

## PERFIL DEMOGRÁFICO E CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICO DO CARCINOMA EX ADENOMA PLEOMÓRFICO DE GLÂNDULAS SALIVARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ISADORA VILAS BOAS CEPEDA<sup>1</sup>; FERNANDO AGUIAR CORREA<sup>2</sup>; LUCAS GUIMARAES ABREU<sup>3</sup>; JUAN PABLO AITKEN SAAVEDRA<sup>4</sup>; ADRIANA ETGES<sup>5</sup>; SANDRA BEATRIZ CHAVES TARQUINIO<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – isadoravbcepeda@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – faguiarcorrea@hotmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Minas Gerais – lucasgabreu01@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade do Chile – juanpabloaitken@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – aetges@gmail.com

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – sbtarquinio@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

O carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CXAP) é definido como uma neoplasia maligna que se origina a partir de um adenoma pleomórfico primário (de novo) ou de uma recorrência (GNEPP, 1993). A sua patogênese não é clara, e duas hipóteses têm sido levantadas na literatura ao longo dos anos: a primeira, mais antiga, de que o tumor poderia ser maligno desde o começo (GERUGHTY, et al. 1969) ou a segunda possibilidade, de que ocorra uma transformação carcinomatosa em um tumor benigno misto pré-existente. (OLSEN, et al. 2001).

Tem uma leve predileção pelo sexo feminino (ANTONY, et al. 2012) e normalmente ocorre entre a sexta e a sétima décadas de vida (SEOK, et al. 2019; KHANNA, et al. 2019). A sua apresentação clínica clássica é uma massa firme na parótida (ANTONY, et al. 2012), que pode ser confundida com o AP, mas um crescimento rápido e repentino, em uma lesão que antes apresentava crescimento lento, deve levantar suspeita de uma transformação maligna (GUPTA, et al. 2019). O CXAP tem preferência pelas glândulas salivares maiores, em especial a parótida, e, quando em glândulas menores, se dá principalmente no palato (YOSHIHARA, et al. 1995). Usualmente apresenta-se assintomático, podendo ser sintomático com o passar do tempo, à medida que o tumor vai crescendo e pressionando outras estruturas, como por exemplo, o nervo facial (ZBAREN, 2018).

Microscopicamente, o CXAP é composto da mistura de um adenoma pleomórfico com um carcinoma, sendo o adenocarcinoma, o carcinoma de ducto salivar e o carcinoma mioepitelial as variações histológicas mais encontradas (BHARDWAJ, et al. 2018). O diagnóstico do CXAP é muitas vezes difícil e desafiador, porque o seu componente maligno é com frequência pequeno e negligenciado (OLSEN, et al. 2001).

Devido à sua raridade, os CXAPs ainda são tumores de glândulas salivares pouco compreendidos e não há dados em larga escala sobre sua caracterização clínico-patológica. Essas neoplasias surgem a partir de uma lesão benigna, mas compreendem um grupo muito heterogêneo de aspectos histológicos malignos, com graus de invasividade distintos. Portanto, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática a fim de melhor compreender o perfil clínico-patológico dos pacientes acometidos por Carcinoma ex-adenoma pleomórfico de glândulas salivares.

### 2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura visando responder a seguinte questão: “Qual o perfil clínico-histopatológico do carcinoma ex adenoma pleomórfico?”. Foram feitas buscas nas bases de dados Pubmed, Embase, Scopus e Web of Science, utilizando a chave de busca: ““carcinoma ex-pleomorphic adenoma OR carcinoma ex-benign mixed tumor AND salivary gland OR parotid gland OR submandibular gland OR sublingual gland OR minor salivary gland””.

Foram incluídos estudos retrospectivos, prospectivos, estudos de caso controle, séries de casos e relatos de caso. Revisões e metanálises, cartas ao editor, capítulos de livros, comentários pessoais, pesquisa em animais e estudos em vitro foram excluídos.

A busca foi feita por um autor independente (I.V.B.C) e os critérios de inclusão foram aplicados por dois autores (I.V.B.C e F.A.C), que, quando em dúvida, consultaram um terceiro autor (S.B.C.T) para decidir se o artigo seria ou não incluído.

Os dados foram extraídos por um autor independente (IVBC) que fez a análise no Excel v16 (Microsoft Office). Os estudos foram separados em duas categorias: casos desagregados (DC), quando as informações de cada caso foram individualizadas, e casos agregados (AC), quando os dados foram agrupados e as informações sobre o transtorno estudado foram reunidas em séries de casos. Os dados extraídos foram sobrenome dos autores e ano de publicação, país, número de casos, idade, sexo, tamanho, nódulos, metástase, sítio 1 (glândula salivar maior ou glândula salivar menor), sítio 2 (localização da lesão), sintoma, tempo de evolução, exame de imagem, tipo de CXPA (variantes histológicas malignas), invasão perineural, invasão linfovascular, necrose, mitose atípica, hialinização, margem positiva, linfonodos positivos, tratamento, óbito e acompanhamento.

A avaliação crítica dos estudos foi realizada por dois autores independentes (IVBC e FAC) utilizando a ferramenta Joanna Briggs Institute, University of Adelaide para relato de caso, série de casos e estudos transversais 175. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por um terceiro autor (SBCT).

Foi utilizado o software MedCalc (MedCalc Software bv, versão 19.2.6, Ostend, Bélgica). Foram realizadas análises descritivas. Para o desfecho óbito foi realizada análise de sobrevida por meio do teste de Kaplan-Meier.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca eletrônica resultou em 2.061 artigos e 141 foram incluídos nesta revisão. Um total de 111 considerados como DC e 30 como AC.

Para os relatos de casos e séries de casos, todos os 90 (100%) artigos incluídos forneceram uma descrição clara das características demográficas e do estado clínico atual dos pacientes e do histórico do paciente como um cronograma. Testes diagnósticos ou métodos de avaliação foram relatados em 89 (98,8%) estudos. A maioria dos artigos forneceu dados de intervenção (n = 78; 86,7%) e da condição clínica pós-intervenção (n = 60; 66,6%) dos indivíduos afetados. Para os estudos transversais, todos os 51 (100%) forneceram informações satisfatórias, independentemente dos critérios de inclusão, sujeitos do estudo, exposição, condição, fatores de confusão, resultados e análise estatística.

Como visto em estudos anteriores (HU, et al. 2016; GUPTA, et al. 2019), o nosso mostrou que a CXAP é mais prevalente no sexo masculino (56,4% - DC e 58,8% - AC), e a razão para isso não é clara, pois o adenoma pleomórfico, do qual se originou o CXAP, é mais comuns em mulheres. A média geral de idade encontrada foi de 57,92 anos, o que concorda com a literatura onde a média de idade varia entre 55-61 anos. Estudos recentes que avaliaram a transformação maligna na AP constataram que o sexo masculino e idade mais avançada são fatores de risco para o desenvolvimento de CXAP (ZBAREN, et al. 2008).

A maioria das lesões foi encontrada na glândula parótida (71,9% - DC e 82,7% - AC), o que concorda com a literatura (HU, et al. 2016; GUPTA, et al. 2019). Analisando as glândulas salivares menores (n=48), dados disponíveis apenas nos casos desagregados, o local mais frequente foi o palato (47,9%), ressaltando que o exame cuidadoso da mucosa oral é muito importante para evitar o diagnóstico precoce dessa lesão, pois há grande chance de diagnosticar neoplasia maligna em glândulas salivares menores 163.

Pacientes com tumores malignos de glândulas salivares geralmente queixam-se de inchaço que pode ou não ser acompanhado de dor, o que pode justificar o fato de a maioria das lesões encontradas em nosso estudo terem sido classificadas como T2 (tumor maior que 2cm, mas menor que 4cm) (34,5% - DC, 36,8% - AC). É importante enfatizar que o estadiamento pT inclui as partes PA do tumor, que geralmente são maiores que as partes CXAP, portanto o sistema pT não reflete necessariamente a invasividade do tumor (KATABI, et al. 2010), como visto em nosso estudo, onde a maioria dos pacientes também não apresenta linfonodo ou metástase (N0 e M0, respectivamente).

Os subtipos histológicos malignos mais comuns encontrados em nosso estudo foram adenocarcinoma, carcinoma do ducto salivar e carcinoma mioepitelial, o que está de acordo com dados recentemente publicados (HU, et al. 2016).

Além disso, considerando os parâmetros histopatológicos para a malignidade, como invasão perineural/linfovascular, necrose, mitoses atípicas, presença de margens positivas após excisão tumoral e também evidência de linfonodos positivos após esvaziamento cervical, que foram documentados para casos DC e AC, embora existem limitações importantes devido à significativa falta dessas informações em ambos, alguns pontos devem ser destacados. Tanto para os casos DC como AC, a ausência de metástases clínicas regionais no sistema de graus TNM (67,3%/245 e 68%/2364), foi de certa forma confirmada pela análise histológica negativa dos gânglios linfáticos (44,4%/54 e 71,1%/ 589).

Por fim, em relação ao desfecho óbito, pudemos avaliar apenas os dados do grupo DC, que contou com 185 indivíduos, com um total de 53 óbitos durante o período de acompanhamento. Analisando a curva de Kaplan-Meier, pudemos confirmar que a CXAP apresentou a partir do OS 1 ano (91,7%) um declínio importante para 45,0%, ao longo de um período de quase 10 anos (115 meses) de acompanhamento, refletindo a alta agressividade do essa neoplasia maligna ao longo do tempo.

#### 4. CONCLUSÕES

Os achados clínicos mais importantes sobre CXAP nesta revisão foram: frequência masculina, sexta década de vida, maior prevalência de T2N0M0, glândulas salivares maiores, sendo a parótida a mais acometida. Quanto aos achados histológicos, os subtipos histológicos mais comuns foram adenocarcinoma, carcinoma de ducto salivar e carcinoma mioepitelial; invasão

linfovascular e perineural geralmente estavam ausentes. A OS da CXAP caiu drasticamente em 10 anos de acompanhamento no grupo DC, refletindo a agressividade desse tumor. As revisões sistemáticas são importantes porque agregam dados de diferentes estudos e facilitam a síntese das informações. Dito isso, enfatizamos a necessidade de mais pesquisas, seguindo as diretrizes, para melhor elucidar as características desse tumor complexo.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Antony J, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a comprehensive review of clinical, pathological and molecular data. **Head Neck Pathol.** 2012 Mar;6(1):1-9. doi: 10.1007/s12105-011-0281-z.

Bhardwaj, M., & Gupta, P. (2018). Dedifferentiated adenoid cystic carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, 14(3), 706–708.

Gnepp DR. Malignant mixed tumours of the salivary glands: a review. **Pathol Annu** 1993;28:279–328.

Gupta, A., Koochakzadeh, S., Neskey, D. M., Nguyen, S. A., & Lentsch, E. J. (2019). Carcinoma ex pleomorphic adenoma: A review of incidence, demographics, risk factors, and survival. **American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery**, 40(6).

Hu, Y. H., Zhang, C. Y., Xia, R. H., Tian, Z., Wang, L. Z., & Li, J. (2016). Prognostic factors of carcinoma ex pleomorphic adenoma of the salivary glands, with emphasis on the widely invasive carcinoma: a clinicopathologic analysis of 361 cases in a Chinese population. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, 122(5), 598–608.

Katabi, N., Gomez, D., Klimstra, D. S., Carlson, D. L., Lee, N., & Ghossein, R. (2010). Prognostic factors of recurrence in salivary carcinoma ex pleomorphic adenoma, with emphasis on the carcinoma histologic subtype: a clinicopathologic study of 43 cases. **Human Pathology**, 41(7), 927–934.

Olsen KD, Lewis JE. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review. **Head Neck.** 2001;23(9):705–712.

Seok J, Hyun SJ, Jeong WJ, Ahn SH, Kim H, Jung YH. The Difference in the Clinical Features Between Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma and Pleomorphic Adenoma. **Ear Nose Throat J.** 2019 Sep;98(8):504-509.

Zbären, P., Zbären, S., Caversaccio, M. D., & Stauffer, E. (2008). Carcinoma ex pleomorphic adenoma: Diagnostic difficulty and outcome. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, 138(5), 601–605.