



Fernanda Viviane Mariano



**RISCO DE METÁSTASES À DISTÂNCIA DE CARCINOMAS DE GLÂNDULAS
SALIVARES MAIORES**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Mestre em Estomatopatologia na área de Estomatologia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida

PIRACICABA

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

Bibliotecária: Marilene Girello – CRB-8^a. / 6159

M337r	<p>Mariano, Fernanda Viviane. Risco de metástases à distância de carcinomas de glândulas salivares maiores. / Fernanda Viviane Mariano. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2009.</p> <p>Orientadores: Luiz Paulo Kowalski, Oslei Paes de Almeida. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Câncer. I. Kowalski, Luiz Paulo. II. Almeida, Oslei Paes de. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.</p> <p>(mg/fop)</p>
-------	--

Título em Inglês: Distant metastasis risk of carcinomas from major salivary gland

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Cancer

Área de Concentração: Estomatologia

Titulação: Mestre em Estomatopatologia

Banca Examinadora: Luiz Paulo Kowalski, José Magrin, Márcio Ajudarte Lopes

Data da Defesa: 20-02-2009

Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia



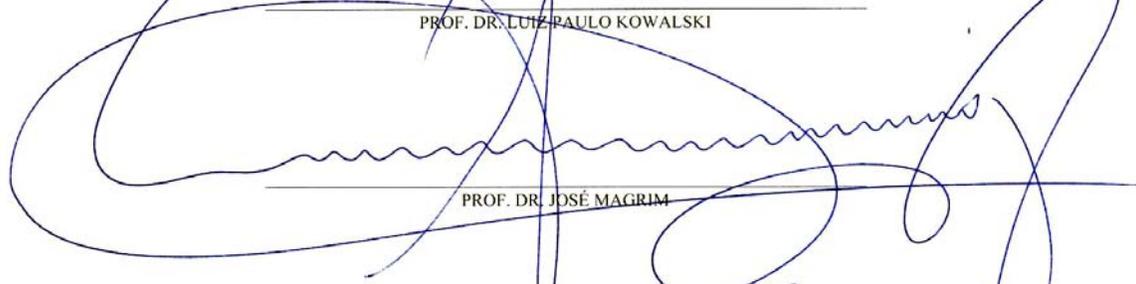
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de MESTRADO, em sessão pública realizada em 20 de Fevereiro de 2009, considerou a candidata FERNANDA VIVIANE MARIANO aprovada.



PROF. DR. LUIZ PAULO KOWALSKI



PROF. DR. JOSÉ MAGRIM



PROF. DR. MARCIO AJUDARTE LOPES

A Deus.

Por minha vida.

Aos meus pais, **Luis Carlos Mariano e Neyde Tietz Ronchezelli Mariano.**

A vocês, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade, não bastaria um obrigada. A vocês, que iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que os trilhasse sem medo e com esperança, não bastaria um muito obrigada. A vocês, que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, pudessem realizar os meus. Pais por natureza, por opção e amor, não bastaria dizer, que não tenho palavra para agradecer tudo isso, mas é o que me acontece agora, quando procuro arduamente uma forma verbal de exprimir uma emoção ímpar. Uma emoção que jamais seria traduzida por palavras.

Às minhas irmãs, **Kátia Roselene Mariano e Roseni Ronchezelli Mariano.**

Por todos os momentos juntas, por toda cumplicidade, segredos e conselhos. Vocês são parte de mim, e as duas tem um papel importante nesta trajetória.

Aos meus orientadores:

Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida.

Exemplo de pessoa, de vida, de sabedoria.

Obrigada por ter despertado em mim, há cinco anos em meu segundo ano de graduação, o interesse pela patologia. Se hoje descobri a área que me fascina e que me realiza, devo isso ao senhor.

Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski.

Exemplo de pessoa, de dedicação, de profissionalismo.

A cada conversa, a cada contato, me faz ver o quanto sou privilegiada em poder trabalhar com o senhor.

“Se eu vi mais longe, foi por estar de pé sobre ombros de gigantes.”

(Isaac Newton)

AGRADECIMENTOS

Nada nunca foi fácil e simples, assim como este trabalho que foi construído e realizado graças ao apoio de instituições e a presença em minha vida de muitas pessoas. Portanto, gostaria de agradecer:

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, na pessoa de seu diretor, **Prof. Dr. Francisco Haiter Neto**;

Ao Hospital do Câncer A. C. Camargo, na pessoa de seu diretor presidente **Ricardo Renzo Brentani**;

Ao **Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior**, coordenador do curso de pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP;

Ao **Prof. Dr. Ricardo Della Coletta**, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP;

Aos **Profs. Drs. Oslei Paes de Almeida, Márcio Ajudarte Lopes, Edgard Graner, Ricardo Della Coletta, Pablo Augustin Vargas, Jacks Jorge Júnior**, professores das áreas de Patologia e Semiologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, por todos os ensinamentos transmitidos;

Em especial ao Prof. Dr. **Márcio Ajudarte Lopes** por suas palavras, por seu exemplo em pessoa, pela confiança, apoio e por ter me possibilitado participar das atividades do Orocentro durante estes anos de pós-graduação.

Aos companheiros de pós-graduação e colegas de Orocentro: **Ana Terezinha, Adriele, Alan e Renato**.

Aos demais amigos e colegas da pós-graduação **Andréia, Andreinha, Ana Carolina, Michele Kellermann, Rebeca, Luis, Livia, Patrícia, Lília, Mário, Fernanda Basso, Carol Bitu, Fabiana Seguin, Patrícia Feio, Bruno Augusto, Daniel, Camila, Lays, Michele Agostini e Marco Antonio**, pelos momentos de estudo e diversão compartilhados;

Em especial:

Débora Bastos pelo companheirismo, pela confiança e por sua amizade.

Alan Roger dos Santos pelo carinho, paciência, aprendizado, confiança e amizade.

À **Sabrina Daniela Silva e Dra. Inês Nobuko Nishimoto**, pela ajuda, apoio e realização das análises estatísticas deste trabalho.

Ao biólogo, **Sr. Adriano Luís Martins** funcionário do laboratório de Patologia pelos ensinamentos e amizade;

A Sra **Aparecida Conceição Campion** e sua filha **Juliana Campion**, pelo carinho, confiança e amizade;

Aos demais funcionários do laboratório de Patologia, **Sr. João Carlos Gomes da Silva Júnior, Rosa Maria Fornasier, Fabiana, Valéria** e aos funcionários e amigos do Orocentro, **Rogério, Lúcia e Débora**, pelo auxílio, colaboração e generosidade;

Às meninas da limpeza da Faculdade de Odontologia, pela educação, alegria e carinho.

Aos funcionários do Hospital do Câncer, pela atenção, receptividade e alegria com que me receberam e me ajudaram.

Aos queridos e insubstituíveis amigos:

Joseane Olaya Pradella e Marcelo Fernandes.

Palavras são poucas para descrever como vocês são importantes. O carinho de vocês, companheirismo e amizade foram e são fundamentais na minha vida.

Carolina Barrada Curaça.

Há algo muito forte que nos une muito profundamente. Espero que continuemos assim até ficarmos bem velhinhas.

Cleberon Forte.

Poder contar com você me traz tranquilidade, sou privilegiada por ser sua amiga.

Juliana de Almeida Penteado.

Mesmo distantes fisicamente, sua amizade é indispensável.

Jaime Passarin, João Paulo Rodolfo de Siqueira, Karina Giovanetti, Tiago Malosso, Vander José das Neves, Wagner Alexandre, obrigada pela amizade, companheirismo e atenção por todos vocês dispensados.

À família **Olaya Pradella**, que sempre me recebem com tanto amor, obrigada por fazer-me sentir um pouco filha e integrante.

À família **Pereira Castellari**. Vocês contribuíram muito em minha formação e também são responsáveis por esta conquista.

Agradeço ainda, especialmente ao **Sr. Orlando Castellari**, que me acolheu com tanto amor em todos esses anos de convivência. Saiba que nunca me esqueço e nem me esquecerei do senhor. O senhor faz parte e é essencial na minha vida, mesmo às vezes estando distante fisicamente.

À família **Fernandes**, por todo o apoio, generosidade, alegria e conselhos.

Por fim, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram e incentivaram esta jornada, guardarei sempre lembranças maravilhosas destes momentos.

“Os homens perdem a saúde para juntar dinheiro, depois perdem dinheiro para recuperar a
saúde;
E por pensarem ansiosamente no futuro, esquecem do presente de tal forma que acabam por
não viver nem o presente nem o futuro;
E vivem como se nunca fossem morrer...
E morrem como se nunca tivessem vivido.”
(Dalai Lama)

RESUMO

As neoplasias de glândulas salivares são raras com incidência anual de 0,4 a 13,5 casos por 100.000 pessoas. Correspondem a cerca de 2 a 6,5% de todos os tumores da região de cabeça e pescoço. A frequência de neoplasias malignas varia de 0,4 a 2,6 casos por 100.000 pessoas e o tipo mais comum é o carcinoma mucoepidermóide. O local mais frequentemente acometido é a glândula parótida, seguida das glândulas salivares menores, submandibular e sublingual. A probabilidade de pacientes com tumores de glândulas salivares desenvolverem metástases à distância está associada com o tipo histológico dos tumores, sendo mais comumente relacionada ao carcinoma adenóide cístico, carcinoma mucoepidermóide de alto grau, carcinoma de ducto salivar e tumores localizados na glândula submandibular, base de língua e tumores faringeanos. O objetivo deste estudo foi avaliar as características clínicas e histopatológicas de carcinomas de glândulas salivares maiores tratados no Hospital A.C. Camargo, São Paulo, de 1953 a 2004, a fim de identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento de metástases à distância e sua importância prognóstica. Os dados clínicos foram obtidos através dos prontuários médicos dos pacientes e transferidos para fichas clínicas padronizadas para o estudo. O número total de casos estudados foi de 255, dos quais 57 pacientes desenvolveram metástases à distância, sendo a glândula submandibular o local primário mais relacionado e o pulmão o sítio metastático mais comum. Não houve diferença estatística entre os gêneros. O tipo histológico mais encontrado nos casos com metástase foi o carcinoma adenóide cístico. Os fatores associados a pior prognóstico foram: ocorrência de paralisia facial, invasão de estruturas adjacentes, tumores localizados na glândula submandibular, comprometimento linfonodal, estágio clínico avançado, presença de tumor residual e desenvolvimento de metástase à distância. Os resultados deste trabalho permitiram obter informações sobre as principais características clínicas e patológicas dos carcinomas de glândulas salivares maiores e identificar que indivíduos portadores de carcinoma adenóide cístico apresentam o maior risco de desenvolvimento de metástase à distância.

Palavras chaves: carcinoma/glândula salivar maior/metástase à distância/risco

ABSTRACT

Salivary gland tumors are rare with annual incidence around of 0.4 to 13.5 cases per 100,000 people. They correspond about 2 to 6.5% of all tumors from head and neck region. The frequency of malignant tumors varies from 0.4 to 2.6 cases per 100,000 people and the more common type is the mucoepidermoid carcinoma, occurring preferentially in the parotid gland, followed of minor salivary glands, submandibular and sublingual. The probability of patients with salivary gland tumors to develop distant metastasis is associate with histology type of tumor, being more commonly related with adenoid cystic carcinoma, high-grade mucoepidermoid carcinoma, salivary duct carcinoma and tumors localized in the submandibular gland, base of the tongue, and pharynx. The objective of this study was to evaluate the clinical characteristics of patients with carcinomas of major salivary glands treated in the A.C. Camargo Hospital, São Paulo, from 1953 to 2004, to identify risk factors associated to the development of distant metastasis and its prognostic importance.

The clinical data was obtained reviewing the medical charts of the patients and transferred to the standardized data collection forms. The total number of studied cases was 255, of these 57 patients had developed distant metastasis, being the submandibular gland the primary tumor site most frequently related. The lung was the most common metastatic site. There was no statistical difference between genders. The histological type more frequently associated with distant metastasis was adenoid cystic carcinoma. The factors associated with poor outcomes were: facial paralysis, invasion of adjacent structures, tumors from submandibular, positive lymph nodes, advanced clinical stage, presence of residual tumor, and distant metastasis. The results of this work had allowed to get information concerning the main clinical and pathological characteristics of major salivary glands carcinomas and to identify that individuals with adenoid cystic carcinoma had the highest risk of development of distant metastasis.

Key words: carcinoma/major salivary gland/distant metastasis/ risk

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Adenocarcinoma NOS – Adenocarcinoma sem outra especificação

CAC – Carcinoma adenóide cístico

CaExAP – Carcinoma ex-adenoma pleomorfo

CCA – Carcinoma de células acinares

CEC – Carcinoma espinocelular

CME – Carcinoma mucoepidermóide

OMS – Organização mundial de saúde

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

QT – Quimioterapia

RT – Radioterapia

SHO – Supraomohioideo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 GLÂNDULAS SALIVARES	2
2.1.1 Glândulas salivares maiores	2
2.2 TUMORES DE GLÂNDULAS SALIVARES	2
2.2.1 Epidemiologia e características demográficas	2
2.2.2 Etiologia	4
2.2.3 Diagnóstico	4
2.2.4 Tratamento e seguimento	5
2.2.5 Fatores prognósticos	5
2.3 METÁSTASE	6
2.3.1 Mecanismo biológico de metástase à distância	6
2.3.2 Metástase à distância e carcinomas de glândulas salivares	8
2.3.3 Marcadores moleculares, risco de metástases à distância e prognóstico	11
2.4 TIPOS HISTOLÓGICOS E METÁSTASE À DISTÂNCIA	13
2.4.1 Carcinoma adenóide cístico	13
2.4.2 Carcinoma mucoepidermóide	14
2.4.3 Carcinoma do ducto Salivar	14
3. PROPOSIÇÃO	15
4. MATERIAL E MÉTODOS	16
4.1 COLETA DE DADOS	16
4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	19
4.3 ASPECTOS ÉTICOS	19
5. RESULTADOS	20
5.1 RESULTADOS DESCRITIVOS	20
5.1.1 Características demográficas da amostra	20

5.1.2 Sintomatologia	20
5.1.3 Localização do tumor primário e conduta	21
5.1.4 Características histopatológicas	22
5.1.5 Estadiamento clínico	24
5.1.6 Tratamento	28
5.1.7 Situação linfonodal	32
5.1.8 Recorrências	32
5.1.9 Situação na última informação	34
5.1.10 Metástase à distância	35
5.2 CORRELAÇÃO DE VARIÁVEIS COM OCORRÊNCIA DE METÁSTASE À DISTÂNCIA	35
5.2.1 Metástase à distância e características demográficas	35
5.2.2 Localização do tumor primário e metástase à distância	36
5.2.3 Tipos histopatológicos e metástase à distância	37
5.2.4 Características clínicas e metástase à distância	39
5.2.5 Situação linfonodal e metástase à distância	41
5.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL	42
6. DISCUSSÃO	48
7. CONCLUSÕES	53
REFERÊNCIAS	54
ANEXOS	62
I-FICHA CLÍNICA DE ESTUDO	62
II- CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	65

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias de glândulas salivares são raras com incidência anual de 0,4 a 13,5 casos por 100.000 pessoas (Auclair *et al.*, 1991), correspondendo de 2 a 6,5% de todos os tumores da região de cabeça e pescoço (Spiro, 1975; Abiose *et al.*, 1990). A maioria dos tumores é de origem epitelial, podendo ocorrer também presença de linfomas, sarcomas, tumores vasculares e metastáticos (Poulsen *et al.*, 1991).

A maior incidência ocorre entre a quinta e sétima décadas de vida com média de 46 anos e o adenoma pleomorfo é tipo histológico mais comumente encontrado (Eveson & Cawson, 1985; Auclair *et al.*, 1991). Há predomínio de lesões benignas em mulheres e o inverso ocorre nas malignas em que há pequena predileção pelo gênero masculino (Nagler *et al.*, 1997; Pinkston & Cole, 1999).

A freqüência de neoplasias malignas varia de 0,4 a 2,6 casos por 100.000 pessoas (Pinkston & Cole, 1999) sendo o carcinoma mucoepidermóide (CME) predominante na glândula parótida, seguida pelas glândulas salivares menores, submandibular e sublingual (Guntinas-Lichius *et al.*, 2004).

A grande variedade de tipos histológicos de tumores malignos faz com que, condutas terapêuticas padronizadas sejam difíceis de serem estabelecidas. O tratamento de escolha é a remoção cirúrgica, a radioterapia pode ser usada como adjuvante e a quimioterapia é pouco utilizada. As taxas de recorrências locais, regionais e à distância nos tumores malignos variam de 40-22%, 15,3-13% e 11,1-33%, respectivamente (Kessler *et al.*, 1994; Bull *et al.*, 1999; Terhaard *et al.*, 2004).

A probabilidade dos pacientes com tumores de glândulas salivares desenvolverem metástases à distância está associada com o tipo histológico e localização dos tumores, sendo mais comumente relacionada ao carcinoma adenóide cístico (CAC), carcinoma mucoepidermóide de alto grau, carcinoma de ducto salivar e tumores localizados na glândula submandibular, base de língua e região faríngea. Quando há metástases, ocorre redução na taxa de sobrevida e pacientes que desenvolvem algum tipo de recorrência têm o mesmo risco de desenvolvimento de metástases à distância comparado àqueles que nunca tiveram (Bradley *et al.*, 2001).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 GLÂNDULAS SALIVARES

As glândulas salivares são órgãos exócrinos responsáveis pela produção e excreção de saliva. Este sistema é constituído de três pares de grandes agregados de tecido glandular, as glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual) e pequenos agregados de tecido glandular distribuídos pela mucosa das vias aerodigestivas superiores, as glândulas salivares menores (Ellis & Auclair, 1996).

O tecido glandular consiste de parênquima contendo uma série de ductos, assemelhando-se a um cacho de uva, onde as uvas representam as porções secretoras terminais, e o caule, o sistema de ductos. Estes se dividem em ductos estriados, intercalares e secretoras terminais. Os tipos celulares encontrados na extremidade da porção secretora são células mucosas, serosas e mioepiteliais, seu número e distribuição variam de acordo com a glândula salivar e porção secretora (Ten Cate, 2001).

2.1.1 Glândulas salivares maiores

As glândulas salivares maiores são divididas em três tipos: parótida, submandibular e sublingual. A parótida é uma glândula serosa pura, é a maior de todas pesando aproximadamente entre 15 e 30 gramas. A glândula submandibular é a segunda maior e pesa aproximadamente entre 7 a 15 gramas, sua composição é mista, contendo ácinos serosos predominantemente. A glândula sublingual é a menor, possuindo aproximadamente 2 a 4 gramas, é uma glândula mista com predomínio dos ácinos mucosos (Ellis & Auclair, 1996).

2.2 TUMORES DE GLÂNDULAS SALIVARES

2.2.1 Epidemiologia e características demográficas

Neoplasias de glândulas salivares correspondem a índices menores que 6,5% de todos os tumores da região de cabeça e pescoço (Spiro, 1975; Abiose *et al.*, 1990; Auclair *et al.*, 1991).

Existe variação geográfica na frequência quanto à localização e tipos de tumores. No Brasil, Ito *et al.*, (2005), examinaram 496 tumores de glândulas salivares menores e maiores no Instituto do Câncer de Londrina-PR tratados no período de 1972 a 2001. Os autores encontraram uma frequência de 335 (67,5%) tumores classificados como benignos e 161 (32,5%) como malignos. A maioria dos casos foi localizado na parótida (67,7%), seguida pelas glândulas salivares menores (22,8%) e glândula submandibular (9,5%). Histologicamente, o tipo mais encontrado foi o adenoma pleomorfo (54,2%), seguido pelo CME (13,5%), tumor de Warthin (8,5%) e CAC (7,9%).

Ellis *et al.*, (1991) nos Estados Unidos, analisaram 13.749 casos de tumores epiteliais primários das glândulas salivares. Destes, 64% ocorreram na parótida, 10% na submandibular, 0,3% na sublingual e 23% nas glândulas menores. Com relação aos tumores das glândulas salivares maiores, os de natureza benigna abrangeram 63,3% dos casos e o tipo histológico mais comum foi o adenoma pleomorfo, seguido pelo tumor de Warthin. Por sua vez, os tumores malignos corresponderam a 36,8%, e o tipo histológico mais presente foi o CME, seguido pelo CAC e posteriormente pelo CCA.

Eveson & Cawson na Grã-Bretanha em 1985, relataram 2.410 tumores epiteliais primários de glândulas salivares; 73% localizados na parótida, 11% na submandibular, 0,3% na sublingual e 14% nas glândulas salivares menores. Tumores benignos corresponderam a 72,0% de todos das glândulas salivares maiores e os malignos a aproximadamente 26,1%. O adenoma pleomorfo foi o tipo histológico benigno mais comum seguido pelo tumor de Warthin. Entre os tumores malignos, o CAC foi o mais prevalente seguido pelo CaExAP e posteriormente pelo CME.

Dos tumores de glândulas salivares epiteliais primários, os sítios mais acometidos são: glândula parótida (64-80%), seguida pelas glândulas salivares menores (9-23%) e submandibular (7-11%), atingindo raramente a glândula sublingual (<1%) (Nagler *et al.*, 1997; Pinkston & Cole, 1999).

Entre as lesões que ocorrem nas glândulas salivares, 54-79% são tumores benignos e 21-46% são malignos, a proporção de tumores malignos, por sua vez, varia de acordo com o local, sendo 15-32% dos tumores de parótida, 41-45% na submandibular, 70-90% na

sublingual e 50% nas glândulas menores, tratando-se principalmente das localizadas no palato, seios paranasais e língua (Eveson *et al.*, 2005; Mckenna, 1984).

Há uma pequena predileção de neoplasias malignas em homens, e o inverso ocorre nas benignas (Nagler *et al.*, 1997; Pinkston & Cole, 1999;). A média de idade dos pacientes com tumores benignos e malignos é 46 e 47 anos, respectivamente, sendo a maior incidência de tumores na quinta a sétima décadas de vida (Eveson *et al.*, 2005).

2.2.2 Etiologia

Sexo masculino, história familiar, exposição à radiação ocupacional, ultravioleta ou terapêutica em região de cabeça e pescoço são fatores sugestivos de aumento no risco de desenvolvimento de câncer em glândulas salivares (Eveson *et al.*, 2005; Forrest *et al.*, 2008).

Nenhuma correlação foi encontrada entre tabagismo e etilismo com carcinomas de glândula salivar, porém, há associação entre pacientes fumantes e tumores de Warthin (Sadetzki *et al.*, 2008).

2.2.3 Diagnóstico

Com relação a exames de imagem, a tomografia computadorizada, ultrassonografia e ressonância magnética são as mais indicadas para avaliação de neoplasias. Nas glândulas salivares maiores não é recomendada biópsia para o diagnóstico inicial, pois pode haver abertura da cápsula tumoral com conseqüente contaminação do campo e espalhamento de células neoplásicas, além do risco de lesão do nervo facial, ocorrência de reação inflamatória e fibrose que dificultarão o ato operatório definitivo (Magrin *et al.*, 2006). Dessa forma, é feita a opção pelo uso da punção aspirativa com agulha fina - PAAF, em especial nos casos de dúvida em relação à natureza da lesão, inflamatória ou neoplásica (Magrin *et al.*, 2006; Inca, 2002). Por outra lado, em tumores de glândulas salivares menores, a biópsia pode e têm sido utilizada.

2.2.4 Tratamento e seguimento

Devido à diversidade dos tipos histológicos e comportamento biológico distintos dos tumores de glândulas salivares, os tipos de tratamentos foram modificados. Atualmente é feito baseado principalmente em cirurgia, podendo haver associação com a radioterapia, sendo a quimioterapia pouco utilizada (Lewis *et al.*, 1991).

De acordo com a natureza do tumor e a localização, realiza-se a excisão parcial ou total da glândula salivar, com complemento ou não de radioterapia. Tumores superficiais da parótida requerem apenas ressecções parciais com conservação do nervo facial, enquanto que tumores extensos devem ser tratados com parotidectomias totais e/ou ampliadas com ressecção do facial quando envolvido (Kessler *et al.*, 1994; Bull *et al.*, 1999; Lima *et al.*, 2005).

Tumores grandes, com alto grau de malignidade, margem cirúrgica comprometida ou exígua e presença de infiltração linfática peritumoral requerem radioterapia pós-operatória (Magrin *et al.*, 2006). Para os pacientes com doença recorrente não favorável a tratamento local adicional ou aqueles com metástase à distância, o tratamento quimioterápico sistêmico é a opção. Cisplatina, fluorouracil, ciclofosfamida e doxorrubicina são os principais componentes ativos, podendo-se utilizar combinações (Kies *et al.*, 2006).

O acompanhamento e avaliação dos pacientes que tiveram algum tumor de glândula salivar devem ser mensal nos três primeiros meses, bimestral até completar o primeiro ano, trimestral no segundo e terceiros anos, quadrimestral ou semestral do quarto ao quinto ano e posteriormente anual. Estes pacientes são submetidos a exame clínico, Rx de tórax anualmente e tomografias e/ou outros exames de imagem nos casos de dificuldade de avaliação e suspeita de nova doença (Bradley *et al.*, 2001; Magrin *et al.*, 2006).

2.2.5 Fatores prognósticos

O prognóstico se relaciona com o estágio clínico da lesão, porém o grau microscópico e o tipo de tumor parecem ser fatores preditores importantes na otimização do tratamento. Parâmetros clínicos como a fixação do tumor, indefinição de limites em relação

às estruturas adjacentes e a presença de paralisia facial também são fatores indicativos de malignidade (INCA, 2002).

O gênero masculino com idade superior aos 55 anos é correlacionado com pior prognóstico em tumores glandulares (Magrin 1990; Lima *et al.*, 2005), porém de um modo geral, o prognóstico parece depender da localização, do tipo histológico, do grau de diferenciação e estágio clínico do tumor (Terhaard *et al.*, 2004).

Em um estudo realizado por Van der Poorten *et al.*, (1999) foi observado que os fatores prognósticos em pacientes com carcinoma de parótida podem ser quantificados por uma combinação de parâmetros como idade, dor, estágio T, estágio N, invasão em pele, disfunção do nervo facial, invasão perineural e margens cirúrgicas envolvidas. Magrin (1990) descreve que a sobrevida dos pacientes com carcinomas de parótida foi significativamente pior na presença de linfonodos cervicais metastáticos.

Focos de tumor locorregionais de alguns tipos de carcinomas salivares podem resultar em uma grande probabilidade de metástases à distância no seguimento do paciente. Dessa forma, há portanto, uma correlação positiva entre comportamento biológico e estágio clínico (Eveson *et al.*, 2005).

Contudo, diferentes taxas de sobrevida têm sido publicadas em vários estudos, demonstrando grandes variações nos achados, sobretudo pela pequena amostragem de cada tipo histológico (Lewis *et al.*, 1991). Sobrevida em doenças malignas é mais favorável quando o tumor surge da glândula parótida e no palato, porém quando a glândula submandibular, a cavidade nasal ou seios paranasais estão envolvidos, o prognóstico é desfavorável (Alves *et al.* 2004). As taxas de cura são baixas em pacientes com tumores primários na glândula submandibular (Bradley *et al.*, 2001).

2.3 METÁSTASE

2.3.1 Mecanismo biológico das metástases à distância em câncer de cabeça e pescoço

Metástases são definidas como a disseminação da doença de um órgão ou parte dele para outros locais não diretamente conectados, seja através do sangue, linfa ou superfícies serosas. Cânceres podem invadir ou metastatizar de acordo com as propriedades biológicas

únicas do tumor primário como: mutações genéticas, translocações cromossomais, expressão de antígenos de superfície celular ou secreção inapropriada de hormônios, enzimas e outras moléculas (Thompson & Newgreen, 2005).

Tumor metastático resulta do desequilíbrio entre forças favoráveis e opositores ao desenvolvimento de tumores secundários. Entre os fatores favoráveis temos: tumores primários com habilidade em ativar oncogenes, desregulação de genes supressores de tumores, redução da expressão de moléculas de adesão de superfície celular, síntese e resposta a crescimento autócrino e parácrino e fatores de motilidade, secreção de proteases, produção angiogênica e citoqueratinas imunossupressores. Entre os fatores desfavoráveis temos: ativação de supressores de tumor e genes antimetástase, intensificação da resposta imune do hospedeiro, redução da síntese de proteases, inibidores angiogênicos produzidos pelo tumor e hospedeiro, barreiras estruturais e anatômicas (Petruzzelli, 2001).

Dentro de um mesmo tumor, existem subpopulações celulares que diferem na sensibilidade à quimioterapia, radiação ionizante, taxa de crescimento, produção de fator de crescimento e outras propriedades biológicas incluindo a habilidade de invadir ou metastatizar. Por sua vez, a propensão para o desenvolvimento de metástase à distância depende do grau presente no tumor destas diferentes subpopulações (Fidler & Kripke, 1977; Fidler & Hart, 1982).

A cascata metastática é formada por diversos eventos como a perda de expressão de moléculas de adesão celular, aumento da motilidade celular, liberação de metaloproteinases de matriz, penetração das células maligna no estroma local com conseqüente invasão ao sistema vascular e linfático, agregação com as plaquetas, adesão ao endotélio distante, invasão, aumento da angiogênese, recolonização e expansão da população metastática, resultando assim no impedimento da sobrevivência do sistema imunológico neste contexto (Howell & Grandis, 2005).

O desenvolvimento de metástases à distância envolve a iniciação do tumor primário no hospedeiro com susceptibilidade genética, promoção e progressão das mutações tumorais. Isto favorece a expansão das células malignas e sua proliferação incontrolável, favorecida pela presença abundante de fatores de crescimento autócrino e receptores de fatores de crescimento (Petruzzelli, 2001).

O estabelecimento do foco metastático à distância depende do sistema vascular intratumoral derivados das células endoteliais do hospedeiro que são estimuladas a dividir e construir microtúbulos. Estes vasos neoformados são responsáveis pelo aumento do crescimento do tumor primário e propiciam o acesso ao sistema vascular do hospedeiro. Diversos estudos têm identificado citocinas produzidas pelo tumor que podem estimular proliferação e migração de células endoteliais, e alterar a expressão de receptores de superfície celular. Estas citocinas incluem fator de crescimento fibroblástico (b-FGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator- β de crescimento de transformação (TGF- β) (Benefield *et al.*, 1996).

Características histológicas como espessura tumoral, diferenciação celular, padrão de invasão tumoral, resposta inflamatória do hospedeiro, invasão perineural, linfática e/ou vascular, infiltração da cartilagem e/ou ossos, metástase linfonodal, extensão da cápsula linfonodal e margens cirúrgicas livres ou não de neoplasia podem predizer a ocorrência de metástase à distância (Petruzzelli, 2001).

2.3.2 Metástase à distância e carcinomas de glândulas salivares

Em pacientes com carcinomas de glândulas salivares maiores e menores, a incidência de metástase à distância é 20-40% de acordo com os diferentes tipos histológicos e localizações. No total, a incidência de metástases à distância ocorridas reportada pelo local é de 17% para os pacientes com tumor na parótida, 37% dos com tumor na submandibular, e 24% daqueles que desenvolvem tumores nas glândulas salivares menores (Bradley *et al.*, 2001).

A probabilidade de pacientes com tumores de glândulas salivares desenvolverem metástases à distância pode estar associada com o tipo histológico dos tumores. Carcinomas adenóides císticos, CME de alto grau, carcinoma de ducto salivar e tumores localizados na glândula submandibular, base de língua e tumores faríngeos são os mais comumente relacionados. Outros tipos histológicos como adenocarcinoma NOS, CaExAP, carcinoma de células pequenas, CEC, e carcinoma indiferenciado também são denominados tumores com alto risco para o desenvolvimento de metástase. Já os casos de CCA, adenocarcinoma

polimorfo de baixo grau, carcinoma epitelial-mioepitelial e carcinoma de células basais estão associados com baixo risco (Bradley *et al.*, 2001).

Em uma revisão de 405 pacientes com carcinoma de glândulas salivares maiores e menores, com um seguimento de 15 anos, a incidência de metástases à distância foi de 11,1%. Em outra série de 103 de pacientes com câncer de parótida tratados e acompanhados por 40 anos, esta taxa foi de 24,2%. Considerando o intervalo entre o diagnóstico inicial e o aparecimento de metástase à distância, não foi encontrada diferença significativa entre baixo e alto grau de carcinomas (Gallo *et al.*, 1997).

No mesmo estudo de Gallo *et al.* (1997), os autores também demonstraram que pacientes com carcinoma de parótida indiferenciado tiveram uma alta taxa de incidência de metástases à distância (63,6%), por outro lado, aqueles com carcinoma mucoepidermóide tiveram um risco mais baixo (17,2%). Os sítios mais comuns de metástase à distância encontrados foram o pulmão (75-90%), seguido por ossos longos, fígado e cérebro. Outros locais envolvidos foram vértebras, crânio, costela, tireóide, subcutâneo, íleo e o peritônio.

Outra revisão de 135 casos de tumores malignos de parótida relatou recorrências em 57 pacientes. Quarenta e oito pacientes desenvolveram metástase à distância, sendo 42% como metástases pulmonares isoladas, 21% como metástases esqueléticas isoladas, 19% em múltiplos sítios e as restantes localizadas em fígado, cérebro, medula óssea e infiltração em linfonodos retrofaringeanos (Van der Poorten *et al.*, 1999).

Em um amplo estudo de tumores malignos da parótida, o risco de desenvolvimento de metástase à distância e a influência de fatores tumorais foram analisados. Na análise univariada o tamanho do tumor ($p < 0,0001$) e o grau ($p < 0,001$) foram os fatores mais importantes. Na análise multivariada, o risco de metástase à distância foi associado ao tamanho do tumor, presença de linfonodos cervicais, local da extensão aos tecidos moles e grau do tumor (Reneham *et al.*, 1999).

Teo *et al.*, (2000) observaram que entre os pacientes com carcinomas de parótida que desenvolveram metástase à distância com e sem recorrência locorregional, o mais importante sítio de metástase foi o pulmão, seguido pelos ossos e fígado. Em quatro pacientes que desenvolveram metástase à distância, o intervalo de recorrência foi entre 0,24 e 6,48 meses depois do diagnóstico do tumor primário. A média do tempo de sobrevida

depois do diagnóstico da metástase à distância foi de 21,8 meses (variou de 4,6-90) a despeito da baixa resposta à quimioterapia.

Metástase à distância foi demonstrada clinicamente em 33 (26,6%) de 124 pacientes com carcinomas de glândula parótida, sendo a maioria do gênero masculino (63,6%) e com idade superior a 50 anos (60,6%). Cinco pacientes (4%) tinham metástase à distância em múltiplas localizações, a presença e número de linfonodos positivos histologicamente influenciou a ocorrência de metástase. Sinais clínicos de extensão tumoral para tecidos adjacentes e particularmente paralisia do nervo facial, estiveram também associados a altas taxas de metástases à distância. Neste estudo, a histologia do tumor primário não influenciou o aparecimento de metástase à distância. (Gallo *et al.* 1997).

O curso clínico relatado por alguns autores, em se tratando de tumores malignos da glândula submandibular é tipicamente mais agressivo que os de glândulas salivares provenientes de outros locais. A incidência de metástases à distância nesta glândula é mais alta comparada a outras localizações, e ainda maior quando se trata do CAC como tipo histológico (Spiro & Spiro, 1994).

Em uma série de 30 pacientes com carcinomas de glândula submandibular, houve uma distribuição igual entre homens e mulheres e todos foram tratados com excisão e radioterapia pós-operatória. Seis pacientes com diagnóstico de CAC desenvolveram metástases à distância para o pulmão sendo que dois foram associados com recorrência local. No seguimento após a recorrência a sobrevida mediana foi de 19 meses (1-106) (Sykes *et al.*, 1999).

Yu *et al.* (2007), avaliaram 28 casos de tumores malignos da glândula sublingual, dos quais foram encontrados 16 homens e 12 mulheres, com uma média de idade de 50 anos. Dezoito casos (64,3%) eram carcinomas adenóide císticos e 16 (57,1%) foram clinicamente considerados como estádios III-IV. Outros tipos histológicos incluíam CME, carcinoma mioepitelial, adenocarcinoma polimorfo de baixo grau, adenocarcinoma e CaExAP. Nove pacientes desenvolveram metástases pulmonares, sendo esta somada à recorrência tumoral as principais causas de morte dos pacientes. Onze pacientes permaneceram vivos e sem doença no período de 34-312 meses (mediana, 108 meses) após o tratamento.

Terhaard *et al.* (2004) referem que a ocorrência de metástase à distância está relacionada com o gênero, invasão perineural, tipo histológico, envolvimento clínico de pele, recorrências e metástases linfonodais. Quando presentes podem levar o paciente a óbito dentro de meses após sua detecção e seus locais metastáticos de predileção são ossos e pulmões.

Diante dos dados encontrados e descritos na literatura, propõe-se que cada paciente deverá realizar rotineiramente uma radiografia de tórax uma vez ao ano, suplementada quando necessário pela tomografia computadorizada de tórax e investigações especiais como broncoscopia, mapeamento ósseo, testes funcionais séricos do fígado, ultrassonografia abdominal e exames de imagem de sistema nervoso central (ressonância magnética ou tomografia computadorizada) (Bradley *et al.*, 2001).

2.3.3 Marcadores moleculares, risco de metástases à distância e prognóstico

A imunohistoquímica tem colaborado para melhor definir os critérios histológicos para o diagnóstico dos tumores de glândulas salivares. Marcadores de agressividade têm sido demonstrados e se fazem necessários para o estudo e compreensão da biologia tumoral, podendo assim tentar prever o risco de desenvolvimento de metástases à distância e outras ocorrências, além de poder ser útil como fator prognóstico (Skalova *et al.*, 1994; da Cruz Perez *et al.*, 2004).

A proteína p53 funciona como inibidora da divisão celular na fase G1 do ciclo celular, podendo induzir apoptose. Alterações no gene *TP53* que codifica esta proteína são observadas em vários carcinomas humanos. Em carcinomas adenóides císticos de glândulas salivares a expressão da proteína p53 varia de 55% a 88% e foi verificado que pacientes portadores de CAC p53-positivos apresentam pior prognóstico, sendo esta proteína, portanto, uma possível indicadora de pobre prognóstico (da Cruz Perez *et al.*, 2006).

Proteína Mdm2 regula a atividade da proteína p53. Existe uma forte expressão em tumores de glândulas salivares menores podendo representar um mecanismo alternativo de desenvolvimento destes tumores (de Araújo *et al.*, 2000).

BCL2 é um proto-oncogene que codifica uma proteína do mesmo nome que age inibindo a apoptose e favorecendo a sobrevida prolongada tanto de células normais quanto

de células neoplásicas (Hellquist *et al.*, 1997). Sua expressão aumentada, juntamente com outros oncogenes, tem sido implicada no desenvolvimento de neoplasias malignas (Jia *et al.*, 2004).

Ki-67 é uma proteína nuclear com pico de expressão na fase M do ciclo celular. Quando em taxas aumentadas nos tumores de glândulas salivares correlaciona-se a um comportamento mais agressivo e conseqüentemente pior prognóstico, indicando ser um marcador significativo para aumentar a sensibilidade da gradação histológica convencional (Skalova *et al.*, 1994).

EGFR, receptor do fator de crescimento epitelial é um receptor de superfície celular e sua expressão está relacionada a um pior prognóstico e uma atividade biológica agressiva em tumores malignos de glândulas salivares (Agulnik *et al.*, 2007).

ERBB2 é um proto-oncogene localizado no cromossomo 17p11-q21 que apresenta estreita relação com o receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR). Sua expressão tem sido observada em adenocarcinomas de glândulas salivares, levando à hipótese que a presença de ErbB2 pode induzir e manter neoplasias de glândulas salivares. Embora haja expressão relativamente alta de ErbB2 em tumores malignos de glândulas salivares, não foi observada correlação com o comportamento biológico desses tumores (Karja *et al.*, 1994).

Maspin, protease inibitória de serina mamária é uma proteína supostamente envolvida na supressão da angiogênese tumoral, motilidade celular, invasão e metástase. A perda de expressão de maspin está associada com metástases linfonodais, tumores residuais e menor sobrevida em carcinomas de glândulas salivares (Schwarz *et al.*, 2007).

Níveis séricos elevados de CEA (antígeno carcinoembrionário) foram descritos em um paciente com metástase abdominal de CAC, dessa forma ele pode ser utilizado como marcador útil no seguimento de pacientes tratados de CAC de cabeça e pescoço, principalmente aqueles que apresentam metástase à distância (Kuhel *et al.*, 1995).

MMP-9, metaloproteinase de matriz-9 está envolvida no processo de degradação do colágeno tipo IV, componente da membrana basal bem como outros componentes da matriz extracelular. Tem sido associada com a angiogênese tumoral e sua expressão está relacionada com risco de metástase e prognóstico de carcinomas de glândulas salivares (Vicente *et al.*, 2007).

VEGF, fator de crescimento endotelial vascular, está associado principalmente com o início do processo de angiogênese através do recrutamento e proliferação de células endoteliais. Altas taxas de VEGF são cruciais na progressão do tumor, invasão hematogênica, metástase e prognóstico (Zhang *et al.*, 2005).

A enzima óxido nítrico sintase induzível, iNOS, é uma moduladora angiogênica, originária da forma L-arginina da enzima óxido nítrico sintase. Está envolvida em várias atividades biológicas relacionadas com carcinogênese e há relatos de que taxas iNOs são altas em tecidos malignos, causando crescimento tumoral, aumento da densidade vascular e invasão (Zhang *et al.* 2005).

2.4 TIPOS HISTOLÓGICOS E METÁSTASE À DISTÂNCIA

2.4.1 Carcinoma adenóide cístico

Pacientes com o tipo sólido de CAC apresentam um maior risco para desenvolver metástases à distância e obitarem (Kim *et. al.*, 1994). Há uma chance elevada de ocorrência de metástases associadas com carcinoma adenóide cístico proveniente da glândula submandibular (47,1%). Quando se trata de glândulas salivares menores, o risco varia de acordo com o local, sendo maior para as localizadas na língua (50%) e seio maxilar (40%) (Huang *et al.*, 1997; Plambeck *et al.*, 1996).

Em uma série de 196 pacientes com CAC acompanhados por 10 anos, metástases à distância foram diagnosticadas em 74 pacientes (37,7% do total). Ocorreu associação com recorrência local e/ou regional (51 pacientes), mas 23 dos 74 tiveram metástase à distância na ausência de recorrência em outra localização. Cinco pacientes tinham metástase em pulmão quando foram vistos pela primeira vez. O pulmão foi envolvido em 67 (90,5%) dos casos e os ossos foram envolvidos em cinco casos. Comparando 122 pacientes que nunca tiveram metástase à distância com 74 que tiveram, não houve diferença estatisticamente significativa entre idade, gênero, local de origem, duração de sintomas e grau tumoral. Tamanho do tumor ultrapassando 3cm foi o mais importante fator preditivo de metástase à distância, assim como recorrência locorregional e envolvimento linfonodal cervical. Após o

aparecimento de metástase à distância, 40 pacientes (54%) morreram dentro de três anos e somente sete (9,4%) sobreviveram de 10 a 16 anos (Spiro, 1997).

2.4.2 Carcinoma mucoepidermóide

Entre 6 a 15% dos pacientes com CME em glândulas salivares podem desenvolver metástase à distância (Brandewein *et al.*, 2001). O local de predileção são os pulmões, esqueleto e cérebro. O risco é influenciado pelo grau histológico, estágio clínico e o local dos tumores, sendo mais comum em tumores submandibulares (Spiro *et al.*, 1978).

Pires *et al.* (2002) estudaram 173 casos de carcinomas mucoepidermóides de glândulas salivares maiores e menores de pacientes atendidos no hospital A. C. Camargo, São Paulo – SP, no período de 1953 a 1997. No momento do diagnóstico havia três casos com metástase à distância e na evolução, dezesseis pacientes desenvolveram. Os locais mais acometidos foram os pulmões e ossos.

2.4.3 Carcinoma de ducto salivar

Lewis *et al.* (1996) relataram que de seus 26 casos tratados com este diagnóstico, sendo 23 pacientes com tumores localizados na parótida e três na glândula submandibular, 16 casos (61,5%) desenvolveram metástases à distância e o mais freqüente local envolvido foi o pulmão, osso e cérebro.

Em outra revisão de carcinoma de ducto salivar a partir do ano de 1994 mostrou que a maioria dos pacientes morreram da disseminação da doença. No momento do diagnóstico, dois (8%) casos já tinham metástases à distância, e 10 (38%) desenvolveram metástase à distância durante o seguimento. Os locais afetados foram: fígado, pulmão, osso, cérebro e pele. Recorrências foram observadas no período de 3-37 meses (mediana, 10) depois do início do tratamento. Propagação à distância não parece ser tão relacionada ao estágio T da apresentação da doença, porém mais relacionadas à presença de metástases linfonodais. (Guzzo *et al.*, 1997).

3. PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar as características clínicas e histológicas de carcinomas das glândulas salivares maiores tratados no Hospital A.C. Camargo, São Paulo, a fim de identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento de metástases à distância e sua importância prognóstica.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 COLETA DE DADOS

Foram selecionados para este estudo 255 casos de tumores primários de glândulas salivares maiores atendidos no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital AC Camargo de janeiro 1953 a dezembro de 2004. Os dados clínicos incluindo idade, gênero, raça, tempo de queixa, sinais e sintomas, localização do tumor, estadiamento clínico, tratamento efetuado, recorrência e situação clínica na última avaliação foram obtidas a partir dos prontuários clínicos e sumarizadas em fichas padronizadas para o estudo (Anexo I).

Foram considerados critérios de inclusão aqueles que possuíam registro de dados epidemiológicos e clínicos como idade, gênero, localização da lesão e dados laboratoriais. Os caso que não continham informações clínicas pertinentes não foram utilizados para o estudo, assim como aqueles pacientes que já haviam recebido algum tipo de tratamento prévio.

Os tumores malignos foram re-estadiados clinicamente segundo a Classificação dos Tumores Malignos (TNM) proposta pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) (Hermaneck, 2002):

Quanto ao Tumor:

T – Tumor primário;

Tx – Tumor primário não pode ser avaliado;

T0 – Sem evidência de tumor primário;

T1 – Tumor com até 2cm em suas maiores dimensões, sem extensão extraparenquimatosa;

T2 – Tumor maior que 2cm, mas não maior que 4 cm em sua maior extensão e sem extensão extraparenquimatosa;

T3 – Tumor maior que 4cm e ou tumor com extensão extraparenquimatosa;

T4a – Tumor invadindo pele, mandíbula, canal auditivo ou nervo facial;

T4b – Tumor invadindo base de crânio, espaço pterigóideo ou artéria carótida.

Quanto ao acometimento de linfonodos:

N – Linfonodos regionais;

Nx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados;

N0 – Ausência de linfonodos regionais comprometidos;

N1 – Metástase em um linfonodo homolateral com até 3cm em suas maiores dimensões;

N2a – Metástase em um linfonodo homolateral com mais de 3cm, mas não com mais de 6 cm em suas maiores extensões;

N2b – Metástase em múltiplos linfonodos homolaterais, nenhuma com mais de 6cm em suas maiores dimensões;

N2c – Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum com mais de 6cm em suas maiores dimensões;

N3 – Metástase em linfonodo maior que 6cm em suas maiores dimensões.

Quanto à presença de metástase:

M – Metástase à distância

Mx – Presença de metástase à distância não pode ser avaliada;

M0 – Ausência de metástase à distância;

M1 – Presença de metástase à distância.

Os tumores foram analisados histopatologicamente e classificados de acordo com a “Classificação Histológica dos Tumores de Glândulas Salivares da Organização Mundial de Saúde” (Eveson *et al.*, 2005) (Tabelas 1, 2, 3, 4 e 5). Além do diagnóstico histopatológico, os carcinomas adenóide císticos foram divididos em três subtipos: cribiforme, tubular e sólido (Ellis & Auclair, 1996). Os carcinomas mucoepidermóides foram graduados em tumores de baixo grau, grau intermediário e alto grau de malignidade (Auclair *et al.*, 1991).

Tabela 1. Divisão histológica dos tumores de glândulas salivares.

TUMORES DE GLÂNDULAS SALIVARES
1- Tumores Epiteliais Benignos
2- Tumores Epiteliais Malignos
3- Tumores de Tecido Mole
4- Tumores Hematolinfóides
5- Tumores Secundários

Fonte: OMS, 2005

Tabela 2. Divisão histológica dos tumores epiteliais benignos de glândulas salivares.

TUMORES EPITELIAIS BENIGNOS
Adenoma Pleomorfo
Mioepitelioma
Adenoma de Células Basais
Tumor de Warthin
Oncocitoma
Adenoma Canalicular
Adenoma Sebáceo: -Linfadenoma -Não Sebáceo
Papiloma Ductal -Invertido -Intraductal -Sialodenoma Papilífero
Cistadenoma

Fonte: OMS, 2005.

Tabela 3. Divisão histológica dos tumores epiteliais malignos de glândulas salivares.

TUMORES EPITELIAIS MALIGNOS
Carcinoma de Células Acinares
Carcinoma Mucoepidermóide
Carcinoma Adenóide Cístico
Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau
Carcinoma Epitelial-Mioepitelial
Carcinoma de Células Claras, sem outra especificação
Adenocarcinoma de Células Basais
Carcinoma Sebáceo
Linfadenocarcinoma Sebáceo
Cistadenocarcinoma
Cistadenocarcinoma Crniforme Baixo Grau
Adenocarcinoma Mucinoso
Carcinoma Oncocítico
Carcinoma de Ducto Salivar
Adenocarcinoma sem outra especificação
Carcinoma Mioepitelial
Carcinoma Ex-Adenoma Pleomorfo
Carcinossarcoma
Adenoma Pleomorfo Metastazante
Carcinoma de Células Escamosas
Carcinoma de Células Pequenas
Carcinoma de Células Grandes
Carcinoma Linfoepitelial
Sialoblastoma

Fonte: OMS, 2005.

Tabela 4. Divisão histológica dos tumores de tecido mole de glândulas salivares.

TUMORES DE TECIDO MOLE
Hemangioma

Fonte: OMS, 2005.

Tabela 5. Divisão histológica dos tumores hematolinfóides de glândulas salivares

TUMORES HEMATOLINFÓIDES
Linfoma de Hodgkin
Linfoma de Células B Grande Difuso
Linfoma de Células B da Zona Marginal Extranodal

Fonte: OMS, 2005.

4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatísticas descritivas foram utilizadas para caracterizar a casuística. A análise de correlações entre as diversas variáveis estudadas foi realizada empregando-se o teste qui-quadrado em tabelas de contingência de dupla entrada. Análises realizadas em tabelas 2x2 (cotejamento de pares de variáveis dicotômicas) foram sempre elaboradas sem correlação de continuidade para o valor qui-quadrado obtido. Quando as frequências esperadas foram menores do que cinco ou o número da amostra foi pequeno, os resultados foram analisados por meio do teste exato de Fisher com intuito de evitar distorções de significância estatística. O nível de significância adotado para todas as análises estatísticas realizadas foi de 5%.

A sobrevida global, que corresponde ao tempo decorrido entre a data do início do tratamento e o óbito do paciente ou o tempo entre o início do tratamento e a última informação objetiva, foi analisada através do método de Kaplan-Meier. A comparação entre as curvas de sobrevida global, de acordo com as variáveis estudadas (informações clínicas e histopatológicas) foi analisada pelo teste de log-rank.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Para a execução deste trabalho, a pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital A.C. Camargo. O certificado de aprovação está anexado ao final desta dissertação (Anexo II).

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DESCRITIVOS

5.1.1 Características demográficas da amostra

Foram utilizados para o estudo 255 pacientes que tiveram carcinoma de glândula salivar maior. A idade variou de 1 a 91 anos, com uma mediana de 53 e média de 49,1 anos.

Um total de 131 pacientes (51,4%) eram do gênero masculino e 124 (48,6%) do gênero feminino. Duzentos e quatorze pacientes (83,9%) pertenciam ao grupo étnico branco e quarenta e um pacientes (16,1%) foram classificados como grupo étnico não branco (negro, pardo ou amarelo).

5.1.2 Sintomatologia

O tempo de queixa variou de 1 a 480 meses, com uma média de 31,2 e mediana de 12 meses. Entre os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, notamos que aumento de volume foi a principal queixa relatada. Entre os casos em que havia informação, 213 (84,2%) tinham tumoração e 40 (15,8%) não, estes por sua vez, relataram dor, alguns apresentaram paralisia facial, alteração salivar e outros sintomas como cefaléia intensa, mobilidade palpebral alterada, linfadenopatia, inflamação de ouvido externo e saída de secreção pelo ducto parotídeo ao comer. No total, noventa e um pacientes (36,0%) relataram dor; quatro (1,6%) relataram alteração salivar; 44 (17,4%) disseram ter outros sintomas semelhantes aos descritos acima (Figura 1).

Paralisia facial foi observada em 22 (8,7%) pacientes da amostra. Estes correspondem a 10,2% dos 218 pacientes com tumores localizados na glândula parótida. Cento e noventa e quatro pacientes (76,7%) da amostra, que correspondem a 89% dos que possuíam tumores nesta glândula não apresentaram a queixa e trinta e sete (14,6%) são os casos onde não se aplica tal sintoma, ou seja, são os tumores das glândulas submandibular e sublingual (Figura 1).

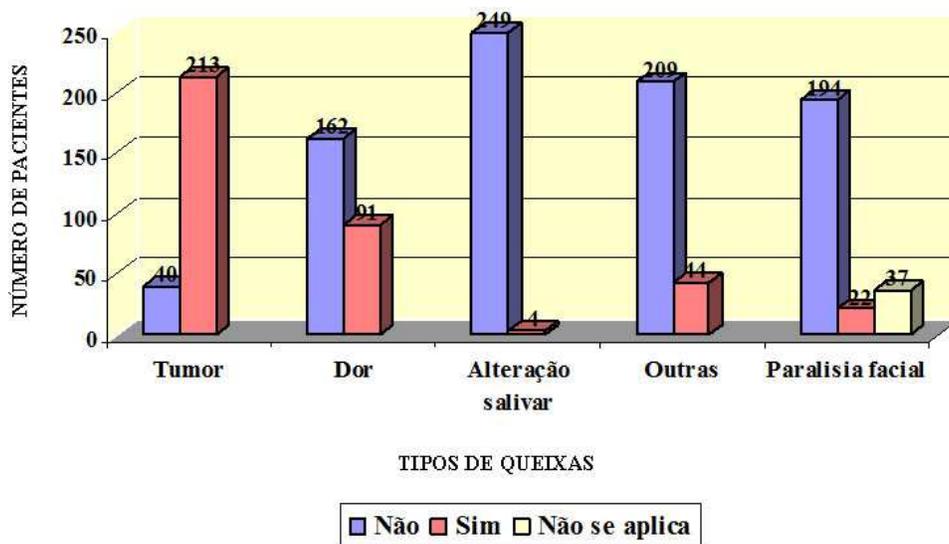


Figura 1. Distribuição e tipos de sintomatologia apresentadas pelos pacientes com carcinoma de glândula salivar maior.

5.1.3 Localização do tumor primário e conduta

Dos 255 carcinomas de glândulas salivares maiores avaliados, a parótida foi o local mais acometido e correspondeu a 218 (86%) dos casos; trinta e um (12,2%) casos estavam presentes na glândula submandibular e seis tumores (2,4%) originaram-se da glândula sublingual (Figura 2).

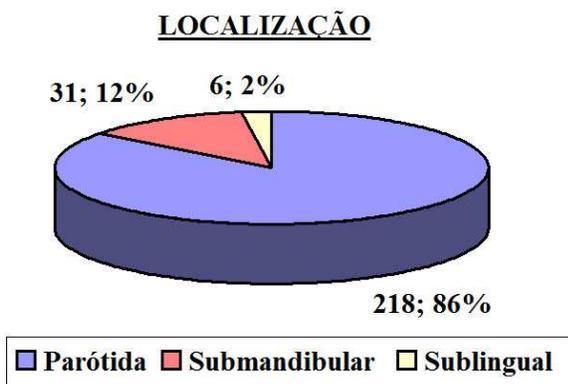


Figura 2. Localização dos carcinomas nas glândulas salivares maiores.

Cento e trinta e três (53%) estavam presentes do lado direito, cento e dezoito (47%) do lado esquerdo e quatro casos não havia informação.

Noventa e cinco (37,6%) pacientes não passaram por nenhum tipo de biópsia, 48 (19,0%) foram submetidos à biópsia incisional. Observamos que a maioria destas foram realizadas nas décadas de 60, 70 e 80, além de existir ainda os casos em que os pacientes vieram encaminhados ao hospital com tal procedimento já realizado em outra instituição. Cento e dez (43,5%) foram submetidos à punção aspirativa por agulha fina - PAAF e dois casos não havia informação a respeito (Figura 3).

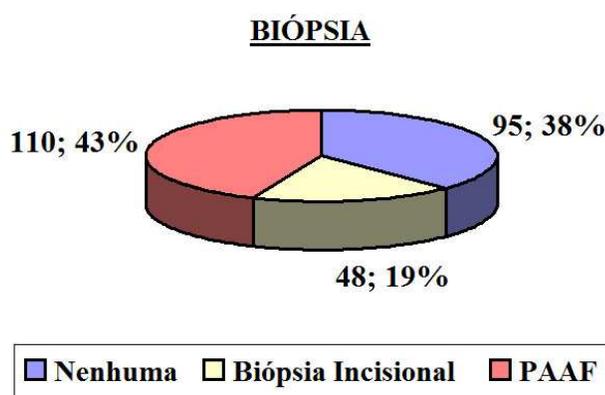


Figura 3. Distribuição dos pacientes quanto à realização de biópsia prévia ao tratamento.

5.1.4 Características histopatológicas

O tipo histológico mais prevalente foi o CME, abrangendo 80 (31,4%) dos casos, sendo seguido pelo CAC que correspondeu a 57 (22,4%) dos casos. Trinta e dois (12,6%) foram classificados como adenocarcinoma indiferenciado; 25 (9,8%) foram classificados como adenocarcinoma NOS; 21 (8,2%) como CEC; 19 (7,5%) como CCA; 16 (6,3%) como CaExAP e cinco (2,0%) como outros. Nestes incluem-se: um carcinoma anaplásico; três carcinomas de ducto salivar e um carcinoma epitelial-mioepitelial (Figura 4).

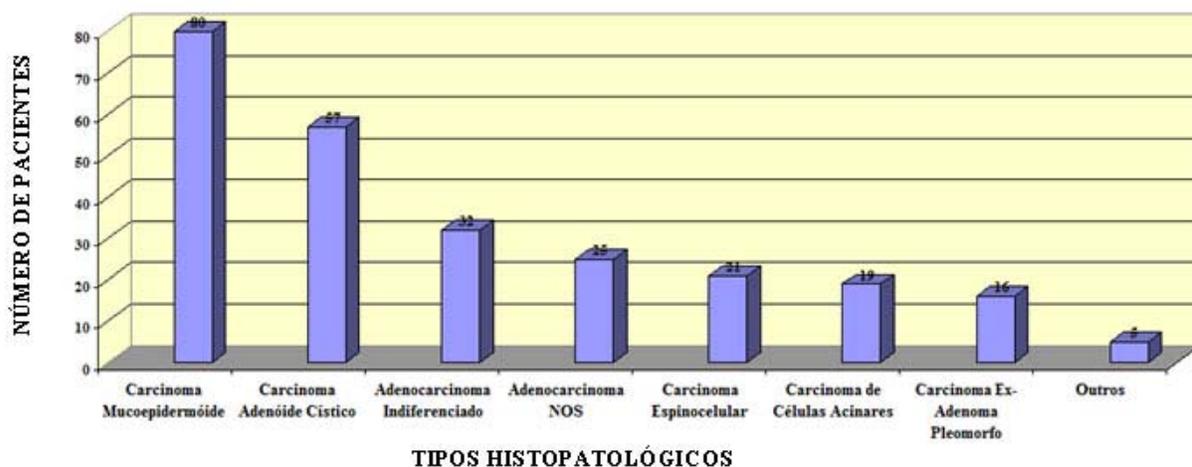


Figura 4. Distribuição quanto aos tipos histopatológicos dos carcinomas de glândulas salivares maiores.

Nem todos os casos de CME e CAC puderam/foram subclassificados (48 dos 80) devido à dificuldade em acesso aos blocos e lâminas. Contudo a maioria dos CMEs analisados, 25 (52,1%) correspondeu a baixo grau; 16 (33,3%) a alto grau e sete (14,6%) a um grau intermediário de malignidade (Figura 5).

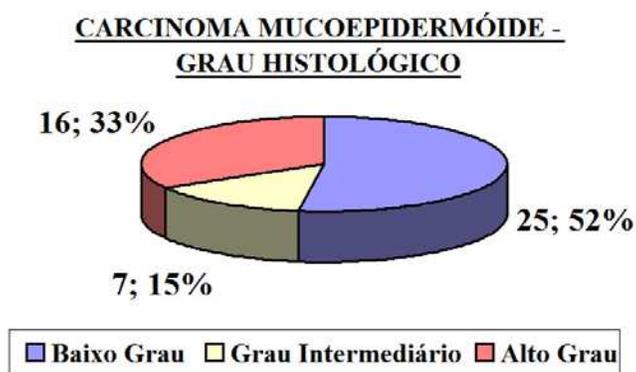


Figura 5. Distribuição quanto ao grau do carcinoma mucoepidermóide.

Já entre os tipos de CAC que puderam/foram subclassificados (42 dos 57 casos), o subtipo cribiforme foi o mais prevalente, abrangendo 26 (61,9%) dos casos. O subtipo tubular foi o segundo mais comum, correspondendo a 11 (26,2%) dos casos e o menos encontrado, o subtipo sólido, equivalente a cinco (11,9%) dos casos (Figura 6).

**CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO -
SUBTIPO HISTOLÓGICO**

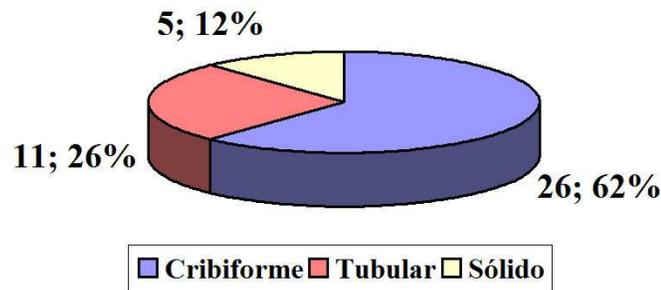


Figura 6. Distribuição quanto aos subtipos de carcinoma adenóide cístico.

5.1.5 Estadiamento clínico

O tamanho clínico do tumor variou de 1 a 15 cm. A média e mediana foram de 5,0cm. Quarenta e sete (19,7%) pacientes apresentaram tumor com 2,0cm ou menos de diâmetro. Sessenta e sete (28,0%) apresentaram tumor entre 2,1 a 4,0cm de diâmetro e cento e vinte e cinco (52,3%) apresentaram tumor com mais de 4,0cm de diâmetro. Dezesesseis casos não possuíam informação (Figura 7).

**DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO
TAMANHO**

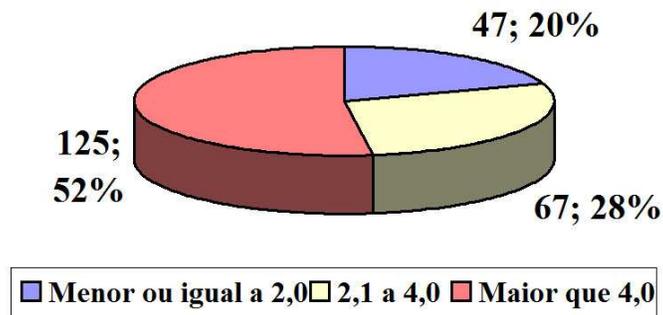


Figura 7. Distribuição do número de pacientes quanto ao tamanho do tumor primário.

Cento e oitenta e nove (82,9%) pacientes não mostraram invasão de estruturas adjacentes. Dezesete (7,5%) apresentaram invasão de pele, sendo que três desses também

apresentaram invasão de outras estruturas. Oito (3,5%) apresentaram invasão de osso, sendo que um deles também apresentou invasão de outras estruturas. Quatro (1,8%) apresentaram invasão de nervos, desconsiderando o facial e 10 (4,4%) pacientes apresentaram invasão de outras estruturas como músculo e tecido adiposo. Vinte e sete casos não tinham informação a respeito (Figura 8).

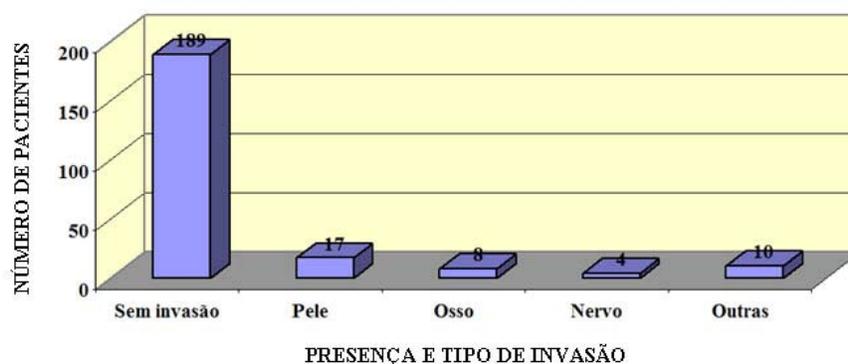


Figura 8. Distribuição do número de pacientes com carcinoma de glândula salivar maior quanto à presença e tipo de invasão.

Os pacientes foram estadiados segundo os critérios da UICC. Quanto ao estágio T, 46 (18,9%) foram classificados como T1; 59 (24,2%) como T2; 105 (43,0%) como T3; 27 (11,1%) como T4a; três (1,2%) como T4b e quatro (1,6%) como Tx e onze casos não possuíam informação (Figura 9). Para posterior correlação estatística, agrupamos os casos em dois grupos: T1 + T2; T3 + T4 + Tx.

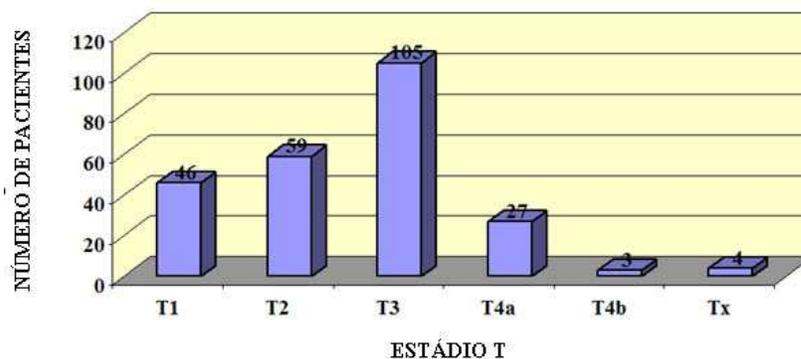


Figura 9. Distribuição do número de pacientes com carcinoma de glândula salivar maior quanto ao estágio T.

Quanto ao estágio N, 182 (74,59%) pacientes foram classificados como N0; 29 (11,9%) como N1; 15 (6,2%) como N2a; 15 (6,2%) como N2b; um (0,4%) como N3; dois (0,8%) como Nx; onze casos não possuíam informação (Figura 10). Também para posterior correlação estatística agrupamos os grupos de estágio “N” em N0 e N+ somente, dessa forma obtivemos os seguintes resultados: 182 (74,59%) pacientes eram N0 e 62 (25,41%) pacientes N+.

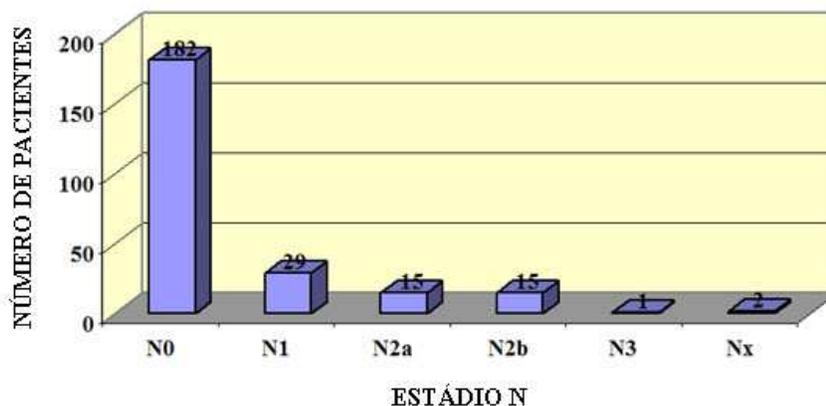


Figura 10. Distribuição do número de pacientes com carcinoma de glândula salivar maior quanto ao estágio N.

De acordo com o estágio M, foi possível observar 230 (94,3%) pacientes M0 ao diagnóstico do tumor primário e 14 (5,7%) M1. Aqueles que tiveram metástase à distância neste momento, nove (3,7%) apresentaram para o pulmão, um (0,4%) para fígado, um (0,4%) para o cérebro, três (1,2%) sem locais especificados. Em 11 casos do total da amostra não havia informações sobre metástase à distância no momento do diagnóstico (Figura 11).

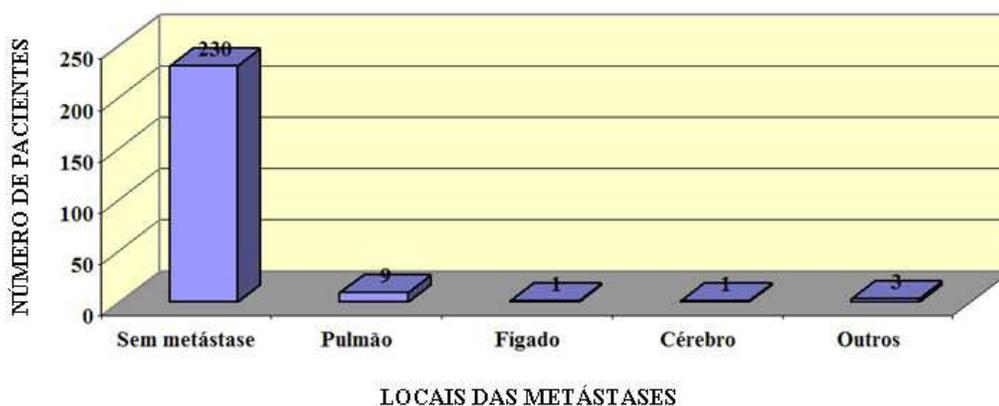


Figura 11. Distribuição dos locais acometidos por metástase à distância no momento do diagnóstico em pacientes com carcinoma de glândulas salivares.

Noventa e dois (38,7%) casos foram classificados como estágio clínico III. Quarenta e oito como estágio II (20,2%), 41 (17,2%) IVa, 39 (16,4%) I, 14 (5,9%) IVc e quatro (1,7%) IVb. Dezesete pacientes não puderam ser estadiados por falta de informações (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição dos pacientes com carcinoma de glândula salivar maior quanto ao estadiamento clínico.

Variável	Categoria	Frequência (%)
Estadiamento Clínico	I	39 (16,4)
	II	48 (20,2)
	III	92 (38,7)
	IVa	41 (17,2)
	IVb	4 (1,7)
	IVc	14 (5,9)

5.1.6 Tratamento

O principal tipo de tratamento realizado para os pacientes portadores de carcinoma de glândula salivar maior foi cirúrgico, 230 (90,2%). O tipo principal de cirurgia foi a parotidectomia total - 130 (51,8%), seguida pela parotidectomia parcial – 53 (21,1%). Vinte e três (9,2%) pacientes foram submetidos à submandibulectomia e 20 (8,0%) receberam outros tipos de ressecções. Em quatro casos não havia informação sobre o tipo de cirurgia realizada e vinte e cinco (9,8%) não passaram por nenhum procedimento cirúrgico (Figura 12).

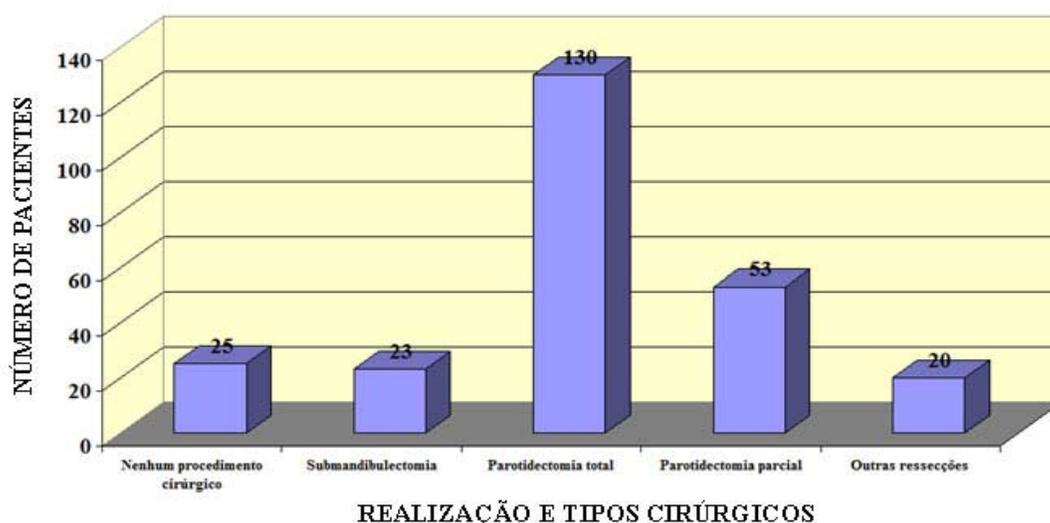


Figura 12. Distribuição dos tipos de cirurgias realizadas nos pacientes com carcinoma de glândulas salivares maiores.

Submeteram-se a esvaziamento cervical 107 (42,0%) pacientes; 123 (48,2%) não realizaram e 25 (9,8%) foram os que não passaram por nenhuma terapia cirúrgica. Dos cento e sete pacientes, em 49 (19,2%) foi realizado esvaziamento supraomohioideo unilateral (SHO unilateral); 51 (20%) radical unilateral; três (1,2%) supraomohioideo bilateral (SHO bilateral); um (0,4%) radical bilateral e em três (1,2%) outros como radical ampliado (Figura 13 e 14).

Houveram pacientes submetidos a esvaziamento cervical e que não tinham linfonodos clinicamente positivos, observamos que nestes, esvaziamento seletivo foi o principal tipo de conduta e esteve sempre acompanhado de cirurgias mais amplas. Vimos

ainda, que a maioria destes esvaziamentos foi realizada nas décadas de 60, 70, 80 e 90 e que estes casos possuíam também estádios T avançados e tipos histológicos mais agressivos.



Figura 13. Distribuição dos pacientes com carcinoma de glândula salivar maior quanto à realização de esvaziamento cervical.

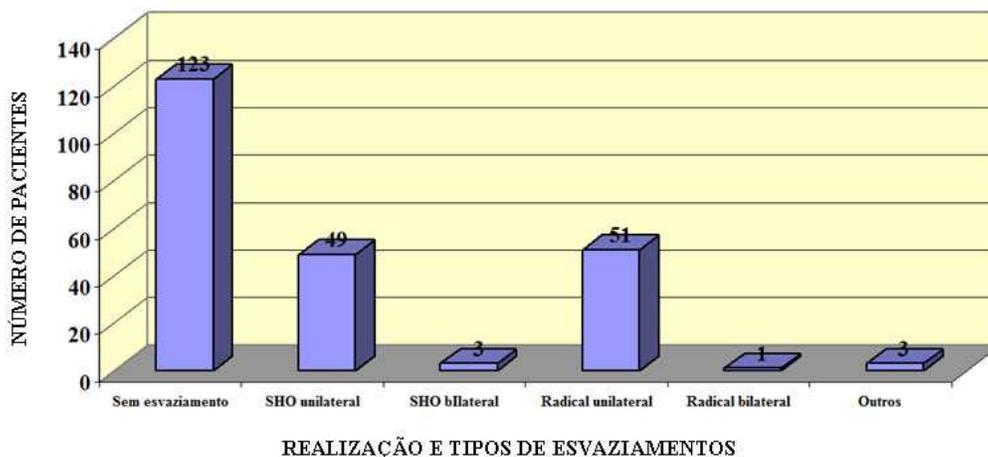


Figura 14. Distribuição dos tipos de esvaziamento cervical realizados nos pacientes com carcinoma de glândulas salivares maiores.

Radioterapia foi realizada em 138 (54,1%) pacientes de nossa casuística, 117 (45,9%) não realizaram. Nos casos irressecáveis e/ou avançados, esta modalidade terapêutica foi empregada como tratamento isolado em 22 (8,6%) e em associação a quimioterapia em três (1,2%).

Na maioria dos casos a radioterapia foi realizada como complementação a cirurgia, 102 (40%) casos. Ainda houve associação da radioterapia com cirurgia e quimioterapia em onze (4,3%) casos (Tabela 7).

No total tivemos dezenove (7,45%) pacientes submetidos à quimioterapia, que foi realizada sempre em associação a alguma outra modalidade terapêutica. (Tabela 7).

Tabela 7. Tratamento dos pacientes com carcinoma de glândula salivar maior.

Tratamento	Frequência
Cirurgia	112 (43,9)
Radioterapia	22 (8,6)
Cirurgia + Radioterapia	102 (40,0)
Cirurgia + Quimioterapia	5 (2,0)
Radioterapia + Quimioterapia	3 (1,2)
Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia	11 (4,3)

Oitenta e cinco (61,6%) pacientes foram submetidos à radioterapia somente no leito tumoral com dose mínima de 2000cGy e máxima de 7000cGy, média de 5015cGy e mediana de 5000cGy. Cinquenta e três (38,4%) além de receberam no leito tumoral, também foram irradiados na região cervical, destes, observamos que parte possuía linfonodos positivos histologicamente e a maioria foram classificados como estádios mais avançados da doença. No pescoço, a dose variou de 3000cGy a 6500cGy, média de 5157cGy e mediana de 5000cGy (Figura 15).

Ainda tivemos os casos N0 que receberam radioterapia. Nesta situação, ela se fez necessária visto que estes apresentaram invasão linfática e/ou sanguínea, invasão de tecidos adjacentes e margens profundas acometidas pela neoplasia.

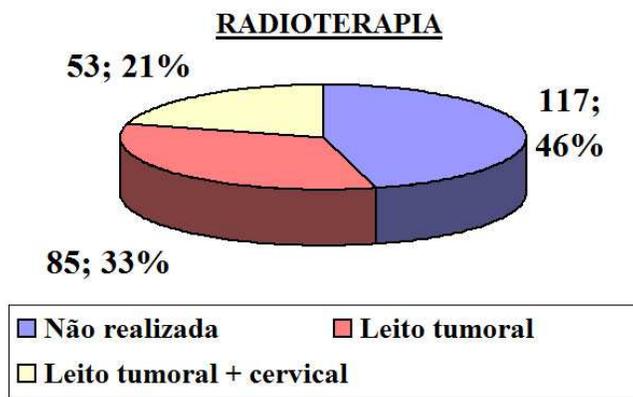


Figura 15. Local de irradiação dos pacientes com carcinoma de glândula salivar maior.

Em relação às complicações, 69 pacientes desenvolveram algum tipo. Quarenta e sete (18,4%) tiveram paralisia facial; seis (2,4%) desenvolveram infecção ou necrose de retalho; um (0,4%) desenvolveu seroma e hematoma e 15 (5,9%) desenvolveram outros tipos de complicações (Figura 16).

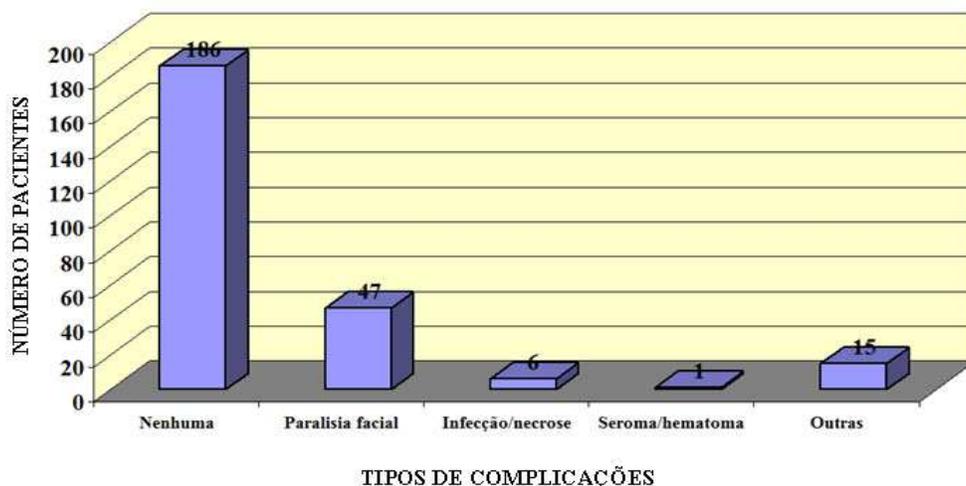


Figura 16. Complicações apresentadas pelos pacientes com carcinoma de glândula salivar maior pós-tratamento.

5.1.7 Situação linfonodal

Dos 107 pacientes que foram submetidos a esvaziamento cervical, 49 (45,8%) foram classificados como pN0 e 58 (54,2%) como pN+. Dos 58 pacientes que tiveram linfonodos comprometidos, em 51 (87,9%) a cápsula linfonodal manteve-se íntegra e em apenas seis (10,3%) casos houve ruptura capsular (Figura 17).

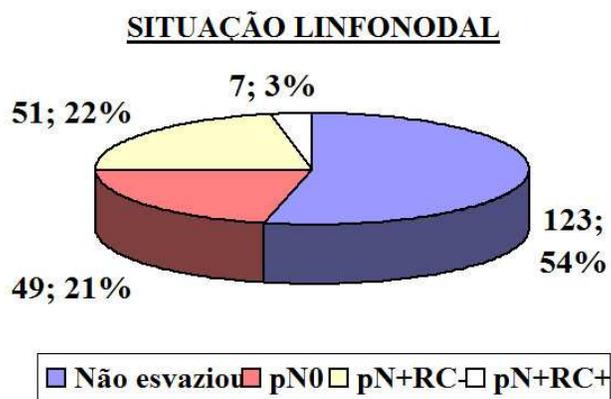


Figura 17. Situação linfonodal dos pacientes com carcinoma de glândula salivar maior submetidos a esvaziamento cervical.

5.1.8 Recorrências

Em nosso estudo, 86 pacientes (34,1%) apresentaram recorrência tumoral. Dos 86, 48 (55,8%) tiveram metástase à distância e 38 (44,2%) não. Entre os pacientes com recorrência, 17 (19,8%) apresentaram recidiva local, 18 (20,9%) apresentaram metástase regional, 35 (40,7%) metástase à distância; 3 (3,5%) recorrência local e regional; 7 (8,1%) local e à distância; 4 (4,7%) regional e à distância e 2 (2,3%) apresentaram recorrência local, regional e à distância (Tabela 8).

Contudo, metástase à distância, ocorreu de forma isolada e associada a recorrências locais e regionais. Os locais acometidos foram: pulmão – 30 (65,2%); fígado – 2 (4,4%); osso – 6 (13,0%); cérebro – 2 (4,4%); outro não especificado – 2 (4,4%); pulmão + osso – 1 (2,2%); osso + outro – 1 (2,2%); cérebro + outro – 1 (2,2%); fígado + osso + cérebro – 1 (2,2%); 2 casos não haviam informação sobre local da recidiva à distância. Cinco dos

pacientes que desenvolveram metástase à distância como recorrência já tinham também metástase no momento do diagnóstico.

Tabela 8. Distribuição dos pacientes quanto às recorrências de carcinoma de glândula salivar maior.

Variável	Categoria	Frequência (%)
Recorrências	Recidiva local	17 (19,8)
	Metástase regional	18 (20,9)
	Metástase à distância	35 (40,7)
	Local + regional	3 (3,5)
	Local + distância	7 (8,1)
	Regional + distância	4 (4,7)
	Local + regional + distância	2 (2,3)
Locais das metástases à distância	Pulmão	30 (65,2)
	Fígado	2 (4,4)
	Osso	6 (13,0)
	Cérebro	2 (4,4)
	Outro não especificado	2 (4,4)
	Pulmão + osso	1 (2,2)
	Osso + outro	1 (2,2)
	Cérebro + outro	1 (2,2)
	Fígado + osso + cérebro	1 (2,2)

O tratamento das recorrências variou consideravelmente, desde procedimentos únicos a combinações terapêuticas. Trinta e seis (41,9%) destes, apresentaram tumores irresssecáveis, doença avançada e/ou estavam debilitados, portanto, receberam somente cuidados paliativos (Tabela 9).

Tabela 9. Distribuição dos pacientes que tiveram recorrência de carcinoma de glândula salivar maior e tipo de tratamento instituído.

Variável	Categoria	Frequência (%)
Tratamento das recorrências	Cuidados paliativos	36 (41,9)
	Ressecção local	8 (9,3)
	Ressecção da recidiva cervical	1 (1,2)
	Radioterapia	11 (12,8)
	Quimioterapia	9 (10,5)
	Outra não especificada	4 (4,7)
	Ressecção local + cervical	1 (1,7)
	Ressecção local + RT	4 (4,7)
	Ressecção local + QT	2 (2,3)
	Ressecção local + outra	1 (1,2)
	Ressecção cervical + RT	2 (2,3)
	RT + QT	1 (1,2)
	RT + outra	1 (1,2)
	Ressecção local + cervical + RT	1 (1,2)
	Ressecção local + RT + QT	2 (2,3)
	Ressecção local + RT + outra	1 (1,2)
RT + QT + outra	1 (1,2)	

RT = Radioterapia; QT = Quimioterapia

5.1.9 Situação na última informação

Ao final deste estudo 53 (20,8%) pacientes estavam vivos sem doença, quatro (1,6%) vivos com doença, 95 (37,3%) mortos pela doença (compressão de estruturas vitais pelo tamanho do tumor, hemorragia tumoral, insuficiência respiratória, falência de órgãos), 51 (20%) mortos por outras causas (edema pulmonar, pneumonia, diabetes e outras) e 52 (20,4%) perdidos de vista (Figura 18). Somando os 95 pacientes que morreram pela doença mais os quatro vivos com doença, constatamos que 29 deles (29,3%) tiveram tumor

residual e 70 (71%) desenvolveram algum tipo de recidiva. Ainda, 44 (46,3%) dos pacientes mortos pela doença tiveram metástase à distância.



Figura 18. Distribuição dos pacientes que tiveram carcinoma de glândula salivar maior quanto à situação na última informação do seguimento.

5.1.10 Metástase à distância

No estudo, os pacientes desenvolveram metástases à distância em dois momentos, ao diagnóstico do tumor primário e na evolução do seguimento. Desta forma, 57 (22,4%) casos no total da amostra apresentaram metástase à distância, destes, 14 (24,56%) no primeiro momento e 48 (84,21%) desenvolveram no segundo momento, porém, destes, cinco foram subtraídos, pois apresentaram também ao diagnóstico.

5.2 CORRELAÇÃO DE VARIÁVEIS COM A OCORRÊNCIA DE METÁSTASES À DISTÂNCIA

5.2.1 Metástase à distância e características demográficas

Dos 57 pacientes que desenvolveram metástase à distância, foi possível observar que 29 (22,1%) dos 131 pacientes do gênero masculino e 28 (22,6%) das 124 pacientes do gênero feminino. Neste caso não houve correlação estatisticamente significativa ($p=0,932$). Quanto à raça, 54 (25,2%) dos 160 pacientes brancos desenvolveram metástase enquanto elas ocorreram em somente três (7,3%) dos 41 pacientes não brancos ($p=0,013$). A idade

dos pacientes não se associou ao risco de metástase à distância. Um total de 28 (21,4%) dos 131 pacientes com idade inferior a 53 anos (mediana) desenvolveram metástases e 29 (23,4%) dos 124 pacientes com idade superior a esta faixa etária desenvolveram metástases ($p=0,700$) (Tabela 10).

Tabela 10. Características demográficas dos pacientes com desenvolvimento ou não de metástase à distância.

Variável	Categoria	METÁSTASE À DISTÂNCIA		Total	p-valor
		Não	Sim		
Gênero	Masculino	102 (77,9%)	29 (22,1%)	131	0,932
	Feminino	96 (77,4%)	28 (22,6%)	124	
Raça	Branca	160 (74,8%)	54 (25,2%)	214	0,013*
	Não branca	38 (92,7%)	3 (7,3%)	41	
Idade	Menor que 53	103 (78,6%)	28 (21,4%)	131	0,700
	Maior que 53	95 (76,6%)	29 (23,4%)	124	

p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado; *p-valor obtido pelo teste exato de Fisher

5.2.2 Localização do tumor primário e metástase à distância

A análise da amostra demonstrou 218 pacientes com tumores de parótida, destes 43 (19,7%) desenvolveram metástase à distância; dos 31 pacientes com tumores da glândula submandibular, 13 (41,9%) tiveram metástase e dos seis pacientes com tumores da glândula sublingual, um (16,7%) apresentou a condição ($p=0,020$) (Tabela 11).

Tabela 11. Localização do tumor primário relacionado ao desenvolvimento ou não de metástases à distância.

Variável	Categoria	METÁSTASE À DISTÂNCIA		Total	p-valor
		Não	Sim		
Localização	Parótida	175 (80,3%)	43 (19,7%)	218	0,020
	Submandibular	18 (58,1%)	13 (41,9%)	31	
	Sublingual	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6	

p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado

Analisando-se a localização associada com o gênero, não observamos diferenças significativas, pois dos pacientes com tumores em parótida que desenvolveram metástase à distância, 21 (49,0%) eram mulheres e 22 (51,0%) homens; no caso de tumor da glândula submandibular, sete (54,0%) eram mulheres e seis (46,0%) homens e o único caso de metástase relacionada à glândula sublingual era de um homem.

5.2.3 Tipos histopatológicos e metástase à distância

Com respeito ao tipo histopatológico dos tumores, desenvolveram metástases à distância 13 (16,3%) dos 80 casos de CME; 27 (47,4%) dos 57 CAC; cinco (20,0%) dos 25 adenocarcinomas NOS; um (4,8%) dos 21 CEC; dois (10,5%) dos 19 CCA; 6 (18,8%) dos 32 adenocarcinomas indiferenciados; três (18,8%) dos 16 CaExAP. Nenhum caso de tumores de outros tipos histopatológicos desenvolveu metástase à distância. Para a variável não foi aplicado teste estatístico, mas podemos observar que o tipo mais relacionado com o desenvolvimento de metástase foi carcinoma adenóide cístico (Tabela 12).

Tabela 12. Tipos histológicos dos pacientes com carcinoma de glândula salivar maior que desenvolveram ou não metástase à distância.

Variável	Categoria	METÁSTASE À DISTÂNCIA		Total
		Não	Sim	
Tipo Histológico	CME	67 (83,8%)	13 (16,3%)	80
	CAC	30 (52,6%)	27 (47,4%)	57
	Adenocarcinoma NOS	20 (80,0%)	5 (20,0%)	25
	CEC	20 (95,2%)	1 (4,8%)	21
	CCA	17 (89,5%)	2 (10,5%)	19
	Adenocarcinoma Indiferenciado	26 (81,3%)	6 (18,8%)	32
	Carcinoma Ex-AP	13 (81,3%)	3 (18,8%)	16
	Outros	5 (100,0%)	0	5

Não foi aplicado teste estatístico

Os graus de malignidade do carcinoma mucoepidermóide não foram correlacionados com o risco de metástase à distância ($p=0,780$). Desenvolveram metástase quatro (16,0%) dos 25 CME de baixo grau, dois (28,6%) dos sete CME de grau intermediário e 3 (18,8%) dos 16 CME de alto grau de malignidade (Tabela 13).

Os subtipos histopatológicos do carcinoma adenóide cístico também não foram correlacionados com o risco de metástase à distância ($p=0,380$). Tiveram metástases nove (34,6%) dos 26 casos do subtipo cribiforme do CAC, seis (54,6%) dos 11 do subtipo tubular do CAC e três (60,0%) dos cinco subtipos sólidos do CAC (Tabela 13).

Tabela 13. Subtipos histológicos dos pacientes com carcinoma de glândula salivar maior que desenvolveram ou não metástase à distância.

Variável	Categoria	METÁSTASE À DISTÂNCIA		Total	p-valor
		Não	Sim		
CME	Baixo grau	21 (84%)	4 (16,0%)	25	0,780*
	Grau intermediário	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7	
	Alto grau	13 (81,3%)	3 (18,8%)	16	
CAC	Cribiforme	17 (65,4%)	9 (34,6%)	26	0,380
	Tubular	5 (45,5%)	6 (54,6%)	11	
	Sólido	2 (40,0%)	3 (60,0%)	5	

p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado; *p-valor obtido pelo teste exato de Fisher

5.2.4 Características clínicas e metástase à distância

Dos 57 pacientes que apresentaram metástase à distância, 12 (30,8%) são os que apresentaram invasão de estruturas adjacentes pelo tumor primário; 35 (18,5%) são dos que não tiveram ($p=0,085$) (Tabela 14).

Quanto ao tamanho do tumor primário, tivemos metástase à distância em 5 (10,6%) dos 47 com tumores menores que 2,0cm; 15 (22,4%) dos 67 com tamanho de 2,1 a 4,0cm; 32 (25,6%) dos 125 com tamanho maior que 4,1cm de diâmetro ($p=0,100$) (Tabela 14).

Quanto ao estágio T, agrupamos as variáveis em dois grupos como já mencionado anteriormente: grupo T1+T2 e grupo T3+T4+Tx. Dezoito pacientes (17,1%) dos 105 pertencentes ao grupo T1+T2 desenvolveram metástase e 36 (25,9%) dos 139 pacientes pertencentes ao grupo T3+T4+Tx desenvolveram a mesma condição ($p=0,120$) (Tabela 14).

O estágio “N” também foi agrupado em dois grupos como já mencionado anteriormente: grupo N0 e grupo N+. Dos 182 casos de N0, 37 (20,3%) desenvolveram

metástase; dos 62 casos N+, 17 (27,4%) desenvolveram metástase à distância ($p=0,245$) (Tabela 14).

Por sua vez, o estágio clínico também foi agrupado em dois grupos: grupo I+II e grupo III+IV. Tivemos metástase à distância em 15 (17,2%) dos 87 pacientes pertencentes ao grupo I+II e 37 (24,5%) dos 151 com estágio III+IV ($p=0,192$) (Tabela 14).

Tabela 14. Características clínicas dos pacientes com carcinoma de glândula salivar maior que desenvolveram ou não metástase à distância.

Variável	Categoria	METÁSTASE À DISTÂNCIA		Total	p-valor
		Não	Sim		
Invasão	Não	124 (81,5%)	35 (18,5%)	189	0,085
	Sim	27 (69,2%)	12 (30,8%)	39	
Tamanho	Até 2,0 cm	42 (89,4%)	5 (10,6%)	47	0,100*
	De 2,1 a 4,0 cm	52 (77,6%)	15 (22,4%)	67	
	Maior que 4,1 cm	93 (74,4%)	32 (25,6%)	125	
Estádio T	T1+T2	87 (82,9%)	18 (17,1%)	105	0,120*
	T3+T4+Tx	103 (74,1%)	36 (25,9%)	139	
Estádio N	N0	145 (79,7%)	37 (20,3%)	182	0,245
	N+	45 (72,6%)	17 (27,4%)	62	
Estádio clínico	I+II	72 (82,8%)	15 (17,2%)	87	0,192
	III+IV	114 (75,5%)	37 (24,5%)	151	

p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado; *p-valor obtido pelo teste exato de Fisher

Em relação à paralisia facial respectiva aos pacientes com carcinomas de parótida, 13 (59,1%) dos 22 que apresentaram metástase à distância, enquanto dos 194 que não tiveram paralisia facial, somente 29 (15,0%) desenvolveram metástase à distância ($p=0,001$) (Tabela 15).

Tabela 15. Ocorrência de paralisia facial nos pacientes com carcinoma de parótida que desenvolveram ou não metástase à distância.

Variável	Categoria	METÁSTASE À DISTÂNCIA		Total	<i>p</i> -valor
		Não	Sim		
Paralisia facial	Não	165 (85,1%)	29 (15,0%)	194	0,001
	Sim	9 (40,9%)	13 (59,1%)	22	

p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado

5.2.5 Situação linfonodal e metástase à distância

Foram considerados somente os pacientes submetidos a esvaziamento cervical como parte do tratamento. Dos 58 pacientes que apresentaram linfonodos positivos (pN+), 19 (32,8%) apresentaram metástase, enquanto dos 49 com linfonodos negativos (pN0), 9 (18,4%) tiveram ($p=0,092$). Dos casos com comprometimento linfonodal, 15 (29,4%) de 51 pN+ sem ruptura de cápsula desenvolveram metástase e 4 (57,1%) dos 7 pN+ com ruptura de cápsula tiveram esta condição ($p=0,143$) (Tabela 16).

Tabela 16. Situação linfonodal dos pacientes com carcinoma de glândula salivar maior que desenvolveram ou não metástase à distância.

Variável	Categoria	METÁSTASE À DISTÂNCIA		Total	p-valor
		Não	Sim		
Situação linfonodal	pN0	40 (81,6%)	9 (18,4%)	49	0,092
	pN+	39 (67,2%)	19 (32,8%)	58	
Situação cápsula	pN+RC-	36 (70,6%)	15 (29,4%)	51	0,143
	pN+RC+	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7	

p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado

5.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL

O tempo de seguimento variou de dois dias a 544 meses com mediana de 55 meses e média de 100 meses. Em cinco anos havia 59,0% da população viva, enquanto que em 10 anos, esse número caiu para 49,0% (Figura 19).

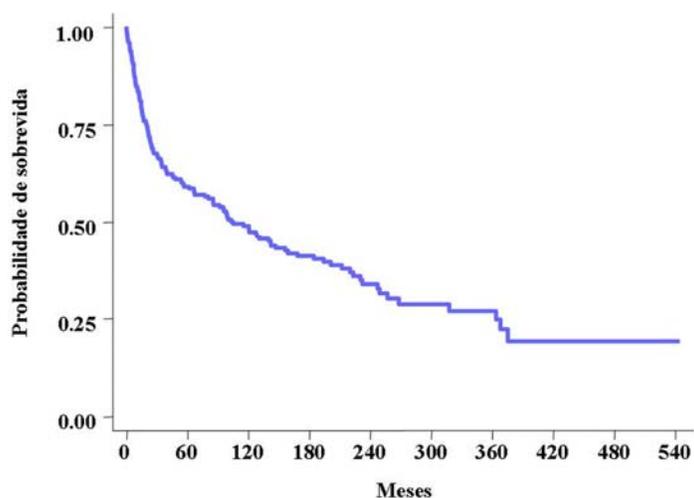


Figura 19. Sobrevida global dos os pacientes estudados.

Não foi observada diferença significativa na taxa de sobrevida global de acordo com as raças ($p=0,0193$). Em cinco anos havia 53,6% da população branca viva. No mesmo período a população não branca viva era de 75,5% (Figura 20).

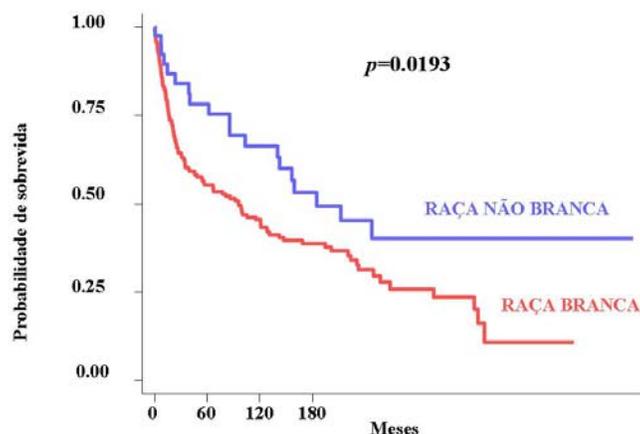


Figura 20. Sobrevida global de acordo com a raça.

Foi observada diferença significativa na taxa de sobrevida global de acordo com a presença ou ausência de paralisia facial ($p<0,001$). Em cinco anos havia 60,8% da população viva sem ocorrência de paralisia. No mesmo período a população viva com tal ocorrência era de 24,1% (Figura 21).

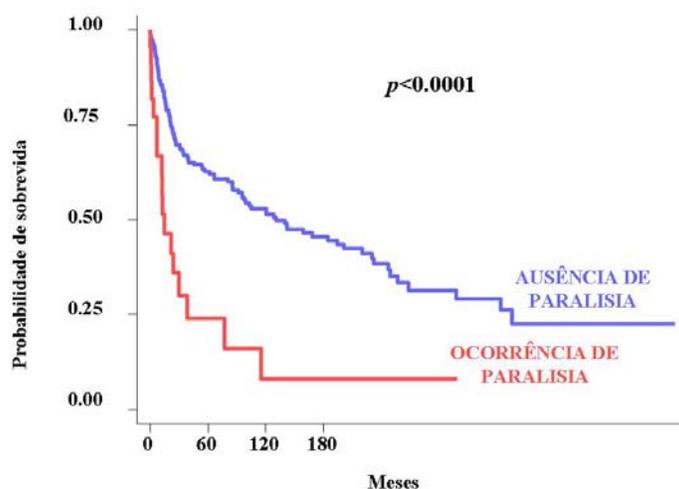


Figura 21. Sobrevida global de acordo com a ocorrência de paralisia facial.

Quanto à localização do tumor primário, não foi observada diferença significativa na taxa de sobrevida global ($p=0,8157$). Em cinco anos havia 57,1% da população viva com tumor em parótida. Entre os pacientes com tumores da glândula submandibular, no mesmo período havia 54,8% da população viva e 66,7% vivos dos que possuíam tumores localizados na glândula sublingual (Figura 22).

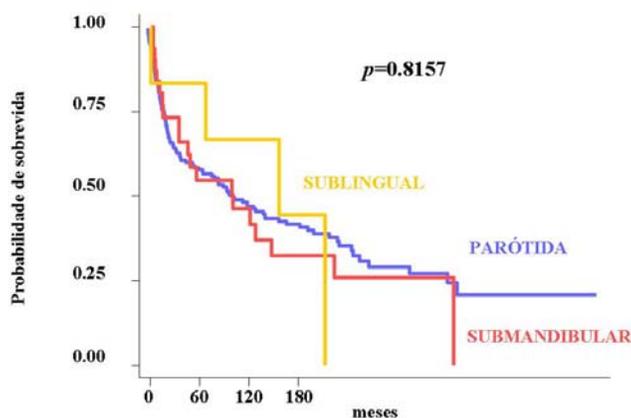


Figura 22. Sobrevida global de acordo com a localização.

Os pacientes que apresentaram invasão para estruturas adjacentes, tiveram uma sobrevida menor, estatisticamente significativa ($p=0,0043$). Em cinco anos havia 60,5% da população viva sem presença de invasão; no mesmo período a população viva com invasão era de 41,0% (Figura 23).

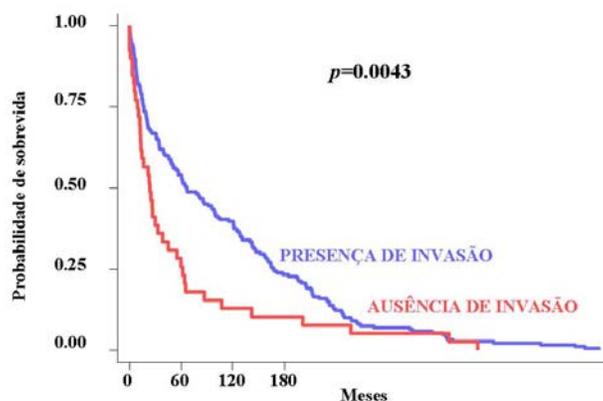


Figura 23. Sobrevida global de acordo com a presença de invasão.

Foi observada diferença significativa na taxa de sobrevida global de acordo com a presença ou ausência de comprometimento linfonodal ($p < 0,001$). Em cinco anos havia 69,6% da população viva sem comprometimento linfonodal, enquanto que no mesmo período a população viva com linfonodos positivos era de 31,4% (Figura 24).

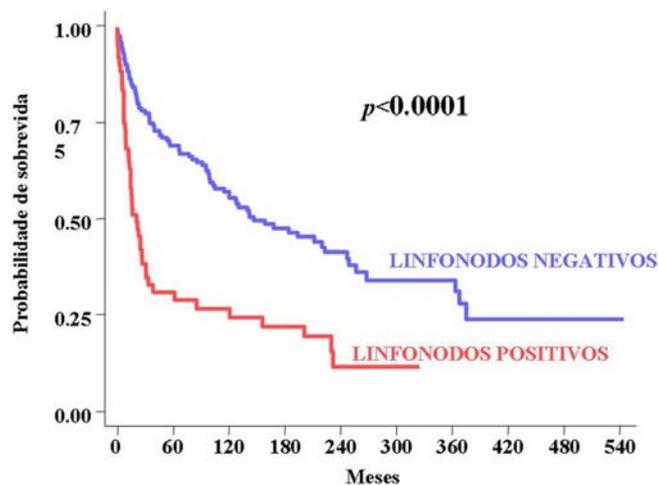


Figura 24. Sobrevida global de acordo com o comprometimento linfonodal.

Os casos com estágio T precoce (T1+T2) tiveram sobrevida em cinco anos de 77,6%, por outro lado, aqueles com estágio T avançado no mesmo período (T3+T4) (46,0%). Os dados foram estatisticamente significativos ($p < 0,001$) (Figura 25);

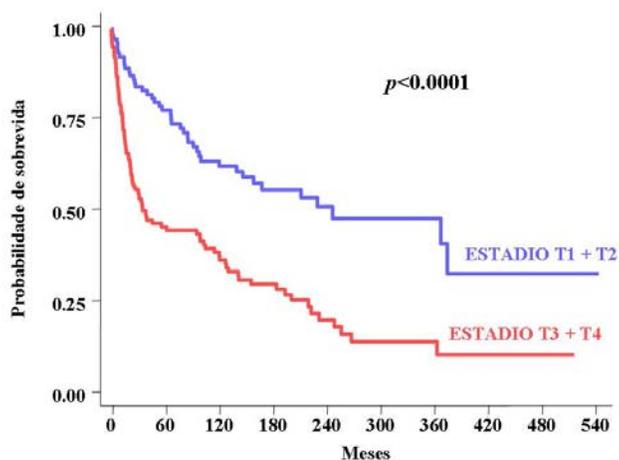


Figura 25. Sobrevida global de acordo com o estágio T.

No caso dos pacientes com tumores em estágio clínico precoce (I+II), em 5 anos a sobrevida foi de 82,7%, enquanto que os com estágio clínico avançado (III+IV), no mesmo período a sobrevida foi de (45,1%). Os dados foram estatisticamente significativos ($p < 0,001$) (Figura 26).

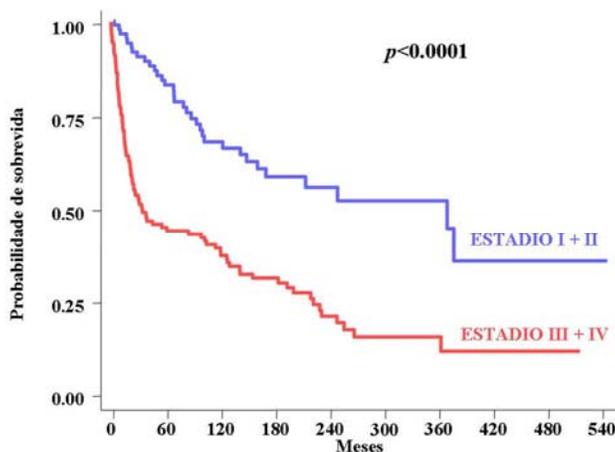


Figura 26. Sobrevida global de acordo com o estágio clínico.

A presença de metástase à distância influenciou significativamente a sobrevida global ($p < 0,0001$). Em cinco anos a população que não apresentou metástase era de 65,7%, enquanto que no mesmo período a que desenvolveu metástase foi de 35,6% (Figura 27).

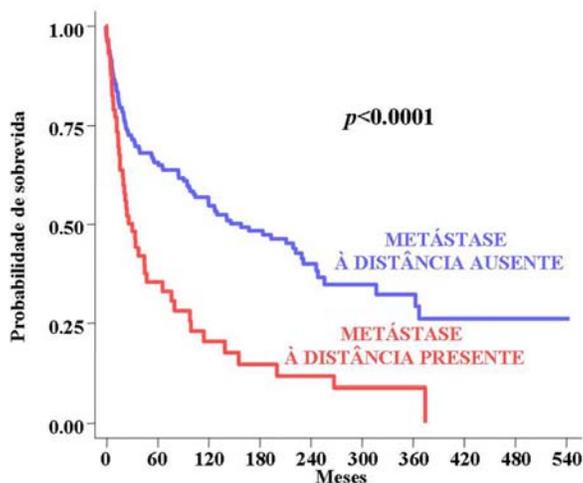


Figura 23. Sobrevida global de acordo com a presença ou não de metástase à distância.

Diferença significativa na taxa de sobrevida global de acordo com a presença ou ausência de tumor residual ($p < 0,001$). Em cinco anos havia 63,0% da população viva sem tumor residual. No mesmo período a população viva com tumor residual era de aproximadamente 12,0% (Figura 28).

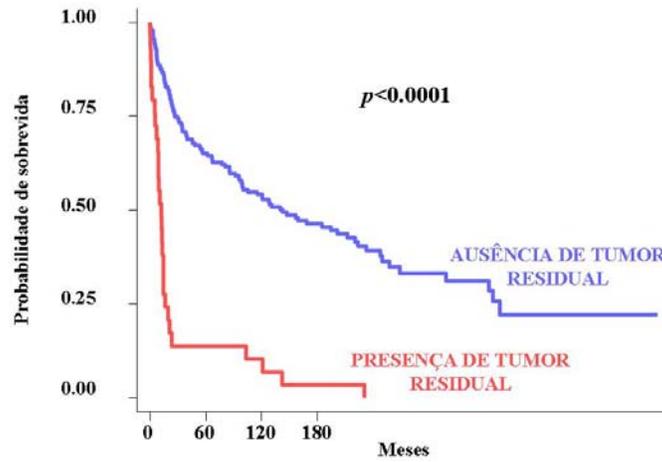


Figura 22. Sobrevida global de acordo com presença de tumor residual.

6. DISCUSSÃO

Este presente estudo avaliou 255 casos de carcinomas de glândulas salivares maiores e obtivemos também um número maior de casos da glândula parótida - 218 (85,5%), seguida pela submandibular - 31 (12,2%) e em seqüência a glândula sublingual - 6 (2,4%). De acordo com Eveson *et al.* (2005), a proporção de malignidade, varia de acordo com o local; eles compreendem 15 a 32% dos tumores de parótida, 41 a 45% dos tumores de glândula submandibular, 70 a 90% dos tumores de sublingual e 50% dos tumores de glândulas salivares menores.

Há uma pequena predileção pelo gênero masculino em se tratando de neoplasias malignas (Nagler *et al.*, 1997; Pinkston & Cole, 1999;), porém pode haver alguma variação no gênero de acordo com o tipo de tumor (Eveson *et al.*, 2005). Já em nossa casuísta não houve diferença estatística entre os gêneros, pois tivemos 124 mulheres e 131 homens afetados. A média de idade dos pacientes com tumores malignos é de 47 anos segundo Eveson *et al.* (2005) assemelhando-se à encontrada em nosso estudo, 49 anos.

O tipo histológico de tumores malignos de glândulas salivar mais comum é o carcinoma mucoepidermóide, seguido pelo carcinoma adenóide cístico (Guntinas-Lichius *et al.*, 2004). Em nosso estudo também confirmamos esses dados tendo o tipo histológico mais prevalente o carcinoma mucoepidermóide 80 (31,4%) seguido pelo carcinoma adenóide cístico 57 (22,4%).

A terapêutica dos tumores de glândulas salivares não é uniforme em vista da variação de tipos histológicos e comportamento biológico desses tumores. Basicamente o tratamento é feito por cirurgia e radioterapia, sendo a quimioterapia pouco utilizada (Lewis *et al.*, 1991). Em nosso estudo também foi observado diversidades na modalidade terapêutica, onde 112 (43,9%) pacientes foram submetidos à cirurgia, 102 (40,0%) cirurgia e radioterapia, 22 (8,6%) receberam somente radioterapia, 11 (4,3%) fizeram cirurgia, radioterapia e quimioterapia, 5 (2,0%) passaram por cirurgia e receberam quimioterapia e 3 (1,2%) receberam radioterapia e quimioterapia.

As modalidades terapêuticas variaram também como descritas na literatura, de acordo com a natureza, localização, tumor residual clínico ou microscopicamente ou em

outras situações como classificadas de alto risco, presença de invasão perineural e tumores volumosos T3 e T4 (Kessler *et al.*, 1994; Bull *et al.*, 1999; Lima *et al.*, 2005).

De acordo com o estudo de Bradley *et al.* (2001) pacientes com carcinomas de glândulas salivares maiores e menores, possuem uma incidência de metástases em locais distantes de 20 a 40% de acordo com os diferentes tipos histológicos. Nossos dados estão dentro deste intervalo pois tivemos 57 (22,4%) dos nossos pacientes que desenvolveram metástase à distância, sendo que 14 já apresentaram no momento do diagnóstico e 48 em recidiva da doença.

Quando falamos de local do tumor primário relacionado ao risco de metástase à distância, os tumores da glândula submandibular são mais frequentemente associados que os da parótida (Bradley *et al.*, 2001). Neste estudo a incidência de metástases à distância ocorrida foi de 17% dos pacientes com tumores na parótida, 37% dos com tumores de glândula submandibular, e 24% daqueles com tumores das glândulas salivares menores. Em nossa casuística também encontramos maior risco para os carcinomas na glândula submandibular (41,9%), seguida pelos tumores em parótida que abrangeram 19,7%. Acreditamos que a localização e proximidade com um maior número de cadeias linfáticas de sua região possam contribuir para a glândula submandibular estar associada a um maior risco e desenvolvimento de metástase à distância.

Os tipos histológicos têm uma importante associação com o desenvolvimento de metástases à distância, contudo temos os considerados de alto grau de malignidade e, com risco maior de desenvolvimento de metástases e tipos com baixo grau de malignidade e com menor risco (Bradley *et al.*, 2001). Em nossa casuística, os tipos histológicos envolvidos com maior risco de metástase à distância foram: CAC (47,4%), CME (16,3%), adenocarcinomas indiferenciados (18,8%), adenocarcinoma NOS (20,0%), CaExAP (18,8%), CCA (10,5%) e CEC (4,8%). Os outros tipos histológicos presentes no estudo, três carcinomas do ducto salivar, um carcinoma anaplásico e um carcinoma epitelial-mioepitelial não estiveram associados. Podemos assim, observar que os tipos histológicos de alta incidência de metástases segundo a literatura se confirmaram com nossos dados, exceto, se tratando do CCA, que mesmo considerado de baixo grau, esteve correlacionado à metástase em dois casos. Situação semelhante ocorreu com o carcinoma de ducto salivar,

considerado de alto grau e sem alguma correlação com metástase em nossos três casos com este diagnóstico.

Em estudo de Van der Poorten *et al.* (1999), de 135 casos de malignidades da parótida, quarenta e oito pacientes desenvolveram metástase à distância, sendo que 42% mostraram metástases pulmonares isoladas, 21,0% tiveram metástase esquelética isolada, 19,0% metástases em múltiplos sítios e o restante desenvolveu metástase em fígado, cérebro, medula óssea e infiltração em linfonodos retrofaringeanos. Em nosso trabalho os pacientes que tiveram metástase à distância no momento do diagnóstico, nove (3,7%) apresentaram metástase para o pulmão, um (0,4%) para fígado e um (0,4%) para o cérebro. Dos que desenvolveram metástases na recidiva, 30 (65,2%) foram para o pulmão, 6 (13,0%) para o osso e dois (4,4%) para o fígado.

Metástase à distância foram demonstradas clinicamente em 33 (26,6%) de 124 pacientes com carcinoma de glândula parótida, destes, 21 eram homens (63,6%), e 12 mulheres (36,4%) (Gallo *et al.*, 1997). Dos 57 pacientes de nosso estudo que desenvolveram metástase à distância, tivemos 29 (22,1%) dos 131 pacientes do gênero masculino e vinte e oito (22,6%) das 124 pacientes do gênero feminino, portanto não houve diferença entre gêneros. Cada localização (parótida, submandibular e sublingual) isoladamente correlacionada com o gênero também não demonstrou diferença.

A idade em nossa casuística dos que desenvolveram metástase à distância não variou significativamente, no total foram 28 (21,4%) dos 131 pacientes com idade inferior à mediana sem o desenvolvimento de metástase e 29 (23,4%) dos 124 pacientes com idade superior a 53 anos com o desenvolvimento da condição. Gallo *et al.* (1997) encontraram vinte casos com desenvolvimento de metástase respectiva a carcinomas de parótida que possuíam idade superior a 50 anos.

A presença ou ausência de linfonodos positivos em pescoço dissecado influenciou o desenvolvimento de subseqüentes metástases à distância em carcinomas de parótida e o número de linfonodos envolvidos foram prognosticamente significantes: pacientes com mais de dois linfonodos positivos tiveram um risco maior de desenvolver metástase à distância que aqueles com um linfonodo positivo cervical (Gallo *et al.*, 1997). Em nossa casuística, dos 58 pacientes que apresentaram linfonodos positivos (pN+), 19 (32,8%)

apresentaram metástase, enquanto que dos 49 com linfonodos negativos (pN0), 9 (18,4%) tiveram.

Sinais clínicos de extensão tumoral para pele, tecidos moles, envolvimento ósseo e particularmente paralisia do nervo facial, mostraram estar associados com uma alta taxa de metástases à distância. Mais que 50,0% dos carcinomas de parótida com o nervo facial envolvido desenvolveram metástase à distância comparado com 33,0% dos pacientes com outros sinais de extensão local e com 22,8% daqueles com nenhum sinal de agressividade local (Gallo *et al.*, 1997). Dos nossos 22 pacientes que tinham paralisia facial, 13 (59,1%) tiveram metástase à distância e dos 194 que não tinham paralisia facial, 29 (15,0%) tiveram metástase à distância. Quanto à extensão local, 12 (30,8%) dos 39 que tiveram invasão de estruturas adjacentes no tumor primário desenvolveram metástase; 35 (18,5%) dos 189 que não tiveram invasão também desenvolveram. Embora estas diferenças pareçam ser relevantes clinicamente, possivelmente pelo pequeno tamanho da amostra, elas não foram estatisticamente significativas.

Em um amplo estudo de tumores da parótida, o risco de desenvolvimento de metástase à distância foi correlacionado com diversos fatores tumorais. Em análises univariadas e multivariadas, o risco de metástase à distância foi melhor preditivo pelo tamanho, presença de linfonodos cervicais, local da extensão para tecidos moles e grau do tumor (Reneham *et al.*, 1999). Em nosso estudo observamos que dos tumores com até 2,0 cm de diâmetro, apenas 5 (10,6%) desenvolveram metástase; dos tumores de 2,1 a 4,0 cm tivemos 15 (22,4%) casos; dos tumores maiores que 4,1 cm de diâmetro tivemos 32 (25,6%) com desenvolveram metástase à distância. Os valores obtidos não foram estatisticamente significativos ($p=0,100$), porém notamos um aumento na frequência de desenvolvimento de metástase em tumores maiores que 2,0cm.

Os pacientes que desenvolveram metástases à distância representam 63,6% dos que morreram da doença, sugerindo que metástase à distância representa um maior problema em pacientes com carcinoma de glândula parótida (Gallo *et al.*, 1997). Em nosso estudo quase metade dos pacientes mortos pela doença foram os que desenvolveram metástase à distância – 44/95 (46,3%).

As taxas de recorrências variam de acordo com a literatura. Kessler *et al.*, (1994) relatam valores de 40%, 15,3% e 11,1% para recidiva local, metástase regional e metástase à distância, respectivamente. Já Terhaard *et al.*, (2004) descrevem recorrências locais em torno de 22%, 13% para regionais e 33% para metástases à distância. Em nossos dados, encontramos valores de 19,8% para recidivas locais, 20,9% para metástases regionais e 40,7% para metástases à distância se assemelhando a estudos de Terhaard *et al.*

Em nossos casos os pacientes com linfonodos positivos, estádios T e estádios clínicos mais avançados tiveram uma sobrevida menor em relação aos que tiveram linfonodos não comprometidos, estádios T e clínicos menos avançados. A taxa de sobrevida foi bem menor nos casos dos pacientes que desenvolveram metástase à distância seja no momento do diagnóstico ou na recorrência. Temos ainda, de acordo com nossos achados que a localização do tumor, o tipo histológico e a extensão do tumor primário são fatores importantes na predição de risco de metástase à distância.

É válido considerar que pacientes com carcinomas de glândula salivar maior, devam ser submetidos a uma investigação mais rigorosa para metástase à distância que a realizada atualmente com Rx de tórax. Deve-se ainda, ponderar a possibilidade de inclusão de PET-CT na propedêutica inicial para estadiamento, visto que quase todos nossos pacientes que desenvolveram metástase à distância, a detecção da ocorrência foi após um, dois anos do primeiro contato com o paciente.

Com respeito à terapêutica, protocolos devem ser estudados com vista ao risco de mortes por metástase à distância e como vimos anteriormente, infelizmente a quimioterapia não se mostra efetiva e as drogas atualmente disponíveis não são candidatas a estudo.

Contudo, o melhor entendimento da biologia tumoral e o uso de terapêutica alvo-específica precisam ser mais estudados nessa área do conhecimento.

7. CONCLUSÕES

De acordo com nosso trabalho podemos concluir que:

-Metástase à distância não são eventos incomuns em pacientes com carcinomas de glândulas salivares;

-Entre os sintomas, paralisia facial se correlaciona ao desenvolvimento de metástase à distância;

- O risco de metástases é maior em pacientes com carcinomas de glândula submandibular que na parótida;

-Carcinoma Adenóide Cístico é o tipo histológico mais freqüente relacionado ao desenvolvimento de metástases, sendo o subtipo sólido o mais associado;

-Tumores com tamanhos maiores que 2,0cm, critérios T e N avançados, linfonodos positivos e ruptura capsular linfonodal estiveram mais presentes nos casos que desenvolveram metástase à distância, apesar de não serem estatisticamente significativos;

-Recorrência local da doença e tumores residuais parecem ser fatores importantes para o desenvolvimento de metástase;

-As taxas de sobrevida foram menores nos casos em que havia paralisia facial, presença de invasão de estruturas adjacentes, tumores localizados na glândula submandibular, comprometimento linfonodal, critério T e estágio clínico avançados e presença de metástase à distância, tumor residual e recorrência da doença.

REFERÊNCIAS

01. Abiose BO, Oyejide O, Ogunniyi J. Salivary gland tumors in Ibadan, Nigeria: a study of 295 cases. *Afr J Med Med Sci.* 1990; 19(3): 195-9.
02. Agulnik M, Cohen EW, Cohen RB, Chen EX, Vokes EE, Hotte SJ *et al.* Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and non adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *J Clin Oncol.* 2007; 25(25): 3978-84.
03. Alves FA, Pires FR, de Almeida OP, Lopes MA, Kowalski LP. PCNA, Ki-67 and p53 expressions in submandibular salivary gland tumours. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33(6): 593-7.
04. Auclair PL, Ellis GL, Gnepp DR, Wenig BN, Janey CG. Salivary gland neoplasms: general considerations. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, eds. *Surgical pathology of the salivary glands.* Philadelphia, WB Saunders. 1991: 135-164.
05. Benefield J, Petruzzelli GJ, Fowler S, Taitz A, Kalkanis J, Young MRI. Regulation of the steps of angiogenesis by human head and neck squamous cell carcinomas. *Invasion Metastasis.* 1996; 16(6): 291-301.
06. Bradley PJ. Distant metastasis from salivary gland tumors. *ORL: J Otorhinlaryngol and Relat Spec.* 2001; 63(4): 233-242.

*De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada na norma do Internacional Comimittee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

07. Brandewein MS, Ivanov K, Wallace DI, Hille JJ, Wang B, Fahmy A *et al.* Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25(7): 835-845.
08. Bull PD. Salivary gland neoplasia in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999; 49 Suppl 1: S235-8.
09. de Araújo VC, Martins MT, Leite KR, Gomez RS, de Araújo NS. Immunohistochemical Mdm2 expression in minor salivary gland tumours and its relationship to p53 gene status. *Oral Oncol.* 2000; 36(1): 67-9.
10. da Cruz Perez DE, Pires FR, Alves FA, Almeida OP, Kowalski LP. Salivary gland tumors in children and adolescents: a clinicopathologic and immunohistochemical study of fifty-three cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004; 68: 895-902.
11. da Cruz Perez DE, Alves FA, Nishimoto IN, de Almeida OP, Kowalski LP. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol.* 2006; 42(2): 139-46.
12. de Vicente JC, Fernández PL, López-Arranz JS, Esteban I, Fresno MF, Astudillo A. Expression of matrix metalloproteinase-9 in high-grade salivary gland carcinomas is associated with their metastatic potential. *Laryngoscope.* 2008; 118(2): 247-51.
13. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR: *Surgical pathology of the salivary glands.* Philadelphia. 1991. WB Saunders.
14. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the salivary glands: general considerations In: Ellis GL, Auclair, editors. *Atlas of tumor pathology. Third series, fascicle 17.* Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1996. p. 31-38.

15. 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.
16. Eveson JW, Auclair P, Gnepp DR, *et al.* Tumors of the Salivary Glands. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *Pathology and genetics of head and neck tumors. World Health Organization Classification of Tumors.* Lyon: IARC Press; 2005. p. 209-281.
17. Forrest J, Campbell P, Kreiger N, Sloan M. Salivary gland cancer: an exploratory analysis of dietary factors. *Nutr Cancer.* 2008; 60(4):469-73.
18. Fidler IJ, Hart IR. Biologic diversity in metastatic neoplasms: Origins and implications. *Science.* 1982; 217: 998-1003.
19. Fidler IJ, Kripke ML. Metastasis results from pre-existing variant cells within a malignant tumor. *Science.* 1997;197:893-895.
20. Gallo O, Franchi A, Bottai GV, Fini-Storchi I, Tesi G, Boddi V. Risk factors for distant metastases from carcinoma of the parotid gland. *Cancer.* 1997; 80(5): 844-851.
21. Guntinas-Lichius O, Kick C, Klussmann JP, Jungehuelsing M, Stennert E. Pleomorphic adenoma of the parotid gland: a 13-year experience of consequent management by lateral or total parotidectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004; 261(31): 143–6.
22. Guzzo M, Di Palma S, Grandi C, Molinari R. Salivary duct carcinoma: Clinical characteristics and treatment strategies. *Head Neck.* 1997; 19(2): 126-133.

23. Hellquist HB, Sundelin K, Di Bacco A, Tylor M, Manzotti M, Viale G. Tumor growth and apoptosis in salivary gland acinic cell carcinomas. Prognostic implications of ki-67 and bcl-2 expression and of in situ en labeling (TUNEL). *J Pathol.* 1997; 181(3): 323-329.
24. Howell GM, Grandis JR. Molecular mediators of metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2005; 27(8): 710-7.
25. Huang MX, Ma DQ, Sun KH, Yu GY, Guo CB, Gao F. Factors influencing survival rate in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 26(6): 435-439.
26. 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.
27. Jia L, Esguerra RL, Tang X, Yin H, Sakamoto K, Okada N *et al.* Prognostic value of apoptosis and apoptosis-associated proteins in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Pathol Int.* 2004; 54(4): 217-223.
28. Karja V, Syrjanen S, Kataja V, Syrjanen K. C-erbB-2 oncogen expression in salivary gland tumours. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1994; 56(4): 206-212.
29. Kessler A, Handler SD. Salivary gland neoplasms in children: a 10-year at the Children's Hospital of Philadelphia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994; 29(3): 195-202.
30. Kies MS, Lewin J, Ginsberg L, Lippman SM. Head and Neck Cancer. In: Strauss M, Loeb MS, Edmonson K, editors. *The MD Anderson manual of medical oncology.* United States of America: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 291-311.

31. Kim KH, Sung MW, Chung PS, Rhee CS, Park CI, Kim WH. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120(7): 721-726.
32. Kuhel WI, Chow H, Godwin TA, Minick CR, Libby DM. Elevated carcinoembryonic antigen levels correlating with disease recurrence in patient with adenoid cystic carcinoma. *Head Neck.* 1995; 17(5): 431-6.
33. Lewis JE, Olsen KD, Weiland LH. Acinic cell carcinoma. Clinicopathologic review. *Cancer.* 1991; 67(1): 172-179.
34. Lewis JE, McKinney BC, Weiland LH, Ferreiro JA, Olsen KD. Salivary duct carcinoma. Clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. *Cancer* 1996; 77(2): 223-230.
35. Lima RA, Tavares MR, Dias FL, Kligerman J, Nascimento MF, Barbosa MM *et al.* Clinical prognostic factors in malignant parotid gland tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 133(5): 702-8.
36. Nagler RM, Laufer D. Tumors of the major and minor salivary glands: review of 25 years of experience. *Anticancer Res.* 1997; 17(1B): 701-7.
37. Magrin J. Fatores de riscos para metástases cervicais em carcinomas da parótida tratados cirurgicamente (dissertação). São Paulo: Escola Paulista de Medicina;1990.
38. Magrin J, Kowalski LP, Benevides GM, Andrade WP, Pinto CAL. Tumores de glândulas salivares. In: Kowalski LP, Guimarães GC, Salvajoli JV, Feher O, Antoneli CBG. (Org). *Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia.* 3 ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2006. p. 382-387.

39. Petruzzelli GJ. The biology of distant metastasis in head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001; 63(4): 192-201.
40. 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.
41. Pires FR, de Almeida OP, de Araujo VC, Kowalski LP. Prognostic factors in head and neck mucoepidermoid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(2): 174-80.
42. Plambeck K, Friedrich RE, Schmelzle R. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: Classification, clinical-pathological correlation, treatment results and long-term follow-up in 55 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 1996; 24(3): 133-139.
43. Poulsen MG, Tripcony LB, Kynaston B. Nodal recurrence in primary malignant epithelial tumors of the parotid gland. *Australias Radiol.* 1991; 35(2): 169-173.
44. Reneham AG, Gleave EN, Slevin NJ, McGurk M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. *Br J Cancer.* 1999; 80(8): 1296-300.
45. 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.
46. Schwarz S, Ettl T, Kleinsasser N, Hartmann A, Reichert TE, Drieme O. Loss of maspin expression is a negative prognostic factor in common salivary gland tumors. *Oral Oncol.* 2008; 44(6): 563-70.

47. Skalova A, Lehtonen H, von Boguslawsky K, Leivo I. Prognostic significance of cell proliferation in mucoepidermoid carcinomas of the salivary gland: clinicopathological study using MIB-1 antibody in paraffin sections. *Hum Pathol.* 1994; 25(9): 929-935.
48. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Cancer of the parotid gland: a clinicopathologic study of 288 primary cases. *Am J Surg.* 1975; 130(4): 452-9.
49. Spiro RH, Huvos AG, Berk R, Strong EW. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: a clinicopathologic study of 367 cases. *Am J Surg.* 1978; 136(4): 461-8.
50. Spiro JD, Spiro RH. Submandibular gland tumors. In: Shockley WW, Pillsbury HC III editors. *The Neck.* St Louis: Mosby; 1994. p. 295-306.
51. Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg* 1997; 174(5): 495-8.
52. Sykes AJ, Slevin NJ, Birzgalis AR, Gupta NK. Submandibular gland carcinoma: An audit of local control and survival following adjuvant radiotherapy. *Oral Oncol.* 1999; 35(2): 187-90.
53. Ten Cate AR. Glândulas salivares. In: Ten Cate AR, editor. *Histologia Bucal – Desenvolvimento, estrutura e função.* 5 edição. Guanabara Koogan; 2001. p. 296-322.
54. Teo PML, Chan ATC, Lee WY, Leung SF, Chan ESY, Mok CO. Failure patterns and factors affecting prognosis of salivary gland carcinoma: Retrospective study. *Hong Kong Med J.* 2000; 6(1): 29-36.

55. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, Hilgers FJ, Eijkenboom WM, Marres HA *et al.* Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck.* 2004; 26(8): 681-92.
56. Thompson EW, Newgreen DF, Tarin D. Carcinoma invasion and metastasis: a role epithelial-mesenchymal transition? *Cancer Res.* 2005; 65(14): 5991-5;
57. Tumores das glândulas salivares. Condutas do INCA/MS - Procedures. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2002; 48 (1): 9-12.
58. Van der Poorten VL, Balm AJM, Hilgers FJM, Tan IB, Loftus-Coll BM, Keus RB *et al.* The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma. *Cancer.* 1999; 85(9): 2057-67.
59. Zhang J, Peng B, Chen Xinming. Expressions of nuclear factor kB, inducible nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in adenoid cystic carcinoma of salivary glands: correlations with the angiogenesis and clinical outcome. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(20): 7334-43.
60. 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): 39-44.

I-FICHA CLÍNICA DE ESTUDO

Hospital do Câncer AC Camargo – Fundação Antônio Prudente

Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Dr. Luiz Paulo Kowalski e Fernanda Viviane Mariano

CARCINOMAS DE GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES

1-Registro Hospitalar.....(_____)

2-Idade: _____(anos).....(_____)

3-Sexo: (1)Masculino (2)Feminino.....(____)

4-Grupo étnico: (1)Branco (2)Não branco.....(____)

5-Tempo de queixa (meses):.....(_____)

6-Tipo de queixas:

6a)Dor: (0)Não (1)Sim.....(____)

6b)Tumor: (0)Não (1)Sim.....(____)

6c)Paralisia facial: (0)Não (1)Sim.....(____)

6d)Alteração salivar: (0)Não (1)Sim.....(____)

6e)Outras: (0)Não (1)Sim.....(____)

7-Localização: (1)Parótida (2)Submandibular (3)Sublingual.....(____)

8-Lateralidade: (1)Direita (2)Esquerda(____)

9-Biópsia prévia: (0)Não (1)Incisional (2)Agulha(____)

10-Tipo Histológico:.....(____)

(1)CME (2)CAC (3)Adenocarcinoma NOS (4)CEC (5)CCA (6)Carcinoma

Indiferenciado (7)Carcinoma Ex-Adenoma Pleomorfo (8)Outro

11-Grau CME: (1)Baixo (2)Intermediário (3)Alto.....(____)

12-Tipo CAC: (1)Cribiforme (2)Tubular (3)Sólido.....(____)

13- Invasão estruturas adjacentes:(0)Não (1)Pele (2)Osso (3)Nervo (4)Outras.....(____)

14- Maior diâmetro do tumor (cm):.....(_____)

15- Estádio Clínico (TNM):

Critério T: (1)T1 (2)T2 (3)T3 (4)T4a (5)T4b (6)Tx.....(____)

Critério N: (1)N0 (2)N1 (3)N2a (4)N2b (5)N2c (6)N3 (7)Nx(____)

Critério M: (1)M0 (2)M1 (3)Mx.....(____)

16- Estadiamento: (0) Sem (1)I (2)II (3)III (4)IVa (5)IVb (6)IVc.....(____)

17- Metástases à distância ao diagnóstico:.....(____)

(0)M0 (1)Pulmão (2)Osso (3)Fígado (4)Cérebro (5)Outros

18- Tratamento oncológico prévio: (0)Não (1)Sim.....(____)

19- Data do início do tratamento:.....(____/____/____)

20- Cirurgia realizada: (0)Não (1)Sim(____)

21- Tipo de cirurgia:.....(____)

(0)Não realizou cirurgia (1)Submandibulectomia (2)Paratidectomia total

(3)Paratidectomia parcial (4)Outras ressecções

22- Esvaziamento cervical realizado: (0)Não realizado (1)Realizado (2)Não realizou cirurgia(____)

23- Tipo de esvaziamento cervical:.....(____)

(0)Não esvaziou (1)SHOuni (2)SHObi (3)Radical uni (4)Radical bi (5)Não realizou cirurgia

- 24-** Linfonodos comprometidos: (0)pN0 (1)pN+ (2)Não realizou cirurgia (3)Não esvaziou(____)
- 25-** Ruptura capsular: (0)pN0 (1)pN+RC- (2)pN+RC+ (3)Não esvaziou (4)Não realizou cirurgia.....(____)
- 26-**Seqüência de tratamento: (0)Não (1)Cirurgia (2)RXT (3)QT.....(____)
- 27-**Complicações:.....(____)
(0)Não (1)Paralisia facial (2)Infecção/necrose (3)Seroma/hematoma (4)Outra
- 28-**Metástase em linfonodos após avaliação: (0)Não (1)Sim.....(____)
- 29-**Data do início da RXT:.....(____/____/____)
- 30-**Dose local (cGy):.....(____)
- 31-**Dose cervical (cGy):.....(____)
- 32-**Recidiva: (0)Não (1)Sim.....(____)
- 33-**Se recidiva: (1)Local (2)Regional (3)Distância.....(____)
- 34-**Se recidiva à distância: (1)Pulmão (2)Fígado (3)Osso (4)Cérebro (5)Outro....(____)
- 35-**Data da primeira recidiva:.....(____/____/____)
- 36-**Tratamento da recidiva:.....(____)
(1)Ressecção local (2)Ressecção recidiva cervical (3)RXT (4)RHD (5)QT (6)Outra
- 37-**Número do Anátomo-patológico:.....(_____)
- 38-**Data da última informação:(____/____/____)
- 39-**Situação da última informação:(____)
(1)Vivo sem doença (2)Vivo com doença (3)Morto pela doença (4)Morto por outras causas (5)Perdido de vista

II- CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 08 de Abril de 2008.

**Ao
Dr. Luiz Paulo Kowalski**

**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1025/08
“Risco de metástase à distância de carcinomas de glândulas salivares maiores: Análise
clinicopatológica e imunohistoquímica”.**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital A.C. Camargo, em sua última reunião de 11/03/2008, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 29/01/2008, **aprovaram** a realização do estudo versão de Fevereiro de 2008 e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com resoluções CNS;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Justificativa da não apresentação do orçamento financeiro;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica;
- Declaração de Comprometimento do Programa de Pós-graduação em Estomatopatologia FOP/UNICAMP.

**Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à
assistente do CEP dentro de 12 meses.**

Atenciosamente,


Dr. Gilles Landman
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO
Resposta de Pendência

Projeto: 1025/08

Título: “Risco de metástase à distância de carcinomas de glândulas salivares maiores: Análise clinicopatológica e imunohistoquímica.”

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

Orientador na Instituição Vinculada: Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida

Responsável pelo projeto na Instituição Vinculada: Prof. Dr. Francisco Haiter Neto

Aluna: Fernanda Viviane Mariano (FOP/UNICAMP – Mestrado)

Comentários Gerais:

Trata-se de projeto retrospectivo para avaliação de características clínicas, histopatológicas e imunoistoquímicas de carcinomas de glândulas salivares maiores, tratados no Hospital AC Camargo, SP, para identificação de fatores de risco associados ao desenvolvimento de metástases à distância e importância prognóstica. Serão estudados marcadores através de imunoistoquímica para Ki-67, p53, MDM-2, Ciclina-D1, Bcl-2, C-erbB-2, EGFR, MMP-9, CEA, VEGF, iNO, D2-40, CD34, Maspín e FAS. A metodologia será aplicada em lâminas obtidas de Tissue Microarray.

Comentários Finais:

Havia pendências como segue:

Do ponto de vista estrutural, há necessidade de:

1. Melhor detalhamento da amostra quanto aos tipos histológicos, perfil metastático de cada uma e discriminação da distribuição das amostras, considerando a quantidade disponível para cada subgrupo, o que pode implicar em deficiências de análise estatística.
2. Relacionar os demais pesquisadores envolvidos no projeto. Mencionam-se dois patologistas para análise do estudo, porém não se especifica de qual instituição.
3. Obter termos de ciência e colaboração no departamento da instituição vinculada.
4. Correção do período de duração do projeto.

Todas as pendências acima referidas foram respondidas.

Parecer Final:

Projeto Aprovado.


FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE
Hospital A. C. Camargo
Comitê de Ética em Pesquisa
Dr. Gilles Landman
Vice - Coordenador