

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ESTUDO CLINICOPATOLÓGICO DAS NEOPLASIAS BENIGNAS E
MALIGNAS DE GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES E MENORES**

MARIA DE LOURDES SILVA DE ARRUDA MORAIS

Natal

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ESTUDO CLINICOPATOLOGICOS NEOPLASIAS DAS BENIGNAS E
MALIGNAS DE GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES E MENORES**

**TESE APRESENTADA À UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE -
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE, COMO PARTE
DOS REQUISITOS PARA OBTENÇÃO DO
TÍTULO DE DOUTORA EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE.**

Maria De Lourdes Silva De Arruda Morais

Orientador: Prof. Dr. ANTONIO DE LISBOA LOPES COSTA

Natal

2011

Catálogo na Fonte. UFRN/ Departamento de Odontologia
Biblioteca Setorial de Odontologia “Profº Alberto Moreira Campos”.

Morais, Maria de Lourdes Silva de Arruda.

Estudo clinicopatológico das neoplasias benignas e malignas e glândulas salivares maiores e menores / Maria de Lourdes Silva de Arruda Moraes/ . – Natal, RN, 2011.

iv, 35f. : il.

Orientador: Prof. Antonio de Lisboa Lopes Costa.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

1. Neoplasia das glândulas salivares-Tese. 2. Epidemiologia - Tese. 3. Neoplasia – Tese. 4. Glândulas salivares -Tese. I. Costa, Antonio de Lisboa Lopes.. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenadora: Prof. Dra. Técia Maria de Oliveira Maranhão

Natal

2011

III

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ESTUDO CLINICOPATOLOGICOS NEOPLASIAS DAS BENIGNAS E
MALIGNAS DE GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES E MENORES**

Banca examinadora:

Presidente da banca: Prof. Dr. Antonio de Lisboa Lopes Costa

Membros da Banca

Profa. Dra Ana Miryam Costa de Medeiros

Profa. Dra Roseana de Almeida Freitas

Prof. Dr Eduardo José Guerra Seabra

Prof. Dr Lino João da Costa

Natal

2011

DEDICATÓRIA

A Deus, força enigmática que me conduz e que me permite, através da fé, acreditar que posso ter energia para seguir os caminhos propostos pela vida.

À minha família:

A meus pais, Abílio e Vanda, que me deram a vida, saúde e educação.

De forma especial ao meu marido, Marcelo, e minhas filhas, Julianna e Anna Júlia por todo amor e alegria que proporcionam a minha vida.

As minhas irmãs, Inha e Fafá, pela compreensão e apoio constante.

A todos que de forma direta ou indireta me ajudaram a superar mais um obstáculo.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente ao professor e orientador Antonio de Lisboa Lopes Costa, que teve toda paciência, delicadeza e carinho, durante a apresentação deste trabalho.

Agradeço ao meu marido, Marcelo, pelo apoio incondicional, por sempre estar ao meu lado nesta luta e ter acreditado em mim.

Aos amigos (Ericka, Clécia e Cecília) pelo apoio e incentivo para conclusão desta obra.

“Não há obstáculo por maior que seja que não possa ser superado. Pensando assim, faça das pedras que encontrares no caminho a escada para alcançar o teu ideal.”

Bob Marley

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	12
3	INDEXAÇÃO DO ARTIGO.....	17
4	COMENTÁRIOS CRÍTICAS E SUGESTÕES.....	24
	4.1 PRODUTOS GERADOS PELA TESE.....	28
5.	REFERÊNCIAS.....	31
6.	ABSTRACT.....	34
7.	ANEXOS.....	35

RESUMO

Foi avaliada, no presente estudo, a prevalência dos casos de tumores benignos e malignos de glândulas salivares maiores e menores que ocorreram na população atendida no hospital Dr. Luiz Antônio – Natal/RN, no período de 1989 a 2005, bem como as possíveis associações existentes entre os aspectos clínico e patológicos exibidos pelos referidos tumores, visando à obtenção de parâmetros indicadores de diagnóstico e/ou prognóstico. Dos prontuários dos pacientes foram obtidas todas as informações clínicas necessárias para a realização do trabalho. A análise dos dados revelou que dos 303 tumores de glândula salivar estudados, a maioria (71%) foram benignos, o mais comum foi adenoma Pleomórfico. As médias de idades para os tumores benignos e malignos foi de 49,2 e 58,5 anos, respectivamente. Diferenças estatisticamente significativas entre estes tumores foram observadas para as seguintes variáveis: idade média, o tamanho do tumor e duração da doença. Em relação ao tamanho do tumor, carcinoma mucoepidermoide mostrou-se 1,74 vezes menor que o de outros tumores malignos. Uma associação entre o diagnóstico histológico e variável consistência do tumor foi observada. Os dados apresentados neste estudo são relevantes para a compreensão das diversas características exibidas por estes tumores, já que corroboram uma série de estudos anteriores.

Descritores: Neoplasia das glândulas salivares, Epidemiologia, Neoplasia, Glândulas salivares

1 - INTRODUÇÃO

As glândulas salivares são estruturas complexas, cuja função é secretar um produto aquoso denominado saliva. São divididas em dois grupos: glândulas salivares menores e maiores que se distribuem no complexo maxilo-mandibular. Independente de seu tamanho e localização, possui uma unidade funcional ou unidade secretora onde se forma a secreção e um sistema de tubos ou ductos, predominantemente do tipo estriado, por onde se esvai o conteúdo produzido em direção à cavidade oral. Quanto ao tipo de secreção pode ser: serosa, mucosa ou mista. No que se refere à inervação das glândulas salivares, esta é feita por fibras simpáticas e parassimpáticas, sendo a quantidade e a composição da secreção salivar dependentes da natureza do estímulo.⁽¹⁾

A ampliação dos conhecimentos sobre as glândulas salivares, sob os mais variados aspectos, possibilitou a identificação de processos patológicos localizados ou associados a condições sistêmicas, e abriu os caminhos para a terapêutica das mesmas. Existem muitos trabalhos publicados sobre a epidemiologia, o diagnóstico e tratamento dessas patologias, bem como a reabilitação do paciente. De acordo com a literatura, os tumores de glândulas salivares ocorrem numa frequência de aproximadamente de 3 a 10 % entre os tumores de cabeça e pescoço.⁽²⁾ Na sua maioria são lesões iniciais de aparência inofensiva que podem passar despercebidas pelo profissional de saúde, podendo algumas vezes exibir sinais e sintomas associados. Tais lesões exibem crescimento progressivo e, se seguirem sua evolução natural, podem provocar sequelas significativas e até mesmo a morte do indivíduo.

Diante desse contexto objetivamos com este trabalho, pesquisar a prevalência dos tumores benignos e malignos de glândulas salivares maiores e menores que ocorreram na população atendida no hospital Dr. Luiz Antônio – Natal/RN, no período de 1989 a 2005, bem como as possíveis associações existentes entre os aspectos clínicos e patológicos exibidos pelos referidos tumores, visando à obtenção de parâmetros indicadores de prognóstico.

As seguintes indagações serviram como ponto de partida:

- Qual a prevalência dos tumores de glândulas salivares no Rio Grande do Norte?
- Existe associação entre os aspectos clínicos e patológicos exibidos por estes tumores que possam ser usados como parâmetros para diagnóstico da lesão?

Partindo dessas considerações, inicia-se este estudo, cuja exposição encontra-se distribuída em três capítulos:

No primeiro, a introdução delimita o objeto do estudo, justificando a escolha do tema e o direcionamento escolhido pelo autor.

No capítulo seguinte, a Revisão da Literatura traz uma complementação de citações específicas relevantes para o projeto. A seguir está inserido o artigo aceito pelo periódico “Caderno de Saúde Pública”.

O terceiro capítulo encerra este trabalho com a discussão dos aspectos relevantes, mas não contemplados nos capítulos anteriores, sob a forma de comentários, críticas e sugestões.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

As glândulas salivares são glândulas exócrinas classificadas em maiores como as parótidas, submandibulares e sublinguais e menores que se distribuem pela mucosa oral, palato, úvula, assoalho bucal, porção posterior da língua, área retromolar, área peritonsilar, faringe, laringe e seios paranasais, cujo produto de secreção é liberado na primeira porção do tubo digestivo. ⁽¹⁾ A incidência anual dos tumores das glândulas salivares compreendem cerca de 3% a 10% de todas as neoplasias da região de cabeça e pescoço, ⁽²⁾ onde os tumores malignos correspondem a 5,5 % dos tumores de cabeça e pescoço e representam 0,14 % de todos os tumores do corpo. ⁽³⁾ As taxas de incidência anual desses tumores, em todo o mundo, variam entre pouco menos de 2 e mais de 0,05 por 100.000. ⁽⁴⁾

No que se refere às causas dos tumores de glândula salivar pouco se conhece. Guzzo et al, ⁽⁵⁾ apontam possíveis fatores de riscos associados à nutrição, à irradiação ou uma longa evolução de um tumor histologicamente benigno que ocorre na juventude.

A grande maioria dessas neoplasias é de origem epitelial e constitui um grupo muito heterogêneo de lesões, com acentuada variação morfológica. Elas são um desafio particular para os patologistas, devido à complexidade de sua classificação e à raridade de diversas entidades, que podem apresentar um amplo espectro de diversidade morfológica nas lesões individuais, dificultando a diferenciação de tumores benignos e malignos. ⁽⁶⁾

Muitos Estudos realizados envolvem tumores que afetam as glândulas salivares maiores e menores, os quais apontam uma maior frequência para as

neoplasias benignas quando comparadas com as malignas. ⁽⁷⁻¹³⁾ A parótida, a glândula submandibular e as glândulas salivares menores, normalmente são as mais envolvidas, sendo a parótida e as glândulas salivares menores localizadas no palato os sítios mais comuns de tumores de glândulas salivares maiores e menores, respectivamente. ^(10,11) De acordo com Guzzo et al., ⁽⁵⁾ os tumores malignos constituem 15-32% dos tumores de parótida, 41-45% dos tumores de glândula submandibular, 70-90% dos tumores sublinguais e 50% dos tumores de glândulas salivares menores.

No que se refere ao sexo, observa-se uma predominância para o sexo feminino, tendo os tumores benignos quase sempre idade média de ocorrência menor do que os malignos. ⁽¹¹⁻¹³⁾ Alguns trabalhos relatam a ocorrência desses tumores envolvendo crianças e adolescentes. ^(14,15)

Quando analisada separadamente, a parótida é acometida em 64% a 80% dos casos, nos quais 2/3 a 3/4 correspondem a neoplasias benignas. O adenoma pleomórfico é o tumor mais frequente deles. ^(7, 8, 10, 16, 17) Os tumores malignos mais comuns são o carcinoma mucoepidermoide ^(16,17) e o carcinoma adenoide cístico. ⁽¹⁷⁾

Em alguns estudos, ^(2,10,18) as glândulas salivares menores são consideradas como o segundo sítio mais comum de ocorrência das neoplasias. Nessas glândulas, a frequência de neoplasias malignas é maior do que as neoplasias benignas, podendo ocorrer em qualquer localização do trato aerodigestivo superior, sendo o palato o sítio mais comum. ^(2,19,20) As neoplasias malignas mais frequentes que acometem as glândulas salivares menores são o Carcinoma Mucoepidermoide ^(12,19, 20) e o Carcinoma Adenoide Cístico. ⁽¹²⁾

Os sinais e sintomas relacionados para os tumores de glândulas salivares maiores diferem dos relacionados para os tumores de glândulas salivares menores, uma vez que os mesmos dependem da localização glândula salivar.

⁽⁵⁾ De modo geral, esses tumores apresentam-se clinicamente como nódulos superficiais ou profundos, de evolução lenta e assintomáticos, bem delimitados, podendo ou não exibir ulceração superficial.

Os indicadores clínicos que sugerem um tumor maligno da glândula salivar maior são: taxa de crescimento rápido, dor, envolvimento do nervo facial, adenopatia cervical, trismo, ulceração da pele e fístulas que podem estar presentes em neoplasias muito avançadas. Por outro lado, uma taxa de crescimento lento de uma massa assintomática não exclui a natureza maligna.

⁽⁵⁾ Em pacientes negros, a dor e crescimento rápido foram os sinais e sintomas clínicos mais significantes na distinção entre tumores benignos e malignos. ⁽²¹⁾

Para Vaughan⁽³⁾ a dor e o aumento de tamanho da lesão podem ocorrer tanto para tumores benignos como malignos. A paralisia facial pode estar presente nos tumores malignos, dependendo do tipo do tumor e pode indicar pior prognóstico. O envolvimento de linfonodos cervicais é incomum e denota avançado estágio da doença.

Nas glândulas salivares menores os sinais e sintomas dependem do tamanho do tumor e da posição, podendo variar de acordo com a localização do tumor. Geralmente causam um inchaço indolor da submucosa. A mucosa é frequentemente aderente à massa com uma pequena úlcera. Os tumores de orofaringe podem causar um nódulo indolor. Caso a nasofaringe ou a cavidade nasal sejam infiltradas, isso pode causar dor facial, obstrução nasal ou sangramento. Os tumores de traqueia ou laringe podem causar rouquidão,

alteração da voz, ou dispneia. ⁽⁵⁾ Segundo Loyola *et al.*, ⁽¹²⁾ os tumores benignos em glândulas salivares menores são nódulos assintomáticos, enquanto que os malignos apresentam frequentemente alterações como dor, ulceração e sinais radiográficos.

A excisão cirúrgica representa a opção padrão no tratamento de tumores ressecáveis de ambas as glândulas salivares maiores e menores. Quando malignos, a radioterapia pode ser uma opção de tratamento para a doença locorregional inoperável. Cirurgia e irradiação ou re-irradiação são opções de tratamento para recidiva local, enquanto que o esvaziamento cervical radical é indicado para as recidivas regionais. A doença metastática pode ser tratada com radioterapia ou quimioterapia paliativa, dependendo do local de metástases. ⁽⁵⁾

O prognóstico dos tumores de glândula salivar parece correlacionar com vários fatores como o estágio, tipo histológico e o grau de envolvimento de nervos, localização, idade, gênero e o envolvimento das margens cirúrgicas. ^(5, 22) O risco de metástase dos tumores de glândulas salivares tem sido geralmente associada ao tipo histológico, tamanho e local do tumor. ⁽²³⁾

A sobrevida pode ser favorável de acordo com alguns fatores. Nas glândulas salivares por exemplo, podem está relacionado ao tipo histológico (mucoepidermoide maior que o adenoide cístico), sítio primário (cavidade oral e orofaringe maior do que nariz, seios paranasais e laringe) ^(24,25) e a boa condição geral do paciente. Muitos tumores recorrem após cinco anos livre de doença e a mortalidade tardia foi uma característica observada (80% sobreviveram em 5 anos, 20% em 20 anos). Diante do exposto, recomenda-

se acompanhamento a longo tempo dos pacientes portadores de tumores malignos de glândulas salivares. ⁽²⁴⁾

3 - INDEXAÇÃO DO ARTIGO

Clinicopathological study of salivary gland tumors: an assessment of 303 patients

Estudo clinicopatológico de tumores de glândulas salivares: avaliação de 303 pacientes

Maria de Lourdes Silva de Arruda Morais ¹
 Paulo Roberto Azevedo ²
 Cyntia Helena Carvalho ¹
 Lélia Medeiros ³
 Tirzah Lajus ³
 Antonio de Lisboa Lopes Costa ¹

Abstract

Salivary gland neoplasms are remarkable for their histological diversity and several studies point to their varied occurrence in the population. Clinical aspects were histologically assessed to determine possible associations and define parameters to differentiate benign and malignant neoplasms. The case files of patients diagnosed with epithelial salivary gland tumors between 1989 and 2005 were reviewed. A majority (71%) of the 303 salivary gland tumors studied were benign and pleomorphic adenoma were found to be most common. Mean ages for patients with benign and malignant tumors were 49.2 and 58.5 years, respectively. A statistically significant difference between these tumors was observed for the following variables: mean age, tumor size and disease duration. A correlation was found between histological diagnosis and tumor consistency. The data presented here corroborate a number of previous studies and are therefore relevant in understanding the diverse characteristics exhibited by these tumors.

Salivary Gland Neoplasms; Salivary Gland;

Introduction

Oral cancer is a major problem in oral health because it continues to exhibit high incidence and mortality rates throughout Brazil. The National Cancer Institute estimates that 14,120 new cases of oral cancer alone were diagnosed in 2010. Of all oral cancers, salivary gland tumors represent a small percentage ¹.

Most series reported in the literature include both major and minor salivary gland tumors, making it difficult to evaluate their real frequency and site distribution ². They are relatively rare, accounting for approximately 3 to 10% of all head and neck tumors ^{3,4}, and are more commonly found in the parotid gland ³. The parotid, submandibular and minor salivary glands of the palate are significantly affected ⁵.

More than 80% of parotid tumors are benign. More than 50% of those in the submandibular or sublingual glands are malignant. They are usually asymptomatic. However, a number of clinical predictors suggest malignancy, such as rapid growth, pain, facial nerve involvement and cervical adenopathy. Trismus, cutaneous ulceration and fistula tracts may be present ⁶.

Salivary gland neoplasms are remarkable for their histological diversity and pose a particular challenge to the pathologist because of their complex classification and the rarity of several varieties ⁷. Pleomorphic adenoma and mucoepidermoid carcinoma are the two most common ².

¹ Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil.

² Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil.

³ Hospital Dr. Luiz Antônio, Liga Norte-Rio-Grandense Contra o Câncer, Natal, Brasil.

Correspondence

M. L. S. A. Morais
 Centro de Ciências da Saúde,
 Universidade Federal do
 Rio Grande do Norte,
 Rua General Gustavo
 Cordeiro de Farias s/n, Natal,
 RN 59010-180, Brasil.
 lourd@unp.br

The purpose of the present work is to assess the distribution of benign and malignant epithelial salivary gland tumors at a cancer treatment center in Natal, Rio Grande do Norte State, Brazil. The clinical aspects and histological findings were analyzed to determine possible associations.

Materials and methods

In this clinical study we reviewed the clinical records of all patients treated between January 1, 1989 and December 31, 2005 at a cancer center located in the city of Natal. Patients diagnosed with either benign or malignant epithelial salivary gland tumors were selected according to the World Health Organization (WHO) histological classification of salivary gland tumors⁷. Patients were divided into two main groups: malignant and benign.

The data were obtained from medical records by a single examiner, who gathered information recorded in the first clinical diagnosis of each patient, such as age, gender, lesion site, histopathological diagnosis (performed by a single experienced pathologist), tumor size in cm (by clinical examination), disease duration in years (obtained from the patient's clinical history), pain (present/absent), ulceration (present/absent, by clinical examination), growth (present/absent), tumor consistency, classified by physical examination (hard, fixed, elastic and stony), lesion attachment, determined by physical examination (mobile/fixed) and presence of local and distant metastasis. All the cases used in this study were diagnosed and treated at the leading state cancer center.

The student's t-test was applied to compare average ages between malignant and benign tumors, as well as between genders for malignant and benign tumors separately and combined. The same test was used to compare average tumor size and disease duration between the neoplasias. Chi-square tests were carried out to evaluate the association between histopathological diagnosis and variables such as pain, ulceration, growth, tumor consistency and attachment within malignant and benign tumors. Correlation tests between some of the variables (histological diagnosis, disease duration and tumor size) were also performed. The significance level was set at 0.05 for all the tests.

This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University in Rio Grande do Norte (protocol no. 115/05).

Results

During the study period (1989 to 2005), 62,930 medical records were evaluated. Of the 303 epithelial salivary gland tumors found, 215 (71%) were benign and 88 (29%) were malignant, representing a ratio of 2.4:1, respectively. Women were more affected by both benign and malignant tumors. Statistical analysis showed no difference in average age between genders ($p > 0.05$) for benign and malignant salivary gland tumors considered separately and combined (Table 1). The difference in average age between benign and malignant tumors was found to be statistically significant ($p < 0.001$), where ages ranged from 12 to 92 years (average age of 49.2 years) for benign tumors and 9 to 94 years (average age of 58.5 years) for malignant ones.

The frequency distribution of benign and malignant salivary gland tumors according to tumor site is presented in Table 2. We observed that major salivary gland tumors were more frequent (87.8%) than their minor counterparts (12.2%), regardless of gender. Major salivary gland tumors were more common in females than in males, with the parotid most affected.

The frequency of histological types of salivary gland tumors is shown in Table 3. Pleomorphic adenoma was the most frequently found benign tumor, whereas mucoepidermoid carcinoma was the most common malignant tumor primarily affecting the parotid. Some histological tumor types were exclusive to the major salivary gland, such as Warthin's tumor, carcinoma ex pleomorphic adenoma, oncocytoma and acinic cell carcinoma. No tumors were found in the sublingual gland.

Possible associations with histopathological diagnosis were analyzed for signs and symptoms (pain, ulceration, growth, consistency and attachment) exhibited by all the benign and malignant tumors. In relation to the malignant tumors, a significant association was found between histopathological diagnosis and variable consistency ($p = 0.015$) (Table 4), with hard, unyielding consistency more common in mucoepidermoid carcinoma. No significant association was observed ($p > 0.05$) for any other variable. With respect to the benign and malignant tumors combined, we observed an association between histopathological diagnosis and t variable ulceration ($p = 0.049$) and between histopathological diagnosis and consistency ($p < 0.001$) (Table 4). Elastic consistency was most common in the pleomorphic adenoma and hard consistency in the mucoepidermoid carcinoma. An association was also found between histopathological diagnosis and attachment ($p < 0.001$) (Table 4). Mobile attachment was more frequent in pleo-

Table 1

Comparison of average age between females and males with respect to salivary gland tumors.

Tumor	Ratio F:M	Age ranges	Total		Females		Males		p-value
			(average \pm SD)		(average \pm SD)		(average \pm S.D)		
Benign	1.8:1	12-92	49.2	17.8	48.9	17.9	49.7	17.7	0.735 *
Malignant	1.5:1	9-94	58.5	20.1	55.9	20.6	62.5	19.0	0.136 *
All	1.7:1	9-94	51.9	18.9	50.8	18.9	53.7	19.0	0.202 *

* No difference in the Student's t-test, at 0.05 significance level.

Table 2

Frequency distribution of benign and malignant salivary gland tumors according to site and gender.

Site	Tumor group									
	Benign tumor (n = 215)				Malignant tumor (n = 88)				All tumors (N = 303)	
	Females (n = 138)		Males (n = 77)		Females (n = 53)		Males (n = 35)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Major salivary gland										
Parotid	112	81.1	59	76.6	26	49.0	23	65.7	220	72.6
Submandibular	20	14.5	13	16.9	7	13.3	6	17.1	46	15.2
Total	132	95.6	72	93.5	33	62.3	29	82.8	266	87.8
Minor salivary gland	6	4.4	5	6.5	20	37.7	6	17.2	37	12.2

morphic adenoma and fixed attachment in mucoepidermoid carcinoma.

Average tumor size and duration were compared between benign and malignant tumors. The p-value for tumor size was 0.013. Average size of benign and malignant tumors was 3.11 and 3.79cm, respectively. Average duration for benign and malignant groups was 2.81 and 1.80 years, respectively, considering a p-value of 0.039.

The presence of regional metastasis was only observed in malignant major salivary gland tumors, while distant metastasis was recorded in just one malignant minor salivary gland tumor.

Discussion

The present study details the profile of individuals with minor and major epithelial salivary gland tumors in Natal. A total of 303 salivary gland tumors were evaluated and several of the epidemiological findings on salivary gland tumors observed are quite similar to those reported for other Brazilian states and worldwide: benign tumors were the most frequent ^{2,8,9}; they were more common

in females ^{2,10,11}, with the parotid gland most affected ^{2,8,10,12,13}; the most common histological variants were pleomorphic adenoma ^{2,9,12,14,15} and mucoepidermoid carcinoma ^{2,9}; malignant tumors affecting older individuals ^{2,10,16,17}.

Other relevant data were also found in the present research: in the several clinical variables examined, only consistency was statistically associated with histological diagnosis, when benign and malignant tumors are considered separately. If the tumors are considered jointly, ulceration and consistency also show an association. In this study, mucoepidermoid carcinoma presented as a hard mass with fixed attachment. We found no association in any other tumors, corroborating studies by Ansari ³. Benign tumors were found to be significantly smaller than malignant tumors and disease duration was significantly longer for benign tumors. Regional and distant metastasis are important clinical signs of malignancy ^{5,6}, but in our study, this was rarely observed.

Table 3

Frequency distribution of salivary gland tumors according to histopathological diagnosis.

	Parotid	Submandibular	Minor salivary gland	All (N = 303)	
	n	n	n	n	%
Benign tumors					
Histopathological diagnosis					
Pleomorphic adenoma	129	33	9	171	56.4
Basal cell adenoma	22	-	2	24	7.9
Warthin's tumor	16	-	-	16	5.3
Oncocytoma	3	-	-	3	1.0
Myoepithelioma	1	-	-	1	0.3
Malignant tumors					
Carcinoma ex pleomorphic adenoma	1	1	-	2	0.7
Mucoepidermoid carcinoma	21	4	17	42	13.9
Acinic cell carcinoma	9	-	-	9	3.0
Adenoid cystic carcinoma	7	6	3	16	5.3
Polymorphic adenocarcinoma	1	-	3	4	1.3
Cystadenocarcinoma	1	-	-	1	0.3
Epithelial myoepithelial carcinoma	4	-	-	4	1.3
Adenocarcinoma	5	2	3	10	3.3
Total	220	46	37	303	100.0

Table 4

Results of tests for association (p-value) between histopathological diagnosis and signs and symptoms in each tumor group (benign, malignant and all tumors).

Signs and symptoms	Benign	Malignant	All tumors
Pain	0.702	0.840	0.122
Ulceration	0.999	0.885	0.049
Growth	0.683	0.612	0.235
Consistency	0.202	0.015	< 0.001
Attachment	0.206	0.777	< 0.001

Note: the chi-square test (χ^2) was used.

Conclusions

The data presented here corroborate a number of previous studies and are therefore relevant to understanding the diverse characteristics exhibited by these tumors. Our clinical aspects and histological findings suggest possible associations. New studies are needed to help elucidate this matter.

Resumo

Neoplasias de glândulas salivares são notáveis pela sua diversidade histológica e vários estudos apontam para sua ocorrência variada na população. Aspectos clínicos foram histologicamente avaliadas para determinar sua possível associação e definir parâmetros para diferenciar tumores benignos e malignos. Os arquivos de casos diagnosticados como tumores epiteliais de glândulas salivares, entre 1989 e 2005 foram revistos. A maioria (71%) dos 303 tumores de glândula salivar estudados eram benignos e o adenoma pleomórfico foi o mais comum. As idades médias para pacientes com tumores benignos e malignos foi de 49,2 e 58,5 anos, respectivamente. Diferença estatisticamente significativa entre estes tumores foi observado para as seguintes variáveis: idade média, o tamanho do tumor e duração da doença. Uma correlação foi encontrada entre o diagnóstico histológico e consistência do tumor. Os dados aqui apresentados corroboram uma série de estudos anteriores e, portanto, são relevantes para entender as diversas características exibidas por estes tumores.

Neoplasias das Glândulas Salivares; Glândulas Salivares;

Contributors

M. L. S. A. Morais and A. L. L. Costa participated in the design, the project, analysis and interpretation of data, writing the article, a critical revision of intellectual content and final approval. P. R. Azevedo, C. H. Carvalho and L. Medeiros participated in the design, the project and data analysis and interpretation. T. Lajus participated in writing the article, a critical review of its intellectual content and final approval of the article.

References

1. Instituto Nacional de Câncer. Incidência de câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br/estimativa2010> (acessado em 11/Jan/2011).
2. Pires FR, Pringle GA, Almeida OP, Chen SY. Intra-oral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 546 cases. *Oral Oncol* 2007; 43:463-70.
3. Ansari MH. Salivary gland tumors in an Iranian population: a retrospective study of 130 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:2187-94.
4. Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol* 2008; 44:407-17.
5. Subhashraj K. Salivary gland tumors: a single institution experience in India. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46:635-8.
6. Licitra L, Grandi C, Prott FJ, Schornagel JH, Bruzzi P, Molinari R. Major and minor salivary glands tumours. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45:215-25.
7. Barnes L, Eveson JW, Reichart PA, Sidransky D, editors. *Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press; 2005.
8. Buchner A, Merrel PW, Carpenter WM. Relative frequency of intra-oral minor salivary gland tumors: a study of 380 cases from northern California and comparison to reports from other parts of the world. *J Oral Pathol Med* 2007; 36:207-14.
9. Yib WY, Kratochvil FJ, Stewart JC. Intraoral minor salivary gland neoplasms: review of 213 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:805-10.
10. Wang D, Li Y, He H, Liu L, Wu L, He Z. Intraoral minor salivary gland tumors in a Chinese population: a retrospective study on 737 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104:94-100.
11. Ito FA, Ito K, Vargas PA, Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34:533-6.

12. Jaber MA. Intraoral minor salivary gland tumors: a review of 75 cases in a Libyan population. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35:150-4.
13. Lopes MA, Kowalski LP, Santos GC, Almeida OP. A clinicopathologic study of 196 intraoral minor salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med* 1999; 28:264-6.
14. Copelli C, Bianchi B, Ferrari S, Ferri A, Sesenna E. Malignant tumors of intraoral minor salivary glands. *Oral Oncol* 2008; 44:658-66.
15. Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39:235-42.
16. Dhanuthai K, Boonadulyarat M, Jaengjongdee T, Jiruedee K. A clinico-pathologic study of 311 intraoral salivary gland tumors in Thais. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:495-500.
17. Tilakaratne WM, Jayasooriya PR, Tennakoon TMPB, Saku T. Epithelial salivary tumors in Sri Lanka: a retrospective study of 713 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108:90-8.

Recebido em 31/Jul/2010

Versão final reapresentada em 19/Fev/2011

Aprovado em 24/Fev/2011

4 - COMENTÁRIOS, CRÍTICAS E SUGESTÕES

A análise apresentada nesta pesquisa foi uma abordagem retrospectiva, que teve como fonte de dados os prontuários dos pacientes atendidos no hospital Dr. Luiz Antônio – Natal/RN, no período de 1989 a 2005 e investigou a prevalência dos casos de tumores benignos e malignos de glândulas salivares maiores e menores que ocorreram nessa população, como também investigou as possíveis associações existentes entre os achados clínicos e patológicos exibidos por estes, visando à obtenção de parâmetros indicadores de prognóstico.

Nas áreas de Saúde e Educação os estudos de prevalência revelam um quadro instantâneo da situação vivida e compartilhada com os atores sociais, ou seja, este tipo de estudo encarrega-se de estimar a frequência de casos existentes de uma determinada doença, em uma determinada população e em um dado momento. Tais pesquisas, não costumam animar a comunidade científica com relação ao interesse suscitado pelas mesmas; e quase sempre são preteridas às pesquisas de coorte e de caso-controle. Constatou-se tal fato quando percebeu-se a ocorrência de uma sequência de "recusas" ao presente trabalho, nas diferentes revistas, durante todo o período de envio para publicação. No entanto, sabe-se que essas pesquisas são de fundamental importância, pois são nelas que se baseiam o diagnóstico pleno e concreto da situação. Entende-se que a publicação de estudos de corte transversal e de experiências de determinados serviços serão sempre importantes para o leitor e para a literatura, pelo fato de este tipo de estudo mostrar o perfil de uma determinada população acometida.

Considera-se importantes os resultados obtidos neste trabalho uma vez que corroboram com a literatura e fornecem informações clínicas significativas sobre os tumores de glândulas salivares maiores e menores. No entanto, não se pode deixar de registrar as inúmeras dificuldades pelas quais se passou na obtenção completa e correta destes dados tais como: sistema de coleta de dados antigos, pois nem toda a informação clínica relacionada com o tumor estava disponível, os prontuários preenchidos por diferentes profissionais durante o período de estudo, eram muitas vezes incompletos e/ou com caligrafia ilegível. Muitas vezes os prontuários foram reavaliados na busca de dados mais completos, quase sempre sem grande êxito. Levando-se em conta a relevância deste tipo de estudo, torna-se importante ressaltar a necessidade de realização de trabalhos futuros que viabilizem e estimulem a utilização de nomenclaturas padronizadas para preenchimento de prontuários clínicos de pacientes, bem como a utilização de formulários eletrônicos nesses centros de referência para tratamento de câncer.

No projeto inicial a intenção era de correlacionar os dados clínicos e patológicos das neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares menores e maiores, após revisão histológica de todos os casos selecionados para o estudo, visando à obtenção de parâmetros que diferenciassem as referidas neoplasias. Infelizmente, não foi possível aprofundar a contento esta vertente da pesquisa uma vez que houve dificuldade na coleta de dados clínicos dos prontuários, bem como, na reclassificação histológica de todos os tumores já que não foi possível a localização dos respectivos blocos de parafina.

Após a conclusão da coleta dos dados, iniciou-se sua avaliação através da análise estatística seguindo-se o planejamento inicial. A princípio foi realizada a análise de agrupamento e tendência de incidência das neoplasias malignas, sobre a qual escreveu-se o artigo “Distribuição espacial e tendências das neoplasias malignas de glândulas salivares em uma população do Brasil” o qual encontra-se sob avaliação da Revista Panamericana de Salud Pública. As demais análises realizadas possibilitaram escrever um segundo artigo intitulado “Clinicopathological study of salivary gland tumors: an assessment of 303 patients”. No decorrer dos anos o mesmo foi enviado para várias revistas, sendo aceito, recentemente, pelo Caderno de Saúde Pública.

É importante ressaltar que nem todos os achados encontrados na referida análise podem ser divulgados nos artigos devido às limitações impostas pelas revistas. Um achado obtido considerado significativo e bastante questionado pelas revistas foi que o carcinoma mucoepidermoide exibiu na amostra analisada, tamanho 1,74 vezes menor que os demais tumores malignos. No entanto, não foram encontrados dados na literatura com os quais se pudesse discutir tais achados. Todos os trabalhos consultados, quando se referiam ao assunto, relatavam o tamanho aproximado de cada tumor, não havendo, portanto, comparação entre os mesmos.

Após longo tempo, de esforço e procura dos blocos de parafina das lesões selecionadas para o estudo, foram localizados os 37 casos de glândulas salivares menores, com os quais foi feita a reclassificação histológica (por dois patologista) e análise dos resultados obtidos para melhor contemplar os objetivos iniciais do trabalho. Com esses dados, está sendo confeccionado um novo artigo para publicação. Vale a pena destacar que a revisão histológica

desses 37 casos não mostrou grandes diferenças do diagnóstico histopatológico inicial com o qual se trabalhou para elaboração do trabalho de tese e que esforços futuros serão feitos no intuito de aprofundar e aprimorar tais conhecimentos.

Um dos principais méritos gerados por esta pesquisa é o de apresentar uma ideia da distribuição dos tumores de glândulas salivares no Rio Grande do Norte, o que contribui com a construção do perfil de ocorrência da mesma no âmbito local, nacional e mundial, fato que pode favorecer e melhor embasar políticas públicas de prevenção e combate a esse tipo de câncer.

Importante ressaltar o enriquecimento intelectual e científico no decorrer deste período, bem como a participação em dois grupos de pesquisa. O primeiro vinculado à Universidade Estadual do Rio Grande do Norte e o segundo à Liga Norte-Rio-Grandense Contra o Câncer. Durante o período de Pós-Graduação, buscou-se sempre que possível, estabelecer um elo entre a Pós-Graduação e as atividades externas (ensino/pesquisa/extensão). Sendo assim, na graduação está sendo realizada orientação a alunos de iniciação científica, realização de pesquisas institucionais e participação em ações extencionistas, em parceria com o orientador do doutorado e também por iniciativa própria (ver currículo lates).

Portanto uma das metas dos autores, devido à vivência na docência, pesquisa e extensão é o prosseguimento desta pesquisa associando-a a novas metodologias de ensino, pesquisa, e extensão, em particular àquelas que buscam modos alternativos no processo de construção do conhecimento e aprendizagem, e desta forma abolir os possíveis mitos sobre o assunto.

4.1 PRODUTOS GERADOS PELA TESE

- Trabalhos apresentados em eventos científicos com publicação em anais (resumo):

Carvalho CHP, Oliveira CG, Morais MLSA, Costa ALL. Estudo de prevalência de neoplasias benignas e malignas das glândulas salivares maiores e menores. In: 22a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica; 2005; Águas de Lindóia / SP: Proceeding Roceeding of the 22nd Annual Sbpqo Meeting; 2005. v. 19. p. 65.

Carvalho CHP, Oliveira CG, Mota E, Morais MLSA, Costa ALL. Estudo de prevalência dos tumores benignos e malignos das glândulas salivares maiores e menores. In: XIV Congresso Brasileiro de Estomatologia - XXXII Jornada Brasileira; 2006; Natal. Natal/RN: Sociedade Brasileira de Estomatologia; 2006. v. 2. p. 03-330.

Dias KC, Fernandes AG, Morais MLSA, Costa ALL. Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau de malignidade - relato de caso clínico. In: XIV Congresso Brasileiro de Estomatologia - XXXII Jornada Brasileira; 2006; Natal. Natal/RN. Sociedade Brasileira de Estomatologia; 2006. v. 2. p. 03-330.

- Artigo Aceito para publicação

Morais MLSA, Sarmiento D J S, Silveira ÉJD, Oliveira ICP, [Costa ALL](#)..
Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau: Relato de um caso adicional e uma
atualização aos principais aspectos sobre seu diagnóstico (UNESP).

Morais MLSA, Azevedo PRM, Carvalho CHP, Leite FS, Medeiros LP, Lajus
TBP, Costa ALL. Clinicopathological study of salivary gland tumors: an
assessment of 303 patients. (Caderno de Saúde Pública).

- Artigos enviados:

Morais MLSA, Azevedo PRM, Carvalho CHP, Silva RJC, Ferreira MAF, Silveira
EJD, Costa ALL. Distribuição espacial e tendências das neoplasias malignas de
glândulas salivares em uma população do Brasil (sob avaliação da Revista
Panamericana de Salud Pública / Pan American Journal of Public Health).

- Artigos publicados:

Silveira ÉJD, [Oliveira MC](#), Morais MLSA, Queiroz LMG, Costa ALL. Expressão da proteína nm23 em carcinoma de células escamosas de língua metastático e não -metastático. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia (Online)^{JCR}; 2008. v. 74, p. 356-359.

Veras Filho R O ; PINHEIRO, S. S. ; ALMEIDA, I. C. P. ; MORAIS, M. L. S. A. ; [COSTA, A. L. L.](#) .Mixoma odontogênico em maxila com invasão do seio maxilar. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia (Online)^{JCR} , 2008. v. 74, p. 945-945.

5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. 9.ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
2. Everson JW, Cawson RA. Salivary gland tumors: A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol* 1985; 146:51-58.
3. Vaughan ED. Management of malignant salivary gland tumours. *Hosp Med* 2001; 62 (7):400 - 05.
4. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC; 2002. v. 8. p.270-277. (IARC Scientific Publications No.155).
5. Guzzo M, Locati L D, Prott F J, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 May; 74(2):134-48.
6. Barnes L, Everson JW, Reichart PA, Sidransky D, edited. Pathology and genetics of Head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005. (World Health organization classification of tumours).
7. Satko I, Stanko P, Longauerová I. Salivary gland tumours treated in the stomatologico clinics in Bratislava. *J Craniomaxillofac Surg* 2000;28:56 - 61.
8. Vargas P A, Gerhard R, Araújo Filho V J F, Castro F V. Salivary glands tumours in a Brazilian population: a retrospective study of 124 cases. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2002; 57(6):271 - 76.
9. Pires FR, Pringle GA, Almeida OP, Chen SY. Intra-oral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 546 cases. *Oral Oncol* 2007; 43:463-470.

10. Subhashraj K. Salivary gland tumors: a single institution experience in India. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46:635-638.
11. Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol* 2008; 44:407-417.
12. Loyola AM, Araújo VC, Sousa SOM, Araújo NS. Minor salivary gland tumours. A retrospective study of 164 cases in a Brazilian population. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1995; 31B(3):197-201.
13. Oliveira FA, Duarte ECB, Taveira CT, Máximo AA, Aquino EC, Alencar R et al.. Salivary Gland Tumor: A Review of 599 Cases in a Brazilian Population. *Head and Neck Pathol* 2009; 3:271–275.
14. Ellies M, Schaffranietz F, Arglebe C, Laskawi R. Tumors of the Salivary Glands in Childhood and Adolescence. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:1049-1058.
15. Laikui L, Hongwei L, Hongbing J, Zhixiu H. Epithelial salivary gland tumors of children and adolescents in west China population: a clinicopathologic study of 79 cases. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 201–205.
16. Lin CC, Tsai M-H, Huang CC, Hua CH, Tseng HC, Huang ST. Parotid tumors: a 10-year experience. *Am J Otolaryngol* Mar./Apr 2008; 29(2): 94–100.
17. Tian Z. , Li L., Wang L , Hu Y, Li J.. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010 Mar; 39(3):235-42. 2010, 39: 235-242.

18. Spiro RH. Salivary neoplasia: overview of a 35 – year experience with 2807. *Head Neck Surg* 1986; 8:177-84.
19. Lopes MA, Kowalski LP, Santos GC, Almeida OP. A Clinicopathologic study of 196 intraoral minor salivary glands tumours. *J Oral Pathol Med* 1999; 28:264-7.
20. Dhanuthai k, Boonadulyarat M, Jaengjongdee T, Jiruedee k. A clinicopathologic study of 311 intra-oral salivary gland tumors in Thais. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:495-500.
21. Chidzonga MM, Lopez Perez VM, Portilla Alvarez AL. Salivary gland tumours in Zimbabwe: report of 282 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995;24:293-7.
22. Speight P M, Barrett AW. Prognostic factors in malignant tumours of the salivary glands. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 2009; 47 : 587–593.
23. Mariano FV, Silva SD, Chulan TC, Almeida OP, Kowalski LP. Clinicopathological factors are predictors of distant metastasis from major salivary gland carcinomas. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jan 18. [Epub ahead of print]
24. Jones AS, Beasley NJ, Houghton DJ, Helliwell TR, Husband DJ. Tumor of the minor salivary glands. *Clinical Otolaryngology* 1998; 23:27-33.
25. Loh KS, Barker E, Bruch G, O’Sullivan B, Brown DH, Goldstein DP et al. Prognostic factors in malignancy of the minor salivary glands. *Head Neck* 2009; 31: 58–63.

6. ABSTRACT

Salivary gland neoplasms are remarkable for their histological diversity. Moreover, several studies point for population incidence heterogeneity. There is a lack of epidemiologic studies on salivary gland tumors in Brazilian population. Herein, we performed an analysis of the distribution of salivary gland tumors in the Hospital Dr. Luiz Antônio, a cancer center in Natal/RN, Northeast Brazil. The clinical aspects were assessed with the histological diagnosis in order to verify possible relations, and define parameters to differentiate between benign and malignant neoplasms. Case files of patients diagnosed with salivary gland tumors between 1989 and 2005 were reviewed. Of 303 salivary gland tumors studied, the majority (71%) of these tumours was benign, and the most common benign tumour was pleomorphic adenoma. Mean ages for the benign and malignant tumors were 49.2 and 58.5 years, respectively. A statistically significant difference between these tumors was observed for the following variables: mean age, size of tumor and duration of disease. Considering the size of the tumor, mucoepidermoid carcinoma was found to be 1.74 times smaller than other malignant tumors. A correlation between histological diagnosis and the consistency of the tumor was observed. The data presented in this study is relevant to understand the ethnicity diversity of these tumors, once it corroborates with many other previous studies.

Descriptors: Salivary gland neoplasm, epidemiology, neoplasms, salivary glands.

7. ANEXOS

ANEXO 1

Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau: relato de um caso adicional e uma atualização dos principais aspectos sobre seu diagnóstico

Maria de Lourdes Silva de Arruda MORAIS^a, Dmitry José de Santana SARMENTO^b,
Éricka Janine Dantas da SILVEIRA^b, Isabel Cristina Pinheiro de OLIVEIRA^c,
Antônio de Lisboa Lopes COSTA^a

^aPrograma de Pós-graduação em Ciências da Saúde, UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte,
59072-970, Natal - RN, Brasil

^bPrograma de Pós-graduação em Patologia Oral, UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte,
59072-970, Natal - RN, Brasil

^cLiga Norte-riograndense contra o Câncer, 59075-740, Natal - RN, Brasil

Morais MLSA, Sarmiento DJS, Silveira EJD, Oliveira ICP, Costa ALL. Polymorphous low-grade adenocarcinoma: case report and an update about the main aspects of its diagnosis. Rev Odontol UNESP. 2010; 39(5): 311-315.

Resumo

O adenocarcinoma polimorfo de baixo grau (APBG) é uma neoplasia maligna de baixo nível de agressividade, que ocorre quase exclusivamente em glândulas salivares menores. Na cavidade oral, o palato é a localização mais comum para o APBG e sua apresentação típica é de crescimento indolente, ocasionalmente doloroso ou ulcerado. Este manuscrito objetivou relatar um caso adicional de APBG, que apresentou características clínicas e histológicas semelhantes àquelas do adenoma pleomórfico na biópsia incisional, bem como discutir os aspectos principais para o seu correto diagnóstico.

Palavras-chave: Neoplasia maligna; glândula salivar; palato.

Abstract

Low-grade polymorphous adenocarcinoma (PLGA) is a malignant neoplasm featuring low aggressiveness and almost exclusively originated from minor salivary glands. In the oral cavity, the palate is the most common site for PLGA development and its typical presentation is that of an indolent growth that may be painful or even ulcerated. In this manuscript we report an additional case of PLGA that shared clinical and histological features with the pleomorphic adenoma, and discuss the main aspects for its correct diagnosis.

Keywords: Malignant neoplasm; salivary gland; palate.

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma polimorfo de baixo grau (APBG) é um tipo de tumor maligno, quase exclusivo das glândulas salivares menores, que foi descrito pela primeira vez em 1983. Antes de sua identificação como uma identidade distinta, esse tumor era categorizado como adenoma pleomórfico, uma forma inespecífica de adenocarcinoma, ou algumas vezes diagnosticado como um carcinoma adenoide cístico¹. Dos tumores de glândulas salivares, 10 a 15% são de glândulas salivares menores, sendo que o APBG representa aproximadamente 9% de todas as neoplasias de glândulas salivares menores^{2,3}.

O APBG acomete principalmente o palato, em pacientes do gênero feminino, com pico de incidência entre a quinta e a oitava década de vida. Clinicamente, geralmente é assintomático, de aspecto nodular, por vezes ulcerado, de crescimento lento, e o exame radiográfico pode mostrar o osso subjacente com aspecto de “roído de traça”^{1,4}.

Em análise microscópica, o APBG exibe uma “pseudouniformidade” citológica, com uma diversidade de padrões histológicos. As células podem ser esféricas e/ou poligonais, com núcleos esféricos, fusiformes ou ovoides, e

citoplasma com coloração variada. Estas células podem proliferar em padrão sólido, cribiforme, tubular, trabecular, fascicular e papilar; observe-se que, em um mesmo tumor, podem ser observados mais de um desses padrões. Figuras mitóticas são incomuns. A população periférica de células geralmente é infiltrativa, disseminando-se principalmente para o tecido muscular esquelético subjacente. A invasão perineural também pode ser observada, fator que dificulta o diagnóstico diferencial com o carcinoma adenoide cístico^{1,4}. O APBG possui, como principais diagnósticos histológicos diferenciais, o carcinoma adenoide cístico e o adenoma pleomórfico⁵⁻⁸.

O tratamento do APBG consiste em excisão cirúrgica e, em casos mais graves, pode ser realizada ressecção do osso subjacente, com possibilidade de associação com radioterapia. Casos de recorrência e metástase são considerados raros na literatura^{9,10}.

Uma vez que o APBG foi descrito recentemente e, em virtude da dificuldade de diagnóstico principalmente em biópsias incisionais, este manuscrito tem por objetivo descrever um caso clínico adicional de APBG com acompanhamento clínico de cinco anos e diagnosticado inicialmente como um adenoma pleomórfico; objetiva-se também ressaltar suas características clínicas e histopatológicas, e seu diagnóstico com base em aspectos relatados na literatura atual.

RELATO DE CASO

Paciente do gênero feminino, feoderma, 52 anos, compareceu, em julho de 2005, ao setor de Odontologia do Hospital Dr. Luiz Antônio, Natal - RN, queixando-se de um “pequeno caroço no céu da boca”. Na anamnese, a paciente não soube precisar o tempo de evolução da lesão. A história médica não evidenciou dados contributórios e o exame físico locorregional encontrava-se dentro dos padrões de normalidade, não sendo detectados linfonodos palpáveis. À inspeção intraoral, constatou-se que a paciente era edêntula total superior e que possuía um pequeno aumento de volume, localizado na região de transição entre palato duro e mole, à esquerda da linha média. A lesão era revestida por mucosa íntegra, exibia aspecto nodular, superficialmente lisa, consistência fibrosa, inserção sésseil, contornos regulares e tamanho aproximado de 1,3 cm de diâmetro (Figura 1). O padrão de crescimento era progressivo e a lesão era assintomática. As radiografias oclusal e panorâmica não revelaram sinais de reabsorção óssea. Diante desses achados, foi emitido diagnóstico clínico de adenoma pleomórfico e neoplasia benigna de origem a esclarecer. Foi realizada a biópsia incisional em ambulatório, sob anestesia local. A peça foi encaminhada para avaliação histopatológica, sendo emitido diagnóstico de adenoma pleomórfico a ser confirmado após biópsia excisional. A paciente foi encaminhada para o setor de cirurgia de cabeça e pescoço do referido serviço, onde foi realizada a remoção total da lesão com margem de segurança, não sendo observada necessidade de ressecção do osso subjacente. A peça removida media 1,5 × 1,3 × 0,6 cm, apresentava consistência firme, coloração esbranquiçada e bordas regulares. A mesma foi encaminhada para avaliação histopatológica e os cortes histológicos corados por Hematoxilina-Eosina revelaram fragmentos de neoplasia maligna compostos por proliferação

de células epiteliais ora esféricas ora poligonais, com citoplasma escasso variando de pálido ao eosinófilo (Figura 2), os núcleos variavam entre esféricos, ovóides e fusiformes, muitos deles hiper cromáticos, em padrões de crescimento celular variado, sendo a maioria em cordões (Figura 3) e sólido (Figura 4), em permeio a um estroma mucoide, com áreas de hialinização (Figura 3). Diante destes achados, foi emitido diagnóstico de adenocarcinoma polimorfo de baixo grau. Após cinco anos do tratamento cirúrgico, a paciente continuou em acompanhamento ambulatorial, sem evidência de recidiva. Para reabilitação, foi indicada confecção de prótese total superior.

DISCUSSÃO

É relatado na literatura que os tumores de glândulas salivares menores constituem neoplasias raras, com o APBG representando uma pequena percentagem destas^{2,3,11}. Tal neoplasia ocorre quase exclusivamente nestes tipos de glândulas, sendo por isso de suma importância o relato de novos casos que compartilhem aspectos de diagnóstico e conduta clínica destes tumores, já que

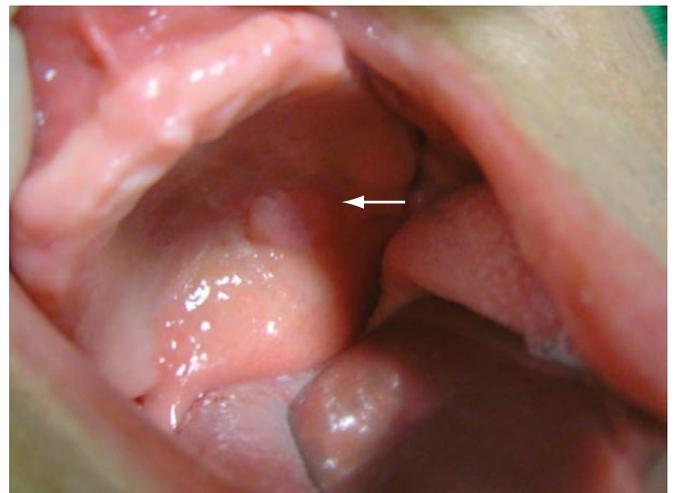


Figura 1. Aspecto clínico intraoral da lesão (seta).

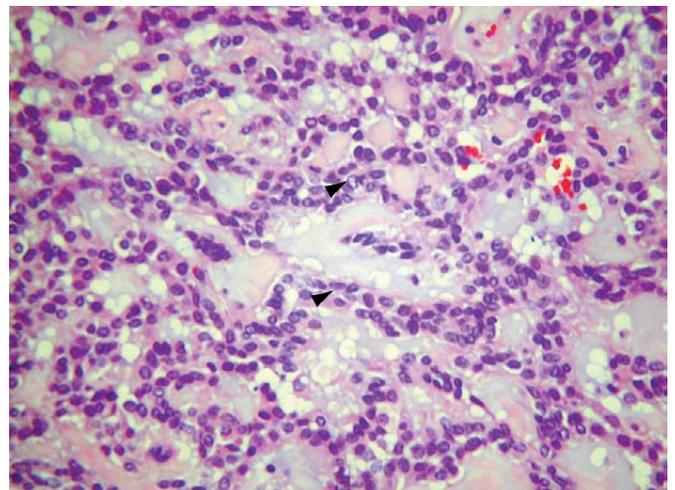


Figura 2. Fotomicrografia evidenciando o padrão das células neoplásicas com núcleo ora esféricas ora poligonais, com citoplasma escasso (seta) (H/E, 400×).

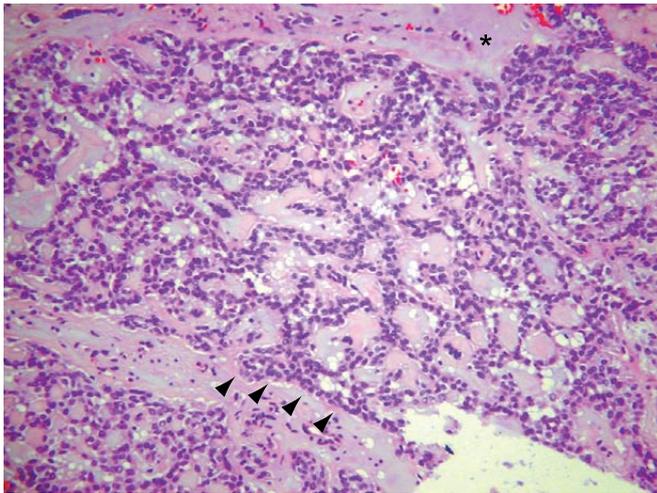


Figura 3. Padrão de crescimento neoplásico em cordões anastomosados (cabeça de seta), em permeio ao estroma com áreas de hialinização (asterisco) (H/E, 200×).

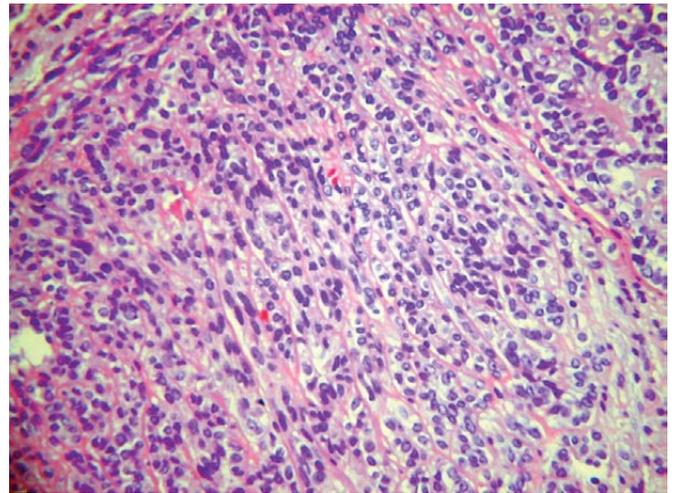


Figura 4. Detalhe de área de proliferação das células neoplásicas em um padrão sólido (H/E, 200×).

equivocos de diagnóstico em biópsias pequenas são comuns. Desta forma, relata-se neste trabalho um novo caso desta rara neoplasia maligna de glândula salivar menor, em paciente do gênero feminino, e discutem-se os principais aspectos atuais para seu correto diagnóstico e conduta clínica.

Os estudos de Ferrazzo et al.¹² (2007) relataram que o palato é o principal sítio da neoplasia abordada, concordando com o relato descrito, notando-se ainda que publicações em períodos distintos mantiveram o padrão do local mais acometido pela lesão. Gupta et al.¹³ relataram um caso desta neoplasia em base de língua; porém, de acordo com Hunter et al.⁹, apesar de esta neoplasia ser quase exclusiva de glândulas salivares menores, a mesma pode surgir também em pulmões, glândula parótida, glândula submandibular e maxila.

Asioli et al.⁵ (2005) e Beltran et al.⁶ (2006) afirmaram que o gênero feminino tem sido apontado, como o gênero de maior incidência dessa afecção, corroborando com o caso ora descrito. Porém, Penner et al.¹⁴ (2002) relataram em sua pesquisa que o APBG exibe distribuição igualitária entre os gêneros. Na pesquisa de Vasconcellos et al.¹⁵ (2006), foi relatado que a idade média de seu acometimento é de 50 anos, estando a paciente deste estudo dentro desta faixa, já que a mesma tinha 52 anos à época do diagnóstico.

Em uma revisão dos estudos atuais sobre o APBG, Ferrazzo et al.⁸ (2009), Hunter et al.⁹ (2008) e Kammerer et al.¹⁰ (2009) relataram que clinicamente esta neoplasia pode exibir-se como uma lesão nodular com bordas regulares e o paciente não costuma relatar dor, como observado no presente caso, fato esse que conduz ao diagnóstico clínico inicial de neoplasia benigna.

De acordo com Ferrazzo et al.⁸ (2009), o APBG exibe características histopatológicas semelhantes às do carcinoma adenoide cístico (CAC) e do adenoma pleomórfico (AP), o que pode dificultar seu diagnóstico. Tem sido relatado que o APBG pode ser ocasionalmente confundido com AP ou CAC; entretanto, o AP pode ser diferenciado do APBG devido à sua baixa capacidade de infiltração, e o CAC exibe frequentemente padrão

cribiforme, tubular e/ou sólido, e suas células geralmente têm formato cúbico, citoplasma escasso e núcleo hiper cromático^{4,6}.

Segundo Curran et al.¹⁶ (2006), o diagnóstico de neoplasias de glândulas salivares depende da presença de características morfológicas distintas. Este diagnóstico pode se tornar um desafio quando suas características morfológicas não são suficientes para boa análise, principalmente em biópsias pequenas. No caso ora relatado, na biópsia incisiva, o tumor foi inicialmente diagnosticado como AP, até porque não havia como ser avaliada a capacidade infiltrativa; o diagnóstico de APBG foi confirmado apenas com a biópsia excisional. Em relato semelhante ao deste trabalho, o caso discutido por Kämmerer et al.¹⁰ (2009) também foi inicialmente diagnosticado como AP. Adicionalmente, os autores relataram que o APBG geralmente exibe uma mistura de padrões histológicos, como papilar, tubular, em cordões e pseudocístico. No caso ora descrito, foram encontrados os padrões de crescimento em cordões e sólido.

Em decorrência da dificuldade de diagnóstico, em algumas situações, estudos imuno-histoquímicos têm sido publicados a fim de fornecer ferramentas adicionais de auxílio no diagnóstico. Dentre estes, cita-se o estudo de Epivatianos et al.⁷ (2007), que relataram que o c-kit e SMA (smooth muscle actin) são marcadores de diferenciação, estatisticamente significativos, entre o carcinoma adenoide cístico (CAC) e o APBG, uma vez que a imunorreatividade do c-kit mostrou ser diferente em todos os casos positivos de CAC e APBG (mais de 50% e inferior a 50% das células tumorais, respectivamente). Observou-se ainda que toda lesão de CAC reage positivamente ao SMA, diferentemente do APBG, em que apenas 25% apresentam reação positiva.

O adenocarcinoma polimorfo tende a ser um tumor de baixo grau de malignidade, o que leva a um prognóstico favorável; porém, podem ser observadas recidivas em até dez anos após o tratamento, com características semelhantes do tumor original. Salienta-se que, na literatura ora revisada, não há registro de que algum paciente tenha ido a óbito em decorrência de um APBG recidivante; porém, estudos são necessários para melhor

esclarecimento do comportamento biológico dessa neoplasia¹⁵. Confirmando estes achados, Castle et al.¹⁷ (1999) relataram em seu estudo de 164 casos de APBG que a recorrência local ocorreu em 10,3% dos pacientes, sendo que apenas um paciente apresentou metástase pulmonar e nenhum paciente foi a óbito decorrente da doença.

A excisão cirúrgica da lesão é relatada por diversos autores – entre eles Beltran et al.⁶ (2006) e Pogodzinski et al.⁴ (2006) – como a principal forma de tratamento do APBG, não diferindo do escolhido para este caso. Lagunas et al.¹⁸ relataram em casos mais graves a necessidade de radioterapia em associação ao tratamento cirúrgico, opção desconsiderada para o presente relato. Perez-Ordóñez et al.¹⁹ (1998) publicaram um caso em que o APBG era recidivante e apresentava linfonodos metastáticos.

CONCLUSÃO

O APBG é uma neoplasia quase exclusiva de glândulas salivares menores, mais prevalente em mulheres entre a quinta e a oitava década de vida, na região de palato. Esta neoplasia possui características histológicas variáveis, o que pode dificultar seu diagnóstico, principalmente em biópsias incisionais pequenas. No presente caso, o diagnóstico morfológico inicial foi de adenoma pleomórfico, com a confirmação da neoplasia maligna apenas na biópsia excisional. É muito importante nestes casos o estabelecimento do correto diagnóstico na biópsia excisional, haja vista o APBG, o AP e o CAC exibirem comportamentos clínicos diferentes.

REFERÊNCIAS

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. Patologia oral e maxilofacial. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
2. Costa CMMS, Bonilha FJC, Bagnato NJ, Pimentel PAG. Caso clínico de adenocarcinoma de células acinares em região de parótida. Rev Bras Patol Oral. 2005; 4(1): 32-7.
3. Toida M, Shimokawa K, Makita H, Kato K, Kobayashi A, Kusunoki Y, et al. Intraoral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 82 cases. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005; 34: 528-32.
4. Pogodzinski MS, Sabri AN, Lewis JE, Olsen KD. Retrospective study and review of polymorphous low-grade adenocarcinoma. Laryngoscope. 2006; 116: 2145-9.
5. Asioli S, Marucci G, Ficarra G, Stephens M, Foschini MP, Ellis IO, et al. Polymorphous adenocarcinoma of the breast: report of three cases. Virchows Arch. 2006; 448(1): 29-34.
6. Beltran D, Faquin WC, Gallagher G, August M. Selective immunohistochemical comparison of polymorphous low-grade adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma. J Oral Maxillofac Surg. 2006; 64: 415-23.
7. Epivatianos A, Pouloupoulos A, Dimitrakopoulos I, Andreadis D, Nomikos A, Vlahou S, et al. Application of α -smooth muscle actin and c-kit in the differential diagnosis of adenoid cystic carcinoma from polymorphous low-grade adenocarcinoma. Oral Oncol. 2007; 43: 67-76.
8. Ferrazzo KL, Martins-Neto M, dos Santos E, dos Santos Pinto D, de Sousa SO. Differential expression of galectin-3, β -catenin, and cyclin D1 in adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma of salivary glands. J Oral Pathol Med. 2009; 38: 701-7.
9. Hunter JB, Smith RV, Brandwein-Gensler M. Low-grade papillary adenocarcinoma of the palate: the significance of distinguishing it from polymorphous low-grade adenocarcinoma. Head and Neck Pathol. 2008; 2: 316-23.
10. Kämmerer PW, Kreft A, Toyoshima T, Al-Nawas B, Klein MO. Misleading initial histological diagnosis of a polymorphous low-grade adenocarcinoma in situ ex pleomorphic adenoma—a case report. Oral Maxillofac Surg. 2009; 13: 99-103.
11. Yih WY, Kratochvil FJ, Stewart JC. Intraoral minor salivary gland neoplasms: review of 213 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2005; 63: 805-10.
12. Ferrazzo KL, Alves SM Jr, Santos E, Martins MT, de Sousa SM. Galectin-3 immunoprofile in adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma of salivary glands. Oral Oncol. 2007; 43: 580-5.
13. Gupta R, Gupta K, Gupta R. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the tongue: a case report. J Med Case Reports. 2009; 3: 9313.
14. Penner CR, Folpe AL, Budnick SD. C-kit expression distinguishes salivary gland adenoid cystic carcinoma from polymorphous low-grade adenocarcinoma. Mod Pathol. 2002; 15: 687-91.
15. Vasconcellos LMR, Silveira VAS, Rosa LEB, Cavalcante ASR, Carvalho YR. Immunohistochemistry as a fundamental tool for the differential diagnosis of polymorphous low-grade adenocarcinoma. Quintessence Int. 2006; 37: 565-73.
16. Curran AE, Allen CM, Beck FM, Damm DD, Murrah VA. Distinctive pattern of glial fibrillary acidic protein immunoreactivity useful in distinguishing fragmented pleomorphic adenoma, canalicular adenoma and polymorphous low grade adenocarcinoma of minor salivary glands. Head and Neck Pathol. 2007; 1(1): 27-32.
17. Castle JT, Thompson LDR, Frommelt RA, Wenig BM, Kessler HP. Polymorphous low-grade adenocarcinoma. A clinicopathologic study of 164 cases. Cancer. 1999; 86: 207-19.
18. Lagunas JG, Caparrós CA, Escofet GV, Redecilla PH, Martín GR. Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado de fosa nasal. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005; 10: 367-70.
19. Perez-Ordóñez B, Linkov I, Huvos AG. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of minor salivary glands: a study of 17 cases with emphasis on cell differentiation. Histopathology. 1998; 32: 521-9.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Éricka Janine Dantas da Silveira
Programa de Pós-graduação em Patologia Oral, UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte,
59072-970, Natal - RN, Brasil
e-mail: ericka_janine@yahoo.com.br

Recebido: 22/06/2010

Aceito: 27/09/2010

ANEXO 2

Distribuição espacial e tendências das neoplasias malignas de glândulas salivares

Maria de Lourdes Silva de Arruda Morais¹, Paulo Roberto Medeiros de Azevedo¹,
Cynthia Helena Pereira de Carvalho², Ricardo José Curioso da Silva³, Maria Angela
Fernandes Ferreira⁴, Antonio de Lisboa Lopes Costa^{4*}

¹ Doutorando do Programa de Pós – Graduação do Centro de Ciências da Saúde, Natal,
RN. Brasil;

² Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia oral da Universidade Federal
do Rio Grande do Norte, Natal, RN. Brasil;

³ Médico do Hospital Dr. Luiz Antônio, Liga Norte Riograndense Contra o Câncer,
Natal, RN, Brasil;

⁴ Professora do Departamento de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do
Norte, Natal, RN. Brasil;

* Autor de correspondência: Tel.: +55-84-32154138 ; fax: +55-84- 32154101

Email: antoniodelisboa@uol.com.br

Endereço: Departamento de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do
Norte, Av. Senador Salgado Filho, 1787, Lagoa Nova, Natal, RN. Brasil;

Resumo:

Introdução: As neoplasias malignas de glândulas salivares são pouco frequentes.

Objetivos: Agrupar, através de análise de agrupamentos, os municípios do Rio Grande do Norte (Brasil), segundo as incidências de casos de neoplasias malignas de glândula salivar, registrados entre 1992 e 2005, no hospital de referência, e analisar as tendências das incidências dos grupos de municípios obtidos. **Tipo de estudo:** Coorte retrospectivo.

Métodos: Os dados foram extraídos dos prontuários dos pacientes atendidos no hospital referido acima. Para os agrupamentos dos municípios foram usados os métodos hierárquicos aglomerativos de ligação simples, média e completa e o método não hierárquico das K-médias. Na análise de tendência foi utilizado o modelo de regressão linear simples. **Resultados:** Foram formados quatro grupos de municípios.

Destes, as incidências dos grupos 1, 2, e 4 foram as mais elevadas e a série correspondente as incidências do grupo 2 foi classificada como crescente. **Conclusões:**

De acordo com os resultados obtidos, recomenda-se que sejam feitas avaliações mais detalhadas dos casos de neoplasia maligna de glândula salivar originários de municípios que fazem parte dos grupos 1, 2 e 4, especialmente do grupo 4, por ter a maior incidência, e do grupo 2, por ter uma tendência crescente.

Palavras-chave: Glândulas salivares, Neoplasias por localização, Estudos de Coortes

Introdução

As glândulas salivares são glândulas exócrinas classificadas em maiores e menores. As maiores são pares com localização definida e correspondem às parótidas, submandibulares e sublinguais, enquanto que as menores se distribuem pela mucosa oral e orofaringe. São constituídas por dois tipos principais de células, as epiteliais-luminais e as células mioepiteliais-não luminais. A incidência anual dos tumores das glândulas salivares compreendem cerca de 3% a 10% de todas as neoplasias da região de cabeça e pescoço (1,2), sendo que, de 74 a 80% desses são benignos e de 20 a 26% são malignos (3,4). Em seu trabalho, Vaughan (5) descreve que os tumores malignos de glândula salivar correspondem a 5.5 % dos tumores de cabeça e pescoço e representam 0.14 % de todos os tumores do corpo. Dentre os tumores malignos, os mais freqüentes são o carcinoma mucoepidermóide e o carcinoma adenóide cístico (3,4, 6,7) .

Os tumores das glândulas salivares podem surgir em qualquer faixa etária⁸, sendo observado um predomínio na 6ª e 7ª décadas de vida para os tumores malignos e 4ª e 5ª décadas para os benignos⁹. Apesar de ser pouco freqüente nos jovens o grau de malignidade destes tumores tende a ser maior¹⁰. A maioria dos tumores localiza-se na glândula parótida, seguido da glândula submandibular e glândulas salivares menores⁴. A parótida e o palato são os sítios mais comuns de tumores de glândulas salivares maiores e menores, respectivamente. Quando analisada separadamente, a parótida é acometida entre 64 e 80% dos casos, nos quais entre 2/3 e 3/4 correspondem a neoplasias benignas. O adenoma pleomórfico é o tumor mais freqüente deles, seguindo-se o tumor de Warthin^{3,4}.

Desta forma, este trabalho tem como objetivo realizar uma distribuição espacial dos municípios do estado do Rio Grande do Norte de onde os pacientes atendidos no

hospital Dr. Luiz Antônio – Natal/RN são originários, segundo as incidências destas neoplasias, bem como analisar, para cada grupo de municípios formado, as tendências dos coeficientes de incidência no período compreendido entre os anos de 1992 e 2005.

Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo do tipo Coorte retrospectivo, com todos os casos diagnosticados como neoplasias malignas de glândulas salivares maiores e menores, registrados nos arquivos do hospital Dr. Luiz Antônio, Natal-RN (Brasil), no período de 1992 a 2005. Este hospital é referência, na rede pública do Estado, para o atendimento de pacientes com neoplasias malignas. Durante a coleta de dados foram avaliados os prontuários dos referidos pacientes, de onde retirou-se informações individuais de procedência e do diagnóstico histopatológico de cada caso.

Foram incluídos neste estudo, as neoplasias malignas de glândulas salivares maiores e menores que ocorreram no complexo maxilo-mandibular, sendo excluídas as lesões originadas do estroma das glândulas salivares, bem como, lesões recorrentes e os casos que não apresentaram material suficiente para o diagnóstico e/ou os casos onde houve evasão do paciente.

Para obtenção das incidências, foram utilizados os dados de população dos Censos de 1991, 2000 e a Contagem de 1996, com estimativas das populações de 1º de julho para os respectivos anos do estudo obtidas por meio de interporlações feitas pelo método de Lagrange, de forma que o cálculo do coeficiente de incidência das neoplasias malignas de glândulas salivares foi realizado dividindo-se o número de novos casos pela respectiva estimativa da população do meio do ano, multiplicando-se em seguida esse quociente por 10^5 .

Os agrupamentos dos municípios foram realizados de acordo com as respectivas incidências de casos de neoplasias malignas de glândula salivar registrados no hospital Dr. Luiz Antônio, entre os anos de 1992 e 2005. Fundamentaram-se em diagramas em forma de árvore (dendrogramas) obtidos pelos métodos hierárquicos de ligação simples, média e completa, em cada caso utilizando as métricas *Euclidiana*, de *Chebychev* e *City-block* e também através do método não hierárquico das K-médias.

Na análise de tendência da série temporal de incidências ajustou-se, pelo método de mínimos quadrados, o modelo de regressão linear simples $Y_t = \beta_0 + \beta_1 t + \varepsilon_t$. Neste modelo Y_t é a incidência de casos de neoplasias malignas de glândula salivar, $t = \text{ano} - 1998$ e ε_t são erros aleatórios não correlacionados com média zero e variância constante. A avaliação da existência de tendência na série baseou-se no teste estatístico cujas hipóteses nula e alternativa são, respectivamente, $H_0: \beta_1 = 0$ e $H_1: \beta_1 \neq 0$. Ou seja, a série é considerada estável quando a hipótese nula não é rejeitada ($p > 0.05$). Se a hipótese nula é rejeitada ($p < 0.05$) a série é classificada como tendo tendência crescente ou decrescente, conforme seja o sinal positivo ou negativo, respectivamente, da estimativa obtida para o parâmetro β_1 .

Para a construção do arquivo e tabulação dos dados foi utilizado o *Excel* (versão 2000). Para os cálculos dos coeficientes de incidência e sua apresentação gráfica, para análise de tendência e para a realização dos agrupamentos dos municípios foi utilizado o *software Statistica 7.0*.

Resultados

No período entre 1992 e 2005, noventa novos casos de neoplasias malignas de glândulas salivares maiores e menores foram diagnosticados no hospital Dr. Luiz Antônio, Natal/RN (Brasil), oriundos das mais variadas localidades do Estado. A partir da análise de agrupamento realizada, obteve-se a formação de 4 grupos, cujos respectivos municípios estão listados no tabela 1 e distribuídos no mapa do estado do Rio Grande do Norte, Brasil, na figura 1.

Tabela 1: Grupos formados com os municípios de origem dos pacientes com neoplasia maligna de glândula salivar, que apresentavam incidências semelhantes e que foram atendidos no hospital Dr. Luiz Antônio – Natal/RN(Brasil), 1992 a 2005.

Os números de casos, com os respectivos percentuais, e os coeficientes de incidência total no período considerado estão relacionados na tabela 2.

A figura 2 ilustra as tendências de cada uma das séries de coeficientes de incidência dos grupos formados através da análise de agrupamento, além da série correspondente ao total dos municípios de origem dos pacientes. Conforme se observa neste gráfico, a série dos coeficientes de incidência do grupo 2 indica um possível crescimento, a partir do ano 2000. Para as demais séries, verifica-se que possivelmente não exista tendência, apesar de bruscas variações nas séries dos grupos 1 e 4.

As estatísticas das séries ilustradas na figura 2 estão com os resultados resumidos na tabela 3, com ajustes dos modelos de regressão para as tendências dos coeficientes de incidência, realizado para cada um dos grupos e para o total dos municípios de origem dos pacientes. Nos ajustes obtidos é identificado o p-valor do teste sobre o coeficiente da variável tempo e também é apresentado o coeficiente de determinação da regressão estimada. Destaca-se nesta análise a regressão obtida para o

grupo 2, que evidencia uma tendência crescente da incidência estudada, dado o resultado do teste sobre o coeficiente da variável t, $p = 0,00087$, ou seja, neste caso rejeita-se ao nível de 5,0% a hipótese nula de que o referido coeficiente é igual a zero. Neste ajuste estima-se um aumento de cerca de 0,3185, por 100.000 habitantes, para cada ano transcorrido a mais. Para os outros três grupos, bem como para a série formada pelo conjunto de todos os municípios, há evidências estatísticas de que essas séries estão estáveis ao longo do tempo, pois em todas elas não se rejeita, ao nível de 5%, conforme a coluna do p, a hipótese nula de que o coeficiente da variável tempo é igual a zero.

Discussão

Para a prevenção e controle das neoplasias malignas de glândula salivar é necessário um melhor conhecimento de sua incidência, o que favoreceria um melhor planejamento, avaliação e o acompanhamento de atividades que visem melhorar o atual perfil epidemiológico dessa doença. Em estudo realizado por Long-Jiang et al.⁶, no Oeste da China, sobre as neoplasias de glândulas salivares nos últimos 50 anos, observou-se um aumento no número de novos casos no transcorrer das décadas, principalmente nas duas últimas.

Em nosso estudo, tivemos a oportunidade de avaliar 90 casos de neoplasia malignas de glândula salivar, oriundos de vários municípios do estado do Rio Grande do Norte (Brasil), registrados no hospital de referência, no período de 1992 a 2005.

A partir da análise de agrupamento realizada para esta amostra, os municípios que exibiam incidências semelhantes foram agrupados num mesmo grupo, obtendo-se a

formação de quatro grupos. Destes, o grupo 3 apresentou um maior número de casos de neoplasias registrados e o menor coeficiente total de incidência. O grupo 4, apresentou um menor número de casos e o maior coeficiente total de incidência do conjunto dos quatro grupos. Tais dados são interessantes e podem sugerir que nos dois municípios que formam o grupo 4 (Caiçara dos Rios dos ventos e Lucrécia), possa existir algum fator ambiental, hábitos e/ou costumes, que exerçam influência nestes resultados. A literatura aponta entre outros possíveis fatores etiológicos para estas neoplasias a radiação¹¹. Indivíduos, tratados com radiação para redução do tamanho das tonsilas e adenóides quando crianças são de alto risco para o desenvolvimento de tumores de glândulas salivares e precisam ser avaliados periodicamente¹². Em pesquisa realizada por Davies¹³, sobre a epidemiologia de câncer em região de cabeça e pescoço nos Estados Unidos no período de 1975 a 2001, observou-se elevação no número de novos casos de neoplasias malignas de glândulas salivares, sendo ressaltado pelo pesquisador a possibilidade de haver associação entre o aumento da incidência dos tumores de glândulas salivares com altas doses de raios-x dental. Desta forma, o maior coeficiente de incidência no grupo 4, serve de alerta e indica a necessidade de uma maior atenção e acompanhamento dos casos que tenham origem nos dois municípios que constituem este grupo. Possíveis fatores que possam estar relacionados com o surgimento e /ou aumento destas neoplasias devem ser pesquisados.

Com relação aos outros dois grupos, verificou-se que seus coeficientes de incidência estavam situados em posições intermediárias entre os grupos formados. Já o coeficiente de incidência obtido para o conjunto de todos os casos está bem abaixo da incidência de outros grupos formados na análise de agrupamento realizada.

Quando considerados a análise de tendência da série dos coeficientes de incidência de todos os casos de neoplasias malignas de glândulas salivares atendidos no hospital Dr. Luiz Antônio, Natal/RN (Brasil) não se observou tendência de crescimento, ou seja, permaneceu estável ao longo do tempo, assim como as séries correspondentes a três dos grupos de municípios formados através da análise de agrupamento (grupos 1, 3 e 4), o que é tranquilizador, apesar dos dados do trabalho de Silva et al.¹⁴ que classifica o Brasil como um dos países de maior incidência de câncer do mundo.

Para Pinkston e Cole¹⁵ as neoplasias malignas de glândulas salivares não são comuns e não existe uma disponibilidade suficiente de estudos epidemiológicos sobre essa doença, o que dificulta uma análise comparativa. No entanto, no trabalho de Nagler e Laufer¹⁶, realizado em Israel, detectou-se uma tendência de crescimento do coeficiente de incidência de tumores malignos de glândula salivar, cuja possível causa para esse crescimento foi atribuída, pelos autores, a exposição a radiação solar por um longo período de tempo. No nosso estudo também se verificou tendência de crescimento das referidas neoplasias no grupo 2, o qual é constituído de seis municípios, que se distribuem aleatoriamente em várias regiões do mapa do Rio grande do Norte, não se percebendo nenhuma influência geográfica que justificasse o resultado obtido. Em contrapartida é imperativo ressaltar mais uma vez, a necessidade de uma avaliação detalhada dos casos oriundos também desses municípios, com a finalidade de entender as causas desse fenômeno e assim melhor planejar ações de saúde que atuem no sentido de reverter a tendência hoje existente.

Patroniere¹⁷ em estudo realizado em 2006, identificou tendência crescente do coeficiente de incidência padronizado pela idade das neoplasias malignas de glândula salivar somente em homens de Detroit (Estados Unidos). Foi identificado ainda neste

trabalho, tendência decrescente dos coeficientes padronizados das referidas neoplasias em homens e mulheres na Suécia e em Quebec (Canadá). Para as demais regiões do mundo analisadas pelo citado trabalho o coeficiente de incidência padronizado pela idade de neoplasias malignas de glândula salivar foram classificados como tendo tendência estável.

Através da literatura científica observamos que há uma extensa literatura que explica a doença em si, seu curso, seus tratamentos. A ciência médica tem feito progressos enormes na descoberta de novos instrumentos de diagnóstico, muitas vezes mais objetivos, mas sem dúvida mais dependente de maquinário e de um conhecimento fragmentado do profissional, no entanto, imensas lacunas existem ainda na implementação e desenvolvimento de políticas públicas que visem à determinação da incidência, prevenção e diagnóstico precoce dessas patologias. Sendo assim, pode-se onstar quanto a sobrevivência desses indivíduos é prejudicada, uma vez que sabemos que quanto mais avançada é a doença pior será o prognóstico, o que nos leva a ressaltar a importância do nosso trabalho neste contexto e também a estimular a realização de novos estudos para melhor elucidação do assunto.

A partir de nosso estudo concluímos que atenção especial deve ser dada a incidência das neoplasias malignas de glândulas salivares maiores e menores no estado do Rio Grande do Norte (Brasil), por parte das entidades de saúde pública, especialmente para os casos oriundos de municípios dos grupos 1, 2 e 4, por apresentarem incidências que podem ser classificadas como altas. Merecem destaque ainda, os casos oriundos de municípios do grupo 2 pelo fato de haver uma tendência crescente nas suas incidências, bem como, os casos originários de municípios do grupo 4, por este ter a maior incidência dentre os quatro grupos obtidos.

Referências bibliográficas

1. Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol* 2008 Apr; 44(4):407-17.
2. Ansari MH. Salivary gland tumors in an Iranian population: a retrospective study of 130 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Nov; 65(11):2187-94.
3. Satko I, Stanko P, Longauerová I. Salivary gland tumours treated in the stomatologico clinics in Bratislava. *J Craniomaxillofac Surg* 2000; 28:56-61.
4. Vargas PA, Gerhard R, Araújo Filho VJF, Castro FV. Salivary glands tumours in a Brazilian population: a retrospective study of 124 cases. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 2002; 57(6):271-76.
5. Vaughan ED. Management of malignant salivary gland tumours. *Hosp Med* 2001; 62(7):400-05.
6. Long-Jiang L, Yi L, Yu-Ming W, Hua L, Hong-Wei Z. Clinical analysis of salivary gland tumor cases in West China in past 50 years. *Oral Oncol* 2008; 44:187-192.
7. Lopes MA, Kowalski LP, Santos GC, Almeida OP. A Clinicopathologic study of 196 intraoral minor salivary glands tumours. *J Oral Pathol Med* 1999; 28:264-7.

8. Poomsawat S, Panyasingh J, Weerapradist W. A retrospective study de 60 cases of salivary gland tumors in Thain population. *Quintessence Int* 2004 Jul./Aug; 35(7):577-81.
9. Auclair PL, Ellis GL, Gnepp DR. Salivary Gland neoplasma: general considerations. *Surgical Pathology of the salivary glands*. Philadelphia: *W. B. Saunders*; 1991. p.134-64.
10. Ellies M, Schaffranietz F, Arglebe C, Laskawi R. Tumors of the salivary glands in childhood and adolescence. *J Oral Maxillofac Surg* 2006 Jul; 64(7):1049-58.
11. Licitra L, Grandi C, Prott FJ, Schornagel JH, Bruzzi P, Molinari R. Major and minor salivary glands tumours. *Crin Rev Oncol Hematol* 2003;45:215-25.
12. Canto M, Devesa SS. Oral cavity and pharynx cancer incidence rates in the United States: 1975–1998. *Oral Oncol* 2002; 38:610–17.
13. Davies L, Welch HG. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135:451-7.
14. Silva FS, Freitas VS, Carvalho RC, Teles CAS. Incidência e mortalidade por câncer de boca no município de Feira de Santana. *Rev Int de Estom* 2005; (5):60-6.

15. Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results form a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(6):834-40.

16. 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.

17. Patroniere, AT. Tendências de incidência do câncer das vias aéreas e digestivas superiores segundo registros de câncer de base populacional com destaque ao município de São Paulo: 1969-1999. *São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo*; 2006.

Tabela 1: Grupos formados com os municípios de origem dos pacientes com neoplasia maligna de glândula salivar, que apresentavam incidências semelhantes e que foram atendidos no hospital Dr. Luiz Antônio – Natal/RN(Brasil), 1992 a 2005. .

Grupo	Municípios
1	Martins, Maxaranguape, Coronel João Pessoa, Lagoa D'Anta, Carnaubais, Ruy Barbosa.
2	Angicos, Carnauba dos Dantas, Espírito Santo, Jaçanã, Pureza, São Tomé.
3	Mossoró, Natal, Luiz Gomes, Macau, Açú, Areia Branca, Nova Cruz, São Paulo do Potengi, São Miguel, São G. do Amarante, Extremoz, Varzea, Ceará-Mirim, Pedro Avelino, Caicó, Campo Grande, Tibau do Sul, Santana do Matos, Coronel Ezequiel, Santo Antonio, Macaíba, Portalegre, João Câmara, Apodi, Nízia Floresta.
4	Caiçara do Rio dos Ventos, Lucrécia.

Tabela 2: Distribuição dos números de casos, percentuais e incidência das neoplasias malignas de glândula salivar, atendidos no hospital Dr. Luiz Antônio – Natal/RN (Brasil) de 1992 a 2005, segundo o grupo obtido na análise de agrupamento

<i>Grupos</i>	<i>Casos</i>		<i>Incidência</i>
	<i>N^o</i>	<i>%</i>	<i>(por 100 000)</i>
Grupo 1	9	10,0	1,524
Grupo 2	8	8,9	1,059
Grupo 3	70	77,8	0,335
Grupo 4	3	3,3	3,628
Todos	90	100,0	0,403

Tabela 3: Resultados dos ajustes dos modelos de regressão para as tendências dos coeficientes de incidência de neoplasia maligna de glândula salivar, dos casos atendidos no hospital Dr. Luiz Antônio Natal/RN, 1992 a 2005.

<i>Origem dos</i>				
<i>pacientes</i>	<i>Modelo estimado</i>	<i>R² (%)</i>	<i>p</i>	<i>Tendência</i>
grupo 1	1,620 + 0,0147(ano-1998)	0,042	0,945	estável
grupo 2	0,878 + 0,3185(ano-1998)	61,69	0,00087	crescente
grupo 3	0,338 – 0,0032(ano-1998)	0,291	0,8544	estável
grupo 4	4,031 – 0,6785(ano-1998)	14,94	0,1722	estável
todos	0,401 + 0,0043(ano-1998)	0,358	0,839	estável

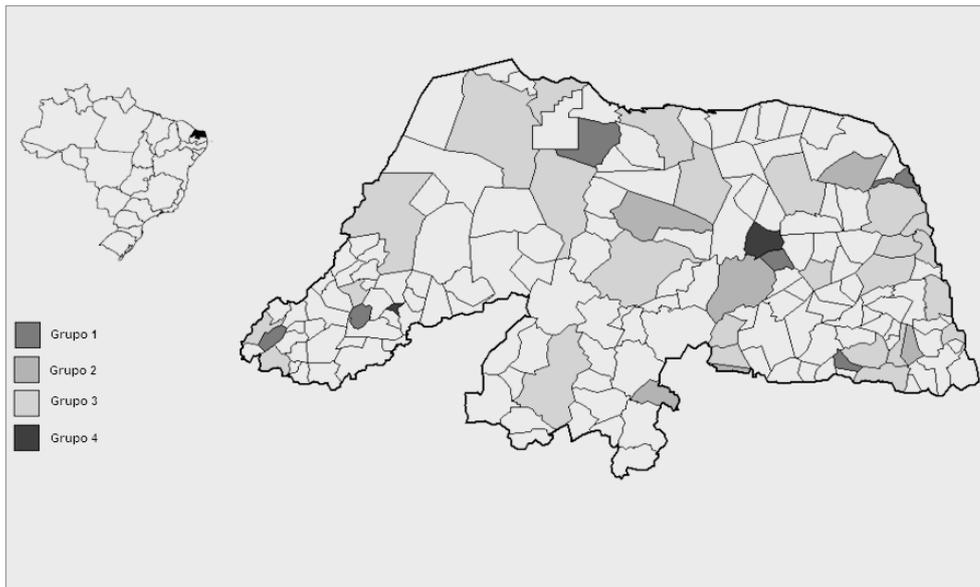


Figura 1: Distribuição dos grupos de municípios obtidos no mapa do estado do Rio Grande do Norte, Brasil, de acordo com a análise de agrupamento realizada

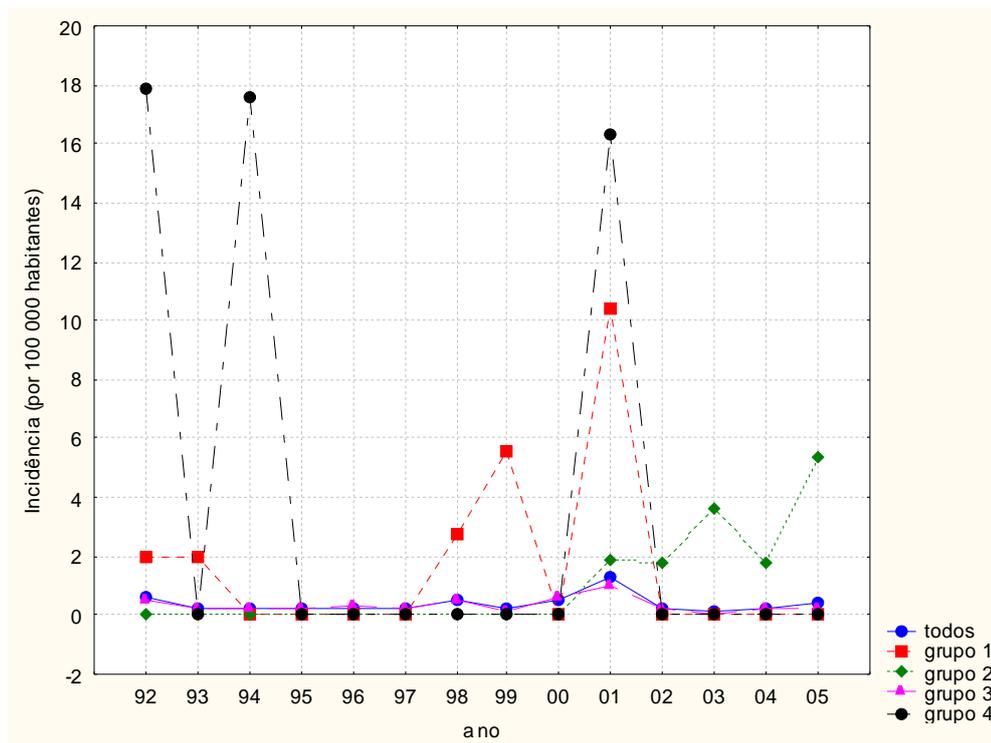


Figura 2: Coeficientes de incidência de neoplasias malignas de glândula salivar (por 100 000 habitantes), de casos atendidos no hospital Dr. Luiz Antônio – Natal/RN (Brasil), 1992 a 2005. em cada grupo de municípios formados.