

Diretrizes de tratamentos oncológicos

Carcinoma de glândula salivar



Colaboração



Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de carcinoma de glândula salivar. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores de Cabeça e Pescoço SBOC

Dr. Thiago Bueno de Oliveira
Dr. Gilberto de Castro Junior
Dra. Isabella Favato Barcelos
Dra. Ligia Traldi Macedo
Dr. Pedro Rafael Martins de Marchi
Dr. Vinicius Carrera Souza
Dra. Aline Lauda

Colaboração

Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço (GBCP)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Carcinoma de glândula salivar" DATA DE PUBLICAÇÃO 28/05/2025 PRESIDENTE Dra. Angélica Nogueira PRESIDENTE ELEITA Dra. Clarissa Baldotto PRESIDENTE DE HONRA Dra. Anelisa Coutinho DIRETORIA Dr. André Sasse, Dra. Aline Lauda, Dr. Cristiano Resende, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Duilio Rocha Filho, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso e Dr. William William CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Fábio Franke e Dr. Fernando Meton ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) ILUSTRAÇÕES Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Santa Catarina de Alexandria" de Rafael Sanzio, 1508) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP TELEFONES (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

Lista de abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BRAF	Gene proto-oncogene B-Raf
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EEN	Extravasamento extranodal
FALC	Fosfatase alcalina
FISH	<i>Fluorescent in situ hybridization</i> (Hibridização <i>in situ</i> fluorescente)
FR	Força de recomendação
HER2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
IHQ	Imunohistoquímica
LFN	Linfonodo(s)
LHRH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> (Hormônio liberador de gonadotropina)
MSI-H	<i>Microsatellite instability high</i> (alta instabilidade de microsatélites)
NE	Nível de evidência
NTRK	Gene <i>Neurotrophic receptor tyrosine-kinase</i>
QT	Quimioterapia
RET	<i>Gene Rearranged During Transfection</i>
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
TKI	<i>Tyrosine kinase inhibitor</i> (inibidor de tirosina quinase)
TMB	<i>Tumor Mutational Burden</i> (carga mutacional tumoral)

Introdução

Os tumores malignos das glândulas salivares se originam nas células das glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais) ou menores (presentes na mucosa dos tratos gastrointestinal e respiratório superiores).¹ Esses tumores são raros, representando de 0,2 a 7 casos por 100.000 indivíduos,²⁻⁵ com potencial metastático, e apresentam uma incidência de 0,2 a 7 casos por 100.000 indivíduos.⁵⁻⁷

Estadiamento

O estadiamento dos cânceres das glândula salivar tem implicação prognóstica importante,⁸ e é dividido entre o estadiamento das glândulas salivares maiores e menores, pela classificação da AJCC 8ª edição.⁹

Glândulas salivares maiores:

Tumor primário

T	Descrição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2 cm em sua maior dimensão sem extensão extraparenquimatosa*
T2	Tumor > 2 cm, mas não mais que 4 cm, em sua maior dimensão sem extensão extraparenquimatosa*
T3	Tumor > 4 cm e/ou tumor com extensão extraparenquimatosa*
T4	Doença moderadamente ou muito avançada
T4a	Tumor invade a pele, mandíbula, canal auditivo e/ou nervo facial
T4b	Tumor invade a base do crânio e/ou placas pterigóides e/ou envolve a artéria carótida

*Extensão extraparenquimatosa é evidência clínica ou macroscópica de invasão de tecidos moles. A evidência microscópica por si só não constitui extensão extraparenquimatosa para fins de classificação.

Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástase para LFN regionais
N1	Metástase em LFN único ipsilateral ≤ 3 cm em sua maior dimensão e EEN negativa (-)
N2	
N2a	Metástase em um único LFN ipsilateral > 3 cm, mas não mais que 6 cm em sua maior dimensão e EEN (-)
N2b	Metástase em múltiplos LFN ipsilaterais, nenhum > 6 cm em sua maior dimensão e EEN (-)
N2c	Metástase em LFN bilaterais ou contralaterais, nenhuma > 6 cm em sua maior dimensão e EEN (-)
N3	
N3a	Metástase em LFN > 6 cm em sua maior dimensão e EEN (-)
N3b	Metástase em qual(is)quer LFN com EEN clinicamente evidente (+)

Metástases

M	Definição
Mx	Não avaliável
M0	Ausência de metástases à distância
cM1	Presença de metástases à distância (exame ou avaliação clínica)
pM1	Presença de metástases à distância (confirmação histopatológica)

Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T0-T3	N1	M0
IVA	T4a	N0/N1	M0
	T0-T4a	N2	M0
IVB	Qualquer	N3	M0
	T4b	Qualquer	M0
IVC	Qualquer	Qualquer	M1

Alternativamente, para glândulas salivares menores, o estadiamento deve ser feito seguindo-se o manual da AJCC 8ª edição, utilizando-se o suposto sítio de localização do tumor primário.



Exames para estadiamento

- TC ou RM de face e pescoço com contraste;
- TC de tórax (com ou sem contraste);
- Cintilografia óssea se sintomas e/ou elevação de FALC;
- RM crânio com contraste se sintomas.

Diagnóstico histológico:

- Os carcinomas das glândulas salivares incluem os seguintes diagnósticos histológicos mais frequentes:
 - Carcinoma mucoepidermoide;
 - Carcinoma adenoide cístico;
 - Adenocarcinoma;
 - Carcinoma de células acinares;
- Outros tipos mais raros de neoplasias das glândulas salivares incluem: carcinoma secretor, carcinoma ex-adenoma pleomórfico, carcinoma de ductos salivar, carcinoma polimórfico de baixo grau e carcinoma mioepitelial.

Tratamento

Doença localizada

A ressecção cirúrgica, quando possível, é a principal abordagem terapêutica em tumores T1 a T4a, com foco na preservação do nervo facial quando livre de doença;

Tumores T1 ou T2 de histologia não-carcinoma adenoide cístico de baixo grau podem ser seguidos clinicamente após cirurgia sem indicação de tratamento adjuvante. Por outro lado, doenças de graus intermediário ou alto, e casos de carcinoma adenoide cístico devem ser avaliados para realização de RT adjuvante [NE MODERADO/FR FRACA](#) ;

Tumores T3 ou T4a, quando operáveis, têm sua abordagem diferenciada por sítio anatômico e presença de LFN cervicais clinicamente acometidos (N+). Esvaziamento linfonodal é recomendado para N+ ou pacientes com tumores das glândulas salivares maiores de alto grau e/ou T3-4 N0;

A RT adjuvante é preferível, se características de pior prognóstico foram identificadas, como: graus intermediário ou alto, margens exíguas ou positivas, invasão neural ou perineural, metástases linfonodais, invasão linfática ou vascular, e tumores T3-4A. Em casos selecionados a QT concomitante (à base de platina) pode ser considerada. Discussão multidisciplinar é recomendada [NE BAIXO/FR FRACA](#) ;

Caso a ressecção seja macroscopicamente incompleta, deve-se discutir com equipe multidisciplinar a possibilidade de nova cirurgia *versus* tratamento definitivo com RT ou quimiorradioterapia [NE MODERADO/FR FRACA](#) .

Doença recorrente

Para doença ressecável, após o resgate cirúrgico, recomenda-se RT adjuvante ou quimiorradioterapia concomitante (baseada em platina) [NE MODERADO/FR FRACA](#) .

Doença irressecável: tratamento radical com RT exclusiva ou quimiorradioterapia concomitante em casos selecionados [NE MODERADO/FR FRACA](#) . Nos casos previamente irradiados, pode-se considerar reirradiação ou quimiorradioterapia concomitante.

Doença com metástases à distância

A escolha de tratamento deve ser feita levando-se em consideração o estado clínico do paciente e a histologia. Pacientes com doenças de padrão de evolução indolente podem inicialmente ser observados.

Pacientes com o *ECOG-PS* 2 ou superior devem ter discutidas e alinhadas as expectativas com o tratamento e cuidados paliativos exclusivos devem ser considerados.

Atualmente, não há consenso estabelecido sobre tratamento sistêmico, sendo sempre preferível o recrutamento desses pacientes em estudos clínicos.

Esquemas de tratamento sistêmico:

Esquema	Indicação/histologia	Observações
Quimioterapia		
Carboplatina + Paclitaxel ^{10,11}	Todas (exceto carcinoma adenoide cístico)	NE MODERADO/FR FRACA
Cisplatina + Vinorelbina ¹²	Todas	NE MODERADO/FR FRACA
Cisplatina + Doxorubicina + Ciclofosfamida ¹³	Adenoide cístico	NE MODERADO/FR FRACA
Paclitaxel ¹⁴	Todas (exceto carcinoma adenoide cístico)	NE MODERADO/FR FRACA
Carboplatina + Gencitabina ¹⁵	Todas	NE MODERADO/FR FRACA
Terapia alvo		
Lenvatinibe ^{*16}	Adenoide cístico	NE MODERADO/FR FRACA
Axitinibe ^{*17}	Adenoide cístico	NE MODERADO/FR FRACA
Larotrectinibe ^{18,19}	Fusão <i>NTRK</i>	NE MODERADO/FR FRACA
Selpercatinibe ²⁰	Fusão <i>RET</i>	NE MODERADO/FR FRACA
Trastuzumabe-deruxtecana ^{*21}	HER2+	NE MODERADO/FR FRACA
Trastuzumabe* ± Taxano ²²⁻²⁴	HER2+	NE MODERADO/FR FRACA
Trastuzumabe* + Pertuzumabe ^{*22-24}	HER2+	NE MODERADO/FR FRACA
Trastuzumabe-entansina ^{*25}	HER2+	NE MODERADO/FR FRACA
Agonista LHRH ± Antiandrogênico ^{*26}	Receptor de andrógeno positivo	NE MODERADO/FR FRACA
Pembrolizumabe ²⁷	MSI-H ou TMB ≥10 mutações/Mb	NE MODERADO/FR FRACA
Dabrafenibe + Trametinibe ^{*28}	Mutação <i>BRAF V600E</i>	NE MODERADO/FR FRACA

*Não aprovado pela Anvisa nesta indicação

Para tumores HER2 positivos (IHQ 3+) que já tenham recebido tratamento sistêmico prévio, pode ser utilizado trastuzumabe deruxtecana.²¹ Outras opções anti-HER2 podem também ser utilizadas, porém não estão aprovadas pela Anvisa (trastuzumabe-entansina, trastuzumabe + pertuzumabe ou trastuzumabe + taxano).²²⁻²⁵

Para tumores com expressão de receptor de andrógeno (por IHQ), pode-se indicar agonista LHRH associado ou não a antiandrogênico bicalutamida ou abiraterona [NE MODERADA/FR FRACA](#).²⁶

Para tumores com MSI-H ou TMB alto (maior ou igual a 10 mutações/Mb) pode-se indicar pembrolizumabe [NE MODERADA/FR FRACA](#).²⁷

Pacientes com tumores com mutação de *BRAF V600E* pode-se indicar dabrafenibe associado a trametinibe [NE MODERADA/FR FRACA](#).²⁸

Pacientes com tumores com fusão de *NTRK* pode-se indicar larotrectinibe [NE MODERADA/FR FRACA](#).^{18,19}

Pacientes com tumores com fusão de *RET* pode-se indicar selpercapitinibe [NE MODERADA/FR FRACA](#).²⁰

Importante pontuar que, por serem tumores raros e com tratamento usando drogas alvo-específicas, não há estudos fase III randomizados. Mas os dados dos estudos atuais são significativos nestes casos.

Seguimento

Exame físico trimestral nos primeiros 2 anos, semestral do 3º ao 5º ano para pacientes ressecados e/ou sem evidência de doença;

TC ou RM de face e pescoço com contraste e TC tórax (com ou sem contraste) semestral até o 3º ano do diagnóstico.

Referências

1. Ganly I GI. Salivary gland cancers: Updating the classification for the WHO 2017. *Head Neck Pathol.* 2016;11:141–7.
2. Valstar MH, de Ridder M, van den Broek EC, Stuiver MM, van Dijk BAC, van Velthuysen MLF, et al. Salivary gland pleomorphic adenoma in the Netherlands: A nationwide observational study of primary tumor incidence, malignant transformation, recurrence, and risk factors for recurrence. *Oral Oncology.* 1o de março de 2017;66:93–9.
3. Araya J, Martinez R, Niklander S, Marshall M, Esguep A. Incidence and prevalence of salivary gland tumours in Valparaiso, Chile. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 1o de setembro de 2015;20(5):e532-539.
4. Aegisdottir AL, Tryggvason G, Jonsdottir AM, Jonasson JG. Salivary gland tumours in Iceland 1986-2015: a nationwide epidemiological analysis over a 30-year time period. *APMIS.* fevereiro de 2021;129(2):55–60.
5. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer.* 1o de maio de 2005;114(5):806–16.
6. Mehanna H PV. Epidemiology of salivary gland cancers. In: *Salivary Gland Cancer.* Berlin; 2010. 3–9 p.
7. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* novembro de 2018;30(4):381–95.
8. Kordzińska-Cisek I, Cisek P, Grzybowska-Szatkowska L. The Role of Prognostic Factors in Salivary Gland Tumors Treated by Surgery and Adjuvant Radio- or Chemoradiotherapy - A Single Institution Experience. *Cancer Manag Res.* 2020;12:1047–67.
9. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, organizadores. *AJCC cancer staging manual.* Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. 1024 p.
10. Nakano K, Sato Y, Sasaki T, Shimbashi W, Fukushima H, Yonekawa H, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic salivary gland carcinoma patients: differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol.* setembro de 2016;136(9):948–51.
11. Airolidi M, Fornari G, Pedani F, Marchionatti S, Gabriele P, Succo G, et al. Paclitaxel and carboplatin for recurrent salivary gland malignancies. *Anticancer research.* 2000;20(5 C):3781–3.

- 12.** Licitra L, Cavina R, Grandi C, Palma SD, Guzzo M, Demicheli R, et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol.* agosto de 1996;7(6):640–2.
- 13.** Gilbert J, Li Y, Pinto HA, Jennings T, Kies MS, Silverman P, et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck.* março de 2006;28(3):197–204.
- 14.** Airolidi M, Pedani F, Succo G, Gabriele AM, Ragona R, Marchionatti S, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer.* 1o de fevereiro de 2001;91(3):541–7.
- 15.** Laurie SA, Siu LL, Winkquist E, Maksymiuk A, Harnett EL, Walsh W, et al. A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *Cancer.* 15 de janeiro de 2010;116(2):362–8.
- 16.** Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, Tran C, Baxi S, Katabi N, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *J Clin Oncol.* 20 de junho de 2019;37(18):1529–37.
- 17.** Locati LD, Cavalieri S, Bergamini C, Resteghini C, Alfieri S, Calareso G, et al. Phase II trial with axitinib in recurrent and/or metastatic salivary gland cancers of the upper aerodigestive tract. *Head Neck.* outubro de 2019;41(10):3670–6.
- 18.** Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 22 de fevereiro de 2018;378(8):731–9.
- 19.** Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol.* 1o de fevereiro de 2019;30(2):325–31.
- 20.** Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* outubro de 2022;23(10):1261–73.
- 21.** Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2024 Jan 1;42(1):47–58.
- 22.** Thorpe LM, Schrock AB, Erlich RL, Miller VA, Knost J, Le-Lindqwister N, et al. Significant and durable clinical benefit from trastuzumab in 2 patients with HER2-amplified salivary gland cancer and a review of the literature. *Head Neck.* março de 2017;39(3):E40–4.

- 23.** Kurzrock R, Bowles DW, Kang H, Meric-Bernstam F, Hainsworth J, Spigel DR, et al. Targeted therapy for advanced salivary gland carcinoma based on molecular profiling: results from MyPathway, a phase IIa multiple basket study. *Ann Oncol.* março de 2020;31(3):412–21.
- 24.** Jhaveri KL, Wang XV, Makker V, Luoh SW, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol.* 1o de novembro de 2019;30(11):1821–30.
- 25.** Takahashi H, Tada Y, Saotome T, Akazawa K, Ojiri H, Fushimi C, et al. Phase II Trial of Trastuzumab and Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Salivary Duct Carcinoma. *J Clin Oncol.* 10 de janeiro de 2019;37(2):125–34.
- 26.** Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, Nagao T, Ojiri H, Masubuchi T, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol.* 1o de abril de 2018;29(4):979–84.
- 27.** Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 1o de janeiro de 2020;38(1):1–10.
- 28.** Lin VTG, Nabell LM, Spencer SA, Carroll WR, Harada S, Yang ES. First-Line Treatment of Widely Metastatic BRAF-Mutated Salivary Duct Carcinoma With Combined BRAF and MEK Inhibition. *J Natl Compr Canc Netw.* outubro de 2018;16(10):1166–70.

É profissional da saúde?

Conheça os benefícios de ser associado SBOC:



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de 50% nos primeiros lotes



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a aproximadamente 900 periódicos, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Participação nas atividades da Escola Brasileira de Oncologia, como programas educacionais e de atualização



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Valores reduzidos para realização do exame de obtenção do Título de Especialista em Oncologia Clínica



Acesso às pesquisas clínicas em andamento no país cadastradas no site da SBOC, com possibilidade de encaminhar pacientes



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito a gratuidade na entidade europeia)

Residentes em Oncologia Clínica não pagam anuidade!

Acesse o site
e associe-se:

