

Este exemplo foi
dividido em
conforme modelo
Piracicaba, 26/04/96.

Ymm

MÁRCIO AJUDARTE LOPES

TUMORES DE GLÂNDULAS SALIVARES MENORES

INTRA-ORAIS: ANÁLISE MULTIVARIADA DE
FATORES PROGNÓSTICOS

Tese de Doutorado apresentada ao curso

de pós-graduação em Biologia e Patologia

Buco-Dentária Faculdade de Odontologia

de Piracicaba - UNICAMP

Piracicaba:

- 1996 -

L881t

27698/BC

MÁRCIO AJUDARTE LOPES

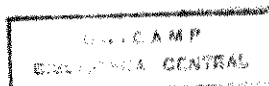
**TUMORES DE GLÂNDULAS SALIVARES MENORES
INTRA-ORAIS : ANÁLISE MULTIVARIADA
DE FATORES PROGNÓSTICOS**

**Tese de Doutorado apresentada ao curso
de pós-graduação em Biologia e Patologia
Buco-Dental da Faculdade de Odontologia
de Piracicaba - UNICAMP.**

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUÍZ PAULO KOWALSKI

Piracicaba

- 1996 -





FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de Doutorado, em sessão pública realizada em 22/04/96, considerou o candidato aprovado.

1. LUIZ PAULO KOWALSKI

2. GYORGY M. BOHN

3. VERA CAVALCANTI DE ARAUJO

4. OSWALDO DI HIPÓLITO JÚNIOR

5. GILDA DA CUNHA SANTOS

Dedico este trabalho a

meus pais, **ANTONIO e MARIA** por
serem verdadeiros exemplos.

a **SÍLVIA MARIA PAPAROTTO**
pelo carinho e paciência que teve
em todos os momentos.

ao **Prof. Dr. OSLEI PAES DE
ALMEIDA** pelo entusiasmo e
estímulo.

ao **Prof. Dr. LUÍZ PAULO
KOWALSKI** pela oportunidade de
desenvolver este trabalho e pela
seriedade com que nos orientou.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. JOSÉ RANALI**, Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Ao **Prof. Dr. SÉRGIO ROBERTO PERES LINE**, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Biologia e Patologia Buco-Dental da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Ao **Prof. Dr. OSWALDO DI HIPÓLITO JÚNIOR**, chefe da Disciplina de Semiologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Aos **Profs. Drs. OSLEI PAES DE ALMEIDA, LOURENÇO BOZZO, MÁRIO ROBERTO VIZIOLI, SÉRGIO ROBERTO PERES LINE, JACKS JORGE JÚNIOR, EDGARD GRANER E RICARDO DELLA COLLETA**, professores da Disciplina de Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Aos **Profs. Drs. ALEXANDRE AUGUSTO ZAIA e MÁRCIO DE MORAES**, pela amizade e companheirismo.

A **Dra. GILDA DA CUNHA SANTOS**, pela revisão de lâminas.

A Sra. **HIRDE CONTESINI**, pela colaboração através do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente.

A bibliotecária **SUELY FRANCISCO NEVES** e a Sra. **ROSINÉIA AGUIAR CARNEIRO**.

A Sra. **RAIMUNDA NONATA PEREIRA**, pela organização do banco de dados e pela atenciosidade sempre presente.

Aos Drs. **EDUARDO PAPAROTTO FILHO e ROGÉRIO DE ANDRADE ELIAS**, pela colaboração.

Aos Srs. **ADRIANO LUIS MARTINS, MARIA HELENA VASCONCELOS PERON, ROSA MARIA FORNASIER, ANA CRISTINA DO AMARAL GODOY, ROSA MARIA F. C. SCALCO**, funcionários e amigos das Disciplinas de Semiologia e Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Aos médicos e funcionários do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente pela acolhida.

Aos professores, alunos e amigos do Curso de Pós-Graduação em Biologia e Patologia Buco-Dental da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

A todos que de alguma maneira contribuíram para a realização deste trabalho, o meu profundo agradecimento.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC - adenocarcinoma
AR - área retromolar
C - cirurgia
CAC - carcinoma adenóide cístico
CGY - centigray
CM - centímetro
CME - carcinoma mucoepidermóide
EC - esvaziamento cervical radical
ECB - esvaziamento cervical radical bilateral
ESOH - esvaziamento supra-omo-hióideo
F - feminino
FIG - figura
IG - ignorado
IO - infiltração óssea
IP - infiltração perineural
M - masculino
MA - morte assintomática
MCA - morte por câncer
MM - milímetro
NO - não operado
OPO - óbito pós-operatório
PD - palato duro
PM - palato mole
QT - quimioterapia
RB - ressecção bucal
RBM - ressecção bucal e maxilar
RJ - região jugal
RM - ressecção maxilar
RT - radioterapia
SSCD - sem seguimento com doença
SSSD - sem seguimento sem doença
TAB - tabela
VCD - vivo com doença
VSD - vivo sem doença

SUMÁRIO

	página
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 Tumores benignos.....	5
2.2 Tumores malignos.....	20
2.3 Fatores prognósticos.....	43
3 PROPOSIÇÃO.....	45
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	47
4.1 Casuística.....	48
4.2 Estudo anatomopatológico.....	48
4.3 Estadiamento clínico.....	49
4.4 Análise estatística.....	52
5 RESULTADOS.....	55
5.1 Tumores benignos.....	56
5.1.1 Correlação entre as variáveis.....	60
5.2 Tumores malignos.....	62
5.2.1 Correlação entre as variáveis.....	71
5.2.2 Sobrevida global.....	89
5.2.3 Sobrevida livre de doença.....	105
5.2.4 Análise univariada dos riscos proporcionais.....	120
5.2.4.1 Risco relativo de óbito.....	120
5.2.4.2 Risco relativo de recorrência.....	123
5.2.5 Análise multivariada dos riscos proporcionais.....	125
5.2.5.1 Risco relativo de óbito.....	125
5.2.5.2 Risco relativo de recorrência.....	127
6 DISCUSSÃO.....	128
7 CONCLUSÕES.....	147
8 RESUMO.....	150
9 SUMMARY.....	152
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	154

INTRODUÇÃO

As glândulas salivares menores localizam-se na submucosa da cavidade oral, fossas nasais, seios paranasais, faringe, laringe, traquéia e brônquios. Na boca, as neoplasias das glândulas salivares menores constituem aproximadamente 2% de todos os tumores. A porção posterior do palato duro e o palato mole são as áreas mais ricas em glândulas salivares menores, e também os principais locais de ocorrência de neoplasias destes anexos (ORBAN, 1953).

Em um dos maiores estudos de tumores de glândulas salivares menores, CHAUDHRY et al. (1961) analisaram 1414 casos, sendo 843 (59,6%) classificados como benignos e 571 (40,4%) como malignos. Dentre os benignos, o tipo histológico predominante foi o adenoma pleomórfico (CHAUDHRY et al., 1961; REGESI et al., 1985). Com relação aos malignos, os mais frequentes foram o carcinoma adenóide cístico e o carcinoma mucoepidermóide (ISACSON & SHEAR, 1983; WALDRON et al., 1988; TRAN et al., 1990).

Devido principalmente a baixa incidência, a maioria dos trabalhos refere-se a análise retrospectiva enfatizando o local de incidência, tipo histológico e forma de tratamento. SADEGHI et al. (1993) analisaram as taxas de sobrevida dos pacientes portadores de tumor maligno de glândulas salivares menores e observaram que o estadiamento clínico, tipo histológico e localização do tumor foram importantes fatores prognósticos. O'BRIEN et al. (1986) analisaram os fatores prognósticos dos tumores malignos de glândulas salivares através da análise multivariada e observaram que o estadiamento clínico, idade e grau histológico do tumor foram significantes. Entretanto, 57 tumores eram de parótida, 40 de glândula submandibular e 16 de glândulas salivares menores. SPIRO et al. (1991) analisaram 378 pacientes com tumor maligno de glândulas salivares menores e também, através da análise multivariada, observaram que o estadiamento clínico e grau histológico influenciaram a sobrevida. Entretanto, o

grau histológico foi importante apenas no carcinoma mucoepidermóide e adenocarcinoma.

Poucos estudos analisaram os fatores prognósticos dos tumores malignos de glândulas salivares menores intra-orais através das análises univariada e multivariada.

REVISÃO DA LITERATURA

TUMORES BENIGNOS

ADENOMA PLEOMÓRFICO

Adenoma pleomórfico é o tumor mais comum das glândulas salivares, ocorrendo principalmente na glândula parótida. A ocorrência nas glândulas submandibular e sublingual é rara. O adenoma pleomórfico também acomete as glândulas salivares menores, sendo neste caso mais comum no palato (BHASKAR & WEINMANN, 1955; TRAN & CREE, 1993).

WALDRON et al. (1988) analisaram 426 tumores intra-orais de glândulas salivares menores e observaram que 174 (40,8%) eram adenomas pleomórficos, correspondendo a 71% dos tumores benignos de glândulas salivares menores. No mesmo estudo, observou-se que o palato foi o local de maior ocorrência, representando 94 (54%) dos 174 tumores. Dados semelhantes também foram descritos por REGESI et al. (1985) em 238 tumores de glândulas salivares menores.

Os adenomas pleomórficos são tumores bem delimitados com crescimento lento e assintomáticos. Podem alcançar grandes proporções, principalmente na parótida. Histologicamente, eles mostram grande variedade de características. São compostos de elementos mesenquimais e epiteliais. O epitélio forma estruturas ductiformes, com áreas de transformação escamosa e formação de pérolas córneas. O componente mesenquimal pode apresentar aspectos mixóide, condróide, hialino e, mais raramente, tecidos adiposo e ósseo (WALDRON et al., 1988).

O tratamento eletivo é a remoção cirúrgica. Nos casos de adenoma pleomórfico de parótida deve ser realizada lobectomia ou parotidectomia parcial ou total com preservação do nervo facial. A radioterapia é indicada nos casos em que as margens da ressecção foram duvidosas e também no tratamento de tumores recidivados. Nestes casos, a radioterapia é utilizada após a ressecção cirúrgica da recidiva (DAWSON, 1989).

As principais complicações relacionadas ao adenoma pleomórfico são a alta taxa de recidiva e o potencial de transformação maligna. A recidiva ocorre principalmente devido a ressecção cirúrgica inadequada (DAWSON, 1989).

Com relação a transformação maligna, o principal fator de risco são os tumores previamente tratados com radioterapia. DAWSON & ORR (1985) observaram transformação maligna em adenoma pleomórfico de parótida após 14 anos do tratamento. O tumor havia sido tratado por ressecção cirúrgica e radioterapia pós-operatória.

MIOEPITELIOMA

Mioepitelioma é uma neoplasia rara formada exclusivamente de células mioepiteliais. Correspondem menos que 1% de todas as neoplasias de glândulas salivares (SHELDON, 1943; CHAUDHRY et al., 1982). Estas células são de origem ectodérmica e têm características contráteis, auxiliando a expulsão e propagação das secreções dos ácinos e ductos das glândulas (BARNES et al., 1985). Além das glândulas salivares, as células mioepiteliais são encontradas em muitos outros tecidos normais com função secretora como glândulas lacrimais, glândulas sudoríparas, mama e próstata (HAMPERL, 1970).

Os principais locais de ocorrência do mioepitelioma são a glândula parótida e as glândulas salivares menores localizadas no palato. Estas duas localizações correspondem cerca de 75% de todos os casos de mioepiteliomas (HAMPERL, 1970).

Histologicamente, os mioepiteliomas apresentam três padrões distintos: sólido, mixóide e reticular. O componente celular pode apresentar células alongadas, plasmocitóides, epitelióides e claras ou combinação destas células (BARNES et al., 1985).

SCIUBBA & BRANNON (1982) numa revisão de 23 casos de mioepitelioma de glândulas salivares maiores e menores, observaram que 16 casos (69,6%) eram compostos por células alongadas, 4 (17,4%) por células plasmocitóides e 3 (13%) continham os dois padrões celulares. Observaram também que não havia correlação no comportamento do tumor, índice de recorrência, idade do paciente e localização do tumor com o tipo histológico.

DARDICK et al. (1989a) descreveram as características histológicas e ultraestruturais de cinco mioepiteliomas de glândulas salivares maiores. Quatro tumores apresentavam células organizadas e separadas por estroma mixóide vascularizado, sendo classificado como reticular. O outro tumor era composto por células hialinas, com padrão sólido chamado de mioepitelioma plasmocitóide.

DARDICK et al. (1989b) em outro estudo compararam as características histológicas, imunohistoquímicas e ultraestruturais do mioepitelioma, e observaram que as células têm características semelhantes das células observadas nos adenomas pleomórficos, sugerindo uma relação entre estas duas neoplasias. Como resultado desta revisão e descrição de lesões semelhantes na literatura, os autores sugerem que os mioepiteliomas não são tão raros como descritos

anteriormente e provavelmente tenham sido classificados em muitos estudos como adenoma pleomórfico.

ADENOMA DE CÉLULAS BASAIS

Adenomas de células basais são tumores epiteliais que assemelham-se ao carcinoma basocelular de pele (NAGAO et al., 1982a). Este tumor foi descrito primeiramente por **KLEINSASSER & KLEIN (1967)** como uma entidade distinta do adenoma pleomórfico.

A classificação proposta por **THACKRAY & SOBIN (1972)** classifica os adenomas de células basais como tumores monomórficos, que apresentam proliferação celular com aspecto ductiforme sem matriz mixóide e/ou condróide.

Este tumor é relativamente raro, mas deve-se considerar que muitos casos podem ter sido classificados como outros tumores (NAGAO et al., 1982a).

Na série de 500 tumores de glândulas salivares relatada por **KLEINSASSER & KLEIN (1967)**, os adenomas de células basais representavam 2% de todos os casos. Outros estudos também mostraram incidência semelhante (**THACKRAY & LUCAS, 1974**).

Clinicamente os adenomas de células basais são tumores pequenos, geralmente não ultrapassando 2 cm de diâmetro, sendo mais frequentes em mulheres ao redor dos 60 anos de idade (**THACKRAY & LUCAS, 1974**). **KRATOCHVIL et al. (1990)** descreveram 160 casos de adenoma de células basais. A incidência foi maior em mulheres (66,2%) e na raça branca (89,3%). Os principais locais de ocorrência foram parótida (73,6%), lábio superior (7,5%), mucosa jugal (5%), glândula submandibular (4,4%) e palato (3,8%).

Considera-se que o adenoma de células basais tenha origem ductal, provavelmente ducto intercalar e/ou secretor (LUNA & MACKRAY, 1976; CRUMPLER et al., 1976).

Na recente classificação proposta por SEIFERT & SOBIN (1992), os adenomas de células basais apresentam quatro aspectos histológicos distintos: sólido, trabecular, tubular e membranoso.

TUMOR DE WARTHIN (Cistadenoma papilar linfomatoso)

Tumor de Warthin é um tipo bem reconhecido de adenoma monomórfico que ocorre predominantemente na glândula parótida, correspondendo 5 a 10% de todos os tumores desta localização (THACKRAY & LUCAS, 1974). O tumor de Warthin também é conhecido por cistadenoma papilar linfomatoso, cistadenolinfoma e adenolinfoma (FANTASIA & MILLER, 1981).

Na revisão de 278 casos de tumor de Warthin, EVESON & CAWSON (1986) observaram que os tumores ocorreram exclusivamente na glândula parótida, representando 14% das neoplasias epiteliais da parótida. Estas lesões raramente têm sido relatadas em glândulas salivares menores da cavidade oral e orofaringe (BADEN et al., 1976; FANTASIA & MILLER, 1981).

CHAUDHRY & GORLIN (1959) revisaram 306 casos e observaram maior incidência em homens com proporção de 5:1. Entretanto nos estudos mais recentes a predominância no sexo masculino está diminuindo (CHAPNIK, 1983).

A histogênese do tumor de Warthin é controvertida. Evidências sugerem que a maioria dos tumores desenvolvem de ducto salivar heterotópico dentro do

tecido linfóide pré-existente intraparotídeo e paraparotídeo. No caso de glândulas salivares menores parece que os tumores não são originários dentro dos tecidos linfóides nativos da área. Apesar de agregados linfóides serem observados normalmente dentro da cavidade oral como mucosa jugal, região posterior de língua e assoalho bucal, existem regiões que usualmente não contém tecido linfóide e apresentam tumor de Warthin (**BADEN et al., 1976**). É possível que a proliferação adenomatosa do epitélio ductal seja infiltrada secundariamente por tecido linfóide (**EVESON & CAWSON, 1986**).

Microscopicamente, apresenta epitélio e tecido linfóide. O epitélio apresenta duas camadas de células, sendo que a camada interna apresenta-se voltada para a cavidade cística e formada por células altas e eosinofílicas, e a camada externa é formada por células poligonais ou piramidais, no entanto nem sempre são evidentes. Células mioepiteliais e metaplasia escamosa eventualmente podem ser observadas, e o componente linfóide usualmente tem folículos. A lesão é envolvida por uma delgada cápsula fibrosa (**EVESON & CAWSON, 1986**).

ONCOCITOMA

Oncocitoma ou adenoma granular oxifílico é um tumor benigno raro de glândulas salivares, derivado de células que apresentam citoplasma granular eosinofílico conhecidas como oncócitos (**DAMM et al., 1989**). Ocorrem quase que exclusivamente na parótida representando aproximadamente 1% de todos os tumores desta glândula (**GRAY et al., 1976**).

Os oncocitomas raramente ocorrem em glândulas salivares menores, entretanto já foram relatados nos seios maxilares, cavidade nasal e laringe

(CHAU & RADDEN, 1986). DAMM et al. (1989) relataram um caso de oncocitoma intra-oral de glândulas salivares menores em uma mulher com 73 anos de idade.

Clinicamente, caracterizam-se por serem bem delimitados, de crescimento lento e ocorrem principalmente na glândula parótida. HASTRUP et al. (1982) descreveram que a média de idade dos pacientes com oncocitoma relatada na literatura é de 64 anos para as mulheres e 59 anos para os homens.

GRAY et al. (1976) notaram que os oncocitomas originados em glândulas salivares menores tem um comportamento mais agressivo quando comparados aos oncocitomas da glândula parótida. No entanto, na maioria dos estudos não foi observado comportamento agressivo dos tumores (JAILISI, 1968; DAMM et al., 1989).

Microscopicamente, os oncocitomas apresentam um padrão sólido composto por células poliédricas as quais demonstraram citoplasma granular eosinofílico. O citoplasma é rico em mitocôndrias e o núcleo é pequeno e central com um ou mais nucléolos. Frequentemente, podem ser observadas células claras. As células do oncocitoma são semelhantes à microscopia óptica e eletrônica aos oncócitos, encontrados em glândulas normais de pacientes idosos (DAMM et al., 1989).

ADENOMA CANALICULAR

Adenoma canalicular é um tumor incomum de glândulas salivares que ocorre quase que exclusivamente nas glândulas salivares menores da cavidade oral. Estes tumores ocorrem geralmente no lábio superior de pacientes com mais

de 50 anos de idade. Ocasionalmente, podem ser encontrados no palato, mucosa jugal, faringe e raramente na glândula parótida (DALEY, 1984).

No estudo de 29 casos de adenoma canalicular, NELSON & JACOWAY (1973) verificaram que a idade média dos pacientes era de 60 anos, que a incidência era semelhante entre homens e mulheres, e que 23 casos ocorreram no lábio superior. DAVIS & DAVIS (1971) também relataram um caso de adenoma canalicular que ocorreu na linha média do lábio superior em uma mulher com 87 anos de idade.

Clinicamente, caracteriza-se por ser pequeno, móvel, assintomático e de crescimento lento, sem alteração da mucosa suprajacente (DALEY, 1984).

Histologicamente, as lesões são geralmente encapsuladas e compostas por células colunares ou cubóides com núcleo oval e escasso citoplasma. O tipo celular é uniforme, formando cordões ou túbulos, semelhantes a ductos (DAVIS & DAVIS, 1971).

DALEY (1984) analisou histologicamente 49 casos de adenoma canalicular, observando múltiplos focos neoplásicos no tecido glandular extra-capsular em 11 casos (22,4%). Em 4 pacientes (8,1%), havia invasão capsular e em 1 caso (2%) o tumor apresentava-se totalmente não encapsulado. Um paciente que tinha um adenoma canalicular com focos neoplásicos extra-capsular no lábio superior, teve um segundo adenoma canalicular na mesma área após 12 anos. Lesões multifocais têm sido ocasionalmente relatadas na literatura (SARANGAPANI & McCARTHY, 1978).

ADENOMA SEBÁCEO

Adenomas sebáceos são tumores originados de glândulas sebáceas. Essas glândulas são encontradas normalmente na pele, associadas a folículos pilosos. Glândulas sebáceas ectópicas é um fenômeno bem reconhecido na região de cabeça e pescoço, particularmente nos locais de junções mucocutâneas como a boca, onde são chamadas de grânulos de Fordyce e dentro da glândula parótida (GUIDUCCI & HYMAN, 1962). Pode ser encontrada na glândula submandibular e mais raramente na sublingual (LINHARTOVA, 1974).

A diferenciação sebácea provavelmente desenvolve-se naturalmente com a idade e parece aumentar consideravelmente após a puberdade. A rara ocorrência de glândulas sebáceas em glândulas salivares de crianças reforça esta teoria (LINHARTOVA, 1974).

Apesar da diferenciação sebácea ser facilmente encontrada em glândulas salivares maiores, poucos casos de tumores sebáceos primários têm sido relatados (GNEPP & BRANNON, 1984). Glândulas sebáceas intra-orais estão presentes em 70 a 95% da população, mas alterações patológicas dessas glândulas é incomum (DALEY, 1993).

GNEPP & BRANNON (1984) revisaram 21 casos de tumores sebáceos primários de glândulas salivares. Desses tumores, 5 foram adenoma sebáceo, 9 linfadenoma sebáceo, 5 carcinoma sebáceo e 2 linfadenocarcinoma sebáceo. Dos 5 casos de adenoma sebáceo, 3 ocorreram na parótida, 1 na glândula submandibular e 1 na mucosa bucal. DALEY (1993) afirmou que não há evidências para suportar que o adenoma sebáceo de mucosa descrito por GNEPP & BRANNON (1984) originou-se de glândulas salivares menores.

Histologicamente, os adenomas sebáceos são compostos predominantemente por células sebáceas que são arranjadas em ninhos. São geralmente encapsulados e apresentam estroma fibroso. Podem apresentar também formações microcísticas (GNEPP & BRANNON, 1984).

PAPILOMA DUCTAL INVERTIDO

Papiloma ductal invertido é um tumor relativamente comum da bexiga urinária (DEMEESTER et al., 1975). Esta lesão tem sido descrita em outros locais como cavidade nasal, seios paranasais, glândula lacrimal e parede posterior de faringe (WHITE et al., 1982). A ocorrência de papiloma ductal invertido em glândulas salivares menores da cavidade bucal é extremamente rara (CLARK et al., 1990). O papiloma ductal invertido da cavidade oral é semelhante ao papiloma invertido de bexiga. Entretanto, as lesões de bexiga não contém células mucosas e microcistos, que provavelmente originam-se das glândulas submucosas (GREER, 1973).

WHITE et al., (1982) relataram os primeiros casos de papiloma ductal invertido na cavidade oral. Neste estudo foram relatados 4 casos e os locais de ocorrência foram assoalho bucal, palato mole, lábio inferior e mucosa jugal. Em nenhum caso o tumor foi maior que 1,5 cm, mostrando que estas lesões são geralmente pequenas. GETTINGER (1939) relatou um caso de papiloma atípico de bochecha e GREER (1973) descreveu um papiloma oral invertido.

O papiloma ductal invertido é o menos comum dos papilomas ductais. Dos 2.410 casos de tumores de glândulas salivares revisados por EVESON & CAWSON (1985), aproximadamente 7% foram adenomas monomórficos, mas

não havia nenhum caso de papiloma ductal invertido. Devido ao pequeno número, os casos são relatados isoladamente. **HEGARTY et al. (1994)** relataram um caso de papiloma ductal invertido no lábio inferior de um homem com 50 anos de idade. **CLARK et al. (1990)** relataram um caso de papiloma ductal invertido no lábio inferior em uma mulher com 44 anos de idade. A lesão apresentava 1 cm de diâmetro e o diagnóstico clínico foi de mucocele.

Microscopicamente, caracteriza-se por apresentar um crescimento endofítico de células epiteliais com aspecto basalóide, provocando dilatação e preenchimento dos ductos salivares. Presença de células mucosas e espaços císticos também são observados (**WILSON & ROBINSON, 1984**).

Não há evidências de transformação maligna nos papilomas ductais invertidos de boca. Entretanto, os papilomas ductais invertidos de seios paranasais ocasionalmente podem sofrer transformação maligna (**HEGARTY et al., 1994**).

SIALOADENOMA PAPILÍFERO

Sialoadenoma papilífero é um tumor exofítico de glândula salivar. Foi descrito primeiramente por **ABRAMS & FINK (1969)**. O nome sialoadenoma papilífero foi escolhido baseado nas características histopatológicas que são semelhantes ao siringocistadenoma papilífero originário de glândulas sudoríparas da pele (**FREEDMAN & LUMERMAN, 1978**).

Há menos de trinta casos relatados na literatura inglesa. **FREEDMAN & LUMERMAN (1978)** descreveram dois casos de tumores ocorrendo no palato duro.

A revisão realizada por **VAN DER WAL & VAN DER WAL (1992)** mostrou que a idade dos pacientes variou de 32 a 87 anos. Sessenta e cinco por cento dos pacientes descritos foram do sexo masculino e o palato foi o local de maior ocorrência. Somente dois casos foram observados em glândulas salivares maiores.

Clinicamente, apresenta-se bem circunscrito, tem crescimento lento e freqüentemente é assintomático. O diagnóstico diferencial do sialoadenoma papilífero deve incluir papiloma de células escamosas, carcinoma verrucoso, oncocitoma, cistadenoma papilar linfomatoso, papiloma ductal invertido, papiloma intraductal e cistadenoma papilífero (**JENSEN & REINGOLD, 1973**).

Histologicamente, a lesão é formada por dois componentes distintos: o epitélio escamoso superficial que corresponde ao crescimento papilomatoso exofítico e a parte interna constituída por 2 camadas de células que formam estruturas tortuosas semelhantes a ductos (**VAN DER WAL & VAN DER WAL, 1992**).

A natureza deste tumor não é conhecida, porém origem neoplásica e hiperplásica tem sido consideradas (**VAN DER WAL & VAN DER WAL, 1992**). Achados em microscopia eletrônica sugerem que este tumor seja originário de células do ducto intercalado (**SHIRASUNA et al., 1984**). Entretanto, o relato de **NAKAHATA et al. (1990)** demonstrou coexpressão de diferentes tipos de filamentos intermediários no sialoadenoma papilífero, sugerindo que uma célula precursora primitiva do aparato ductal seria capaz de sofrer diferenciação multidirecional, o que explicaria a presença dos diferentes componentes nesta neoplasia.

PAPILOMA INTRADUCTAL

É um tumor extremamente raro de glândulas salivares. A primeira descrição deste tumor provavelmente foi feita por **CASTIGLIANO & GOLD (1954)**. Eles relataram um caso de papiloma intraductal de glândulas salivares menores no palato duro de um paciente com 58 anos de idade. Posteriormente, outros estudos descreveram papilomas intraductais de glândulas salivares menores (**VELLIOS & DAVIDSON, 1955**).

ABBEY (1975) relatou um caso de papiloma intraductal de glândulas salivares menores localizado no lábio superior de um homem com 50 anos de idade. Clinicamente, a lesão apresentava-se como uma massa elevada, medindo 1,0 x 1,0 cm e recoberta por mucosa normal.

Os aspectos histológicos mostram glândulas salivares mucosas com dilatação ductal, que podem ser interpretados como dilatação cística. Projetando-se para o lúmen da dilatação cística há um crescimento papilar composto por um delicado tecido fibrovascular circundado por uma ou duas camadas de células epiteliais cuboidais (**ABBEY, 1975**). Na descrição histológica de papiloma intraductal de mama, **ROBBINS (1974)** relatou que as lesões são geralmente pequenas e consistem de tecido conjuntivo circundado por uma ou duas camadas de pequenas células epiteliais cuboidais, assemelhando-se as características do papiloma intraductal de glândulas salivares menores.

ABBEY (1975) relatou que alguns papilomas intraductais de mama são considerados pré-malignos. Entretanto, apesar das similaridades, não há evidências para suportar que os tumores de glândulas salivares também tenham este comportamento.

CISTADENOMA PAPILAR

Cistadenoma papilar é um tumor em que os espaços císticos são preenchidos por projeções papilares. Ocorrem raramente na cavidade bucal (KAMEYAMA et al., 1985).

KERPEL et al. (1978) relataram que muitos casos descritos na literatura representam hiperplasia ductal e não são tumores. Eles consideraram que somente oito casos representavam neoplasias verdadeiras.

Nos casos relatados na literatura, o cistadenoma papilar ocorreu no palato, mucosa jugal e assoalho bucal. A idade dos pacientes variou de 50 a 74 anos com idade média de 61 anos (AKIN et al., 1973; MARSH et al., 1974).

Vários estudos sugerem que este tumor origina-se da proliferação neoplásica do epitélio ductal das glândulas salivares menores (CASTIGLIANO & GOLD, 1954; KERPEL et al., 1978). Clinicamente, caracteriza-se por ser uma lesão bem delimitada, consistência firme, móvel e geralmente recoberta por mucosa normal (KAMEYAMA et al., 1985).

Histologicamente, a lesão consiste de pequenos cistos com múltiplas projeções que se estendem da parede para o lúmen. As projeções são revestidas por células epiteliais colunares. A porção central das projeções são preenchidas por tecido conjuntivo fibroso (KAMEYAMA et al., 1985).

CISTADENOMA MUCINOSO

É uma neoplasia pobremente descrita na literatura. Há relatos deste tumor no sistema biliar, pâncreas e ovário. No entanto, a ocorrência em glândulas salivares é extremamente rara. Alguns estudos descreveram cistadenoma mucinoso em glândulas salivares menores (**PIPER et al., 1962; MALLOY et al., 1965; MARSH et al., 1974**).

Os aspectos microscópicos mostram uma fina cápsula fibrovascular, múltiplos espaços císticos com fluido seromucoso presente no lúmen, circundados por células mucosas e seromucosas (**GREENE et al., 1984**).

As células mucosas são semelhantes às células acinares encontradas por **TANDLER et al. (1969)** em glândulas salivares menores. As células serosas têm ultraestrutura básica das glândulas submucosas do seio maxilar e das glândulas submandibulares (**TANDLER & ERLANDSON, 1972; VIDIC & TANDLER, 1976**).

O diagnóstico diferencial do cistadenoma mucinoso com a lesão maligna correspondente é difícil, devendo ser feito com base na presença de cápsula e ausência de atipia celular (**GREENE et al., 1984**).

TUMORES MALIGNOS

CARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES

O carcinoma de células acinares é uma neoplasia rara, correspondendo a 2,5% de todos os tumores de glândulas salivares (GUIMARÃES et al., 1989). Era considerado como neoplasia benigna até 1953, quando foi reconhecido como maligno devido a capacidade de provocar metástase (BUXTON et al., 1953).

Este tumor ocorre quase que exclusivamente nas glândulas salivares maiores, principalmente na parótida. Compreende 0,4 a 1,8% dos tumores de glândulas salivares menores (CHAUDHRY et al., 1984). GUIMARÃES et al. (1989) revisaram 562 tumores benignos e malignos de glândulas salivares menores e maiores e observaram 16 casos de carcinoma de células acinares, 14 na parótida e 2 na submandibular.

Clinicamente, apresenta-se como massa indolor e de crescimento lento. Acomete principalmente adultos na 5ª década de vida, com discreta predominância no sexo feminino (GUIMARÃES et al., 1989). INOUE et al. (1984) coletaram dados clínicos de 80 casos de carcinoma de células acinares de glândulas salivares menores reportados na literatura. Eles observaram que 62% dos pacientes foram mulheres, a idade média foi 48,5 anos e a maioria dos casos originou-se no palato.

SAITO et al. (1989) relataram um carcinoma de células acinares de glândulas salivares menores, ocorrendo no palato mole de um paciente do sexo masculino com 30 anos de idade. EDA et al. (1990) descreveram uma rara

variante de carcinoma de células acinares no lábio superior, que tinha evolução de 10 anos.

Histologicamente, o carcinoma de células acinares é formado por células semelhantes as células serosas das glândulas salivares normais. As células tumorais são arredondadas ou poliédricas, arranjadas em lençóis ou ácinos. O citoplasma é geralmente basofílico com grânulos eosinofílicos e o núcleo é arredondado. Poucas figuras de mitose são observadas (SAITO et al., 1989).

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica com margem de segurança, sendo curativo na grande maioria dos casos. Radioterapia adjuvante tem melhorado o controle local da doença (CHAUDHRY et al., 1984).

CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE

O carcinoma mucoepidermóide representa 15% de todos os tumores de glândulas salivares e 30% dos tumores malignos. O local de maior frequência é a parótida representando aproximadamente 70% dos casos. Em 25% dos casos os tumores ocorrem em glândulas salivares menores e 5% na glândulas submandibular e sublingual (SPIRO et al., 1978).

Com relação as glândulas salivares menores, o palato é o principal local de ocorrência (REGESI et al., 1991). SPIRO et al. (1978) observaram que em 24 pacientes o tumor estava localizado no palato, representando 26,6% dos tumores de glândulas salivares menores.

O carcinoma mucoepidermóide afeta indivíduos de qualquer idade. É o tumor maligno de glândulas salivares mais comum em crianças. Há uma discreta predominância no sexo feminino. Em 367 pacientes portadores de carcinoma

mucoepidermóide, as mulheres foram afetadas em 197 casos (53,6%) (**SPIRO et al., 1978**).

Este tumor provavelmente origina-se do epitélio ductal, que pode sofrer metaplasia escamosa, mucosa ou ambas. O estudo ultraestrutural realizado por **CHAUDHRY et al. (1989)** em 15 carcinomas mucoepidermóides suporta a teoria que células pluripotenciais de reserva estão relacionadas com a histogênese deste tumor. Estas células estão presentes no ducto intercalar-acinar, como também nos ductos de médio e grande calibre.

Histologicamente, o carcinoma mucoepidermóide consite de três tipos celulares básicos: células mucosas, escamosas e intermediárias (**CHAUDHRY et al., 1989**). Este tumor está sendo categorizado em baixo e alto grau. Os tumores de baixo grau ou bem diferenciados, têm curso relativamente benigno, são predominantemente císticos e compostos por mais de 50% de células mucosas e epidermóides bem diferenciadas. Os de alto grau ou indiferenciados, provocam metástases com maior freqüência, são predominantemente sólidos e apresentam áreas focais de necrose. Apresentam células epidermóides e intermediárias pobremente diferenciadas. Estas células exibem pleomorfismo e aumento da relação núcleo-citoplasma. Células mucosas correspondem menos que 10% e são dificilmente identificadas sem coloração especial (**REGESI et al., 1991**).

No estudo de **SPIRO et al. (1978)**, metástases em nódulos linfáticos cervicais ocorreram em 29% dos pacientes, sendo mais comumente observadas nos tumores de glândula submandibular. Metástases à distância também ocorreram com maior freqüência nos tumores de glândula submandibular (25%). Nos tumores de parótida, o desenvolvimento de metástase à distância foi observado em 17% dos pacientes, e nos tumores de glândulas salivares menores foi de 8%.

O tratamento é a ressecção cirúrgica com margem de segurança e depende principalmente do grau histológico e estadiamento clínico. Radioterapia pós-operatória pode ser utilizada nos casos com margens inadequadas (NASCIMENTO et al., 1986a).

CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO

O carcinoma adenóide cístico representa 14,5% de todos os tumores de glândulas salivares e 41% dos tumores malignos que afetam as glândulas salivares maiores e menores. NASCIMENTO et al. (1986b) analisaram 61 carcinomas adenóide císticos e observaram que a grande maioria, 44 casos (72,1%) ocorreram em glândulas salivares menores e 17 casos (27,8%), em glândulas maiores (8 na parótida, 8 na submandibular e 1 na sublingual).

Com relação as glândulas salivares menores, o principal local de ocorrência é o palato, sendo afetado em aproximadamente 30% dos casos. Este tumor ocorre mais freqüentemente na 5ª década de vida, com discreta predominância no sexo feminino (VAN DER WAL et al., 1990). Caracteriza-se por crescimento lento e infiltração perineural. Metástase regional é rara, entretanto, metástases à distância são mais comuns, ocorrendo principalmente nos pulmões e ossos (MATSUBA et al., 1986).

Microscopicamente, é composto por células arredondadas e pequenas, com núcleo hipercromático e escasso citoplasma eosinofílico, que são arranjadas em grupos de tamanhos variados, com tendência para formar espaços glandulares, preenchidos por material mucóide. Quando múltiplos, estes espaços formam um padrão cribriforme, típico desta neoplasia. O estroma é fibroso, usualmente

apresentando hialinizações. A deposição de material hialino ao redor dos grupos de células tumorais, forma estruturas semelhantes a cilindros, o que justifica a antiga denominação de cilindroma (NASCIMENTO et al., 1986b).

O carcinoma adenóide cístico apresenta três padrões morfológicos: cribriforme, tubular e sólido. Geralmente, o mesmo tumor apresenta os três padrões em variadas proporções. A classificação é baseada no padrão predominante. Recorrências e metástases são mais comuns no padrão sólido que consequentemente tem pior prognóstico (NASCIMENTO et al., 1986b).

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica com margem de segurança. Radioterapia é utilizada nos casos tratados cirurgicamente, mas com margens comprometidas ou nos casos inoperáveis (CONLEY, 1975).

No estudo de VAN DER WAL et al. (1990) foi analisada a presença de invasão perineural em relação com a localização, tamanho, extensão local do tumor e presença de metástase. Em 15 dos 17 pacientes com margem cirúrgica comprometida, havia invasão perineural. O mesmo aconteceu com relação as metástases à distância, que foram mais frequentes nos casos com invasão perineural.

ADENOCARCINOMA POLIMORFO DE BAIXO GRAU

O adenocarcinoma polimorfo de baixo grau foi primeiramente descrito em 1983 como carcinoma de ducto terminal (BATSAKIS et al., 1983) e carcinoma lobular (FREEDMAN & LUMMERMAN, 1983). Atualmente, é reconhecido como adenocarcinoma polimorfo de baixo grau. Caracteriza-se pela uniformidade

do tipo celular e diversidade dos padrões de crescimento (COLMENERO et al., 1992).

Ocorre principalmente em glândulas salivares menores, correspondendo a 11% de todos os tumores e 26,4% dos tumores malignos de glândulas salivares menores. O palato é o local mais freqüente acometendo mais da metade dos casos. Há uma discreta predominância no sexo feminino e ocorre principalmente na sexta década de vida (NICOLATOU et al., 1988). COLMENERO et al. (1992) analisaram 14 casos de adenocarcinoma polimorfo de baixo grau, 10 casos (71,4%) estavam localizados no palato e 11 (78,5%) ocorreram em mulheres.

BATSAKIS et al. (1983) sugeriram que o adenocarcinoma polimorfo de baixo grau representa uma forma menos agressiva do carcinoma adenóide cístico. As similaridades ultraestruturais descritas por NICOLATOU et al. (1988) suportam a hipótese que o adenocarcinoma polimorfo de baixo grau representa um subtipo do carcinoma adenóide cístico.

O diagnóstico do adenocarcinoma polimorfo de baixo grau é difícil, sendo confundido com outros tumores benignos e malignos de glândulas salivares como adenoma pleomórfico, adenomas monomórficos, carcinoma em adenoma pleomórfico e carcinoma adenóide cístico. No estudo de COLMENERO et al. (1992), 9 dos 14 casos (64,2%) foram previamente diagnosticados como outros tumores benignos e malignos.

Histologicamente, caracteriza-se por células pequenas e eosinofílicas, cuboidais ou colunares baixas, com poucas figuras de mitose e atipias celulares. O estroma pode exibir áreas de hialinização e formação de muco (COLMENERO et al., 1992). Este tumor apresenta-se bem delimitado, entretanto, a análise microscópica mostra capacidade de infiltração perineural e vascular, descrita como padrão de fila indiana (VICENT et al., 1994). As células

pluripotenciais de reserva do ducto intercalar têm sido implicadas como as responsáveis pela origem deste tumor (NICOLATOU et al., 1988).

Os padrões de crescimento podem ser: tubular, trabecular, sólido, fascicular e papilar. Há freqüentemente combinação e transição de um padrão para outro dentro do mesmo tumor (VICENT et al., 1994). O tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica com margem de segurança. Radioterapia adjuvante tem sido utilizada para os tumores extensos, com margens positivas e em recorrências. Tratamento profilático do pescoço não é recomendado (COLMENERO et al., 1992). VICENTE et al. (1994) revisaram 204 casos de adenocarcinoma polimorfo de baixo grau e observaram recorrência em 20 (17,2%) dos 116 casos que tiveram seguimento. Metástases regionais foram identificadas em 9% dos casos.

CARCINOMA EPITELIAL-MIOEPITELIAL

O carcinoma epitelial-mioepitelial é um tumor maligno pouco comum de glândulas salivares. Corresponde a menos que 1% de todos os carcinomas de glândulas salivares. É encontrado predominantemente na parótida, no sexo feminino e na 7ª e 8ª décadas de vida (DONATH et al., 1972).

Na revisão de 16 casos de carcinoma epitelial-mioepitelial, CORIO et al. (1982) relataram que em 12 casos (75%) os tumores estavam localizados na parótida, 3 casos afetaram a glândula submandibular e 1 originou-se em glândulas salivares menores da mucosa jugal.

Histologicamente, é composto por dois tipos celulares, formando estruturas tubulares ou ductais, com duas camadas de células. A camada interna

corresponde ao epitélio do ducto intercalado, com células eosinofílicas, cuboidais ou colunares baixas que freqüentemente limitam o lúmen, o qual contém material mucóide. A camada externa é formada por células mioepiteliais colunares, com citoplasma claro. A proporção dos tipos celulares varia de tumor para tumor ou num mesmo tumor (CORIO et al., 1982). DONATH et al. (1972) consideram que as células do ducto intercalar são as precursoras dos dois tipos celulares do carcinoma epitelial-mioepitelial. Os estudos imunohistoquímicos feitos por PALMER (1985) são concordantes com as descrições ultraestruturais dos dois tipos celulares presentes nesta neoplasia. As células da camada interna são similares às do epitélio do ducto intercalar e as da camada externa são similares às mioepiteliais.

Este tumor tem capacidade infiltrativa e destrutiva com tendência para invasão perineural. Entretanto, o desenvolvimento de metástase é incomum (CORIO et al., 1982).

O tratamento adequado é a ressecção cirúrgica com margem de segurança (DONATH et al., 1972). CORIO et al. (1982) observaram recorrência em 5 dos 8 casos que tiveram acompanhamento clínico. Um paciente teve seis recorrências em um período de 28 anos, desenvolvendo metástase renal. Na série de DONATH et al. (1972) recorrências foram observadas em 3 casos (37%).

ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS BASAIS

Adenocarcinoma de células basais é considerado o análogo maligno do adenoma de células basais, sendo difícil o diagnóstico diferencial entre ambos. Ocorre preferencialmente na parótida, podendo afetar também a glândula

submandibular. Incidem com maior frequência na 6ª década de vida, com discreta predominância no sexo masculino (ELLIS & WISCOVITCH, 1990).

A ocorrência desta neoplasia em glândulas salivares menores é extremamente rara. Um caso de adenocarcinoma de células basais originado no palato foi descrito por ADRIAN et al. (1992). Provavelmente foi o primeiro relato deste tumor na cavidade oral.

Histologicamente, é composto por dois tipos de células basalóides com padrão uniforme. Células pequenas e arredondadas com pouco citoplasma e células grandes e alongadas com citoplasma eosinófilo. As células pequenas são observadas frequentemente na periferia e as grandes no interior das ilhas de células tumorais. Exibem invasão de estruturas adjacentes, assim como infiltração perineural e vascular. Foram divididos em 4 padrões distintos, de acordo com os padrões previamente descritos para os adenomas de células basais: sólido, trabecular, tubular e membranoso (ELLIS & WISCOVITCH, 1990). A distinção entre o adenocarcinoma de células basais e outros tumores de glândulas salivares é necessária, visto que este tumor tem prognóstico mais favorável. É comum ser confundido com o carcinoma adenóide cístico (ADRIAN et al., 1992).

O tratamento consiste de ressecção cirúrgica. Recorrências e metástases ocasionalmente podem ocorrer (ADRIAN et al., 1992). Em 29 adenocarcinomas de células basais, foram observadas 7 recorrências locais e 3 metástases em linfonodos regionais. Dos pacientes com envolvimento linfonodal, 1 desenvolveu também metástase pulmonar (ELLIS & WISCOVITCH, 1990).

CARCINOMA SEBÁCEO

O carcinoma sebáceo é um tumor maligno composto predominantemente de células sebáceas, sendo extremamente raro em glândulas salivares. Ocorrem preferencialmente na glândula parótida, com maior frequência na 6ª década de vida (**GNEPP & BRANNON, 1984**).

Numa revisão de carcinoma sebáceo de glândula salivar, **DAMM et al. (1991)**, relataram 18 casos, sendo 8 em homens e 10 em mulheres. A idade variou de 17 a 92 anos, com idade média de 62,5 anos.

O primeiro caso de carcinoma sebáceo intra-oral foi provavelmente descrito em 1991, por **DAMM et al. (1991)** o qual originou-se na mucosa jugal de um paciente com 53 anos de idade.

Histologicamente, é formado por 3 tipos de células: células sebáceas, oncócitos e células com diferenciação escamosa. As células sebáceas apresentam citoplasma claro, negativo para as colorações de PAS e mucicarmim. Os oncócitos são células poliédricas eosinófilas que formam ilhas e estruturas semelhantes a ductos. As células com diferenciação escamosa são basófilas e apresentam pérolas de queratina. Os tumores são compostos predominantemente por células sebáceas que exibem variados graus de pleomorfismo e atipia celular. Áreas de necrose e figuras de mitose atípicas também são observadas (**GNEPP & BRANNON, 1984; DAMM et al., 1991**).

Os tumores que apresentam quantidade significativa de células claras, como o carcinoma mucoepidermóide e carcinoma de células claras devem ser considerados como diagnóstico diferencial. O diagnóstico de carcinoma sebáceo deve ser considerado após as colorações especiais negativas para glicogênio e mucina (**DAMM et al., 1991**).

O tratamento consiste de excisão cirúrgica. Os carcinomas sebáceos são tumores de baixo grau de malignidade, com capacidade de recorrer localmente. No estudo da AFIP nenhum dos casos desenvolveu metástase regional ou à distância (GNEPP & BRANNON, 1984). No caso relatado por DAMM et al. (1991) não havia evidência de recorrência 5 anos após o tratamento.

CISTADENOCARCINOMA PAPILAR

É um tumor maligno raro de glândula salivar. O cistadenocarcinoma papilar, também tem sido relatado na literatura como cistadenoma papilar, adenocarcinoma papilar de baixo grau e adenocarcinoma papilar cístico (WHITTAKER & TURNER, 1976).

SLOOTWEG (1993) verificou que a denominação adenocarcinoma papilar de baixo grau tem sido usada para os adenocarcinomas polimorfos de baixo grau com estruturas papilares, como também para os cistadenocarcinomas papilares. Sendo assim, sugere que o termo adenocarcinoma papilar de baixo grau seja abolido, categorizando os tumores compostos exclusivamente de estruturas papilares de cistadenocarcinoma papilar.

MOSTOFI et al. (1992) realizaram em 1992 uma revisão da literatura inglesa e observaram a presença de 22 casos bem documentados de cistadenocarcinoma papilar. A idade dos pacientes variou de 5 a 87 anos, com idade média de 54,7 anos. Os homens foram afetados em 15 casos e as mulheres em 7 casos. Todos os tumores ocorreram em glândulas salivares menores, predominantemente no palato. Relataram também um caso adicional de

cistadenocarcinoma papilar ocorrendo na transição entre palato duro e palato mole de um homem com 65 anos de idade.

Histologicamente, apresenta espaços císticos de diferentes tamanhos, circundados por células epiteliais formando projeções papilares para dentro do lumen. As células são predominantemente colunares, com citoplasma eosinofílico e finamente granular. Apresenta considerável pleomorfismo nuclear com nucléolos evidentes e poucas figuras de mitose (MOSTOFI et al., 1992).

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica. Dos 22 casos revisados por MOSTOFI et al. (1992), 6 (27,2%) tiveram recorrência local. A recorrência nestes casos parece não estar relacionada com a duração dos sintomas e tamanho do tumor, mas sim devido a ressecção cirúrgica inadequada. Parece que o cistadenocarcinoma papilar tem maior tendência para metastatizar que os outros adenocarcinomas de baixo grau de glândulas salivares menores. Em 4 casos (18,1%) havia metástase em linfonodos regionais no momento do diagnóstico do tumor primário.

ADENOCARCINOMA MUCINOSO

Alguns tumores de glândulas salivares têm quantidade significativa de material mucóide, como visto no carcinoma mucoepidermóide e adenocarcinoma papilar produtor de muco. No carcinoma mucoepidermóide são observadas, além de células secretoras de muco e material mucóide, células epidermóides, e no adenocarcinoma papilar produtor de muco as principais características são mucina e estrutura papilar (OSAKI et al., 1990).

O adenocarcinoma mucinoso é um tumor com padrão histopatológico muconodular com muito material mucóide extra-glandular, sem a presença de células epidermóides. Ocasionalmente, desenvolve-se no estômago e glândulas mamárias (**McCDIVITT et al., 1968; MING, 1973**).

A ocorrência deste tumor em glândulas salivares é extremamente rara. **OSAKI et al. (1990)** relataram um caso de adenocarcinoma mucinoso que ocorreu na glândula submandibular de uma mulher com 78 anos de idade. O tumor provocou invasão óssea da mandíbula e metástase em linfonodos regionais.

Histologicamente, é formado por células cuboidais, com núcleo arredondado e citoplasma claro. Muitos espaços císticos preenchidos por material mucóide são observados. Ao microscópio eletrônico apresentam numerosas vesículas mucosas no citoplasma (**OSAKI et al., 1990**).

CARCINOMA ONCOCÍTICO

Carcinoma oncocítico é um tumor extremamente raro de glândulas salivares, representando apenas 5% dos oncocitomas. Os oncocitomas por sua vez representam 1% de todos os tumores de glândulas salivares (**HAMPERL, 1962**). O primeiro caso de carcinoma oncocítico foi relatado na literatura por **BAUER & BAUER (1953)**. Eles analisaram 143 tumores de glândulas salivares e observaram um caso de carcinoma oncocítico que apresentou várias metástases à distância.

Estes tumores ocorrem mais comumente na glândula parótida e na 7ª década de vida, não havendo predileção por sexo. No estudo realizado por **GOODE & CORIO (1988)**, foram descritos 9 carcinomas oncocíticos. A idade

dos pacientes variou de 44 a 87 anos com idade média de 65,5 anos. Em 7 pacientes o tumor estava localizado na parótida, 2 na glândula submandibular e 1 em glândulas salivares menores da cavidade oral.

A histogênese do carcinoma oncocítico é desconhecida. Os oncócitos originam-se da transformação das células ductais ou acinares das glândulas salivares (LEE & ROTH, 1976). Histologicamente, caracteriza-se por células oncocíticas displásicas. As células são grandes e poligonais, com núcleos arredondados e nucléolos pequenos. O citoplasma é eosinofílico e finamente granular. Apresentam infiltração perineural e vascular e mitoses atípicas (GOODE & CORIO, 1988). LEE & ROTH (1976) analisaram os aspectos ultraestruturais de um carcinoma oncocítico. A principal característica foi o grande número de mitocôndrias, correspondendo aos grânulos eosinofílicos observados em microscopia de luz.

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica com margem de segurança. Dos 5 tumores que tiveram recorrência no estudo de GOODE & CORIO (1988), 4 foram tratados inicialmente por cirurgia conservadora. Estes 4 tumores desenvolveram também metástase em linfonodos cervicais, pulmão e mediastino. Esvaziamento cervical profilático tem sido indicado em tumores maiores que 2 cm. Radioterapia e quimioterapia são ineficazes nestes tumores.

O prognóstico está relacionado com o tamanho do tumor e terapêutica utilizada. Os carcinomas oncocíticos menores que 2 cm tratados com cirurgia radical têm melhor prognóstico (GOODE & CORIO, 1988).

No trabalho de GOODE & CORIO (1988), dos 8 pacientes que tiveram seguimento, 3 estavam vivos sem evidência de recorrência em 4, 6 e 11 anos de seguimento. Um paciente que apresentou metástase em linfonodos cervicais estava vivo após 15 anos, e os outros 4 pacientes morreram da doença.

CARCINOMA DE DUCTO SALIVAR

Carcinoma de ducto salivar foi o termo proposto pela OMS para um adenocarcinoma altamente agressivo de glândula salivar que assemelha-se histologicamente ao carcinoma de mama (SEIFERT et al., 1991). Este tumor ocorre preferencialmente na 6ª década de vida, sendo três vezes mais comuns em homens. A parótida é o principal local de ocorrência, acometendo 88% dos casos. Somente 8% origina-se na glândula submandibular e 4% em glândulas salivares menores (BARNES et al., 1994). Na série de 13 casos relatada por BARNES et al. (1994), 12 casos ocorreram em homens e 1 em mulher. A idade variou de 49 a 90 anos, com idade média de 68 anos. Em 10 pacientes os tumores estavam localizados na parótida e em 3 na submandibular.

O carcinoma de ducto salivar pode eventualmente ocorrer de novo ou originar-se de um adenoma pleomórfico pré-existente. Dos 104 casos revisados por BARNES et al. (1994), aproximadamente 3% originaram-se de adenoma pleomórfico. Há sugestões que os pacientes com carcinoma de ducto salivar originário em adenoma pleomórfico tem melhor prognóstico que os pacientes com tumor originário de novo (TORTOLEDO et al., 1984). Alguns estudos mostram que o carcinoma de ducto salivar em homens jovens tem pior prognóstico (AFZELIUS et al., 1987).

Histologicamente, caracteriza-se por grandes agregados celulares com necrose central. O epitélio neoplásico apresenta combinações dos padrões cribriforme, sólido e papilar, exibindo variados graus de pleomorfismo celular. Mitoses atípicas são frequentes (BARNES et al., 1994).

O curso clínico é caracterizado por recorrência local, metástases em linfonodos regionais e à distância. Por ser muito agressivo, o tratamento

recomendado é a ressecção cirúrgica e radioterapia pós-operatória (**BARNES et al., 1994**). Devido ao alto índice de metástase regional, **AFZELIUS et al. (1987)** sugerem esvaziamento cervical em todos os casos e radioterapia pós-operatória do pescoço.

Na série de 12 casos de carcinoma de ducto salivar relatada por **BRANDWEIN et al. (1990)**, foi observado 45% de recorrência local, 54% de metástase à distância e 72% de metástase em linfonodos regionais. No mesmo estudo, eles observaram que 45% dos pacientes morreram da doença dentro de um período de 10 anos de seguimento, com média de 3 anos. Na revisão da literatura de 104 casos realizada por **BARNES et al. (1994)**, o índice de mortalidade devido ao tumor foi de 65% num período de 4 anos.

ADENOCARCINOMA

O adenocarcinoma é um tumor epitelial maligno com formação de túbulos e ductos glandulares neoplásicos. Representam aproximadamente 10% dos tumores de glândulas salivares (**SPIRO et al., 1982**).

O adenocarcinoma é mais freqüente em mulheres, ocorrendo principalmente na 7ª década de vida. Ocorrem mais comumente na glândula parótida, afetando em ordem decrescente as glândulas salivares menores, glândula submandibular e, mais raramente a glândula sublingual. Com relação as glândulas salivares menores, o palato é o principal local de ocorrência (**ENEROTH, 1971**).

No estudo realizado por **STENE & KOPPANG (1981)** foram analisados 13 adenocarcinomas de glândulas salivares menores da cavidade oral. A idade

dos pacientes variou de 39 a 71 anos, com idade média de 57 anos. Dez pacientes (77%) foram do sexo feminino e o palato foi o principal local de ocorrência. Entretanto, no estudo de 204 adenocarcinomas realizado por **SPIRO et al. (1982)**, os homens foram os mais afetados representando 119 casos (58,3%) e as mulheres 85 casos (41,6%).

Histologicamente, consiste predominantemente de células arredondadas, poligonais ou alongadas, arranjadas em lençóis, podendo formar estruturas semelhantes a túbulos e ductos. As células apresentam discreto pleomorfismo, citoplasma eosinofílico e núcleo proeminente. Áreas de necrose são comumente presentes e em alguns casos podem ser observados pequenos cistos ou áreas de degeneração cística (**STENE & KOPPANG, 1981**).

Metástases cervicais foram observadas no exame inicial em 35 (17,1%) pacientes e posteriormente em 20 (9,8%) pacientes. Metástases à distância ocorreram em 53 (25,9%) pacientes e o pulmão foi o órgão mais afetado (**SPIRO et al., 1982**). **STENE & KOPPANG (1981)** observaram que os adenocarcinomas intra-orais têm crescimento lento e produzem metástase tardiamente.

MIOEPITELIOMA MALIGNO

As células mioepiteliais são encontradas em muitos tumores de glândulas salivares. Recentemente, foram descritos tumores compostos exclusivamente por células mioepiteliais, conhecidos como mioepiteliomas (**SHELDON, 1943**). A maioria tem comportamento benigno, entretanto, alguns tumores apresentam-se localmente agressivos. **STROMEYER et al. (1975)** descreveram um

mioepitelioma composto por células indiferenciadas que apresentou comportamento agressivo e invasão de tecido ósseo local. A ocorrência de mioepitelioma maligno é extremamente rara (CRISSMAN et al., 1977).

Microscopicamente, é formado por células pequenas, arredondadas ou ovais, com núcleo grande, nucléolo proeminente e escasso citoplasma. Observam-se também extensas áreas de necrose. A natureza das células mioepiteliais pode ser confirmada através de microscopia eletrônica. A principal característica é a presença de grande número de miofilamentos no citoplasma destas células (CRISSMAN et al., 1977).

CARCINOMA EM ADENOMA PLEOMÓRFICO (TUMOR MISTO MALIGNO)

O tumor misto maligno representa 5% dos tumores de glândulas salivares e, 70% dos casos ocorrem na glândula parótida (SPIRO et al., 1977). TORTOLEDO et al. (1984) revisaram 40 casos de tumor misto maligno. A idade dos pacientes variou de 24 a 68 anos, com a idade média de 58,3 anos, sem predileção por sexo. Em 26 casos (65%) o tumor estava localizado na parótida, em 3 (7,5%) na glândula submandibular e em 11 (27,5%) nas glândulas salivares menores.

Este tumor é classificado em 3 tipos: carcinoma em adenoma pleomórfico, tumor misto maligno e tumor misto metastatizante (BATSAKIS, 1982). O carcinoma em adenoma pleomórfico representa a grande maioria dos tumores mistos malignos de glândulas salivares. Origina-se em adenomas pleomórficos pré-existentes e neste tipo, somente o componente epitelial tem características de

neoplasia maligna. O tumor misto maligno, além do tecido epitelial maligno, apresenta o componente não epitelial com características de malignidade. O tipo mais raro é o tumor misto metastatizante, definido como um tumor benigno histologicamente, que inexplicavelmente provoca metástases (BATSAKIS, 1982).

A grande maioria dos relatos na literatura refere-se aos carcinomas em adenoma pleomórfico, e em geral este tumor tem sido classificado como de alto grau de malignidade. Considera-se que aproximadamente 90% dos tumores mistos malignos originem-se em adenoma pleomórfico e a irradiação seria a principal responsável pela transformação maligna. Apenas 10% dos casos apresentam-se inicialmente na forma maligna.

As principais características histológicas são: necrose, hemorragia, ossificação do estroma e principalmente crescimento infiltrativo. TORTOLEDO et al. (1984) observaram que a extensão da invasão microscópica e a subclassificação histológica dos tumores mistos malignos estão relacionadas com o prognóstico e a sobrevida. Todos os pacientes com invasão microscópica menor que 8 mm estavam vivos em 5 anos de seguimento. Entretanto, os pacientes portadores de tumor com invasão maior que 8 mm faleceram como consequência da doença. Relação semelhante também foi observada entre invasão, recorrência e metástase.

O tamanho dos tumores malignos de glândulas salivares geralmente está relacionado com o comportamento biológico. No tumor misto maligno esta relação não é evidente, devido provavelmente a presença de componentes benignos e malignos no tumor. Em alguns casos, o tecido predominante é benigno, outros são formados quase que exclusivamente de células malignas (SPIRO et al., 1977). O tratamento é a ressecção cirúrgica com margem de segurança (BATSAKIS, 1982).

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

É um tumor que raramente ocorre em glândulas salivares. Somente 26 casos de carcinoma de células escamosas de glândulas salivares menores da cavidade oral foram relatados na literatura inglesa (JONES et al., 1993). Ocorrem principalmente no lábio inferior, representando 80% dos casos. A idade média dos pacientes é de 54,5 anos e os homens são preferencialmente atingidos, correspondendo cerca de 84% dos casos (JONES et al., 1993).

A primeira e grande série de carcinoma de células escamosas de glândulas salivares menores da cavidade bucal foi relatada por JACOWAY et al. (1971). Eles reportaram 15 casos localizados no lábio, sendo que 11 ocorreram no lábio inferior e 4 no lábio superior. Em 13 (86,6%) os homens foram atingidos e a idade média foi de 56,1 anos. TAKAGI et al. (1977) relataram 2 carcinomas de células escamosas intra-orais. Um ocorreu na gengiva de uma mulher com 50 anos e o outro no bordo lateral de língua de um homem com 56 anos de idade.

Tem sido sugerido que a grande incidência de carcinoma de células escamosas de glândula salivar no lábio inferior está relacionada a exposição solar prolongada (JONES et al., 1993).

Histologicamente, é caracterizado por epitélio neoplásico, com transição para estruturas ductais ou glandulares. As estruturas ductais são circundadas por uma ou duas camadas de células epiteliais cuboidais que exibem pleomorfismo nuclear, hipercromatismo e mitoses atípicas. Células disqueratóticas são evidentes no centro das estruturas ductais (JONES et al., 1993).

Os tumores localizados no lábio têm excelente prognóstico, enquanto que os intra-orais têm prognóstico desfavorável. O pior prognóstico dos

tumores intra-orais provavelmente é devido ao diagnóstico mais tardio (JONES et al., 1993).

O tratamento de escolha para os tumores de lábio é a ressecção cirúrgica. Com relação aos tumores intra-orais a conduta é incerta, visto que os 3 tumores relatados na literatura foram tratados com cirurgia radical, radioterapia pós-operatória e/ou quimioterapia, e todos os pacientes morreram da doença.

CARCINOMA DE PEQUENAS CÉLULAS

O carcinoma de pequenas células de glândulas salivares é um tumor raro, correspondendo a menos que 1% de todos os tumores malignos da glândula parótida e a 3,5% dos malignos de glândulas salivares menores (KOSS et al., 1972). Carcinoma de pequenas células são freqüentes nos pulmões. Em outros locais é raro, correspondendo somente 4% de todos os carcinomas de pequenas células (GNEPP et al., 1986).

GNEPP et al. (1986) relataram 12 casos de carcinoma de pequenas células de glândula salivar. A idade dos pacientes variou de 5 a 84 anos, com idade média de 57 anos. Os tumores ocorreram igualmente em homens e mulheres, assim como na parótida e submandibular.

A histogênese do carcinoma de pequenas células está relacionada ao epitélio ductal das glândulas salivares (GNEPP et al., 1986). Microscopicamente, é composto por células pequenas, arredondadas ou ovais, com núcleo hipercromático e escasso citoplasma. Figuras de mitose e áreas de necrose são freqüentemente observadas. As células tumorais geralmente infiltram o parênquima glandular (SCHER et al., 1988).

KRAEMER et al. (1983) analisaram as características ultraestruturais de três carcinomas de pequenas células de glândula parótida, classificando-os como tipos neuroendócrino e de células ductais. **GNEPP et al. (1986)** analisaram 8 casos à microscopia eletrônica, e somente em 1 foram identificados grânulos neurosecretores. Eles sugeriram que os carcinomas de pequenas células de glândulas salivares originam-se das células do sistema ductal, capazes de sofrer diferenciação para células ductais ou neurosecretoras.

Os carcinomas de pequenas células de glândulas salivares parecem ter melhor prognóstico que os carcinomas de pequenas células do pulmão e laringe. De acordo com **GNEPP et al. (1986)** a sobrevida em 2 e 5 anos foi de 70% e 46% respectivamente para os carcinomas de pequenas células de glândulas salivares e 16% e 5% para os carcinomas de pequenas células da laringe.

No estudo de **GNEPP et al. (1986)**, os pacientes tiveram seguimento de 1 a 75 meses, com média de 41 meses. Cinco pacientes estavam vivos sem evidências de recorrências e sete pacientes morreram da doença.

CARCINOMA INDIFERENCIADO

Carcinoma indiferenciado de glândula salivar é definido como um tumor epitelial maligno pouco diferenciado, que não apresenta características histopatológicas suficientes para ser categorizado como outro tipo de carcinoma (**PATEY & SOBIN, 1972**). Este tumor representa de 1 a 5,5% dos tumores malignos da glândula parótida. **HUI et al. (1990)** atribuem esta variação principalmente devido as dificuldades para diferenciar este tumor de outros tipos

histológicos como o carcinoma adenóide cístico, carcinoma epidermóide e adenocarcinoma pouco diferenciado.

De acordo com **HUI et al. (1990)** o carcinoma indiferenciado ocorre principalmente na 7ª década de vida. Entretanto, no estudo de **NAGAO et al. (1982b)**, 66,7% dos pacientes tinham idade entre 30 e 49 anos.

Histologicamente, é composto por células pobremente diferenciadas, sendo considerado como de alto grau de malignidade. É classificado em 2 tipos: pequenas células e grandes células. Os carcinomas indiferenciados de pequenas células apresentam células redondas ou ovais, com tamanho discretamente maior que os linfócitos, com escasso citoplasma e núcleo arredondado. Os de grandes células são compostos por células arredondadas com tamanho 2 a 3 vezes maior que as do tipo de pequenas células. O citoplasma é abundante e freqüentemente claro e vacuolizado. Muitas figuras de mitose, áreas de necrose e hemorragia também são observadas. O crescimento é infiltrativo, invadindo estruturas adjacentes (**NAGAO et al., 1982b**).

O tratamento é agressivo, com cirurgia radical e radioterapia pós-operatória. No estudo de **HUI et al. (1990)**, recorrências locais foram observadas em 9 casos (56,2%) e metástase linfonodal em 10 casos (62,5%). Dos 16 pacientes, 10 morreram em consequência do tumor, com média de sobrevida de 31 meses após o tratamento inicial. Metástase à distância ocorreu em 9 destes 10 pacientes, sendo o fígado o órgão mais afetado.

O tamanho das células não tem significado prognóstico. O fator prognóstico mais importante é o tamanho do tumor primário. Todos os pacientes com tumor maior que 4 cm morreram no estudo realizado por **HUI et al. (1990)**. Estes tumores tinham maior incidência de invasão perineural, extensão extra-glandular e maior dificuldade para controle local e regional.

FATORES PROGNÓSTICOS

Os tumores de glândulas salivares são relativamente raros, dificultando o estudo de fatores prognósticos. **ANDERSEN et al. (1991)** analisaram 95 pacientes com tumor maligno de glândulas salivares. Em 38 casos (40%) os tumores eram de glândula submandibular, em 6 (6,3%) de glândula sublingual e em 51 (53,7%) de glândulas salivares menores. Eles observaram que o estadiamento clínico, tipo histológico e tipo de tratamento modificaram a sobrevida. Os pacientes com tumor de estágio clínico menor tiveram melhor resultado. Sobrevida foi significativamente melhor nos pacientes com carcinoma adenóide cístico em relação aos pacientes com tumor de outros tipos histológicos. Com relação ao tipo de tratamento, os melhores resultados foram observados nos pacientes tratados com cirurgia. A localização do tumor não modificou a sobrevida.

SADEGHI et al. (1993), em estudo de 117 pacientes com tumor maligno de glândulas salivares menores, observaram que o estadiamento clínico, localização do tumor e tipo histológico modificaram a sobrevida. Pacientes portadores de tumor localizado nos seios paranasais e faringe tiveram pior prognóstico que os pacientes com tumor intra-oral. A análise da sobrevida de acordo com o tipo histológico mostrou que pacientes com carcinoma mucoepidermóide tiveram melhor sobrevida, seguido pelo carcinoma adenóide cístico e adenocarcinoma.

AUCLAIR et al. (1992) analisaram 143 carcinomas mucoepidermóides intra-orais para identificar as características clínicas e histológicas mais importantes para graduação deste tumor. Eles observaram que curto tempo de queixa, presença de sintomas e localização do tumor em língua ou assoalho bucal

foram os fatores clínicos que sugeriram comportamento agressivo. Com relação aos aspectos histológicos, presença de necrose, invasão perineural, anaplasia celular, proporção de espaços císticos e mitoses atípicas foram as características que indicaram a maior malignidade do carcinoma mucoepidermóide. Nenhum dos 122 pacientes portadores de tumor classificado como de baixo grau morreu da doença e a maioria dos pacientes foi tratada com cirurgia e apresentava margens livres. Entretanto, dos 10 pacientes classificados como de alto grau, 6 morreram por causa do tumor. A maioria destes pacientes teve metástase regional e recorrência, e todos tiveram metástase à distância. Os pacientes deste grupo sofreram cirurgia mais extensa em combinação com radioterapia ou quimioterapia.

Poucos estudos utilizaram análise multivariada para identificar os principais fatores prognósticos dos tumores malignos de glândulas salivares. Em um dos raros trabalhos em que foi utilizada esta técnica, **O'BRIEN et al. (1986)** analisaram 113 pacientes. Em 57 casos os tumores eram de parótida, em 40 de glândulas salivares menores e em 16 de glândula submandibular. Eles observaram que estadiamento clínico, idade e grau histológico do tumor foram significantes. Os pacientes jovens com carcinoma mucoepidermóide e em estádios iniciais tiveram melhor sobrevida. **SPIRO et al. (1991)** estudaram através da análise multivariada 378 pacientes portadores de tumor maligno de glândulas salivares menores e também observaram que estadiamento clínico e grau histológico do tumor foram importantes.

GARDEN et al. (1994) realizaram um estudo para determinar, através da análise multivariada, as variáveis que justificam a utilização de radioterapia pós-operatória em tumores malignos de glândulas salivares menores. Eles concluíram que radioterapia pós-operatória é um tratamento adjuvante efetivo nos casos em que há tumor residual microscopicamente.

PROPOSIÇÃO

Os objetivos deste estudo são descrever os dados clínicos, epidemiológicos e histopatológicos dos tumores benignos e malignos de glândulas salivares menores intra-orais, e analisar os fatores prognósticos em pacientes portadores de tumores malignos de glândulas salivares menores intra-orais através das análises univariada e multivariada.

MATERIAL E MÉTODOS

CASUÍSTICA

No período de 1954 a 1993 foram admitidos para tratamento cerca de 40.000 pacientes com tumores no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente. Desses tumores 276 foram de glândulas salivares menores, sendo 205 malignos e 71 benignos. Foram selecionados para este estudo somente as neoplasias da cavidade oral, sendo 128 malignas e 68 benignas. As informações referentes a idade, sexo, raça, tempo de queixa, sinais e sintomas, localização, estadiamento clínico, tipo histológico, tipo de tratamento, recorrência e situação clínica na última avaliação foram sumarizados das fichas clínicas através de um questionário padronizado.

Os tumores benignos foram apenas estudados quanto aos achados demográficos e clínicos. Nos casos de tumores malignos, além destas características, foram também analisadas as taxas de sobrevida global e de sobrevida livre de doença.

ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO

As lâminas dos tumores malignos foram revisadas por um único médico patologista e os tumores classificados de acordo com a classificação proposta pela OMS em 1992, World Health Organization International Histological Classification of Tumours, Histological Typing of Salivary Glands Tumours (SEIFERT & SOBIN, 1992).

ESTADIAMENTO CLÍNICO

Os 128 tumores malignos de glândulas salivares menores foram estadiados de acordo com a Classificação dos Tumores Malignos TNM, estabelecida pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) (**HERMANECK & SOBIN, 1989**) que segue abaixo:

T - tumor primário

Tx - tumor primário não pode ser analisado

T0 - não há evidência de tumor primário

T1 - tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão

T2 - tumor com mais de 2 cm e até 4 cm em sua maior dimensão

T3 - tumor com mais de 4 cm e até 6 cm em sua maior dimensão

T4 - tumor com mais de 6 cm em sua maior dimensão

Nota: todas as categorias estão subdivididas em: (a) sem extensão local, (b) com extensão local. A extensão local é a evidência clínica ou macroscópica da invasão da pele, partes moles, osso ou nervo. Para fins de classificação, a evidência microscópica apenas não é considerada como extensão local.

N - linfonodos regionais

Nx - linfonodos regionais não podem ser analisados

N0 - ausência de metástase em linfonodos regionais

N1 - metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão

N2a - metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm e até 6 cm em sua maior dimensão

N2b - metástase em linfonodos múltiplos homolaterais, onde nenhum tenha mais de 6 cm em sua maior dimensão

N2c - metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, onde nenhum tenha mais de 6 cm em sua maior dimensão

N3 - metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

M - metástase à distância

Mx - presença de metástase à distância não pode ser analisada

M0 - ausência de metástase à distância

M1 - metástase à distância

Grupamento por estádios

Estádio I -	T1a	N0	M0
	T2a	N0	M0
Estádio II -	T1b	N0	M0
	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Estádio III -	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	Qualquer T (exceto T4b)	N1	M0
Estádio IV -	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N2, N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

ANÁLISE ESTATÍSTICA

CORRELAÇÕES DE FREQUÊNCIA

A análise de correlações entre as diversas variáveis estudadas foi realizada empregando-se o teste do qui-quadrado em tabelas de contingência de dupla entrada. Análises realizadas em tabelas 2 X 2 (cotejamento de pares de variáveis dicotômicas) foram sempre elaboradas sem correlação de continuidade para o valor de qui-quadrado obtido. Quando necessário, devido frequências esperadas menores do que cinco ou ao pequeno número da amostra realizada, o teste do qui-quadrado foi substituído pelo teste exato de Fisher com o intuito de evitarem-se distorções da significância estatística. Todas as hipóteses alternativas consideradas para efeito de inferência estatística foram bilaterais, ou seja, sem expectativa a priori de direção, da correlação ou da diferença detectada.

SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA (SLD)

Representa o tempo decorrente entre a data do início do tratamento e a ocorrência de recorrência (local, regional ou à distância) ou o tempo entre o início do tratamento e a última informação objetiva, para os casos que não tiveram recorrência.

A informação de um segundo tumor primário foi considerada como intercorrência, não sendo, portanto, levada em consideração para o cálculo da sobrevida.

SOBREVIDA GLOBAL (SG)

Denominou-se sobrevida global o tempo decorrido entre a data do início do tratamento e o óbito ou o tempo entre o início do tratamento e a última informação objetiva.

SOBREVIDA ATUARIAL

Utilizamos o método de análise de sobrevida pela técnica de **KAPLAN & MEIER (1958)**. Sua utilização implica no uso de casos “sob censura” e casos “não-censurados”. Mesmo pacientes que não completaram cinco anos de seguimento foram analisados. São considerados como “não censurados” os casos em que ocorreu um evento de interesse, ou seja, recorrência para sobrevida livre de doença e óbito para sobrevida global. Aqueles em que estes eventos não ocorreram até a data da última informação objetiva de seguimento clínico foram classificados como “sob censura”.

Os resultados são expressos graficamente em uma curva de sobrevida. Comparações entre distribuições de sobrevida para categorias de uma mesma

variável foram feitas através do teste de Mantel-Cox (**MANTEL, 1966; COX, 1972**).

Os cálculos das análises atuariais da sobrevida livre de doença e da sobrevida global foram realizados utilizando-se o programa KMSURV (**CAMPOS-FILHO & FRANCO, 1988**).

ANÁLISE MULTIVARIADA

As variáveis foram analisadas através da técnica de regressão de Cox (**COX, 1972**) quanto aos riscos de recorrência e de óbito, através do programa COXSURV (**CAMPOS-FILHO & FRANCO, 1989**). Em seguida procedeu-se a análise ajustada de fatores prognósticos e finalmente utilizando o mesmo programa foram construídos modelos matemáticos-estatísticos contendo as variáveis significado prognóstico independentes.

RESULTADOS

TUMORES BENIGNOS

A faixa etária dos 68 pacientes portadores de neoplasias benignas variou de 10 a 77 anos (média de 43,5 anos). Os tumores foram mais freqüentes na quinta e sexta décadas, correspondendo a 25 casos (36,8%) (Tab. 1) (Fig. 1). O sexo feminino foi mais afetado, representado por 39 casos (57,4%) e o sexo masculino por 29 casos (42,6%) (Tab. 1). Com relação ao grupo étnico, 48 pacientes (70,6%) foram brancos e 20 (29,4%) foram classificados como não brancos (Tab. 1).

Tabela 1 : Freqüência dos tumores benignos de glândulas salivares menores de acordo com a faixa etária, sexo e grupo étnico.

Variáveis	nº de pacientes	(%)
Faixa etária (anos)		
≤ 20	6	8,8
21 - 40	23	33,8
41 - 60	25	36,8
61 - 77	14	20,6
Sexo		
Masculino	29	42,6
Feminino	39	57,4
Grupo étnico		
Branco	48	70,6
Não-branco	20	29,4
TOTAL	68	100

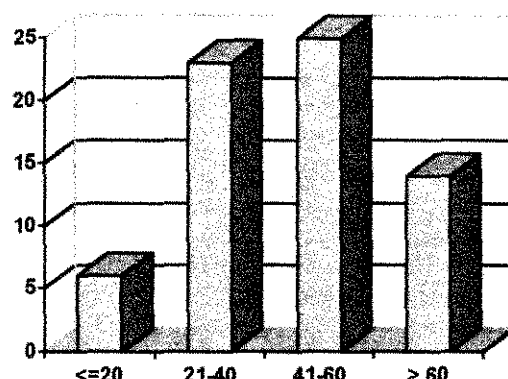


Figura 1 : Frequência dos tumores benignos de acordo com a faixa etária em anos.

O tempo de queixa variou de 1 a 360 meses (média de 45 meses). A maioria dos pacientes (92,8%) tinha como queixa principal a presença de um tumor. Quatro pacientes (5,8%) queixaram-se de dor, e apenas 1 (1,4%) de sangramento.

A grande maioria dos tumores benignos de glândulas salivares menores intra-orais ocorreu no palato duro (39 casos, 57,3%) e palato mole (15 casos, 22%), totalizando 54 casos (79,3%). Os outros locais afetados foram: lábio superior 4 (5,8%), lábio inferior 2 (2,9%), língua 3 (4,4%), gengiva inferior 2 (2,9%) e área retromolar 3 (4,4%) (Tab. 2) (Fig. 2).

O adenoma pleomórfico foi o tipo histológico predominante, correspondendo a 65 casos (95,6%). Outros 3 tumores (4,4%) foram classificados como adenoma de células basais (Tab. 2).

Tabela 2 : Frequência dos tumores benignos de glândulas salivares menores de acordo com a localização e tipo histológico.

Variáveis	nº de pacientes	(%)
Localização		
Palato duro	39	57,3
Palato mole	15	22
Lábio superior	4	5,8
Lábio inferior	2	2,9
Língua	3	4,4
Gengiva inferior	2	2,9
Área retromolar	3	4,4
Tipo histológico		
Adenoma pleomórfico	65	95,5
Adenoma células basais	3	4,5
TOTAL	68	100

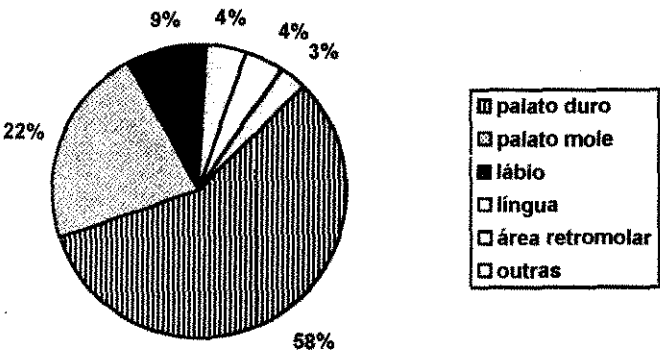


Figura 2 : Frequência dos tumores benignos de acordo com a localização.

O diagnóstico foi estabelecido através de biópsia pré-operatória e exame histopatológico. Seis pacientes não retornaram para tratamento após este procedimento, e outros 2 pacientes já haviam sido tratados em outros centros, sendo realizado nesses casos somente o seguimento.

Sessenta pacientes receberam tratamento no Hospital A. C. Camargo, e em 58 foi realizada ressecção cirúrgica. Oito pacientes portadores de adenoma pleomórfico, receberam radioterapia pós-operatória na dose de 5.000 cGy. Em 1 paciente portador de adenoma pleomórfico de palato duro foi realizada radioterapia pré-operatória, na tentativa de redução da massa tumoral, visto que o tumor era muito extenso e invadia a fossa nasal. Após a radioterapia o paciente não retornou para reavaliação. Num caso de adenoma pleomórfico de base de língua, cirurgia e radioterapia foram contra-indicadas. Optou-se pela quimioterapia. O paciente apresentava também múltiplas lesões na pele da face diagnosticadas como carcinomas baso-celulares. Após a quimioterapia o paciente não retornou para seguimento (Tab. 3).

Dos sessenta pacientes que receberam tratamento, 47 tiveram seguimento por períodos de 1 a 7 anos. Treze pacientes não retornaram após o tratamento. Recorrência local ocorreu em 2 pacientes portadores de adenoma pleomórfico de palato. Num dos casos a lesão era de palato duro, e o paciente tinha sido operado 3 vezes em outros serviços. Foi submetido a ressecção bilateral de infra-meso-estruturas. Após dois anos apresentou nova recidiva local com envolvimento de teto da fossa nasal e nasofaringe, sendo considerado fora de possibilidades cirúrgicas. A RT foi contra-indicada e o paciente foi encaminhado a um Hospital de retaguarda. O outro paciente apresentou recidiva local no palato mole. Após nova cirurgia, permaneceu sem evidência de doença (Tab. 3).

Tabela 3 : Frequência dos tumores benignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo de tratamento e recorrência.

Variáveis	nº de pacientes	(%)
Tipo de tratamento		
Cirurgia	50	83,3
Cirurgia + Radioterapia	8	13,3
Radioterapia	1	1,7
Quimioterapia	1	1,7
Recorrência		
Sem seguimento	13	21,7
Sem recorrência	45	75
Com recorrência	2	3,3
TOTAL	60	100

Correlação entre as variáveis

Dos 65 adenomas pleomórficos, 29 (44,6%) ocorreram no sexo masculino e 36 (55,4%) no sexo feminino. Quarenta e sete (72,3%) ocorreram em brancos e 18 (27,7%) em não brancos (Tab. 4).

Com relação aos adenomas de células basais, os 3 casos (100%) ocorreram no sexo feminino. Desses 3 casos, 1 incidiu na raça branca e 2 em não brancos (Tab. 4).

Tabela 4 : Correlação dos tumores benignos de glândulas salivares menores de acordo com o sexo, grupo étnico e tipo histológico.

Tipo histológico	Sexo		Grupo étnico	
	masculino (%)	feminino (%)	branco (%)	não-branco (%)
Adenoma pleomórfico	29 (42,6)	36 (52)	47 (69,15)	18 (26,5)
Adenoma células basais	0	3 (4,4)	1 (1,45)	2 (2,9)
TOTAL	29 (42,6)	39 (57,4)	48 (70,6)	20 (29,4)

A grande maioria dos adenomas pleomórficos ocorreu no palato duro (37) e palato mole (15), totalizando 52 casos e representando 80% dos adenomas pleomórficos (Tab. 5). Quanto aos adenomas de células basais, 2 ocorreram no palato duro e 1 no lábio inferior (Tab. 5).

Tabela 5 : Correlação dos tumores benignos de glândulas salivares menores de acordo com a localização e tipo histológico.

Localização do tumor	Tipo histológico	
	Adenoma pleomórfico (%)	A. células basais (%)
Palato duro	37 (54,41)	2 (2,94)
Palato mole	15 (22,07)	0
Lábio superior	4 (5,88)	0
Lábio inferior	1 (1,47)	1 (1,47)
Língua	3 (4,41)	0
Gengiva inferior	2 (2,94)	0
Área retromolar	3 (4,41)	0
TOTAL	65 (95,59)	3 (4,41)

TUMORES MALIGNOS

A faixa etária dos 128 pacientes portadores de tumores malignos de glândulas salivares menores intra-orais variou de 6 a 96 anos (média de 49,1 anos). Os tumores foram mais freqüentes na quinta e sexta décadas correspondendo a 55 casos (43%) (Tab. 6) (Fig. 3). O sexo masculino foi discretamente mais afetado (69 pacientes, 53,9%) que o sexo feminino (59 casos, 46,1%). A grande maioria dos pacientes eram brancos (102 casos, 79,7%) (Tab. 6).

Tabela 6 : Freqüência dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com a faixa etária, sexo e grupo étnico.

Variáveis	nº de pacientes	(%)
Faixa etária (anos)		
≤ 20	6	4,7
21-40	32	25
41-60	55	43
61-96	35	27,3
Sexo		
Masculino	69	53,9
Feminino	59	46,1
Grupo étnico		
Branco	102	79,7
Não-branco	26	20,3
TOTAL	128	100

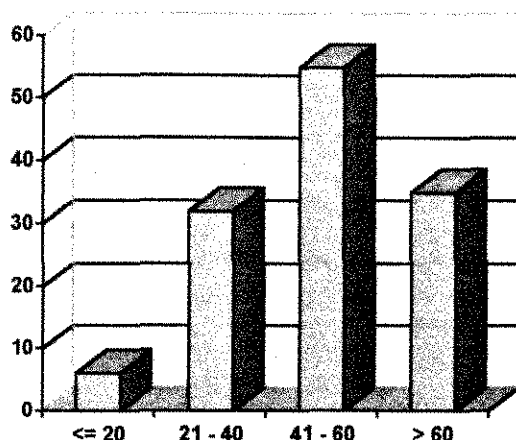


Figura 3: Frequência dos tumores malignos de acordo com a faixa etária em anos.

O tempo de queixa variou de 1 a 180 meses (média de 27,6 meses). Em 37 casos (28,9%) o tempo de queixa foi maior que 24 meses (Tab. 7).

A maioria dos tumores ocorreu no palato duro, correspondendo a 62 casos (48,4%). Os outros locais de ocorrência foram a língua 16 (12,5%), região jugal 13 (10,2%), palato mole 12 (9,4%), área retromolar 9 (7%) e outras localizações que totalizaram 16 casos (12,5%) (Tab. 7) (Fig. 4).

Tabela 7 : Frequência dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tempo de queixa e localização.

Variáveis	nº de pacientes	(%)
Tempo de queixa (meses)		
≤ 3	25	19,5
4 - 6	15	11,7
7 - 9	11	8,6
10 - 12	19	14,8
13 - 24	21	16,4
> 24	37	28,9
Localização		
Palato duro	62	48,4
Língua	16	12,5
Região jugal	13	10,2
Palato mole	12	9,4
Área retromolar	9	7
Outros	16	12,5
TOTAL	128	100

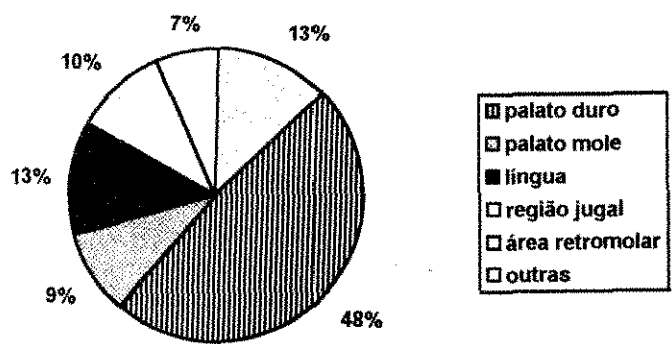


Figura 4: Frequência dos tumores malignos de acordo com a localização.

Com relação ao estágio T, os tumores foram mais frequentemente estadiados como T2 e T4, correspondendo respectivamente a 42 (32,8%) e 41 casos (32%). Em 28 casos (21,9%) os tumores foram estadiados como T1, em 16 (12,5%) como T3 e em 1 caso (0,8%) como Tx (Tab. 8).

Na classificação de linfonodos regionais, a grande maioria 107 (83,6%) foi estadiada como N0. Os 21 casos restantes (16,4%) apresentaram linfonodos clinicamente metastáticos (Tab. 8). Com relação a metástase à distância, apenas 1 caso foi classificado como do estágio M1 (Tab. 8).

Tabela 8 : Frequência dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o estadiamento clínico.

Variáveis	nº de pacientes	(%)
Estádio clínico T		
T 1	28	21,9
T 2	42	32,8
T 3	16	12,5
T 4	41	32
T x	1	0,8
Estádio clínico N		
N 0	107	83,6
N 1	5	3,9
N 2a	3	2,3
N 2b	5	3,9
N 2c	5	3,9
N 3	3	2,3
Estádio clínico M		
M 0	127	99,2
M 1	1	0,8
TOTAL	128	100

O tipo histológico predominante foi carcinoma mucoepidermóide, correspondendo a 76 casos (59,4%). Quarenta e cinco casos (35,2%) foram classificados como de alto grau e 31 (24,2%) como de baixo grau. O carcinoma adenóide cístico foi o segundo tipo histológico mais freqüente correspondendo a 34 casos (26,6%) e adenocarcinoma 9 (7%) o terceiro tipo mais comum. Os outros tumores menos freqüentes foram o adenocarcinoma polimorfo de baixo grau, 3 casos (2,4%), carcinoma de ducto salivar, 2 casos (1,5%), cistadenocarcinoma papilífero, 2 casos (1,5%), adenocarcinoma de células basais, 1 caso (0,8%) e carcinoma de células acinares, 1 caso (0,8%) (Tab. 9) (Fig. 5).

Tabela 9 : Freqüência dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico.

Tipo histológico	nº de pacientes	(%)
Carcinoma mucoepidermóide de alto grau	45	35,2
Carcinoma mucoepidermóide de baixo grau	31	24,2
Carcinoma adenóide cístico	34	26,6
Adenocarcinoma	9	7
Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau	3	2,4
Cistadenocarcinoma papilífero	2	1,5
Carcinoma de ducto salivar	2	1,5
Carcinoma de células acinares	1	0,8
Adenocarcinoma de células basais	1	0,8
TOTAL	128	100

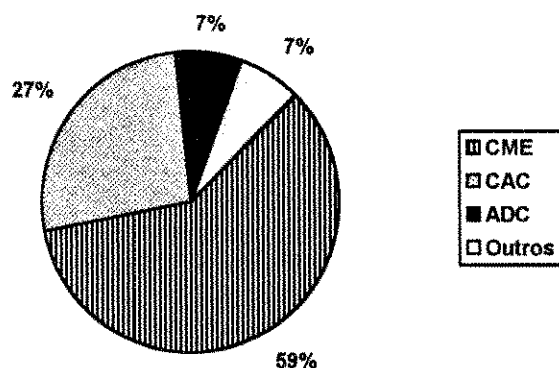


Figura 5: Frequência dos tumores malignos de acordo com o tipo histológico. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma, Outros- outros tipos histológicos.

O tratamento foi realizado em 106 pacientes (82,8%). A principal forma de tratamento foi a cirurgia, sendo realizada em 91 casos (85,9%). Em 58 pacientes (54,7%) foi realizada somente a cirurgia. Em 29 casos (27,3%) foi realizada cirurgia e radioterapia pós-operatória, em 1 caso (0,8%) cirurgia e quimioterapia e em outros 3 (2,8%) cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Tratamento radioterápico exclusivo foi realizado em 11 pacientes (10,4%). Radioterapia associada a quimioterapia foi realizada em 4 pacientes (3,8%) (Tab. 10) (Fig. 6).

Em 22 pacientes (17,2%) não foi realizado tratamento porque o tumor estava fora de possibilidades terapêuticas ou houve recusa do paciente ao tratamento proposto.

Tabela 10 : Frequência dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo de tratamento.

Tipo de tratamento	n° de pacientes	(%)
Cirurgia	58	54,8
Radioterapia	11	10,4
Cirurgia + Radioterapia	29	27,3
Cirurgia + Quimioterapia	1	0,9
Radioterapia + Quimioterapia	4	3,8
Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia	3	2,8
TOTAL	106	100

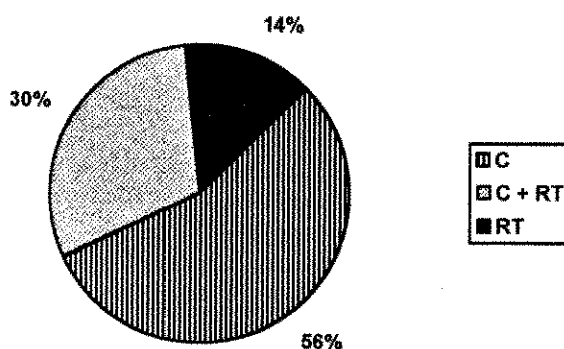


Figura 6: Frequência dos tumores malignos de acordo com o tipo de tratamento.
C- cirurgia, C + RT- cirurgia + radioterapia, RT- radioterapia.

Recorrências ocorreram em 17 pacientes (16%). Em 8 (47%) a recorrência foi local, em 4 (23,5%) no pescoço e em 5 (29,5%) à distância. Os principais locais de metástase à distância foram pulmão, fígado e ossos. Em 14 casos (13,2%) havia lesão residual e 4 pacientes (3,8%) tiveram óbito pós-operatório. Em 71 casos (67%) não houve recorrência (Tab. 11) (Fig. 7).

Dos 106 pacientes que receberam tratamento, 47 (44,4%) estavam vivos sem doença, 1 (0,9%) estava vivo com doença, 24 (22,6%) morreram devido ao câncer, 7 (6,6%) morreram por causas não relacionadas ao câncer e de 27 pacientes (25,5%) perdeu-se o seguimento (Tab. 11) (Fig 8).

Tabela 11 : Frequência dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com a recorrência e situação na última avaliação.

Variáveis	nº de pacientes	(%)
Recorrência		
não	71	67
local	8	7,5
pescoço	4	3,8
distância	5	4,7
lesão residual	14	13,2
óbito pós-operatório	4	3,8
Situação na última avaliação		
vivo sem doença	47	44,4
vivo com doença	1	0,9
morte por câncer	24	22,6
morte assintomática	7	6,6
sem seguimento sem doença	20	18,9
sem seguimento com doença	7	6,6
TOTAL	106	100

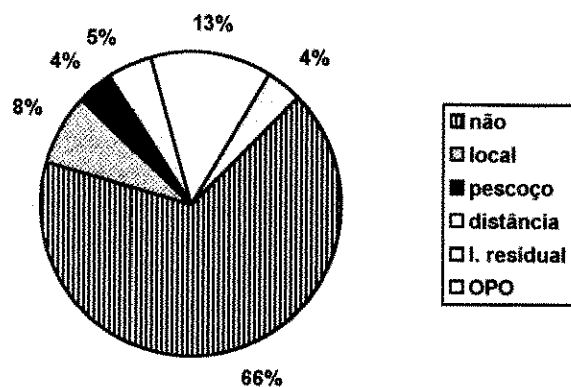


Figura 7: Frequência dos tumores malignos de acordo com a recorrência. OPO-óbito pós-operatório.

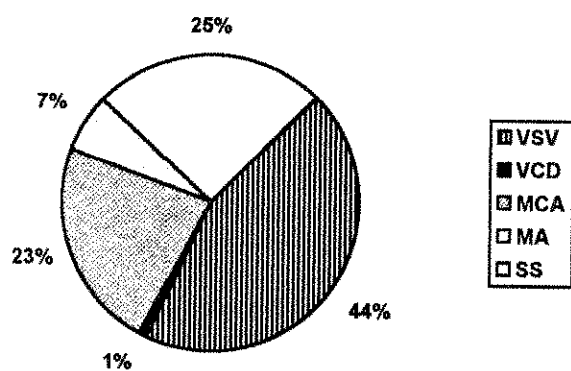


Figura 8: Frequência dos tumores malignos de acordo com a situação clínica da última informação. VSD- vivo sem doença, VCD- vivo com doença, MCA- morte por câncer, MA- morte assintomática, SS- sem seguimento.

Correlação entre as variáveis

Para correlacionar as variáveis de acordo com o tipo histológico, os tumores foram separados em 4 grupos: carcinoma mucoepidermóide, carcinoma adenóide cístico, adenocarcinoma e outros (os demais tipos histológicos).

Considerando a idade e os diversos tipos histológicos, o carcinoma mucoepidermóide foi mais freqüente na quinta e sexta décadas correspondendo a 33 casos (43,4%). O carcinoma adenóide cístico foi também mais freqüente na quinta e sexta décadas afetando 16 casos (47,1%). O adenocarcinoma e os outros tumores tiveram distribuição semelhante a partir da terceira década de vida. Nas duas primeiras décadas, somente seis casos foram observados, correspondendo ao carcinoma mucoepidermóide. Os demais tumores não foram detectados nesta faixa etária (Tab. 12).

A incidência em relação ao sexo foi igual somente no carcinoma adenóide cístico, representado por 17 casos (50%) no sexo masculino e 17 (50%) no sexo feminino. Nos outros tipos histológicos, os homens foram mais afetados que as mulheres (Tab. 12). Os pacientes brancos foram os mais afetados em todos os tipos histológicos correspondendo a grande maioria dos casos 102 (79,7%) (Tab. 12).

Tabela 12 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico, faixa etária, sexo e grupo étnico. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma.

Variáveis	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
Faixa etária (anos)					
≤ 20	6 (7,9)	0	0	0	6 (4,7)
21-40	20 (26,3)	7 (20,6)	3 (33,3)	2 (22,2)	32 (25)
41-60	33 (43,4)	16 (47,1)	3 (33,3)	3 (33,3)	55 (43)
61-96	17 (22,4)	11 (32,4)	3 (33,3)	4 (44,4)	35 (27,3)
Sexo					
Masculino	41 (53,9)	17 (50)	5 (55,6)	6 (66,7)	69 (53,9)
Feminino	35 (46,1)	17 (50)	4 (44,4)	3 (33,3)	59 (46,1)
Grupo étnico					
Branco	59 (77,6)	30 (88,2)	6 (66,7)	7 (77,8)	102 (79,7)
Não-branco	17 (22,4)	4 (11,8)	3 (33,3)	2 (22,2)	26 (20,3)
TOTAL	76 (59,4)	34 (26,6)	9 (7)	9 (7)	128 (100)

O carcinoma mucoepidermóide e adenocarcinoma tiveram tempo de queixa mais longo. Em 26 (34,2%) carcinomas mucoepidermóides e 4 (44,4%) adenocarcinomas o tempo de queixa foi maior que 24 meses. O carcinoma adenóide cístico também teve longo período de queixa. Em 15 pacientes (44,1%) o tempo foi maior que 13 meses (Tab. 13). Na grande maioria dos casos 107 (83,6%) a presença de tumor foi a queixa principal em todos os tipos histológicos (Tab.13).

Tabela 13 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico, tempo de queixa e tipo de queixa. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma.

Variáveis	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
Tempo de queixa (meses)					
≤ 3	14 (18,4)	5 (14,7)	2 (22,2)	4 (44,4)	25 (19,5)
4 - 6	11 (14,5)	2 (5,9)	1 (11,1)	1 (11,1)	15 (11,7)
7 - 9	6 (7,9)	4 (11,8)	1 (11,1)	0	11 (8,6)
10 - 12	9 (11,8)	8 (23,5)	0	2 (22,2)	19 (14,8)
13 - 24	10 (13,2)	10 (29,4)	1 (11,1)	0	21 (16,4)
> 24	26 (34,2)	5 (14,7)	4 (44,4)	2 (22,2)	37 (28,9)
Tipo de queixa					
tumor/ferida	64 (84,2)	28 (82,4)	7 (77,8)	8 (88,9)	107 (83,6)
dor	6 (7,9)	4 (11,8)	0	0	10 (7,8)
tumor + dor	1 (1,3)	0	1 (11,1)	0	2 (1,6)
outra	5 (6,6)	2 (5,9)	1 (11,1)	1 (11,1)	9 (7)
TOTAL	76 (59,4)	34 (26,6)	9 (7)	9 (7)	128 (100)

Em todos os tipos histológicos, o palato duro foi o local mais freqüentemente comprometido. O carcinoma adenóide cístico teve alta incidência na língua, correspondendo a 9 casos (26,5%), sendo o segundo local de maior ocorrência deste tipo histológico (Tab. 14).

Tabela 14 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico e localização. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma.

Localização	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
Palato duro	33 (43,4)	17 (50)	5 (55,6)	7 (77,8)	62 (48,4)
Língua	6 (7,9)	9 (26,5)	1 (11,1)	0	16 (12,5)
Região jugal	12 (15,8)	1 (2,9)	0	0	13 (10,2)
Palato mole	9 (11,8)	2 (5,9)	1 (11,1)	0	12 (9,4)
Área retromolar	8 (10,5)	1 (2,9)	0	0	9 (7)
Outros	8 (10,5)	4 (11,8)	2 (22,2)	2 (22,2)	16 (12,5)
TOTAL	76 (59,4)	34 (26,6)	9 (7)	9 (7)	128 (100)

Com relação ao tamanho do tumor, em 50 casos (39%) o tamanho variou de 2 a 4 cm, em 37 casos (28,9%) variou de 4 a 6 cm, em 28 casos (21,8%) foi menor que 2 cm e em 6 casos (4,9%) variou de 6 a 8 cm. Em 7 casos (5,4%) o tamanho do tumor não foi relatado (Tab. 15). No carcinoma mucoepidermóide o diâmetro mais comum variou de 2,1 a 4 cm. O carcinoma adenóide cístico e o adenocarcinoma apresentaram diâmetro de 4,1 a 6 cm, em 13 (38,2%) e 4 (44,4%) pacientes respectivamente (Tab. 15).

Tabela 15 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico e diâmetro do tumor. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma.

Diâmetro do tumor (cm)	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
≤ 2	18 (23,7)	5 (14,7)	2 (22,2)	3 (33,3)	28 (21,8)
2,1 - 4	32 (42,1)	12 (35,3)	1 (11,1)	5 (55,6)	50 (39)
4,1 - 6	19 (25)	13 (38,2)	4 (44,4)	1 (11,1)	37 (28,9)
6,1 - 8	3 (3,9)	2 (5,9)	1 (11,1)	0	6 (4,9)
ignorado	4 (5,3)	2 (5,9)	1 (11,1)	0	7 (5,4)
TOTAL	76 (59,4)	34 (26,6)	9 (7)	9 (7)	128 (100)

Na grande maioria dos casos 124 (96,9%) não havia infiltração na pele. Em apenas 4 casos (3,1%) a pele estava infiltrada, sendo um carcinoma mucoepidermóide, um adenocarcinoma, um carcinoma adenóide cístico e um carcinoma de células basais (Tab. 16).

Infiltração óssea foi observada em 34 casos (26,6%). A maioria ocorreu no carcinoma mucoepidermóide, 17 casos (22,4%). Infiltração óssea por adenocarcinoma ocorreu em 5 casos, correspondendo a 14,7% do total de tumores com este tipo de infiltração. Entretanto, a frequência de acometimento ósseo foi de 55,6%, visto que de um total de 9 adenocarcinomas, 5 tiveram infiltração óssea. Em 94 casos (73,4%), as estruturas ósseas não estavam comprometidas.

Infiltração em nervo não foi observada na grande maioria dos casos 124 (96,9%). Em 4 casos (3,1%) que tiveram infiltração em nervo, 2 ocorreram em

carcinoma adenóide cístico, 1 em carcinoma mucoepidermóide e 1 em adenocarcinoma (Tab. 16).

Tabela 16 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico e presença ou não de infiltração em pele, osso e nervo. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma.

Variáveis	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
Pele					
não	75 (98,7)	33 (97,1)	8 (88,9)	8 (88,9)	124 (96,9)
sim	1 (1,3)	1 (2,9)	1 (11,1)	1 (11,1)	4 (3,1)
Osso					
não	59 (77,6)	23 (67,6)	4 (44,4)	8 (88,9)	94 (73,4)
sim	17 (22,4)	11 (32,4)	5 (55,6)	1 (11,1)	34 (26,6)
Nervo					
não	75 (98,7)	32 (94,1)	8 (88,9)	9 (100)	124 (96,9)
sim	1 (1,3)	2 (5,9)	1 (11,1)	0	4 (3,1)
TOTAL	76 (59,4)	34 (26,6)	9 (7)	9 (7)	128 (100)

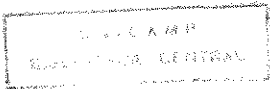
Com relação ao estadiamento clínico, a maioria dos tumores foi classificada como T2 e T4. O carcinoma mucoepidermóide foi mais freqüentemente classificado como T2, 28 casos (36,8%). O carcinoma adenóide cístico e adenocarcinoma foram mais comumente classificados como T4, correspondendo respectivamente a 16 (47,1%) e 4 casos (44,4%) (Tab. 17). Dos 128 tumores, 107 (83,6%) foram classificados como N0 e este estágio foi o mais comum em todos os tipos histológicos. Cinco casos (3,9%) foram classificados

como N1, 3 (2,3%) como N2a, 5 (3,9%) como N2b, 5 (3,9%) como N2c e 3 (2,3%) como N3. Nenhum caso foi estadiado como Nx. O tipo histológico que mais apresentou metástase regional foi o carcinoma mucoepidermóide. Dos 21 casos de metástase regional, 12 eram carcinomas mucoepidermóides, 5 carcinomas adenóide císticos, 3 adenocarcinomas e 1 do grupo de outros tipos histológicos. Apesar do maior número de metástase regional ter ocorrido no carcinoma mucoepidermóide e carcinoma adenóide cístico, o resultado mais expressivo foi do adenocarcinoma. Os 3 casos corresponderam a 33,3% do total de 9 adenocarcinomas (Tab. 17). Metástase à distância foi observada em apenas um caso e correspondia a um carcinoma mucoepidermóide (Tab. 17).

Tabela 17 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico e estadiamento (TNM). CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma.

Variáveis	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
Estádio clínico T					
T 1	18 (23,7)	5 (14,7)	2 (22,2)	3 (33,3)	28 (21,9)
T 2	28 (36,8)	8 (23,5)	1 (11,1)	5 (55,6)	42 (32,8)
T 3	9 (11,8)	5 (14,7)	2 (22,2)	0	16 (12,5)
T 4	20 (26,4)	16 (47,1)	4 (44,4)	1 (11,1)	41 (32)
T x	1 (1,3)	0	0	0	1 (0,8)
Estádio clínico N					
N 0	64 (84,2)	29 (85,3)	6 (66,7)	8 (88,9)	107 (83,6)
N 1	1 (1,3)	2 (5,9)	2 (22,2)	0	5 (3,9)
N 2a	3 (3,9)	0	0	0	3 (2,3)
N 2b	4 (5,3)	1 (2,9)	0	0	5 (3,9)
N 2c	3 (3,9)	1 (2,9)	1 (11,1)	0	5 (3,9)
N 3	1 (1,3)	1 (2,9)	0	1 (11,1)	3 (2,3)
Estádio clínico M					
M 0	75 (98,7)	34 (100)	9 (100)	9 (100)	127 (99,2)
M 1	1 (1,3)	0	0	0	1 (0,8)
TOTAL	76 (59,4)	34 (26,6)	9 (7)	9 (7)	128 (100)

O tratamento foi realizado em 106 casos (82,8%). Para correlacionar o tipo de tratamento e o tipo histológico, as modalidades terapêuticas foram separadas em grupos: cirurgia, radioterapia e cirurgia associada a radioterapia. Os casos em que o tratamento quimioterápico estava associado, foram classificados em um dos grupos citados acima considerando somente o tratamento cirúrgico e radioterápico. Por exemplo, os 4 casos em que foi realizada radioterapia e



quimioterapia foram classificados no grupo de radioterapia exclusiva. A principal forma de tratamento foi a cirurgia, sendo realizada em 91 casos (85,9%). Em 59 pacientes (55,7%) foi realizada somente a cirurgia e em 32 (30,2%) foi realizada cirurgia e radioterapia pós-operatória. Tratamento radioterápico exclusivo foi feito em 15 pacientes (14,1%).

Os carcinomas mucoepidermóides e o grupo classificado como outros tipos histológicos foram tratados principalmente por cirurgia, correspondendo a 41 (61,2%) e 6 casos (85,7%) respectivamente. Os carcinomas adenóide císticos foram tratados com maior frequência com cirurgia associada a radioterapia pós-operatória, sendo realizado em 11 pacientes (40,7%). Em 10 casos (37%) o tratamento foi somente cirúrgico. Os adenocarcinomas foram tratados com cirurgia, radioterapia e cirurgia associada a radioterapia com frequências semelhantes (Tab. 18).

Tabela 18 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico e tratamento. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma, RT- radioterapia.

Tratamento	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
cirurgia	41 (61,2)	10 (37)	2 (40)	6 (85,7)	59 (55,7)
RT	7 (10,4)	6 (22,3)	2 (40)	0	15 (14,1)
cirurgia + RT	19 (28,4)	11 (40,7)	1 (20)	1 (14,3)	32 (30,2)
TOTAL	67 (63,2)	27 (25,5)	5 (4,7)	7 (6,6)	106 (100)

O tratamento do pescoço não foi realizado na maioria dos pacientes, 74 (81,3%). Em 17 pacientes (18,7%) foi realizado esvaziamento cervical, sendo esvaziamento supra-omo-hióideo em 6 (35,3%), esvaziamento cervical radical em 10 (58,8%) e esvaziamento cervical radical bilateral em 1 (5,9 %). O tipo histológico que mais sofreu esvaziamento cervical foi o carcinoma mucoepidermóide. Dos 17 esvaziamentos cervicais, 10 (58,8%) foram por carcinomas mucoepidermóides. O outro tumor que recebeu esvaziamento cervical com maior frequência foi o carcinoma adenóide cístico, correspondendo a 6 casos (35,2%). Em nenhum dos 3 adenocarcinomas tratados cirurgicamente foi realizado esvaziamento cervical. Dos 7 tumores classificados como outros tipos histológicos tratados com cirurgia, apenas 1 recebeu esvaziamento cervical (Tab. 19).

Tabela 19 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico e esvaziamento cervical. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma, ESOH- esvaziamento supra-omo-hióideo, EC- esvaziamento cervical radical, ECB- esvaziamento cervical radical bilateral.

Esvaziamento cervical	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
não	50 (83,3)	15 (71,4)	3 (100)	6 (85,7)	74 (81,3)
ESOH	2 (3,3)	3 (14,3)	0	1 (14,3)	6 (6,6)
EC	7 (11,7)	3 (14,3)	0	0	10 (11)
ECB	1 (1,7)	0	0	0	1 (6,6)
TOTAL	60 (66)	21 (23)	3 (3,3)	7 (7,7)	91 (100)

Das 91 cirurgias realizadas, 64 (70,3%) foram ressecções bucais, seguido por 20 (22%) ressecções maxilares e 7 (7,7%) ressecções bucais e maxilares. As ressecções bucais foram as mais freqüentes em todos os tipos histológicos (Tab. 20).

Tabela 20 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico e tipo de cirurgia. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma, RM- ressecção maxilar, RB- ressecção bucal, RBM- ressecção bucal e maxilar.

Tipo de cirurgia	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
RM	12 (20)	7 (33,3)	0	1 (14,3)	20 (22)
RB	47 (78,3)	9 (42,8)	2 (66,7)	6 (85,7)	64 (70,3)
RBM	1 (1,7)	5 (23,9)	1 (33,3)	0	7 (7,7)
TOTAL	60 (66)	21 (23)	3 (3,3)	7 (7,7)	91 (100)

Dos 17 pacientes que foram submetidos ao esvaziamento cervical, 7 (41,2%) mostraram ausência de linfonodos comprometidos histologicamente. Em 10 casos (58,8%) havia neoplasia nos linfonodos ressecados, ocorrendo em 6 carcinomas mucoepidermóides e 4 carcinomas adenóide císticos (Tab. 21).

Tabela 21 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico e comprometimento de linfonodos. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma.

Comprometimento de linfonodos	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
negativo	4 (40)	2 (33,3)	0	1 (100)	7 (41,2)
positivo	6 (60)	4 (66,7)	0	0	10 (58,8)
TOTAL	10 (58,8)	6 (35,3)	0	1 (5,9)	17 (100)

Infiltração óssea foi observada em 19 casos (20,9%) e infiltração perineural em 1 (1,1%) (Tab. 22).

Tabela 22: Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico e presença de infiltração ósea e perineural. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma, IP- infiltração perineural, IO- infiltração óssea, IG- ignorado.

Variáveis	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
não	47 (78,3)	12 (57,2)	3 (100)	6 (85,7)	68 (74,7)
IP	1(1,7)	0	0	0	1 (1,1)
IO	11 (18,3)	8 (38)	0	0	19 (20,9)
IG	1 (1,7)	1 (4,8)	0	1 (14,3)	3 (3,3)
TOTAL	60 (66)	21 (23)	3 (3,3)	7 (7,7)	91 (100)

Complicações foram observadas em 14 pacientes (15,4%), sendo que em 5 casos (5,5%) ocorreu óbito pós-operatório, em 3 (3,3%) infecção, em 1 (1,1%) necrose de retalho, em outro (1,1%) seroma e em 4 pacientes (4,4%) outros tipos de complicações.

O carcinoma adenóide cístico foi o que mais apresentou recorrências. Dos 8 casos que tiveram recorrência local, 4 (50%) foram carcinomas adenóide císticos. Das 4 metástases regionais, 2 (50%) o tipo histológico também foi carcinoma adenóide cístico. Com relação a metástase à distância, ela também

ocorreu mais freqüentemente em casos de carcinoma adenóide cístico. Dos 5 casos observados, 4 (80%) foram carcinomas adenóide císticos (Tab. 23).

Tabela 23 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico e recorrência. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma.

Recorrência	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
não	52 (77,6)	11 (40,8)	2 (40)	6 (85,7)	71 (67)
local	4 (5,9)	4 (14,8)	0	0	8 (7,5)
pescoço	1 (1,5)	2 (7,4)	1 (20)	0	4 (3,8)
distância	0	4 (14,8)	0	1 (14,3)	5 (4,7)
lesão residual	7 (10,5)	5 (18,5)	2 (40)	0	14 (13,2)
óbito pós-operatório	3 (4,5)	1 (3,7)	0	0	4 (3,8)
TOTAL	67 (63,2)	27 (25,5)	5 (4,7)	7 (6,6)	106 (100)

O grupo de tumores classificados como outros tipos histológicos foi o que apresentou melhor resultado ao final do estudo. Dos 7 tumores deste grupo, 5 (71,4%) estavam vivos sem doença em atividade. O carcinoma mucoepidermóide também apresentou bom resultado, sendo que 33 casos (49,2%) estavam vivos sem doença. De todos os tipos histológicos, o que teve maior incidência de morte provocada pelo tumor foi o carcinoma adenóide cístico. Dos 27 casos de carcinoma adenóide cístico que receberam tratamento, 11 (40,7%) morreram por causa do câncer (Tab. 24).

Tabela 24 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o tipo histológico e situação na última avaliação. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma, VSD- vivo sem doença, VCD- vivo com doença, MCA- morte por câncer, MA- morte assintomática, SSSD- sem seguimento sem doença, SSCD- sem seguimento com doença.

Situação na última avaliação	Tipo histológico				TOTAL (%)
	CME (%)	CAC (%)	ADC (%)	OUTROS (%)	
VSD	33 (49,2)	8 (29,6)	1 (20)	5 (71,4)	47 (44,4)
VCD	1 (1,5)	0	0	0	1 (0,9)
MCA	11 (16,5)	11 (40,7)	1 (20)	1 (14,3)	24 (22,6)
MA	4 (5,9)	1 (3,7)	1 (20)	1 (14,3)	7 (6,6)
SSSD	15 (22,4)	4 (14,8)	1 (20)	0	20 (18,9)
SSCD	3 (4,5)	3 (11,2)	1 (20)	0	7 (6,6)
TOTAL	67 (63,2)	27 (25,5)	5 (4,7)	7 (6,6)	106 (100)

Analizando as recorrências de acordo com o tipo de tratamento, observamos que das 17 recorrências, 8 ocorreram nos pacientes tratados por cirurgia e 9 nos tratados por cirurgia e radioterapia pós-operatória. Dos 15 pacientes tratados com radioterapia exclusiva, 13 (86,7%) apresentaram lesão residual e somente 2 (13,3%) não apresentaram recorrência (Tab. 25).

Tabela 25 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com a recorrência e o tipo de tratamento. RT- radioterapia.

Local da recorrência	Tipo de tratamento			TOTAL (%)
	cirurgia (%)	RT (%)	cirurgia + RT (%)	
não	47 (79,7)	2 (13,3)	22 (68,8)	71 (67)
local	3 (5,1)	0	5 (15,6)	8 (7,5)
pescoço	3 (5,1)	0	1 (3,1)	4 (3,8)
distância	2 (3,4)	0	3 (9,4)	5 (4,7)
lesão residual	0	13 (86,7)	1 (3,1)	14 (13,2)
óbito pós-operatório	4 (6,8)	0	0	4 (3,8)
TOTAL	59 (55,7)	15 (14,1)	32 (30,2)	106 (100)

O melhor resultado de tratamento foi observado no grupo tratado por cirurgia. Dos 59 pacientes deste grupo, 31 (52,5%) estavam vivos sem doença e 16 (27,1%) foram perdidos de vista sem doença, totalizando 79,6% de casos em controle. Do grupo tratado por radioterapia exclusiva, 9 (60%) morreram por causa do tumor e de 5 (33,3%) não se tem informações do seguimento, mas estavam com doença na última avaliação, totalizando 93,3% de casos não controlados (Tab 26).

Tabela 26 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com o status e tipo de tratamento. RT- radioterapia, VSD- vivo sem doença, VCD- vivo com doença, MCA- morte por câncer, MA- morte assintomática, SSSD- sem seguimento sem doença, SSCD- sem seguimento com doença.

Situação na última avaliação	Tipo de tratamento			TOTAL (%)
	cirurgia (%)	RT (%)	cirurgia + RT (%)	
VSD	31 (52,5)	1 (6,7)	15 (46,9)	47 (44,4)
VCD	0	0	1 (3,1)	1 (0,9)
MCA	9 (15,3)	9 (60)	6 (18,8)	24 (22,6)
MA	3 (5,1)	0	4 (12,5)	7 (6,6)
SSSD	16 (27,1)	0	4 (12,5)	20 (18,9)
SSCD	0	5 (33,3)	2 (6,3)	7 (6,6)
TOTAL	59 (55,7)	15 (14,1)	32 (30,2)	106 (100)

O resultado do tratamento dos pacientes está diretamente relacionado com a recorrência e presença de lesão residual. No grupo dos pacientes vivos sem doença, 91,5% não tiveram recorrência e apenas 8,6% tiveram recorrência local ou no pescoço. No único caso em que o paciente estava vivo com doença, havia recorrência local. Dos 24 pacientes que morreram por causa do tumor, 3 (12,5%) apresentaram recorrência local, 1 (4,2%) no pescoço, 5 (29,8%) à distância e outros 10 (41,6%) pacientes apresentaram lesão residual. Nenhum dos pacientes que morreu devido a outras causas apresentou recorrência ou lesão residual (Tab. 27).

Tab. 27 : Correlação dos tumores malignos de glândulas salivares menores de acordo com a recorrência e o situação na última avaliação. VSD- vivo sem doença, VCD- vivo com doença, MCA- morte por câncer, MA- morte assintomática, SSSD- sem seguimento sem doença, SSCD- sem seguimento com doença.

Local da recorrência	Situação na última avaliação						TOTAL (%)
	VSD (%)	VCD (%)	MCA (%)	MA (%)	SSSD (%)	SSCD (%)	
não	43 (91,5)	0	1 (4,2)	7 (100)	19 (95)	1 (14,3)	71 (67)
local	2 (4,3)	1 (100)	3 (12,5)	0	1 (5)	1 (14,3)	8 (7,5)
pescoço	2 (4,3)	0	1 (4,2)	0	0	1 (14,3)	4 (3,8)
distância	0	0	5 (29,8)	0	0	0	5 (4,7)
lesão residual	0	0	10 (41,6)	0	0	4 (57,1)	14 (13,2)
óbito pós- operatório	0	0	4 (16,6)	0	0	0	4 (3,8)
TOTAL	47 (44,4)	1 (0,9)	24 (22,6)	7 (6,6)	20 (18,9)	7 (6,6)	106 (100)

SOBREVIDA GLOBAL

A sobrevida global foi analisada nos períodos de 5 e 10 anos, sendo 80,4% e 62,5% respectivamente (Fig. 9). Para análise da sobrevida de acordo com a idade, os pacientes foram separados em 4 grupos: idade menor ou igual a 20 anos, de 21 a 40 anos, de 41 a 60 anos e maior que 60 anos. No período de 5 anos, a menor taxa de sobrevida foi dos pacientes com mais de 60 anos de idade correspondendo a 71,9%. O mesmo se repetiu no período de 10 anos em que a sobrevida neste grupo foi de 35,4%. Todos os pacientes com menos de 20 anos estavam vivos após 10 anos de seguimento, sendo a diferença estatisticamente significativa ($P=0,05053$) (Tab. 28) (Fig. 10).

Os pacientes do sexo feminino tiveram maior taxa de sobrevida em ambos os períodos, 81,1% e 72%, respectivamente em 5 e 10 anos, comparados com 80% e 54,8% dos pacientes masculinos. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,15761$) (Tab. 28) (Fig. 11).

Com relação ao grupo étnico, os pacientes foram classificados em brancos e não brancos e a sobrevida foi semelhante. Em 10 anos de seguimento, a sobrevida global nos pacientes brancos foi de 61,7% e nos pacientes não brancos foi de 66,5% ($P=0,43702$) (Tab. 28) (Fig. 12).

Tabela 28 : Sobrevida global aos 5 e aos 10 anos de acordo com a faixa etária, sexo e grupo étnico. (a) Técnica de Kaplan-Meier, (b) Significância pelo teste de Mantel-Cox

		Sobrevida global (%) (a)		
Variável	Nº de casos (%)	5 anos	10 anos	P (b)
Faixa etária (anos)				
≤ 20	6 (4,7)	100	100	0,05053
21 - 41	32 (25)	77,9	60,2	
41 - 60	55 (43)	83,9	71,5	
> 60	35 (27,3)	71,9	35,4	
Sexo				
Masculino	69 (53,9)	80	54,8	0,15761
Feminino	59 (46,1)	81,1	72	
Grupo étnico				
Branco	102 (79,7)	80,4	61,7	0,43702
Não-branco	26 (20,3)	79,8	66,5	

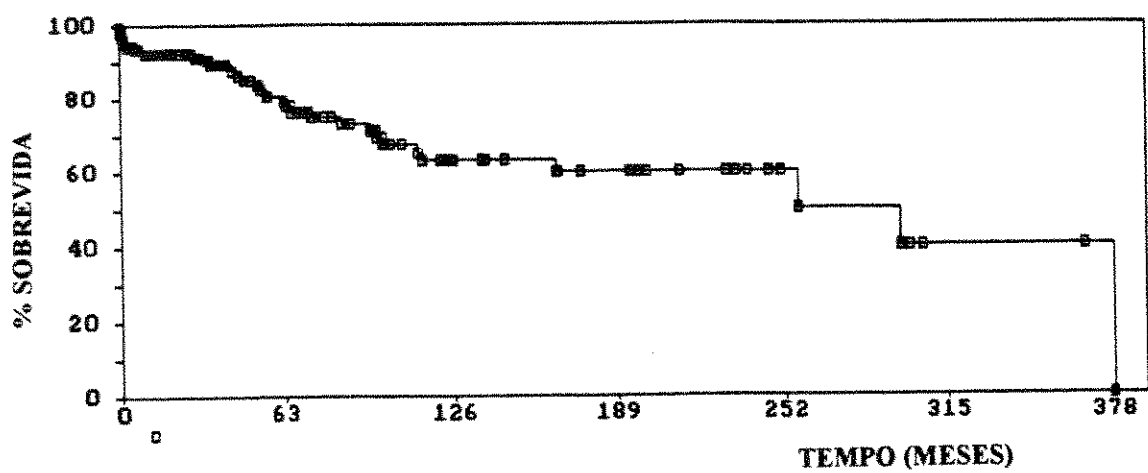


Figura 9: Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier, não estratificada por nenhuma variável.

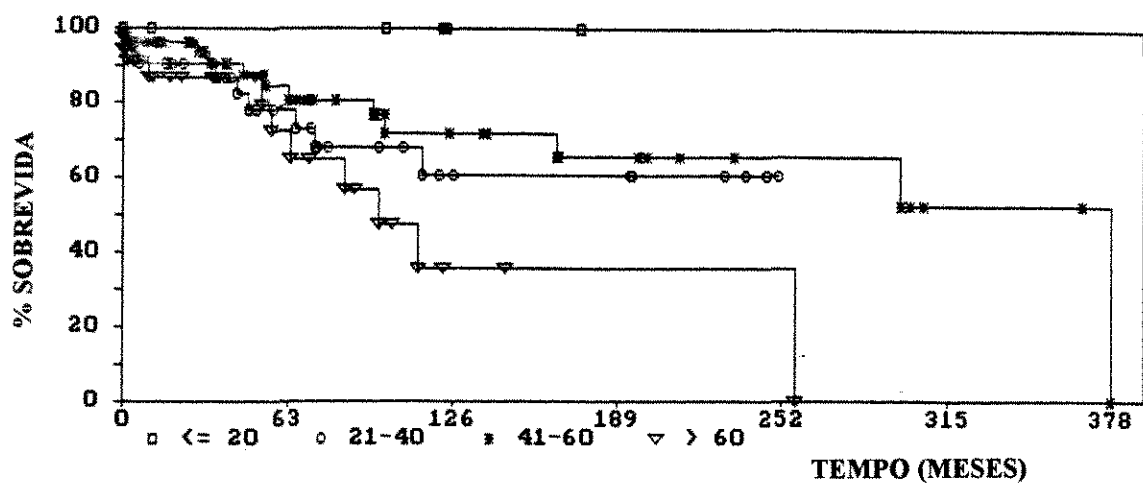


Figura 10 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com a faixa etária (anos).

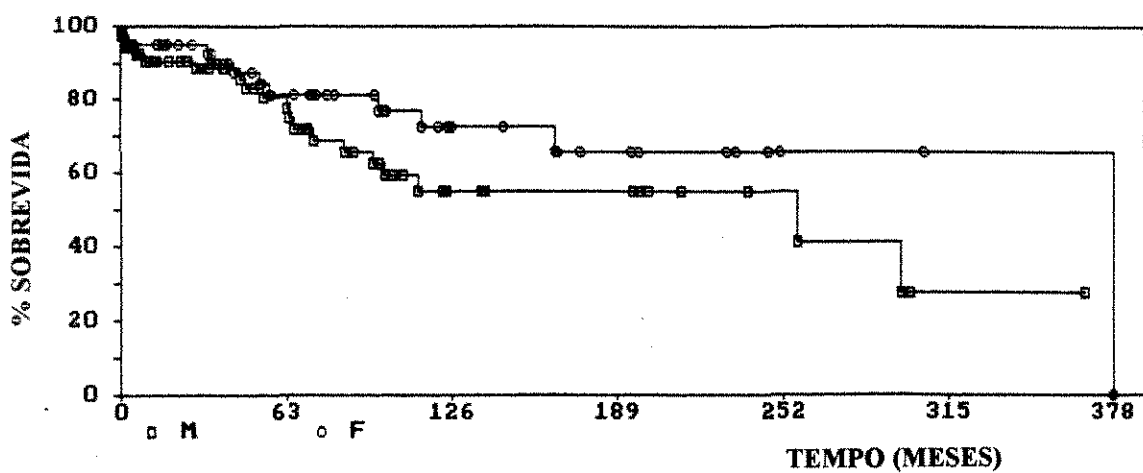


Figura 11 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o sexo. M- masculino, F- feminino.

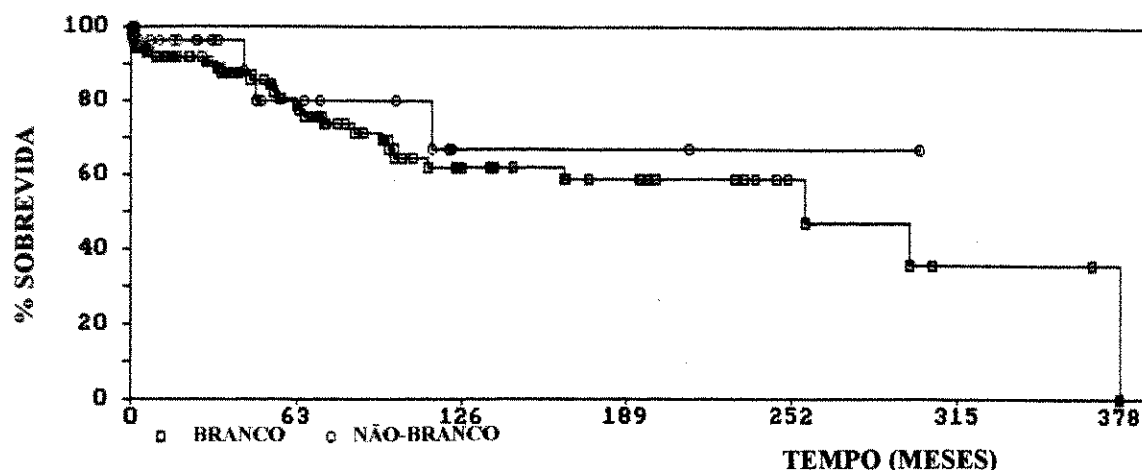


Figura 12 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o grupo étnico.

O tempo de queixa não foi um fator importante na análise da sobrevida. Os pacientes que tiveram tempo de queixa maior que 24 meses, tiveram sobrevida semelhante aos pacientes com queixa menor que 3 meses. ($P= 0,73680$) (Tab. 29) (Fig. 13).

A localização do tumor também não modificou a sobrevida global. Os pacientes com tumores localizados no palato mole e região jugal tiveram sobrevida em 10 anos de 82,5% e 88,8% respectivamente. Em contraste, os tumores localizados na língua tiveram pior prognóstico, apresentando sobrevida em 10 anos de 38%. Estes resultados porém não foram estatisticamente diferentes. ($P= 0,23280$) (Tab. 29) (Fig. 14).

Tabela 29 : Sobrevida global de acordo com o tempo de queixa, localização topográfica. (a) Técnica de Kaplan-Meier, (b) Significância pelo teste de Mantel-Cox

		Sobrevida global (%) (a)		
Variável	Nº de casos (%)	5 anos	10 anos	P (b)
Tempo de queixa (meses)				
≤ 3	25 (19,5)	80,4	73,1	0,73680
4 - 6	15 (11,7)	78,9	69,1	
7 - 9	11 (8,6)	60,6	40,4	
10 - 12	19 (14,9)	88,8	66,6	
13 - 24	21 (16,4)	78,4	56	
> 24	37 (28,9)	83,8	57,8	
Localização				
Palato duro	62 (48,4)	82,8	60,3	0,23280
Língua	16 (12,5)	57,1	38	
Região jugal	13 (10,2)	88,8	88,8	
Palato mole	12 (9,4)	82,5	82,5	
Á. retromolar	9 (7)	74	74	
Outras	16 (12,5)	87,5	35	

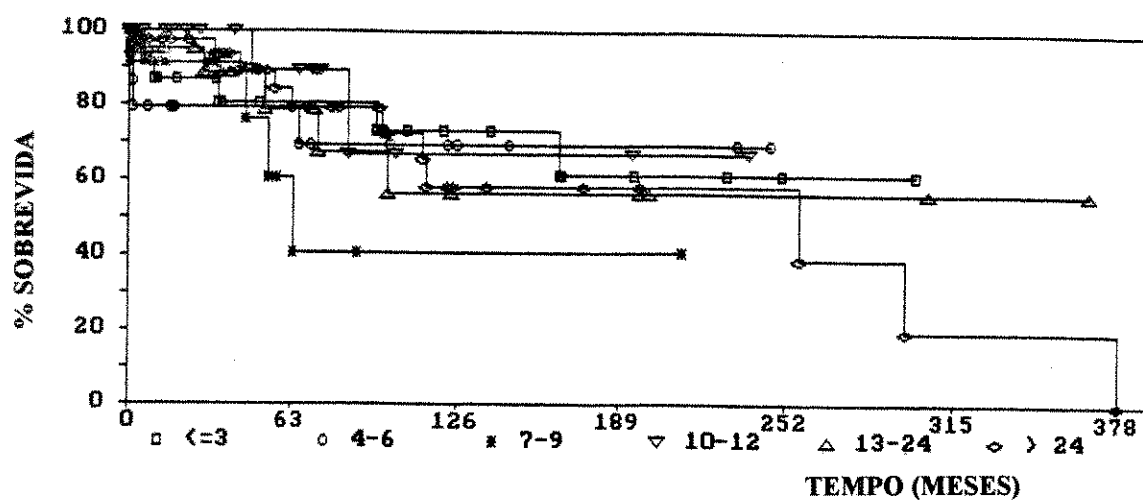


Figura 13 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o tempo de queixa.

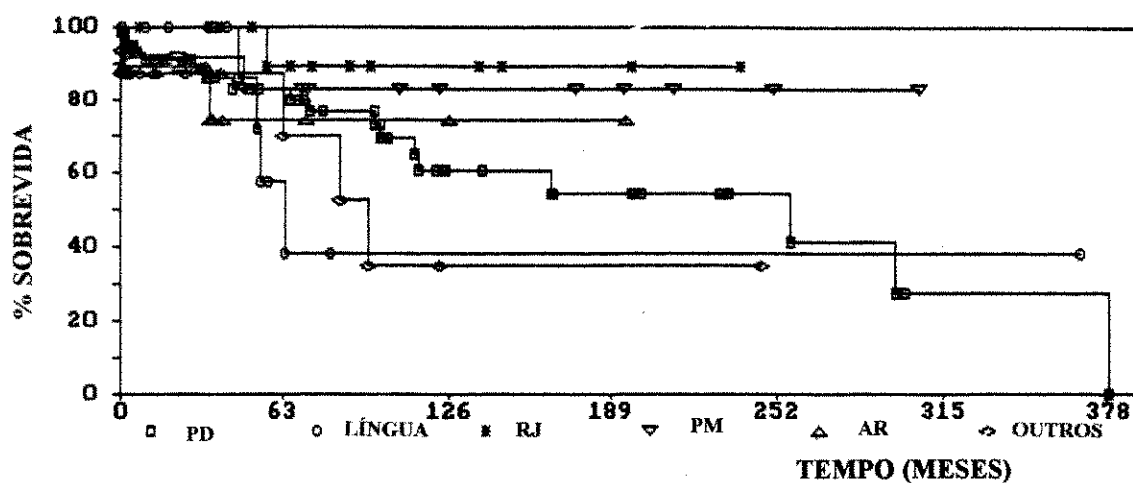


Figura 14 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com a localização do tumor. PD- palato duro, RJ- região jugal, PM- palato mole, AR- área retromolar.

O estadiamento clínico foi um indicador importante na sobrevida. Nos tumores T1, a sobrevida em 5 e 10 anos foi 86,6% e 71,5% respectivamente e caiu para 67% e 49,6% quando os tumores foram classificados como T4. Estes resultados foram estatisticamente diferentes com nível de significância de 5% ($P= 0,05063$) (Tab. 30) (Fig. 15).

O estágio N também modificou a taxa de sobrevida. Os tumores classificados como N0 tiveram em 5 e 10 anos sobrevida de 85,6% e 67,3% respectivamente. Quando havia comprometimento de linfonodos regionais, a sobrevida foi consideravelmente menor. Os casos de tumores dos estádios N1 e N2b tiveram sobrevida em 5 anos de 75% e 37,5% respectivamente. Entretanto, tiveram seguimento interrompido não atingindo 10 anos. Os tumores N3 tiveram seguimento até 40 meses não atingindo os 5 anos. Nenhum dos casos com tumores dos estádios N2a e N2c estavam vivos em 5 anos. ($P= 0,00000$) (Tab. 30) (Fig. 15).

Tabela 30 : Sobrevida global de acordo com os estádios T e N. (a) Técnica de Kaplan-Meier, (b) Significância pelo teste de Mantel-Cox

		Sobrevida global (%) (a)		
Variável	Nº de casos (%)	5 anos	10 anos	P (b)
Estádio clínico T				
T 1	28 (21,9)	86,6	71,5	0,05063
T 2	42 (32,8)	91,7	69,8	
T 3	16 (12,5)	59,3	49,4	
T 4	42 (32,8)	67	49,6	
Estádio clínico N				
N 0	107 (83,5)	85,6	67,3	0,00000
N 1	5 (3,9)	75	---	
N 2A	3 (2,4)	0	0	
N 2B	5 (3,9)	37,5	---	
N 2C	5 (3,9)	0	0	
N 3	3 (2,4)	---	---	

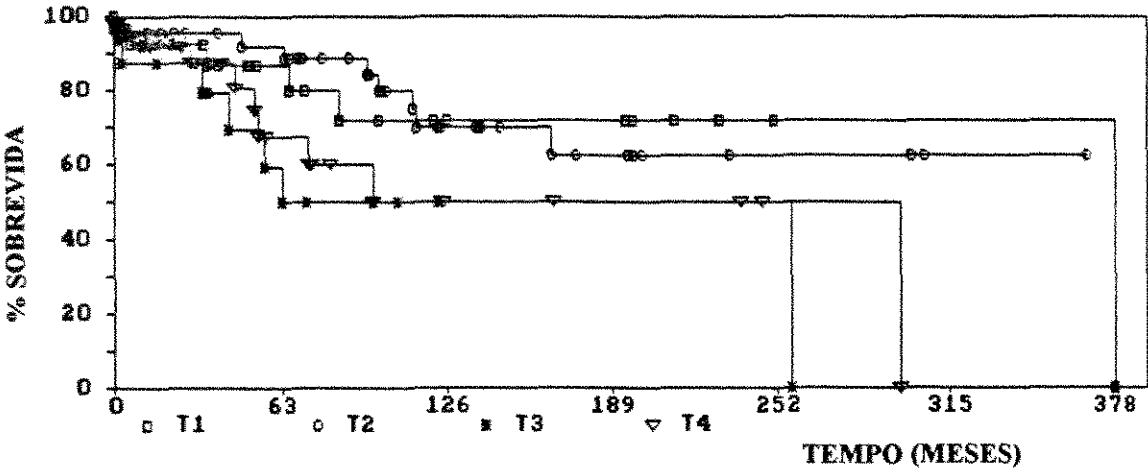


Figura 15 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o estágio T.

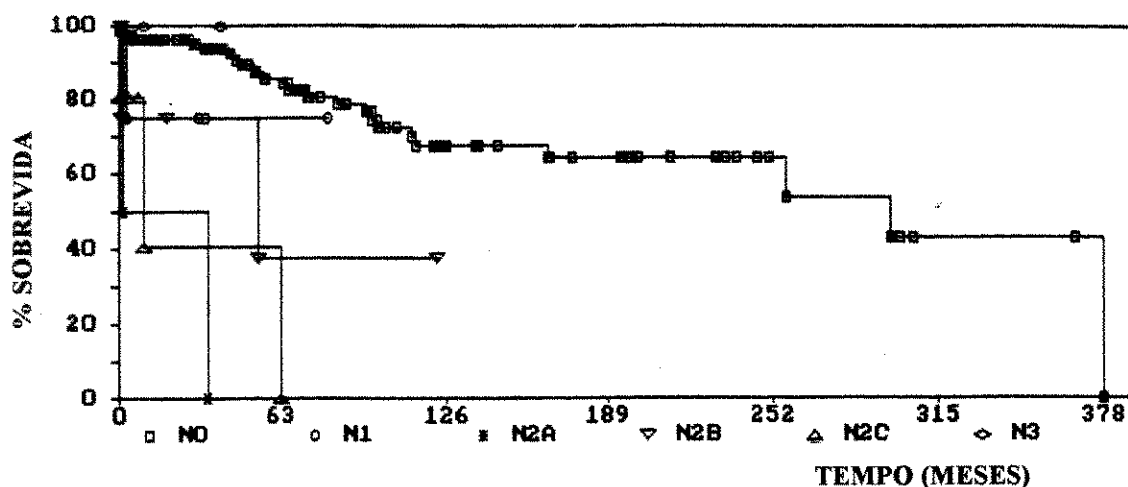


Figura 16 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o estágio N.

Para análise da sobrevida de acordo com o tipo histológico, os tumores foram separados em 4 grupos: carcinoma mucoepidermóide, carcinoma adenóide cístico, adenocarcinoma e o último grupo englobou os demais tumores.

Os carcinomas mucoepidermóides foram os que apresentaram as maiores taxas de sobrevida em 10 anos, correspondendo a 76,9%. Os carcinomas adenóide císticos foram os que apresentaram pior sobrevida em 10 anos, correspondendo a 25,6%. Esta diferença também não foi estatisticamente significativa ($P=0,13693$) (Tab. 31) (Fig. 17).

Os pacientes que não apresentaram linfonodos histologicamente comprometidos tiveram melhor sobrevida do que os pacientes que apresentaram metástase linfonodal. A sobrevida em 5 e 10 anos foi de 81,6% e 66% respectivamente nos pacientes sem envolvimento de linfonodos e caiu para 70% em 5 anos quando os linfonodos estavam comprometidos. Estes tumores tiveram

seguimento até 100 meses não atingindo 10 anos e nesse período a sobrevida foi de 23,3%, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($P= 0,00715$) (Tab. 31) (Fig. 18).

Quando não havia comprometimento de pele a sobrevida em 5 e 10 anos foi de 80,9% e 63% respectivamente. Os tumores com comprometimento de pele tiveram seguimento interrompido aos 8 meses e nesse período a sobrevida foi de 75%, sendo estes resultados estatisticamente significantes ($P= 0,03947$) (Tab. 31) (Fig. 19).

Com relação ao tecido ósseo a sobrevida foi consideravelmente menor quando havia envolvimento ósseo, correspondendo a 68,4% e 31,9% respectivamente em 5 e 10 anos. Quando não havia infiltração óssea, a sobrevida nestes períodos foi de 84% e 70% respectivamente. A diferença foi estatisticamente significativa ($P= 0,00452$) (Tab. 31) (Fig. 20).

Tabela 31 : Sobrevida global em 5 e 10 anos de acordo com o tipo histológico, presença de linfonodos, comprometimento de pele e comprometimento de osso. (a) Técnica de Kaplan-Meier, (b) Significância pelo teste de Mantel-Cox.

Variável	Nº de casos (%)	Sobrevida global (%) (a)		P (b)
		5 anos	10 anos	
Tipo histológico				
Ca.mucoepidermóide	76 (59,4)	83	76,9	0,13693
Ca.adenocístico	34 (26,6)	71,5	25,6	
Adenocarcinoma	9 (7)	80	53,3	
Outros	9 (7)	85,7	68,5	
Linfonodos (histológico)				
Negativo	118 (92,2)	81,6	66	0,00715
Positivo	10 (7,8)	70	---	
Comprometimento de pele				
Não	124 (96,8)	80,9	63	0,03947
Sim	4 (3,2)	---	---	
Comprometimento de osso				
Não	94 (73,4)	84	70	0,00452
Sim	34 (26,6)	68,4	31,9	

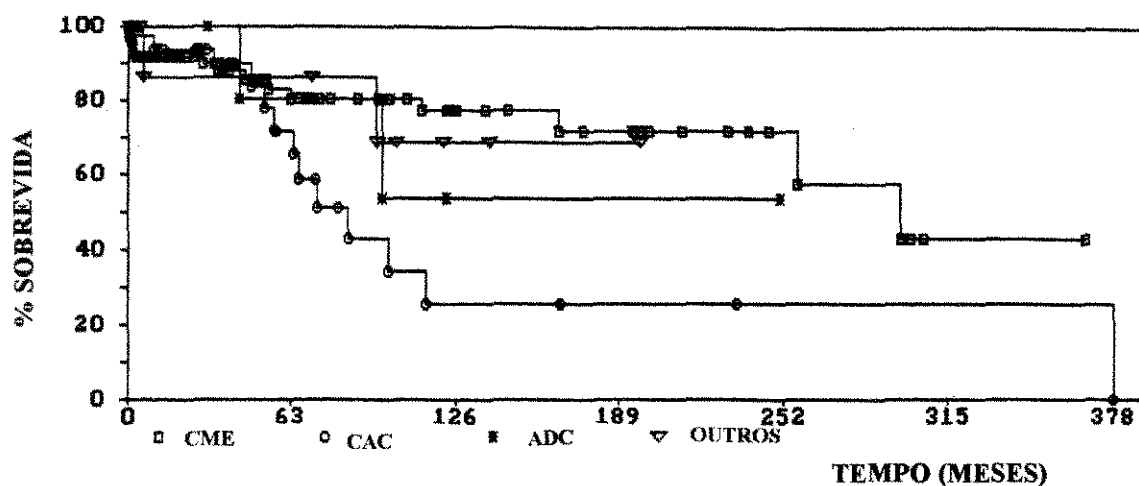


Figura 17: Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o tipo histológico. CME.- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma.

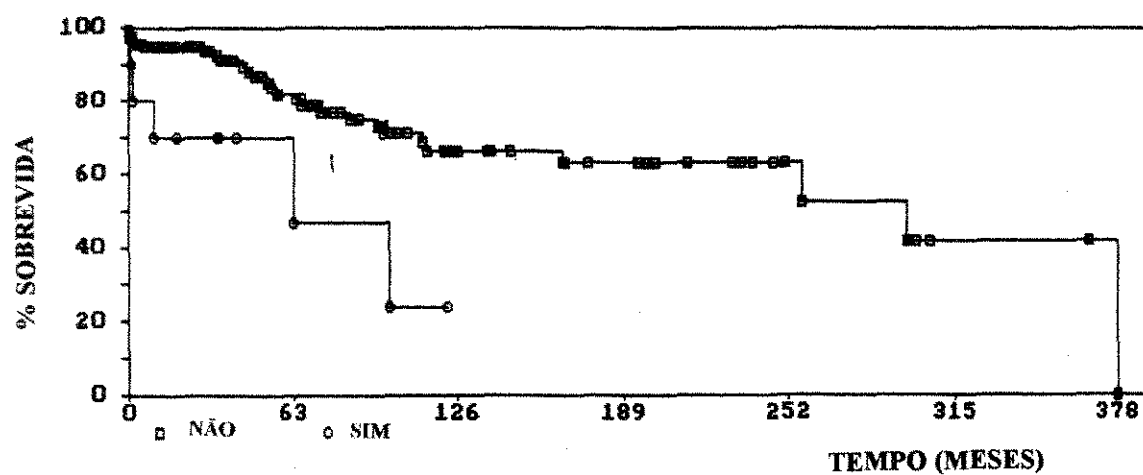


Figura 18 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o comprometimento de linfonodos.

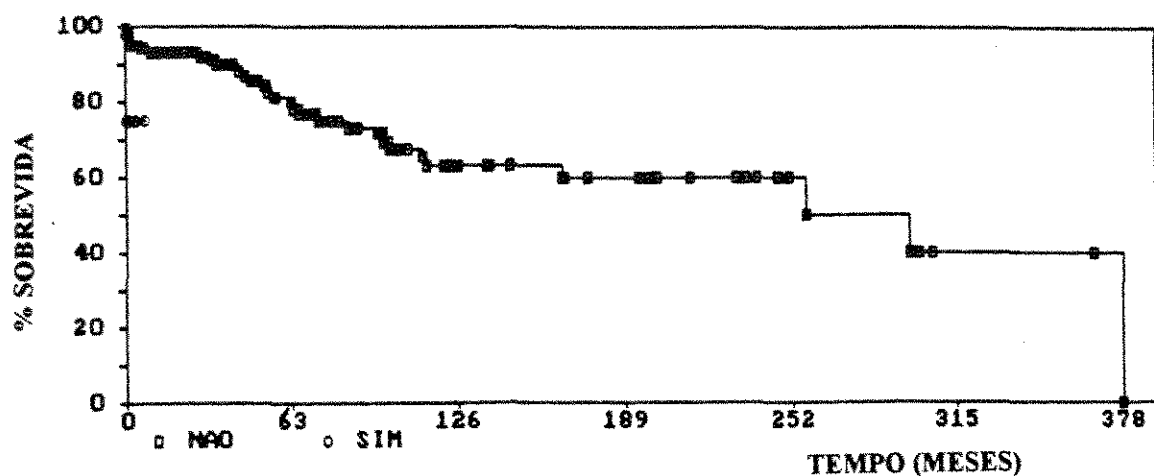


Figura 19 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o comprometimento de pele.

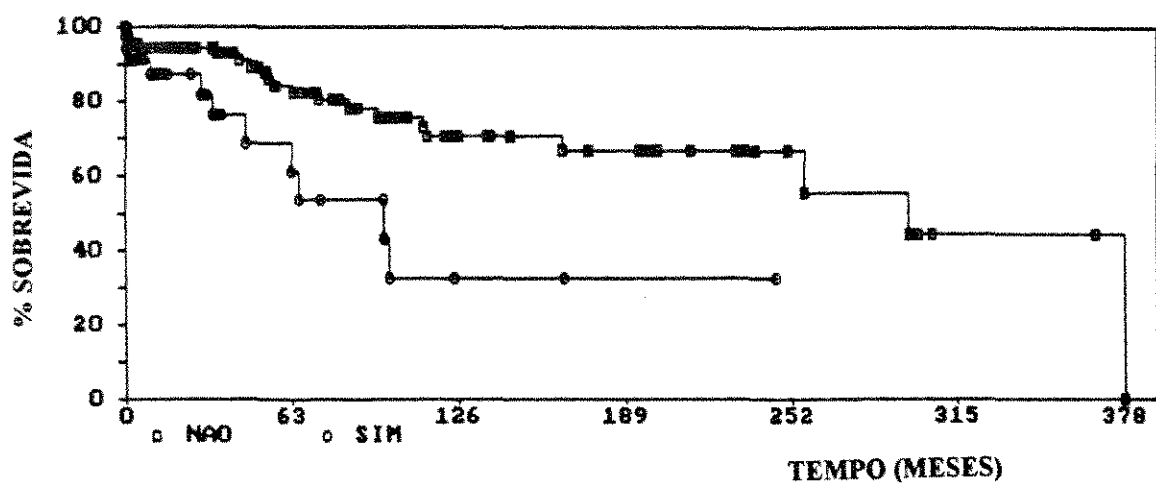


Figura 20 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o comprometimento de osso.

Outra variável que modificou a sobrevida foi o tipo de tratamento. Os pacientes que sofreram cirurgia tiveram melhor sobrevida, sendo 85,9% e 82,9% em 5 e 10 anos respectivamente. Os pacientes que sofreram cirurgia e receberam radioterapia pós-operatória, a sobrevida foi de 87,7% e 56% em 5 e 10 anos. Quando radioterapia foi empregada como tratamento exclusivo, a sobrevida foi consideravelmente menor, sendo que em 10 anos nenhum paciente estava vivo. Os pacientes que não receberam tratamento tiveram seguimento interrompido no máximo aos 40 meses, não podendo serem avaliados nos períodos determinados. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($P= 0,00138$) (Tab. 32) (Fig. 21).

Utilizando ainda a variável tipo de tratamento, os pacientes foram separados em tratados com cirurgia e em não tratados com cirurgia. Os pacientes que receberam tratamento cirúrgico tiveram sobrevida consideravelmente maior, sendo de 86,1% e 71,4% em 5 e 10 anos respectivamente, comparados a 53,1% em 5 anos dos pacientes que não receberam tratamento cirúrgico. Estes últimos pacientes tiveram seguimento interrompido aos 113 meses e nesse período a sobrevida foi de 14,7%. A diferença foi estatisticamente significativa ($P= 0,00569$) (Tab. 32) (Fig. 22).

O tipo de cirurgia realizada não modificou a sobrevida dos pacientes. As taxas de sobrevida nas ressecções maxilares, ressecções bucais e ressecções maxilares mais bucais, foram semelhantes em 5 e 10 anos e a diferença não foi estatisticamente significativa ($P= 0,32552$) (Tab. 32) (Fig. 23).

Tabela 32 : Sobrevida global em 5 e 10 anos de acordo com o tipo de tratamento e tipo de cirurgia. (a) Técnica de Kaplan-Meier, (b) Significância pelo teste de Mantel-Cox. RM- ressecção maxilar, RB- ressecção bucal, RBM- ressecção bucal e maxilar.

Sobrevida global (%) (a)				
Variável	Nº de casos (%)	5 anos	10 anos	P (b)
Tipo de tratamento				
Cirurgia	59 (46)	85,9	82,9	0,00138
RT	15 (11,7)	46	0	
Cirurgia + RT	32 (25)	87,7	56	
Não	22 (17,3)	---	---	
Tipo de tratamento				
Operado	91 (71)	86,1	71,4	0,00569
Não operado	37 (29)	53,1	---	
Tipo de cirurgia				
RM	20 (22)	92,3	64,6	0,32552
RB	64 (70,3)	86,4	78,2	
RBM	7 (7,7)	68,5	45,7	

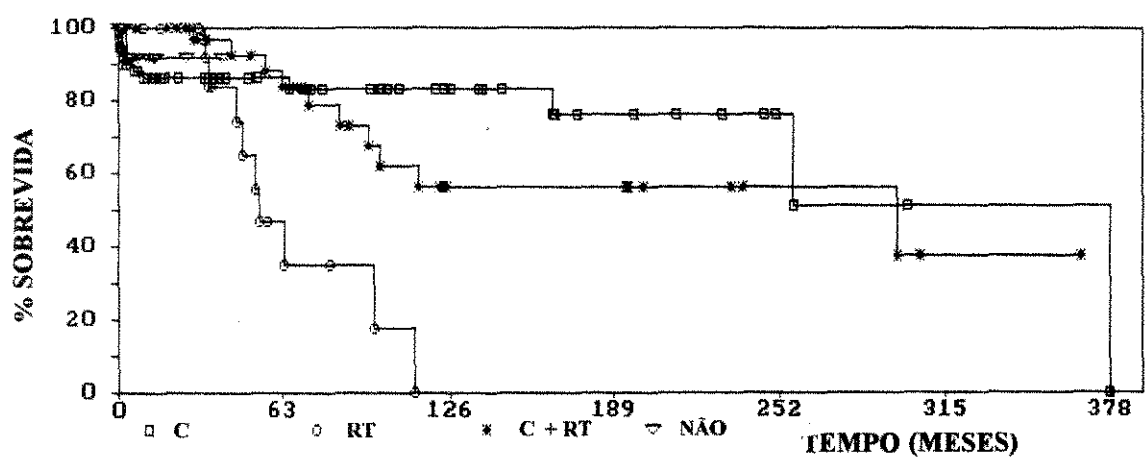


Figura 21 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o tipo de tratamento. C- cirurgia, RT- radioterapia, C + RT - cirurgia + radioterapia.

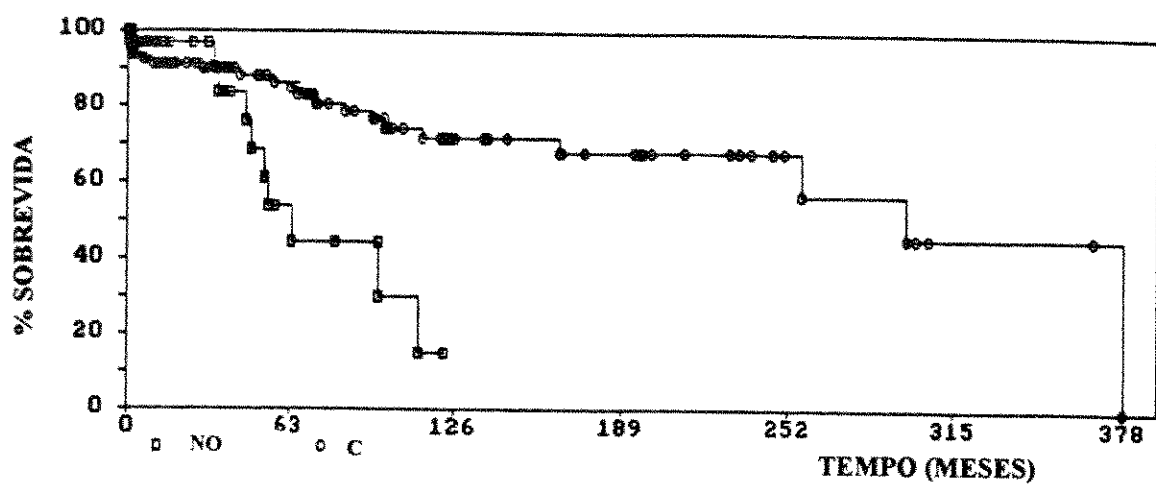


Figura 22 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o tipo de tratamento. NO- não operado, C- cirurgia.

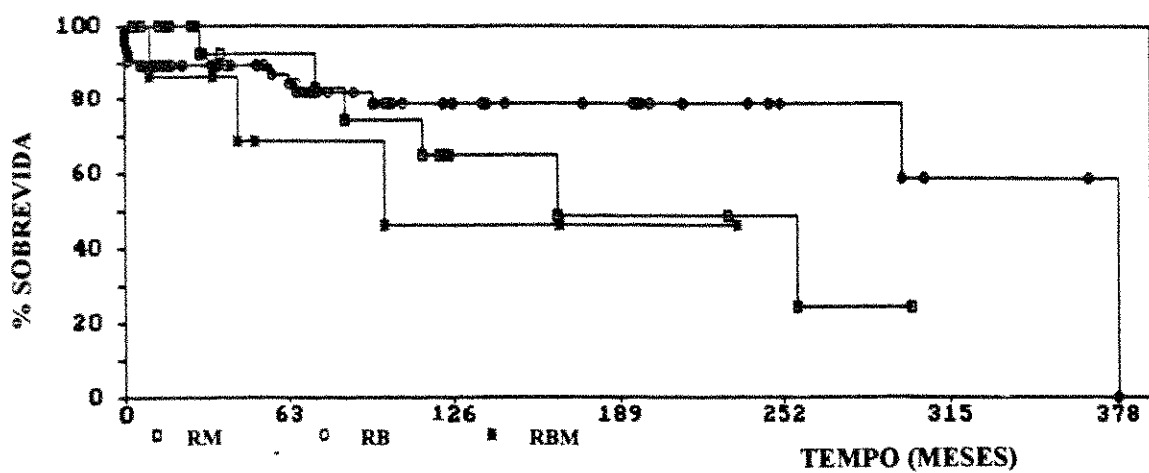


Figura 23 : Curva de sobrevida global pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o tipo de cirurgia. RM- ressecção maxilar, RB- ressecção bucal, RBM- ressecção bucal e maxilar.

SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

A sobrevida livre de doença em 5 e 10 anos foi 78,2% e 66,9% respectivamente (Fig. 24). Com relação a idade, a menor taxa de sobrevida foi observada nos pacientes com mais de 60 anos de idade, sendo 63,5% e 63,5% respectivamente nos períodos de 5 e 10 anos. Em contraste, os pacientes com menos de 20 anos de idade, apresentaram a maior taxa de sobrevida, correspondendo a 75% em 10 anos de seguimento ($P= 0,66874$) (Tab. 33) (Fig. 25).

Os pacientes do sexo feminino tiveram maior sobrevida em 5 e 10 anos de seguimento, correspondendo a 80% e 67,7% respectivamente. Os pacientes do sexo masculino tiveram nesses mesmos períodos, sobrevida de 76,5% e 66,2%. Entretanto, a diferença não foi estatisticamente significativa ($P= 0,33647$) (Tab. 33) (Fig. 26).

O grupo étnico não influenciou a sobrevida dos pacientes. Os pacientes brancos tiveram em 5 e 10 anos, taxas de sobrevida de 75,2% e 64,5% respectivamente, comparados a 90,9% e 77,9% dos pacientes não brancos ($P= 0,09970$) (Tab. 33) (Fig. 27).

Tabela 33 : Sobrevida livre de doença em 5 e 10 anos de acordo com a faixa etária, sexo e grupo étnico. (a) Técnica de Kaplan-Meier, (b) Significância pelo teste de Mantel-Cox

Sobrevida livre de doença (%) (a)				
Variável	Nº de casos (%)	5 anos	10 anos	P (b)
Faixa etária (anos)				
≤ 20	6 (5,2)	75	75	0,66874
21 a 40	28 (24,6)	83,8	71,1	
41 a 60	49 (43)	81	65,1	
> 60	31 (27,2)	63,5	63,5	
Sexo				
Masculino	61 (53,5)	76,5	66,2	0,33647
Feminino	53 (46,5)	80	67,7	
Grupo étnico				
Branco	91(79,8)	75,2	64,5	0,09970
Não-branco	23 (20,2)	90,9	77,9	

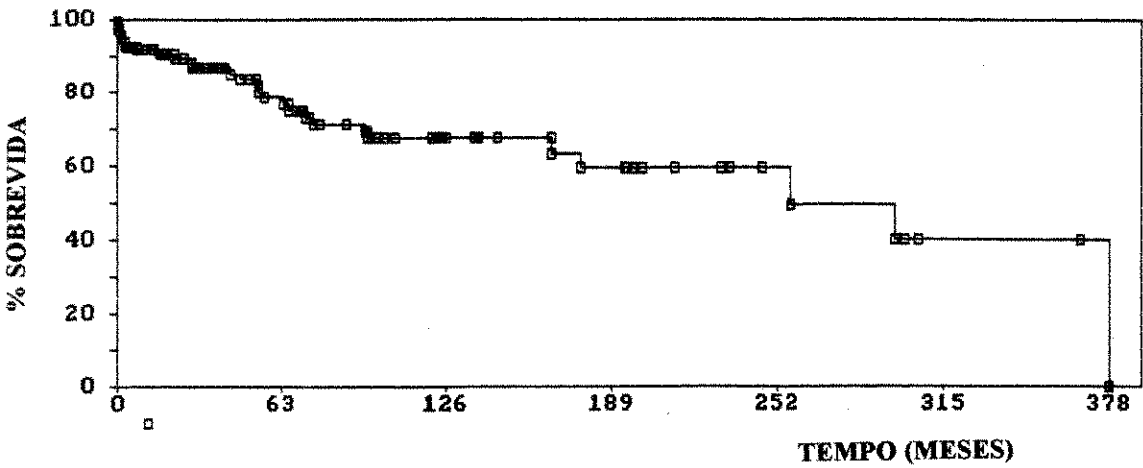


Figura 24 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier, não estratificada por nenhuma variável.

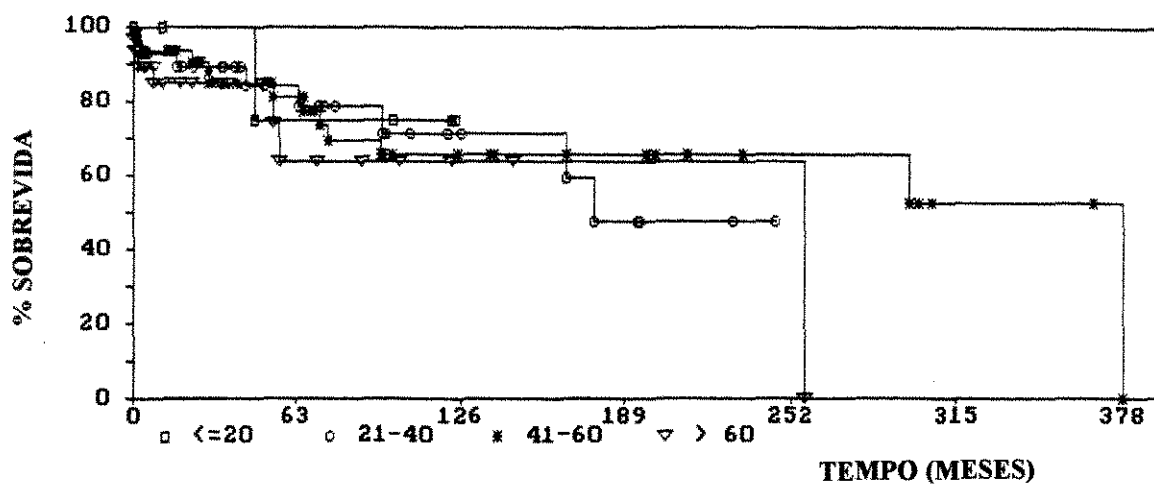


Figura 25 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com a faixa etária (anos).

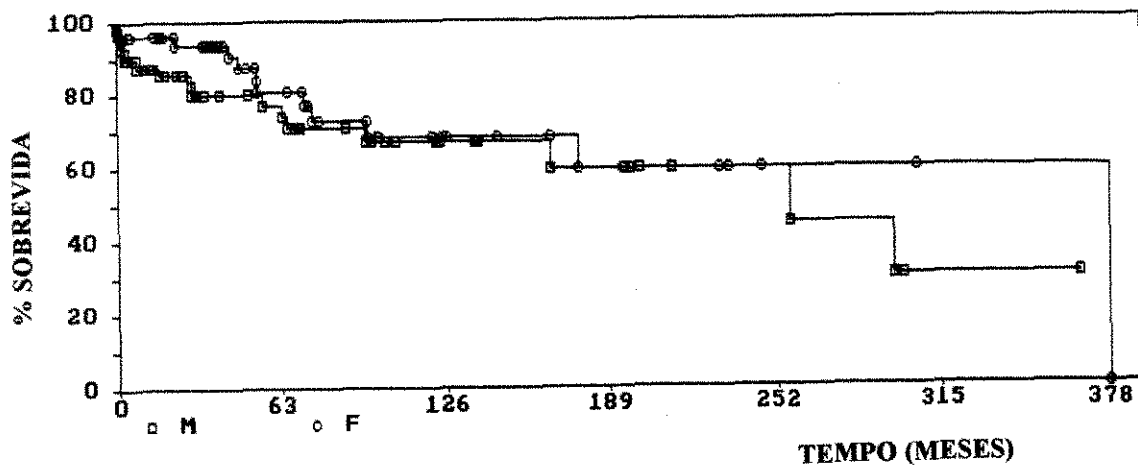


Figura 26 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o sexo. M- masculino, F- feminino.

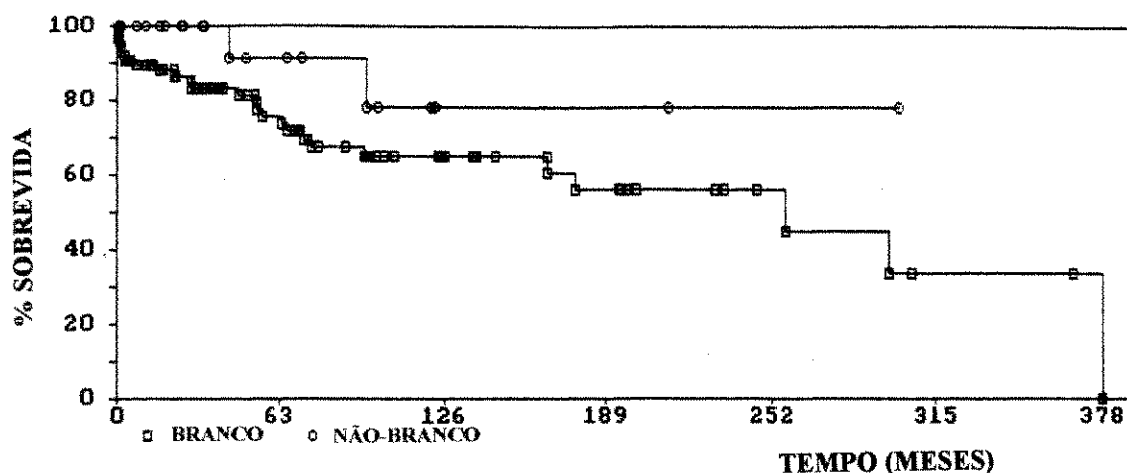


Figura 27 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o grupo étnico.

O tempo de queixa também não modificou a sobrevida. Os pacientes com tempo de queixa menor que 3 meses, tiveram em 5 e 10 anos sobrevida de 86,4% e 70,7%. Os pacientes com tempo de queixa maior que 24 meses, tiveram nesses mesmos períodos, sobrevida de 82,5% e 67,2%. A diferença não foi estatisticamente significativa ($P= 0,98936$) (Tab. 34) (Fig. 28).

A localização do tumor não foi uma variável importante para a sobrevida. Os tumores localizados na região jugal foram os que apresentaram melhor sobrevida, sendo em 10 anos de 88,8%. Os tumores de outras localizações foram os que tiveram pior sobrevida, correspondendo a 34,6% em 10 anos de seguimento. A diferença não foi estatisticamente significativa ($P= 0,43818$) (Tab. 34) (Fig. 29).

Tabela 34 : Sobrevida livre de doença de acordo com o tempo de queixa e localização topográfica. (a) Técnica de Kaplan-Meier, (b) Significância pelo teste de Mantel-Cox

Sobrevida livre de doença (%) (a)				
Variável	Nº de casos (%)	5 anos	10 anos	P (b)
Tempo de queixa (meses)				
≤ 3	24 (21)	86,4	70,7	0,98936
4 a 6	15 (13,2)	78,9	69,1	
7 a 9	5 (4,5)	80	80	
10 a 12	18 (15,8)	67,5	67,5	
13 a 24	20 (17,5)	69,5	59,6	
> 24	32 (28)	82,5	67,2	
Localização				
Palato duro	57 (50)	79,3	65,2	0,43818
Língua	10 (8,8)	100	50	
Região jugal	13 (11,4)	88,8	88,8	
Palato mole	11 (9,6)	70,7	70,7	
Área retromolar	8 (7)	87,5	87,5	
Outros	15 (13,2)	52	34,6	

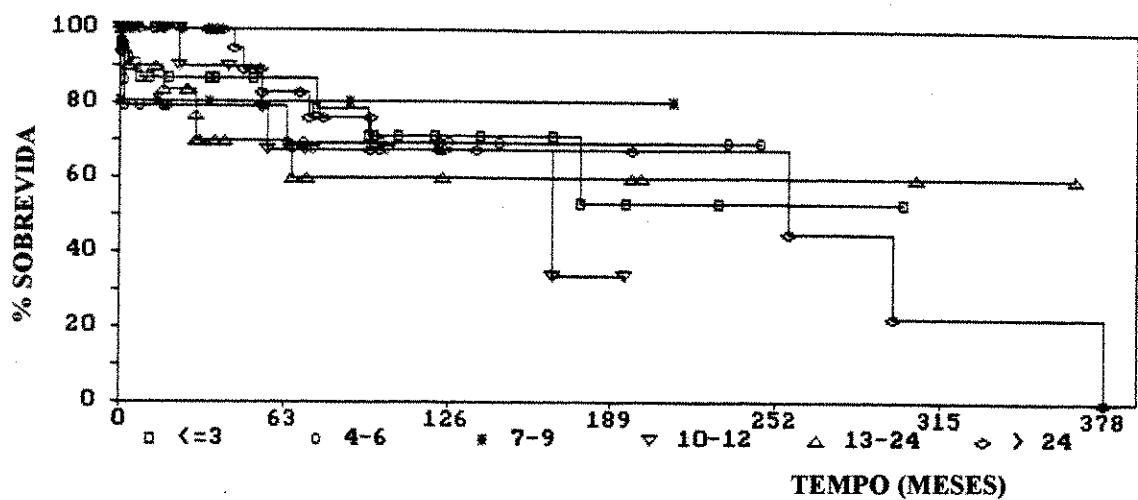


Figura 28 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o tempo de queixa.

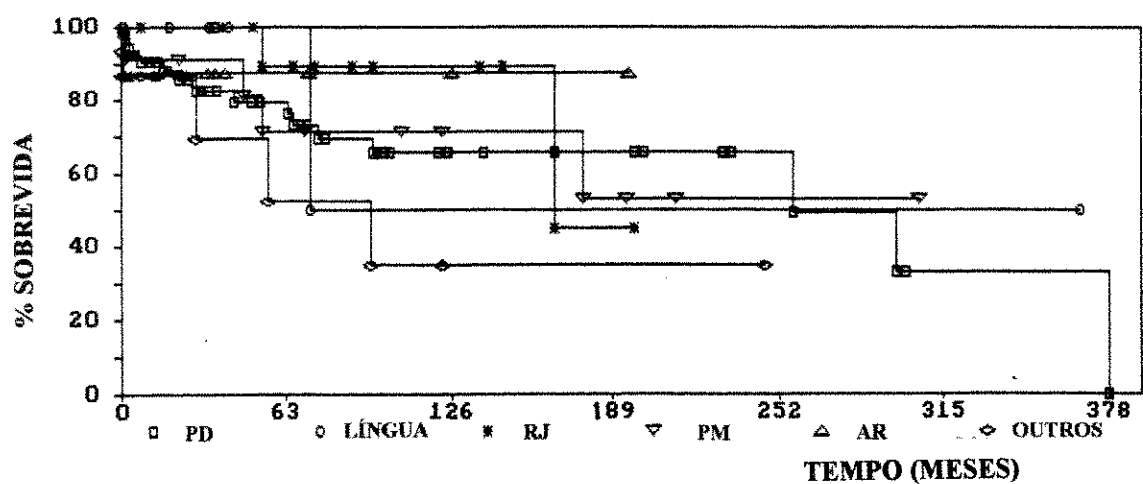


Figura 29 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com a localização do tumor. PD - palato duro, RJ - região jugal, PM - palato mole, AR - área retromolar.

O estágio T não modificou a sobrevida. Os tumores T3 e T4 tiveram sobrevida em 10 anos de 52,7% e 64,9% respectivamente, e os tumores T1 e T2 tiveram nestes mesmos períodos sobrevida de 72,5% e 70,2%. A diferença não foi estatisticamente significativa ($P= 0,17914$) (Tab. 35) (Fig. 30). Entretanto, o estágio N modificou a sobrevida. Nos tumores N0, isto é, os tumores que não apresentaram metástase regional, a sobrevida em 5 e 10 anos foi respectivamente de 80,4% e 70,2%. Nenhum dos pacientes com metástase regional estava vivo no período de 10 anos. ($P= 0,00013$) (Tab. 35) (Fig. 31).

Tabela 35 : Sobrevida livre de doença de acordo com os estádios T e N. (a) Técnica de Kaplan-Meier, (b) Significância pelo teste de Mantel-Cox

Sobrevida livre de doença (%) (a)				
Variável	Nº de casos (%)	5 anos	10 anos	P (b)
Estádio clínico T				
T 1	27 (23,6)	79,7	72,5	0,17914
T 2	39 (34,2)	87,8	70,2	
T 3	13 (11,4)	52,7	52,7	
T 4	35 (30,8)	75,8	64,9	
Estádio clínico N				
N 0	99 (86,7)	80,4	70,2	0,00013
N 1	3 (2,7)	100	0	
N 2A	2 (1,8)	0	0	
N 2B	4 (3,5)	66,6	---	
N 2C	4 (3,5)	0	0	
N 3	2 (1,8)	---	---	

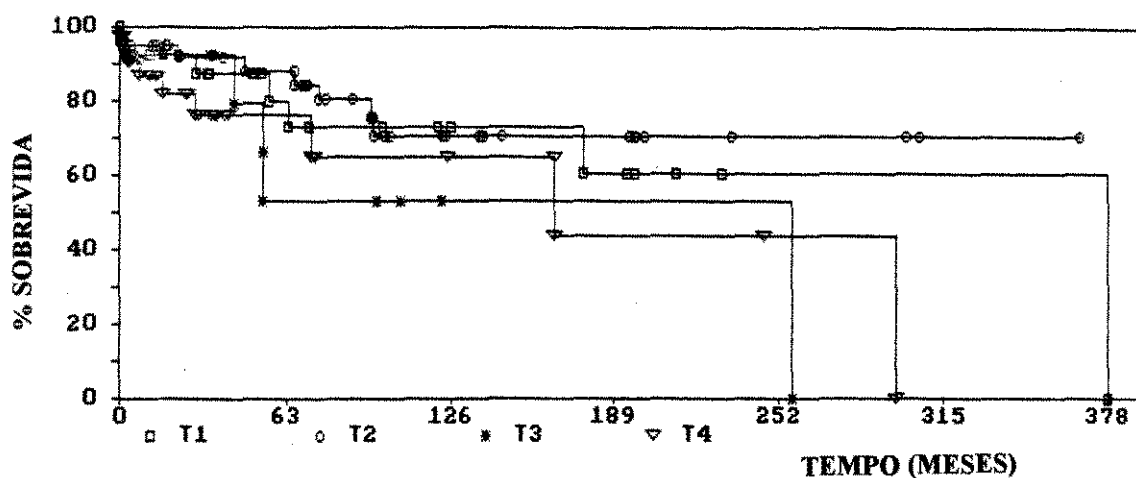


Figura 30 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o estágio T.

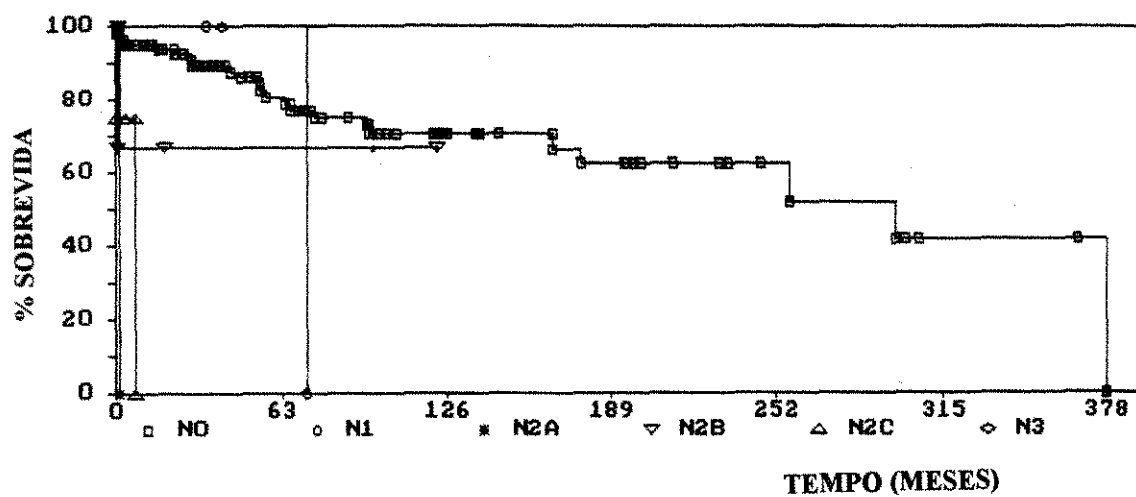


Figura 31 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o estágio N.

O tipo histológico também foi importante para análise da sobrevida. No período de 5 anos, o grupo de tumores classificados como outros tipos foi o que teve melhor sobrevida, correspondendo a 87,5%. Em ordem decrescente as taxas de sobrevida em 5 anos foram 86,1%, 75% e 54,8% correspondendo respectivamente ao carcinoma mucoepidermóide, adenocarcinoma e carcinoma adenóide cístico. No período de 10 anos, a melhor sobrevida foi alcançada nos casos de carcinoma mucoepidermóide (82,8%) e a pior nos de carcinoma adenóide cístico (23,5%). A diferença foi estatisticamente significativa ($P= 0,01766$) (Tab. 36) (Fig. 32).

O comprometimento histológico de linfonodos regionais também modificou a sobrevida. Os tumores com linfonodos negativos tiveram sobrevida em 5 e 10 anos de 79,6% e 69,4% respectivamente. Quando havia comprometimento linfonodal, a sobrevida caiu para 66,6% em 5 anos. O seguimento foi interrompido aos 65 meses e a sobrevida neste período foi de 33,3%, sendo a diferença estatisticamente significativa ($P=0,02227$) (Tab. 36) (Fig. 33).

Quando não havia comprometimento de pele a sobrevida em 5 e 10 anos foi de 78,8% e 67,4% respectivamente. Os pacientes com infiltração de pele tiveram seguimento interrompido aos 8 meses. Estes resultados não foram estatisticamente significantes ($P= 0,08186$) (Tab. 36) (Fig. 34).

Com relação ao tecido ósseo, a sobrevida foi menor quando havia envolvimento ósseo, correspondendo a 73,8% e 52,7% em 5 e 10 anos respectivamente. Quando não havia infiltração óssea, a sobrevida nestes períodos foi de 80,4% e 70,8%. A diferença foi estatisticamente significativa ($P= 0,05643$) (Tab. 36) (Fig. 35).

Tabela 36 : Sobrevida livre de doença de acordo com o tipo histológico, presença de linfonodos, comprometimento de pele e comprometimento de osso. (a) Técnica de Kaplan-Meier, (b) Significância pelo teste de Mantel-Cox

Sobrevida livre de doença (%) (a)				
Variável	Nº de casos (%)	5 anos	10 anos	P (b)
Tipo histológico				
Ca. mucoepidermóide	69 (60,5)	86,1	82,8	0,01766
Ca. adenocístico	29 (25,4)	54,8	23,5	
Adenocarcinoma	7 (6,2)	75	75	
Outros	9 (7,9)	87,5	70	
Linfonodos (histológico)				
Não	105 (92,1)	79,6	69,4	0,02227
Sim	9 (7,9)	66,6	---	
Comprometimento de pele				
Não	110 (96,5)	78,8	67,4	0,08186
Sim	4 (3,5)	---	---	
Comprometimento de osso				
Não	85 (74,6)	80,4	70,8	0,05643
Sim	29 (25,4)	73,8	52,7	

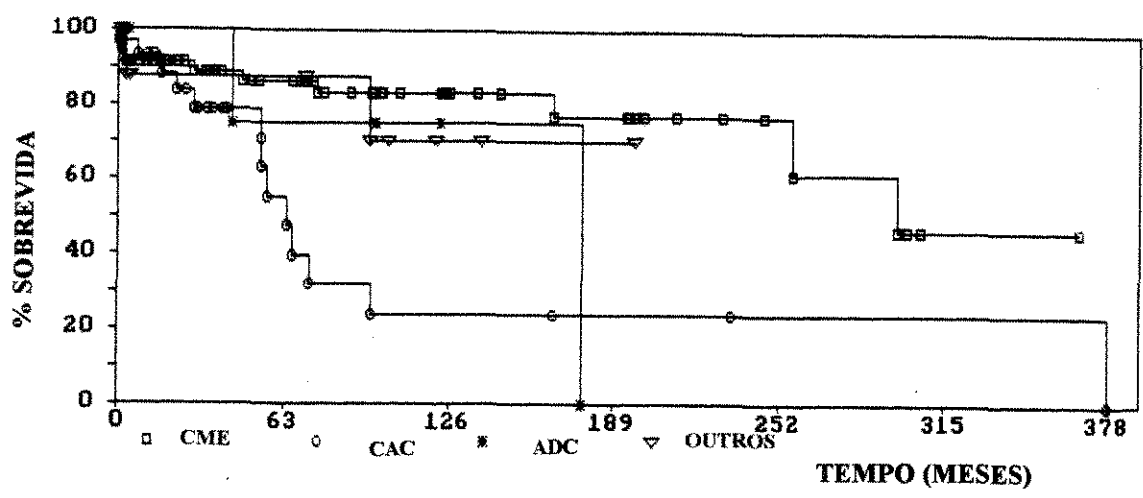


Figura 32 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o tipo histológico. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma.

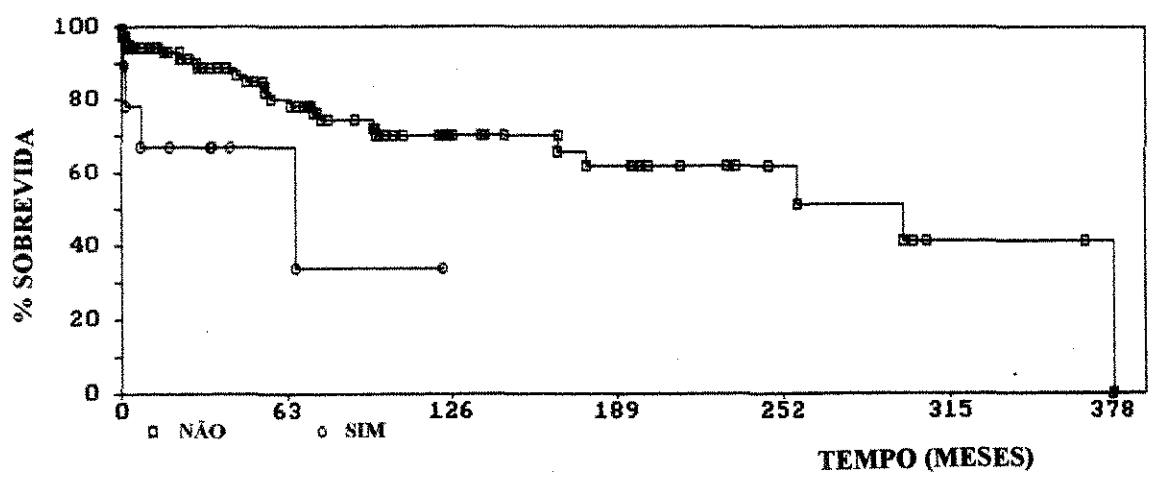


Figura 33 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o comprometimento de linfonodos.

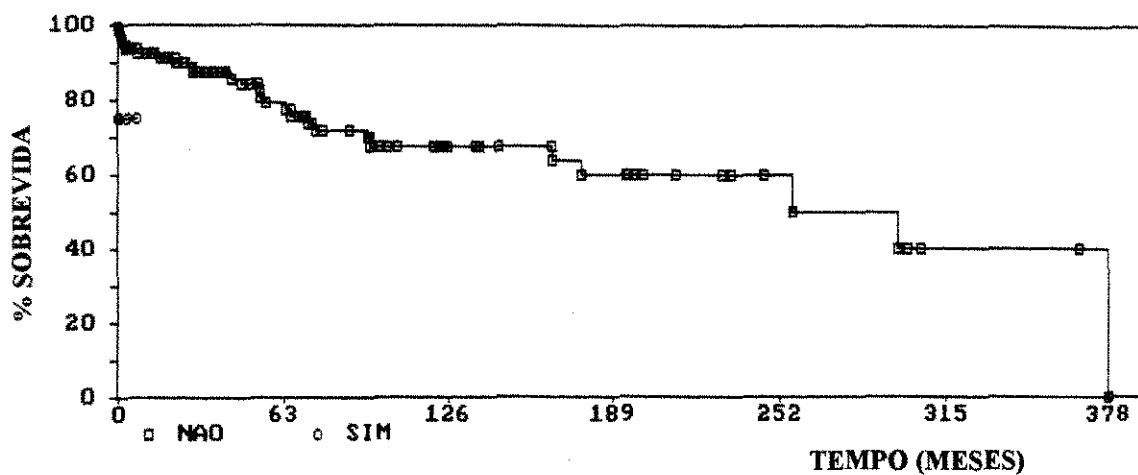


Figura 34 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o comprometimento de pele.

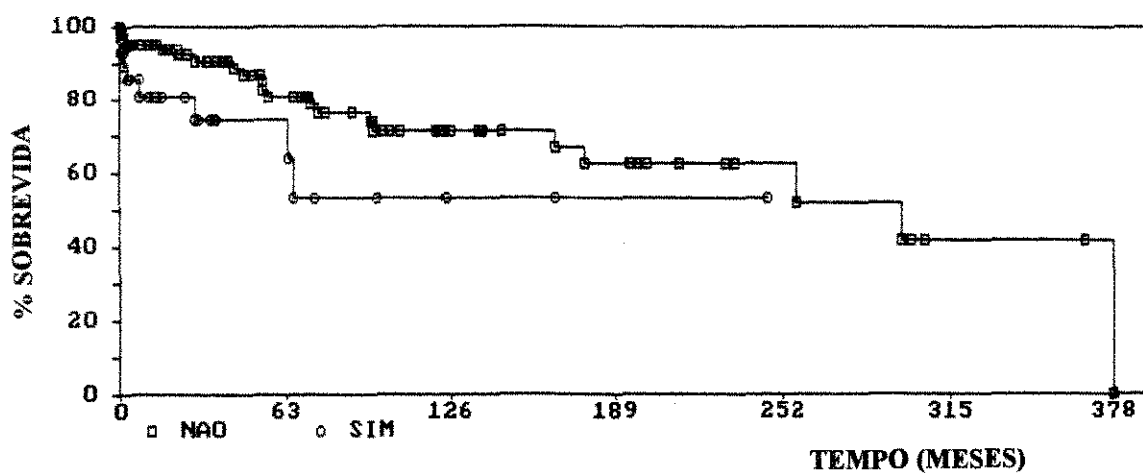


Figura 35 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o comprometimento de osso.

O tipo de tratamento não modificou a sobrevida. Os pacientes portadores de tumores tratados com cirurgia tiveram a melhor sobrevida, correspondendo a 78,1% e 71,9% em 5 e 10 anos respectivamente. Os tratados com cirurgia e radioterapia pós-operatória tiveram sobrevida um pouco inferior, sendo de 73,6% e 57,5% nestes mesmos períodos. A pior sobrevida foi observada nos tumores tratados com radioterapia exclusiva, que apresentaram zero de sobrevida em 10 anos. Os tumores não tratados tiveram seguimento interrompido aos 40 meses. Estes resultados não foram estatisticamente significantes ($P= 0,43373$) (Tab. 37) (Fig. 36).

Quando foram separados em operados e não operados, a sobrevida dos pacientes operados foi de 76% e 66,1% em 5 e 10 anos respectivamente. Os casos não operados tiveram em 5 anos sobrevida de 100%, entretanto tiveram seguimento interrompido aos 97 meses e a sobrevida neste período foi de 66,6%. ($P= 0,30381$) (Tab. 37) (Fig. 37).

O tipo de cirurgia não modificou a sobrevida dos pacientes. No período de 10 anos, a sobrevida foi de 73,9% para os casos submetidos a ressecções bucais, 50,7% para as ressecções maxilares e 45,7% para as ressecções maxilares e bucais. A diferença não foi estatisticamente significativa ($P= 0,36889$) (Tab. 37) (Fig. 38).

Tabela 37 : Sobrevida livre de doença de acordo com o tipo de tratamento e tipo de cirurgia. (a) Técnica de Kaplan-Meier, (b) Significância pelo teste de Mantel-Cox. RM- ressecção maxilar, RB- ressecção bucal, RBM- ressecção bucal e maxilar.

Sobrevida livre de doença (%) (a)				
Variável	Nº de casos (%)	5 anos	10 anos	P (b)
Tipo de tratamento				
Cirurgia	59 (51,7)	78,1	71,9	0,43373
RT	3 (2,6)	100	0	
Cirurgia + RT	31 (27,1)	73,6	57,5	
Não	21 (18,6)	---	---	
Tipo de tratamento				
Operado	90 (78,9)	76	66,1	0,30381
Não operado	24 (21,1)	100	---	
Tipo de cirurgia				
RM	20 (22)	67,6	50,7	0,36889
RB	64 (70,3)	79,5	73,9	
RBM	7 (7,7)	68,5	45,7	

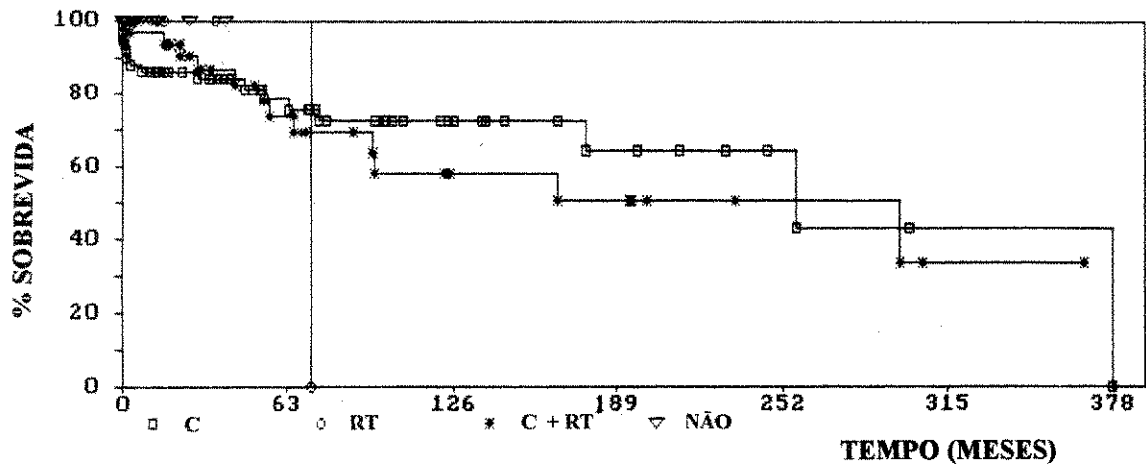


Figura 36 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o tipo de tratamento. C- cirurgia, RT- radioterapia, C + RT - cirurgia + radioterapia.

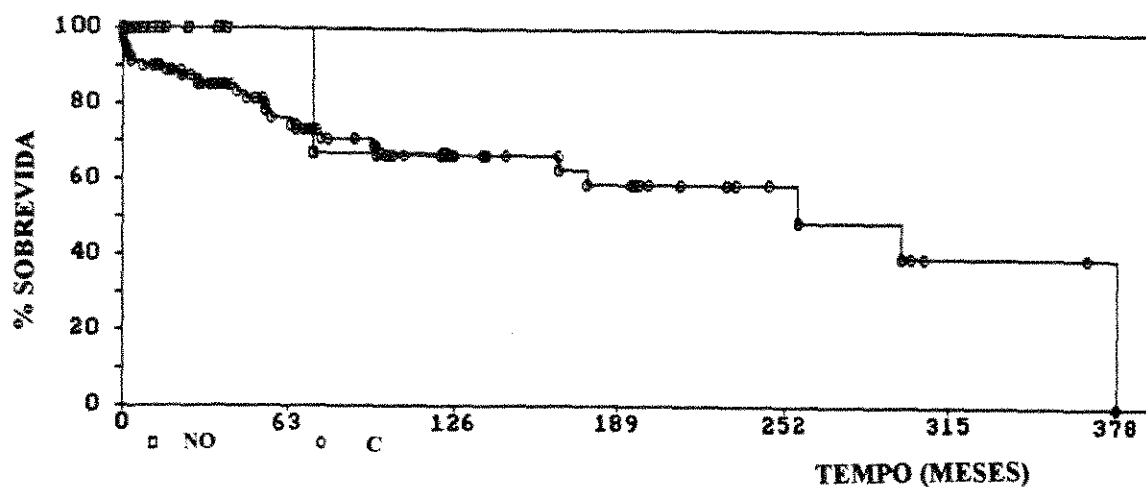


Figura 37 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o tipo de tratamento. NO- não operado, C- cirurgia.

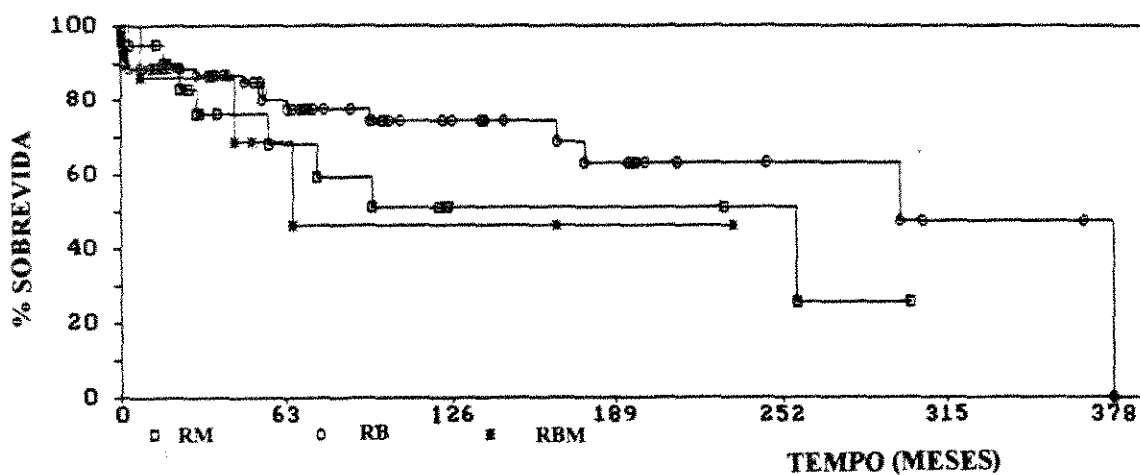


Figura 38 : Curva de sobrevida livre de doença pela técnica de Kaplan-Meier de acordo com o tipo de cirurgia. RM- ressecção maxilar, RB- ressecção bucal, RBM- ressecção bucal e maxilar.

ANÁLISE UNIVARIADA DOS RISCOS PROPORCIONAIS

Risco relativo de óbito

A análise univariada dos riscos relativos de óbito de acordo com as variáveis estudadas podem ser observadas na tabela 38.

Os pacientes com idade superior a 40 anos tiveram 1,2 vezes maior risco relativo de óbito quando comparados com pacientes com idade inferior ou igual a 40 anos. ($P=0,6178$).

A localização do tumor mostrou que os tumores de língua tiveram maior risco de óbito, sendo 1,3 vezes maior que os tumores de palato duro. Por outro lado, os tumores de região jugal e de outras localizações tiveram risco menor, sendo de 0,2 e 0,9 vezes o risco de óbito dos tumores de palato duro. ($P=0,2987$).

Para análise do estágio T, os tumores foram separados em dois grupos, T1 e T2 em um grupo e T3 e T4 em outro. Os tumores T3 e T4 tiveram risco de óbito 2,5 vezes maior que os tumores T1 e T2, sendo esta diferença estatisticamente significativa. ($P=0,0115$).

Para o estágio N, os casos foram agregados em N0 e N+. Os tumores que apresentaram linfonodos clinicamente comprometidos tiveram risco de óbito 5,0 vezes maior que os tumores estadiados como N0, sendo esta diferença também estatisticamente significativa. ($P=0,0010$).

Com relação ao tipo histológico, o carcinoma adenóide cístico apresentou risco 2,4 vezes maior que o carcinoma mucoepidermóide. Entretanto, a diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,1841$).

Os pacientes que apresentaram linfonodos comprometidos histologicamente tiveram risco de óbito 3,5 vezes maior que os pacientes que não apresentaram linfonodos comprometidos. A diferença foi estatisticamente significativa. ($P=0,0276$).

O comprometimento ósseo também foi uma variável importante. Os tumores com comprometimento ósseo apresentaram risco de óbito 2,8 vezes maior que os tumores em que o osso não estava infiltrado. A diferença também foi estatisticamente significativa. ($P=0,0102$).

O tipo de tratamento demonstrou ser importante para análise dos riscos proporcionais. Os pacientes tratados com cirurgia associada a radioterapia tiveram risco de óbito 1,3 vezes maior que os pacientes tratados somente com cirurgia. Os pacientes tratados com radioterapia exclusiva tiveram esse risco aumentado para 4,9 vezes maior que os pacientes tratados com cirurgia. Estes resultados foram estatisticamente significantes ($P=0,0119$).

Tabela 38 : Razão entre riscos de óbito de acordo com a idade, local, estágio T, estágio N, tipo histológico, linfonodos, comprometimento ósseo e tipo de tratamento (128 casos). (a) casos não censurados, (b) casos censurados, (c) risco relativo de óbito, (d) intervalo de confiança, (e) significância pelo teste de razão de verossimilhança, (f) categoria de referência. CME-carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma, C- cirurgia, RT-radioterapia.

Variável	Categoria	N.C. (a)	C. (b)	R.R. (c)	I.C. (d)	P(e)
Faixa etária	≤ 40 anos	9	29	1,0	ref (f)	0,6178
	> 40 anos	23	67	1,2	0,5-2,7	
Local	Palato duro	18	44	1,0	ref (f)	0,2987
	Língua	4	12	1,3	0,4-4,0	
	Região jugal	1	12	0,2	0,0-1,7	
	Outros	9	28	0,9	0,4-2,0	
Estádio T	T1, T2	15	55	1,0	ref (f)	0,0115
	T3, T4	17	41	2,5	1,2-5,2	
Estádio N	N0	24	83	1,0	ref (f)	0,0010
	N+	8	13	5,0	2,1-11,7	
Tipo histológico	CME	15	61	1,0	ref (f)	0,1841
	CAC	13	21	2,4	1,1-5,1	
	ADC	2	7	1,3	0,3-5,7	
	Outros	2	7	1,0	0,2-4,4	
Linfonodos	Negativo	27	91	1,0	ref (f)	0,0276
	Positivo	5	5	3,5	1,3-9,2	
Compromet de osso	Não	21	73	1,0	ref (f)	0,0102
	Sim	11	23	2,8	1,3-6,1	
Tipo de tratamento	Cirurgia	12	47	1,0	ref (f)	0,0119
	RT	9	6	4,9	1,9-12,4	
	C + RT	10	22	1,3	0,5-3,1	
	Não	1	21	0,8	0,1-6,6	

Risco relativo de recorrência

Para análise do risco relativo de recorrência foram computados 114 casos. Os 14 casos descartados foram por falta da data da recorrência (Tab. 39).

O risco de recorrência foi exatamente o mesmo para pacientes com idade superior ou inferior aos 40 anos. ($P=0,8913$).

A localização do tumor também não se associou a diferenças estatisticamente significantes para o risco de recorrência, embora os tumores de língua tenham tido 2,1 vezes maior risco de recorrência que os tumores de palato duro. ($P=0,1431$).

Com relação ao estágio T, os tumores T3 e T4 tiveram 2,4 vezes maior risco de recorrência que os tumores T1 e T2. A diferença foi estatisticamente significativa. ($P=0,0044$).

O estágio N também foi uma variável importante. Os tumores com linfonodos clinicamente comprometidos tiveram risco de recorrência de 3,8 vezes maior que os tumores sem comprometimento linfonodal. ($P=0,0010$).

A análise do tipo histológico demonstrou riscos proporcionais diferentes. O carcinoma adenóide cístico teve risco relativo de recorrência 2,6 vezes maior e o adenocarcinoma teve risco 2,1 vezes maior que o carcinoma mucoepidermóide. Os outros tipos histológicos tiveram risco relativo de recorrência menor, sendo de 0,7 vezes o risco do carcinoma mucoepidermóide. A diferença foi estatisticamente significativa. ($P=0,0266$).

Os tumores com linfonodos histologicamente comprometidos tiveram risco relativo de recorrência 2,1 vezes maior que os tumores sem comprometimento de linfonodos. Entretanto a diferença não foi estatisticamente significativa. ($P=0,1418$).

Os pacientes com tumores que apresentaram infiltração óssea tiveram risco relativo de recorrência de 1,9 vezes maior que os tumores sem comprometimento ósseo. (P= 0,0662).

Tabela 39 : Razão entre risco de recorrência de acordo com idade, local, estágio T, estágio N, tipo histológico, linfonodos e comprometimento ósseo (114 casos). (a) casos não censurados, (b) casos censurados, (c) risco relativo de recorrência, (d) intervalo de confiança, (e) significância pelo teste de razão de verossimilhança, (f) categoria de referência. CME-carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma.

Variável	Categoria	N.C. (a)	C. (b)	R.R. (c)	I.C. (d)	P (e)
Faixa etária	≤ 40 anos	9	25	1,0	ref (f)	0,8913
	> 40 anos	20	60	1,0	0,5-2,0	
Local	Palato duro	16	41	1,0	ref (f)	0,1431
	Língua	1	9	2,1	0,8-5,0	
	Região jugal	2	11	0,4	0,0-1,6	
	Outros	10	24	1,1	0,5-2,2	
Estádio T	T1, T2	15	51	1,0	ref (f)	0,0044
	T3, T4	14	34	2,4	1,3-4,6	
Estádio N	N0	24	75	1,0	ref (f)	0,0010
	N+	5	10	3,8	1,8-8,0	
Tipo histológico	CME	12	57	1,0	ref (f)	0,0266
	CAC	13	16	2,6	1,3-5,1	
	ADC	2	5	2,1	0,7-6,3	
	Outros	2	7	0,7	0,1-3,4	
Linfonodos	Negativo	25	80	1,0	ref (f)	0,1418
	Positivo	4	5	2,1	0,8-5,6	
Compromet de osso	Não	21	64	1,0	ref (f)	0,0662
	Sim	8	21	1,9	0,9-3,7	

ANÁLISE MULTIVARIADA DOS RISCOS PROPORCIONAIS

Risco relativo de óbito

Foram observados quatro fatores de maior importância na determinação do risco de óbito: estágio N, tipo histológico, sexo e tipo de cirurgia (Tab. 40).

Os pacientes portadores de tumores com linfonodos clinicamente comprometidos apresentaram risco de óbito 3,4 vezes maior que os tumores que não apresentaram comprometimento de linfonodos.

Os casos de carcinoma adenóide cístico tiveram risco de óbito 2,6 vezes maior e os outros tipos histológicos tiveram risco 1,6 vezes maior que os carcinoma mucoepidermóide.

Com relação ao sexo, os pacientes do sexo masculino tiveram risco de óbito maior, sendo mais que o dobro dos pacientes do sexo feminino.

O tipo de cirurgia que se associou a menor risco de óbito foi a ressecção bucal. Os pacientes submetidos a ressecção maxilar e a ressecção maxilar associada a ressecção bucal tiveram risco de óbito semelhantes.

Tabela 40 : Fatores de maior importância na determinação do risco de óbito pela análise multifatorial. Resultados pelo método de regressão de Cox. (a) risco relativo de recorrência, (b) intervalo de confiança, (c) significância pelo teste de razão de verossimilhança, (d) categoria de referência. CME-carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico, ADC- adenocarcinoma, RM- ressecção maxilar, RB- ressecção bucal, RBM- ressecção bucal e maxilar.

Variável	Categoria	R.R. (a)	I.C. (b)	P (c)
Estádio N	N0	1,0	ref (d)	0,0021
	N+	3,4	1,3-9,0	
Tipo histológico	CME	1,0	ref (f)	0,0591
	CAC	2,6	1,0-6,5	
	Outros	1,6	0,5-5,1	
Sexo	Masculino	1,0	ref (f)	0,0662
	Feminino	0,4	0,2-0,9	
Tipo de cirurgia	Não	1,0	ref (f)	0,0065
	RM	0,5	0,1-1,5	
	RB	0,3	0,1-0,8	
	RBM	0,5	0,1-2,0	

Risco relativo de recorrência

As variáveis de maior importância na determinação do risco de recorrência foram o estágio N, tipo histológico e comprometimento ósseo (Tab. 41).

Os pacientes portadores de tumores com linfonodos clinicamente comprometidos tiveram risco de recorrência 4,5 vezes maior que aqueles que não apresentaram linfonodos comprometidos.

Pacientes com carcinoma adenóide cístico apresentaram risco de recorrência 2,4 vezes maior que aqueles com carcinoma mucoepidermóide. O risco de pacientes portadores de tumor de outros tipos histológicos foi 2,2 vezes maior que o observado na categoria de referência.

Os tumores com comprometimento ósseo tiveram 2,3 vezes maior risco de recorrência que os que não apresentaram este tipo de comprometimento neoplásico.

Tabela 41 : Fatores de maior importância na determinação do risco de recorrência pela análise multifatorial. Resultados pelo método de regressão de Cox. (a) risco relativo de recorrência, (b) intervalo de confiança, (c) significância pelo teste de razão de verossimilhança, (d) categoria de referência. CME- carcinoma mucoepidermóide, CAC- carcinoma adenóide cístico.

Variável	Categoria	R.R. (a)	I.C. (b)	P (c)
Estádio N	N0	1,0	ref (d)	0,0004
	N+	4,5	2,0-9,5	
Tipo histológico	CME	1,0	ref (f)	0,0072
	CAC	2,4	1,2-4,7	
	Outros	2,2	0,8-5,6	
Comprometimento ósseo	Não	1,0	ref (f)	0,0137
	Sim	2,3	1,2-4,7	

DISCUSSÃO

Neste estudo foram analisados 196 tumores de glândulas salivares menores intra-orais. Em 128 pacientes (65,3%) os tumores foram malignos e em 68 (34,7%) benignos. Estes resultados são contrários aos da literatura os quais mostram que os tumores benignos são mais frequentes que os tumores malignos (**CHAUDHRY et al., 1961; REGESI et al., 1985; WALDRON et al., 1988; LOYOLA et al., 1995**).

Por outro lado, alguns autores relataram maior incidência de neoplasias malignas de glândulas salivares menores (**BARDWIL et al., 1966; SPIRO, 1986**). **SPIRO et al. (1991)** de 459 pacientes portadores de tumores de glândulas salivares menores, 378 (82,3%) foram malignos e 81 (17,7%) benignos. A maior ocorrência de tumores malignos nestes estudos provavelmente está relacionada ao fato dos pacientes pertencerem a centros de referência de tratamento de câncer.

A faixa etária dos pacientes portadores de neoplasias benignas variou de 10 a 77 anos, com média de idade de 43,5 anos. Os pacientes com neoplasias malignas tiveram faixa etária variando de 6 a 96 anos, com média de idade de 49,1 anos. Estes dados são semelhantes aos da literatura que relata que os tumores benignos de glândulas salivares menores ocorrem preferencialmente em pacientes mais jovens, e os tumores malignos em pacientes mais idosos (**ISACSON & SHEAR, 1983**). No estudo de **WALDRON et al. (1988)**, a faixa etária dos pacientes variou de 8 a 100 anos. A média de idade para pacientes com tumor benigno foi de 49,8 anos e para tumor maligno foi de 55,2 anos. **CROCKER et al. (1970)** observaram que 50% dos pacientes com tumor benigno tinham idade entre 20 e 40 anos e 75% dos malignos entre 40 e 60 anos de idade.

Observamos apenas 6 casos de tumores malignos em pacientes com idade inferior a 20 anos, reforçando que os tumores malignos de glândulas salivares são raros em pacientes jovens. **JONES & BANTON (1990)** relataram um caso em um menino com 9 anos de idade.

Com relação ao sexo, notamos que as mulheres foram mais afetadas nos tumores benignos correspondendo a 39 casos (57,4%) e os homens foram mais afetados nos tumores malignos correspondendo a 69 casos (53,9%). Estes resultados, no entanto, coincidem parcialmente com os da literatura. Os estudos relatam que as mulheres são mais freqüentemente afetadas tanto nos tumores benignos quanto nos malignos (**ISACSON & SHEAR, 1983; WALDRON et al., 1988**). **CROCKER et al. (1970)** observaram que as mulheres foram atingidas em 61,5% dos tumores benignos e 66,6% dos tumores malignos. **BHASKAR & WEINMANN (1955)** e **LOYOLA et al. (1995)** observaram incidência semelhante, correspondendo a 65,2% e 56% respectivamente de todos os tumores de glândulas salivares menores.

Os pacientes brancos foram os mais afetados, correspondendo a 48 casos (70,6%) nos tumores benignos e 102 (79,6%) nos tumores malignos. A maioria dos estudos relata que os indivíduos brancos são mais atingidos pelas neoplasias de glândulas salivares menores (**WALDRON et al., 1988**). Entretanto, **ISACSON & SHEAR (1983)** observaram maior incidência de negros. Dos 201 tumores intra-orais de glândulas salivares menores, 136 (67,7%) foram negros e 65 (32,3%) brancos. A alta incidência de negros neste trabalho é relacionada ao fato que a população negra da África do Sul é afetada por adenoma pleomórfico 3,5 vezes mais que a branca.

O tempo de queixa dos tumores benignos variou de 1 mês a 30 anos, com média de 3,7 anos. Os tumores malignos tiveram tempo de queixa de 1 mês a 15 anos, com média de 2,3 anos. Estes resultados mostram que os tumores de glândulas salivares menores têm crescimento lento. No trabalho de **LOYOLA et al. (1995)**, o tempo de queixa médio para os tumores intra-orais de glândulas salivares menores foi 7,6 anos para os tumores benignos e 2,3 anos para os tumores malignos. **CROCKER et al. (1970)** observaram que o tempo de queixa

para os tumores benignos variou de 3 meses a 15 anos, com tempo médio de 4 anos. Para os tumores malignos o tempo de queixa variou de 1 semana a 10 anos. Nos carcinomas mucoepidermóides de baixo grau o tempo médio foi de 5 anos e nos adenocarcinomas foi de 3 meses.

O sinal clínico mais comum dos tumores de glândulas salivares menores é a presença de um aumento de volume sem sintomatologia dolorosa. Em 92,8% dos tumores benignos a queixa principal foi a presença de tumor, em 5,8% dor e 1,4% sangramento. Com relação aos malignos, em 107 casos (83,6%) a queixa principal foi a presença de tumor, em 10 (7,8%) dor, e 2 pacientes (1,6%) tiveram queixa associada de tumor e dor. Nove pacientes restantes (7%) tiveram outras queixas. Nos casos em que o paciente procura por atendimento queixando-se de dor ou sangramento, provavelmente o sintoma inicial foi negligenciado pelo doente. Estes resultados são semelhantes aos da literatura os quais mostram que a grande maioria dos tumores de glândulas salivares menores intra-orais tem como queixa principal a presença de um tumor sem sintomatologia dolorosa (LOYOLA et al., 1995).

Com relação a localização do tumor, observamos que em 52 pacientes (76,4%) os tumores benignos ocorreram no palato duro e palato mole. Nos tumores malignos, o palato duro e palato mole foram afetados em 74 casos (57,8%). Estes resultados são concordantes com os dados da literatura que mostram que os tumores de glândulas salivares menores intra-orais são mais freqüentes no palato e o envolvimento deste local é mais evidente nos tumores benignos (CHAUDHRY et al., 1961; ISACSON & SHEAR, 1983; GLUCKMAN & BARRORD, 1986; WALDRON et al., 1988).

Quando são considerados apenas os adenomas monomórficos de glândulas salivares, a incidência predominante no palato não é tão evidente quanto dos adenomas pleomórficos. De 15 casos de adenomas monomórficos relatados por

GREG et al. (1982), 11 (73,3%) ocorreram no lábio superior e apenas 7% no palato. **WALDRON et al. (1988)** também observaram que os adenomas monomórficos ocorreram mais freqüentemente no lábio superior. Entretanto, outros locais menos freqüentes podem ser comprometidos. **FEINMESSER et al. (1993)** apresentaram um caso de adenoma monomórfico de base de língua.

RAPOPORT et al. (1988) observaram que as neoplasias malignas de glândulas salivares menores ocorrem com maior freqüência na base de língua e no antro-maxilar. **LI (1990)** observou alta incidência de tumores malignos de glândulas salivares menores na nasofaringe.

O tumor benigno predominante foi o adenoma pleomórfico afetando 65 pacientes (95,5%). Dos 145 tumores benignos intra-orais relatados por **ISACSON & SHEAR (1983)**, 140 (96,5%) foram adenoma pleomórfico e 5 (3,4%) adenoma monomórfico. No estudo de **WALDRON et al. (1988)**, adenoma pleomórfico também foi o tipo histológico mais comum, correspondendo a 40,8% de todos os tumores de glândulas salivares menores e 71% dos tumores benignos de glândulas salivares menores.

Dentre os tumores malignos, carcinoma mucoepidermóide foi o mais freqüente, representado por 76 casos (59,3%). **WALDRON et al. (1988)** também observaram que o tumor maligno mais freqüente foi o carcinoma mucoepidermóide, correspondendo a 65 casos e representando 15,2% do total dos tumores de glândulas salivares menores e 35,9% dos tumores malignos de glândulas salivares menores. **ISACSON & SHEAR (1983)**, no entanto, observaram que o carcinoma adenóide cístico foi o tumor maligno mais freqüente, correspondendo a 21 casos (37,5%), seguido pelo adenocarcinoma 15 (26,8%) e carcinoma mucoepidermóide 13 (23,2%).

REGESI et al. (1985) analisaram 238 tumores de glândulas salivares menores, sendo 150 (63%) benignos e 88 (37%) malignos. Dentre os 150

tumores benignos, o mais comum foi o adenoma pleomórfico correspondendo a 119 casos e representando 79,3% dos tumores benignos e 50% do total dos tumores de glândulas salivares menores. Os outros tumores benignos foram adenoma canalicular 23 (15,3%), oncocitoma 2 (1,3%), sialoadenoma papilífero 2 (1,3%) e papiloma ductal invertido 4 (2,6%). Dentre os 88 tumores malignos, o carcinoma mucoepidermóide foi o mais comum representado por 55 casos (62,5%), seguido pelo carcinoma adenóide cístico 30 (34%), adenocarcinoma 2 (2,3%) e carcinoma epitelial-mioepitelial 1 (1,2%).

No estudo de **LOYOLA et al. (1995)** o adenoma pleomórfico foi também o tumor mais comum, correspondendo a 53% de todos os tumores e 86% dos tumores benignos intra-orais de glândulas salivares menores. Com relação aos tumores malignos, o carcinoma mucoepidermóide foi o mais freqüente seguido pelo carcinoma adenóide cístico, correspondendo a 28 (44%) e 22 (35%) casos respectivamente.

A grande maioria dos tumores benignos foi tratada somente com cirurgia, 50/60 (83,3%). Oito pacientes portadores de adenoma pleomórfico receberam radioterapia pós-operatória, um paciente recebeu radioterapia exclusiva e outro quimioterapia por apresentarem tumores irresssecáveis.

O tratamento foi realizado em 60 pacientes, entretanto 47 tiveram seguimento por períodos que variaram de 1 a 7 anos, e em 13 pacientes perdeu-se o seguimento. Recorrência local foi observada em 2 pacientes portadores de adenoma pleomórfico, sendo um de palato duro e outro de palato mole.

Com relação aos tumores malignos, a cirurgia também foi a principal forma de tratamento e a que apresentou maior controle local. A irresssecabilidade é considerada nos casos de grandes tumores. Nestes casos em que a cirurgia não pode ser realizada, os tumores malignos de glândulas salivares menores intra-orais são tratados paliativamente com radioterapia e/ou quimioterapia. Entretanto,

estes tratamentos alternativos não oferecem condições para o controle da doença. No nosso estudo, radioterapia exclusiva foi realizada em 15 pacientes e em apenas 2 casos houve controle local do tumor.

Os nossos resultados são semelhantes aos da literatura e mostram que a ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para os tumores benignos. Em casos de tumores malignos há necessidade de ressecção completa com margens de segurança mais amplas. Excisão local com margem cirúrgica adequada pode ser usada para lesões pequenas e de baixo grau histológico (TRAN et al., 1990; SADEGHI et al., 1993).

Tratamento radioterápico adjuvante tem sido descrito como útil para o controle local da doença, entretanto não tem sido indicado como primeira modalidade terapêutica (CONLEY & DINGMAN, 1974; ELKON et al., 1980).

Recentemente, na tentativa de aumentar as taxas de controle loco-regional em tumores avançados de glândulas salivares, tratamento radioterápico tem sido usado como tratamento adjuvante com controle loco-regional de 75 a 100% (KADISH et al., 1972; GOEPFERT et al., 1983; ELLIS et al., 1988). Em adição, pesquisadores também têm encontrado benefício na radioterapia adjuvante em pacientes com margens positivas ou em tumores pobremente diferenciados (BORTHNE et al., 1986; SADEGHI et al., 1993). GATES (1982) recomenda que radioterapia pós-operatória seja utilizada para todos os casos de carcinoma adenóide cístico, adenocarcinoma e carcinoma mucoepidermóide de alto grau.

TRAN et al. (1990) analisaram 62 pacientes portadores de tumores malignos de glândulas salivares menores intra-orais e observaram que 24 pacientes receberam radioterapia pós-operatória devido estágio avançado e/ou presença de margens cirúrgicas positivas. Dos 24 casos, 18 tinham carcinoma

adenóide cístico. Eles concluíram que radioterapia pós-operatória reduz recorrência local nos casos em que há tumor residual nas margens cirúrgicas.

Alguns tipos histológicos mais agressivos de tumores de glândulas salivares menores recorrem e provocam metástases e não podem ser controlados por outras cirurgias ou nova dose de radioterapia. Pouco se conhece sobre quimioterapia para esta situação paliativa devido principalmente ao pequeno número de casos. O estudo de **RENTSCHLER et al. (1977)** descreveu a experiência de 25 anos do M. D. Anderson Hospital and Tumors Institute. Trinta e seis pacientes portadores de tumores malignos de glândulas salivares menores foram tratados com quimioterapia. Este estudo representa uma das grandes séries relatadas na literatura, mas poucas informações significantes foram observadas, devido principalmente ao pequeno número de pacientes tratados com drogas semelhantes.

SUEN & JOHNS (1982) realizaram um estudo para determinar as drogas específicas para os diferentes tipos histológicos para o tratamento dos cânceres de glândulas salivares. Eles analisaram 85 pacientes e observaram resposta parcial e/ou completa em 42% dos casos. Observaram também que a resposta em doença loco-regional é maior quando comparados com metástase à distância. Os tumores tipo adenocarcinomas como o adenocarcinoma, carcinoma adenóide cístico, carcinoma em adenoma pleomórfico e carcinoma de células acinares respondem melhor para adriamicina, cisplatina e 5-fluoracil. Os tumores tipo carcinoma escamoso como o carcinoma mucoepidermóide e carcinoma escamoso repondem melhor para o methotrexato e cisplatina. Os tipos histológicos reagem de forma diferente às diversas drogas.

Estes diferentes resultados não permitem concluir que a quimioterapia aumente a sobrevida dos pacientes que responderam ao tratamento, apenas promove a regressão da doença e diminuição da dor.

Segundo **SCHRAMM et al. (1981)** o tratamento quimioterápico para o carcinoma adenóide cístico deve ser utilizado em pacientes com pobre prognóstico, principalmente aqueles com doença local extensa, particularmente quando ocorre no nariz ou seios paranasais.

Os pacientes portadores de tumor de glândulas salivares menores devem ser seguidos por longo período devido a tendência para recorrência tardiamente, especialmente o carcinoma adenóide cístico (**TRAN et al., 1990**).

No estudo de **SADEGHI et al. (1993)** os tumores pequenos da cavidade oral foram bem controlados com cirurgia (25 dos 26) ou cirurgia seguida de radioterapia (7 dos 7). Para os tumores avançados originados no seio nasal e faringe, o controle foi de 43% (15 dos 35) e 29% (5 dos 17) respectivamente.

GARDEN et al. (1994) observaram que radioterapia é útil no tratamento de tumores tratados cirurgicamente que apresentam margem microscopicamente comprometida. Observaram também que 42% dos pacientes que apresentaram recorrência local desenvolveram entre 5 e 10 anos após o tratamento, 26% após 10 anos e 22% após 15 anos. Em contraste com metástase à distância que geralmente desenvolveu nos 5 anos iniciais e raramente após os 10 anos.

WANG & GOODMAN (1991) analisaram 24 tumores irresssecáveis tratados com radioterapia exclusiva, sendo 9 de glândula parótida e 15 de glândulas salivares menores. O controle local em 5 anos foi de 100% para os tumores de parótida e 78% para os de glândulas salivares menores. Entretanto, em 7 pacientes os tumores foram T1 e T2 e considerados irresssecáveis devido a mutilação que a cirurgia provocaria.

TRAN et al. (1990) observaram que o controle local de lesões pequenas foi de 100% em 10 anos com cirurgia radical ou excisão local. Os tumores com lesão residual nas margens cirúrgicas, a incidência de recorrência local foi de

29% (4/14) para os tumores que receberam radioterapia pós-operatória e 50% (5/10) para os que não receberam.

ANDERSEN et al. (1991) analisaram 95 tumores de glândulas salivares menores, glândula submandibular e glândula sublingual. O local mais comum de ocorrência foi a glândula submandibular 38 casos (40%) e carcinoma adenóide cístico foi o tipo histológico mais comum, afetando 55 pacientes (57,8%). O tratamento cirúrgico foi realizado em 44 pacientes (46,3%), cirurgia associada a radioterapia em 27 (28,4%) e radioterapia exclusiva em 24 (25,2%). O controle local para as diferentes modalidades terapêuticas foi obtido em 77,2% (34/44), 70,3% (19/27) e 29,1% (7/24) respectivamente.

Dos 91 pacientes portadores de tumores malignos que sofreram cirurgia, em 17 foi realizado esvaziamento cervical, e em apenas 10 casos foi confirmada presença histológica de tumor. Esses resultados mostram a baixa frequência de metástases em linfonodos regionais. Sendo assim, podemos concluir que esvaziamento cervical eletivo do pescoço não deve ser realizado nos tumores de glândulas salivares menores. Este procedimento deve ser indicado somente nos casos em que há linfonodos clinicamente metastáticos. Entretanto, **GATES (1982)** sugere que esvaziamento cervical eletivo deve ser realizado para o carcinoma mucoepidermóide de alto grau e adenocarcinoma.

Recorrência local foi observada em 8 casos (7,5%), metástase regional em 4 (3,8%), metástase à distância em 5 (4,7%) e em 14 (13,2%) pacientes havia presença de lesão residual. Dos 14 casos com lesão residual, 13 (92,8%) foram tratados com radioterapia exclusiva.

No estudo de **SADEGHI et al. (1993)**, do total de 117 pacientes portadores de tumor maligno de glândulas salivares menores, recorrência local foi observada em 24 casos (20%) e metástase regional e à distância em 20 casos (17%).

Carcinoma adenóide cístico foi o que apresentou maior frequência de recorrência local, metástase regional e metástase à distância. Dos 8 casos de recorrência local, 4 (50%) ocorreram em carcinoma adenóide cístico, 50% (2/4) das metástases regionais e 80% (4/5) das metástases à distância também ocorreram em casos deste tipo de tumor. As melhores taxas de controle local da doença foram observadas nos adenocarcinomas e carcinomas mucoepidermóides, correspondendo a 85,7% (6/7) e 77,6% (52/67). **CONLEY & DINGMAN (1974)** observaram que 92% dos pacientes com carcinoma adenóide cístico de glândulas salivares menores sofreram recorrência ou metástase. **ANDERSEN et al. (1991)** analisaram 95 tumores malignos de glândulas salivares menores, glândula submandibular e sublingual. Recorrência local foi observada em 19 casos (20%) sendo que 12 casos foram carcinomas adenóide císticos. Metástase cervical ocorreu em 24 casos (25,2%) e metástase à distância em 19 casos (20%), sendo que 7 e 12 casos, respectivamente, foram carcinoma adenóide cístico. **TRAN et al. (1990)** observaram 8 metástases à distância em 62 tumores de glândulas salivares menores intra-orais. Todos os casos que desenvolveram metástase à distância, o tipo histológico foi carcinoma adenóide cístico.

Dos 106 pacientes que receberam tratamento, 47 (44,4%) estavam vivos sem doença, 1 (0,9%) estava vivo com doença, 24 (22,6%) morreram por causa do câncer, 7 (6,6%) morreram de outras causas e de 27 (25,5%) perdeu-se o seguimento. Dos 47 pacientes que estavam vivos sem doença, 31 (66%) foram tratados com cirurgia. Dos 24 pacientes que morreram por câncer, 15 (62,5%) foram tratados com radioterapia exclusiva ou cirurgia associada a radioterapia. **SADEGHI et al. (1993)** relataram que 74 pacientes (63,2%) estavam vivos sem doença, 11 (9,4%) estavam vivos com doença e 32 (27,6%) morreram.

Os pacientes que estavam vivos 43 (91,5%) não apresentaram recorrência local, metástase regional ou à distância, nem lesão residual. Entretanto, dos 24

pacientes que morreram por câncer, 17% apresentaram recorrência local ou regional, 21% apresentaram metástase à distância e 42% tinham lesão residual. **SPIRO et al. (1974)** observaram que 90% dos pacientes que morreram por causa do tumor apresentaram recorrência local ou regional e 70% apresentaram metástase à distância, sendo que nestes casos o pulmão foi o órgão mais freqüentemente afetado.

Com relação ao tipo histológico, o carcinoma mucoepidermóide e o grupo classificado como outros tipos histológicos foram os que tiveram maior número de pacientes vivos sem doença, 33 (49,2%) e 5 (71,4%) respectivamente. O carcinoma adenóide cístico foi o que teve maior número de pacientes que morreram por causa da doença, 11 casos (40,7%). No estudo de **SADEGHI et al. (1993)**, 93,1% (27/29) dos pacientes com carcinoma mucoepidermóide não tinham evidência de tumor versus 55% (38/69) dos pacientes com carcinoma adenóide cístico e 55,5% (10/18) dos adenocarcinomas.

A sobrevida global para o grupo todo foi 80,4% e 62,5% em 5 e 10 anos respectivamente. Estes resultados foram semelhantes aos da literatura. **SADEGHI et al. (1993)** descreveram que a sobrevida para os tumores de glândulas salivares menores em 5, 10 e 15 anos foi de 82%, 69% e 48% respectivamente. **GARDEN et al. (1994)** observaram sobrevida global semelhante para os tumores de glândulas salivares menores, sendo nos mesmos períodos de 81%, 65% e 43%. **SPIRO et al. (1991)** analisaram 353 tumores de glândulas salivares menores. Sobrevida global em 5, 10 e 15 anos foi respectivamente 75%, 62% e 56%. **TRAN et al. (1990)**, entretanto, observaram maior sobrevida global para os tumores de glândulas salivares menores intra-orais, sendo em 5, 10 e 15 anos de 94%, 84% e 73%.

A análise da sobrevida global isoladamente de acordo com cada variável demonstrou que a idade, estágio T, estágio N, comprometimento de linfonodos,

comprometimento de pele, comprometimento de osso e tipo de tratamento foram estatisticamente significantes com nível de 5%.

Os pacientes com idade superior a 60 anos tiveram a pior sobrevida correspondendo a 71,9% e 35,4% em 5 e 10 anos. Por outro lado, todos os pacientes com idade igual ou inferior a 20 anos estavam vivos nestes mesmos períodos.

Com relação ao estadiamento clínico, os tumores que apresentaram pior sobrevida global foram aqueles que apresentaram tumores de dimensões maiores e linfonodos clinicamente comprometidos. Os tumores que apresentaram confirmação histológica de metástase regional, comprometimento de pele e de osso também tiveram a pior sobrevida.

De acordo com o tipo de tratamento, os tumores tratados somente com cirurgia tiveram melhor sobrevida que os tratados com cirurgia e radioterapia pós-operatória e os tratados com radioterapia exclusiva, devendo-se ressaltar que os casos submetidos a tratamento combinado eram portadores de tumores avançados, mais agressivos e com margens comprometidas.

As variáveis que não modificaram a sobrevida global foram o sexo, raça, tempo de queixa, localização do tumor, tipo histológico e tipo de cirurgia.

SADEGHI et al. (1993) observaram que a sobrevida global variou com o estadiamento clínico, local e tipo histológico. Os tumores iniciais (T1 e T2), localizados na cavidade oral e com diagnóstico histológico de carcinoma mucoepidermóide tiveram melhor sobrevida. Por outro lado, os tumores avançados (T3 e T4), localizados nos seios paranasais e faringe e com diagnóstico de carcinoma adenóide cístico e adenocarcinoma, a sobrevida foi consideravelmente pior.

ANDERSEN et al. (1991) em estudo de tumores de glândulas salivares menores, glândula submandibular e sublingual observaram que o estágio clínico

foi o mais importante fator prognóstico. Pacientes com tumores do estágio I tiveram sobrevida em 5 e 10 anos de 93% e 84% e pacientes com tumores do estágio IV tiveram nestes mesmos períodos sobrevida de 11%. Sobrevida não foi correlacionada com a localização do tumor, entretanto recorrência e metástases ocorreram mais freqüentemente nos tumores de glândula submandibular. **SPIRO et al. (1991)** observaram que a sobrevida global em 10 anos para pacientes com estágio I foi 83%, estágio II 53%, estágio III 35% e estágio IV 24%. Em estudo prévio. **SPIRO et al. (1973)** relataram que aspectos histológicos, localização e extensão do tumor foram os fatores mais importantes para a sobrevida.

SPIRO et al. (1991) relataram que a análise do tipo histológico isoladamente tem valor limitado na sobrevida. **NASCIMENTO et al. (1986b)** relataram que não há relação entre idade, sexo, raça dos pacientes e sintomatologia, com comportamento clínico dos tumores. A sobrevida depende principalmente da localização do tumor, duração dos sintomas, estadiamento e tipo histológico. Os tumores localizados em glândulas salivares menores, com curto tempo de evolução, estágio clínico avançado e padrão sólido predominante tem pior prognóstico.

TRAN et al. (1990) observaram que a sobrevida global para o carcinoma mucoepidermóide foi 100% em 5, 10 e 15 anos e para o carcinoma adenóide cístico foi 89%, 69% e 50% respectivamente nestes mesmos períodos. Entretanto, a maioria dos carcinomas mucoepidermóides foram estágio inicial e de baixo grau histológico. **SPIRO et al. (1978)** relataram que os pacientes portadores de carcinoma mucoepidermóide de baixo grau, 81%, 66% e 48% estavam vivos sem evidência de recorrência após 5, 10 e 15 anos respectivamente. Os pacientes com tumores de alto grau tiveram menor controle, sendo de 46%, 36% e 25% respectivamente nos mesmos períodos. No estudo de **NASCIMENTO et al. (1986a)**, os principais fatores que influenciaram a

sobrevida dos pacientes foram o grau histológico, localização, estadiamento clínico e modalidade terapêutica.

AUCLAIR et al. (1992) analisaram 143 carcinomas mucoepidermóides intra-orais para identificar as características clínicas e histológicas mais importantes para graduação deste tumor. Eles observaram que curto tempo de queixa, presença de sintomas e localização do tumor em língua ou assoalho bucal foram os fatores clínicos que sugeriram comportamento agressivo. Com relação aos aspectos histológicos, presença de necrose, invasão perineural, anaplasia celular, proporção de espaços císticos e mitoses atípicas foram as características que indicaram a maior malignidade do carcinoma mucoepidermóide. Nenhum dos 122 pacientes portadores de tumor classificado como de baixo grau morreu da doença e a maioria dos pacientes foi tratada com cirurgia e apresentava margens livres. Entretanto, dos 10 pacientes classificados como de alto grau, 6 morreram por causa do tumor. A maioria destes pacientes teve metástase regional e recorrência, e todos tiveram metástase à distância. Os pacientes deste grupo sofreram cirurgia mais extensa em combinação com radioterapia ou quimioterapia.

Com relação ao tipo de tratamento, **ANDERSEN et al. (1991)** observaram que a sobrevida global em 5 e 10 anos foi respectivamente 28% e 20% para os pacientes tratados com radioterapia exclusiva, 65% e 27% para os tratados com cirurgia e radioterapia pós-operatória e 85% e 55% para os tratados somente com cirurgia. **SPIRO et al. (1991)** entretanto, relataram que radioterapia pós-operatória não aumentou a sobrevida.

De acordo com o estudo de **GUIMARÃES et al. (1989)**, a duração dos sintomas, grau histológico dos tumores e a terapia empregada são fatores relacionados ao prognóstico do carcinoma de células acinares. Os pacientes que se apresentaram para tratamento com sintomas de curta duração tiveram

significativamente pior prognóstico que os pacientes com longo período de queixa. Isto provavelmente ocorreu porque os tumores mais indiferenciados tornaram-se sintomáticos mais precocemente. Analisaram também o índice de recorrência local e a taxa de sobrevida de acordo com a modalidade terapêutica. Eles observaram recorrência em 85,7% dos pacientes tratados cirurgicamente mas que apresentavam margem cirúrgica comprometida e recorrência de 37,5% dos pacientes que foram submetidos a cirurgia radical. A taxa de sobrevida nestes pacientes foi 42,8% e 62,5% respectivamente. Somente um paciente recebeu radioterapia exclusiva e morreu um ano após o início do tratamento.

No estudo de **SPIRO et al. (1982)** a sobrevida em 5, 10 e 15 anos foi de 41%, 34% e 28% respectivamente. A sobrevida depende da localização topográfica, grau histológico e estadiamento clínico. Os tumores localizados nas fossas nasais e seios paranasais, de alto grau histológico e com estágio clínico avançado apresentaram as piores taxas de sobrevida.

O estudo da sobrevida livre de doença de acordo com as variáveis isoladamente demonstrou que estágio N, tipo histológico, comprometimento de linfonodos e comprometimento de osso foram importantes modificando a sobrevida.

Os pacientes com linfonodos clinicamente comprometidos tiveram pior sobrevida. O mesmo ocorreu quando havia confirmação histológica do comprometimento de linfonodos e de comprometimento ósseo. Com relação ao tipo histológico, os carcinomas adenóide císticos tiveram pior sobrevida, correspondendo a 23,5% em 10 anos.

As variáveis que não modificaram a sobrevida livre de doença foram faixa etária, sexo, grupo étnico, tempo de queixa, localização do tumor, estágio T, comprometimento de pele, tipo de tratamento e tipo de cirurgia.

SADEGHI et al. (1993) observaram que a sobrevida livre de doença em 5, 10 e 15 anos foi 75%, 62% e 54% respectivamente. Nesta série a sobrevida livre de doença em 5 e 10 anos foi de 78,2% e 66,9%.

A análise univariada dos riscos relativos de óbito demonstrou que o estágio T, estágio N, comprometimento de linfonodos, comprometimento de osso e tipo de tratamento foram estatisticamente significantes com nível de 5%.

Os pacientes com tumores dos estádios T3 e T4 tiveram 2,5 vezes maior risco de óbito que os tumores T1 e T2. Os tumores com linfonodos clinicamente comprometidos apresentaram risco de óbito 5 vezes maior que os tumores classificados como N0. Os tumores com comprometimento de linfonodos e comprometimento de osso apresentaram risco de óbito de 3,5 e 2,8 vezes maior que os tumores que não apresentaram os respectivos comprometimentos. Os pacientes tratados com radioterapia exclusiva foram os que apresentaram maior risco de óbito, sendo 4,9 vezes maior que os pacientes tratados somente com cirurgia.

A análise univariada dos riscos de recorrência demonstrou que o estágio T, estágio N e tipo histológico foram importantes, sendo a diferença estatisticamente significativa a nível de 5%. O comprometimento de osso foi marginalmente significativo ($P=0,0662$).

Os tumores T3 e T4 apresentaram risco de recorrência 2,4 vezes maior que os tumores T1 e T2. Os tumores com linfonodos clinicamente comprometidos tiveram risco de recorrência 3,8 vezes maior que os tumores sem comprometimento linfonodal. O tipo histológico também foi uma variável importante. Os carcinomas adenóide císticos apresentaram o maior risco de recorrência, sendo 2,6 vezes maior que os carcinomas mucoepidermóides. Os tumores com comprometimento ósseo apresentaram risco de recorrência 1,9 vezes maior que os tumores que não mostraram infiltração óssea.

A análise multivariada para os riscos relativos de óbito demonstrou que estágio N, tipo histológico, sexo e tipo de cirurgia foram as variáveis mais importantes. Os pacientes com linfonodos clinicamente comprometidos apresentaram 3,4 vezes maior risco de óbito que os pacientes sem linfonodos comprometidos.

Dentre os tipos histológicos o carcinoma adenóide cístico foi o que apresentou maior risco de óbito, sendo 2,6 vezes maior que o carcinoma mucoepidermóide. Com relação ao sexo, os pacientes do sexo masculino apresentaram maior risco, sendo 2,5 vezes maior que os pacientes do sexo feminino. O tipo de cirurgia também foi importante. Os tumores submetidos a ressecção bucal apresentaram o menor risco de óbito.

A análise multivariada para os riscos de recorrência demonstrou que as variáveis mais importantes foram o estágio N, tipo histológico e comprometimento ósseo.

Os pacientes com linfonodos clinicamente comprometidos apresentaram 4,5 vezes maior risco de recorrência que os pacientes sem comprometimento linfonodal. Com relação ao tipo histológico, o carcinoma adenóide cístico foi também o que apresentou maior risco de recorrência, sendo 2,4 vezes maior que o carcinoma mucoepidermóide. Os tumores com comprometimento ósseo também apresentaram maior risco de recorrência, sendo 2,3 vezes maior que os tumores que não apresentaram infiltração óssea.

GARDEN et al. (1994) analisaram 160 pacientes portadores de tumores de glândulas salivares menores e observaram que tumores localizados nos seios paranasais estavam significativamente associados com recorrência local. Entretanto, havia forte associação entre doença do seio paranasal, doença avançada, invasão óssea, invasão de nervo, carcinoma adenóide cístico e margens cirúrgicas positivas. Através da análise multivariada observaram que metástase

linfonodal, localização no seio paranasal e aumento do intervalo entre a cirurgia e a radioterapia estavam relacionados com aumento da recorrência local. Também através da análise multivariada, observaram que tipo histológico carcinoma adenóide cístico, invasão de nervo, metástase linfonodal e aumento do intervalo entre cirurgia e radioterapia estavam associados com aumento do risco de desenvolver metástase à distância.

SPIRO et al. (1991) observaram pior sobrevida em pacientes com tumor de seios paranasais, entretanto estavam relacionados ao estadiamento clínico, que nestes casos foi pior. Os estádios I e II foram mais comuns no palato e os estádios III e IV nos seios paranasais. A análise multivariada confirmou que o estágio clínico e grau histológico são fatores importantes para análise da sobrevida.

O'BRIEN et al. (1986) através de análises univariadas e multivariadas demonstraram que estágio clínico, idade e grau histológico do tumor foram altamente significantes para a sobrevida. Pacientes com estágio I tiveram melhor prognóstico com sobrevida em 10 anos de 74%, comparando com os 10% dos pacientes com estágio IV. O grau histológico do tumor foi importante, mas principalmente para os carcinomas mucoepidermóides. Os pacientes com idade inferior a 60 anos tiveram melhor sobrevida. A análise de pacientes somente com estádios I e II, demonstrou que além da idade e grau histológico, a localização do tumor e margens cirúrgicas foram importantes. Estes resultados sugerem que o estágio clínico não deve ser determinante exclusivo da extensão da cirurgia, e a seleção dos pacientes para terapia adjuvante deve ser baseada nestes fatores prognósticos.

CONCLUSÕES

1 - Os tumores benignos de glândulas salivares menores intra-orais foram mais freqüentes na 5ª e 6ª décadas de vida, no sexo feminino e na raça branca. O palato duro e palato mole foram os principais locais de ocorrência e adenoma pleomórfico foi o tipo histológico predominante. A cirurgia foi a principal forma de tratamento e recorrências foram observadas em apenas 2 casos.

2 - Os tumores malignos de glândulas salivares menores intra-orais foram mais freqüentes na 5ª e 6ª décadas de vida, no sexo masculino e na raça branca. O palato duro foi o principal local de ocorrência e carcinoma mucoepidermóide foi o tipo histológico predominante. Os tumores foram mais comumente estadiados como T2 e T4 e a grande maioria não apresentava metástase regional ou à distância. A cirurgia foi a principal forma de tratamento e recorrências foram observadas em 17 casos.

3 - As variáveis idade, estágio T, estágio N, comprometimento de linfonodos, comprometimento de pele, comprometimento ósseo e tipo de tratamento foram estatisticamente significantes para sobrevida global.

4 - As variáveis estágio N, tipo histológico, comprometimento de linfonodos e comprometimento ósseo foram estatisticamente significantes para sobrevida livre de doença.

5 - Os riscos de óbito na análise univariada foram estatisticamente significantes para o estágio T, estágio N, comprometimento de linfonodos, comprometimento ósseo e tipo de tratamento.

6 - Os riscos de recorrência na análise univariada foram estatisticamente significantes para o estágio T, estágio N, tipo histológico e comprometimento ósseo.

7 - Os fatores de maior importância na determinação do risco de óbito pela análise multivariada foram o estágio N, tipo histológico, sexo e tipo de cirurgia.

8 - Os fatores de maior importância na determinação do risco de recorrência pela análise multivariada foram o estágio N, tipo histológico e comprometimento ósseo.

RESUMO

TUMORES DE GLÂNDULAS SALIVARES MENORES INTRA-ORAIS: ANÁLISE MULTIVARIADA DE FATORES PROGNÓSTICOS

Foram analisados 196 tumores de glândulas salivares menores intra-oriais dos arquivos do Hospital A. C. Camargo, referentes ao período de 1954 a 1993. 128 (65,3%) eram malignos e 68 (34,7%) benignos. O palato foi o principal local de ocorrência, correspondendo a 65% dos casos. Adenoma pleomórfico foi o tumor benigno predominante, e o carcinoma mucoepidermóide o maligno mais comum. A principal modalidade terapêutica foi a cirurgia. Recorrência local foi observada em 2 pacientes com adenoma pleomórfico e em 8 pacientes com tumor maligno. Observou-se 9 casos de metástase, sendo 4 linfonodal e 5 à distância. Quarenta e seis (76,7%) pacientes com tumor benigno e 47 (44,3%) com tumor maligno estavam vivos sem evidência de doença após o 5 anos de seguimento.

As variáveis idade, estágio T, estágio N, comprometimento de linfonodos, comprometimento de pele, comprometimento ósseo e tipo de tratamento modificaram a sobrevida global. Para sobrevida livre de doença as variáveis mais importantes foram estágio N, tipo histológico, comprometimento de linfonodos e comprometimento ósseo. A análise multivariada mostrou que os fatores mais importantes para risco de óbito foram estágio N, tipo histológico, sexo e tipo de cirurgia. Para o risco de recorrência os fatores mais importantes, através da análise multivariada, foram estágio N, tipo histológico e comprometimento ósseo.

SUMMARY

INTRAORAL MINOR SALIVARY GLAND TUMORS: MULTIVARIATE ANALYSIS OF PROGNOSIS FACTORS

One hundred and ninety six cases of intraoral salivary gland tumors from the files of the A. C. Camargo Hospital, between 1954 and 1993, were studied. 128 (65,3%) were malignant and 68 (34,7%) benign tumors. 65% of the cases occurred in the palate. Pleomorphic adenoma was the most common benign tumor, whereas mucoepidermoid carcinoma was the most common malignant tumor. Surgery was the main treatment. Local recurrence was observed in 2 patients with pleomorphic adenoma and in 8 with malignant tumors. Nodal and distant metastasis occurred in 4 and 5 cases respectively. Forty six (76,7%) patients with benign tumors and 47 (44,3%) patients with malignant tumors were alive without disease after follow-up of 5 years.

Age, stages T and N, nodal, skin and bone involvements and type of treatment modified the overall survival. For free disease survival the most important variables were stage N, histological type, nodal involvement and bone involvement. The multivariate analysis showed that the most important factors to death risk were stage N, histological type, gender and type of surgery. For recurrence risk the most important factors were stage N, histological type and bone involvement.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBEY, L.M. - Solitary intraductal papilloma of the minor salivary glands. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **40**: 135-140, 1975.
- ABRAMS, A.M. & FINK, F.M. - Sialadenoma papilliferum. **Cancer**, **24**: 1057-1063, 1969.
- ADRIAN, K.; TOPF, J.S.; JACKSON, I.T.; SILBERBERG, B. - Minor salivary gland basal cell adenocarcinoma of the palate. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, **50**: 531-534, 1992.
- AFZELIUS, L.; CAMERON, R.; SVENSSON, C. - Salivary duct carcinoma: a clinicopathologic study of 12 cases. **Head Neck Surg.**, **9**: 151-156, 1987.
- AKIN, R.K.; KRELLER, A.J.; WALTERS, P.J. - Papillary cystadenoma of the lower lip: report of case. **J. Oral Surg.**, **31**: 858-860, 1973.
- ANDERSEN, L.J.; THERKELDSSEN, M.H.; OCKELMANN, H.H.; BENTZEN, J.D.; SCHIODT, T.; HANSEN, H.S. - Malignant epithelial tumors in the minor salivary glands, the submandibular gland, and the sublingual gland. **Cancer**, **68**: 2431-2437, 1991.
- AUCLAIR, P.L.; GOODE, R.K.; ELLES, G.L. - Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. **Cancer**, **69**: 2021-2030, 1992.
- BADEN, E.; PIERCE, M.; SELMAN, A.J. ; ROBERTS, T.W.; DOYLE, J.L. - Intraoral papillary cystadenoma lymphomatosum. **J. Oral Surg.**, **34**: 533-542, 1976.

- BARDWIL, J.M.; REYNOLDS, C.T.; IBANES, M.L.; LUNA, M.A. - Report of 100 tumors of minor salivary glands. **Am. J. Surg.**, **112**: 493-497, 1966.
- BARNES, L.; APPEL, B.N.; PEREZ, H.; EL-ATTAR, A.M. - Myoepitheliomas of the head and neck: case report and review. **J. Surg. Oncol.**, **28**: 21-28, 1985.
- BARNES, L.; RAO, U.; KRAUSE, J.; CONTIS, L.; SCHWARTZ, A.; SCALAMOGNA, P. - Salivary duct carcinoma. Part I. A clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literature. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **78**: 64-73, 1994.
- BATSAKIS, J.G.; PINKSTON, G.R.; LUNA, M.A.; BYERS, R.M.; SCIUBBA, J.J.; TILLERY, G.W. - Adenocarcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic study of terminal duct carcinomas. **J. Laryngol. Otol.**, **97**: 825-835, 1983.
- BATSAKIS, J.G. - Malignant mixed tumor. **Ann. Otol. Rhinol. Laringol.**, **91**: 342-343, 1982.
- BAUER, W.H. & BAUER, J.D. - Classification of glandular tumors of the salivary glands: study of 143 cases. **Arch. Pathol.**, **55**: 328-346, 1953.
- BHASKAR, S.N. & WEINMANN, J.P. - Tumors of the minor salivary glands: a study of twenty-three cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **8**: 1278-1297, 1955.

- BORTHNE, A.; KJILLEVOLD, K.; KAALHMS, O.; VERMUND, H. -
Salivary gland neoplasms: treatment and prognosis. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, **12**: 747-754, 1986.
- BRANDWEIN, M.S.; JAGIRDAR, J.; PATIL, J.; BILLER, H.; KANEKO, M.
- Salivary duct carcinoma (cribriforme salivary carcinoma of excretory ducts): a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. **Cancer**, **65**: 2307-2314, 1990.
- BUXTON, R.W.; MAXWELL, J.H.; FRENCH, A.J. - Surgical treatment of epithelial tumors of the parotid gland. **Surg. Gynecol. Obst.**, **97**: 401-406, 1953.
- CAMPOS-FILHO, N. & FRANCO, E.L. - A microcomputer program for multiple logistic regression by unconditional and conditional maximum likelihood methods. **Am. J. Epidemiol.**, **129**: 439-444, 1989.
- CAMPOS-FILHO, N. & FRANCO, E.L. - Microcomputer assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators. **Comput. Methods Programs Biomed.**, **27**: 223-228, 1988.
- CASTIGLIANO, S.G. & GOLD, L. - Intraductal papilloma of the hard palate. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **7**: 232-238, 1954.
- CHAPNIK, K.S. - The controversy of Warthin's tumor. **Laryngoscope**, **93**: 695-716, 1983.

- CHAU, M.N.Y. & RADDEN, B.G. - Intraoral benign solid oncocytoma. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, **15**: 503-506, 1986.
- CHAUDHRY, A.P.; LABAY, G.R.; YAMANE, G.M.; JACOBS, M.S.; CUTLER, L.S.; WATKINS, K.V. - Clinico-pathologic and histogenetic study of 189 intraoral minor salivary gland tumors. **J. Oral Med.**, **39**: 58-78, 1984.
- CHAUDHRY, A.P.; VICKERS, R.A.; GORLIN, R.J. - Intraoral minor salivary gland tumors: an analysis of 1.414 cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **14**: 1194-1226, 1961.
- CHAUDHRY, A.P.; SATCHIDANAND, S.; PEER, R.; CUTLER, L.S. - Myoepithelial cell adenoma of the parotid gland: a light and ultrastructural study. **Cancer**, **49**: 288-293, 1982.
- CHAUDHRY, A. & GORLIN, R. - Papillary cystadenoma lymphomatosum (adenolymphoma): a review of the literature. **Am. J. Surg.**, **95**: 923-929, 1959.
- CHAUDHRY, A.P.; CUTLER, L.S.; LIEFER, C.; LABAY, G.; SATCHIDANAND, YAMANE, G. - Ultrastructural study of the histogenesis of salivary gland mucoepidermoid carcinoma. **J. Oral Pathol. Med.**, **18**: 400-409, 1989.
- CLARK, D.B.; PRIDY, R.W.; SWANSON, A.E. - Oral inverted ductal papilloma. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **69**: 487-490, 1990.

- COLMENERO, C.M.; PATRON, M.; BURGUEÑO, M.; SERRA, I. - Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the oral cavity: a report of 14 cases. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, **50**: 595-600, 1992.
- CONLEY, J. & DINGMAN, D.L. - Adenoid cystic carcinoma in the head and neck (cylindroma). **Arch. Otolaryngol.**, **100**: 81-90, 1974.
- CONLEY, J.J. - Salivary glands and the facial nerve. N. Y. **Grune Stratton**, 181-195, 1975.
- CORIO, R.L.; SCIUBBA, J.J.; BRANNON, R.B.; BATSAKIS, J.G. - Epithelial-myoepithelial carcinoma of intercalated duct origin. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **53**: 280-287, 1982.
- COX, D.R. - Regression models and life-tables. **J. R. Stat. Soc.**, **34**: 187-220, 1972.
- CRISMAN, J.D.; WIRMAN, J.A.; HARRIS, A. - Malignant myoepithelioma of the parotid gland. **Cancer**, **40**: 3042-3049, 1977.
- CROCKER, D.J.; CAVALARIS, C.J. ; FINCH, R. - Intraoral minor salivary gland tumors: report of thirty-eight cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **29**: 60-68, 1970.
- CRUMPLER, C.; SCHARFENBERG, J.C.; REED, R.J. - Monomorphic adenomas of salivary glands: trabecular-tubular, canalicular, and basaloid variants. **Cancer**, **38**: 193-200, 1976.

- DALEY, T.D. - Pathology of intraoral sebaceous glands. **J. Oral Pathol. Med.**, **22**: 241-245, 1993.
- DALEY, T.D. - The canalicular adenoma: considerations on differential diagnosis and treatment. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, **42**: 728-730, 1984.
- DAMM, D.D.; WHITE, D.K.; GEISSLER, R.H.Jr.; DRUMMOND, J.F.; HENRY, B.B. - Benign solid oncocytoma of intraoral minor salivary glands. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **67**: 84-86, 1989.
- DAMM, D.D.; O'CONNOR, W.N.; WHITE, D.K.; DRUMMOND, J.F.; MORROW, L.W.; KEMADY, D.E. - Intraoral sebaceous carcinoma. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **72**: 709-711, 1991.
- DARDICK, I.; THOMAS, M.J.; VAN NOSTRAND, A.W.P. - Myoepithelioma: new concepts of histology and classification: a light and electron microscopic study. **Ultrastruct. Pathol.**, **13**: 187-224, 1989b.
- DARDICK, I.; CAVELL, S.; BOIVIN, M.; HOPPE, D.; PARKS, W.R.; STINSON, J.; YAMADA, S.; BURNS, B.F. - Salivary gland myoepithelioma variants. histological, ultrastructural, and immunocytological features. **Virchows Arch. A.**, **416**: 25-42, 1989a.
- DAVIS, W. M. & DAVIS, W. M. Jr. - Canalicular adenoma: report of case. **J. Oral Surg.**, **29**: 500-502, 1971.

- DAWSON, A.K. & ORR, J.A. - Long-term results of local excision and radiotherapy in pleomorphic adenoma of the parotid. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, **11**: 451-455, 1985.
- DAWSON, A.K. - Radiation therapy in recurrent pleomorphic adenoma of the parotid. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, **16**: 819-821, 1989.
- DEMEESTER, L.J.; FAARROW, G.M.; UTZ, D.C. - Inverted papillomas of the urinary bladder. **Cancer**, **36**: 505-513, 1975.
- DONATH, K.; SEIFERT, G.; SHMITZ, R. - Zur diagnose und ultrastruktur der tubularen speichelgangcarcinoms: epithelial-myoepitheliales schaltstuck-carcinom. **Virchows Arch.**, **356**: 16-31, 1972.
- EDA, S.; HASEGAWA, H.; NAKAMURA, C.; YAMAZAKI, T.; KAWAKAMI, T. - A rare variant of acinic cell carcinoma of the upper lip: a case report and review of the literature. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **69**: 84-88, 1990.
- ELKON, D.; POPE, T.L.; CONSTABLE, W.C. - Adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. **Arch. Otolaryngol.**, **106**: 410-413, 1980.
- ELLIS, G.L. & WISCOVITCH, J.G. - Basal cell adenocarcinomas of the major salivary glands. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **69**: 461-469, 1990.

- ELLIS, E.R.; MILLION, R.R.; MENDENHALL, W.; CASSINI, N.J. - The use of radiation therapy in the management of minor salivary gland tumors. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, **15**: 613-617, 1988.
- ENEROTH, C.M. - Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. **Cancer**, **22**: 1415-1418, 1971.
- EVESON, J.W. & CAWSON, R.A. - Salivary gland tumors: a review of 2.410 cases with particular reference to histological types, site, age an sex distribution. **J. Pathol.** , **146**: 51-58, 1985.
- EVESON, J.W. & CAWSON, R. - Warthin's tumor (cystadenolymphoma) of salivary glands: a clinicopathologic investigation of 278 cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **61**: 256-262, 1986.
- FANTASIA, J.E. & MILLER, A.S. - Papillary cystadenoma lymphomatosum arising in minor salivary glands. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **52**: 411-416, 1981.
- FEINMESSER, M.; FEINMESSER, R.; ORBAN, E.; FREEMEN, J.L.; NOYEK, A. - A monomorphic adenoma of the minor salivary glands presenting at the base of the tongue: a case report and review of the literature. **J. Otolaryngol.**, **22**: 110-112, 1993.
- FREEDMAN, P.D. & LUMERMAN, H. - Lobular carcinoma of intraoral minor salivary glands. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **56**: 157-65, 1983.

- FREEDMAN, P.D. & LUMERMAN, H. - Sialadenoma papilliferum. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **45**: 88-94, 1978.
- GARDEN, A.S.; WEBER, R.S.; ANG, K.K.; MORRISON, W.H.; MATRE, J.; PETERS, L.J. - Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. **Cancer**, **73**: 2563-2569, 1994.
- GATES, G.A. - Malignant neoplasms of the minor salivary glands. **N. Engl. J. Med.**, **306**: 718-722, 1982.
- GETTINGER, R. - Atypical papilloma of the cheek: case report. **Arch. Clin. Oral Pathol.**, **3**: 62-68, 1939.
- GLUCKMAN, J.L. & BARRORD, J. - Nonsquamous cell tumors of the minor salivary glands. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, **19**: 497-505, 1986.
- GNEPP, D.R. & BRANNON, R. - Sebaceous neoplasms of salivary gland origin: report of 21 cases. **Cancer**, **53**: 2155-2170, 1984.
- GNEPP, D.R.; CORIO, R.L.; BRANNON, R.B. - Small cell carcinoma of the major salivary glands. **Cancer**, **58**: 705-714, 1986.
- GOEPFERT, H.; LUNA, M.A.; LINDBERG, R.D.; WHITE, A.K. - Malignant salivary gland tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. **Arch. Otolaryngol.**, **109**: 662-668, 1983.
- GOODE, R.K. & CORIO, R.L. - Oncocytic adenocarcinoma of salivary glands. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **65**: 61-66, 1988.

- GRAY, S.R.; CORNOG, J.L.; SEO, I.S. - Oncocytic neoplasms of salivary glands: a report of fifteen cases including two malignant oncocytomas. **Cancer**, **38**: 1306-1317, 1976.
- GREENE, G. W.; LIPANI, C.; WOYTASH, J. J.; MEENAGHAN, M. A. Seromucous cystadenoma of the oral cavity. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, **42**: 48-53, 1984.
- GREER, R.O. - Inverted oral papilloma. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **36**: 400-403, 1973.
- GREG, A.M.; ABRAMS, M.A.; MELROSE, R.O. - Monomorphic adenomas of the major and minor salivary glands. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **53**: 3375-3386, 1982.
- GUIDUCCI, A.A. & HYMAN, A.B. - Ectopic sebaceous glands: a review of the literature regarding their occurrence, histology and embryogenic relationships. **Dermatologica**, **125**: 44-63, 1962.
- GUIMARÃES, D.S.; AMARAL, A.P.; PRADO, L.F.; NASCIMENTO, A.G. - Acinic cell carcinoma of salivary glands: 16 cases with clinicopathologic correlations. **J. Oral Pathol. Med.**, **18**: 396-399, 1989.
- HAMPERL, H. - Benign and malignant oncocytoma. **Cancer**, **15**: 1019-1027, 1962.

- HAMPERL, H. - The myoepithelia (myoepithelial cells). Normal state: regressive changes: hyperplasia: tumors. **Curr. Top. Pathol.**, **53**: 161-220, 1970.
- HASTRUP, N.; BRETlau, P.; KROGDAHL, A. ; MELCHORS, H. - Oncocytomas of the salivary glands. **J. Laryngol. Otol.**, **96**: 1027-1032, 1982.
- HEGARTY, D.J.; HOPPER, C.; SPEIGHT, P.M. - Inverted ductal papilloma of minor salivary glands. **J. Oral Pathol. Med.**, **23**: 334-336, 1994.
- HERMANECK, P. & SOBIN, L.H. - **TNM Classification of malignant tumours**. ed. 4 Berlin: Springer - Verlag, 1989.
- HUI, K.K.; LUNA, M.A.; BATSAKIS, J.G.; ORDOÑEZ, N.G.; WEBER, R. - Undifferentiated carcinoma of the major salivary glands. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **69**: 76-83, 1990.
- INOUE, T.; SHIMONO, M.; YAMAMURA, T.; SAITO, I.; WATANABE, O.; KAWAHARA, H. - Acinic cell carcinoma arising in the glossopalatine glands: a report of two cases with electron microscopic observations. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **57**: 398-407, 1984.
- ISACSON, G. & SHEAR, M. - Intraoral salivary gland tumor: a retrospective study of 201 cases. **J. Oral Pathol.**, **12**: 57-62, 1983.

- JACOWAY, J.R.; NELSON, J.F.; BOYERS, R.C. - Adenoid squamous-cell carcinoma (adenoacanthoma) of the oral labial mucosa: a clinicopathologic study of fifteen cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **32**: 444-448, 1971.
- JAILISI, M. - Oncocytoma of the accessory salivary glands. **J. Laryngol. Otol.**, **82**: 257-259, 1968.
- JENSEN, J.L. & REINGOLD, I.M. - Sialadenoma papilliferum of the oral cavity. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **35**: 521-525, 1973.
- JONES D.C. & BANTON, R. - Adenoid cystic carcinoma of the palate in a 9 year-old boy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **69**: 483-486, 1990.
- JONES, A.C.; FREEDMAN, P.D.; KERPERL, S.M. - Oral adenoid squamous cell carcinoma: a report of three cases and review of the literature. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, **51**: 676-681, 1993.
- KADISH, S.P.; GOODMAN, M.L.; WANG, C.C. - Treatment of minor salivary gland malignancies of upper food and air passage epithelium. **Cancer**, **29**: 1021-1026, 1972.
- KAMEYAMA, Y. ; OKADA, Y.; TAKEHANA, S.; MIZOHATA, M.; NISHIO, S.; ENOMOTO, M. - Papillary cystadenoma. **Int. J. Oral Surg.**, **14**: 556-559, 1985.

KAPLAN, E.L. & MEIER, P. - Nonparametric estimation from incomplete observations. **J. Am. Stat. Assoc.**, **53**: 457-481, 1958.

KERPEL, S.M.; FREEDMAN, P.D.; LUMERMAN, H. - The papillary cystadenoma of minor salivary gland origin. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **46**: 820-826, 1978.

KLEINSASSER, O. & KLEIN, H.J. - Basalzelladenome der speicheldrüsen. **Arch. Klin. Exp. Ohren- Nasen- Kehlkopfheilk**, **189**: 302-26, 1967.

KOSS, L.G.; SPIRO, R.H.; HADJU, S. - Small cell (oat cell) carcinoma of minor salivary gland origin. **Cancer**, **30**: 737-741, 1972.

KRAEMER, B.B.; MACKAY, B.; BATSAKIS, J.G. - Small cell carcinomas of the parotid gland: a clinicopathologic study of three cases. **Cancer**, **52**: 2115-2121, 1983.

KRATOCHVIL, F.; AUCLAIR, P.; ELLIS, G. - Clinical features of 160 cases of basal cell adenoma and 121 cases of canalicular adenoma. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **70** : 605-612, 1990.

LEE, S.C. & ROTH, L.M. - Malignant oncocytoma of the parotid gland. **Cancer**, **37**: 1607-1614, 1976.

LI, T.S. - Minor salivary gland tumors of the nasopharynx. **Chung Hua Chung Liu Tsa Chih**, **12**: 127-129, 1990.

- LINHARTOVÁ, A. - Sebaceous glands in salivary gland tissue. **Arch. Pathol.**, 98: 320-327, 1974.
- LOYOLA, A.M.; ARAÚJO, V.C.; SOUZA, S.O.M.; ARAÚJO, N.S. - Minor salivary gland tumours. a retrospective study of 164 cases in a brazilian population. **Oral Oncol. Eur. J. Cancer**, 31: 197-201, 1995.
- LUNA, M.A. & MACKAY, B. - Basal cell adenoma of the parotid gland: case report with ultrastructural observations. **Cancer**, 37: 1615-1621, 1976.
- MALLOY, J.J.; DOCKERTY, M.B.; WELCH, J.S. - Pappillary ovarian tumors. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 93: 867-874, 1965.
- MANTEL, N. - Evaluation of survival date and two new rank order statistics arising in its consideration. **Cancer Chemother. Rep.**, 50: 163-170, 1966.
- MARSH, J.L.; DAHMAS B.; LONGMIRE, W.P. - Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the biliary system. **Arch. Surg.**, 109: 41-48, 1974.
- MATSUBA, H.M.; SPECTOR, G.J.; THANLEY, S.E.; SIMPSON, J.R.; MAUNEY, M.; PIKUL, F.J. - Adenoid cystic salivary gland carcinoma: a histopathologic review of treatment failure patterns. **Cancer**, 57: 519-524, 1986.
- MCCDIVITT, R.W.; STEWART, F.W.; BERG, J.W. - **Tumors of the breast.** Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 55-57, 1968.

MING, S.C. - **Tumors of the esophagus and stomach**. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 182-186, 1973.

MOSTOFI, R.; WOOD, R.S.; CHRISTISON, W.; TALERMAN, A. - Low-grade papillary adenocarcinoma of minor salivary glands. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, 73: 591-595, 1992.

NAGAO, K.; MATSUZAKI, O.; SAIGA, H.; SUGANO, I.; SHIGEMATSU, H.; KANEKO, T.; KATOH, T.; KITAMURA, T. - Histopathologic studies of basal cell adenoma of the parotid gland. **Cancer**, 50: 736-745, 1982a.

NAGAO, K.; MATSUZAKI, O.; SAIGA, H.; SUGANO, I.; SHIGEMATSU, H.; KANEKO, T.; KATOH, T.; KITAMURA, T. - Histopathologic studies of undifferentiated carcinoma of the parotid gland. **Cancer**, 50: 1572-1579, 1982b.

NAKAHATA, A.; DEGUCHI, H.; YANAGAWA, T.; YOSHIDA, H.; SATO, M.; HAYASHI, Y. - Coexpression of intermediate-sized filaments in sialadenoma papilliferum and other salivary gland neoplasms. **J. Oral Pathol.**, 19: 313-318, 1990.

NASCIMENTO, A.G.; AMARAL, A.L.P.; PRADO, L.A.F.; KLIGERMAN, J.; SILVEIRA, T.R.P. - Adenoid cystic carcinoma of salivary glands: a study of 61 cases with clinicopathologic correlation. **Cancer**, 57: 312-319, 1986b.

- NASCIMENTO, A.G.; AMARAL, A.L.P.; PRADO, L.A.F.; KLIGERMAN, J.; SILVEIRA, T.R.P. - Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic study of 46 cases. **Head Neck Surg.**, **8**: 409-417, 1986a.
- NELSON, J.F. & JACOWAY, J.R. - Monomorphic adenoma (canalicular type): report of 29 cases. **Cancer**, **31**: 1511-1516, 1973.
- NICOLATOU, O.; KAKARANTZA-ANGELOPOULOU, E.; ANGELOPOULOU, A.P.; ANAGNOSTOPOULOU, S. - Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the palate: report of a case with electron microscopy. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, **46**: 1008-1013, 1988.
- O'BRIEN, C.J.; SOONG, F.S.; HERRERA, G.A.; URIST, M.M.; MADDOX, W.A. - Malignant salivary tumors: analysis of prognostic factors and survival. **Head Neck Surg.**, **9**: 82- 92, 1986.
- ORBAN, B. - **Oral histology and embriology** ed. 3, St. Louis. The CV Mosby Company, 1953.
- OSAKI, T.; HIROTA, J.; OHNO, A.; TATEMOTO, Y. - Mucinous adenocarcinoma of the submandibular gland. **Cancer**, **66**: 1796-1801, 1990.
- PALMER, R.M. - Epithelial-myoepithelial carcinoma: an immunocytochemical study. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **59**: 511-515, 1985.

PATEY, D.H. & SOBIN, L.H. - **Histological typing of salivary gland tumors.**
In international histological classification of tumors n° 7. Geneva.
W.H.O., 1972.

PIPER, C.E.; REMINE, W.H.; PRIESTLEY, J.T. - Pancreatic cystadenoma:
report of 20 cases. **JAMA**, 180: 648-653, 1962.

RAPOPORT, A.; CARVALHO, M.B.; FAVA, A.A.S.; De GÓIS, J.F.;
CHAGAS, J.F.S.; KOWALSKI, L.P.; KANDA, L.; SOBRINHO, J.A.;
FERREIRA, G.F.; CHEUSEN, J. A. - Diagnóstico e tratamento das
neoplasias das glândulas salivares menores: estudo de 55 casos. **Rev. Col.**
Bras. Cirur., 5: 289-293, 1988.

REGESI, J.A.; ZARBO, R.J.; BATSAKIS, J.G. - Immunoprofile of
mucoepidermoid carcinomas of minor salivary glands. **Oral Surg. Oral**
Med. Oral Pathol., 71: 189-192, 1991.

REGESI, J.A.; LLOYD, R.V.; ZARBO, R.J.; MCCLATCHEY, K.D. - Minor
salivary gland tumors: a histologic and immunohistochemical study. **Cancer**,
55: 108-115, 1985.

RENTSCHLER, R.; BURGESS, M.; BYERS, R.- Chemotherapy of malignant
major salivary gland neoplasms: a 25-year review of M. D. Anderson
Hospital experience. **Cancer**, 40: 619-624, 1977.

ROBBINS, S.R. - **Pathologic basis of disease.** Philadelphia, W. B. Saunders
Company, 1974.

- SADEGHI, A.; TRAN, L.M.; MARK, R.; SIDRYS, J.; PARKER, R.G. - Minor salivary gland tumors of head and neck: treatment strategies and prognosis. **Am. J. Clin. Oncol.**, 16: 3-8, 1993.
- SAITO, K.; MICHI, K.; TACHIKAWA, A. - Acinic cell carcinoma in salivary gland of the palate. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, 18: 168-169, 1989.
- SARANGAPANI, K. & MCCARTHY, J. - Multiple cystic adenomas of labial salivary glands. **Br. J. Oral Surg.**, 15: 166-200, 1978.
- SCHER, R.L.; FELDMAN, P.S.; LEVINE, P.A. - Small-cell carcinoma of the parotid gland with neuroendocrine features. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, 114: 319-321, 1988.
- SCHRAMM, V.L.; SRODES, C.; MYERS, E.N. - Cisplatin therapy for adenoid cystic carcinoma. **Arch. Otolaryngol.**, 107: 739-741, 1981.
- SCIUBBA, J.J. & BRANNON, R.B. - Myoepithelioma of salivary glands: report of 23 cases. **Cancer**, 49: 562-572, 1982.
- SEIFERT, G. & SOBIN, L.H. - The world health organization's histological classification of salivary gland tumors. **Cancer**, 70: 379-385, 1992.
- SEIFERT, G.; BATSAKIS, J.G.; BROCHERIOU, C. - **World health organization international histological classification of tumors. in: histological typing of salivary gland tumours.** ed. 2 Berlin: Springer-Verlag; 1991.

SHELDON, W.H. - So-called mixed tumors of the salivary glands. **Arch. Pathol.**, **35**: 1-20, 1943.

SHIRASUNA, K.; WATATANI, K.; MIYAZAKI, T. - Ultrastructure of a sialadenoma papilliferum. **Cancer**, **53**: 468-474, 1984.

SLOOTWEG, P.J. - Low-grade adenocarcinoma of the oral cavity: polymorphous or papillary? **J. Oral Pathol. Med.**, **22**: 327-330, 1993.

SPIRO, D.H.; HUVOS, A.G.; STRONG, B.W. - Adenocarcinoma of salivary origin: clinicopathologic study of 204 patients. **Am. J. Surg.**, **144**: 423-431, 1982.

SPIRO, R.H.; HUVOS, A.G.; STRONG, E.W. - Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. **Am. J. Surg.**, **128**: 512-520, 1974.

SPIRO, R.H.; HUVOS, A.G.; STRONG, E.W. - Malignant mixed tumor of salivary origin: a clinicopathologic study of 146 cases. **Cancer**, **39**: 388-396, 1977.

SPIRO, R.H.; HUVOS, A.G.; BESK, R.; STRONG, E.W. - Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: a clinicopathologic study of 367 cases. **Am. J. Surg.**, **136**: 461-468, 1978.

SPIRO, R.H. - Salivary neoplasm: overview of a 35 years sperience with 2807 patients. **Head Neck Surg.**, **8**: 177-184, 1986.

- SPIRO, R.H.; THALER, H.T.; HICKS, W.F.; KHER, U. .; HUVOS, A.H.; STRONG, E.W. - The importance of clinical staging of minor salivary gland carcinoma. **Am. J. Surg.**, **62**: 330-336, 1991.
- SPIRO, R.H.; KOSS, L.G.; HADJU, S.I.; STRONG, E.W. - Tumors of minor salivary origin: a clinicopathologic study of 492 cases. **Cancer**, **31**: 117-129, 1973.
- STENE, T. & KOPPANG, H.S. - Intraoral adenocarcinomas. **J. Oral Pathol.**, **10**: 216-225, 1981.
- STROMEYER, R. W.; HAGGITT, R. C.; NELSON, J. F.; HARDMAN, J. M. - Myoepithelioma of minor salivary gland origin. **Arch. Pathol.**, **99**: 242-245, 1975.
- SUEN, J.Y. & JOHNS, M.E. - Chemotherapy for salivary gland cancer. **Laryngoscope**, **92**: 235-239, 1982.
- TAKAGI, M.; SAKOTA, Y.; TAKAYAMA, S. - Adenoid squamous cell carcinoma of the oral mucosa: report of two autopsy cases. **Cancer**, **40**: 2250-2256, 1977.
- TANDLER, B.; DENNING, C.G.; MANDEL, I.D. - Ultrastructure of human labial salivary glands: in acinar secretory cells. **J. Morphol.**, **127**: 383-389, 1969.

- TANDLER, B. & ERLANDSON, R.A. - Ultrastructure of the human submaxillary gland: IV. serous granules. **Am. J. Anat.**, **135**: 419-423, 1972.
- THACHRAY, A.C. & SOBIN, L.H. - **Histological typing of salivary gland tumors.** In: **international histological classification of tumors.** Geneva, W. H. O., 1972.
- THACKRAY, A.C. & LUCAS, R.B. - **Tumors of the major salivary glands.** In: **Atlas of Tumors Pathology**, Sec. Fasc. 10. Washington D. C.: Armed Forces Institute of Pathology, 40-55, 1974.
- TORTOLEDO, M.E.; LUNA, M.A.; BATSAKIS, J.G. - Carcinomas ex pleomorphic adenoma and malignant mixed tumors: histomorphologic indexes. **Arch. Otolaryngol.**, **110**: 172-176, 1984.
- TRAN, S.D.T. & CREE, E. - Adénome pléomorphe: rapport de case. **J. Canadian.**, **59**: 288-290, 1993.
- TRAN, L.; SIDRYS, J.; SADEGHI, A.; ELLERBROEK, N.; HANSON, D.; PARKER, R.G. - Salivary gland tumors of the oral cavity. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, **18**: 413-417, 1990.
- VAN DER WAL, J.E.; SNOW, G.B.; VAN DER WAL, I. - Intraoral adenoid cystic carcinoma. **Cancer**, **66**: 2031-2033, 1990.
- VAN DER WAL, J.E. & VAN SER WAL, I. - The rare sialadenoma papilleferum. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, **21**: 104-106, 1992.

- VELLIOS, F. & DAVIDSON, D. - The natural history of tumors peculiar to the salivary glands. **Am. J. Clin. Pathol.**, **25**: 147-157, 1955.
- VICENT, S.D.; HAMMOND, H.L.; FINKELSTEIN, M.W. - Clinical and therapeutic features of polymorphous low-grade adenocarcinoma. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **77**: 41-47, 1994.
- VIDIC, B. & TANDLER, B. - Ultrastructure of the secretory cells of the submucosal glands in the human maxillary sinus. **J. Morphol.**, **150**: 167-174, 1976.
- WALDRON, C.A.; EL MOFTY, S.K.; GNEEP, D.R. - Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **66**: 323-333, 1988.
- WANG, C.C. & GOODMAN, M. - Photon irradiation of unresectable carcinomas of salivary glands. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, **21**: 569-576, 1991.
- WHITE, D.K.; MILLER, A.S.; MCDANIEL, R.K.; ROTHMAN, B.N. - Inverted ductal papilloma: a distinctive lesion of minor salivary gland. **Cancer**, **49**: 519-524, 1982.
- WHITTAKER, J.S. & TURNER, E.P. - Papillary tumors of the minor salivary glands. **J. Clin. Pathol.**, **29**: 795-805, 1976.

WILSON, D.F. & ROBINSON, B.W. - Oral inverted ductal papilloma. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, 57: 520-523, 1984.