



UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA

# CANCRO DAS GLÂNDULAS SALIVARES: CAUSAS, METABOLISMO DAS CÉLULAS TUMORAIS E ABORDAGEM DO TRATAMENTO - REVISÃO INTEGRATIVA

[Salivary gland cancer: causes, tumor cell metabolism and treatment approach - integrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado de Medicina Dentária]

Margaux Camille Leeloo Malaoui

Orientador:

Professor Doutor Manuel Neiva de Sousa

Junho 2025







**CANCRO DAS GLÂNDULAS SALIVARES: CAUSAS,  
METABOLISMO DAS CÉLULAS TUMORAIS E ABORDAGEM DO  
TRATAMENTO - REVISÃO INTEGRATIVA**

[Salivary gland cancer: causes, tumor cell metabolism and treatment approach - integrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado de Medicina Dentária]

Margaux Camille Leeloo Malaoui

Orientador:

Professor Doutor Manuel Neiva de Sousa

Junho 2025



## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador de tese, Dr. Manuel Neiva de Sousa, pelo seu empenho, disponibilidade e gentileza sem igual. O seu acompanhamento foi precioso ao longo da elaboração deste trabalho. Quero, portanto, expressar-lhe a minha profunda gratidão e reconhecimento.

Aos meus pais, sem os quais a realização de um sonho de menina não teria sido possível. Agradeço-lhes por todos os sacrifícios que fizeram. Estou-lhes eternamente grata por me terem permitido viver estes 5 anos magníficos, sem nunca duvidarem de mim e por terem sido sempre um apoio inestimável. Espero tê-los deixado orgulhosos.

À minha avó, que sempre me apoiou e encorajou. Obrigada por me dar um amor inabalável que é uma fonte de motivação diária.

À memória do meu avô, que me amou com um amor incondicional e sempre acreditou em mim. Embora já não esteja entre nós, a sua presença continua a acompanhar-me. Este trabalho, dedico-lho com emoção, na esperança de que esteja orgulhoso de mim lá de cima.

À minha irmã, que sempre me apoiou e acreditou em mim.

Ao meu primo, que sempre soube dar-me confiança nos momentos de dúvida. Agradeço-lhe por estas palavras cheias de benevolência.

À minha melhor amiga Lisa, cuja amizade sincera e fiel soube alegrar os meus anos de estudo. Tornou-se um membro da minha família, que me apoiou ao longo deste trabalho e muito mais além. Nunca poderei agradecê-la o suficiente, esta amiga que se tornou uma irmã.

Aos meus amigos, que sempre estiveram ao meu lado para me encorajar, ajudar e apoiar. Obrigada aos meus colegas da turma 1 que tornaram estas clínicas mais bonitas. Obrigada ao meu amigo Matthieu por ter sido o meu fiel parceiro de revisão. Um pensamento especial às minhas amigas Nina, Elisa, Carla e Charlotte que souberam devolver-me o sorriso nos momentos mais difíceis.





## RESUMO

O cancro das glândulas salivares constitui um conjunto de tumores raros, representando menos de 5% dos cancros da cabeça e do pescoço, mas distinguindo-se por uma heterogeneidade clínica, histológica e molecular significativa. Esta revisão integrativa tem como objetivo aprofundar o conhecimento sobre a fisiopatologia e os mecanismos etiológicos e metabólicos associados ao cancro das glândulas salivares, bem como analisar as principais opções terapêuticas atualmente disponíveis. Para tal, foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica, baseada na análise crítica de 15 artigos selecionados pela sua pertinência metodológica e atualidade, a partir de bases de dados científicas como a *PubMed* e a *ScienceDirect*. A identificação e exclusão dos resultados foi efetuada de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Este trabalho evidencia a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e personalizada, que tenha em conta a grande diversidade biológica dos cancros das glândulas salivares. Destaca ainda as perspectivas promissoras trazidas pelos avanços recentes na biologia molecular, tanto para o diagnóstico precoce como para a otimização das estratégias terapêuticas.

**Palavras-chave:** "cancro glândulas salivares", "etiologia", "metabolismo", "tratamento".



## **ABSTRACT**

Salivary gland cancer represents a group of rare tumors, accounting for less than 5% of head and neck cancers, but standing out due to significant clinical, histological, and molecular heterogeneity. This integrative review aims to deepen the understanding of the pathophysiology and the etiological and metabolic mechanisms associated with salivary gland cancer, as well as to analyze the main therapeutic options currently available. To this end, an integrative review of the scientific literature was conducted, based on the critical analysis of 15 articles selected for their methodological relevance and up-to-date content, using scientific databases such as PubMed and ScienceDirect. The identification and exclusion of results were carried out according to pre-established inclusion and exclusion criteria. This work highlights the need for a multidisciplinary and personalized approach that takes into account the wide biological diversity of salivary gland cancers. It also emphasizes the promising prospects brought by recent advances in molecular biology, both for early diagnosis and for the optimization of therapeutic strategies.

**Keywords:** "salivary gland cancer", "etiology", "metabolism", "treatment".



# ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Anatomia e Fisiologia das Glândulas Salivares .....	3
1.2. Princípios Fundamentais da Carcinogénese .....	5
1.2.1. Características distintivas do cancro (Cancer Hallmarks): um Marco Conceptual Atualizado .....	6
1.2.2. Fase de Iniciação: Mutações Primárias e Alterações Epigenéticas .....	6
1.2.3. Fase de Promoção: Proliferação Clonal e Instabilidade Genómica.....	7
1.2.4. Fase de Progressão: Heterogeneidade Clonal e Adaptação ao Microambiente .....	7
1.2.5. Fase de Invasão e Metastização: Interações com o Microambiente .....	8
1.2.6. Abordagens Terapêuticas: do Conhecimento dos Mecanismos à Prática Clínica.....	8
1.3. Classificação Histopatológica e Princípios de Diagnóstico .....	9
1.3.1. Diversidade Histológica e Entidades Principais.....	9
1.3.2. Graduação Histológica e Implicações Clínicas .....	10
1.3.3. Fundamentos do Diagnóstico .....	11
1.4. Medicina Personalizada e Biomarcadores nos Cancros das Glândulas Salivares	12
1.5. Conclusão dos Fundamentos Teóricos .....	13
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3. RESULTADOS .....	18
3.1. Etiologia dos Cancros das Glândulas Salivares.....	26
3.1.1. Causas Genéticas .....	26
3.1.2. Causas Ambientais .....	27
3.1.3. Alterações Metabólicas das Células Tumorais.....	28
3.1.4. Diagnóstico dos Cancros das Glândulas Salivares .....	29

3.1.4.1. Exame Clínico e Imagiologia .....	29
3.1.4.2. Biópsia e Análise Citológica .....	30
3.1.4.3. Classificação Histopatológica.....	30
3.1.5. Tratamento.....	31
3.1.5.1. Cirurgia e Radioterapia.....	31
3.1.5.2. Quimioterapia .....	31
3.1.5.3. Terapias Dirigidas.....	32
3.1.5.4. Imunoterapia.....	32
3.1.5.5. Tratamentos não farmacológicos.....	32
4. DISCUSSÃO .....	34
4.1. Etiologia Multifatorial .....	34
4.2. Metabolismo Tumoral .....	34
4.3. Diagnóstico.....	34
4.4. Tratamento.....	35
5. CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	38

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Anatomia das glândulas salivares .....	4
Figura 2 Esquema de parte de uma glândula salivar que mostra um ácino seroso e um ácino misto seroso-mucoso.....	5
Figura 3 Fases da carcinogénese: iniciação, promoção, progressão e metastização .....	6
Figura 4 Fluxograma PRISMA para identificação, triagem e inclusão dos artigos .....	16



## **ÍNDICE DE QUADROS**

Quadro 1 Critérios de inclusão e exclusão para seleção dos artigos .....	15
--	----



## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Resumo dos artigos selecionados .....	18
--	----



## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>AJCC</b>	Comitê Americano Conjunto sobre Cancro (do inglês American Joint Committee on Cancer)
<b>ATP</b>	Adenosina Trifosfato
<b>BAX</b>	Proteína Pró-Apoptótica
<b>BCL-2</b>	Linfoma de Células B 2 (do inglês B-Cell Lymphoma 2)
<b>BCR-ABL</b>	Região do cluster do ponto de rutura – Abelson leucemia murina oncogene viral homólogo 1 (do inglês Breakpoint cluster region–Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1)
<b>BRAF</b>	Proto-oncogene B-Raf, serina/treonina quinase (do inglês B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase)
<b>BRCA1/2</b>	Cancro da mama gene 1 / 2 (do inglês Breast Cancer gene 1 / 2)
<b>CDKN2A</b>	Inibidor da quinase dependente de ciclina 2 <sup>a</sup> (do inglês Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2 <sup>a</sup> )
<b>CGS</b>	Cancros das glândulas salivares
<b>c-KIT</b>	Recetor de tirosina quinase proto-oncogene KIT
<b>Cl<sup>-</sup></b>	Anião Cloro
<b>CRTC1-MAML2</b>	CREB-Regulated Transcription Coactivator 1 - Proteína Mastermind-like 2 (do inglês CREB-Regulated Transcription Coactivator 1 - Mastermind-like protein 2)
<b>DNMT</b>	DNA metiltransferase (do inglês DNA methyltransferase)
<b>DOG1</b>	Descoberto no GIST-1 (do inglês Discovered On GIST-1)
<b>EBV</b>	Vírus Epstein-Barr (do inglês Epstein-Barr Virus)
<b>EMT</b>	Transição epitelial-mesenquimal (do inglês Epithelial-Mesenchymal Transition)

<b>ETV6-NTRK3</b>	Fator de transcrição variante ETS 6 - Recetor neurotrófico tirosina quinase 3) (do inglês ETS Variant Transcription Factor 6 - Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 3)
<b>FNAC</b>	Citologia por aspiração com agulha fina
<b>HBV</b>	Vírus da hepatite B (do inglês Hepatitis B Virus)
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	Anião Bicarbonato
<b>HDAC</b>	Histona Deacetilase (do inglês Histone Deacetylase)
<b>HER2</b>	Recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (do inglês Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
<b>HER2/neu</b>	Recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (do inglês Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
<b>HIF-1<math>\alpha</math></b>	Fator 1-alfa induzível de hipóxia (do inglês Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha)
<b>HPV</b>	Papilomavírus Humano (do inglês Human Papillomavirus)
<b>HRAS</b>	Homólogo do oncogene viral do sarcoma do rato Harvey (do inglês Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog)
<b>hTERT</b>	Telomerase Transcriptase Reversa Humana (do inglês Human Telomerase Reverse Transcriptase)
<b>IgA</b>	Imunoglobulina A
<b>IL-10</b>	Interleucina-10
<b>K<sup>+</sup></b>	Catião potássio
<b>KRAS</b>	Sarcoma do rato Kirsten homólogo do oncogene viral (do inglês Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)
<b>MAPK/ERK</b>	Mitogen-Activated Protein Kinase / Via da quinase regulada por sinal extracelular (do inglês Mitogen-Activated Protein Kinase / Extracellular signal-Regulated Kinase pathway)
<b>MASC</b>	Carcinoma Secretor Analógico Mamário (do inglês Mammary Analog Secretory Carcinoma)

<b>MECT1/MAML2</b>	Carcinoma mucoepidermóide translocado 1-Mastermind-like 2 (do inglês Mucoepidermoid carcinoma translocated 1-Mastermind-like 2)
<b>MHC-I</b>	Complexo Principal de Histocompatibilidade classe I (do inglês Major Histocompatibility Complex class I)
<b>microARN</b>	micro Ácido ribonucleico
<b>miR-21</b>	microRNA-21
<b>MMP-2</b>	Metaloproteinase da Matriz 2 (do inglês Matrix Metalloproteinase 2)
<b>MMP-9</b>	Metaloproteinase da Matriz 2 (do inglês Matrix Metalloproteinase 9)
<b>MSH2</b>	Homologue MutS 2 (do inglês MutS Homolog 2)
<b>mTOR</b>	Alvo mecanicista da rapamicina (do inglês Mechanistic Target Of Rapamycin)
<b>MYB</b>	v-myb mieloblastose viral oncogene homólogo (do inglês v-myb avian myeloblastosis viral oncogene homolog)
<b>MYB-NFIB</b>	MYB-Fator Nuclear I/B (do inglês MYB-Nuclear Factor I/B)
<b>Na<sup>+</sup></b>	Catião de sódio
<b>NGS</b>	Sequenciação de última geração (do inglês Next-Generation Sequencing)
<b>NR4A3</b>	Subfamília de Recetores Nucleares 4 Grupo A Membro 3 (do inglês Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A Member 3)
<b>NTRK</b>	Quinase do recetor neurotrófico da tirosina (do inglês Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase)
<b>ORR</b>	Taxa de Resposta Objetiva (do inglês Objective Response Rate)
<b>p63</b>	Proteína tumoral 63 (do inglês Tumor protein 63)
<b>PAAF</b>	Citologia por aspiração com agulha fina (do francês Ponction-Aspiration À l'Aiguille Fine)
<b>P-AKT</b>	Proteína quinase B fosforilada (do inglês Phosphorylated protein kinase B)

<b>PD-1</b>	Proteína de morte celular programada 1 (do inglês Programmed cell death protein 1)
<b>PD-L1</b>	Ligando de morte programado 1 (do inglês Programmed death-ligand 1)
<b>PET-CT</b>	Tomografia por Emissão de Positrões - Tomografia Computorizada (do inglês Positron Emission Tomography - Computed Tomography)
<b>PET-FDG</b>	Tomografia por Emissão de Positrões – Fluorodesoxiglicose (do inglês Positron Emission Tomography – Fluorodeoxyglucose)
<b>PI3K/AKT/mTOR</b>	Fosfoinositida 3-quinase - proteína quinase B- Alvo mecanístico da via da rapamicina (do inglês Phosphoinositide 3-Kinase - protein kinase B-Mechanistic Target of Rapamycin pathway)
<b>PIK3CA</b>	(Subunidade catalítica alfa da fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase do inglês Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alfa)
<b>P-mTOR</b>	Alvo fosforilado da rapamicina em mamíferos (do inglês Phosphorylated Mammalian Target of Rapamycin)
<b>PRISMA</b>	Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (do inglês Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)
<b>RAS</b>	Homólogo do oncogene viral do sarcoma do rato (do inglês Rat sarcoma viral oncogene homolog)
<b>RB1</b>	Retinoblastoma 1
<b>REFCOR</b>	Registo francês de cancros otorrinolaringológicos raros (do francês Registre français des cancers ORL rares)
<b>RM</b>	Ressonância magnética (do inglês magnetic resonance)
<b>RNAs</b>	Ácidos Ribonucleicos (do inglês Ribonucleic Acids)
<b>S100</b>	Proteína de ligação ao cálcio S100 (do inglês S100 calcium-binding protein)
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada (do inglês computer tomography)

<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Fator de Crescimento Transformador Beta (do inglês Transforming Growth Factor Beta)
<b>TP53</b>	Proteína tumoral p53 (do inglês Tumor Protein p53)
<b>TRK</b>	Quinase do recetor da tropomiosina (do inglês Tropomyosin Receptor Kinase)
<b>VEGF</b>	Fator de Crescimento Endotelial Vascular (do inglês Vascular Endothelial Growth Factor)
<b>VEGFR2</b>	Recetor 2 do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (do inglês Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2)
<b>WHO / OMS</b>	Organização Mundial de Saúde



## 1. INTRODUÇÃO

O cancro das glândulas salivares é considerado uma patologia rara, representando aproximadamente 3-5% dos tumores da cabeça e do pescoço e menos de 1% de todos os cancros no geral, com uma incidência anual estimada de 2,5 a 3,0 casos por 100 000 pessoas nos países ocidentais (Del Signore & Megwalu, 2017; Alsanie et al., 2022; Rached et al., 2024). Apesar desta baixa incidência, tem despertado um interesse crescente na investigação devido à sua grande heterogeneidade clínica, histológica e biológica (Iyer et al., 2021). A evolução silenciosa da maioria dos tumores, a sua diversidade morfológica e a complexidade do seu diagnóstico fazem desta doença um desafio tanto científico como clínico. Estes cancros podem surgir em diferentes glândulas salivares, sendo mais frequentes na parótida (70-80% dos casos), mas também nas glândulas submandibulares, sublinguais e acessórias. O carcinoma mucoepidermoide (25-35%) e o carcinoma adenoide quístico (16-30%) são os subtipos malignos mais frequentes, enquanto os tumores benignos, como o adenoma pleomórfico, predominam na parótida. A frequência de malignidade varia conforme a localização: cerca de 20-25% dos tumores parotídeos, 35-40% dos submandibulares, 50% dos palatinos e mais de 90% dos sublinguais são malignos (Del Signore & Megwalu, 2017; Rached et al., 2024). A raridade dos casos e a sua diversidade tornam o seu estudo particularmente delicado, tanto do ponto de vista epidemiológico como terapêutico.

A compreensão da etiologia destes cancros continua, ainda hoje, incompleta. No entanto, vários fatores de risco foram identificados na literatura. A exposição a radiações ionizantes, certos produtos químicos industriais (como os utilizados na indústria da borracha, amianto, canalização e carpintaria), estilos de vida como o tabagismo ou o consumo excessivo de álcool, assim como algumas infeções virais (nomeadamente o vírus Epstein-Barr, associado a carcinomas linfóides primários das glândulas salivares), são frequentemente referidos (Iyer et al., 2021; Liouta et al., 2023). A estes fatores ambientais juntam-se predisposições genéticas ou anomalias moleculares, como mutações herdadas ou síndromes genéticas (p.e. síndrome de Cowden e síndrome de Lynch), que podem favorecer o desenvolvimento de células tumorais no tecido glandular. A complexidade destas influências múltiplas torna difícil a identificação de causas precisas, mas sublinha a importância de uma abordagem integrativa e multidisciplinar.

O funcionamento interno das células tumorais das glândulas salivares, nomeadamente o seu metabolismo, tem sido objeto de investigação intensiva. Tal como noutros tipos de cancro, estas células apresentam alterações no seu funcionamento normal, que lhes permitem crescer rapidamente, escapar aos mecanismos de controlo celular e invadir os tecidos vizinhos (Iyer et al., 2021). As alterações do metabolismo celular desempenham um papel fundamental neste processo: as vias energéticas estão desreguladas, a expressão de certos genes é modificada e o equilíbrio entre crescimento e morte celular encontra-se comprometido. Acrescentam-se ainda fenómenos epigenéticos, como a hipermetilação do promotor do gene supressor CDKN2A (documentada em cerca de 40% dos carcinomas adenoides quísticos) ou a ação dos microARN, que influenciam a atividade genética sem alterar diretamente a sequência do genoma (Liouta et al., 2023). Estes mecanismos são hoje considerados alavancas potenciais para compreender melhor o aparecimento e a progressão dos tumores salivares.

O tratamento do cancro das glândulas salivares continua a ser essencialmente cirúrgico. A cirurgia tem como objetivo remover o tumor com margens de segurança suficientes para limitar o risco de recidiva. Nas formas localmente avançadas ou com alto risco de recorrência, a cirurgia é frequentemente complementada por radioterapia. No entanto, as opções terapêuticas tornam-se limitadas perante formas metastáticas ou inoperáveis. A quimioterapia, embora utilizada em alguns casos, tem resultados modestos. Estas limitações abriram caminho para novas abordagens, nomeadamente as terapias alvo e a imunoterapia, que têm sido alvo de intensa investigação (Tchekmedyan et al., 2019; Iyer et al., 2021; Kim et al., 2025). Ensaio clínicos recentes demonstram que tumores com fusões ETV6-NTRK3 respondem a entrectinibe ou larotrectinibe, com taxas de resposta superiores a 75% em pacientes selecionados (Prost et al., 2024; Broseghini et al., 2025). Tumores com expressão de PD-L1 podem beneficiar de imunoterapia. Além disso, apenas 20-30% dos casos apresentam biomarcadores acionáveis com terapias atualmente disponíveis, o que sublinha a necessidade de investigação contínua (Prost et al., 2024, Broseghini et al., 2025).

Perante estes desafios, a investigação tem-se orientado cada vez mais para uma medicina personalizada. O objetivo é identificar, para cada paciente, as particularidades genéticas e moleculares do seu tumor, a fim de propor um tratamento mais eficaz e menos tóxico. Isto requer uma compreensão aprofundada dos mecanismos biológicos implicados no desenvolvimento destes cancros, assim como a capacidade de detetar biomarcadores

fiáveis para o diagnóstico, prognóstico e resposta ao tratamento (Iyer et al., 2021; Liouta et al., 2023).

Esta tese integrativa insere-se nesta perspetiva. Pretende traçar um panorama atual do conhecimento sobre o cancro das glândulas salivares, abordando três eixos complementares: as possíveis causas da doença, as particularidades do metabolismo das células tumorais e as abordagens terapêuticas disponíveis ou em desenvolvimento. Ao cruzar os dados da literatura científica recente, este trabalho visa destacar os desafios clínicos e biológicos desta patologia rara, mas complexa, e identificar pistas de investigação que possam contribuir para melhorar a sua abordagem terapêutica.

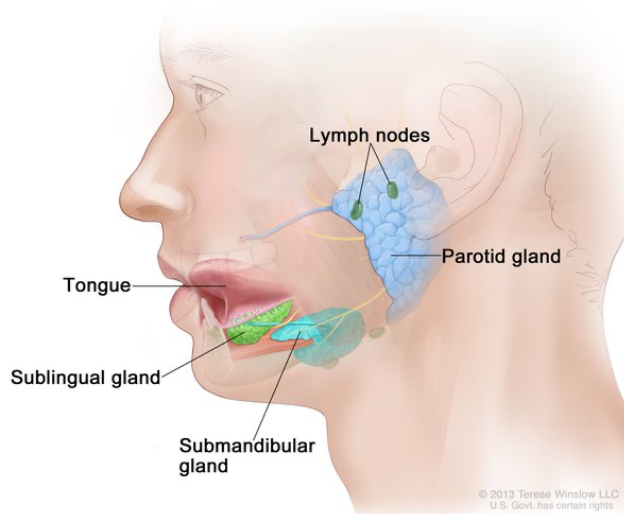
### **1.1. Anatomia e Fisiologia das Glândulas Salivares**

As glândulas salivares desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostasia bucal, na digestão e na proteção das mucosas orais (Humphrey & Williamson 2001; Proctor & Carpenter, 2007; Jensen et al., 2010). Anatomicamente, dividem-se em dois grupos principais: as glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais, distribuídas em pares) e as glândulas menores, também denominadas acessórias, que se encontram amplamente distribuídas ao longo do epitélio oral (Humphrey & Williamson, 2001; Bell & El-Naggar, 2021).

A glândula parótida, a maior das glândulas salivares, localiza-se na região pré-auricular e secreta principalmente saliva serosa, rica em enzimas digestivas, como a amilase, que inicia a digestão dos hidratos de carbono na cavidade bucal (Humphrey & Williamson, 2001). A glândula submandibular produz saliva mista, contendo componentes tanto serosos como mucosos, sendo responsável pela produção de cerca de 70% da saliva em repouso (Humphrey & Williamson, 2001; Jensen et al., 2010). Já a glândula sublingual secreta predominantemente saliva mucosa, rica em mucinas e outras proteínas, contribuindo para a lubrificação e proteção das superfícies mucosas (Proctor & Carpenter, 2007; Jensen et al., 2010).

## Figura 1

*Anatomia das glândulas salivares. (Fonte : Terese Winslow LLC, U.S. Government, National Cancer Institut)*

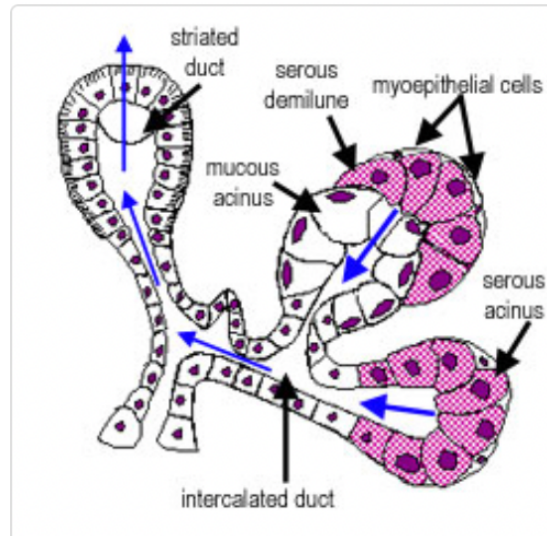


A saliva desempenha várias funções fisiológicas importantes incluído a lubrificação dos tecidos orais, a defesa imunológica local, a remineralização do esmalte dentário, o controlo do pH bucal, a digestão inicial dos alimentos, a cicatrização dos tecidos e a regulação da flora microbiana oral (Jensen et al., 2010; Humphrey & Williamson, 2001). Além disso, a saliva contém eletrólitos como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , proteínas antimicrobianas como a lisozima e a lactoferrina, bem como imunoglobulinas, destacando-se a IgA secretora, fundamental para a proteção imunológica local (Jensen et al., 2010; Humphrey & Williamson, 2001).

Do ponto de vista histológico, as unidades glandulares são constituídas unidades funcionais denominadas ácinos (secretórios) e canais excretores. Os ácinos podem ser serosos, mucosos ou mistos, dependendo da composição das células que os formam. As células serosas apresentam forma piramidal e citoplasma basófilo, rico em grânulos enzimáticos, enquanto as células mucosas contêm vacúolos claros preenchidos com mucina (Bell & El-Naggar, 2021). A atividade secretora das glândulas salivares é regulada pelo sistema nervoso autónomo, através de estímulos parassimpáticos e simpáticos, que modulam a produção e a composição da saliva (Proctor & Carpenter, 2007; Jensen et al., 2010).

## Figura 2

Esquema de parte de uma glândula salivar que mostra um ácino seroso e um ácino misto seroso-mucoso. (Fonte : *Histology Guide* © Faculty of Biological Sciences, University of Leeds)



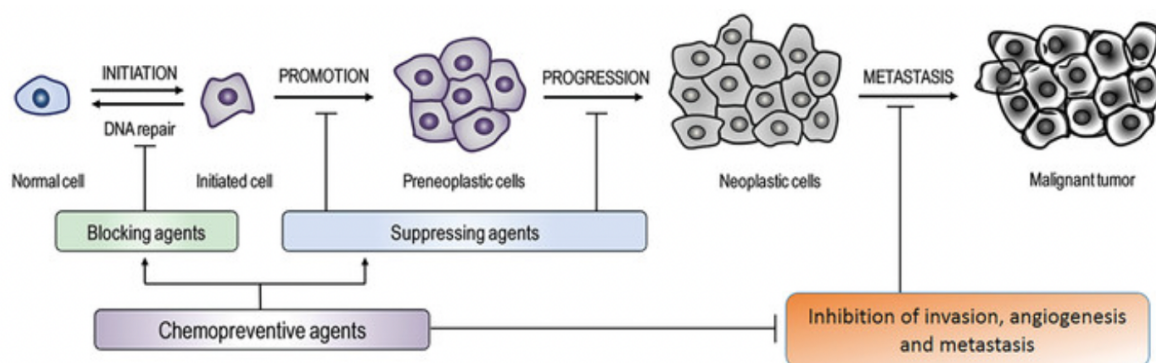
A topografia e a estrutura celular das glândulas salivares explicam a sua vulnerabilidade a diversas patologias, nomeadamente processos inflamatórios, obstrutivos (litíase) e neoplásicos (Seethala & Stenman, 2017; Jensen et al., 2010). Em particular, as células dos canais excretores podem ser a origem de vários tipos de tumores, benignos ou malignos, dependendo das alterações genéticas e ambientais que ocorram no tecido glandular (Bell & El Naggar, 2021; Bos, 1989; Baylin & Jones, 2016).

### 1.2. Princípios Fundamentais da Carcinogénese

A carcinogénese é um processo dinâmico e multietápico, caracterizado pela acumulação de alterações genéticas e epigenéticas que convertem células normais em células tumorais (Baylin & Jones, 2016; Bos, 1989). Este fenómeno não resulta de um evento único, mas de uma cascata de mutações que comprometem genes-chave reguladores do ciclo celular, reparação do ADN, apoptose, diferenciação e resposta imunitária (Hanahan & Weinberg, 2011; Sherr, 1996; Vousden & Prives, 2009; Lengauer et al., 1998).

### Figura 3

*Fases da carcinogénese: iniciação, promoção, progressão e metastização. (Fonte : Annals of the New York Academy of Sciences)*



#### 1.2.1. Características distintivas do cancro (*Cancer Hallmarks*): um Marco Conceptual Atualizado

O modelo original de Hanahan e Weinberg identificou seis características fundamentais para a transformação tumoral, posteriormente expandidas para 14 em revisões recentes (Hanahan & Weinberg, 2011; Quail & Joyce, 2013). Estas características emergem ao longo de três etapas clássicas: iniciação, promoção e progressão, culminando na invasão/metastização (Steeg, 2006; Chatterjee et al., 2013).

#### 1.2.2. Fase de Iniciação: Mutações Primárias e Alterações Epigenéticas

A iniciação corresponde a uma alteração irreversível do DNA, frequentemente induzida por agentes carcinogénicos. Podem tratar-se de produtos químicos (como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), radiações (UV, ionizantes) ou vírus oncogénicos (HPV, EBV, HBV) (Hanahan & Weinberg, 2011; Baylin & Jones, 2016). Exemplos incluem:

- ativação do proto-oncogenes: mutações no *RAS* (*HRAS*, *KRAS*) geram sinalização constitutiva via MAPK/ERK, mesmo na ausência de estímulo (Bos, 1989; Chatterjee et al., 2013);
- inativação de genes supressores: mutações no *TP53* impedem a reparação do DNA e a apoptose, permitindo a sobrevivência de células danificadas (Vousden & Prives, 2009; Sherr, 1996; Lengauer et al., 1998).

### **1.2.3. Fase de Promoção: Proliferação Clonal e Instabilidade Genómica**

Nesta fase, células iniciadas proliferam sob a influência de sinais de crescimento, hormonas ou inflamação crónica (Hanahan & Weinberg, 2011; Quail & Joyce, 2013). Alterações-chave incluem:

- a) hiperativação de ciclinas: sobreexpressão da ciclina D1 e a perda de *RBI* aceleram a transição da fase G1 para S (Sherr, 1996; Vousden & Prives, 2009);
- b) deficiência na reparação de DNA: mutações em genes como *BRCA1/2* ou *MSH2* agravam a instabilidade genómica (Lengauer et al., 1998; Baylin & Jones, 2016).

### **1.2.4. Fase de Progressão: Heterogeneidade Clonal e Adaptação ao Microambiente**

Nesta fase, a célula acumula novas mutações que conferem vantagens seletivas (Hanahan & Weinberg, 2011). Mecanismos críticos incluem:

- a) Evasão da apoptose: sobreexpressão de *BCL-2* ou inibição de *BAX* (Vousden & Prives, 2009);
- b) Imortalização celular: ativação da telomerase (*hTERT*), impedindo o encurtamento telomérico (Hanahan & Weinberg, 2011);
- c) Angiogénese: secreção de VEGF, que ativa VEGFR2 em células endoteliais e tumorais, criando um *loop* autócrino que promove a vascularização tumoral (Chatterjee et al., 2013)
- d) Reprogramação metabólica: predomínio da glicólise anaeróbia (efeito Warburg), mesmo na presença de oxigénio (Warburg, 1956);
- e) Evasão imunitária: redução do MHC-I ou secreção de citocinas imunossupressoras (IL-10, TGF- $\beta$ ) (Hanahan & Weinberg, 2011; Quail & Joyce, 2013).

Estas alterações não ocorrem isoladamente, mas inserem-se numa rede complexa de interações com o microambiente tumoral. Este inclui células imunitárias e endoteliais, fibroblastos e uma matriz extracelular remodelada, que favorecem a proliferação e a invasão tumorais (Quail & Joyce, 2013; Steeg, 2006).

### **1.2.5. Fase de Invasão e Metastização: Interações com o Microambiente**

A aquisição da capacidade de invadir os tecidos adjacentes e migrar para locais distantes constitui a fase final da carcinogénese (Hanahan & Weinberg, 2011; Quail & Joyce, 2013). Este processo inclui:

- a) Perda de adesão celular: diminuição da expressão de E-caderina (Quail & Joyce, 2013);
- b) Degradação da matriz extracelular: ativação de metaloproteinases (MMP-2, MMP-9) (Quail & Joyce, 2013);
- c) Transição epitélio-mesênquima (EMT): ativação dos genes *Snail* ou *Twist*, facilita a migração celular (Hanahan & Weinberg, 2011);
- d) Metástases: células tumorais fixam-se em órgãos-alvo (ex: pulmões) e formam tumores secundários, frequentemente resistindo a terapias (Steeg, 2006; Chatterjee et al., 2013).

### **1.2.6. Abordagens Terapêuticas: do Conhecimento dos Mecanismos à Prática Clínica**

A compreensão aprofundada destes mecanismos permitiu o desenvolvimento de terapias-alvo que bloqueiam vias específicas, como PI3K/AKT/mTOR, EGFR ou BRAF (Hanahan & Weinberg, 2011; Massard et al., 2017). Os inibidores da telomerase, os anticorpos monoclonais anti-VEGF, ou os moduladores epigenéticos (inibidores de DNMT ou HDAC) constituem abordagens terapêuticas promissoras para certos cancros avançados (Baylin & Jones, 2016; Chatterjee et al., 2013). Importa salientar que, embora os mecanismos acima descritos, como a acumulação de mutações, a evasão da apoptose, a proliferação ilimitada, a instabilidade genómica ou a reprogramação metabólica, sejam considerados fundamentos universais da biologia tumoral (Hanahan & Weinberg, 2011), a sua manifestação e importância relativa podem variar entre diferentes tipos de cancro. Por exemplo, certas alterações genéticas são comuns em muitos tumores (como mutações em TP53 ou KRAS), enquanto outras são específicas de certos cancros: as reestruturações MYB-NFIB no carcinoma adenoide quístico das glândulas salivares (Bell & El-Naggar, 2022; Seethala & Stenman, 2017), ou BCR-ABL na leucemia mieloide crónica (Sawyers, 1999). De igual modo, o ritmo evolutivo do tumor, o seu nível de imunogenicidade e as

características do seu microambiente estromal diferem consoante o órgão afetado (Quail & Joyce, 2013).

Embora o modelo de Hanahan & Weinberg (2011) seja universal, a heterogeneidade molecular dos cancros salivares exige abordagens personalizadas (Bell & El-Naggar, 2021; Seethala & Stenman, 2017). Por exemplo, tumores com reestruturações MYB-NFIB podem beneficiar de terapias-alvo para vias de sinalização específicas, enquanto casos com TP53 mutado podem responder a terapias genotóxicas (Sawyers, 1999; Voudsen & Prives, 2009). Esta complexidade enfatiza a necessidade de estudos multicêntricos e análises integradas (genómica, transcriptómica e proteómica) para otimizar tratamentos (Massard et al., 2017).

### **1.3. Classificação Histopatológica e Princípios de Diagnóstico**

Os tumores das glândulas salivares representam um dos grupos neoplásicos mais complexos em termos de diversidade histopatológica. Esta diversidade levou à elaboração de uma classificação precisa, regularmente atualizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que identifica atualmente mais de 30 tipos histológicos distintos de tumores benignos e malignos (WHO, 2022; Seethala & Stenman, 2017).

#### **1.3.1. Diversidade Histológica e Entidades Principais**

A heterogeneidade tumoral resulta da natureza pluricelular das glândulas salivares, que inclui células acinares, ductais, mioepiteliais, basais e estromais. Estas diferentes populações celulares podem dar origem a tumores com morfologias e comportamentos biológicos muito variados (Seethala & Stenman, 2017; Bell & El-Naggar, 2021).

Entre os tumores benignos, destaca-se em primeiro lugar o adenoma pleomórfico, o mais frequente (60-70% dos casos). Caracteriza-se por uma arquitetura mista (epitelial e mesenquimatosa) e por um potencial de transformação maligna após evolução prolongada (5-15% em 15-20 anos) (WHO, 2022). O tumor de Warthin é também comum, sobretudo em homens fumadores, sendo caracterizado pela presença de epitélio oncocítico e estroma linfoide (Bell & El-Naggar, 2021).

Os tumores malignos das glândulas salivares compreendem um espectro muito amplo. Os mais frequentes são:

- a) Carcinoma mucoepidermoide: composto por células mucinosas, intermediárias e epidermoides, com classificação em baixo, intermédio ou alto grau, segundo a arquitetura e atipia (Loyola et al., 2011; Seethala et al., 2010);
- b) Carcinoma adenoide quístico: caracterizado por invasão perineural e evolução lenta, mas persistente (Seethala & Stenman, 2017; Bell & El-Naggar, 2021);
- c) Carcinoma de células acinosas: constituído por células que se assemelham aos ácinos serosos, geralmente de baixo grau (Bishop et al., 2021; Bell & El-Naggar, 2021).

Outras entidades mais raras também são descritas, como os carcinomas canaliculares (frequentemente agressivos), os carcinomas ex-adenomas pleomórficos (resultado de transformação maligna de um tumor benigno), ou os mioepiteliomas malignos, originários das células mioepiteliais (WHO, 2022).

A classificação da OMS baseia-se em critérios morfológicos (arquitetura, tipo celular, atipias), bem como em dados imunohistoquímicos e moleculares, permitindo uma distinção precisa entre entidades próximas (Seethala & Stenman, 2017). Certos tumores são assim definidos por alterações genéticas recorrentes: *MYB-NFIB* no carcinoma adenoide quístico, *ETV6-NTRK3* na neoplasia secretora semelhante ao carcinoma mamário (MASC), ou *NR4A3* nos carcinomas acínicos (Bishop et al., 2021).

### **1.3.2. Graduação Histológica e Implicações Clínicas**

Entre os tumores malignos, a classificação em grau é determinante para o prognóstico e tratamento (Seethala & Stenman, 2017). Baseia-se em critérios histológicos como o índice mitótico, necrose tumoral, invasão perineural ou vascular (WHO, 2022). Esta avaliação permite prever a agressividade do tumor e o seu potencial metastático, influenciando diretamente a escolha terapêutica (Bell & El Naggar, 2021). Alguns tumores, como os carcinomas mucoepidermoides, são expressamente graduados (baixo, intermédio ou alto grau), enquanto outros, como os carcinomas canaliculares, são considerados agressivos desde o início (Loyola et al., 2011). As formas de baixo grau apresentam geralmente melhor prognóstico, mas algumas podem evoluir para formas mais severas com o tempo (Seethala & Stenman, 2017).

### **1.3.3. Fundamentos do Diagnóstico**

O diagnóstico dos tumores das glândulas salivares baseia-se numa abordagem multidisciplinar, que integra elementos clínicos, imagiológicos, citológicos e histológicos (Schmidt et al., 2011; WHO, 2022). A análise morfológica desempenha um papel central na classificação tumoral, sendo fundamental da distinção das entidades benignas e malignas (Seethala & Stenman, 2017). Contudo, a complexidade e a diversidade histológica destes tumores exigem, cada vez mais, o recurso a técnicas complementares, como a imunohistoquímica e biologia molecular, para garantir uma identificação precisa, especialmente nos casos de apresentação atípica ou em tumores mistos (Bell & El-Naggar, 2021; Bishop et al., 2021).

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é frequentemente utilizada como método inicial, permitindo uma avaliação rápida e minimamente invasiva. Embora apresente boa sensibilidade em tumores benignos, a sua eficácia é mais limitada em tumores malignos, especialmente quando existe sobreposição de características citológicas entre diferentes subtipos. Além disso, a qualidade do diagnóstico depende da experiência do patologista e da representatividade da amostra obtida (Schmidt et al., 2011; WHO, 2022).

A imunohistoquímica constitui uma ferramenta valiosa, auxiliando na diferenciação entre tumores semelhantes em termos morfológicos. Por exemplo, marcadores como p63, S100 ou DOG1 podem ser utilizados para distinguir entre adenoma pleomórfico, carcinoma adenoide quístico e carcinoma mucoepidermoide (Bell & El-Naggar, 2021; Bishop et al., 2021). Por sua vez, a biologia molecular permite identificar alterações genéticas específicas, tais como rearranjos MYB-NFIB no carcinoma adenoide quístico ou fusões ETV6-NTRK3 na neoplasia secretora mamária, facilitando o diagnóstico em casos difíceis (Seethala et al., 2010; Bishop et al., 2021).

Estudos têm demonstrado que a concordância entre diferentes especialistas pode variar, sobretudo em tumores raros ou com diferenciação mista, reforçando a importância de uma abordagem integrada e multidisciplinar (Schmidt et al., 2011; Seethala & Stenman, 2017).

Nesta tese, os aspetos técnicos do diagnóstico e a sua contribuição para a abordagem terapêutica serão analisados em detalhe nas secções de Resultados e Discussão. Aqui, importa sobretudo salientar que a classificação rigorosa dos tumores das glândulas salivares constitui uma etapa essencial na avaliação prognóstica e na escolha terapêutica, especialmente numa era de medicina personalizada, onde a identificação de alterações

moleculares específicas condiciona cada vez mais o tratamento (Massard et al., 2017; Bell & El-Naggar, 2021)

#### **1.4. Medicina Personalizada e Biomarcadores nos Cancros das Glândulas Salivares**

A medicina personalizada, ou medicina de precisão, representa um avanço importante na oncologia, fundamentando-se na caracterização molecular individualizada de cada tumor, de modo a adaptar o diagnóstico e o tratamento a cada paciente. Esta abordagem apoia-se na deteção de biomarcadores, que podem ser genéticos, proteicos ou epigenéticos, e que fornecem informações sobre o comportamento tumoral, o prognóstico ou a sensibilidade a determinados tratamentos (Massard et al., 2017; Baylin & Jones, 2016). Nos cancros das glândulas salivares, frequentemente raros e muito heterogéneos, a medicina personalizada é particularmente pertinente. Certas alterações moleculares específicas foram identificadas de acordo com os subtipos histológicos, como os rearranjos *MYB-NFIB* no carcinoma adenoide quístico ou as fusões *ETV6-NTRK3* no tumor semelhante ao carcinoma mamário (Seethala et al., 2010; Bishop et al., 2021). Estas anomalias podem constituir alvos terapêuticos prioritários, permitindo intervenções direcionadas.

Os biomarcadores são geralmente categorizados segundo a sua função clínica: diagnósticos (distinguem subtipos histológicos complexos – p.e.: imunoexpressão de DOG1 no carcinoma adenoide quístico), prognósticos (indicadores como a sobreexpressão de MYB, detetada em cerca de 90% dos carcinomas adenoides quísticos, correlacionam-se com agressividade tumoral) ou preditivos (identificam sensibilidade a terapias-alvo – p.e. inibidores de TRK para tumores com fusões NTRK) (Seethala & Stenman, 2017; Bishop et al., 2021). A sua deteção baseia-se em técnicas como a imunohistoquímica, o sequenciamento de nova geração (NGS) ou análise de metilação (Baylin & Jones, 2016). Contudo, a aplicação clínica enfrenta desafios significativos: a raridade destes tumores dificulta a análises estatística robusta e a falta de padronização metodológica limita a reprodutibilidade entre instituições. Neste contexto, a medicina personalizada abre caminho a uma melhor estratificação dos doentes e a tratamentos mais adequados, embora a sua implementação nos tumores salivares ainda esteja em desenvolvimento. A identificação e validação de biomarcadores fiáveis permanece um desafio crucial para os próximos anos.

### **1.5. Conclusão dos Fundamentos Teóricos**

Os elementos desenvolvidos nesta secção constituem uma base essencial para compreender as especificidades biológicas, histológicas e clínicas dos cancros das glândulas salivares. Permitirão esclarecer a análise dos dados apresentados nos capítulos seguintes.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Esta tese integrativa baseia-se numa pesquisa bibliográfica aprofundada, segundo uma metodologia de revisão integrativa. O principal objetivo foi reunir, analisar, interpretar e sintetizar os dados científicos disponíveis sobre o cancro das glândulas salivares, abordando as suas causas, as particularidades metabólicas das células tumorais e as estratégias terapêuticas associadas.

O presente trabalho visa promover uma compreensão global e atualizada do tema, proporcionando uma visão alargada e crítica da literatura existente.

### **Fonte de pesquisa:**

Os artigos científicos foram selecionados a partir das seguintes bases de dados:

*PubMed, ScienceDirect.*

### **CrITÉRIOS de inclusão:**

A pesquisa foi realizada nas bases de dados *PubMed e ScienceDirect*, foram utilizados os operadores de busca OR e AND, resultando na seguinte expressão de pesquisa:

*"cancer salivary gland" AND "etiology" OR "metabolism" OR "treatment".*

Durante a pesquisa dos artigos, foram aplicados os seguintes critérios de seleção : artigos publicados entre 2010 e 2025, publicados em francês, inglês ou português, incluindo análises, meta-análises, ensaios clínicos e revisões.

Foram definidos os seguintes critérios de exclusão: todos os critérios que não cumprem os de inclusão previamente definidos (cf. Quadro 1)

## Quadro 1

*Critérios de inclusão e exclusão para seleção dos artigos.*

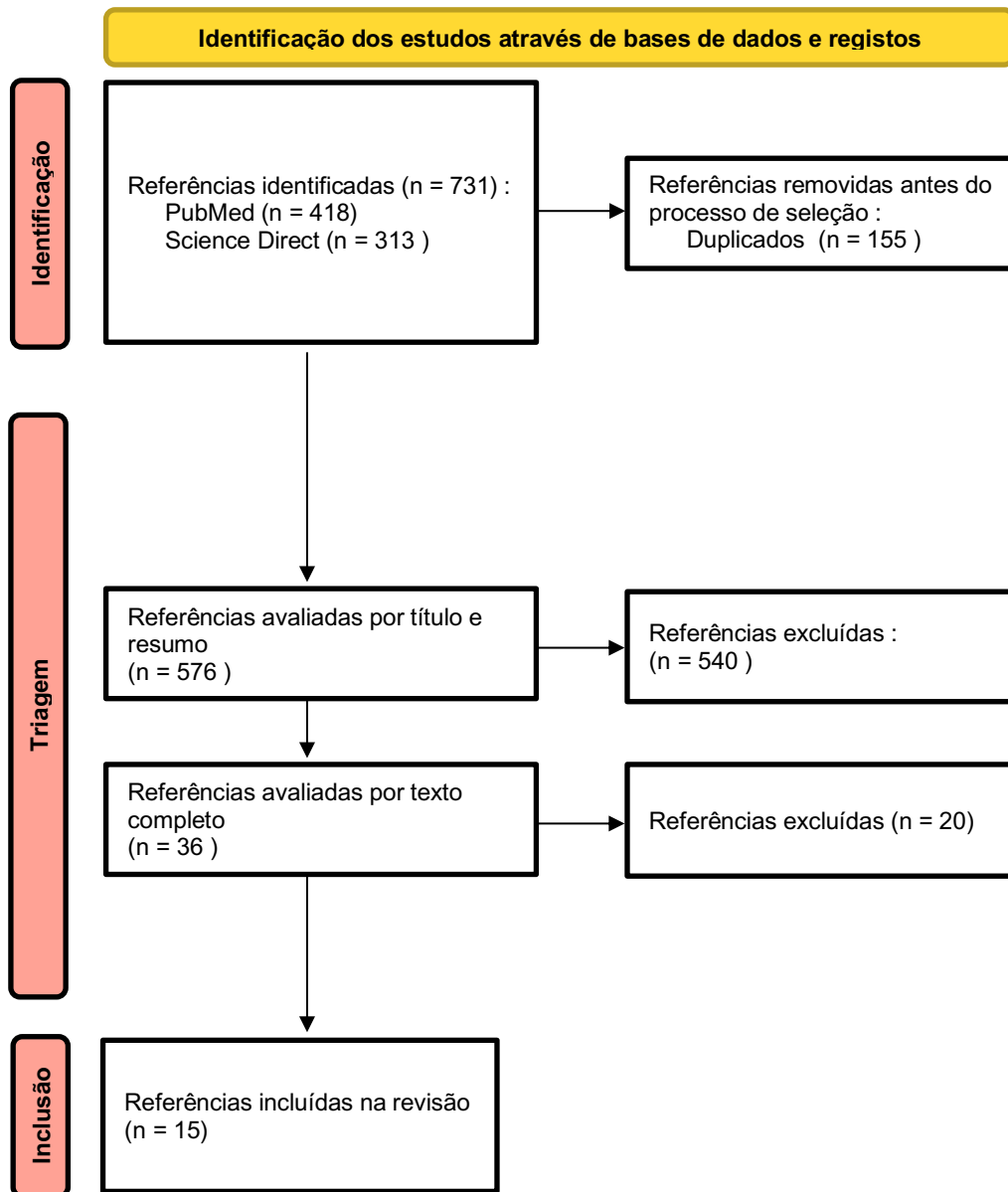
<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Critérios de exclusão</b>
análises, meta-análises, ensaios clínicos e revisões; artigos publicados em francês, inglês ou português no período compreendido entre 2010 e 2025	Todos os critérios que não cumprem os de inclusão

A seleção dos artigos foi realizada em duas fases: numa primeira fase, foi feita uma triagem com base no título e no resumo; numa segunda fase, procedeu-se à leitura integral dos artigos. Esta seleção está representada no fluxograma PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).

Um total de 731 artigos foram identificados através da pesquisa nas bases de dados supracitadas, dos quais 418 na *PubMed* e 313 na *ScienceDirect*. Após a eliminação de duplicados, 576 artigos únicos foram seleccionados para uma primeira avaliação com base no título e no resumo. No final desta etapa, 510 artigos foram excluídos por não estarem relacionados com a temática em estudo, serem redundantes ou não pertinentes. Assim, 36 artigos foram submetidos a uma leitura integral. Desses, 16 artigos foram finalmente seleccionados para uma análise aprofundada, devido à sua relevância e qualidade metodológica. O processo de seleção encontra-se resumido no diagrama de fluxo PRISMA.

**Figura 4**

*Fluxograma PRISMA para identificação, triagem e inclusão dos artigos*





### 3. RESULTADOS

**Tabela 1**

*Resumo dos artigos selecionados*

<b>Autor/Ano</b>	<b>Título do artigo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Descrição do estudo</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusões</b>
Seethala et al. 2010	A Reappraisal of the MECT1/MAML2 Translocation in Salivary Mucoepidermoid Carcinomas	Estudo analítico retrospectivo	Este estudo experimental retrospectivo avalia a presença e o significado prognóstico da translocação MECT1/MAML2 nos carcinomas mucoepidermóides das glândulas salivares, com base na análise molecular de 55 tumores.	O estudo demonstrou que a translocação MECT1/MAML2 está presente em cerca de dois terços dos carcinomas mucoepidermóides, estando associada a um grau histológico mais baixo e a um prognóstico mais favorável, embora alguns casos com a translocação possam ainda assim ter uma evolução desfavorável	A translocação MECT1/MAML2 é um marcador molecular altamente específico dos carcinomas mucoepidermóides das glândulas salivares, associada a um melhor prognóstico, mas que deve ser interpretada em conjunto com os critérios histológicos, em particular nos tumores de alto grau.
Lee et al. 2020	Oncogenic Orphan Nuclear Receptor NR4A3 Interacts and Cooperates with MYB in Acinic Cell Carcinoma	Estudo experimental translacional	Este estudo experimental explora o papel oncogénico do recetor nuclear órfão NR4A3 no carcinoma acinar das glândulas salivares, demonstrando a sua interação e cooperação funcional com o fator de transcrição MYB.	O estudo revelou que o NR4A3 está sobre-expresso no carcinoma acinar das glândulas salivares e interage fisicamente com o MYB, promovendo em conjunto a transcrição de genes oncogénicos e contribuindo para a proliferação e sobrevivência celular tumoral.	A cooperação entre NR4A3 e MYB constitui um mecanismo oncogénico chave no carcinoma acinar das glândulas salivares, representando um potencial alvo terapêutico para esta neoplasia.

Autor/Ano	Título do artigo	Tipo de estudo	Descrição do estudo	Resultados	Conclusões
West et al., 2011	MYB Expression and Translocation in Adenoid Cystic Carcinomas and Other Salivary Gland Tumors with Clinicopathologic Correlation	Estudo analítico retrospectivo	Este estudo original investiga a expressão e a translocação do gene MYB em carcinomas adenoides quísticos e outros tumores das glândulas salivares, correlacionando os achados moleculares com características clínico-patológicas dos pacientes.	O estudo mostrou que a translocação MYB-NFIB e a sobre-expressão da proteína MYB são altamente prevalentes nos carcinomas adenoides quísticos, mas raras ou ausentes em outros tumores das glândulas salivares, e que a presença desta translocação está associada a características histológicas específicas, sem correlação significativa com o prognóstico clínico.	A translocação MYB-NFIB e a expressão elevada de MYB são marcadores moleculares específicos e sensíveis dos carcinomas adenoides quísticos, úteis para o diagnóstico, mas com valor prognóstico limitado.
Ettl et al., 2012	The PI3K/AKT/mTOR Signalling Pathway is Active in Salivary Gland Cancer and Implies Different Functions and Prognosis Depending on Cell Localization	Estudo analítico retrospectivo	Este estudo experimental analisa a ativação da via de sinalização PI3K/AKT/mTOR em 272 carcinomas das glândulas salivares, correlacionando a localização subcelular dos marcadores com características clínico-patológicas e o prognóstico dos pacientes.	O estudo revelou que os marcadores da via PI3K/AKT/mTOR estão amplamente expressos nos carcinomas das glândulas salivares e que a sua localização subcelular (citoplasmática ou nuclear) está associada a funções tumorais distintas e a prognósticos diferentes, dependendo do tipo e grau do tumor.	A ativação da via PI3K/AKT/mTOR desempenha um papel relevante na progressão do cancro das glândulas salivares e que a localização subcelular dos seus componentes poderá constituir como um marcador prognóstico e potencial alvo terapêutico.

Autor/Ano	Título do artigo	Tipo de estudo	Descrição do estudo	Resultados	Conclusões
Shuvalov et al., 2021	Linking Metabolic Reprogramming, Plasticity and Tumor Progression	Revisão narrativa	Este artigo de revisão narrativa explora como a reprogramação metabólica e a plasticidade celular interagem para impulsionar a progressão tumoral, desde o crescimento primário até à metastização, destacando os mecanismos moleculares envolvidos e possíveis alvos terapêuticos.	A revisão mostra que a reprogramação metabólica está intimamente ligada à plasticidade tumoral, permitindo às células cancerígenas adaptar-se a diferentes microambientes e etapas da progressão do tumor, o que favorece a sobrevivência, a invasão e a resistência terapêutica.	A interação entre reprogramação metabólica e plasticidade celular é um fator central na progressão tumoral, representando um eixo promissor para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas anticancerígenas.
Onaga et al., 2023	Combination Chemotherapy with Taxane and Platinum in Salivary Gland Carcinoma: a Retrospective Study of Docetaxel Plus Cisplatin and Paclitaxel Plus Carboplatin	Estudo analítico retrospectivo	Este estudo clínico retrospectivo analisa a eficácia e a tolerância de duas combinações de quimioterapia à base de taxanos e platina (docetaxel + cisplatina <i>versus</i> paclitaxel + carboplatina) em 40 pacientes com carcinoma das glândulas salivares.	O estudo mostrou que ambas as combinações de quimioterapia apresentaram atividade antitumoral em carcinomas das glândulas salivares, com uma taxa de resposta objetiva de 40% no grupo docetaxel + cisplatina e 25% no grupo paclitaxel + carboplatina, sendo os efeitos adversos geralmente toleráveis.	A quimioterapia combinada com taxano e platina é uma opção terapêutica viável e relativamente bem tolerada para pacientes com carcinoma das glândulas salivares avançado, justificando investigação adicional em estudos prospectivos.

Autor/Ano	Título do artigo	Tipo de estudo	Descrição do estudo	Resultados	Conclusões
<p>Javaheripour et al., 2022</p>	<p>Evaluation of HER2/neu Expression in Different Types of Salivary Gland Tumors</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>Esta meta-análise e revisão sistemática avalia a expressão do marcador HER2/neu em diferentes tipos de tumores das glândulas salivares, reunindo dados de estudos publicados entre 1995 e 2020 para analisar a frequência, os padrões de expressão e a sua possível relevância diagnóstica e terapêutica.</p>	<p>A meta-análise revelou que a expressão de HER2/neu é significativamente mais frequente em carcinomas ductais e adenocarcinomas das glândulas salivares do que em outros subtipos, sugerindo uma possível utilidade como marcador diagnóstico e como alvo terapêutico em casos selecionados.</p>	<p>A avaliação da expressão de HER2/neu pode ter valor diagnóstico e terapêutico em tumores específicos das glândulas salivares, especialmente nos carcinomas de alto grau, apoiando o seu potencial como biomarcador e alvo de terapias dirigidas.</p>
<p>Iyer et al., 2021</p>	<p>The ASCO Post — Salivary Gland Cancers: Rare but Challenging</p>	<p>Revisão narrativa</p>	<p>Este artigo educativo revê as características moleculares dos cancros das glândulas salivares e apresenta os avanços terapêuticos recentes, nomeadamente no campo das terapias alvo e da imunoterapia, perante tumores raros, mas de gestão clínica desafiadora.</p>	<p>O artigo destaca que vários subtipos de cancros das glândulas salivares apresentam alterações moleculares recorrentes, como as translocações MYB-NFIB nos carcinomas adenoides quísticos e a amplificação de HER2 nos carcinomas ductais, o que abre caminho para terapias alvo específicas.</p>	<p>A compreensão crescente das alterações moleculares específicas dos diferentes tipos de cancros das glândulas salivares é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos personalizados e para a melhoria do prognóstico dos doentes com estes tumores raros.</p>

Autor/Ano	Título do artigo	Tipo de estudo	Descrição do estudo	Resultados	Conclusões
Mat Lazim et al., 2023	The Epigenesis of Salivary Glands Carcinoma: From Field Cancerization to Carcinogenesis	Revisão narrativa	Este artigo de revisão narrativa explora o papel das alterações epigenéticas na origem e progressão do carcinoma das glândulas salivares, desde o fenómeno da cancerização de campo até à carcinogénese, destacando os principais mecanismos moleculares implicados.	A revisão mostra que mecanismos epigenéticos como a metilação aberrante do DNA, modificações de histonas e regulação por RNAs não codificantes desempenham papéis cruciais na transformação maligna das células das glândulas salivares, influenciando tanto a iniciação quanto a progressão tumoral.	A compreensão aprofundada dos mecanismos epigenéticos envolvidos na carcinogénese das glândulas salivares pode abrir novas possibilidades para o desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos e estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas.
Richardson et al., 2023	NR4A3 Expression is Consistently Absent in Acinic Cell Carcinomas of the Breast: a Potential Nosologic Shift	Estudo analítico retrospectivo	Este estudo observacional retrospectivo analisa a expressão do marcador NR4A3 em 16 casos de carcinoma acinar da mama, demonstrando a ausência consistente desta proteína e sugerindo uma possível reclassificação nosológica em relação aos carcinomas acinares das glândulas salivares.	O estudo revelou que todos os casos de carcinoma acinar da mama avaliados foram negativos para a expressão de NR4A3, ao contrário dos carcinomas acinares das glândulas salivares, onde essa expressão é típica, sugerindo uma diferença biológica fundamental entre as duas entidades.	A ausência consistente de NR4A3 nos carcinomas acinares da mama apoia a ideia de que estes tumores representam uma entidade distinta das suas contrapartes salivares, implicando uma possível mudança nosológica e impacto na abordagem diagnóstica e terapêutica.

Autor/Ano	Título do artigo	Tipo de estudo	Descrição do estudo	Resultados	Conclusões
Liouta et al., 2023	DNA Methylation as a Diagnostic, Prognostic, and Predictive Biomarker in Head and Neck Cancer	Revisão narrativa	Este artigo de revisão narrativa analisa o papel da metilação do DNA como biomarcador diagnóstico, prognóstico e preditivo no cancro da cabeça e do pescoço, destacando os principais genes e vias moleculares envolvidos, bem como o seu potencial clínico na medicina personalizada.	A revisão demonstra que padrões específicos de metilação do DNA estão associados a diferentes subtipos de cancro da cabeça e do pescoço, podendo distinguir tecidos tumorais de tecidos normais, prever a resposta ao tratamento e indicar o risco de recorrência ou progressão.	A metilação do DNA mostra-se uma ferramenta promissora como biomarcador clínico no cancro da cabeça e do pescoço, com potencial para melhorar o diagnóstico precoce, a estratificação prognóstica e a seleção de terapias personalizadas.
Varoquaux et al., 2024	Diagnostic Imaging of Salivary Gland Cancers: REFCOR Recommendations by the Formal Consensus Method.	Revisão com consenso formal	Este artigo apresenta as recomendações do grupo francês REFCOR para a imagiologia no diagnóstico do cancro das glândulas salivares, elaboradas por consenso formal entre especialistas com base numa análise crítica da literatura científica disponível.	As recomendações indicam que a ecografia é o exame inicial preferencial, complementado por TC e/ou RM consoante a localização e extensão tumoral, e que o PET-CT é reservado para casos localmente avançados ou com suspeita de metastização.	O consenso REFCOR reforça a importância de uma abordagem imagiológica padronizada, integrada e baseada em evidências, para otimizar o diagnóstico, o estadiamento e o plano terapêutico nos cancros das glândulas salivares.

Autor/Ano	Título do artigo	Tipo de estudo	Descrição do estudo	Resultados	Conclusões
Kala et al., 2024	Efficacy of Fine-Needle Aspiration Cytology in Diagnosing Secretory Carcinoma of Salivary Gland	Revisão sistemática e meta-análise	Esta revisão sistemática com meta-análise avalia a precisão da citologia por aspiração com agulha fina (FNAC) no diagnóstico do carcinoma secretório das glândulas salivares, analisando dados de 17 estudos com um total de 45 casos confirmados por testes moleculares	A meta-análise revelou que a citologia por aspiração com agulha fina (FNAC) tem uma sensibilidade baixa de 27,7% no diagnóstico do carcinoma secretório das glândulas salivares, refletindo uma taxa elevada de falsos negativos e destacando as limitações morfológicas do método frente a este subtipo raro.	Devido à sua baixa sensibilidade, isoladamente a FNAC não é suficiente para diagnosticar com precisão o carcinoma secretório das glândulas salivares, sendo indispensável a confirmação com testes moleculares e imunohistoquímicos para um diagnóstico fiável e uma abordagem terapêutica adequada.
Kim et al., 2025	The Role of Immunotherapy in Salivary Gland Cancer	Revisão sistemática	Esta revisão sistemática analisa os estudos clínicos sobre imunoterapia (especialmente inibidores de PD-1 como pembrolizumab e nivolumab) em pacientes com carcinoma das glândulas salivares recidivante ou metastático, consolidando dados de 9 ensaios clínicos prospetivos e 4 estudos retrospectivos envolvendo 473 doentes.	A revisão mostrou que a taxa de resposta objetiva (ORR) à imunoterapia nos carcinomas das glândulas salivares varia entre 0% e 39%, com melhor resposta observada nos subtipos com elevada expressão de PD-L1, como o carcinoma adenóide quístico e o carcinoma ductal.	A imunoterapia, embora ainda limitada pela heterogeneidade biológica dos tumores, representa uma estratégia promissora no tratamento do câncer das glândulas salivares avançado, especialmente quando guiada por biomarcadores como a expressão de PD-L1.

Autor/Ano	Título do artigo	Tipo de estudo	Descrição do estudo	Resultados	Conclusões
Tchekmedyan et al., 2019	Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma	Ensaio clínico	Este estudo de fase II demonstra que o lenvatinib apresenta uma atividade antitumoral promissora e um bom controlo da doença em pacientes com carcinoma adenóide cístico avançado, embora exija uma monitorização cuidadosa devido aos seus efeitos adversos.	Este estudo de fase II demonstra que o lenvatinib apresenta uma atividade antitumoral promissora e um bom controlo da doença em pacientes com carcinoma adenóide cístico avançado, embora exija uma monitorização cuidadosa devido aos seus efeitos adversos. O lenvatinib resultou numa taxa de resposta objetiva de 15,6%, com controlo da doença em 91% dos pacientes e uma mediana de sobrevivência livre de progressão de 17,5 meses.	O ensaio atingiu o objetivo primário pré-estabelecido de taxa de resposta objetiva, demonstrando atividade antitumoral do lenvatinib em pacientes com carcinoma adenóide cístico recorrente/metastático. A toxicidade foi semelhante à observada em estudos anteriores, exigindo monitorização e gestão adequadas.

### 3.1. Etiologia dos Cancros das Glândulas Salivares

Os cancros das glândulas salivares (CGS) são raros, mas apresentam uma grande diversidade biológica e clínica. A sua etiologia permanece parcialmente mal compreendida, sobretudo devido à baixa incidência e à heterogeneidade dos seus subtipos histológicos (Iyer et al., 2021; Mat Lazim et al., 2023). No entanto, a investigação recente tem identificado um conjunto de fatores de risco, tanto genéticos como ambientais, que contribuem para a compreensão dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento destes tumores (Liouta et al., 2023; Javaheripour et al., 2022; Iyer et al., 2021).

#### 3.1.1. Causas Genéticas

A nível molecular, o cancro das glândulas salivares resulta de alterações genéticas adquiridas ao longo da vida, que afetam genes envolvidos no controlo do ciclo celular, na reparação do DNA e na apoptose. Uma das alterações mais estudadas é a sobreexpressão do recetor HER2/neu, particularmente no carcinoma ductal salivar, que se associa a maior agressividade tumoral e pior prognóstico (Iyer et al., 2021; Javaheripour et al., 2022). Além disso, mutações em genes como *PIK3CA*, *HRAS* e *TP53* foram detetadas em diferentes subtipos histológicos, contribuindo para a proliferação e sobrevivência das células tumorais (Iyer et al., 2021; Mat Lazim et al., 2023). Estas mutações não são habitualmente herdadas, mas surgem em resposta a exposições ambientais ou a eventos aleatórios durante a replicação celular. Outra característica marcante destes cancros são as translocações cromossómicas, que levam à formação de genes de fusão com propriedades oncogénicas. Um exemplo bem documentado é a translocação entre os cromossomas 4 e 9, presente em praticamente todos os carcinomas acinosos, que ativa o gene *NR4A3* e promove a proliferação celular descontrolada (Lee et al., 2020, Richardson et al., 2023). Outros rearranjos, como MYB-NFIB no carcinoma adenoide quístico e MECT1-MAML2 no carcinoma mucoepidermoide, são considerados marcadores diagnósticos e potenciais alvos terapêuticos (Seethala et al., 2010; West et al., 2011).

A epigenética desempenha igualmente um papel fundamental na tumorigénese dos cancros das glândulas salivares. Estudos identificaram hipermetilação de promotores de genes supressores tumorais, como o *CDKN2A*, que resulta na sua inativação (Liouta et al., 2023). Estas modificações não alteram a sequência dos genes supressores tumorais em si, mas modulam a expressão génica, favorecendo a progressão tumoral. Além disso,

a desregulação de certos microARN, como o miR-21, promove o crescimento celular e a evasão da apoptose, contribuindo para a agressividade destes tumores (Liouta et al., 2023).

Em suma, as causas genéticas dos cancros das glândulas salivares implicam um desequilíbrio complexo entre os mecanismos de sinalização celular, regulação epigenética e alterações cromossómicas específicas de certos subtipos.

### **3.1.2. Causas Ambientais**

Além dos fatores genéticos, vários agentes ambientais têm sido associados ao desenvolvimento dos CGS. A exposição a radiações ionizantes, especialmente no contexto de tratamentos radioterápicos prévios na região da cabeça e pescoço, é um dos fatores mais bem documentados (Iyer et al., 2021). Sobreviventes de cancro infantil tratados com irradiação apresentam um risco aumentado de desenvolver tumores salivares secundários, o que reforça a importância do controlo das doses de radiação em tratamentos médicos.

O tabagismo é outro fator frequentemente referido, sobretudo em relação a subtipos específicos, como o carcinoma mucoepidermoide, embora a associação não seja consensual entre estudos (Iyer et al., 2021). O consumo de álcool, embora não apresente uma ligação direta confirmada, pode atuar em sinergia com outros agentes carcinogénicos.

As infeções virais, nomeadamente pelo vírus Epstein-Barr (EBV), estão associadas a tipos raros de CGS, como o carcinoma linfoepitelial, enquanto o papel do papilomavírus humano (HPV) permanece controverso, com estudos a sugerirem uma possível associação em casos específicos, como os carcinomas de células claras (Iyer et al., 2021).

A exposição ocupacional a substâncias químicas, como sílica, níquel ou solventes orgânicos, também tem sido associada a um risco acrescido de CGS, embora a evidência epidemiológica seja ainda limitada. (Iyer et al., 2021).

Esta secção discute a etiologia dos cancros das glândulas salivares como o resultado de uma complexa interação entre predisposição genética, alterações epigenéticas e exposições ambientais. Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos moleculares, a raridade e a diversidade destes tumores dificultam a identificação de

fatores de risco inequívocos, sublinhando a necessidade de abordagens integrativas e multicêntricas para aprofundar o conhecimento sobre esta patologia.

### 3.1.3. Alterações Metabólicas das Células Tumorais

Tal como em muitos tipos de cancro, as células tumorais das glândulas salivares exibem alterações metabólicas profundas que lhes permitem responder às exigências energéticas e biossintéticas associadas à proliferação tumoral. Estas alterações não são meras consequências da transformação neoplásica, mas desempenham um papel ativo na progressão tumoral e na resistência aos tratamentos.

Uma das características mais marcantes das neoplasias malignas é o fenómeno de reprogramação energética, frequentemente designado como "efeito Warburg" em que as células cancerígenas privilegiam a glicólise anaeróbia, mesmo na presença de oxigénio, para produzir rapidamente energia (sob a forma de ATP) e obter precursores necessários à divisão celular (Iyer et al., 2021).

Embora este efeito esteja menos estudado nos CGS do que noutros tumores, há evidências de que ocorre uma desregulação metabólica semelhante, especialmente em subtipos agressivos como os carcinomas ductais (Ettl et al., 2012; Javaheripour et al., 2022).

Entre as vias de sinalização cuja ativação é frequentemente observada nestes tumores, destaca-se a via PI3K/AKT/mTOR, muitas vezes hiperativada em associação com mutações em *PIK3CA* ou com a sobreexpressão de HER2. Esta ativação não só promove a sobrevivência celular, como também a aumenta a captação de nutrientes e estimula a biossíntese de proteínas e lípidos, contribuindo para a agressividade e o crescimento tumoral (Iyer et al., 2021; Javaheripour et al., 2022). Estudos imunohistoquímicos confirmam a superexpressão de P-AKT e P-mTOR em carcinomas salivares, estando estas alterações associadas a fenómenos de metastização linfática e a um prognóstico menos favorável (Ettl et al., 2012).

A epigenética desempenha também um papel fundamental na remodelação metabólica destes tumores. A metilação do ADN, especialmente nos promotores de genes envolvidos no controlo da apoptose e do ciclo celular, conduz à sua inativação e favorece a proliferação descontrolada (Liouta et al., 2023). Além disso, microARN oncogénicos, como o miR-21, têm sido associados à ativação de vias metabólicas e à inibição da apoptose, reforçando o fenótipo tumoral agressivo (Liouta et al., 2023).

Outro aspeto relevante é a plasticidade metabólica das neoplasias salivares, ou seja, a capacidade das células tumorais para modificar o seu perfil metabólico em resposta ao ambiente, nomeadamente à hipoxia, aos tratamentos ou à inflamação. Este fenómeno pode explicar a variabilidade da resposta aos tratamentos e a adaptabilidade das células tumorais, sendo um traço central na progressão para metástases (Iyer et al., 2021). A plasticidade metabólica é mediada por fatores como o HIF-1 $\alpha$ , que regula a expressão de genes envolvidos na glicólise e na angiogénese (Shuvalov et al., 2021).

Estas observações apontam para potenciais alvos terapêuticos. De facto, terapias direcionadas contra vias metabólicas alteradas, como os inibidores de mTOR ou moduladores epigenéticos, estão a ser estudadas em vários tipos de cancro e poderão, no futuro, ser aplicadas aos CGS (Ettl et al., 2012; Liouta et al., 2023; Shuvalov et al., 2021). No entanto, devido à raridade destes tumores, poucos ensaios clínicos específicos foram realizados até a data (Iyer et al., 2021; Tran et al., 2019).

As alterações metabólicas das células tumorais nos cancros das glândulas salivares ilustram, assim, uma estratégia adaptativa complexa, na confluência da genética, epigenética e sinalização celular. A sua compreensão abre caminho a uma abordagem mais direcionada e racional dos tratamentos, baseada nas vulnerabilidades bioquímicas específicas de cada tumor (Shuvalov et al., 2021; Mat Lazim et al., 2023).

### **3.1.4. Diagnóstico dos Cancros das Glândulas Salivares**

O diagnóstico dos cancros das glândulas salivares requer uma abordagem multimodal devido à diversidade histológica, localização anatómica complexa e apresentação clínica por vezes subtil. Integra-se em três pilares fundamentais: avaliação clínica, imagiologia e confirmação histopatológica/molecular.

#### **3.1.4.1. Exame Clínico e Imagiologia**

A apresentação mais comum é uma massa indolor na região parotídea (70-80% dos casos) ou submandibular, embora sinais como paralisia facial, fixação aos tecidos profundos, trismos ou ulceração da mucosa sugiram malignidade (Iyer et al., 2021).

A avaliação inicial inclui ecografia para caracterização de lesões superficiais, embora seja limitada em tumores profundos. imagiologia desempenha um papel crucial na avaliação

inicial. A ressonância magnética (RM) destaca-se pela superior definição de tecidos moles, permitindo identificar invasão perineural (presente em 40-60% dos carcinomas adenoides quísticos) e delimitar a extensão tumoral (Varoquaux et al., 2024). A tomografia computadorizada (TC) complementa a avaliação óssea, enquanto a PET-FDG é reservada para deteção de metástases à distância ou recidivas (Varoquaux et al., 2024).

### **3.1.4.2. Biópsia e Análise Citológica**

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é o método padrão para diagnóstico pré-operatório. É pouco invasiva, bem tolerada e quando guiada por ecografia, permite colher amostras representativas para análise citológica (Kala et al., 2024). Permite distinguir lesões benignas de tumores malignos em cerca de 80 a 90 % dos casos, segundo algumas séries. Contudo, a heterogeneidade tumoral pode limitar sua precisão, especialmente em lesões císticas ou de baixo grau. Em casos inconclusivos, recorre-se à biópsia incisional ou excisional. Avanços recentes integram imunohistoquímica (ex.: HER2/neu em carcinomas ductais) e biologia molecular (ex.: fusões CRTC1-MAML2 em carcinomas mucoepidermoides) para refinamento diagnóstico e orientação terapêutica (Iyer et al., 2021; Varoquaux et al., 2024; Seethala et al., 2010; Javaheripour et al., 2022).

### **3.1.4.3. Classificação Histopatológica**

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece mais de 20 subtipos, sendo os mais prevalentes o carcinoma mucoepidermoide (25-35%), carcinoma adenoide quístico (16-30%) e carcinoma ductal salivar (Iyer et al., 2021). A análise histológica define não só o tipo tumoral, mas também parâmetros prognósticos como grau histológico, invasão perineural e índice proliferativo (Ki-67). O estadiamento segue critérios AJCC 8.<sup>a</sup> edição, incorporando tamanho tumoral, extensão extraglandular e envolvimento linfático (Varoquaux et al., 2024).

A identificação de biomarcadores moleculares revolucionou a estratificação diagnóstica e terapêutica dos cancros das glândulas salivares. Os rearranjos MYB-NFIB, presentes em 90% dos carcinomas adenoides quísticos, correlacionam-se diretamente com maior agressividade tumoral e risco de recidiva (West et al., 2011). Paralelamente, as fusões ETV6-NTRK3, características das neoplasias secretoras mamárias (MASC), predizem resposta clínica significativa a inibidores de TRK, como o larotrectinibe (Iyer et al.,

2021). Já a sobreexpressão de HER2/neu, observada em 20-30% dos carcinomas ductais, indica candidatura a terapias anti-HER2, como o trastuzumabe (Javaheripour et al., 2022). Esta abordagem integrada de biomarcadores assegura diagnóstico preciso e orientação terapêutica personalizada. Contudo, a raridade destes tumores exige estudos multicêntricos robustos para validação definitiva dos biomarcadores e sua implementação clínica (Iyer et al., 2021; Mat Lazim et al., 2023).

### **3.1.5. Tratamento**

O tratamento dos cancros das glândulas salivares integra abordagens cirúrgicas, radioterapêuticas, sistémicas e emergentes adaptadas ao tipo histológico, estágio e perfil molecular.

#### **3.1.5.1. Cirurgia e Radioterapia**

A ressecção cirúrgica com margens livres permanece o tratamento de primeira linha na maioria dos CGS, sendo crítica para o controlo de doença locorregional (Iyer et al., 2021). A parotidectomia total ou parcial é indicada para tumores parotídeos, com preservação do nervo facial sempre que possível. Quando o tumor se encontra próximo do nervo facial, pode ser necessária uma dissecação cuidadosa ou mesmo um enxerto nervoso. Em casos de invasão neural ou suspeita de envolvimento ganglionar, realiza-se dissecação cervical complementar. A radioterapia adjuvante é recomendada para tumores de alto grau, margens positivas ou invasão perineural, reduzindo o risco de recidiva em 40-60% (Iyer et al., 2021; Varoquaux et al., 2024). Para doentes inoperáveis, a radioterapia exclusiva oferece controlo paliativo, embora com eficácia limitada comparada à abordagem combinada.

#### **3.1.5.2. Quimioterapia**

A quimioterapia convencional tem papel paliativo em doença metastática ou recorrente (Iyer et al., 2021). Esquemas à base de platina (cisplatina/carboplatina), associados a antraciclina (doxorrubicina) ou taxanos (paclitaxel) apresentam taxas de resposta objetiva de 20-30%, mas com toxicidade significativa e benefício limitado na sobrevida global (Onaga et al., 2023; Iyer et al., 2021).

### **3.1.5.3. Terapias Dirigidas**

O crescente interesse na biologia molecular dos CGS permitiu identificar alvos terapêuticos potenciais. Em particular, a sobreexpressão de HER2/neu no carcinoma ductal salivar motivou a utilização de tratamentos já consagrados no cancro da mama, como o trastuzumab, por vezes associado a um inibidor da tirosina quinase como o lapatinib (Tchekmedyan et al., 2019; Javaheripour et al., 2022). Estes tratamentos demonstraram resultados encorajadores em ensaios clínicos preliminares, com melhoria da resposta tumoral e do controlo da doença (Tchekmedyan et al., 2019).

Outros alvos estão em estudo, como o c-KIT nos carcinomas adenoides quísticos ou o NRG1 em certos tumores com fusões génicas, embora a sua aplicação clínica ainda seja limitada (Iyer et al., 2021).

### **3.1.5.4. Imunoterapia**

Inibidores dos pontos de controlo imunológico, como os anticorpos anti-PD-1 (pembrolizumab) ou anti-PD-L1 (atezolizumab), foram recentemente investigados nos cancros das glândulas salivares, sobretudo nas formas avançadas ou metastáticas. Embora os CGS não sejam dos tumores mais imunogénicos, alguns subtipos — nomeadamente os carcinomas linfoepiteliais ou de células claras — apresentam expressão significativa de PD-L1 (Kim et al., 2025). Foram observadas respostas parciais, sugerindo um possível papel da imunoterapia em contextos bem definidos (Tchekmedyan et al., 2019).

A associação da imunoterapia com outros tratamentos, como a radioterapia ou os inibidores de vias de sinalização, constitui um campo de investigação promissor, embora ainda pouco documentado para estas neoplasias raras.

### **3.1.5.5. Tratamentos não farmacológicos**

A literatura continua escassa no que respeita a abordagens não farmacológicas, embora a sua utilidade seja reconhecida no acompanhamento dos doentes com tumores da cabeça e pescoço. Intervenções de reabilitação funcional (terapia da fala, fisioterapia mandibular), acompanhamento nutricional e apoio psicológico podem melhorar significativamente a qualidade de vida, especialmente após cirurgias mutilantes ou radioterapia intensiva (Iyer et al., 2021; Varoquaux et al., 2024). Estes aspetos são muitas

vezes subestimados nas publicações clínicas, mas merecem ser integrados numa abordagem global e multidisciplinar.

O tratamento dos cancros das glândulas salivares combina abordagens clássicas e estratégias inovadoras, com uma tendência crescente para a personalização do tratamento com base nos perfis moleculares. Os avanços na terapêutica alvo e na imunoterapia oferecem perspectivas promissoras, embora ainda limitadas pelo reduzido número de ensaios específicos para estas neoplasias raras (Kim et al., 2025; Tchekmedyian et al., 2019).

## 4. DISCUSSÃO

### 4.1. Etiologia Multifatorial

Os dados recentes indicam que o cancro das glândulas salivares resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Alterações moleculares como a sobreexpressão de *HER2*, mutações em *PIK3CA* ou a metilação anormal de genes supressores tumorais são documentadas como *drivers* tumorais específicos de subtipos histológicos (Iyer et al., 2021; Liouta et al., 2023; Mat Lazim et al., 2023). Paralelamente, exposições ambientais como radiação ionizante e tabagismo demonstram correlação epidemiológica, embora a evidência para vírus como HPV permaneça inconclusiva (Iyer et al., 2021). A raridade destes tumores limita estudos de coorte robustos, exigindo colaborações multicêntricas para validação causal (Mat Lazim et al., 2023).

### 4.2. Metabolismo Tumoral

O metabolismo das células tumorais dos CGS apresenta semelhanças com outros cancros sólidos, nomeadamente através da reprogramação energética e da ativação de vias de sinalização favoráveis à proliferação. A identificação de alvos como *HER2* ou a via *PI3K/AKT/mTOR* constitui uma vantagem importante (Iyer et al., 2021; Javaheripour et al., 2022; Ettl et al., 2012). No entanto, poucos tratamentos foram desenvolvidos até agora para explorar estas vulnerabilidades metabólicas de forma específica nos CGS.

Do mesmo modo, embora as alterações epigenéticas estejam bem documentadas, a sua utilização em clínica continua embrionária (Liouta et al., 2023). Faltam ensaios clínicos direcionados a estas anomalias, em grande parte devido à escassez de doentes elegíveis. Uma estratégia possível seria a integração de perfis moleculares em ensaios pan-tumorais, à semelhança do que tem sido feito para tumores raros com alterações em *NTRK*, *HER2* ou *MSI-H* (Tchekmedyan et al., 2019; Iyer et al., 2021).

### 4.3. Diagnóstico

As ferramentas de diagnóstico evoluíram significativamente: RM, punção aspirativa por agulha fina ecoguiada, imunohistoquímica e biologia molecular estão hoje acessíveis em muitos centros. No entanto, a variabilidade intertumoral e a diversidade histológica

continuam a representar um desafio, especialmente para patologistas não especializados.

A PAAF, apesar de ser extremamente útil, apresenta limitações de sensibilidade consoante o subtipo tumoral (Kala et al., 2024). A identificação de biomarcadores específicos (ex.: *MAML2*, *HER2*, *PD-L1*) é encorajadora, mas ainda insuficiente para orientar a estratégia terapêutica de forma padronizada (Iyer et al., 2021; Javaheripour et al., 2022). Seria pertinente desenvolver algoritmos de decisão que integrem dados imagiológicos, citológicos e genéticos moleculares.

#### **4.4. Tratamento**

Atualmente, o tratamento dos CGS ainda assenta em abordagens clássicas, uma vez que a cirurgia e a radioterapia são eficazes na maioria dos casos localizados. A quimioterapia continua a apresentar resultados decepcionantes, com poucas respostas duradouras nas formas avançadas ou metastáticas (Iyer et al., 2021; Mat Lazim et al., 2023; Onaga et al., 2023).

Os avanços mais significativos dizem respeito às terapias alvo e à imunoterapia, particularmente nos carcinomas que expressam HER2 ou PD-L1. Embora os resultados preliminares sejam promissores, a ausência de ensaios randomizados e a dificuldade de incluir estes doentes em protocolos clínicos limitam a sua aplicação na prática (Tchekmedyan et al., 2019; Kim et al., 2025; Javaheripour et al., 2022).

Por fim, as abordagens não farmacológicas, como a reabilitação pós-cirúrgica ou o apoio psicológico, são pouco abordadas na literatura científica, apesar de serem essenciais para a qualidade de vida dos doentes. Isto revela uma tendência ainda excessivamente tecnocêntrica na investigação clínica sobre os CGS (Varoquaux et al., 2024; Iyer et al., 2021).

## 5. CONCLUSÃO

O cancro das glândulas salivares persiste como desafio oncológico devido à sua raridade, heterogeneidade histológica e complexidade molecular. Através desta síntese integrativa, torna-se evidente que a etiologia destas neoplasias não pode ser reduzida a uma causa única. Resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos – como as alterações de *HER2*, a metilação do ADN ou os microARN – e fatores ambientais, como a exposição a radiações, o tabagismo ou, possivelmente, certas infeções virais.

Do ponto de vista biológico, as células tumorais das glândulas salivares adotam estratégias metabólicas específicas que lhes permitem sobreviver, proliferar e escapar ao controlo imunológico. A reprogramação das vias metabólicas clássicas, combinada com modificações epigenéticas, abre caminho a novas estratégias terapêuticas alvo, embora estas ainda estejam pouco desenvolvidas nesta patologia.

O diagnóstico beneficiou de avanços técnicos importantes, nomeadamente na imagiologia e na citologia, mas continua difícil devido à raridade dos casos e à diversidade histológica. A precisão diagnóstica tem melhorado com o recurso a biomarcadores moleculares, mas a sua integração sistemática na prática clínica continua limitada.

No que respeita ao tratamento, a cirurgia e a radioterapia permanecem os pilares da abordagem terapêutica. As opções farmacológicas clássicas apresentam resultados modestos nas formas avançadas. As terapias alvo, particularmente contra *HER2*, e a imunoterapia oferecem perspectivas encorajadoras, mas requerem ensaios clínicos mais bem estruturados para validar a sua eficácia nesta indicação rara. Paralelamente, os aspetos não farmacológicos – reabilitação, acompanhamento nutricional, apoio psicológico – devem ser mais valorizados para garantir uma abordagem verdadeiramente global ao doente.

Face a estes desafios, o futuro da investigação nos cancros das glândulas salivares passa por uma abordagem integrativa, multidisciplinar e personalizada. O desenvolvimento de bases de dados colaborativas, a inclusão sistemática dos doentes em estudos genómicos e a participação em ensaios terapêuticos inovadores permitirão, muito provavelmente, transformar progressivamente o prognóstico destas neoplasias ainda pouco conhecidas.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alsanie, I., Rajab, S., Cottom, H., Adegun, O., Agarwal, R., Jay, A., Graham, L., James, J., Barrett, A. W., van Heerden, W., de Vito, M., Canesso, A., Adisa, A. O., Akinshipo, A. O., Ajayi, O. F., Nwoga, M. C., Okwuosa, C. U., Omitola, O. G., Orikpete, E. V., Soluk-Tekkesin, M., & Khurram, S. A. (2022). Distribution and Frequency of Salivary Gland Tumours: An International Multicenter Study. *Head and Neck Pathology*, 16(4), 1043–1054. <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01459-0>
- Baylin, S. B., & Jones, P. A. (2016). Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(9), a019505. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019505>
- Bell, D., & El-Naggar, A. K. (2021). Molecular Classification of Salivary Gland Neoplasms. *Surgical Pathology Clinics*, 14(2), 197–208.
- Bishop, J.A., Ogawa, T., Stenman, G. (2021). Salivary gland tumors: recent advances in molecular pathology. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 29(2), 110–6.
- Bos, J. L. (1989). ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer research*, 49(17), 4682–4689.
- Broseghini, E., Carosi, F., Berti, M., Compagno, S., Ghelardini, A., Fermi, M., Querzoli, G., & Filippini, D. M. (2025). Salivary Gland Cancers in the Era of Molecular Analysis: The Role of Tissue and Liquid Biomarkers. *Cancers*, 17(4), 660. <https://doi.org/10.3390/cancers17040660>
- Chatterjee, S., Heukamp, L. C., Siobal, M., Schöttle, J., Wiczorek, C., Peifer, M., Frasca, D., Koker, M., König, K., Meder, L., Rauh, D., Buettner, R., Wolf, J., Brekken, R. A., Neumaier, B., Christofori, G., Thomas, R. K., & Ullrich, R. T. (2013). Tumor VEGF: VEGFR2 autocrine feed-forward loop triggers angiogenesis in lung cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(4), 1732–1740. <https://doi.org/10.1172/JCI65385>
- Del Signore, A. G., & Megwalu, U. C. (2017). The rising incidence of major salivary gland cancer in the United States. *Ear, Nose, & Throat Journal*, 96(3), E13–E16. <https://doi.org/10.1177/014556131709600319>
- Ettl, T., Schwarz-Furlan, S., Haubner, F., Müller, S., Zenk, J., Gosau, M., Reichert, T. E., & Zeitler, K. (2012). The PI3K/AKT/mTOR signalling pathway is active in salivary gland cancer and implies different functions and prognoses depending on cell localisation. *Oral Oncology*, 48(9), 822–830. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.02.021>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(2), 162–169. <https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778>

- Iyer, N. G., Morris, L. G., Tuttle, R. M., Patel, S. G., Shah, J. P. (2021). The ASCO Post — Salivary Gland Cancers: Rare but Challenging. *American Society of Clinical Oncology (ASCO Post)*.
- Javaheripour, A., Saatloo, M. V., Vahed, N., Gavvani, L. F., & Kouhsoltani, M. (2022). Evaluation of HER2/neu expression in different types of salivary gland tumors: a systematic review and meta-analysis. *Journal Of Medicine and Life*, 15(5), 595–600. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0394>
- Jensen, S. B., Pedersen, A. M., Vissink, A., Andersen, E., Brown, C. G., Davies, A. N., Dutilh, J., Fulton, J. S., Jankovic, L., Lopes, N. N., Mello, A. L., Muniz, L. V., Murdoch-Kinch, C. A., Nair, R. G., Napeñas, J. J., Nogueira-Rodrigues, A., Saunders, D., Stirling, B., von Bültzingslöwen, I., Weikel, D. S., ... Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO) (2010). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Supportive Care in Cancer*, 18(8), 1039–1060. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0827-8>
- Kala, P. S., Gupta, M., & Thapliyal, N. (2024). Efficacy of Fine-Needle Aspiration Cytology in Diagnosing Secretory Carcinoma of Salivary Gland: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cytologica*, 68(2), 83–106. <https://doi.org/10.1159/000536249>
- Kim, S. G., Tasoulas, J., Sheth, S., Yarbrough, W. G., Hackman, T., Amelio, A. L., & Sullivan, C. B. (2025). The Role of Immunotherapy in Salivary Gland Cancer: A Systematic Review. *Ear, Nose, & Throat Journal*, 1455613251324353. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/01455613251324353>
- Lee, D. Y., Brayer, K. J., Mitani, Y., Burns, E. A., Rao, P. H., Bell, D., Williams, M. D., Ferrarotto, R., Pytynia, K. B., El-Naggar, A. K., & Ness, S. A. (2020). Oncogenic Orphan Nuclear Receptor NR4A3 Interacts and Cooperates with MYB in Acinic Cell Carcinoma. *Cancers*, 12(9), 2433. <https://doi.org/10.3390/cancers12092433>
- Lengauer, C., Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1998). Genetic instabilities in human cancers. *Nature*, 396(6712), 643–649. <https://doi.org/10.1038/25292>
- Liouta, G., Adamaki, M., Tsintarakis, A., Zoumpourlis, P., Liouta, A., Agelaki, S., & Zoumpourlis, V. (2023). DNA Methylation as a Diagnostic, Prognostic, and Predictive Biomarker in Head and Neck Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2996. <https://doi.org/10.3390/ijms24032996>
- Loyola, A. M., Cardoso, S. V., de Faria, P. R., Servato, J. P., & Barbosa de Oliveira, L. (2011). Carcinoma mucoepidermoide: review and update. *Head Neck Pathology*, 5(1), 1–12.
- Massard, C., Michiels, S., Ferté, C., Le Deley, M. C., Lacroix, L., Hollebecque, A., Verlingue, L., Ileana, E., Rosellini, S., Ammari, S., Ngo-Camus, M., Bahleda, R., Gazzah, A., Varga, A., Postel-Vinay, S., Loriot, Y., Even, C., Breuskin, I., Auger, N., Job, B., ... Soria, J. C. (2017). High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discovery*, 7(6), 586–595. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1396>

- Mat Lazim, N., Yousaf, A., Abusalah, M. A. H., Sulong, S., Mohd Ismail, Z. I., Mohamad, R., Abu-Harirah, H. A., AlRamadneh, T. N., Hassan, R., & Abdullah, B. (2023). The Epigenesis of Salivary Glands Carcinoma: From Field Cancerization to Carcinogenesis. *Cancers*, 15(7), 2111. <https://doi.org/10.3390/cancers15072111>
- Onaga, R., Enokida, T., Ito, K., Ueda, Y., Okano, S., Fujisawa, T., Wada, A., Sato, M., Tanaka, H., Takeshita, N., Tanaka, N., Hoshi, Y., & Tahara, M. (2023). Combination chemotherapy with taxane and platinum in patients with salivary gland carcinoma: a retrospective study of docetaxel plus cisplatin and paclitaxel plus carboplatin. *Frontiers In Oncology*, 13, 1185198. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1185198>
- Proctor, G. B., & Carpenter, G. H. (2007). Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 133(1), 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.10.006>
- Prost, D., Iseas, S., Gatineau, M., Adam, J., Cavalieri, S., Bergamini, C., Licitra, L., & Raymond, É. (2024). Systemic treatments in recurrent or metastatic salivary gland cancer: a systematic review. *ESMO Open*, 9(10), 103722. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103722>
- Quail, D. F., & Joyce, J. A. (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature Medicine*, 19(11), 1423–1437. <https://doi.org/10.1038/nm.3394>
- Rached, L., Saleh, K., Casiraghi, O., & Even, C. (2024). Salivary gland carcinoma: Towards a more personalised approach. *Cancer Treatment Reviews*, 124, 102697. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102697>
- Richardson, E. T., Selenica, P., Pareja, F., Cin, P. D., Hanlon, E., Weigelt, B., Reis-Filho, J. S., Hornick, J. L., Jo, V. Y., & Schnitt, S. J. (2023). NR4A3 Expression Is Consistently Absent in Acinic Cell Carcinomas of the Breast: A Potential Nosologic Shift. *Modern Pathology*, 36(6), 100144. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100144>
- Sawyers, C. L. (1999). Chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 340(17), 1330–1340. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904293401706>
- Schmidt, R. L., Hall, B. J., Wilson, A. R., & Layfield, L. J. (2011). A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for parotid gland lesions. *American journal of clinical pathology*, 136(1), 45–59. <https://doi.org/10.1309/AJCPOIE0CZLNAT6SQ>
- Seethala, R. R., Dacic, S., Ciepely, K., Kelly, L. M., & Nikiforova, M. N. (2010). A reappraisal of the MECT1/MAML2 translocation in salivary mucoepidermoid carcinomas. *The American Journal Of Surgical Pathology*, 34(8), 1106–1121. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181de3021>
- Seethala, R. R., & Stenman, G. (2017). Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head And Neck Pathology*, 11(1), 55–67. <https://doi.org/10.1007/s12105-017-0795-0>

- Shalan, A. K., Teshima, T. H. N., Tucker, A. S., & Proctor, G. B. (2021). Inhibition of Aurora Kinase B activity disrupts development and differentiation of salivary glands. *Cell Death Discovery*, 7(1), 16. <https://doi.org/10.1038/s41420-020-00393-w>
- Sherr, C. J. (1996). Cancer cell cycles. *Science*, 274(5293), 1672–7. <https://doi.org/10.1126/science.274.5293.1672>
- Shuvalov, O., Daks, A., Fedorova, O., Petukhov, A., & Barlev, N. (2021). Linking Metabolic Reprogramming, Plasticity and Tumor Progression. *Cancers*, 13(4), 762. <https://doi.org/10.3390/cancers13040762>
- Steeg P. S. (2006). Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nature Medicine*, 12(8), 895–904. <https://doi.org/10.1038/nm1469>
- Tchekmedyan, V., Sherman, E. J., Dunn, L., Tran, C., Baxi, S., Katabi, N., Antonescu, C. R., Ostrovskaya, I., Haque, S. S., Pfister, D. G., & Ho, A. L. (2019). Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *Journal Of Clinical Oncology*, 37(18), 1529–1537. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.01859>
- Varoquaux, A., Fakhry, N., Baujat, B., Verillaud, B., Jegoux, F., Barry, B., Chabrilac, E., Vergez, S., & Terroir-Cassou-Mounat, M. (2024). Diagnostic imaging of salivary gland cancers: REFCOR recommendations by the formal consensus method. *European Annals Of Otorhinolaryngology, Head And Neck Diseases*, 141(1), 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2023.11.007>
- Vousden, K. H., & Prives, C. (2009). Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell*, 137(3), 413–431. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.04.037>
- Warburg, O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science*, 123(3191), 309–14. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>
- West, R. B., Kong, C., Clarke, N., Gilks, T., Lipsick, J. S., Cao, H., Kwok, S., Montgomery, K. D., Varma, S., & Le, Q. T. (2011). MYB expression and translocation in adenoid cystic carcinomas and other salivary gland tumors with clinicopathologic correlation. *The American Journal Of Surgical Pathology*, 35(1), 92–99. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182002777>
- WHO (2022). *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. 5th ed. World Health Organization. Lyon: IARC Press.