

# Carcinoma mucoepidermóide avançado das glândulas salivares

## *Advanced mucoepidermoid carcinoma*

Sergio Altino Franzi<sup>1</sup>, Marcos Brasilino de Carvalho<sup>2</sup>

### Resumo

O presente estudo é baseado numa série de 18 casos avançados de carcinoma mucoepidermóide de glândulas salivares maiores e menores. Os estudos histológicos realizados por dois patologistas evidenciaram 16 pacientes portadores de tumores de glândulas salivares maiores e menores com o diagnóstico de carcinoma mucoepidermóide, sendo 4 de baixo grau, 4 de grau intermediário e 8 de alto grau de malignidade. Nos 2 casos restantes foram mantidos os diagnósticos iniciais sem a realização de subclassificação. Neste estudo revisamos os casos de carcinoma mucoepidermóide mostrando que a glândula parótida foi a mais afetada. Quanto aos fatores que exerçam influência no controle da doença e na sobrevida, foram analisados o grau de diferenciação em relação à distribuição por sexo, idade, localização anatômica, estágio clínico e taxa de recidiva. A correlação do parâmetro T da classificação TNM, com a sobrevida mostrou que os casos do estágio T3 apresentaram sobrevida em cinco anos em torno de 41,6% e do estágio T4, 17,0%. Observamos uma diminuição das taxas de sobrevida global quando o parâmetro N progrediu de N0 para N3; para os tumores classificados como N1 e N3 a sobrevida em 3 anos foi de 0%.

273

**Palavras - chave:** neoplasias das glândulas salivares, carcinoma mucoepidermóide

### Abstract

*The present study is based on a series of 18 cases of mucoepidermoid carcinoma of salivary glands. The histologic study of the biopsies and surgical specimens was performed by two pathologists, who confirmed the diagnosis in 16 patients with mucoepidermoid carcinoma, which were classified as follows: 4 low-grade, 4 intermediate-grade and 8 high-grade of malignancy, based on the morphologic criteria described by Auclair & Ellis (1991), with the specimens stained by H.E. and Mayer's mucicarmin. In the remaining 2 cases, the initial diagnosis was maintained without the histological grading. In this study we reviewed the cases of mucoepidermoid carcinoma. The parotid gland was the most frequently affected. Disease control and survival were related to the degree of differentiation, according to the distribution by sex, age, anatomic location, clinical stage and rate of recurrence. The parameter T of the TNM classification, was also correlated with survival: stage T3 presented survival of 41,6% for five years and the stage T4, of 17,0%. A reduction of the length of survival was also observed when the N parameter increased from stage N0 to N3, survival for three years was 0%.*

**Key words:** salivary glands neoplasms, mucoepidermoid carcinoma

## Introdução

O estudo do carcinoma mucoepidermóide das glândulas salivares teve início com Masson & Berger (1924)<sup>(16)</sup>. Eles que observaram uma variedade de tumores destas glândulas que apresentavam elementos típicos espinocelulares e células com muco abundante Leroux & Leroux-Robert (1934)<sup>(15)</sup>, dez anos após, observaram e descreveram a transformação das formas canaliculares da glândula salivar em célula “malpigheana” e, destas, em blocos de células epidermóides. O carcinoma mucoepidermóide das glândulas salivares maiores e menores teve a sua definição como entidade tumoral proposta por Stewart, Foote e Becker (1945)<sup>(26)</sup>, que a partir dos elementos espinocelulares e células mucosas, demonstradas através do corante mucicarmin de Mayer, classificaram-no, segundo o prognóstico, em “relativamente favorável” e “altamente desfavorável”. Auclair & Ellis<sup>(1)</sup>, em 1991, subdividiram a classificação do grau de malignidade em baixo, intermediário e alto, baseados principalmente na taxa de sobrevida em 5 anos. O diagnóstico deste carcinoma envolvia a identificação de células mucosas, células epidermóides, células intermediárias e células claras. Seifert & Sobin<sup>(21)</sup>, em 1992, discutiram a classificação histológica dos tumores malignos de glândulas salivares baseado no “Tipos histológicos de tumores de las glândulas salivales”, World Health Organization (1972)<sup>(27)</sup> e sugeriram que a palavra “tumor” (adotada então por alguns autores) fosse substituída pela palavra “carcinoma”. Simpson<sup>(22)</sup>, em 1994, comenta a classificação histológica dos tumores das glândulas salivares, proposta pela OMS, em 1972, através da VII Classificación Histologica Internacional de Tumores<sup>(27)</sup>, que denominou o carcinoma mucoepidermóide como “tumor”. Segundo o autor, houve uma visão subestimada da agressividade deste tipo de carcinoma. Apesar de atualmente serem classificados como verdadeiramente malignos, ainda é a última classificação a mais conhecida e a que oficialmente vigora até o presente momento pois, não foi proposta nova classificação oficial. Segundo o relato de vários autores, os pacientes com carcinoma mucoepidermóide classificados como de baixo grau de malignidade e com um perfil considerado de bom prognóstico, submetidos ao tratamento cirúrgico adequado podem morrer pela doença e outros pacientes, classificados como de alto

grau de malignidade, que foram submetidos ao tratamento cirúrgico ou combinado com radioterapia, podem sobreviver por períodos longos<sup>(2, 3, 4, 5, 13, 14, 24, 25)</sup>. Estes fatos coincidem com nossas observações nos levam a sugerir que tumores diagnosticados e tratados em fase avançada, independente da classificação histológica, tem mau prognóstico e devem merecer do especialista uma abordagem fundamentada em outros fatores prognósticos que não apenas o histopatológico.

## Objetivos

Este trabalho pretende analisar retrospectivamente 18 pacientes portadores de carcinoma mucoepidermóide das glândulas salivares, diagnosticados em fase considerada localmente avançada (T3, T4), atendidos no Serviço de Cabeça e Pescoço do Complexo Hospitalar Heliópolis, São Paulo, no período de 1978 a 1995, com o seguinte objetivo:

- Identificar os possíveis fatores demográficos, anátomo-patológicos, terapêuticos que tenham influência no controle da doença e na sobrevida dos pacientes portadores de carcinoma mucoepidermóide avançado.
- Propor uma orientação terapêutica compatível com o estágio clínico, levando em conta outras variáveis que possam ser identificadas.

## Casuística e Método

Este estudo baseia-se na análise retrospectiva de 18 casos com diagnóstico de tumor ou carcinoma mucoepidermóide de glândula salivar maior ou menor, classificados como T3 e T4 (6 e 12 casos respectivamente), sendo que 14 (77,8%) pacientes não haviam recebido qualquer tipo de tratamento e 4 (22,2%) já haviam sido previamente tratados em outra instituição, antes da internação no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Complexo Hospitalar Heliópolis de São Paulo.

Os aspectos macroscópicos dos tumores foram considerados de acordo com o exame direto de cada caso assim como a palpação de todos os grupos de linfonodos cervicais bilateralmente, sendo que foram considerados clinicamente metastáticos os linfonodos situados na área de drenagem regional, apresentando consistência endurecida e super-

fície irregular, com ou sem diminuição da mobilidade em relação aos tecidos adjacentes e com diâmetro maior do que 1 cm.

Os critérios de elegibilidade para o estudo, foram pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma ou tumor mucoepidermóide de glândulas salivares maiores e menores e submetidos a tratamento com finalidade curativa ou paliativa, cujo estadiamento inicial era T3 ou T4.

Neste estudo utilizamos a classificação da União Internacional Contra o Câncer - Atlas TNM (SPIESSL et al., 1993)<sup>(2,3)</sup>, que estabelece as regras de a classificação para as glândulas salivares maiores: parótidas, submandibulares e sublinguais. Já, os tumores originários das glândulas salivares menores não estão incluídos nesta classificação, mas em sua região anatômica de origem, sendo que as glândulas salivares do palato duro e soalho da boca foram incluídas na cavidade oral e as glândulas salivares da base da língua foram incluídas na orofaringe.

O tratamento constou de ressecção cirúrgica ampla e associação com a radioterapia pós-operatória de acordo com a extensão da lesão ou a exigüidade da margem cirúrgica. A radioterapia foi ainda indicada quando, realizado o esvaziamento cervical, o exame anatomopatológico demonstrou a presença de linfonodos comprometidos.

Quanto ao estudo anatomopatológico e à determinação do grau de diferenciação histológica dos carcinomas mucoepidermóides, utilizamos blocos de parafina dos tumores primários, onde foram realizados novos cortes e corados pelos métodos do HE e mucicarmin de Mayer em 16 lâminas analisadas por dois patologistas (Dr. Carlos D'Andretta Neto - Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Dra. Wilma Terezinha Trench Vieira - Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Complexo Hospitalar Heliópolis de São Paulo), sem conhecimento prévio do quadro clínico e nem da evolução de cada caso. Sendo utilizados pelos patologistas os critérios propostos por Auclair & Ellis<sup>(1)</sup> em 1991, obtendo-se desta forma a confirmação diagnóstica e realizando a reclassificação do grau de diferenciação histológica. Estes critérios estão basea-

dos na presença de muco, mitoses, cistos e pelo predomínio de determinados grupos celulares<sup>(1)</sup>, classificados como baixo grau, caracterizado pela proeminência de estruturas císticas, incluindo células mucosas com abundante presença de mucina extracelular, com raros componentes de células intermediárias e células epidermóides sendo raras as figuras de mitoses; no grau intermediário, os componentes císticos estavam em pouca proporção em relação aos de baixo grau, com predominância de células intermediárias, células mucosas esparsas e zonas de células epidermóides, formando ilhas sólidas e largas de tumor. A atipia celular era um aspecto freqüente, com raras figuras de mitoses, sendo maior a presença de nucléolos do que nos casos de baixo grau. A diferença entre os graus baixo e intermediário foi baseada na proporção de cistos e áreas celulares e na predominância de células intermediárias e epidermóides; o alto grau caracteriza-se por uma proliferação sólida de células intermediárias e epidermóides e com atipia celular, razão núcleo-citoplasma estava alterada, com nucléolo proeminente, numerosas figuras de mitoses, polimorfismos celular, raras células mucosas e raros cistos.

## Resultados

A idade variou de 13 a 83 anos com média de 51,2 anos; com relação ao sexo, 10 (55,6%) eram pacientes do sexo masculino e 8 (44,4%) do sexo feminino. Com referência ao grupo étnico, 16 (88,9%) eram de raça branca e 2 (11,1%) não branca. As glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais foram os sítios anatômicos mais comprometidos. A Tabela 1 mostra a distribuição segundo a localização anatômica e a Tabela 2 mostra as queixas principais no primeiro atendimento.

Em relação às características macroscópicas das lesões, estas se apresentaram geralmente como lesões nodulares profundas ou submucosas, raramente ulceradas. O tamanho destas lesões, caracterizado pela medida de seu maior diâmetro, está apresentado na Tabela 3.

Na Tabela 4 está representada a distribuição pela classificação T para glândulas salivares maiores e menores em relação ao comprometimento linfonodal.

Tabela 1 - Distribuição por região anatômica envolvida

Região	n	%
Parótida	11	61,1
Submandibular	3	16,7
Sublingual	3	16,7
Palato duro	1	5,5
Total	18	100,0

n = número de pacientes

Tabela 2 - Distribuição pelo tipo de queixa

Queixa	n	%
Caroço no céu da boca	1	5,5
Ferida na boca	3	16,7
Caroço no pescoço	9	50,0
Caroço na face	5	27,8
Total	18	100,0

n = número de pacientes

Tabela 3 - Dimensão das lesões: Distribuição pelos maiores diâmetros

Diâmetro maior (cm)	n	%
2 a 4	4	22,2
4,1 a 6	6	33,4
> 6	8	44,4
Total	18	100,0

n = número de pacientes.

Tabela 4 - Distribuição das frequências do estágio T segundo o comprometimento linfonodal

T/N	N0	N1	N3	Total
T3	4	1	1	6
T4	9	3	-	12
Total	13	4	1	18

Na Tabela 5 é apresentada a relação entre o grau de diferenciação histológica e o parâmetro T da classificação TNM. Em dois casos não se pôde recuperar as lâminas para revisão e estão relacionados pelo diagnóstico inicial (CME-SOE) dado no momento do atendimento.

Nenhum caso classificado como de baixo grau apresentava linfadenomegalia suspeita. Entretanto 4 dos 8 casos de alto grau de malignidade foram estadiados como N1 ou N3. (Tabela 6).

Quanto à presença ou não de recidiva, esta só foi observada nos pacientes classificados como de graus intermediário e alto e foi sempre loco-regional. Nenhum caso apresentou metástase à distância. Pacientes com carcinoma mucoepidermóide sem outras especificações ou classificados como de baixo grau de malignidade não apresentaram recidivas. (Tabela 7).

Na Tabela 8 é apresentada a relação da recidiva de acordo com a região anatômica sede do tumor primário. A ocorrência de metástase linfática regional foi somente observada entre os pacientes portadores de tumores das glândulas salivares maiores.

Tabela 5 - Distribuição do grau de diferenciação segundo o parâmetro T

Anátomo-patológico	T3	T4	Total
CME (SOE)	-	2	2 (11,2%)
Baixo grau	2	2	4 (22,2%)
Grau intermediário	1	3	4 (22,2%)
Alto grau	3	5	8 (44,4%)

CME - carcinoma mucoepidermóide. SOE - sem outras especificações

Tabela 6 - Distribuição do grau de diferenciação em relação ao parâmetro N da classificação TNM

Anátomo-patológico	N0	N1	N3
CME (SOE)	2	-	-
Baixo grau	4	-	-
Grau intermediário	3	1	-
Alto grau	4	3	1
Total	13	4	1

CME - carcinoma mucoepidermóide. SOE - sem outras especificações

Tabela 7 - Distribuição da recidiva segundo o grau de diferenciação

Recidiva/GD	Baixo Grau	Grau intermediário	Alto grau	CME (SOE)	Total %
Não	4	3	4	2	72,2
Loco-regional	-	1	3	-	22,2
Loco-distância	-	-	1	-	5,6

GD - grau de diferenciação. CME - carcinoma mucoepidermóide. SOE - sem outras especificações

Tabela 8 - Distribuição da recidiva do tumor segundo a região anatômica

Recidiva RA	Parótida	SM	SL	PD	Total %
Não	9	1	2	1	72,2
LR	2	1	1	-	22,2
LR + LD	-	1	-	-	5,6

RA - região anatômica. PD - palato duro. LR - loco-regional. LD - local e à distância. SM - glândula submandibular. SL - glândula sublingual

Segundo o estado observado na última avaliação, os casos classificados como de grau intermediário ou baixo apresentavam índice elevados de controle da doença o que não ocorreu com os de alto grau.

A sobrevida global em 5 anos foi de 53,55% e em 10 anos 44,62%; 6 pacientes estavam vivos e assintomáticos por um período que variou de 2 a 10 anos após o término do tra-

tamento, (com um tempo de seguimento de 10 anos), 5 pacientes faleceram pelo câncer inicial e 7 pacientes evoluíram para óbito por outras causas. (Tabela 9).

A Tabela 10 apresenta, o estado atual dos pacientes em sua última revisão segundo a ocorrência ou não de recidiva. Todos os casos que recidivaram foram a óbito em decorrência da progressão da neoplasia.

277

Tabela 9 - Distribuição da evolução clínica segundo o grau de diferenciação

EA/GD	Baixo grau	Grau Intermediário	Alto Grau	CME (SOE)	Total %
Vivo sem doença	2/4	2/4	2/8	-	33,4
Óbito pelo CA	-	1/4	4/8	-	27,8
Óbito/outras causas	2/4	1/4	2/8	2/2	38,8

CA/CME- carcinoma mucoepidermóide. EA - variável segundo a última avaliação. SOE - sem outras especificações. GD - grau de diferenciação.

Tabela 10 - Estado dos pacientes na última evolução clínica. Análise das recidivas

Recidiva	Vivo sem doença	Óbito/CA	Óbito/outras causas
Não	6	-	7
Loco-regional	-	4	-
Local-distância	-	1	-
Total	6 (33,3%)	5 (27,8%)	7 (38,9%)

CA - carcinoma mucoepidermóide. EA - variável segundo a última avaliação

Na Tabela 11 mostra a evolução clínica segundo a variável T da classificação TNM e 50% dos casos T3 e 25% dos casos T4 estavam vivos após período que variou de 2 a 15 anos de seguimento.

Todos os casos com linfonodos positivos evoluíram para óbito.(Tabela 12).

Dentre 13 pacientes classificados como N0, 6 estavam vivos e sem doença.

Em relação ao tratamento realizado, dos 18 pacientes analisados, 6 (33,4%) foram tratados com cirurgia isolada, 10 (55,52%) com cirurgia e radioterapia pós-operatória e os 2 casos (11,1%) restantes, foram considerados irressecáveis e encaminhados para tratamento radioterápico exclusivo, sendo que 1 caso evoluiu para óbito pela doença e o outro casos evoluiu para óbito por outras causas.

Tabela 11 - Distribuição da análise de evolução clínica segundo o parâmetro T

EA/T	T3	T4
Vivo sem doença	3/6	3/12
Óbito pelo CA	2/6	3/12
Óbito/outras causas	1/6	6\12

CA - carcinoma mucoepidermóide. EA - variável segundo a última avaliação.

Tabela 12 - Distribuição da análise da evolução clínica segundo o parâmetro N

EA/N	N0	N1	N3
Vivo sem doença	6/13	-	-
Óbito pelo CA	-	4/4	1/1
Óbito/outras causas	7/13	-	-

CA - carcinoma mucoepidermóide. EA - variável segundo a última avaliação

### Discussão

O carcinoma mucoepidermóide é um tumor que geralmente apresenta um bom prognóstico. Entretanto, o médico especialista deve estar atento à evolução destes casos quando se trata de tumores avançados. Autores como Eversole<sup>(7)</sup>, em 1970; Eversole, Rovin, Sabes<sup>(8)</sup> em 1972; Healey, Perzin, Smith<sup>(11)</sup>, em 1970; Jakobsson, Blanck, Eneroth<sup>(12)</sup>, em 1968 também observaram uma maior taxa de recidiva nos casos classificados como de alto grau de malignidade quando comparados aos de baixo grau (30% a 45% e 80 a 94%). Entretanto, Glassman<sup>(9)</sup>, em 1983; Kolodny, Langston, Roche<sup>(13)</sup>, em 1976; não encontraram correlação entre esta variável e a evolução de seus pacientes. Nesta circunstância, o tratamento deve ser planejado da mesma forma que para um carcinoma epidermóide. Isto se justifica pelas elevadas taxas de recidiva local e regional, e particularmente quando a classificação anatomopatológica mos-

trar que se trata de um carcinoma mucoepidermóide de alto grau de malignidade. Quando o grau de diferenciação é classificado como intermediário, o comportamento é semelhante ao do baixo grau e as recidivas, tanto locais quanto regionais, são menos comuns. Nesta casuística, a maior parte dos casos era de alto grau e, como selecionamos apenas casos T3 e T4, é possível que este grau de diferenciação seja característica de neoplasias de crescimento mais rápido ou também que estas tendam a tornar-se mais indiferenciadas à medida que atinjam fases mais avançadas. A ocorrência de metástase linfática ao momento do diagnóstico é um fator agravante do prognóstico. Nenhum dos nossos pacientes que apresentou comprometimento loco-regional sobreviveu. Como era esperado, os pacientes cujo tumor foi classificado como de baixo grau não apresentavam metástases linfáticas e todos estavam vivos e sem doença em atividade na última

revisão. O impacto da presença de metástases linfáticas sobre a evolução destes pacientes já havia sido mencionada por outros autores<sup>(6, 10, 11, 17, 18, 19)</sup> e isto é um argumento a favor do esvaziamento eletivo nos casos extensos e classificados como de alto grau de malignidade. Assim, recomendamos para o carcinoma mucoepidermóide, que se realize um esvaziamento eletivo dos linfonodos regionais para os casos maiores que T3 e sem linfonodos suspeitos e esvaziamento cervical completo quando for diagnosticada linfadenopatia regional. A associação com a radioterapia pós-operatória<sup>(20)</sup> é provavelmente de utilidade para casos T4 e também para aqueles em que o exame anátomo-patológico revela a presença de metástase regional.

### Conclusões

Os resultados observados no seguimento de pacientes portadores de carcinoma mucoepidermóide avançado das glândulas salivares nesta casuística permitem concluir que:

1. O grau de diferenciação histológica é um fator prognóstico importante para a recidiva e sobrevida.
2. A presença ou ausência de metástase linfática tem um impacto absoluto sobre a sobrevida.
3. Independentemente do grau de classificação histológica, estes tumores, quando são diagnosticados e tratados em fase avançada, apresentam um prognóstico muito mais grave, devendo merecer do especialista uma abordagem mais agressiva, principalmente ao se considerar as duas primeiras conclusões.

### Referências Bibliográficas

1. Auclair, P.L.; Ellis, G.L. - Mucoepidermoid carcinoma. In: Ellis, G.L.; Auclair, P.L.; Gnepp, D.R. - Surgical pathology of the salivary glands. Philadelphia, W. B. Saunders. p. 269-98, 1991.
2. Batsakis, J.G. - Mucoepidermoid and acinous cell carcinomas of salivary tissues. *Ann Otol*, 89: 91-2, 1980.
3. Batsakis, J.G.; Luna, M.A. - Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: I. mucoepidermoid carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 99: 835-8, 1990.
4. Bisset, R.J.; Fitzpatrick, P.J. - Malignant submandibular gland tumors: a review of 91 patients. *Am J Clin Oncol*, 11: 46-51, 1988.
5. Clode, A.L.; Fonseca, I.; Rosa Santos, J.; Soares, J. - Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: a reappraisal of the influence of tumor differentiation on prognosis. *J Surg Oncol*, 46: 100-6, 1991.
6. Conley, J.; Tinsley Jr., P.P. - Treatment and prognosis of mucoepidermoid carcinoma in the pediatric age group. *Arch Otolaryngol* 111: 322-4, 1985.
7. Connell, H.C.; Evans, J.C. - Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Am J Surg*, 124: 519-21, 1972.
8. Eversole, L.R. - Mucoepidermoid carcinoma: review of 815 reported cases. *J Oral Surg*, 28: 490-4, 1970.
9. Eversole, L.R.; Rovin, S.; Sabes, W.R. - Mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands: report of 17 cases with follow-up. *J Oral Surg*, 30: 107-12, 1972.
10. Glassman, L.M. - The mucoepidermoid tumours of the minor salivary glands. *Dias-tema*, 11: 11-6, 1983.
11. Harker, L.A. - Limitations of pathologic diagnosis in salivary gland tumors. *Laryngoscope*, 87: 1899-903, 1977.
12. Healey, W.V.; Perzin, K.H.; Smith, L. - Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: classification, clinical-pathologic correlation, and results of treatment. *Cancer*, 26: 386-8, 1970.
13. Jakobsson, P.Å.; Blanck, C.; Eneroth, C.M. - Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *Cancer*, 22: 111-24, 1968.
14. Kolodny, S.C.; Langston, G.R.; Roche, W.C. - Surgeon's view on treatment of mucoepidermoid carcinoma. *J Oral Surg*, 34: 1063, 1976. (Letter).
15. Leroux, R.; Leroux-Robert, J. - Essai de classification architecturale des tumeurs des glandes salivaires. *Bull Assoc Fr L'etude Câncer*, 23: 304-40, 1934.
16. Masson, P.; Berger, L. - Epithéliomas à double métaplasie de la parotide. *Bull Assoc Fr L'etude Câncer*, 13: 366-73, 1924.
17. Melrose, R.J.; Abrams, A.M.; Howell, F.V. - Mucoepidermoid tumors of the intra oral minor salivary glands: a clinicopathologic study of 54 cases. *J Oral Pathol*, 2: 314-25, 1973.
18. Mishra, Y.C.; Nadkarni, N.; Mainker, A.V. - Mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands. *J Pierre Fauchard Acad*, 4: 165-7, 1990.
19. 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: 409-17, 1986.
20. Reinfuss, M.; Korzeniowski, S - The role of radiotherapy in the treatment of malignant tumors of the salivary gland. *Tumori*, 66: 467-74, 1980.
  21. Seifert, G.; Sobin, L.H. - The World Health Organization's histological classification of salivary gland tumors: a commentary on the second edition. *Cancer*, 70: 379-85, 1992.
  22. Simpson, R.H.W. - Classification of tumours of the salivary glands. *Histopathology*, 24: 187-91, 1994. (Commentary).
  23. Spiessl, B.; Beahrs, O.H.; Hermanek, P.; Hutter, R.V.P.; Schiebe, O.; Sobin, L.H.; Wagner, G. - Atlas TNM: tumores de cabeça e pescoço - cavidade oral, orofaringe, glândulas salivares. 3 ed. rev. Genebra, UICC, 1993.
  24. Spiro, R.H.; Huvos, A.G.; Strong, E.W. - Cancer of parotid gland: s clinicopathologic study of 288 primary cases. *AM J Surg*, 130: 453-9, 1975.
  25. Spiro, R.H.; Thaler, H.T.; Hicks, W.F.; Kher, U.A.; Huvos, A.H.; Strong, E.W. - The importance of clinical staging of minor salivary gland carcinoma. *Am J Surg*, 162: 330-6, 1991.
  26. Stewart, F.W.; Foote, F.W.; Becker, W.F. - Muco-epidermoid tumors of salivary glands. *Ann Surg*, 122: 820-44, 1945.
  27. Thacray, A.C.; Sobin, L.H. - Tipos histológicos de tumores de las glandulas salivales. Geneva, World Health Organization, 1.972 (International Histological Classification of Tumors, n.o 7).