

Neoplasias das glândulas salivares – experiência IPOC FG - últimos 10 anos

Salivary gland neoplasms – IPO FG coimbra experience – last 10 years

Ana Margarida Simões • Francisco Branquinho • Azenha Cardoso • António Neves • Carlos Cruz • Henriques Pereira • João Ganho Arnaldo Guimarães

RESUMO

Introdução: A patologia das glândulas salivares é essencialmente do tipo inflamatória e neoplásica com comportamentos biológicos muito diferentes.

Material e métodos: Estudo retrospectivo com avaliação dos casos de cirurgia de glândula salivar entre 2005 e 2010 e casos com diagnóstico histológico de neoplasia maligna epitelial de glândula salivar entre 2000 e 2010.

Resultados: Entre 2005 e 2010, estudaram-se 261 pacientes, 197 casos de tumores benignos e 64 malignos; o adenoma pleomórfico foi a lesão benigna e o carcinoma espinhocelular a lesão maligna mais frequentes; A parótida foi a glândula mais atingida. Os casos histológicos malignos epiteliais entre 2000 e 2010, revelaram 55 casos, sendo o tipo histológico mais prevalente o carcinoma adenocístico (22%).

Conclusões: Desta análise, o estadio tumoral parece ser o mais importante factor de prognóstico no caso neoplasias malignas epiteliais salivares. A Radioterapia tem um papel importante como terapêutica complementar. As taxas de recidiva a longo prazo são altas e pode surgir metastização à distância mesmo

em doença localmente controlada.

Palavras-chave: glândulas salivares, adenoma pleomórfico, neoplasias epiteliais, adenóide cístico, carcinoma

ABSTRACT

Introduction: The pathology of the salivary glands is essentially inflammatory and neoplastic with very different biological behaviors.

Material and methods: A retrospective review of cases of salivary gland surgery between 2005 and 2010 and the cases with histological diagnosis of malignant epithelial salivary gland neoplasm between 2000 and 2010.

Results: Between 2005 and 2010, we studied 261 patients, 197 cases of benign tumors and 64 malignant. The most frequent lesions were pleomorphic adenoma as benign lesion and squamous cell carcinoma as malignant lesion; The parotid was the most affected gland. The histological malignant epithelial cases between 2000 and 2010 revealed 55 cases with the most prevalent histological type being the adenoid cystic carcinoma (22%).

Conclusions: In this analysis, tumor stage appears to be the most important prognostic factor in malignant epithelial salivary neoplasm. Radiation therapy has an important role as adjunctive therapy. Relapse rates are high in the long term and distant metastases can emerge even with locally controlled disease.

Keywords: salivary glands, pleomorphic adenoma, epithelial neoplasms, adenoid cystic, carcinoma

Ana Margarida Simões

Serviço ORL, Departamento de Cirurgia Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal

Francisco Branquinho

Serviço ORL, Departamento de Cirurgia Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal

Azenha Cardoso

Serviço Estomatologia, Departamento de Cirurgia Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal

António Neves

Departamento de Cirurgia Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal

Carlos Cruz

Departamento de Cirurgia Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal

Henriques Pereira

Departamento de Cirurgia Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal

João Ganho

Departamento de Cirurgia Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal

Arnaldo Guimarães

Serviço ORL, Departamento de Cirurgia Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal

Correspondência:

Ana Margarida Simões
ana.simx@gmail.com
Tlm: +351962574227

INTRODUÇÃO

A patologia das glândulas salivares é essencialmente do tipo inflamatória e neoplásica. As neoplasias podem ser benignas ou malignas com múltiplos subtipos histológicos complexos que apresentam comportamentos biológicos muito diferentes e que colocam dificuldades diagnósticas devido ao largo espectro morfológico¹⁻⁵.

O objectivo primário deste estudo é caracterizar o tipo de lesões das glândulas salivares tratadas no IPO FG Coimbra e, dentro dessas, avaliar o comportamento biológico das lesões malignas.

Secundariamente, pretendem-se retirar as conclusões possíveis quanto ao tratamento efectuado e controlo da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se a um estudo retrospectivo tendo por base os utentes com patologia de glândulas salivares tratados no IPO FG Coimbra.

O estudo baseou-se na análise da informação clínica contida nos processos clínicos individuais.

Foram avaliadas 2 populações:

1. Avaliação dos casos submetidos a cirurgia de glândula salivar entre 2005 e 2010 – base: codificação clínica baseada em códigos cirúrgicos.

2. Avaliação dos casos com diagnóstico histológico compatível com neoplasia maligna epitelial de glândula salivar entre 2000 e 2010 – base: codificação histológica. Após selecção inicial dos pacientes, foram excluídos: casos com informação clínica muito deficitária (praticamente nula), processos inacessíveis, processos com erros de codificação.

Efectuada posteriormente avaliação estatística de dados demográficos, localização, factores de risco, exames complementares de diagnóstico, modalidades de tratamento, características histológicas, seguimento, recidivas e taxas de sobrevivência.

As neoplasias malignas foram classificadas segundo a *TNM-classification* de tumores malignos da *American Joint Committee for Cancer (AJCC)*.

RESULTADOS

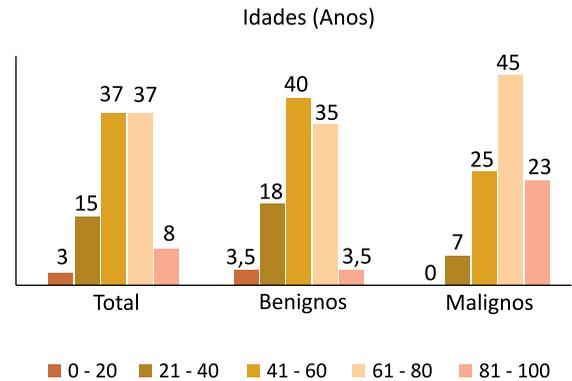
Primeira fase:

Da avaliação dos casos submetidos a cirurgia das glândulas salivares entre 2005 e 2010, identificaram-se 318 casos, dos quais se excluíram 57 Casos por: informação insuficiente, mal classificados, glândulas salivares não atingidas/acometidas no caso de lesões malignas extrínsecas (isto porque nas benignas se incluíram algumas que não revelaram lesão), impossibilidade de consulta dos processos clínicos.

Foram então avaliados 261 processos, de doentes com idades entre os 13 e 99 anos, média de idades de 57 anos. Verificou-se a existência de 200 casos com patologia benigna e 61 casos de malignidade, com média de idade de 54 e 68 anos respectivamente (Máximo 86 e 99 e Mínimo 13 e 23, respectivamente).

FIGURA 1

Idades distribuídas por intervalos e por tipo de patologia.



Nota: Há 2 doentes sem informação de idade (1 com patologia maligna e 1 com patologia benigna).

Em termos de distribuição por género, a nível global não houve prevalência significativa (Feminino:145 casos (56%) vs Masculino: 116 casos (44%)), embora se verificasse predominio feminino nas lesões benignas (121 casos (61%)) e masculino nas lesões malignas (37 casos (61%)).

Em termos de tipos histológicos encontrados, entre as lesões benignas, o adenoma pleomórfico foi o mais frequente (123, 62%), seguido de Tumor de Whartin (Cistoadenoma papilar linfomatoso) (23, 12%).

A Figura 2. descreve os tipos histológicos benignos encontrados.

Em termos de lesões malignas, o Carcinoma Epidermóide (CEC) foi a lesão mais frequente (16, 26%), seguida de Linfoma (10, 16%). 32 (52%) eram lesões extrínsecas e 29 (48%) referem-se a lesões intrínsecas epiteliais de glândula salivar.

As Figuras 3A e 3B descrevem os tipos histológicos encontrados.

Em termos de localização das lesões salivares, a glândula parótida, com ligeira preferência direita (55%), foi a glândula mais atingida quer nas lesões benignas ou malignas.

A proporção maligno/benigno foi: 1:3 nas lesões parotídeas e 1:4 nas lesões submandibulares.

Relativamente à avaliação por análise citológica após colheita com agulha fina:

1. 82% (163) das lesões benignas foram avaliadas por este método, verificando-se 4% de falsos positivos para malignidade.

2. Das lesões malignas, 62% (38) foi avaliada pelo mesmo método, com 24% de falsos negativos para malignidade. Todos os casos foram submetidos a tratamento cirúrgico, tendo sido efectuadas: Submaxilectomia, Parotidectomia Superficial, Parotidectomia Total

FIGURA 2
Tipos Histológicos Benignos

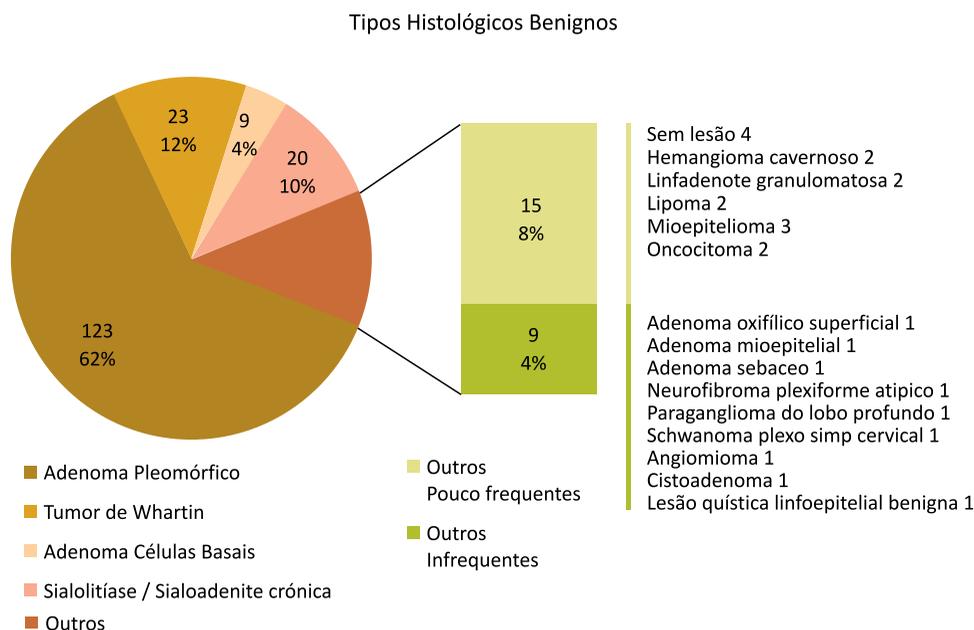
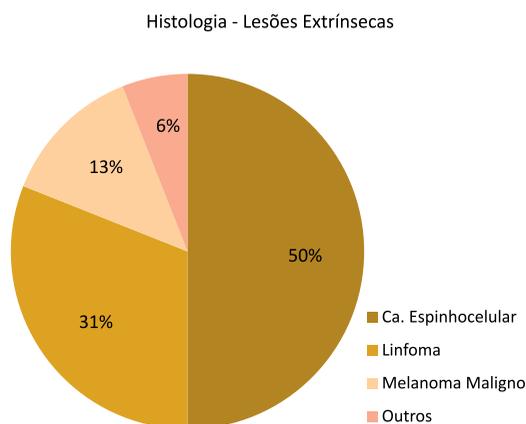


FIGURA 3A
Histologia das Lesões Malignas Extrínsecas



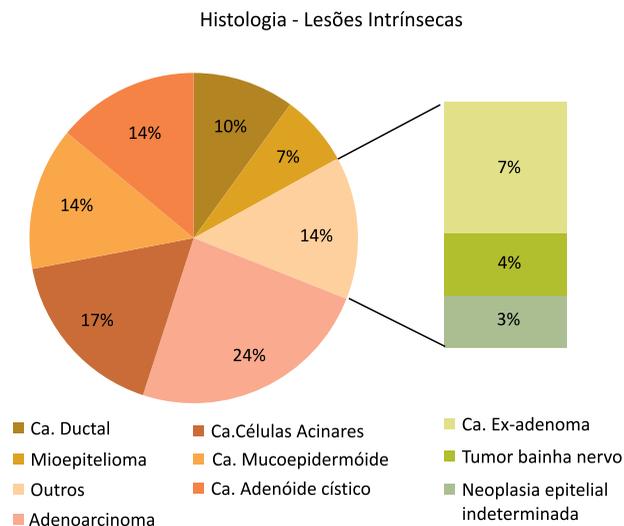
Nota: Outros – Tumor primitivo neuroectodérmico (PNET) e Carcinoma de Merkel.

com preservação do nervo facial, Parotidectomia Radical com ou sem Neuroplastia e alargada ou não às estruturas vizinhas, Parotidectomia Restante, Linfadenectomia Cervical (vários níveis), Reconstrução (retalhos) de acordo com a localização e achados pré e intra-operatórios.

Segunda fase

A base de pesquisa foi análise histológica compatível com neoplasia epitelial maligna de glandula salivar (major ou minor), entre 2000 e 2010, da qual se obtiveram 79 casos. Excluíram-se 24 por serem incompatíveis com os

FIGURA 3B
Histologia das Lesões Malignas Intrínsecas. Ca. – Carcinoma



diagnósticos histológicos pretendidos, após consulta dos respectivos processos clínicos.

Avaliaram-se, portanto, 55 casos, com idades entre 23 e 86 anos, média de idade de 60 anos, sem prevalência significativa em termos de género (56% Masculino, 44% Feminino). A grande maioria dos doentes tinha entre 41 e 80 anos (47 - 86%).

A localização mais frequente foi a glândula parótida (41, 75%), seguida da glândula submandibular (11, 20%) e glândulas salivares minor (3, 5%, 2 casos na mucosa jugal e 1 caso na amígdala palatina); nenhum caso foi verificado a nível da glândula sublingual.

O tempo de evolução da sintomatologia foi determinável em 37 doentes, com média de 13,2 meses de evolução; 4 casos tinham longo tempo de evolução (anos) e 14 (25%) não foi possível determinar este parâmetro.

Clinicamente, associado à tumefacção local da glândula salivar, 10 doentes (18%) apresentavam dor inicial e 8 doentes (20% das apresentações parotídeas) apresentavam Paralisia Facial. Adenopatias cervicais iniciais foram clinicamente verificadas em 16 doentes (29%).

A avaliação de eventuais factores de risco (Tabaco/Exposição a Radiação/Exposição a pó madeira/Etilismo/Diabetes/Imunodepressão) foi muito pouco proveitosa: raramente eram relatados estes antecedentes; verificados casos esporádicos de fumadores e diabéticos; nenhum doente com antecedentes de Radioterapia (RT) por outra causa na Cabeça e Pescoço.

A avaliação complementar foi efectuada por Ecografia, Tomografia Computorizada (TC) cervical e colheita de material biológico para citologia por agulha fina.

A Tabela 1 traduz a proporções das avaliações complementares de diagnóstico.

Verificaram-se 33% de falsos negativos para malignidade nas análises citológicas efectuadas.

TABELA 1

Avaliação complementar. TC: Tomografia Computorizada; FNAB: Biópsia aspirativa por agulha fina.

Ecografia	26 (47%)
TC	40 (72%)
FNAB	45 (82%)
Maligno	24 (53%)
Benigno	15 (33%)
Inconclusivo	6 (13%)

Em termos histológicos concluiu-se por um diagnóstico histológico em 53 casos. A Figura 4 traduz os resultados encontrados.

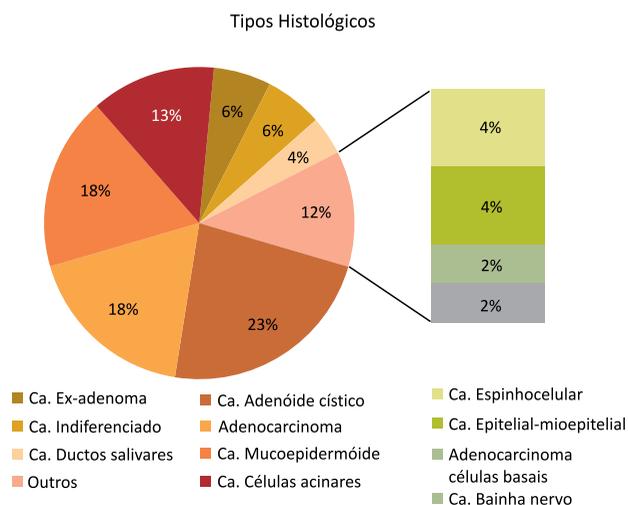
Foram também classificados em termos de grau histológico: alto grau 24 (45%), Baixo grau 16 (30%), Médio grau 8 (15%) e Incerto 5 (10%).

Histologicamente, verificou-se positividade ganglionar em 18 casos (34%) e negatividade em 66%.

A classificação em estadios segundo o AJCC revelou sobretudo Estadios II (21 casos, 38%) e IV A (17 casos, 31%). Estadio I em 11 casos (20%), II em 4 casos (7%) e IV B em 2 casos (4%).

Em termos de actuação terapêutica, todos os doente foram submetidos a ressecção cirúrgica com excepção de 2 casos que correspondem aos casos com Estadio mais avançado (IV B) que receberam apenas terapêutica paliativa.

FIGURA 4
Proporções dos Tipos Histológicos. Ca. – Carcinoma



A ressecção cirúrgica foi variável desde a sialoadenectomia conservadora a exéreses mais alargadas com plastia nervosa ou não e retalho cutâneo/miocutâneo de reconstrução ou não. A associação a Linfadenectomia cervical foi efectuada em 28 doentes (53%), sendo mais ou menos alargado dependente dos achados intraoperatórios, estadio inicial, localização ou decisão terapêutica posterior à cirurgia inicial.

Relativamente a terapêutica complementar por RT, 25 doentes não fizeram qualquer tipo de radiação. 24 (44%) foram submetidos a RT pós-cirúrgica (incluindo 2 após recidiva local) sobre loca de glândula salivar e/ou região cervical. 2 (4%) doentes efectuaram RT paliativa local e 7 (13%) paliativa por metastização à distância (holocraneana ou óssea). Salienta-se que 8 doentes (16%) tiveram indicação para RT pós-cirúrgica, mas que não foi efectuada (ultrapassada data óptima por várias razões). As doses administradas variaram de 50,4Gy/28 a 68,4Gy/38fr, sendo mais frequentemente 59,4Gy/33fr sobre a loca cirúrgica e região cervical.

10 doentes (18%) efectuaram terapêutica citostática (70%: Protocolo CLF – Carboplatina + Folinato de Cálcio + Fluoruracilo). Esta terapêutica foi efectuada por: metastização à distância (6), doença localmente avançada (3) e por recidiva (1).

Em termos de recidiva de doença, dos doente submetidos a cirurgia, 13 (25%) tiveram recidiva local e 4 (6%) recidiva ganglionar associada.

Metástases à distância foram verificadas, ao longo do tempo de seguimento ou de início, em 15 doentes (28%). Os locais de metastização foram maioritariamente pulmonar (11 - 73%) e ósseo (6 - 40%). Houve também metastização craneana (4 - 27%) e hepática (1 - 7%).

Salienta-se que 9 doentes apresentavam doença

localmente controlada, mas desenvolveram metástases à distância, sendo que 5 (56%) se encontravam no Estadio IV A. Os tipos histológicos foram variados sem preferência para determinada entidade. Dos doentes com metastização à distância sem recidiva local: 6 (67%) tinham invasão vascular no exame histológico (3 indeterminados); no entanto, salienta-se que, também desses, 7 (78%) apresentavam margens cirúrgicas invadidas e (2 (22%) com margens seguras). Daqueles ainda: 7 (78%) fizeram RT pos-cirúrgica (apenas 1 tinha indicação e não fez (por M1 extensa)); dos 2 doentes com histologia com margens seguras houve 1 que fez RT (adenocarcinoma pouco diferenciado). O tempo médio de seguimento global destes doentes nesta avaliação foi de 49 meses. As taxas de sobrevivência globais estão descritas na tabela 2.

TABELA 2
Taxas de sobrevivência globais

Taxas Sobrevivência Globais	1 Ano	42 em 44 (95%)	5 anos	18 em 23 (78%)	10 anos	3 em 8 (38%)
-----------------------------	-------	----------------	--------	----------------	---------	--------------

O tempo mínimo de sobrevivência, nesta série, desde o diagnóstico, foi de 2 meses e o máximo de 130 meses. Procedeu-se também a comparação das taxas de sobrevivência, tendo como variáveis o tamanho da

TABELA 3
Taxas de sobrevivência por Tamanho da lesão.
Nota: Indeterminado: 5 (10%).

Tamanho da lesão	<4cm	>4cm
	40 (73%)	15 (27%)
Taxa de sobrevivência a 1 ano	29 vivos em 31 (94%)	13 vivos em 13 (100%)
Taxa de sobrevivência aos 5 anos	13 vivos em 16 (81%)	5 vivos em 7 (71%)
Taxa de sobrevivência aos 10 anos	2 vivos em 6 (33%)	1 vivo em 2 (50%)

TABELA 4
Taxas de sobrevivência por Grau Histológico

Grau	Alto	24 (45%)	Médio	24 (45%)	Baixo	24 (45%)
Taxa de sobrevivência a 1 ano	19 vivos em 20 (100%)		7 vivos em 7 (100%)		12 vivos em 12 (100%)	
Taxa de sobrevivência aos 5 anos	4 vivos em 8 (50%)		4 vivos em 5 (80%)		8 vivos em 8 (100%)	
Taxa de sobrevivência aos 10 anos	1 vivo em 4 (25%)		2 vivos em 3 (67%)		0 vivos em 1 (0%)	

TABELA 5
Taxas de Sobrevivência por Estadio (AJCC).

Estadio	I	II	III	IV A	IV B
Taxa de sobrevivência a 1 ano	9 vivos em 9 (100%)	18 vivos em 18 (100%)	3 vivos em 3 (100%)	12 vivos em 14 (100%)	0 vivos em 2 (0%)
Taxa de sobrevivência aos 5 anos	2 vivos em 2 (100%)	10 vivos em 10 (80%)	2 vivos em 3 (67%)	4 vivos em 8 (50%)	-
Taxa de sobrevivência aos 10 anos	0 vivo em 0 (0%)	3 vivos em 4 (75%)	1 vivos em 2 (50%)	0 vivos em 2 (0%)	-

lesão (superior e inferior a 4cm), grau histológico (Alto, médio e baixo grau) e estadio clínico, tendo-se obtido os resultados abaixo descritos nas tabelas 3, 4 e 5.

DISCUSSÃO

As lesões das glândulas salivares, apresentam-se clinicamente sob a forma de tumefacção de crescimento mais ou menos rápido, com várias localizações possíveis. Existe uma grande variedade de diagnósticos histológicos como se relata na literatura internacional¹⁻⁵ e que são fonte de dúvidas e miscelâneas².

As lesões benignas são as mais frequentes, destacando-se, sem dúvida, o adenoma pleomórfico (tumor benigno misto bifásico frequentemente capsulado), que, apesar de se tratar de neoplasia benigna, tem a capacidade de recidivar e sofrer transformação maligna¹. A sua excisão cirúrgica completa é fundamental, embora a preservação de estruturas anatómicas adjacentes seja um factor limitante e de preocupação¹ – o objectivo será a remoção intacta do tumor e a preservação de estruturas saudáveis como o nervo facial².

Relativamente às lesões malignas intrínsecas, contrariamente à literatura^{1,4}, o tipo histológico mais frequente foi o carcinoma adenóide cístico e secundariamente o carcinoma mucoepidermóide. Este último, representa, em grandes séries, 30% das neoplasias das glândulas salivares⁴, e clinicamente

pode mimetizar um adenoma pleomórfico, sendo que dor local, alterações neurológicas e rápido crescimento favorecem a presença de uma lesão de alto grau¹.

Esta série revelou também um grande número de lesões extrínsecas metastáticas para as glândulas salivares, nomeadamente a glândula parótida. Mais frequentemente implicados estão as lesões cutâneas como o carcinoma espinhocelular e o melanoma maligno¹, sendo que nesta série se destacam também as doenças linfoproliferativas. Este tipo de lesões, pode implicar excisões mais alargadas com aumento da morbilidade, mas a tendência será para cirurgia o mais conservadora possível, deixando as excisões extensas com necessidade de sacrifício de estruturas nobres e reconstruções mais ou menos complexas para os casos de doença recidivante ou invasiva¹.

Foi evidente, na nossa série, que o género masculino e idade avançada revelaram mais lesões malignas, embora internacionalmente, a maioria das séries não haja prevalência de género nem tendência evidente para ocorrer em idades particularmente tardias – são frequentes no adulto¹, na 5ª/6ª décadas², podendo, no entanto, ocorrer raramente em crianças.

Relativamente à pesquisa de eventuais factores de risco (como os mencionados), é nossa opinião que o facto de não terem sido pesquisados activamente, provavelmente condicionou os resultados obtidos. A irradiação externa da cabeça e pescoço é um conhecido factor de risco e o tabaco está possivelmente implicado no desenvolvimento de Tumor de Warthin².

A citologia como método diagnóstico pode dar informações importantes, mas cujos resultados estão muito dependentes de uma técnica meticulosa, que sendo simples não é trivial¹. Nesta série verificou-se uma taxa elevada de falsos negativos, o que pode estar relacionada com este factor.

A cirurgia é o tratamento de escolha para a patologia neoplásica salivar³. Terapêuticas alternativas apresentam-se como opções adjuvantes.

A RT pós-operatória parece reduzir o risco de recidiva loco-regional e aumentar ligeiramente a sobrevida global¹, por controlo de doença residual. De acordo com a literatura, RT pós-operatória está indicada nos casos de: margens positivas, nódulos linfáticos positivos, carcinomas de alto grau, estadio avançado ou casos recorrentes. A RT isolada só estará indicada nos casos de tumores inoperáveis ou metastização extensa, com intenção paliativa^{2,3}.

A RT também tem um papel benéfico como terapêutica adjuvante na recorrência multinodular de adenomas pleomórficos².

Os diferentes tipos histológicos podem responder

de forma significativamente diferente a agentes quimioterápicos (QT), mas não há recomendações baseadas em evidências concretas que suportem a utilização rotineira de QT adjuvante¹. Por isto, geralmente reserva-se o uso de QT para palição de sintomas devido a doença localmente recorrente ou metastática^{1,3}. A maioria dos casos provavelmente corresponderão a carcinomas adenóides císticos, mucoepidermóides ou adenocarcinomas de alto grau¹. A opção por terapêutica com agente único ou de combinação pode ser feita tendo em conta o potencial de toxicidade¹.

Dos factores que afectarão a sobrevida nas neoplasias malignas das glândulas salivares, o mais importante será o estadiamento (intimamente relacionado com o tamanho da lesão), que se sobrepõe ao grau histológico^{2,3}. De uma forma semelhante, o tamanho do tumor e o grau histológico são os melhores factores preditivos de adenopatias cervicais regionais². Os factores preditores de metastização à distância serão o tamanho da lesão, presença de adenopatias e extensão local, embora percentagem significativa de doentes com doença localmente controlada desenvolvam metástases à distância, o que sugere disseminação microscópica prévia à ressecção cirúrgica² – os resultados da nossa série foram consistentes com esta observação.

A avaliação das taxas de sobrevivência aos 5 e 10 anos, é apenas indicativa, porque há poucos casos, sobretudo com o evoluir dos anos (60 e 120 meses), nesta série.

Tendo sempre em conta o pequeno número amostral na comparação destas taxas, pode aceitar-se que, para esta série, em termos de taxas de sobrevivência:

1. Tamanho da lesão: não se verificaram diferenças significativas – os resultados não são consistentes num ou noutro sentido.
2. Grau histológico: alto grau corresponde a taxas de sobrevivência menores.
3. Estadio clínico: estadios mais elevados são consistentes com taxas de sobrevivência menores ao longo do tempo.

CONCLUSÕES

As lesões salivares malignas, sendo lesões raras e morfológicamente difíceis de avaliar e classificar, ainda colocam dúvidas prognósticas e terapêuticas. Devido à grande variedade morfológica, tal como demonstrado neste estudo, revela-se difícil de homogeneizar entidades e prever comportamentos. A base terapêutica é sobretudo cirúrgica e um seguimento a longo prazo é necessário, em virtude da possibilidade de recidivas tardias, locais e/ou à distância.

AGRADECIMENTOS

Todos os profissionais de saúde do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do IPOFG Coimbra, nos seus diversos serviços.

Todos os funcionários do Arquivo Clínico do IPOFG Coimbra.

Referências bibliográficas:

1. Meyers EN, Ferris RL. Salivary Gland Disorders. Springer, 2007
2. McGurk M, Renehan A. Controversies in the management of salivary gland disease. Oxford University Press, 2001
3. Kokemueller H, Swennen G, Brueggemann N, Brachvogel P et al. Epithelial malignancies of the salivary glands: clinical experience of a single institution—a review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 423–432.
4. Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin PD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncology* 2008; 44, 407– 417
5. Bonito N, Broco S, Costa M, Silva R et al.. Tumores adenóide císticos das glândulas salivares major – experiência de um serviço de Oncologia. *Revista Portuguesa de ORL e Cirurgia Cervico-Facial*, 2009; 47-3: 141-144.