

**ÍNDICE:**

Resumo.....	2
Abstract .....	3
Introdução.....	4
Anatomia .....	5
Histologia.....	9
Fisiologia.....	12
Epidemiologia.....	13
Etiologia.....	14
Classificação .....	15
Histogénese.....	18
Tipos de Neoplasias.....	19
Apresentação Clínica.....	24
Meios de Diagnóstico das Neoplasias das Glândulas Salivares.....	24
Tratamento.....	31
Prognóstico .....	35
Conclusões Finais .....	38
Bibliografia .....	39

## Resumo

A cavidade oral recebe a secreção da saliva de numerosas glândulas que podem classificar-se, quanto ao seu tamanho, em duas categorias: glândulas salivares principais ou *major* (parótida, submandibular e sublingual) e glândulas salivares acessórias ou *minor* (labiais, linguais, palatinas, jugais e incisivas).

As neoplasias das glândulas salivares são, provavelmente, a mais complexa neoplasia humana.

As neoplasias das glândulas salivares, além de raras, são caracterizadas por uma grande heterogeneidade do ponto de vista histológico, comportamento biológico e evolução clínica.

As neoplasias malignas das glândulas salivares correspondem a menos de 1% de todas as neoplasias malignas e a cerca de 3% de todos os tumores da cabeça e pescoço. As neoplasias malignas mais comuns são: o carcinoma muco-epidermóide (30%) e o carcinoma adenóide-quístico (10 a 15%), e localizam-se maioritariamente na glândula parótida.

A múltipla e diversificada patologia das glândulas salivares obriga a fazer uma história clínica detalhada, com exploração metódica e sistemática da anamnese e da semiologia, e a utilizar vários meios complementares de diagnóstico.

Uma vez diagnosticados e estadiados, os doentes são submetidos a tratamento cirúrgico. Por vezes, pode ser necessário recorrer à radioterapia pós-operatória. A radioterapia com neutrões poderá estar associada a uma maior taxa de cura, no entanto pode originar algumas complicações.

O papel da quimioterapia sistémica ainda não está totalmente clarificado e esta é, normalmente, utilizada em casos de mau prognóstico.

Relativamente ao prognóstico, o estadiamento é, talvez, o factor de maior importância destas neoplasias, embora se saiba que outros factores podem influenciar a sobrevivência dos doentes.

## **Abstract**

Oral cavity receives its saliva secretion from numerous glands that can be classified, according to their size, in two categories: main or *major* salivary glands (parotid, submandibular and sublingual) and accessory or *minor* salivary glands (labial, lingual, palatine, jugal and incisives).

Salivary gland neoplasias are, probably, the most complex human neoplasia.

Salivary gland neoplasias, apart from being rare, are characterized by major heterogeneity in a biological, histological and clinical behavior level.

Malignant salivary gland neoplasias correspond to less than 1% of all malignant neoplasias and to about 3% of all head and neck tumors. The most common head and neck neoplasias are mucoepidermoid carcinoma (30%) and adenoid cystic carcinoma (10 to 15%) and are mainly located in the parotid gland.

Salivary glands' multiple and diversified pathology obliges the clinician to perform a detailed clinical history, with methodical and systematic examination of anamnesis and semiology, as well as the use of various complementary means of diagnosis.

Once diagnosed and staged, patients are then submitted to surgical treatment. Sometimes post-operative radiotherapy might be necessary. Neutron radiotherapy may be associated with a higher healing rate, but can lead to other complications as well.

The role of systemic chemotherapy is not fully clarified, being used normally in cases with bad prognosis.

With regards of prognosis, the staging is perhaps the most important factor in this type of neoplasias, although it is known that other factors might influence patients' survival rate.

## **Introdução**

Este trabalho, apresentado sob a forma de artigo de revisão, foi realizado com o objectivo de proporcionar uma abordagem geral das neoplasias das glândulas salivares.

As neoplasias das glândulas salivares, além de raras e muito diversificadas, são habitualmente estudadas no grupo das neoplasias da cabeça e pescoço, o que associado ao seu diagnóstico e tratamento, as torna da responsabilidade de vários especialistas, merecendo destes uma especial atenção, já que podem apresentar taxas de morbilidade e mortalidade elevadas.

O potencial biológico das células epiteliais das glândulas salivares dificulta o diagnóstico diferencial entre neoplasias benignas e malignas, o que se reflecte na classificação e nomenclatura usadas e explica a sucessiva descrição dos vários tipos de neoplasias.

Devido à escassez do número de casos existentes, a experiência adquirida é mínima, sendo que não há, ainda, nenhum tratamento completamente eficaz.

Contudo, têm sido realizados estudos que procuram inverter esta tendência.

## Anatomia

A cavidade oral recebe a secreção da saliva de numerosas glândulas que podem classificar-se, quanto ao seu tamanho, em duas categorias: as glândulas salivares *major* ou principais (parótidas, submandibulares e sublinguais) que se caracterizam por drenarem para a cavidade oral por um sistema de ductos extraglandulares, e as glândulas salivares *minor* ou acessórias (labiais, linguais, palatinas, jugais e incisivas) distribuídas por toda a mucosa oral, à exceção da gengiva e papila palatina.

As glândulas salivares principais têm uma localização anatômica afastada do local da excreção, porque os primórdios glandulares que estão na sua origem têm um elevado potencial de migração celular. As glândulas salivares acessórias, por este potencial migratório ser mais fraco, localizam-se numa posição topográfica mais próxima da sua origem.

### GLÂNDULAS *MAJOR* ou PRINCIPAIS

#### Glândula Parótida

É a glândula mais volumosa, com um peso médio de 25 gramas. Apresenta uma superfície lobulada, com uma coloração cinzenta amarelada, confundindo-se com o tecido adiposo subcutâneo.

Encontra-se situada na *loca* parotídea, que é uma escavação anatômica esquelética, profunda anfractuosa, formada anteriormente pelo ramo ascendente da mandíbula, atrás pelo processo mastóide e osso timpânico, em cima pela arcada zigomática e na profundidade pelas apófises estilóide do osso temporal e transversal do atlas.

A parede profunda da *loca* está revestida pelos músculos estiloglosso, estilo-hioideu e estilofaríngeo; a parede posterior pelo músculo digástrico e pela inserção do feixe posterior do músculo esternocleidomastoideu, a parede anterior é revestida pelo masseter, a parede interna é revestida pelos músculos pterigoideus e a parede externa pelo músculo platisma.

A glândula preenche toda a *loca*, relacionando-se com esta intimamente, adoptando a forma de uma pirâmide triangular irregular, onde se identificam uma face externa

## Neoplasias das Glândulas Salivares

plana, uma face interna côncava, uma face posterior, um pólo superior, um pólo inferior e os bordos anterior, posterior e interno.

A pirâmide glandular apresenta o vértice dirigido para o ângulo goníaco, a base sob a fossa zigomática e o bordo interno na parede lateral da faringe, entre os ligamentos estilomastoideu e eseno-mandibular. É envolvida por tecido conjuntivo laxo e revestida por uma cápsula fibrosa, derivada da aponevrose cervical profunda, que limita a *loca* parotídea, adere a alguns constituintes desta e penetra no interior da glândula dividindo-a em compartimentos lobulares.

Do ponto de vista cirúrgico, esta glândula é formada por duas porções ou lobos: um lobo superficial e um lobo profundo, separados pelo nervo facial. No entanto, esta não é uma verdadeira divisão anatomofuncional. É apenas aceite sob o ponto de vista cirúrgico, uma vez que o nervo facial está intrinsecamente associado à glândula e há a necessidade de conservar a integridade da sua estrutura, quando se intervém cirurgicamente na parótida. Assim, o principal elemento anatómico de referência na cirurgia da parótida é o nervo facial, considerando-se a parotidectomia parcial ou do lobo superficial a remoção do tecido glandular acima do plano do nervo facial e a parotidectomia total conservadora a remoção de toda a glândula, mantendo-se a integridade do nervo.

### Canal Excretor de Stenon, Stenson ou Parotidiano

O canal de Stenon é o canal excretor da glândula parótida, que resulta da união dos canais interlobulares e emerge da glândula pelo seu bordo anterior, um pouco acima da parte média (frequentemente por um único canal colector, mas por vezes por dois canais, um superior e outro inferior). Tem por função transportar a saliva parotidiana para a cavidade oral. A sua direcção é indicada por uma linha imaginária traçada do *tragus* ao bordo inferior da asa do nariz.

Quando sai da glândula dirige-se primeiro de trás para diante numa prega da aponevrose masseterina; depois, ao nível do bordo anterior da bolsa adiposa de Bichat, numa prega aponevrótica que cobre esta massa; atravessa o músculo bucinador de trás para diante, acabando por perfurá-lo, deslizando depois sob a mucosa bucal, ao nível do colo do 1º ou 2º molares superiores, por um orifício

## Neoplasias das Glândulas Salivares

oblíquo localizado numa bolsa, onde se originou o primórdio embrionário da glândula.

### Glândula Submandibular

A glândula submandibular, localiza-se na região supra hioideia, com cerca de metade do peso e volume da parótida. Ocupa uma escavação osteomúsculo-aponevrótica, a *loca* submandibular, limitada superiormente pelo bordo superior da mandíbula e inferiormente pelo músculo digástrico.

A glândula no interior da *loca* submandibular relaciona-se com o nervo lingual, artéria e veia faciais, vasos e nervos milo-hioideus e gânglios linfáticos.

### Canal de Wharton

O canal de Wharton é o canal excretor da glândula submandibular e emerge da face inferior da glândula. Após uma curvatura acentuada, tem um trajecto rectilíneo ascendente, dirigindo-se para diante, para dentro e para cima, acompanhando, numa extensão variável, o prolongamento anterior da glândula e, depois, o músculo milo-hioideu e a glândula sublingual que está por dentro, até chegar à extremidade inferior do freio lingual onde muda de direcção e corre encostado a ele durante 2 a 3 mm, para se abrir na cavidade bucal num *ostium* umbilical.

### Glândula Sublingual

A glândula sublingual situa-se no pavimento bucal debaixo da mucosa alvéolo-lingual. É a mais pequena das glândulas principais, com cerca de 3 cm de comprimento e 3 gramas de peso.

Tem a forma de uma amêndoa, achatada transversalmente, com as extremidades afiladas e de maior eixo no sentido alvéolo-lingual.

## Neoplasias das Glândulas Salivares

### Canal Excretor de Rivinus ou de Bartholin e Canais Excretores de Walther

Anatomicamente, a glândula sublingual é formada por um aglomerado de pequenas glândulas, o que explica a existência de cinco a catorze canais excretores. O maior designa-se por canal de Rivinus ou de Bartholin e origina-se no interior do aglomerado glandular. Emerge na parte média da glândula, bordeja o canal de Wharton e abre-se no vértice da bolsa sublingual. Por vezes, desemboca directamente no canal de Wharton, onde ambas as glândulas libertam a saliva pelo mesmo *ostium* glandular.

Os outros canais, denominados de canais de Walther, são pequenos, curtos e abrem-se por fora do canal de Rivinus, ao longo da prega sublingual.

## GLÂNDULAS *MINOR* OU ACESSÓRIAS

### Glândulas Labiais

As glândulas labiais são predominantes no lábio inferior e estão localizadas na lâmina própria da mucosa labial. O seu canal excretor abre-se na face húmida do lábio, por trás da linha de transição de Klein. São o local de maior incidência dos quistos salivares ou mucocelos, devido à sua abundância e à exposição ao trauma a que está sujeita esta região anatómica. Podem ser afectadas por queilites glandulares graves da forma apostematosa.

### Glândulas Linguais

As glândulas linguais encontram-se anexas às papilas caliciformes circunvaladas e papilas foliáceas e inseridas entre as fibras musculares do terço anterior da língua. Podem ser subdivididas em três grupos: glândulas linguais anteriores (glândulas da Blandin e Nuhn), localizadas perto da extremidade anterior da língua; glândulas linguais posteriores marginais (glândulas de Weber), anexas às papilas foliáceas; e glândulas linguais posteriores dorsais (glândulas de Von Ebner), anexas às papilas caliciformes. As glândulas de Von Ebner são as únicas glândulas acessórias serosas.

Dentro das glândulas salivares acessórias, as glândulas linguais são as que desempenham a função mais importante na manutenção da saúde dos dentes e da mucosa bucal.



## Neoplasias das Glândulas Salivares

### Glândulas Palatinas

As glândulas palatinas correspondem a várias centenas de agregados glandulares na lâmina própria da mucosa da região póstero-lateral do palato duro e na submucosa do palato mole e úvula, estendendo-se até à região do istmo e prega glossopalatina.

### Glândulas Jugais

As glândulas jugais constituem o grupo anexo à mucosa jugal e por vezes são descritas como uma extensão das glândulas labiais.

São designadas de glândulas molares quando o orifício excretor se localiza junto ao *ostium* do canal de Stenon.

### Glândulas Incisivas

As glândulas incisivas localizam-se atrás dos incisivos inferiores, onde constituem um pequeno grupo de glândulas do pavimento da boca, cujos canalículos excretores se abrem próximo da inserção do freio lingual.

## **Histologia**

Histologicamente, as glândulas salivares são constituídas por dois componentes principais: o parênquima (formado por elementos epiteliais) e o estroma.

### PARÊNQUIMA

É constituído por unidades secretoras terminais, os ácinos, e por um complexo e ramificado sistema canalicular, formado por três tipos de canais (canais intercalares, canais estriados e canais excretores).

## Neoplasias das Glândulas Salivares

### Ácinos

Os ácinos estão agrupados em lóbulos; vários lóbulos formam um lobo e o conjunto de lobos forma a glândula.

Existem três tipos de ácinos: serosos, constituídos por células serosas; mucosos, formados por células mucosas; e mistos, onde coexistem as células serosas e as células mucosas.

Os ácinos do tipo seroso, com amilase no seu interior, são esféricos e os de tipo mucoso, com citoplasma repleto de grânulos de muco, rico em sialomucinas ácidas, possuem forma tubular.

A envolver os ácinos e os canais intercalares encontram-se as células mioepiteliais. Recebem esta denominação por possuírem características estruturais e funcionais comuns à célula muscular lisa e à célula epitelial.

### Células mioepiteliais

As células mioepiteliais estão localizadas entre as células epiteliais e a membrana basal dos ácinos e canais intercalares, e têm uma função contráctil.

As células mioepiteliais têm uma forma estrelada com prolongamentos citoplasmáticos a envolver a porção secretora terminal. As células relacionadas com os canais intercalares têm aspecto fusiforme e menos processos citoplasmáticos, que por vezes se estendem até ao ácino ou atingem o canal estriado.

### Sistema Canalicular

Neste sistema incluem-se os canais intercalares, estriados e terminais. Os canais intercalares e estriados são responsáveis pelas modificações na concentração de electrólitos que sofre a saliva primária produzida nos ácinos, até se transformar na saliva final, libertada na cavidade oral. Estes canais podem ser designados de canais secretores, devido à sua actividade metabólica. Os canais terminais são também designados de canais excretores, uma vez que apenas têm a função passiva de colectar e drenar a saliva para a boca.

## Neoplasias das Glândulas Salivares

### Canais intercalares

Têm origem nos ácinos, são de diâmetro reduzido e revestidos por células epiteliais cubóides. Estas células representam a transição progressiva das células secretoras para células ductais.

Os canais intercalares apresentam um elevado grau de pleomorfismo entre as várias glândulas; na glândula parótida são compridos e relativamente abundantes, na submandibular são curtos e em pequeno número e na sublingual praticamente inexistentes.

Em situações neoplásicas, inflamatórias e patológicas, as células destes canais proliferam e podem transformar-se em células mucosas, escamosas, sebáceas e oncócitos (células epiteliais que se encontram distribuídas pelos canais e ácinos, raramente encontradas nos jovens).

### Canais estriados

Os canais estriados estão localizados entre os canais intercalares e os canais terminais ou excretores, e são revestidos por epitélio cubóide simples.

São as numerosas mitocôndrias, dispostas em filas paralelas no pólo basal da célula, que dão o aspecto estriado ao canal.

### Canais terminais

À medida que estes canais se aproximam da cavidade oral vão sofrendo modificações estruturais. A camada epitelial é pseudo-estratificada, formada por células colunares; transforma-se em epitélio estratificado no canal principal, semelhante ao revestimento da mucosa oral, onde o canal desemboca. Observam-se pequenas células basais indiferenciadas e, por vezes, células mucosas entre as células de revestimento, número que aumenta nas situações patológicas.

### ESTROMA

O estroma é constituído por tecido conjuntivo, elementos nervosos, vasos sanguíneos e linfáticos.

## **Fisiologia**

A função primordial das glândulas salivares é a de produzirem saliva, para manter a homeostasia da cavidade oral e participar nos primeiros processos da digestão.

Diariamente, são segregados 1000 a 1500 mililitros de saliva (aproximadamente 1 cc/minuto), sendo a maior parte segregada durante as refeições. (Rosen *et al.* 2001)

O índice de produção em repouso é estável e característico de cada indivíduo. Calcula-se que, em repouso, 69% da saliva seja produzida nas glândulas submandibulares, 26% nas parótidas e 5% nas sublinguais. Se as glândulas forem estimuladas, 69% do volume salivar é produzido pelas parótidas, 26% pelas submandibulares e 5% pelas sublinguais. (Rosen *et al.* 2001)

As glândulas salivares acessórias produzem aproximadamente 6 a 7 % do volume total de saliva; já o fluido gengival contribui com cerca de 10 mililitros por hora, para esse volume. (Rosen *et al.* 2001)

As principais funções da saliva são: funções digestivas, através da  $\alpha$ -amilase e da lipase; e funções imunitárias, uma vez que protege os dentes, formando uma película protectora (rica em mucinas) e controlando a flora bacteriana. (Rosen *et al.* 2001)

A parótida é uma glândula acinosa com células secretoras exclusivamente serosas; a submandibular é uma glândula túbulo-acinosa com unidades secretoras serosas e mucosas; e a sublingual é uma glândula túbulo-acinosa com predomínio de túbulos mucosos com alguns crescentes serosos. As glândulas salivares acessórias, com excepção das glândulas linguais posteriores dorsais, são mucosas.

## Epidemiologia

As neoplasias das glândulas salivares, além de raras (Ogawa *et al.* 2008; Guzzo *et al.* 2010), são caracterizadas por uma grande heterogeneidade do ponto de vista histológico, comportamento biológico e evolução clínica. (Gonçalves *et al.* 2007)

As neoplasias malignas das glândulas salivares correspondem a menos de 1% de todas as neoplasias malignas e a cerca de 3% de todos os tumores da cabeça e pescoço. (Lima *et al.* 2005; Gonçalves *et al.* 2007; Milano *et al.* 2007; Lee *et al.* 2008) Agulnik *et al.* 2007 referem que as neoplasias das glândulas salivares representam 6 a 7 % de todas as neoplasias da cabeça e pescoço. As neoplasias benignas ou adenomas são as mais frequentes (54 a 79%), enquanto as malignas representam 21 a 46%. (Lima *et al.* 2005)

As neoplasias das glândulas salivares, benignas ou malignas, são maioritariamente encontradas nas glândulas salivares principais, especialmente na glândula parótida (90%) (Halimi *et al.* 2005) (64-80%) (Lima *et al.* 2005), 10 a 25% na glândula submandibular e as restantes nas glândulas sublingual e acessórias. Aproximadamente 15 a 32% das neoplasias da parótida, 41 a 45% das da glândula submandibular, 70 a 90% das da glândula sublingual e 40 a 90% das neoplasias das glândulas acessórias são neoplasias malignas. (Guzzo *et al.* 2010) Aparentemente, quanto menor for a glândula, maior é a incidência de malignidade. A causa desta ocorrência é desconhecida.

O adenoma pleomórfico é a neoplasia das glândulas salivares mais comum (60%), seguido pelo tumor de Warthin, também designado de cistadenoma linfomatoso papilar que representa cerca de 15 a 20% de todas as neoplasias, ambas benignas. (Halimi *et al.* 2005) Relativamente às neoplasias malignas, as mais comuns são: o carcinoma mucoepidermóide, que representa aproximadamente 30% do total (Grisanti *et al.* 2008) e o carcinoma adenóide quístico, que corresponde a 10-15% do total de neoplasias malignas. (Khan *et al.* 2001)

O sexo feminino é mais frequentemente afectado. A terceira década é a mais afectada por neoplasias benignas, e a sexta década por neoplasias malignas. (Lima *et al.* 2005) As neoplasias das glândulas salivares são raras nas crianças, contudo a frequência de neoplasias malignas é maior quando comparada com a população adulta. Cerca de 35% de todas as neoplasias em crianças são malignas. (Thoeny, 2007)

## **Etiologia**

As causas das neoplasias das glândulas salivares são pouco conhecidas. (Ogawa *et al.* 2008; Guzzo *et al.* 2010)

Segundo Horn-Ross *et al.* 1997, a dieta pode ser efectiva na prevenção das neoplasias das glândulas salivares, quando se aumenta o consumo de frutas e vegetais (particularmente os que são ricos em vitamina C), e se limita o consumo de alimentos ricos em colesterol. (Guzzo *et al.* 2010)

As neoplasias benignas e malignas das glândulas salivares têm sido associadas a exposição a radiação ionizante, proveniente de várias fontes, incluindo as bombas atómicas de Hiroshima e Nagasaki. (Saku *et al.* 1997; Ogawa *et al.* 2008; Guzzo *et al.* 2010) No entanto, muitas perguntas permanecem sem resposta relativamente à natureza e dimensão do risco, bem como os tipos específicos de neoplasia envolvidos. Vários estudos realizados de follow-up de sobreviventes das bombas atómicas de Hiroshima e Nagasaki sugerem um papel causal das radiações ionizantes no desenvolvimento de neoplasias das glândulas salivares, principalmente para o carcinoma muco-epidermóide e na indução do tumor de Warthin (neoplasia benigna). (Saku *et al.* 1997) O declínio da incidência de neoplasias das glândulas salivares, em doentes com idade inferior a 70 anos, na Inglaterra e País de Gales, é consistente com a redução da exposição à radiação ionizante médica ou radiografias dentários. (Coleman *et al.* 1999)

Segundo Johansen *et al.* 2001, a radiação microondas dos telefones móveis não está associada a um aumento do risco de neoplasias nas glândulas salivares, do cérebro ou leucemia.

Existe uma relação entre as radiações ultravioletas, a imunossupressão e o vírus de Epstein Barr com as neoplasias das glândulas salivares. (Ogawa *et al.* 2008; Guzzo *et al.* 2010) Um estudo coortes em homens da Europa do sul, com ou em alto risco de infecção pelo VIH, mostra que estes têm uma maior preponderância para o desenvolvimento de neoplasias das glândulas salivares. (Guzzo *et al.* 2010)

Doentes com uma neoplasia histologicamente benigna (por exemplo, o adenoma pleomórfico), em idades jovens, têm um maior risco de desenvolver uma neoplasia maligna na parótida, uma vez que estas neoplasias têm potencial de transformação maligna (3-10%). (Guzzo *et al.* 2010)

Não foi encontrada relação entre o consumo de álcool, hábitos tabágicos e exposição ocupacional com o aparecimento de neoplasias das glândulas salivares. (Spitz *et al.* 1988; Muscat *et al.* 1998) Contudo, segundo Ogawa *et al.* 2008, o tabaco apesar de não estar relacionado com o desenvolvimento de neoplasias das glândulas salivares, tem sido associado ao tumor de Warthin.

A exposição ocupacional em trabalhadores da indústria da borracha, indivíduos expostos a compostos de níquel, empregados em cabeleireiros e salões de beleza, contribui para um aumento da incidência de neoplasias das glândulas salivares. (Guzzo *et al.* 2010)

Sabe-se que as neoplasias das glândulas salivares têm características histopatológicas semelhantes às neoplasias da mama e próstata, e pensa-se que talvez sejam influenciadas por hormonas sexuais. (Actis, 2005)

A inflamação crónica das glândulas salivares ainda não é claramente definida como um factor de risco. (Guzzo *et al.* 2010)

## **Classificação**

### **Classificação Anatomopatológica**

Os principais critérios para a classificação histopatológica das neoplasias das glândulas salivares são: a organização arquitetural, o grau de malignidade, a histogénese e a diferenciação citológica.

Na prática clínica, a classificação mais usada é a da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2005.

### **Neoplasias Benignas**

Adenoma Pleomórfico

Mioepitelioma

Adenoma de células basais

Tumor de Warthin

Oncocitoma

## Neoplasias das Glândulas Salivares

Adenoma canalicular

Adenoma sebáceo

Linfoadenoma sebáceo

Linfoadenoma não sebáceo

Papiloma ductal invertido

Papiloma intraductal

Sialadenoma papilífero

Cistoadenoma

### **Neoplasias Malignas**

Carcinoma de células acínicas

Carcinoma muco-epidermóide

Carcinoma adenóide-quístico

Adenocarcinoma polimorfoide de baixo grau

Carcinoma epitelial-mioepitelial

Carcinoma de células claras

Adenocarcinoma de células basais

Carcinoma sebáceo

Linfoadenocarcinoma sebáceo

Cistoadenocarcinoma

Cistoadenocarcinoma cribiforme de baixo grau

Adenocarcinoma mucinoso

Carcinoma oncocítico

Carcinoma dos ductos salivares

Adenocarcinoma não especificado

Carcinoma mioepitelial

Carcinoma ex-adenoma pleomórfico

Carcinossarcoma

Adenoma pleomórfico metastizante

Carcinoma de células escamosas

Carcinoma de células pequenas

Carcinoma de células grandes

Carcinoma linfoepitelial



Sialoblastoma

### **Classificação TNM**

Esta classificação tem por objectivo avaliar a neoplasia ao nível local, regional e geral, com o propósito de a classificar por critérios uniformes, a fim de se estabelecerem protocolos universais de diagnóstico e tratamento. A classificação TNM baseia-se no tamanho do tumor, na invasão do nervo facial, na extensão extraglandular da massa tumoral (T), na invasão e dimensões dos gânglios loco-regionais (N) e na sua existência de metástases à distância (M).

Na prática clínica, a classificação mais usada é a da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2005.

### **PARÂMETROS TNM DAS NEOPLASIAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES**

- Tx Tumor primário impossível de avaliar
- T0 Sem evidência de tumor primário
- T1 Tumor <2 cm, sem extensão extraglandular
- T2 Tumor >2 e ≤ 4 cm, sem extensão extraglandular
- T3 Tumor >4 cm sem ou com extensão extraglandular clínica ou macroscópica dos tecidos moles, excluindo T4a e T4b
- T4a Tumor com invasão da pele, mandíbula, canal auditivo ou nervo facial
- T4b Tumor com invasão da base do crânio, músculos pterigóideus e carótida externa

### **GÂNGLIOS LINFÁTICOS REGIONAIS (N)**

- Nx Gânglios linfáticos regionais impossíveis de avaliar
- N0 Gânglios linfáticos regionais sem evidência de metástases
- N1 Gânglio linfático homolateral único <3 cm
- N2a Gânglio linfático homolateral único > 3 e ≤6 cm
- N2b Gânglios linfáticos homolaterais múltiplos ≤6 cm
- N2c Gânglios linfáticos bilaterais ou contralaterais ≤6 cm
- N3 Gânglios linfáticos > 6 cm

### **METÁSTASES À DISTÂNCIA (M)**

- Mx Metástases impossíveis de avaliar
- M0 Sem evidência de metástases à distância
- M1 Metástases à distância

### **ESTÁDIOS DE EVOLUÇÃO CLÍNICA TNM DAS NEOPLASIAS MALIGNAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES**

Estádio I T1 N0 M0

Estádio II T2 N0 M0

Estádio III T3 N0 M0; T1, T2, T3, N1, M0

Estádio IV A T1, T2, T3, N2, M0; T4a N0 N1, N2 M0

Estádio IV B T4b, Qualquer N, M0; Qualquer T, N3 M0

Estádio IV C Qualquer T, Qualquer N, M1

### **Histogénese**

O conhecimento dos mecanismos histogenéticos na formação das neoplasias é importante para o seu diagnóstico e classificação.

São duas as teorias que explicam a origem e os mecanismos histogenéticos dos diferentes tipos de tumores: a teoria bicelular e a teoria multicelular.

A teoria bicelular das células de reserva defende a existência de dois tipos de células estaminais nas glândulas salivares, fazendo-se a renovação das células acinosas, mioepiteliais, e dos canais intercalares e estriados a partir de células estaminais existentes no canal intercalares, enquanto as células dos canais excretores se renovam a partir das células estaminais existentes nestes canais.

Oposta a esta teoria, existe a teoria multicelular, que sustenta que os vários tipos de células diferenciadas e especializadas das diferentes componentes glandulares têm a capacidade de se auto-renovarem.

## Tipos de Neoplasias

### Neoplasias Benignas

As principais neoplasias benignas das glândulas salivares são o adenoma pleomórfico e o tumor de Warthin, que representam cerca de três quartos dos tumores benignos dos casos deste tipo de neoplasias.

#### Adenoma Pleomórfico ou Tumor misto

A grande diversidade na constituição histológica desta neoplasia deu origem às denominações tumor misto e adenoma pleomórfico.

É a neoplasia mais frequente das glândulas salivares, (Lima *et al.* 2005; Nouraei *et al.* 2006; Neves *et al.* 2007; Ogawa *et al.* 2008) representando 60% de todas as neoplasias das glândulas salivares principais. (Halimi *et al.* 2005) A parótida é o local mais frequente, onde se observam 85 a 90% dos casos, embora possa ocorrer em qualquer uma das outras glândulas salivares. Manifesta-se em todas as idades, mas com maior incidência entre os 40 e os 60 anos (sendo raro em crianças), e com maior frequência no sexo feminino. (Neves *et al.* 2007; Lee *et al.* 2008)

Caracteriza-se por ter um crescimento lento. À palpação é móvel, de consistência mole a firme e com superfície lisa ou bosselada, devido à sua capacidade de formar excrecências. O tamanho varia, normalmente, entre dois e cinco centímetros. Histologicamente, este tumor é constituído por elementos epiteliais organizados segundo uma grande variedade de padrões, envolvidos por um estroma semelhante a substância mucóide, mixóide ou condróide, apresentando quantidades variáveis de material homogéneo e hialino. Este tipo de neoplasia é normalmente limitada por uma cápsula variável em espessura, podendo mesmo estar ausente em determinadas zonas, com extrusão do tumor nesses locais, o que aumenta a taxa de recidivas quando o tratamento não é eficaz. As recidivas são multinodulares de difícil tratamento, o que aumenta o risco de malignização e de lesão do nervo facial durante o procedimento cirúrgico. A transformação maligna aumenta com o tempo de evolução do tumor. (Neves *et al.* 2007; Ogawa *et al.* 2008)

Hickman *et al.* 1984 referem que passados 5 anos ocorrem 3,4% de recidivas e passados 10 anos 6,8%. Nas glândulas salivares acessórias as recidivas são muito

## Neoplasias das Glândulas Salivares

raras. Em casos excepcionais, esta neoplasia pode originar metástases à distância. (Ogawa *et al.* 2008)

### Tumor de Warthin ou Cistoadenolinfoma ou Adenoma papilar linfomatoso

O tumor de Warthin é a segunda neoplasia benigna mais frequente das glândulas salivares. A parótida é o local preferencial para a sua localização (6-10% do total dos tumores). (Lima *et al.* 2005; Lee *et al.* 2008; Ogawa *et al.* 2008) Pode aparecer em qualquer idade; porém, a maioria dos casos ocorre na sexta e sétima décadas de vida. É mais comum no homem do que na mulher; no entanto, esta relação está a diminuir, verificando-se actualmente uma incidência crescente no sexo feminino, que poderá estar relacionada com o aumento do hábito de fumar nas mulheres nos últimos anos. A incidência também se encontra aumentada quer em indivíduos com história de exposição a radiações, quer em indivíduos com doenças autoimunes (tiroidites). (Lee *et al.* 2008; Ogawa *et al.* 2008)

Pode ser bilateral em cerca de 15% dos casos e pode sofrer transformação maligna em linfoma ou carcinoma, embora esta seja rara. (Lee *et al.* 2008)

À palpação, é um tumor quístico, bem delimitado, móvel, com superfície lisa e consistência mole. Macroscopicamente, é um tumor com superfície bosselada por excrecências quísticas de vários tamanhos, de cor amarelada, friável e com secreção de fluido mucoso. Histologicamente, apresenta um componente epitelial monomórfico e um estroma linfóide com folículos semelhantes aos dos gânglios linfáticos.

A recidiva após excisão cirúrgica é baixa e a transformação maligna rara. (Ogawa *et al.* 2008)

## Neoplasias Malignas

As neoplasias malignas das glândulas salivares são raras quando comparadas com as outras neoplasias malignas do organismo. Os carcinomas muco-epidermóide e adenóide-quístico são as neoplasias malignas mais frequentes das glândulas salivares.

### Carcinoma muco-epidermóide

O carcinoma muco-epidermóide é a neoplasia maligna mais comum (Rapidis *et al.* 2007; Grisanti *et al.* 2008; Ogawa *et al.* 2008; Kolokythas *et al.* 2010; Yang *et al.* 2010), representando 10 a 15% de todos os tumores das glândulas salivares e cerca dos 30% de tumores malignos. (Rapidis *et al.* 2007; Grisanti *et al.* 2008; Kolokythas *et al.* 2010) Tem uma preferência pela glândula parótida (66% dos casos), preferencialmente o lobo superficial, e palato, respectivamente. (Védrine *et al.* 2006; Kolokythas *et al.* 2010) Pode aparecer em qualquer idade, mas maioritariamente entre os 35-65 anos. (Lee *et al.* 2008; Ogawa *et al.* 2008)

Em 1945 Stewart *et al.* classificaram esta neoplasia em dois tipos: "relativamente favorável" e "altamente favorável". Posteriormente, relatos do comportamento agressivo de algumas destas neoplasias "benignas", com recidivas locais ou regionais e metástases à distância, levaram à necessidade de modificar a classificação original. Assim, com base no aspecto histológico e grau de diferenciação, esta neoplasia é classificada em tumor de baixo grau ou bem diferenciado, composto basicamente por células muco-secretoras, formando muitas vezes espaços glandulares; e em alto grau ou pouco diferenciado, caracterizado por células escamosas com raras células muco-secretoras. Alguns autores classificam o carcinoma muco-epidermóide em três categorias em vez de duas, incluindo um tipo intermédio. (Rapidis *et al.* 2007; Lee *et al.* 2008; Kolokythas *et al.* 2010)

Grisanti *et al.* 2008 referem que o grau do tumor é definido de acordo com 5 factores histológicos: componente quístico, invasão neural, necrose, número de mitoses e anaplasia.

Os tumores de baixo grau, são relatados como pouco invasivos e originalmente eram descritos como tumores benignos agressivos. (Rapidis *et al.* 2007; Kolokythas *et al.* 2010) Spiro *et al.* 1978 foram os primeiros a sugerir que os tumores de baixo grau tinham um potencial maligno. Relacionado com a capacidade de metastização, vários estudos têm mostrado que o grau de diferenciação da neoplasia, o padrão de invasão, o estágio clínico, a idade do paciente, e o tamanho são factores importantes de prognóstico. (Kolokythas *et al.* 2010)

Os tumores de grau intermédio têm um comportamento clínico semelhante aos tumores de baixo grau. (Rapidis *et al.* 2007)

Os tumores de alto grau, são altamente agressivos e têm uma taxa de sobrevivência menor (5, 10 e 15 anos) quando comparados com os tumores de baixo grau. (Rapidis *et al.* 2007; Kolokythas *et al.* 2010)

## Neoplasias das Glândulas Salivares

A presença de adenopatias depende do grau, tamanho e localização da neoplasia. São mais frequentes no caso do envolvimento neoplásico da glândula submandibular. As metástases à distância, maioritariamente no pulmão, são raras e indiciam um mau prognóstico. (Védrine *et al.* 2006; Rapidis *et al.* 2007)

O carcinoma muco-epidermóide surge sobretudo no sexo feminino (Spiro *et al.* 1978; Rapidis *et al.* 2007); no entanto, segundo Lee *et al.* 2008, esta neoplasia não tem preferência por nenhum sexo. A sobrevida é maior em pacientes com menos de 50 anos. (Rapidis *et al.* 2007) O carcinoma muco-epidermóide representa 0.08% de neoplasias na população pediátrica e perto de 45 casos foram relatados na literatura. Apenas 5% dos casos de carcinoma muco-epidermóide surgem durante a infância e raramente antes dos 10 anos. As características clínicas e patológicas são semelhantes em crianças e adultos.

Do ponto de vista clínico apresenta-se isolado, endurecido e sem inflamação, indolor e com um crescimento lento. (Védrine *et al.* 2006)

Histologicamente, é caracterizado por uma composição celular heterogénea; é composto por diferentes quantidades de células epidermóides, células intermediárias e células produtoras de muco. (Grisanti *et al.* 2008; Yang *et al.* 2010) Podem estar presentes outros tipos celulares, tais como células colunares, oncócitos e células claras. (Yang *et al.* 2010)

O carcinoma muco-epidermóide tem um comportamento clínico e um prognóstico variado, de acordo com cada indivíduo. (Kolokythas *et al.* 2010) As metástases à distância tornam o prognóstico desfavorável. Quando as metástases se desenvolvem em pacientes com neoplasia das glândulas salivares acessórias a média de sobrevivência é de 2,3 anos, enquanto em neoplasias das glândulas salivares principais é de 2,6 anos. O grau histológico e o tamanho da neoplasia são factores adversos no desenvolvimento de metástases à distância. (Rapidis *et al.* 2007)

### Carcinoma adenóide-quístico

O termo cilindroma, uma entidade patológica mais tarde denominada de "carcinoma adenóide-quístico", foi utilizado por Billroth para descrever uma neoplasia das glândulas salivares compostas por cilindros interligados de estroma hialino e células epiteliais. (Marchiò *et al.* 2010)

O carcinoma adenóide-quístico é a segunda neoplasia maligna das glândulas salivares mais frequente. (Lee *et al.* 2008; Ogawa *et al.* 2008; Marchiò *et al.* 2010), representando cerca de 10 a 15% das neoplasias da cabeça e pescoço. (Khan *et al.* 2001) É a neoplasia maligna das glândulas salivares acessórias mais comum (41%), podendo surgir numa grande variedade de sítios da cabeça e pescoço, incluindo as glândulas salivares principais (11%), árvore traqueobrônquica, esófago, glândula lacrimal, canal auditivo, pele, pulmão, próstata, bem como outras localizações que não têm relação directa com a cabeça e pescoço. (Khan *et al.* 2001; Agulnik *et al.* 2007; Marchiò *et al.* 2010) De facto, alguns autores relatam que o carcinoma adenóide-quístico das glândulas salivares é indistinguível do carcinoma adenóide-quístico da mama e vulva. (Barrera *et al.* 2008; Marchiò *et al.* 2010)

Afecta preferencialmente indivíduos que se encontram entre os 55 e os 75 anos, com uma ligeira predominância no sexo feminino. (Lee *et al.* 2008) Segundo Ogawa *et al.* 2008, esta predominância não se verifica.

Clinicamente, apresenta-se como uma tumefacção de crescimento lento mas muito agressivo, e devido à propensão de invasão perineural, a dor pode estar presente. Em casos avançados, pode ocorrer a fixação à pele ou a tecidos mais profundos. (Marchiò *et al.* 2010)

O carcinoma adenóide-quístico pertence a um subgrupo de neoplasias da linhagem mioepitelial e é caracterizado como uma neoplasia em que as células epiteliais e mioepiteliais se tornam neoplásicas. Histologicamente, o carcinoma adenóide-quístico das glândulas salivares apresenta várias combinações dos três principais padrões de crescimento: o tipo cribriforme que é o mais característico e frequente, constituído maioritariamente por células basalóides, que evidencia um pleomorfismo nuclear e poucas ou nenhuma mitoses. O tipo sólido, onde as células basalóides apresentam habitualmente, um maior pleomorfismo e são mais comumente encontradas mitoses. E o tipo tubular, que é formado por cordões tubulares de células epiteliais rodeados por estroma hialino. (Marchiò *et al.* 2010)

Existe uma correlação entre os diferentes tipos histológicos e o prognóstico clínico da neoplasia. Histopatologicamente, o subtipo tubular é o que tem melhor prognóstico, enquanto o sólido é o que tem pior. Aos 5 anos a sobrevida é cerca de 60 a 75%, enquanto aos 10 anos a sobrevida cai para os 30 a 40%; muitos pacientes morrem, após recidivas em múltiplos locais e desenvolvimento de metástases à distância. (Marchiò *et al.* 2010)

## **Apresentação Clínica**

Na presença de uma massa tumoral das glândulas salivares é necessário fazer uma investigação metódica.

Apenas o exame histopatológico permite fazer o diagnóstico definitivo das neoplasias; contudo, os sinais clínicos e paraclínicos indicam o tipo de neoplasia e a sua benignidade ou malignidade, que são de primordial importância para decidir da urgência e da oportunidade da intervenção cirúrgica.

Clinicamente, as neoplasias benignas apresentam forma arredondada, superfície lisa e regular, mobilidade sobre os planos superficiais e profundos, consistência mole e firme e um crescimento lento. Normalmente são indolores; porém, as neoplasias da parótida, sobretudo as de grandes dimensões, podem causar dor, devido à compressão do nervo facial.

As neoplasias malignas obrigam a uma abordagem especial no seu diagnóstico e tratamento. A dor está associada a estas neoplasias, tal como a paralisia do nervo facial, o crescimento rápido e invasivo, a presença de adenopatias loco-regionais, a consistência pétreas, a infiltração da pele, a sua fixação, fistulização, ulceração e metastização.

## **Meios de Diagnóstico das Neoplasias das Glândulas Salivares**

A múltipla e diversificada patologia das glândulas salivares obriga a fazer uma história clínica detalhada, com exploração metódica e sistemática da anamnese e da semiologia e a utilizar vários meios complementares de diagnóstico. (Ogawa *et al.* 2008)

O papel da imagem na avaliação das neoplasias das glândulas salivares é definir a sua localização intra-glandular *versus* extra-glandular, detectar características malignas, avaliar a extensão local e invasão, e detectar metástases e envolvimento sistémico. (Lee *et al.* 2008)



### **Imunohistoquímica**

A imunohistoquímica tem uma execução limitada, embora desempenhe um papel importante no diagnóstico das neoplasias das glândulas salivares. Pode ser muito útil para discernir a natureza (epitelial, linfóide ou mesenquimatosa), e origem de neoplasias pouco diferenciadas. (Westra, 2007)

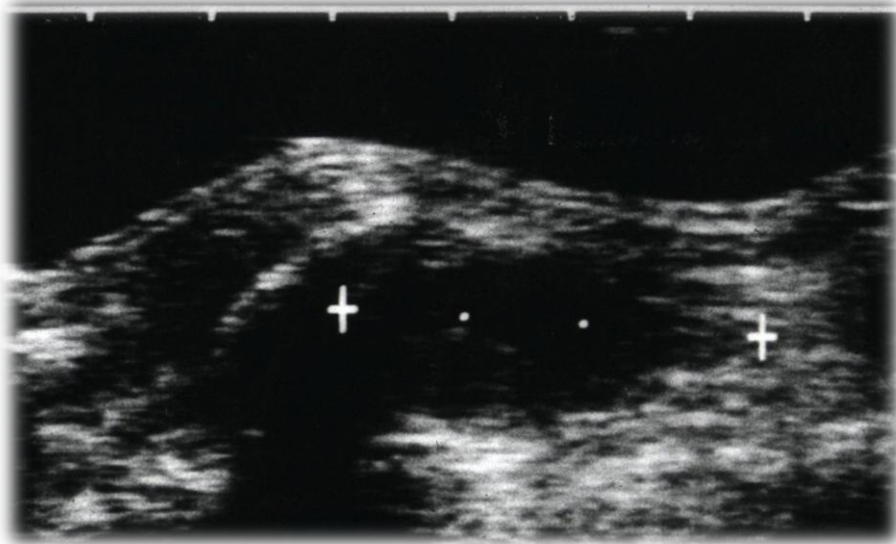
### **Ecografia**

É um exame complementar de diagnóstico que se vulgarizou devido à sua inocuidade, facilidade da técnica, rapidez e baixo custo.

Deve constituir a primeira opção nas crianças e grávidas. No caso da existência de neoplasias nas glândulas parótida, submandibular e sublingual, a ecografia é uma ferramenta ideal para a sua avaliação inicial. Estas são estruturas relativamente superficiais acessíveis por ultrasons de alta resolução, os quais permitem distinguir lesões focais de lesões difusas, avaliar as estruturas vasculares adjacentes e vascularização, distinguir quistos de lesões sólidas, realizar o estadiamento dos gânglios linfáticos e visualizar características tecidulares sem exposição do doente a qualquer tipo de radiação. (Thoeny, 2007; Lee *et al.* 2008)

A ecografia tem uma visualização limitada do lobo profundo da glândula parótida, o qual está parcialmente escondido pelo ramo da mandíbula. (Lee *et al.* 2008) Outra das suas limitações é o facto de não conseguir determinar a natureza benigna ou maligna da neoplasia.

É facilmente combinada com a citologia aspirativa por agulha fina, o que constitui uma vantagem, e permite a realização de uma biopsia de forma eficaz e segura. (Thoeny, 2007; Lee *et al.* 2008)



**Figura N.º 01.** Ecografia de uma neoplasia das glândulas salivares. Gentilmente cedida por Dr. João Pedro Marcelino.

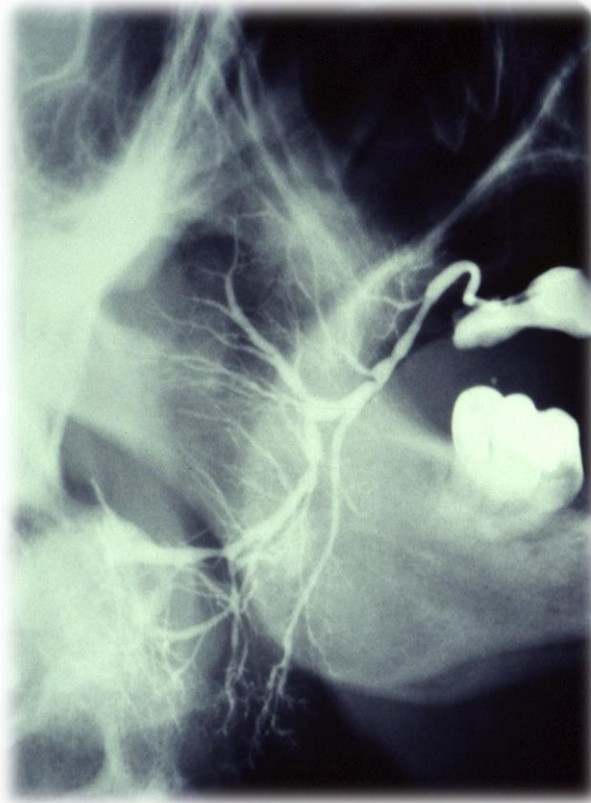
### **Sialografia**

A sialografia permite visualizar a morfologia da árvore canalicular por intermédio de um produto de contraste radiopaco injectado no canal excretor da glândula.

No diagnóstico das neoplasias a sialografia é útil, fundamentalmente quando associada à tomografia axial computadorizada.

As massas tumorais são identificadas como zonas parenquimatosas não impregnadas, rodeadas por canalículos com contraste, que delimitam a lesão.

Hoje em dia é pouco usada, devido à vulgarização da tomografia axial computadorizada como meio complementar de diagnóstico.



**Figura N.º 02.** Sialografia de uma neoplasia das glândulas salivares. Gentilmente cedida por Dr. João Pedro Marcelino.

### **Tomografia axial computadorizada (TAC)**

A TAC é um método com grande importância no diagnóstico das neoplasias e no controlo de doentes operados a neoplasias malignas.

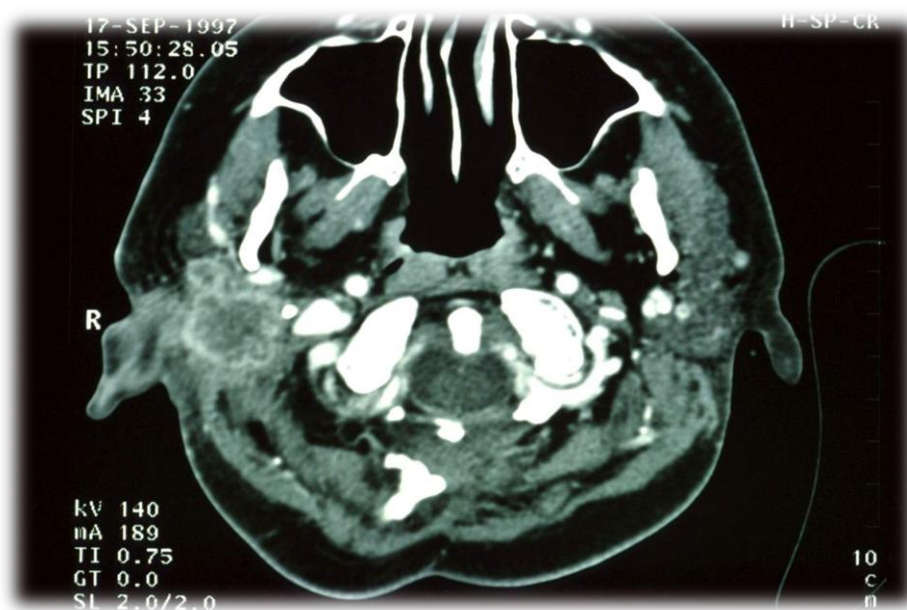
A TAC permite avaliar as lesões com características malignas ou massas tumorais grandes, especialmente as localizadas no lobo profundo da parótida, que eram difíceis de analisar apenas com o recurso à ecografia. É também muito útil para a detecção de neoplasias e avaliação da sua extensão. (Rudack *et al.* 2007)

Apresenta-se insuficiente para caracterizar histopatologicamente, a lesão. A presença de margens irregulares e invasão das estruturas subjacentes são, por vezes, observadas na TAC, o que sugere que estamos perante uma neoplasia maligna. No entanto, isto nem sempre se verifica, porque algumas neoplasias benignas podem apresentar, também, estas características, mimetizando características de malignidade. (Rudack *et al.* 2007)

Há alguns estudos controversos relativamente à comparação das TAC com a ressonância magnética nuclear (RMN). Barsotti *et al.* 1994 referem que a RMN é

superior à TAC; um estudo de Koyuncu *et al.* 2003 refere que ambos os exames fornecem quase a mesma informação quanto à informação pré cirúrgica e diagnóstico; Freiling *et al.* 2000 referem que as neoplasias malignas se caracterizam por zonas de erosão óssea as quais são mais facilmente visíveis na TAC. (Barsotti *et al.* 1994; Freiling *et al.* 2000; Koyuncu *et al.* 2003; Rudack *et al.* 2007)

A TAC e a RMN são complementares; no entanto, devido ao menor custo da TAC e não ter as contra-indicações da RMN, deve ser uma escolha preferencial na utilização como exame de rotina. (Rudack *et al.* 2007)



**Figura N.º 03.** TAC de uma neoplasia das glândulas salivares. Gentilmente cedida por Dr. João Pedro Marcelino.

### **Ressonância magnética nuclear (RMN)**

A RMN é o método de escolha para doentes com massas palpáveis, maiores do que quatro centímetros e quando há uma forte suspeita de que se trata de uma lesão neoplásica. A RMN fornece informações da localização exacta e extensão da lesão, bem como das estruturas vizinhas. Permite localizar o envolvimento nervoso, invasão do osso e infiltração meníngea, a presença de linfadenopatias regionais e edema. (Thoeny, 2007; Lee *et al.* 2008; Guzzo *et al.* 2010) Deve também ser escolhida, tal como a TAC, quando as lesões se encontram no lobo profundo da

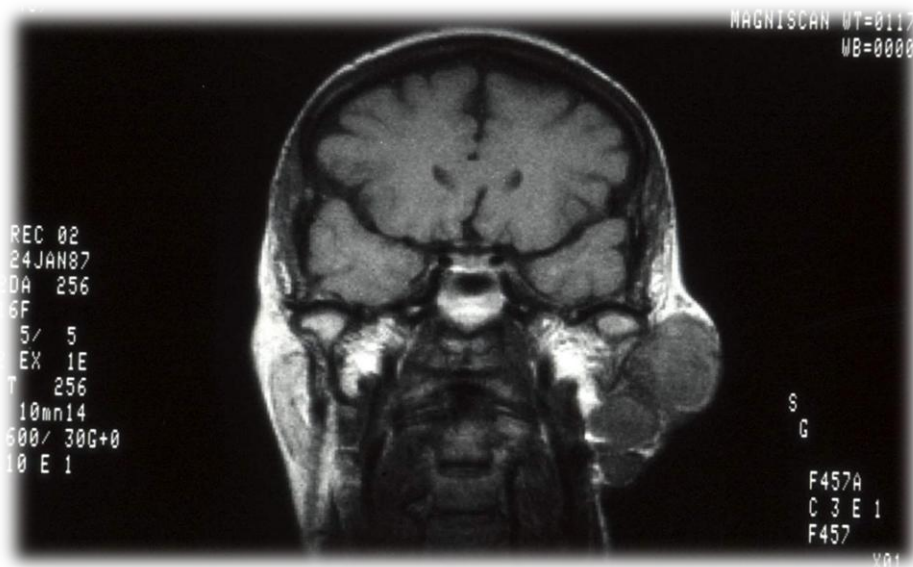
## Neoplasias das Glândulas Salivares

glândula parótida, ou nas glândulas salivares acessórias. (Lee *et al.* 2008; Guzzo *et al.* 2010)

A RMN tem várias vantagens, nomeadamente o facto de permitir a eliminação de artefactos dentários, a capacidade de distinguir secreções obstrutivas de neoplasias e o facto de não implicar a utilização de radiação ionizante. (Lee *et al.* 2008; Guzzo *et al.* 2010)

As desvantagens da RMN são o seu custo relativamente elevado, a susceptibilidade de surgirem artefactos relacionados com movimentos do doente e a pobre delimitação da cortical óssea, quando comparada com a TAC. (Lee *et al.* 2008)

A RMN deve ser o exame de escolha para a avaliação de lesões malignas na cabeça e pescoço. ( Lee *et al.* 2008)



**Figura N.º 04.** RMN de uma neoplasia das glândulas salivares. Gentilmente cedida por Dr. João Pedro Marcelino.

### Espectroscopia

A espectroscopia pode adicionar informação na caracterização das neoplasias das glândulas salivares, podendo realizar-se concomitantemente com a ressonância magnética nuclear convencional. O estudo das neoplasias por espectroscopia baseia-se na procura de picos, que correspondem a uma substância e à sua concentração, que poderão ser característicos de uma determinada neoplasia, oferecendo a perspectiva de melhorar a caracterização histopatológica. A presença

de lactato nas neoplasias da cabeça e pescoço, não é conclusiva, sendo referida por Star-Lack (1998), mas não por King *et al.* 2005. A presença de colina foi detectada em neoplasias benignas e malignas das glândulas salivares, mas não na glândula parótida normal. (King *et al.* 2005)

Esta técnica tem como principal limitação a utilização exclusiva em neoplasias com mais de um centímetro cúbico. (King *et al.* 2005)

### **Punção aspirativa com agulha fina**

A punção aspirativa com agulha fina foi utilizada pela primeira vez na investigação de lesões das glândulas salivares, em 1927, por Dudgeon e Patrick. A punção aspirativa permite um diagnóstico mais preciso, possibilitando, assim, um melhor plano de tratamento pré-operatório e a possibilidade de discussão da maior ou menor extensão da cirurgia. (Gonçalves *et al.* 2007; Ogawa *et al.* 2008)

É rotineiramente recomendada quando as neoplasias têm uma aparência que dificulta a sua caracterização. (Lee *et al.* 2007)

A punção é um procedimento que utiliza uma agulha de calibre fino para remover células de uma massa tumoral suspeita, para exame anatomopatológica. O aumento do seu uso para a avaliação de massas nas glândulas salivares foi impulsionado, uma vez que é reconhecida como sendo um procedimento seguro. A punção aspirativa com agulha fina elimina a necessidade de anestesia geral, minimiza o risco de complicações associadas com procedimentos mais invasivos para a realização de biópsias e evita a propagação da neoplasia ao longo da agulha. No entanto, pode causar alterações tecidulares nas neoplasias das glândulas salivares, tais como: necrose, atipia celular, proliferação celular e deslocamento celular, através da cápsula do tumor. Estas alterações podem conduzir a erros de diagnóstico. Outras limitações incluem a sua incapacidade de avaliar a extensão tumoral e a relação da neoplasia com o nervo facial. (Gonçalves *et al.* 2007; Westra, 2007)

Embora seja um método seguro, nem sempre é preciso, porque o número e diversidade das neoplasias das glândulas salivares são incomparáveis; devido à raridade destas neoplasias (o que faz com que apenas alguns citopatologistas tenham a experiência necessária para as diagnosticar, com confiança e precisão); devido ao facto de serem morfológicamente complexas, demonstrando uma grande

diversidade de tipos celulares e padrões de crescimento; e, por último, devido à sua diversidade (os distintos tipos de neoplasias muitas vezes têm sobreposição de características morfológicas). (Westra, 2007)

### **Biópsia**

A biópsia é desnecessária no caso de neoplasias das glândulas salivares acessórias, uma vez que as lesões são, habitualmente, pequenas e a abordagem cirúrgica é excisional. (Ogawa *et al.* 2008)

### **Biópsia extemporânea**

A biópsia extemporânea tem sido utilizada para tentar identificar ou excluir a hipótese de malignidade da neoplasia, no momento da cirurgia. Saber se a lesão é maligna e qual o tipo de neoplasia, fará com que se tenha uma abordagem terapêutica mais correcta.

A precisão geral para a identificação de neoplasias benignas e malignas é de 92,3%. (Tan *et al.* 2006) É reconhecida a maior dificuldade e menor exactidão quando se trata da avaliação por biópsia extemporânea de uma neoplasia maligna, quando comparada com uma benigna.

A biópsia extemporânea deve ser realizada para todas as neoplasias das glândulas salivares, pois poderá influenciar o tratamento cirúrgico do doente. (Tan *et al.* 2006)

## **Tratamento**

As neoplasias das glândulas salivares têm características histológicas e comportamento biológico diferentes.

O tratamento padrão consiste na excisão cirúrgica. Por vezes, a radioterapia pós operatória é recomendada. Esta é indicada, apenas, como primeira opção no caso de o doente recusar a cirurgia ou de a neoplasia ser inoperável. (Guzzo *et al.* 2010)

## Neoplasias das Glândulas Salivares

O papel da quimioterapia sistêmica ainda não está totalmente clarificado. A quimioterapia com um só agente não obteve taxas de resposta satisfatórias e a poliquimioterapia consegue taxas de resposta mais elevadas, mas não melhora a sobrevivência. (Milano *et al.* 2007)

Não se encontra esclarecida a existência de um melhor prognóstico na poliquimioterapia em relação à quimioterapia com um só fármaco. (Rizk *et al.* 2007)

### **Cirurgia**

A cirurgia é considerada como o tratamento de eleição das neoplasias das glândulas salivares. (King *et al.* 2005; Guzzo *et al.* 2010) A excisão cirúrgica das neoplasias das glândulas salivares denomina-se sialoadenectomia total. O tipo de cirurgia depende do tipo de neoplasia encontrada. (Ogawa *et al.* 2008)

#### Tratamento cirúrgico das neoplasias das glândulas salivares acessórias

As neoplasias das glândulas salivares acessórias podem surgir em qualquer parte da cabeça e pescoço. A cirurgia local ou loco-regional é o tratamento recomendado. (Guzzo *et al.* 2010) Estas neoplasias não são habitualmente capsuladas e, quando a cápsula existe esta pode estar invadida. Assim, a excisão do tumor deve respeitar a margem de segurança. No caso de a neoplasia ser de grandes dimensões ou com um grau de malignidade elevado poderá ser necessária uma cirurgia mais alargada, como uma madibulectomia, e, eventualmente, a utilização de radioterapia pós-operatória. (Carrillo *et al.* 2007)

Uma vez que o envolvimento dos gânglios linfáticos é raro, é provável que seja pouco benéfica a dissecação electiva do pescoço em pacientes com neoplasias de pequeno tamanho e baixo grau de malignidade. (Guzzo *et al.* 2010)

#### Tratamento cirúrgico das neoplasias das glândulas salivares parótidas

O principal elemento anatómico de referência na cirurgia da parótida é o nervo facial.



Entende-se por parotidectomia parcial ou do lobo superficial a remoção do tecido glandular acima do plano do nervo facial e por parotidectomia total conservadora a remoção de toda a glândula, com manutenção da integridade do nervo. Na presença de uma neoplasia maligna, em que há invasão das bainhas nervosas, pode ser necessário efectuar-se a parotidectomia radical, em que há remoção da glândula e do nervo facial. (Ogawa *et al.* 2008)

Há complicações precoces e tardias após parotidectomias:

A maior preocupação da cirurgia das neoplasias das glândulas salivares, e a que surge na maior parte das vezes, é a paralisia ou a parésia do nervo facial. (Ogawa *et al.* 2008; Shekar *et al.* 2009)

O síndrome de Frey ou do nervo aurículo-temporal é uma disfunção secretória da parótida, que aparece em alguns pacientes submetidos a parotidectomia com conservação do nervo facial. (Ogawa *et al.* 2008; Shekar *et al.* 2009)

Outras complicações, embora raras, são as hemorragias, hematomas, infecção local e a fistulização da ferida. (Ogawa *et al.* 2008)

### **Esvaziamento ganglionar**

Deve fazer-se o esvaziamento ganglionar quando há metástases nos gânglios do pescoço. No caso do carcinoma epidermóide, em que há uma alta taxa de metástases ocultas, deve fazer-se o esvaziamento funcional.

### **Radioterapia**

O recurso à radioterapia no tratamento das neoplasias das glândulas salivares tem sido cada vez maior, em conjunto com a cirurgia, ou isolada, nos doentes com neoplasias inoperáveis. Nestes últimos casos, é realizada com o objectivo de aumentar o tempo de sobrevida. (Guzzo *et al.* 2010)

A quantidade de radiação é determinada em função do tipo histológico, da localização e do tamanho da neoplasia. (Halimi *et al.* 2005)

É difícil avaliar a eficácia da radioterapia pós-operatória, pois não existem estudos randomizados.

A radioterapia no pós-operatório melhorou significativamente o controlo loco regional, e trouxe também um benefício significativo em doentes em estágio III-IV. (Mendehall *et al.* 2005; Terhaard *et al.* 2005)

As principais indicações para a radioterapia pós-operatória são: tumores T3-4, ressecção parcial ou incompleta, envolvimento ósseo, invasão perineural, tumores de alto grau, margens de segurança inadequadas, extensão extraglandular e metástases nos nódulos linfáticos. (Mendehall *et al.* 2005; Terhaard *et al.* 2005)

Em determinados casos, a radioterapia pode ser realizada isoladamente no tratamento das neoplasias das glândulas salivares. A utilização de radioterapia isolada está indicada no caso de tumores em estádios muito avançados, neoplasias não dissecáveis e num pequeno número de doentes onde a cirurgia resultaria num défice funcional e estético. Os doentes tratados só com radioterapia têm, por norma, um prognóstico desfavorável. (Mendehall *et al.* 2005)

A radioterapia com neutrões poderá estar associada a uma maior taxa de cura. No entanto, pode originar algumas complicações. Uma das complicações prende-se com o facto de danificar os tecidos normais das glândulas salivares, levando à hipofunção das mesmas, com o aparecimento de um quadro de xerostomia, aumento da incidência de cáries dentárias, infecções na mucosa, disfagia e desconforto. Estes efeitos adversos podem ser minimizados com recurso à utilização de saliva artificial e cuidados dentários intensos. Actualmente tem sido proposta a utilização de um fármaco aplicado topicamente sob a forma de gel, denominado *Tempol*, com o intuito de proteger as glândulas salivares das radiações. Ainda não utilizado na prática clínica, este fármaco mostrou ser eficaz e seguro nos testes com modelos animais. (Mendehall *et al.* 2005; Cotrim *et al.* 2007)

### **Quimioterapia**

Verifica-se uma taxa de recidivas na ordem dos 5 a 40% nos casos tratados com a excisão cirúrgica radical seguida, por vezes, de radioterapia. A maior parte das vezes, estas recidivas ocorrem no sítio inicial e/ou com metástases à distância. Os pulmões são os locais mais frequentes de metastização à distância, apesar de o

osso, o fígado, o cérebro ou outros órgãos também podem estar envolvidos. O tratamento de doentes com recidivas loco-regionais não passíveis de cirurgia ou radioterapia, ou com metástases à distância é apenas paliativo e o prognóstico continua desfavorável. (Airoldi *et al.* 2001; Rizk *et al.* 2007)

A quimioterapia tem como principal indicação o tratamento paliativo. (Ogawa *et al.* 2008)

Devido à raridade e heterogeneidade destas neoplasias, há pouca informação relativamente ao uso da quimioterapia nestas situações, sendo que o aumento da sobrevivência não está provado. (Rizk *et al.* 2007)

É possível encontrar na literatura diferentes relatos de tratamento de vários tipos histológicos de neoplasias, com recurso a várias combinações de fármacos. (Airoldi *et al.* 2001) Contudo, a superioridade da poliquimioterapia relativamente à quimioterapia com apenas um fármaco não está provada. (Rizk *et al.* 2007)

Os agentes de quimioterapia tais doxorubicina e 5-fluoracilo têm alguma actividade demonstrada contra as células neoplásicas das glândulas salivares, mas a resposta a estes fármacos situa-se entre os 10-15% e é de curta duração. (Airoldi *et al.* 2001; Agulnik *et al.* 2004)

Não se sabe se os vários tipos histológicos respondem todos de uma maneira similar à quimioterapia. (Rizk *et al.* 2007)

Apesar do uso da quimioterapia, o prognóstico destes doentes continua incerto. A melhor compreensão da biologia molecular das neoplasias das glândulas salivares ajudará a definir factores de prognóstico e a identificar novos alvos terapêuticos. (Rizk *et al.* 2007)

### **Prognóstico**

O estadiamento, características histológicas, classificação, extensão, ou localização da neoplasia; presença ou paralisia do nervo facial ou de metástases; a idade e sexo do doente; a infiltração perineural e infiltração vascular são os factores mais importantes relacionados com a sobrevivência e todos eles podem influenciar o

resultado do tratamento. (Moreno *et al.* 2005; Carrillo *et al.* 2007; Speight *et al.* 2009; Guzzo *et al.* 2010)

O estadiamento é, talvez, o factor de prognóstico mais importante destas neoplasias, apesar de não ser um factor independente. (Moreno *et al.* 2005; Carrillo *et al.* 2007; Speight *et al.* 2009) O estadiamento clínico (particularmente o tamanho da neoplasia (T)), em vez da classificação histológica, é o factor crítico para decidir o prognóstico da neoplasia. Assim, uma neoplasia no estágio III ou IV tem pior prognóstico, independentemente da classificação histológica. Por outro lado, as lesões nos estádios I ou II (com menos de 4cm), tendem a ter melhor prognóstico. As lesões de baixo grau têm melhor prognóstico, bem como as lesões de alto grau se se encontrarem nos estádios I ou II. (Spiro *et al.* 2001)

Os pacientes mais jovens têm melhor prognóstico do que os mais velhos. (Carrillo *et al.* 2007) Um dos objectivos da cirurgia é conseguir margens cirúrgicas livres de células tumorais, o qual se tem considerado como um dos factores mais relevantes para melhorar o prognóstico. (Moreno *et al.* 2005; Carrillo *et al.* 2007) Quando o nervo facial está afectado por células neoplásicas ou existe dor antes do tratamento cirúrgico, o prognóstico piora significativamente. (Moreno *et al.* 2005; Carrillo *et al.* 2007) Há uma forte influência da infiltração vascular no desenrolar da recorrência de recidivas. (Moreno *et al.* 2005) As neoplasias das glândulas salivares principais têm melhor prognóstico que as das acessórias. (Khan *et al.* 2001) A presença de metástases ganglionares torna o prognóstico mais desfavorável. (Speight *et al.* 2009)

O carcinoma muco-epidérmoide tem um comportamento clínico e um prognóstico variado, de acordo com cada indivíduo. (Kolokythas *et al.* 2010) As metástases à distância tornam o prognóstico desfavorável. O mesmo acontece no carcinoma adenóide-quístico, no qual muitos pacientes morrem após recidivas em múltiplos locais e desenvolvimento de metástases à distância. (Marchiò *et al.* 2010)

Encontram-se relacionadas inúmeras alterações imunohistoquímicas com o prognóstico das neoplasias das glândulas salivares. No carcinoma adenóide-quístico há uma activação aberrante de NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B), iNOS (nitric oxide synthase enzyme), MVD (microvessel density) e a expressão do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), que se encontram associados a um aumento da densidade microvascular. A densidade microvascular encontra-se fortemente relacionada com o tamanho da neoplasia, com a invasão vascular, com

## Neoplasias das Glândulas Salivares

as recidivas e com as metástases. Assim, a densidade microvascular é um factor que pesa no prognóstico desta neoplasia. (Zhang *et al.* 2005; Ogawa *et al.* 2008)

A acumulação citoplasmática da  $\beta$ - catenina, molécula de adesão celular, associada a metástases e invasão de tumores da cabeça e pescoço, parece ter um papel na transformação maligna do adenoma pleomórfico. (Prado *et al.* 2006)

No carcinoma dos ductos salivares, a expressão do HER-2/neu e p53 foi associada a recidivas locais, desenvolvimento de metástases e menor taxa de sobrevivência, logo, a um pior prognóstico. (Jaehne *et al.* 2005)

## **Conclusões Finais**

As neoplasias das glândulas salivares são muito heterogêneas e, apesar da sua raridade, merecem uma atenção especial por parte do clínico, já que a taxa de mortalidade é considerável.

A múltipla e diversificada patologia das glândulas salivares obriga a fazer uma história clínica detalhada, com exploração metódica e sistemática da anamnese e da semiologia, e a utilizar diversos meios complementares de diagnóstico, adaptados à situação do doente. No caso da existência de neoplasias da parótida, das glândulas submandibular e sublingual, a ecografia é uma ferramenta ideal para a sua avaliação inicial e só depois se deve decidir sobre a eventual necessidade da realização de outros exames.

O tratamento padrão consiste na excisão cirúrgica, acompanhada ou não de radioterapia. A radioterapia é indicada, apenas, como primeira opção no caso de o doente recusar a cirurgia ou de a neoplasia ser inoperável.

O recurso à quimioterapia está reservado para os casos de mau prognóstico e como tratamento paliativo. Devido à raridade e heterogeneidade destas neoplasias, há pouca informação relativamente ao uso da quimioterapia nestas situações, sendo que o aumento da sobrevivência não está provado.

## **Bibliografia**

Actis AB (2005). A hypothesis to relate salivary tumors with mammary and prostate neoplasias. *Bioinformation* 1(1): 12-13.

Agulnik M, Cohen EE, Cohen RB, Cohen EX, Hotte SJ, Winkquist E, Laurie S, Hayes DN, Dancey JE, Brown S, Pond GR, Lorimer I, Daneshmand M, Ho J, Tsao MS, Siu LL (2007). Phase II Study of Lapatinib in Recurrent or Metastatic Epidermal Growth Factor Receptor and/or erbB2 Expressing Adenoid Cystic Carcinoma and Non-Adenoid Cystic Carcinoma Malignant Tumors of the Salivary Glands. *J Clin Oncol* 25: 3978-3984.

Airoldi M, Pedani F, Succo G, Gabriele AM, Ragona R, Marchionatti S, Bumma C (2001). Phase II Randomized Trial Comparing Vinorelbine versus Vinorelbine plus Cisplatin in Patients with Recurrent Salivary Gland Malignancies. *Cancer* February 1, Vol 91, No 3, pp. 541-547.

Alphs HH, Eisele DW, Westra WH. The role of fine needle aspiration in the evaluation of parotid masses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:62-66, in Westra WH (2007). Diagnostic difficulties in the classification and grading of salivary gland tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, Vol 69, No 2, pp. S49-S51.

Barrera JE, Shroyer KR, Said S, Hoernig G, Melrose R, Freedman PD, Wright TA, Greer RO (2008). Estrogen and Progesterone Receptor and p53 Gene Expression in Adenoid Cystic Cancer. *Head and Neck Pathol* 2: 13-18.

Barsotti JB, Westesson PL, Coniglio JU: Superiority of magnetic resonance over computed tomography for imaging parotid tumor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994, 103:737-740, in Rudack C, Jörg S, Kloska S, Stoll W, Thiede O (2007). Neither MRI, CT nor US is superior to diagnose tumors in the salivary glands – an extended case study. *Head and Face Medicine* 3: 19.

Carrillo JF, Vázquez R, Ramírez-Ortega MC, Cano A, Ochoa-Carrillo FJ, Oñate-Ocaña LF (2007). Multivariate Prediction of the Probability of Recurrence in Patients With Carcinoma of the Parotid Gland. *Cancer* May 15, Vol 109, No 10.

## Neoplasias das Glândulas Salivares

Cotrim AP, Hyodo F, Matsumoto KI, Sowers AL, Cook JA, Baum BJ, Krishna MC, Mitchell JB (2007). Differential Radiation Protection of Salivary Glands versus Tumor by Tempol with Accompanying Tissue Assessment of Tempol by Magnetic Resonance Imaging. *Clin Cancer Res* 13: 4928-4933.

Freling NJ: Imaging of salivary gland disease. *Semin Roentgenol* 2000, 35:12-20, in Rudack C, Jörg S, Kloska S, Stoll W, Thiede O (2007). Neither MRI, CT nor US is superior to diagnose tumors in the salivary glands – an extended case study. *Head and Face Medicine* 3: 19.

Gonçalves AJ, Menezes MB, Kavabata NK, Bertelli AAT, Souza RAS, Joelsons (2007). Punção aspirativa nos tumores das glândulas salivares: especificidade e sensibilidade. *Ver Assoc Med Bras* 53(3): 267-271.

Grisanti S, Amoroso V, Buglione M, Rosati A, Gatta R, Pizzocaro C, Ferrari VD, Marini G (2008). Cetuximab in the treatment of metastatic mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: A case report and review of literature. *Journal of Medical Case Reports* 2: 320.

Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L (2010). Major and minor salivary gland tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 74: 134-148.

Halimi P, Gardner M, Petit F (2005). Les Tumeurs des glandes salivaires. *Cancer/Radiothérapie* 9: 251-260.

Hickman RE, Cawson RA, Duffy SW (1984). The Prognosis of Specific Types of Salivary Gland Tumors. *Cancer* 54: 1620-1624.

Horn-Ross PL, Morrow M, Ljung BM. Diet and the risk of salivary gland cancer. *Am J Epidemiol* 146: 171-176.

Jaehne M, Roeser K, Jaekel T, Schepers JD, Albert N, Löning T (2005). Clinical and Immunohistologic Typing of Salivary Duct Carcinoma. *Cancer* June 15, Vo 103, No 12, pp. 2526-2533.

Johansen C, Boice JD, McLaughlin JK, Olsen H (2001). Cellular Telephones and Cancer- a Nationwide Cohort Study in Denmark. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 93, No 3, February 7, pp. 203-207.



Khan AJ, DiGiovanna MP, Ross DA, Sasaki CT, Carter D, Son YH, Haffty BG (2001). Adenoid Cystic Carcinoma: A Retrospective Clinical Review. *Int. J. Cancer (Radiat. Oncol. Invest)* 96: 149-158.

King AD, Yeung DKW, Ahuja AT, Tse GMKT, Yuen HY, Wong KT, van Hsselst AC (2005). Salivary Gland Tumors at in Vivo Proton MR Spectroscopy. *Radiology* 237: 563-569.

Kolokythas A, Connor S, Kingsoo D, Fernandes RP, Ord RA (2010). Low-Grade Mucoepidermoid Carcinoma of the Intraoral Minor Salivary Glands With Cervical Metastasis: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 1396-1399.

Kotwall CA (1992). Smoking as an etiologic factor in the development of Warthin's tumor of the parotid gland. *Am J Surg* 164: 646-647.

Koyuncu M, Sesen T, Akan H, Ismailoglu AA, Tanyeri Y, Tekat A, Unal R, Incesu L: Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of parotid tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 129:726-732, in Rudack C, Jörg S, Kloska S, Stoll W, Thiede O (2007). Neither MRI, CT nor US is superior to diagnose tumors in the salivary glands – an extended case study. *Head and Face Medicine* 3: 19.

Lee YYP, Wong KT, King AD, Ahuja AT (2008). Imaging of salivary gland tumours. *European Journal of Radiology* 66: 419-436.

Lima SS, Soares AF, Amorim RFB, Freitas RA (2005). Epidemiologic profile of salivary gland neoplasms: analysis of 245 cases. *BJ of Otorhinolaryngology* 71 (3) part 1 May/June.

Marchiò C, Weigelt B, Reis-Filho JS (2010). Adenoid cystic carcinomas of the breast and salivary glands. *J Clin Pathol* 63: 220-228.

Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB (2005). Radiotherapy Alone or Combined with Surgery for Salivary Gland Carcinoma. *Cancer* June 15, Vol 103, No 12, pp. 2544-2550.

Milano A, Longo F, Basile M, Laffaioll R, Caponigro F (2007). Recent advances in treatment of salivary gland cancers: Emphasis on molecular targeted therapy. *J Oral Oncology*, Vol 43, issue 8, September.

## Neoplasias das Glândulas Salivares

Moreno AC, Gías LN, Rpdriíguez-Campo FJ, Guerra MFM, Escorial V, González FJD (2005). Factores pronósticos en neoplasias malignas primarias de glândulas salivares. Estudio retrospectivo de 20 añõs. *Ver Esp Cir Oral y Maxilofac* 27,5: 287-295.

Muscat JE, Wynder EL (1998). A case/control study of risk factors for major salivary gland cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118: 195-198.

Neves JC; Lima MCA, Sobral APV (2007). Estudo clinicopatológico de 106 adenomas pleomórficos de glândula salivar maior. *J Bras Patol Med Lab*, Volume 3, Número 5, pp. 347-354.

Nouraei SAR, Ferguson MS, Clarke PM, Sandison A, Sandhu GS, Michaels L, Rhys-Evans P (2006). Metastasizing Pleomorphic Salivary Adenoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 788-793.

Ogawa AI, Takemoto LE, Navarro PL, Heshiki RE (2008). Neoplasias de Glândulas Salivares. *Arq. Int. Otorrinolaringol.*, v.12, n.3, p. 409-418.

Prado RF, Consolaro A, Taveira LAA (2006). Expression of  $\beta$ -catenin in carcinoma in pleomorphic adenoma, pleomorphic adenoma and normal salivary gland: An immunohistochemical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 11:E247-51.

Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H, Stavrianos SD, Faratzis G, Lagogiannis GA, Katsilieris I, Patsouris E (2007). Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. Review of the literature and clinicopathological analysis of 18 patients. *Oral Oncology* 43: 130-136.

Rizk S, Robert A, Vandenhooft A, Airoidi M, Kornek G, Machiels JP (2007). Activity of chemotherapy in the palliative treatment of salivary gland tumors: review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 587-594.

Rosen FS (2001). Anatomy and physiology of the salivary glands. Grand Rounds Presentation, UTMB; Dept. of Otolaryngology.

Rudack C, Jörg S, Kloska S, Stoll W, Thiede O (2007). Neither MRI, CT nor US is superior to diagnose tumors in the salivary glands – an extended case study. *Head and Face Medicine* 3: 19.

Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokunaga M, Tokuoka S, Soda M, Mabuchi K, Land CE (1997). Salivary Gland Tumors among Atomic Bomb Survivors, 1950-1987. *Cancer* April 15, Vol 79, No 8, pp. 1465-1475.

Seethala RR, LiVolsi VA, Baloch ZW. Relative accuracy of fineneedle aspiration and frozen section in the diagnosis of lesions of the parotid gland. *Head Neck* 2005;27:217-223, in Westra WH (2007). Diagnostic difficulties in the classification and grading of salivary gland tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, Vol 69, No 2, pp. S49-S51.

Shekar K, Singg M, Godden D, Puxeddu R, Brennan PA (2009). Recent advances in the management of salivary gland disease. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 47: 594-597.

Speight PM, Barrett AW (2009). Prognostic factors in malignant tumours of the salivary glands. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 47: 587-593.

Spiro RH. Factors affecting survival in salivary gland cancers. In: McGurk M, Renehan A, editors. *Controversies in the management of salivary gland disease*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 143-50, in Speight PM, Barrett AW (2009). Prognostic factors in malignant tumours of the salivary glands. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 47: 587-593.

Spiro RH, Huvos AG, Berk R, *et al.* (1978). Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. A clinicopathologic study of 367 cases. *Am J Surg* 136:461 in Kolokythas A, Connor S, Kingsoo D, Fernandes RP, Ord RA (2010). Low-Grade Mucoepidermoid Carcinoma of the Intraoral Minor Salivary Glands With Cervical Metastasis: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 1396-1399.

Spitz MR, Sider JG, Newell GR (1988). Incidence of salivary gland cancer in United States relative to ultraviolet exposure. *Head and Neck Surg* 10: 305-308.

Star-Lack J, Spielman D, Adalsteinsson E, Kurhanewicz J, Terris DJ, Vigneron DB. In vivo lactate editing with simultaneous detection of choline, creatine NAA, and lipid singlets at 1.5 T using PRESS excitation with applications to the study of brain and head and neck tumors. *J Magn Reson* 1998; 133:243-254, in King AD, Yeung DKW, Ahuja AT, Tse GMKT, Yuen HY, Wong KT, van Hsselt AC (2005). Salivary Gland Tumors at in Vivo Proton MR Spectroscopy. *Radiology* 237: 563-569.

## Neoplasias das Glândulas Salivares

Tan LGL, Khoo MLC (2006). Accuracy of Fine Needle Aspiration Cytology and Frozen Section Histopathology for Lesions of the Major Salivary Glands. *Ann Acad Med Singapore* 35:242-248.

Terhaard CHJ, Lubsen H, Rasch CRN, Levendag PC, Kaanders HHAM, Tjho-Heslinga RE, van Den Ende PLA, Burlage F (2005). The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 61, No. 1, pp. 103-111.

Thoeny HC (2007). Imaging of salivary gland tumours. *Cancer Imaging* 7: 52-62.

Védrine PO, Coffinet L, Temam S, Montagne K, Lapeyre M, Oberlin O, Orbach D, Simon C, Sommelet D (2006). Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in the pediatric age group: 18 clinical cases, including 11 second malignant neoplasms. *Head and Neck* 827-833.

Westra WH (2007). Diagnostic difficulties in the classification and grading of salivary gland tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, Vol 69, No 2, pp. S49-S51.

Yang S, Chen X, Haikou, Wuhan (2010). Calcifications in clear cell mucoepidermoid carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109: 274-275.

Zhang J, Peng B, Chen X (2005). Expressions of Nuclear Factor KB, Inducible Nitric Oxide Synthase, and Vascular Endothelial Growth Factor in Adenoid Cystic Carcinoma of Salivary Glands: Correlations with the Angiogenesis and Clinical Outcome. *Clin Cancer Res* 11 (20) October 15, pp. 7334-7343.