

# Estudo da frequência e correlação clínico- patológica de tumores de localização palpebral

---

Artigo Científico

Marisa Benigno Bizarro

01/01/2014

## RESUMO

**Introdução:** Os tumores palpebrais são uma das patologias mais frequentes em Oftalmologia. Desta forma, o objectivo deste estudo foi o de obter dados estatísticos sobre a frequência dos diferentes tipos de tumores palpebrais numa população portuguesa e estudar a sua correlação clínico-patológica.

**Métodos:** Foram utilizados 1622 casos de tumores de localização palpebral, cuja informação clínica e anátomo-patológica constava do Registo de Patologia Oftálmica, do Laboratório do Centro de Patologia Oftálmica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), de 1995 a 2009.

**Resultados:** Dos 1622 tumores palpebrais, 1240 (76,4%) eram benignos, 24 (1,5%) eram pré-malignos e 358 (22,1%) eram malignos. Os 5 tumores benignos mais frequentes foram o papiloma escamoso (30%), o nevus melanocítico (13,4%), o chalázio (10,4%), o quisto sebáceo (9,5%) e o xantelasma (7,3%). Os tumores malignos mais frequentes foram o carcinoma basocelular (86,3%), o carcinoma espinhocelular (4,5%) e o carcinoma sebáceo (3,1%). Segundo a classificação por origem, o grupo de tumores palpebrais mais frequentes foi o de origem epidérmica (50,2 %). Cerca 59,6 % dos casos eram do género feminino. A idade média do diagnóstico foi de  $59,42 \pm 18,14$  anos (variando entre 1 e 97 anos). A idade média foi mais elevada nos tumores malignos ( $69,01 \pm 13,59$  anos) do que nos tumores benignos ( $56,75 \pm 18,32$  anos). A frequência dos tumores benignos decresceu com o aumento da idade e a dos malignos acresceu. A pálpebra inferior (36,7%, 588) foi mais acometida que a pálpebra superior (33,8%, 541). Tumores benignos foram mais frequentes na pálpebra superior (40,6%) e na pálpebra inferior (30,7%); os tumores malignos foram mais frequentes na pálpebra inferior (58,2%) e canto interno (23,6%). Tumores benignos foram mais frequentes na presença de bilateralidade e multifocalidade. O diagnóstico clínico de tumores

malignos alcançou 93,7% de sensibilidade, 96,2% de especificidade, e 3,0% de falsos negativos.

**Conclusões:** A patologia palpebral predominante é benigna, mas 22% dos casos são tumores malignos, com predominância clara do carcinoma basocelular. Na maioria dos casos a suspeita clínica é confirmada pelo estudo anátomo-patológico, mas obtiveram-se 3% de falsos negativos. Este é um dos poucos estudos epidemiológicos de tumores palpebrais a nível nacional e que, de certa forma, reflecte a realidade nacional, o que permite uma melhor abordagem do oftalmologista à patologia palpebral.

**Palavras-chave:** pálpebra, tumores benignos, tumores malignos, correlação clínico-patológica.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** *Eyelid tumors are one of the most frequent pathologies in Ophthalmology. Thus, the purpose of this study is to obtain statistical data on the frequency of different types eyelid tumors in a Portuguese population and to study its clinicopathological correlation.*

**Methods:** *1622 cases of eyelid tumors were included. Clinical and pathological data from Register of Ophthalmic Pathology, Laboratory of Ophthalmic Pathology Center and the University Hospital Center of Coimbra, between 1995 and 2009, were used.*

**Results:** *From the 1622 eyelid tumors, 1240 (76.4 %) were benign, 24 (1.5%) pre- malignant and 358 (22.1%) malignant. The 5 most common benign tumors were squamous cell papilloma (30%), melanocytic nevus (13.4%), chalazion (10.4%), sebaceous cyst (9.5%) and xanthelasma (7.3%). The most common malignant tumors were basal cell carcinoma (86.3%), squamous cell carcinoma (4.5 %) and sebaceous carcinoma (3.1 %). According to origin, the most common group of eyelid tumors was from epidermal origin (50.2 %). Approximately 59.6 % of the cases were female. The mean age at diagnosis was  $59.42 \pm 18.14$  years (range 1*

to 97 years). The mean age was higher in malignant tumors ( $69.01 \pm 13.59$  years) than in benign tumors ( $56.75 \pm 18.32$  years). The frequency of benign tumors decreased with increasing age. Lower eyelid (36.7 %) was more affected than the upper eyelid (33.8%). Benign tumors were more frequent in upper eyelid (40.6%) and lower eyelid (30.7%), malignant tumors were more frequent in lower eyelid (58.2%) and medial canthus (23.6%). Benign tumors were more frequent in the presence of bilaterality and multifocality. The clinical diagnosis of malignant tumors achieved 93.7% of sensitivity, 96.2% of specificity and 3.0% of false negatives.

**Conclusions:** The predominant eyelid pathology is benign, however 22% of cases are malignant tumors with a clear predominance of basal cell carcinoma. As age increases frequency of benign tumors decreases and frequency of malignant tumors increases. In most cases the clinical suspicion was confirmed by pathology, but 3% of false negatives were found. This is one of the few national epidemiological studies and can reflect a national overview on eyelid tumors frequency.

**Keywords:** eyelid, benign tumors, malignant tumors, clinicopathological correlation

## INTRODUÇÃO

Os tumores palpebrais são uma das patologias relativamente frequentes em Oftalmologia<sup>1-4</sup>. Tendo em consideração a estrutura complexa das pálpebras, facilmente se compreende a grande variedade histológica de tumores benignos e malignos que surgem nesta localização<sup>1-3</sup>. No entanto, são escassas as séries que se encontram publicadas e que aportam dados epidemiológicos sobre os tumores palpebrais<sup>4</sup>. A maioria dos trabalhos publicados corresponde a estudos sobre um único tipo histológico de tumor. Na realidade, são poucos os trabalhos publicados sobre a frequência dos diferentes tipos de tumores palpebrais, e escassos os que procuram estudar a sua correlação clínico-patológica.

A pertinência deste trabalho deve-se, por um lado, à carência de dados epidemiológicos sobre tumores palpebrais e sobre a sua correlação clínico-patológica, sobretudo em Portugal e, por outro, ao facto de o número das lesões tumorais palpebrais ter vindo a aumentar nos últimos anos<sup>4-6</sup>.

Por estas razões, surgiu o interesse em obter dados estatísticos sobre a frequência dos diferentes tipos de tumores palpebrais numa população portuguesa e estudar a sua correlação clínico-patológica, num registo de patologia oftálmica, ou seja, num número considerável de casos e durante um período temporal alargado.

Deste modo, este estudo visa cumprir os seguintes objectivos:

1. Reportar a frequência dos diferentes tipos histológicos de tumores palpebrais;
2. Analisar as características demográficas, como o género e a idade, e clínicas, como a localização anatómica;
3. Analisar as possíveis diferenças entre os grandes grupos de tumores palpebrais, benignos e malignos, para as variáveis estudadas;
4. Determinar a correlação clínico-patológica, bem como a sensibilidade, especificidade, e os valores preditivos do diagnóstico clínico.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Para este estudo foram utilizados 1622 casos de tumores de localização palpebral, cuja informação clínica e anátomo-patológica é constante do Registo de Patologia Oftálmica, do Laboratório do Centro de Patologia Oftálmica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

Consiste num estudo retrospectivo das características demográficas, clínicas e anátomo-patológicas de tumores palpebrais, através da consulta do Registo de Patologia Oftálmica de doentes com o diagnóstico de tumores de localização palpebral em arquivo, de 1995 a 2009 (15 anos). Foram analisados parâmetros demográficos (género, idade), manifestações clínicas (localização, bilateralidade, multifocalidade, tamanho, recorrências e metastização), diagnóstico clínico provável e diagnóstico anátomo-patológico (segundo a *International Histological Classification of Tumours da World Health Organization – Histological Typing of Tumours of the Eye and its Adnexa*<sup>7</sup>). Apenas foram incluídos no estudo os tumores confinados à pálpebra. Os casos com informação clínica insuficiente foram excluídos. Parâmetros tais como o tamanho, o número de recorrências e ocorrência de metastização foram excluídos do estudo por não existirem dados suficientes.

Os registos clínicos constantes nos processos hospitalares e as preparações histológicas foram revistos sempre que surgiram dúvidas. Tanto os diagnósticos clínicos, como os anátomo-patológicos, foram efectuados por diferentes profissionais, bem como a recolha dos dados para este estudo.

Todos os dados recolhidos foram introduzidos numa base de dados efectuada no programa *Microsoft Excel 2010*.

Para a análise estatística, a variável idade foi classificada em grupos de diferentes faixas etárias: idade infantil, entre o nascimento e os 18 anos; adultos jovens, entre os 19 e 35 anos; idade média, entre os 36 e 65 anos; e idosos, a partir dos 66 anos. Neste estudo, para comparar

as diferenças entre tumores benignos e malignos, a queratose actínica (lesão pré-maligna) foi incluída no grupo dos tumores benignos.

A análise estatística foi efectuada com a colaboração do Laboratório de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, tendo sido utilizado o programa *SPSS*, versão 20, e os respectivos testes para cada situação. As variáveis qualitativas foram descritas através da apresentação dos seus valores absolutos e relativos; apenas a variável idade era quantitativa, pelo que neste caso determinou-se a média e respectivo desvio-padrão. Avaliaram-se as associações entre variáveis através do teste qui-quadrado, ou do teste exato de Fisher sempre que os pressupostos do primeiro teste não eram cumpridos. Determinou-se ainda o coeficiente *kappa* de Cohen para avaliar o grau de concordância entre diagnóstico clínico e histológico, bem como o teste de McNemar para avaliar as discrepâncias entre diagnósticos. Consideraram-se os parâmetros analisados estatisticamente significativos quando valores de *p* foram inferiores a 0,05.

## **RESULTADOS**

### **Frequência dos diferentes tipos histológicos**

Dos 1622 tumores palpebrais, 1240 (76,4%) eram benignos, 24 (1,5%) eram pré-malignos e 358 (22,1%) eram malignos. O quadro que se segue (Quadro I) indica a frequência dos diferentes tipos histológicos encontrados em cada grupo de tumores.

Quadro I. Frequência de lesões *tumor-like* e tumores benignos, malignos e pré-malignos da pálpebra

<b>Lesões tumor-like e tumores benignos, malignos e pré-malignos</b>					
<b>Tumores Benignos</b>					
<b>Tipo de tumor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Tipo de tumor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Papiloma escamoso	372	30,0	Siringoma	13	1,0
Nevus melanocítico	166	13,4	Queratose folicular inversa	7	0,6
Chalázio	129	10,4	Hiperplasia linfóide benigna	4	0,3
Quisto sebáceo	118	9,5	Hamartoma	2	0,2
Xantelasma	90	7,3	Hordéolo	2	0,2
Hidrocistoma	80	6,5	Melanose da conjuntiva	2	0,2
Quisto epidermóide	51	4,1	Adenoma pleomórfico	1	<0,1
Granuloma piogénico	49	4,0	Hiperplasia sebácea adenomatosa	1	<0,1
Verruga vulgaris	37	3,0	Linfangioma	1	<0,1
Hemangioma	29	2,3	Neurofibroma	1	<0,1
Quisto dermóide	19	1,5	Quisto hemático	1	<0,1
Queratose seborreica	18	1,5	Tumor glômico	1	<0,1
Queratoacantoma	16	1,3	Variz	1	<0,1
Tricoepitelioma	15	1,2	<b>Total</b>	<b>1240</b>	<b>100,0</b>
Molusco contagioso	14	1,2			

<b>Tumores Malignos</b>			<b>Lesões pré-malignas</b>		
<b>Tipo de tumor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Tipo de tumor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Carcinoma basocelular	309	86,3	Queratose actínica	24	100,0
Carcinoma espinhocelular	16	4,5	<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,0</b>
Carcinoma sebáceo	11	3,1			
Linfoma	8	2,2			
Melanoma	7	2,0			
Sarcoma de Kaposi	3	0,8			
Carcinoma adenóide quístico	2	0,6			
Adenocarcinoma das glândulas sudoríparas	1	<0,3			
Carcinoma baso-escamoso	1	<0,3			
<b>Total</b>	<b>358</b>	<b>100,0</b>			

Os 5 tumores benignos mais frequentes, neste estudo, foram o papiloma escamoso (30%, n=372), o nevus melanocítico (13,4%, n=166), o chalázio (10,4%, n=129), o quisto sebáceo (9,5%, n=118), e o xantelasma (7,3%, n=90). O tumor maligno mais frequente foi o carcinoma basocelular (86,3%, n=309), seguindo-se o carcinoma espinhocelular (4,5%, n=16), o carcinoma sebáceo (3,1%, n=11), o linfoma (2,2%, n=8), e o melanoma (2%, n=7). A única lesão pré-maligna encontrada neste estudo foi a queratose actínica.

De outro modo, classificando os tumores pela sua origem histológica<sup>7</sup> (Quadro II), o grupo de tumores palpebrais mais frequente foi o de origem epidérmica, representando cerca de 50,2 % (n=814) de todos os tumores palpebrais. O segundo grupo de tumores mais frequente foi o dos “Outros” (22,9%, n=371), seguindo os de origem melanocítica (10,8%,

n=175), os de origem nos tecidos moles (7,8%, n=126), os de origem anexial (7,6%, n=124) e o por último os de origem linfóide (0,7%, n=12).

Quadro II. Frequência de tumores palpebrais segundo a sua origem histológica

<b>Tumores palpebrais</b>		
<b>Classificação dos tumores</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Epidérmicos	814	50,2
Glandulares/Anexiais	124	7,6
Melanocíticos	175	10,8
Tecidos moles	126	7,8
Linfóide ou hematopoiéticos	12	0,7
Outros	371	22,9
<b>Total</b>	<b>1622</b>	<b>100,0</b>

A frequência dos diferentes tipos histológicos de cada grupo de tumores/lesões palpebrais, anteriormente enumerados, pode ser observada nos quadros que se seguem (Quadro III - VIII).

Quadro III. Frequência de lesões *tumor-like* e de tumores de origem epidérmica

<b>Lesões tumor-like e tumores de origem epidérmica</b>		
<b>Tipo de tumor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Benignos</b>		
Papiloma escamoso	372	45,7
Verruga vulgaris	37	4,5
Molusco Contagioso	14	1,7
Queratose seborreica	18	2,2
Queratose folicular inversa	7	0,9
Queratoacantoma	16	2,0
<b>Pré-malignos</b>		
Queratose actínica	24	2,9
<b>Malignos</b>		
Carcinoma basocelular	309	38,0
Carcinoma espinhocelular	16	2,0
Carcinoma baso-escamoso	1	0,1
<b>Total</b>	<b>814</b>	<b>100,0</b>

Quadro IV. Frequência de lesões *tumor-like* e de tumores anexiais ou de origem glandular

<b>Lesões <i>tumor-like</i> e tumores anexiais ou de origem glandular</b>		
<b>Tipo de tumor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Origem de glândulas sebáceas</b>	<b>12</b>	<b>9,7</b>
<b>Benignos</b>		
Hiperplasia sebácea adenomatosa	1	0,8
<b>Malignos</b>		
Adenocarcinoma sebáceo	11	8,9
<b>Origem de glândulas sudoríparas</b>	<b>97</b>	<b>78,2</b>
<b>Benignos</b>		
Siringoma	13	10,5
Adenoma pleomórfico	1	0,8
Hidrocistoma	80	64,5
<b>Malignos</b>		
Carcinoma adenóide quístico	2	1,6
Adenocarcinoma das glândulas sudoríparas	1	0,8
<b>Origem dos folículos pilosos</b>		<b>12,1</b>
<b>Benignos</b>		
Tricoepitelioma	15	12,1
<b>Malignos</b>		
-	-	-
Total	124	100,0

Quadro V. Frequência de lesões *tumor-like* e de tumores de origem melanocítica

<b>Lesões <i>tumor-like</i> e tumores de origem melanocítica</b>		
<b>Tipo de tumor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Benignos</b>		
Nevus melanocítico	166	94,9
Melanose da conjuntiva	2	1,1
<b>Malignos</b>		
Melanoma	7	4,0
Total	175	100,0

Quadro VI. Frequência de lesões *tumor-like* e de tumores com origem nos tecidos moles

<b>Lesões tumor-like e tumores com origem nos tecidos moles</b>		
<b>Tipo de tumor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tumores vasculares</b>	<b>35</b>	<b>27,8</b>
<b>Benignos</b>		
Hemangioma	29	23,0
Variz	1	0,8
Linfangioma	1	0,8
Tumor glômico	1	0,8
<b>Malignos</b>		
Sarcoma de Kaposi	3	2,4
<b>Tumores das bainhas nervosas</b>	<b>1</b>	<b>0,8</b>
<b>Benignos</b>		
Neurofibroma	1	0,8
<b>Malignos</b>		
-	-	-
<b>Tumores xantomatosos</b>	<b>90</b>	<b>71,4</b>
Xantelasma	90	71,4
Total	126	100,0

Quadro VII. Frequência de tumores linfóides ou hematopoiéticos

<b>Tumores linfóides ou hematopoiéticos</b>		
<b>Tipo de tumor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Benignos</b>		
Hiperplasia linfóide benigna	4	33,3
<b>Malignos</b>		
Linfoma	8	66,7
Total	12	100,0

Quadro VIII. Frequência de outros tipos de tumores palpebrais e lesões inflamatórias *tumor-like*

<b>Outros tipos de tumores palpebrais e lesões inflamatórias tumor-like</b>		
<b>Tipo de tumor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Benignos</b>		
Chalázio	129	34,8
Hordéolo	2	0,5
Granuloma piogénico	49	13,2
Hamartomas	2	0,5
Quisto dermóide	19	5,1
Quisto epidérmico	51	13,7
Quisto sebáceo	118	31,8
Quisto hemático	1	0,3
<b>Malignos</b>		
-	-	-
Total	371	100,0

## **Análise das características demográficas e clínicas**

- **Género**

Num total de 1622 casos, observou-se uma maior frequência de tumores palpebrais no género feminino (59,6%, n=967) do que no género masculino (40,4%, n=655).

Analisando a distribuição do género pelos tumores benignos e malignos (Fig. 1), constatou-se que tanto nos tumores benignos como nos malignos, o género feminino (60,0% e 58,0% respectivamente) e o masculino (40,0% e 42,0% respectivamente) apresentaram frequências semelhantes. Como já constatado, a frequência de tumores benignos e malignos foi independente do género (teste qui-quadrado:  $p < 0,486$ ).

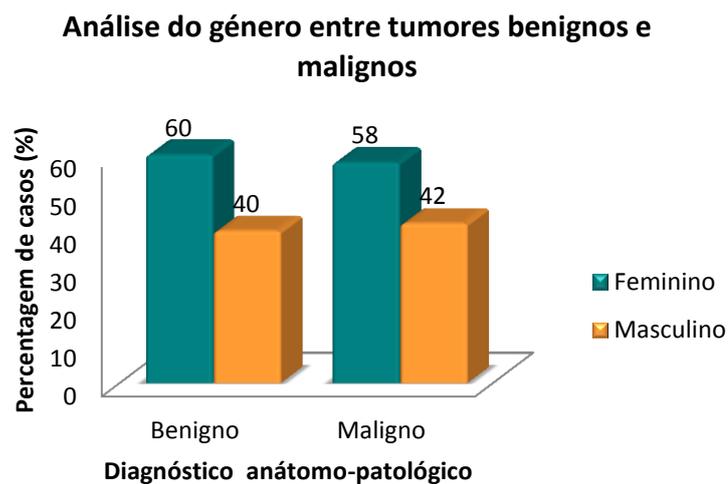


Figura 1. Análise do género entre tumores benignos e malignos

- **Idade**

- 1) **Idade média, mínima e máxima**

A idade média do diagnóstico foi de  $59,42 \pm 18,14$  anos, e as idades variaram entre 1 e 97 anos (Quadro IX).

Analisando a idade média entre os tumores benignos e malignos, observou-se uma idade média mais elevada nos tumores malignos ( $69,01 \pm 13,59$  anos) do que nos tumores benignos

(56,75 ± 18,32 anos). A idade média mais elevada foi observada no carcinoma basocelular (69,92 ± 12,71 anos). A idade mínima nos tumores benignos foi de 1 ano, e nos malignos foi de 28 anos, enquanto que a idade máxima nos benignos foi de 94 anos e nos malignos de 97 anos.

Quadro IX. Idade média, mínima e máxima do diagnóstico no geral, e diferenciada por tumores benignos e malignos.

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
<b>Geral</b>	59,42	18,139	1	97
<b>Diag. AP Benigno</b>	56,75	18,322	1	94
<b>Diag. AP Maligno</b>	69,01	13,592	28	97

Diag. AP- diagnóstico anátomo-patológico

## 2) Faixa etária

Analisando a distribuição dos tumores palpebrais pelas diferentes faixas etárias (Fig. 2), observou-se uma maior frequência de tumores palpebrais na faixa etária da idade média (45,4 %, n=727), seguindo-se com diferença mínima o grupo dos idosos (43,4 %, n=695), depois o dos adultos jovens (8,3%, n=133) e, por último, o grupo da idade infantil que apresenta uma baixa frequência de tumores palpebrais (3,0%, n=48).

Frequência de tumores palpebrais segundo a faixa etária

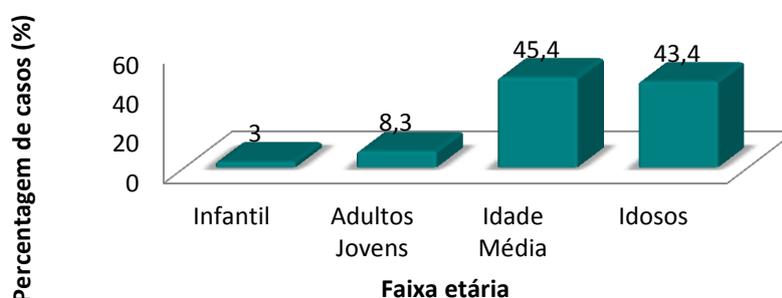


Figura 2. Frequência de tumores palpebrais segundo a faixa etária

Segundo a distribuição das diferentes faixas etárias entre tumores benignos e malignos (Fig. 3), os tumores benignos foram mais frequentes em idades médias (49,0%), e seguidamente nos idosos (37,1%), e os tumores malignos foram mais frequentes nos idosos (65,5%) e seguidamente em idades médias (32,5%). Poucos casos de tumores malignos surgiram na faixa etária infantil e adultos jovens (0% e 2,0% respectivamente).

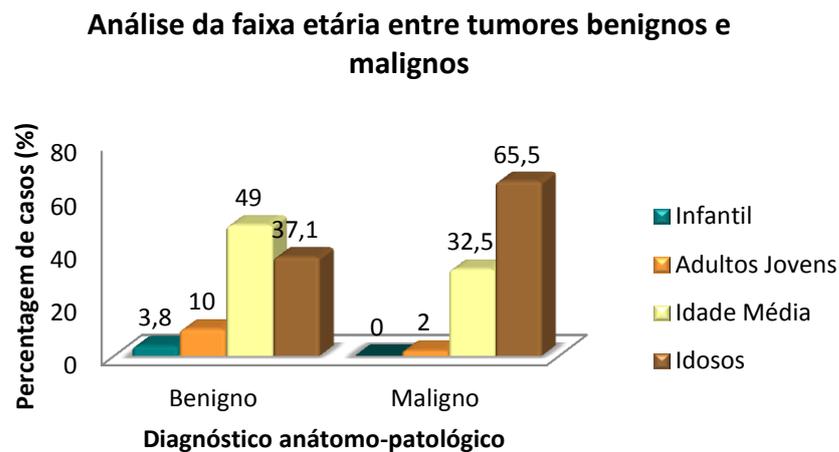


Figura 3. Análise da faixa etária entre tumores benignos e malignos

Observou-se uma associação entre a frequência de tumores benignos e malignos e a faixa etária (teste qui-quadrado:  $p < 0,001$ ). Assim, os tumores benignos foram mais frequentes em todas as faixas etárias decrescendo ligeiramente com o aumento da idade, enquanto a frequência dos tumores malignos acresceu com o aumento da idade, tendo uma incidência significativa nos idosos (Fig. 4).

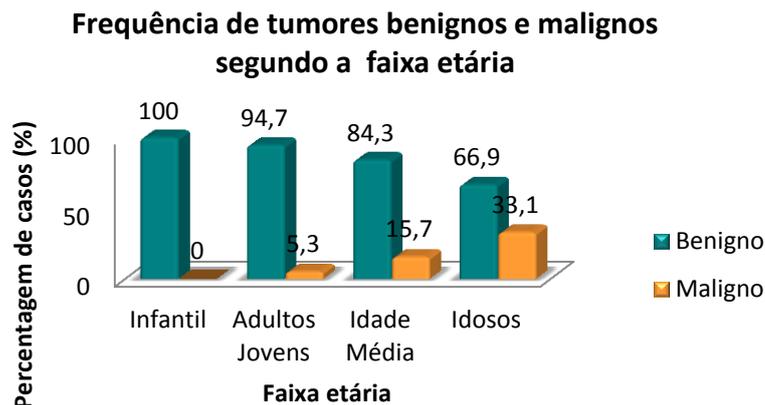


Figura 4. Frequência de tumores benignos e malignos segundo a faixa etária

O papiloma escamoso foi tão frequente nos idosos (45,4%, n=169) como na idade média (44,9%, n=167). O nevus, o chalázi e o quisto sebáceo foram mais frequentes na idade média (50,6%, 42,6% e 50,8% respectivamente) e seguidamente nos idosos (37,3%, 31,8% e 28,8% respectivamente). O carcinoma basocelular foi mais frequente nos idosos (66,3%, n=205) e seguidamente na idade média (31,4%, n=97).

- **Localização anatómica**

- 1) **Localização no olho**

A frequência de tumores foi idêntica tanto no olho direito (44,5%, n=721) como no olho esquerdo (44,9%, n=726), e cerca de 10,6 % (n=171) dos tumores palpebrais eram bilaterais (Fig. 5).

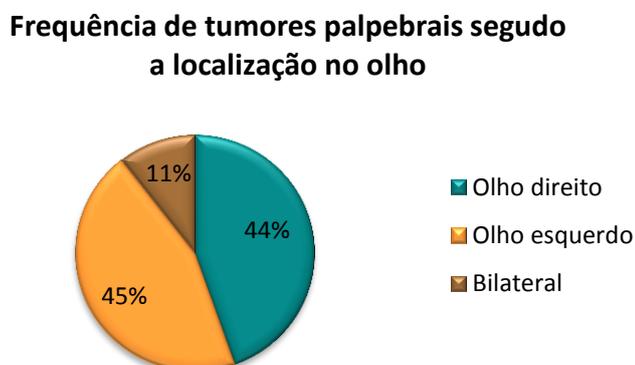


Figura 5. Frequência de tumores palpebrais segundo a localização no olho

Analisando a localização dos tumores no olho, entre tumores benignos e malignos (Fig. 6), observou-se que a frequência de tumores localizados no olho direito e esquerdo foi semelhante nos tumores benignos (43,3% e 43,8% respectivamente) e nos tumores malignos (49,2% e 48,3% respectivamente). Cerca de 12,9% dos tumores benignos eram bilaterais, uma taxa superior relativamente aos tumores malignos com apenas 2,5% de tumores bilaterais.

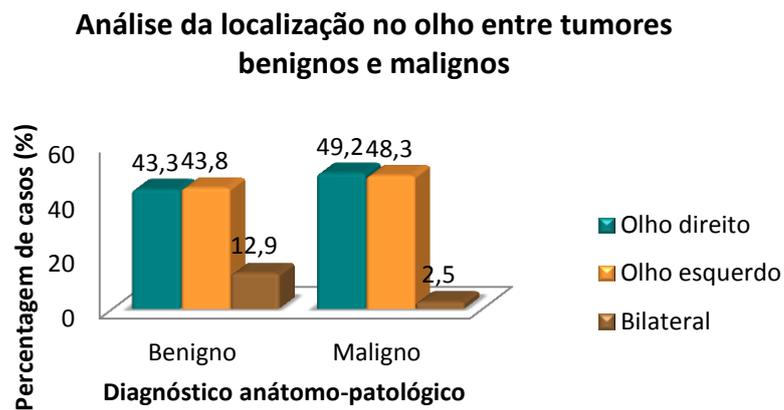


Figura 6. Análise da localização no olho entre tumores benignos e malignos

## 2) Localização na área palpebral

Os tumores palpebrais localizaram-se mais frequentemente na pálpebra inferior (36,7%, n=588), e seguidamente na pálpebra superior (33,8%, n=541) (Fig.7). No canto interno localizaram-se cerca de 14,9% (n=239) dos tumores, 7,4% (n=118) no canto externo, 6,9% (n=110) em ambas as pálpebras superior e inferior e apenas cerca de 0,3 % (n=5) abrangeram toda a área da pálpebra (Fig.7).

### Frequência de tumores palpebrais segundo a localização na área palpebral

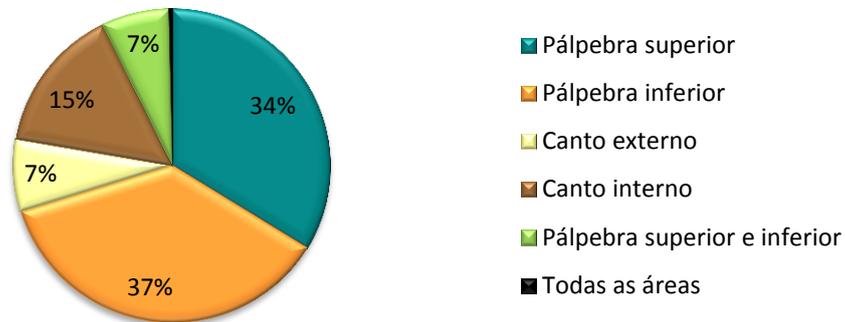


Figura 7. Frequência de tumores palpebrais segundo a localização na área palpebral

Relativamente à localização dos tumores na área palpebral, entre tumores benignos e malignos (Fig. 8), os tumores benignos localizaram-se mais frequentemente na pálpebra superior (40,6%), e seguidamente na pálpebra inferior (30,7%) e os tumores malignos localizaram-se mais frequentemente na pálpebra inferior (58,2%) e seguidamente no canto interno (23,6%).

### Análise da localização na área palpebral entre tumores benignos e malignos

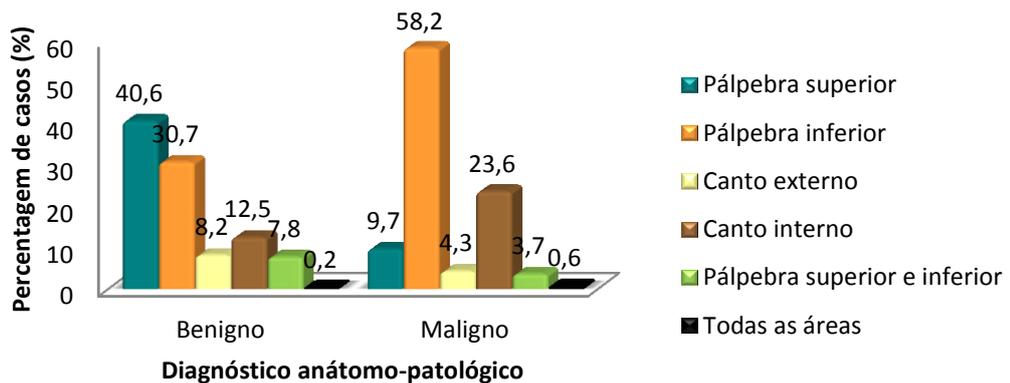


Figura 8. Análise da localização na área palpebral entre tumores benignos e malignos

Estatisticamente observou-se uma associação entre a localização e a frequência de tumores benignos e malignos (teste qui-quadrado:  $p < 0,001$ ).

Entre os tumores benignos mais frequentes, o papiloma escamoso, o nevus melanocítico e o quisto sebáceo localizaram-se mais frequentemente na pálpebra superior (47%, 48,8% e 33,9% respectivamente) e seguidamente na pálpebra inferior (23,1%, 35,5% e 29,7% respectivamente). O chalázio localizou-se mais frequentemente na pálpebra inferior (45,7%) e depois na pálpebra superior (37,2%).

O carcinoma basocelular localizou-se mais frequentemente na pálpebra inferior (58,9%) e seguidamente no canto interno (24,9%).

### 3) Bilateralidade

Como já observado anteriormente, dos 1618 tumores palpebrais incluídos cerca de 171 (10,6%) tinham uma localização bilateral (Fig. 5).

Obteve-se uma associação estatística (teste qui-quadrado:  $p < 0,001$ ) entre a frequência de tumores benignos e malignos e a bilateralidade. Os tumores benignos foram mais frequentemente bilaterais (12,8%), relativamente aos malignos (2,5%) (Fig. 9).

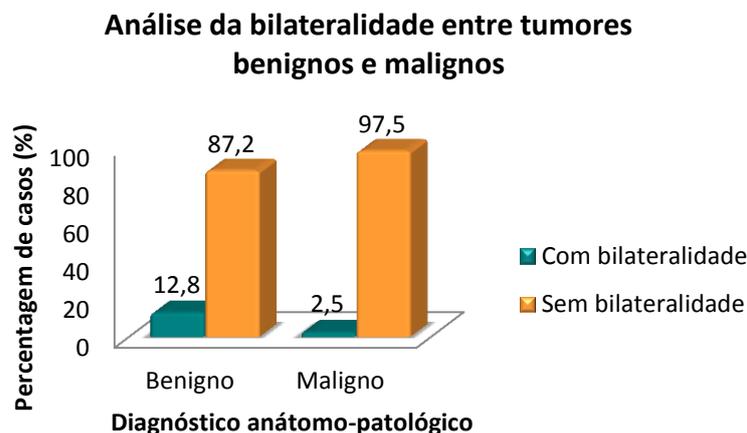


Figura 9. Análise da bilateralidade entre tumores benignos e malignos

Analisando as lesões bilaterais, as mais frequentes foram o papiloma (41,8%) e o xantelasma (33,5%). Os tumores palpebrais que mais frequentemente tinham uma localização bilateral foram o xantelasma (63,3%), o molusco contagioso (21,4%), o tricoepitelioma

(20%), e o papiloma (19,1%). Apenas 2,6% dos carcinomas basocelulares se localizaram bilateralmente.

#### 4) Multifocalidade

Dos 1601 tumores palpebrais incluídos, cerca de 214 apresentaram multifocalidade (13,4%).

Estatisticamente, houve uma associação entre a frequência de tumores benignos e malignos e a multifocalidade (teste qui-quadrado:  $p < 0,001$ ). Verificou-se uma maior frequência de multifocalidade nos tumores benignos (15,5%) do que nos malignos (5,9%) (Fig. 10).

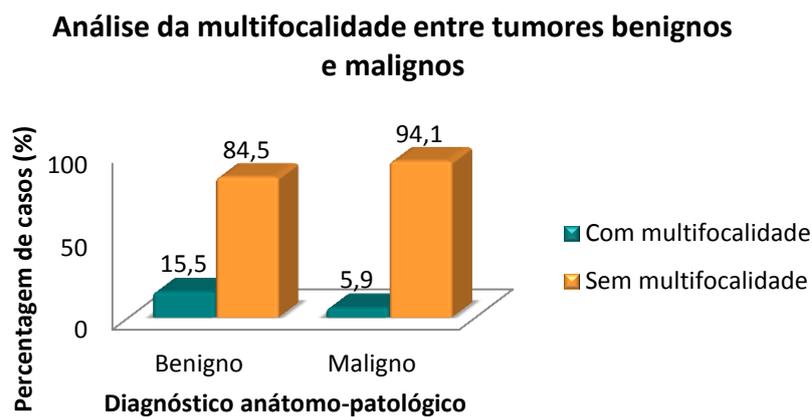


Figura 10. Análise da multifocalidade entre tumores benignos e malignos

Analisando as lesões multifocais, as mais frequentes foram o papiloma (53,7%) e o xantelasma (13,1%). As lesões que mais frequentemente se apresentaram com multifocalidade foram o melanoma (42,9%), o papiloma (31,9%) e o xantelasma (31,1%). Apenas 4,2% dos carcinomas basocelulares apresentaram multifocalidade.

## Correlação clínico-patológica

Se compararmos o diagnóstico clínico com o diagnóstico anátomo-patológico (Quadro X), 93,7% dos tumores malignos foram clinicamente diagnosticados como malignos/positivos e 96,2% dos tumores benignos foram clinicamente diagnosticados como benignos/negativos. Assim, a sensibilidade do diagnóstico clínico para detectar tumores malignos foi de 93,7% e a especificidade foi de 96,2%.

Quadro X. Comparação do diagnóstico clínico e o anátomo-patológico

		Diagnóstico anátomo-patológico		Total
		Benigno	Maligno	
Diagnóstico clínico	Benigno	1192	22	1214
	Maligno	47	327	374
Total		1239	349	1588

Sensibilidade do diagnóstico clínico =  $327/349 \times 100 = 93,7\%$

Especificidade do diagnóstico clínico =  $1192/1239 \times 100 = 96,2\%$

O valor preditivo positivo do diagnóstico clínico para tumores malignos foi de 87,4% e o valor preditivo negativo foi de 98,2%. O coeficiente de concordância de Cohen do diagnóstico clínico para tumores benignos e malignos foi de 87,6% ( $k = 0,876$ ;  $p < 0,001$ ). O diagnóstico clínico apresentou uma taxa de falsos negativos (3,0%) significativamente maior (o dobro) do que a taxa de falsos positivos (1,4%) (Teste de McNemar:  $p = 0,004$ ).

Relativamente aos tumores benignos mais frequentes, a sensibilidade do diagnóstico clínico de papiloma foi de 93,4%, de nevus melanocítico foi de 55,6%, de chalázió foi de 94,5%, e de quisto sebáceo foi de 81,2%. O único tumor cujo diagnóstico clínico obteve uma sensibilidade de 100% foi o xantelasma. Os diagnósticos clínicos de lesões benignas menos frequentes apresentaram sensibilidades inferiores.

Relativamente aos tumores malignos, o diagnóstico clínico de carcinoma basocelular apresentou uma sensibilidade de 90,8%. Contudo, a sensibilidade do diagnóstico clínico de

carcinoma espinhocelular foi de apenas 33%, pois foi frequentemente diagnosticado clinicamente como carcinoma basocelular.

## **DISCUSSÃO E CONCLUSÕES**

### **Frequência dos diferentes tipos histológicos**

Os tumores benignos são mais frequentes que os malignos<sup>8</sup> e, efectivamente, foi o que se observou neste estudo e na maioria das séries<sup>1,4,9</sup>. Os 5 tipos de tumores benignos mais frequentes, neste estudo, foram o papiloma escamoso, seguindo o nevus melanocítico, o chalázio, o quisto sebáceo, e o xantelasma. Recentemente, Deprez e Uffer<sup>1</sup> realizaram um estudo *cohort* na Suíça, com 5504 casos de 1989 a 2007 e, entre os inúmeros tipos de tumores benignos (excluindo lesões inflamatórias), o papiloma escamoso, a queratose seborreica, o nevus melanocítico, o quisto epidermóide e o hidrocistoma, por ordem decrescente, foram os mais frequentes. Noutro estudo *cohort*<sup>9</sup>, realizado na China e que incluiu 2639 tumores de 1997 a 2006, as lesões benignas mais frequentes foram as lesões inflamatórias, e seguidamente, o nevus melanocítico, o papiloma escamoso, e os quistos epidermóide e dermóide. No estudo de Díaz<sup>4</sup>, realizado em Espanha, com 1334 casos entre 1981 e 2003, o tumor benigno mais frequente foi a queratose seborreica, seguindo depois o nevus melanocítico, o fibroma, o hidrocistoma e o quisto epidérmico.

O tumor maligno mais frequente, neste estudo, foi o carcinoma basocelular (86,3%), seguindo-se o carcinoma espinhocelular (4,5%), o carcinoma sebáceo (3,1%), o linfoma, e o melanoma, resultados concordantes quando comparados com várias séries<sup>1-4,10,11</sup>. Porém, os resultados de estudos sobre tumores palpebrais malignos variam marcadamente em diferentes partes do mundo, assim como nos países asiáticos onde séries<sup>9,12-17</sup> obtiveram resultados diferentes. O carcinoma basocelular é, ainda, o tumor maligno mais frequente da pálpebra, nos países ocidentais correspondendo a cerca de 80-90% de todos os tumores

malignos<sup>1,3,6,9,13,14,18</sup>. No entanto, nos países asiáticos a sua frequência desce pois a frequência do carcinoma sebáceo e do carcinoma espinhocelular é relativamente elevada<sup>1,9,13,19,20</sup>. O carcinoma sebáceo é raro em caucasianos, sendo responsável por 3-6%<sup>1,13</sup> dos tumores malignos nos países europeus, mas parece ser muito mais comum na população asiática, representando 25 a 40% dos tumores malignos<sup>1,13,20</sup>.

Os tumores não epiteliais são mais raros<sup>21,18</sup>, tal como se verificou neste estudo. É importante salientar, que nestes estudos estatísticos, a frequência relativa dos vários tipos de tumores não depende apenas da localização geográfica e do fundo genético da população estudada, mas também do seu estado sócio-económico e do acesso aos cuidados médicos<sup>1</sup>.

Considerando os tumores segundo a sua origem, isto é, segundo a classificação *WHO – Histological Typing of Tumours of the Eye and its Adnexa*<sup>7</sup>, observou-se um predomínio dos tumores/lesões de origem epidérmica, representando cerca de 50,2% dos tumores, seguindo-se os tumores do grupo dos “Outros”, os de origem melanocítica, os de origem nos tecidos moles, os de origem anexial e, por último, os de origem linfóide. Resultados concordantes foram encontrados também no estudo de Proença e Veríssimo<sup>3</sup>, realizado em Portugal com inclusão de 1632 casos de 1971 a 1997, mas com uma percentagem maior de lesões epidérmicas, cerca de 73%. Também Díaz<sup>4</sup>, obteve resultados semelhantes com o predomínio dos tumores epidérmicos (56,9%), mas com algumas diferenças, pois os tumores de origem anexial foram os segundos mais frequentes, seguindo-se os de origem mesenquimatosa e só depois os de origem melanocítica. Já Deprez e Uffer<sup>1</sup> obtiveram resultados semelhantes com o predomínio dos tumores epidérmicos, seguindo-se os tumores de origem melanocítica, e depois os de origem anexial.

## **Análise das características demográficas e clínicas**

Num total de 1622 casos, 59,6 % eram do género feminino e 40,4% do género masculino. Frequências semelhantes verificaram-se também no estudo de Díaz<sup>4</sup> (55,1%/44,9%), e no estudo de Xu et al.<sup>9</sup> (57%/43%). Estas diferentes frequências entre géneros poderão ser justificadas pela taxa populacional de mulheres e homens em Portugal Continental, que segundo o Instituto Nacional de Estatística, em 2012, foi de 52,4% no género feminino e de 47,6% no género masculino. Além disso, a maior preocupação estética no género feminino poderá levar a que procurem, com maior frequência, cuidados médicos. Mas, mais estudos serão necessários para se verificar se existe, na realidade, uma maior frequência de tumores palpebrais em determinado género. A frequência de tumores benignos e malignos foi independente do género. Assim, é igualmente frequente que tumores benignos e malignos apareçam no género feminino ou masculino, isto é, não são mais frequentes num dado género. O mesmo não se verificou no estudo de Xu et al.<sup>9</sup>, no qual se demonstrou que as lesões benignas eram mais frequentes no género feminino e que as lesões malignas e pré-malignas não predominavam em nenhum género, e no estudo de Díaz<sup>4</sup> que obteve uma frequência levemente maior de lesões benignas em mulheres e de malignas em homens. Noutra série<sup>2</sup>, foi encontrada também uma pequena predominância de tumores malignos no sexo masculino, o que poderá ser explicado pelo predomínio do carcinoma basocelular e do espinhocelular (os tumores malignos mais frequentes) no género masculino<sup>4</sup>.

A idade média do diagnóstico foi de 59,4 anos, isto porque se observou um maior número de casos no grupo da faixa etária idade média e seguidamente nos idosos, sendo a frequência de tumores palpebrais nas faixas etárias mais jovens muito baixa. O intervalo de idades foi extremo, variando desde 1 ano até 97 anos, devido à junção de tumores benignos e malignos no mesmo grupo. Ao comparar os tumores benignos com os malignos, verificou-se que, nos tumores benignos, a idade média do diagnóstico é inferior à dos malignos. Do mesmo modo, a

percentagem de tumores benignos foi maior em idades médias, enquanto os tumores malignos foram mais frequentes nos idosos. Vários estudos<sup>4,5,9,11-14,17,22</sup> demonstraram o mesmo, isto é, que os tumores benignos se manifestam mais cedo (idades médias entre os 41,3 e os 55,9 anos), ao contrário dos malignos que se manifestam mais tardiamente (idades médias entre os 59,9 aos 73,4 anos). A frequência dos tumores benignos e malignos foi associada à faixa etária (teste qui-quadrado:  $p < 0,001$ ) no sentido em que tumores benignos são mais frequentes em todas as faixas etárias, decrescendo ligeiramente com o aumento da idade, enquanto a incidência dos malignos aumenta com o aumento da idade, tendo uma incidência significativa nos idosos (após os 65 anos). Note-se que não se encontrou nenhum tumor maligno na faixa etária infantil.

O olho direito e o esquerdo foram igualmente envolvidos (44% e 45% respectivamente), e o mesmo se verificou ao comparar os tumores benignos e malignos. Outras séries<sup>6,16</sup> também não encontraram nenhum predomínio no envolvimento de determinado olho pelos tumores malignos.

A pálpebra inferior foi a localização mais frequente de todos os tumores, seguindo-se a pálpebra superior, o canto interno, o canto externo, ambas as pálpebras superior e inferior e por último toda a área da pálpebra. Resultados semelhantes verificam-se noutras séries<sup>2,4</sup>. Comparando os tumores benignos e malignos, verificou-se que os tumores benignos tiveram uma predilecção pela pálpebra superior e seguidamente pela pálpebra inferior, e que os tumores malignos se localizaram preferencialmente na pálpebra inferior e seguidamente no canto interno, tal como se verificou noutras séries<sup>2-4,11,18</sup>. As localizações preferenciais dos tumores malignos poderão ser justificadas pelo facto do carcinoma basocelular, o tumor maligno mais frequente, se localizar preferencialmente nestes locais<sup>3,4,11,23</sup>. Noutros estudos<sup>13,17,24</sup> os tumores malignos localizaram-se mais frequentemente na pálpebra inferior e seguidamente na pálpebra superior, isto porque, os tumores malignos mais frequentemente

encontrados, nestes estudos, foram o basocelular e o carcinoma sebáceo, que se localiza preferencialmente na pálpebra superior, provavelmente pelo maior número de glândulas meibomianas<sup>1</sup>.

Do total de tumores, cerca de 10,6% eram bilaterais, e 13,4% apresentaram multifocalidade. Tanto as lesões benignas como as malignas cursaram na sua maioria sem bilateralidade, e sem multifocalidade. Porém, as lesões benignas foram as que apresentaram maior frequência de tumores bilaterais e de tumores multifocais, também verificado no estudo de Díaz<sup>4</sup>.

### **Correlação clínico-patológica**

Neste estudo, a sensibilidade do diagnóstico clínico de tumores malignos palpebrais foi de 93,7% e a especificidade foi de 96,2%. O estudo de Coroi et al.<sup>2</sup> mostrou uma sensibilidade semelhante (94,5%). No entanto, noutros estudos a sensibilidade e a especificidade foram ligeiramente inferiores, na ordem dos 83,2% e 88,4% no estudo de Díaz<sup>4</sup>, de 87,5% e 81,5% no estudo de Margo<sup>10</sup>, e 90,5% de sensibilidade no estudo de Wang et al.<sup>13</sup>. O coeficiente de concordância de Cohen entre o diagnóstico clínico de tumores benignos e malignos e o diagnóstico anátomo-patológico foi de 87,6% ( $k = 0,876$ ;  $p < 0,001$ ), o que significa que a concordância entre o diagnóstico clínico e anátomo-patológico é significativa e muito forte. O valor preditivo positivo foi de 87,4%, e o valor preditivo negativo de 98,2%, ou seja, dos tumores diagnosticados clinicamente como malignos cerca de 87,4% eram anatomopatologicamente malignos e dos tumores diagnosticados clinicamente como benignos, 98,2% eram verdadeiramente benignos. A taxa de falsos positivos foi de 1,4%, e a de falsos negativos foi de 3,0% (significativamente maior), isto é, cerca de 3% dos tumores malignos foram diagnosticados clinicamente como benignos. Margo<sup>10</sup> obteve taxas de falsos positivos e negativos superiores, cerca de 11,6% e 4,6% respectivamente.

Relativamente aos tumores benignos, a sensibilidade do diagnóstico clínico de lesões com aspecto mais característico como o xantelasma, o papiloma e o chalázio foi elevada (100%, 93,4% e 94,5% respectivamente). Similarmente, no estudo de Díaz<sup>4</sup>, o xantelasma também foi a única lesão com uma sensibilidade diagnóstica de 100%. A sensibilidade do diagnóstico clínico de carcinoma basocelular foi de 90,8%, já Proença e Veríssimo<sup>3</sup> encontraram uma sensibilidade de 80% e Díaz<sup>4</sup> uma sensibilidade inferior, cerca de 75%. Relativamente ao diagnóstico clínico de carcinoma espinhocelular, obteve-se uma sensibilidade de apenas 33%, sendo sobretudo confundido com o carcinoma basocelular, do mesmo modo também Díaz<sup>4</sup> obteve uma sensibilidade diagnóstica baixa (19%).

Apesar da taxa de 3% de falsos negativos no diagnóstico clínico de tumores palpebrais malignos, na maioria dos casos a suspeita clínica é confirmada pela anatomia-patológica, o que pode ser explicado pelo facto de nos CHUC os médicos responsáveis pelo diagnóstico clínico de tumores palpebrais serem também patologistas com experiência.

Na interpretação destes resultados deve-se ter em conta que vários factores podem influenciar os resultados do estudo e gerar viés. Em primeiro lugar, um factor erro importante foi a referenciação dos doentes, sobretudo porque se trata de um hospital universitário, para o qual foram enviados casos com patologias seleccionadas ou de diagnóstico difícil. Em segundo, nenhum registo de patologia reflecte uma amostra “randomizada” de tumores palpebrais<sup>3</sup>. Terceiro, a idade contabilizada no estudo foi a idade do diagnóstico e não a idade do aparecimento da lesão, e por último, a classificação histológica dos tumores não é universal nem uniforme, o que limitou a comparação com outros estudos. Apesar destas limitações, são pontos fortes deste estudo, o número considerável de tumores palpebrais incluídos, e o facto de ser um dos poucos estudos epidemiológicos de tumores palpebrais a nível nacional. De certa forma reflecte a realidade nacional, o que permite uma melhor abordagem do oftalmologista à patologia palpebral.

## REFERÊNCIAS

1. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *Am. J. Dermatopathol.* 2009;31(3):256–62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384066>.
2. Coroi MC, Rosca E, Mutiu G, Coroi T, Bonta M. Eyelid tumors: histopathological and clinical study performed in County Hospital of Oradea between 2000-2007. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2010;51(1):111–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20191129>.
3. Proença R, Verísimo J. Tumores do Globo Ocular e Anexos. 25 anos de Registo do Centro de Patologia Ocular. *Exp Ophthalmol.* 1998; 24 (1), 27-42.
4. Díaz M del C. Tumores Palpebrales: Correlación Clínico-Patológica de 1334 Casos. Tese de Doutoramento. Universidade Complutense. Madrid. 2004.
5. Lin H-Y, Cheng C-Y, Hsu W-M, Kao WHL, Chou P. Incidence of eyelid cancers in Taiwan: a 21-year review. *Ophthalmology.* 2006;113(11):2101–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962174>. Accessed October 16, 2013.
6. Saari MK, Paavilainen V, Tuominen J, Collan Y. Epidemiology of basal cell carcinoma of the eyelid in South-Western Finland. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001;239(3):230–233. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s004170100260>. Accessed October 16, 2013.
7. Zimmerman LE et al. Histological Typing of Tumours of the Eye and its Adnexa. World Heal. Organ. Int. Histol. Classif. Tumours. 1980.
8. Scat Y, Liotet S, Carre F. Epidemiological study of benign tumors and inflammatory pseudotumors of the eye and its adnexa. *J. Fr. Ophtalmol.* 1996;19(8-9):514–519.
9. Xu X, Li B, Sun X, Li L, Ren R, Gao F. [Clinical and pathological analysis of 2639 cases of eyelid tumors]. *Zhonghua. Yan Ke Za Zhi.* 2008;44(1):38–41.
10. Margo CE. Eyelid tumors: accuracy of clinical diagnosis. *Am. J. Ophthalmol.* 1999;128(5):635–636.
11. Cook BE, Bartley GB. Epidemiologic Characteristics and Clinical Course of Patients with Malignant Eyelid Tumors in an Incidence Cohort in Olmsted County , Minnesota. 1990:746–750.
12. Lee SB, Saw SM, Au Eong KG, Chan TK, Lee HP. Incidence of eyelid cancers in Singapore from 1968 to 1995. *Br. J. Ophthalmol.* 1999;83(5):595–7. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1723038&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
13. Wang J-K, Liao S-L, Jou J-R, et al. Malignant eyelid tumours in Taiwan. *Eye (Lond).* 2003;17:216–220.

14. Takamura H, Yamashita H. Clinicopathological analysis of malignant eyelid tumor cases at Yamagata university hospital: statistical comparison of tumor incidence in Japan and in other countries. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2005;49(5):349–54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16187033>. Accessed October 16, 2013.
15. Sihota, R., K. Tandon, S. Betharia, R. Arora ND. Malignant Eyelid Tumors in an Indian Population. 1996.
16. Kumar R. Clinicopathologic study of malignant eyelid tumours. *Clin. Exp. Optom.* 2010;93(4):224–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20465547>. Accessed October 16, 2013.
17. Mak ST, Wong AC-M, Io IY-F, Tse RK-K. Malignant eyelid tumors in Hong Kong 1997-2009. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2011;55(6):681–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21842179>. Accessed October 16, 2013.
18. Slutsky JB, Jones EC. Periocular cutaneous malignancies: a review of the literature. *Dermatol. Surg.* 2012;38(4):552–69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404129>. Accessed October 16, 2013.
19. Takamura H, Yamashita H. Clinicopathological analysis of malignant eyelid tumor cases at Yamagata university hospital: statistical comparison of tumor incidence in Japan and in other countries. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2005;49(5):349–54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16187033>. Accessed October 16, 2013.
20. Yoon JS, Kim SH, Lee CS, Lew H, Lee SY. Clinicopathological analysis of periocular sebaceous gland carcinoma. *Ophthalmologica.* 2007;221(5):331–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728556>. Accessed October 16, 2013.
21. Margo CE, Mulla ZD. Malignant tumors of the eyelid: a population-based study of non-basal cell and non-squamous cell malignant neoplasms. *Arch. Ophthalmol.* 1998;116:195–198.
22. Chi MJ, Baek SH. Clinical analysis of benign eyelid and conjunctival tumors. *Ophthalmologica.* 2006;220(1):43–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16374048>. Accessed October 16, 2013.
23. Salomon J, Bieniek A, Baran E, Szepietowski JC. Basal cell carcinoma on the eyelids: own experience. *Dermatol. Surg.* 2004;30(2 Pt 2):257–263.
24. Kersten RC, Ewing-Chow D, Kulwin DR, Gallon M. Accuracy of clinical diagnosis of cutaneous eyelid lesions. *Ophthalmology.* 1997;104(3):479–484.