

CARLA REIS MACHADO GOMES

**ADENOCARCINOMA POLIMORFO DE BAIXO GRAU DE
MALIGNIDADE: estudo clinicopatológico de 70 casos.**

Uberlândia (MG)

2012

CARLA REIS MACHADO GOMES

**ADENOCARCINOMA POLIMORFO DE BAIXO GRAU DE
MALIGNIDADE: estudo clínicopatológico de 70 casos.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia da Universidade
Federal de Uberlândia, para obtenção
do Título de Mestre em
Odontologia na Área de
Clínica Odontológica Integrada.

Uberlândia (MG)

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

G633a Gomes, Carla Reis Machado, 1988
2012 Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau de malignidade [recurso eletrônico] : estudo clinicopatológico de 70 casos / Carla Reis Machado Gomes. - 2012.

Orientador: Adriano Mota Loyola.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia.
Programa de Pós-Graduação em Odontologia.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.5013>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Odontologia. I. Loyola, Adriano Mota, 1961, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

CDU:616.314

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947




SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

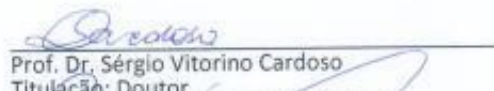
ATA DA COMISSÃO JULGADORA DA 234ª DEFESA DE MESTRADO DO (A) CD Carla Reis Machado Gomes DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA.

Às oito horas e trinta minutos do dia trinta de Agosto do ano de dois mil e doze, reuniu-se a Comissão Julgadora aprovada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para o julgamento da Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno (a) Carla Reis Machado Gomes com o título "Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo grau de Malignidade: Estudo clinicopatológico de 70 casos". O julgamento do trabalho foi realizado em sessão pública compreendendo a exposição, seguida de arguição pelos examinadores. Encerrada a arguição, cada examinador, em sessão secreta, exarou o seu parecer. A Comissão Julgadora, após análise do Trabalho, verificou que o mesmo encontra-se em condições de ser incorporado ao banco de Dissertações e Teses da Biblioteca desta Universidade. Acompanham este relatório os pareceres individuais dos membros da Comissão Julgadora. Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação da UFU. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 13 horas e 00 minutos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

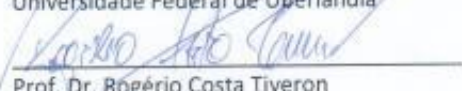
Uberlândia, 30 de Agosto de 2012


Prof. Dr. Adriano Mota Loyola
Titulação: Doutor
Universidade Federal de Uberlândia – UFU

APROVADO
Aprovado/Reprovado


Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso
Titulação: Doutor
Universidade Federal de Uberlândia

APROVADA
Aprovado/Reprovado


Prof. Dr. Rogério Costa Tiveron
Titulação: Doutor
Universidade Federal do Triângulo Mineiro- UFTM

APROVADO
Aprovado/Reprovado

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1. Distribuição dos pacientes portadores de APBG de acordo com o estadiamento clínico observado na primeira vista e a suspeita clínica de linfadenopatia metastática.	36
Tabela 2. Distribuição dos diferentes tipos de queixa principal relatadas pelos pacientes portadores de APBG identificados na primeira consulta segundo sua topografia e o tipo de sintoma.	38
Tabela 3. Distribuição dos diferentes tipos de sinais e sintomas referentes aos cinquenta e oito casos de APBGM identificados na primeira consulta segundo tipo e sua topografia	39
Tabela 4. Distribuição dos principais dados sociodemográficos e clinicopatológicos dos APBGM diagnosticados.	39
Tabela 5. Distribuição da amostra estudada segundo as decisões sobre abordagens terapêuticas, incluindo os FPT.	48

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1. Distribuição dos 70 casos de APBG segundo a faixa etária e o sexo.	34
Figura 2. Distribuição dos 70 casos de APBG segundo a localização.	35
Figura 3. Distribuição dos resultados de punção por agulha fina (PAAF) em 18 casos de Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau de Malignidade, provenientes da amostra estudada.	41
Figura 4. Aspectos histopatológicos do APBG mostrando diferentes padrões morfohistogenéticos de crescimento.	52/53
Figura 5. Aspectos morfológicos das células usualmente observadas no APBG.	55
Figura 6. Aspectos histopatológicos do APBG. Diversidade de tipos celulares observados na amostra estudada.	56
Figura 7. Aspectos histopatológicos do APBG, mostrando a relação do tumor com os tecidos vizinhos e estruturas mesenquimais.	58
Figura 8. Aspectos histopatológicos associados à transformação em alto grau de APBG.	59
Figura 9. Aspectos histopatológicos do APBG relativos às áreas descritas como crescimentos sólidos.	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA/MS/BRASIL- Instituto Nacional de Câncer/ Ministério da Saúde/Brasil

AJCC – American Joint Committee on Cancer Systems

UICC – Union for International Cancer Control

SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results

UCLA - Universidade da Califórnia, Estados Unidos da América (University of California, Los Angeles, United States of America)

AFIP – Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC.

APBG- Adenocarcinoma Polimórfico de Baixo Grau

cm – centímetro

n – número de pacientes

EUA – Estados Unidos da América

DIPAT/INCA – Divisão de Patologia do Instituto Nacional de Câncer

OMS – Organização Mundial de Saúde

EC – Estadiamento Clínico

FPT – Fora de possibilidades terapêuticas

cGy – centigray

CIR – Cirurgia

RT – Radioterapia

QT – Quimioterapia

S/ TTO – Sem tratamento

MT – Modalidade Terapêutica

DP – Dose Principal

DC – Dose Cervical

TH – Tipo Histológico

HPF – Higher Power Fields (Campos de Grande Aumento)

EC – Esvaziamento Cervical

Resumo: O Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau (APBG) é um tumor caracterizado por sua uniformidade citológica, morfologia diversa, padrão de crescimento infiltrativo e baixo potencial de metástases. Foram levantados, retrospectivamente, os casos de neoplasias localizados em glândulas salivares, do Instituto Nacional de Câncer (INCA) – Ministério da Saúde- Rio de Janeiro, no período de 1997 a 2006. A análise estatística foi desenvolvida a partir de testes, conforme recomendação do software Graphpadprism, Version 5.0 for Windows, Graphpad Software, Inc., 2007, San Diego, Califórnia, USA). A média de idade foi de 58,7 anos, prevaleceu em mulheres e leucodermas e tempo de evolução médio de 16 meses. Foram encontrados quatro casos com transformação em alto grau e um de tumores múltiplos. Apesar de ser de baixo grau, transformações em alto grau são possíveis e tumores cuja expressão do padrão cisticopapilar seja proeminente devem ser relatados ao cirurgião para que o tratamento seja mais bem direcionado.

Palavras chaves: Adenocarcinoma, Tumores de Glândulas Salivares, Glândula Salivar, Carcinoma.

Abstract: The polymorphous low grade adenocarcinoma (PLGA) is a tumor characterized by cytological uniformity, several morphologies, infiltrative the growth pattern and low metastasis potential. Were raised retrospectively the cases of neoplasm located in the salivary glands, from National Cancer Institute (NCI) - Ministry of Health, Rio de Janeiro, during the period 1997-2006. Statistical analysis was developed from tests, as recommended by GraphPadPrism software, Version 5.0 for Windows, GraphPad Software, Inc., 2007, San Diego, California, USA. The average age was 58.7 years, prevailing in women and Caucasian and evolution time average of 16 months. There were four cases with transformation in high grade and one of multiple tumors. Although it's low-grade, transformations are possible in high-grade and tumors whose expression cisticopapilar pattern is prominent should be reported to the surgeon for treatment to be better directed.

Key word; Adenocarcinoma, Salivary Gland Tumor, Salivary Gland, Carcinoma.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Adriano Mota Loyola, que soube de maneira magnífica repassar seu conhecimento, que me orientou com seriedade e compromisso, com sua competência tão característica. O meu mais sincero obrigada.

Ao Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso, por sua paciência e caridade, com quem sempre pude contar nos meus momentos de dúvida acadêmica e que com muito carinho me coorientou, dando conselhos não apenas acadêmicos, mas para a vida.

À Dra. Ana Lúcia A. Eisenberg, ao Dr. Fernando Luiz Dias e a toda equipe do INCA, pela disponibilidade e incentivo a pesquisa.

A Universidade Federal de Uberlândia, pela oportunidade de continuar meus estudos e me tornar uma profissional qualificada.

Finalmente, a minha família. Aos meus pais, por sempre me incentivarem a superar meus limites, a confiar no meu potencial e me fazer acreditar que posso conquistar o mundo. Ao meu irmão, por ser meu melhor amigo e me acompanhar em todas as jornadas.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias epiteliais de glândulas salivares constituem um grupo de doenças, cuja expressão clinicopatológica se traduz em uma ampla diversidade nosológica. As neoplasias malignas de glândulas salivares compreendem cerca de 6% dos cânceres que ocorrem em cabeça e pescoço e menos de 1% de todos os cânceres humanos.

Embora tais tumores sejam incomuns, não são raros. Ainda que se observe um número crescente de trabalhos discutindo sua epidemiologia, os dados, em geral, se restringem a topografia e comportamento biológico. Uma das grandes dificuldades desta discussão advém das alterações temporais na sua classificação e nomenclatura, que acompanham novos conhecimentos sobre sua histogênese e patogenia. Os tumores de glândulas salivares se destacam não só pela diversidade morfológica apresentada, que usualmente suscita dificuldades de diagnóstico e classificação, como também pela variabilidade de comportamento biológico.

Geralmente, para cada tipo histológico está implícita uma gradação tumoral de malignidade (p.ex. Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau, Carcinoma epitelial-mioepitelial, carcinoma de hialinizante de células claras), consideradas, homoganeamente, neoplasias de baixo grau; enquanto, para outras, (p.ex. Carcinoma Mucoepidermóide, Adenocarcinoma Sem Outra Especificação (SOE), Carcinoma Adenóide Cístico (CAC) e Carcinoma Ex-Adenoma Pleomórfico (CA ex-AP)) o padrão histológico que define a doença não é suficiente. Para estes casos, tem sido mostrado que subtipos histológicos (considerados como níveis de diferenciação: bem, moderado e pobremente diferenciado), têm sido utilizados para completar as informações sobre o comportamento.

Chama a atenção, um grupo de neoplasias que tem sido variavelmente definido como sendo de “baixo grau de malignidade”. Isto tem sido observado, pois não é possível encontrar uma definição consensual,

objetiva e clara sobre como esta expressão se traduz do ponto de vista clínico e/ou histopatológico. Em geral, os estudos de casos publicados na literatura suportam o conceito da gradação de malignidade mais frequentemente no comportamento biológico, notoriamente no potencial metastatizante e nas taxas de sobrevida associadas à doença. Carcinoma Epitelial-Mioepitelial, Adenocarcinoma de Células Basais e Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau de Malignidade, Adenocarcinoma de células basais, Carcinoma hialinizante de células claras são exemplos desta situação.

Com base nisso, pode-se dizer que os tumores de baixo grau possuem características clínicas como baixo potencial metastático tanto à distância como para linfonodos locoregionais, limitada capacidade invasiva local, acompanhados de elevadas taxas de sobrevida. Aproximadamente 90% dos pacientes com tumores malignos de baixo grau sobrevivem dez anos após o tratamento, enquanto apenas 25% dos portadores de lesões de alto grau sobrevivem ao mesmo intervalo de tempo.

As características histopatológicas são bem variadas, mas existem algumas que são semelhantes aos diversos tumores de baixo grau, como por exemplo, mitoses ausentes ou escassas, aparente circunscrição, presença de encapsulamento parcial, monomorfismo (isomorfismo, unimorfismo) celular e nuclear, além de necrose ausente ou insignificante.

Encontram-se dentro do grupo de neoplasias de baixo grau de malignidade em glândulas salivares os tipos a seguir (Barnes et al.,2005; Seethala, 2009; Seethala, 2011, Ellis et al., 2008):

- * Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau;
- * Carcinoma de células acinares;
- * Carcinoma de células claras não especificado;
- * Adenocarcinoma de células basais;
- * Carcinoma epitelial-mioepitelial;

* Carcinoma mioepitelial.

Neste grupo, em particular, o Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau de Malignidade (APBG) é considerado o tumor mais representativo, em função de sua maior frequência. Foi descrito concomitantemente por Freedmann & Lumerman e Batsakis et al., em 1983 com o nome de “Carcinoma Lobular” e “Carcinoma do Ducto Terminal”. Posteriormente, Evans & Batsakis (1984) atribuíram-lhe a designação Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau, pela qual é conhecida nos dias atuais.

Dados sobre sua epidemiologia vêm sendo agregados ao conhecimento já existente em função de novas publicações estudando um maior número de casos. Este fato tem sido observado concomitantemente à definição dos padrões histopatológicos mais característicos (típicos) e das variações possíveis (achados menos frequentemente observados).

Outra questão a esclarecer sobre os tumores de baixo grau de malignidade é se tal nomenclatura realmente está correta. Casos de perda de diferenciação, também conhecida como desdiferenciação, têm sido descritos para estas lesões. Desdiferenciação é a progressão das células para um estado menos diferenciado no qual a linha original de diferenciação não está mais evidente. Também pode ser encontrada a terminologia “transformação para alto grau” que é considerada mais adequada para os tumores de glândulas salivares. Casos com desdiferenciação são associados a um comportamento biológico de alto grau, o que, de certa forma, questiona o comportamento de baixo grau, classicamente associado a este tumor.

Considerando o escasso número de estudos com grande número de casos de APBG publicados, e a ausência de dados específicos sobre esta lesão na população brasileira; considerando que o Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS/Rio de Janeiro, RJ-Brasil) é o principal centro de diagnóstico e tratamento do Câncer vinculado ao Sistema Único de Saúde e sua qualificação como principal registro de tumores do Brasil, propusemo-nos, com este estudo, descrever e analisar os aspectos clinicopatológicos e de prognóstico do APBG

a partir de 70 casos diagnosticados e tratados no INCA, no período de 1997 a 2006.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

O Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau (APBG) é um tumor epitelial maligno caracterizado por sua uniformidade citológica, morfologia diversa, padrão de crescimento infiltrativo e baixo potencial de metástases (Luna & Wenig, 2005).

Foi primeiramente descrito em agosto de 1983 como uma neoplasia distinta por Freedman & Lumerman, que o apresentaram designando como Carcinoma Lobular. No artigo, os autores relatam que o termo *adenocarcinoma de glândula salivar* era utilizado para descrever um grupo de tumores de glândula salivar, heterogêneo e pobremente definido, que possuíam em comum a presença de estruturas tubulares ou papilares. Na tentativa de definir melhor estas lesões, os autores revisaram em seus registros os tumores classificados como: adenocarcinoma, carcinoma de glândula salivar e tumor epitelial infiltrativo de glândula salivar. Dessa revisão, descobriram 18 tumores sob a designação de adenocarcinoma de glândulas salivares menores. Desses 18 casos, 11 possuíam várias características morfológicas e clinicopatológicas em comum e exibiam uma notável semelhança microscópica com o carcinoma lobular infiltrativo de mama. Estes casos formaram a base de seu estudo e da caracterização desta nova nosologia. Os 11 casos separados, constituíam 7% de todos os tumores malignos de glândulas salivares encontrados desde 1969. Outro caso similar proveniente da Faculdade de Odontologia da Universidade Fairleigh Dickinson em Vancouver, Canadá, também foi incluído no estudo. Os dados clínicos obtidos nessa amostra de 12 casos foram: média de idade dos pacientes em 53 anos; sete tumores (58,3%) acometendo o palato, geralmente localizados na junção do palato duro com o palato mole; dimensão variável entre 1,0 e 3,0 cm de diâmetro; tempo de evolução (disponível em sete casos) variando de 01 ano a 20 anos; a maioria dos tumores sendo descrita como aumento semifirme e massas duras recobertas por mucosa normal.

Histopatologicamente, os tumores não possuíam cápsula, as células eram organizadas em colunas, cordões interconectados e pequenas ilhas arredondadas. Essencialmente, o tumor mostrava isomorfismo celular típico. As

células possuíam núcleos ovais ou fusiformes, levemente vesiculares, cromatina clara e nucléolos pequenos e inconspícuos. O citoplasma era escasso, se apresentava eosinofílico e apresentavam um limite celular indistinto. Algumas células apresentavam vacuolização do citoplasma e figuras mitóticas eram raras.

Segundo os autores, a característica mais marcante era de que essas células, principalmente as da periferia, se arranjavam em cordões alongados formando um padrão reconhecido como “fila indiana”. Esse tipo de padrão era bastante similar ao visualizado no carcinoma lobular infiltrativo de mama e foi figurado em todos os 12 tumores. Infiltração em forma de pequenos túbulos, figurados por uma camada simples de células também era notada. Em outras áreas, pequenas ilhas de duas a quatro células ao lado de células individualizadas de permeio. Em outros tumores, cordões de células e, às vezes, estruturas tubulares eram organizadas em padrões concêntricos ao redor do nervo ou de uma ilha de células tumorais. Invasão perineural foi evidente em oito casos e invasão perivascular em 11 casos.

O tratamento desses tumores foi bastante variado, mas em sua maioria incluiu excisão ampla da neoplasia. Um paciente teve realizada uma maxilectomia parcial, em outro uma excisão ampla de tecido mole com remoção de osso contíguo; em outro foi realizada hemimandibulectomia. Dois pacientes foram submetidos à radioterapia pós-operatória e em outro a radioterapia foi realizada após biópsia.

O acompanhamento foi possível em 11 casos e todos estavam vivos sem recidivas entre 05 e 80 meses após o tratamento. Não havia relato de metástases.

Batsakis et al., em setembro do mesmo ano, descreveram um grupo de tumores de aspectos clinicopatológicos semelhantes, apresentando-o com a designação de Carcinoma do Ducto Terminal. Neste trabalho, os autores também se referem à necessidade de subclassificar os adenocarcinomas, um grupo de neoplasias muito amplo em seus aspectos clinicopatológicos,

considerando seu padrão de crescimento e histocitomorfolgia. Após a revisão dos casos, um grupo de 12 tumores foi identificado com características histológicas distintas.

Os dados clínicos destes casos foram: média de idade dos pacientes em 45 anos; o palato foi o sítio preferencial, geralmente na junção do palato mole com o palato duro; a apresentação clínica era uma massa indolor, recoberta por mucosa normal em todos os pacientes; e tamanho variável entre 1,5 a 5 cm.

Os achados histológicos eram similares em todos os casos. Uma falsa circunscrição estava presente em quase todos os casos, mas uma cápsula verdadeira nunca estava presente. O padrão infiltrativo era visualizado em todos os casos. Essa infiltração ocorria tanto por ductos simples como por grupos de ductos neoplásicos e nódulos epiteliais sólidos. Neurotropismo era proeminente, com crescimento neoplásico peri e intraneural. Esse aspecto foi encontrado em todos os 12 casos. Invasão óssea foi visualizada em dois casos.

As células neoplásicas eram arranjadas tanto em ductos simples formados por uma única camada de células ou em massas sólidas. Em alguns campos, os ductos estavam justapostos; em outros campos, os ductos eram separados por um estroma hialino eosinofílico ou muco-hialino. Uma característica histológica presente em todos os casos, em graus diferentes, era o alongamento das células neoplásicas. Essas células, algumas vezes, formavam micronódulos remanescentes de uma agregação circunferencial perineural. Exceto nas áreas alongadas, as células epiteliais manifestavam uniformidade e regularidade quanto a tamanho, formato e núcleo. As mitoses eram escassas ou ausentes.

O tipo de tratamento escolhido não foi relatado e segundo os autores o tempo de seguimento (dois anos e meio) não foi o suficiente para delinear o potencial biológico do tumor. Todavia, os autores concluíram que esperavam que o comportamento das lesões fosse semelhante ao do Carcinoma Adenóide Cístico.

Em 1984, a nomenclatura Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau é apresentada pela primeira vez por Evans & Batsakis. Os autores revisaram em seus bancos de dados no Hospital M.D. Anderson da Universidade do Texas, todos os casos arquivados como Adenocarcinoma de Glândulas Salivares Menores, incluindo o trato sinonasal, diagnosticados após 1977.

Os 14 casos incluídos no grupo de estudo final mostraram idade média dos pacientes de 64 anos; oito pacientes homens e seis mulheres; 11 tumores eram localizados no palato, e o seu tamanho variava de 2 a 5 cm. Todos os casos apresentaram os aspectos histopatológicos descritos a seguir, definidos pelos próprios autores, a saber: uniformidade citológica e diversidade histológica; as células, em todos os casos, eram de tamanho pequeno a médio, regulares, com ausência de atipia nuclear; figuras mitóticas eram escassas (<5 por 10 campos em grande aumento) e necrose tumoral só foi vista em um caso, como achado localizado. Em contraste com essa monotonia morfológica celular, existiam consideráveis variedades histológicas entre os casos como também dentro de casos, individualmente. A gama de padrões de crescimento incluía ninhos sólidos e trabeculares, tubular, papilar, cístico, cribriforme ou formações císticas pseudoadenóides, cordões e fascículos. Combinações e transições dentro desses padrões eram frequentes.

Em alguns casos existiam áreas em que o citoplasma das células tumorais era claro, ou menos comumente, oxifílico. O estroma tumoral era frequentemente mucinoso ou hialinizado. Os tumores não eram encapsulados e exibiam infiltração nos tecidos adjacentes. Invasão óssea era frequente quando a localização do tumor era próxima ao osso. Tumores recorrentes eram mais invasivos e invasão perineural era percebida próxima a pequenos nervos, mas não era clinicamente significativa.

O tratamento mais escolhido foi excisão sendo que em três casos foi seguida de radioterapia. Em outros dois casos a radioterapia foi precedida por biópsia excisional. Em dois casos, os pacientes foram tratados com maxilectomia parcial.

O tempo de acompanhamento variou entre seis e 20 anos. Dos 14 pacientes, 10 seguiram sem evidência do tumor após a terapia inicial. Três pacientes tiveram várias recorrências, dois tiveram metástases linfonodal. Nenhuma morte relacionada ao tumor foi relatada.

Após essas três importantes descrições seminais do APBG (Freedman & Lummerman, 1983; Bastsakis et al., 1983 e Evans & Batsakis, 1984), outros poucos estudos de série de casos e, principalmente, inúmeros relatos de casos têm sido publicados descrevendo aspectos clinicopatológicos desse tumor. A seguir, faremos uma revisão baseada nos principais trabalhos publicados, cujo número de casos tenha sido superior a quatro casos por publicação. Esta revisão seguirá uma dinâmica temática, não necessariamente, cronológica.

O APBG é o segundo tumor mais comum em glândulas salivares menores, correspondendo a 17,3 %. Cerca de 60% dos casos ocorrem no palato e raramente nas glândulas salivares maiores (Barnes et al., 2005).

Apesar de ser um tumor quase exclusivo de glândulas salivares menores, até o presente momento foram publicados 37 casos em glândula parótida, além de outros relatos em pulmão, glândula lacrimal, orofaringe, região sinonasal, língua e nasofaringe (Araújo et al., 1999; Nagao et al., 2004; Ruíz-Godoy et al., 2007; Paleri et al., 2008, Krishnamurthy et al., 2011). Todavia, casos têm sido descritos em glândula submandibular e sublingual. Em outras situações, tem sido descrito também como parte maligna de um Carcinoma Ex-Adenoma Pleomórfico (El-Naaj et al., 2011; Castle et al., 1999; Ruíz-Godoy et al., 2007; Zdanowski et al., 2011).

Ellis & Auclair (2008) afirmam que esse tumor tem uma predileção para incidir em negros: 27% dos APBG dos seus arquivos ocorreram em

negros, contrapondo-se aos 11% de frequência observada para os outros tipos de tumores de glândulas salivares, quando analisados em conjunto. Em um estudo de van Heerden & Raubenheimer (1991), o APBG foi o tipo tumoral mais comum em uma série de 70 pacientes negros. Curiosamente, esse tipo tumoral é bastante raro na população japonesa e tailandesa (Paleri et al., 2008).

O APBG ocorre numa ampla faixa etária, mas relatos entre a 1ª e 2ª década de vida são raros. A média de idade é de 61 anos (Pogodzinski et al., 2006). Castle et al. (1999) afirmam que a média de idade em mulheres é ligeiramente menor que nos homens, com 56,5 anos para mulheres e 59,8 anos para homens, sem diferença estatisticamente significativa. O APBG afeta mais mulheres, com uma proporção de 2:1, podendo essa taxa chegar a 4,6:1.

Usualmente o APBG tem sido descrito como lesão única. Todavia, casos de lesões múltiplas, sincrônicas, também têm sido diagnosticados no lábio e mucosa bucal (Clayton et al., 1995). As apresentações clínicas do tumor variam entre lesão em nódulo, tumoração, de crescimento lento, massa acompanhada de dor, sangramento ou ulceração. Podem ser diagnosticadas como lesões fixas ou móveis (Vincent et al., 1994). Entretanto, caracteristicamente o APBG tem um crescimento lento, assintomático, apresentando-se como um aumento de volume da mucosa bucal (Ellis & Auclair, 2008). A duração dos sintomas varia de dias a anos, com uma média de 33 meses (Vincent et al., 1994).

Não foi possível identificar descrições de prováveis alterações ósseas associadas ao crescimento tumoral. Todavia, Morais (2010) assegura que o exame radiográfico pode mostrar o osso subjacente com aspecto de “roedura de traça”.

Macroscopicamente, o APBG se apresenta como uma massa ovóide, circunscrita, mas não encapsulada, que se aproxima da superfície do epitélio, mas que raramente é ulcerada. Embora alguns tumores apareçam focalmente distintamente separados dos lóbulos de glândulas salivares

adjacentes, em outras áreas eles usualmente são pobremente demarcados, mostrando invasão aparente (Ellis & Auclair, 2008). A superfície de corte é homogeneamente amarela a castanho, possui uma superfície brilhante e apresenta uma textura firme uniformemente. Raramente apresentam necrose tumoral central. O tamanho do tumor varia de 0,4 a 6 cm em sua maior dimensão, com um diâmetro médio de 02 cm (Evans et al., 2000; Pogodzinski et al., 2006). Skalova et al. em 2011 relatou que a superfície da lesão aos cortes apresentava, macroscopicamente, esbranquiçada a acinzentada e sem áreas de necrose ou hemorragia.

Microscopicamente, o APBG possui uma variedade de padrões de crescimento tanto dentro de uma mesma amostra quanto entre vários tumores. Segundo Ellis & Auclair (2008), seu reconhecimento é facilitado pela combinação única de características arquiteturais e citomorfológicas que se apresentam em todos os casos. Os padrões de crescimento conhecido do APBGM são: sólido, cribriforme, tubular, trabecular, fascicular e papilar. A arquitetura cribriforme, cístico e papilar-cístico ocorre em áreas focais em alguns tumores, mas podem eventualmente predominar.

Em menor aumento, o APBG tipicamente aparece bem circunscrito, mas não encapsulado, e focalmente infiltrativo. A porção central do tumor é geralmente sólida ou lobulada, mas na periferia pequenas ilhas e células individuais, quase sempre arranjadas em uma camada única, estendendo em torno do tecido conjuntivo ou parênquima salivar. Em vários tumores, essas extensões neoplásicas aproximam-se da superfície epitelial sobrejacente, mas em outros, são nitidamente separados a partir do epitélio da mucosa por um halo estreito de tecido conjuntivo. No centro, áreas sólidas frequentemente lembram um ou mais tumores de glândula salivares benignos e malignos (Ellis & Auclair, 2008; Adornato et al., 2000; Castle et al., 1999).

Característico do APBG são estruturas semelhantes a pequenos túbulos que possuem lumens centrais revestidos por uma única camada de células cuboidais. Isso pode ocorrer como estruturas isoladas ou como aglomerados. São sempre mais numerosos na periferia do que no centro do

tumor. Estão intimamente associados e alinhados com células colunares e trabeculares que se organizam em espirais concêntricas, criando uma aparência targetóide. Esse aspecto targetóide está quase sempre associado a pequenos feixes nervosos (neurotropismo) ou vasos sanguíneos (Ellis & Auclair, 2008; Castle et al., 1999; González-Garcia et al., 2005; Luna & Wenig, 2005).

As células tumorais são isomórficas possuindo tamanho médio. Os núcleos são ovóides ou fusiformes, com extremidades arredondadas, com cromatina pontilhada e nucléolo pouco evidente. Mitoses são raras e mitoses atípicas são ausentes. Citoplasma eosinofílico (ou anfofílico) é escasso e o limite das células indistinto. Outros tipos celulares como oxifílicas, claras e raramente mucosas podem estar presentes. O epitélio neoplásico está usualmente associado a um estroma fibroso limitado, mas estroma hialino ou muco-hialino mais abundante quase sempre se desenvolve mais próximo do epitélio neoplásico. Invasão perineural é um achado frequente, já a invasão perivascular é descrita em menor proporção (Ellis & Auclair, 2008; Luna & Wenig, 2005).

Como o APBG compartilha várias características histológicas com Adenoma Pleomórfico, Carcinoma Ex-Adenoma Pleomórfico, Mioepitelioma, Carcinoma Mioepitelial, Carcinoma Adenóide Cístico e metástases para assoalho bucal de Carcinoma Lobular de mama, esses tumores devem ser considerados concretamente no diagnóstico diferencial (Ellis & Auclair, 2008; Nagao et al., 2004; Luna & Wenig, 2005, O'Rourke et al., 2006; El-Naaj et al., 2011).

Um fato pouco discutido sobre o APBG é a desdiferenciação. O conceito de desdiferenciação foi proposto por Dahlin & Beabout em 1971, quando eles descreveram a desdiferenciação de um condrossarcoma como uma neoplasia distinta caracterizada por um condrossarcoma de baixo grau justaposto a um sarcoma de alto grau diferente histologicamente.

Posteriormente, a desdiferenciação seria reconhecida em inúmeras variedades de tumores de glândulas salivares, incluindo Carcinoma Adenóide Cístico, Carcinoma Mucoepidermóide, Carcinoma Mioepitelial, Carcinoma Epitelial-Mioepitelial e Carcinoma de Células Acinares (Costa et al., 2011).

Desdiferenciação é a progressão das células de um estado de maior para outro em menor diferenciação e é caracterizada por perda de marcadores de desenvolvimento e ganho de capacidade proliferativa (Kato et al., 2004). É um evento bastante raro, mas tem sido descrito nos últimos anos (Lloreta et al., 1995; Perez-Ordóñez et al., 1998; Pelkey & Mills, 1999; Simpson et al., 2002; Kumar et al., 2004; Arora et al., 2011). Costa et al. (2011) sugere que o termo desdiferenciação não se aplicaria para os tumores epiteliais, especialmente quando o componente desdiferenciado é bem reconhecido como no carcinoma ou adenocarcinoma. Os autores citam a introdução do termo “transformação em alto grau” feita por Seethala (2009), e dizem que o termo reflete melhor o fato do componente desdiferenciado quase sempre manter alguns padrões do tumor original.

Algumas características morfológicas são similares nos relatos de casos com desdiferenciação. Atipias, aparecimento de necrose focal, aumento no número de mitoses, principalmente na região da necrose, aumento do tamanho do núcleo e modificação arquitetural são algumas dessas características (Perez-Ordóñez et al., 1998, Pelkey & Mills., 1999; Kumar et al., 2004).

Evans (2000) tentou relacionar o padrão papilar ou papilar cístico a transformação em alto grau do APBG. Esse fato não foi confirmado, porém ele conseguiu relacionar esse padrão de crescimento com o aumento do número de metástases cervicais.

Em 2004, Kumar et al. relataram o caso de uma garota de 14 anos cuja biópsia incisional apresentava um tumor com variáveis padrões de crescimento como cordões, ilhas, trabéculas e camadas de uma única célula. Os padrões cribriformes e papilares eram observados em algumas áreas. As

mitoses eram vistas na frequência de 3/10 HPF. Um ano depois, na primeira recorrência, o tumor possuía características histológicas semelhantes, mas o padrão de crescimento papilar cístico era mais proeminente, além de várias ilhas tumorais demonstravam necrose central. As mitoses eram vistas na frequência de 2/10 HPF. A metástase também apresentava o mesmo padrão histológico. Na terceira ressecção e segunda recidiva, revelava um tumor histologicamente de alto grau com grandes mudanças císticopapilares e necrose. As mitoses eram vistas na frequência de 1/10 HPF.

Pelkey & Mills em 1999 apresentam dois casos de APBG com transformação em alto grau, nos quais o número de mitoses, ao contrário do caso descrito por Kumar et al. em 2004, aumentou a cada recidiva passando de uma mitose para até 11 mitoses a cada 10 HPF. As recidivas também apresentavam atipias, necrose e invasão óssea e perineural.

Simpson et al. (2002) relataram que em seu primeiro caso, a maior parte do tumor apresentava as características comuns ao APBG, porém em uma segunda área as células eram largas e poligonais, arranjadas em cordões, ninhos, pequenos túbulos, e particularmente áreas sólidas sempre apresentando necrose central. As células eram eosinofílicas ou anfófilicas, núcleo grande e cromatina grosseira e vesicular. As mitoses chegavam a incríveis 28 a cada 10 HPF, incluindo formas atípicas. Apesar disso, não foi relatada a presença de invasão óssea ou perineural, ou até mesmo hemorragia.

Desde as descrições iniciais, o APBG tem sido tratado por meio de excisão cirúrgica, caracterizada pela remoção completa da lesão, algumas vezes complementadas pela extensão da cirurgia a estruturas adjacentes, caracterizadas como maxilectomia parcial, maxilectomia parcial estendendo-se para a remoção de paredes do seio maxilar, órbita, seio maxilar e fossa nasal; excisões amplas sem caracterização do tipo específico. Em geral, a extensão do tratamento cirúrgico era compatível com a extensão da doença. Em alguns dos casos relatados nestes estudos, os pacientes também foram submetidos a radioterapia complementar (Freedman & Lummerman, 1983; Evans & Batsakis,

1984; Colmenero et al., 1992). Com este tipo de abordagem, os autores concluíram que a lesão estava associada a um baixo grau de malignidade, já que poucos foram os casos de recidiva, metástases locais, ausência de metástases distantes e baixos índices de evolução para óbito pela doença (Aberle et al., 1985; Colmenero et al., 1992; Vincent et al., 1994; Perez-Ordoñez et al., 1998).

O estudo com maior número de casos de APBG é Castle et al. (1999). Os autores recolheram os dados de casos nos registros de tumores do Instituto de Patologia das Forças Armadas (AFIP), Washington, DC, entre 1970 e 1994. Obtiveram 164 casos, nos quais eram 109 mulheres e 55 homens, com uma taxa de 2:1. A média de idade foi 57,6 anos e o palato foi o local mais acometido (n=52, 32%). A duração dos sintomas teve uma média de 27 meses e o tamanho tumoral variou entre 0,4 - 6 cm. Especificamente os tumores que acometiam lábio eram significativamente menores que os tumores em palato em cerca de 1,1cm ($\pm 0,3$ cm).

Histopatologicamente, os tumores não fugiam a regra: bem circunscritos, porém não encapsulados; infiltração no tecido conjuntivo periglandular era visualizada, mas invasão musculoesquelética era incomum; apresentavam uma gama variada de padrões de crescimento incluindo: tubulares, trabeculares, cribriformes e sólido; neurotropismo e invasão perineural eram situações comuns; as células eram padronizadas, poligonais, de tamanho médio a pequeno, núcleo particularmente distinto, membrana celular indistinta e citoplasma eosinofílico; figuras mitóticas raras e nunca numerosas.

Excisão cirúrgica foi o tratamento de escolha. Não houve diferenças estatisticamente significantes no acompanhamento de pacientes baseado no tipo de tratamento inicial ou qualquer outro tratamento adicional prestado. A radioterapia não alterou a taxa de sobrevida. De fato, pacientes que foram tratados com radioterapia foram mais propensos a ter evidência de doença no último acompanhamento, comparados a pacientes que não receberam radioterapia.

Cento e sessenta pacientes (97,6%) estavam vivos ou morreram de causas não relacionadas ao tumor. Estatisticamente, tumores localizados no palato foram significativamente mais propensos a estarem relacionados com recorrência local/ doença residual ou óbito. As mulheres eram 1,6 vezes mais propensas a desenvolverem recorrências que homens.

Outros estudos, também utilizaram terapias variadas, algumas intervenções conservadoras, outras mais extensas, complementadas ou não pelo esvaziamento cervical e radioterapia. Abordagens semelhantes também foram defendidas para casos recidivantes, metástases locais e distantes após a cirúrgica inicial (Evans et al, 2000). Estes autores chamam a atenção de que aproximadamente 30% dos casos recorrem localmente; estas recorrências podem assumir um caráter descontrolado, com invasões sucessivas de estruturas nobres, afetando a sobrevida do paciente. Vale salientar que neste estudo, recorrências foram identificadas até 24 anos após o primeiro tratamento. Neste estudo, menos de 10% dos casos produziram metástases distantes e 12,5% dos pacientes evoluíram para óbito.

Crean et al. (1996) e Pogodzinski et al. (2006) afirmam que o tratamento de escolha para o APBG é a excisão com margens amplas com seções de congelamento durante a cirurgia para confirmação. Quando margens comprometidas ou invasão perivascular ou perineural ocorrem com o envolvimento de linfonodos cervicais, radioterapia pós-cirurgia é recomendada.

El-Naaj et al. (2011) afirma não ser possível estabelecer um protocolo de tratamento para o APBG. Mas em sua pequena experiência, os autores recomendam que a excisão ampla com margens livres seja o tratamento de escolha. Ainda nesse trabalho, os autores relatam que a indicação de dissecação cervical ficaria reservada para linfonodos positivos clínica e radiograficamente.

Em relação aos casos de transformação em adenocarcinomas de alto grau, a literatura mostra que a despeito do fato de a transformação proporcionar um comportamento mais agressivo, somente um caso evoluiu

para óbito (Lloreta et al., 1995) e nenhum dos casos publicados produziu metástases (Pelkey & Mills, 1999; Simpson et al., 2002). Para estes casos, tem sido indicada cirurgia ampla, complementada com radio e quimioterapia. Estes resultados têm mostrado que o APBG está associado a baixo risco de evolução para óbito dos pacientes (Paleri et al., 2008).

PROPOSIÇÃO

3. PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente estudo é fazer um estudo observacional descritivo, retrospectivo dos aspectos clinicopatológicos de uma série de casos de Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau de Malignidade, diagnosticada e tratada no Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS/Rio de Janeiro, RJ-Brasil) no período entre 1997 e 2006.

3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever dados sociodemográficos dos pacientes
2. Descrever os achados clínicos da amostra
3. Descrever os achados patológicos
4. Descrever os achados de intercorrência no acompanhamento clínico da amostra como recorrência local, regional, metástases e sobrevida dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

Foram levantados, retrospectivamente, todos os casos de neoplasias localizados em glândulas salivares maiores e menores, diagnosticados e/ou tratados na Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional de Câncer (INCA) – Ministério da Saúde, situado na cidade do Rio de Janeiro, no período de 1997 a 2006 (dez anos).

O levantamento inicial foi realizado tendo como referência o banco de dados da Divisão de Patologia do INCA (DIPAT – INCA/MS/Brasil). Para a pesquisa, foram utilizados os unitermos descritos abaixo e os códigos da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, em sua terceira versão (Fritz et al., 2000), a saber:

- C06.9 BOCA, SOE
- C07 GLÂNDULA PARÓTIDA
- C08.0 OUTRAS GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES E GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES NÃO ESPECIFICADAS
- C08.1 GLÂNDULA SUBLINGUAL

Histologia:

- 8525/3 ADENOCARCINOMA POLIMORFO DE BAIXO GRAU
- 8562/3 CARCINOMA EPITELIAL-MIOEPITELIAL
- 8551/3 CISTADENOCARCINOMA DE CÉLULAS ACINOSAS
- 8550/3 CARCINOMA DE CÉLULAS ACINOSAS
- 8562/3 CARCINOMA EPITELIAL-MIOEPITELIAL
- 8310/3 ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS, SOE
- 8147/3 ADENOCARCINOMA BASOCELULAR
- 8041/3 CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUENAS
- 8940/0ADENOMA PLEOMÓRFICO
- 8140/3ADENOCARCINOMA, SOE
- 8430/3CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE
- 8500/3CARCINOMA DO DUCTO SALIVAR
- 8200/3 CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO
- 8481/3 CARCINOMA PRODUTOR DE MUCINA

➤ 8941/3 CARCINOMA EM ADENOMA PLEOMÓRFICO

A amostra para estudo foi selecionada considerando os seguintes critérios de inclusão:

1. Neoplasias cujo diagnóstico na revisão tenha sido APBG, baseado nos critérios histológicos relacionados na última classificação de tumores de glândulas salivares estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (Barnes et al., 2005), diagnosticados e/ou tratados no INCA, cujos registros apresentem dados relativos as diferentes variáveis incluídas no estudo.
2. Casos não diagnosticados no INCA, mas que tiveram seus dados recuperados e registrados adequadamente no prontuário dos pacientes;
3. Casos, cujo tempo de acompanhamento mínimo permitido chegasse aos 60 meses (cinco anos).

Concomitantemente, os seguintes critérios de exclusão foram definidos:

1. Casos cujos prontuários não apresentassem registros completos para as variáveis exploradas neste estudo;

Da amostra selecionada, foram coletados os seguintes dados a partir dos registros de prontuários:

➤ Sociodemográficos: idade, sexo, cor, estilo de vida (relatos de alcoolismo e tabagismo) dos pacientes; dados clínicos da lesão na primeira visita ao INCA, do atendimento e relacionados à evolução do caso: localização, dimensão aparente, tempo de evolução da doença, queixa principal, sinais e sintomas;

➤ Estadiamento da lesão referente ao TNM no momento da primeira visita ao INCA (Edge, 2010);

➤ Dados referentes a diagnósticos citológicos pré-operatórios;

- Dados determinantes de recidivas, metástases linfonodais e à distância, e sobre comprometimento das margens;
- Tipos de tratamento utilizados;
- Intercorrências pós-tratamento, identificados como comprometimento de margens cirúrgicas pela neoplasia, reincidências, metástases e presença de segundos tumores primários;
- Estado atual do paciente dados pela anotação realizada na última consulta registrada no INCA/MS-RJ.

Para fins de análise, as seguintes informações complementares foram consideradas:

- Sinais e sintomas: os sinais e sintomas foram registrados segundo o seu tipo e a sua localização regional, incluindo dados de perda ponderal pelos pacientes.
- Dimensão e estadiamento: para a determinação do tamanho (T) – traduzido como extensão da lesão, (N) como metástases linfonodais e (M) como metástases a distância –, e estadiamento do tumor, foi utilizado o Sistema de Classificação TNM da *American Joint Cancer Committee Systems - AJCC* (Edge, 2010) para carcinomas de glândulas salivares e para neoplasias malignas da cavidade bucal (Barnes et al., 2005). Estas informações foram obtidas a partir das descrições cirúrgicas e dos exames anatomopatológicos. Para as análises envolvendo estadiamento da lesão, foram considerados os seguintes critérios: doença inicial, representada pelos casos T1 e T2 ou pelo estadiamento TNM I e II; para a doença avançada, foram considerados os casos estadiados como T3 e T4 ou como estadiamento TNM III e IV.
- Diagnósticos histopatológicos: os diagnósticos histopatológicos foram realizados a partir de cortes histológicos obtidos das peças cirúrgicas fixadas em solução de formol (10%) e incluídos em parafina, corados pela hematoxilina e eosina (Bancroft & Gable, 2008).

Estatística

Para descrição dos dados da amostra, foi usada estatística descritiva, expressando-os como valores de média (\pm desvio padrão), proporção e percentuais. A análise estatística foi desenvolvida a partir de testes de distribuição da amostra do tipo D'Agostino & Pearson, conforme recomendação do software GraphPadPrism, Version 5.0 for Windows, GraphPad Software, Inc., 2007, San Diego, California, USA). Conforme os dados tenham sido reconhecidos como normais ou não normais, os seguintes testes foram utilizados:

1. Teste U de Mann-Whitney, para comparação de dois grupos de variáveis quantitativas com distribuição não normal. Com este teste, foi analisada a existência de diferenças entre tempos de evolução para pacientes homens e mulheres, para pacientes expostos e não expostos a produtos de fumo e etanol e paciente com diferentes cores de pele. De forma semelhante, foi também analisada a existência de diferenças entre dimensão das lesões para pacientes com diferenças na cor da pele e de diferentes sexos;

2. Teste de Kruskal-Wallis, para comparação de três grupos com variáveis quantitativas, com distribuição não normal. No caso de identificação de significância entre os grupos, um teste complementar de Bonferroni foi utilizado para comparação dois a dois para localização da significância. Esta análise foi utilizada para analisar possíveis diferenças entre tempo de evolução para tumores localizados em diferentes topografias;

3. Teste t de Student, para comparação de dois grupos de variáveis quantitativas com distribuição normal. No caso, foi utilizado para comparação entre idade dos pacientes segundo o sexo;

4. Teste exato de Fisher para identificação de associações entre variáveis, a partir da confecção de tabelas de contingência. Neste caso, os testes foram utilizados para analisar a existência de associação entre estágio das lesões e a exposição ou não a produtos do etanol e fumo; nível

(quantidade) de exposição; e para dupla exposição (produtos do etanol e fumo conjuntamente);

5. Teste de correlação de Spearman para estabelecimento de correlação entre duas variáveis quantitativas. Esta análise foi voltada para a análise de correlação entre dimensão das lesões e tempo de evolução dos sintomas (lesão).

Todos os testes foram realizados considerando intervalo de confiança de 95%, estabelecendo como significativos os valores de $p < 0,05$.

Este estudo foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer, segundo o parecer 042/04, e conduzido de acordo com regulamentos éticos internacionais (Anexo 01).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Aspectos Sociodemográficos

No período entre 1997 e 2006, 70 pacientes com Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau de Malignidade foram diagnosticados e tratados no Instituto nacional de Câncer (INCA/RJ).

Dos 70 casos, 44 eram mulheres e 26 homens, apresentando uma proporção de 1,69: 1. A média de idade foi de 55,17 ($\pm 11,58$) anos variando entre 24 e 91 anos. Não houve casos entre a 1ª e 2ª década de vida, sendo o pico de incidência entre a 6ª (23 casos, 39,0%) e 7ª (19 casos, 27,0%) década de vida. A média de idade entre os homens foi de 58,7 \pm 2,5 anos e para mulheres 57,4 \pm 2,1 anos (Teste *t* de Student, $p > 0,05$). A proporção mulheres/homens também aumenta entre a 5ª e a 6ª década de vida, chegando a 5,5: 1 na 5ª década de vida.

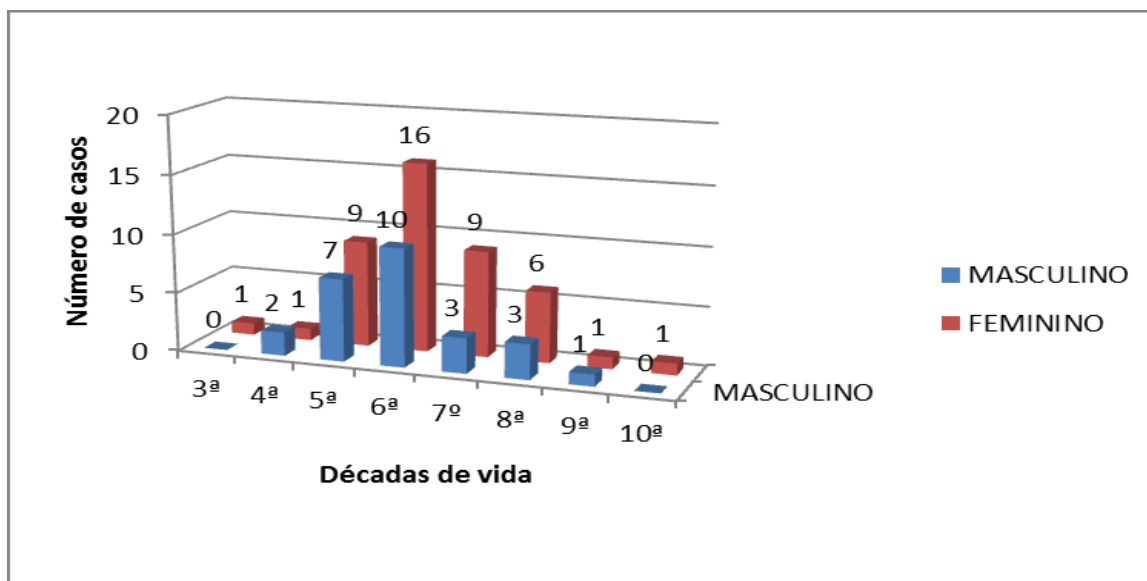


Figura 1. Distribuição dos 70 casos de APBGM segundo a faixa etária e o sexo.

A maioria dos pacientes era leucoderma (59,0%), sendo os demais melanodermas e feodermas (41%). Quanto ao tabagismo, em 38 casos (54,0%) os pacientes eram tabagistas ou ex-tabagistas e 39 (56%) eram não etilistas.

5.2. Aspectos clinicopatológicos

5.2.1. Localização

Quanto à localização, 58,5% dos casos (n=41) eram em palato, seguido por mucosa jugal (n=10, 14,2%). As demais localizações foram: seio maxilar, trígono retromolar, sublingual, submandibular, rebordo alveolar, parótida, língua, assoalho bucal e lábio. Foram observados cinco casos em parótida, dois casos em glândula submandibular e dois em sublingual (Figura 2).

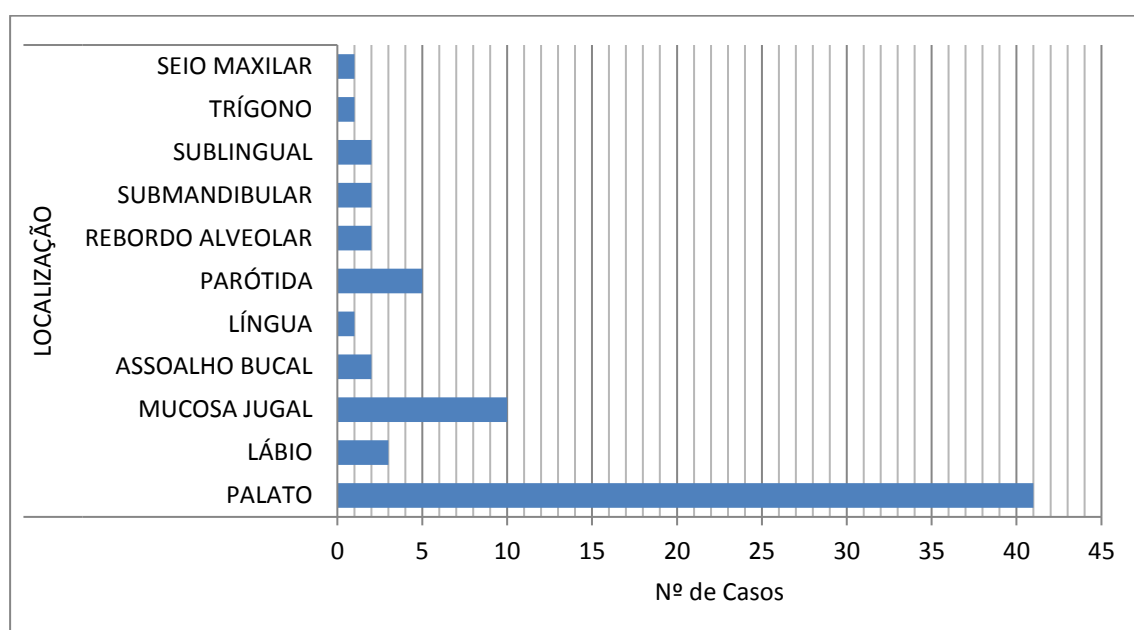


Figura 2. Distribuição dos 70 casos de APBGM segundo a localização.

5.2.2. Tamanho

A dimensão geral do tumor teve uma média de 3,3 cm ($\pm 1,8$). Não houve diferenças significativas da dimensão tumoral entre os sexos. Também não foi influenciada pelos hábitos dos pacientes (Teste *U* de Mann-Whitney, $p > 0,05$).

5.2.3. Estadiamento

No momento do diagnóstico, 30 pacientes (42,8%) foram diagnosticados com doença inicial, sendo 18 (25,7%) em estágio II (T2) e 11 (15,7%) em

estágio I (T1), enquanto 35,7% (n=25) apresentaram-se com doença avançada, 11 em estágio III (T3) e 14 e, estágio IV (T4). Não foram identificadas diferenças significativas na correlação entre o estágio e a exposição a fatores de risco estudados: etanol e fumo (tabaco), mesmo quando realizada para a dupla exposição (Teste *U* de Mann-Whitney, $p>0,05$).

Não foi possível obter dados de oito pacientes quanto ao estadiamento.

Dos 70 pacientes desta amostra, cinco (7,1%) apresentaram-se na primeira consulta com diagnóstico clínico de linfadenopatia cervical metastática. Em apenas um caso foi realizado esvaziamento cervical, porém não foi possível acessar o laudo histopatológico. Todos os pacientes estavam com doença avançada, representando 20% de todos os casos da amostra neste estágio. Nenhum paciente apresentou evidência clínica de metástases a distância na primeira consulta.

Tabela1. Distribuição dos pacientes portadores de APBG de acordo com o estadiamento clínico observado na primeira vista e a suspeita clínica de linfadenopatia metastática.ϕ

Estágio tumoral	Linfadenopatia metastática			Total n (%)
	N0 n (%)	N1 n (%)	N2 n (%)	
TX	7(11,3)	-	-	7(11,3)
T1	11(17,7)	-	-	11(17,7)
T2	19(30,6)	1(1,6)	-	20 (32,2)
T3	10(16,2)	1(1,6)	-	11(17,77)
T4	10(16,2)	2(3,2)	1(1,4)	13(21,1)
TOTAL	57(92)	4(6,4)	1(1,6)	62[∞](100)

ϕ– Fonte: Instituto Nacional de Câncer (INCA-MS/RJ)

∞ – Não foi possível obter dados de 8 pacientes quanto a classificação TNM.

5.2.4. Evolução

A média do tempo de evolução das queixas relatadas foi de $16\pm 19,2$ meses (variação de 15 dias a 84 meses), sendo que a média entre mulheres

($26 \pm 22,5$ meses) foi maior que entre os homens ($10,0 \pm 11,4$ meses) (Teste *U* de Mann-Whitney, $p = 0,0008$).

Os tumores em glândulas salivares maiores tiveram uma média de evolução maior ($26,3 \pm 16,6$ meses) do que as demais localizações (palato: $17,6 \pm 19,5$ meses e outras glândulas salivares menores: $24,9 \pm 24,3$).

Não foram observadas diferenças de dimensão tumoral no diagnóstico entre grupos com pacientes de diferentes cores de pele, tumores de diferentes localizações (Teste *U* de Mann-Whitney, $p > 0,05$). Também, não foi encontrada correlação entre valores de dimensão tumoral e tempo de evolução da doença (Teste de correlação de Spearman, $p > 0,05$).

5.2.5. Queixa Principal

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam algum tipo de sinal ou sintoma como queixa principal na primeira visita: 98,5% ($n=69$) dos pacientes apresentaram somente uma queixa principal, com somente um paciente, (1,4%), apresentando sintomas em duas topografias distintas. A queixa principal mais comum foi “ferida/lesão” sendo relatada por trinta e três pacientes (47,1%), seguida de “caroço” em quinze pacientes (21,4%), “dor” foi referida por quatro pacientes (5,7%).

Em relação à topografia a ocorrência mais comum foi à região oral (62,8%), seguido da região facial (14,2%) e a região cervical (1,4%). A Tabela 2 apresenta de forma detalhada os diferentes tipos de queixas principais, distribuídas pela localização e estadiamento da doença, segundo sua dimensão (T). Pode-se perceber que o maior número de queixas foi relatado por pacientes com doença avançada.

Tabela 2- Distribuição dos diferentes tipos de queixa principal relatadas pelos pacientes portadores de APBG identificados na primeira consulta segundo sua topografia e o tipo de sintoma. Φ

Queixa principal	n. (%)	TX	T1	T2	T3	T4
<i>Oral</i>	44(62,8)	5(7,1)	8(11,4)	15(21,5)	8(11,4)	8(11,4)
Caroço	10(14,2)	2(2,8)	3(4,2)	3(4,2)	-	2(2,8)
Dor	4(5,6)	-	-	3(4,2)	-	1(1,4)
Ferida/Lesão	20(28,5)	-	3(4,2)	6(8,5)	6(8,5)	5(7,1)
Tumor	7(10)	2(2,8)	2(2,9)	1(1,4)	2(2,9)	-
Nódulo	3(4,2)	1(1,4)	-	2(2,8)	-	-
<i>Facial</i>	10(14,2)	-	-	1(1,4)	2(2,8)	2(2,8)
Caroço	3(4,2)	-	-	1(1,4)	-	1(1,4)
Tumor	6(8,5)	-	-	-	2(2,8)	1(1,4)
Nódulo	1(1,4)	-	-	-	-	-
<i>Cervical</i>	1 (1,4)	-	-	-	-	-
Caroço	1 (1,4)	-	-	-	-	-

Φ- Fonte: Instituto Nacional de Câncer (INCA-MS/RJ)

5.2.6. Sinais e sintomas

O sintoma mais relatado foi tumoração (n=55), seguido de dor (n=23) e úlcera (n=7). Em apenas quatro casos os tumores foram assintomáticos, sendo um deles uma cicatriz de cirurgia palatina prévia e outro um acompanhamento de pós-operatório. Disfagia, odinofagia, disfonia, perda ponderal, parestesia foram outros sintomas correlacionados pelos pacientes.

Tabela 3- Distribuição dos diferentes tipos de sinais e sintomas referentes aos 58 casos de APBG identificados na primeira consulta segundo tipo e sua topografia.ϕ

Sinais/Sintomas	n. (%)	TX	T1	T2	T3	T4
Faciais/Orais						
Assintomático	4(5,7)	1(1,4)	-	1(1,4)	-	-
Tumoração	55(78,5)	5(7,1)	10(14,2)	17(24,2)	8(11,4)	9(12,8)
Dor*	23(32,8)	1(1,4)	3(4,2)	5(7,1)	4(5,7)	9(12,8)
Sangramento*	10(14)	-	2(2,8)	2(2,8)	3(4,2)	3(4,2)
Parestesia	2(2,8)	-	-	-	1(1,4)	1(1,4)
Disfonia	5(7,1)	-	-	2(2,8)	1(1,4)	1(1,4)
Úlcera	16(22,8)	-	4(5,7)	4(5,7)	3(4,2)	4(5,7)
Disfagia*	6(8,5)	-	-	1(1,4)	1(1,4)	3(4,2)
Trismo	1(1,4)	-	-	-	-	1(1,4)
Sistêmicas						
Perda de peso*	7(10)	-	1(1,4)	-	2(2,8)	4(5,7)
Tosse	2(2,8)	1(1,4)	-	-	-	1(1,4)

ϕ – FONTE: Instituto Nacional de Câncer (INCA-MS/RJ).

* - Item constante da ficha de anamnese do INCA, coletado sistematicamente.

A Tabela 4 resume os principais achados sociodemográficos e clinicopatológicos dos casos incluídos neste estudo sob o diagnóstico APBG.

Tabela 4 – Distribuição dos principais dados sociodemográficos e clinicopatológicos dos APBG diagnosticados. ϕ

Variáveis	Estatística descritiva
Idade	
Média	58,7
Mediana	55
Variação	24 – 91
Sexo	

Masculino	26
Feminino	44
Cor	
Leucoderma	41
Melanoderma e Feoderma	29
Tabagismo	
Fumante/Ex-fumante	54%
Não fumante	46%
Etilismo	
Etilista/Ex-etilista	44%
Não etilista	56%
Evolução Média	
	16 meses
Variação	15 dias a 84 meses
Queixa principal	
Ferida/Lesão	47,1%
Caroço	21,4%
Sintomatologia	
Tumoração	78,5%
Dor	32,8%
Úlcera	22,8%
Sangramento	14%
Perda de peso	10%
Disfagia	8,5 %
Estágio	
Doença inicial ^a	42,8%
Doença Avançada ^a	35,7%
Tumor não visualizado (TX)	10%

φ– Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA, MS/RJ, Brasil).

a – Estadiamento das lesões considerando T ou TNM.

5.3. Aspectos histopatológicos

Apenas três dos 18 casos que possuíam exames citopatológicos (Punção Aspirativa por Agulha Fina - PAAF) possuíam diagnóstico conclusivo de APBG. A maioria dos diagnósticos era de Adenocarcinoma NOS (26%).

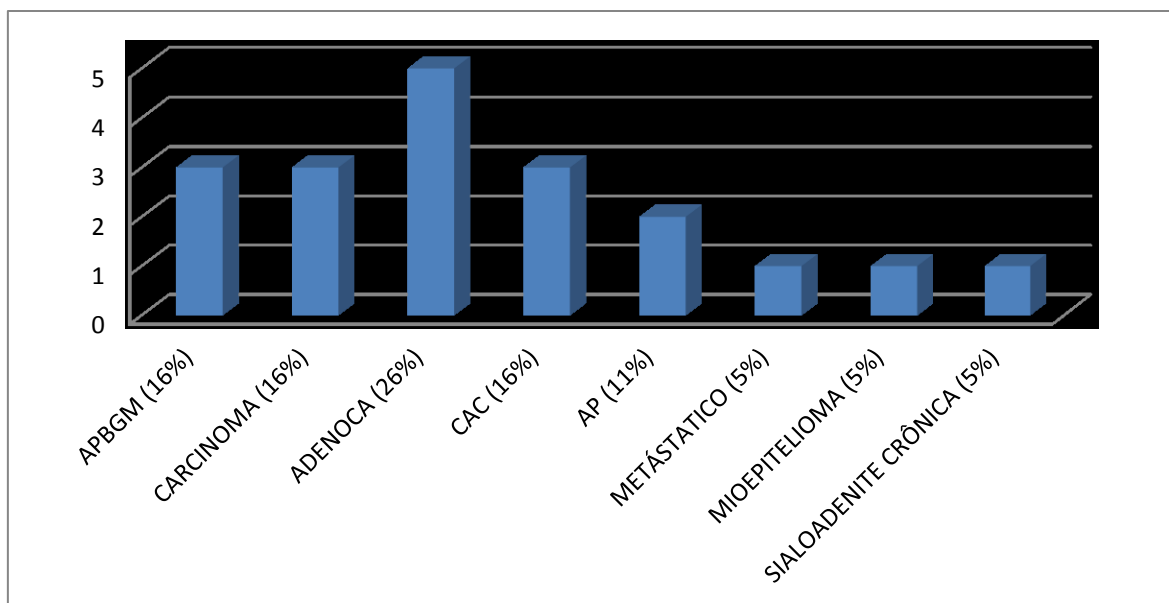


Figura 3 – Distribuição dos resultados de (PAAF) em 18 casos de Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau, provenientes da amostra estudada.

Quanto aos exames histopatológicos, 48 casos possuíam biópsias prévias, sendo 50% de diagnóstico de APBG. Os demais diagnósticos foram: Carcinoma Adenóide Cístico (11%), Adenocarcinoma de Baixo Grau (11%), Adenocarcinoma NOS (5%), Adenoma Pleomórfico (3%), Carcinoma Epidermóide (3%), Tumor monomórfico (2%), Carcinoma de Ducto Salivar (2%), Adenocarcinoma Moderado (2%), Adenocarcinoma de Alto Grau (2%) e Tumor Neuroendócrino (2%) e outros.

Os achados histopatológicos referentes a presente amostra foram descritos a partir de 59 casos de APBG, dos quais foi possível analisar material representativo qualitativa e quantitativamente. Os demais casos não foram

incluídos pela impossibilidade de se conseguir novos cortes para a realização de melhor análise morfológica.

As Figuras de 4 a 9 ilustram os principais aspectos observados nos casos estudados, incluindo aqueles de transformação em alto grau de malignidade. Em geral, APBG caracterizou-se histopatologicamente pela presença de múltiplos padrões proliferativos morfohistogenéticos, representados por formações sólidas nodulares ou lobulares de diferentes dimensões, trabéculas, estruturas ductiformes (estruturas semelhantes a ductos ou túbulos), arranjos cribriformes, estruturas císticas, císticopapilares e papilares, e agregados celulares dispostos em “fila indiana” (Figura 4).

As áreas sólidas apresentavam-se como estruturas lobulares de diferentes dimensões, mas em geral grandes, alternando-se com outras estruturas menores. As estruturas maiores são mais frequentes no centro da lesão, enquanto as estruturas menores, que denominamos como ninhos celulares (nódulos), encontravam-se mais frequentemente na periferia da lesão. Outras vezes, estas áreas estavam contíguas às estruturas císticas e císticopapilares ou mesmo cribriformes, até mesmo tão justapostas que pareciam contínuas, como se dali se desenvolvessem. Isoladas ou não, estas estruturas apresentam-se constituídas por células pequenas e de tamanho médio, em geral sem delimitação citoplasmática aparente, que se apresentavam eosinofílicas pálidas ou anfófilas. Por vezes também em padrão epitelíode, com limites bem definidos, sem evidência de metaplasia escamosa (reconhecida pela geleificação e eosinofilia citoplasmática mais intensa ou/e pontes intercelulares), outras vezes células colunares, células cúbicas, e células ovóides alongadas e mesmo fusiformes. Todas, quando presentes, sem comporem um arranjo (arquitetura) específico.

Na periferia das ilhotas pode-se também observar algumas vezes uma camada de células colunares (mais objetivamente identificável) ou a presença variável de outros tipos celulares. Nestas áreas sólidas também se pôde observar algum grau de necrose, traduzido por aglomerados de células picnóticas, ou como necrose por coagulação, reproduzindo os achados de

comedonecrose. Estes achados foram raros, frequentemente encontrados nos casos de transformação a alto grau, designados também como casos tumores "desdiferenciados".

Como variação observada mais frequentemente, os arranjos sólidos se expressavam também como trabéculas, identificadas como estruturas mais alongadas, em geral desprovidas de arranjo cribriforme, papilar, cístico ou de qualquer outra natureza. Estes achados foram muito frequentes na periferia do tumor. Este achado foi observado em proporções variáveis, tanto na sua disposição e frequência intratumoral, como também na sua frequência intertumoral. Foi também bastante evidente que muitas das áreas sólidas eram compostas por estrutura císticopapilar compactamente arranjada, particularmente ilustrada na Figura 8.

Estruturas ductais foram observadas com dimensões variáveis. Em geral, os ductos eram pequenos, muitos dos quais sem lumens aparentes, quase sempre concentrados em uma determinada região, central ou periférica. Esporadicamente, observamos estas estruturas em distribuição aleatória, e em quantidades variadas. Estruturalmente, os ductos são constituídos por uma camada de células colunares, cujos núcleos apresentam o mesmo aspecto observado em outras células, conservando a característica do tumor de uniformismo morfológico nuclear. Identificaram-se, também, ductos com revestimento de dupla camada, sem aparente diferença morfológica entre elas; por vezes, os ductos apresentavam um padrão epimioepitelial (adenomioepitelial), caracterizado pela presença de estrutura ductiforme e células poligonais pequenas ao redor, formando pequenos manguitos ao redor da estrutura ductiforme. Em algumas regiões, os ductos aparecem como trabéculas alongadas, por vezes comprimidos, imitando a disposição em fila indiana, característica desta neoplasia.

As áreas císticas foram identificadas como estruturas ductiformes dilatadas, com distorção da morfologia, em algumas vezes acompanhadas de estruturas papilares. As áreas císticas nunca foram predominantes, nem mesmo quando acompanhadas de formação papilar. Em geral, apresentavam

uma delimitação constituída por uma camada celular, em geral colunares (altas ou baixas, cúbicas), com núcleos ovóides, centrais ou basais. O citoplasma eosinofílico claro, por vezes anfofílico ou claro (neutro), sem detalhes em sua morfologia que lhes acrescentassem alguma característica particular. Em geral estavam presentes como um arranjo que se destacava, mas não era predominante na morfohistogênese tumoral. As papilas apresentavam estruturas axiais, com discreta quantidade de tecido conjuntivo, em alguns casos praticamente irreconhecível dada a delgacidade estrutural observada, em que se visualizavam células, em geral em camada única, cúbicas baixas, ou poligonais e aparentemente arredondadas, ou até mesmo colunares. As papilas, em geral, colocavam-se como estruturas espaçadas no espaço cístico, de diferentes dimensões.

As áreas cribriformes estavam presentes em grande parte dos tumores. Morfologicamente, expressavam-se como áreas ovóides (semelhante a cilindros, como nos carcinomas adenoides císticos) ou de morfologia irregular. Frequentemente são bem definidas (delimitadas); em algumas, esta delimitação é inaparente, pelo menos focalmente, nas quais as áreas centrais se imiscuem com o estroma periférico, distorcendo-lhes a morfologia. Pode-se perceber que as estruturas cribriformes se formavam pela presença de vários espaços pseudocísticos ou tubulares, revestidos, em geral por uma camada de células, embora variações na densidade celular fossem também observadas. Estas células, em geral, tendem a morfologia cuboidal, com limites precisos, ou por vezes inaparentes, citoplasma eosinófilo pálido, variando também como anfofílico ou claro, e tendo núcleos ovóides uniformes, cromatina fina, sem nucléolos aparentes, embora, aqui e ali pudesse se observar células com nucléolos evidentes, únicos e menos frequentemente múltiplos, mas em geral pequenos. No interior das áreas pseudocísticas ou tubulares, pode-se perceber material mucóide basófilo claro homogêneo ou discretamente vacuolado, que também pode ser percebido no estroma; outras vezes, o material é hialino, eosinófilo pálido, combinando-se não infrequentemente, com a presença de degeneração mucóide traduzido por objetiva basofilia. Por vezes, a estrutura cilindroide mostra-se como que constituída por várias estruturas tubulares

justapostas, com reduzido estroma de permeio. Também, pode-se perceber uma camada de células de diferentes morfologias, mas frequentemente cúbicas ou colunares em todo o seu perímetro.

Os agregados celulares conformados em “fila indiana” mostravam células com morfologias variadas, sendo cúbicas e fusiformes as mais frequentemente observadas. Com limites, em geral, não evidentes, mostravam citoplasma eosinófilo pálido ou mais denso, claro ou mesmo anfófilico, determinando dimensões também variadas. As “filas indianas” mostravam diferentes dimensões, geralmente agrupadas, mais comumente na periferia da lesão, mas também, em graus variados no interior da lesão (central ou não), próximas a outras estruturas, mais frequentemente ductos, trabeculares e arranjos sólidos. Curiosamente, algumas destas estruturas simulavam estruturas ductais alongadas, aparentemente comprimidas, com células fusiformes.

Um achado incomum observado nestes tumores foi um arranjo descrito aqui como adenomioepitelial ou epimioepitelial. Este arranjo é caracterizado pela presença de estruturas ductais, cujas células são colunares ou cúbicas, contornadas por agregados celulares de diferentes dimensões, mas em geral pequenos, cujas células apresentam-se muito semelhantes àquelas que compõem o mesmo arranjo observado nos adenomas pleomórficos, a saber: células fusiformes ou colunares ou estrelárias, mostrando área citoplasmática indistinta, por vezes com delimitação que possibilita a identificação das formas descritas, cujos núcleos são ovóides, no padrão clássico descrito para o APBG ou AP, com cromatina granular fina, sem nucléolos evidentes, e núcleos angulados, com formas triangulares, hipercromáticos ou não, que normalmente lembram as células mioepiteliais presentes nos AP. Estas estruturas, diferentemente daquelas observadas nos AP não se dissociam no estroma mucóide ou hialino, mantendo uma certa precisão na sua definição morfogenética.

A diversidade de padrões morfohistogenéticos foi predominantemente associada ao unimorfismo celular, mormente representado

pelo unimorfismo nuclear. Assim, as células tipicamente observadas nos ABPGM possuíam um núcleo de médio tamanho, ovalado (mais ou menos alongado), por vezes arredondado, com membrana nuclear bem definida, nucleoplasma granular fino, basófilo claro, ou por vezes granuloso, associado a áreas claras, dando ao núcleo um aspecto vesicular em que ocasionalmente pode-se evidenciar nucléolo puntiforme. A grande maioria das células não mostrava nucléolos distintos. Usualmente, as células mostravam citoplasma anfófilico, embora células com citoplasma claro e eosinófilo também foram observadas. Morfologicamente, tipos celulares variados também puderam ser observados, independente do padrão de crescimento considerado, descritas como mucosas, oncocíticas, cuboides, colunares, ciliadas, apócrinas, claras e fusiformes (Figura 8). Não obstante, foi possível identificar várias áreas, geralmente focais em especial referentes à dimensão e forma nuclear, presença de nucléolos, alterações de cromatismo nuclear, e forma e dimensão citoplasmática que denominamos de heteromorfismo, não anaplásicos. Especialmente, estas alterações foram observadas em áreas de maior hialinização e não se observou maior densidade mitótica nestas áreas que acompanharam a tendência observada nos tumores de menos de uma mitose por 10 campos de grande aumento.

As áreas de necrose puderam ser observadas em apenas cinco casos, com aspectos variados. Em geral, com maior frequência foi observada na periferia do fragmento, envolvendo o tecido epitelial, caracterizando-se com úlcera de diferentes dimensões. Usualmente mostrava-se como necrose por coagulação, por vezes imitando transformação fibrinoide, associada, portanto, com exsudado inflamatório agudo (mais superficial) e crônico, um pouco mais profundo, em continuidade com o infiltrado agudo. As necroses observadas no interior da lesão foram menos frequentes, observadas em apenas cinco casos. Estas áreas ocorreram nas estruturas sólidas, como evento central, caracterizando um padrão que simula a comedonecrose: material granuloso, eosinofílico, amorfo, em diferentes dimensões, no centro de estruturas sólidas. Puderam ser observadas em estruturas cujas células periféricas mostravam sinais precoces do fenômeno, por vezes também sendo o único achado. A

comedonecrose foi encontrada associada à presença de anaplasia, caracterizada pelo aumento da relação núcleo/citoplasma (anisocariose), hipercromatismo nuclear, discreto pleomorfismo, moderada anisocitose e maior densidade mitótica. Também nestas áreas, pode-se perceber a presença da perda de adesão celular, reproduzindo o que no epitélio de revestimento seria chamado de acantólise. Nestas áreas, o número de mitoses ultrapassou a duas por 10 campos de grande aumento. O aumento da densidade acompanhou a presença de anaplasia celular. Os principais achados em relação aos tumores com transformação em alto grau estão ilustrados na Figura 9.

5.4. Tratamento

Os dados referentes aos diferentes tipos de tratamento e sua relação com o estadiamento tumoral estão distribuídos na Tabela 5. Quatro pacientes não foram submetidos ao tratamento por serem considerados FPT. Todos em estágio avançado da doença. Os demais pacientes (n=66) foram tratados utilizando-se de modalidades terapêuticas únicas ou combinadas.

A modalidade mais empregada foi a cirurgia exclusiva, para tratamento de vinte e oito pacientes (42,4%), utilizada para 64,2% (n=18) dos pacientes com doença inicial e em 10,7% (n=3) dos pacientes com doença avançada.

A combinação da cirurgia com a radioterapia, segunda modalidade terapêutica mais empregada nesta amostra, também foi utilizada para pacientes com doença inicial (n=10, 15,1%) e com doença avançada (n=10, 15,1%), correspondendo a 36,3% (n=24) dos casos.

A terceira modalidade mais empregada foi a radioterapia exclusiva, para tratamento de cinco pacientes (7,5%), quatro dos quais com doença avançada. A dose de radioterapia variou entre 2,5 – 81cGy e o tempo médio de duração foi 1,08(±1,05) meses. Em nove pacientes (13,6%) foi realizada radioterapia cervical com dose média de 45 cGy, variando entre 25 e 55 cGy.

O esvaziamento cervical foi realizado em cinco casos. Destes, apenas um tinha suspeita clínica e foi estadiado como doença avançada; dois não foram possíveis obter os dados quanto ao estadiamento, e os dois últimos não apresentaram evidência clínica de linfadenopatia metastática na primeira visita ao INCA.

Tabela 5– Distribuição da amostra estudada segundo as decisões sobre abordagens terapêuticas, incluindo os FPT. ϕ

Estágio	TNM	C	RT/C	RT	FPT	Total
I	T1N0M0	10	-	-	-	10
II	T2N0M0	8	10	1	-	19
III	T3N0M0	2	1	2	3	8
IV	T2N1M0	-	1	-	-	1
	T3N0M0	-	4	-	-	4
	T3N1M0	-	1	-	-	1
	T4N0M0	1	2	1	3	7
	T4AN0M0	-	1	1	-	1
	T4N1M0	-	-	-	2	2
Total		21	20	5	8	53

ϕ . Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA, MS/RJ, Brasil).

a. FPT – fora de possibilidade terapêutica.

b. RT – radioterapia; C – cirurgia.

5.5. Seguimento dos pacientes

O tempo de seguimento variou entre 02 e 247 meses, com média de 68,8 meses. Entre os homens a média foi maior (75,7 \pm 41,5 meses) do que em mulheres (56,8 \pm 52,8 meses).

Ao todo, oito pacientes vieram a óbito (11,4%). A maioria era do sexo masculino (n=8), tabagistas (n=5) e etilistas (n=5), tendo quatro pacientes com dupla exposição. A média de idade foi 67,4 ($\pm 13,5$) anos. Não houve predileção pela localização do tumor e cinco pacientes (62,5%) haviam sido diagnosticados em estágios avançados. Três destes pacientes tiveram cirurgia como tratamento exclusivo e em apenas um houve tratamento combinado (cirurgia e radioterapia).

Excetuando VSD e ORC, doze pacientes encontravam-se vivos com doença no último acompanhamento. A maioria era do sexo masculino (n=7), média de idade 57,5 ($\pm 11,5$) anos e não tabagistas (n=7). O palato era a localização tumoral mais acometida (n=8) e em nove pacientes (75%) a doença foi diagnosticada em estágio avançado. Apenas quatro pacientes foram submetidos a tratamento, sendo que dois foram submetidos apenas a cirurgia e os outros dois a tratamento combinado (cirurgia e radioterapia). Em dois pacientes as margens estavam comprometidas.

Entre os pacientes que tiveram o tratamento cirúrgico exclusivo, apenas dois pacientes vieram a óbito pela doença e três se encontram vivos com doença, seja recidivante, metastática ou residual.

Dos pacientes que tiveram a radioterapia como complemento ao tratamento cirúrgico (n= 22), dois tiveram óbito relacionado à doença e três estavam vivos com doença, sendo um paciente com doença metastática no pulmão.

Seis pacientes (9,0%) foram diagnosticados com recorrência local. Outros seis pacientes tiveram segundos tumores primários durante o acompanhamento do APBG. Os diagnósticos foram: Adenocarcinoma endometrióide de endométrio, Carcinoma Ductal de Mama, Pólipo Telangiectásico e Adenocarcinoma de Pulmão, Carcinoma Basocelular. Um paciente não autorizou a investigação do segundo tumor.

Quatro pacientes (5,7%) tiveram metástases para linfonodos regionais de tumores localizados no palato e um paciente para tumor localizado

em rebordo alveolar. Cinco pacientes (7,1%) tiveram metástases à distância confirmadas, sendo todas elas para pulmão. Destes, quatro vieram a óbito. Apenas um encontrava-se vivo com doença metastática.

5.6. APBG múltiplo

Dentro setenta casos da amostra observou-se um caso de APBG múltiplo, ocorrendo em um homem, leucoderma, 69 anos, diagnosticado em estágio inicial (T2N0M0). O paciente era tabagista e etilista. As localizações eram em palato mole lábio. Foi realizada maxilectomia de meso e infraestrutura à direita, ressecção de palato fibroso homolateral e ressecção de nodulação em lábio superior esquerdo. As margens eram livres e não foi realizado esvaziamento cervical. Associou-se radioterapia, com uma dose de 56cGy. Após cinco anos de acompanhamento o paciente encontra-se vivo e livre de doença.

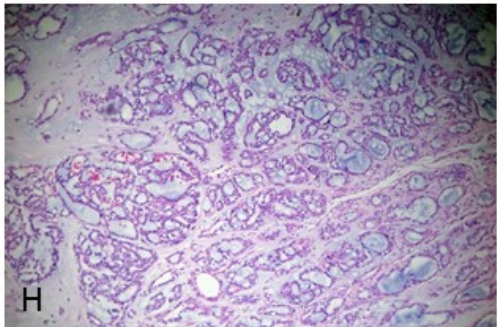
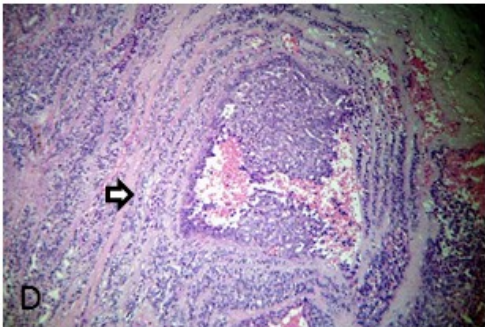
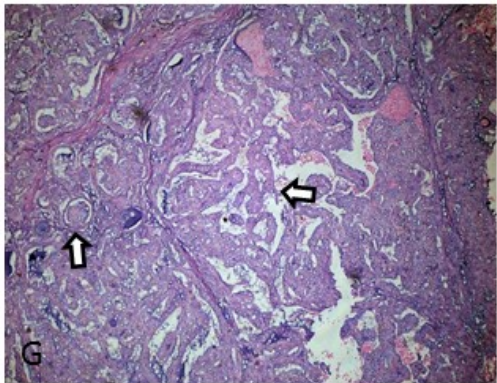
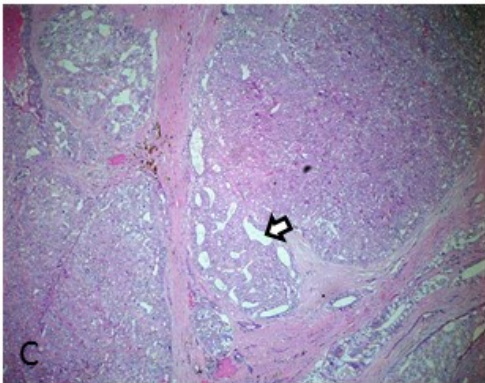
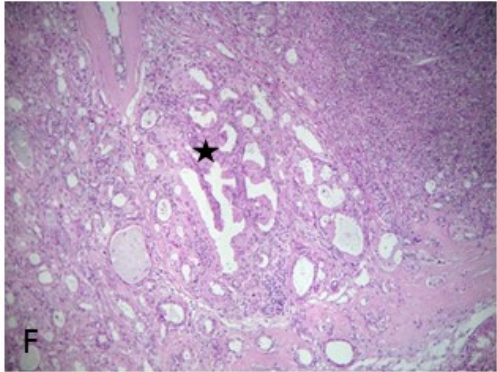
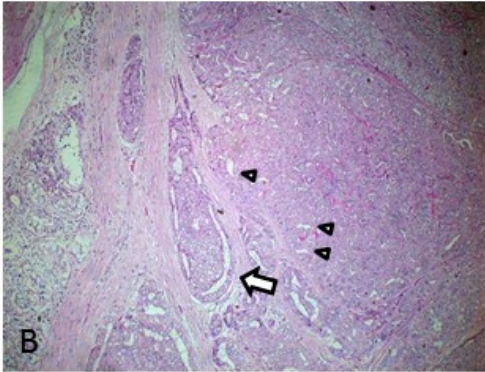
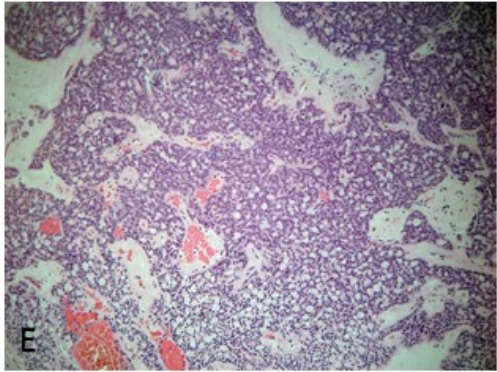
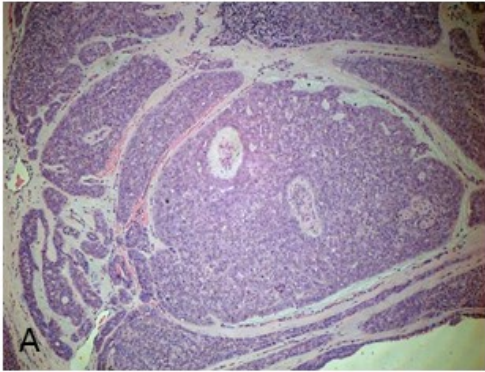
5.7. Transformação em alto grau

Após os exames histopatológicos, foi possível observar que em quatro dos setenta casos (5,7%), foram observados sinais de transformação em alto grau ou dediferenciação. Como descrito no subcapítulo “Histopatologia”, esta transformação foi caracterizada pela presença de aumento de mitoses, presença de atipias (aumento da dimensão celular, aumento da área nuclear, hiper cromatismo nuclear; presença de nucléolos evidentes) e necrose, semelhante a comedonecrose. Algumas destas áreas ainda conservavam arquitetura morfológica observada nos APBG como áreas sólidas, cribriformes, glomeruliforme e ductais.

A proporção entre os sexos foi semelhante (1:1), assim como entre etnia. A média de idade foi 64,5 anos variando entre 39 e 83 anos. A maioria era não tabagista e não etilista (75%), e o palato foi o local mais acometido (n=3). Destes, dois pacientes foram diagnosticados em estágio TXN0M0.

A margem se encontrava livre em três casos no momento cirúrgico e metade realizou radioterapia como terapia adjuvante. A média de radiação foi de 58 cGy e tempo médio de duração foi de 2,5 meses.

No acompanhamento, dois pacientes se encontravam vivos sem sinais de doença, um paciente se encontrava vivo com doença metastática sendo considerado fora de possibilidade terapêutica durante a última consulta e outro foi a óbito relacionado à doença.



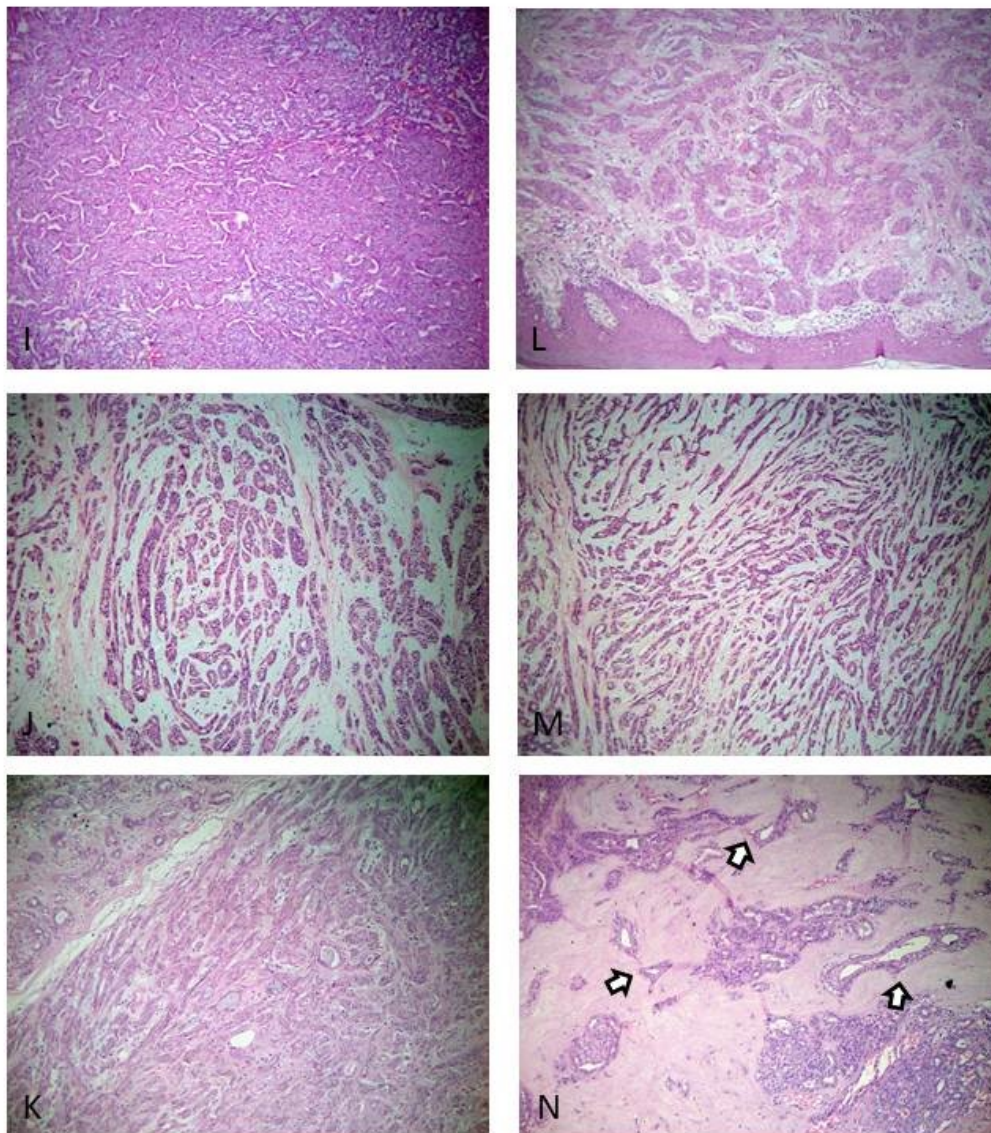


Figura 4 – Aspectos histopatológicos do ABPGM mostrando diferentes padrões morfohistogenéticos de crescimento. (A) Área da neoplasia em que as células se arranjam em lençóis celulares em diferentes dimensões e formas, geralmente num padrão ovóide (lobular), mas outras conformações podem também ser observadas. Estas regiões são designadas como áreas de crescimento sólido; em (B) o crescimento sólido também pode ser observado como estruturas lobulares, revestidas por células colunares. Em algumas, pode-se notar certo desgarramento do agregado celular interno ao revestimento colunar (seta), e também espaços ovóides claros representando estruturas ductiformes (cabeça de setas); Estes arranjos podem ser mais bem visualizados em (C) quando estão mais abertos. (D) Eventualmente, o tumor pode se expressar com arranjos concêntricos em que as células se arranjam em estruturas trabeculares pequenas ou se dispoem em padrão de células em “fila indiana” (seta). Em (E) o padrão é identificado como cribriforme. Áreas de material mucóide ou hialinizado é contornado por células tumorais conformando estruturas similares a ductos. Por vezes, estes

arranjos parecem se misturar com o tecido conjuntivo hialinizado do estroma do tumor. (F) Estruturas císticopapilares e estruturas ductiformes isoladas também se constituem em padrões de crescimento observados no tumor. Na figura, observa-se um padrão característico central (*), ladeado por padrão sólido (direita) e padrão ductiforme, tubular ou ductal (esquerda). Áreas papilares ou císticopapilares também podem ser visualizadas em (G). A esquerda, a seta indica um padrão de papilas que lembra grosseiramente um glomérulo, sendo designada como padrão glomeruliforme. Áreas ductiformes e/ou císticas são observadas em (H) preenchidas de material mucóide basofílico que também se estende ao estroma, dando ao tumor uma coloração cinza-azulada de fundo, considerada característica da lesão; (I) os aspectos histológicos do tumor nesta figura mostram um arranjo papilar, sem que se possa identificar claramente a presença de estruturas císticas; estruturas ductiformes alongadas (J) e trabeculares de diferentes dimensões e formas representadas em (K), (L) e (M). Em (N) pode-se observar uma área da lesão em que predomina um estroma hialinizado. Notam-se estruturas ductiformes ligeiramente deformadas (anguladas) e células claras (setas). (Aumento original 100x, HE).

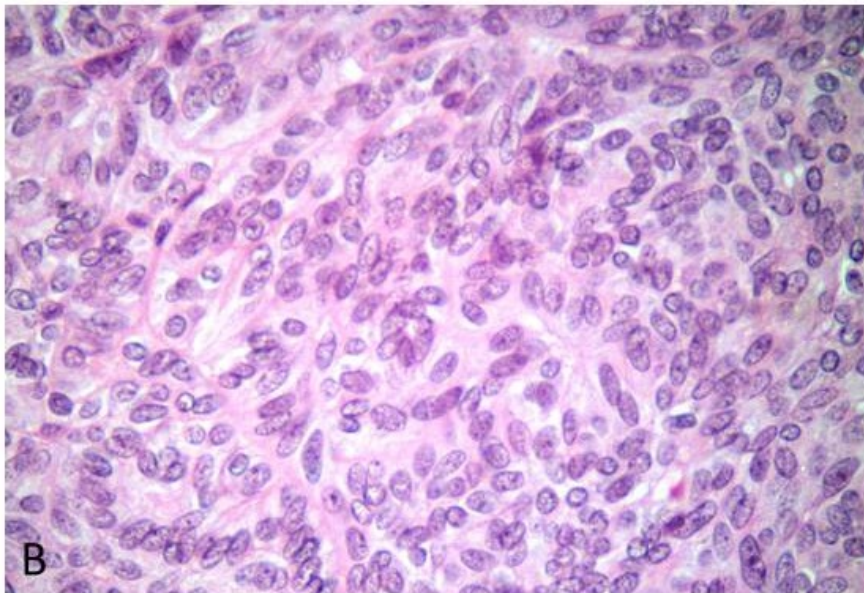
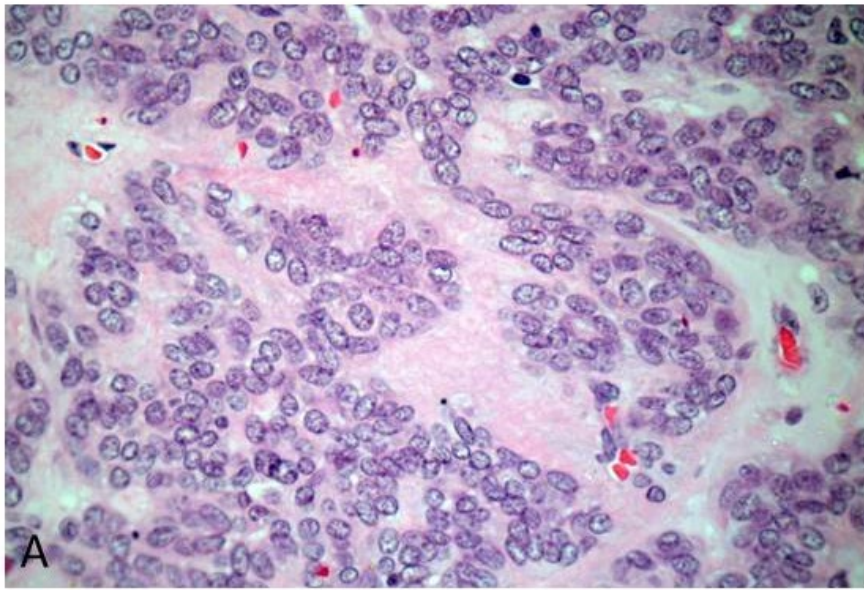


Figura 5 – Aspectos morfológicos das células usualmente observadas no APBG. Na área sólida tumoral (A), típicas células neoplásicas com citoplasma anfófilico sem limites aparentes e com núcleos ovóides, mostrando discreta variação dimensional. Em geral, a cromatina é finamente granular, com nucléolos inaparentes. Por vezes, os núcleos mostram-se vesiculares, com aparentes nucléolos, em geral, únicos. O estroma paucicelular varia de eosinófilo a basofílico. (B) Aspectos celulares semelhantes aos da figura anterior. Aqui os núcleos ovóides mostram-se mais alongados. Pequenas variações morfológicas, traduzidas pela presença de núcleos arredondados menores com citoplasma eosinófilo ou claro, também são observadas (Aumento original de 400x, HE).

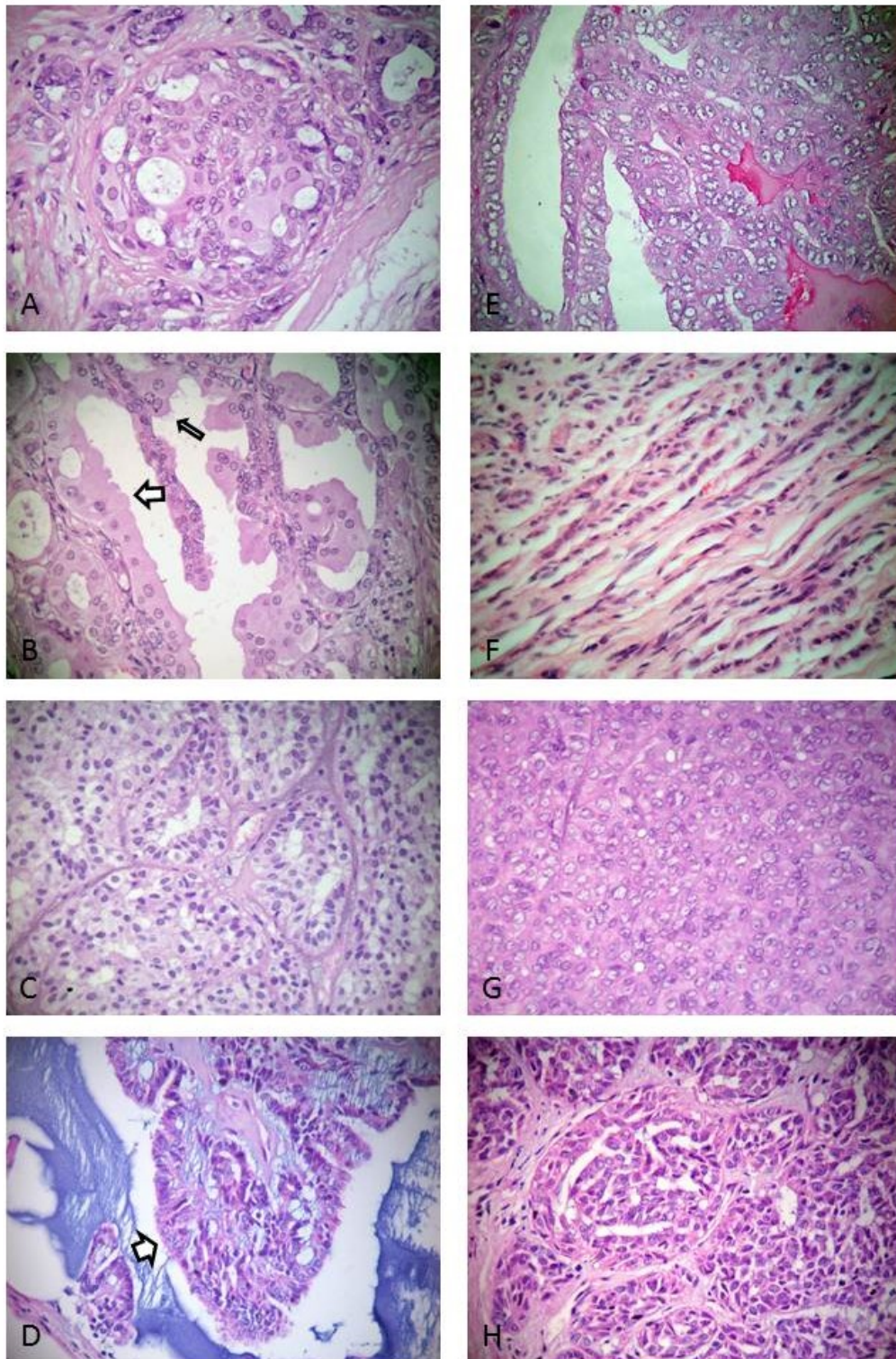


Figura 6 - Aspectos histopatológicos do APBG. Diversidade de tipos celulares observados na amostra estudada. (A) Presença de células cuboides ou balonizantes revestindo espaços ductiformes ou em agregados sólidos, mostrando citoplasma eosinofílico, discretamente granuloso, com limites bem definidos. Os núcleos ovóides, mostrando cromatina finamente

granular, sem nucléolos aparentes. Estas células apresentam características de células oncócicas. (B) Células com mesmas características, apresentando morfologia colunar revestindo espaços císticopapilares, com sinais de decapitação citoplasmática e cílios no polo apical do citoplasma (setas). Nestas células, os núcleos mostram discretas variações dimensionais, com variações na identificação de nucléolos. (C) Em diferentes padrões morfohistogenéticos de crescimento tumoral podem-se observar células claras. Aqui, estas células são observadas com morfologia colunar ou cuboide, revestindo estruturas sólidas ou espaços ductiformes; outras vezes as células claras mostram-se ligeiramente ovaladas. Em geral as células são negativas para coloração por ácido periódico de Schiff (PAS). (D) Células colunares ciliadas também foram flagradas na superfície de estruturas papilares nos crescimentos císticopapilares, sem morfologia oncócicas (seta). Células colunares também são observadas na periferia dos arranjos sólidos e nas estruturas ductiformes e papilares destes arranjos. Por vezes, os núcleos, como nesta área, podem apresentar-se vesiculares, com cromatina granulada, irregularmente distribuída no carioplasma. Nucléolos podem ser eventualmente visualizados. Células fusiformes foram observadas especialmente em arranjos sólidos, em padrão sarcomatóide, raramente presente. Mais comumente foram observadas em crescimentos trabeculares e em arranjos celulares “em fila indiana”, como evidenciado em (F). Além destes aspectos, certo heteromorfismo pode ser observado focalmente em todas as lesões, expresso nas variações dimensionais dos núcleos, e maior densidade de proeminência nucleolar, e núcleos menores hiper cromáticos, com visto em (G). Em (H) este heteromorfismo também pode ser observado na variação das formas celulares em algumas áreas de crescimento sólido, glomeruliforme e trabecular. Nesta área de crescimento sólido e glomeruliforme, grande parte das células mostra morfologia angulada, que eventualmente se transfere também para o núcleo, lembrando células mioepiteliais vistas em neoplasias malignas e benignas com morfogênese adenomioepitelial (epimioepitelial) (Aumento original 400x, HE).

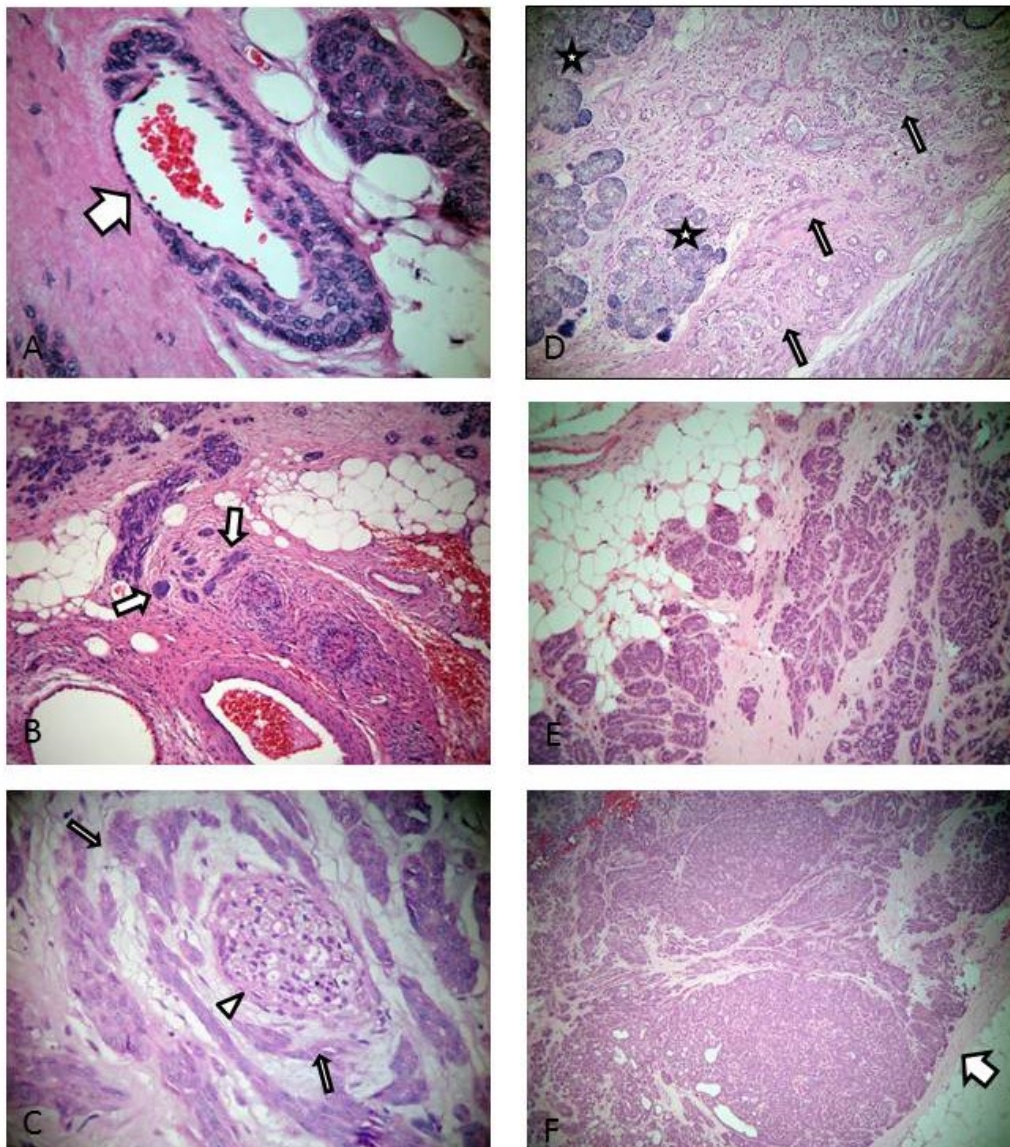


Figura 7 – Aspectos histopatológicos do APBG, mostrando a relação do tumor com os tecidos vizinhos e estruturas mesenquimais. (A) Padrão de crescimento tumoral designado como “peritelial”, no qual se observam células neoplásicas com crescimento angiotrópico. As células envolvem os vasos sanguíneos (seta), sem aparentemente, penetrá-los (Aumento original, 400x). (B) Crescimento neurotrópico por estruturas trabeculares e ductiformes (seta) (Aumento original 100x, HE). (C) Crescimento neoplásico neurotrópico, caracterizado pela presença de múltiplas estruturas trabeculares (setas) envolvendo filete neural na periferia da lesão (cabeça de seta) (Aumento original 400x, HE). (D) Invasão de lóbulos de unidades secretoras de glândulas salivares menores (*) pelo tumor, representado por elementos ductiformes (setas). (Aumento original 100x, HE). Em (E), observam-se elementos celulares agrupados em arranjos sólidos nodulares e ductiformes penetrando o tecido conjuntivo adiposo periférico ao tumor (Aumento original 100x, HE). (F) Em todas as lesões pode-se observar, minimamente, a presença de área focal de cápsula de tecido conjuntivo denso, separando a lesão dos tecidos vizinhos normais (Aumento original 40x, HE).

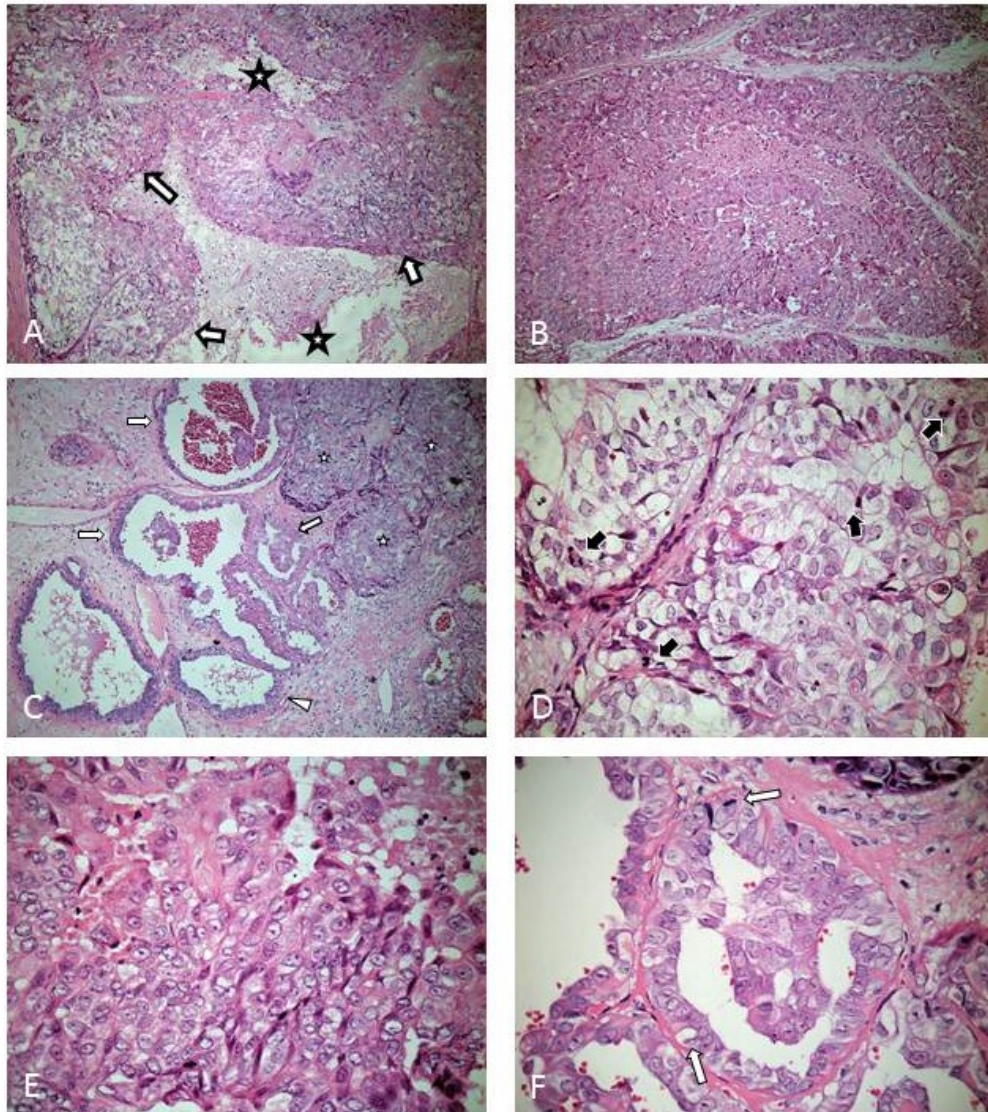


Figura 8 – Aspectos histopatológicos associados à transformação em alto grau de APBG. (A) Presença de padrão de crescimento neoplásico cistiforme, apresentando revestimento celular de forma estratificada (setas) em torno de região central de necrose (*). Nessa área, predominam células neoplásicas claras (Aumento original 100x, HE). Em (B), outra área com padrão semelhante, em que as células se apresentam eosinofílicas (Aumento original 100x, HE). (C) Áreas do tumor mostrando transformação em alto grau caracterizavam-se pela presença de estruturas sólidas (*), cístico-papilares (setas) e ductiformes (ductiformes) (cabeça de seta) (Aumento original 100x, HE). Em (D) pode-se perceber a presença de células claras com núcleos apresentando proeminência nucleolar e variações dimensionais aparentes. Presença de células em apoptose e várias mitoses podem ser flagradas nesta área (setas). (E) Nesta área, também em torno de necrose, as células se estratificam assumindo uma morfologia basalóide e fusiforme, mostrando anisocitose, anisocariose, proeminência nucleolar e mitoses aparentes. (F) Maior ampliação das células nas estruturas cístico-papilares mostrando mesmo aspecto das áreas sólidas necróticas. As setas mostram figuras de mitose no revestimento cístico (D, E, F: Aumento original 400x, HE).

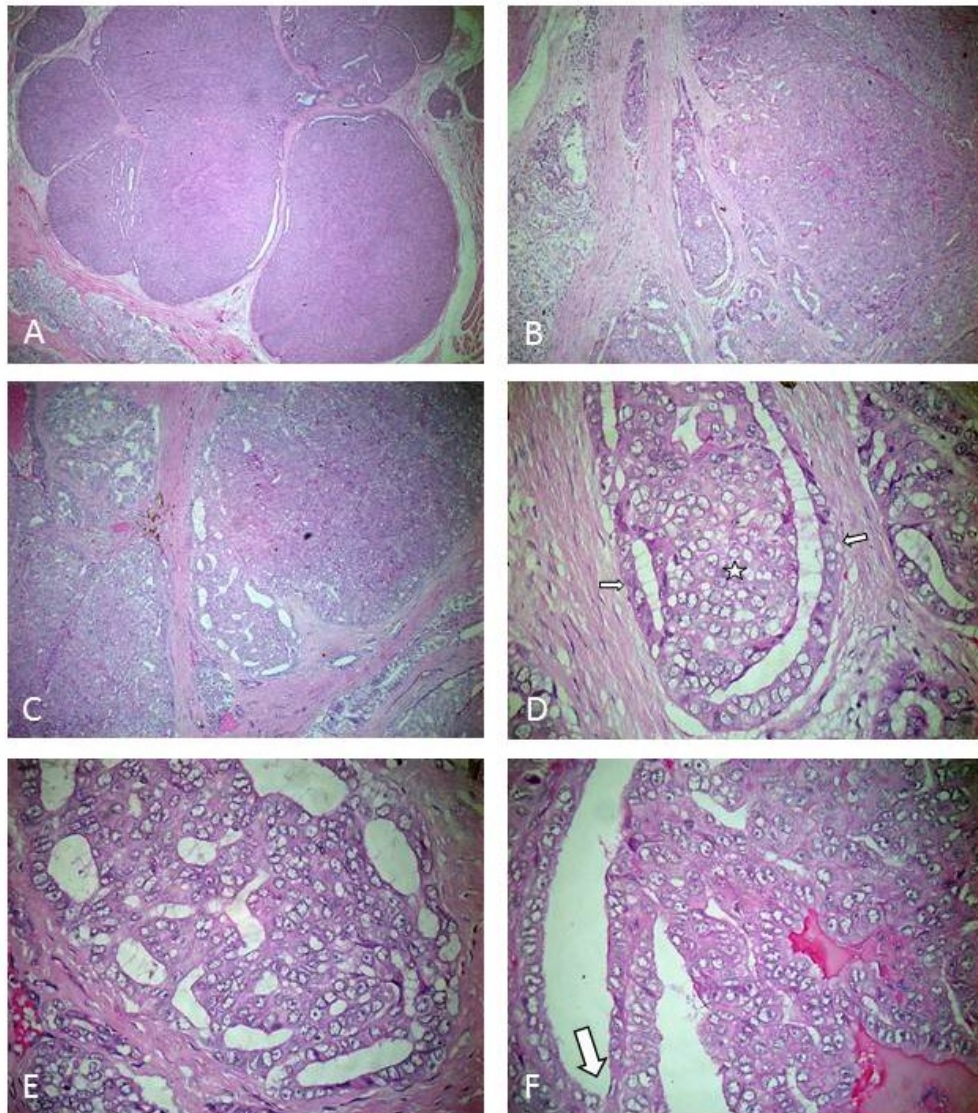


Figura 9 – Aspectos histopatológicos do APBG relativos às áreas descritas como crescimentos sólidos. (A) Visão panorâmica mostrando lóbulos tumorais constituídos de células coesamente arranjadas. Notar, na periferia destas áreas a presença de um destacamento da camada celular mais superficial. É também possível evidenciar pequenas fissuras no interior das massas celulares. Este aspecto é também observado em (B) e (C). Nesta última, percebe-se uma abertura maior dos espaços intralobulares, dando ao crescimento um aspecto glandular (adenóide), lembrando grosseiramente um aspecto cribriforme. Maiores detalhes destes arranjos podem ser vistos em (D), (E) e (F), os quais são notados com maior objetividade. Em (D) percebe-se bem a fenda entre a camada de células periféricas (setas) e as centrais (*). Outras fendas são observadas no mesmo lóbulo. Pela observação da figura (E), nota-se que os lóbulos sólidos parecem representar estruturas papilares que proliferam a partir do epitélio de revestimento (ductiforme ou cístico), formando um “novelo” epitelial luminal que, quando justapostos, dão a aparência de crescimento sólido. A seta em (F) indica a conexão da proliferação epitelial papilar e o epitélio de revestimento (externo). As áreas eosinófilas representam retenção de material secretado, contaminado por hemorragia.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Desde sua descrição original, o APBG vem sendo reconhecido como um tumor de glândula salivar distinto, que tem predileção para ocorrer em glândulas salivares menores e é associado com crescimento lento e comportamento biológico indolente. O APBG corresponde a 7-11% de todos os tumores de glândula salivar e 19-26% dos tumores malignos (Darling et al., 2002). Dentro do período de estudo (1997-2006), foram diagnosticados no INCA aproximadamente 1200 casos de neoplasias de glândulas salivares. Destes, aproximadamente 593 foram diagnosticados como malignos, perfazendo um total de 49,4%. Desta forma, o APBG corresponde, em nossa amostra, a 5,8% das neoplasias de glândulas salivares, perfazendo 12,0% dos tumores malignos. Castle et al. (1999) cita que sua amostra de 164 casos representa 1,5% de todos os tumores de glândula salivar diagnosticados nos registros de tumores de cabeça e pescoço do Instituto de Patologia das Forças Armadas (AFIP), durante 1970 e 1994.

As características clinicopatológicas dos casos deste trabalho geralmente foram de encontro com séries descritas anteriormente (Castle et al., 1999; Evans & Luna, 2000). O APBG ocorre ao longo de uma ampla faixa etária, mas parece não ocorrer entre a 1ª e 2ª década de vida. Os poucos relatos de casos dentro dessa faixa etária são identificados na série de Tsang et al. (1991), cujo relato é uma paciente com apenas 12 anos; Kumar et al. (2004) em uma paciente com apenas 14 anos e Arora et al. (2011), ocorrendo em um paciente de 18 anos de idade. Chama a atenção nos dois últimos casos, o comportamento mais agressivo, traduzido pelo maior potencial metastático descrito. Todavia, não há na literatura nenhum estudo com grandes séries de casos incidentes em crianças e adolescentes para concluir que nestas faixas etárias, o APBG pode apresentar um comportamento de alto grau de malignidade.

A apresentação clínica típica do APBG é uma massa assintomática localizada dentro da cavidade oral. Esse sintoma foi relatado pela maioria dos pacientes, correspondendo a 78,5% da amostra. A duração da sintomatologia

variou entre 15 dias a 84 meses, com uma média de 16 meses, comprovando o crescimento lento do tumor. Castle et al. (1999) reporta uma média de 27 meses e Vicent et al. (1994) refere-se a 33 meses. Castle et al. (1999) afirma que a apresentação clínica do tumor não influencia significativamente no prognóstico do paciente, incluindo recorrências.

Pacientes cuja queixa principal foi ferida/lesão dentro da cavidade oral foram diagnosticados em estágios mais avançados da doença, talvez pela dificuldade em visualização pelo profissional. Corroborando, Castle et al. (1999), relatam que os tumores em lábios eram cerca de 1,1cm menores que os encontrados em palato. Os autores também acreditam que a localização seja um fator importante para a descoberta da doença tanto pelo paciente quanto pelo profissional. O tamanho do tumor teve uma média de 3,3cm e não houve influência de sexo ou hábitos dos pacientes para que esse tamanho se alterasse. Diferente da literatura, Seethala et al., (2010) encontrou em sua amostra que os tumores extrapalatais (3,6cm) eram bem maiores que os palatais (2,4cm). Não foi possível encontrar na literatura nenhuma informação objetiva que possa explicar estes achados.

Como já esperado, o palato foi a localização mais encontrada do tumor. Aliás, alguns autores acreditam que o APBGM seja um tumor exclusivo de glândulas salivares menores. Entre os 164 casos de Castle et al., (1999) não foi encontrado nenhum tumor em glândula salivar maior, e os autores afirmam que APBG somente ocorre em glândulas salivares menores. Em nossa amostra, encontramos nove casos em glândulas salivares maiores, sendo cinco em parótida, dois em submandibular e dois em sublingual. Todos eles respeitaram os critérios de Freedman & Lumerman (1983) assim como os critérios de Batsakis et al. (1983). Foi encontrado apenas um caso em língua. Casos de APBG em língua são extremamente raros (Gupta et al., 2007; Tincani et al., 2005; Ünal et al., 2004; De Diego et al., 1996; Kennedy et al., 1987). Luna & Wenig (2005) citam que uma possível variante do APBG em língua seria o Adenocarcinoma Cribriforme de Língua. Ainda não está claro se esse tumor é realmente uma nova neoplasia ou apenas um padrão incomum do

APBG. Uma característica desse tumor é que algumas ilhas sólidas possuem um arranjo glomerular com amplas papilas microfoliculares, separadas de uma camada de células periféricas colunares por uma fenda estreita. Essas características foram descritas por Michal et al., 1999, e segundo os autores esse padrão era suficientemente único para diferenciar o APBG do Adenocarcinoma Cribriforme de Língua, mesmo que o patologista desconheça a localização e que ao contrário do APBG, esse tumor invariavelmente metastatiza para linfonodos. Em nosso caso, não foi possível comprovar metástases linfáticas, pois o paciente recebeu a radioterapia como tratamento exclusivo. Porém, o tumor realmente possuía um comportamento biológico mais agressivo, visto que ocorreram metástases pulmonares que acarretou o óbito do paciente em dois anos.

O tempo de evolução das queixas foi de $16 \pm 19,2$ meses, sendo que a média entre mulheres ($26 \pm 22,5$ meses) foi significativamente maior que entre os homens ($10 \pm 11,4$ meses) (Teste *U* de Mann-Whitney, $p = 0,0008$). Nas séries maiores, não há esse tipo de relato. Relacionando a localização, os tumores localizados em glândulas salivares maiores possuíram um tempo de evolução maior ($26,3 \pm 16,6$ meses) que as demais localizações, embora também não tenha sido significativo. Este achado poderia ser parcialmente explicado pelo fato de que nas glândulas maiores, a maior quantidade de tecido subcutâneo ou submucoso favoreceria o crescimento da lesão sem uma concomitante pressão nos tecidos vizinhos. De forma semelhante, é possível, e também provável, embora isto não tenha sido objeto de nosso estudo, que as lesões em topografias intrabucais produzam maior desconforto ao paciente trazendo-lhe a consciência da lesão mais precocemente que aquelas localizadas em glândulas maiores.

Quanto aos sinais e sintomas, o mais relatado foi úlcera seguida de dor. Esse fato é bastante curioso, pois na literatura o sintoma mais relatado é uma massa indolor (Luna & Wenig, 2005). Dos 164 casos de Castle et al., apenas 13 (7,9%) relataram uma massa acompanhada de úlcera e dor. Dos 19

casos de Pogodzinski et al., 2006, apenas dois (10,5%) relataram dor e um relatou úlcera. Outro sintoma bastante incomum presente na nossa amostra é a perda ponderal, que não tem sido apreciada na literatura. Todas as observações feitas em nossa amostra relacionaram-se a tumores diagnosticados em estágios avançados. Dos sete pacientes que relataram esse sintoma apenas um se encontrava em estágio inicial, e todos os tumores se localizavam em palato.

Hábitos como o tabagismo e o etilismo não influenciaram no tamanho tumoral, estadiamento ou tempo de evolução. Revendo a literatura, não foi possível observar nenhuma observação feita nas diferentes séries de ABPG que incluem maior número de pacientes no estudo. Desta forma, não é possível aferir o nível de importância destes achados na carcinogênese e no comportamento desta doença. Aparentemente, os dados sugerem que exposição aos produtos do fumo e álcool não estão associados com a progressão da doença. Todavia, mais estudos seriam necessários para validar esta crença.

Apenas três casos dos dezoito casos que possuíam exames citopatológicos possuíam diagnóstico conclusivo de APBG. Essa pequena porcentagem de acerto (16,6%) pode ser explicada pela dificuldade diagnóstica dos tumores de glândula salivar, quando observados apenas por uma amostra de pequena dimensão. Isto, grosso modo, seria como fazer um diagnóstico conclusivo a partir de biopsias de diminuta dimensão. Como ressaltamos anteriormente, os tumores de glândulas salivares apresentam sobreposição de aspectos morfológicos, tanto entre tumores malignos e benignos, quanto entre os diferentes grupos de lesões malignas. Fácil entender a razão pela qual muito dos casos de ABPG tenham sido diagnosticados a partir de adenomas pleomórficos, carcinomas adenóides císticos e adenocarcinomas NOS. Klijanienko et al. (1998), disse que em muitos casos o diagnóstico articulado sobre as características e a presença de fragmentos do estroma é ilustrado pela dificuldade de distinguir entre APBG, Cistoadenocarcinoma Papilar, Carcinoma Adenóide Cístico e Adenoma Pleomórfico.

Por outro lado, o resultado da punção demonstrou a presença de neoplasia maligna (carcinomas e adenocarcinomas glandulares ou sugestivos de metastáticos) em 79% dos casos; os outros 21% dividiram-se entre subtipos de neoplasias benignas e processo inflamatório (sialadenite). Resultados semelhantes têm sido observados por Klijanienko et al. (1998) em uma amostra de 12 APBG, que realizaram diagnóstico de neoplasia maligna em 10 (83,0%), distribuídos como cinco diagnósticos de CAC, dois de adenocarcinomas NOS, dois como AP, enquanto três foram de APBG. Neste trabalho, os autores mostram que revisões por metanálise têm mostrado que pouco mais de 80% dos casos de APBG são diagnosticados como neoplasias malignas e que aproximadamente 13% tem o diagnóstico de neoplasia benigna.

Sahai et al (2002) tem discutido e reafirmado a dificuldade existente no diagnóstico citológico de neoplasias de glândulas salivares localizadas no palato. Estudando citologicamente 51 casos de neoplasias de glândulas salivares, os autores identificaram aspectos de CAC, CME, AP, CCA e oncocitoma, mas nenhum padrão típico de ABPG. Todavia, em 18 casos com diagnóstico de “tumores tipo de glândula salivar”, os autores puderam reconhecer sete casos que se encaixaram como sugestivos de ABPG. O diagnóstico conclusivo não pode ser realizado em função da ausência de dados histopatológicos dos casos. Mimetizações de outros tumores tanto benignos quanto malignos têm sido documentadas por outros autores ao discutir aspectos citomorfológicos do ABPG (Watanabe et al., 1999; Mincione et al., 1999).

Quarenta e oito casos possuíam 56 biópsias prévias sendo que 50% com diagnóstico de APBG. Esse grande aumento comparativamente aos achados da avaliação citopatológica talvez possa ser explicado pela ampliação no tamanho da amostra para exame, o que facilitaria o reconhecimento dos padrões histopatológicos do tumor em questão. Além disso, Pogodzinski et al., em 2006 relata uma taxa de apenas 22% de acerto no diagnóstico histopatológico. Os demais diagnósticos foram: Carcinoma Adenóide Cístico (11%) e Adenocarcinoma de Baixo Grau (11%), entre outros. O principal tumor

a se pensar no diagnóstico diferencial do APBG é o Carcinoma Adenóide Cístico. Ambos compartilham a sua origem nos ductos intercalados e são morfológicamente caracterizados pela variedade de padrões de crescimento (Perez-Ordóñez et al., 1998; Araujo et al., 1999).

Entretanto, estas lesões apresentam características bem definidas que podem auxiliar na sua diferenciação histologicamente. O CAC possui um padrão característico mais organizado de diferenciação basal e luminal, enquanto o APBG apresenta um padrão variável e notavelmente desorganizado com graus de diferenciação no mesmo tumor. Arranjos típicos do APBG tais como estruturas ductais de revestimento celular único, por exemplo, distinguem-se daqueles ductos de camadas bicelular presentes nas variantes tubulares dos CAC. De forma semelhante, ambos os tumores mostram padrões cribriformes na disposição do parênquima tumoral. Todavia, as estruturas cribriformes nos CAC são mais organizadas e bem delimitadas comparativamente aos do APBG. Além disto, estruturas papilares e císticas são raramente identificadas nos CAC. Outro aspecto notório dos APBG é em relação aos núcleos: usualmente são ovais a redondos, com cromatina finamente granular, sem evidência de nucléolos na maior parte das células neoplásicas. Este padrão é diverso do CAC que mostram núcleos em geral hipercromáticos, com nucléolos mais evidentes. No conjunto aparentam uma morfologia mais angulada realçada pela maior relação núcleo-citoplasma em comparação aos observados nos APBG (Evans & Batsakis, 1984; Castle et al., 1999; Schwarz et al., 2011).

Prasad et al., em 2008 fizeram uma análise de agrupamento hierárquico de marcadores de células mioepiteliais basais e descobriram um fato interessante. A expressão difusa do p63 é visualizada em carcinomas escamosos, transicionais e de células basais, mas não em adenocarcinomas. Porém, a expressão de p63 foi observada no APBG. Isso poderia sugerir que o APBG possui um fenótipo mais de células basais do que glândular.

Schwarz et al., em 2011 realizou uma análise imunohistoquímica para diferenciar APBG de Carcinoma Adenóide Cístico. O c-Kit foi mais

expressado pelo Carcinoma Adenóide Cístico. Em contraste, um padrão de coloração bem menos organizado foi observado no APBG caracterizado por uma coloração mais difusa e proeminente do CK7 e por sua sub-representação de CK5 positiva em células basais.

Histologicamente, o APBG típico apresenta um crescimento infiltrativo periférico a partir de uma massa celular não encapsulada ou parcialmente circunscrita (Regezi et al., 1991). Em muitos casos, especialmente naqueles de menor dimensão, o tecido conjuntivo periférico mostra-se condensado simulando cápsula. Também é caracterizado por uma uniformidade citológica e diversidade morfológica (Luna & Wenig, 2005). Em nossa amostra não foi diferente. Em geral, os tumores eram representados por variados padrões de crescimento (císticopapilar, sólido, ductiforme, lobular). O aspecto de “fila indiana” descrito por Freedman & Lumerman em 1983, como uma tendência das células, especialmente da periferia, se arranjar entre si em cordões alongados, também estava presente. Em nossa amostra, de forma particular, os arranjos celulares em “fila indiana” puderam ser também observados em outras áreas do tumor, centrais e paramedianas.

As áreas sólidas maiores encontradas frequentemente no centro do tumor na amostra também foram descritas por Regezi et al. (1991). Ainda segundo o autor, esse padrão foi predominante em seis dos dezesseis casos de sua amostra. Assim como Evans & Batsakis (1984), a visualização de combinação e até mesmo transições de padrões de crescimento, também foram observadas. Freedman & Lumerman (1983) também relataram que lóbulos de glândulas mucosas eram visualizados adjacentes ao infiltrado de ilhas tumorais em cinco casos. Segundo os autores, era impossível determinar aonde essas áreas representavam a origem do neoplasma ou onde o tumor havia infiltrado nas glândulas mucosas. Este padrão também foi observado na amostra presentemente estudada. De qualquer forma, estes dados não são marcantes para excluir a possibilidade da ocorrência de metaplasia mucosa nos APBG, desde que, células mucosas têm sido observadas nas áreas mais

centrais da lesão, achado não muito frequente, mas também identificado em nossos casos,

As estruturas ductais, bastante visualizadas nessa amostra, é um fato bastante comum, embora possam variar em frequência (Freedman & Lumerman, 1983; Evans & Batsakis (1984), Castle et al., 1999; Luna & Wenig, 2005). Estes elementos são observáveis em diferentes regiões da lesão, podendo também ser identificados, como em nossos casos, como estruturas invasivas, na periferia dos tumores. Chama a atenção em nossa amostra o fato de estas estruturas, por vezes, quando muito densas, imitarem grosseiramente a disposição tumoral em “fila indiana” ou formando trabéculas delgadas.

A necrose, um fato pouco observado no APBG, pode ser visualizada em cinco casos, sendo a maioria deles de transformação em alto grau ou desdiferenciada. Evans & Batsakis (1984) descreve necrose em apenas um caso, sendo esse uma recorrência e era focal. Nos nossos cinco casos, áreas de necrose foram visualizadas com aspectos variados, sendo como maior frequência na periferia do fragmento, mas também no interior da lesão simulando a comedonecrose. Este padrão, em particular, foi observado nos casos de transformação para tumores de alto grau de malignidade. Vale salientar que, para estes tumores, foi possível observar uma correspondência entre necrose, atipias e maior densidade de mitoses, um fato que chama a atenção do significado deste achado para um fenótipo mais agressivo da lesão.

Áreas papilares foram observadas na amostra, e em algumas vezes associada a áreas císticas. Dentro da literatura existe uma controvérsia considerando que tumores com um componente papilar mais extensivo são mais agressivos que APBGs com outros componentes e que deveriam ser colocados em uma categoria diferente ou considerados como uma neoplasia separada. Evans & Luna realizaram um estudo em 2000, com 40 casos tentando analisar a importância das áreas papilares dentro do APBG. Como resultado, afirmaram que não existe diferença no prognóstico do APBG com áreas papilares mais proeminentes, apenas são mais propensos a emitirem

metástases linfonodais, sendo o esvaziamento cervical um procedimento bastante indicado em casos que esse tipo de componente seja visualizado em biópsias prévias a cirurgia ou durante a congelação. Hunter et al. (2008), preconiza em seu estudo de 2008 que tumores com mais de 10% de área papilar devem ser considerados como Adenocarcinoma de Baixo Grau de palato. Colmenero et al. (1992), relatam que nenhum dos seus quatro entre quatorze casos, cujo padrão papilar era predominante, recorreu após 2, 10, 13 e 18 anos de acompanhamento.

O tratamento preconizado para o APBG é a cirurgia com margens amplas (Luna & Wenig, 2005), sendo essa a modalidade mais empregada em nossa amostra (40%). A combinação da cirurgia com radioterapia foi a nossa segunda modalidade terapêutica mais utilizada, correspondendo a 34,2% dos casos. Apenas metade dos casos nos quais a terapia foi combinada os tumores estavam estágios avançados e em dois casos havia presença de metástases linfonodais. Em sete casos as margens estavam comprometidas. Segundo Kennedy et al. (1987), a radioterapia adjuvante se provou útil para tumores extensos, recorrências e para aqueles com margens positivas. Segundo Castle et al. (1999), a radioterapia adjuvante não altera o prognóstico do paciente.

Segundo El-Naaj et al. (2011), o esvaziamento cervical (EC) ficaria reservado àqueles pacientes que clínica e exames de imagem possuísse metástases linfonodais. O EC foi realizado em cinco pacientes, sendo que apenas dois deles houve confirmação de metástase linfonodal.

Para Uemaetomari et al. (2007), os casos em parótida devem ter um tratamento diferenciado, devido a dificuldade em realizar uma excisão cirúrgica ampla sem lesionar o nervo facial. Segundo os autores, a radioterapia pode ajudar no controle de recorrências do APBG, mas não exclui a necessidade de acompanhamento prolongado. Em nossa amostra, tivemos cinco casos em parótida, todos tratados com parotidectomia, na maioria dos casos, superficial. Em dois casos as margens estavam comprometidas e em outros dois casos não foi possível essa avaliação. Em apenas um caso o esvaziamento cervical foi realizado e concluído como positivo. A radioterapia foi realizada em três

casos. Apesar disso, desses três casos um paciente veio a óbito relacionado à doença, um se encontrar vivo com doença metastática no pulmão e apenas um se encontra vivo livre de doença. Os outros dois casos nos quais não foram realizados radioterapia, ambos se encontram vivos livre de doença.

O seguimento dos pacientes teve uma média de 68,8 meses. A taxa de óbito relacionado à doença foi de 11,4% (n=8). No estudo de Catle et al. (1999) com 164 casos apenas três pacientes vieram a óbito, representando apenas 1,8% da amostra. No estudo de Pogodzinski et al. (2006), nenhum paciente dos dezenove veio a óbito relacionado à doença. Na série de 40 casos de Evans & Luna (2000), apenas cinco pacientes (12,5%) vieram a óbito relacionado à doença ou com doença.

A taxa de recorrência local do APBG gira em torno de 9 a 17% e de 9 a 15% de metástases à distância (Luna & Wenig, 2005). Em nossa amostra, seis pacientes (9%) foram diagnosticados com recorrência local. Cinco pacientes (7,1%) tiveram metástases à distância confirmadas, sendo todas elas para o pulmão, o local de aparente predileção do APBG (Castle et al., 1999; Pogodzinski et al., 2006).

6.2. Transformação em alto grau ou desdiferenciação

Os tumores de glândulas salivares podem demonstrar uma notável amplitude de diversidade morfológica entre diferentes tipos tumorais e algumas vezes dentro de uma massa tumoral individual. Ademais, tumores híbridos, desdiferenciação e capacidade de certos tumores benignos progredirem para malignos, podem confundir a interpretação histopatológica. Essas características juntamente com a relativa raridade dos tumores, podem às vezes se transformarem em uma dificuldade diagnóstica (Barnes et al., 2005).

Dentro do grupo de neoplasias de glândulas salivares, um grupo em particular designado como “neoplasias de baixo grau de malignidade” chama atenção, embora não possuam um conceito consensual definido por algum

grupo de estudo referencial na literatura, incluindo o da Organização Mundial de Saúde (Barnes et al., 2005).

Apesar disso, tem sido descrito na literatura, com frequência variada, que os seguintes tumores abaixo seriam de baixo grau de malignidade:

1. Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau de Malignidade;
2. Carcinoma de Células Acinares;
3. Carcinoma de Células Claras;
4. Carcinoma de Células Basais;
5. Carcinoma Epitelial-Mioepitelial;
6. Carcinoma Mioepitelial.

Gradação histológica é uma avaliação qualitativa do grau de diferenciação do tumor. Historicamente, a estratificação dos tumores sólidos tem sido tomada pela descrição da diferenciação do câncer, segundo a sua maior ou menor diferenciação, baseado no quanto se aproxima ou se distancia dos aspectos morfológicos típicos dos tecidos dos quais se originam. Para vários tipos de câncer, sistemas de graduação mais precisos e reproduzíveis têm sido desenvolvidos. Eles incorporam critérios mais específicos e objetivos baseados nas características singulares ou múltiplas dos cânceres. Esses fatores são: grau nuclear, número de mitoses, medidas de diferenciação histológica e outros (Edge, 2010).

Apesar dessa ausência de definição, as neoplasias de glândulas salivares que são consideradas de baixo grau, possuem algumas características semelhantes, em diferentes aspectos.

Clinicamente, possuem um comportamento biológico considerado de baixo risco. Isso significa que possuem baixa capacidade de emissão de metástases seja à distância ou para linfonodos locoregionais e recorrência, tempo de evolução mais longo, tumores assintomáticos e altas taxas de sobrevida (Seethala, 2009).

Dentre todos os tumores de baixo grau, o que mais se destaca é o Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau. Além de ser o mais frequente, apresenta características clinicopatológicas que traduzem um comportamento menos agressivo, justificando sua designação. Nestes casos, particularmente, os aspectos histopatológicos não são caracterizados por anaplasia aparente. Nem mesmo variações do padrão morfológico clássico têm sido identificadas concretamente associadas com variações no comportamento traduzido por comportamentos biológicos diversos.

Ainda é possível encontrar na literatura a terminologia “baixo risco”. Essa é utilizada pela OMS para definir subtipos histológicos que não apresentam crescimento infiltrativo local e invasão vascular. Nem sempre estes aspectos estão associados aos tumores de baixo grau de malignidade. Por outro lado, é possível encontrar publicações que confundem os dois conceitos já que ambos não são bem definidos.

Raras publicações definem os critérios de inclusão do APBG no grupo de baixo grau de malignidade. Em sua descrição seminal, o APBG não foi considerado tacitamente um tumor de baixo grau. Batsakis et al. (1983) chamam atenção para a possibilidade de ele se comportar de forma semelhante ao Carcinoma Adenóide Cístico. Contudo, Freedman & Lumernan (1983) ressaltam que, embora histologicamente possam ser identificadas alterações próprias das lesões malignas, seu comportamento não parece ameaçador (“ominous”). Sua designação como sendo de “baixo grau” deveu-se a Luna & Batsakis (1984), que a atribuiu – não objetivamente –, a sua “agressividade local indolente”, embora potencialmente metastático. Todavia, este conceito tem sido questionado.

Relatos de APBG com transformação em alto grau vêm tendo seu número aumentado a cada dia. Geralmente, são tumores com características peculiares e nem sempre associadas a um APBG típico. Necrose, aumento no número de mitoses e predomínio do componente papilar-cístico são algumas delas. Curiosamente, os relatos de tumores desdiferenciados são em adolescentes.

Kumar et al. em 2004 relatou um caso em uma adolescente de 14 anos cuja biópsia incisional possuía vários padrões de crescimento como cordões, ilhas, trabéculas e camadas com células únicas. Os padrões cribriformes e papilares eram observados em algumas áreas. Um ano depois o tumor possuía características histológicas semelhantes, mas o padrão de crescimento císticopapilar era mais proeminente e várias ilhas demonstravam necrose central. As mitoses eram vistas na frequência de 2/10 HPF. A metástase também apresentava o mesmo padrão histológico. Na terceira ressecção, revelava um tumor histologicamente de alto-grau com grandes mudanças císticopapilares e necrose. As mitoses eram vistas na frequência de 1/10 HPF. Após dezoito meses de acompanhamento, a paciente se encontra viva e livre da doença. O autor conclui que características histológicas, como mudanças císticopapilares podem alertar para possibilidade de um comportamento agressivo, assim como o comprometimento de margens e recorrência local. Porém o aumento na taxa de mitoses, necroses e invasão óssea e perineural não afetam o prognóstico.

Pelkey & Mills (1999) relatam dois casos de transformação em alto grau. O primeiro caso é em uma mulher de 38 anos que teve um diagnóstico de APBG típico. Após 19 anos e quarta recorrência, o tumor começa a mostrar aspectos tais como modificação arquitetural, atipias e aumento do número de mitoses (11 por 10 HPF), e comedonecrose. No segundo caso também em mulher de 44 anos, sendo que o primeiro diagnóstico foi de um APBG típico. Após 16 e 24 anos depois do primeiro diagnóstico a paciente desenvolveu metástases para linfonodos cervicais que eram idênticas ao tumor primário. Após 27 anos, uma recorrência local pode ser observada e nesse momento o tumor também começou a demonstrar modificações tais como no primeiro caso, que demonstravam uma transformação em alto grau. Os autores concluem que os critérios para diagnosticar alto grau seriam: predominância de arquitetura sólida ou cística; atipia nuclear com proeminência nucleolar; focos de necrose. Além disso, considerar dentro do normal a presença de mitoses até cinco por 10 campos de grande aumento.

Simpson et al. (2002), relatam dois casos com transformação em alto grau. Diferentemente dos demais relatos, em desses o tumor primário possuía dois padrões: um cujas características eram idênticas ao APBG típico e outro no qual demonstrava atipia nuclear, aumento da atividade mitótica assim como zonas proeminentes de necroses. No segundo caso, os padrões de transformação em alto grau podem ser visualizados, inclusive aumento da expressão do padrão cístico-papilar, em uma recorrência local treze anos após o tumor primário. Nesse caso as mitoses chegaram a dezoito mitoses a cada 10 HPF.

Os quatro casos identificados como transformação em alto grau são bem similares ao primeiro caso de Simpson et al., (2002). Dois dos quatro casos foram diagnosticados no tumor primário e demonstravam atipia celular e zonas de comedonecrose. Um caso foi diagnóstico em uma ampliação de margem cirúrgica, mas dados sobre o tumor anterior não foram obtidos. O outro caso foi diagnosticado em uma recidiva, porém os dados sobre o tumor primário também não foram obtidos.

Um dado curioso sobre a localização desses tumores é que em um caso foi diagnosticado em glândula submandibular. De todos os tumores descritos com transformação de alto grau na literatura, esse é o primeiro nessa localização. A maioria se encontra em palato.

Histologicamente chama atenção quatro aspectos que podem auxiliar na percepção da transformação, que são mais facilmente observados nas áreas contínuas ao padrão de baixo grau, a saber: presença de comedonecrose, presença de atipias celulares, caracterizadas pelo aumento da dimensão celular, aumento da dimensão nuclear, hiper cromatismo nuclear e eventualmente núcleos com cromatina vesicular, nucléolo (s) proeminente(s) e aumento da densidade mitótica. A disposição do parênquima tumoral pode ser parcialmente semelhante ao das áreas de baixo grau, especialmente a presença de estruturas ductiformes, glomeruliformes e sólidas (Simpson et al., 2002).

O prognóstico dos pacientes com transformação em alto grau é bastante ruim. Nossa amostra mostra que 50% dos casos (dois casos) evoluíram para óbito, uma taxa superior comparativamente a amostra de APBGM como um todo. Este fenótipo altamente agressivo também tem sido documentado para outros casos (Simpson et al., 2002; Pelkley & Mills, 1999; Kumar et al., 2004). Apesar de o APBG possuir um curso lento e baixo potencial metastático, mesmo quando em alto grau, as diversas recorrências acabam levando os pacientes a óbito. Além disso, o seu comportamento mais agressivo expressado pelo aumento do padrão de crescimento infiltrativo acometendo muitas vezes estruturas vitais, também dificulta a sobrevida do paciente.

CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

- O APBG é um tumor de glândula salivar caracterizado por sua uniformidade citológica e diversidade morfológica, possuindo uma predileção por mulheres e glândulas salivares menores.
- Apesar da predileção por glândulas salivares menores, sua ocorrência em glândulas salivares maiores é possível.
- O APBG está associado ao potencial metastático para linfonodos regionais e órgãos distantes, sendo neste caso, mais comumente observado nos pulmões. Usualmente estes fenômenos são descritos para casos em T maiores com transformação em alto grau de malignidade.
- Apesar de ser um tumor de baixo grau, transformações em alto grau são possíveis, caracterizados histologicamente pela combinação de achados: presença de comedonecrose, associada à atipias celulares e aumento da densidade mitótica.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

1. Aberle AM, Abrams AM, Bowe R, Melrose RJ, Handlers JP. Lobular (polymorphous low-grade) carcinoma of salivary glands – A clinicopathologic study of twenty cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. 1985; 60: 385-95. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(85\)90261-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(85)90261-0)
2. Adornato MC, Penna K, Vinoski M. Polymorphous low grade adenocarcinoma of the oral cavity. **NY State Dent J**. 2000; 66(5):28-32.
3. Araújo V, Sousa S, Jaeger M, Jaeger R, Loyola A, Crivelini M, Araujo N. Characterization of the cellular component of polymorphous lowgrade adenocarcinoma by immunohistochemistry and electron microscopy. **Oral Oncol** 1999; 35: 164-172. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(98\)00102-X](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(98)00102-X)
4. Arora SK, Sreedharanunni S, Dey P. Cytomorphological Features of an Aggressive Variant of Polymorphous Low-Grade Adenocarcinoma in Adolescence with Lymph Node Metastasis. Letter to editor. **Diagnostic Cytopathology**. 2011. <https://doi.org/10.1002/dc.22805>
5. Bancroft JD, Gamble M. *Theory and practice of histological techniques*. 6ª Ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2008.
6. Barnes L, Eveson JE, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours Head and Neck Tumours*. IARC, 2005.
7. Batsakis JG, Pinkston GR, Luna MA, Byers RM, Sciubba JJ, Tillery GW. Adenocarcinoma of oral cavity: a clinicopathologic study of terminal duct carcinomas. **J Laryngol Otol**. 1983; 97:825-35. <https://doi.org/10.1017/S0022215100095062>
8. Castle JT, Thompson LDR, Frommelt RA, Wenig BM, Kessler HP. Polymorphous low grade adenocarcinoma – A clinicopathologic study of 164 cases. **Cancer**. 1999; 15(86):207-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990715\)86:2<207::AID-CNCR4>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990715)86:2<207::AID-CNCR4>3.0.CO;2-Q)
9. Clayton RJ, Regezi JA. Simultaneous multifocal polymorphous low-grade adenocarcinoma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. 1995; 80:71-7. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(95\)80019-0](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(95)80019-0)
10. Colmenero CM, Parton M, Burgueño M, Sierra I. Polymorphous low-grade Adenocarcinoma of the Oral Cavity: A Report of 14 cases. **J Oral Maxillofac Surg**. 1992; 50: 595-600. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(92\)90440-B](https://doi.org/10.1016/0278-2391(92)90440-B)
11. Costa AF, Altemani A, Hermsen M. Current Concepts on Dedifferentiation/High-Grade Transformation in Salivary Glands Tumors. **Patholog Res Int**. 2011; 2011:325965. <https://doi.org/10.4061/2011/325965>
12. Crean SJ, Bryant C, Bennett J, Harris M. Four cases of polymorphous low-grade adenocarcinoma. **Int J Oral Maxillofac Surg**. 1996; 25(1):40-4. [https://doi.org/10.1016/S0901-5027\(96\)80010-5](https://doi.org/10.1016/S0901-5027(96)80010-5)
13. Dahlin DC, Beabout JW. Dedifferentiation of low grade chondrosarcomas. **Cancer**. 1971; 28(2): 461-66. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197108\)28:2<461::AID-CNCR2820280227>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197108)28:2<461::AID-CNCR2820280227>3.0.CO;2-U)

¹ De acordo com a Norma da FOUFU, baseado nas Normas de Vancouver. Abreviaturas dos periódicos com conformidade com Medline (Pubmed).

14. Darling MR, Schneider JW, Phillips VM. Polymorphous low-grade adenocarcinoma and adenoid cystic adeocarcinoma: a review and comparison of immunohistochemical markers. **Oral Oncol** 2002; 38:641–5. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(02\)00003-9](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(02)00003-9)
15. De Diego JI, Bernaldez R, Prim MP, Hardisson D: Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the tongue. **J Laryngol Otol** 1996, 110:700–703. <https://doi.org/10.1017/S0022215100134681>
16. Edge, SB; Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. American Joint Committee on Cancer (AJCC). **Cancer Staging Manual**. Chicago: Ed. Springer; 2010.
17. Edge, SB; Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. American Joint Committee on Cancer (AJCC). **Cancer Staging Manual**. Chicago: Ed. Springer; 2010.
18. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the salivary glands. AFIP atlas of tumor pathology, 4th series, fascicle 9. Silver Spring MD: ARPPress; 2008.
19. El-Naaj IA, Leiser Y, Wolff A, Peled M. Polymorphous low grade adenocarcinoma – cases series and review of surgical management. **J Oral Maxillofac Surg**. 2011; 69(7):1967-72. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.10.010>
20. Eveson JW, Auclair P, Gnepp DR, El-Naggar AK. Tumour of salivary glands: Introduction. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. **Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours**. Lyon: IARC Press; 2005.
21. Evans HL, Batsakis JG. Polymorphous low grade adenocarcinoma of minor salivary glands – A study of 14 cases of a distinctive neoplasm. **Cancer**. 1984; 53:935-42. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840215\)53:4<935::AID-CNCR2820530420>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840215)53:4<935::AID-CNCR2820530420>3.0.CO;2-V)
22. Evans HL, Luna MA. Polymorphous low-grade adenocarcinoma – a study of 40 cases with long-term follow up and an evaluation of the importance of papillary areas. **Am J Surg Pathol**. 2000; 24(10):1319-28. <https://doi.org/10.1097/00000478-200010000-00001>
23. Freedman PD, Lumerman H. Lobular carcinoma of intraoral minor salivary gland origin. **Oral Surg**. 1983; 56(2):157-65. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(83\)90282-7](https://doi.org/10.1016/0030-4220(83)90282-7)
24. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin LH, Parkin DM, Whelan S. **International Classification of Diseases for Oncology**. 3rd ed. World Health Organization: Geneva, 2000.
25. González-García R, Rodríguez-Campo FJ, Muñoz-Guerra MF, Nam-Cha SH, Satre-Peréz J, Naval-Gías L. **Auris Nasus Larynx**. 2005; 275-80. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2005.03.019>
26. Gupta R, Gupta K, Gupta R. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the tongue: a case report. **J Med Case Rep**. 2009; 3:9313. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-3-9313>
27. 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. <https://doi.org/10.1007/s12105-008-0082-1>

28. Kato M, Shaw C, Xu Q, Driessche NV, Morio T, Kuwayama H, et al. An orderly retreat: dedifferentiation is a regulated process. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 2004; 101(18):7005-10. <https://doi.org/10.1073/pnas.0306983101>
29. Kennedy KS, Healy KM, Taylor RE, Strom CG: Polymorphous lowgrade adenocarcinoma of the tongue. **Laryngoscope** 1987, 97:533-536. <https://doi.org/10.1288/00005537-198705000-00001>
30. Klijanienko J, Vielh P. Salivary Carcinomas With Papillae: Cytology and Histology Analysis of Polymorphous Low-Grade Adenocarcinoma and Papillary Cystadenocarcinoma. **Diagn Cytopathol**. 1998; 19(4):244-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0339\(199810\)19:4<244::AID-DC3>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0339(199810)19:4<244::AID-DC3>3.0.CO;2-A)
31. Krishnamurthy A, Vaidhyanathan A, Majhi U. Polymorphous low grade adenocarcinoma of the parotid gland. **J Cancer Res Ther**. 2011; 7(1):84-7. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.80464>
32. Kumar M, Stivaros N, Barrett AW, Thomas GJ, Bounds G, Newman L. Polymorphous low-grade adenocarcinoma—a rare and aggressive entity in adolescence. **Br J Oral Maxillofac Sug**. 2004; 42(3):195-9. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2004.01.012>
33. Lloreta J, Serrano S, Corominas JM, Ferrés-Padró E. Polymorphous low-grade adenocarcinoma arising in the nasal cavities with an associated undifferentiated carcinoma. **UltrastructPathol**. 1995; 19(5):635-70. <https://doi.org/10.3109/01913129509021908>
34. Luna MA, Wenig BM. Polymorphous low-grade adenocarcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. **Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours**. Lyon: IARC Press; 2005.
35. Michal M, Skálová A, Simpson RH, Raslan WF, Curík R, Leivo I, Mukensnábí P. Cribriform adenocarcinoma of the tongue: a hitherto unrecognized type of adenocarcinoma characteristically occurring in the tongue. **Histopathology**. 1999; 35(6):495-501. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1999.00792.x>
36. Mincione GP, Nesi G, Amorosi A. Polymorphous low grade adenocarcinoma of the soft palate: Fine Needle Aspiration (FNA) cytology. **Cytopathol** 1999; 10: 61-65. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2303.1999.00107.x>
37. Morais MLSA, Sarmiento DJS, Silveira EJD, Oliveira ICP, Costa ALL. Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau: relato de um caso adicional e uma atualização dos principais aspectos sobre o seu diagnóstico. **RevOdontoIUNESP**. 2010; 39(5): 311-5.
38. Nagao T, Gaffey TA, Kay PA, Minato H, Serizawa H, Lewis JE. Polymorphous low grade adenocarcinoma of the major salivary glands: report of three cases in an unusual location. **Histopathology**. 2004; 44:164-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01799.x>
39. Omlie JE, Koutlas IG. Acinic cell carcinoma of minor salivary glands: a clinicopathologic study of 21 cases. **J Oral Maxillofac Surg**. 2010; 68:2053-57. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.04.003>

40. O'Rourke AK, Gourin CG, Wade ZK, Hessler RB. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the parotid gland. **Ear Nose Throat J.** 2006; 85(10):669-71. <https://doi.org/10.1177/014556130608501017>
41. Paleri V, Robinson M, Bradley P. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the head and neck. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.** 2008; 16:163-9. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3282f70441>
42. Parashar P, Baron E, Papadimitriou JC, Ord RA, Nikitakis NG. Basal cell adenocarcinoma of the oral minor salivary glands: review of literature and presentation of two cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2007; 103:77-84. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.12.021>
43. Pelkey TJ, Mills S. Histologic transformation of polymorphous low-grade adenocarcinoma of salivary gland. **Am J Clin Pathol.** 1999; 111:785-91. <https://doi.org/10.1093/ajcp/111.6.785>
44. Perez-Ordóñez B, Linkov I, Huvos AG. Retrospective Study and Review of Polymorphous Low-Grade Adenocarcinoma. **Histopathology.** 1998; 32:521-29. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1998.t01-2-00410.x>
45. Pires FR, Pringle GA, de Almeida OP, Chen SY. Intra-oral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 546 cases. **Oral Oncol.** 2007; 43:463-470. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.04.008>
46. Prasad ML, Barbacioru CC, Rawal YB, Husein O, Wen P. Hierarchical cluster analysis of myoepithelial/basal cell markers in adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma. **Modern Pathology.** 2008; 21: 105-114. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800983>
47. Podogdzinski ME, Sabri AN, Lewis JE, Olsen KD. Retrospective Study and Review of Polymorphous Low-Grade Adenocarcinoma. **Laryngoscope.** 2006; 116:2145-49. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000243200.35033.2b>
48. Regezi JA, Zarbo RJ, Stewart JCB, Courtney RM. Polymorphous low grade adenocarcinoma of minor salivary gland: A comparative histologic and immunohistochemical study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1991; 71:469-75. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(91\)90432-C](https://doi.org/10.1016/0030-4220(91)90432-C)
49. Ruíz-Godoy L, Suárez L, Mosqueda A, Meneses A. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the parotid gland. Case report and review of the literature. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** 2007; 12:E30-3.
50. Sahai K, Kapila K, Dahiya S, Verma K. Fine Needle Aspiration cytology of minor salivary gland tumours of the palate. **Cytopathol** 2002; 13:309-316. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2303.2002.00429.x>
51. Schwarz S, Müller M, Ettl T, Stockmann P, Zenk J, Agaimy A. Morphological heterogeneity of oral salivary gland carcinomas: a clinicopathologic study of 14 cases with long-term follow-up emphasizing the overlapping spectrum of adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma. **Int J Clin Exp Pathol.** 2011; 4(4): 336-48.
52. Seethala, RR. An Update on Grading of Salivary Gland Carcinomas. **Head and Neck Pathol.** 2009; 3:69-77. <https://doi.org/10.1007/s12105-009-0102-9>
53. Seethala RR, Johnson JT, Barnes EL, Myers EN. Polymorphous low-grade adenocarcinoma – The University of Pittsburgh Experience. **Arch**

- Otolaryngol Head Neck Surg.** 2010;136(4):385-392.
<https://doi.org/10.1001/archoto.2010.39>
54. Seethala RR. Histologic Grading and Prognostic Biomarkers in Salivary Gland Carcinomas. **Adv Anat Pathol.** 2011; 18(1): 29-45.
<https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318202645a>
 55. Skalova A, Sima R, Nemcova-Kaspirkova J, Simpson RHW, Elmberger G, Leivo I, et al. Cribriform Adenocarcinoma of Minor Salivary Gland Origin Principally Affecting the Tongue: Characterization of New Entity. **Am J SurgPathol.** 2011; 35:1168-1176.
<https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31821e1f54>
 56. Simpson RHW, Reis-Filho JS, Pereira EM, Ribeiro AC, Abdulkadir A. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the salivary glands with transformation to high-grade carcinoma. **Histopathology.** 2002; 41:250-9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01439.x>
 57. Tincani AJ, Altemani A, Martins AS, Barreto G, Valério JB, Del Negro A, Araújo PP: Polymorphous low-grade adenocarcinoma at the base of the tongue: an unusual location. **Ear Nose Throat J** 2005, 84:794-795.
<https://doi.org/10.1177/014556130508401219>
 58. Triantafillidou K, Iordanidis F, Psomaderis K, Kalimeras E. Acinic cell carcinoma of minor salivary glands: a clinical and immunohistochemical study. **J Oral Maxillofac Surg.** 2010; 68:2489-2496.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.065>
 59. Tsang YW, Tung Y, Chan JK: Polymorphous low grade adenocarcinoma of the palate in a child. **J Laryngol Otol** 1991; 105: 309-311.
<https://doi.org/10.1017/S0022215100115713>
 60. Uemaetori I, Tabuchi K, Tobita T, Tsuji S, Wada T, Kamma H, Hara A. The Importance of Postoperative Radiotherapy against Polymorphous Low-Grade Adenocarcinoma of the Parotid Gland: Case Report and Review of the Literature. **Tohoku J. Exp. Med.** 2007; 211:297-302.
<https://doi.org/10.1620/tjem.211.297>
 61. Ünal M, Polat A, Akbas Y, Pata Y. Polymorphous low grade adenocarcinoma of the tongue. **Auris Nasus Larynx.** 2004; 31(1):85-8.
<https://doi.org/10.1016/j.anl.2003.08.001>
 62. van Heerden WF, Raubenheimer EJ. Intraoral salivary gland neoplasms: a retrospective study of seventy cases in an African population. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1991; 71:579-582.
[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(91\)90366-K](https://doi.org/10.1016/0030-4220(91)90366-K)
 63. Vincent SD, Hamond HL, Finkelstein MW. Clinical and therapeutic features of polymorphous low-grade adenocarcinoma. **Oral Surg Oral Med OraPathol.** 1994; 77:41-7. [https://doi.org/10.1016/S0030-4220\(06\)80105-2](https://doi.org/10.1016/S0030-4220(06)80105-2)
 64. Watanabe K, Ono N, Saito K, Saito A, Suzuki T. Fine-needle aspiration cytology of polymorphous low grade adenocarcinoma of the tongue. **Diagn Cytopathol** 1999; 20:167-169. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0339\(199903\)20:3<167::AID-DC11>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0339(199903)20:3<167::AID-DC11>3.0.CO;2-Q)

ANEXO 1

ANEXOS

Anexo 1– Documentação de análise por Comitê de Ética institucional.

INCA

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
HOSPITAL DO CÂNCER

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins, que a Coordenação de Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer-INCA/MS, aprovou os projetos de pesquisa abaixo relacionados, sob a coordenação dos Professores Drs. Fernando Luiz Dias (Chefe da Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do INCA-HCI) e Adriano Mota Loyola (Laboratório de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia), assim identificados:

- 1) Avaliação do Potencial Metastático e da Vascularização nas Neoplasias Epiteliais de Glândulas Salivares (Reg. CPQ 42/04)
- 2) Estudo Clínico-Patológico das Neoplasias de Glândulas Salivares em Crianças e Adolescentes (Reg. CPQ 050/03)

Rio de Janeiro, 17 de dezembro de 2004

DR. FERNANDO LUIZ DIAS
Chefe da Seção de CP - INCA
CRM RJ 24024

Dr. Fernando Luiz dias
Chefe da Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do INCA-HCI