091

Obs.: 94 tumores estavam localizados em GSME não especificados na amostra.

Tabela 11 - Distribuição dos 1757 tumores benignos de GS nos países avaliados na amostra segundo a localização.

BENIGNOS		PAÍSES											
		BRA		MEX		GTM		USA		PER		URY	
LOCALIZAÇÃO		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
GSNE	% local		14,29		83,33				16,67				
	% país	2	0,11	5	8,60			2	0,66				
PARÓTIDA	% local		65,28		87,50		73,91		100,00		83,33		89,43
	% país	630	69,30	7	12,04	34	41,48	2	0,66	20	21	220	70,4
SUBMANDIBULAR	% local		59,01		80,00		69,23				65,38		58,33
	% país	95	10,45	4	6,88	9	10,98			17	17,85	21	6,72
SUBLINGUAL	% local										28,57		
	% país									2	2,1		
INTRA-ÓSSEO	% local												
	% país												
GSME	% local		28,9		60		52,7		56,7		60		56,9
	% país	181	19,91	42	72,24	39	47,58	303	99,99	57	59,85	70	22,4
PALATO	% local		38,66		64,10		61,36		53,63		57,97		65,52
	% país	133	14,63	25	43,00	27	32,94	96	31,68	40	42	38	12,16
LÁBIO SUPERIOR	% local		65,71		77,78		70		80,6		100		92,31
	% país	23	2,53	7	12,04	7	8,54	108	35,64	10	10,5	12	3,84
MUCOSA JUGAL	% local		16,22		83,33		40		56,25		100		62,5
	% país	6	0,66	5	8,60	4	4,88	54	17,82	2	2,1	15	4,8
RETROMOLAR	% local		11,32		27,27				12,12		16,67		16,67
	% país	6	0,66	3	5,16			4	1,32	1	1,05	1	0,32
LÁBIO INFERIOR	% local		50,00						64,00		66,67		
	% país	3	0,33					32	10,56	2	2,1		
LÍNGUA	% local		9,52						33,33		25		
	% país	4	0,44					2	0,66	1	1,05		
SOALHO BUCAL	% local		4,35		33,33		33,33		9,52				66,67
	% país	1	0,11	1	1,72	1	1,22	2	0,66			2	0,64
FÓRNICE	% local		33,33		100,0								10
	% país	3	0,33	1	1,72							1	0,32
TOTAL		908		58		82		304		95		310	

Tabela 12 - Distribuição dos 1334 tumores malignos de GS nos países avaliados na amostra segundo a localização.

MALIGNOS		PAÍSES											
		BR		MEX		GTM		USA		PER		URY	
LOCALIZAÇÃO		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
GSNE	% local	12	85,71	1	16,7			1	33,3			2	100
	% país		1,44		3,03				0,43				2,10
PARÓTIDA	% local	335	34,72	1	12,50	12	26,1			4	16,7	26	10,57
	% país		40,20		3,03		23				7,16		27,30
SUBMANDIBULAR	% local	66	40,99	1	20,00	4	30,8			9	34,62	15	41,67
	% país		7,92		3,03		7,68				16,1		15,75
SUBLINGUAL	% local	5								5	71,4		
	% país		0,60								8,95		
INTRA-ÓSSEO	% local	1		2		1	38,6	8	100			3	100
	% país		0,12		6,06		1,92		3,44				3,15
GSME	% local	445	71,1	28	40	52	47,3	231	43,3	38	40	53	43,1
	% país		53,4		84,84		99,84		99,33		68,02		55,65
PALATO	% local	211	61,34	14	35,90	17	38,6	83	46,37	29	42	20	34,48
	% país		25,32		42,42		32,6		35,69		51,9		21,00
LÁBIO SUPERIOR	% local	12	34,29	2	22,22	3	30	26	19,40			1	7,69
	% país		1,44		6,06		5,76		11,18				1,05
MUCOSA JUGAL	% local	31	83,78	1	16,67	6	60	42	43,75			9	37,50
	% país		3,72		3,03		11,5		18,06				9,45
REGIÃO RETROMOLAR	% local	47	88,68	8	72,73	2	100	29	87,88	5	83,3	5	83,33
	% país		5,64		24,24		3,84		12,47		8,95		5,25
LÁBIO INFERIOR	% local	3	50,0					18	36,00	1	33,3	2	100
	% país		0,36						7,74		1,79		2,10
LÍNGUA	% local	38	90,48	1	100	5	100	4	66,67	3	75	1	100
	% país		4,56		3,03		9,6		1,72		5,37		1,05
SOALHO BUCAL	% local	22	95,65	2	66,67	2	66,7	19	90,48			1	33,33
	% país		2,64		6,06		3,84		8,17				1,05
FÓRNICE	% local	6	66,67									9	90,00
	% país		0,72										9,45
TOTAL		794		3		52		231		56		94	

Tabela 13 - Distribuição dos tumores 1757 benignos de GS nos países avaliados na amostra.

DIAGNÓSTICO		PAÍS DE ORIGEM					
		BRA	MEX	GTM	USA	PER	URY
AP	N	737	53	74	181	71	208
	(%)	41,73	58,24	55,23	33,27	47,02	51,36
TW	N	135		1	1		52
	(%)	7,64		0,75	0,18		12,84
CISTOADENOMA	N				56	10	7
	(%)				10,29	6,62	1,73
ADENOMA CANALICULAR	N	6	3	2	51		2
	(%)	0,34	3,30	1,49	9,37		0,49
ADENOMA CÉLULAS BASAIS	N	14		1		3	24
	(%)	0,79		0,75		1,99	5,93
MIOEPITELIOMA	N	9	2	3	1	11	8
	(%)	0,51	2,20	2,24	0,18	7,28	1,98
ONCOCITOMA	N	6		1	4		5
	(%)	0,34		0,75	0,74		1,23
SIALOADENOMA PAPILÍFERO	N				9		
	(%)				1,65		
ADENOMA	N						3
	(%)						0,74
PAPILOMA INTRADUCTAL	N				2		
	(%)				0,37		
LINFOADENOMA SEBÁCEO	N						1
	(%)						0,25
TOTAL	N	907	58	82	305	95	310
	(%)	51,35	63,74	61,20	56,07	62,91	76,54

Tabela 14 - Distribuição dos 1334 tumores malignos de GS nos países avaliados na amostra.

DIAGNÓSTICO		PAÍS DE ORIGEM					
		BRA	MEX	GTM	USA	PER	URY
CME	N	385	18	22	125	9	27
	(%)	21,80	19,78	16,42	22,98	5,96	6,67
CAC	N	205	10	15	37	23	26
	(%)	11,61	10,99	11,19	6,80	15,23	6,42
ADC	N	130	1	5	19		9
	(%)	15,13	3,03	9,61	7,94		9,47
APBG	N	22	3	6	27	3	5
	(%)	1,25	3,30	4,48	4,96	1,99	1,23
ACA	N	34		2	21		8
	(%)	1,92		1,49	3,86		1,98
CA-EX-AP	N	35		1	2		5
	(%)	1,98		0,75	0,37		1,23
CCE	N	17			3		
	(%)	0,96			0,55		
ADC CB	N	9	1			4	4
	(%)	0,51	1,10			2,65	0,99

Continua

Continuação

Tabela 14 - Distribuição dos 1334 tumores malignos de GS nos países avaliados na amostra.

DIAGNÓSTICO		PAÍS DE ORIGEM					
		BRA	MEX	GTM	USA	PER	URY
CEM	N	8			2	1	6
	(%)	0,45			0,37	0,66	1,48
CCC	N	3		1	1	3	1
	(%)	0,17		0,75	0,18	1,99	0,25
CDS	N	8					1
	(%)	0,45					0,25
CISTOADC	N				1		1
	(%)				0,18		0,25
CA MIOEP	N				1		1
	(%)				0,18		0,25
CA ONC	N	2					
	(%)	0,11					
CCP	N	1					
	(%)	0,06					
CLE	N						1
	(%)						0,25
TOTAL	N	859	33	52	239	56	95
	(%)	48,63	36,26	38,81	43,93	37,09	23,46

Tabela 15 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo natureza e década nos países avaliados na amostra.

	DÉCADAS																			
	1ª		2ª		3ª		4ª		5ª		6ª		7ª		8ª		9ª		10ª	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
BENIGNOS																				
BRA	3	17,65	57	55,88	135	67,16	169	58,48	196	58,68	151	44,67	120	40,13	60	42,55	6	37,50	1	20,0
MEX			4	50,00	9	81,818	13	81,25	8	50,00	6	60,00	5	45,45	2	40,00	2	50,00		
GTM	2	66,67	9	90,00	12	80,00	13	54,17	17	58,62	12	52,17	5	41,67	4	66,67				
USA			9	69,23	22	68,75	36	65,45	59	61,46	48	51,06	62	60,78	53	52,48	13	34,21	1	25,0
PER			16	94,12	16	69,57	15	57,69	23	71,88	10	41,67	8	42,11	4	66,67	3	75,00		
URY			8	88,89	27	87,10	35	81,40	60	77,92	65	79,27	53	69,74	30	75,00	3	33,33		
MALIGNOS																				
BRA	14	82,40	45	44,12	66	32,84	120	41,52	138	41,32	187	55,33	179	59,87	81	57,45	10	62,5	4	80,0
MEX			4	50,00	2	18,18	3	18,75	8	50,00	4	40,00	6	54,55	3	60,00	2	50,00		
GTM	1	33,30	1	10,00	3	20,00	11	45,83	12	41,38	11	47,83	7	58,33	2	33,33				
USA	1	100,0	4	30,77	10	31,25	19	34,55	37	38,54	46	48,94	40	39,22	48	47,52	25	65,79	3	75,0
PER			1	5,88	7	30,43	11	42,31	9	28,12	14	58,33	11	57,89	2	33,33	1	25,00		
URY			1	11,11	4	12,90	8	18,60	17	22,08	17	20,73	23	30,26	10	25,00	6	66,67	1	100

Obs: 34 Tumores não possuíam dados sobre idade especificados na amostra.

Tabela 16 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo a idade e a natureza nos países analisados na amostra.

PAÍS DE ORIGEM	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MINIMO	MÁXIMO
BENIGNOS					
BRASIL	898	44,87	17,34	9	90
MÉXICO	49	43,71	17,69	15	83
GUATEMALA	74	40,69	17,21	9	79
EUA	303	54,96	17,35	11	94
PERU	95	40,82	18,33	15	85
URUGUAI	281	51,03	15,88	11	85
TOTAL	1700	47,46	17,35	9	94
MALIGNOS					
BRASIL	845	52,63	17,47	2	96
MÉXICO	32	50,31	19,74	17	90
GUATEMALA	48	48,02	15,14	5	79
EUA	233	59,27	17,715	8	93
PERU	56	48,29	15,64	15	85
URUGUAI	87	57,16	16,03	16	91
TOTAL	1301	52,19	18,02	2	96
TOTAL GERAL					
BRASIL	1743	48,03	17,83	2	96
MÉXICO	81	46,32	18,69	15	90
GUATEMALA	122	43,57	16,75	5	79
EUA	536	56,83	17,63	8	94
PERU	151	43,59	17,70	15	85
URUGUAI	368	52,48	16,11	11	91
TOTAL	3001	49,51	17,80	2	96

Obs: 90 casos não possuíam informações sobre a idade do paciente.

Tabela 17 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo diagnostico e década nos países analisados na amostra.

DIAGNÓSTICO	ORIG	DÉCADA										TOTAL
		1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	
BENIGNOS												
AP	BRA	3	56	128	160	161	108	71	36	4	1	737
	MEX		3	9	12	6	7	4	1	2		53
	GTM	2	9	12	12	14	11	5	2			74
	USA		9	19	25	45	25	28	24	4		181
	PER		14	13	9	18	9	4	1	3		71
	URY		6	23	33	42	41	26	14			208
	TOTAL	5	97	204	251	286	201	138	78	13	1	1324
TW	BRA		1	3	6	28	36	40	19	2		135
	GTM					1						1
	USA							1				1
	URY					8	10	19	8	2		52
	TOTAL		1	3	6	37	46	60	27	4		189
AD CAN	BRA			2		1		1	2			6
	MEX				1			1	1			3
	GTM					1			1			2
	USA				2	3	8	16	17	5		51
	URY						1	1				2
	TOTAL			2	3	5	9	19	21	5		64
CISTOAD	USA			1	3	5	8	10	9	3	1	40
	PER		1		2	2		2	3			10
	URY		1	2		2	2					7
	TOTAL		2	3	5	9	10	12	12	3	1	57
AD CB	BRA			1	1	3	4	4	1			14
	GTM						1					1
	PER				1	1		1				3
	URY			1		6	6	5	4	1		24
	TOTAL			2	2	10	11	10	5	1		42

Continua

Continuação

Tabela 17 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo diagnostico e década nos países analisados na amostra.

DIAGNÓSTICO	ORIG	DÉCADA										TOTAL
		1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	
MIOEP	BRA			1	2	2	2	1	1			9
	MEX		1			1						2
	GTM				1	1						3
	USA					1						1
	PER		1	3	3	2	1	1				11
	URY		1	1	1		1	1	3			8
	TOTAL		3	5	7	7	4	3	4			34
ONC	BRA					1	1	3	1			6
	GTM								1			1
	USA			1		1		2				4
	URY				1	1	2		1			5
	TOTAL			1	1	3	3	5	3			16
CISTOAD	USA			1	4	1	2	5	3			16
	TOTAL			1	4	1	2	5	3			16
SP	USA				1	2	5			1		9
	TOTAL				1	2	5			1		9
AD	URY					1	2					3
	TOTAL					1	2					3
PID	USA					1		1				2
	TOTAL					1		1				2
LS	URY							1				1
	TOTAL							1				1
MALIGNOS CME	BRA	10	33	47	57	51	76	73	30	4	1	385
	MEX		4	2	2	4	1	2	1	1		18
	GTM	1	1	1	5	4	6	2				22
	USA	1	4	8	13	20	25	20	22	5	2	125
	PER		1		2	2	2	2				9
	URY		1	2	5	3	7	6	2			27
	TOTAL	12	44	60	84	84	117	105	55	10	3	586

Continua

Continuação

Tabela 17 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo diagnostico e década nos países analisados na amostra.

DIAGNÓSTICO	ORIG	DÉCADA										TOTAL
		1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	
CAC	BRA	1	2	11	31	44	47	38	22	4		205
	MEX				1	2		4	2	1		10
	GTM			1	3	3	3	3	2			15
	USA				4	8	8	6	7	3	1	37
	PER			4	4	5	5	3	1	1		23
	URY				2	10	4	6	1	1		26
	TOTAL	1	2	16	45	72	67	60	35	10	1	316
ADC	BRA		2	5	7	11	22	25	14	2	1	91
	MEX					1						1
	GTM				1		1	1				4
	USA					2	1	4	3	7		18
	URY					1		3	1			7
	TOTAL		2	5	8	15	24	33	18	9	1	121
APBG	BRA				3	5	8	5	1			22
	MEX					1	2					3
	GTM			1	2	2		1				6
	USA					3	7	1	9	7		27
	PER				1		1	1				3
	URY					2	1		1	1		5
	TOTAL			1	6	13	19	8	11	8		66
ACA	BRA		4	3	6	6	8	7				34
	GTM					2						2
	USA			2	1	3	4	5	5	1		21
	URY			1		1		2		2		8
	TOTAL		4	6	7	12	12	14	5	3		65
ADC SOE	BRA	1			5	9	5	12	3		1	39
	USA					1						1
	PER			3	3		5	2				13
	URY						1		1			2
	TOTAL	1		3	8	10	11	14	4		1	55

Continua

Continuação

Tabela 17 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo diagnostico e década nos países analisados na amostra.

DIAGNÓSTICO	ORIG	DÉCADA										TOTAL
		1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	
CA-EX-AP	BRA	1	2		5	9	5	7	5			35
	GTM					1						1
	USA						1		1			2
	URY						2	2				5
	TOTAL	1	2		5	10	8	9	6			43
CCE	BRA		1		2	1	6	4	2		1	17
	USA				1				1	1		3
	TOTAL		1		3	1	6	4	3	1	1	20
ADC CB	BRA				2		4	2	1			9
	MEX					1						1
	PER				1	1	1		1			4
	URY						1	1	1	1		4
	TOTAL				3	2	6	3	3	1		18
CEM	BRA	1			2	1	2	1	1			8
	USA				1			1				2
	PER							1				1
	URY			1				1	3	1		6
	TOTAL	1		1	3	1	2	4	4	1		17
CCC	BRA		1					1	1			3
	GTM						1					1
	USA									1		1
	PER					1		2				3
	URY										1	1
	TOTAL		1			1	1	3	1	1	1	9
CDS	BRA					1	4	3				8
	URY							1				1
	TOTAL					1	4	4				9
CISTOADC	USA							1				1
	URY				1							1
	TOTAL				1			1				2

Continua

Continuação

Tabela 17 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo diagnostico e década nos países analisados na amostra.

DIAGNÓSTICO	ORIG	DÉCADA										TOTAL
		1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	
CA MIOEP	USA							1				1
	URY						1					1
	TOTAL						1	1				2
CA ONC	BRA							1	1			2
	TOTAL							1	1			2
CCP	BRA											1
	TOTAL											1
ADC CAN	GTM											1
	TOTAL											1
CLE	BRA							1				1
	TOTAL							1				1

Tabela 18 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo diagnóstico e idade nos países analisados na amostra.

DIAGNÓSTICO	ORIG	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
AP	BRA	728	42,66	16,83	9	90
	MEX	44	43,25	17,26	15	83
	GTM	67	39,19	16,79	9	78
	USA	179	49,91	17,75	11	85
	PER	71	39,41	18,14	15	85
	URY	185	47,33	15,40	11	78
	TOTAL	1274	43,96	16,74	9	90
TW	BRA	135	57,37	13,13	12	83
	GTM	1	43		43	43
	USA	1	63		63	63
	URY	47	62,36	10,12	42	84
	TOTAL	184	58,97	12,31	12	84
AD CAN	BRA	6	49,5	8,13	24	73
	MEX	3	61	19,97	39	78
	GTM	2	64,5	20,51	50	79
	USA	51	66,75	11,35	36	87
	URY	2	62	2,83	60	64
	TOTAL	64	64,64	13,73	24	87
CISTOAD	USA	56	61,16	14,47	33	94
	PER	10	53	20,98	15	75
	URY	7	37,86	14,44	18	53
	TOTAL	73	57,81	16,82	15	94
AD CB	BRA	14	55,79	10,87	25	75
	GTM	1	58		58	58
	PER	3	48,33	15,28	35	65
	URY	23	58,96	13,35	25	85
	TOTAL	41	56,51	13,25	25	85
MIOEP	BRA	9	49,58	16,46	24	74
	MEX	2	32	18,38	19	45
	GTM	2	41,5	4,95	38	45
	USA	1	46		46	46
	PER	11	36,82	14,71	15	65
	URY	8	50,88	24,47	16	76
	TOTAL	33	43,45	17,80	15	76

Continua

Continuação

Tabela 18 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo diagnóstico e idade nos países analisados na amostra.

DIAGNÓSTICO	ORIG	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
ONC	BRA	6	63,63	7,21	48	71
	GTM	1	72		72	72
	USA	4	50,5	19,57	27	69
	URY	5	53,8	14,99	36	76
	TOTAL	16	57,31	14,23	27	76
SP	USA	9	54,67	12,26	39	83
	TOTAL	9	54,67	12,26	39	83
AD	URY	3	54	6	48	60
	TOTAL	3	54	6	48	60
PID	USA	2	57,5	13,44	48	67
	TOTAL	2	57,5	13,44	48	67
LS	URY	1	70		70	70
	TOTAL	1	70		70	70
MALIGNOS CME	BRA	382	49,83	19,14	5	96
	MEX	17	42,94	21,57	17	84
	GTM	20	44,9	16,47	5	64
	USA	120	55	18,37	8	92
	PER	9	46,33	16,16	15	65
	URY	26	49,85	15,73	16	77
	TOTAL	574	48,05	19,13	5	96
CAC	BRA	201	55,93	15,30	10	96
	MEX	10	61,7	15,92	37	90
	GTM	15	53,33	15,16	27	79
	USA	37	59,32	15,93	32	93
	PER	23	47,61	16,57	25	85
	URY	24	54,79	13,49	34	84
	TOTAL	310	53,89	15,55	10	96
ADC	BRA	125	62,91	11,31	11	90
	MEX	1	50		50	50
	GTM	3	52,67	18,15	32	66
	USA	18	71,82	12,50	42	88
	URY	7	63,2	9,63	50	77
	TOTAL	167	58,90	16,25	11	90

Continua

Continuação

Tabela 18 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo diagnóstico e idade nos países analisados na amostra.

DIAGNÓSTICO	ORIG	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
APBG	BRA	22	53,75	11,09	32	73
	MEX	3	53,33	5,69	47	58
	GTM	6	43	11,75	29	63
	USA	27	68,89	13,57	46	88
	PER	3	52,67	14,64	37	66
	URY	5	60	17,51	44	82
	TOTAL	66	59,59	15,06	29	88
ACA	BRA	34	48,34	12,40	14	70
	GTM	2	45		45	45
	USA	21	58,05	17,79	21	90
	URY	6	62,67	22,03	29	86
	TOTAL	63	51,48	18,10	14	90
CA-EX-AP	BRA	34	51,99	19,00	2	80
	GTM	1	41		41	41
	USA	2	68	11,31	60	76
	URY	4	62,75	7,09	54	69
	TOTAL	41	53,83	18,22	2	80
CCE	BRA	17	57,12	18,68	11	91
	USA	3	61,33	25,89	32	81
	TOTAL	20	57,75	19,16	11	91
ADC CB	BRA	9	53,50	15,10	31	76
	MEX	1	45		45	45
	PER	4	52,5	17,08	35	75
	URY	4	66,75	13,33	52	83
	TOTAL	18	56,72	14,70	31	83

Continua

Continuação

Tabela 18 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo diagnóstico e idade nos países analisados na amostra.

DIAGNÓSTICO	ORIG	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
CEM	BRA	8	39,56	17,08	9	80
	USA	2	53	19,80	39	67
	PER	1	69		69	69
	URY	6	68,17	19,73	30	87
	TOTAL	17	55,88	21,20	9	87
CCC	BRA	3	54,33		16	78
	GTM	1	60		60	60
	USA	1	83		83	83
	PER	3	57,67	11,02	45	65
	URY	1	91		91	91
	TOTAL	9	63,33	22,33	16	91
CDS	BRA	8	63,14	7,06	50	70
	URY	1	64		64	64
	TOTAL	9	60,67	6,75	50	70
CISTOADC	USA	1	70		70	70
	URY	1	39		39	39
	TOTAL	2	54,50	21,92	39	70
CA MIOEP	USA	1	66		66	66
	URY	1	52		52	52
	TOTAL	2	59	9,90	52	66
CA ONC	BRA	1	71		71	71
	LOND	1	71		71	71
	TOTAL	2	71		71	71
CLE	URY	1	65		65	65
	TOTAL	1	65		65	65
TOTAL GERAL	BRA	1743	48,03	17,83	2	96
	MEX	81	46,32	18,69	15	90
	GTM	122	43,57	16,75	5	79
	USA	536	56,83	17,63	8	94
	PER	151	43,59	17,70	15	85
	URY	368	52,48	16,11	11	91
TOTAL		3001	49,51	17,80	2	96

Obs.: Em 90 casos não haviam dados sobre idade do paciente na amostra.

Tabela 19 - Distribuição dos 3091 tumores de GS segundo a natureza e o gênero em todos os países analisados na amostra.

PAÍS DE ORIGEM	GÊNERO			TOTAL
	NE*	MASCULINO	FEMININO	
BENIGNOS				
BRASIL	7	375	525	907
MÉXICO	3	16	39	58
GUATEMALA		36	46	82
EUA		117	188	305
PERU		36	59	95
URUGUAI	1	129	180	310
TOTAL	11	709	1037	1757
MALIGNOS				
BRASIL	10	444	405	859
MÉXICO		11	22	33
GUATEMALA		16	36	52
ESTADOS UNIDOS		93	146	239
PERU		19	37	56
URUGUAI		37	58	95
TOTAL	10	620	704	1334
TOTAL GERAL	21	1329	1741	3091

*NE - Gênero não especificado na amostra.

Tabela 20 - Distribuição dos 180 tumores de GS em crianças e adolescentes segundo país de origem e localização.

PAÍS DE ORIGEM	LOCALIZAÇÃO													TOTAL
	GSNE	PAR	SUBM	SUBL	S B	RET	FORN	AMIG	PAL	M J	L S	L I	LING	
1ª DÉCADA														
BRA		10	1			2			2		1		1	6
GTM		2	1						3					3
USA									1					1
TOTAL		12	2			2			5		1		1	10
2ª DÉCADA														
BRA	4	47	17	1				1	27		2		3	33
MEX		1				1			6					8
GTM		4	2						4					10
USA					1	1			8	2	1			13
PER		4	6						7					17
URY									6	2	1			9
TOTAL	4	56	25	1	1	2		1	58	4	4		3	90
TOTAL GERAL	4	68	27	1	1	4		1	63	4	5		4	100

Tabela 21 - Distribuição dos 180 tumores em crianças e adolescentes segundo país de origem e gênero.

1ª DÉCADA	HOMEM	MULHER	TOTAL
BRASIL	7	10	17
GUATEMALA	2	1	3
EUA		1	1
TOTAL	9	12	21

2ª DÉCADA			
BRASIL	44	58	102
MÉXICO	3	5	8
GUATEMALA	4	6	10
EUA	4	9	13
PERU	9	8	17
URUGUAI	5	4	9
TOTAL	69	90	159
TOTAL GERAL	78	102	180

Tabela 22 - Distribuição dos 180 tumores de GS em crianças e adolescentes segundo a idade e natureza nos países analisados na amostra.

PAÍS DE ORIGEM	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
1ª DÉCADA				
BRASIL	15,04	2,66	10	20
MÉXICO	17,00	1,83	15	19
GUATEMALA	12,83	2,12	9	19
EUA	16,00	3,08	11	19
PERU	17,13	4,03	15	20
URUGUAI	16,25	3,20	11	20
TOTAL	13,06	1,70	9	20
2ª DÉCADA				
BRASIL	13,36	4,19	2	20
MÉXICO	17,50	1,00	17	19
GUATEMALA	11,50		5	18
EUA	12,38	2,87	8	19
PERU	15,00		15	15
URUGUAI	16,00		16	16
TOTAL	13,01	8,29	2	20
TOTAL GERAL				
BRASIL	14,20	3,43	2	20
MÉXICO	17,25	1,41	15	19
GUATEMALA	12,17	1,06	5	19
EUA	14,19	2,98	8	19
PERU	16,06	2,02	15	20
URUGUAI	16,13	1,60	11	20

** Segundo o manual de normalização para teses e dissertações FOP/UNICAMP 2ª edição disponível on-line - pg 55: “Quando as tabelas foram em grande quantidade, ou em tamanho maior, podem ser agrupadas no final do trabalho em apêndices ou anexos.”

Obs.: As abreviaturas das tabelas estão descritas na lista de abreviaturas para figuras e tabelas – pg: xix

ANEXOS

Estadiamento dos carcinomas de glândulas salivares maiores baseado no local tumoral, extensão local do tumor, metástases para nódulos regionais e metástases à distância.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Não há evidência de tumor primário
- T1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão, sem extensão extra-parenquimatosa*
- T2 Tumor com mais de 2 cm e até 4 cm em sua maior dimensão, sem extensão extra-parenquimatosa*
- T3 Tumor com mais de 4 cm e/ou tumor com extensão extra-parenquimatosa*
- T4a Tumor que invade pele, mandíbula, canal auditivo ou nervo facial

T4b Tumor que invade base do crânio, lâminas pterigóides ou adjacentes à artéria carótida

Nota: * Extensão extra-parenquimatosa é a evidência clínica ou macroscópica de invasão de partes moles ou nervo, exceto aquele listado em T4a e T4b. A evidência microscópica isolada não constitui uma extensão extra-parenquimatosa, para efeito de classificação.

N- Linfonodos Regionais

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais

N1 Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão

Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm e até 6 cm em sua maior dimensão, ou em
N2 linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão, ou em
linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão

N2a Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm
e até 6 cm em sua maior dimensão

N2b Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles
com mais de 6 cm em sua maior dimensão

N2c Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão

N3 Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

Nota: Os linfonodos da linha média são considerados linfonodos homolaterais.

M - Metástase à Distância

MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 Ausência de metástase à distância

M1 Metástase à distância

Grupamento por Estádios

Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0

Estádio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estádio IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1