

Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial

www.elsevier.pt/spemd



Investigação

Fatores de prognóstico em neoplasias malignas de glândulas salivares

Luís Silva Monteiro^{a,*}, Maria José Bento^b, Luís Antunes^b e Carlos Lopes^c

^a Serviço de Medicina e Cirurgia Oral, Instituto Superior de Ciências da Saúde Norte, Paredes, Portugal; Serviço de Estomatologia e Medicina Dentária, Centro Hospitalar de São João – Pólo Valongo, Portugal

^b Departamento de Epidemiologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, E.P.E. Porto, Portugal

^c Departamento de Patologia Molecular e Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 18 de março de 2012

Aceite a 30 de maio de 2012

On-line a 20 de julho de 2012

Palavras-chave:

Neoplasias de glândulas salivares

Neoplasias da boca

Patologia oral

Prognóstico

R E S U M O

Objetivos: Estudar as características clínico-patológicas de neoplasias malignas das glândulas salivares (NMGS) e determinar a sua importância na evolução da doença.

Material e métodos: Foi realizado um estudo descritivo de 136 doentes com NMGS diagnosticados entre 1992 e 2002 no Instituto Português de Oncologia do Porto. Através da revisão dos processos clínicos foram estudadas várias variáveis clínico-patológicas. As sobrevivências total e livre de doença foram analisadas através *método de Kaplan-Meier* e do teste Log-Rank. Para análise multivariada foi utilizado o método de regressão de Cox.

Resultados: Dos 136 casos de NMGS, 75 (55,1%) eram do sexo masculino e 61 (44,9%) do sexo feminino (idade mediana de 57,5 anos). O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma adenoide cístico (n = 34), seguido do carcinoma mucoepidermoide (n = 29). Quanto à localização, 89 (65,4%) neoplasias afetaram as glândulas salivares *major* e 47 (34,6%) as glândulas salivares *minor*. A sobrevivência total e livre de doença, aos 60 meses foi de 71%. As variáveis que se associaram de forma independente com a sobrevivência total foram o estágio (p < 0,0001) e grau de malignidade tumoral (p = 0,03). A presença de invasão local (p < 0,0001) e o grau de malignidade tumoral (p = 0,04) estiveram associados a pior sobrevivência livre de doença.

Conclusão: As NMGS constituem um grupo heterogéneo de tumores mais representados pelos carcinomas adenoides císticos e carcinomas mucoepidermoides. O estágio e o grau de agressividade permanecem como fatores de prognóstico fulcrais a ter em conta perante a maioria das variáveis clínico-patológicas, contribuindo para a estratificação dos doentes relativamente ao tratamento e prognóstico.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: lmonteiro_md@hotmail.com (L.S. Monteiro).

Prognostic factors in salivary gland malignant neoplasms

A B S T R A C T

Keywords:

Salivary gland neoplasms
Mouth neoplasms
Oral pathology
Prognosis

Objectives: To study the clinic-pathological characteristics of malignant neoplasms of the salivary glands (MNSG) and determine their importance in disease progression.

Material and methods: We conducted a descriptive study of 136 patients with MNSG diagnosed between 1992 and 2002 in the Instituto Português de Oncologia do Porto. Through of the review of the clinical records we studied several clinical and pathological variables. The overall and disease-free survival were analyzed by Kaplan-Meier method and log-rank test. For multivariate analysis we used Cox regression method.

Results: Of 136 cases of MNSG, 75 (55.1%) were male and 61 (44.9%) were female, (median age of 57.5 years). The most frequent histological type was adenoid cystic carcinoma (n=34), followed by mucoepidermoid carcinoma (n=29). Regarding location, 89 (65.4%) neoplasms affected major salivary glands and 47 (34.6%) minor salivary glands. The overall and disease-free survivals at 60 months were 71%. The variables independently associated with overall survival were the stage ($p<0.0001$) and malignancy grade ($p=0.03$). The presence of local invasion ($p<0.0001$) and the malignancy grade ($p=0.04$) were associated with worse disease-free survival in multivariate analysis.

Conclusion: MNSG are a heterogeneous group most represented by adenoid cystic carcinoma and mucoepidermoid carcinomas. Stage and the malignancy grade remain as key prognostic factors to take into account comparing with the majority of clinical and pathological variables, contributing to the stratification of patients for treatment and prognosis.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

As neoplasias malignas das glândulas salivares (NMGS) são um grupo raro de tumores, representando apenas 4% do cancro da cabeça e pescoço e menos de 1% de todas as doenças malignas¹. Correspondem a um grupo heterogéneo de tumores com diferentes morfologias e comportamentos biológicos. Estão descritos mais de 10 tipos histológicos incluindo o carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide cístico ou adenocarcinomas¹. Têm sido detetados mais no sexo feminino e entre a 3.ª e 5.ª década de vida². A maioria dos tumores ocorre nas parótidas, seguindo-se as glândulas submandibulares e as glândulas salivares *minor*^{2,3}.

O tratamento consiste maioritariamente em cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia, modalidades de tratamento frequentemente associadas a elevados efeitos colaterais que diminuem consideravelmente a qualidade de vida do doente^{4,5}. Desta forma e atendendo à heterogeneidade destas neoplasias, é importante a identificação e estratificação dos doentes com maior precisão para a escolha mais adequada de um plano de tratamento, evitando tratamentos excessivos em doentes com baixo risco de recorrência e tratamentos excessivamente conservadores em doentes nos quais o risco de recorrência é elevado. Neste sentido, são objetivos deste trabalho estudar as características clínico-patológicas de NMGS e determinar a sua importância na evolução da doença e sobrevida dos doentes.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo descritivo de uma série de 136 doentes com NMGS, obtidas através do registo oncológico do Instituto

Português de Oncologia Francisco Gentil – Porto (IPOFGP-EPE), no período de 1 de janeiro de 1992 a 31 de dezembro de 2002. O trabalho foi autorizado e realizado segundo as normas da comissão científica do referido hospital.

Foram incluídos consecutivamente os doentes com o diagnóstico de neoplasia maligna primária das glândulas salivares *major* ou *minor* comprovado por histologia, localizadas na cavidade oral e/ou faringe.

Foram revistos os processos clínicos e exames complementares de diagnóstico. As características clínicas e patológicas estudadas incluíram idade, sexo, hábitos tabágicos e alcoólicos, primeira manifestação clínica da doença, localização, tamanho tumoral avaliado clinicamente, presença de invasão local, classificação cTNM e estágio combinado⁶, tipo de tratamento, tipo histológico, estado das margens cirúrgicas, invasão perineural e invasão linfática e venosa.

Relativamente ao *tratamento*, 78 foram tratados com cirurgia e radioterapia adjuvante, 49 tratados só com cirurgia e 4 doentes com cirurgia, radioterapia e quimioterapia. 3 doentes foram submetidos a tratamento paliativo e 2 não realizaram qualquer tratamento.

Todos os casos foram reclassificados segundo a classificação da OMS de 2005⁷. Para estudo das sobrevidas, a amostra foi dividida em 2 grupos de agressividade clínica: um de alto grau de malignidade (adenocarcinoma (NOS), carcinoma adenoide cístico, carcinoma mucoepidermoide de alto grau, carcinoma indiferenciado, carcinoma dos ductos salivares, carcinoma ex-adenoma pleomórfico e carcinoma epidermoide) e outro baixo grau de malignidade (carcinoma de células acinares, carcinoma mucoepidermoide de baixo e intermédio grau, adenocarcinoma polimórfico de baixo grau, carcinoma epitelial-mioepitelial e carcinoma

Tabela 1 – Distribuição da amostra por localização

Localização	N.º de casos	%
Glândulas salivares major	89	65,4
Parótida	70	51,47
Submandibular	19	13,97
Glândulas salivares minor	47	34,6
Lábio	1	0,73
Língua	9	6,6
Gengiva	1	0,73
Mucosa jugal, vestibular e retromolar	5	3,7
Pavimento da boca	3	2,2
Palato	19	14,0
Orofaringe	3	2,2
Nasofaringe	5	3,7
Hipofaringe	1	0,73
Total	136	100

de células basais)^{8,9}. As margens cirúrgicas foram classificadas em 3 grupos segundo Sutton et al., 2003¹⁰.

O período de *follow-up* mediano foi de 51 meses (2-158 meses), considerado desde a data do tratamento principal à data da última consulta ou do falecimento.

Análise estatística

A sobrevivência total (ST), considerada desde a data do tratamento principal até à data da última consulta ou falecimento, e a sobrevivência livre de doença (SLD), considerada desde a data do tratamento principal até à data da primeira recorrência, foram estudadas usando o método de Kaplan-Meier. As diferenças nas curvas de sobrevivência foram analisadas usando o teste Log-Rank. As variáveis que na análise univariada mostraram significância estatística foram incluídas na análise multivariada pelo método de regressão de Cox, avaliando-se o seu valor prognóstico independente em relação à sobrevivência total e livre de doença.

Os resultados foram considerados significativos para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Caracterização clínico-patológica

Dos 136 casos de NMGS, 75 (55,1%) eram do sexo masculino e 61 (44,9%) do sexo feminino, sendo a razão dos sexos de 1,2. A idade mediana à data do diagnóstico foi de 57,5 anos (6-90 anos), nomeadamente 60 anos (13-85 anos) no sexo masculino e 56 anos (6-90 anos) no sexo feminino.

Dos 118 casos com informação sobre hábitos tabágicos e alcoólicos, verificou-se existir hábitos alcoólicos e tabágicos em 28 (23,7%) casos, apenas hábitos tabágicos em 11 casos (9,3%) e apenas hábitos alcoólicos em 13 (11%) casos. A ausência de hábitos tabágicos e alcoólicos verificou-se em 66 (55,9%) casos.

Quanto à localização, 89 (65,4%) neoplasias afetaram as glândulas salivares *major* e 47 (34,6%) as glândulas salivares *minor*. A distribuição da localização específica encontra-se na [tabela 1](#).

Tabela 2 – Distribuição dos tipos histológicos por localização

Tipo histológico	Glândulas major n	Glândulas minor n	Total n (%)
Adenocarcinoma (NOS)	15	2	17 (12,5)
Carcinoma de células acinares	10	1	11 (8,1)
Adenocarcinoma polimórfico de baixo grau	0	6	6 (4,4)
Carcinoma dos ductos salivares	9	1	10 (7,4)
Adenocarcinoma de células basais	0	4	4 (2,9)
Carcinoma adenoescamoso	1	3	4 (2,9)
Cistadenocarcinoma	1	0	1 (0,7)
Carcinoma mucoepidermoide	19	10	29 (21,3)
Carcinoma adenoide cístico	17	17	34 (25,0)
Carcinoma ex-adenoma pleomórfico	3	1	4 (2,9)
Carcinossarcoma	1	0	1 (0,7)
Carcinoma epitelial-mioepitelial	0	2	2 (1,5)
Carcinoma indiferenciado	5	0	5 (3,7)
Carcinoma oncócito	1	0	1 (0,7)
Carcinoma de células escamosas	5	0	5 (3,7)
Linfoma não Hodgkin	2	0	2 (1,5)
Total	89	47	136 (100)

A primeira manifestação clínica mais frequente foi a tumefação, que ocorreu em 101 casos (80,1%), seguida de dor em 10 casos (7,9%), ulceração em 6 casos (4,8%), neuropatia em 4 (3,2%) e hemorragia, disfagia e desajuste de prótese dentária com apenas um caso (0,8%) cada. Em 2 casos (1,6%), o tumor foi um achado clínico-imagiológico. Em 10 casos, este parâmetro foi desconhecido.

O tamanho neoplásico variou de 0,5 a 8 cm, com um valor mediano de 3 cm, nos 92 casos em que se pôde obter este parâmetro.

A invasão local ocorreu em 52 casos (39,7%) incluindo os maxilares, base do crânio, fossa pterigomaxilar, nervo facial, canal auditivo, faringe, órbita e seio maxilar. Em 5 casos, este parâmetro foi desconhecido.

As neoplasias foram classificadas como T1 em 36 casos (33,3%), T2 em 25 casos (23,1%), T3 em 10 casos (9,3%) e T4 em 37 casos (34,2%). Esta variável não pôde ser determinada em 28 casos. 22 doentes (17%) apresentaram metástases cervicais correspondendo à categoria N1 em 7 casos (5,4%) e N2 em 15 casos (11,6%). Esta variável não foi determinada em 7 casos. Em 2 casos (1,5%), foram detetadas metástases à distância localizadas no pulmão. O tumor primário de ambos os doentes correspondia a um carcinoma adenoide cístico.

No estadiamento combinado, 36 casos (27%) encontravam-se em estágio I, 34 (26%) em estágio II, 10 (8%) em estágio III e 51 (39%) em estágio IV.

Tabela 3 – Análise univariada das sobrevivências total e livre de doença

Variáveis	n	Mortos	ST	p	n	Recorrências	SLD	p
Sexo								
Masculino	75	23	71%		63	16	74%	0,4254
Feminino	61	18	72%	0,53	54	17	68%	
Idade (anos)								
< 58	49	17	74%		45	12	78%	
≥ 58	46	19	67%	0,44	39	18	62%	0,17
Hábitos								
Sem hábitos	66	16	78%		62	20	69%	
Tabaco	11	2	75%		10	1	83%	
Álcool	13	3	77%	0,003	12	2	83%	0,4387
Tabaco+álcool	28	16	48%		18	8	54%	
Tipo de glândulas								
Glândulas major	89	26	74%		77	24	69%	0,21
Glândulas minor	47	15	67%	0,83	40	9	75%	
Tamanho clínico								
< 3 cm	44	5	90%		43	8	82%	
≥ 3 cm	48	19	60%	0,0008	40	14	62%	0,061
cT								
T1	36	1	100%		36	4	88%	
T2	25	4	82%		25	6	83%	
T3	10	3	77%	0,0001	9	2	66%	< 0,0001
T4	37	28	20%		21	15	24%	
cN								
N0	107	22	81%		102	26	75%	
N+	22	17	19%	< 0,0001	10	6	27%	0,0074
Invasão local								
Sem	79	4	95%		78	8	90%	
Com	52	35	34%	< 0,0001	35	23	31%	0,0001
Estádio								
I	36	0	100%		36	0	100%	
II	34	2	93%		34	7	80%	
III	10	4	80%	< 0,0001	10	4	60%	< 0,0001
IV	51	33	32%		33	20	35%	
Tratamento								
CR	49	12	74%		40	6	86%	
CR+RT	78	21	77%		75	26	65%	
CR+RT+QT	4	3	25%	0,228	2	1	50%	0,142
Tipo histológico								
Adenocarcinoma NOS	17	7	51%		12	4	64%	
Ca. mucoepidermoide	29	3	90%		27	3	89%	
Ca. adenoide cístico	34	12	70%	0,0009	30	11	71%	0,0401
Ca. dos ductos salivares	10	5	47%		7	9	36%	
Ca. de células acinares	11	1	86%		11	2	79%	
Adenocarcinoma polimórfico	6	0	100%		6	0	100%	
Grau de agressividade								
Alto grau	89	39	58%		70	28	59%	
Baixo grau	41	2	94%	< 0,0001	41	4	89%	0,0004
Margem histológica								
Livres de neoplasia	33	3	90%		33	5	87%	
Próximas da neoplasia	22	4	80%	0,0005	21	3	85%	0,0073
Com neoplasia	35	19	46%		25	13	46%	
Invasão neural								
Sem	113	29	74%		100	26	75%	
Com	23	12	56%	0,053	17	7	50%	0,423
Invasão linfática								
Sem	121	32	74%		107	27	74%	
Com	13	8	49%	0,0171	9	6	36%	0,051

Tabela 3 (Continuação)

Variáveis	n	Mortos	ST	p	n	Recorrências	SLD	p
Invasão vascular								
Sem	128	37	73%		112	32	71%	
Com	6	3	50%	0,128	4	1	75%	0,932

CR: cirurgia; QT: quimioterapia; RT, radioterapia; SLD: livre de doença; ST: sobrevivências total.

O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma adenoide cístico (n = 34), seguido do carcinoma mucoepidermoide (n = 29). Os restantes tipos de neoplasias encontram-se referenciados na tabela 2. Os carcinomas mucoepidermoides foram classificados de baixo grau em 14 casos (60,9%), grau intermédio em 3 casos (13%) e de alto grau em 6 casos (26,1%). Em 6 casos, este parâmetro não pôde ser avaliado. Desta forma, 89 casos (68,5%) pertenceram a neoplasias de alto grau de malignidade e 41 casos (31,5%) a baixo grau de malignidade.

Dos 131 casos submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa, 33 casos (15,2%) mostraram margens livres de neoplasia, 22 casos (16,8%) mostraram margem em proximidade com a neoplasia e em 35 casos a margem estava invadida pela neoplasia (26,7%). Em 41 (31,3%) casos, estas não puderam ser determinadas.

Em 23 casos encontramos o registo de invasão perineural histológica (16,9%), em 6 casos (4,5%) invasão venosa e em 13 casos (9,7%) encontramos registo de invasão linfática.

Evolução da doença

No final do estudo, 41 (30,1%) doentes tinham falecido por NMGS, 5 (3,7%) estavam vivos com NMGS no último *follow-up* e 13 doentes (9,6%) faleceram por outras causas não oncológicas. O tempo mediano de vida dos doentes falecidos por cancro após tratamento foi de 18 meses (mínimo-2,1 e máximo-120,2 meses). Em 20 casos (17,1%) ocorreu recorrência local, em 8 (6,8%) recorrência regional e em 18 (15,4%) recorrência à distância. O tempo mediano desde o tratamento principal até à data da primeira recorrência foi de 22 meses (mínimo - 3,5 e máximo - 98,2 meses).

A ST e SLD aos 60 meses foi de 71% para ambas as sobrevivências (figura 1a e b).

Na análise univariada (tabela 3), a ST associou-se significativamente aos hábitos do doente (p = 0,003), com o tamanho clínico (p = 0,0008), com as categorias T (p = 0,0001) e N (p < 0,0001) da classificação TNM, com a invasão local (p < 0,0001), com o estádio (p < 0,0001), com o tipo histológico (p = 0,0009), com o grau de malignidade tumoral (p < 0,0001), com as margens cirúrgicas (p = 0,0005) e com a invasão linfática (p = 0,017). A SLD associou-se de forma significativa com as categorias T (p = 0,0001) e N (p = 0,0074) da classificação TNM, com a invasão local (p = 0,0001), com o estádio (p < 0,0001), com o tipo histológico (p = 0,04), com o grau de malignidade tumoral (p = 0,0004) e com as margens cirúrgicas (p = 0,0073). Porém, na análise multivariada as variáveis que se associaram de forma independente com a sobrevivência total foram o estádio (com as categorias I e II agrupadas) e grau de malignidade tumoral (tabela 4). A presença de invasão local e o grau de malignidade tumoral estiveram associados a pior sobrevivência livre de

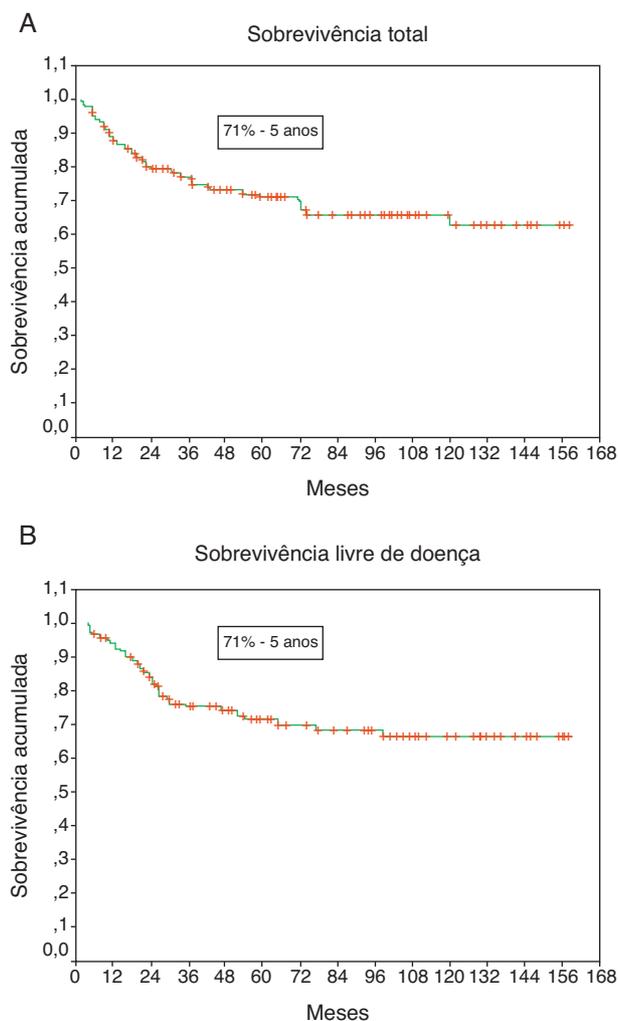


Figura 1 – Curva representativa da sobrevivência total (A) e da sobrevivência livre de doença (B).

Tabela 4 – Fatores de prognóstico independentes para a sobrevivência total

Variáveis	N (125)	Hazard ratio	Valor de p	Intervalo confiança (95%)
Estádio				
I+II	64	1	< 0,0001	-
III	10	9,10	0,0111	1,65-50,08
IV	51	28,57	< 0,0001	6,70-121,83
Grau de agressividade				
Baixo	39	1	0,0314	-
Alto	86	4,84		1,15-20,39

Tabela 5 – Fatores de prognóstico independentes para a sobrevivência livre de doença

Variáveis	N (107)	Hazard ratio	Valor de p	Intervalo confiança (95%)
Invasão local				
Ausente	72	1		-
Presente	35	8,23	< 0,0001	3,42-19,81
Grau de agressividade				
Baixo	39	1	0,045	-
Alto	68	3,51		1,03-11,99

doença na análise multivariada, mostrando serem fatores de prognóstico independentes (tabela 5).

Discussão

Este estudo confirma as principais características das NMGS descritas na literatura. Estas neoplasias podem aparecer em qualquer década de vida, apresentando na presente amostra uma idade mediana de 57,5 anos, valor semelhante ao descrito na literatura^{1,11-13}. Não verificamos um claro predomínio de género, como também verificado por outros autores^{1,14-16}. O predomínio do sexo masculino classicamente verificado em carcinomas epidermoides orais parece não acontecer nas NMGS¹⁷.

Mais de 55% dos doentes referiu não possuir hábitos tabágicos, sugerindo que estes hábitos não terão o mesmo peso como fatores etiológicos, como verificado em carcinomas epidermoides da cavidade oral^{18,19}.

Os carcinomas adenoides císticos foram a neoplasia mais frequente, seguidos pelos carcinomas mucoepidermoides, resultado também verificado por Mejía-Velázquez et al.,² Tian et al.,²⁰ Kokemueller et al.,¹ e Luukkaa et al.²¹ No entanto, as glândulas salivares *major* mostraram maior frequência de carcinomas mucoepidermoides e as glândulas salivares *minor* de carcinomas adenoides císticos, resultado que confirma o reportado por outros autores^{8,12,13,22,23}.

As sobrevivências total e livre de doença observadas aos 5 anos foram de 71%, valor ligeiramente superior ao reportado por Terhaard et al.¹⁴ (ST de 64% e SLD de 63% aos 5 anos), por Kokemueller et al.¹ (ST de 65% aos 5 anos) e Hocwald et al.²³ (SLD de 65% aos 5 anos). Estas diferenças poderão estar relacionadas com a constituição histológica de cada amostra.

No estudo de valor prognóstico das várias características clínicas e patológicas, verificamos que a idade e sexo não influenciaram o prognóstico destes tumores como reportado por outros^{12,14}. Porém, a presença de hábitos tabágicos e alcoólicos esteve significativamente associada a pior ST.

Além da associação já reportada do tamanho do tumor com o prognóstico²⁴, como também por nós verificado em análise univariável, a influência de invasão local no prognóstico é bem reconhecida e demonstrada pelo facto de ser incluída na categoria T3 e/ou T4 da classificação TNM da AJCC^{25,26}. Neste trabalho, revelou-se de importante significado prognóstico tanto na ST como na SLD com valor prognóstico independente nesta última.

O estadiamento combinado foi altamente significativo para a sobrevivência. Na análise multivariada, as categorias T

e N perderam significado para o estágio que se manteve como variável de valor prognóstico independente na ST. Kane et al.¹² demonstraram valor prognóstico independente em neoplasias malignas da parótida e Anderson et al.¹³ em neoplasias malignas das glândulas salivares *minor*. Apesar do estudo de variados fatores de prognóstico clínicos, morfológicos e moleculares, o estágio continua a ter um papel preponderante no prognóstico do doente^{9,27-29}.

As NMGS mostraram, neste trabalho, ser um grupo heterogéneo, com 16 tipos histológicos e com diferentes comportamentos quanto à evolução e sobrevivência como reportado por outros^{12,15,21,25,30}. Contabilizando os tipos histológicos representados por mais de 6 casos, por motivos de ordem estatística, verificamos que as neoplasias com melhores sobrevivências foram os adenocarcinomas polimórficos de baixo grau, seguidos dos carcinomas mucoepidermoides, dos carcinomas de células acinares, dos carcinomas adenoides císticos, adenocarcinomas (NOS) e dos carcinomas dos ductos salivares. O único tipo histológico cuja sobrevivência continuou a decrescer ao longo do *follow-up* foram os carcinomas adenoides císticos, o que confirma a importância de um *follow-up* bastante longo para este tipo de neoplasia^{1,31}.

A maior parte das NMGS (com exceção dos carcinomas mucoepidermoides) caracterizam o grau histológico *per se*, considerando-se neoplasias de alto grau, por exemplo, o carcinoma dos ductos salivares e de baixo grau, por exemplo, o adenocarcinoma de células basais⁶. Neste sentido, dividimos estes tumores em 2 grupos de agressividade, que mostraram um prognóstico distinto e independente nas sobrevivências. Vários trabalhos apoiam a importância deste «grau de malignidade tumoral»¹.

Conclusão

Este estudo mostra que as NMGS constituem um grupo heterogéneo mais representado pelos carcinomas adenoides císticos e carcinomas mucoepidermoides. O estágio e o grau de agressividade permanecem como fatores de prognóstico fulcrais a ter em conta perante a maioria das variáveis clínico-patológicas, contribuindo para a estratificação dos doentes relativamente ao tratamento e ao seu prognóstico.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

BIBLIOGRAFIA

- Kokemueller H, Swennen G, Brueggemann N, Brachvogel P, Eckardt A, Hausamen JE. Epithelial malignancies of the salivary glands: clinical experience of a single institution - a review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33:423-32.
- Mejía-Velázquez CP, Durán-Padilla MA, Gómez-Apo E, Quezada-Rivera D, Gaitán-Cepeda LA. Tumors of the salivary gland in Mexicans. A retrospective study of 360 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17:e183-9.
- Etit D, Ekinçi N, Tan A, Altinel D, Dag F. An analysis of salivary gland neoplasms: a 12-year, single-institution experience in Turkey. *Ear Nose Throat J.* 2012;91:125-9.
- Monteiro L, Barreira E, Medeiros L. Osteorradionecrose dos maxilares. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac.* 2005;46:49-62.
- Monteiro L. Mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac.* 2002;43:153-64.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. American Joint Committee on Cancer: AJCC - Cancer Staging Manual. 7th ed. Springer; 2010. p. 1-40.
- Barnes L, Everson JW, Reichart P, Sidransky D. World health organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005.
- Vander Poorten VLM, Balm AJM, Hilgers FJM, Tan IB, Keus RB, Hart AAM. Stage as major long term outcome predictor in minor salivary gland carcinoma. *Cancer.* 2000;89:1195-204.
- Monteiro LS, Palmeira C, Bento MJ, Lopes C. DNA content in malignant salivary gland tumours. *Oral Dis.* 2009;15:295-301.
- Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan JA, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32:30-4.
- Morais Mde L, Azevedo PR, Carvalho CHL, Lajus T, Costa Ade L. Clinicopathological study of salivary gland tumors: an assessment of 303 patients. *Cad Saude Publica.* 2011;27:1035-40.
- Kane WJ, McCaffrey TV, Olsen KD, Lewis JE. Primary parotid malignancies. A clinical and pathologic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:307-15.
- Anderson JN, Beenken SW, Crowe R, Soong SJ, Peters G, Maddox WA, et al. Prognostic factors in minor salivary gland cancer. *Head Neck.* 1995;17:480-6.
- Terhaar CH, Lubsen H, Van der Tweel I, Hilgers FJ, Eikenboom WM, Marres HA, et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. *Head Neck.* 2004;26:681-93.
- Lopes MA, Santos GC, Kowalski LP. Multivariate survival analysis of 128 cases of oral cavity minor salivary gland carcinomas. *Head Neck.* 1998;20:699-706.
- Lukšić I, Virag M, Manojlović S, Macan D. Salivary gland tumours: 25 years of experience from a single institution in Croatia. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40:e75-81.
- Monteiro LS, Diniz-Freitas M, Garcia-Caballero T, Forteza J, Fraga M. EGFR and Ki-67 expression in oral squamous cell carcinoma using tissue microarray technology. *J Oral Pathol Med.* 2010;39:571-8.
- Santos L, Seixas J, Outor A, Dinis J, Costa I, Fernandes T, et al. Estudo clínico-epidemiológico de 261 casos de carcinoma espinocelular da cavidade oral. *Rev Port ORL.* 1999;37:221-30.
- Santos L, Sequeira F, Palmeira C, Costa C, Costa I, Lopes P, et al. O significado prognóstico do conteúdo de ADN e da imunorreatividade para a P16 CDKN2A, P27 KIP1, P53 PRB e Ki-67 nos carcinomas espinocelulares estágio II da cavidade oral. *Rev Port Cir.* 2000:50-6.
- Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:235-42.
- Luukka H, Klemi P, Leivo I, Koivunen P, Laranne J, Makitie A, et al. Salivary gland cancer in Finland 1991-96: an evaluation of 237 cases. *Acta Otolaryngol.* 2005;125:207-14.
- Lima RA, Tavares MR, Dias FL, Kligerman J, Nascimento MF, Barbosa MM, et al. Clinical prognostic factors in malignant parotid gland tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:702-8.
- Hocwald E, Korkmaz H, Yoo GH, Adsay V, Shibuya TY, Abrams J, et al. Prognostic factors in major salivary gland cancer. *Laryngoscope.* 2001;111:1434-9.
- Carrillo JF, Maldonado FLC, Ortega MC, Pizano JGC, et al. Prognostic factors in patients with minor salivary gland carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Head Neck.* 2011;33:1406-12.
- Pedersen D, Overgaard J, Sogaard H, Elbrond O, Overgaard M. Malignant parotid tumors in 110 consecutive patients: treatment results and prognosis. *Laryngoscope.* 1992;102:1064-9.
- Calearo C, Storchi OF, Pastore A, Polli G. Parotid gland carcinoma: analysis of prognostic factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998;107:969-73.
- Speight PM, Barrett AW. Prognostic factors in malignant tumours of the salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47:587-93.
- Yang X, Zhang P, Ma Q, Kong L, Li Y, Liu B, et al. EMMPRIN contributes to the in vitro invasion of human salivary adenoid cystic carcinoma cells. *Oncol Rep.* 2012;27:1123-7.
- Monteiro LS, Bento MJ, Palmeira C, Lopes C. Epidermal growth factor receptor immunoexpression evaluation in malignant salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:508-13.
- Fiorella R, Di Nicola V, Fiorella ML, Spinelli DA, Coppola F, Ruperto P, et al. Major salivary gland diseases. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005;25:182-90.
- Martínez-Rodríguez N, Leco-Berrocal I, Rubio-Alonso L, Arias-Irímia O, Martínez-González JM. Epidemiology and treatment of adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands: a meta-analytic study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16:e884-9.