

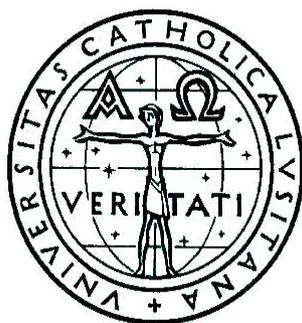
UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA
CENTRO REGIONAL DAS BEIRAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

TUMORES DAS GLÂNDULAS SALIVARES MAJOR

*Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
Para obtenção do grau de mestre em Medicina Dentária*

Por
Nuno Alexandre Matias Pereira

Setembro de 2011



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA
CENTRO REGIONAL DAS BEIRAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

TUMORES DAS GLÂNDULAS SALIVARES MAJOR

*Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
Para obtenção do grau de mestre em Medicina Dentária*

Orientador: Professor Doutor Jorge Leitão

Co-Orientador: Dr. Nuno Alexandre Antunes Bonito

Assistente Hospitalar Especialista em Oncologia Médica, Licenciatura em Medicina

Por

Nuno Alexandre Matias Pereira

Aluno N° 490406064

Setembro 2011

"O orgulhoso prefere perder-se a perguntar qual é o seu caminho."

Churchill, Winston

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Jorge Leitão pelo exemplo,

Ao Dr. Nuno Bonito pela dedicação,

Aos meus pais e irmão pelo apoio,

Aos meus amigos pela convivência,

RESUMO

O aumento da incidência dos tumores da cabeça e pescoço tem sido verificada ao longo do tempo. A necessidade de efectuar estudos científicos que tenham em vista a caracterização dos tumores, nomeadamente, a sua incidência, localização, evolução, agressividade e o potencial de resposta ao tratamento sistémico com ou sem radioterapia, é reconhecida.

Neste trabalho procedeu-se à realização de um estudo epidemiológico observacional e retrospectivo onde foram recolhidos dados relativos a 96 doentes, 55,2% do sexo feminino com uma idade média de diagnóstico de $54,1\pm 18,9$ anos.

Entre os objectivos do estudo estão a avaliação do comportamento clínico e patológico dos tumores das glândulas salivares *major*, a correlação entre o diagnóstico (resultado anátomo-patológico) e a terapêutica instituída com o respectivo prognóstico e resultado final.

A entidade anátomo-patológica mais comum, presente em 45% dos casos analisados, foi o adenoma pleomórfico e o tumor maligno mais comum na amostra foi o carcinoma espinho celular (8%). Os locais preferenciais de metastização foram a ganglionar e pulmonar, nos estádios III e IV. A maioria dos doentes encontra-se em controlo clínico (88%), verificando-se 11 falecimentos (12%).

Palavras-chave: tumores; glândulas salivares *major*; classificação TNM; metastização; envolvimento perineural

ABSTRACT

The increased incidence of head and neck tumors has been observed over some time. The need for scientific studies that are based on characterization of the tumors, the incidence, location, evolution, aggressiveness and potential response to systemic treatment with or without radiotherapy, have to be widely performed.

In this work it was made an observational and retrospective epidemiological study in witch was collected data on 96 patients, 55.2% female with an average age at diagnosis of $54.1\% \pm 18.9$ years.

Among the objectives of the study there is the evaluation of the clinical and pathological behavior of major salivary gland tumors, the correlation diagnosis (pathological findings) and treatment instituted with their prognosis and outcome.

The most common pathologic entity, with 45% of the cases analyzed, was the pleomorphic adenoma and the most common malignancy in the sample cell carcinoma was the thorn (8%). The preferred sites of metastasis were the lung and lymph nodes in stages III and IV. Most patients are in clinical management (88%) and there were 11 deaths (12%).

Key-words: tumors; *major* salivary glands; TNM classification; metastasis, perineural, involvement

ÍNDICE

1	Anatomia e Histologia das Glândulas Salivares <i>Major</i>	3
1.1	Glândula Parótida	3
1.2	Glândula Submandibular.....	5
1.3	Glândula Sublingual	6
1.4	Cadeias Ganglionares	6
2	Fisiologia da Secreção de Saliva nas Glândulas Salivares <i>Major</i>	10
2.1	Mecanismos básicos de Secreção das Células Glandulares	10
2.2	Características da Saliva	11
2.3	Secreção de Iões na Saliva	11
2.4	Função da Saliva	12
2.5	Regulação Nervosa da Secreção Salivar	13
3	Biologia do Tumor	16
3.1	Factores Elementares sobre o Cancro	16
3.2	Carcinogénese	17
3.3	Características Macroscópicas e Microscópicas das Neoplasias.....	17
3.4	Metástases	20
4	Tumores das Glândulas Salivares <i>Major</i>	23
4.1	Epidemiologia	23
4.2	Patologia	24
4.3	Diagnóstico	25
4.3.1	Exame Clínico das Glândulas Salivares <i>Major</i>	25
4.3.2	Diagnóstico Diferencial	26
4.4	Exames Complementares de Diagnóstico.....	26
4.4.1	Imagiológicos	26
4.4.2	Biopsia Aspirativa (FNA)	27
4.4.3	Biopsia Cirúrgica	27
4.4.4	Imunohistoquímica e Citofotometria	27
4.5	Estadiamento de Tumores das Glândulas Salivares	28
4.5.1	Classificação clínica TNM	28
4.5.2	Classificação anátomo-patológica pTMN.....	29
4.5.3	Classificação histopatológica	29
4.5.4	Estadiamento por Grupo.....	30
4.6	Classificação e Apresentação Clínica	30

4.6.1	Tumores Benignos	31
4.6.1.1	Adenoma Pleomórfico	31
4.6.1.2	Adenoma Monomórfico	31
4.6.1.3	Papiloma Ductal.....	33
4.6.1.4	Mioepitelioma.....	34
4.6.1.5	Adenoma Sebáceo.....	34
4.6.1.6	Tumor de Whartin (Cistoadenoma papilar linfomatoso).....	34
4.6.1.7	Oncocitoma	35
4.6.1.8	Outros tumores	36
4.6.2	Tumores Malignos	36
4.6.2.1	Carcinoma de Células Acínicas	36
4.6.2.2	Carcinoma Mucoepidermóide	37
4.6.2.3	Carcinoma Adenóide Cístico.....	38
4.6.2.4	Carcinoma Ex-Adenoma Pleomórfico	39
4.6.2.5	Linfoma	40
4.6.2.6	Adenocarcinoma de Células Basais	40
4.6.2.7	Outros carcinomas	40
5	Tratamento Loco regional.....	43
5.1	Tratamento Cirúrgico Primário	43
5.1.1	Parotidectomia	44
5.1.2	Submandibulectomia.....	46
5.1.2.1	Glândula Submandibular.....	46
5.1.2.2	Glândula Sublingual	46
5.2	Linfadenectomia cervical.....	47
5.3	Radioterapia Adjuvante	48
5.4	Quimioterapia adjuvante.....	49
5.5	Prognóstico.....	49
5.5.1	Sobrevivência Pós-Tratamento	50
5.6	Protocolo Controlo Pós – Operatório.....	51
6	Tratamento de recorrência local ou doença metastática	53
6.1	Tratamento de Recorrência Locoregional	53
6.2	Tratamento de recorrência regional	53
6.2.1	Doença Metastática.....	53
6.2.1.1	Quimioterapia Sistémica	54
6.2.1.2	Terapêuticas alvo	55
6.2.1.3	Hormonoterapia	55

7	Objectivos.....	57
8	Material e Métodos	59
8.1	Tipo de Estudo	59
8.2	Amostra.....	59
8.3	Recolha de Dados	59
8.4	Análise Estatística	60
8.5	Procedimentos legais e éticos.....	60
9	Resultados.....	62
9.1	Caracterização da amostra.....	62
9.2	Caracterização da Clínica.....	62
10	Discussão	69
11	Conclusão	71
	Bibliografia.....	73
	Anexos	80
	Índice de Ilustrações.....	81
	Índice de Quadros e Tabelas.....	81
	Índice de Gráficos	81
	Análise Estatística SPPSS	82
	Autorizações Legais	82

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

O aumento da incidência dos tumores da cabeça e pescoço tem sido verificada ao longo do tempo e, em parte, associada às alterações de hábitos e estilos de vida complementados com a poluição ambiental, consumo de tabaco, álcool e sedentarismo(1).

A incidência de tumores das glândulas salivares *major* encontra-se também em aumento gradual sem que, contudo, seja possível descortinar com exactidão os factores etiológicos e razões deste aumento, embora alguns factores de risco ambientais sejam já conhecidos.

O despoletar de conhecimento científico sobre a biologia da célula tumoral e a identificação dos factores reguladores e inibidores do seu crescimento apresenta inúmeros horizontes de investigação nomeadamente no que diz respeito ao desenvolvimento de terapêuticas-alvo com menor potencial de toxicidade sistémica quando comparados com a quimioterapia (2).

A necessidade de efectuar estudos científicos que tenham por base caracterizar os tumores, a sua incidência, localização, evolução, agressividade e o potencial de resposta ao tratamento sistémico com ou sem radioterapia, têm de ser amplamente executados devido a natureza base do tumores que consiste na alteração de material genético do núcleo celular, que provoca, por sua vez, a alteração de todo o decurso natural do ciclo celular.

No presente estudo proceder-se-á à realização de um estudo epidemiológico observacional e retrospectivo. Este tipo de estudo é relativamente económico e fácil de realizar, sendo muito útil na investigação de doenças raras, permitindo também o estudo de múltiplas exposições e determinantes de uma mesma doença(3-5).

ANATOMIA E HISTOLOGIA DAS
GLÂNDULAS SALIVARES *MAJOR*

1 ANATOMIA E HISTOLOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES *MAJOR*

Uma glândula salivar é qualquer célula ou órgão que secreta para a cavidade oral, havendo distinção entre (i) glândulas salivares major, que se encontram distanciadas da mucosa oral e comunicam com a mesma através de ductos extra glandulares e (ii) glândulas salivares *minor* que se encontram presentes na mucosa oral ou submucosa e que comunicam directamente ou indirectamente através de pequenos ductos com a cavidade oral. Nos humanos, as glândulas salivares major existentes são: a parótida, submandibular e sublingual. As glândulas salivares *minor* dispõem-se em várias localizações na cavidade oral, estando presentes na língua, na face interna dos lábios, mucosa jugal e palato(6).

As funções desempenhadas por elas, a partir da produção de saliva, incluem a lubrificação da comida para facilitar a deglutição, humidificação da cavidade oral (importante para a fala), acção de solvente aquoso necessário para o paladar e selagem fluídica para os actos de sucção e aleitamento, secreção de enzimas digestivas como a amilase salivar, hormonas e outros componentes como a *glucagon – like protein* (GLP-1), agentes antimicrobianos (incluindo IgA, lisozima e lactoferrina). A produção de saliva provém de uma resposta a estímulos nervosos, num acto reflexo, que pode ser desencadeado pelo cheiro, visão ou pelo simples pensamento (7).

As glândulas salivares são inervadas por ambas as divisões do sistema nervoso autónomo: impulsos simpáticos estimulam a secreção de pequenas quantidades de saliva viscosa. A estimulação parassimpática provoca a secreção de volumes grandes de saliva aquosa. (8).

1.1 GLÂNDULA PARÓTIDA

A glândula parótida é a maior glândula salivar, apresentando-se bilateralmente no ser humano, tendo cada uma um peso médio de 25 gramas. Tem um forma irregular e lobulada, cor amarelada, assemelhando-se a uma pirâmide invertida achatada, encontrando-se inferiormente ao meato acústico externo, entre a mandíbula e o esternocleidomastoideu, projectando-se anteriormente à superfície do musculo masseter. A sua porção superficial encontra-se localizada a nível subcutâneo, anteriormente ao ouvido externo, e a sua porção profunda debaixo do ramo mandibular.

A glândula parotídea encontra-se intimamente associada com os ramos periféricos do nervo facial (VII par craniano). O seu canal excretor – o canal de Stenon – prolonga-se anteriormente, cruzando o musculo masseter, paralelamente ao arco zigomático, contornando o músculo no seu bordo anterior, dirigindo-se medialmente, através do músculo bucinador e abrindo-se na cavidade oral na papila do ducto parotídeo (localizada na mucosa jugal ao nível do segundo molar superior). Em alguns casos, uma pequena quantidade de tecido glandular parotídeo localiza-se justaposto ao trajecto do canal de Stenon, formando uma glândula acessória funcionante que drena para o mesmo e que se denomina de *pars accessoria* ou *socia parotidis*(9).

A parótida recebe o seu suprimento sanguíneo dos ramos da artéria carótida externa, na sua passagem pela glândula. A enervação parassimpática da glândula provém maioritariamente do nervo glossofaríngeo (IX par craniano) enquanto que a enervação simpática é proveniente de fibras pós-ganglionares do gânglio cervical superior, como é o caso de todas as glândulas major(10).

A glândula encontra-se envolta numa cápsula glandular que tem origem na fáscia cervical profunda, contendo prolongamentos fibrosos que penetram na glândula e se fixam no arco zigomático. Medialmente a glândula encontra-se firmemente fixa ao processo estilóide, a mandíbula e placa timpânica entrelaçando-se com as bainha fibrosa dos músculos circundantes. O ligamento estilomandibular, que se estende desde o processo estilóide ao bordo posterior do ramo manibular, desconjunta a porção profunda da glândula parótida da glândula submandibular (10).

A parte superficial da glândula é coberta por pele e pela fáscia superficial, contendo os ramos do nervo auricular, gânglios linfáticos superficiais parotídeos e o bordo posterior do platisma.

A secreção da glândula parótida é essencialmente serosa. Os ácinos são compostos por células piramidais, com núcleo esférico mais próximo do pólo basal, citoplasma basófilo e grânulos de secreção no pólo apical. A porção excretora inicial é o canal intercalar, relativamente extenso, revestido por epitélio cúbico simples. Da reunião de vários canais intercalares resultam os canais estriados, revestidos por epitélio cilíndrico simples, que apresentam estriações no pólo basal, perpendiculares à membrana basal. Um número variável de ácinos, juntamente com os correspondentes canais intercalares e estriados, formam uma unidade parenquimatosa designada por lóbulo, que é rodeada por tecido conjuntivo laxo. Aos canais estriados seguem-se os canais interlobulares, revestidos no interior por epitélio cilíndrico simples que altera para epitélio pseudo-estratificado e estratificado, à medida que o

canal vai aumentando de dimensão. A porção terminal do canal excretor é revestida por um epitélio pavimentoso estratificado, que se encontra em relação com o epitélio pavimentoso estratificado presente na mucosa jugal.

A parótida, quanto à forma da porção secretora e ramificação do canal excretor, representa um exemplo de glândula acinar composta e a sua actividade representa cerca de 25 % da saliva encontra na cavidade oral(11).

1.2 GLÂNDULA SUBMANDIBULAR

A glândula submandibular é um órgão par, de disposição simétrica, estando situada no triângulo submandibular. A porção posterior localiza-se postero-inferiormente ao bordo livre do músculo milohioideu adjacente ao bordo posterior medial do ramo mandibular, enquanto que a porção anterior da glândula encontra-se superficialmente ao músculo.

A glândula tem uma massa considerada entre 10 a 15 gramas, com forma redonda tendo um forma semelhante a uma amêndoa. O seu canal excretor, denominado canal de Wharton, projecta-se anteriormente sobre o músculo milo-hióideu e abre-se na cavidade oral debaixo da língua na carúncula sublingual, lateralmente ao freio lingual.

A glândula submandibular recebe o seu suprimento sanguíneo das artérias faciais e linguais. A enervação parasimpática provem do nervo facial (VII par craniano), alcançando a glândula através do nervo lingual e gânglio submandibular(9).

A glândula apresenta-se envolta numa cápsula que, com os seus septos, penetram na glândula e a dividem em lobos e lóbulos. Os ácinos são de tipo seroso, mucoso e alguns deles mistos: estes últimos, com um componente celular mucoso e outro seroso, dispõem-se em forma de meia lua em volta do componente mucoso, constituindo os crescentes. A porção secretora apresentando ácinos e túbulos permite que a glândula seja considerada túbulo – acinar. O sistema apresenta uma organização semelhante ao da parótida, sendo os canais estriados mais longos e portanto mais numerosos à observação em cortes histológicos, enquanto que os canais intercalares são curtos. O canal excretor é revestido por epitélio pseudo-estratificado, passando a estratificado na proximidade do óstio do canal(11).

Considerando a forma da porção secretora e a disposição do sistema excretor, a glândula submandibular é classificada com uma glândula túbulo-acinar composta e é-lhe atribuída a produção de cerca de 70% da saliva encontrada na cavidade oral(12).

1.3 GLÂNDULA SUBLINGUAL

À semelhança da glândula parótida e da submandibular a glândula sublingual é um órgão par, sendo a glândula mais pequena das glândulas salivares major, pesando aproximadamente 2 gramas tendo uma forma semelhante a uma amêndoa. Posicionando-se na porção anterior do pavimento bucal, debaixo da túnica mucosa do mesmo e superiormente ao músculo milohioideu. Cada glândula sublingual contém vários pequenos canais, denominados de canais de Rivinus, que se abrem no pavimento bucal, na área situada posteriormente à carúncula do canal submandibular, através de um canal de calibre superior denominado de canal de Bartholin(9).

A glândula sublingual recebe o seu suprimento sanguíneo da artéria sublingual e submentoniana. O nervo facial (VII par craniano), o nervo lingual e gânglio submandibular providenciam a inervação parassimpática(10).

A secreção é de natureza mucosa, sendo a glândula classificada como tubulo-acinosa composta. Os ácinos mucosos são constituídos por células piramidais de citoplasma claro repleto de grânulos de muco e núcleos achatados, empurrados para o pólo basal das células.

Os canais intercalares são muito pequenos, razão pela qual é rara a sua observação em cortes histológicos, o mesmo se verificando relativamente aos canais estriados(13).

A glândula sublingual é responsável pela produção de 5% da saliva presente na cavidade oral(7).

1.4 CADEIAS GANGLIONARES

No espaço entre as células e os vários componentes fibrosos de tecidos corporais reside o fluido intersticial, constituído por nutrientes celulares — provenientes da circulação sistémica — e produtos resultantes do metabolismo celular. Este fluido está em constante permuta e por isso tem de ser drenado através de capilares venosos ou linfáticos. Quando aquele fluido entra nos referidos capilares passa a ser denominado de linfa: a sua constituição torna-se mais rica, através do aumento da concentração de proteínas e linfócitos. Estamos perante o sistema linfático, responsável pela comunicação do sistema circulatório com os demais tecidos. Podemos apontar três características principais deste sistema: (i) remoção de fluidos em excesso nos tecidos corporais por um processo de osmose, (ii) transporte de ácidos gordos e outras substâncias para o sistema circulatório, e (iii) produção de células do

sistema imunitários nos órgãos linfáticos (linfócitos T e B, monócitos, etc). Adicionalmente, material infeccioso proveniente dos tecidos corporais, como bactérias e células cancerígenas são também transportados pela linfa, e circulam deste modo no sistema linfático(14).

Os capilares linfáticos drenam para vasos linfáticos de maior calibre, que, por sua vez, drenam para o sistema venoso. Este processo é interrompido ao longo do trajecto pelo vários grupos de nódulos linfáticos. Estes nódulos promovem o sequestro de material de cariz patológico. Por exemplo, no caso de células cancerígenas com capacidade metastática, o seu desprendimento do local da lesão primária permite que sejam introduzidas no sistema linfático; quando as células atingem os nódulos linfáticos ocorre o seu aprisionamento, (i) bloqueando o processo de passagem de linfa, (ii) provocando o edema dos vasos que drenam nesse nódulos e (iii) fomentando alterações celulares a nível do nódulo com o crescimento das células tumorais lá existentes (metastização ganglionar).

Os primeiros nódulos, de onde a linfa drena de uma área particular são chamados de nódulos linfáticos primários, obtendo usualmente a restante designação dependendo da área de onde provém a linfa. Contudo um grupo de nódulos pode desempenhar um função primária para um região e ser também o local secundário ou terciário de outra região.

Os nódulos patológicos podem ampliar o seu volume, atingindo dimensões que possibilitam a sua palpação e, tendo presente a sua área de drenagem, podem aferir-se as regiões onde existam processos infecciosos ou patológicos activos; devemos, no entanto, ter em conta que em nódulos justapostos à linha média corporal frequentemente colectam linfa de regiões do lado oposto(15).

A linfa que é drenada do lado esquerdo do pescoço entra no canal torácico, o maior vaso linfático do corpo. Este canal também recebe linfa proveniente de ambos os membros inferiores, do abdómen, do lado esquerdo do tórax, do membro superior esquerdo e lado esquerdo do pescoço e cabeça. Do lado direito, o canal linfático direito drena no sistema venoso, colectando primeiro a linfa proveniente do lado direito do tórax, cabeça e pescoço e membro superior direito.

Afere-se, portanto, que está atribuído um alto potencial de metastização à veia braquiocefálica esquerda e canal torácico devido ao elevado número de vasos linfáticos que nela desaguam.

Na profundidade do músculo esternocleidomastoideu e ao longo da jugular interna, encontra-se o maior grupo de nódulos linfáticos. Estes formam um cadeia ganglionar profunda cervical, que se subdivide em cadeia superior cervical profunda para os nódulos

compreendido superiormente pelo musculo homohioideu e cadeia inferior cervical profunda nos nódulos dispostos inferiormente ao mesmo(9).

A linfa proveniente da região da cabeça e pescoço tem um trajecto descendente, sendo que à medida que nos aproximamos do final da cadeia vão aumentando o número de regiões nas quais foi incorporada linfa. A porção mais superior da cadeia referida recebe linfa dos nódulos superficiais cervicais, situados ao longo da jugular externa, inferiormente ao ouvido e superficialmente ao musculo esternocleidomastoideu. O grupo de nódulos que drena para este grupo superficial localiza-se em áreas mais superficiais da cabeça, como o caso dos nódulos na região occipital, postero-auricular e pré-auricular (parótida). Outros grupos que drenam para a cadeia superior cervical profunda são os nódulos parotídeos, que se encontram dentro e ao redor da glândula parótida, obtendo linfa da regiões anteriores e superiores a glândula a nível superficial e na profundidade ao nível da faringe (nódulos retrofaríngeos), cavidade nasal e nasofaringe.

Os nódulos faciais profundos, que se encontram na fossa infratemporal, ao longo da artéria maxilar drenam a fossa, nasofaringe e nódulos submandibulares.

A cadeia superior cervical profunda também recebe linfa do palato e zona superior da laringe e parte posterior da língua.

Os nódulos submentoninos são os nódulos primários para a drenagem de linfa proveniente do terço anterior da língua, dos incisivos mandibulares e parte anterior do pavimento bucal e lábio inferior.

Os nódulos submandibulares são um importante grupo: drenam os nódulos faciais da superfície facial, que recebe linfa da região infraorbitária, nódulos submentonianos, porção lateral da língua, nariz, mucosa jugal, palato duro, lábio superior, porção lateral do lábio inferior e porção posterior do pavimento bucal.

A cadeia inferior profunda cervical recebe linfa dos vasos linfáticos descendentes da sua porção superior, da porção inferior da laringe, traqueia e algumas regiões mais inferiores da zona occipital. São o último grupo pelo qual a linfa passa antes de desaguar no canal linfático direito ou no canal torácico [depende do lado referente a cada cadeia] (16-18).

FISIOLOGIA DA SECREÇÃO DE SALIVA NAS
GLÂNDULAS SALIVARES *MAJOR*

2 FISILOGIA DA SECREÇÃO DE SALIVA NAS GLÂNDULAS SALIVARES *MAJOR*

2.1 MECANISMOS BÁSICOS DE SECREÇÃO DAS CÉLULAS GLANDULARES

No mecanismo de produção de secreções na célula glandular, coexistem vários eventos:

1. Os nutrientes necessários à formação da secreção têm de estar presentes nos capilares sanguíneos e, através de difusão ou transporte activo, penetrarem até à base da célula glandular;
2. As mitocôndrias localizadas no interior da célula utilizam energia oxidativa para a formação de adenosina trifosfato (ATP);
3. A energia proveniente desse processo, em conjugação com o substrato oferecido pelos nutrientes é usado para a síntese de substâncias orgânicas, sendo que esta síntese ocorre maioritariamente no retículo endoplasmático e complexo de Golgi da célula. Os ribossomas justapostos a este retículo são responsáveis especificamente pela formação das proteínas que serão segregadas;
4. Os constituintes das secreções são transportados através do túbulos do retículo endoplasmático durante aproximadamente 20 minutos, percorrendo toda a sua extensão para se depositarem nas vesículas do complexo de Golgi, justapostas aos locais secretores da célula;
5. No complexo de Golgi as substâncias são modificadas, adicionadas e concentradas, para serem depositadas no citoplasma sob a forma de vesículas secretórias que são armazenadas na zona apical das células glandulares;
6. Estas vesículas mantêm-se armazenadas até que um estímulo nervoso ou sinalização hormonal causa a exteriorização do seu conteúdo através da membrana celular, sendo que, este ocorre, através do aumento da permeabilidade da membrana para o cálcio que, entrando na célula, provoca a fusão das vesículas com a membrana celular estimulando a sua rotura e abertura para o exterior, sendo este processo denominado de exocitose (12).

2.2 CARACTERÍSTICAS DA SALIVA

A secreção diária de saliva, em condições normais, é de 800 a 1.500 mililitros, com um valor médio de 1.000 mililitros por dia.

A saliva contém dois tipos principais de secreção de proteína: (i) uma secreção aquosa serosa que contém ptialina (uma α – amilase), que é uma enzima responsável pela digestão do amido, e (ii) a secreção mucosa, que contém mucina para lubrificar e proteger as superfícies mucosas.

As glândulas parótidas segregam quase na sua totalidade um conteúdo de tipo seroso, enquanto que as glândulas submandibulares e sublinguais segregam um conteúdo seroso e mucoso. A saliva tem um pH entre 6,0 e 7,0, sendo um intervalo favorável à ptialina e sua função digestiva(12).

2.3 SECREÇÃO DE IÕES NA SALIVA

A saliva contém quantidades especialmente elevadas de iões potássio e de bicarbonato. Por outro lado, as concentrações tanto de iões sódio quanto de iões cloreto são menores na saliva do que no plasma. Utilizando o exemplo de uma glândula composta, como é o caso da glândula submandibular, que contém ácinos e canais salivares, podemos descrever o processo de produção em dois estádios: o primeiro envolve os ácinos e o segundo envolve os canais salivares. Os ácinos produzem uma secreção primária que contém ptialina e/ou mucina numa solução de iões em concentração não muito diferente da dos líquidos extracelulares. À medida que a secreção primária flui através dos canais, ocorrem dois importantes processos de transporte activo que modificam bastante a composição iónica da saliva; primeiro, iões de sódio são reabsorvidos activamente nos canais salivares e os iões potássio são activamente trocados por iões sódio. Deste modo, a concentração de iões sódio da saliva reduz-se, enquanto que a concentração de iões de potássio se eleva. Entretanto, a reabsorção de sódio excede a secreção de potássio, o que cria um negatividade eléctrica de certa de -70 milivolts nos canais salivares, fazendo com que os iões cloreto sejam reabsorvidos passivamente. Portanto, a concentração de iões cloreto no líquido salivar é severamente diminuta quando comparada com a concentração de iões de sódio. Em segundo lugar, iões de bicarbonato são segregados pelo epitélio canalar para o lúmen do mesmo; isto

é, em parte, causado pela troca de bicarbonato pelos iões de cloreto como resultado de um processo de secreção activa.

O resultado líquido desses processos de transporte dita, em condições de repouso, que as concentrações de iões de sódio e cloreto na saliva são de apenas 15mEq/L, cerca de um sétimo a um décimo das concentrações encontradas no plasma. Por outro lado, a concentração de iões de potássio é cerca de 30 mEq/L (sete vezes superior à sua concentração no plasma) e a concentração de iões de bicarbonato é de 50 a 70 mEq/L (cerca de duas a três vezes superior à presente no plasma).

Quando a secreção salivar atinge a taxa máxima, as concentrações iónicas salivares mudam consideravelmente, porque a taxa de formação de saliva primária, pelo ácinos, pode aumentar até 20 vezes. Essa secreção acinar flui, então, através dos canais tão rapidamente que a modificação canalar da saliva é consideravelmente reduzida. Portanto, quando grandes quantidades de saliva são produzidas, a concentração de cloreto de sódio aumenta para metade ou dois terços da concentração existente no plasma, e a concentração de potássio aumenta apenas quatro vezes em relação à do plasma(19).

2.4 FUNÇÃO DA SALIVA

Em condições basais de vigília, cerca de 0,5 mililitros de saliva é segregada a cada minuto, quase inteiramente do tipo mucoso, embora durante o sono, a secreção diminua consideravelmente. Essa secreção tem uma função extremamente importante na manutenção da integridade dos tecidos orais.

A saliva protege a cavidade oral de inúmeras formas. A sua natureza fluida proporciona uma acção de lavagem que elimina bactérias não aderentes e outros detritos provenientes da alimentação e que facultam substrato metabólico, enquanto que as mucinas e glicoproteínas presentes na saliva providenciam lubrificação, impedindo deste modo, que os tecidos orais adiram e deslizem entre si. As mucinas também formam uma barreira contra estímulos nocivos, toxinas microbianas e traumas *minor*.

Os iões de bicarbonato e fosfato na saliva têm uma acção de tamponamento ácido-base, que protege os dentes contra desmineralização por parte dos ácidos produzidas pelas bactérias comensais da cavidade oral aquando da metabolização de açúcares. Algumas proteínas básicas salivares podem também contribuir para este efeito de tamponamento.

Adicionalmente, o metabolismo das proteínas salivares e dos péptidos por parte das bactérias, resultam na produção de ureia e amónia que ajudam a aumentar o pH da cavidade oral.

Vários factores de crescimento e de outros péptidos biologicamente activos bem como proteínas estão presentes em pequenas quantidades na cavidade oral. Em condições experimentais, muitas destas substâncias promovem o crescimento e diferenciação tecidual. Contudo, o mecanismo pelo qual intervêm ainda não é totalmente conhecido.

Entre os componentes antimicrobianos presentes na saliva, podemos apontar alguns mais importantes, tais como os iões tiocianato e diversas enzimas proteolíticas – note-se a especial importância da lisozina – que através da quebra de ligações proteicas, permitem a entrada dos iões tiocianato mimetizando um efeito bactericida, processo este que decorre através de um efeito sinérgico entre as duas entidades. As enzimas, através da degradação de restos alimentares, também impedem o desenvolvimento de bactérias devido à anulação do substrato metabólico por elas requerido(12).

A saliva também contém quantidades significativas de anticorpos (imunoglobulinas) que podem destruir as bactérias orais, incluindo algumas responsáveis pela cárie dentária. Na ausência de salivação, os tecidos orais encontram-se normalmente ulcerados e até infectados, o que acarretará uma maior propensão para cárie dentária. Esta realidade poderá ser constatada em doentes cujo fluxo de saliva é diminuto ou inexistente (Ex: Síndrome de Sjogreen). Este fenómeno é também visível em indivíduos com patologia das glândulas salivares que tenham sido submetidos a radioterapia com campos que incluam as glândulas salivares, ou que efectuem terapêutica farmacológica que diminua a função das mesmas(20).

A concentração supra saturada de iões de cálcio e fosfato na saliva, permite que na superfície dentária ocorra um processo de maturação do esmalte pós-eruptivo, aumentando a dureza da superfície dentária e a resistência à desmineralização. A remineralização de lesões iniciais de cárie não cavitadas podem também ocorrer, sendo esta potenciada pela presença de iões de flúor(21).

2.5 REGULAÇÃO NERVOSA DA SECREÇÃO SALIVAR

As glândulas salivares são controladas principalmente por sinais nervosos parassimpáticos, que se originam nos núcleos salivares superior e inferior no tronco cerebral.

Os núcleos salivares dividem-se em núcleo salivar superior – localizado no nervo facial (VII) – e núcleo salivar inferior – localizado no nervo glossofaríngeo –, sendo estes

pertencentes ao sistema nervoso parassimpático. Estes núcleos são excitados por estímulos gustativos e tácteis da língua e de outras áreas da boca e faringe. Muitos estímulos gustativos, especialmente o sabor azedo (causado por ácidos), promovem uma secreção salivar cerca de 8 a 20 vezes superior à taxa basal. Além disso, estímulos tácteis como a presença de objectos de superfície lisa na boca, provocam uma salivação mais acentuada que objectos ásperos, que causam uma menor salivação ou mesmo a sua inibição

A salivação pode também ser estimulada ou inibida por sinais nervosos, provenientes dos centros superiores dos sistemas nervoso central, que chegam aos núcleos salivares. É ilustrativo deste facto o caso de alguém que por sentir o cheiro dos seus alimentos preferidos aumenta a salivação, contrariamente ao que sucede quando cheira um alimento que não é do seu agrado.

A área cerebral do apetite, que regula parcialmente estes efeitos, localiza-se na proximidade do centro parassimpático do hipotálamo e funciona principalmente em resposta a sinais das áreas do paladar e do olfacto do córtex cerebral.

A salivação ocorre ainda em resposta a reflexos que se originam no estômago e na parte superior do intestino delgado – particularmente quando são ingeridos alimentos potencialmente agressivos para a mucosa ou quando, por alteração gastrointestinal, é desencadeado o reflexo da náusea. A saliva, quando deglutida, ajuda a remover o factor nóxico do trato gastrointestinal, pois dilui ou neutraliza as substâncias aptas a provocar esse efeito.

A estimulação simpática também pode aumentar a salivação, embora substancialmente menos do que a estimulação parassimpática. Os nervos simpáticos, que se originam nos gânglios cervicais superiores, penetram nas glândulas salivares através de receptores nas paredes dos vasos sanguíneos.

Um factor secundário que afecta a secreção salivar é o suprimento de sangue para as glândulas, uma vez que a secreção requer que os nutrientes adequados estejam disponíveis no plasma. Os sinais nervosos parassimpáticos que induzem a salivação abundante também dilatam moderadamente os vasos sanguíneos. Além disso, a própria salivação induz a dilatação directa dos vasos sanguíneos, proporcionado assim maior aporte de nutrientes às glândulas salivares. Parte desse efeito vasodilatador adicional é causado pela calicreína, um polipeptídeo secretado pelas células salivares que, por sua vez, actuam como uma enzima que cliva uma das proteínas do sangue, a α 2-globulina, formando, desta forma, a bradicinina, que é um potente vasodilatador (7).

BIOLOGIA DO TUMOR

3 BIOLOGIA DO TUMOR

3.1 FACTORES ELEMENTARES SOBRE O CANCRO

O cancro pertence a um grupo complexo de doenças, sendo a carcinogénese um processo complexo com várias etapas. Clinicamente, o cancro, em geral, é uma doença que varia bastante em termos de incidência, ritmo de crescimento, no estágio, diferenciação celular, formas de diagnóstico, carácter invasivo e consequente potencial metastático, na resposta ao tratamento e no prognóstico. Pode considerar-se que o cancro é uma doença onde existe uma expressão anormal de genes desencadeada por um número variável de mecanismos onde se podem incluir: lesão do ácido desoxirribonucleico (ADN) e consequentes mutações genéticas: translocações e amplificações, e a transcrição ou transdução anormal(2).

Em muitos casos, os factores etiológicos do cancro ainda não estão claramente definidos. Contudo, é possível apontar factores exógenos – como a radiação ionizante e químicos ambientais –, bem como factores endógenos – como deficiência no sistema imunitário e predisposição genética. Todavia, saliente-se a elevada correlação entre o cancro e o fumo do tabaco (carcinogénio completo por ser simultaneamente indutor e promotor da carcinogénese). Mas são muitos os factores que podem agir de um forma sinérgica na iniciação e promoção da carcinogénese, sendo que em vários casos medeia um período de 10 a 20 anos desde o início desse processo, até que as lesões atinjam um tamanho que possibilite a sua identificação clínica(5).

O cancro é também uma patologia associada ao envelhecimento, sendo que a média de idade de diagnóstico é aos 67 anos para os tipos de cancros mais comuns. Embora a doença oncológica seja relativamente rara nas crianças, ela é uma das principais causas de morte na população pediátrica entre os 1 e 14 anos de vida, destacando-se a leucemia aguda como principal agente causal(22).

A nível mundial tem-se registado um aumento da incidência de cancro, em especial no que diz respeito ao cancro do pulmão, dado o crescente consumo de tabaco. Porém, não serão de menosprezar outros factores como a poluição ambiental, a dieta, as alterações do estilo de vida/quotidiano e o aumento da esperança média de vida. Conclui-se que na génese do cancro é extremamente importante a interacção entre factores genéticos e ambientais.

Deverá frisar-se que apesar do aumento da incidência de cancro, existe também uma drástica diminuição da mortalidade associada à doença oncológica. Este facto deve-se, sobretudo, à constante evolução no conhecimento sobre a biologia da célula cancerígena, que potencia o aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico e tratamento(5).

3.2 CARCINOGENÉSE

A carcinogénese é um processo dinâmico com múltiplas etapas e em que interagem vários factores que surgem em resposta a um agente causal. A exposição cumulativa a agentes promotores e iniciadores da carcinogénese leva ao desenvolvimento do cancro se não forem activados os factores protectores como a apoptose (morte celular programada). Contudo, a exposição a um agente inicial não implica o imediato desenvolvimento de um tumor. Existem uma série de alterações que ocorrem após a fase inicial, induzidas não só pelo carcinogénio, mas também por outras substâncias promotoras, que isoladamente não induzem o crescimento e proliferação tumoral. Todavia, aliando-se ao agente inicial, desencadeiam um processo muito rápido de alteração celular; inicialmente o desenvolvimento é lento, mas as células alteradas podem persistir nos tecidos por um elevado período da vida do indivíduo, criando autonomia. O local mais comum para o surgimento do evento primário é no material genético da célula, isto é, no ADN(23).

As células modificadas que se encontram em modo de quiescência serão submetidas à acção de agentes promotores, como a inflamação dos tecidos, hormonas e factores de crescimento. Os agentes promotores não são considerados carcinogénios por si só, mas induzem a divisão das células quiescentes. O balanço final pode ser expresso numa aparente falta de crescimento ou até numa regressão do tumor se os factores inibidores do indivíduo estiverem íntegros.

Existem várias substâncias que induzem o crescimento celular, mas só as que provocam o crescimento tumoral podem ser designados como agentes promotores(2).

3.3 CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS E MICROSCÓPICAS DAS NEOPLASIAS

A avaliação macroscópica e microscópica de amostras / peças obtidas pelos vários tipos de biopsias passíveis de serem executadas (como a biopsia excisional, incisional ou

aspirativa) providenciam elevada informação. A integração de achados clínicos com as características macroscópicas do tumor permite orientar o diagnóstico diferencial(3).

A localização anatómica do tumor e o seu correcto posicionamento através da referenciação do cirurgião, é uma das informações macroscópicas mais importantes, pois esta permite indicar a probabilidade do trajecto de disseminação metastática e inferir os efeitos do tumor nas funções corporais. É igualmente importante entender se a peça analisada se refere a um tumor primário ou a uma metástase, pois essa consideração implica um tratamento e um prognóstico diferentes. No entanto, a referida tarefa nem sempre se revela fácil, especialmente nos casos em que as células tumorais se encontram indiferenciadas. Esta situação acarreta elevada dificuldade diagnóstica, pois caso a lesão encontrada seja de origem metastática é essencial o diagnóstico e erradicação da lesão primária de forma a impedir o seu crescimento e prevenir a recorrência da doença. Se a avaliação histológica – ou outros métodos de diagnóstico – não revelarem a origem do tumor primário e não permitirem a identificação de outras massas tumorais, a planificação do tratamento não será feita da melhor forma, o que agrava substancialmente o prognóstico(18).

O esvaziamento ganglionar é também crucial no que concerne ao potencial metastático futuro do tumor. Se for possível identificar o local anatómico da lesão primária, devem-se avaliar sempre os nódulos que estejam directamente implicados na drenagem linfática dessa região anatómica, dado que o sistema linfático é um dos modos de disseminação metastática das células cancerígenas(24).

Alguns tecidos são locais mais comuns para ocorrência de doença tumoral metastática, devido à abundância de vasos sanguíneos e linfáticos, ou à sua acção de “filtragem” do sistema circulatório; são exemplos do referenciado o fígado e o pulmão.

As metástases são, usualmente, o factor singular mais importante para o estabelecimento do prognóstico, por comprovarem disseminação sistémica.

Os critérios histológicos que possibilitam ao patologista confirmar o diagnóstico ou suspeitar da presença de lesão tumoral são:

- **Anaplasia**

A célula tumoral apresenta falta de diferenciação. Assim, será fácil a sua observação a nível microscópico, pois as células ou não apresentam as suas características específicas, ou apresentam-nas de forma defeituosa, como por exemplo: uma célula glandular que apresenta deficit de secreção ou uma célula ciliar que não apresenta cílios. Esta falta de diferenciação é denominada de anaplasia, como referido superiormente, respeitando, deste modo, o conceito

actual de que os tumores contêm células indiferenciadas, que a sua ascendência falhou em maturar. (25).

▪ **Rápido Crescimento**

As células tumorais apresentam um citoplasma basófilo aumentando, que decorre de um aumento dos processos de síntese proteica, excluindo-se os casos de tumores de crescimento lento. Através do microscópio electrónico é possível observar vários ribossomas livres, apontando para uma replicação de estruturas intrínsecas das células, em prejuízo da produção normal de proteínas e respectivo ciclo celular ordinário.

Os nucleotídeos apresentam um aumento do seu tamanho e do seu número, devido ao aumento de síntese de ácido ribonucleico (RNA).

É possível visualizar um aumento do número de mitoses, sendo que estas podem apresentar-se em figuras normais de mitoses ou anormais, sendo que mitoses tri- ou tetrapolares não são invulgares. O número de mitoses pode ser indicativo da agressividade tumoral a nível de crescimento, sendo por isso aconselhável a contabilização de número de mitoses por campo de observação e a respectiva referência da mesma no relatório anátomo-patológico. (25)

Existe também uma similaridade entre as células tumorais e as células embrionárias: a existências de uma elevada concentração de glicogénio na periferia das mesmas, correlacionado com o processo de glicólise anaeróbica que ambos os tipos de células possuem(26).

▪ **Características Bizarras**

O tamanho e forma das células tumorais apresenta-se de forma anormal, sendo habitualmente mais redondas e irregulares e o núcleo alcança dimensões demasiado grandes para a célula, isto é, ocorre um aumento do rácio núcleo-citoplasma.

Vários organelos específicos da célula manifestam deformações ou mesmo a sua anulação, a secreção em células produtoras de muco apresenta-se irregular, sendo este habitualmente armazenado dentro da célula, não produzido ou segregado para o meio extracelular. A célula também pode desenvolver organelos e estruturas que não são originárias das células do tecido onde estão inseridas. (27)

Apresenta igualmente uma óbvia invasão de tecido normal pela neoplasia, evidenciando o potencial invasivo e metastático(28).

3.4 METÁSTASES

As metástases são a principal causa de morte associadas a cancro. É importante realçar que o termo benigno descreve o crescimento não invasivo; contrariamente, ao termo maligno que está associado a invasão de estruturas adjacentes ou a disseminação à distância. Aproximadamente 30% dos diagnósticos de tumores sólidos apresentam metástase aquando do diagnóstico(29).

Os tumores malignos disseminam através de três vias possíveis: (i) através de invasão linfática ou hematogénica; (ii) através das cavidades corporais anatómicas, por exemplo a disseminação de um carcinoma do ovário na cavidade peritoneal, e (iii) através da combinação das vias referidas, devido às inúmeras intercomunicações dos sistema linfático e hematogénico. Neste último sistema os vasos utilizados são, tradicionalmente, os venosos, em virtude da sua maior permeabilidade(30).

Os órgãos que são mais acometidos pelas metástases são o fígado e os pulmões, devido à sua alta vascularização onde drenam vasos nobres como a veia porta e a veia cava superior e inferior, respectivamente. Contudo, as drenagens anatómica, linfática e sanguínea, não permitem explicar todo o processo de distribuição metastática em órgãos específicos, como por exemplo para o músculo e rins, que sendo órgãos altamente vascularizados, raramente apresentam doença metastática, isto deve-se ao tropismo apresentado pelas células metastáticas por órgãos com ambiente favorável ao seu crescimento(31).

O processo metastático é altamente dinâmico e interligado com os processo fisiológicos, sendo possível apontar alguns do seus passos: libertação de células da massa tumoral primária, invasão de tecidos adjacentes, disseminação sanguínea, circulação sistémica de células tumorais isoladas ou agregadas na corrente sanguínea, deposição nos capilares sanguíneos da nova região anatómica, infiltração de tecido adjacente, crescimento tumoral na nova localização, recomeço do processo (29).

Durante todo este processo as células tumorais têm de “iludir” o sistema imunitário, perder a ligação aos factores de crescimento ordinários e promover a angiogénese. A angiogénese apresenta uma dupla função para o crescimento do tumor primário e disseminação de células com conseqüente metastização(28; 32).

As alterações ocorridas a nível genético no tumor primário são superiores na doença secundária. A instabilidade genética das células resulta em resultados heterogéneos devido a novas expressões fenotípicas, processo de selecção natural das células, sendo elevado o seu potencial de malignidade. O contínuo aparecimento de células geneticamente alteradas e o

seu potencial invasivo representam a maior dificuldade no tratamento da doença metastática(2; 33).

TUMORES DAS GLÂNDULAS SALIVARES
MAJOR

4 TUMORES DAS GLÂNDULAS SALIVARES *MAJOR*

Os tumores das glândulas salivares podem ser benignos ou malignos sendo passíveis de se originar nas glândulas salivares *major* (parótida, submandibular ou sublingual) ou glândulas salivares *minor*, localizadas na mucosa oral e tracto digestivo superior, estendendo-se até aos seios perinasais, laringe e faringe. No âmbito deste trabalho serão discutidos os tumores das glândulas salivares *major*.

4.1 EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia dos tumores das glândulas salivares *major* não se encontra adequadamente documentada sendo que os estudos variam excessivamente devido a diferentes localizações geográficas e populações estudadas. No geral, os tumores das glândulas salivares são relativamente raros, compreendendo cerca de 3 a 6 % das neoplasias da cabeça e pescoço no adulto (34).

Os factores etiológicos não são claros. Em comparação aos demais tumores da cabeça e pescoço, o consumo de tabaco e ingestão de álcool não apresentam uma associação consistente com o desenvolvimento de tumores das glândulas salivares ao passo que a exposição a radiação ionizante prévia aparenta ser um factor de risco, particularmente nos casos acometidos pelo carcinoma mucoepidémico.

O tumor de Whartin, por outro lado, apresenta uma forte associação com o consumo de tabaco. Apesar de ser um tumor benigno com incidência em indivíduos idosos masculinos, a incidência em mulheres tem aumentado, em paralelo com o aumento da taxa de fumadoras(35).

Existe alguma base de evidência, actualmente, para se associar o vírus do papiloma humano (HPV) e o vírus Epstein Barr (EBV) à génese destes tumores (36). Também a estimulação hormonal por estrogénios, progesterona e androgénios e a existência receptores específicos para factores de crescimento epidérmico (EGFR e HER-2) têm sido reportados em vários estudos relativos ao tumores das glândulas salivares contudo sem ainda se descortinar o seu contributo específico para a patogenicidade dos mesmos(32; 37).

Várias alterações genéticas encontradas em carcinomas espinhocelulares da cabeça e pescoço são reportadas nos tumores das glândulas salivares. Como exemplo, a

sobreexpressão do gene p53, inativação do gene supressor tumoral p16INK4A, sobreexpressão do HER2 e mutação do K-ras são classificados como factores importantes no desenvolvimento e progressão dos tumores das glândulas salivares. Outros eventos genéticos são específicos destes tumores como por exemplo as translocações cromossómicas 11q21 e 19q13 encontradas em lesões diagnosticadas de carcinoma mucoepidermoide(38).

Os tumores das glândulas salivares apresentam várias formas de progressão tumoral, incluindo transformação maligna e diferenciação a elevados graus de malignidade. Este pode ser resultado da acumulação sequencial de alterações genéticas, como rearranjos estruturais nos cromossomas 8q21 e 12q13-15, alterações do p53 e sobreexpressão do HER-2(39-41).

4.2 PATOLOGIA

Os tumores das glândulas salivares variam consideravelmente nos seus padrões histológicos e comportamento clínico. A Organização Mundial de Saúde descreve cerca de 40 subtipos de tumores(42).

A glândula parótida é a glândula mais afectada pelos tumores das glândulas salivares *major*, abarcando 50 a 85% dos casos. Cerca de 50 a 80% destas lesões das glândulas salivares são benignas, sendo que a frequência de maligno *versus* benigno difere dependendo da glândula atingida, por exemplo, a percentagem de tumores malignos das glândulas salivares é de 20 a 30% na parótida enquanto que na glândula sublingual a percentagem eleva-se exponencialmente para valores entre os 70 e 85%(35; 43).

O tumor mais comum é o adenoma pleomórfico, compreendendo cerca de metade de todos os tumores das glândulas salivares, tendo um padrão benigno como é o caso de outros tumores: Tumor de Whartin, adenoma de células basais, adenoma canalicular. Os tumores malignos mais comuns são o carcinoma mucoepidermoide, o carcinoma adenóide quístico, adenoma pleomórfico de baixo grau, carcinoma de células acinares, carcinoma ex adenoma pleomórfico, adenocarcinoma não específico (NOS).

Metástases dos nódulos linfáticos provenientes de linfomas e carcinoma de células escamosas cutâneo da cabeça e pescoço podem representar até 10% das massas tumorais(43).

4.3 DIAGNÓSTICO

As glândulas salivares *major* apresentam comumente uma massa assintomática sendo esse o sinal observado no exame clínico. Sintomatologia dolorosa aquando do diagnóstico pode ser proveniente de aumento quístico, hemorragia ou infecção em tumores benignos. Sendo que não se pode referir a dor como um factor indicador de malignidade, pois comumente ocorre o desenvolvimento de tumores malignos assintomáticos, pelo que deve ser entendida a existência de sintomatologia dolorosa como critério de mau prognóstico pois pode indicar um envolvimento neural da lesão maligna(44).

Após a aplicação de meios auxiliares de diagnóstico e caso sejam obtidos resultados para tumores sugestivos de manifestações bilaterais (como o caso do tumor de Whartin ou o oncocitoma) deve efectuar-se o estudo imagiológico e histológico de ambas as glândulas (35).

4.3.1 EXAME CLÍNICO DAS GLÂNDULAS SALIVARES *MAJOR*

As glândulas salivares *major* devem ser palpadas e observadas, e os seus óstios de excreção de saliva examinados, aferindo a evacuação da mesma e avaliando a cor, fluidez e odor da saliva. Deve também ser avaliada a dureza da massa existente, fixação aos tecidos circundantes, e limites da massa. Na glândula submandibular ou sublingual deve efectuar-se uma palpação bimanual com uma mão no pavimento bucal, intra-oralmente, e outra mão na região do triângulo cervical inferior a mandíbula, extra-oralmente.

O nervo facial, devido à sua relação com a glândula parótida, deve ser avaliado a nível da sua função motora e sensorial. Os tumores benignos raramente apresentam paralisia, contudo, em casos de infecção aguda ou rápido desenvolvimento do tumor, esta pode registar-se(44).

A palpação das cadeias ganglionares que justapõem drenagem linfática provenientes das glândulas salivares deve ser cuidadosamente realizada, avaliando o aumento de volume e dureza dos mesmos, sendo de elevada importância a detecção dos mesmos em caso de tumores malignos, devido à possível metastização neles existentes(45).

4.3.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial em pacientes portadores de massas ou tumefacção das glândulas salivares *major*, deve ser efectuado devido ao elevado número de lesões que podem mimetizar a apresentação clínica dos tumores das glândulas salivares. Deve excluir-se a possibilidade da existência de: doenças inflamatórias das glândulas salivares, infecções bacterianas ou víricas das mesmas, déficits nutricionais, formações quísticas, sialolitíase, sarcoidose, síndrome de Sjögren, metástases de tumores secundários (por exemplo: carcinoma de células escamosas da pele, melanoma, rim, mama, e pulmão), quisto linfoepitelial (particularmente em pacientes imunocomprometidos), sialoadenite esclerosante crónica (tumor de Küttner) e linfadenopatia regional de origem infecciosa, inflamatória ou maligna (3).

4.4 EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

4.4.1 IMAGIOLÓGICOS

A utilização da radiografia comum (radiografia oclusal, teleradiografia de perfil e ortopantomografia) pode ser útil no diagnóstico diferencial através da avaliação da presença de sialólitos para despiste de litíase da glândula salivar, ou, em caso de tumores malignos, para a avaliação das estruturas ósseas adjacentes no despiste de invasão óssea ou compressão por expansão lenta tumoral.

A utilização da Tomografia Axial Computorizada (TAC), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e ecografia podem auxiliar na avaliação das dimensões das lesões e localizações das mesmas, contudo não promovem a aferição de dados relativos ao teor do lesão em termos malignos ou benignos. Devido ao elevado custo e falta de efectividade na avaliação inicial das lesões, o seu uso não é sugerido, sendo o mesmo reservado para a avaliação pré-cirúrgica das lesões após a biopsia aspirativa e diagnóstico provisório da mesma. Contudo, caso exista suspeita de malignidade, estes meios de diagnóstico providenciam informação importante relativamente ao envolvimento ganglionar dos tumores.

A utilização da TAC com o recurso a produtos de contraste, como o tecnécio, provou ser útil no diagnóstico de tumores contendo células oncocíticas, como o tumor de Whartin e o

oncocitoma: estas lesões apresentam um massa radiopaca nas imagens radiográficas, indicando admissão e retenção activa do radionuclídeo (46).

4.4.2 BIOPSIA ASPIRATIVA (FNA)

A biopsia aspirativa por punção com agulha (*Fine Needle Aspiration – FNA*) é um meio simples e efectivo no diagnóstico de lesões sólidas. A seringa é usada para aspirar células da lesão para o exame citológico da mesma, contudo não se obtém uma amostra com estrutura anatómica. É necessário executar o exame individual das células aspiradas e desta forma obter um diagnóstico a partir das características celulares das lesões, o que, por vezes, torna impossível um diagnóstico correcto, mas, apesar disso, é quase sempre possível a determinação do carácter maligno ou benigno das lesões, com uma sensibilidade aproximada de 80 a 100% permitindo uma avaliação e planificação do tratamento mais correctas(47).

4.4.3 BIOPSIA CIRÚRGICA

Não se encontra indicado o uso de biopsia cirúrgica pré-operatória no diagnóstico e tratamento de tumores das glândulas salivares. Desta forma, o tratamento de eleição – a recessão cirúrgica da lesão – conjuga-se com a execução de uma biopsia excisional. Assim, através da análise anatomopatológica da peça operatória excisada pode-se avaliar e obter um diagnóstico definitivo e avaliar a benignidade das margens operatórias em lesões malignas.

4.4.4 IMUNOHISTOQUÍMICA E CITOFOTOMETRIA

Apesar de a imunohistoquímica e a citofotometria serem reconhecidas como um exame auxiliar de diagnóstico com elevada importância em situações específicas, a classificação é baseada nas características histológicas observados através de microscopia convencional. Usualmente, a aplicação da imunohistoquímica é limitada aos seguintes usos: (i) amiláse para a classificação da variante de células brancas do carcinoma de células acinicas, (ii) S-100 proteína, actina ou miosina para a identificação de células mioepiteliais e

citoqueratina, (iii) antigénios leucocitários para a distinção entre carcinomas indiferenciados, linfomas malignos ou sarcomas, e (iiii) antigénio carcinoembrionário e tiroglobulinas para um diagnóstico diferencial entre carcinomas primários das glândulas salivares e metástases de carcinomas da tiróide (48).

Citofotometria do ADN pode também ser útil na avaliação, na medida em que o carcinoma mucoepidermóide revela um forte correlação entre o comportamento biológico e o tipo do histograma. A citofotometria não transmite informação adicional para tumores de células acínicas e mioepiteliomas-epiteliais pois virtualmente todos têm histogramas diplóides que se correlacionam com o baixo potencial de malignidade (49).

4.5 ESTADIAMENTO DE TUMORES DAS GLÂNDULAS SALIVARES

O esquema utilizado para o estadiamento clínico dos tumores das glândulas salivares *major* é baseado na classificação T(Tamanho), N(Nódulos) e M(Metástases) através do exame clínico e imagiológico, sendo que as categorias da sua divisão aplicada ao tumores das glândulas salivares está descrita abaixo. Tumores das glândulas salivares *minor* não estão incluídos nesta classificação(50).

4.5.1 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA TNM

4.5.1.1 Tumor Primário

T _x Tumor Primário não pode ser avaliado
T ₀ Sem evidência de tumor primário
T ₁ Lesão ≤ 2 cm sem extensão extraparenquimatosa
T ₂ Lesão > 2 cm e <4 cm sem extensão extraparenquimatosa
T ₃ Lesão ≥ 4 cm ou com extensão parenquimatosa
T _{4a} Invasão da pele, mandíbula, canal auditivo e nervo facial
T _{4b} Invasão da base do crânio e/ou da artéria carótida
<i>“Extensão extraparenquimatosa consiste na evidência clínica ou macroscópica de invasão dos tecidos moles; a evidência microscópica, por si só, não constitui extensão extraparenquimatosa”</i>

Quadro 1 – Classificação Clínica TNM, tumores das glândulas salivares *major*(1).

4.5.1.2 Linfonodos Regionais (Cervicais)

N _x – Nódulos cervicais não podem ser avaliados
N ₀ – Inexistente de nódulos cervicais
N ₁ – Nódulo isolado ipsilateral < 3 cm de diâmetro
N _{2a} – Nódulo isolado ipsilateral > 3 cm e < 6cm de diâmetro
N _{2b} – Nódulos múltiplos ipsilateral < 6 cm de diâmetro
N _{2c} – Nódulos múltiplos bilaterais < 6 cm de diâmetro
N ₃ – Metástase em linfonodo < 6 cm

Quadro 2 – Classificação Clínica TNM, tumores das glândulas salivares *major*(1).

4.5.1.3 Metástases à Distância

M _x – Presença de metástases não pode ser avaliado
M ₀ – Ausência de metástase a distância
M ₁ – Presença de metástases a distância

Quadro 3 – Classificação Clínica TNM, tumores das glândulas salivares *major*(1).

4.5.2 CLASSIFICAÇÃO ANÁTOMO-PATOLÓGICA PTMN

A classificação anátomo-patológica pTMN corresponde às mesmas categorias supracitadas, contudo, após biopsia excisional da lesão, esvaziamento cervical e exame de rotina através da averiguação por tomografia axial computadorizada (TAC) na procura de doença metastática (50).

4.5.3 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

A definição das categorias histopatológicas (G) é aplicada em todos as lesões tumorais da cabeça e pescoço excepto na tiróide.

G _x Grau de diferenciação não pode ser avaliada
G ₁ Bem diferenciado
G ₂ Moderadamente diferenciado
G ₃ Deficientemente diferenciado
G ₄ Indiferenciado

Quadro 4 – Classificação Histopatológica, tumores das glândulas salivares *major*(1).

4.5.4 ESTADIAMENTO POR GRUPO

Estadio I	T _{1a}	N ₀	M ₀
	T _{2a}	N ₀	M ₀
Estadio II	T _{1b}	N ₀	M ₀
	T _{2b}	N ₀	M ₀
	T _{3a}	N ₀	M ₀
Estadio III	T _{3b}	N ₀	M ₀
	T _{4a}	N ₀	M ₀
	Qualquer	N ₁	M ₀
	T(excepto T _{4b})		
Estadio IV	T _{4b}	Qualquer N	M ₀
	Qualquer T	N ₂ e N ₃	M ₀
	Qualquer T	Qualquer N	M ₁

Quadro 5 – Agrupamento por grupo através da classificação clínica TNM dos tumores das glândulas salivares *major*(1).

4.6 CLASSIFICAÇÃO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A maioria dos doentes com tumores das glândulas salivares apresentam uma massa ou tumefacção das glândulas parótida, submandibular ou sublingual assintomática. Sinais e sintomas neurológicos, como a paralisia facial, indicam um envolvimento do nervo facial, sendo um critério sugestivo de malignidade tumoral. Duas notáveis excepções a este critério são (i) a síndrome de Herrfordt’s onde uma infiltração do tipo sarcoidose pode provocar a paralisia do nervo, e (ii) a ocorrência do raro neurilemoma nervoso facial intraparotídeo(51), também intitulado de *schwannoma* devido à sua origem nas células de Schwann(52).

O local de possível presença de adenopatias varia dependendo da glândula *major* afectada, isto é, dependendo da cadeia de drenagem linfática. No caso da parótida e da submandibular, drenam para a cadeia cervical profunda enquanto que a glândula sublingual drena para os nódulos submentoniano e submandibular(24).

A presença de doença metastática encontra-se frequentemente localizada no pulmão, osso e fígado. De salientar que, de entre as entidades tumorais das glândulas salivares *major*, o carcinoma adenóide quístico, em particular, se encontra associado a um elevado risco de metástases à distância que podem ocorrer de 10 a 20 anos após o diagnóstico inicial e tratamento (53).

4.6.1 TUMORES BENIGNOS

4.6.1.1 ADENOMA PLEOMÓRFICO

O adenoma pleomórfico é o tumor mais comum das glândulas salivares, representando cerca de 60% de todos os tumores das glândulas salivares. É comumente chamado tumor misto devido à sua constituição com elementos de origem epitelial e mesenquimatoso. O adenoma pleomórfico apresenta uma predileção pela glândula parótida, 85% da sua incidência, sendo que somente 8% são encontrados na glândulas submandibulares, e o restante nas glândulas sublinguais e *minor* (54).

Os adenomas pleomórficos podem ocorrer em qualquer idade, existindo uma incidência mais elevada na 4^a, 5^a e 6^a décadas de vida, sendo também a neoplasia salivar mais comum na população pediátrica, tendo, além disso, uma maior propensão no sexo feminino.

O adenoma pleomórfico apresenta-se como um tumor de padrão lobulado contendo elementos epiteliais e mesenquimatosos. As células epiteliais formam um padrão trabeculado que contem no seu interior o estroma. O estroma pode ser mixóide, osteóide, fibroso ou condróide. As células mioepiteliais presentes contribuem para a sua complexidade histopatológica.

O tumor encontra-se revestido por um pseudocapsula, contudo existem prolongamentos microscópicos tumorais que devem ser sempre excisados em conjunto com o tumor. (3; 42)

4.6.1.2 ADENOMA MONOMÓRFICO

O adenoma monomórfico assemelha-se ao adenoma pleomórfico, contudo a sua composição difere por ser constituído, na sua maioria, por um único tipo celular.

4.6.1.2.1 Adenoma de Células Basais

Os adenomas de células basais representam aproximadamente 1 a 2 % dos adenomas das glândulas salivares. Apresentam uma maior incidência no sexo masculino, com uma proporção de 5:1, com uma ocorrência de 70% na parótida.

Sobre a luz do microscópio este tumor consiste em células isométricas aderentes à proeminente camada de células basais e é possível de distinguir três padrões celulares: sólido, trabecular/tubular e membranoso. O padrão sólido consiste em ilhas de células basalóides, com núcleo de dimensões normais basofílico mas com mínima quantidade de citoplasma. O padrão trabecular/tubular apresenta células epiteliais na forma de cordas, sendo que o padrão tubular se assemelha ao trabecular e é agrupado no mesmo padrão devido a dificuldades de distinção. Por fim, o padrão membranoso apresenta uma forma multilocular e em 50% dos casos que apresentam este padrão é visível um encapsulamento da lesão. O crescimento tende a ser em forma de cacho onde se conjugam com tecido salivar normal.

É possível distinguir características com o desenvolvimento de um distinta camada de células iguais a membrana basal e a inexistência de componentes do estroma mucóide, que é característico nos adenomas pleomórficos. A variante membranosa coexiste com cilindromas dérmicos ou tricoepitelioma da pele da cabeça e pescoço.

A recorrência das lesões é rara, mas mais provável em casos de lesões com um padrão membranoso encapsulado. (35; 42)

4.6.1.2.2 Adenoma Canalicular

O adenoma canalicular ocorre predominantemente em doentes com idade superior a 50 anos; e com predileção pelo sexo feminino, sendo mais comum em glândulas salivares *minor*.

Esta forma é um forma distinta do tipo do adenomas de células basais devido ao arranjo do epitélio colunar em longas filas bilaterais com tecido basalóide e estroma fibrilar altamente vascularizado. Mais de 90% são encontrados no lábio superior, associado a glândulas salivares *minor*.(3)

4.6.1.3 PAPILOMA DUCTAL

Os papilomas ductais formam uma massa de tecido salivar benigno que se expande e se prolonga pelo canais excretorios, sendo mais comum nas glândulas salivares *minor*. Existem três formas distintas de apresentação do papiloma ductal. (35)

4.6.1.3.1 Papiloma Ductal Simples

O papiloma ductal simples apresenta-se com um lesão exofítica com um base pediculada, avermelhada na cavidade oral, estando associado a glândulas salivares *minor* ou aos canais excretorios das glândulas salivares *major*. A nível histológico é possível ver epitélio papilar alinhando em forma de folha de videira que se projecta para a cavidade quística sem proliferação nos limites exteriores do quisto(35; 55).

4.6.1.3.2 Papiloma Ductal Invertido

O papiloma ductal invertido ocorre nas glândulas salivares *minor*, não estando descrito nenhum caso de ocorrência nas glândulas *major*. Apresenta-se na cavidade oral com um nódulo similar a um fibroma ou lipoma. Em termos histológicos assemelha-se ao papiloma ductal simples, mas o crescimento é, neste caso, na profundidade dos tecidos(35).

4.6.1.3.3 Sialoadenoma Papiliforme

O sialoadenoma papiliforme apresenta uma predilecção pelo sexo masculino e idades entre os 50 e 80 anos. As lesões ocorrem primariamente no palato e mucosa jugal, sendo uma massa exofítica assintomática e similar em termos clínicos a um papiloma. Em termos histológicos é possível observar epitélio papilar com projecções alinhadas suportadas pelo tecido conjuntivo fibrovascular, formando uma série de fendas dentro da lesão(3; 35; 42).

4.6.1.4 MIOEPITELIOMA

O mioepitelioma ocorre na sua maioria na glândula parótida, sendo que, ao nível das glândulas *minor* aparece comumente no palato. Sem predileção por género, estes tumores ocorrem em doentes com uma média de idade de 53 anos(42).

Apesar de vários tumores das glândulas salivares conterem células mioepiteliais, especialmente os adenomas pleomórficos, só os adenomas que consistem somente em células mioepiteliais são considerados com uma entidade separada. A distinção é importante devido à agressividade superior do mioepitelioma com a capacidade de transformação maligna. Os mioepiteliomas são definidos como um tumor raro de células mioepiteliais caracterizados por vários padrões de crescimento: sólido, mixóide, e reticular. Os componentes celulares são em forma de fuso, com elevada concentração de células provenientes do sistema sanguíneo, hialina, células epitelióides e células claras. Apresentam também uma marcada diferenciação de cordões celulares provenientes do estroma mixóide vascular. O tumor, apesar de ter uma origem epitelial, apresenta um funcionamento semelhante ao músculo liso, sendo demonstrado pela imunohistoquímica com actina, citoqueratina e proteína S-100 (3; 42; 49).

4.6.1.5 ADENOMA SEBÁCEO

O adenoma sebáceo é uma entidade rara nos tumores benignos das glândulas salivares *major*, sendo a parótida a glândula que é normalmente atingida. O seu desenvolvimento provém das glândulas sebáceas localizadas no interior dos tecidos das glândulas salivares. Em termos histológicos a sua determinação é simples, pois é possível visualizar a presença de células derivadas das glândulas sebáceas, bem diferenciadas. Caso exista uma pobre diferenciação das células referidas podemos estar perante uma forma maligna do tumor (42).

4.6.1.6 TUMOR DE WHARTIN (CISTOADENOMA PAPILAR LINFOMATOSO)

Denominado anteriormente por *cistoadenoma papilar linfomatoso*, o termo gerava equívocos relativamente a linfomas, o que, combinado com a dificuldade derivada da própria extensão da denominação, levou à sua substituição pela denominação *tumor de Whartin*.

O tumor de Whartin é o segundo tumor benigno mais comum da glândula parótida, representando 6 a 10% de todos os tumores da parótida, como uma localização preferencial no lóbulo profundo da mesma. Apresenta uma incidência superior no género masculino em idades entre os 50 e 80 anos.

O tumor de Whartin pode apresentar-se bilateralmente em cerca de 6% a 12% do casos, e, por isso, revela-se necessária a avaliação bilateral das glândulas aquando do seu diagnóstico.

O tumor apresenta-se bem definido, revestido por uma cápsula a nível macroscópico. A nível microscópico são visíveis vários espaços quísticos preenchidos por substância mucinosa, prolongamentos de epitélio papilar alinhados com células eosinofílicas que penetram nos espaços quísticos estando estes prolongamentos preenchidos por infiltrado linfocítico. Células oncocíticas estão presentes no tumor, sendo passíveis de avaliação com isótopos radioactivos, como o tecnécio.

No raro subtipo denominado metaplásico ou infectado pode encontrar-se metaplasia escamosa do epitélio oncocítico original assemelhando-se a um extravasamento de um carcinoma mucoepidermóide ou de um quisto linfoepitelial (3; 38; 55).

4.6.1.7 *ONCOCITOMA*

O oncotioma é o tumor benigno mais raro das glândulas salivares, com um incidência inferior a 1%, quase exclusivo da glândula parótida, com distribuição equitativa de género, podendo ter uma apresentação bilateral. O nome deriva de grandes células acidofílicas granulares que se designam de oncocitos. A nível histológico o tumor apresenta-se como uma massa castanha de células granulares eosinofílicas sendo que dois tipos de lesões oncocíticas são distinguidas a partir do oncocitoma tipo: (i) hiperplasia multifocal nodular oncocítica e (ii) oncocitose difusa.

Como referido para o tumor de Whartin, devido à presença de células oncocíticas, a utilização de isótopos radioactivos, como o tecnécio, possibilita mais um parâmetro de diagnóstico das lesões.

O oncocitoma tem um variante maligna, na qual apresenta características de agressividade bastante marcadas (3; 14).

4.6.1.8 OUTROS TUMORES

É possível ainda distinguir outros adenomas que, devido à sua raridade e não incidência nas glândulas salivares *major*, não serão extensivamente descritos. É o caso do linfadenoma e cistoadenoma papilar(42).

4.6.2 TUMORES MALIGNOS

4.6.2.1 CARCINOMA DE CÉLULAS ACÍNICAS

O carcinoma de células acínicas representa cerca de 1% de todos os tumores das glândulas salivares, com 90 a 95% das suas ocorrências a poderem ser encontradas na parótida, sendo o restante imputado à glândula submandibular. Esta distribuição reflecte a localização de células acínicas nas diferentes glândulas. Pode ter uma incidência bilateral que é reportada em 3% do casos. O carcinoma de células acínicas tem uma incidência superior no sexo feminino, surgindo na 5ª década de vida. É o segundo tumor maligno mais comum das glândulas salivares na população pediátria, sendo só suplantado pelo carcinoma mucoepidermóide.

Durante vários anos, a controvérsia relativamente ao potencial biológico deste tumor persistiu. Assumindo-se inicialmente que muitos dos tumores de células acínicas eram biologicamente benignos, era utilizado o termo *tumor de células acínicas*; actualmente reconhece-se que este não é mais que um tipo específico de adenocarcinoma com um baixo grau de potencial de malignização.

Macroscopicamente a massa apresenta um crescimento lento, habitualmente acometido ao lobo superficial ou inferior da parótida. A nível histológico é possível visualizar dois tipos de células: células similares a células acinares, nas glândulas serosas, justapostas a células com citoplasma branco. Comummente é possível encontrar um infiltrado inflamatório linfocítico difuso presente no estroma.

As características histológicas, padrões específicos de crescimento (sólido, microcístico, cístico papilar ou folicular) ou esquemas de gradação não parecem ter valor no prognóstico. Nestes casos o prognóstico depende da invasão local e excisão cirúrgica total do tumor.

A taxa de sobrevivência a 20 anos para este tipo de tumores é de 50% (3; 42).

4.6.2.2 CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE

O termo tumor mucoepidermóide foi substituído por carcinoma pois todas as variantes são consideradas actualmente como tendo capacidade de metastização independentemente da sua aparência macroscópica ou microscópica.

O carcinoma mucoepidermóide é o tumor maligno mais comum das glândulas salivares *major*, sendo o primeiro da parótida e o segundo nos tumores das submandibulares. Cerca de 60 a 90% das lesões ocorrem na glândula parótida, não havendo predilecção por género e com uma incidência superior entre os 30 e 50 anos de vida.

Este carcinoma é composto por células epiteliais e células mucosas sendo possível distinguir dois tipos: bem diferenciado, ou de baixo grau, que é predominantemente quístico, constituído por mais de 50% de células produtoras de muco e células epidermóides bem definidas. Os tumores indiferenciados, com elevado grau, tendem a ser sólidos e podem conter áreas focais de hemorragia ou necrose. O tronco do tumor consiste usualmente em células indiferenciadas intermédias ou células epidermóides fracamente diferenciadas. Células produtoras de muco encontram-se em quantidades diminutas, apresentando-se como menos de 10% da constituição do tumor e é necessário o recurso a colorações para as identificar.

Macroscopicamente é possível observar nos tumores de baixo grau um encapsulamento parcial do carcinoma, sendo que tal não se verifica nos de elevado grau devido ao seu elevado crescimento e invasão local. É possível também observar uma consistência mais pétrea, que é superior nos carcinomas de elevado grau e menor nos carcinomas de baixo grau que apresentam uma grande concentração de fluido mucinoso.

Microscopicamente, as lesões de carcinomas de baixo grau consistem em regiões de células mucóides intercaladas com filamento epiteliais em forma de corda. Os carcinomas de alto grau consistem primariamente em células epiteliais com uma baixa concentração de células produtoras de mucina, isto é, células mucosas(56).

Como este carcinoma pode ser classificado em baixo e elevado grau de malignidade é possível desta forma prever e instaurar graus de prognóstico, bom ou mau, relativamente a recorrência local ou capacidade de metastização. De qualquer forma a classificação não é absoluta pois um dos factores mais importantes no prognóstico é a adequada excisão cirúrgica.

A doença metastática proveniente destas lesões de elevado grau pode ocorrer em 60% do pacientes. A taxa de sobrevivência em doentes portadores de lesões de baixo grau

estabelece-se em 95% aos 5 anos, enquanto que em doentes portadores de lesões de alto grau a taxa baixa abruptamente para os 40% (57).

4.6.2.3 CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO

Os carcinomas adenóides císticos representam 6% de todos os tumores das glândulas salivares e são os mais comuns tumores malignos das glândulas submandibulares, 15 a 30%, e glândulas salivares *minor* 30%. A sua incidência ocorre em 50% em glândulas *minor*, não tendo predilecção por género e ocorrem usualmente na 5ª década de vida.

Todos os tipos de carcinomas quísticos, independentemente do seu tipo histológico, são biologicamente agressivos e podem metastizar mesmo vários anos após a excisão do tumor primário. Invasão perineural ou perivascular, actividade mitótica e pleomorfismo parecem não ter uma correlação exacta com o prognóstico. Tumores de tipo glandular ou tubular têm um melhor prognóstico, relativamente à taxa de sobrevivência. Os tipos sólidos parecem ter um pior prognóstico que é caracterizado pelas numerosas e céleres recorrências locais da lesão, metástases e elevada mortalidade. Importantes factores no prognóstico são a localização anatómica, tamanho do tumor, margens cirúrgicas adequadas e estadiamento clínico(58).

Clinicamente, o carcinoma adenóide cístico apresenta-se como um massa unilobular firme na região das glândulas, tendo uma elevada propensão para invadir estruturas adjacentes, podendo ostentar células cancerígenas na periferia do tumor em zonas muito distanciadas do que é a margem óbvia do tumor. A ulceração presente na cavidade oral ou a invasão óssea permitem distingui-lo rapidamente de um tumor misto benigno. A nível microscópico é possível visualizar que a massa unilobular do tumor pode encontrar-se parcialmente encapsulada ou não capsulada; as células são pequenas e de forma cubóide. Não são visíveis alterações na forma dos núcleos celulares, nem mitoses excessivas, contudo é possível visualizar um agregado de cromatina anormal, espaços pseudocísticos preenchidos com material acelular e invasão perineural mesmo em lesões de curto curso clínico, sendo esta uma característica específica deste tumor.

Devido ao elevado potencial maligno deste tumor, a incursão de uma excisão cirúrgica radical, margens cirúrgicas agressivas e radioterapia adjuvante devem ser devidamente consideradas, tal como o controlo clínico apertado (14; 59).

4.6.2.4 *CARCINOMA EX-ADENOMA PLEOMÓRFICO*

O carcinoma ex-adenoma pleomórfico – também denominado de tumor misto maligno – é um tumor maligno que provem de lesão prévia de um adenoma pleomórfico, sendo as células malignas deste tumor de origem epitelial. Em termos epidemiológicos, este carcinoma representa cerca de 2 a 5% dos tumores das glândulas salivares.

O aparecimento destes tumores está relacionado com adenomas pleomórficos que não foram diagnosticados e tratados, levando a que, após um crescimento lento da lesão, possa ocorrer metastização aproximadamente 15 a 20 anos depois (34).

O tumor apresenta-se como um nódulo ou quisto não capsulado, tendo características histológicas semelhantes ao adenoma pleomórfico contudo com alterações associadas com a malignidade da lesão, isto é, hemorragia, necrose, calcificação e formação excessiva de hialina. As zonas malignas podem substituir as zonas benignas aparentando em alguns casos ser um tumor primário, sendo visível um crescimento infiltrativo de carácter erosivo nas margens da porção maligna do tumor.

É possível distinguir três subtipos, através da diferenciação e grau histológico: (i) carcinoma ex-adenoma pleomórfico não invasivo, onde as áreas malignas se encontram circunscritas na lesão primária, sem existir invasão de tecidos circundante, permitindo o estabelecimento de melhor prognóstico se houver uma excisão cirúrgica correcta.; (ii) carcinoma ex-adenoma pleomórfico invasivo, onde a extensão da invasão é caracterizada de modo a se poder estabelecer um comportamento biológico do tumor e prognóstico da sua excisão, isto é, carcinomas que invadem menos do que 8 milímetros apresentam um prognóstico bom, com taxa de sobrevivência de 100% a 5 anos, enquanto que os restantes apresentam uma taxa de sobrevivência inferior a 50% a 5 anos; (iii) carcinosarcoma, é um raro subtipo do carcinoma ex-adenoma pleomórfico, tendo um padrão maioritariamente idêntico aos condrossarcomas, apresentado uma taxa de sobrevivência nula aos 5 anos, sendo altamente fatal(3; 60).

O melhor tratamento é a excisão primária da lesão benigna antes das alterações malignas da mesma, contudo em casos em que tal não foi possível deve fazer-se a excisão cirúrgica da lesão e radioterapia complementar caso o doente reúna condições(3; 42).

4.6.2.5 *LINFOMA*

O tecido linfóide presente nas glândulas salivares *major* pode apresentar alterações malignas e envolver as glândulas salivares no decurso do seu crescimento, considerando-se como um linfoma primário a sua ocorrência. Devido à raridade da situação anterior e na maioria dos casos, a manifestação de linfomas malignos com disseminação sistémica pode cingir-se a tumefacção das glândulas salivares *major*, sendo a glândula parótida a mais afectada, seguida da glândula submandibular. Cerca de 5% de linfomas extranodais afectam as glândulas salivares. É possível registar uma associação com a sialoadenite crónica auto-imune (lesão linfoepitelial benigna ou síndrome de Sjörger), sendo que, nestes casos, o risco da incidência de linfomas malignos eleva-se para 40% relativamente aos indivíduos saudáveis.

A maioria dos linfomas das glândulas salivares são do tipo não-Hodgkin, 85% dos casos (3; 42).

4.6.2.6 *ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS BASAIS*

O termo adenocarcinoma de células basais distingue esta entidade patológica do tumor proveniente das células basais da pele e é, por isso, um termo mais adequado do que o anteriormente utilizado (tumor maligno de células basais). As características histológicas do tumor assemelham-se a um adenoma de células basais contudo o padrão de crescimento indica malignidade, bem como o crescimento invasivo(42; 61).

4.6.2.7 *OUTROS CARCINOMAS*

Cumprir ainda referir a existência de outros raros carcinomas ou que têm uma incidência quase exclusiva nas glândulas salivares *minor*: adenocarcinoma, adenoma pleomórfico de baixo grau ou adenocarcinoma do ducto terminal, oncocitoma maligno, carcinoma de células ductais, carcinoma de células pequenas, carcinomas não diferenciados, adenocarcinoma NOS (*not-otherwise-specified*), mioepitelioma maligno, carcinoma epitelial-mioepitelial e carcinoma de células escamosas(34; 42; 62).

As glândulas salivares também podem ser alvo de disseminação metastática e, desta forma, tornarem-se locais de aparecimento de tumores malignos secundários. A maioria das metástases ocorrem por lesão primária de carcinoma de células escamosas da pele da cabeça e pescoço ou melanomas da mesma região, sendo a glândula parótida a mais afectada, com 75% de incidência de doença maligna secundária (35).

TRATAMENTO LOCO REGIONAL

5 TRATAMENTO LOCO REGIONAL

Devido à raridade dos tumores das glândulas salivares, o diagnóstico correcto e atempado é em grande parte atribuído à experiência clínica do profissional. Além disso, as opções terapêuticas possíveis estão condicionadas pela prematuridade do diagnóstico, pelo tipo histológico do tumor, pelo tamanho da lesão tumoral e pela invasão de estruturas vizinhas (63).

A recessão cirúrgica é a abordagem primária fundamental para a maioria dos doentes. Tumores grandes ou com margens cirúrgicas escassas beneficiam de radioterapia no pós-operatório.

A quimio-radioterapia concomitante não foi ainda bem estudada no tratamento destes tumores, no entanto, pode ser considerada em doentes com doença irrecorrível (64; 65).

Para a doença recorrente sem condições para tratamento local ou com doença metastática, a quimioterapia sistémica pode ser uma opção. Fármacos como cisplatina, 5-Fluorouracilo, ciclofosfamida e doxorubicina são activos neste tipo de tumores. Os taxanos também apresentam alguma actividade, no entanto, esta ainda não foi comprovada em doentes com tumores adenóide císticos. A terapêutica combinada é mais eficaz, com taxas de resposta na ordem dos 30 a 35%, com intervalo livre de doença considerável(66; 67).

Em caso de doença refractária, a inclusão dos doentes em protocolos de investigação deve ser sempre considerada.

5.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO PRIMÁRIO

O tratamento e prognóstico expectável depende sempre do tipo histológico do tumor, da glândula envolvida e da localização da lesão dentro da glândula. Em geral, a excisão cirúrgica da lesão é o tratamento de eleição, que irá por si próprio, para além da finalidade terapêutica, ser uma peça de diagnóstico através da análise histológica da peça operatória. Doentes com tumores benignos ou de baixo grau de malignidade são tipicamente tratados através da técnica cirúrgica sem demais terapias adjuvantes, enquanto que doentes portadores de carcinomas de alto grau de malignidade, com margens cirúrgicas insuficientes ou outros factores de alto risco são usualmente tratados com a combinação de cirurgia e radioterapia convencional(65).

A avaliação pré-operatória das massas e tumefacções das glândulas salivares providenciam informação útil na orientação da cirurgia. Meios imagiológicos como a TAC e a RMN ajudam na avaliação de linfonodos regionais envolvidos e também a estimar a extensão do tumor e a invasão das estruturas vizinhas, como, por exemplo, o envolvimento do nervo facial e base do crânio no caso do tumores da parótida, ou o osso mandibular e nervo lingual no tumores das glândulas submandibulares(46). A biopsia pré-operatória deverá ser efectuada com uma agulha fina (FNA), mesmo que nem sempre se possa obter informação correcta relativa ao diagnóstico anátomo-patológico final, é possível discriminar o tipo benigno ou maligno, se estamos perante um lesão primária, metástase ou linfoma (46; 47).

5.1.1 PAROTIDECTOMIA

A maioria dos tumores desta glândula (70 a 80%) são benignos. Relembrando que a glândula se encontra dividida pela intersecção com o nervo facial, dividindo a parótida em duas porções, superficial e profunda, deve procurar alcançar-se uma recessão cirúrgica adequada do tumor com preservação do nervo facial, mas tal não se aplica se o nervo se encontrar directamente envolvido por um tumor maligno (52).

A parotidectomia é classificada como conservadora, superficial ou total; esta classificação é baseada nos lóbulos envolvidos na recessão cirúrgica e no nível de dissecação do nervo facial. Uma parotidectomia conservadora, parcial ou limitada é qualquer procedimento que é menos extenso que uma parotidectomia superficial e onde não é necessária a dissecação total do nervo facial. Uma parotidectomia superficial envolve a recessão cirúrgica de toda a porção do lóbulo superficial da parótida com a dissecação ao longo dos ramos do nervo facial. Uma parotidectomia total envolve a dissecação do nervo facial com remoção dos lóbulos superficial e profundo da parótida(68). Este procedimento contrasta com a simples enucleação do tumor, que não é indicada no tratamento de tumores das glândulas salivares.

Nos tumores benignos é recomendado a execução de uma parotidectomia superficial. Contudo uma parotidectomia conservadora tem sido advogada para a remoção de tumores da porção inferior da parótida, em particular nos casos de tumores de Whartin. Sempre que tal se revele possível deve manter-se e preservar-se o nervo facial através da sua dissecação cuidada a nível cirúrgico(38; 44).

Nos tumores malignos o tratamento de eleição recai sobre a parotidectomia total, mas, em função do grau de malignidade dos tumores, pode ser efectuada uma parotidectomia superficial, nomeadamente no caso de os tumores se localizarem na porção superficial, bem isolados, e possuírem um baixo grau de malignidade. No caso de tumores invasivos, classificados como pT4 Nx Mx, a obtenção de margens cirúrgica de tecido normal pode requerer a recessão da pele da cabeça e pescoço, tecido mole, músculo, osso mandibular e temporal envolvente(45).

A complicação pós-operatória mais comum é a paralisia total ou parcial do nervo facial ocorrendo em 15 a 23% dos tumores malignos da parótida. Parotidectomia total com recessão da porção envolvida do nervo facial é executada em doentes que apresentem disfunção do nervo facial pré-cirúrgica ou infiltração tumoral. É possível a reconstrução do nervo com a interposição de enxertos nervosos caso tal procedimento seja efectuado correctamente e executado por cirurgiões com elevada capacidade cirúrgica(45).

Se o nervo facial se encontra assintomático no pré-operatório, deve projectar-se a sua preservação. Recessão profilática do nervo em casos com inexistência de envolvimento do mesmo permite um aumento das margens cirúrgicas muito diminuto, e o seu resultado numa menor morbidade mas não significativa. De qualquer forma, mesmo quando se tenta preservar o nervo permanece uma taxa de paralisia facial na ordem dos 27 a 43% de paralisia temporária e 4 a 22% de paralisia definitiva(69).

Complicações pós-operatórias estão dependentes da experiência do cirurgião, da extensão da parotidectomia, da classificação do tumor e da sua localização dentro da glândula. Potenciais complicações descritas incluem a disfunção do nervo facial onde o ramos mandibular e/ou o ramo zigomático são os mais frequentemente atingidos, afectando o músculo depressor do lábio e/ou o músculo orbicular do olho. Também são descritos défices sensoriais na zona pré-auricular, infecção da ferida cirúrgica, extravasamento de saliva, formação de processo fistuloso, hemorragia, hematoma e síndrome de Frey (70). O síndrome de Frey é reportado em aproximadamente 10% dos doentes, podendo ocorrer no período de duas semanas a dois anos de pós-cirúrgico. Este síndrome é descrito pela ocorrência de uma edema da zona pré-auricular aquando da mastigação ou na decorrência de outros estímulos análogos à produção salivar.

A incidência do síndrome de Frey pode ser reduzida através da utilização de técnicas reconstrutivas do retalho cirúrgico, minimização da ferida cirúrgica ou com a instituição de radioterapia pós-cirúrgica. O recurso a injeção intra-cutânea de toxina botulínica é também uma opção terapêutica para diminuir os efeitos secundários, sendo considerado um

tratamento efectivo e duradouro que pode ser renovado na ocorrência de repetição da sintomatologia (71).

5.1.2 SUBMANDIBULECTOMIA

5.1.2.1 GLÂNDULA SUBMANDIBULAR

Os tumores das glândulas submandibulares têm uma disposição semelhante de malignos e benignos. Desta forma a recessão cirúrgica total da glândula é o tratamento aconselhado em todos os casos.

As complicações da cirurgia iniciam-se, desde logo, por força das características anatómicas da região. De ressaltar a proximidade da artéria e veia facial, nervo alveolar inferior, nervo lingual, nervo hipoglosso e canal de Wharton (9). Assim, o acesso cirúrgico pode ser executado de três formas distintas: intra-oral, transcervical ou endoscópico, sendo que a escolha do mesmo é baseada na experiência do cirurgião e predilecção pela técnica, tipo histológico do tumor e meios imagiológicos; complicações intra e pós-operatórias relativas à técnica e, em último lugar, a estética deficiente resultante do acesso cirúrgico (72).

No caso de tumores benignos, o acesso intra-oral permite a simples excisão da glândula, através da tracção e desvio do nervo alveolar inferior, nervo hipoglosso e nervo lingual. Por outro lado, nos casos de tumores malignos, pode ser necessária a remoção em bloco que requer, habitualmente, a recessão cirúrgica da pele circundante, músculos e estruturas nervosas. Como já discutido na parotidectomia, a preservação de estruturas nervosas deve ser exercitada; neste caso, a preservação do nervo alveolar inferior, nervo hipoglosso e nervo língual, deve ser tentada, salvo no caso de estarem envolvidos no processo tumoral (73).

5.1.2.2 GLÂNDULA SUBLINGUAL

Os tumores das glândulas sublinguais são bastante raros, mas são usualmente malignos. A excisão cirúrgica – mesmo em pequenos tumores – é o tratamento de eleição, sendo efectuada a recessão do pavimento bucal, da glândula sublingual envolvida sendo que se sugere que a recessão deve envolver ipilateralmente as glândulas submandibulares. Esta

última deve-se ao comprometimento que pode acontecer no canal excretor e que é comum a ambas as glândulas, e, também, à necessidade de obter as margens cirúrgicas de segurança requeridas (74). No caso de tumores de elevadas dimensões pode ser necessário recorrer a uma recessão em bloco, executando uma mandibulectomia marginal ou segmentar com sacrifício do nervo lingual.

Apesar das baixas taxas de envolvimento ganglionar, é comum a execução de uma dissecação electiva e selectiva das cadeias linfáticas. No caso da existência de adenopatias aquando do diagnóstico é necessário executar uma dissecação mais radical. A utilização de radioterapia a titulo adjuvante pode ser fundamental em casos de tumores de elevado grau de malignidade, margens cirúrgicas insuficientes ou em estadios avançados da doença (24; 74).

5.2 LINFADENECTOMIA CERVICAL

Aproximadamente 20% dos pacientes apresenta um envolvimento nodular metastático aquando do diagnóstico de um tumor das glândulas salivares. Pelo exposto, deve efectuar-se uma dissecação das cadeias ganglionares podendo ser efectuado em diversos níveis: nível I, II, III, IV e V e radioterapia adjuvante na maioria dos casos.

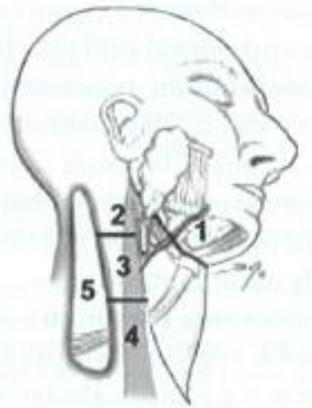


Figura 1 – Níveis Ganglionares da Cabeça e Pescoço. Adaptado de DeVita et al.(75)

A não intervenção a nível ganglionar quando não existem sinais de envolvimento é controversa. Metástases ocultas foram detectadas em 12 a 45 % de doentes que não apresentam envolvimento ganglionar perceptível e, por isso, vários clínicos recomendam a dissecação electiva em todos os doentes com diagnóstico de tumor maligno das glândulas salivares *major*, enquanto que, por contraste, outros reservam esse procedimento para doentes

com características sugestivas de alto risco de metástases ganglionares ocultas: tumores de elevado grau de malignidade, tumores de grandes dimensões ou estádios avançados (pT3 Nx MX e pT4 Nx Mx), paralisia ou disfunção do nervo facial e pacientes pertencentes a uma faixa etária avançada. Dissecação electiva dos níveis II e III pode ser facilmente alcançada com o mínimo de morbidade adicional no mesmo momento cirúrgico do tratamento primário; contudo, a dissecação electiva não é tão relevante se se programar a institucionalização da terapêutica de radioterapia adjuvante (17; 24).

O supramencionado é aplicável a tumores da parótida; no entanto, devido à comparação de tratamento nos tumores das glândulas salivares pode ser aplicada também a tumores das glândulas submandibulares, tendo como excepção o caso da glândulas sublinguais onde se deve efectuar um dissecação electiva para todos os tumores (72).

5.3 RADIOTERAPIA ADJUVANTE

O risco de recorrência local após o tratamento cirúrgico primário dos tumores das glândulas salivares varia em função do tipo histológico, do grau e da extensão do mesmo. Tumores benignos das glândulas salivares têm um baixa recorrência e um excelente prognóstico se as margens cirúrgicas forem adequadas. Tal também se verifica em carcinomas em estadio inicial, de baixo grau de malignidade, como o caso do carcinoma mucoepidermóide de baixo grau, carcinomas de células acínicas, adenocarcinomas de baixo grau. Por outro lado, doentes que apresentem características de alto risco (como tumores de alto grau ou estadio avançado, margens cirúrgicas insuficientes, invasão tumoral a nível da pele ou de estrutura nervosas e casos de carcinomas adenóides císticos) aparentam beneficiar da adição a nível adjuvante de radioterapia (65).

Os estudos retrospectivos demonstram que a radioterapia adjuvante diminui o risco de recidiva local. Por exemplo, em casos de doentes portadores de doença microscópica ou com margens cirúrgicas insuficientes, a utilização de radioterapia adjuvante, em contraste com a recessão cirúrgica isolada, reduz a incidência de recorrência local entre 14 a 54%. O mesmo acontece em doentes portadores de lesões em estádios III e IV, em estudos de *follow-up* a 5 anos, os resultados obtidos são de 51% com terapêutica adjuvante e 17 a 10% para a cirurgia isolada.

Por consequência, a radioterapia adjuvante é sugerida após a recessão cirúrgica em doentes portadores de lesões de tamanho igual ou superior a pT2 Nx Mx ou adenopatias

aquando do diagnóstico, margens cirúrgicas insuficientes, invasão perineural, vascular, linfática ou extracapsular.

A dose óptima de radiação para tumores das glândulas salivares malignos depende da fracção do esquema utilizado mas, em regra, não excedem os 60 Gy com fracções de 2 Gy. O campo de radiação inclui o local de origem do tumor e região dos nódulos linfáticos, caso estes estejam envolvidos ou haja critérios de elevado risco de metastização ganglionar. No caso de carcinomas adenóides císticos, os “caminhos neurológicos” da base do crânio devem ser incluídos no campo a irradiar (76).

Usualmente o método utilizado é o de radioterapia convencional, mas tem-se registado um aumento da utilização de radioterapia com intensidade modulada de feixe (IMRT) pois esta permite a optimização da distribuição da dose de radiação. Continuam a desenvolver-se estudos ao nível da terapêutica de partículas pesadas devido ao seu elevado controlo locoregional mas as altas taxas de efeitos secundários limitam a utilização do mesmo(77).

As complicações da radioterapia convencional variam de acordo com o local primário do tumor e são dose dependente. Alguns dos efeitos secundários descritos incluem a mucosite, xerostomia, trismus, perda de audição e disfunção do nervo facial. Complicações tardias incluem o risco de necrose dos tecidos moles, osteoradionecrose, fistula oro-cutânea, perda de visão e tumores malignos secundários (78).

5.4 QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

O uso de quimioterapia adjuvante no tratamento e conduta clínica dos tumores das glândulas salivares encontra-se pouco estudada. Os tumores das glândulas salivares expressam alvos moleculares e receptores androgénicos que, relacionados com os dados existentes, apresentam resultados promissores o que pode, a curto prazo, permitir um aumento da utilização da quimioterapia pós-cirúrgica.

5.5 PROGNÓSTICO

Os tumores das glândulas salivares *major* possuem, em termos gerais, um melhor prognóstico que os tumores de glândulas salivares *minor*, estando descrito que, de entre os

tumores de glândulas salivares *major*, os referentes à parótida tendem a ter um melhor prognóstico que os demais (79).

Existem vários factores que foram identificados e classificados como agravantes do prognóstico no tratamento de tumores das glândulas salivares *major*: disfunção pré-operatória do nervo facial, tumor primário em estadio avançado, presença de nódulos linfáticos cervicais aquando do diagnóstico, invasão perineural, margens cirúrgicas insuficientes, tumor de elevado grau de malignidade em termos histológicos e idade avançada(80-82).

De qualquer forma, devido à diversidade dos tipos histológicos, só a apreciação individual de cada caso pode permitir um estabelecimento apropriado do prognóstico inerente.

5.5.1 SOBREVIVÊNCIA PÓS-TRATAMENTO

A instituição de controlos regulares (*follow-up*) no pós-tratamento de tumores das glândulas salivares tornou-se uma questão essencial no tratamento de cancros da cabeça e do pescoço, sendo que os tumores das glândulas salivares não são excepção. De um modo geral deve executar-se um plano de consultas de controlo, onde a vigilância será mais apertada nos primeiros dois a quatro anos, pois 80 a 90% das recorrências tumorais decorrem dentro desse intervalo temporal, sendo de avaliar a extensão de mais um ano a esse período devido à pressuposta continuidade de elevada incidência de recorrência tumoral. Após esse período deve progredir-se para um plano menos intensivo mas contínuo, tendo sempre em conta a avaliação de factores de alto risco como, por exemplo, o consumo de tabaco, e, nesses casos, alargar o período a 5 anos como previamente referido.

Deve alertar-se o doente relativamente aos sinais e aos sintomas de recorrência tumoral: dor, rouquidão, disfagia, hemorragia e aparecimento de adenopatias cervicais (80; 83).

5.6 PROTOCOLO CONTROLO PÓS – OPERATÓRIO

O protocolo aconselhado no tratamento dos tumores das glândulas salivares é acometido pelo por uma intensidade elevada no início sendo diluída com o tempo:

1º Ano	Controlo a cada 1-3 meses
2º Ano	Controlo a cada 2-4 meses
3º Ano	Controlo a cada 3-6 meses
4º e 5º Anos	Controlo a cada 4-6 meses
Após o 5º Ano	Controlo a cada 12 meses

Quadro 6 – Calendarização de consultas de controlo.

Em cada consulta de controlo deve ser efectuado o exame clínico das glândulas salivares *major*, visualização por endoscopia da laringe e faringe, realização da avaliação da capacidade funcional (*performance status*) do paciente segundo a OMS (84), avaliação do status nutricional, exame intra – oral, ortopantomografia. A cada ano devem ser realizados RMN e TAC, acompanhados de radiograma torácico nos carcinomas. Caso tenha sido submetido a radioterapia deve ser também avaliada a função tiroideia e avaliação da toxicidade retardada pela escala de *RTOG/EORTC-Late Radiation Morbidity Scoring Schema* (85).

Todos os casos de tumores malignos das glândulas salivares requerem um controlo de um período total de 20 anos (17).

TRATAMENTO DE RECORRÊNCIA LOCAL OU
DOENÇA METASTÁTICA

6 TRATAMENTO DE RECORRÊNCIA LOCAL OU DOENÇA METASTÁTICA

6.1 TRATAMENTO DE RECORRÊNCIA LOCOREGIONAL

O tratamento de doença recorrente nos tumores das glândulas salivares é limitada pelo tratamento previamente instaurado. Nos casos de recidiva local, a recapitulação cirúrgica é o tratamento de eleição, mas se tal não for possível, a radioterapia deve ser aplicada. Nos casos de doentes já submetidos a radioterapia adjuvante com recidiva local e sem possibilidade de abordagem por recessão cirúrgica da lesão, devem ser incluídos num protocolo de repetição de radioterapia, mas a selecção de doentes revela-se essencial devido à toxicidade proveniente da radioterapia e da resistência elevada da recorrência tumoral à radioterapia, em lesões que ocorram no primeiro semestre de pós-operatório (86).

A repetição da radioterapia deve ser alcançada através da radioterapia convencional ou, em alternativa, pode utilizar-se a radioterapia de alta transferência de energia linear (LET), radioterapia combinada com hipertermia local ou quimioterapia, e radioterapia intra-operatória (combinada com a recessão cirúrgica da recidiva) denominada de braquiterapia. A utilização da braquiterapia está aconselhada somente em doentes aos quais já tenha sido instaurado um protocolo de radioterapia previamente (87; 88).

Caso não seja possível repetir a recessão cirúrgica ou a aplicação de um protocolo de radioterapia, devido à metastização à distância, a quimioterapia paliativa deve ser considerada.

6.2 TRATAMENTO DE RECORRÊNCIA REGIONAL

No caso de recorrência de nódulos linfáticos com doença metastática deve efectuar-se a dissecação das cadeias ganglionares e, se possível, a radioterapia adjuvante (24).

6.2.1 DOENÇA METASTÁTICA

Os locais mais comuns de ocorrência de doença metastática envolvendo tumores malignos das glândulas salivares *major* são o pulmão, fígado e osso. Apesar de ser possível,

em alguns casos, a recessão cirúrgica da doença metastática isolada, é muitas vezes uma estratégia válida não considerar o doente para terapêutica oncológica útil e referenciá-lo para controlo de sintomas em unidades de cuidados paliativos. Apesar de haver vários factores que intervêm no comportamento biológico da doença metastática, a média de sobrevivência, após o desenvolvimento da mesma, ronda os três anos, sendo que esta é mais elevada que na maioria dos tumores sólidos.

O tratamento da doença metastática dos tumores das glândulas salivares é considerada como paliativa, pois não existe uma evidência clara que a utilização de quimioterapia sistémica se traduza num aumento da sobrevivência dos doentes. Em vários casos a espera pode ser a estratégia terapêutica de eleição em doentes nos quais a doença se apresente assintomática e com um baixo grau de crescimento, e, desta forma, reservando a utilização de quimioterapia sistémica em caso de doença sintomática e de rápida progressão ou para situações em que, devido a complicações locais, não é possível a metastasectomia ou radioterapia local (24; 64).

6.2.1.1 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

Devido a raridade dos tumores malignos das glândulas salivares os estudos epidemiológicos são limitados. Desta forma, é difícil a escolha no uso da quimioterapia sistémica, devido à baixa evidência científica na qual é aplicada a mesma.

Os dados disponíveis sugerem que existem diferenças na sensibilidade dos demais subtipos histológicos dos tumores das glândulas salivares *major* à quimioterapia sistémica. Por exemplo, o fármaco paclitaxel aparenta possuir uma actividade elevada contra adenocarcinomas e carcinomas mucoepidermóides, apresentando, por outro lado, uma actividade nula em carcinomas adenóide císticos. Neste momento, é impossível aferir se a instauração de outros agentes ou regimes terapêuticos poderiam apresentar melhores resultados devido ao baixo número de casos incluídos em estudos (89).

Os fármacos paclitaxel, cisplatina, mitoxantrone, doxorubicina, metotrexato e a vinorelbina apresentam resultados favoráveis como agentes únicos de quimioterapia no tratamento de doença metastática dos tumores das glândulas salivares *major*, com resposta na ordem dos 10 a 40% com intervalo livre de doença considerável. A utilização de regimes de quimioterapia combinada apresenta, em termos gerais, uma resposta ao tratamento mais elevada, contudo não é possível estabelecer uma correlação com uma diminuição da

mortalidade e, dado que o sinergismo dos fármacos promove uma elevação severa da toxicidade, deve ser avaliada correctamente a sua utilização (sem impacto na sobrevivência) (66; 90).

6.2.1.2 *TERAPÊUTICAS ALVO*

O aumento do conhecimento dos mecanismos moleculares intervenientes no tumores das glândulas salivares *major* levou à identificação de vários potenciais alvos terapêuticos. Apesar de se encontrarem em fase II de ensaio clínico, apresentam uma elevada taxa e com longa duração na estabilização da doença metastática. Contudo não é claro se estes resultados reflectem actividade antitumoral ou a natureza indolente dos tumores malignos das glândulas salivares *major*. Dada a natureza preliminar da informação existente não é aconselhável o emprego de nenhum destes agentes de forma rotineira.

Podemos enumerar o imatinib, gefitinib, cetuximab, trastuzumab, lapatinib e o bortezomib (sem aprovação neste tipo de tumores)(91-93).

6.2.1.3 *HORMONOTERAPIA*

A expressão de receptores hormonais é virtualmente inexistente na maioria dos tumores malignos das glândulas salivares *major*, com excepção da expressão do receptor de androgénio no carcinoma do canal salivar. Contudo, casos isolados foram reportados e documentados de respostas ao uso de tamoxifeno em doentes com carcinoma adenóide cístico e carcinoma do canal terminal, e também em adenocarcinomas tratados com terapêuticas antiandrogénicas.

O uso de agentes hormonais apresentam dados clínicos insuficientes sendo o seu uso experimental (67; 94).

OBJECTIVOS

7 OBJECTIVOS

Os objectivos do trabalho proposto compreendem a revisão sistemática das publicações relativas aos tumores das glândulas salivares *major* e a execução de um estudo epidemiológico retrospectivo observacional de forma a verificar os seguintes aspectos:

- Avaliação do comportamento clínico e patológico dos tumores das glândulas salivares *major*;
- Benefícios da terapêutica realizada em cada caso;
- Avaliação da mortalidade e avaliação de factores de risco;
- Correlação entre o diagnóstico (resultados anátomo-patológicos) e terapêutica instituída com o respectivo prognóstico e resultado clínico final;

MATERIAL E MÉTODOS

8 MATERIAL E MÉTODOS

8.1 TIPO DE ESTUDO

A observação realizado enquadra-se num esquema de estudo epidemiológico retrospectivo observacional.

8.2 AMOSTRA

O estudo de investigação decorreu no Serviço de Oncologia Médica do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Coimbra, E.P.E., sendo utilizadas as bases de dados do mesmo para consulta de processos clínicos relativos a doentes com diagnóstico de tumor das glândulas salivares *major*, no período entre 1 de Janeiro de 1990 e 31 de Outubro de 2010, sendo que são incluídos indivíduos com diagnóstico histopatológico de tumores das glândulas salivares *major* e na faixa etária entre os 10 e 95 anos.

No presente estudo foram incluídos 96 indivíduos.

8.3 RECOLHA DE DADOS

Os dados recolhidos e registados numa base de dados previamente elaborada, sendo registado os seguintes parâmetros:

- Número de processo interno;
- Data de admissão no serviço;
- Data de nascimento;
- Idade ao diagnóstico de tumores das glândulas salivares *major*;
- Sexo;
- Profissão;
- Co-morbilidades (Historia Clínica);
- Glândula afectada e localização;
- Presença de adenopatias aquando do diagnóstico;
- Estadiamento anátomo-patológico;

- Técnica cirúrgica;
- Esvaziamento ganglionar aquando da cirurgia;
- Existência de envolvimento perineural;
- Utilização de Radioterapia adjuvante pós-cirúrgica;
- Emprego de quimioterapia e radioterapia concomitante pós-cirúrgica;
- Ocorrência de recidiva local ou margens cirúrgicas insuficientes;
- Ocorrência doença metastática;
- Estado actual do doente (Controlo, Falecido, Cuidados Paliativos , Recusa de tratamento);

8.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Aos dados recolhidos efectuou-se a análise estatística recorrendo ao programa informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 15.0.

Foi realizada uma análise descritiva das variáveis com análise do valor médio e desvio padrão (DP), ou valor mediano, e valor mínimo e máximo no caso da variável ser do tipo contínuo ou rácio, e frequências relativas expressas sobre a forma percentual (%) para variáveis categóricas.

Foi realizada com uma análise bivariada com recurso a tabelas de contingência para as variáveis de tipo categórico.

Resultados com um nível de significância inferior a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

8.5 PROCEDIMENTOS LEGAIS E ÉTICOS

Os dados presentes na história clínica de cada paciente foram recolhidos com garantia do anonimato da informação recolhida através da não colocação do nome, morada ou contactos dos indivíduos na base de dados do estudo.

As devidas autorizações para a realização do estudo foram obtidas no Serviço de Oncologia Médica do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Coimbra – E.P.E e, também, junto da Comissão de Ética da referida instituição, podendo ser consultas em anexo.

RESULTADOS

9 RESULTADOS

9.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram recolhidos dados relativos a 96 doentes, 55,2% do sexo feminino, com idade média à data da última consulta de $58,9 \pm 18,6$ anos. A idade média de diagnóstico foi $54,1 \pm 18,9$ anos. Do total de doentes avaliados, 71,9% encontrava-se em situação profissional activa, 27,1% era doméstica, 1% estava desempregado e para 3% a situação profissional era desconhecida.

Tabela 1 – Características Demográficas

	Idade à data de admissão	Idade à data de diagnóstico
n	95	96
Omissos	-	-
Média	58,9	54,1
Mediana	61,0	57,0
Desvio Padrão (DP)	18,6	18,9
Mínimo	14	12
Máximo	95	94

9.2 CARACTERIZAÇÃO DA CLÍNICA

Dos casos analisados cerca de 45% apresentaram um diagnóstico anátomo-patológico de adenoma pleomórfico, 10% tumores de Warthin e cerca de 8% eram adenoma indiferenciados.

Todos os doentes foram submetidos a cirurgia pelo que o estadio apresentado se reporta ao anátomo-patológico.

Do total de casos avaliados, 43% foram observados na parótida direita, 47% na parótida esquerda, 5% foram na região submandibular direita e os restantes na região submandibular esquerda, não havendo nenhum caso observado na glândula sublingual.

Tendo em consideração os 43 casos com diagnóstico confirmado, após exame anátomo-patológico, de adenoma pleomórfico, 51% encontravam-se na parótida esquerda, 37% na parótida direita, 7% na glândula submandibular direita e os restantes na região

submandibular esquerda. Nos 10 casos de diagnóstico confirmado de tumor de Warthin existe uma ocorrência de 100% na glândula parótida, distribuída equitativamente por ambas.

Tabela 2 – Diagnóstico Anátomo-Patológico

	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Adenocarcinoma	1	1,0
Adenoma Anaplásico	1	1,0
Adenoma de Células Acinares	4	4,2
Adenocarcinoma Indiferenciado	8	8,3
Adenocarcinoma Polimórfico	1	1,0
Adenoma de Células Basais	3	3,1
Adenoma Monomórfico	1	1,0
Adenoma Pleomórfico	43	44,8
Adenoma Sebáceo	1	1,0
Carcinoma Adenóide Quístico	1	1,0
Carcinoma de Células de Merkel	1	1,0
Carcinoma Espinho Celular	8	8,3
Carcinoma Mioepitelial Maligno	1	1,0
Carcinoma Mucoepidermóide	2	2,1
Cistoadenocarcinoma	1	1,0
Cistoadenoma papilar	2	2,1
Hemangioma Cavernoso	2	2,1
Linfoepitelioma	4	4,2
Oncocitoma	1	1,0
Tumor de Whartin	10	10,4
Total	96	100,0

Relativamente ao estadiamento dos tumores, 66% dos casos avaliados eram tumores benignos. Nos restantes 8% encontrava-se no estadio I, 5% no estadio II, 14% no estadio III e 7% no estadio IV.

Relativamente ao grau histológico, disponível em 33 casos, este distribui-se de forma equitativa entre G1 (11 casos), G2 (11 casos) e G3 (11 casos). Detalhadamente: a totalidade dos casos de estadio I eram G1; 60% dos casos estadio II eram G1 e os restantes G2; no estadio III, 54% eram G2 e os demais G3; e no estadio IV 71% era G3 e os remanescentes G2.

Gráfico 1 – Estadio da doença

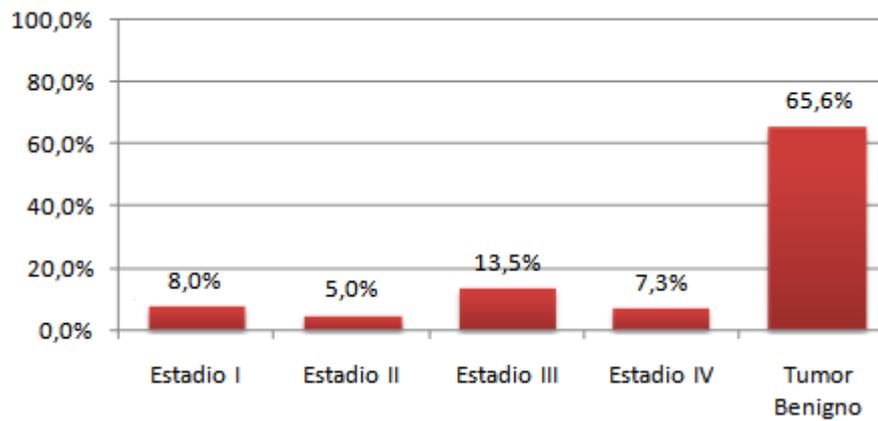
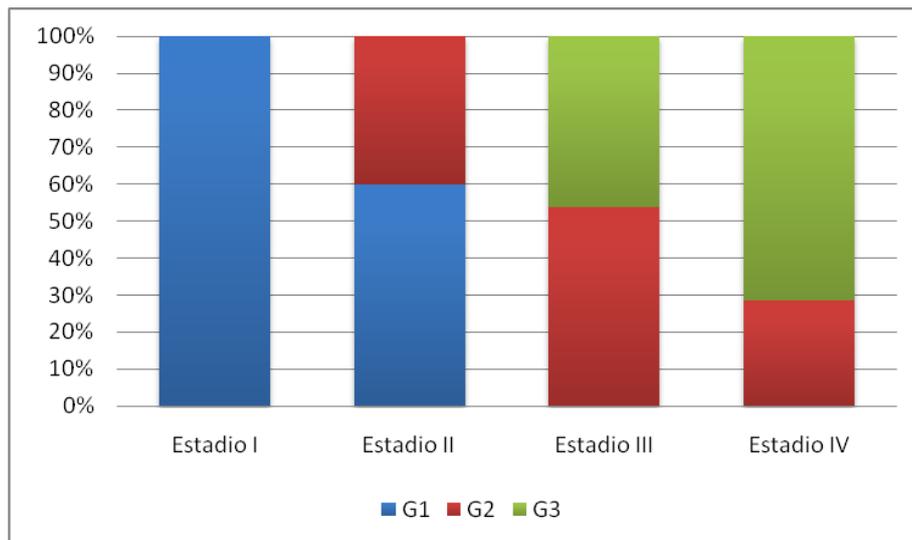


Gráfico 2 – Grau Histológico Vs Estadiamento Anátomo-Patológico



Em 25% do total de casos observado verificou-se envolvimento cervical aquando do diagnóstico, sendo que a realização de esvaziamento cervical foi praticada em 23% dos doentes.

Em 83% dos casos com envolvimento cervical procedeu-se ao esvaziamento cervical ($p < 0,001$). Verificou-se ainda que foi realizado esvaziamento cervical a 3% dos doentes que não apresentavam envolvimento cervical aquando do diagnóstico.

O adenocarcinoma indiferenciado representa 29% dos casos de envolvimento cervical positivo, seguido do carcinoma espinho celular com 25%.

Relativamente ao tratamento, após a intervenção cirúrgica, 20% foram submetidos a radioterapia adjuvante e 3 doentes efectuaram quimioterapia e radioterapia concomitante.

No que diz respeito ao padrão de metastização (gráfico 3) os locais preferenciais foram ganglionar e pulmonar. Destes doentes, 5 apresentavam já este padrão de metastização aquando do diagnóstico (gráfico 4).

Gráfico 3 – Metastização

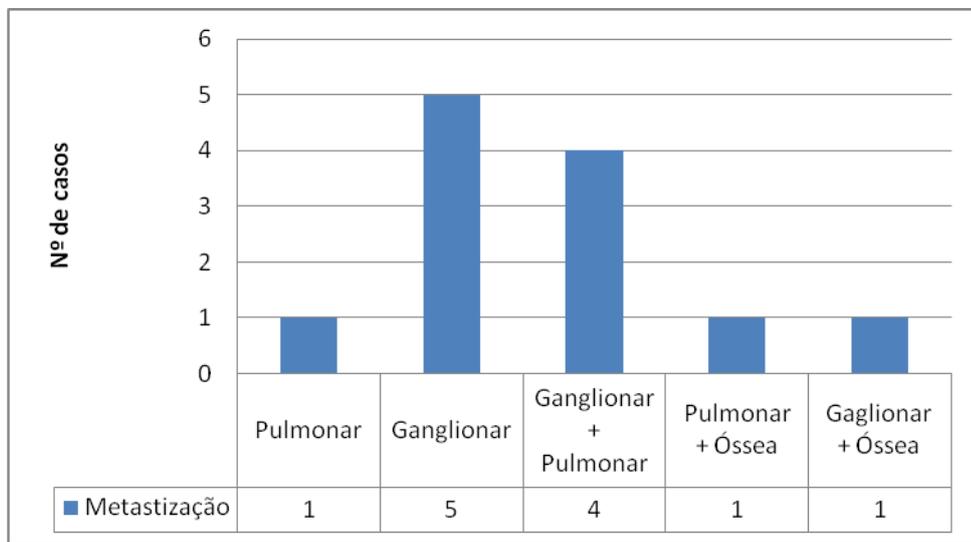


Gráfico 4 – Metastização Vs Estadio

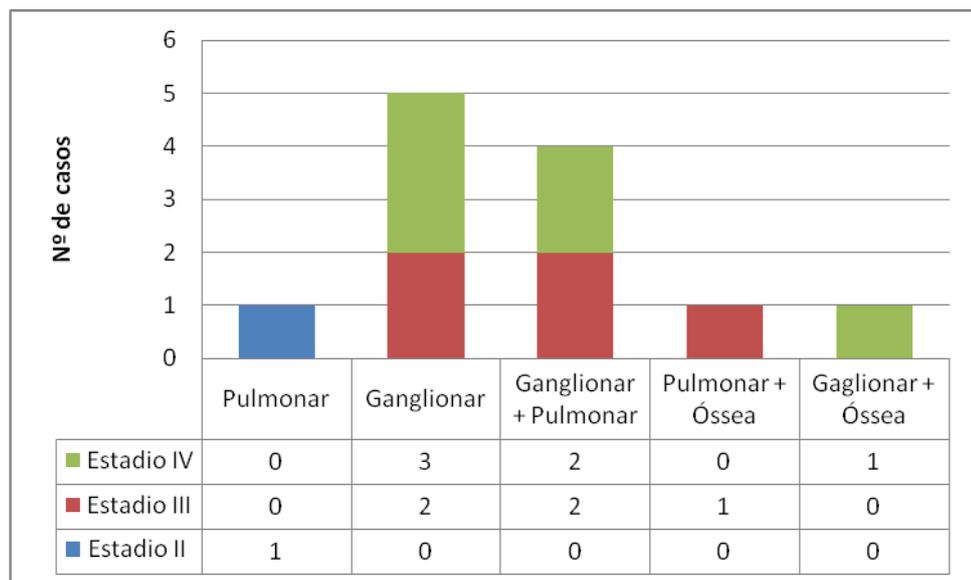
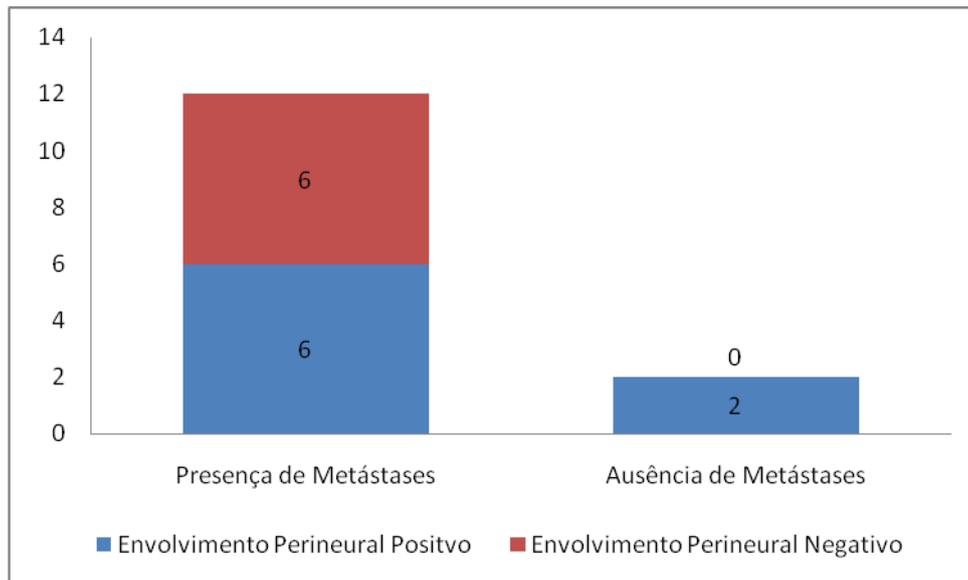


Tabela 3 – Envolvimento Perineural

	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Não	88	91,7
Sim	8	8,3
Total	96	100

Gráfico 5 – Envolvimento Perineural Vs Metastização



Dos 8 doentes que apresentaram envolvimento perineural, 6 apresentaram metastização ganglionar e pulmonar: 2 doentes em estadio III inicial e 4 doentes em estadio IV; 5 dos doentes com envolvimento perineural apresentavam-se em estadio III e 3 em estadio IV.

A maioria dos doentes encontra-se em fase de controlo (88%), verificando-se 11 falecimentos (12%).

Gráfico 6 – Situação Actual

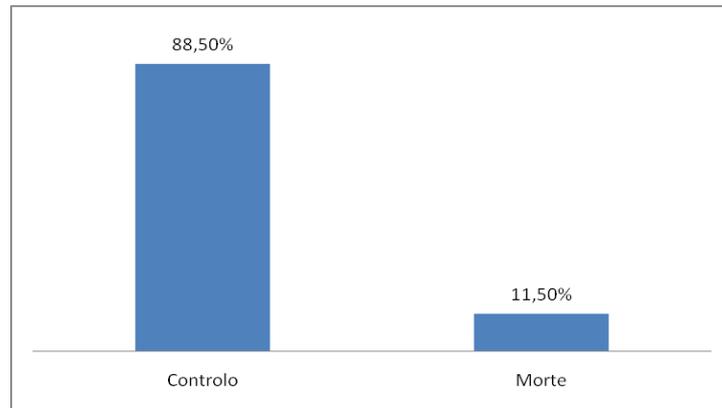
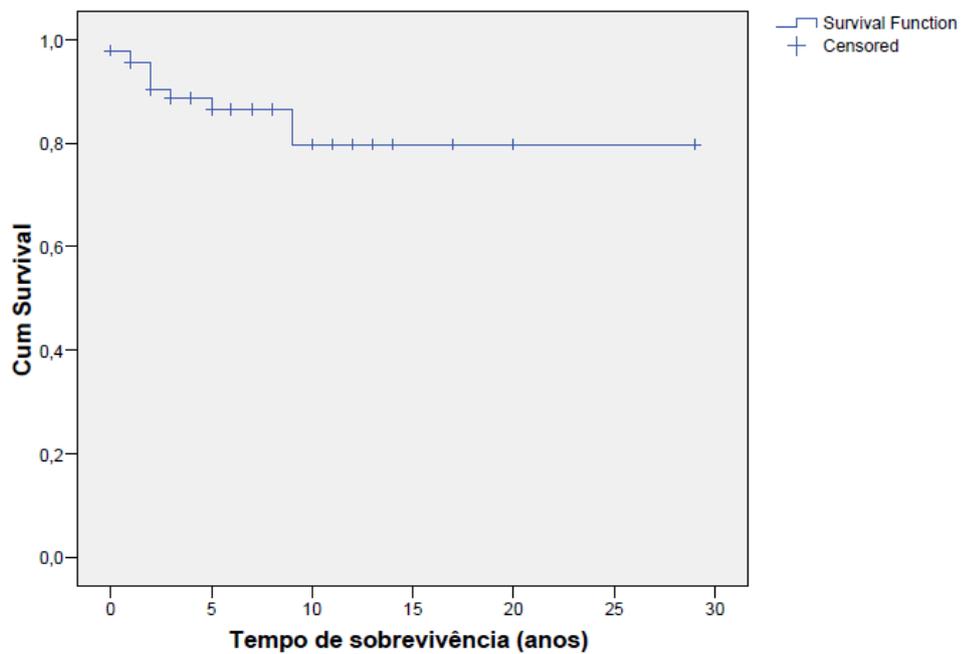


Gráfico 7 – Curva de Kaplan-Meier



Não foi possível calcular o tempo mediano de sobrevivência (tempo entre a data de diagnóstico e data de última consulta ou data de morte) para a amostra em questão por falta de eventos.

DISCUSSÃO

10 DISCUSSÃO

Foi avaliada uma população de 96 doentes sendo 55,2% do sexo feminino com uma idade média a altura do diagnóstico de $54,1 \pm 18,9$ anos, 71,9% encontrava-se em situação profissional activa.

Da nossa avaliação não foi possível, pela observação do processo clínico, identificar qualquer factor de risco predominante.

A entidade anátomo-patológica mais comum – 45% dos casos analisados – foi o adenoma pleomórfico, que apresentou em 51% dos casos predomínio a nível da parótida esquerda.

O tumor maligno mais comum na nossa amostra foi o carcinoma espinho celular e o adenocarcinoma indiferenciado, ambos com 8% dos casos.

Do total dos casos avaliados 47% apresentaram a nível da parótida esquerda e 43% na parótida direita.

Todos os doentes foram submetidos a cirurgia pelo que o estadio apresentado se reporta ao anátomo-patológico.

No que concerne aos tumores malignos 14% apresentava-se em estadio III sendo que a distribuição por grau histológico foi equitativa com 11 casos para cada grau. No entanto, devemos salientar que o grau histológico G3 foi predominante nos estadios III e IV.

Cerca de 83% dos doentes com presunção de envolvimento ganglionar aquando do diagnóstico fizeram esvaziamento cervical ($p < 0,001$), o que confere um papel fundamental à avaliação clínica detalhada. O adenocarcinoma indiferenciado representa 29% dos casos de envolvimento cervical positivo, seguido do carcinoma espinho celular com 25%.

Os locais preferenciais de metastização foram a ganglionar e pulmonar, nos estadios III e IV.

Dos 8 doentes com envolvimento perineural, 6 apresentaram metastização ganglionar e pulmonar.

A terapêutica preferencial em termos de controlo locoregional da doença foi a radioterapia adjuvante. A quimioterapia apenas foi utilizada nos estadios avançados.

A maioria dos doentes encontra-se em controlo clínico (88%), verificando-se 11 falecimentos (12%).

CONCLUSÃO

11 CONCLUSÃO

No âmbito deste estudo, evidenciou-se o papel fundamental que o médico dentista desempenha no diagnóstico precoce dos tumores das glândulas salivares *major* e *minor*

A avaliação e exame clínico rigoroso das glândulas devem ser efectuados em todos os doentes e repetidos ao longo do tempo de forma a permitir o rápido diagnóstico de patologias tumorais, uma vez que tal permite o tratamento precoce o que, por sua vez e em circunstâncias normais, permite um melhor prognóstico.

O médico dentista deve, na sua prática clínica, estar atento aos sinais e sintomas da doença oncológica, diagnosticando e auxiliando o doente. Não obstante, deve cooperar e actuar como membro de uma equipa multidisciplinar, encaminhando o doente de forma a ser possível a manutenção ou restabelecimento da saúde do mesmo.

Foi importante conhecer a realidade hospitalar nomeadamente no que diz respeito ao processo clínico e a necessidade de nele se encontrarem elaboradas histórias clínicas iniciais detalhadas que permitem ao médico avaliar o status funcional do indivíduo e escolher a melhor estratégia terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Barnes, L, Eveson, JW, Reichart, P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: 2005.
2. Mckinnel G., Robert; Parchment E., Ralph; Perantoni, O. Alan; Pierce GB. The Biological Basis of Cancer. 1st ed. Cambridge University Press; 1998.
3. Martin S. GrrenBerg; Michael Glick. Oral Medicine - Diagnosis and Treatment. 10th ed. BC Decker Inc; 2003.
4. Miguel H. Bronchud; Maryann Foote; William P. Peters; Murray O. Robinson. Principles of Molecular Oncology. 1st ed. Humana Press; 2000.
5. Pontén J. Precancer Biology Importance and Possible Prevention. Cold Spring Harbor Laboratory Press 1998; 1998.
6. Martha Gardner. Basic Anatomy of The Head and Neck. Febiger, Lea &; 1992.
7. Arthur C. Guyton and John E. Hall. Medical Physiology. 10th ed. W.B. Saunders Company; 2000.
8. Pina JAE. Anatomia Humana dos Órgãos. 2nd ed. Lidel; 2010.
9. Gray H. Gray's Anatomy - The anatomical Basis of Medicine and Surgery. 18th ed. Curchill Livingstone; 1995.
10. Clemente D. C. A Regional Atlas of the Human Body. 4th ed. Williams & Wilkins; 1997.
11. Leslie P. Gartner; James L. Hiatt. Color Atlas Of Histology. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
12. Arthur C. Guyton and John E. Hall. Human Physiology and Mechanisms of Disease. 6th ed. W.B. Saunders Company; 1997.
13. Nanci A. Ten Cate's oral histology: development, strucuture, and function. 6th ed. St. Louis, Missouri: Mosby; 2003.
14. Marx ER, Stern D. Oral and Maxillofacial Pathology - A rationale for diagnosis and treatment. 1st ed. Quintessence Publishing Co, Inc; 2002.
15. Keith L. Moore AFD. Clinically Oriented Anatomy. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
16. Avalia EDE. Tumores das Glândulas Salivares Salivary gland tumors. American Journal of Surgery, The. 2002 ;48(1):9-12.

17. Mariano FV, Silva SD da, Chulan TC, Almeida OP de, Kowalski LP. Clinicopathological factors are predictors of distant metastasis from major salivary gland carcinomas. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2011 May ;40(5):504-9.
18. A K. Nigam, M Pignatelli PBB. Current concepts in metastasis [Internet]. *Gut*. 1994 Oct ;35996-1000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20681009>
19. Bouchier IAD et al. *Gastroenterology: Clinical Science and Practice*. Philadelphia: 1994.
20. Burlage FR, Coppes RP, Meertens H, Stokman M a, Vissink A. Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2001 Dec ;61(3):271-4.
21. Mondelli J. *Fundamentos de Dentisteria Operatória*. 1st ed. Santos; 2006.
22. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in diferent countries. *Int J Cancer*. 1975 ;15617-631.
23. Joirs M, Joris I. *Cells, Tissues and Disease - Principles of general Pathology*. 1st ed. 1994.
24. Stennert E, Kisner D, Jungehueling M, Guntinas-Lichius O, Schröder U, Eckel HE, et al. High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2003 Jul ;129(7):720-3.
25. Barker B, Sandford K. Cytologic Manifestations of neoplastic transformation in vitro. *J Natl Cancer Inst*. 1970 ;4439-63.
26. Baxter L, Jain R. Transport of fluid and macromolecules in tumors. I. Role of interstitial pressure and convection. *Microvasc Res*. 1989 ;3777-104.
27. Ben-Bassat H, Inbar M, Sanchs L. Changes in the structural organization of the surface membrane in malignant cell transformation. *J Membrane Biol*. 1971 ;6183-194.
28. Ribatti D, Crivellato E. Mast cells, angiogenesis and cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2011 ;716270-288.
29. Perret GY. Metastatic spread: mechanisms and therapies. *J Soc Biol*. 2007 ;201(3):237-241.
30. Hart IR SA. Biology of tumour metastasis. *Lancet*. 1992 ;301453-1457.
31. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of breast. *Lancet*. 1989 ;1571-573.
32. Roth C, Rochiliz C KP. Imune Response agains tumors. *Adv Immunol*. 1996 ;57281-351.

33. D'Amore P. Growth factors, angiogenesis and metastasis. *Prog Clin Biol Res.* 1986 ;212269-283.
34. Ostman J, Anneroth G, Gustafsson H, Tavelin B. Malignant salivary gland tumours in Sweden 1960-1989--an epidemiological study. *Oral oncology.* 1997 May ;33(3):169-76.
35. Regezi JA, Ciubba JJ, Richard JCK. *Patologia Oral.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
36. Tsai CC, Chen CL, Hsu HC. Expression of Epstein-Barr virus in carcinomas of major salivary glands: a strong association with lymphoepithelioma-like carcinoma. *Human pathology.* 1996 Mar ;27(3):258-62.
37. Jean Lacau St Guilya Anne-Carole Jacquardb, Christian. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France—The EDiTH VI study. *Journal of Clinical Virology.* 2011 ;51(2):100-104.
38. Licitra L, Grandi C, Prott FJ, Schornagel JH, Bruzzi P, Molinari R. Major and minor salivary glands tumours. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2003 Feb ;45(2):215-25.
39. L. M. Franks ; N. M. Teich. *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer.* 3rd ed. New York: Oxford University Press, Inc.; 1999.
40. Stenner M KJ. Current update on established and novel biomarkers in salivary gland carcinoma pathology and the molecular pathways involved. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 ;266(3):333.
41. Gallo O, Franchi A, Bianchi S. p53 oncoprotein expression in parotid gland carcinoma is associated with clinical outcome. *Cancer.* 1995 ;75(2037):
42. Wal JE van der, Snow GB, Waal I van der. Histological reclassification of 101 intraoral salivary gland tumours (new WHO classification). *Journal of clinical pathology.* 1992 Sep ;45(9):834-5.
43. Jones AV, Craig GT, Speight PM FC. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncology.* 2008 ;44407.
44. Lima RA, Dias FL. SURGICAL COMPLICATIONS IN SALIVARY GLAND SURGERY. 2003 ;31(21):55-60.
45. Bell RB, Dierks EJ, Homer L PB. Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 ;63(7):917.
46. Koyuncu M, Seşen T, Akan H, Ismailoglu AA, Tanyeri Y, Tekat A, Unal R IL. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of parotid tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 ;129(6):726.
47. Christensen RK, Bjørndal K, Godballe C KA. Value of fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions. *Head Neck.* 2010 ;32(1):104.

48. Leong A-Y, Wright J. The contribution of immunohistochemical staining in tumor diagnosis. *Histopathology*. 1987 ;11(1295-1305):
49. Auer G, Askensten U, Ahrens O. Cytophotometry. *Hum Pathol*. 1989 ;20518-527.
50. (UICC) IUAC. TNM Classification of Malignant Tumors. 5th ed. Geneva, Switzerland: Wiley-Liss; 1997.
51. Caughey R, May M, Schaitkin B. Intraparotid facial nerve schwannoma: diagnosis and management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 ;130586.
52. O'Brien CJ. Current management of benign parotid tumors--the role of limited superficial parotidectomy. *Head Neck*. 2003 ;25(11):946.
53. Popalzai MJ, Aoun N, Baz W, Mourad M, Forte F, Friscia P. A case of metastatic mucoepidermoid carcinoma complicated by resistant hypercalcemia. *Clinical Medicine Insights. Oncology*. 2011 Jan ;583-7.
54. Goulart MCV, Freitas-Faria P, Goulart GR, Oliveira AMD, Carlos-Bregni R, Soares CT, et al. Pleomorphic adenoma with extensive squamous metaplasia and keratin cyst formations in minor salivary gland: a case report. *Journal of applied oral science : revista FOB*. 2011 Apr ;19(2):182-8.
55. Seifert G, Sobin LH, D M. Histological Classification of Salivary Gland Tumors A Commentary on the Second Edition. *Cancer*. 1992 ;379-385.
56. Albores-Saavedra J, Wu J, Uribe-Uribe N. The sclerosing variant of adenoid cystic carcinoma: a previously unrecognized neoplasm of major salivary glands. *Annals of diagnostic pathology*. 2006 Feb ;10(1):1-7.
57. Hamper K, Schimmelpenning H, Casekitz J, Arps H, Berger J, Askensten U. Mucoepidermoid tumors of the salivary glands: correlation of cytophotometrical data and prognosis. *Cancer*. 1989 ;63708-717.
58. Gurney T, Eisele D, Weinberg V. Adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands treated with surgery of the head and neck. *Laryngoscope*. 2005 ;1151278.
59. Silverman D, Carlson T, Khuntia D. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2004 ;1141194.
60. Chen A, Garcia J, Bucci M. The role of postoperative radiation therapy in carcinoma ex-pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Phys*. 2007 ;67138.
61. Gupta G, Singh R, Shanmugasamy K, Kotasthane DS, Kotasthane VD. Basal cell adenocarcinoma in the tongue: an unusual presentation. *Clinical Medicine Insights. Oncology*. 2010 Jan ;4127-31.
62. Gallego L, García-Consuegra L, Fuente E, Calvo N, Junquera L. Oncocytic carcinoma of the parotid gland with late cervical lymph node metastases: a case report. *Journal of medical case reports*. 2011 Jan ;5(1):11.

63. Vernorken JB. Medical treatment in head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2005 ;16258-264.
64. Licitra L VJ. Is there still a role for neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Annals of Oncology.* 2004 ;157-11.
65. Mendenhall W, Morris C, Amdur R. Radiotherapy alone or combined with surgery for salivary gland carcinoma. *Cancer.* 2005 ;672544.
66. Triozzi P, Brantley A, Fisher S. 5-Fluorouracil, cyclophosphamide and vincristine for adenoide cystic carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 1987 ;59887.
67. Shadaba A, Gaze M, Grant H. Tamoxifen for salivary gland adenoide cystic carcinoma: report of two cases. *J Laryngol Otol.* 1997 ;1111186.
68. Roh J, Park C. Function-preserving parotid surgery for benign tumors involving the deep parotid lobe. *Surg Oncol.* 2008 ;9842.
69. Scianna J, Petruzzelli G. Contemporary management of tumors of the salivary glands. *Curr Oncol Rep.* 2007 ;9134.
70. et al. Impact of lateral parotidectomy for benign tumors on quality life. *Acta Otoraryngol.* 2006 ;1261091.
71. Dulguerov P, Quinodoz D, Consendai G. Frey Syndrome treatment with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 ;122821.
72. Torroni A, Mustazza M, Bartoll D, Ianneti G. Transcervical submandibular sialoadenectomy. *J Craniofac Surg.* 2007 ;18613.
73. Hong K, Kim Y. IntraOral Removal of the submandibular gland: a new surgical approach. *Head Neck Surg.* 2000 ;20216.
74. Perez D, Pires F, Alves F de A. Sublingual Salivary glands tumors: clinicopathologic study of six cases. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod.* 2005 ;100449.
75. Rosenberg's;. *Cancer- Principles & Practice of Oncology.* 8th ed. 2008.
76. Halperin E, Perez C, Brandy L (ed). Salivary glands. In: Wilkins LW&, editor(s). *Principles and Practice of Radiation Oncology.* Philadelphia: 2004. p. 407.
77. Huber PE, Debus J, Latz D, Zierhut D, Bischof M, Wannemacher M, et al. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2001 May ;59(2):161-7.
78. Nutting CM, Rowbottom CG, Cosgrove VP, Henk JM, Dearnaley DP, Robinson MH, et al. Optimisation of radiotherapy for carcinoma of the parotid gland: a comparison of conventional, three-dimensional conformal, and intensity-modulated techniques.

Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2001 Aug ;60(2):163-72.

79. Garden A, Weber R, Morrison W. Prognostic of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 ;32619.
80. Poulsen M, Pratt G, Kynaston B, Tripcony L. Prognostic variables in malignant epithelial tumors of the parotid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992 ;23327.
81. Hocwald E, Korkmaz H, Yoo G. Prognostic Factors in major salivary glands cancer. *Laryngoscope*. 2001 ;1111434.
82. Vander Poorten V, Balm A, Hilgers F. Prognostic factors of long term results of the treatment of patients with malignant submandibular gland tumors. *Cancer*. 1977 ;402255.
83. Lopes M, Santos G, Kowalski P. Multivariate survival analysis of 128 cases of oral cavity minor salivary glands carcinomas. *Head Neck*. 1998 ;20699.
84. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 ;5649-655.
85. Veerasarn V, Phromratanapongse P, Suntornpong N, Lorvidhaya V, Sukthomya V, Chitapanarux I, et al. Effect of Amifostine to prevent radiotherapy-induced acute and late toxicity in head and neck cancer patients who had normal or mild impaired salivary gland function. *J Med Assoc Thai*. 2006 ;89(12):2056-2067.
86. Dai D. Postoperative irradiation in malignant tumors of submandibular gland. *Cancer Invest*. 1999 ;1716.
87. Laramore G. Role of particle radiotherapy in the management of head cancer. *Curr Opin Oncol*. 2009 ;(21):224.
88. Schleicher UM, Phonias C, Spaeth J, Schlöndorff G, Ammon J, Andreopoulos D. Intraoperative radiotherapy for pre-irradiated head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2001 Jan ;58(1):77-81.
89. Ruzich J, Ervin T, Clark J. Response to paclitaxel and carboplatin in metastatic salivary gland cancer: a case report. *Head Neck*. 2002 ;24406.
90. Licitra L, Cavina R, Grandi C. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. *Ann Oncol*. 1996 ;7640.
91. Pfeffer M, Talmi Y, Catane R. A phase II study of Imatinib for advanced adenoid cystic carcinoma of head and neck salivary glands. *Oral Oncology*. 2007 ;4333.

92. Prat A, Parera M, Reyes V. Successful treatment of pulmonary metastatic salivary ductal carcinoma with trastuzumab-base therapy. *Head Neck*. 2008 ;30680.
93. Licitra L, Locati LD, Potepan P. Cetuximab (C225) in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: a monoinstitucional phase II study. *J Clin Oncol*. 2006 ;24291.
94. Fan C, Melhem M, Hosal A. Expression of androgen receptor, epidermal growth factor receptor and transforming growth factor alpha in salivary duct carcinoma. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2001 ;1271075.

ANEXOS

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Níveis Ganglionares da Cabeça e Pescoço. Adaptado de DeVita et al.	47
--	----

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Classificação Clínica TNM, tumores das glândulas salivares <i>major</i>	28
Quadro 2 – Classificação Clínica TNM, tumores das glândulas salivares <i>major</i>	29
Quadro 3 – Classificação Clínica TNM, tumores das glândulas salivares <i>major</i>	29
Quadro 4 – Classificação Histopatológica, tumores das glândulas salivares <i>major</i>	29
Quadro 5 – Agrupamento por grupo através da classificação clínica TNM dos tumores das glândulas salivares <i>major</i>	30
Quadro 6 – Calendarização de consultas de controlo	51
Tabela 1 – Características Demográficas	62
Tabela 2 – Diagnóstico anátomo-patológico	63
Tabela 3 – Envolvimento Perineural	66

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Estadio da doença	64
Gráfico 2 – Grau Histológico Vs Estadiamento Anátomo-Patológico	64
Gráfico 3 – Metastização	65
Gráfico 4 – Metastização Vs Estadio	65
Gráfico 5 – Envolvimento Perineural Vs Metastização	66
Gráfico 6 – Situação Actual	67
Gráfico 7 – Curva de Kaplan-Meier	67

ANALISE ESTATÍSTICA SPPSS

AUTORIZAÇÕES LEGAIS