

Marília Ferreira Andrade

**Estudo sócio-demográfico e clínico–patológico de
38 casos de Tumores Malignos Epiteliais de
Glândulas Salivares de Seio Maxilar**

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

Uberlândia

2010

Marília Ferreira Andrade

**Estudo sócio-demográfico e clínico–patológico de
38 casos de Tumores Malignos Epiteliais de
Glândulas Salivares de Seio Maxilar**

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

Orientador: Prof. Dr. Adriano Mota Loyola

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Adriano Mota Loyola

Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso

Prof. Dr. Rogério Costa Tiveron

Uberlândia

2010



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

AV. Pará, 1720, bloco 2u – sala 2U09 – Campus Umuarama - UBERLÂNDIA –MG – 38400-902
(0XX) 034 –3218-2550

RELATÓRIO DA COMISSÃO JULGADORA DA DEFESA DE MESTRADO DO CD MARÍLIA FERREIRA ANDRADE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA DESTA UNIVERSIDADE.

Às quatorze horas do dia quatorze de maio do ano de dois mil e dez, 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 candidato **MARÍLIA FERREIRA ANDRADE** com o título: *Estudo sócio-demográfico e clínico patológico de 38 casos de tumores malignos epiteliais de glândulas salivares de seio maxilar*. 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.

Uberlândia 14 de maio de 2010.

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

APROVADO

Aprovado/Reprovado

Dr. Rogério Costa Tiveron
Titulação: Doutor
Hospital Dr. Hélio Angotti

APROVADO

Aprovado/Reprovado

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho especialmente a minha mãe, ***Eliane Schmaltz Ferreira***, pessoa que além de ensinar-me tudo na vida e apoiar-me sem restrições, me apresentou, inspirou e inspira a seguir na vida acadêmica.

Dedico também, ao meu esposo ***Flávio Silva Andrada***, que é meu amor e fiel companheiro.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a **Deus**, por me iluminar, proporcionando-me uma vida plena, com saúde, paz, amor e pessoas especiais (algumas citadas a seguir) que me alegram os dias, ensinam e apóiam sempre. Agradeço a **ELE** também por ter me enviado há sete meses, o melhor presente que poderia desejar: minha filha Laura, que mesmo ainda no meu ventre, tem me dado muita força, alegria e amor, e até, já me ensina a ter calma de um jeito bem especial!

À minha **mãe, Eliane**, que teve muita paciência comigo durante toda vida, e me ajudou nesta fase a superar todas as minhas ansiedades e dificuldades com muito amor e carinho. Saiba que és meu porto seguro e que sempre procuro em você o meu exemplo de vida. Tudo que sou hoje, como pessoa e como profissional, agradeço a você! Muito Obrigada!

À minha **irmã, Marina**, que tem um jeito todo “único” de demonstrar seu amor e atenção por mim, sendo sempre uma grande amiga e estando presente em todos os momentos da minha vida.

Ao meu **esposo**, meu amor e parceiro, **Flávio**, por tudo que fez e faz por mim e para mim! Muito obrigado pelo apoio e paciência incondicionais durante esta fase profissional da minha vida, pelo carinho e compreensão de sempre e pelo amor e ternura constantes que dedicas a mim e à nossa relação! Sem você, com certeza esta caminhada teria sido mais difícil!

A todos da **minha família**, que sempre estão presentes, mesmo à distância, e que contribuíram e contribuem para meu crescimento pessoal e profissional. Em especial, agradeço ao **meu avô, Valdemar** (*in memoriam*), que sempre me apoiou, amou e que enquanto esteve comigo, foi muito atencioso, não deixando nada faltar, contribuindo diretamente com a minha educação e formação. Ao senhor, “VÔ”, meus sinceros agradecimentos aonde quer que estejas!

Aos **meus sogros, Manolo e Silvana, e cunhados, Leonardo e Guilherme**, pelo incentivo constante, carinho e atenção.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Adriano Mota Loyola**, que para mim é um exemplo de dedicação à pesquisa e à academia. Muito obrigada por ter me acolhido quando voltei à UFU e por ter confiado em mim dando-me esta oportunidade! Obrigada pelos ensinamentos, conselhos, por me “abrir os olhos” para oportunidades que a Patologia pode oferecer-me, pelo apoio nos momentos difíceis que passei durante este período, pela compreensão e paciência e pelo carinho e amizade. Fica difícil escrever em agradecimentos tudo que me proporcionou nestes três anos de convivência, pois sempre parece pouco!

Ao **Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso**, que também me acolheu no laboratório, ensinando-me tanto e sempre com muita paciência e disposição. Obrigada pela amizade, pelos conhecimentos divididos, pelo apoio e atenção!

Ao **Prof. Dr. Paulo Rogério de Faria**, também pela atenção constante, disponibilidade, conselhos e conversas, e pelos apontamentos e participação na banca de qualificação deste trabalho.

A toda **equipe do Laboratório de Patologia Bucal da FOUFU. Ao Adalci, Ângela e Débora**, pela disponibilidade sempre, atenção comigo, ajuda em tudo que era necessário, desde a confecção de materiais para realização deste trabalho, parceria para realização das rotinas de serviço do laboratório e até resolução de qualquer “probleminha” que ocorresse.

A toda equipe da Coordenação da Pós Graduação em Odontologia da FOUFU, especialmente, **a secretária Abigail**, que sempre teve muita paciência comigo, sempre atendeu às minhas solicitações prontamente e foi muito carinhosa e compreensiva.

A minha grande parceira e amiga de mestrado **Lara Maria Alencar Ramos**, que junto comigo ajudou-me a desenvolver não só o meu trabalho, mas também o nosso projeto de extensão, que fez nossa amizade crescer e se

fortalecer ainda mais. Obrigada por tudo, por ajudar-me nas dificuldades, rir comigo nas alegrias, sofrer e dividir angústias, participar da minha vida pessoal, enfim, por estar ao meu lado!

Aos amigos do laboratório **Marco Túlio, Talita, Ana Luísa, Ana Cristina, Cizelene, Mirna, Natália Carolina**, pelo companheirismo constante.

Aos amigos **Taís Reis e Marcello Roter**, que sempre me ajudaram, apoiaram, e estiveram presentes ao meu lado independentemente das situações. Vocês são especiais para mim, e foram muito importantes na concretização e finalização desta minha jornada!

Aos alunos de iniciação científica **Renata Guimarães e Michel Carlos Braga**, pela confiança e crucial ajuda.

Aos **alunos do projeto de extensão** “HIGIENE ORAL DE PACIENTES HOSPITALIZADOS: INTERAÇÃO DOS ALUNOS DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM NO CUIDADO ORAL EM AMBIENTE HOSPITALAR”, que vivenciaram comigo esta experiência e tornaram possível uma grande vontade profissional minha.

A todos **os meus amigos** que não são parte deste universo do mestrado, mas que sempre estão ao meu lado. Em especial, a **Michelle Vasconcelos** e ao **Júlio Bisinotto**, que me entenderam sempre, tendo paciência de contornar a minha ausência em alguns momentos.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente fizeram parte desse trabalho.

Muito Obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	2
LISTA DE TABELAS.....	4
LISTA DE FIGURAS	5
RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 - Neoplasias dos Seios Paranasais e Fossa Nasal	12
2.2 - Carcinomas do Seio Maxilar	15
2.3- Carcinomas de Glândulas Salivares de Seio Maxilar	18
2.3.1 - <i>Carcinoma Adenóide Cístico.....</i>	19
2.3.2 - <i>Carcinoma Mucoepidermóide.....</i>	23
2.3.3 - <i>Carcinoma de Ductos Salivares.....</i>	25
2.3.4 - <i>Carcinoma Ex- Adenoma Pleomórfico.....</i>	26
2.3.5 - <i>Adenocarcinoma Polimórfico de Baixo Grau de Malignidade.....</i>	27
2.3.6 - <i>Carcinoma de Células Acinares.....</i>	28
2.3.7 - <i>Carcinoma Epitelial-Mioepitelial.....</i>	30
2.3.8 - <i>Outros tumores de glândulas salivares acometendo o seio maxilar.....</i>	31
3. PROPOSIÇÃO.....	32
4. MATERIAL E MÉTODOS	34
5. RESULTADOS.....	40
6.DISSCUSSÃO.....	59
7. CONCLUSÃO.....	70
REFERÊNCIAS.....	72
ANEXOS	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

AJCC – American Joint Committee on Cancer Systems

UICC – Union Internationale Contre le Cancer

SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results

CESM- Carcinoma Epidermóide de seio maxilar

UCLA- Universidade da Califórnia, Estados Unidos da América

CAC- Carcinoma Adenóide Cístico

CME- Carcinoma Mucoepidermóide

CDS- Carcinoma de Ductos Salivares

APBG- Adenocarcinoma Polimórfico de Baixo Grau

Ca ex-AP- Carcinoma ex- Adenoma Pleomórfico

CCA - Carcinoma de Células Acinares

CEM - Carcinoma Epitelial- Mioepitelial

cm – centímetro

n – número de pacientes

EUA – Estados Unidos da América

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

OMS – Organização Mundial de Saúde

EC – Estadiamento Clínico

FPT – Fora de possibilidades terapêuticas

cGy – centigrays

CIR – Cirurgia

RT – Radioterapia

QT – Quimioterapia

S/ TTO – Sem tratamento

MT – Modalidade Terapêutica

DP – Dose Principal

DC – Dose Cervical

TH – Tipo Histológico

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1. Distribuição dos diferentes tipos de queixa principal relatados pelos 38 pacientes com neoplasias malignas de glândula salivar em seio maxilar, segundo sua topografia e estadiamento da doença.	46
Tabela 2. Distribuição dos diferentes tipos de sinais e sintomas referentes aos 38 casos de neoplasias malignas de glândula salivar em seio maxilar identificados na primeira consulta segundo tipo e sua topografia	48
Tabela 3. Distribuição dos principais dados sócio-demográficos e clínico-patológicos dos 38 casos de neoplasia de glândula salivar em seio maxilar.	49
Tabela 4. Distribuição dos principais dados sócio-demográficos e clínico-patológicos dos 38 casos de neoplasia de glândula salivar de acordo com os diferentes tipos histológicos encontrados na amostra	50
Tabela 5. Distribuição das principais modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento dos 38 casos de neoplasias malignas de glândula salivar em seio maxilar, segundo o estadiamento dos tumores.	52
Tabela 6. Distribuição dos pacientes com neoplasias malignas de glândula salivar em seio maxilar, de acordo com as doses de radiação empregadas no tratamento radioterápico exclusivo ou adjuvante	53
Tabela 7. Distribuição do tipo histológico dos sete casos de tumores de glândula salivar em seio maxilar com margens comprometidas de acordo com a classificação TNM e o limite que foi comprometido	54
Tabela 8. Eventos ocorridos durante o seguimento dos 38 casos de neoplasias malignas de glândula salivar em seio maxilar de acordo com o tipo histológico	56

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1. Distribuição dos 38 casos de neoplasias malignas de glândula salivar de seio maxilar segundo a década de vida e sexo dos pacientes.....	42
Figura 2. Curvas sobrevida global construídas para todos os casos de acordo com as variáveis: estadiamento clínico, modalidade terapêutica, doença residual, metástases, doença recidivante, grau de malignidade e comparação entre os principais tipos histológicos presentes na amostra.....	58

RESUMO

Tumores de glândula salivar constituem cerca de 10% das neoplasias malignas que afetam os seios paranasais. No Brasil, há poucos estudos que apontam estatísticas sobre a incidência dos tumores de glândula salivar em seio maxilar (SM), que é o seio paranasal mais acometido. Apresentamos um estudo retrospectivo de tumores de glândula salivar de SM utilizando a casuística do Instituto Nacional do Câncer (INCA/MS/Brasil) no período entre 1997-2006, que é o principal centro governamental de estatísticas em câncer do país. Material e Métodos: Após revisão histológica para confirmação diagnóstica, os prontuários médicos de 38 pacientes que apresentaram tumor de glândula salivar em seio maxilar foram analisados para coleta de dados clínicos e demográficos. Resultados: O carcinoma adenóide cístico (CAC) foi o tipo histológico mais freqüentemente observado (63,1%), seguido pelo carcinoma mucoepidermóide (CME) com 18,4% dos casos. Foram encontrados ainda um caso (2,6%) de carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CA ex-AP), quatro casos (10,5%) de carcinoma polimórfico de baixo grau (APBG), um caso (2,6%) de carcinoma de células acinares (CCA) e um caso (2,6%) de carcinoma epitelial-mioepitelial (CEM). A proporção masculino: feminino foi de 1:1,7. A maioria dos pacientes era branca (68,4%). A idade média dos pacientes foi de 50,8 anos, variando de 18 a 79 anos. 61,5% dos pacientes eram não –tabagistas, e 71,7% eram não-etilistas. Tumor foi considerado como o principal sinal da doença (23,6%), seguido de dor (21,4%) e obstrução nasal (9,6%). Ainda, 4(10,5%) pacientes foram diagnosticados com doença inicial no estágio II, e com doença avançada, 10 (26,3%) pacientes foram diagnosticados em estágio III e 24 (63,1%) pacientes em estágio IV. Não foram encontrados resultados significativos na análise de sobrevida dos casos, quando comparados os parâmetros: modalidade terapêutica, grau de malignidade, presença de metástase, ocorrência de recidiva tumoral, principais tipos histológicos e estágio da doença. Conclusão: Tumores de glândulas salivares dos seios maxilares é um grupo de tumores cujas manifestações clínicas são inespecíficas, sendo diagnosticados principalmente, em estágios avançados da doença. O carcinoma adenóide cístico é o tumor de glândula salivar mais freqüentemente encontrado nesta localização.

PALAVRAS - CHAVE: câncer bucal, seios paranasais, carcinomas de seio maxilar, tumores de glândula salivar.

ABSTRACT

Tumors of salivary gland constitute among less than 10% of malignant neoplasms affecting paranasal sinuses. There are few statistics about these tumors of the maxillary sinus (MS) in the Brazilian population. This is a retrospective study of the salivary gland tumors of the MS attended from 1997 to 2006 at the Brazilian National Institute of Cancer (INCA/MS/Brasil), the main governmental center for cancer statistics. Methods: After histological review for diagnostic confirmation, medical files were assessed to gather demographic and clinical data from 38 patients presenting salivary gland tumors in the maxillary sinus. Results: The adenoid cystic carcinoma (AdCC) was the most frequent histological type observed (63,1%), followed by mucoepidermoid carcinoma (MEC) (18,4%). Furthermore, one case (2,6%) of carcinoma ex-pleomorphic adenoma (CA ex-PA), 4 (10,5%) cases of polymorphous low-grade adenocarcinoma (PLGA), 1 (2,6%) case of acinic cell carcinoma (ACC) and 1 (2,6%) epithelial-myoepithelial carcinoma (EMC) were observed. The male to female ratio was 1:1,7. Most of the affected patients were white (68,4%). The patients' average age was 50,8 years (from 18 to 79 years-old), with prevalence of patients in the 5th decade of life. 61,5% of the patients were non-smokers, and 71,7% were non drinkers. Tumor was registered as the main sign of the disease (23,6%), followed by pain (21,4%) and nasal obstruction (9,6%). Furthermore, 4 (10,5%) patients were diagnosed at stage II and as advanced disease, 10 (26,3%) were diagnosed at stage III and 24 (63,1%) at stage IV. Significant statistical results were not found when the following parameters were used for the survival analyses: histological subtype, stage of disease, grade of tumor, treatment modality, metastatic disease and recurrence. Conclusion: Salivary gland tumors of maxillary sinuses represent a group of tumor for which clinical manifestations are unspecific being, in general, diagnosed as advanced diseases. Adenoid cystic carcinoma is the most frequent tumor found in this location.

KEYWORDS: oral cancer, paranasal sinuses, maxillary sinus carcinoma, salivary gland tumors.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Neoplasias malignas da cavidade nasal e seios paranasais são raras, perfazendo menos que 1% de todos os cânceres e 3% dos cânceres do trato aero-digestivo superior. A taxa de incidência é de 0,3 a 1,0 casos/ 100.000 pessoas/ano na população ocidental, com tendência ao crescimento do número de casos nos próximos 35 anos.

Pelo fato de surgirem e se desenvolverem em estruturas ósseas ocas, seus sintomas manifestam-se tardiamente, após extensa infiltração das estruturas e dos tecidos vizinhos. A maioria das lesões é diagnosticada em estágio avançado. A proximidade da cavidade nasal e seios paranasais de estruturas nobres, como por exemplo, base do crânio, torna o seu tratamento quase sempre associado à extensa morbidade, refletindo-se em prognóstico mais reservado, com taxas de sobrevida que podem chegar a menos de 20% em cinco anos. Além disso, o grande número de lesões nesta região está vinculado a uma grande diversidade histogenética, muitas das quais com comportamentos biológicos agressivos vinculados a prognósticos menos favoráveis.

Os tumores epiteliais, em particular, chamam a atenção, pois são os mais freqüentes, constituindo mais de 70% das lesões encontradas nesta localização. Entre elas, destacam-se as originadas do epitélio de superfície e aquelas das glândulas salivares. Outras, menos freqüentes, incluem os carcinomas indiferenciados, neuroendócrinos e adenocarcinomas não salivares (indiferenciado, tipo-intestinal e não-intestinal).

Oitenta por cento de todas as neoplasias de seios paranasais estão situadas nos seios maxilares. Aqui também encontramos maior freqüência de tumores epiteliais, sendo o carcinoma epidermóide seu principal representante, seguido do carcinoma adenóide cístico e carcinoma mucoepidermóide. Neste grupo, 30% são de lesões originadas em glândulas salivares.

Os tumores de seio maxilar usualmente apresentam-se em estágio avançado no momento do diagnóstico o que tem sido associado a um prognóstico usualmente desfavorável ao paciente. Da mesma forma, o tipo

histológico do tumor que acomete o seio maxilar parece ser muito importante para o prognóstico dos tumores, com melhores taxas de sobrevida associadas aos carcinomas de glândula salivar.

Na literatura, os estudos sobre neoplasias de glândulas salivares do seio maxilar têm sido traduzidos predominantemente por relatos de casos, com poucas séries de casos descritas, centradas no carcinoma adenóide cístico, tido como o mais freqüente nesta localização.

No Brasil a realidade aparentemente é a mesma de outros centros especializados da Europa e Estados Unidos, com aparentemente apenas um estudo produzido por uma Instituição de referência no diagnóstico e tratamento de câncer.

Sendo o Instituto Nacional do Câncer (INCA/MS/Brasil) o principal centro de referência em epidemiologia de câncer no Brasil, um grande esforço tem sido feito no sentido de caracterizar aspectos clínicos, padrão de diagnóstico e de prognóstico dos tumores de cabeça e pescoço, objetivando dar visibilidade à experiência brasileira. Estes estudos oportunizariam o conhecimento de nossas realidades, contribuindo de forma objetiva para a elaboração de medidas de prevenção, diagnóstico precoce e, portanto, na melhoria do seu prognóstico.

Um levantamento prévio de prontuários dessa instituição (INCa/MS/Brasil) indicou que no período de 10 anos (1997-2006) foram diagnosticados e tratados 140 casos de neoplasias malignas de seio maxilar (Santos, 2009). No presente trabalho, nós revisamos o seguimento desta amostra que foi diagnosticado como sendo originário de glândulas salivares, procurando identificar os aspectos sócio-demográficos dos pacientes acometidos, os aspectos clínico-patológicos das lesões, seu tratamento e os principais achados referentes às intercorrências pós-terapêuticas.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Neoplasias dos Seios Paranasais e Fossa Nasal

Tumores malignos da fossa nasal e seios paranasais são lesões com características distintas dos outros tumores da região de cabeça e pescoço. Eles são incomuns, com uma incidência de aproximadamente 0,8 – 1,0 casos /100.000 habitantes / ano entre os homens e 0,4 casos/ 100.000 habitantes / ano entre as mulheres. Em alguns países asiáticos como o Japão, altas taxas de incidência foram relatadas com uma média de 2,6 casos/ 100.000 habitantes / ano (Cabrerizo *et al*, 2007). Representam também menos de 0,8% de todas as neoplasias malignas do corpo, 3% de todos os cânceres do trato aerodigestivo superior, 3% a 6% de todos os tumores de cabeça e pescoço e 6% dos tumores de origem otorrinolaringeana (Carvalho *et al*, 2002; Cabrerizo *et al*, 2007; Chimona *et al*, 2006; Katz *et al*, 2002; Blanch *et al*, 2004).

Os tumores do seio maxilar constituem a maioria dos tumores malignos do trato sinonasal (Santos,2009). As outras localizações mais freqüentes são os seios etmoidais e a fossa nasal (Muir e Nectoux, 1980; Ram *et al*, 1998; Bhattacharyya, 2003; Blanch *et al*, 2004; Thompson *et al*, 2006; Howard *et al*, 2007).

Estes tumores acometem em maior número homens, de cor branca, após a quarta década de vida, com picos de incidência nas sexta e sétimas décadas de vida (Myers & Oxford, 2004; Cabrerizo *et al*, 2007).

A etiologia destes tumores ainda é discutida por vários autores e permanece incerta. Porém, é possível a identificação de vários fatores de risco para carcinomas de seios paranasais e fossa nasal, como a exposição à carcinógenos classicamente reconhecidos para outros tipos de carcinomas de origem variada como, álcool e tabaco. Há ainda uma associação descrita entre a incidência de adenocarcinomas sinonasais em trabalhadores da indústria madeireira expostos à poeira de madeira. No entanto, o exato papel da poeira de madeira e dos agentes químicos usados na indústria madeireira na

carcinogênese sinonasal ainda permanece inconclusivo (Dulguerov *et al*, 2006). Outros riscos ocupacionais são apontados também para os trabalhadores da indústria têxtil (couro, principalmente), trabalhadores expostos ao gás mostarda, isopropanolol e a exposição à radiação ionizante pelo *Radium*. Devido à existência desses riscos ocupacionais, estes tumores são considerados doenças ocupacionais em alguns países (Carvalho *et al.*, 2002; Cabrerizo *et al.*, 2007). Outro fator de risco é a ocorrência de papiloma invertido sinonasal para o qual a transformação maligna tem sido identificada em 5% dos pacientes (Dulguerov *et al.*, 2006).

O diagnóstico das neoplasias do trato sinonasal geralmente é feito em estágios avançados da doença, pois o crescimento tumoral é insidioso e os sintomas iniciais diferem pouco das queixas nasais comuns relativas às doenças inflamatórias, tais como sinusite e rinite alérgica. O tipo de manifestação clínica observada para estas lesões depende das estruturas envolvidas, sendo a obstrução nasal unilateral com secreção sanguinolenta ou piosanguinolenta os principais sintomas relatados (Carvalho *et al.*, 2002; Dulguerov *et al.*, 2006). Deve-se ressaltar que os casos de doença sinonasal unilateral são sempre suspeitos de estarem associados à presença de neoplasia (Carvalho *et al.*, 2002). Sendo assim, o exame clínico desses pacientes deve ser minucioso. Exames complementares como a tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear devem ser realizados previamente à biópsia para avaliação do comprometimento ósseo e a extensão para áreas adjacentes da base do crânio, órbitas, fossa pterigomandibular e fossa infratemporal, respectivamente. Após o mapeamento da lesão, a biópsia deve ser realizada para definição do tipo histológico e complementação do estadiamento (Carvalho *et al*, 2002).

Dentre os tipos histológicos de tumores que podem ser encontrados no trato sinonasal, o carcinoma epidermóide é o mais comum, seguido dos adenocarcinomas, carcinomas indiferenciados, carcinomas adenóide císticos, melanomas, osteossarcomas, condrossarcomas e linfomas. Nota-se nessa região uma predominância das neoplasias epiteliais sobre as neoplasias mesenquimais, o que pode ser explicado pelo tipo de mucosa de revestimento

(epitélio respiratório) presente na região sinonasal. Alguns autores apontam o tipo histológico como um fator prognóstico que deve ser levado em consideração (Cabrerizo *et al.*, 2007).

O estadiamento clínico dos tumores dos seios maxilares e etmoidais segue a orientação da *American Joint Committee on Cancer Systems* (AJCC). As demais regiões do trato sinonasal não possuem uma classificação específica para estadiamento (Sobin & Wittekind, 2002).

A primeira vez que a categoria “seios paranasais”, incluindo os seios maxilares, apareceu em uma classificação aceita universalmente foi na quarta edição TNM da *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC), que foi revisada em 1982. A publicação da quinta edição em 1997 redefiniu a localização fazendo referência ao seio maxilar e mencionando a localização “seio etmoidal” pela primeira vez (Cabrerizo *et al.*, 2007; Hermanek P. & Sobin LH., 1987; Sobin *et al.*, 1997). A sexta edição do TNM da UICC trouxe como principal contribuição a classificação de tumores da fossa nasal independentemente dos tumores do complexo etmoidal (Sobin LH. & Wittekind, 2002).

Muitos centros de referência no diagnóstico e tratamento do câncer utilizam a quinta edição do sistema TNM UICC (Revisada em 1997) Para O Estadiamento De Seus Pacientes (Carvalho *et al.*, 2002). Não há estadiamento para carcinomas esfenoidais e frontais, mas vários estudos os classificam como tumores etmoidais T₄ (Dulguerov *et al.*, 2006).

Para o tratamento das neoplasias dos seios paranasais e fossa nasal, o atendimento multidisciplinar é priorizado a fim de melhorar as chances de cura e de manutenção da qualidade de vida dos pacientes. A participação do estomatologista para avaliação dentária pré-tratamento e para avaliação da necessidade e possibilidade de realização de prótese obturadora ou extra-oral, bem como implantes ósseo-integrados; a avaliação da oftalmologia em relação ao comprometimento ocular e acuidade da visão contra-lateral; da neurocirurgia na eventual necessidade de ressecção craniofacial e da micro cirurgia para avaliação da melhor reconstrução a ser realizada, devem compor este atendimento multidisciplinar (Carvalho *et al.*, 2002).

Em linhas gerais, a associação de cirurgia e radioterapia ainda é a melhor modalidade terapêutica para os tumores sinonasais como grupo. O uso exclusivo da radioterapia tem sido indicado para aqueles pacientes em que há restrição clínica à ressecção cirúrgica, como por exemplo, a proximidade dos tumores de estruturas craniofaciais nobres, criando dificuldades técnicas na sua ressecção; elevado grau de debilitação sistêmica do paciente e a recusa ao tratamento cirúrgico (Jiang *et al.*, 1991; Le *et al.*, 2000; Hayashi *et al.*, 2001; Cantú *et al.*, 2008). A constante presença de resultados desfavoráveis em longo prazo, principalmente nos casos de carcinoma epidermóide de seio maxilar, tem levado alguns profissionais a utilizarem quimioterapia, em geral combinada com radioterapia e/ou cirurgia, sobretudo para doença avançada. Esta modalidade tem sido escolhida em função de possibilitar a preservação orgânica e funcional da área afetada (Resto & Deschler, 2004; Nishimura *et al.*, 2008; Santos, 2009).

No tratamento do câncer dos seios paranasais, o prognóstico é estritamente relacionado ao controle local da doença primária (Lalami *et al.*, 2006).

Quanto à sobrevida, Dulguerov *et al.* (2001) numa revisão sistemática de tumores epiteliais de seios paranasais, observou que tumores primários nasais tiveram melhor sobrevida que os tumores etmoidais ou dos seios maxilares.

2.2 Carcinomas do Seio Maxilar

Dentre as neoplasias que acometem o seio maxilar, não há dúvidas que as neoplasias de origem epitelial são as mais comuns. Os carcinomas de seio maxilar compreendem 80% de todos os tumores de seios paranasais (Le *et al.*, 2000). Ainda assim, estes são considerados uma entidade rara por alguns autores e representam um desafio para os oncologistas, no que diz respeito ao seu diagnóstico precoce e tratamento (Waldron *et al.*, 2000; Dulguerov *et al.*, 2001; Mandani *et al.*, 2009; Le *et al.*, 1999; Cantú *et al.*, 2008; Paulino *et al.*, 1998).

O carcinoma epidermóide (carcinoma de células escamosas, carcinoma espinocelular) de seio maxilar (CESM) é o carcinoma mais freqüente dentre os carcinomas de seio maxilar, seguido pelos carcinomas de glândula salivar, carcinomas sinonasais indiferenciados e adenocarcinomas (intestinal e não-intestinal) (Muir e Nectoux, 1980; Myers *et al*, 2002; Bhattacharyya, 2003; Cabrerizo *et al*, 2006; Ariyoshi *et al*, 2008; Cantú *et al*, 2008 ; Santos, 2009).

Assim como para os tumores do trato sinonasal, os carcinomas de seio maxilar são diagnosticados em estágios avançados da doença. Isto usualmente se dá devido à sintomatologia primária associada ao tumor ser semelhante às queixas nasais comuns para doenças inflamatórias, que temporariamente regridem com antibioticoterapia, o que pode confundir ambos, médico e paciente (Dulguerov *et al*, 2001).

Segundo a literatura alguns fatores têm sido considerados relevantes na avaliação do prognóstico dos carcinomas de seio maxilar, tais como: idade, invasão orbitária e de linfonodos cervicais, o grau de diferenciação histológica das lesões, a localização do epicentro e, principalmente, o estadiamento TNM definido pela UICC (Sobin & Wittekind, 2002).

Praticamente todos os carcinomas de seio maxilar, recebem radioterapia como um complemento à cirurgia devido dificuldade na realização de exérese em bloco e obtenção de margens livres (Cabrerizo *et al*, 2007).

Nenhum estudo trouxe evidências positivas quanto ao uso de quimioterapia para carcinoma epidermóide e outros tipos de carcinomas glandulares em seio maxilar. Usualmente seu emprego tem sido vinculado a abordagens terapêuticas paliativas (Dulguerov *et al*, 2006). Paulino *et al*.(1998) relataram que em sua série de 48 casos de carcinomas de seio maxilar, 37 pacientes foram tratados com cirurgia e radioterapia combinadas e 11 pacientes foram tratados com radioterapia apenas. Não houve diferença na sobrevida livre de doença entre os pacientes que fizeram cirurgia combinada com radioterapia e os pacientes que receberam radioterapia apenas, no entanto os resultados da terapia combinada foram mais favoráveis. Waldron & Witterick (2003) em uma revisão de literatura acerca dos cânceres paranasais acreditam que a melhor estratégia terapêutica para tratamento destes tumores ainda

precisa ser definida e que é claro que pacientes com doença avançada irão apresentar recaídas da doença, não importando qual terapia seja oferecida. Relatam ainda que a cirurgia permanece como a principal modalidade terapêutica, podendo ou não, ser utilizada em combinação com a radioterapia, no manejo dos cânceres paranasais.

As taxas de sobrevida são maiores para neoplasias do seio maxilar quando comparadas a outros seios paranasais devido à baixa incidência de envolvimento com a base do crânio (Myers & Oxford, 2004).

Waldron *et al.* (2000) estudando uma amostra de 110 pacientes com carcinomas de seio maxilar, verificaram uma sobrevida específica em cinco anos de 43% o que está de acordo com outros estudos na literatura (Le *et al.*, 1999; Paulino *et al.*, 1998). A análise dos fatores prognósticos identificou a extensão da doença local, assim representada como a categoria T₄ pela UICC 1997, como um forte fator preditivo de prognóstico pobre em ambos os parâmetros – controle local e sobrevida específica. A presença de doença nodal no pescoço no momento do diagnóstico foi um fator preditivo independente na sobrevida específica. Adenomegalia cervical metastática foi detectada clinicamente no momento do diagnóstico em 15% dos pacientes da referida série (Waldron *et al.*, 2000).

Le *et al.* (2000) chamam a atenção sobre a crença geral de que as metástases nodais são incomuns em tumores sem envolvimento linfático extenso ao diagnóstico, e ressalta ser desnecessária a irradiação eletiva do pescoço para pacientes com carcinoma do seio maxilar sem metástases cervicais ao diagnóstico. Porém, Jiang *et al.* (1991), num estudo de carcinomas de seio maxilar, reportaram um risco de recidiva cervical de 33% para carcinoma epidermóide, 50% para carcinoma indiferenciado e 5% para ambos carcinoma adenóide cístico e carcinoma mucoepidermóide. Sendo assim, alguns autores recomendam então, a irradiação eletiva do pescoço, para todos os pacientes com carcinoma de seio maxilar (Jiang *et al.*, 1991; Paulino *et al.*, 1997).

2.3 Carcinomas de Glândulas Salivares de Seio Maxilar

Apesar de o carcinoma epidermóide ser o tipo de câncer mais comum do seio maxilar, as neoplasias malignas das glândulas salivares menores também acometem freqüentemente este local.

Os tumores malignos de origem glandular correspondem de 4 a 8% de todas as neoplasias malignas dos seios paranasais, sendo o carcinoma adenóide cístico a lesão mais freqüentemente diagnosticada na região (Goepfert *et al*, 1983; Tran *et al*, 1989). Dentre os vários tipos histológicos de tumores malignos de glândula salivar, os carcinomas adenóides císticos e os carcinomas mucoepidermóides são os mais freqüentes em seio maxilar, representando aproximadamente 60% e 13% dos carcinomas glandulares de seio maxilar respectivamente (Dulguerov *et al*, 2001; Perez *et al*, 2006).

Bhattacharyya (2003), estudando a base de dados do “Surveillance Epidemiology, and End Results” (SEER) mantida pelo National Cancer Institute dos Estados Unidos, identificou 188 neoplasias malignas não epidermóides do seio maxilar. Destas 188 lesões, 110 eram de tumores de glândula salivar menor, correspondendo a 58,5%; sendo estes classificados como carcinomas adenóides císticos, carcinomas mucoepidermóides e adenocarcinomas.

Há uma escassez de trabalhos na literatura que abordem especificamente as neoplasias malignas de glândula salivar no complexo sinonasal, e aqueles que citam a incidência desses tumores não especificam sua distribuição nas diferentes cavidades sinonasais.

Poucas publicações tem se ocupado do estudo de série de casos de neoplasias de glândulas salivares em seio maxilar. Em uma delas, proveniente da Universidade da Califórnia (UCLA) nos Estados Unidos, entre os anos de 1962 e 1985, os tumores de glândula salivar foram os mais prevalentes (15 casos, 42,8%) numa amostra de 35 casos envolvendo a cavidade nasal e seios paranasais. Ainda mais, 93,3% dessas lesões (14 casos) eram carcinomas adenóides císticos (CAC).

Em um estudo de coorte realizado no Memorial Sloan–Kettering Câncer Center, dos EUA, abrangendo uma amostra de 208 pacientes com

neoplasias malignas dos seios paranasais, 79 casos (38%) tinham origem no seio maxilar. Destes 79 casos, 31 (39,2%) eram tumores malignos de glândula salivar; sendo 22 casos (27,8%) diagnosticados como carcinomas adenóides císticos e 9 casos (11,3%) diagnosticados como outros tipos histológicos (GIL *et al.*, 2009).

Discutiremos a seguir a incidência, prevalência, características clínicas e prognósticas, de vários tipos histológicos de tumores malignos de glândula salivar que mais freqüentemente podem acometer o seio maxilar.

2.3.1 Carcinoma Adenóide Cístico

Carcinoma Adenóide Cístico (CAC) é o tumor maligno de glândula salivar mais comum em seio maxilar. É caracterizado histologicamente por apresentar um componente celular bifásico pela presença de células epiteliais ductais e células mioepiteliais abluminais, constituindo três padrões básicos de crescimento: tubular, cribriforme e sólido. Estes padrões de crescimento formam a base da gradação histológica, e a maior quantidade do componente sólido é considerada o principal fator adverso no prognóstico (Seethala *et al.*, 2007; Perez *et al.*, 2005). Clinicamente é identificado por uma evolução lenta, mas não indolente, associado a recorrências locais, metástases tardias, com evolução para óbito em longo prazo.

O CAC é o segundo tipo de tumor maligno mais freqüente no seio maxilar (Kim *et al.*, 1997; Perez *et al.*, 2006). A incidência de CAC com epicentro em seio maxilar varia em torno de 45% a 60% dos casos (Perussé, 1997; Wiseman *et al.*, 2002, Barnes *et al.*, 2005; Perez *et al.*, 2006; Lupinetti *et al.*, 2007). Bhattacharyya (2003) encontrou 34% de CACs em 188 pacientes portadores de carcinomas não-escamosos localizados em seio maxilar. Lupinetti *et al.* (2007), em um estudo retrospectivo de CACs sinonasais diagnosticados no M.D. Anderson's Cancer Center, nos Estados Unidos, observaram que o seio maxilar foi o seio paranasal mais acometido abrigando 46,7% dos casos e que o fenótipo cribriforme foi prevalente.

Geralmente os CACs de seio maxilar acometem mais homens adultos, sendo diagnosticados em estágios clínicos avançados da doença (estágios III e IV).

Dentre os carcinomas não escamosos dos seios paranasais, os CACs apresentam o menor tempo médio de queixas relatadas pelos pacientes antes do diagnóstico.

Perez *et al.*(2006) relataram um tempo médio de queixa de 21,7 meses, variando de 1-60 meses, tempo semelhante ao observado por Kim *et al.* (1999), que encontraram um tempo médio de duração de queixas de aproximadamente 29 meses. Estes tempos foram inferiores àqueles encontrados para carcinoma mucoepidermóide, que foi de aproximadamente 59 meses (Perez *et al.*, 2006).

Queixas como dor, obstrução nasal e epistaxe, são comuns aos CACs do seio maxilar, sendo que estes sintomas tendem a piorar com a evolução clínica das lesões (Eby *et al.*, 1972; Tran *et al.*, 1989; Perussé, 1997; Dulguerov *et al.*, 2001; Myers *et al.*, 2002; Kokemueller *et al.*, 2003; Resto & Deschler, 2004; Thompson, 2006; Rhee *et al.*, 2006; Perez *et al.*, 2006; Lupinetti *et al.*, 2007).

Este crescimento mais acelerado do que o visto nos demais carcinomas sinonasais, poderia estar relacionado a uma tendência de se disseminar pelos nervos (invasão neural) característica esta observada em CACs de outras regiões. Gil *et al.*(2009), em um estudo sobre os padrões e incidência de invasão neural em pacientes com câncer dos seios paranasais, observou uma propensão para invasão neural em 55% dos CACs, atrás apenas dos carcinomas sinonasais indiferenciados, identificada em 60%. Como critério para verificar a positividade da invasão neural pelas células tumorais foi necessário que estas células tumorais fossem visualizadas na extensão do nervo, sendo no perineuro, entre os fascículos neurais ou em ambos, ou em mais de um nervo na região da lesão tumoral.

É sabido que a propensão à disseminação pelos nervos está associada a um risco elevado de margens comprometidas por tumor após sua ressecção cirúrgica, à alta taxa de recorrência local e de metástases à distância

(Gil *et al.*, 2009; Myers & Oxford, 2004; Lupinetti *et al.*, 2007). Rhee *et al.* (2006) ressaltam que a invasão perineural em CAC tem sido fator determinante para recorrência e metástase à distância. Vale ressaltar que Gil *et al.* (2009) não observaram correlação significativa entre invasão neural e habilidade para invasão local e disseminação tumoral.

É devido a todos estes fatores que o tratamento de CAC do seio maxilar seja desafiador e potencialmente associado a maiores taxas de morbidade. O CAC é considerado uma doença radiosensível. No entanto, na maioria dos pacientes, este não pode ser curado com radioterapia exclusiva, devido ao efeito lesivo aos tecidos vizinhos, que é dose-dependente (Lupinetti *et al.*, 2007). A ressecção cirúrgica, por sua vez, pode ser a única modalidade de tratamento apenas nos casos onde for possível a obtenção de margens cirúrgicas livres de tumor. Para isto, deve ser realizada uma ressecção cirúrgica mais agressiva. As ressecções cirúrgicas do tipo maxilectomia total e maxilectomia total aliada a exenteração de órbita são citadas na literatura com maior frequência como sendo o melhor tipo de ressecção cirúrgica para os CACs (Eby *et al.*, 1972; Kim *et al.*, 1999; Perez *et al.*, 2006; Rhee *et al.*, 2006; Lupinetti *et al.*, 2007; Seethala *et al.*, 2007).

O CAC do seio maxilar parece comportar-se mais agressivamente que sua contraparte de glândulas salivares maiores e de glândulas salivares menores de outras localizações (Kim *et al.*, 1999). Sendo assim, a combinação terapêutica de cirurgia e radioterapia adjuvante é a mais indicada (Kim *et al.*, 1999; Gil *et al.*, 2009; Lupinetti *et al.*, 2007; Myers & Oxford, 2004; Wiseman *et al.*, 2002).

O prognóstico para CAC de seio maxilar caracteriza-se como reservado. Vários fatores podem influenciar negativamente o prognóstico de CAC do seio maxilar, tais como: presença de fenótipo histológico sólido, invasão neural confirmada histologicamente, presença de margens cirúrgicas positivas, realização de intervenção cirúrgica inicial conservadora. Porém, pouco é sabido a respeito do impacto na sobrevida dos pacientes portadores de CAC de seio maxilar do acometimento linfonodal ao diagnóstico, talvez por este ser um evento raro. Eby *et al.* (1972) que analisaram CAC de cabeça e

pescoço em geral em sua amostra, e não apenas CAC de seio maxilar, encontrou a metástase à distância como evento mais comum do que a metástase regional, porém ambos foram considerados eventos raros. Kim *et al.* (1999) também não encontraram metástases regionais ao diagnóstico em sua amostra. Wiseman *et al.* (2002) encontraram em sua amostra resultados semelhantes aos de Eby *et al.* (1972), com ausência de metástases regionais ao diagnóstico, com apenas dois casos (5%) de metástases à distância em uma amostra de CACs do trato sinonasal. Perez *et al.* (2006) encontraram em sua amostra um caso apenas de CAC com metástase regional ao diagnóstico. Lupinetti *et al.* (2007) afirmaram que, na sua casuística, metástases regionais e à distância constituem-se eventos incomuns.

Os CACs de seio maxilar têm uma tendência a recorrer tendo este aspecto um impacto na sobrevida à longo prazo. Wiseman *et al.* (2002) em seu estudo sobre CACs paranasais, diz que as recorrências foram eventos comuns em sua casuística. Sete dos 10 pacientes (70%) que se apresentaram com lesão recorrente morreram devido à doença. Dentre os três que sobreviveram durante o tempo do estudo, dois tiveram recorrência da doença. Kim *et al.* (1999) relataram que 19 dos 22 pacientes que compunham sua amostra de CAC em seio maxilar, apresentaram recorrência loco regional, metástase à distância ou uma combinação de ambos após o tratamento inicial do tumor primário. Sendo assim este estudo apresentou uma frequência de recorrência de 86,4%. Perez *et al.* (2006) em sua amostra observaram em 19 casos de CAC em seio maxilar, 11 casos com recorrência local (57,8%), 2 casos com metástases regionais diagnosticadas como massas homolaterais (10,5%) e sete casos com metástases à distância (36,8%).

Lupinetti *et al.* (2007) observaram em seu estudo que a taxa de recorrência global foi de 56,2%, sendo 30,5% recidivas locais, 18,1% metástases regionais e 38,1% metástases à distância. O pulmão foi o sítio mais acometido por doença metastática, seguido do fígado, osso, glândula adrenal e baço. Perez *et al.* (2006) encontraram nos casos de metástases à distância devido CAC de seio maxilar o pulmão como sítio mais frequentemente acometido, seguido de ossos, fígado, cérebro, cerebelo, abdômen e o mento.

Apesar da taxa de sobrevida em cinco anos para CAC de todas as localizações de cabeça e pescoço ser de 75%; a taxa de sobrevida em 20 anos é de apenas 13% (Myers & Oxford, 2004). Myagushi *et al.* (1990) reportaram uma sobrevida de 5 anos de 69% dos pacientes portadores de CACs no estágio T1, 43% no estágio T2, 33% no estágio T3 e 14% no estágio T4. Outros autores têm mostrado que, em média, os CAC estão associados a uma sobrevida média de 58% dos pacientes em cinco anos de acompanhamento (Bhattacharyya, 2003; Perez *et al.*, 2006; Lupinetti *et al.*, 2007).

2.3.2 Carcinoma Mucoepidermóide

O Carcinoma Mucoepidermóide (CME) é uma neoplasia maligna de origem glandular/epitelial, composta por células mucosas, intermediárias e epidermóides, com padrões colunares, de células claras e oncócitoide. É a neoplasia de glândula salivar mais comum em adultos e crianças, considerando o grupo das glândulas salivares menores e maiores. Há uma predileção pelo sexo feminino, vista em uma proporção de 3:2 em relação ao sexo masculino e a idade média dos pacientes acometidos é de aproximadamente 45 anos (Goode & El-Naggar, 2005).

A maioria dos pacientes apresenta um prognóstico favorável, embora as lesões de glândulas salivares menores e de alto grau histopatológico apresentem um pior prognóstico (Goode & El-Naggar, 2005).

O CME é considerado por vários autores como sendo a neoplasia mais comum em glândulas salivares menores (Spiro *et al.*, 1978; Brandwein *et al.*, 2001), podendo estar localizado no palato, região retromolar, assoalho bucal, mucosa bucal, lábios ou língua. Podem acometer também o seio maxilar, sendo raros nesta região, o que se reflete na escassez de dados descritos na literatura. A incidência de CME em seio maxilar é de cerca de 0,63% de todos os tumores de origem salivar de todas localizações e de cerca de 3 a 4,8% de todos os carcinomas mucoepidermóides localizados em todo o corpo humano (Spiro *et al.*, 1978; Simpson *et al.*, 1988).

Os CMEs que crescem a partir de glândulas salivares menores presentes no seio maxilar, não raramente, causam destruição óssea e perda

dentária, motivo pelo qual o paciente procura inicialmente um dentista. As principais características clínicas são o aumento de volume, destruição óssea, dor, obstrução nasal, epistaxe, fístula oroantral e distúrbios visuais (Simpson *et al.*, 1988; Perez *et al.*, 2006).

Bhattacharyya (2003) numa grande série de 650 tumores malignos de seio maxilar estudada a partir do SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) entre 1988 e 1998, encontrou 15 casos de carcinoma mucoepidermóide (2,3%) , dos quais 80% encontravam-se nos estágios T3/T4, e os demais 20% no estágio T2. A média de sobrevida observada foi de 58 meses, com uma taxa de sobrevida de 5 anos de 35,9%, inferior a encontrada no mesmo estudo com o carcinoma adenóide cístico (57,5%).

Kokemueller *et al.* (2005), em uma revisão dos casos de CME de glândula salivar diagnosticados num período de 20 anos numa população alemã, encontraram apenas 3 casos de tumores originados das glândulas mucosas da cavidade nasal e seio maxilar. Todos os três casos eram de tumores classificados como CME de baixo grau, diagnosticados em estágios clínicos iniciais.

Perez *et al.* (2006), em um levantamento realizado no Hospital A. C. Camargo – São Paulo, SP entre 1953 e 1997, de um total de 173 casos de CME localizados na região de cabeça e pescoço, observou-se 7 casos em seio maxilar, ou seja, apenas 4%. A média de idade dos pacientes observada foi de 44,7 anos, variando entre 13 e 77 anos, sendo três casos (42,9%) de indivíduos do sexo masculino e quatro (57,1%) do sexo feminino. O tempo de queixa apresentado foi em média de 59,5 meses, variando entre 2 e 18 meses. Diferente do citado na literatura para CME de uma maneira geral, nesta amostra 57,1% (n=4) dos pacientes estava em estágios iniciais, e 42,9% foram estadiados como doença avançada. Apenas um caso (14,3%) apresentou linfonodo cervical metastático. O follow-up médio foi de 57,3 meses, variando entre 1 e 224 meses. Na condição clínica da última visita, 3 pacientes (42,8%) foram classificados vivos sem doença, 2 pacientes morreram pela doença (28,6%) e outros 2 não realizaram acompanhamento.

2.3.3 Carcinoma de Ductos Salivares

O Carcinoma de Ductos Salivares (CDS) é um adenocarcinoma agressivo que se assemelha ao carcinoma ductal de mama de alto grau. É um tumor raro, que foi descrito pela primeira vez por Kleinsasser *et al.*(1968), caracterizado clinicamente por apresentar um comportamento agressivo, com altas taxas de recidiva, metástases regionais e à distância e uma mortalidade significantes (Barnes *et al.*, 2005, Higo *et al.*, 2007).

CDS é incomum, representando 9% das neoplasias malignas de glândula salivar. É mais prevalente em mulheres, e os pacientes geralmente são acometidos após os 50 anos de idade. A parótida é o local mais comumente afetado, seguido pelas demais glândulas salivares maiores e pelas glândulas salivares menores. Caracteristicamente agressivo, o CDS apresenta um crescimento súbito e rápido, que pode ser acompanhado por dor e parestesia facial. Histopatologicamente a invasão perineural está presente em 60% dos casos e a embolia tumoral intravascular em 31%. Os pacientes são diagnosticados geralmente em estágios clínicos avançados, e linfonodos cervicais positivos são encontrados em 59% dos pacientes ao diagnóstico. O prognóstico do CDS é bastante ruim (Barnes *et al.*, 2005, Higo *et al.*, 2007).

Ramos (2010), em um estudo epidemiológico de CDS das glândulas salivares realizado também no INCA/MS/Brasil, encontrou 33 casos de CDS sendo que a maioria destes era localizada em glândula parótida e apenas 9 (27,2%) casos foram diagnosticados em glândulas salivares menores presentes nas seguintes localizações: palato, soalho bucal, rebordo gengival e língua. Nenhum caso de CDS em seio maxilar foi encontrado.

A revisão de literatura revelou apenas um caso em seio maxilar descrito por Higo *et al.* (2007). Trata-se de um caso com comprometimento de seio maxilar e etmoidal direito que envolvia também a parede lateral interna da órbita de um paciente masculino de 73 anos. O paciente deste relato apresentava múltiplas metástases pulmonares e devido ao seu estado geral debilitado e ao desejo do próprio paciente, nenhum tipo de tratamento curativo foi realizado, ficando restrito à atenção paliativa de suporte.

2.3.4 Carcinoma Ex- Adenoma Pleomórfico

O Carcinoma Ex- Adenoma Pleomórfico (Ca Ex-AP) é definido como uma neoplasia maligna que se origina de um adenoma pleomórfico. É também conhecido como “carcinoma que surge de um tumor misto benigno”, “carcinoma ex-tumor misto benigno”, “carcinoma surgindo de um adenoma pleomórfico” e “tumor misto maligno” (Gnepp *et al.*, 2005).

Muitas das extensas séries de casos de Ca Ex-AP foram reportadas na literatura e recentemente foram agrupadas para uma melhor evidência da frequência deste tumor. O Ca Ex-AP compreende aproximadamente 3,6% de todos os tumores de glândula salivar, 12% de todas as neoplasias do corpo humano e 6,2% de todos os adenomas pleomórficos. Usualmente é diagnosticado na sexta ou sétima décadas de vida, aproximadamente uma década mais tarde do que os pacientes com adenoma pleomórfico são diagnosticados (Gnepp *et al.*, 2005).

O Carcinoma Ex- Adenoma Pleomórfico (Ca Ex-AP) é um tumor raro. A maioria destes tumores está localizada na glândula parótida, sendo ocasionalmente descritos nas glândulas nas glândulas salivares menores, sobretudo palato. São considerados extremamente raros no trato sinonasal (Cho *et al.*, 1995). Apenas três casos de tumores mistos malignos foram publicados afetando a cavidade nasal e os seios paranasais (Chimona *et al.*, 2006).

Em relatos de Ca Ex-AP acometendo a glândula parótida, observa-se que a idade média dos pacientes acometidos é de 58 anos, havendo uma predileção pelo sexo feminino numa relação de 3:2 para pacientes do sexo masculino. Algumas lesões podem ser assintomáticas ou dolorosas e o crescimento pode ser rápido ou lento (Farman *et al.*, 1985).

Na literatura observamos uma ausência de trabalhos que abordem esta neoplasia em seio maxilar. Em um levantamento bibliográfico feito na base de dados *Pumed* com os seguintes unitermos – “carcinoma ex pleomorfic adenoma” e “ maxillary sinus” ou “paranasal sinus” – apenas o relato de Farman *et al.* (1985) foi encontrado.

Farman *et al.* (1985) relatam um caso de uma mulher, branca, queixando-se de uma lesão em palato mole há cerca de 2 anos, indolor, sem linfadenomegalia associada ou outros sintomas. Ao exame ortopantomográfico observou-se uma imagem radiopaca ocupando difusamente o seio maxilar. Pela tomografia computadorizada, observou-se uma massa preenchendo o seio maxilar, que acometia as paredes sinonasais anterior, posterior, lateral e medial. O tratamento realizado para a paciente foi a remoção cirúrgica, quando obteve-se margens aparentemente livres. A paciente foi submetida também à radioterapia pós-operatória.

Em geral, o prognóstico do Ca Ex-AP é pouco definido por ser pouco freqüente. A sobrevida global em 5 anos, para Ca Ex-AP nas várias localizações, esta entre 40% e 50% dos casos (Farman *et al.*, 1985).

2.3.5 Adenocarcinoma Polimórfico de Baixo Grau de Malignidade

O Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau (APBG) é um tumor epitelial maligno caracterizado por uma uniformidade citológica, diversidade morfológica, padrão de crescimento infiltrativo e baixo potencial metastático. É a segunda neoplasia intra-oral mais comum das glândulas salivares. Aproximadamente 60% dos casos envolvem o palato. Já as glândulas salivares maiores e glândulas lacrimais, nasofaríngeanas e naso-sinuais, são consideradas localizações incomuns para o APBG (Luna & Wenig, 2005).

Clinicamente, este tumor tem um comportamento mais indolente do que outros adenocarcinomas de glândula salivar menor (Evans *et al.*, 1984). Geralmente uma massa indolor no palato é o sinal clínico mais comum de sua presença. O tempo de evolução dos sintomas varia de semanas a anos. Sangramento, telangiectasias e ulceração da mucosa que recobre a lesão podem ocorrer. O APBG é mais prevalente em mulheres e a média de idade dos pacientes acometidos é de 59 anos (Luna & Wenig, 2005).

Devido ao comportamento dos APBG ser indolente, recomenda-se ressecção cirúrgica do tumor primário e a realização de uma preservação prolongada de aproximadamente 20 anos. Quando ocorrem, as recidivas locais apresentam-se após períodos longos do tratamento do tumor primário. As taxas

de metástases regionais são baixas (9-15%) e a dissecação eletiva do pescoço é contra-indicada. Metástases à distância são raras. Sendo assim, a taxa de sobrevida global dos pacientes com APBG é excelente (Castle *et al.*, 1999; Luna & Wenig, 2005; Pogodzinski *et al.*, 2006).

Macro e microscopicamente, o APBG apresenta-se como uma lesão circunscrita, porém não encapsulada, com uma uniformidade celular, diversidade morfológica e padrão de crescimento infiltrativo. O diagnóstico diferencial de APBG inclui o adenoma pleomórfico e o carcinoma adenóide cístico, principalmente quando analisamos material proveniente de biópsia incisional (Castle *et al.*, 1999; Barnes *et al.*, 2005; Pogodzinski *et al.*, 2006).

APBG acometendo o seio maxilar enquanto epicentro da lesão parece ser um evento bastante raro, conquanto não ter sido possível identificar pela nossa revisão, nenhum caso descrito na literatura. Os seios paranasais de uma maneira geral, e em particular o seio maxilar, podem ser acometidos por APBG de palato (que é o mais comum) com uma invasão de tumores originados de áreas vizinhas ao trato sinonasal.

Pogodzinski *et al.* (2006), em um estudo retrospectivo nos arquivos da Mayo Clinic, de Minnessota, EUA, no período de 1965 à 2002, encontrou 19 pacientes com diagnóstico de APBG. Destes 19 casos, apenas 2 acometiam os seios paranasais (não há no artigo especificação sobre qual o seio paranasal acometido), sendo que em ambos o epicentro da lesão era palato duro.

2.3.6 Carcinoma de Células Acinares

Carcinoma de Células Acinares (CCA) é uma neoplasia epitelial maligna das glândulas salivares, considerada de baixo grau de malignidade, onde ao menos algumas das células neoplásicas demonstram diferenciação para células acinares serosas (Ellis & Simpson, 2005). Ocorre mais comumente nas glândulas parótidas e compreendem aproximadamente 1% de todos os tumores de glândula salivar e entre 10 e 15% de todas as neoplasias malignas salivares. O CCA raramente aparece nas glândulas salivares menores, e quando ocorre, a maioria dos casos afeta glândulas da mucosa bucal (Fujil *et al.*, 1998).

O CCA é discretamente mais freqüente em mulheres podendo afetar de crianças a idosos, com a maior distribuição dos casos estando entre as 2° e 7° décadas de vida. O local de acometimento mais comum é a parótida e tipicamente se manifesta como uma massa solitária fixa à pele ou músculo. Geralmente os CCAs metastatizam primeiramente para linfonodos regionais e depois para sítios à distância, principalmente o pulmão. Quanto ao prognóstico, CCA das glândulas salivares menores são menos agressivos do que os das glândulas salivares maiores (Barnes *et al.*, 2005). Mas, em geral, o prognóstico é bom (Dimitrakopoulos *et al.*, 1992).

Chen *et al.*(1978), em um estudo de CCA de glândulas salivares menores, relata 19 casos de CCA, porém nenhum destes casos era de seio maxilar.

Dimitrakopoulos *et al.* (1992) relataram um caso de CCA acometendo seio maxilar esquerdo em um paciente de 65 anos. O paciente foi submetido primeiramente, a uma biopsia incisional que apontou tratar-se de um CCA e após exames complementares para investigar doença metastática que não fora confirmada, o paciente foi submetido à maxilectomia total. Não há relato sobre a preservação do paciente.

Fujii *et al.*(1998) apresentaram um relato de caso de CCA em seio maxilar esquerdo em uma paciente de 71 anos que aparentemente tratava-se de uma recidiva local 22 anos após o aparecimento da lesão primária. O diagnóstico de recidiva foi confirmado através de revisão de lâmina e exame anátomo-patológico da peça cirúrgica resultante de ressecção do seio maxilar e ressecção subtotal do palato. É relatado que a paciente encontrava-se viva e sem recidivas ou metástases quatro anos após a cirurgia.

O relato de Fujii *et al.* (1998) também faz uma revisão de literatura sobre CCA de seio maxilar e encontra apenas mais três casos com epicentro em seio maxilar descritos – Sasai (1977), Fujiwara & Tabata (1990), ambos disponíveis apenas em língua japonesa, e Dimitrakopoulos *et al.* (1992) já citado anteriormente.

2.3.7 Carcinoma Epitelial-Mioepitelial

O Carcinoma Epitelial-Mioepitelial (CEME) é um tumor maligno composto principalmente por dois tipos celulares que se apresentam em proporções variáveis formando tipicamente estruturas semelhantes a ductos. A morfologia bifásica dessas estruturas ductais é representada por uma camada interna de células tipo epitelial e uma camada externa de células claras tipo mioepitelial (Fonseca & Soares, 2005).

Foi descrito inicialmente por Donath em 1972 e representa aproximadamente 1% dos tumores de glândula salivar. O CEME é mais comum em parótida, mas também pode surgir de glândulas salivares menores, sendo considerado um tumor de baixo grau. É mais freqüente em mulheres e a idade de diagnóstico pode variar de 13-89 anos, com pico de incidência nas 6ª e 7ª décadas de vida. Clinicamente é visto como uma massa indolor de crescimento lento. Nas glândulas salivares menores, freqüentemente o CEME apresenta-se como um nódulo submucoso ulcerado sem limites bem definidos (Jain M. *et al.*, 1991; Brocheriou *et al.*, 1999; Fonseca & Soares, 2005; Angiero *et al.*, 2009). O prognóstico é bom e a taxa de sobrevida global para CEME é de 93,5% e 81,8% para 5 e 10 anos respectivamente (Seethala *et al.*, 2007).

CEME do seio maxilar parece ser bastante raro, sendo que na literatura há poucos casos relatados em seios paranasais (Kuran *et al.*, 2008). Seethala *et al.* (2007) em uma revisão de 61 casos de CEME das glândulas salivares e do trato aerodigestivo superior encontrou apenas 10,3% de casos provenientes das glândulas seromucosas sinonasais.

Sunami *et al.* (1999) descreveram um caso de CEME de seio maxilar em uma paciente de 65 anos que tinha como queixa principal obstrução nasal. A paciente foi submetida à cirurgia para excisão do tumor e não apresentou recorrências durante o acompanhamento do paciente.

Kuran *et al.* (2008) descreveram o primeiro caso de CEME bilateral de seio maxilar em uma paciente de 54 anos com uma história prévia de crescimento facial à direita há 6 meses. O tumor foi ressecado completamente e não foi observada recorrência ou metástase em um acompanhamento de 30 meses.

2.3.8 Outros tumores de glândulas salivares acometendo o seio maxilar

Na literatura encontramos ainda outras neoplasias malignas de glândulas salivares acometendo o seio maxilar descritas na forma de relatos de casos isolados, uma vez que são tumores mais raros ainda nesta localidade do que os já descritos anteriormente.

Foram encontrados relatos de tumores de glândulas salivares acometendo o seio maxilar dos seguintes tipos histológicos: carcinoma mioepitelial, adenocarcinoma de células claras, carcinoma oncocítico, cistadenocarcinoma, oncocitoma, cistadenoma papilar e carcinoma híbrido (Struthers *et al*, 1954; Handler & Ward, 1979; Graadt Van Roggen *et al*, 1998; Sahasrabudhe *et al*, 2003; Ide *et al*, 2003; Jeong-Su *et al*, 2004; Lombardi *et al*, 2006; Negahban *et al*, 2009; Hata *et al*, 2009).

PROPOSIÇÃO

3. PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente estudo é fazer um estudo sócio-demográfico e clínico-patológico retrospectivo dos casos de carcinoma de glândula salivar em seio maxilar, diagnosticados e tratados no Instituto Nacional do Câncer (INCA/MS/Brasil) no período compreendido entre 1997 e 2006.

MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

Foram levantados, retrospectivamente, todos os casos de neoplasias localizados em fossa nasal e seios paranasais, diagnosticados e/ou tratados na Secção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer (INCA) – Ministério da Saúde, situado na cidade do Rio de Janeiro, no período de 1997 a 2006 (dez anos), permitindo um seguimento mínimo de dois 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:

- fossa nasal: C30.0
- seios paranasais: C31.9
- seio maxilar : C31.0
- seio frontal:C31.2
- seio etmoidal : C31.1
- seio esfenoidal: C31.3
- Histologia:
 - 81400 à 81473 (inclui adenocarcinoma sem outra especificação e adenocarcinoma de células basais)
 - 81900 à 82113 (inclui carcinoma adenóide cístico)
 - 82900 à 83103 (inclui carcinoma oncócítico, carcinoma de células claras sem outra especificação)
 - 84013 à 84503 (inclui carcinoma mucoepidermóide, cistoadenocarcinoma)

- 85143 à 85623 (inclui carcinoma de ductos salivares, adenocarcinoma polimorfo de baixo grau de malignidade, carcinoma de células acinares, carcinoma epitelial-mioepitelial)
- 89400 à 89413 (inclui carcinoma ex-adenoma pleomórfico)

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

1. Neoplasias malignas com origem em seio maxilar determinada a partir da identificação do epicentro de crescimento (Dulguerov *et al.*, 2001). Esta informação foi obtida utilizando registros operatórios, dados de estudo imaginológico (exames de tomografia computadorizada e/ou de ressonância magnética) e da análise anátomo-patológica;

2. Diagnóstico histopatológico das neoplasias malignas de glândulas salivares e seus subtipos histológicos baseado na classificação dos tumores de salivares da Organização Mundial de Saúde (OMS) organizada por Barnes *et al.* (2005).

Concomitantemente, os seguintes critérios de exclusão foram definidos:

1. Tumores malignos de seios maxilares cujos diagnósticos histopatológicos não tenham se encaixado em nenhum dos subtipos descritos na última classificação das neoplasias de tumores de glândulas salivares elaborada pela OMS (Barnes *et al.*, 2005).

2. Tumores malignos de glândulas salivares acometendo seios maxilares, representando extensão de lesões cujos epicentros localizavam-se em outras estruturas anatômicas, mantendo conexão com os tumores primários;

3. Casos de neoplasias malignas de glândulas salivares originários em seios maxilares, cujos registros de prontuários foram considerados incompletos;

4. Casos de neoplasias malignas de glândulas salivares de seios maxilares que não foram diagnosticados no INCA/MS/Brasil;

5. Casos com diagnóstico de neoplasias malignas de glândulas salivares identificados como metastáticos para seios maxilares (Barnes *et al.*, 2005).

Após a seleção, todos os casos foram revisados quanto ao diagnóstico histopatológico, segundo os critérios vigentes da OMS (Barnes *et al.*, 2005).

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

- Dados sócio-demográficos: idade, sexo¹, cor², 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, tamanho e tempo de evolução da doença, queixa principal, sinais e sintomas;
- Diagnósticos histopatológicos e gradações de malignidade (Barnes *et al.*, 2005) dados determinantes de recidivas, metástases linfonodais e à distância, e sobre comprometimento das margens;
- Dados imaginológicos referentes à extensão e ao comprometimento anatômico da lesão;
- Estadiamento da lesão referente ao tamanho (T) e a classificação TNM no momento da primeira visita ao INCA;
- Dados sobre os tipos de tratamento utilizados;
- Dados sobre intercorrências pós-tratamento, identificados como comprometimento de margens cirúrgicas pela neoplasia, reincidências, metástases e presença de segundos tumores primários;

- Dados sobre o estado atual do paciente dados pela anotação realizada na última consulta registrada no INCA/MS-RJ.

^{1,2} Há uma preferência na literatura para a utilização dos termos gênero e raça ao invés de sexo e cor, respectivamente. Todavia, estes termos foram mantidos no presente texto pelo fato de constarem dos registros dos prontuários utilizados no INCA e por serem empregados em publicação da OMS (Barnes et al, 2005).

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, a saber: bucal, nasal, facial, auricular e oftálmico.
- Dimensão e estadiamento: para a determinação do tamanho (T) – traduzido como extensão da lesão –, e estadiamento do tumor, foi utilizado o Sistema de Classificação TNM da *International Union Against Cancer (UICC)* para carcinomas de cavidade nasal e seios paranasais (Barnes *et al.*, 2005). Estas informações foram obtidas a partir dos dados imaginológicos, 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). Nos casos duvidosos uma avaliação histológica complementar foi realizada com a utilização de técnicas de imunohistoquímica (Bancroft & Gable, 2008).³

Esse estudo foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer, segundo o parecer 080/08, e conduzido de acordo com regulamentos éticos internacionais (Anexo 1).

³ Um caso em questão foi considerado para análise, cujo resultado foi modificado de carcinoma mucoepidermóide para carcinoma epitelial-mioepitelial. Neste caso foi observada positividade para citoqueratinas em células luminais e positividade para marcadores de células mioepiteliais para as abluminais (vimentina, calponina, actina músculo liso).

Estatística

- Estatística descritiva (média, mediana, desvio padrão e frequências relativas dada em percentuais) foi utilizada para caracterizar a amostra nas diferentes variáveis analisadas. (Variáveis contínuas)

- O teste *t* de Student e o teste *U* de Mann-Whitney foram empregados para analisar diferenças entre médias de idades para masculino e feminino e diferenças entre o tempo de evolução para doença inicial e avançada.

- Análise de sobrevida global foi realizada utilizando o método de Kaplan-Meier e foram construídas para todos os casos utilizando o tempo total de estudo, a partir das variáveis, estadiamento clínico, modalidade terapêutica, doença residual, metástases, doença recidivante, grau de malignidade e comparação entre os principais tipos histológicos presentes na amostra. Para esta análise, os tumores foram divididos em dois grupos, a saber: tumores de alto grau de malignidade (CAC, CME, Ca-ex-AP) e tumores de baixo grau de malignidade (APBGM, ACC, CEME). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o *Software* GraphPad Prism, versão 5.02 *for Windows* (GraphPad Software, Inc., 2009).

Os resultados foram considerados significativos quando os valores de *p* , 0,05. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o *Software* GraphPad Prism, versão 5.02 *for Windows* (GraphPad Software, Inc., 2009).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Dos 140 tumores malignos localizados em seio maxilar diagnosticados no período de 1997 a 2006 no Instituto Nacional do Câncer no Rio de Janeiro (INCA/MS/Brasil), 39 (27,8%) casos eram de neoplasias malignas de glândula salivar.

Destes 39 casos, um caso (2,5%) foi excluído da amostra por não apresentar cortes histológicos obtidos das peças cirúrgicas disponíveis para avaliação e confirmação de seu diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna de glândula salivar de acordo com a classificação da OMS (Barnes *et al.*, 2005).

Sendo assim 38(27,1%) casos foram incluídos na amostra deste estudo. Após a revisão histopatológica dos 38 casos, foram identificados 32(84,2%) casos de tumores malignos de glândula salivar de alto grau. Destes, 24(63,1%) casos foram de carcinomas adenóides císticos (CAC), 7(18,4%) de carcinomas mucoepidermóides (CME) e 1(2,6%) de carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CA Ex-AP). Seis casos (15,7%) caracterizaram-se como tumores malignos de baixo grau, sendo 4(10,5%) casos de carcinoma polimórfico de baixo grau de malignidade (APBG), 1(2,6%) caso de carcinoma de células acinares (CCA) e 1(2,6%) caso de carcinoma epitelial-mioepitelial (CEME).

5.1 Aspectos Sócio-Demográficos:

Quatorze casos (36,8%) correspondiam a pacientes do sexo masculino e 24 (63,1%) pacientes eram do sexo feminino.

A idade média dos pacientes da amostra foi de 50,8 anos, com variação de idade dos 18-79 anos e pico de incidência na quinta década de vida. Entre os 14 pacientes masculinos a média de idade foi de 54 anos ($\pm$ 16,08 anos), com as idades variando entre 32 e 79 anos. Já entre as 25

pacientes do sexo feminino, as idades de ocorrência variaram de 18 a 79 anos, com média de $49,67 \pm 14,99$ anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias das idades dos pacientes femininos e masculinos (Teste *t* Student, $p = 0,4071$). A Figura 1 apresenta a distribuição dos pacientes por faixa etária para ambos os sexos.

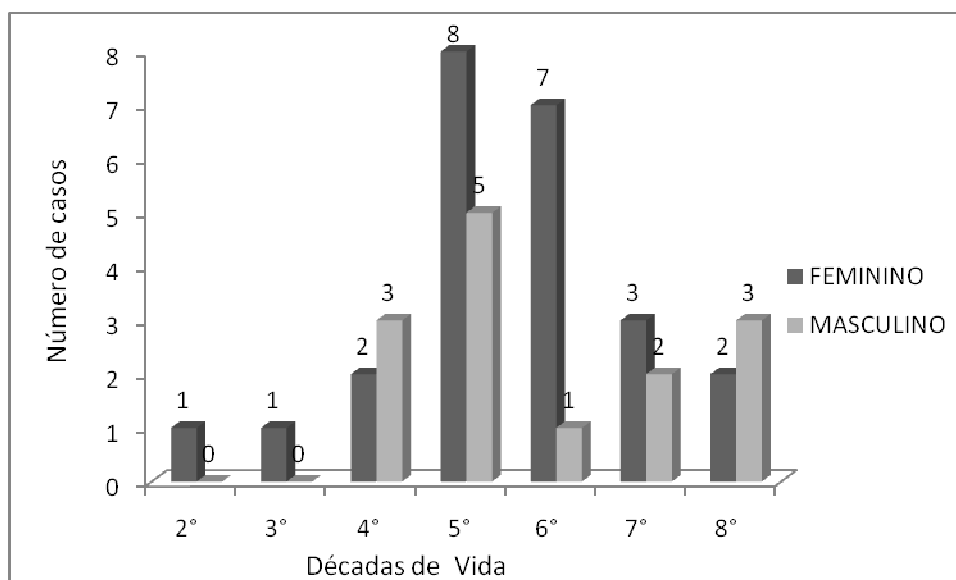


Figura 1: Distribuição dos 38 casos de neoplasias malignas de glândula salivar de seio maxilar segundo a década de vida e sexo dos pacientes.

A maioria dos pacientes era de cor branca ($n=26$; 68,4%).

Quanto a exposição ao fumo e seus produtos, 25,6% dos pacientes declararam-se tabagistas. Do grupo dos tabagistas, 70% eram de pacientes homens e 30% mulheres; e 10,2% eram ex-tabagistas, sendo que estes haviam parado de fumar há cinco anos em média. A média de cigarros consumida pelos pacientes tabagistas foi de 20 cigarros/dia, durante um tempo médio de 21,2 anos.

A maioria dos pacientes (71,7%) declarou não ter consumido álcool. Apenas; 7,6% dos pacientes eram etilistas, sendo todos eles do sexo masculino. 12,8% dos pacientes consideravam-se etilistas sociais. Os tipos de bebidas mais consumidos foram a cachaça e a cerveja.

5.2 Localização

Nenhum caso da amostra foi encontrado confinado aos limites do seio maxilar. Foram identificados 20 (52,6%) casos com epicentro de lesão localizado em seio maxilar direito e 16 (42,1%) casos com epicentro de lesão localizado em seio maxilar esquerdo. Em dois casos (5,2%) não havia em prontuário a especificação quanto ao lado afetado, embora houvesse anotações informando que exames de imagem e histopatológicos confirmavam o epicentro em seio maxilar.

5.3 Achados Imaginológicos

Trinta e seis pacientes (94,7%) desta amostra possuíam exames de imagem (tomografia computadorizada dos seios da face ou ressonância magnética) que possibilitaram a análise de quais topografias foram também comprometidas durante crescimento tumoral das lesões com epicentro em seio maxilar. Vale ressaltar que em 18 casos (50%) os exames de imagem evidenciaram mais de uma topografia comprometida pela extensão extra-sinusal da lesão, sendo todos os casos de pacientes com doença avançada.

A maxila foi a topografia extra-sinusal mais comprometida pela invasão tumoral com 44,4% dos casos, seguida da fossa nasal (27,7%), assoalho da órbita (22,2%), tecido subcutâneo (19,4%), seio etmoidal (16,6%), seio esfenoidal (16,6%), fossa pterigopalatina (13,8%), ápice da órbita (13,8%), seio frontal (13,8%), parede posterior do seio maxilar (11,1%), porção anterior da órbita (11,1%), pele da região zigomática (5,5%), base do crânio (2,7%) e cérebro (2,7%).

5.4 Estadiamento

A maioria dos pacientes foi diagnosticada com doença avançada (n=34; 89,4%), sendo que 23 (60,5%) pacientes em estágio IV e 11 (28,9%) em estágio III da doença. Apenas 4 (10,5%) pacientes foram diagnosticados com doença inicial no estágio II. Nenhum paciente foi diagnosticado em estágio I.

Dos pacientes com doença avançada em estágio IV, 21 pacientes que correspondem a 55,2% da amostra foram estadiados clinicamente como T4N0M0. Os outros dois pacientes com doença avançada, que correspondem a 5,2% da amostra, foram diagnosticados clinicamente como T3N1M0, sendo estes pacientes os únicos que apresentavam diagnóstico clínico de linfadenopatia cervical metastática na primeira consulta.

Onze pacientes (28,9%) apresentaram-se com doença avançada no estágio III, todos estadiados clinicamente como T3N0M0.

Os quatro (10,5%) pacientes com doença inicial foram estadiados clinicamente como T2N0M0.

5.5 Evolução (Tempo de Queixas e Sintomas)

A média de evolução das queixas relatadas foi de 17,3 meses, variando de 3 a 168 meses. Para os pacientes com doença em estágio clínico (EC) inicial (ECII) o tempo médio de evolução das queixas e sintomas foi de 4,5 meses, variando de 3 a 6 meses. Já os pacientes com doença avançada em estágio III (EC III), apresentaram um tempo médio de evolução das queixas e sintomas de 11,8 meses, variando de 3 a 36 meses.

Os dois pacientes que apresentavam linfadenopatia cervical metastática clinicamente ao diagnóstico (T3N1M0), sendo estadiados como EC IV, apresentaram um tempo médio de evolução das queixas e sintomas de 8 meses.

Os demais pacientes em estágio avançado da doença, no ECIV, apresentaram um tempo médio de evolução das queixas e sintomas de 22,4 meses, variando de 2 a 168 meses. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos de evolução para os diferentes estágios das lesões. (Teste ANOVA, $p=0,4813$)

5.6 Queixa Principal

Todos os pacientes da amostra apresentavam algum tipo de sinal ou sintoma, ou desejavam diagnóstico e/ou tratamento, como queixa principal na primeira visita ao INCa/MS/Brasil: 32 (84,2%) pacientes apresentaram somente uma queixa principal e 6 (15,7%) pacientes apresentaram duas queixas principais. Nenhum paciente apresentou mais de duas queixas principais. A queixa principal mais comum foi “tumor/abaulamento na face” que foi relatada por 9 (20,9%) pacientes, seguido pela queixa “tumor/abaulamento em boca”, que foi relatada por 8 (18,6%) pacientes.

As queixas bucais foram mais freqüentes, sendo mencionadas 14 (32,5%) dos relatos, seguidas de faciais com 12(27,9%), nasais com oito (18,6%) e oftálmicas com seis (13,9%) de todas as queixas principais relatadas.

A Tabela 1 apresenta a distribuição das queixas principais entre as várias topografias de sua localização e sua freqüência entre os estágios clínicos da doença. Podemos perceber que um maior número de queixas principais foi apresentado por pacientes com doença avançada (T3 e T4).

Tabela 1: Distribuição dos diferentes tipos de queixa principal relatados pelos 38 pacientes com neoplasias malignas de glândula salivar em seio maxilar, segundo sua topografia e estadiamento da doença.

TIPO DE QUEIXA PRINCIPAL	N (%)	EC II (%)	EC III (%)	EC IV (%)
Bucal	14(32,5%)	4(9,3%)	5(11,6%)	4(9,3%)
<i>Dor em Boca</i>	3(6,9%)	1(2,3%)	1(2,3%)	1(2,3%)
<i>Tumor/ Abaulamento na Boca</i>	8(18,6%)	3(6,9%)	2(4,6%)	3(6,9%)
<i>Ferida na Boca</i>	2(4,6%)	-	2(4,6%)	-
<i>Amolecimento de Dentes</i>	1(2,3%)	-	-	1(2,3%)
Facial	12(27,9%)	-	2(4,6%)	10(23,2%)
<i>Dor</i>	2(4,6%)	-	-	2(4,6%)
<i>Tumor/ Abaulamento de Face</i>	9(20,9%)	-	2(4,6%)	7(16,2%)
<i>Ferida na Face</i>	1(2,3%)	-	-	1(2,3%)
Nasal	8(18,6%)	-	3(6,9%)	5(11,6%)
<i>Obstrução Nasal</i>	4(9,3%)	-	2(4,6%)	2(4,6%)
<i>Epistaxe</i>	2(4,6%)	-	-	2(4,6%)
<i>Sinusite/ Rinite Crônica</i>	2(4,6%)	-	1(2,3%)	1(2,3%)
Auricular	1(2,3%)	-	1(2,3%)	-
<i>Otalgia</i>	1(2,3%)	-	1(2,3%)	-
Oftálmica	6(13,9%)	-	2(4,6%)	4(9,3%)
<i>Proptose Ocular</i>	5(11,6%)	-	1(2,3%)	4(9,3%)
<i>Hipoacusia</i>	1(2,3%)	-	1(2,3%)	-
Sem queixa específica	2(4,6%)	-	1(2,3%)	1(2,3%)
Total de Queixas Principais	43(100%)	4(9,3%)	14(32,5%)	25(58,1%)

^a Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA/MS/Brasil)

5.7 Sinais e Sintomas

Os sinais e sintomas mais prevalentes foram: tumor perfazendo 23,6% de todos os sinais e sintomas relatados e dor em 18,4% dos casos. As principais topografias relacionadas com a sintomatologia relatada foram: face e/ou boca (30,7%), cavidade nasal (21,4%) e ocular (7,8%). Não foi possível separar aqueles sinais e sintomas que eram restritos apenas à cavidade oral ou à face, devido às anotações em prontuário médico a cerca dos sinais e sintomas ser, na maioria das vezes, inespecífica quanto à localização. Sendo assim, cavidade oral/face foi considerada como uma única localização.

A maioria dos sintomas relatados (63,1%) foi associada a pacientes com doença em estágio avançado. Na cavidade oral e/ou região facial os principais sinais e sintomas relatados foram dor (18,4%) e tumor (23,6%), que também já foram mencionados como os sinais e sintomas mais prevalentes em toda amostra.

A sintomatologia nasal compreendeu 21,4% de todos os sinais e sintomas relatados. A obstrução nasal (9,6%) foi o sinal mais prevalente, seguido de epistaxe (6,1%). Entre os sinais e sintomas oftálmicos (7,8%), a proptose ocular foi o sinal mais prevalente, compreendendo 4,3% de todos os sintomas. Vale ressaltar que os sinais e sintomas na região nasal e ocular são exclusivos de pacientes com doença avançada (T3 e T4).

Dentre os sinais e sintomas sistêmicos, que compreenderam 14% dos sinais e sintomas relatados, a perda ponderal (7%) foi mais freqüente, seguida de tosse, alteração sensorial e febre.

Detalhes das freqüências e dos tipos de sinais e sintomas, sua topografia e relação com estadiamento da doença estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Distribuição dos diferentes tipos de sinais e sintomas referentes aos 38 casos de neoplasias malignas de glândula salivar em seio maxilar identificados na primeira consulta segundo tipo e sua topografia. ^a

TIPOS DE SINAIS & SINTOMAS	N(%)	EC II	EC III	EC IV
Cavidade Oral/Face	65 (57,01%)	5 (4,3%)	20 (17,5%)	40(35,0%)
<i>Dor</i>	21(18,4%)	-	7 (6,1%)	14 (12,2%)
<i>Tumor</i>	27 (23,6%)	2 (1,75%)	7 (6,1%)	18 (15,7%)
<i>Sangramento</i>	5 (4,3%)	-	3 (2,6%)	2 (1,75%)
<i>Assintomático</i>	8 (7,01%)	2 (1,75%)	2 (1,75%)	4 (3,5%)
<i>Úlcera</i>	4 (3,5%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,75%)
Nasal	24 (21,05%)	-	8 (7,01%)	16 (14,03%)
<i>Obstrução nasal</i>	11 (9,6%)	-	3 (2,6%)	8 (7,01%)
<i>Epistaxe</i>	7 (6,1%)	-	2 (1,75%)	5 (4,3%)
<i>Disfonia</i>	1 (0,8%)	-	-	1 (0,8%)
<i>Dispnéia</i>	1 (0,8%)	-	1 (0,8%)	-
<i>Disfagia</i>	4 (3,5%)	-	2 (1,75%)	2 (1,75%)
Ocular	9 (7,8%)	-	2 (1,75%)	7 (6,1%)
<i>Amaurose</i>	1 (0,8%)	-	-	1 (0,8%)
<i>Proptose Ocular</i>	5 (4,3%)	-	1 (0,8%)	4 (3,5%)
<i>Perda da Acuidade Visual</i>	1 (0,8%)	-	-	1 (0,8%)
<i>Hiperemia Ocular</i>	1 (0,8%)	-	-	1 (0,8%)
<i>Hipoacusia</i>	1 (0,8%)	-	1 (0,8%)	-
Sistêmicas	16 (14,03%)	-	6 (5,2%)	10 (8,77%)
<i>Perda Ponderal</i>	8 (7,01%)	-	3 (2,6%)	5 (4,3%)
<i>Tosse</i>	3 (2,6%)	-	2 (1,75%)	1 (0,8%)
<i>Febre</i>	2 (1,75%)	-	-	2 (1,75%)
<i>Alteração Sensorial</i>	3 (2,6%)	-	1 (0,8%)	2 (1,75%)
Total de Sinais & Sintomas	114 (100%)	5 (4,3%)	36 (31,5%)	73 (64,03%)

^a Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCa-MS/RJ)

A Tabela 3 demonstra os principais dados sócio-demográficos e clínico-patológicos referentes aos 38 casos de neoplasias malignas de glândula salivar em seio maxilar diagnosticados no INCa-RJ/Brasil no período de 1997 à 2006.

Tabela 3: Distribuição dos principais dados sócio-demográficos e clínico-patológicos dos 38 casos de neoplasia de glândula salivar em seio maxilar. ^a

VARIÁVEIS		TOTAL
IDADE	Média	50,8 anos
	Mediana	47 anos
	Variação	18-79 anos
SEXO	Masculino	14(36,8%)
	Feminino	24(63,1%)
COR	Branca	26(68,4%)
	Preta	10(26,3%)
	Parda	2 (5,2%)
TABAGISMO	Fumante	10(25,6%)
	Não fumante	24(61,5%)
ETILISMO	Etilista	8(20,5%)
	Não etilista	28(71,7%)
EVOLUÇÃO	Média	17,3 meses
	Variação	3-168 meses
QUEIXA PRINCIPAL	Tumor na Face	20,9%
	Tumor na Boca	18,2%
	Obstrução Nasal	9,3%
SINTOMATOLOGIA	Tumor	23,6%
	Dor	21,4%
	Obstrução Nasal	9,6%
	Perda Ponderal	7,01%

ESTÁGIO	Estágio Inicial	10,2%
	Estágio Avançado	89,8%

^a Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCa-MS/Brasil)

A Tabela 4 mostra os principais aspectos clínicos e sócio-demográficos relativos aos diferentes tipos de neoplasias malignas de glândulas salivares sinonasais observados neste estudo.

Tabela 4: Distribuição dos principais dados sócio-demográficos e clínico-patológicos dos 38 casos de neoplasia de glândula salivar de acordo com os diferentes tipos histológicos encontrados na amostra. ^a

VARIÁVEIS		CAC (n=24)	CME (n=7)	CA ex-AP (n=1)	APBG (n=4)	CCA (n=1)	CEME (n=1)
IDADE	Média	51,1	51,1	31	52,6	45	49
	Variação	30-74	20-79	-	48-63	-	-
SEXO	Masculino	12(50%)	2 (28,5%)	-	-	-	-
	Feminino	12(50%)	5 (71,4%)	1(100%)	4(100%)	1(100%)	1(100%)
COR	Branca	17 (70,8%)	3 (42,8%)	1(100%)	3(75%)	1(100%)	1(100%)
	Preta	7 (29,1%)	4 (57,1%)	-	1(25%)	-	-
TABAGISMO	Fumante	6 (25%)	3 (42,8%)	-	2(50%)	-	-
	Não fumante	16 (66,6%)	4 (57,1%)	1(100%)	2(50%)	1(100%)	1(100%)
ETILISMO	Etilista	5 (20,8%)	1 (14,2%)	-	-	-	-
	Não etilista	17 (70,8%)	1 (14,2%)	1(100%)	4(100%)	1(100%)	1(100%)
QUEIXA PRINCIPAL	Tumor na Face	33,3%	42,8%	-	25%	-	-
	Tumor na Boca	29,1%	28,5%	100%	50%	-	100%
	Obstrução Nasal	12,5%	14,2%	-	25%	100%	-
SINTOMATOLOGIA	Tumor	87,5%	85,7%	50%	75%	-	100%
	Dor	50,0%	42,8%	-	25%	100%	-
	Obstrução Nasal	25,0%	14,2%	50%	25%	100%	-

	Sangramento Nasal	20,8%	42,8%	-	25%	-	-
<i>ESTÁGIO</i>	Estágio Inicial	8,3%	-	-	-	-	100%
	Estágio Avançado	91,6%	100%	100%	100%	100%	-

^a Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCa-MS/Brasil). CAC: carcinoma adenóide cístico; CME: carcinoma mucoepidermóide; CA ex-AP: carcinoma ex- adenoma pleomórfico; APBG: adenocarcinoma polimórfico de baixo grau; CCA: carcinoma de células acinares; CEME: carcinoma epitelial mioepitelial.

5.8 Tratamento

Dos 38 pacientes da amostra, três (7,9%) não realizaram nenhum tipo de tratamento, sendo que todos se encontravam em estágio avançado da doença. Dois destes pacientes foram considerados fora de possibilidades de tratamento (FPT) já na primeira consulta e um teve o seu seguimento perdido pelo INCa/MS-RJ.

A combinação das modalidades terapêuticas cirurgia e radioterapia foi a mais utilizada. Vinte casos, correspondendo a 52,6% da amostra foi tratada por esta modalidade. Para estes casos, foi utilizada uma dose média primária de 4350 cGy e uma dose média cervical de 5366 cGy.

A cirurgia foi a modalidade de tratamento exclusivo mais utilizada, com 18,4% (n= 7) dos pacientes sendo submetidos apenas a esta modalidade. Os procedimentos cirúrgicos empregados foram: maxilectomia parcial (36,9%), , seguido da maxilectomia total (19,5%), exenteração orbitária (10,8%) e exenteração de fossa nasal (10,8%). Vale ressaltar que a maioria dos casos (64,2%) da amostra foi submetida à procedimentos cirúrgicos combinados e extensos.

A radioterapia exclusiva foi empregada em 15,9% (n=6) dos pacientes. Neste caso, o tipo de radioterapia mais utilizado foi a teleterapia e a dose média de radiação utilizada foi de 6050 cGy. As fontes de irradiação empregadas foram o cobalto 60 e o acelerador linear.

Concomitante à cirurgia e quimioterapia, a radioterapia foi utilizada de modo adjuvante em apenas 1 paciente (2,6%) e a dose média primária utilizada

foi de 11250 cGy. Aliada à quimioterapia apenas, a radioterapia foi utilizada apenas em um caso (2,6%) também, e a dose média primária utilizada foi de 6600 cGy. As fontes de radiação utilizadas também foram o cobalto 60 e acelerador linear.

Quando a quimioterapia foi empregada, a cisplaltina foi utilizada em ambos os casos, sendo que em um , foi administrada semanalmente e em outro caso, foi realizado o esquema CDDP (infusão de cisplatina 20 mg/m² IV nos dias 1, 2, 3, 4, 5; de 28 em 28 dias).

A Tabela 5 demonstra a distribuição das várias formas de modalidades terapêuticas empregadas, combinadas ou não, considerando o estadiamento clínico dos pacientes.

Tabela 5: Distribuição das principais modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento dos 38 casos de casos de neoplasias malignas de glândula salivar em seio maxilar, segundo o estadiamento dos tumores. ^a

ESTÁGIO	TNM	CIR.	RT.	CIR.+RT.	RT+QT.	CIR+RT+QT	S/ TTO.	TOTAL
II	T2N0M0	2(5,3%)	-	2(5,3%)	-	-	-	4(10,6%)
III	T3N0M0	3(7,9%)	2(5,3%)	5(13,1%)	-	1(2,6%)	-	11(28,9%)
	T3N1M0	1(2,6%)	-	1(2,6%)	-	-	-	2(5,3%)
IV	T4N0M0	1(2,6%)	4(10,6%)	12(31,5%)	1(2,6%)	-	3(7,9%)	21(55,2%)
TOTAL		7(18,4%)	6(15,9%)	20(52,6%)	1(2,6%)	1(2,6%)	3(7,9%)	38(100%)

^a Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCa-MS/Brasil) CIR: cirurgia; RT: radioterapia; QT: quimioterapia, S/ TTO: sem tratamento.

A Tabela 6 demonstra as doses de radiação principal e cervical, utilizadas nos casos onde a radioterapia foi empregada como modalidade terapêutica principal ou adjuvante, segundo o estadiamento clínico dos pacientes.

Tabela 6: Distribuição dos pacientes com neoplasias malignas de glândula salivar em seio maxilar, de acordo com as doses de radiação empregadas no tratamento radioterápico exclusivo ou adjuvante: ^a

MT ^a	n	TNM (n)	DP ^e (Gy)	DC ^f (Gy)
			média (variação)	média (variação)
RT ^b	6	T4N0M0(4)	60(50-70)	-
		T3N0M0(2)	53,5(45-62)	-
CIR ^c +RT	20	T2N0M0(2)	58(50-66)	66
		T3N0M0(5)	63,5(50-65)	45,6 (42-50)
		T3N1M0(1)	70	-
		T4N0M0(12)	60,6(60-65)	-
RT+QT	1	T4N0M0(1)	66	-
CIR+RT+QT ^c	1	T3N0M0(1)	70	-

^a Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCa-MS/RJ) MT: modalidade terapêutica; RT: radioterapia; . CIR: cirurgia; QT: quimioterapia; DP: dose principal; DC: dose cervical.

5.9 Seguimento dos Pacientes

O tempo médio de seguimento foi de 50,8 meses, com uma variação de 3 à 155 meses.

Dos 29 pacientes submetidos à ressecção tumoral (exclusiva ou combinada), sete (24,1%) apresentaram margens cirúrgicas comprometidas, porém apenas quatro destes pacientes permaneceram com doença residual ao final de todo tratamento proposto, que em 50% dos casos, incluiu radioterapia adjuvante.

A Tabela 7 mostra a distribuição dos pacientes com margem comprometida em relação ao estadiamento e tipo histológico do tumor de

glândula salivar que acometeu o seio maxilar e qual limite foi comprometido por lesão.

Tabela 7: Distribuição do tipo histológico dos sete casos de tumores de glândula salivar em seio maxilar com margens comprometidas de acordo com a classificação TNM e o limite que foi comprometido. ^a

ESTÁGIO	TNM (n) ^a	TH ^b (n)	LIMITE COMPROMETIDO (n)
Estágio Inicial	T2N0M0(1)	CAC ^c (1)	Todos os limites cirúrgicos comprometidos.(1)
	T3N0M0(1)	CAC (1)	Todos os limites cirúrgicos comprometidos.(1)
Estágio Avançado	T3N1M0(2)	CAC (2)	Limites profundo e bordo gengival comprometido pela neoplasia.(1) Todos os limites cirúrgicos incluindo tecido ósseo (1)
	T4N0M0(3)	CAC (2)	Limite medial e posterior (1) Limites superior, medial e posterior (1)
		CME ^d (1)	Limite de mucosa do meato nasal comprometido focalmente pela neoplasia. (1)

^a Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCa-MS/Brasil). (n): número de pacientes; TH: tipo histológico; CAC: carcinoma adenóide cístico; CME: carcinoma mucoepidermóide.

Os quatro pacientes (10,2%) que apresentaram doença residual ao final do tratamento obtiveram a confirmação por exame anatomopatológico, exame clínico ou de imagens. Destes pacientes, apenas um apresentava-se em estágio inicial da doença ao diagnóstico (T2N0M0), tendo sido tratado apenas com cirurgia. Os outros três pacientes apresentaram-se com doença avançada ao diagnóstico: dois estavam no estágio IV (T4N0M0) e um no estágio III (T3N0M0) da doença. Como forma de tratamento, um dos pacientes em estágio IV havia feito apenas radioterapia paliativa para tratamento da lesão diagnosticada inicialmente, pois se recusou à realização de cirurgia à princípio; e apenas posteriormente (58 meses após a radioterapia) fez cirurgia para

tratamento da doença residual. Já o outro paciente em estágio IV, fez radioterapia e quimioterapia combinadas para tratamento inicial, mas foi considerado FPT, quando então apresentava lesão residual expansiva afetando hemiface esquerda e órbita. O paciente evoluiu para óbito após 20 meses do início do tratamento. O paciente em estágio III da doença, fez cirurgia (antrotomia parcial esquerda) apenas como tratamento para lesão diagnosticada inicialmente e após confirmação da lesão residual, foi submetido à radioterapia e quimioterapia combinadas, evoluindo a óbito após 9 meses do início do tratamento da lesão residual.

Recidiva local foi observada em cinco (13,1%) pacientes, em um tempo médio de 48,8 meses, com variação de 11 à 125 meses. Destes cinco pacientes, apenas um apresentava-se em estágio inicial da doença (T2N0M0) ao diagnóstico, e foi submetido à cirurgia para tratamento da recidiva local. Este paciente desenvolveu metástases pulmonares. Os demais pacientes apresentaram-se em estágio avançado da doença: dois deles estadiados como T4N0M0 evoluíram à óbito após a recidiva local; outros dois estadiados como T3N0M0; tendo desenvolvido metástases à distância após a recidiva local e o outro apenas recidiva da doença.

Metástase regional foi evidenciada em apenas uma paciente, diagnosticada inicialmente com um carcinoma mucoepidermóide T4N0M0, 48 meses após a realização do tratamento da doença inicial com cirurgia e radioterapia. Após a confirmação da metástase regional em linfonodo préauricular através de laudo histopatológico, a paciente foi considerada fora de possibilidades terapêuticas e faleceu após cinco meses do diagnóstico da metástase.

Em cinco pacientes (13,1%) foram identificadas metástases à distância, sendo que todos estes pacientes eram portadores de carcinoma adenóide cístico, a maioria diagnosticados em estágio avançado (80%) e apenas um (20%) em estágio inicial. Todos os pacientes apresentaram metástase à distância para pulmão, e apenas um apresentou para ambos, pulmão e cérebro.

Um paciente (2,5%) que era portador de CAC em seio maxilar direito foi considerado pelo INCA como sendo portador de um segundo tumor primário. Este paciente havia sido tratado anteriormente de um tumor de órbita direita, também classificado como CAC há seis anos e foi considerado curado pelo INCA. Após o diagnóstico do segundo tumor primário, o paciente foi submetido à ressecção do tumor de seio maxilar, cujo laudo histopatológico da peça cirúrgica comprovou tratar-se de um CAC do tipo cribriforme. O paciente foi tratado com cirurgia e radioterapia adjuvante, sem evidência de doença residual. O paciente desenvolveu metástases pulmonares e evoluiu a óbito após 45 meses.

A Tabela 8 mostra os principais eventos ocorridos em nossa amostra durante o período de seguimento dos 38 casos de casos de neoplasias malignas de glândula salivar em seio maxilar.

Tabela 8: Eventos ocorridos durante o seguimento dos 38 casos de casos de neoplasias malignas de glândula salivar em seio maxilar de acordo com o tipo histológico. ^a

Eventos n(%)	Tumores de Alto Grau			Tumores de Baixo Grau		
	CAC (n=24)	CME (n=7)	CA ex-AP (n=1)	APBG (n=4)	CCA (n=1)	CEME (n=1)
<i>Doença Residual</i>	2(8,3%)	1(14,2%)	-	-	1(100%)	-
<i>Recidiva Local</i>	4(16,6%)	1(14,2%)	-	-	-	-
<i>Metástase Regional</i>	-	1(14,2%)	-	-	-	-
<i>Metástase à Distância</i>	5(20,8%)	-	-	-	-	-
Último Registro						
<i>Vivo sem Doença</i>	9(37,5%)	3(42,8%)	1(100%)	2(50%)	-	1(100%)
<i>Vivo com Doença</i>	2(8,3%)	1(14,2%)	-	-	1(100%)	-
<i>Óbito pelo Câncer</i>	12(50%)	3(42,8%)	-	2(50%)	-	-
<i>Cuidados Paliativos</i>	1(4,1%)	-	-	-	-	-

^a Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCa-MS/Brasil). (n): número de pacientes; CAC: carcinoma adenóide cístico; CME: carcinoma mucoepidermóide; CA ex-AP: carcinoma ex- adenoma pleomórfico; APBG: adenocarcinoma polimórfico de baixo grau; CCA: carcinoma de células acinares; CEME: carcinoma epitelial mioepitelial.

Durante o período do estudo foram observados 17 (44,7%) casos de óbito pelo câncer, o que reflete uma sobrevida da amostra de 55,2%. A maioria

(n=12, 70,5%) dos óbitos foi observada em pacientes portadores de CAC. Os demais óbitos foram vistos em pacientes portadores de CME (n=3, 17,6%) e APBG (n=2, 11,7%). Dos pacientes da amostra que permaneceram vivos até o final do estudo, 16 (42,1%) estão vivos sem doença, 4 (10,5%) estão vivos com doença e um (2,6%) encontra-se vivo, porém em cuidados paliativos.

Não houve resultados estatisticamente significativos entre as sobrevidas dos pacientes quando analisados os seguintes parâmetros: modalidades terapêuticas, grau de malignidade, estágio da doença, doença residual, doença metastática, doença recidivante e principais tipos histológicos que compunham a amostra (CAC X CME).

A Figura 2 demonstra as curvas sobrevida global construídas para todos os casos de acordo com as variáveis: estadiamento clínico, modalidade terapêutica, doença residual, metástases, doença recidivante, grau de malignidade e comparação entre os principais tipos histológicos presentes na amostra.

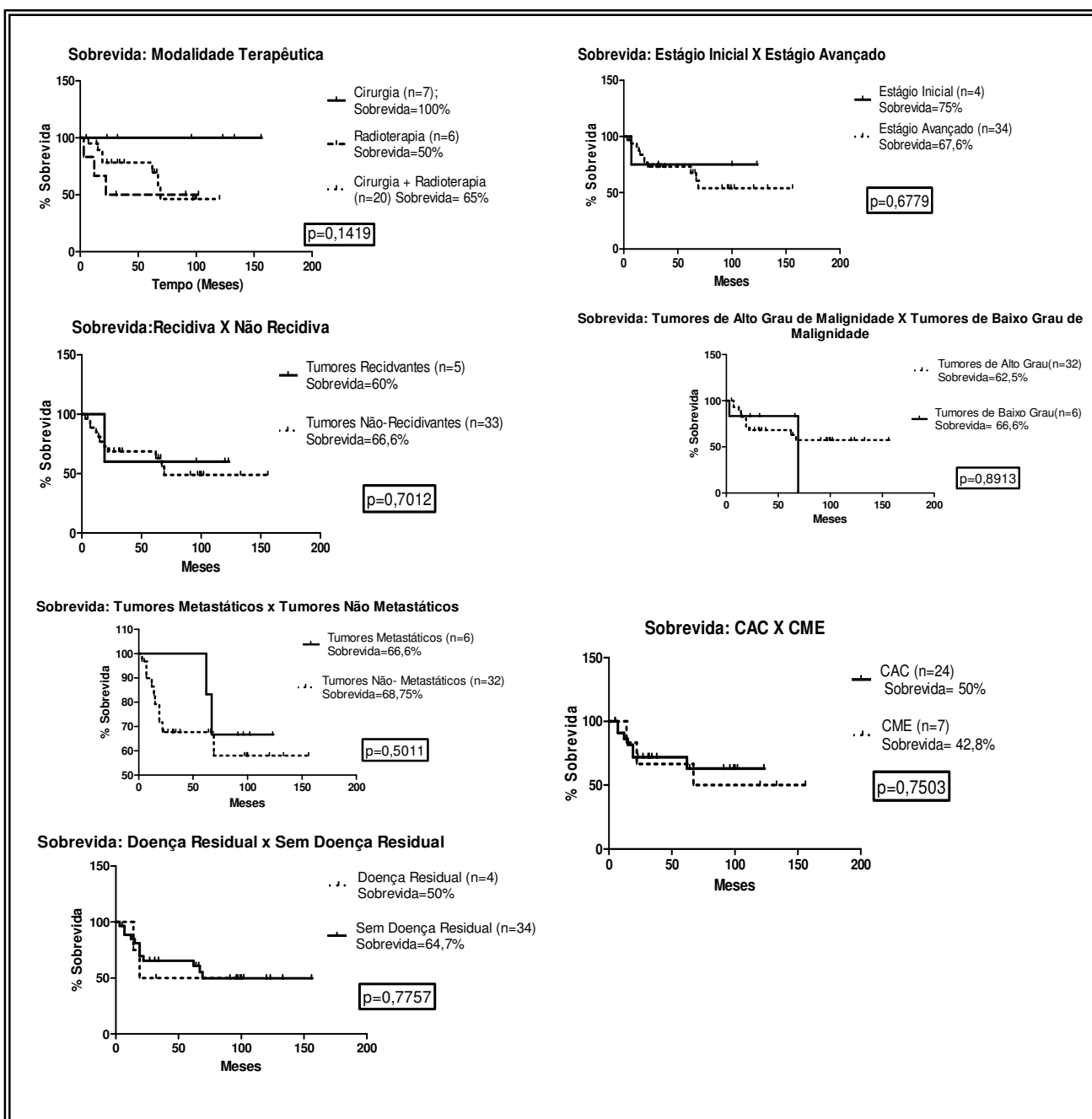


Figura 2: Curvas sobrevida global construídas para todos os casos de acordo com as variáveis: estadiamento clínico, modalidade terapêutica, doença residual, metástases, doença recidivante, grau de malignidade e comparação entre os principais tipos histológicos presentes na amostra.

Não houve resultados estatisticamente significativos entre as sobrevidas dos pacientes quando analisados os seguintes parâmetros: modalidades terapêuticas, grau de malignidade, estágio da doença, doença residual, doença metastática, doença recidivante e principais tipos histológicos que compunham a amostra (CAC x CME).

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Neoplasias do trato sinonasal são raras, sendo o seio maxilar o seio paranasal mais comumente afetado, representando aproximadamente 70% dos casos ocorridos nesta região e tendo o carcinoma epidermóide como o subtipo histopatológico mais comum (Dulguerov *et al.*, 2001; Cabrerizo *et al.*, 2007). Grau *et al.* (2001) em um estudo retrospectivo de 10 anos englobando a casuística nacional da Dinamarca encontraram 315 pacientes com câncer sinonasal, sendo que 139 (44%) destes encontravam-se no seio maxilar, seio paranasal mais acometido, e o segundo sítio de acometimento mais freqüente depois da cavidade nasal.

Apesar de o carcinoma epidermóide ser a neoplasia maligna que mais comumente afeta o seio maxilar, vários outros tipos histológicos podem também ser encontrados nesta localização, tais como: as neoplasias malignas de glândulas salivares menores, sarcomas, melanomas e carcinomas indiferenciados (Bhattacharyya N., 2003). Os carcinomas de glândula salivar são o segundo tipo histológico mais freqüentemente encontrado na cavidade nasal e seios paranasais, assim como no seio maxilar (Wiseman *et al.*, 2002; Rhee *et al.*, 2006).

Dulguerov *et al.* (2007), em um estudo retrospectivo de 20 anos encontrou 220 casos de carcinomas dos seios paranasais, onde 27 (26%) destes eram carcinomas de glândulas salivares de seio maxilar. Nosso estudo, em um período de 10 anos, encontrou 38 casos de carcinomas de glândula salivar dentre 140 casos de tumores de seio maxilar (27,1%), demonstrando que a casuística brasileira é expressiva e concordante com os dados verificados nos principais centros de diagnóstico e tratamento destas doenças no mundo (Dulguerov *et al.*, 2007; Grau *et al.*, 2001). Não obstante, é usual identificarmos na literatura um maior número de estudos descrevendo pequenas séries de casos de pacientes com neoplasias não escamosas de seio maxilar associadas

aos carcinomas epidermóides de seio, o que desfavorece uma melhor compreensão da epidemiologia destas lesões (Chaudry *et al.*, 1960; SANTOS, 2009).

Neste sentido, é fundamental que mais estudos tratando com grupos específicos de lesões sejam desenvolvidos. Assim, neste universo, nossos dados tornam-se relevantes para uma análise específica do comportamento dos tumores de glândula salivar de seio maxilar, haja vista que se constituem o segundo tipo mais importante de tumores malignos afetando o seio maxilar (Bhattacharyya N., 2003; Cabrerizo *et al.*, 2007).

A maioria dos pacientes selecionados para o nosso estudo (24/63,7%) eram portadores de carcinoma adenóide cístico (CAC) de seio maxilar. A literatura também apresenta o carcinoma adenóide cístico como o subtipo histopatológico mais diagnosticado dentre os carcinomas de glândula salivar de seio maxilar. Perez *et al* (2006), estudando uma amostra brasileira proveniente do Hospital A.C. Camargo (São Paulo/SP), encontraram num período de 44 anos 18 casos de carcinoma adenóide cístico, provando que a nossa casuística é mais expressiva (24 casos), obtida em um período menor de tempo. Este fato poderia ser justificado pelo fato do INCA/MS/Brasil ser o centro de referência em tratamento de câncer do Brasil.

Nossos resultados assemelham-se, por outro lado, com outro estudo baseado em casos diagnosticados no M. D. Anderson Cancer Center (Houston, Texas, EUA), bastante relevante na literatura, cuja casuística foi composta por CACs do trato sinonasal diagnosticados num período de 14 anos, onde 49 (46,7%) casos de CAC foram diagnosticados no seio maxilar (Luppineti *et al.*, 2007). Bhattacharyya (2003) também em um estudo retrospectivo de dez anos como o nosso estudando neoplasias não-escamosas de seio maxilar em geral, encontrou 64 casos (34%) de carcinomas adenóides cístico. Assim, comparando nossa casuística com outros estudos da literatura mundial, nossos resultados são mais expressivos e reafirmam que o CAC é o subtipo histológico de carcinomas de glândula salivar mais prevalente em seio maxilar.

O carcinoma mucoepidermóide (CME) foi o segundo subtipo histopatológico mais diagnosticado (7/ 18,4%) em nossa casuística. Bhattacharyya (2003) relata que o CME correspondeu a 8% das neoplasias não escamosas de seio maxilar e a apenas 2,3% de todos os carcinomas de seio maxilar descritos em seu estudo, que é o único na literatura que explora a frequência do CME frente aos tumores de seio maxilar. Existem na literatura estudos que relatam a ocorrência de casos de CME em seio maxilar, mas que não são possíveis de comparação com nosso trabalho por não fazerem parte de amostras de tumores de seio maxilar sendo descritos como séries de casos (Kokemueller *et al.*, 2005; Perez *et al.* 2006).

Os outros tipos histopatológicos encontrados em nosso estudo (carcinoma ex-adenoma pleomórfico, adenocarcinoma polimorfo de baixo grau, carcinoma de células acinares e carcinoma epitelial-mioepitelial) representaram 18,4% de nossa amostra. Estes tumores não são usualmente estudados nas séries de casos de carcinomas do seio maxilar descritas na literatura, devido sua raridade, sendo apenas citados ou reunidos em grupos para análise designados como “outros tumores”, que englobam além dos tumores de glândulas salivares que não sejam CAC e CME, outros tumores não epiteliais de seio maxilar, dificultando a comparação frente nossa casuística (Alvaréz *et al.*, 1995; Waldron *et al.*, 2000; Bhattacharyya N., 2003; Blanch *et al.*, 2004).

No presente estudo, o tempo médio das queixas e sintomas relatados foi de 17,3 meses, sendo maior para os pacientes em estágio clínico avançado da doença. Apesar de não termos encontrado diferenças estatisticamente significantes entre os tempos de queixas e sintomas relatados dentre os diferentes estágios clínicos da doença; parece que quanto maior o tempo de queixas e sintomas do paciente de nossa amostra mais avançado o seu estágio clínico ao diagnóstico. Calderón-Guarcidueñas *et al.* (2000) em um estudo sobre neoplasias malignas da cavidade nasal e seios paranasais, encontraram um tempo médio de queixas e sintomas de 8 meses (variando de 1-18 meses) e também não obteve diferenças estatísticas significativas entre a extensão do tempo de queixas e sintomas e o estágio clínico do tumor, assim como em nosso estudo. Na tentativa de se entender a possível relação entre o estágio

clínico avançado ao diagnóstico dos pacientes de nossa amostra e o maior tempo de queixas e sintomas por eles relatados poderia pensar na hipótese de atraso no diagnóstico.

Carvalho *et al.*(2002), num estudo sobre fatores preditivos para o diagnóstico de doença avançada em CEC de cabeça e pescoço, dizem que a data de início de queixas e sintomas relatadas pelos pacientes é baseada na percepção destes, sendo extremamente subjetiva e podendo ser influenciada por vários fatores sociais e culturais. Dizem ainda que os pacientes geralmente negligenciam a importância de sintomas leves, mas que quando procuram cuidado médico para sintomas precoces, comumente têm seu diagnóstico atrasado devido o profissional acreditar tratar-se de uma condição benigna. Fazendo uma analogia sobre o que poderia ocorrer para os carcinomas de seio maxilar, poderíamos ter tanto o atraso no diagnóstico devido diagnóstico “errôneo” por parte do médico, que julga os sintomas precoces destes tumores como sendo uma infecção inespecífica; e ter o atraso no diagnóstico devido demora do paciente em procurar ajuda médica, já que a própria anatomia do seio maxilar permite o crescimento do tumor sem que sintomas precoces ou importantes sejam percebidos, até que o tumor atinja estruturas nobres causando morbidades mais significativas. Sendo assim, mesmo sem apresentarmos uma correlação estatística entre estágio clínico avançado e maior tempo de queixas e sintomas, o atraso no diagnóstico, seja por parte do médico seja por parte do paciente, parece explicar este fato.

O tipo de queixa principal mais freqüente em nosso estudo foi “tumor/abaulamento de face” com 20,9% seguido de “tumor/abaulamento em boca” com 18,6% e obstrução nasal com 9,3%; estando de acordo com o encontrado em outros estudos na literatura (Calderón-Guarcidueñas *et al.*, 2000; Perez *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 1999).

Considerando que os sinais e sintomas dos carcinomas glandulares são altamente inespecíficos e podem ser confundidos com sinusite ou rinite alérgica, o que atrasa o seu correto diagnóstico, e conseqüentemente, o tratamento adequado, a maioria dos pacientes são diagnosticados já em estágio

de doença avançada (Chaudry *et al.*, 1960; Cabrerizo *et al.*, 2006; Barnes *et al.*, 2005; Lupinetti *et al.*, 2007). Este aspecto parece bem ilustrado pelo presente estudo: a maioria dos pacientes foi diagnosticada com tumores T3 e T4, representando 89,6% da amostra. Lupinetti *et al.* (2007), em um estudo similar ao nosso, também encontraram um maior número de pacientes diagnosticados com doença avançada (64,2%) do que com doença inicial.

Os sinais e sintomas mais comuns em nossa casuística foram tumor, dor, obstrução nasal, sangramento nasal e proptose ocular; todos similares àqueles já descritos na literatura (Chaudry *et al.*, 1960; Cabrerizo *et al.*, 2007; BhattacharyyA N., 2003; Santos MRM, 2009; Muir & Nectoux, 1980; Kokemueller *et al.*, 2005). A maioria dos sinais e sintomas foi observada em pacientes com doença avançada em nosso estudo, principalmente naqueles pacientes diagnosticados com CAC, cuja totalidade apresentava algum tipo de queixa principal ou sinal e/ou sintoma na primeira visita, similar ao que foi visto no estudo de Perez *et al.* (2006). Como a maioria dos carcinomas de seio maxilar permanece assintomática por longos períodos ou apresenta sintomas inespecíficos e, aparentemente, os CACs de seio maxilar apresentam sintomas mais precocemente que outros carcinomas da mesma região, presume-se que estes apresentam um crescimento também lento, porém mais rápido que outros tumores, explicando assim, ambos os sintomas mais evidentes e precoces e o menor tempo de queixa dos pacientes. (Perez *et al.*, 2006; Lupinetti *et al.*, 2007)

A capacidade de disseminação e crescimento tumoral através da invasão neural é vista em pacientes com carcinomas do seio maxilar (GIL *et al.*, 2009). Comumente, pacientes com carcinomas do seio maxilar em estágio avançado da doença apresentam invasão tumoral a estruturas adjacentes o que pode causar um impacto negativo na sobrevida global e doença-específica (Bhattacharyya N., 2003; Lupinetti *et al.*, 2007). Loevner & Sonners (2004) afirmam que o entendimento dos limites anatômicos individuais dos seios paranasais e de suas estruturas contíguas são importantes para o mapeamento da extensão da doença. Afirmam também, que para os seios maxilares a invasão tumoral medial e inferiormente a cavidade nasal é melhor do que a invasão tumoral dos limites superior (órbita e células etmoidais) e posterior

(fossa pterigopalatina) do seio maxilar. Observação similar foi vista em nossa casuística, onde 18/36 pacientes (50%) que tinham seus exames de imagem disponíveis para avaliação apresentavam invasão tumoral a mais de uma estrutura adjacente, todos estadiados como doença avançada, sendo a maxila, fossa nasal, seio esfenoidal e etmoidal e fossa pterigopalatina as localizações mais invadidas.

No momento do diagnóstico nenhuma metástase à distância foi identificada. Todavia, dois (5,1%) pacientes apresentaram-se com doença cervical metastática na primeira visita ao INCA, ambos portadores de CAC. Cantù *et al* (2008) enfatizam que a presença inicial (ao diagnóstico) ou tardia de metástase cervical é um fator prognóstico desfavorável para pacientes com carcinomas dos seios paranasais. Ainda, a presença de linfonodo cervical metastático ao diagnóstico é considerada incomum para os tumores malignos dos seios paranasais (Dulguerov *et al*, 2001). Para os tumores malignos do seio maxilar a taxa de metástase cervical ao diagnóstico é de apenas 8,3%, e é mais freqüentemente observada em tumores classificados como T2, do que em tumores classificados como T3 e T4 (Cantú *et al*, 2008). No presente estudo, ambos os pacientes com metástase cervical ao diagnóstico foram classificados como T3N1M0 (doença avançada). Perez *et al*.(2006) encontraram em seu estudo apenas dois pacientes (1 CAC e 1 CME) com metástase cervical ao diagnóstico, similarmente ao nosso estudo. Já Le *et al*. (2000) em um estudo sobre metástases linfonodais (cervicais) em carcinomas de seio maxilar com 97 pacientes, encontraram 11 (11,3%) pacientes com envolvimento linfonodal ao diagnóstico, sendo que apenas um (5%) dos 19 pacientes portadores de CAC desta amostra tinham metástase cervical ao diagnóstico. Desta forma, nossos achados de disseminação cervical são semelhantes aos da literatura.

O diagnóstico de segundos tumores primários ocorre freqüentemente em pacientes com cânceres de cabeça e pescoço, porém os seios paranasais não estão comumente incluídos como locais considerados de risco para este processo (Wolpoe *et al*, 2006). Nossa amostra apresentou um caso de segundo tumor primário (CAC) em seio maxilar seis anos após o diagnóstico do tumor primário (também CAC) de órbita. Como já foi considerado na exposição dos

resultados, este diagnóstico foi realizado seis anos antes da lesão de seio maxilar ter sido diagnosticada. Esta relação de semelhança histológica e de proximidade anatômica poderiam sugerir, a priori, que a lesão de seio maxilar poderia representar uma lesão metastática do tumor de órbita, ou uma recidiva loco-regional da mesma lesão. Especialmente nesta última possibilidade, seria importante considerar a dimensão do tumor orbitário, sua extensão e aspectos cirúrgicos e histopatológicos que informassem a respeito da possibilidade de termos doença residual na base da órbita que não tivesse sido adequadamente removida. A propósito, Taussky *et al.* (2005), em um estudo retrospectivo, avaliaram a influência de fatores relacionados às diferentes abordagens terapêuticas (radioterapia, radioterapia+quimioterapia, radioterapia com boost concomitante) realizadas no tratamento de tumores primários do trato aéreo digestivo superior que interfeririam no aparecimento de um segundo tumor primário na mesma região. Os autores encontraram um risco estimado de 33% de ocorrer um segundo tumor primário em até 10 anos independente, da terapêutica utilizada para tratamento do tumor primário anterior. Porém, concluíram também que pacientes tratados inicialmente com radioterapia e boost concomitantes têm menores chances de desenvolver um segundo tumor primário. Não obstante, dados de imagem, dos procedimentos cirúrgicos e histopatológicos pertinentes ao presente caso, sustentam uma completa independência da lesão orbitária e do seio maxilar. Além do tempo longo transcorrido entre um diagnóstico e outro, não foi possível identificar lesão residual que justificasse tal possibilidade. É importante ressaltar que não há, a priori, nenhum aspecto que exclua completamente a possibilidade de metástases regionais. Ainda não há nenhum caso publicado na literatura que sustente tal possibilidade.

Cirurgia ainda é o tratamento de escolha para carcinomas do seio maxilar, porém vários estudos demonstram que o prognóstico é ainda melhor para aqueles pacientes tratados com cirurgia associada à radioterapia quando tratar-se de doença Avançada (Bhattacharyya N., 2003; Cabrerizo *et al.*, 2007). Em uma revisão de literatura sistemática num período de 40 anos realizada por Dulguerov *et al* (2001) foi confirmado que a cirurgia exclusiva e a cirurgia e

radioterapia combinadas apresentam melhor efetividade no controle local da doença, com taxas de cura maiores do que aquelas vinculadas a radioterapia exclusiva para o tratamento dos carcinomas do trato sinonasal. O mesmo estudo ainda indica que, apesar dos resultados de alguns artigos recentes da literatura afirmando que a quimioterapia pode oferecer um protocolo de tratamento mais encorajador, com índices de sobrevida em cinco anos maiores que 50%, ainda permanece incerto se a incorporação da quimioterapia aos protocolos de tratamento já existentes acrescenta uma vantagem real no controle local e sobrevida (Dulguerov *et al.*, 2001). Perez *et al.* (2006) encontraram a cirurgia associada à radioterapia como sendo a modalidade terapêutica mais freqüentemente utilizada em sua amostra, seguido da cirurgia exclusiva e radioterapia exclusiva. Também Lupinetti *et al.* (2007) encontraram a cirurgia associada a radioterapia adjuvante como sendo a modalidade de tratamento mais utilizada e que apresentou melhores resultados na sobrevida global e doença- específica.

Dulguerov *et al.* (2001) observaram que em geral, a radioterapia ou a combinação de cirurgia e radioterapia são utilizadas para aqueles pacientes com prognósticos desfavoráveis, tais como: pacientes com carcinoma indiferenciado, tumores primários de seio maxilar ou etmoidal e tumores T3 e T4. No INCA/MS/Brasil, esta também parece ser a conduta terapêutica de escolha, já que a maioria dos pacientes (52,6%) foi tratada com cirurgia e radioterapia combinadas, estando em concordância com a literatura. Em geral, em nosso estudo, parece que os pacientes com lesões favoráveis à ressecção são submetidos a cirurgia apenas; enquanto pacientes com lesões maiores ou envolvimento cervical pela doença são submetidos à cirurgia associada à radioterapia. Para pacientes que serão tratados sem o intuito da cura, apenas de forma paliativa, a radioterapia e/ou quimioterapia exclusivas são então empregadas. Não encontramos dados em nosso levantamento que nos oriente sobre a utilização de um protocolo de tratamento específico para os tumores de seio maxilar no INCA.

Destruição das paredes ósseas do seio maxilar com espalhamento local do tumor é um evento comum em carcinomas do seio maxilar, o que torna

difícil a realização de uma ressecção completa com margens cirúrgicas livres de lesão tumoral, o que leva à altas taxas de recorrência local e doença residual (Perez *et al.*, 2006; Miyagushi *et al.*, 1990). Em nosso estudo quatro pacientes (10,2%) dos sete que apresentaram margens cirúrgicas comprometidas permaneceram com doença residual ao final do tratamento, sendo que dois deles (já em estado avançado da doença) foram a óbito em decorrência do câncer. Falha no controle local da doença é a causa mais freqüente de morte dentre os pacientes com carcinoma de seio maxilar, e a presença de margens cirúrgicas positivas está diretamente relacionada à um pior prognóstico para estes pacientes (Alvarez *et al.*, 1995; Nishino *et al.*, 2000; Dulguerov *et al.*, 2001; Perez *et al.*, 2006)

Com relação ao seguimento dos pacientes de nossa amostra, ambos, recidiva local e metástase à distância foram vistos em 13,1% (n=5) dos casos cada. Todos os casos de metástases à distância foram diagnosticados em pacientes com CAC. Um único caso de metástase regional foi diagnosticado em um paciente portador de CME em estágio avançado. Perez *et al.*(2006) encontraram recorrência local e metástases regionais e a distância exclusivamente em pacientes com CAC em seu estudo, similarmente ao que foi visto em nosso estudo onde a maioria dos eventos foi vista em pacientes com CAC. Metástases regionais são um evento raro para carcinomas não-escamosos do seio maxilar. Por outro lado, metástases à distância são mais freqüentes (Dulguerov *et al.*, 2001; Myers & Oxford, 2004).

Quanto à sobrevida é sabido que, pacientes com carcinomas não-escamosos de seio maxilar tipicamente apresentam-se com um estágio T avançado, mas possuem melhores taxas de sobrevida do que os pacientes em estágios T similares que são portadores de carcinomas escamosos de seio maxilar. O estágio T tem menor efeito prognóstico do que o tipo histológico em carcinomas não-escamosos de seio maxilar (Bhattacharyya, 2003).

Dulguerov *et al.*(2006) encontraram melhores taxas de sobrevida para pacientes com carcinomas de glândula salivar (60%) da cavidade nasal e seios paranasais quando comparados ao CEC e adenocarcinoma (50%), e carcinoma

indiferenciado (28%). Bhattacharyya (2003) observou ainda em seu estudo que pacientes com carcinoma adenóide cístico obtiveram as maiores médias de sobrevida, podendo viver por longos períodos com doença metastática e apresentando estatísticas representativas de sobrevida em 10 anos. Perez *et al.* (2006) encontrou uma sobrevida em cinco anos para CAC de 40% e para CME de 70%. Já Lupinetti *et al.* (2007) encontraram uma sobrevida global para CAC de 62,9%. Nosso estudo encontrou uma sobrevida global incluindo todos os casos da amostra de 55,2%, sendo que o CAC apresentou uma sobrevida de 50% e o CME de 42,8%, representando os subtipos histológicos com a pior sobrevida da amostra. Apesar das sobrevidas de CAC e CME encontradas em nosso estudo sejam inferiores àquelas descritas na literatura, a sobrevida encontrada em nosso trabalho para os carcinomas de glândula salivar em seio maxilar enquanto grupo, está de acordo com o que é descrito para os carcinomas da cavidade nasal e seios paranasais (Bhattacharyya N., 2003; Blanch *et al.* 2004; Rhee *et al.*, 2006; Lupinetti *et al.*, 2007).

O estadiamento T, tipo histológico, modalidades terapêuticas utilizadas, gradação histológica e presença ou não de metástases, são os principais parâmetros descritos na literatura para a análise de sobrevida (Alvaréz *et al.*, 1995; WaldroN *et al.*, 2000; Bhattacharyya N., 2003; Blanch *et al.* 2004; Rhee *et al.*, 2006; Lupinetti *et al.*, 2007). Bhattacharyya (2003) enfatiza que a sobrevida dos carcinomas de seio maxilar é determinada não apenas pelo estágio TNM, mais também pela gradação e tipo histológico do tumor, porém, o estágio TNM se mostra eficaz na estratificação dos pacientes de acordo com a sobrevida. Apesar de não termos obtido em nosso estudo diferenças significativas quando comparados diversos parâmetros para análise de sobrevida, podemos observar em nossos resultados que o CAC apresentou uma sobrevida maior quando comparado ao CME, e que talvez o fato da maioria dos pacientes com tumores metastáticos ser portador de CAC justifique uma sobrevida aparentemente maior em 10 anos dos tumores metastáticos de nossa amostra quando comparados aos não-metastáticos.

CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

- Tumores de glândula salivar de seio maxilar representam um grupo de tumores cuja manifestação clínica é inespecífica e em geral, diagnosticada em estágios avançados.
- O carcinoma adenóide cístico é o tumor de glândula salivar mais freqüentemente encontrado em seio maxilar.
- Recidiva local, metástase regional e a distância são eventos raros aos tumores de glândula salivar de seio maxilar.
- O prognóstico dos tumores de glândula salivar em seio maxilar é pobre, com quase a metade dos pacientes evoluindo a óbito pelo câncer.
- Não foi possível identificar associação entre modalidades terapêuticas, grau de malignidade, estágio da doença, doença residual, doença metastática, doença recidivante, principais tipos histológicos que compunham a amostra (CAC X CME) e sobrevida para os pacientes acometidos pelos tumores malignos de glândula salivar em seio maxilar.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarez I, Suárez C, Rodrigo JP, Nuñez F, Caminero MJ. Prognostic factors in paranasal sinus cancer. **Am J Otolaryngol**. 1995; 16(2):109-114.
2. Angiero F, Sozzi D, Seramondi R, Valente MG. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the minor salivary glands: immunohistochemical and morphological features. **Anticancer Res**. 2009; 29(11):4703-9.
3. Ariyoshi Y, Shimahara M, Omura K, Yamamoto E, Mizuki H, Chiba H *et al*. Epidemiological study of malignant tumors in the oral and maxillofacial region: survey of member institutions of the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2002. **Int J Clin Oncol**. 2008; 13(3): 220-228.
4. Bancroft JD, Gamble M. Theory and practice of histological techniques. 6ªEd. Churchill Livingstone Elsevier, 2008.
5. Barnes L, Eveson JE, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours Head and Neck Tumours*. IARC, 2005.
6. Bhattacharyya N. Factors affecting survival in maxillary sinus cancer. **J Oral Maxillofac Surg**. 2003 61(9): 1016-1021.
7. Bhattacharyya N. Survival and staging characteristics for non-squamous cells malignancies of the maxillary sinus. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**. 2003; 129(3):334-7.
8. Blanch JL, Ruiz AM, Alos L, Traserra-Coderch J, Bernal-Sprekelsen M. Treatment of 125 sinonasal tumors: Prognostic factors, outcome, and follow-up. **Otolaryngol. Head Neck Surg**. 2004; 131(6): 973-976.
9. Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, Hille JJ, Wang B, Fahmy A, Bodian C, Urken ML, Gnepp DR, Huvos A, Lumerman H, Mills SE. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. **Am J Surg Pathol**. 2001 ; 25(7):835-45.
10. Brocheriou C, Auriol M, de Roquancourt A, Gaulard P, Fornes P. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands. Study of 15 cases and review of the literature. **Ann Pathol**. 1991;11(5-6):316-25.
11. Cabrerizo JRG, Garcia AS, Gili JRM, Dotú CO. Revision of carcinomas in paranasal sinus. **Acta Otorrinolaringol Esp**. 2007;58(6):266-275.
12. Calderón-Garcidueñas L, Delgado R, Calderón-Garcidueñas A, Meneses A, Ruiz LM, De La Garza J, *et al*. Malignant neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses: A series of 256 patients in Mexico City and

- Monterrey. Is air pollution the missing link? **Otolaryngol Head Neck Surg.** 2000; 122(4):499-508.
13. Cantú G, Bimbi G, Miceli R, Mariani L, Colombo S, Riccio S, *et al.* Lymph Node Metastases in Malignant Tumors of the Paranasal Sinuses. **Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.** 2008; 134(2):170-177.
 14. Carvalho AL; Kowalski LP, Testa JRG, Pellizon ACA. Tumores dos Seios Paranasais e das Fossas Nasais. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. **Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia.** 2° Ed. São Paulo: Âmbito Editores, 2002.
 15. Carvalho AL, Pintos J, Schlecht NF, Oliveira BV, Fava AS, Curado MP, Kowalski LP, Franco EL. Predictive factors for diagnosis of advanced-stage squamous cell carcinoma of the head and neck. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 2002; 128(3):313-8.
 16. Castle JT, Thompson LD, Frommelt RA, Wenig BM, Kessler HP. Polymorphous Low Grade Adenocarcinoma. A clinicopathologic Study of 164 cases. **Cancer.** 1999; 86:207-219.
 17. Chaudhry AP, Gorlin RJ, Mosser DG. Carcinoma of the antrum: a clinical and histopathologic study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.** 1960; 13(3):269-281.
 18. Chen SY, Brannon RB, Miller AS, White DK, Hooker SP. Acinic Cell Adenocarcinoma of Minor Salivary Glands. **Cancer.** 1978; 42:678-685.
 19. Chimona TS, Koutsopoulos AV, Malliotakis P *et al.* Malignant Mixed Tumor of the Nasal Cavity. **Auris Nasus Larynx.** 2006; 33:63-66.
 20. Dimitrakopoulos I, Lazaridis N, Triantafillidou E. Acinic Cell Carcinoma of the maxillary sinus. A case report. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.** 1992; 21:350-351.
 21. Dulguerov, P. Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and Paranasal Sinus Carcinoma: Are We Making Progress? **Cancer.** 2001; 92(12): 3012-3027.
 22. Dulguerov P. & Allal AS. Nasal and paranasal sinus carcinoma: how can we continue to make progress? **Current Opinion In Otolaryngology & Head and Neck Surgery.** 2006, 14:67-72.
 23. Eby LS, Johnson DS, Baker HW. Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck. **Cancer.** 1972; 29:1160-1168.

24. Ellis G, Simpson RHW. Acinic Cell Carcinoma. *In*: Barnes L, Eveson JE, Reichart P, Sidransky D. **World Health Organization Classification of Tumours Head and Neck Tumours**. IARC, 2005.
25. Evans HL, Batsakis JG. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of minor salivary glands. A study of 14 cases of a distinctive neoplasm. **Cancer**. 1984 Feb 15;53(4):935-42.
26. Farman AG, George DI Jr, Clear RM Computerized tomography of combined carcinomas arising in pleomorphic adenoma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. 1985 ;59(1):96-101.
27. Fonseca I & Soares J. Epithelial-myoepithelial carcinoma. *In*: Barnes L, Eveson JE, Reichart P, Sidransky D. **World Health Organization Classification of Tumours Head and Neck Tumours**. IARC, 2005.
28. Fujii M, Kumanomidou H, Ohno Y, Kanzaki J. Acinic Cell Carcinoma of the maxillary sinus. A case report. **Auris Nasus Larynx**. 1998; 25: 451-457
29. Fujiwara K, Tabata T. Acinic cell tumor of maxillary sinus (in Japanese). **Pract Otolaryngol**. 1990; 83:57-61.
30. 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.
31. Gil Z, Carlson DL, Gupta A, Lee N, Hoppe B, Shah JP, Kraus DH. Patterns and Incidence of Neural Invasion in Patients with Cancer of the Paranasal Sinuses .**Arch. Otolaryngol Head Neck Surg**. 2009; 135(2):173-179.
32. Gnepp DR, Brandwein-Gensler MS, El-Nagar AK, Nagao T. Carcinoma ex pleomorphic adenoma. *In*: Barnes L, Eveson JE, Reichart P, Sidransky D. **World Health Organization Classification of Tumours Head and Neck Tumours**. IARC, 2005.
33. Goepfert H, Luna MA, Lindberg RD, White AK. Malignant salivary gland tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. **Arch Otolaryngol** 1983;109:662–668.
34. Goode RK & El-Naggar AK. Mucoepidermoid Carcinoma. *In*: Barnes L, Eveson JE, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours Head and Neck Tumours*. IARC, 2005.
35. Grau C, Jakobsen H, Harbo G, Svane-Knudsen, Wedervang K, Larsen SK, Rytter C. Sino-nasal Cancer in Denmark 1982-1991: A National Survey. **Acta Oncologica**. 2001; 40 (1): 19-23.

36. Handler SD, Ward PH. Oncocytoma of the maxillary sinus. **Laryngoscope**. 1979; 89(3):372-6
37. Hata M, Tokuyue K, Shioyama Y, Nomoto S, Inadome Y, *et al*. Malignant myoepithelioma in the maxillary sinus: case report and review of the literature. **Anticancer Res**. 2009; 29(2):497-501.
38. Hayashi T, Nonaka S, Bandoh N, Kobayashi Y, Imada M, Harabuchi Y. Treatment Outcome of Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma. **Cancer**. 2001; 92(6): 1495-1503.
39. Hermanek P, Sobin LH. **TNM Classification of Malignant Tumors**. 4th (revised 1992). New York: Springer-Verlag; 1987.
40. Higo R, Takahashi T, Nakata H, Harada H, Sugawara M. Salivary Duct Carcinoma in the sinonasal tract. **Eur Arch Otorhinolaryngol**. 2007; 264:561-563. Howard SN, Bond WR, Hong IS, Foss RD. Right maxillary sinus sarcomatoid carcinoma (sarcomatoid/spindle cell carcinoma). **Otolaryngol Head Neck Surg**. 2007; 137:355-357.
41. Ide F, Mishima K, Saito I. Cystadenocarcinoma in the maxillary sinus with high-grade carcinoma component. **Histopathology**. 2003; 43(1):95-7.
42. Jiang GL, Ang KK, Peters LJ, Wendt CD, Oswald MJ, Goepfert H. Maxillary sinus carcinomas: natural history and results of postoperative radiotherapy. **Radiother Oncol**. 1991; 21(3):193-200
43. Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB. Malignant Tumors of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. **Head & Neck**. 2002; 24(9): 821-829.
44. Kim GE, Park HC, Keum KC, Lee GL, Suh OC, Hur WJ, Kim KM, Hong WP. Adenoid Cystic Carcinoma of the Maxillary Antrum. **American Journal of Otolaryngology**. 1999; 20(2): 77-84.
45. Kokemueller H, Brueggemann N, Swennen G, Eckardt A. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands – clinical review of 42 cases. **Oral Oncology**. 2005; 41: 3-10.
46. Kuran G, Sagit M, Akin I, Hucumenoglu S, Ocal BG, Celik SY. Bilateral Epithelial-Myoepithelial Carcinoma: An Extraordinary Tumor of the Paranasal Sinuses. **Skull Base**. 2008; 18(2):145-150.
47. Lalami Y, Vereecken P, Dequanter D, *et al*. Salivary gland carcinomas, paranasal sinus cancer and melanoma of the head and neck: an update about rare but challenging tumors. **Current Opinion in Oncology**. 2006; 18:258-265.

48. Le QT, Fu KK, Kaplan M, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR. Treatment Of Maxillary Sinus Carcinoma: A comparison of the 1997 and 1977 American Joint Committee on cancer staging systems. **Cancer**. 1999; 86(9): 1700-1711.
49. Le QT, Fu KK, Kaplan MJ, Terris DJ, Fee We, Goffinet DR. Lymph Node Metastasis in Maxillary Sinus Carcinoma. **Int J Radiation Oncology Phys**. 2000; 46(3): 541-549.
50. Loevner LA, Sonners Al. Imaging of neoplasms of the paranasal sinuses. **Neuroimaging Clin N Am**. 2004;14(4):625-46
51. Lombardi D, Piccioni M, Farina D, Morassi ML, Nicolai P. Oncocytic carcinoma of the maxillary sinus: a rare neoplasm. **Eur Arch Otorhinolaryngol**. 2006; 263(6):528-31.
52. Luna MA & Wenig BM. Polymorphous low-grade adenocarcinoma. *In*: Barnes L, Eveson JE, Reichart P, Sidransky D. **World Health Organization Classification of Tumours Head and Neck Tumours**. IARC, 2005.
53. Lupinetti AD, Roberts DB, Williams MD, Kupferman ME, Rosenthal DI, Demonte F, El-Naggar A, Weber RS, Hanna EY. Sinonasal Adenoid Cystic Carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center Experience. **Cancer**. 2007; 110: 2726-2731.
54. Mandani I, Bonte K, Vakaet L, Boterberger T, De Neve W. Intensity-Modulated Radiotherapy for sinonasal Tumors: Ghent University Hospital Update. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys**. 2009; 73(2): 424-432.
55. Miyagushi M, Sakai S, Mori N, Kitaoku S. Multiple primary malignancies in patients with malignant tumours of the nasal cavities and paranasal sinuses. **J Laryngol Otol**. 1990; 104(9): 696-698.
56. Muir, CS, Nectoux, J. Descriptive epidemiology of malignant neoplasms of nose, nasal cavities, middle ear and accessory sinuses. **J Clin Otolaryngol**. 1980; 5(3): 195-211.
57. Myers, LL, Oxford, LE. Differential diagnosis and treatment options in paranasal sinus cancers. **Surg Oncol Clin N Am**. 2004; 13(1): 167-186.
58. Myers LL *et al*. Paranasal Sinus Malignancies: An 18- Year Single Institution Experience. **Laryngoscope**. 2002; 112(11): 1964-1969.
59. Negahban S, Daneshbod Y, Khademi B, Rasekhi AR, Soleimanpour H. Sinonasal clear cell adenocarcinoma: a case report. **Acta Cytol**. 2009 Sep-Oct;53(5):597-600.

60. Nishino H, Ichimura K, Tanaka H, Ishikawa K, Abe K, Fujisawa Y *et al.* Combined therapy with conservative surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy for maxillary sinus carcinoma. **Cancer**. 2000; 89(9): 1925-1932.
61. Paulino, AC, Marks JE, Bricker P, Melian E, Reddy SP, Emami B. Results of Treatment of Patients with Maxillary sinus Carcinoma. **Cancer**. 1998; 83(3): 457-465.
62. Paulino AC, Fisher SG, Marks JE. Is prophylactic neck irradiation indicated in patients with squamous cell carcinoma of the maxillary sinus? **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys**. 1997; 39(2): 283-289.
63. Perez DEC, Pires FR, Lopes MA, Almeida OP, Kowlaski LP. Adenoid Cystic Carcinoma and Mucoepidermoid Carcinoma of the Maxillary sinus: Report of a 44-Year Experience of 25 Cases From a Single Institution. **J. Oral Maxillofac Surg**. 2006; 64: 1592-1597.
64. Pérusse R. Adenoid cystic carcinoma of the maxillary sinus. **J Am Dent Assoc**. 1997; 128(11): 1551-5.
65. Pogodzinski MS, Sabri AN, Lewis JE, Olsen KD. Retrospective Study and review of polymorphous low grade adenocarcinoma. **Laryngoscope**. 2006; 116: 2145-2149.
66. Ram B, Saleh HA, Baird AR, Mountain RE. Verrucous carcinoma of the maxillary antrum. **J Laryngol Otol**. 1998; 112(12): 399-402.
67. Ramos LMA. **Carcinoma de Ducto Salivar: Comportamento Biológico e Expressão da Metalotioneína** em 33 casos do Instituto Nacional do Câncer. 2010. 94f. Dissertação [Mestrado] Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2010.
68. Resto, VA, Deschler, DG. Sinonasal malignancies. **Otolaryngol Clin N Am**. 2004; 37(2): 473-484.
69. Rhee CS, Won TB, Lee HC, Min YG, Sung MW, Kim KH, *et al.* Adenoid Cystic Carcinoma of the Sinonasal Tract: Treatment Results. **Laryngoscope**. 2006; 116: 982-986.
70. Sahasrabudhe NS, Puranik SC, Holla VV. Clear cell adenocarcinoma of the maxillary sinus: a case report. **Indian J Pathol Microbiol**. 2003; 46(1): 93-95.
71. Santos, MRM. **Estudo sócio-demográfico e clínico-patológico de 61 casos de Carcinoma de Células Escamosas de Seio Maxilar Tratados no Instituto Nacional do Câncer no período de 1997-2006**. 2009.

- 85f.Dissertação [Mestrado]. Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia,2009.
- 72.Sasai M, Shinkawa A, Fujii K,Miyake H, Osamura Y. Report of Acinic cell carcinoma involving bilateral sinuses (in Japanese). **Pract Otolaryngol**.1977; 70: 711-719.
- 73.Seethala RR, Hunt JL, Baloch ZW, LiVolsi VA, Barnes L. Adenoid Cystic Carcinoma with High Grade Transformation: A report of 11 cases and review of the literature. **Am. J. Surg. Pathol**. 2007, 31(11):1683-1694.
- 74.Simpson RJ, Hoang KG, Hyams VJ, Jarchow RC **Mucoepidermoid carcinoma of the maxillary sinus**. Otolaryngol Head Neck Surg. 1988; 99(4):419-23.
- 75.Sobin LH, Wittekind CH. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 6th edition. New York: John Wiley & Sons.2002.
- 76.Sobin LH, Wittekind CH. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 5th edition. New York: Wiley-Liss .1997.
- 77.Spiro RH, Huvos AG, Berk R, Strong EW. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. A clinicopathologic study of 367 cases. **Am J Surg**. 1978;136(4):461-8.
- 78.Struthers AM, Williams HL, Parkhill EM. Papillary cystadenoma of the maxillary paranasal sinus (atypical Warthin tumor). **AMA Arch Otolaryngol**. 1954; 59(2):241-4.
- 79.Sunami K, Yamane H, Konishi K, Iguchi H, Takayama M, Nakai Y, Wakasa K, Nakagawa T, Shibata S. Epithelial-myoepithelial carcinoma: An unusual tumor of the paranasal sinus. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec**. 1999;61(2):113-6.
- 80.Taussky D, Rufibach K, Huguenin P, Allal AS Risk factors for developing a second upper aerodigestive cancer after radiotherapy with or without chemotherapy in patients with head-and-neck cancers: an exploratory outcomes analysis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2005; 62(3):684-9.
- 81.Thompson, LDR. Sinonasal carcinomas. **Current Diagnostic Pathology**. 2006; 12:40-53.
- 82.Tran L, Sidrys J, Horton D, Sadeghi A, Parker RG. Malignant salivary gland tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. The UCLA experience. **Am J Clin Oncol**. 1989;12(5):387-92.
- 83.Waldron JN, O'Sullivan B, Gullane P, Witterick IJ, Liu FF, Payne D, *et al*. Carcinoma of the maxillary antrum: a retrospective analysis of 110 cases. **Radiotherapy and Oncology**. 2000; 57(2): 167-173.

84. Waldron J. & Witterick I. Paranasal sinus Cancer: Caveats and Controversies. **World J. Surg.** 2003; 27: 849-855.
85. Wiseman SM, Popat SR, Rigual NR, Hicks Jr. WL *et al.* Adenoid Cystic carcinoma of the paranasal sinuses or nasal cavity: A 40-year review of 35 cases. **ENT-Ear, Nose & Throat Journal.** 2002; 81(8):510-517.
86. Wolpoe ME, Goldenberg D, Koch WM. Squamous cell carcinoma of the sinonasal cavity arising as a second primary in individuals with head and neck cancer. **Laryngoscope.** 2006; 116(5):696-9.

ANEXOS

ANEXO 1: PARECER COMITÊ DE ÉTICA



Memo 302/08-CEP-INCA

Rio de Janeiro, 1º de dezembro de 2008.

A(o): Dr(a) Fernando Luiz Dias
Pesquisador(a) Principal

Registro CEP nº 080/08 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)
Título do Estudo: Estudo epidemiológico, clínico-patológico e imuno-histoquímico dos tumores de seio maxilar

Prezada Pesquisador,

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer aprovou após re-análise, o estudo intitulado: **Estudo epidemiológico, clínico-patológico e imuno-histoquímico dos tumores de seio maxilar**, em 17 de novembro de 2008.

Ressalto que conforme descrito na folha de rosto (item 49), o pesquisador responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo. As datas previstas são: *maio/2009 e novembro/2009*.

A documentação pertinente será encaminhada a CONEP com vistas a registro e arquivamento.

Atenciosamente,

Dra. Adriana Scheliga
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

C/c - Dr. Paulo de Biasi - Diretor do IIC I