

Neoplasias das glândulas salivares *minor* - Estudo retrospectivo

Neoplasms of minor salivary gland - Retrospective study

Joana Candeias Deus • Marco Menezes Peres • Ana Hebe • Lígia Ferreira • Pedro Montalvão • Miguel Magalhães

RESUMO

Objectivos: Análise descritiva dos casos de neoplasias das glândulas salivares minor tratados no serviço de Otorrinolaringologia do IPO de Lisboa, e comparação dos resultados com o que está descrito na literatura.

Metodologia: Análise retrospectiva de todos os casos com diagnóstico histológico de neoplasia das glândulas salivares minor das cavidade nasal, cavidade oral, laringe e faringe, que ocorreram durante o período entre Outubro de 1992 a Novembro de 2015, tratados no serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil. **Resultados :** Foram documentados 58 casos de neoplasia das glândulas salivares minor, 60% ocorreram em indivíduos do sexo feminino e 40% ocorreram no sexo masculino, com um média de idades de 57 anos. O sintoma mais frequente na cavidade nasal foi a obstrução nasal, na cavidade oral a presença de úlcera ou tumefacção, e na orofaringe a dor. Os tipos histológicos mais comuns foram o carcinoma adenoide quístico (33%), o adenocarcinoma polimórfico (24%) e o carcinoma mucoepidermóide (22%). A orofaringe foi o local mais comum destas neoplasias. A cirurgia foi o tratamento de 1ª linha em 93% dos casos e 52% realizaram radioterapia adjuvante. A recidiva ocorreu em 20% dos casos. A mortalidade relacionada com o tumor foi de 7%.

Joana Candeias Deus

Hospital Santa Maria

Marco Menezes Peres

Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

Ana Hebe

Instituto Português de Oncologia, Lisboa Francisco Gentil

Lígia Ferreira

Instituto Português de Oncologia, Lisboa Francisco Gentil

Pedro Montalvão

Instituto Português de Oncologia, Lisboa Francisco Gentil

Miguel Magalhães

Instituto Português de Oncologia, Lisboa Francisco Gentil

Correspondência:

Joana Candeias Deus

joanacandeiasdeus@hotmail.com

Conclusões: As neoplasias das glândulas salivares minor são pouco frequentes, sendo as mais comuns o carcinoma adenoide quístico, o adenocarcinoma pleomórfico e o carcinoma mucoepidermóide. O tratamento cirúrgico é efetivo isoladamente em muitos casos. A mortalidade está relacionada com o estadio e com o tipo histológico do tumor.

Palavra chaves: tumores malignos, glândula salivares minor, estudo retrospectivo.

ABSTRACT

Objectives: Descriptive analysis of cases of neoplasms of minor salivary glands treated in Otolaryngology Service Institute of Lisbon, and compares the results with what is described in the literature.

Methods: Retrospective analysis of all cases with histological diagnosis of cancer of the minor salivary glands of the nasal cavity, oral cavity, larynx and pharynx, which occurred during the period from October 1992 to November 2015, treated at the ENT service of the Portuguese Institute Oncology Lisbon Francisco Gentil.

Results: 58 cases of cancer of the minor salivary glands were documented, 60% occurred in females and 40% were male, with a mean age of 57 years. The most frequent symptom in the nasal cavity was nasal obstruction, in the oral cavity was the presence of ulcers or swelling, and oropharyngeal was pain. The most common histologic types were adenoid cystic carcinoma (33%) polymorphic adenocarcinoma (24%) and mucoepidermoid carcinoma (22%). The oropharynx was the most common location of these tumours. The surgery was the treatment of 1st line in 93% of cases and 52% had adjuvant radiotherapy. Recurrence occurred in 20% of cases. The mortality associated with the tumour was 7%.

Conclusions: Neoplasms of the minor salivary glands are rare, the most common being the adenoid cystic carcinoma, pleomorphic adenocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma. Surgical treatment alone is effective in many cases. Mortality is related to the stage and histological type of tumour.

Key words: "malignant tumours", "minor salivary gland", "retrospective study".

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas das glândulas salivares correspondem a 3-6% de todos os cancros da cabeça e pescoço, e as neoplasias das glândulas salivares minor correspondem a cerca de 10-20% de todos os cancros das glândulas salivares.¹

O tecido das glândulas salivares minor é abundante, estimando-se que existem cerca de 500 a 1000 glândulas

presentes ao longo de todo o sistema aereo digestivo superior. Apesar da sua localização submucosa na cavidade oral, orofaringe, cavidade nasal, faringe e laringe, a maioria localiza-se na cavidade oral, e a sua maior concentração localiza-se na submucosa do palato duro, sendo por isso o local mais frequentemente acometido. Devido à sua extensa distribuição as neoplasias destas glândulas manifestam-se por formas muito diferentes, consoante a sua localização.

As glândulas salivares minor, quando comparadas com as glândulas salivares maiores, possuem um tecido capsular mínimo. o que faz com que a invasão local do tumor aos tecidos adjacentes seja mais comum.² Cerca de 80% destes tumores são malignos.¹

Existe uma grande diversidade de tipos histológicos, tendo sido descritos 24 tipos histológicos de neoplasias das glândulas salivar minor, classificados pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2005)³, tabela 1.

TABELA 1

Classificação histológica das neoplasias das glândulas salivares minor, adaptado de WHO, 2005

1. Carcinomas de células acinares
2. Carcinoma Mucoepidermóide
3. Carcinoma Adenoide Quístico
4. Adenocarcinoma polimórfico de baixo grau
5. Carcinoma mio-epitelial do epitélio
6. Carcinoma de células claras
7. Adenocarcinoma de células basais
8. Carcinoma sebáceo
9. Linfadenocarcinoma sebáceo
10. Cistoadenocarcinoma
11. Cistoadenocarcinoma cribiforme de baixo grau
12. Adenocarcinoma mucinoso
13. Carcinoma oncocítico
14. Carcinoma ductal salivar
15. Adenocarcinoma NOS
16. Carcinoma mioepitelial
17. Carcinoma ex adenoma pleomórfico
18. Sarcocarcinoma
19. Adenoma pleomórfico metastático
20. Carcinoma de células escamosas
21. Carcinoma de células pequenas
22. Carcinoma de células grandes
23. Carcinoma linfo epitelial
24. Sialoblastoma

Dada a sua raridade o estadiamento é feito com base em critérios idênticos aos usados nos carcinomas pavimento celulares nas mesmas regiões,⁴ validado em 1991 por Spiro et al.⁵

O tratamento primário destes tumores é cirúrgico com ou sem radioterapia (RT) adjuvante, dependendo de factores como o estadio, grau histológico, e margens.¹

Dada a raridade destes tumores existem poucos estudos que analisem separadamente os tumores das glândulas salivares minor das glândulas salivares maiores .

O objectivo deste trabalho é identificar os casos de neoplasias das glândulas salivares minor tratados no serviço de Otorrinolaringologia do IPO de Lisboa ocorridos nos últimos 23 anos e identificar características demográficas, localização mais frequente, tipos histológicos mais comuns, tratamento primário mais utilizado e resultados a longo prazo, por fim fazer uma análise destes casos comparando-os com o que está descrito na literatura internacional.

METODOLOGIA

Os autores analisaram retrospectivamente os casos com diagnóstico histológico de neoplasia das glândulas salivares minor da cavidade nasal, cavidade oral, laringe e faringe, que ocorreram durante o período entre Outubro de 1992 e Novembro de 2015, no Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil.

O estudo baseou-se na informação obtida através do processo clínico de cada doente.

Os dados colhidos foram gravados numa base de dados Excel e as variáveis estudadas foram: idade, sexo, profissão, hábitos tabágicos e alcoólicos, tipo histológico, localização, sintoma principal, duração do sintoma principal, estadio, tratamento primário, presença de recidiva e tempo livre de doença.

Os critérios de exclusão foram: idade pediátrica, falta de informação no processo clínico, tratamento do tumor primário em outras instituições.

O estadiamento inicial foi estabelecido segundo os critérios utilizados pela NCCN 2015, feito com base em critérios idênticos aos usados nos carcinomas pavimento celulares nas mesmas regiões.

RESULTADOS

No período de 23 anos registaram-se 58 casos de neoplasia das glândulas salivares minor tratados no Serviço de Otorrinolaringologia do IPO FG Lisboa.

No total foram apurados 74 casos de tumores das glândulas salivares minor, histologicamente 16 casos (22%) eram benignos e 58 casos (78%) malignos.

Dos 58 casos obtidos de neoplasias das glândulas salivares minor, 60,3% dos doentes eram do sexo feminino e 39,7% do sexo masculino com idade média de 57 anos.

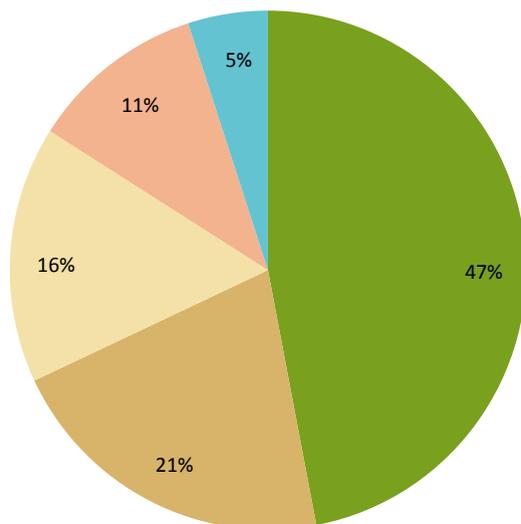
O sintoma inicial mais frequente dependeu da localização do tumor e a sua distribuição está demonstrada nos gráficos 1,2 e 3.

O local mais acometido foi a orofaringe (39,7%), seguido da cavidade nasal (32,8%) e da cavidade oral (27,5%), sendo os tipos histológicos mais comuns o carcinoma adenoide quístico (32,8%), adenocarcinoma pleomórfico (24,1%) e o carcinoma mucoepidermóide (22,4%).

O estadiamento inicial demonstrou que 64% dos casos foram diagnosticados em estadios precoces (I e II) e 36% em estadios avançados (III e IV).

GRÁFICO 1

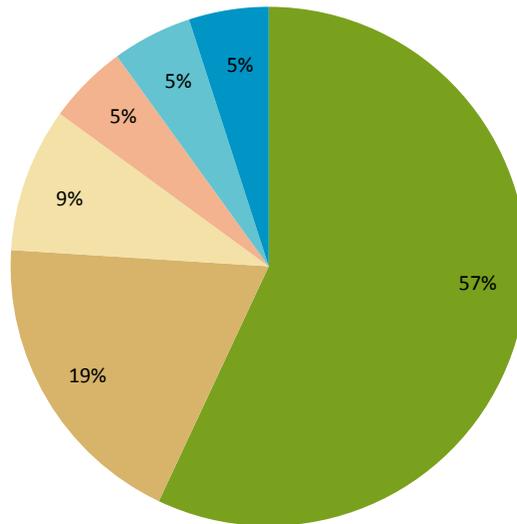
Sintomas iniciais na cavidade nasal



- Obstrução Nasal
- Manifs na Cavidade Oral
- Epistaxis
- Dor
- Hipoacúsia

GRÁFICO 3

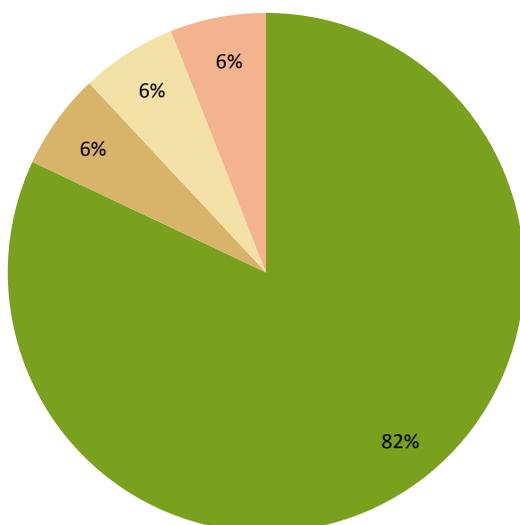
Sintomas iniciais na orofaringe



- Dor / Odinofagia
- Tumefação / Úlcera
- Disfagia
- Hemorragia
- Otaglia
- Massa Cervical

GRÁFICO 2

Síntoma iniciais na cavidade oral



- Tumefação / Úlcera
- Dor
- Hemorragia
- Eritoplasia

O tratamento inicial foi majoritariamente cirúrgico em 93%, e cerca de metade (52%) tiveram RT adjuvante. Dois doentes realizaram RT isolada como primeiro tratamento, um caso por escolha do doente e outro caso por irressecabilidade do tumor primário. Dois doentes receberam QRT, ambos em estadio IV com doença irressecável, e um dos casos com metastização pulmonar. Os gânglios cervicais clinicamente positivos ocorreram em 9 doentes (16%) e 10 doentes realizaram EGC.

A percentagem de doentes livres de doença loco-regional ou metastática foi de 76% (42 doentes), com um seguimento médio de 7 anos (mediana =6), para um total de 55 doentes (excluindo 3 doentes em que a variável seguimento não foi adequada, 2 doentes por se encontrarem em tratamento primário no momento do estudo e 1 caso de óbito por neoplasia síncrono primária gástrica)

Durante o período de estudo ocorreram 6 óbitos, 4 relacionados com o tumor: 2 casos de morte por doença à data do diagnóstico, e mais duas mortes por recidiva. A mortalidade relacionada com o tumor foi de 7%.

Na nossa série apenas 2 doentes foram classificados como M1, ambos com metástases pulmonares.

Os resultados obtidos são apresentados na tabela 2.

TABELA 2

Resultados obtidos.

IDADE (ANOS)	
Média	57
Mínimo	19
Máximo	86
GÉNERO	
Feminino	60,3%
Masculino	39,7%
LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA	
Cavidade oral	27,5%
Orofaringe	39,7%
Cavidade nasal	32,8%
Laringe	0
TIPO HISTOLÓGICO	
Carcinoma adenoide quístico	32,8%
Adenocarcinoma polimórfico	24,1%
Carcinoma mucoepidermóide	22,4%
Carcinoma de células claras	8,6%
Carcinoma epiteial mio epitelial	3,4%
Carcinoma ex adenoma pleomórfico	3,4%
Adenocarcinoma de células acinares	3,4%
Adenocarcinoma de células basais	1,7%
TRATAMENTO (N-56)	
Cirurgia	93% (52)
RT adjuvante	52% (29)
RT como tratamento 1º	2
QRT	2
RECIDIVA (N-53)	11 (20%)
Recidiva local	10
Recidiva à distância	1
HÁBITOS	
Tabágicos	34%
Alcoólicos	30%
ESTADIAMENTO INICIAL	
TNM	
Estadio I	31%
Estadio II	33%
Estadio III	12%
Estadio IV	24%
N	
N0	49 (84,5%)
N+	9 (15,5%)
M	
M0	98%
M1	2%

Recidiva e Persistência tumoral

Onze doentes (20%) clinicamente livres de doença após o primeiro tratamento tiveram recidiva tumoral ao fim de 3 anos de seguimento em média. O carcinoma adenoide quístico foi encontrado em 6 doentes, e 5 tinham localização na cavidade nasal. Apenas um caso foi de recidiva à distância. Os casos de recidiva estão descritos na tabela 3.

Na cavidade nasal o tipo histológico que ocorreu com mais frequência foi o Carcinoma adenoide quístico e na cavidade oral foi o Adenocarcinoma polimórfico, na orofaringe a distribuição foi indiferente, tabela 4.

DISCUSSÃO

A percentagem de tumores malignos das glândulas salivares *minor* foi de 80%, semelhante ao encontrado em muitos outros estudos.^{1,6,7} Por outro lado, existem descritos na literatura proporções mais baixas de neoplasias malignas.⁸ O valor elevado de tumores malignos no estudo presente e na restante literatura deve-se, muito provavelmente, ao facto desta instituição ser um centro de referência oncológica.

A maioria dos doentes encontravam-se entre a quinta e sexta décadas de vida, como reportado na literatura,^{1,8} e o género feminino foi predominante, à semelhança de outras séries.^{3,8,9} Importa salientar que num estudo recente utilizando uma amostra de 5334 casos de tumores das glândulas salivares *minor*, não houve predominância de género.¹

Os sinais e sintomas mais comuns dependeram fundamentalmente da localização primária, o mais comum na cavidade nasal foi a obstrução nasal, na orofaringe a odinofagia e na cavidade oral a tumefação/úlceras. O crescimento lento destes tumores, explica a longa duração dos sintomas antes da primeira consulta (média: 19 meses), superior ao encontrado na literatura (média de 8.5 meses).¹⁰

Os factores de risco para estes tumores são desconhecidos.^{3,11} Alguns estudos têm proposto factores etiológicos relacionados com a dieta^{12,13}, radiação^{14,15}, profissão¹¹, hormonas¹⁶ e alguns tipos de vírus^{17,18}. Estes estudos demonstram associação estatisticamente significativas para neoplasias das glândulas salivares como um todo, ficando a faltar dados específicos para as glândulas salivar *minor*.

A localização primária mais frequente neste estudo foi a orofaringe, ao contrário do descrito na literatura. A explicação para este facto deve-se, muito provavelmente, à referência dos tumores da cavidade oral para o serviço de Cabeça e Pescoço do IPO de Lisboa. A literatura descreve que o local mais frequentemente afectado é a cavidade oral, mais especificamente no palato duro onde é encontrada maior densidade de glândulas salivares *minor*.¹ Os tumores que ocorreram na cavidade nasal foram encontrados em estadios tendencialmente mais avançados, explicando-se pela inacessibilidade a esta região anatómica e pelos sintomas tardios.

Neste estudo os tipos histológicos mais frequentes foram o carcinoma adenoide quístico, o adenocarcinoma polimórfico e o carcinoma mucoepidermóide. Em muitos estudos, o carcinoma adenoide quístico tem sido reportado como o mais frequente enquanto que noutros o carcinoma mucoepidermóide é o mais comum.^{1,7,9}

Alguns autores descrevem que o padrão de distribuição destes tumores varia com a localização geográfica.^{10,19}

TABELA 3

Casos de recidiva

Idade	Sexo	Tipo histológico	Local	Tx 1º	Tx adjuvante	Estadiamento inicial	Tempo livre de doença (dias)
19	F	adenocarcinoma polimórfico de baixo grau	Amígdala	CX	-	T1N0MX	243
42	F	carcinoma adenoide quístico	Cavidade nasal	CX	RT	T4aN0M0	2130
44	M	Carcinoma Adenoide quístico	Cavidade nasal	CX	RT	T4aN0M0	425
49	M	carcinoma mucoepidermóide de alto grau	Base da língua	RT	-	T3 N1 M0	276
54	M	carcinoma adenoide quístico	Palato mole	CX	RT	T2N0Mx	1064
62	F	carcinoma de células claras	Base da língua	CX	-	T2N0Mx	1461
63	M	adenocarcinoma polimórfico de baixo grau	Palato duro	CX	-	T2N0Mx	2221
64	M	carcinoma adenoide quístico	Base da língua	RT	-	T3N1M1	944
64	F	carcinoma de células acinares	Cavidade nasal	CX	-	T1N0Mx	762
74	F	carcinoma adenoide quístico	Cavidade nasal	CX	RT	T4aN0M0	577
44	M	carcinoma adenoide quístico	Cavidade nasal	CX	RT	T4aN0M0	1856

TABELA 4

Distribuição dos tipos histológicos por região anatómica

Tipo histológico	Orofaringe	Cavidade oral	Cavidade nasal	Total
Carcinoma adenoide quístico	6	3	10	19
Carcinoma mucoepidermóide	7	4	2	13
Adenocarcinoma polimórfico	6	6	2	14

Outros estudos mostram uma taxa de reclassificação de 22 a 29%, dependendo da variabilidade inter observador entre patologistas.^{10,19,20}

O carcinoma adenoide quístico foi o tipo histológico mais comum e também foi mais frequente na cavidade nasal sendo estes dados reproduzíveis por outras séries.^{1,6} Este padrão histológico caracteriza-se por um comportamento clínico paradoxal: 1) crescimento lento mas agressivo, 2) recessão cirúrgica praticável mas com recidivas locais frequentes, dado o grau de invasão perineural frequente, 3) metastização à distância mais comum do que a metastização cervical.²¹ Uma explicação recentemente avançada para que o aparecimento de metástases cervicais seja pouco comum é que este tipo histológico produz uma quantidade limitada de fator C

de crescimento endotelial vascular, o que traduz uma pequena quantidade de vasos linfáticos dentro do tumor.²² O tratamento deste tipo de tumores deve ser com excisão radical local e RT adjuvante.²³

O comportamento paradoxal deste tipo histológico justifica que nesta série 15 doentes em 19 realizassem RT adjuvante de forma a um maior controlo da doença loco regional. Os dois únicos casos de metastização à distância foram encontrados em doentes com tumores com este tipo histológico.

De entre os adenocarcinomas, o adenocarcinoma polimórfico de baixo grau é o tipo histológico com melhor prognóstico, contudo existem relatos de metastização cervical à apresentação,²¹ tendo ocorrido em três casos da nossa série. Apesar do seu comportamento

menos agressivo podem ocorrer recidivas até 20 anos depois.²⁴ Na nossa série dois doentes que recidivaram apresentavam este tipo histológico.

O prognóstico do carcinoma mucoepidermóide depende principalmente do estadio e do grau histológico, mas são os tumores que no total têm maiores taxas de sobrevivência aos 10 anos.¹ Apenas o carcinoma mucoepidermóide de baixo grau pode ser tratado com cirurgia isolada, os outros graus histológicos têm indicação para RT adjuvante.⁷

O tratamento de escolha para as neoplasias das glândulas salivares minor é a ressecção local alargada com margens negativas. A ressectabilidade é determinada no pré operatório, baseada na extensão do tumor, no local anatómico e na histologia do tumor, e as implicações funcionais. Na literatura, parece indiscutível que o resultado das margens é um forte factor prognóstico.¹⁰ A RT adjuvante é indicada para a maioria dos doentes. Apenas os doentes com margens negativas e doença em estadios precoces (estadio I e II) sem outros factores de prognósticos adversos como invasão perineural ou limfovascular podem dispensar a RT sem alteração do controlo da doença local. Factores de prognóstico adversos como, margens positivas, histologia de alto grau de malignidade, invasão peri neural, invasão muscular ou óssea, localização na cavidade nasal, e um T ou N elevados, são indicados para RT pós cirúrgica.⁷ O risco de recidiva local em doentes com tratamento cirúrgico isolado é de 9.7 vezes superior comparado com doentes que receberem RT após cirurgia.²⁵ Apesar do controlo local ser maior alguns autores não conseguiram demonstrar melhoria na taxa de sobrevivência⁵, enquanto outros demonstraram que a RT adjuvante está associada ao aumento da sobrevida em doentes com factores clínicos patológicos adversos, nomeadamente, estadios T/N avançados, histologia de carcinoma adenoide quístico, alto grau de malignidade e localização na nasofaringe.²⁶ Estes autores demonstraram que a RT adjuvante correlaciona-se com uma vantagem de sobrevivência de 24%, em comparação com a cirurgia isolada.

A RT como tratamento primário está ainda indicada para doentes com doença irresssecável ou para os que recusem cirurgia,⁷ o que ocorreu em dois dos doentes da nossa série.

Atualmente, a quimioterapia não tem papel como tratamento primário destes tumores, mas existem algumas estudos com bons resultados e morbilidade aceitável para o uso de QRT concomitante em doença irresssecável.²⁷ Na nossa série esta alternativa foi utilizada apenas em dois doentes: um com doença metastática e outro com doença irresssecável de um adenocarcinoma polimórfico de baixo grau. Salientam-se os resultados obtidos no último caso em que o tratamento primário foi QRT seguido de cirurgia, encontrando-se o doente bem e livre de doença com um seguimento de 12 anos.

Estudos recentes demonstraram benefícios da QT adjuvante, quer em doença avançada²⁸ quer para

doença recidivante.²⁹

Na prática clínica o tratamento cirúrgico dos gânglios do pescoço está indicado apenas quando há evidencia clínica ou radiológica de doença cervical metastática, ou quando o risco de doença subclínica num pescoço clinicamente negativo excede 15 a 20%. Os restantes tratamentos do pescoço serão cirúrgicos quando estão incluídos na via de abordagem para a lesão primária.⁷

Os autores desta série observaram gânglios cervicais clinicamente positivos em 9 (16%) doentes, valor semelhantes aos encontrados na literatura,^{10,30} e realizaram esvaziamento em 10 doentes. Dada a baixa incidência de recidiva cervical em doentes com NO inicial, cerca de 10%¹⁰, o EGC não é indicado nestas neoplasias, com excepção para neoplasias de alto grau como no carcinoma mucoepidermóide e para os tumores da nasofaringe de glândulas salivares minor.⁷ Garden, et al³¹ não observaram diferenças no controlo loco regional, quando compararam doentes com EGC profilático e doentes com NO não tratados.

A percentagem de doentes livres de doença loco-regional ou metastática foi de 76% (42 doentes). O número de doentes com recidiva foi tendencialmente inferior aos encontrados na literatura (15%- 51%)^{6,9,32}, mas com um tempo de seguimento inferior.

A literatura reporta que a percentagem de doentes que desenvolvem metástases à distância é de cerca de 20%, seguindo a regra de 1 em cada 5.^{5,10}

O seguimento deve ser feito com base no conhecimento que existe sobre o risco de recidiva destes tumores. A maioria das recidivas ocorre nos primeiros três anos após o tratamento inicial, conseqüentemente o seguimento deve ser apertado durante este período. Tendo sido proposto no primeiro ano de 1 a 3 meses, no segundo ano de 2-4 meses, no terceiro ano 3-6 meses, no quarto e quinto anos 4-6 meses, após o quinto ano uma vez por ano. Nos casos dos tumores de baixo grau e do carcinoma adenoide quístico o seguimento deve fazer-se pelo menos durante 20 anos.¹¹

CONCLUSÕES

Neste trabalho de avaliação da casuística do Serviço de ORL do IPO de Lisboa verifica-se que os dados obtidos são semelhantes aos de outras séries publicadas, salientando que a recidiva foi encontrada num número menor de doentes. Estas neoplasias são raras e devem ser referenciadas a centros de referência para um melhor tratamento. A ressecção alargada do tumor primário é o tratamento de escolha e a RT adjuvante tem benefício em grupos seleccionados. O seguimento destes doentes deve ser feito por um longo período de tempo devido às recidivas tardias.

Protecção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica

e Ética e de acordo com a Declaração de Helsinquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências bibliográficas:

- 1-Baddour HM Jr, Fedewa SA, Chen AY. Five- and 10-Year Cause-Specific Survival Rates in Carcinoma of the Minor Salivary Gland. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Jan 1;142(1):67-73.
- 2-Cummings Otolaryngology, Head and Neck Surgery 6th edition.
- 3-Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. Lyon: IARC Press; 2005. p 210.
- 4-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)
- 5-Spiro RH, Thaler HT, Hickes WF, et al. (1991) The Importance of Clinical Staging of Minor Salivary Gland Carcinoma. *Am J Surg* 162:330-336
- 6-Strick J, Kelly C, Soames V, et al. Malignant tumours of the minor salivary glands: a 20 year review. *Br J Plast Surg.* 2004;57(7): 624-631.
- 7-Poorten V, Hunt J, Bradley P. Recent trends in the management of minor salivary gland carcinoma. *Head and Neck.* 2014 Mar;36(3):444-55.
- 8-Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM (2007) Relative frequency of intra-oral minor salivary gland tumors: a study of 380 cases from northern California and comparison to reports from other parts of the world. *J Oral Pathol Med* 36(4):207-214.
- 9-Kruse A, Grätz K, Obwegeser J, et al. Malignant minor salivary gland tumors: a retrospective study of 27 cases. *Oral Maxillofac Surg* (2010) 14:203-209.
- 10-Poorten V, Balm A, Hilgers F, et al. Stage as major long term outcome predictor in minor salivary gland carcinoma. *Cancer* 2000;89:1195-1204.
- 11-Guzzo M, Locati L, Prott F, et al. Major and minor salivary gland tumors. *Critical Reviews in oncology/Hematology* 74 (2010) 134-148.
- 12-Horn-Ross PL, Morrow M, Ljung BM. Diet and the risk of salivary gland cancer. *Am J Epidemiol* 1997;146:171-6.
- 13-Zheng W, Shu XO, Ji BT, et al. Diet and other risk factors for cancer of the salivary glands: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 1996;194-8.
- 14-Schneider AB, Lubin J, Ron E, et al. Salivary gland tumors after childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck: dose-response relationships. *Radiat Res* 1998;149:625-30.
- 15-Modan B, Chetrit A, Alfandary E, et al. Increased risk of salivary gland tumors after low-dose irradiation. *Laryngoscope.* 1998 Jul;108(7):1095-7.
- 16-Dimery IW, Jones LA, Verjan RP, Raymond AK, Goepfert H, Hong WK (1987). Estrogen receptors in normal salivary gland and salivary gland carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 1082- 1085.
- 17-Serraino D, Boschini A, Carrieri P, et al. Cancer risk among men with, or at risk of HIV infection in southern Europe. *AIDS* 2000;14:553-9.
- 18-Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer* 2001;85:997-1005.
- 19-Waldron CA, el Mofty SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:323-333.
- 20-Van der Wal JE, Snow GB, van der Waal I. Histological reclassification of 101 intraoral salivary gland tumors (new WHO classification). *J Clin Pathol* 1992;45:834-835.
- 21-Myers EN. Tumors of Minor Salivary Gland Origin. In: *Salivary Gland disorders*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007:pp 323-337.
- 22-Fujita G, Sato S, Kishino M, et al. Lymphatic vessels and related factors in adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Mod Pathol* 2011;24: 885-891.

- 23-Bradley PJ (2004) Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: A Review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 12:127-130
- 24-Pogodzinski MS, Sabri AN, Lewis JE, Olsen KD. Retrospective study and review of polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Laryngoscope* 2006;116:2145-2149.
- 25-Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, 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;26:681-693.
- 26-Zeidan Y, Pekelis L, An Y, et al. Survival benefit for adjuvant radiation therapy in minor salivary gland cancers. *Oral Oncology* 51 (2015) 438-445
- 27-Rosenberg L, Weissler M, Hayes DN, et al. Concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced salivary gland malignancies. *Head Neck* 2012;34:872-876.
- 28-Pederson A, Salama J, Haraf D, et al. Adjuvant chemoradiotherapy for locoregionally advanced and high-risk salivary gland malignancies.
- 29-Pederson W, Haraf J, Blair A, et al. Chemoreirradiation for recurrent salivary gland malignancies. *Radiother Oncol* 2010;95:308-311. *Head & Neck Oncology* 2011, 3:31.
- 30-Lloyd, Shane, "A Prognostic Index for Predicting Lymph Node Metastasis in Minor Salivary Gland Cancer" (2009). Yale Medicine Thesis Digital Library. Paper 89.
- 31-Garden A, Weber S, Ang K, et al. Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands: outcome and patterns of failure. *Cancer* 1994;73:2563-9.
- 32-Cianchetti M, Sandow P, Scarborough L, et al. Radiation therapy for Minor Salivary Gland Carcinoma. *Laryngoscope* 119:July 2009.