

TUMORES DE GLÂNDULAS SALIVARES NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA: REVISÃO DA LITERATURA

Salivary gland tumors in the childhood and adolescence: review of the literature

DANYEL ELIAS DA CRUZ PEREZ¹ FÁBIO RAMÔA PIRES¹ FÁBIO DE ABREU ALVES¹
OSLEI PAES DE ALMEIDA¹ LUIZ PAULO KOWALSKI²

RESUMO

Cerca de 5% de todos os tumores de glândulas salivares acometem pacientes abaixo de 18 anos de idade. Em virtude da raridade desses tumores, a maioria dos trabalhos publicados são pequenas séries ou relatos de casos. Os autores realizam uma revisão da literatura abordando os aspectos clínicos e histopatológicos dos principais tumores de glândulas salivares nas duas primeiras décadas de vida, além de comentarem sobre os marcadores imunohistoquímicos mais estudados como fatores prognósticos em tumores de glândulas salivares em geral.

Unitermos: Crianças. Adolescentes. Glândulas salivares. Imunohistoquímica. Revisão da literatura.

Keywords: Children. Adolescents. Salivary glands. Immunohistochemistry. Review.

INTRODUÇÃO

As neoplasias de glândulas salivares correspondem de 1 a 4% de todas as neoplasias do organismo¹ e não mais que 5% delas acometem pacientes com idade igual ou inferior a 18 anos. Quando consideramos apenas as neoplasias epiteliais de glândulas salivares que incidem nessa faixa etária, essa porcentagem cai para cerca de 2% (**Tabela 1**). Tumores de origem epitelial incidem principalmente em pacientes que estão na segunda década de vida, embora alguns casos já foram relatados em pacientes antes dos 10 anos de idade. O sialoblastoma, que é um tumor epitelial confinado praticamente ao período natal e neonatal é extremamente raro (**Tabela 2**).

¹ Área de Patologia Oral-Faculdade de Odontologia de Piracicaba/UNICAMP

² Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia-Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo

Endereço para correspondência: Danyel Elias da Cruz
Perez. Av. Limeira, 901. Patologia Oral. Bairro Areião.
Piracicaba-SP - CEP: 13414-018. Tel.: 19-3412-5266/Fax: 19-3412-5218 - email: decperez78@hotmail.com

Tabela 1- Incidência de tumores epiteliais de glândulas salivares em crianças e adolescentes*

Autores	Nº total de tumores	Nº de tumores em crianças e adolescentes (epiteliais)
Bianchi e Cudmore	937	12
Callender et al	1.822	29
Castro et al.	2.135	38
Catania et al.	657	11
Fonseca et al.	759	25
Krolls et al.	3.907	95
Schuller et al.	587	19
Total	10.824	229 (2,2%)

*pacientes com idade igual ou inferior a 18 anos

Tabela 2- Distribuição dos tumores de glândulas salivares em crianças e adolescentes por faixa etária

Histologia	Total	Perinatal	1-11 meses	1-10 anos	10-18 anos
Epiteliais benignos					
Adenoma pleomorfo	81	1	1	27	52
Sialoblastoma	2	2	-	-	-
Adenoma de células basais	1	1	-	-	-
Mioepitelioma	3	-	-	-	3
Epiteliais malignos					
Carcinoma mucoepidermóide	58	-	1	26	31
Carcinoma de células acinares	22	-	-	7	15
Carcinoma indiferenciado	10	2	1	5	2
Adenocarcinoma SOE	8	-	1	4	3
Carcinoma adenóide cístico	6	-	-	1	5
Carcinoma epidermóide	4	-	-	1	3
Mesenquimais benignos					
Hemangioma	94	28	49	16	1
Linfangioma	20	-	14	6	-
Total	309	34	67	93	115

*Tabela modificada de Luna et al., 1991

Em neonatos e pacientes durante o primeiro ano de vida predominam tumores benignos de origem vascular (Tabela 2). Hemangioma é o tumor mesenquimal mais comum e atinge preferencialmente as glândulas parótidas e pacientes com até 1 ano de idade do gênero feminino. Em geral, ocorre involução espontânea em poucos anos. Há necessidade de intervenção cirúrgica quando observa-se persistência de crescimento tumoral, extensa hemorragia intratumoral ou quando há dúvidas no diagnóstico clínico.⁹ Linfangiomas intra-

parotídeos são raros, o que geralmente ocorre é a invasão do parênquima glandular por máis-formações linfáticas. Outros tumores mesenquimais benignos intra-glandulares também já foram relatadas como neurofibromas, xantomas, fibromatoses e lipomas. Os sarcomas primários de glândulas salivares, em geral glândulas salivares maiores, também são vistos. Embora raro, o sarcoma primário mais comum é o rabdomiossarcoma.⁹

Mas o que chama mais atenção no grupo de tumores de glândulas salivares são os de origem

epitelial. Estes tumores apresentam uma ampla variação de comportamento biológico de acordo com o seu tipo histológico, além de um largo espectro de características morfológicas, o que gera muitas vezes, dificuldades para sua classificação histológica.⁶ Como já foi dito anteriormente, são raros em pacientes durante a infância e adolescência, o que justifica a ausência de grandes séries de casos relatadas na literatura, permanecendo ainda certas dúvidas a respeito da sua real distribuição, comportamento biológico e consequentemente seu prognóstico.

Os tumores epiteliais em pacientes jovens acometem preferencialmente as glândulas parótidas, cerca de 64,3%, seguidas pelas glândulas submandibulares (28,5%) e glândulas salivares menores intra-bucais, 7,2% (**Tabela 3**). A glândula sublingual é raramente acometida, onde a maioria dos tumores são malignos. Algumas séries relatadas na literatura de neoplasias de glândulas salivares em pacientes com idade até 18 anos, excluem aquelas que se originam nas glândulas salivares menores intra-bucais, dificultando a comparação entre as séries e também a verdadeira incidência sobre essas glândulas. Além da real incidência, o tipo histológico mais comum também é incerto.

Tabela 3 - Distribuição de tumores epiteliais de glândulas salivares em crianças e adolescentes por localização

Natureza	Parótida	Submandibular	Menores	Sublingual
<i>Benignos</i>	106	41	10	-
<i>Malignos</i>	90	16	12	-
Total	196	87	22	-

*Dados das referências 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 13

Apresentam ligeira predileção pelo gênero feminino e a média de idade ao diagnóstico é cerca de 13,8 anos.⁶ Quando excluimos os tumores mesenquimais, cerca de metade dos tumores são malignos e a outra metade benignos (**Tabela 4**). Esses tumores necessitam de maiores estudos, no intuito de esclarecer algumas dúvidas já discutidas no texto, como distribuição e principalmente seu comportamento biológico. Além de

estudos clínico-patológicos, estudos imunohistoquímicos e moleculares pesquisando imunomarcadores de proliferação celular e genes supressores de tumor ou oncogenes que possam estar envolvidos no desenvolvimento desses tumores também devem ser realizados.

Abordaremos a seguir somente aqueles tumores epiteliais de glândulas salivares já descritos em crianças e adolescentes, com ênfase no adenoma pleomorfo (AP) e no carcinoma mucoepidermóide (CME), os dois tumores epiteliais mais comuns.

TUMORES BENIGNOS

Adenoma pleomorfo

Na infância e adolescência, assim como na idade adulta, o AP representa a neoplasia epitelial de glândula salivar mais comum. É responsável por cerca de 50% de todos os tumores epiteliais de glândulas salivares situados em pacientes com idade inferior a 18 anos.⁵⁻⁸ As neoplasias epiteliais benignas que ocorrem nesse grupo de pacientes são quase exclusivamente APs^{2,5-7}. Apresentam discreta predileção pelo gênero feminino⁵⁻⁷, embora em algumas séries de casos essa predisposição não foi observada.^{11,12}

A média de idade dos pacientes varia de 13,8 a 15,4 anos.^{3,6,10-12} Apesar do AP ser raro em pacientes abaixo de 10 anos de idade, há alguns estudos que mostram uma média

de idade mais baixa, variando de 9,5 a 11 anos.^{7,8,13} No estudo realizado por KROLLS et al.⁷, o pico de incidência do AP foi de 10 anos, com uma média de idade de 10,5 anos. Nesse mesmo estudo, também foi constatado um AP congênito de parótida, que só foi diagnosticado durante a autópsia.

Somando-se os casos de AP de várias séries publicadas na literatura, observamos que a glândula

Tabela 4- Tipos histológicos de tumores de glândulas salivares que acometem pacientes até 18 anos de idade*

Tumores benignos epiteliais (51,2%)	
Adenoma pleomorfo	275
Cistoadenoma	6
Sialoblastoma	5
Tumor de Warthin	5
Mioepitelioma	3
Tumores malignos epiteliais (48,8%)	
Carcinoma mucoepidermóide	158
Carcinoma de células acinares	45
Adenocarcinoma SOE	31
Carcinoma indiferenciado	15
Carcinoma adenóide cístico	15
Carcinoma ex-adenoma pleomorfo	10
Carcinoma espinocelular	4
Carcinoma epitelial-mioepitelial	1
Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau	1
Total de tumores epiteliais	574
*Dados das referências 3, 6, 7, 9, 10, 11, 22, 23, 29, 52	

parótida é mais freqüentemente acometida, com 66,1% dos casos, seguidas pelas glândulas submandibulares com 20,3% e as glândulas salivares menores intra-bucais com 13,6% dos casos. Na literatura, não há relato de AP em glândula sublingual de pacientes jovens.^{3, 6-8, 10-12} De 3.875 casos de AP descritos por KROLLS et al.⁷, apenas 55 (1,4%) eram em pacientes menores que 15 anos de idade, constituindo a maior série de APs na infância e adolescência publicada na literatura. Entretanto, CHIDZONGA et al.¹⁴ utilizando a idade limite de 20 anos, observaram que 15,5% de todos os APs ocorreram nessa faixa etária.

Clinicamente se apresentam como massas únicas, discretas, assintomáticas, de crescimento lento e móveis, com exceção das lesões em glândulas salivares menores da região do palato duro. Lesões recorrentes normalmente surgem como massas multinodulares e são mais fixas que as lesões iniciais. O padrão histopatológico dessa faixa etária, assim

como suas características clínicas, não diferem do que é observado em pacientes adultos, apresentando um lençol de células epiteliais, algumas vezes arranjadas em ninhos e frequentemente formando estruturas ductais, além de elementos mesenquimais formando tecido de aspecto mixóide, condróide, hialino e até osteóide. A proporção entre esses elementos epiteliais e mesenquimais é variável de um tumor para outro, onde o componente mesenquimal representa pelo menos 20% do tumor. Diferenciação escamosa também pode ser observada no componente epitelial.¹⁵

O tratamento indicado é a remoção cirúrgica completa do tumor. Nos casos localizados somente em um dos lóbulos, superficial ou profundo da glândula parótida, uma parotidectomia parcial está indicada, enquanto aqueles casos em que toda a glândula está envolvida, requer uma parotidectomia total, com conservação do facial. Nas glândulas salivares menores se realiza a excisão cirúrgica e na glândula submandibular, a remoção de toda a glândula. A principal complicação relacionada ao AP é a taxa de recorrência, principalmente quando o tumor não é completamente removido. A recorrência não é esperada ou raramente ocorre quando todo o tumor é removido. Os tumores benignos, particularmente o AP situado em glândulas salivares maiores, mostraram recorrência quando tratados apenas com excisão; entretanto, aqueles tratados com parotidectomia parcial ou submandibulectomia não apresentaram recidiva.^{5,10} Após a realização de parotidectomias superficiais, as recidivas no grupo infantil foram muito maiores (19,5%) do que os descritos para os adultos (1%), o que pode ser devido ao maior risco de rompimento da cápsula tumoral, por causa das dimensões reduzidas das estruturas anatômicas das crianças.¹⁶

Um outro risco, particularmente naqueles casos situados na glândula parótida, é a paralisia facial transitória ou permanente em decorrência de lesão do nervo facial durante o ato cirúrgico. Pacientes que se

submetem a parotidectomia parcial normalmente não adquirem paralisia facial permanente, apenas incorrências transitórias como parestesia do nervo facial. Deve-se ter atenção especial para a remoção da glândula parótida em crianças mais novas, visto que o nervo facial é mais superficial nesse grupo de pacientes, porque as células mastóides ainda não se desenvolveram.¹⁶

Por definição, o AP não provoca metástase, entretanto alguns casos, já foram relatados na literatura, incluindo metástase para osso, fígado, pulmão e linfonodos.¹⁷ Embora discutível em pacientes jovens, há 1 caso relatado na literatura. O paciente tinha 8 anos de idade quando foi diagnosticado AP de parótida, que após 9 anos desenvolveu metástase linfonodal, apresentando as mesmas características histopatológicas do tumor inicial.¹⁸

A ocorrência de tumores de glândula salivar familiar é rara. Há 3 registros na literatura de AP acometendo a mesma família. Desses, um caso acomete dois irmãos, um com 11 outro com 15 anos de idade. Foi realizada pesquisa para determinar se havia alguma alteração genética que pudesse explicar o fenômeno, mas não foi encontrada nenhuma anormalidade cromossômica.¹⁹ Entretanto, aproximadamente metade dos APs apresentam anormalidades cromossômicas, com aproximadamente 30% dos casos tendo uma translocação entre os cromossomos 3 e 8. Uma translocação entre esses dois cromossomos foi demonstrada em um paciente com 10 anos de idade portador de AP.²⁰

Outros tumores benignos

Excluindo o AP, há poucos casos de tumores benignos de glândula salivar em pacientes jovens relatados na literatura. Além do AP, outros tipos histológicos benignos relatados são adenoma de células basais, mioepitelioma, tumor de Warthin, cistoadenoma, oncocitoma, sialoblastoma e papiloma intraductal.^{6, 7, 21-25}

O mioepitelioma é uma neoplasia benigna rara originária das glândulas salivares maiores e menores composta quase exclusivamente por células mioepiteliais. O termo mioepitelioma foi proposto por Sheldons em 1943, onde ele publicou 3 casos da lesão.²⁶ Muitos autores consideram o mioepitelioma uma variante ou o fim do espectro do AP.¹⁵

Acometem preferencialmente a glândula parótida, seguida pelas glândulas salivares menores localizadas no palato. Apresentam crescimento lento, assintomático e em geral são pequenos. Na maior série publicada na literatura, 23 casos de mioepitelioma foram relatados, mas nenhum deles afetava pacientes com idade inferior a 18 ano.²⁷

Para nosso conhecimento, em pacientes jovens, há 4 casos de mioepitelioma publicados na literatura. Todos eram do tipo plasmocitóide e se localizavam no palato.^{21,22, 28, 29} Em alguns casos, pode-se observar pleomorfismo celular, algumas figuras de mitose e até invasão de estruturas anatômicas adjacentes.^{22, 30} À exemplo do AP, o seu aspecto histopatológico não difere do que é visto em adultos.

Imunohistoquimicamente, as células mioepiteliais neoplásicas são positivas para citoqueratina, vimentina e actina de músculo liso em graus variáveis. Mas a variante celular plasmocitóide, presente no mioepitelioma plasmocitóide, é negativa para actina de músculo liso, o que justifica alguns autores terem nomeado esse subtipo de adenoma monomorfo plasmocitóide, pela dúvida se essas células são realmente mioepiteliais.³⁰ Entretanto, em um estudo onde se verificou a expressão de actina de músculo liso em cultura de células de mioepitelioma plasmocitóide, observaram que essas células foram positivas, comprovando sua origem mioepitelial.³¹

Sialoblastoma (embrioma) é um tumor que ocorre exclusivamente em crianças. Por serem diagnosticados somente em recém-nascidos ou durante o primeiro ano de vida, eles são morfológicamente similares aos estágios embrionários de desenvolvimento das glândulas

salivares maiores. Menos que 25% dos sialoblastomas descritos têm mostrado sinais biológicos ou histológicos de malignidade. A maioria tem sido tratada com sucesso por ressecção cirúrgica com um curso clínico benigno.^{9, 32} Todos os casos se situavam nas glândulas salivares maiores, principalmente nas glândulas parótidas. Aqueles casos histológica e biologicamente malignos são agressivos, provocando invasão perineural e metástases regionais e à distância. Apesar dessas características, os pacientes portadores dessa variante não apresentaram recorrência após a remoção cirúrgica.³²

TUMORES MALIGNOS

Em adultos, cerca de 15 a 25% de todos os tumores de glândulas salivares são malignos. Em crianças, excluindo as neoplasias mesenquimais, cerca de 50% dos tumores de glândulas salivares são malignos.^{11, 33} Em geral, a média de idade dos pacientes com tumores malignos de glândulas salivares é menor do aquela observada em pacientes portadores de tumores benignos.^{6, 7, 11} Carcinoma mucoepidermóide e carcinoma de células acinares representam mais de 60% das neoplasias epiteliais malignas que ocorrem em pacientes com idade inferior a 18 anos. Outros tipos, que são relativamente freqüentes em pacientes adultos, como o carcinoma adenóide cístico, são raramente encontrados.⁹

Carcinoma mucoepidermóide

O CME é a neoplasia epitelial maligna de glândulas salivares mais comum em pacientes durante a infância e adolescência, constituída de proporções variáveis de células epidermóides, mucosas e intermediárias.^{15, 34} A arquitetura desse tumor varia de predominantemente cístico com abundantes células mucosas à exclusivamente sólido com ninhos de células epidermóides, com

diferenciação escamosa e também células intermediárias.³⁵

Cerca de 5% de todos os CMEs originários de glândulas salivares ocorrem em crianças e adolescentes.⁷ Representam ainda cerca de 27,4% de todas os tumores de glândulas salivares e 54% dos tumores malignos de glândulas salivares que incidem nesse grupo de pacientes.^{3, 9, 35}

Os pacientes apresentam uma média de idade que varia de 12,4 a 15,1 anos.^{4, 6, 10, 12, 33} Entretanto, outros estudos verificaram uma média de idade menor, que variou de 9,5 a 11 anos.^{7, 35, 36} O gênero feminino é o mais frequentemente acometido.^{33, 36, 37}

A glândula parótida é o local mais comum, seguida pela glândula submandibular,^{3, 10, 37, 38} embora outros estudos constatarem que as glândulas salivares menores intra-bucais foram o segundo local mais acometido.^{12, 39} Ocorrem mais comumente na segunda década de vida, mas também há relatos de CME em pacientes com menos de 10 anos de idade.^{3, 9, 40}

Os CMEs, assim como em pacientes adultos, são classificados histopatologicamente em baixo, intermediário e alto grau de malignidade, de acordo com algumas características microscópicas como quantidade de componente intracístico, invasão neural, anaplasia, presença de mitose e necrose.^{15, 41} O grau histológico é um importante fator prognóstico, visto que a taxa de mortalidade aumenta de acordo com o grau histológico de malignidade.⁴⁰ A maioria dos CMEs que acometem esse grupo de pacientes são histologicamente de baixo grau e raramente provocam a morte do paciente.^{9, 39, 42, 43} Entretanto, HICKS & FLAITSZ³⁵ descrevem 26 casos de CMEs em crianças e adolescentes e observaram que 15 casos (57,7%) eram de grau intermediário de malignidade, 9 (34,6%) eram de baixo grau e 2 (7,7%) eram de alto grau de malignidade. Estes dois últimos pacientes faleceram 21 e 44 meses após o tratamento inicial. Tumores que apresentam baixo grau de malignidade tem uma taxa de sobrevida de 95 a 100% e aqueles de grau intermediário 70 a 92%.⁴⁴ Ambos são tratados com ressecção cirúrgica ampla com preservação

do nervo facial para aqueles tumores localizados em glândula parótida. Para os tumores em glândula submandibular, uma submandibulectomia está indicada e ressecção ampla, com margem de segurança adequada para os situados em glândulas salivares menores intra-bucais. Por outro lado, tumores classificados como alto grau de malignidade apresentam uma taxa de sobrevivência de 25 a 43%. Algumas vezes, com a ressecção cirúrgica do tumor, inclui o sacrifício do nervo facial. Em geral, apresentam maior taxa de recorrência e metástase.^{35,44} Esvaziamento cervical é realizado de acordo com a suspeita clínica de metástase linfonodal.⁴⁰

Nesse grupo de pacientes, CMEs se desenvolvendo como segunda malignidade após tratamento radioterápico já foram relatados na literatura. PRASANNAN et al.⁴⁵ descreveram 2 casos de CMEs em pacientes com 10 e 12 anos de idade, com história de leucemia linfocítica aguda e que receberam irradiação cranial profilática. Os tumores se desenvolveram após 10 anos do tratamento radioterápico.

Outros tumores malignos

Os tumores malignos de glândulas salivares nesse grupo de pacientes apresentam um espectro maior de subtipos histológicos em comparação com os tumores benignos. O carcinoma de células acinares constitui a segunda neoplasia maligna de glândula salivar mais comum.^{7-9,12,39} Acometem mais comumente a glândula parótida e em geral apresentam um bom prognóstico.^{36,39} A ocorrência de tumores de glândula salivar com história familiar é rara. Dos tumores malignos, o único caso relatado na literatura em adolescentes é de um carcinoma de células acinares, onde o pai da paciente tinha desenvolvido um tumor semelhante.⁴⁶

O carcinoma adenóide cístico, relativamente freqüente em pacientes adultos, raramente é encontrado em crianças e adolescentes.^{6,7, 47, 48} Entretanto, na série publicada por BAKER &

MALONE³³ o carcinoma adenóide cístico foi o tumor maligno mais comum, superando o CME. Dos casos relatados na literatura, não há diferença no comportamento clínico e características histopatológicas entre crianças e adultos, apresentando um crescimento insidioso, alta taxa de metástase à distância tardia, freqüente invasão perineural, com tipo histológico mais comum sendo o de padrão cribriforme.^{33, 49}

Outros tumores malignos de glândulas salivares relatados em pacientes jovens são adenocarcinoma sem outra especificação (SOE), carcinoma epitelial-mioepitelial, carcinoma mioepitelial, carcinoma ex-adenoma pleomorfo, carcinoma indiferenciado, carcinoma de células escamosas e carcinoma de pequenas células.^{6, 9, 50, 51}

Existem poucos marcadores prognósticos de agressividade biológica definidos para carcinomas de cabeça e pescoço. Alterações moleculares gênicas e variações na expressão protéica das células tumorais têm sido demonstrada em alguns tumores de glândula salivar, mas estudos para avaliar seu significado prognóstico são necessários. Na literatura, não há estudos imunohistoquímicos de tumores de glândula salivar na infância e adolescência, com exceção de um estudo realizado por HICKS & FLAITSZ³⁵, onde foi analisada a expressão imunohistoquímica de marcadores de proliferação celular, PCNA e Ki-67, em CMEs que acometeram pacientes com idade inferior a 18 anos. Embora não haja estudos imunohistoquímicos específicos em tumores de glândulas salivares que incidem em pacientes durante a infância e adolescência, com exceção do citado acima, comentaremos a seguir os principais marcadores imunohistoquímicos estudados em tumores de glândulas salivares.

p53

O gene TP53 está localizado no cromossomo 17 e o produto da sua expressão, a proteína p53, funciona

como inibidor da divisão celular na fase G1 do ciclo celular, podendo induzir apoptose. Alterações nesse gene são frequentemente observadas em vários carcinomas humanos e são considerados uma das mudanças mais críticas no início da carcinogênese.⁵²

⁵³ Nos tumores de origem das glândulas salivares não há um consenso na literatura atual com relação à frequência de alterações do gene TP53, principalmente em adenocarcinomas de linhagem mioepitelial.⁵⁴ Em CMEs, a expressão imunohistoquímica da proteína p53 é encontrada em 40 a 67% dos casos, mas a positividade não tem mostrado correlação com a recorrência local, doença metastática ou com a sobrevida dos pacientes.^{53, 55} KIYOSHIMA et al.⁵³ observaram alterações no gene TP53 em 14,8% dos casos de CME e que houve uma correlação positiva entre a expressão imunohistoquímica da proteína p53 e o grau histológico dos tumores, mas não correlacionando com um comportamento clínico desfavorável. Entretanto, os casos de carcinoma adenóide cístico que possuíam alterações no gene TP53, evoluíram com curso clínico desfavorável, apresentando recidiva local e metástase a distância, sugerindo que a mutação nesse gene seja importante no comportamento biológico desse tumor.

Em tumores benignos, principalmente o AP, a proteína p53 parece não estar envolvida na sua patogênese e também não constitui biomarcador na avaliação do risco de recorrência.⁵⁴

CEA

Gold e Freedman em 1965, foram os primeiros a descrever essa glicoproteína oncofetal denominada de antígeno carcinoembrionário (CEA). Os níveis séricos de CEA aumentados têm sido descritos em tumores do trato gastro-intestinal e em certas condições não-neoplásicas.⁵⁶ Entretanto, há poucos relatos de níveis séricos de CEA elevados em associação com carcinomas de glândulas salivares.⁵⁷

A expressão imunohistoquímica de CEA em tumores de glândulas salivares é variável, sendo mais comum e mais intensa nos tumores malignos.⁵⁸ Tem sido observada sua expressão imunohistoquímica em uma grande variedade de tumores de glândulas salivares, mais comumente em associação com a formação de uma arquitetura de ductos bem formados.⁵⁷ Em CMEs, as concentrações séricas e salivares e a intensidade imunohistoquímica de CEA se mostraram aumentadas em comparação aos controles, sugerindo que sua expressão é importante no desenvolvimento do tumor.⁵⁹

PCNA

O antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) é uma proteína nuclear não-histônica de 36 kD que funciona como uma proteína auxiliar para a DNA-polimerase delta, sendo um requisito para a síntese de DNA, e cuja expressão tem sido relacionada ao prognóstico de alguns tumores. Apresenta maior marcação em tumores malignos em comparação com os tumores benignos de glândulas salivares. Observou-se uma expressão significativamente maior nos pacientes que morreram de tumores malignos do que aqueles que sobreviveram.⁶⁰ Em carcinomas adenóides císticos, áreas sólidas expressaram mais PCNA do que áreas com arquitetura cribriforme e tubular, que são padrões mais bem diferenciados.^{61,62} Um estudo onde se verificou a expressão imunohistoquímica de PCNA em CMEs que incidiam em pacientes pediátricos, observou-se um aumento da expressão em tumores de alto grau de malignidade em comparação àqueles classificados com baixo grau de malignidade, onde os pacientes portadores de CMEs de alto grau faleceram em decorrência do tumor³⁵. No AP, a ausência ou a fraca positividade imunohistoquímica de PCNA, pode estar relacionada a um comportamento biológico favorável.⁶³

c-erbB-2

O oncogene c-erbB-2 codifica um receptor de fator de crescimento transmembrana de 185 kD, que desempenha importante papel na diferenciação, desenvolvimento e sinalização mitogênica em células normais. Frequentemente, há associação entre amplificação de c-erbB-2 e pobre prognóstico em alguns tumores malignos. Expressão aumentada do gene c-erbB-2 tem sido encontrada em uma série de adenocarcinomas, incluindo aqueles originários de glândulas salivares.⁶⁴ A positividade imunohistoquímica, em média, está presente em 44% dos casos, incluindo tumores malignos e benignos. Entretanto, nos tumores malignos, não houve diferença entre casos positivos e negativos quanto à recorrência, tempo de queixa e sobrevida.⁶⁴ A expressão aumentada de c-erbB-2 é encontrada em até 30% dos CMEs de glândulas salivares, especialmente nos tumores de alto grau.⁶² No AP e mioepitelioma, o oncogene c-erbB-2, a exemplo da proteína p53, aparentemente não está envolvido na patogênese desses tumores e também não constitui biomarcador na avaliação de risco de recorrência.⁵⁴

Ki-67

A Ki-67 é uma proteína nuclear, a qual sua expressão aumentada se relaciona com aumento da proliferação celular, com pico de expressão na fase M. A expressão aumentada desse antígeno em tumores de glândulas salivares, correlacionou-se com um comportamento mais agressivo dos tumores e pior prognóstico, sugerindo sua utilização como marcador significativo para aumentar a sensibilidade

da gradação histológica convencional.^{65,66} Como alguns tumores benignos apresentam um aspecto histopatológico semelhante à sua contraparte maligna, alguns autores têm sugerido sua utilização como um marcador na discriminação entre tumores malignos e benignos de glândulas parótidas.⁶⁰

Bcl-2

O oncogene bcl-2 codifica uma proteína de 26 kD de mesmo nome, que inibe a apoptose, favorecendo a sobrevida prolongada tanto de células normais quanto de células neoplásicas.⁶⁷ Sua expressão aumentada, juntamente com outros oncogenes, tem sido implicada no desenvolvimento de neoplasias malignas. Células acinares, mioepiteliais e a maioria das células luminiais são negativas para bcl-2.⁶⁸ Expressão imunohistoquímica de bcl-2 foi observada em todos os casos de AP e tumor de Warthin. Já nos tumores malignos, 36% deles foram positivos.⁶⁹ Com relação aos CMEs, aqueles classificados como baixo grau de malignidade tiveram maior expressão de bcl-2 em comparação com os classificados como grau intermediário e alto grau de malignidade, sugerindo que a proteína bcl-2 seja útil como marcador prognóstico em CMEs.⁷⁰ A expressão imunohistoquímica da proteína bcl-2 foi também utilizada na discriminação entre tumores benignos e malignos, particularmente na distinção entre adenoma de células basais e sua contraparte maligna, o adenocarcinoma de células basais, que apresentam padrão histopatológico muitas vezes semelhante, onde verificou que o tumor benigno apresentou uma expressão de bcl-2 bem maior que o tumor maligno.⁷¹

Summary

About 5% of the all salivary gland tumors attack patients under 18-years-old. Because of the rarity these tumors, the most papers are little series or case reports. The authors achieve a review of the literature broaching the clinical and histopathological features of the principals salivary gland tumors in the first two decades of life, beyond commentary about the immunohistochemistry markers more studied as prognostic factors in the salivary gland tumors generally.

Referências bibliográficas

- Lopes MA, Kowalski LP, Da Cunha Santos G, et al. A clinicopathologic study of 196 intraoral minor salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med* 1999; 28:264-7.
- Bianchi A, Cudmore RE. Salivary gland tumors in children. *J Pediatr Surg* 1978; 13:519-21.
- Callender DL, Frankenthaler RA, Luna MA, et al. Salivary gland neoplasms in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118:472-6.
- Castro EB, Huvos AG, Strong EW, et al. Tumors of the major salivary glands in children. *Cancer* 1972; 29:312-7.
- Catania VC, Bozzeti F, Santangelo A, et al. Parotid gland tumors in infants and children. *Tumori* 1977; 63:195-8.
- Fonseca I, Martins AG, Soares J. Epithelial salivary gland tumors of children and adolescents in southern Portugal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991; 72:696-701.
- Krolls SO, Trodahl JN, Boyers RC. Salivary gland lesions in children: a survey of 430 cases. *Cancer* 1972; 30:459-69.
- Schuller DE, McCabe BF. The firm salivary mass in children. *Laryngoscope* 1977; 87:1891-8.
- Luna MA, Batsakis JG, El-Naggar AK. Salivary gland tumors in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100:869-71.
- Ogata H, Ebihara S, Mukai K. Salivary gland neoplasms children. *Jpn J Clin Oncol* 1994; 24:88-93.
- Kessler A, Handler SD. Salivary gland neoplasms in children: a 10-year survey at The Children's Hospital of Philadelphia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 29:195-202.
- Lack EE, Upton MP. Histopathologic review of salivary gland tumors in childhood. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114:898-906.
- Budnick SD. Minor-salivary-gland tumors in children. *ASDC J Dent Child* 1982; 49:44-7.
- Chidzonga MM, Lopez Perez VM, Portilha Alvarez AL. Pleomorphic adenoma of the salivary glands. Clinicopathologic study of 206 cases in Zimbabwe. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79:747-9.
- Ellis GL, Auclair P. Tumors of the salivary glands. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1996. p.155-75. (Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 17).
- Kowalski LP, Antoneli CBG, Ribeiro KCB, et al. Tumores de cabeça pescoço. In: Camargo B, Lopes LF, editores. *Pediatria oncológica: noções fundamentais para o pediatra*. São Paulo: Lemar; 2000.
- Sim DW, Maran AGD, Harris D. Metastatic salivary pleomorphic adenoma. *J Laryngol Otol* 1990; 104:45-7.
- Collina G, Eusebi V, Carasoli PT. Pleomorphic adenoma with lymph-node metastases: report of two cases. *Pathol Res Pract* 1989; 184:188-93.
- Klausner RD, Handler SD. Familial occurrence of pleomorphic adenoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 30:205-10.
- Kameyama J, Okumura T, Kawauchi S, et al. Pleomorphic adenoma with translocation (3;8)(p24;q13) in a child. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 35:281-2.
- Kahn LB, Schoub MB. Myoepithelioma of the palate: histochemical and ultrastructural observations. *Arch Pathol* 1973; 95:209-12.
- Stromeyer FW, Haggitt RC, Nelson JF. Myoepithelioma of minor salivary gland origin: light and electron microscopical study. *Arch Pathol* 1975; 99:242-5.
- Das S, Sengupta SK, Sarkar SK. Oncocytoma of tongue in a child. *J Pediatr Surg* 1976; 11:113-4.
- Batsakis JG, Mackay B, Ryka AF, et al. Perinatal salivary gland tumors (Embryomas). *J Laryngol Otol* 1988; 102:1007-11.
- Choi G, Choi CS, Choi JS, et al. Intraductal papilloma of the parotid gland in a child. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125:280-8.
- Araújo VC, Souza SOM, Souza LB, et al. Estudo histopatológico e imunohistoquímico do mioepitelioma de glândula salivar. *Rev Odont USP* 1990; 4:62-6.
- Sciubba JJ, Brannon RB. Myoepithelioma of salivary glands: report of 23 cases. *Cancer* 1982; 49:562-72.
- Nesland JH, Olafsson J, Sobrinho-Simões M. Plasmacytoid myoepithelioma of the palate: a case report with ultrastructural findings and review of the literature. *J Oral Pathol* 1981; 10:14-21.
- Lins JE, Gnepp DR. Myoepithelioma of the palate in a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1986; 11:5-13.
- Franquemont DW, Mills SE. Plasmacytoid monomorphic adenoma of salivary glands: absence of myogenous differentiation and comparison to spindle cell myoepithelioma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:146-53.
- Jaeger RG, Oliveira PT, Jaeger MMM, et al. Expression of smooth-muscle actin in cultured cells from human plasmacytoid myoepithelioma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84:663-7.
- Batsakis JG, Frankenthaler R. Embryoma (sialoblastoma) of salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101:958-60.
- Baker SR, Malone B. Salivary gland malignancies in children. *Cancer* 1985; 55:1730-6.
- Kauffman SL, Stout AP. Tumors of the major salivary glands in children. *Cancer* 1963; 16:1317-31.
- Hicks J, Flaitz C. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in children and adolescents: assessment of proliferation markers. *Oral Oncol* 2000; 36:454-60.
- Taylor RE, Gattamaneni R, Spooner D. Salivary gland carcinomas in children: a review of 15 cases. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21:429-32.
- Flaitz CM. Mucoepidermoid carcinoma of the palate in a child. *Pediatr Dent* 2000; 22:292-3.
- Rogers DA, Rao BN, Bowman L, et al. Primary malignancy of the salivary gland in children. *J Pediatr Surg* 1994; 29:44-7.
- Seifert G, Okabe H, Caselitz J. Epithelial salivary gland tumors in children and adolescents: analysis of 80 cases (Salivary Gland Register 1965-1984). *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1986; 48:137-49.
- Khadaroo RG, Walton JM, Ramsay JA, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: a rare presentation in a young child. *J Pediatr Surg* 1998; 33:893-5.
- Auclair PL, Goode RK, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands: evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer* 1992; 69:2021-30.
- Byars LT, Ackerman LV, Peacock E. Tumors of salivary gland origin in children: a clinicopathologic appraisal of 24 cases. *Ann Surg* 1957; 146:40-51.
- Chong GC, Beahrs OH, Chen MLC, et al. Management of parotid gland tumors in infants and children. *Mayo Clinic Proc* 1975; 50:279-83.
- Hicks JM, El-Naggar AK, Flaitz CM, et al. Histologic grading of mucoepidermoid carcinoma of major salivary glands in prognosis and survival: a clinicopathologic and flow cytometric investigation. *Head Neck* 1995; 17:89-95.
- Prasanna L, Pu A, Hoff P, et al. Parotid carcinoma as a second malignancy after treatment childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:535-8.
- Depowski PL, Setzen G, Chui A, et al. Familial occurrence of acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:118-20.
- Üstündag E, Iseri M, Aydin Ö, et al. Adenoid cystic carcinoma of the tongue. *J Laryngol Otol* 2000; 114:477-80.
- Bentz BG, Hughes CA, Lüdermann JP, et al. Masses of the salivary gland region in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:1435-40.
- Orvidas LJ, Kasperbauer JL, Lewis JE, et al. Pediatric parotid masses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:177-84.
- Gnepp DR, Russel LC, Brannon RB. Small cell carcinoma of the major salivary glands. *Cancer* 1986; 58:705-14.
- Minic AJ. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the palate in a 16-year-old male patient. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996; 34:540-1.
- Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253:49-53.
- Kiyoshima T, Shima K, Kobayashi I, et al. Expression of p53 tumor suppressor gene in adenoid cystic carcinoma and mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Oral Oncol* 2001; 37:315-22.
- Rosa JC, Félix A, Fonseca I, et al. Immunoreexpression of c-erbB-2 and p53 in benign and malignant salivary neoplasms with myoepithelial differentiation. *J Clin Pathol* 1997; 50:661-3.
- Kärja V, Syrjänen KJ, Kurvinen AK, et al. Expression and mutation of p53 in salivary gland tumors. *J Oral Pathol Med* 1997; 26:317-23.
- Alfaro M, Carrozza M. Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen (CEA) in salivary gland tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69:479-82.
- Kuhel WI, Chow H, Thomas AG, et al. Elevated carcinoembryonic antigen levels correlating with disease recurrence in a patient with adenoid cystic carcinoma. *Head Neck* 1995; 17:431-6.

58. Saito I, Teratani K, Inoue M, et al. Immunohistochemical characterization of functional markers in human minor salivary gland tumors. *J Oral Pathol* 1984; 13:525-34.
59. Angelov A, Klissarova A, Dikranian K. Radioimmunological and immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in pleomorphic adenoma and mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Gen Diagn Pathol* 1996; 141:229-34.
60. Zhu Q, Tipoe GL, White FH. Proliferative activity as detected by immunostaining with Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen in benign and malignant epithelial lesions of the human parotid gland. *Anal Quant Cytol Histol* 1999; 21:336-42.
61. Fonseca I, Félix A, Soares J. Cell proliferation in salivary gland adenocarcinomas with myoepithelial participation: a study of 78 cases. *Virchows Arch* 1997; 430:227-32.
62. Cho KJ, Lee SS, Lee YK. Proliferation cell nuclear antigen and c-erbB-2 oncoprotein expression in adenoid. cystic carcinomas of the salivary glands. *Head Neck* 1999; 21:414-9.
63. Tsuji T, Shinozaki F, Maeda K, et al. Rare expression of the c-erbB-2 oncoprotein in salivary gland tumors: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 1992; 21:477-80.
64. Kärja V, Syrjänen S, Kataja V, et al. C-erbB-2 oncogene expression in salivary gland tumors. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994; 56:206-12.
65. Murakami M, Ohtani I, Hojo H, et al. Immunohistochemical evaluation with Ki-67: an application to salivary gland tumours. *J Laryngol Otol* 1992; 106:35-8.
66. Skalova A, Lehtonen H, von Boguslawsky K, et al. Prognostic significance of cell proliferation in mucoepidermoid carcinomas of the salivary gland: clinicopathological study using MIB-1 antibody in paraffin sections. *Hum Pathol* 1994; 25:929-35.
67. Hellquist HB, Sundelin K, Di Bacco A, et al. Tumor growth and apoptosis in salivary gland acinic cell carcinomas: prognostic implications of Ki-67 and bcl-2 expression and of in situ en labelling (TUNEL). *J Pathol* 1997; 181:323-9.
68. Pammer J, Horvat R, Weninger W, et al. Expression of bcl-2 in salivary glands and salivary gland adenomas: a contribution to the reserve cell theory. *Pathol Res Pract* 1995; 191:35-41.
69. Soini Y, Tormanen U, Paakko P. Apoptosis is inversely related to bcl-2 but not to bax expression in salivary gland tumors. *Histopathology* 1998; 32:28-34.
70. Yin HF, Okada N, Takagi M. Apoptosis and apoptotic-related factors in mucoepidermoid carcinoma of the oral minor salivary glands. *Pathol Int* 2000; 50:603-9.
71. Nagao T, Sugano I, Ishida Y, et al. Basal cell adenocarcinoma of the salivary glands: comparison with basal cell adenoma through assessment of cell proliferation, apoptosis, and expression of p53 and bcl-2. *Cancer* 1998; 82:439-47.