

# Preservação da Glândula Submandibular nos doentes com CPC da cavidade oral

## Submandibular Gland preservation in oral SCC patients

João Órfão • Ana Campos • Gustavo Almeida • Sara Custódio • Ana Hebe • Pedro Montalvão • Miguel Magalhães

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a possibilidade de preservação da glândula submandibular (GSM) no tratamento cirúrgico com esvaziamento ganglionar cervical, dos doentes com carcinoma pavimento-celular da cavidade oral (CPCCO).

**Desenho do Estudo:** Estudo retrospectivo.

**Material e Métodos:** Revisão do processo clínico dos doentes com CPCCO submetidos a tratamento cirúrgico primário entre 2010 e 2016, comparando a sobrevida e recidiva tumoral entre os doentes em que houve preservação da GSM (n=26) e aqueles em que foi removida (n=51).

**Resultados:** Não se verificou diferença estatisticamente significativa na sobrevida (p=0,121) ou na taxa de recidiva loco-regional (p=0,475) entre os grupos.

**Conclusões:** A recidiva loco-regional e a sobrevida destes doentes não parecem ser condicionadas pela exérese da GSM. Estes dados sugerem poder ser viável a sua preservação, considerando não se tratar de um estadio tumoral avançado nem apresentar evidência clínica de invasão, podendo assim evitar-se eventuais complicações decorrentes da sua exérese e o compromisso da qualidade de vida dos doentes.

**Palavras-chave:** glândula submandibular; carcinoma pavimentocelular; cavidade oral.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the feasibility of submandibular gland (SMG) sparing during surgical treatment with neck dissection in patients with oral cavity squamous cell carcinoma (OCSCC).

**Study design:** Retrospective study.

**Material & methods:** The clinical records of patients with OCSCC who underwent surgical treatment between 2010 and 2016 were reviewed and it was compared the survival time and tumor recurrence between those patients in whom the gland was preserved (n=26) versus those in which it was excised (n=51).

**Results:** There was no statistical difference in the survival (p=0,121) or recurrence rate (p=0,475) between both groups.

**Conclusions:** The SMG excision doesn't seem to compromise survival time and recurrence rate in these patients. This suggests that it might be feasible to preserve the gland, considering the patient doesn't present advanced tumor stage or clinical evidence of SMG invasion. Therefore, we can avoid possible complications of SMG removal with compromise in the quality of patients' life.

**Keywords:** submandibular gland; squamous cell carcinoma; oral cavity.

### INTRODUÇÃO

O cancro da cavidade oral (CO) é dos tumores mais frequentes da cabeça e pescoço, correspondendo, juntamente com os tumores do lábio, a 1.6% de todos os cancros e apresentando uma incidência global de 6.2/100000 homens e 3.6/100000 mulheres. Em Portugal estima-se ser o 15º mais incidente, mas em países do sul asiático pode atingir o 2º lugar no *ranking* dos tumores malignos mais frequentes.<sup>1</sup>

As localizações mais comuns dos tumores da CO são ao nível da língua, mucosa jugal e pavimento<sup>2</sup>, sendo o tipo histológico mais frequente o carcinoma pavimentocelular (CPC), responsável por 90% dos casos. A drenagem linfática dos tumores da cavidade oral faz-se primariamente para os gânglios das áreas I, II e III, ocorrendo invasão ganglionar em mais de 40% dos doentes à apresentação, o que se traduz numa redução da sobrevida destes doentes em cerca de 50%. A indicação terapêutica habitual é a cirúrgica, com ressecção do tumor primário e o esvaziamento

**João Órfão**

Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Portugal

**Ana Campos**

Hospital CUF Infante Santo, Portugal,

**Gustavo Almeida**

Hospital Egas Moniz, Portugal

**Sara Custódio**

Hospital Egas Moniz, Portugal,

**Ana Hebe**

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Portugal

**Pedro Montalvão**

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Portugal

**Miguel Magalhães**

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Portugal

**Correspondência**

João Órfão

jorfao@hotmail.com

Artigo recebido a 15 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 16 de Julho de 2020.

ganglionar cervical (EGC) que terá uma função dupla, nomeadamente o estadiamento histológico e controlo terapêutico<sup>3,4</sup>.

Classicamente as técnicas de EGC da área IB envolvem a excisão da glândula submandibular (GSM), com intuito teórico de permitir uma linfadenectomia mais completa desta área. Contudo, a GSM é responsável por 60-69% da produção de saliva não estimulada<sup>5,6</sup>, com participação em múltiplas funções orgânicas<sup>7</sup> e a sua exérese durante o EGC, além de não ser isenta de riscos cirúrgicos<sup>8</sup>, foi associada a uma redução da produção de saliva não estimulada e consequente xerostomia.<sup>9,10</sup> A redução da quantidade de saliva pode implicar múltiplas outras complicações, incluindo disgeusia, dificuldades de mastigação e disfagia, cáries dentárias, infeções, halitose, lesões orais e dificuldades na comunicação, com impacto importante na qualidade de vida do doente.<sup>7</sup>

A necessidade de sacrificar a GSM com intuito de segurança oncológica durante o EGC não é clara, não sendo também um procedimento desprovido de riscos e eventuais sequelas a longo prazo. Assim, com este trabalho, pretende-se comparar, nos doentes com CPC da CO submetidos a tratamento cirúrgico no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), a sobrevida e recidiva tumoral entre o grupo de doentes em que houve preservação da GSM e o grupo em que foi feita exérese da mesma, fazendo uma breve discussão sobre a possibilidade da preservação cirúrgica da GSM nos doentes com CPC da CO e, podendo assim, reforçar a evidência científica já disponível na bibliografia.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo com revisão dos processos clínicos dos doentes com carcinoma da CO submetidos a tratamento cirúrgico entre 1 de Janeiro de 2010 e 31 de Dezembro de 2016 no IPOLFG.

Foram excluídos os doentes com idade inferior a 18 anos, aqueles submetidos a cirurgia primária sem realização de EGC ou que tenham efetuado pesquisa de gânglio sentinela, doentes com outro tipo histológico de tumor da cavidade oral que não CPC, os que apresentassem antecedentes pessoais de tumor da cabeça e pescoço ou cirurgia prévia realizada noutra instituição, a existência de segundos tumores (síncronos ou metacrónicos), doentes com estadiamento T4b, metastização à distância (M1) ou aqueles com Carcinoma *in situ* (Tis). Avaliaram-se os processos clínicos físicos e digitais dos doentes, tendo sido registados dados demográficos, localização e estadiamento tumoral, procedimentos cirúrgicos efetuados, nomeadamente o tipo de esvaziamento cervical realizado e se houve excisão da GSM, resultados anatomopatológicos, a existência de recidiva e a sobrevida dos doentes. O estadiamento tumoral foi realizado de acordo com a 7ª edição da *American Joint Committee on Cancer Staging* (2010)<sup>11</sup>.

Estabeleceram-se dois grupos de doentes com CPC da CO para comparação dos resultados primários, com base na exérese ou preservação da GSM aquando do EGC no tratamento cirúrgico primário. A excisão da GSM considerou-se realizada quando havia descrição no protocolo cirúrgico e/ou existia menção na prescrição e/ou relatório anatomopatológico de tecido glandular compatível com GSM. Nos restantes casos, considerou-se ter existido preservação da GSM. A sobrevida dos doentes foi calculada com base na data da cirurgia. A recidiva loco-regional foi assumida sempre que havia relato no processo clínico de evidência tumoral após 3 meses da data da cirurgia, não considerando para o efeito aqueles diagnosticados abaixo desse período (por possibilidade de se tratar de doença persistente<sup>12</sup>) ou os doentes em que a sobrevida foi inferior a três meses após a cirurgia.

A análise estatística foi efetuada com *software* IBM-SPSS *statistiscs*<sup>®</sup>, recorrendo ao teste de Qui-quadrado ou de Fisher para as variáveis categóricas, incluindo a taxa de recidiva tumoral. Para as variáveis contínuas, utilizou-se o teste de Mann-Whitney ou teste T, nomeadamente para a comparação da sobrevida média entre os grupos. Usaram-se curvas de Kaplan-Meier para comparação das taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença, sendo o significado estatístico neste caso determinado pelo teste *log rank*. Considerou-se existir significância estatística quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Dos 132 processos de doentes com carcinoma da CO submetidos a tratamento cirúrgico entre 1 de Janeiro de 2010 e 31 de Dezembro de 2016 no IPOLFG, após aplicação dos critérios de exclusão, obteve-se uma amostra de 77 doentes, correspondente aos doentes com CPC da CO submetidos a tratamento cirúrgico primário com EGC. Na sua maioria eram do sexo masculino (62,3%), sendo a idade média dos doentes à data da cirurgia de 63 anos (intervalo: 36-98 anos). A caracterização da amostra, de acordo com a distribuição nos grupos com exérese ou preservação da glândula submandibular, encontra-se apresentada na Tabela 1. Relativamente à localização anatómica do tumor primário, em 61% dos doentes restringia-se apenas a uma estrutura da CO, sendo as localizações mais frequentes a língua (57%) e o pavimento da CO (26%). Contudo, em 39% dos doentes, o tumor atingia várias áreas anatómicas da cavidade oral, sendo a localização mais envolvida nestes casos o pavimento da CO (80%), seguido da língua (73%) e arcada alveolar (47%) (Figura 1). Assim, no global, as estruturas da CO mais frequentemente envolvidas na nossa amostra foram a língua (41%) e o pavimento da CO (30%), seguidos das restantes estruturas (Figura 2).

Todos os doentes incluídos foram submetidos a EGC ipsilateral ao tumor primário. Apesar de não haver discriminação das áreas ganglionares sujeitas a

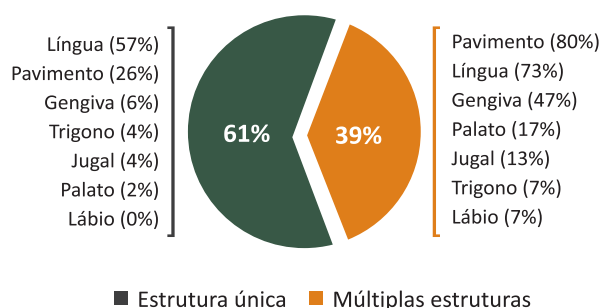
**TABELA 1**

Caracterização da amostra de acordo com a distribuição nos grupos em que foi feita a exérese ou preservação da glândula Submandibular.

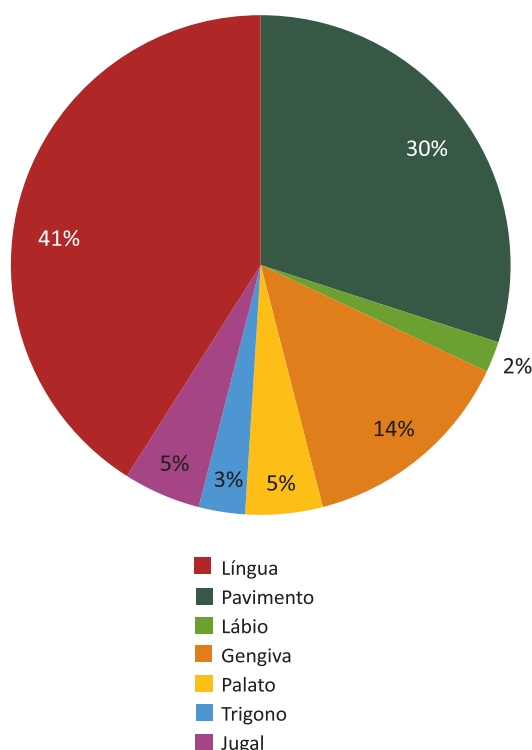
	Preservação da GSM (n= 26)	Exérese da GSM (n=51)	Valor de p
<b>Género</b>			0,918
Homem	16/26 (61,5%)	32/51 (62,7%)	
Mulher	10/26 (38,5%)	19/51 (37,3%)	
<b>Idade, anos (média ± DP)</b>	61,3 ±14,0	63,9±13,3	0,306
<b>Estadio*</b>			0,034
I	8/26 (30,8%)	6/51 (11,8%)	
II	8/26 (30,8%)	10/51(19,6%)	
III	5/26 (19,2%)	9/51 (17,6%)	
IV	5/26 (19,2%)	26/51 (51%)	
<b>RT pós-operatória</b>	18/26 (69,2%)	40/51 (78,4%)	0,376
<b>QT pós-operatória</b>	3/26 (11,5%)	16/51 (31,4%)	0,092

**FIGURA 1**

Distribuição do tumor primário na amostra (n=77).

**FIGURA 2**

Áreas anatómicas da cavidade oral envolvidas pelo tumor primário na amostra (n=77).



linfadenectomia no protocolo cirúrgico de 6 doentes, considerou-se ter sido efetuado o esvaziamento da área I em todos eles (100%), tendo sido reportado EGC contralateral em 30% (n=23). Relativamente à exérese da GSM no EGC, constatou-se ter sido realizada em 51 doentes (66%), tendo sido efetuada também contralateralmente em 10% destes.

Identificou-se invasão tumoral de uma GSM (1.7%), que ocorreu por extensão da metástase ganglionar cervical num doente com estadiamento pT4aN2b da mucosa jugal.

#### Sobrevida:

A sobrevida média dos doentes da amostra foi de 52,6 (DP 32,4) meses. Quando comparámos a sobrevida média com base na excisão versus preservação da GSM, verificou-se ser de 49,1 (DP 31,9) meses no grupo de doentes em que foi excisada a glândula, ao passo que no grupo em que a GSM foi preservada a sobrevida média foi de 59,4 (DP 32,9) meses (Figura 3), não existindo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (p=0.188). Estratificando a amostra de acordo com o estadiamento tumoral, verificamos também não existir diferença estatisticamente significativa na sobrevida média entre os dois grupos (Tabela 2). Realizámos ainda a comparação da sobrevida global entre os grupos com recurso a curvas de Kaplan-Meier, não se tendo verificado diferença estatisticamente significativa na amostra (p=0,121), inclusivamente quando se fez a comparação para cada estadio tumoral de forma isolada (Figura 3).

#### Recidiva tumoral:

Para a avaliação da recidiva tumoral, excluíram-se 5 doentes da amostra por apresentarem sobrevida inferior a 3 meses ou persistência tumoral a nível local e regional diagnosticada nos 3 meses seguintes à cirurgia (em 4 destes doentes removeu-se a GSM e num doente foi preservada, tendo este último sido excluído por sobrevida inferior a 3 meses, sem descrição de doença

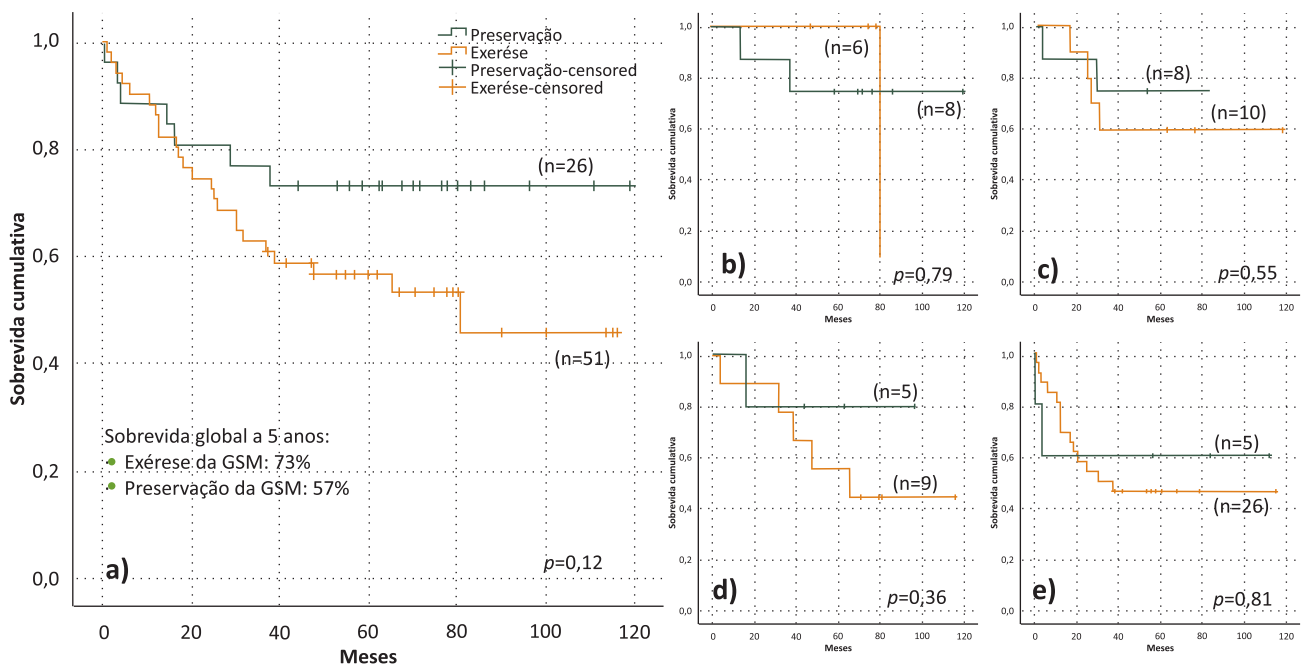
**TABELA 2**

Sobrevida média dos doentes dos grupos em que foi excisada ou preservada a GSM, tanto na amostra como estratificados de acordo com o estadio tumoral.

	Excisão da GSM				Preservação da GSM			Valor de <i>p</i>
	n	n	Média (meses)	DP	n	Média (meses)	DP	
<b>Amostra</b>	77	51	49,1	31,9	26	59,4	32,9	0,188
<b>Estadio</b>								
I	14	6	62,6	16,8	8	66,7	31,4	0,777
II	18	10	59,3	34,3	8	55,4	26,6	0,800
III	14	9	59,1	32,5	5	63,0	34,6	0,839
IV	31	26	38,7	31,3	5	50,7	48,5	0,477

**FIGURA 3**

Gráfico da sobrevida global dos doentes em que a glândula submandibular foi removida (a verde) ou preservada (a azul): a) na amostra total; b) no estadio I; c) no estadio II; d) no estadio III; e) no estadio IV.



**TABELA 3**

Recidiva loco-regional nos grupos em que foi excisada ou preservada a GSM, de acordo com o estadio T.

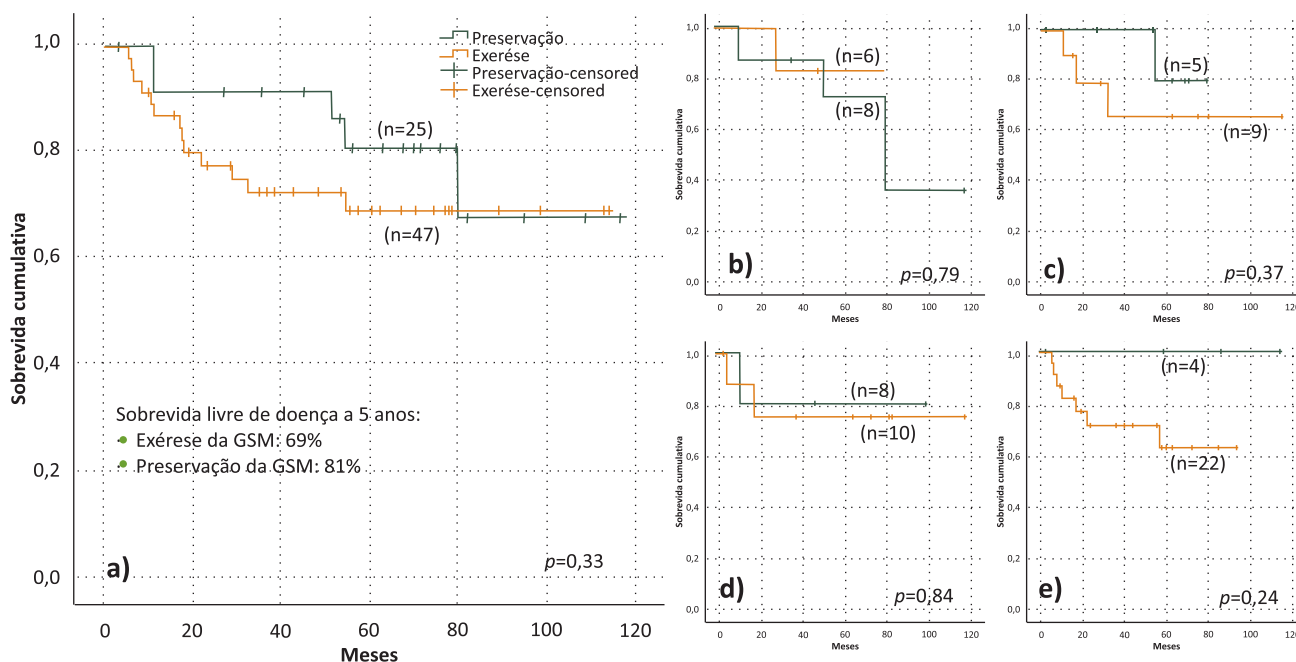
Estadio	Excisão da GSM			Preservação da GSM		Valor de <i>p</i>
	n	n	Recidiva (%)	n	Recidiva (%)	
I	14	6	16,7 (n=1)	8	37,5 (n=3)	0,580
II	18	10	30,0 (n=3)	8	12,5 (n=1)	0,588
III	14	9	22,2 (n=2)	5	20,0 (n=1)	1,000
IV	26	22	31,8 (n=7)	4	0%	0,546

persistente). Assim, dos 72 doentes considerados, 18 doentes apresentaram recidiva loco-regional, o que corresponde a uma taxa de recidiva de 25%. Não se verificou diferença estatisticamente significativa na taxa de recidiva entre os doentes submetidos a EGC com remoção da GSM, comparativamente com grupo em que foi preservada ( $p=0,475$ ) e fazendo uma

estratificação de acordo com o estadiamento do doente, também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 3). Avaliando a taxa de sobrevida livre de doença, verifica-se também a inexistência de diferença entre os grupos ( $p=0,336$ ), mesmo fazendo a análise para cada estadio tumoral isoladamente (Figura 4).

**FIGURA 4**

Gráfico da sobrevida livre de doença dos doentes em que a glândula submandibular foi removida (a verde) ou preservada (a azul): a) na amostra total; b) no estadio I; c) no estadio II; d) no estadio III; e) no estadio IV.

**TABELA 4**

Taxa de recidiva apenas local ou regional e local e regional tanto na amostra, como no grupo em que foi removida a GSM e grupo em que foi preservada a GSM.

	Amostra (n=72)	Exérese de GSM (n=13)	Preservação GSM (n=5)	Valor de p
<b>Recidiva</b>				
Local (%)	39 (n=7)	39 (n=5)	40 (n=2)	p=1,000
Regional (%)	44 (n=8)	46 (n=6)	40 (n=2)	p=1,000
Local e regional (%)	17 (n=3)	15 (n=2)	20 (n=1)	p=1,000

Dos doentes que apresentaram recidiva, em 39% (n=7) foi apenas a nível local, 44% (n=8) apenas regional e 17% (n=3) apresentaram recidiva local e regional. Quando comparamos a recidiva de acordo com esta distribuição, entre o grupo em que foi removida a GSM e aquele em que esta foi preservada, também aqui não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (Tabela 4).

## DISCUSSÃO

Os tumores da cavidade oral são dos tumores mais frequentes da cabeça e pescoço<sup>1</sup>, sendo em 90% dos casos carcinoma pavimento-celular<sup>3</sup>. A indicação terapêutica habitual no CPC da CO é cirúrgica, com ressecção do tumor primário e o EGC que terá função não só terapêutica, mas também para estadiamento histológico, sendo geralmente incluídas as áreas I a III no EGC electivo e as áreas I a IV (e eventualmente a área V) no EGC terapêutico<sup>3,4</sup>. Tendo em conta a proximidade ao tumor primário e aos gânglios linfáticos da área IB, a GSM é frequentemente removida no EGC desta área por 4 motivos principais: a) possível invasão da glândula,

b) ressecção de gânglios metastáticos, c) permitir a dissecação mais completa da área IB, d) facilitar a ressecção do tumor principal e respetiva reconstrução<sup>2</sup>. A invasão da GSM é pouco frequente e foi verificada em apenas um doente da nossa amostra (1,7%), o que está de acordo com a revisão de Dundar et al, onde a invasão da GSM foi constatada em 2% dos doentes com CPC da CO<sup>2</sup>. Subramaniam *et al* descreveram uma incidência mais alta (9,3%)<sup>13</sup>, mas incluíram no seu trabalho apenas doentes com tumores do pavimento, língua e mucosa jugal que são áreas associadas a maior risco de invasão da GSM pela proximidade tumoral<sup>2</sup>. São descritos três mecanismos teóricos possíveis para a invasão tumoral da GSM, nomeadamente: a) invasão direta pelo tumor principal, b) invasão a partir de gânglios linfáticos metastáticos adjacentes, c) metastização intraglandular isolada (via linfática ou hematogénica). Apesar da invasão da GSM no doente da nossa amostra ter ocorrido por extensão de metástase ganglionar cervical, de acordo com a revisão de Dundar *et al* o principal mecanismo é a extensão a partir do tumor principal, sendo o risco mais elevado naqueles com maior

proximidade à GSM, particularmente os do pavimento da CO<sup>2</sup>. A metastização intraglandular isolada é ainda menos frequente, sendo muito raramente associada à via linfática<sup>2,14,15,16</sup> e sendo a via hematogénica descrita em tumores de outras áreas anatómicas que não a cabeça e pescoço, nomeadamente mama, pulmão e genito-urinária<sup>17</sup>. A baixa taxa de invasão da GSM pode ser justificada pela existência de uma cápsula fibrosa e pela escassa rede linfática e vascular da glândula<sup>2</sup>, havendo inclusivamente autores a não considerarem a existência de gânglios intraglandulares<sup>18,19,20</sup>, o que sugere poder-se preservar a glândula e remover apenas o tecido fibro-adiposo envolvente em conjunto com os gânglios linfáticos adjacentes, desde que não haja evidência clínica ou imagiológica da sua invasão pela proximidade do tumor principal ou gânglios patológicos próximos. Outro ponto também apontado à segurança oncológica da preservação da GSM no EGC dos doentes com CPC da CO é a possibilidade de metastização ganglionar na área IB, com taxas reportadas entre 2,5 e 39%<sup>20,21</sup> e exequibilidade de uma linfadenectomia adequada dessa área. Rouviere descreveu 5 grupos ganglionares na área IB, nomeadamente os pré e pós-vasculares, pré e pós-glandulares e intraglandular, mais tarde complementados por um sexto grupo descrito por DiNardo, o grupo ganglionar profundo<sup>21</sup>. A metastização ganglionar é mais frequente nos grupos peri-faciais (pré e pós-vasculares), tendo apenas sido reportada em raros casos nos grupos profundo<sup>21,22</sup> e intraglandular<sup>14,15,16</sup>, havendo contudo autores que põe em causa a existência destes dois últimos grupos de forma consistente<sup>18,19,20,21</sup>. Tendo em conta que a metastização ganglionar cervical é um dos principais fatores prognósticos, é importante garantir um EGC adequado da área IB nos doentes co CPC da CO, algo que Dhiwakar *et al* demonstrou ser tecnicamente possível preservando a GSM<sup>18</sup>. Infelizmente, neste trabalho não foi possível uma avaliação discriminativa da existência de gânglios e seu compromisso em cada um dos grupos ganglionares referidos, dado o carácter retrospectivo do estudo. Ainda assim, fizemos uma análise comparativa da sobrevida e recidiva tumoral na nossa amostra para tentar avaliar se haveria diferença entre o grupo de doentes em que a GSM foi preservada face aquele em que foi removida.

Relativamente à sobrevida dos doentes em que foi preservada a GSM comparativamente com o grupo de doentes em que foi removida, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. Poder-se-ia pensar que tal fosse influenciado pela maior representatividade de estádios tumorais avançados no grupo em que foi removida a GSM ( $p=0,034$ ), mas fazendo a estratificação de acordo com o estadiamento tumoral (Tabela 2), também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Isto vai ao encontro dos resultados do único estudo encontrado na bibliografia em que foi feita a comparação da sobrevida dos

doentes com CPC da CO de acordo com a preservação da glândula, dirigido a uma amostra de doentes com estádios iniciais (estádios I e II)<sup>23</sup>.

Quanto à recidiva tumoral, esta foi reportada em 25% dos doentes da nossa amostra, concordante com o descrito na bibliografia para doentes com CPC da CO (25-48%)<sup>12</sup>. Fazendo uma comparação da taxa de recidiva loco-regional entre o grupo de doentes em que foi removida a GSM, comparativamente aqueles em que foi preservada, também não se encontrou diferença estatisticamente significativa, mesmo quando se estratificou a amostra por estadio tumoral. Já Chen *et al*, verificou uma menor sobrevida livre de doença a 5 anos nos doentes T2 ( $p=0,02$ ), mas sem diferença estatisticamente significativa quanto à sua sobrevida global<sup>23</sup>, deixando em aberto a segurança da preservação da GSM nestes doentes, mas com a mesma limitação estatística que encontramos no nosso trabalho, nomeadamente o baixo número de doentes em que foi preservada a GSM. Importante de referir também que na nossa amostra, além de não ter sido encontrada diferença entre a taxa de recidiva loco-regional nos dois grupos, a própria taxa de recidiva regional não foi maior no grupo em que se preservou a GSM. Infelizmente, não nos foi possível caracterizar a que nível cervical especificamente ocorreu a recidiva regional na nossa amostra, nomeadamente se envolveu a área IB, mas os resultados sugerem que a preservação da GSM não parece condicionar um EGC adequado nos doentes com CPC da CO.

Como referido, a GSM é responsável por 60-69% da produção de saliva não estimulada<sup>5,6</sup>, com participação em múltiplas funções, nomeadamente humedecimento e lubrificação, olfato, paladar, digestão, proteção da mucosa oral e trato digestivo, atividade imunitária, manutenção da microbiota oral e proteção dentária<sup>7</sup>. A sua exérese durante o EGC, mesmo que feita unilateralmente, foi associada a uma redução da produção de saliva não estimulada e consequente xerostomia<sup>24</sup>, independentemente da RT subsequente<sup>9,10</sup>, podendo a redução da quantidade de saliva implicar múltiplas outras complicações, incluindo disgeusia, dificuldades de mastigação e disfagia, dificuldades na comunicação, cáries dentárias, gengivites, infeções, halitose, lesões orais, com impacto importante na qualidade de vida do doente.<sup>7</sup> De salientar, que a xerostomia é agravada com a ressecção bilateral da GSM<sup>24</sup> e que muitos doentes serão ainda submetidos a RT, que por si só tem um impacto significativo na produção salivar<sup>25</sup>. Além disso, a própria técnica cirúrgica não é isenta de riscos e complicações, podendo ocorrer lesão dos nervos marginal (7.7%), hipoglosso (2.9%) e lingual (1.4%)<sup>8</sup>, assim como alteração cosmética do contorno facial.<sup>22</sup> Assim, a preservação da GSM pode ser um fator importante na qualidade de vida do doente, mesmo nas ressecções unilaterais, uma vez que o mecanismo compensatório da GSM remanescente pode não ser

suficiente<sup>9</sup> e até à data não existem tratamentos eficazes para a substituição da sua função.<sup>23</sup>

São várias as limitações deste estudo, sendo a principal o seu carácter retrospectivo. Por ser baseado em registos clínicos e anatomopatológicos não padronizados, alguns destes podem pecar pela omissão de informação relativa a exérese da GSM, sob risco de se considerarem inadvertidamente doentes no grupo que considera a preservação da glândula, não permitindo também a avaliação histológica dos grupos ganglionares de forma discriminada e sistemática, com vista a uma avaliação da metastização e recidiva ganglionar especificamente da área IB e seus subgrupos. Não pode deixar de ser referida também a limitação associada ao tamanho da amostra, particularmente a diferença entre os grupos em que foi preservada a GSM face aquele em que foi removida, sob risco de compromisso estatístico. Ainda assim, conscientes das limitações, apresentamos os resultados do estudo como reforço bibliográfico e contributo para a discussão do tema, com vista a futura elaboração de trabalhos prospetivos, preferencialmente randomizados, que possam vir a identificar fatores preditivos da invasão da GSM e dos gânglios da área IB, que possam influenciar a recidiva e sobrevida destes doentes, de modo a obter dados conclusivos relativamente à possibilidade de preservação da GSM nos doentes com CPC da CO.

## CONCLUSÃO

De acordo com os resultados do estudo, a recidiva loco-regional e sobrevida dos doentes com CPC da CO não parece ser condicionada pela excisão da GSM no tratamento cirúrgico com EGC. Estes dados sugerem que pode ser viável a preservação da GSM nestes doentes, considerando não apresentar estadió tumoral avançado e/ou evidência clínica ou imagiológica da sua invasão, podendo assim evitar-se eventuais complicações decorrentes da sua exérese e compromisso da qualidade de vida dos doentes.

## Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

## Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

## Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

## Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

## Referências bibliográficas

- 1 Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-Adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2019 Dec. 5(12): 1749-1768. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2996
- 2 Dundar Y, Mandle Q, Raza SN, Lin HS. et al. Submandibular Gland Invasión by Oral Cavity Cancers: A Systematic Review. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2019 Aug; 161(2): 227-234. doi: 10.1177/0194599819838475.
- 3 Montero PH, Patel SG. Cancer of the Oral Cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015 Jul; 24 (3): 491-508. doi: 10.1016/j.soc.2015.03.006
- 4 Pfishter DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D. et al. NCCN Guidelines: Head and neck cancers. 2019. <https://www.nccn.org>
- 5 Schneyer LH. Source of resting total mixed saliva of man. *J Appl Physiol.* 1956 Jul;9(1):79-81. doi: 10.1152/jap.1956.9.1.79.
- 6 Dawes C. Factors influencing salivary flow rate and composition. In: *Saliva and Oral Health.* 4th ed. Edgar M, Dawes C, O'Mullane D. editors. Oxfordshire UK: Stephen Hancocks Limited; 2012, p. 37-55.
- 7 Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekström J. et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol.* 2015 Jun;60(6):863-74. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.03.004.
- 8 Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Morbidity associated with removal of the submandibular gland. *J Craniomaxillofac Surg.* 1992 Jul;20(5):216-9. doi: 10.1016/s1010-5182(05)80318-x.
- 9 Jaguar GC, Lima ENP, Kowalski LP, Pellizon AC. et al. Impact of submandibular gland excision on salivary gland function in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2010 May; 46(5): 349-54. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.11.018.
- 10 Cunning DM, Lipke N, Wax MK. Significance of unilateral submandibular gland excision on salivary flow in noncancer patients. *Laryngoscope.* 1998 Jun; 108(6): 812-5. doi:10.1097/00005537-199806000-00007.
- 11 Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG. et al. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. New York: Springer; 2010. <https://cancerstaging.org>.
- 12 Schwartz GJ, Mehta RH, Wenig BL, Shaligram C. et al. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck.* 2000 Jan;22(1):34-41. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(200001)22:1<34::aid-hed6>3.0.co;2-3.
- 13 Subramaniam N, Balasubramanian D, Reddy R, Rathod P. et al. Determinants of level Ib involvement in oral squamous cell carcinoma and implications for submandibular gland-sparing neck dissection. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Dec;47(12):1507-1510. doi: 10.1016/j.ijom.2017.11.019.
- 14 Chen TC, Lo WC, Ko JY, Lou PJ. et al. Rare involvement of submandibular gland by oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2009 Jul;31(7):877-81. doi: 10.1002/hed.21039.
- 15 Kruse A, Grätz KW. Evaluation of Metastases in the Submandibular Gland in Head and Neck Malignancy. *J Craniofac Surg.* 2009 Nov;20(6):2024-7. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181be87a3.
- 16 Basaran B, Ulsan M, Orhan KS, Gunes S. et al. Is it necessary to remove submandibular glands in squamous cell carcinomas of the oral cavity? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2013 Apr;33(2):88-92. Available from: <https://www.actaitalica.it/issues/2013/2-2013/02-basaran-abstract.html>.
- 17 Vessecchia G, Di Palma S, Giardini R. Submandibular gland metastasis of breast carcinoma: a case report and review of the literature. *Virchows Arch.* 1995;427(3):349-51. doi: 10.1007/BF00203404.
- 18 Dhiwakar M, Ronen O, Malone J, Rao K. et al. Feasibility of submandibular gland preservation in neck dissection: A prospective anatomic-pathologic study. *Head Neck.* 2011 May;33(5):603-9. doi: 10.1002/hed.21499.

- 19 Byeon HK, Lim YC, Koo BS, Choi EC. Metastasis to the submandibular gland in oral cavity squamous cell carcinomas: Pathologic analysis. *Acta Otolaryngol.* 2009 Jan;129(1):96-100. doi: 10.1080/00016480802032801.
- 20 Razfar A, Walvekar RR, Melkane A, Johnson JT. et al. Incidence and patterns of regional metastasis in early oral squamous cell cancers: Feasibility of submandibular gland preservation. *Head Neck.* 2009 Dec;31(12):1619-23. doi: 10.1002/hed.21129.
- 21 DiNardo LJ. Lymphatics of the submandibular space: An anatomic, clinical, and pathologic study with applications to floor-of-mouth carcinoma. *Laryngoscope.* 1998 Feb;108(2):206-14. doi: 10.1097/00005537-199802000-00009.
- 22 Malik A, Joshi P, Mishra A, Garg A. et al. Prospective study of the pattern of lymphatic metastasis in relation to the submandibular gland in patients with carcinoma of the oral cavity. *Head Neck.* 2016 Nov;38(11):1703-1707. doi: 10.1002/hed.24508.
- 23 Chen TC, Lou PJ, Ko JY, Yang TL. et al. Feasibility of preservation of the submandibular gland during neck dissection in patients with early-stage oral cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011 Feb;18(2):497-504. doi: 10.1245/s10434-010-1294-7.
- 24 Jacob RF, Weber RS, King GE. Whole salivary flow rates following submandibular gland resection. *Head Neck.* May-Jun 1996;18(3):242-7. doi: 10.1002/(SICI)1097-0347(199605/06)18:3<242::AID-HEAD6>3.0.CO;2-#.
- 25 Chambers MS, Garden AS, Kies MS, Martin JW. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: Pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head Neck.* 2004 Sep;26(9):796-807. doi: 10.1002/hed.20045.