



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço
com Ênfase em Cirurgia de Grande Potre**

MAYNARA FIGUR

**INCIDÊNCIA, EPIDEMIOLOGIA E FATORES PROGNÓSTICOS DOS TUMORES DE
GLÂNDULAS SALIVARES MENORES DA CAVIDADE ORAL E OROFARINGE**

Rio de Janeiro

2024

MAYNARA FIGUR

**INCIDÊNCIA, EPIDEMIOLOGIA E FATORES PROGNÓSTICOS DOS TUMORES DE
GLÂNDULAS SALIVARES MENORES DA CAVIDADE ORAL E OROFARINGE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço
com Ênfase em Cirurgia de grande Porte

Orientador: Dra. Paula Fatturi Moretz-Sohn

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

MAYNARA FIGUR

Incidência, epidemiologia e fatores prognósticos dos tumores de glândulas salivares menores da cavidade oral e orofaringe

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço com ênfase em Cirurgia de Grande Porte

Aprovado em: 27 de 02 de 24.

Banca examinadora:



Paula Fatturi Moretz-Sohn



Roberto Rego Monteiro de Araújo Lima



Paula Fatturi Moretz-Sohn

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha - CRB7 5372

F477i Figur, Maynara.

Incidência, epidemiologia e fatores prognósticos dos tumores de glândulas salivares menores da cavidade oral e orofaringe / Maynara Figur. — Rio de Janeiro, 2024.

17 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Residência Médica) — Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço com ênfase em Cirurgia de Grande Porte, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadora: Paula Fatturi Moretz-Sohn.

Revisora: Shirley Burburan.


1. Glândulas salivares menores. 2. Cavidade oral. 3. Orofaringe. 4. Epidemiologia. I. Moretz-Sohn, Paula Fatturi. II. Burburan, Shirley. III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.316

CDD edição 23ª

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.


Assinatura


Data

RESUMO

FIGUR, Maynara. **Incidência, epidemiologia e fatores prognósticos dos tumores de glândulas salivares menores da cavidade oral e orofaringe.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço com ênfase em Cirurgia de Grande Porte) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Introdução: Os carcinomas de glândulas salivares menores são tumores de comportamento muito heterógeno, englobam diversos tipos histológicos cujo tratamento deve ser diferenciado. Estudos demonstram a incidência e sítios principais destes carcinomas porém a definição dos fatores de pior prognóstico para o planejamento terapêutico deve ser estabelecido. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 451 pacientes com diagnóstico histopatológico de tumor de glândulas salivares menores de cavidade oral e orofaringe no período de 1995-2015. Realizada coleta de dados histopatológicos, clínicos, tratamento e qualidade de vida. **Resultados:** Dos pacientes estudados, 408 (90%) apresentaram tumores malignos, 153 (40%) sexo masculino e 226 (60%) sexo feminino, faixa etária mediana de 53 anos. Sítios mais comuns foram o palato ósseo seguido por base de língua e mucosa jugal. Os três principais tipos histológicos se mantiveram como Adenocarcinoma (32%), Carcinoma mucoepidermoide (30%) e Carcinoma Adenoide Cístico (30%). Em torno de 6,8% dos casos foram diagnosticados com acometimento linfonodal e 7,1% com metástases a distância sendo o pulmão o principal sítio. A sobrevida global em 5 anos foi maior no Carcinoma mucoepidermoide (55,2%) e a menor no Carcinoma Adenoide Cístico (42,27%), deve ser considerado que a grande maioria dos diagnósticos (58%) foram realizados em estágio avançado T3 e T4. A sobrevida livre de doença nos pacientes tratados cirurgicamente associados a RT adjuvante ou não foi muito superior ao tratamento com quimioterapia e radioterapia associadas. A taxa de recidiva foi de 14%, Carcinoma adenoide cístico teve a maior taxa de recidiva local. **Conclusão:** Através deste estudo pudemos observar que os fatores que contribuem para pior desfecho prognóstico do tratamento dos tumores de glândulas salivares são o tipo histológico Carcinoma Adenoide Cístico, tumores avançados T3 e T4, presença de metástase linfonodal e à distância, além do tratamento não cirúrgico.

Palavras-chave: glândulas salivares menores; cavidade oral; orofaringe; epidemiologia.

ABSTRACT

FIGUR, Maynara. **Incidence, epidemiology and prognostic factors of tumors of minor salivary glands of the oral cavity and oropharynx.** Final Paper (Medical Residency in Head and Neck Surgery with an emphasis on Major Surgery) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Introduction: Minor salivary gland carcinomas are tumors with a very heterogeneous behavior, encompassing several histological types whose treatment must be differentiated. Studies demonstrate the incidence and main sites of these carcinomas, but the definition of the worst prognostic factors for therapeutic planning must be established. **Methods:** Retrospective study of 451 patients with histopathological diagnosis of minor salivary gland tumor of the oral cavity and oropharynx in the period 1995-2015. Histopathological, clinical, treatment and quality of life data were collected. **Results:** Of the patients studied, 408 (90%) had malignant alterations, 153 (40%) male and 226 (60%) female, median age of 53 years. Most common sites were the bony palate followed by the base of the tongue and buccal mucosa. The three main histological types remained as Adenocarcinoma (32%), Mucoepidermoid Carcinoma (30%) and Adenoid Cystic Carcinoma (30%). In about 6.8% of the cases, lymph nodes were affected and 7.1% had distant metastases, with the lung being the main site. Overall survival at 5 years was highest in Mucoepidermoid Carcinoma (55.2%) and lowest in Adenoid Cystic Carcinoma (42.27%), it must be considered that the vast majority of diagnoses (58%) were performed in advanced stage T3 and T4. Disease-free survival in patients treated surgically associated with adjuvant or not RT was much superior to treatment with associated chemotherapy and radiotherapy. The recurrence rate was 14%, adenoid cystic carcinoma had the highest local recurrence rate. **Conclusion:** Through this study we were able to observe that the factors that contribute to a worse prognostic outcome of the treatment of salivary gland: Adenoid Cystic Carcinoma, advanced T3 and T4 tumors, presence of lymph node and distant metastasis, in addition to non-surgical treatment.

Keywords: minor salivary glands; oral cavity; oropharynx; epidemiology.

LISTA DE ABREVIATURAS

CAC	Carcinoma Adenoide Cístico
CGSm	Carcinoma de glândulas salivares menores
CME	Carcinoma Mucoepidermoide

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	METODOLOGIA.....	2
3	RESULTADOS.....	3
4	DISCUSSÃO.....	4
5	CONCLUSÃO.....	6
	REFERÊNCIAS.....	7
	Anexos.....	11

1 INTRODUÇÃO

Existem entre 400 e 1.000 glândulas salivares menores (MiSG) no trato aerodigestivo superior, e 90,0% delas são encontradas na cavidade oral e orofaringe¹. O câncer de glândula salivar é responsável por menos de 1% de todas as neoplasias e por cerca de 6% de tumores de cabeça e pescoço, ocupando o 28º lugar como o tipo de tumor mais incidente e o 28º em taxa de mortalidade em todo o mundo, com aproximadamente 53.000 casos relatados a cada ano^{2,3}. Aproximadamente 25% dos tumores de glândulas salivares ocorrem no MiSG e 80% deles são malignos¹.

Os carcinomas de glândulas salivares menores (CGSm) são tumores de comportamento heterogêneo, abrangendo diversos tipos histológicos cujo tratamento deve ser diferenciado.

Estudos demonstram a incidência e principais localizações desses carcinomas, mas a definição do comportamento biológico, bem como a identificação de fatores prognósticos para o planejamento terapêutico ainda não foram estabelecidas.

O presente estudo tem como objetivo explorar a epidemiologia, o comportamento clínico, os fatores preditivos (metástase cervical e sobrevida), bem como a evolução do (CGSm), visando estabelecer melhores propostas de tratamento: o papel do esvaziamento cervical eletivo e das terapias adjuvantes.

2 METODOLOGIA

Foram analisados prontuários de 451 pacientes com diagnóstico histopatológico de CGSm de cavidade oral e orofaringe no período 1996-2016, coletadas informações histopatológicas, clínicas e terapêuticas. Foram cruzadas as informações e foi avaliado o impacto delas nas taxas de sobrevivência doença específica e global.

3 RESULTADOS

A média de idade dos pacientes foi de 53,2 anos. As mulheres apresentaram maior frequência de tumores de glândulas salivares, numa porcentagem de 59,3%, sendo os homens 40,7%.

Entre os dados revisados sobre CGSm, hábitos de beber e fumar destacaram-se entre os pacientes, com taxas de 32,6% e 50,8%, respectivamente.

A distribuição de frequência dos subtipos histológicos foi aproximadamente a mesma entre os três subtipos principais: Carcinoma Adenóide Cístico (CAC), Carcinoma Mucoepidermóide (CME) e adenocarcinoma. As taxas encontradas nos dados do INCA diferem em mais de 5%, sendo elas: 33% para CAC, 31% para adenocarcinoma e 30% para CME.

Em relação ao sítio anatômico, 81,20% dos casos levantados correspondiam a cavidade oral e 18,80% a orofaringe. Sendo subdivido em: palato duro (43,6%), mucosa jugal (11,2%), base da língua (8,29%), palato mole (8%), assoalho bucal (7,8%), trígono retromolar (4,89%), lábios (3,6%), tonsilas palatinas (2,97%) e cavidade oral (1,7%).

Quanto ao estadiamento, a maioria dos casos avaliados apresentavam-se avançados, 34,9% dos casos eram pT4. Seguindo o padrão de disseminação clássico das doenças das glândulas salivares, 91,5% eram pN0. Além disso, 45,1% dos tumores eram de alto risco.

Analisando a distribuição das metástases, 6,8% dos casos apresentavam metástase linfonodal. Dentre elas 6,3% eram clinicamente positivas. E a maioria dos casos positivos para metástase linfática cervical, tinham como primário o tumor de orofaringe (20,9%). Em relação a metástase à distância, 7,1% dos casos levantados apresentaram, e em sua maioria, metástase pulmonar, seguida pelo sistema nervoso central e fígado.

Após a análise multivariada dos dados levantados, foi possível aferir que os fatores que mais contribuíram para sobrevida livre de doença foram a localização do tumor primário e o estadiamento.

4 DISCUSSÃO

Quando comparamos os dados levantados no INCA com os grandes estudos publicados na literatura por Hay *et al.*, Ian *et al.*, Yamada *et al.*, Ellis *et al.* e Lloyd *et al.*, observamos a semelhança dos dados adquiridos.

A média de idade dos pacientes nos seis artigos variou de 41,9 a 56,8 anos, com média geral de 53,1 anos, aproximadamente a mesma dos nossos resultados. As mulheres apresentaram maior frequência de tumores de glândulas salivares. A percentagem global de homens nos seis estudos selecionados foi de 46,5%, mas foi menor nos dados do BNCI (40,7%).

Entre os estudos revisados sobre CGSm, apenas Hay *et al.* avaliaram hábitos de beber e fumar, com taxas de 13,3% e 49,3%, respectivamente. Nos dados do INCA, o percentual de pacientes com histórico de consumo de álcool foi maior (32,6), enquanto o percentual de pacientes com histórico de tabagismo foi semelhante ao obtido por Hay *et al.* (50,8%)¹³.

De acordo com a classificação da OMS de 2017, carcinomas de glândulas salivares menores constituem um grupo heterogêneo de doenças malignas, composto por 24 tipos diferentes³. A distribuição de frequência dos subtipos histológicos foi aproximadamente a mesma entre os três subtipos principais carcinoma adenóide cístico (CAC), carcinoma mucoepidermóide (CME) e adenocarcinoma. As taxas encontradas nos dados do BNCI diferem em mais de 5% das taxas globais apenas para o MEC. Os dados do BNCI tiveram um percentual de CME menor do que o esperado quando comparados com os seis artigos revisados.

50,0% dos tumores afetaram a cavidade oral, 22,5% desenvolveram-se na orofaringe e 17,5% cresceram em outros locais. Nos dados do INCA, que incluem apenas a cavidade oral e a orofaringe, 81,2% dos tumores foram encontrados na cavidade oral e 18,8% na orofaringe. Nos seis estudos referenciados e nos dados do INCA, o palato duro foi o subsítio mais frequentemente acometido pelo tumor (22,5% e 44,6%, respectivamente). A frequência de tumores da mucosa bucal (10,7%) também mereceu destaque nos dados do INCA. Os subsítios orofaríngeos mais frequentemente envolvidos foram base da língua (8,5%) e palato mole (7,4%). Em outros estudos, a frequência de tumores em subsítios como língua (12,2%), base de língua (10,9%) e mucosa bucal (10,4%) também foi notável, considerando a frequência geral encontrada nos seis estudos.

Apenas Hay *et al.*¹³ e Lloyd *et al.*¹¹ avaliaram exclusivamente os graus CGSm e encontraram tumores de alto grau em 22,0% de 450 casos e 26,20% de 2.667 casos, respectivamente, com uma taxa geral de tumores de alto grau de 25,6%. Surpreendentemente, nos dados do INCA, os tumores de alto grau representaram 51,6% dos casos. É amplamente conhecido que não apenas a diferenciação, mas também o estadiamento do tumor impacta o prognóstico. Nos seis estudos selecionados, a taxa global de casos com T > 2 foi de 31,8% e a taxa global de casos com estágio TNM > II foi de 40,7%. Nos dados do BNCl, essas taxas também foram superiores às descritas na literatura: 58,9% dos casos com T>2 e 63,0% com estágio TNM > II.

Os seis estudos selecionados relataram taxas de prevalência entre 11% e 21,0% para metástases cervicais, com taxa global de 16,0%. As metástases cervicais nos dados do BNCl tiveram prevalência de 13,3% (n=61), semelhante à taxa global. Nos dados do INCA, a prevalência de metástases cervicais foi de 11,6% na cavidade oral e 20,9% na orofaringe. Além disso, os seis estudos selecionados não especificaram quando ocorreu a disseminação metastática. Nos dados do INCA, foram detectados 29 casos de metástases cervicais durante o exame clínico (cN+), representando 6,3% dos 457 pacientes e 47,5% dos 61 casos com metástases cervicais. Portanto, nos dados do INCA, a incidência de metástases cervicais ocultas foi de 7,0%, 6,2% na cavidade e 10,5% em orofaringe (9/86; 50,0% dos 18 casos de metástases cervicais). A prevalência de metástases cervicais encontradas no período de acompanhamento foi de 3,1%. No estudo de Spiro *et al.*⁸, nove dos 378 pacientes apresentavam metástases ocultas (2,4% da amostra total), o que representa 11,4% de todos os casos de metástases cervicais do estudo e 32,1% dos casos submetidos a tratamento eletivo com esvaziamento cervical (28/09). Lee *et al.*¹² relataram metástases ocultas em quatro de 60 pacientes (6,7% da amostra total), o que corresponde a 40,0% de todos os casos de metástases cervicais e 25,0% dos casos submetidos a esvaziamento cervical eletivo.

5 CONCLUSÃO

Este estudo foi responsável pelo maior levantamento de casos de pacientes que apresentam todos tumores de glândulas salivares menores, especificamente da cavidade oral e orofaringe, dentre os já publicados na literatura. A partir dele foi possível determinar que o estadiamento e o grau de patologia foram as variáveis mais presentes em todos os desfechos.

Etilismo, adenocarcinoma, estágio TNM, tumor de base de língua, tumor de assoalho de boca e invasão vascular foram os fatores que estiveram associados à maior frequência de metástase cervical.

A localização do tumor e o estadiamento do tumor foram os fatores associados à sobrevida livre de doença com maior significância estatística.

REFERÊNCIAS

1. PRICE, D.L., O'NEILL, J.P. **Salivary Glands**. In: O'Neill JP, Shah JP, editors. Self-assessment in head and neck surgery and oncology. Philadelphia: Elsevier; 2015. p 93-101.
2. SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R., *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, v. 71, n. 3, p. 209–49, 2021.
3. EL NAGGAR, A.K. *et al.* **WHO Classification of Head and Neck Tumours (4th Edition)**. Lyon: IARC; 2017.
4. ARMSTRONG, J.G. *et al.* The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. **Cancer**, v. 69, n. 3, p. 615–19, 1992.
5. SPIRO, R.H. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. **Head Neck Surg**, v. 8, n. 3, p. 177–84, 1986.
6. YU, G.Y., MA, D.Q. Carcinoma of the salivary gland: a clinicopathologic study of 405 cases. **Semin Surg Oncol**, v.3, n. 4, p. 240, 1987.
7. ZDANOWSKI, R. *et al.* Sublingual gland tumors: clinical, pathologic, and therapeutic analysis of 13 patients treated in a single institution. **Head Neck**, v. 33, n. 4, p. 476–81, 2011.
8. SPIRO, R.H. *et al.* The importance of clinical staging of minor salivary gland carcinoma. **Am J Surg**, v. 162, n. 4, p. 330–336, 1991.
9. CHOU, C. *et al.* Carcinoma of the minor salivary glands: results of surgery and combined therapy. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 54, n. 4, p. 448–5, 1996.
10. COPELLI, C. *et al.* Malignant tumors of intraoral minor salivary glands. **Oral Oncol**, v. 44, n. 7, p. 658–63, 2008.
11. LLOYD, S. *et al.* A prognostic index for predicting lymph node metastases in minor salivary gland cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 76, n. 1, p. 169–75, 2010. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.021. PMID: 19386433.
12. LEE, S.Y. *et al.* Characteristics, management of the neck, and oncological outcomes of malignant minor salivary gland tumours in the oral and sinonasal regions. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 51, n. 7, p. e142–7, 2013. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.05.004. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22939317.
13. HAY, A.J. *et al.* Minor salivary gland tumors of the head and neck – Memorial Sloan Kettering experience: incidence and outcomes by site and histological type. **Cancer**, v.125, n. 19, p. 3354–66. 2019. doi: 10.1002/cncr.32208.

14. LOPES, M.A., SANTOS, G.C., KOWALSKI, L.P. Multivariate survival analysis of 128 cases of oral cavity minor salivary gland carcinomas. **Head Neck**, v. 20, n. 8, p. 699–706, 1998.
15. KOYFFMAN, S.A. *et al.*. Management of the neck in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: ASCO Clinical Practice **Guideline**. **J Clin Oncol**, v. 37, n. 20, p.1753–74, 2019.
16. FERLITO, A. *et al.* Management of clinically negative cervical lymph nodes in patients with malignant neoplasms of the parotid gland. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec**, v. 63, n. 3, p.123–26, 2001.
17. RENEHAN, A.G., SLEVIN, N.J., MCGURK, M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. **Br J Cancer**, v. 80, n. 8, p.1296–1300, 1999.
18. PEDERSEN, D. *et al.* Malignant parotid tumors in the 110 consecutive patients: treatment results and prognosis. **Laryngoscope**, v. 102, n. 9, p. 1064–69, 1992.
19. FRANKENTHALER, R.A. *et al.*. Prognostic variables in parotid gland cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v.117, n. 11, p. 1251–56, 1991.
20. ZBAREN, P. *et al.* Elective neck dissection versus observation in primary parotid carcinoma. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 132, n. 3, p. 387–91, 2005.
21. ANDERSON, J.N. *et al.* Prognostic factors in minor salivary gland cancer. **Head Neck**, v. 17, n. 6, p. 480–86, 1995. doi: 10.1002/hed.2880170605. PMID: 8847206.
22. ELHUSSEINY, K.M. *et al.* Examined and positive lymph nodes counts, and lymph nodes ratio are associated with survival in major salivary gland cancer. **Head Neck**, v. 41, n. 8, p. 2625-35, 2019. doi 10.1002/hed.25742.
23. MEDINA, J., ZBAREN, P., BRADLEY, P.J. Management of regional metastases of malignant salivary gland neoplasms. **Adv Otorhinolaryngol**, v. 78, p. 132–140, 2016. doi: 10.1159/000442133. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27093187.

ANEXOS

AHNS 11th International Conference on Head and Neck Cancer

CERTIFICATE OF ATTENDANCE & PRESENTATION

This document certifies that:

Maynara Figur, MD

Attended the AHNS 11th International Conference on Head and Neck Cancer
taking place at the Palais des congrès de Montréal in Montréal, Québec, Canada
July 8-12, 2023

Maynara Figur presented the following Oral Presentation:**S498 - 'Incidence, epidemiology and prognostic factors of minor salivary gland tumors of the oral cavity and oropharynx'**

Paula Moretz-Sohn, MD; Eduardo Wanderley, MD; Bernardo Peryassú; Emilson Freitas, MD; Roberto Araújo Lima, PhD; Fernando Dias, PhD;
Maynara Figur, MD; Caroline Mafra, MD
Brazilian National Cancer Institute

Kathy Mitchell

Kathy Mitchell, Registration Coordinator

American Head & Neck Society
July 8-12, 2023