



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

“FACTORES PRONOSTICOS EN PACIENTES CON CARCINOMA DE GLANDULAS SALIVALES MENORES DE LA CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE”

TESIS
QUE PRESENTA

DR. CARLOS NATALIO MELO MARTINEZ

PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD EN

CIRUGIA ONCOLOGICA

TUTOR DE TESIS

DR. JOSE FEDERICO CARRILLO HERNANDEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CABEZA Y CUELLO



MEXICO D.F.

MAYO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Factores Pronósticos en Pacientes Con Carcinoma de Glándulas Salivares Menores de la Cavidad Oral y Orofaringe

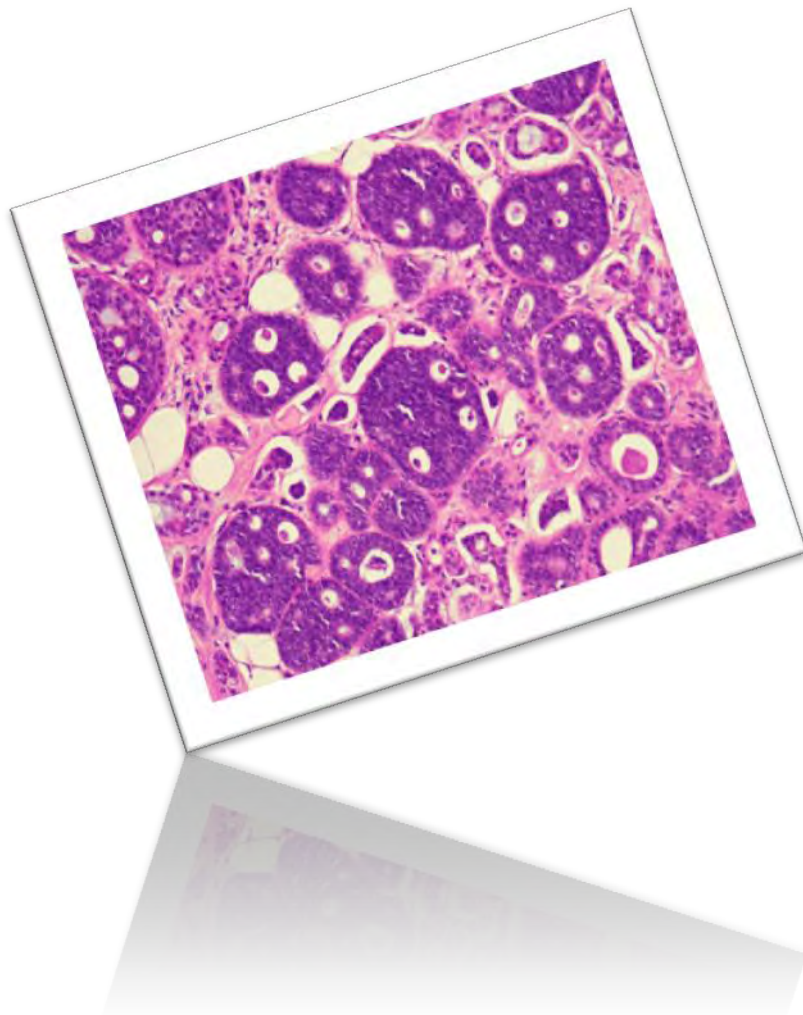
Tesis para Subespecialidad en Cirugía Oncológica

Dr. Carlos Natalio Melo Martínez

Dr. José Federico Carrillo Hernández

Dr. Luis Fernando Oñate Ocaña

Dr. José Gerardo Chanona



A mis niñas ... por su inagotable fe y amor motor de todo lo que mueve mi mundo.

A mis padres ... por enseñarme las reglas que rigen ese mundo



A los pacientes, únicos y verdaderos maestros de un médico.



Índice

i. Dedicatoria

ii. Agradecimientos

1. Introducción	5
2. Material y Métodos	7
2.1 Análisis estadístico	9
3. Resultados	9
4. Discusión	11
5. Tablas y Figuras	17
6. Referencias	22

1. Introducción

El cáncer de las glándulas salivales representa uno de los cánceres poco frecuentes del tracto aereodigestivo. Con apenas un 7% de los tumores de cabeza y cuello tiene una incidencia aproximada de 1 en 100,000 habitantes. Si consideramos la gran distribución anatómica y la variedad de histologías que tiene esta entidad, podremos entender la limitada experiencia que un especialista en tumores de cabeza y cuello obtiene en su vida profesional. La mayoría de estos tumores se comporta de manera indolente por lo que la necesidad de un seguimiento prolongado complica las conclusiones de la efectividad de los tratamientos.

Las glándulas salivares menores se encuentran distribuidas en un gran número en toda la mucosa del tracto aereodigestivo con mayor concentración en paladar, cavidad nasal y cavidad oral.

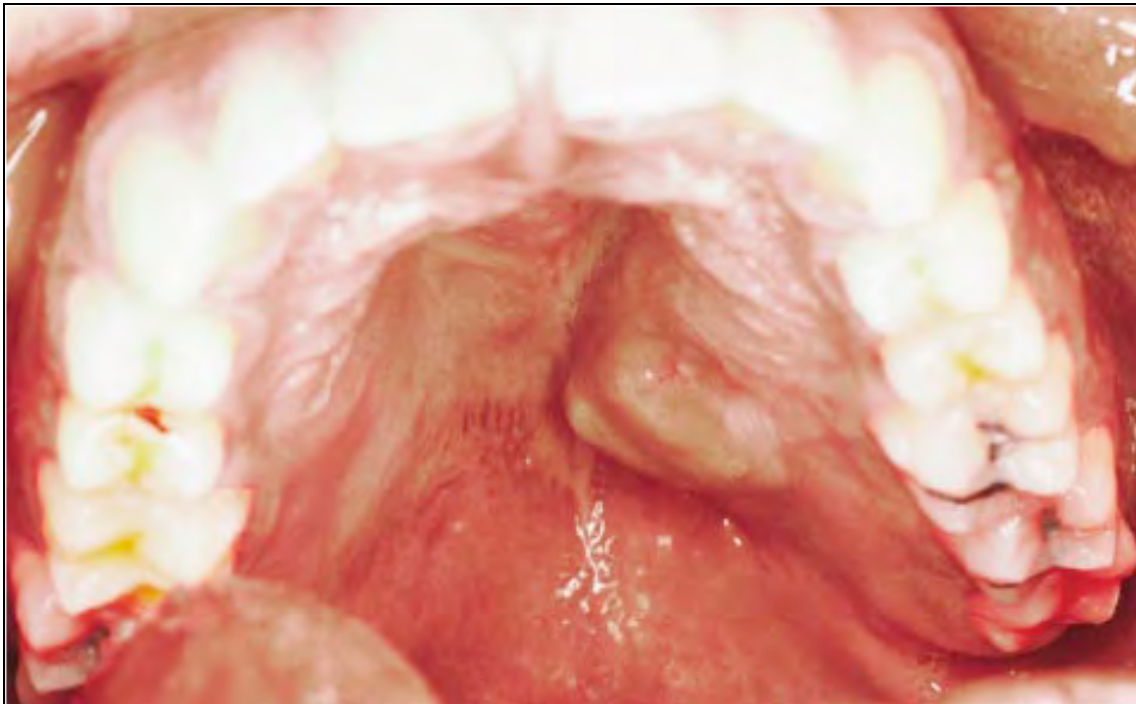


Imagen 1. Localización del carcinoma de glándulas salivales menores en paladar duro.

La presentación clínica de los tumores de las glándulas salivares menores depende de la localización de la lesión. Generalmente estas lesiones se presentan como un tumor

submucoso con dolor e inflamación y en ocasiones ulceración, cuando existe trauma de la mucosa que las recubre, por lo que son en muchas ocasiones indistinguibles de tumores de células escamosas de la cavidad oral y orofaringe.

El carcinoma de las glándulas salivares menores de la cavidad oral y la orofaringe representa un grupo de neoplasias poco frecuentes, contando con tan solo un 10% de la patología maligna de las glándulas salivares. Así mismo son difíciles de diagnosticar debido a su presentación clínica atípica y su clasificación poco definida (1 - 3), debido a esto su conducta biológica y su tratamiento son heterogéneos y controversiales.

En la literatura actual no existen series que estudien específicamente esta patología, incluyendo la mayoría un mezcla de otros sitios primarios desde las neoplasias parotídeas hasta las glándulas salivares menores (4). Además, la mayoría de estos estudios reporta únicamente datos epidemiológicos e histológicos o solo se limitan a análisis univariados debido a las pequeñas cohortes que se refieren a estas neoplasias (5).

Los datos clínicos de estos tumores son poco claros y frecuentemente no se presentan durante la exploración física con datos de ulceración y/o sangrado, lo cual los hace difíciles de diagnosticar por médicos especializados en cabeza y cuello (6,7).

El sistema de estadificación en la actualidad para los carcinomas de glándulas salivares menores de la cavidad oral y la orofaringe esta dictado por el sistema internacional del American Joint Committee on Cancer (AJCC 2002) para tumores de células escamosas de la cavidad oral y orofaringe, el cual no es capaz de determinar en la mayoría de los casos el verdadero pronóstico de los pacientes así como crear guías específicas para esta patología (8).

Este tesis fue realizada con el propósito de definir los factores pronósticos de los carcinomas de glándulas salivales menores localizados en la cavidad oral y orofaringe, la biología (incluyendo la histopatología y el grado) y consecuentemente definir estrategias de tratamiento básico y el papel de la multimodalidad en el manejo de estos tumores.

2. Material y Métodos

Pacientes.

Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes que se presentaron al departamento de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) con el diagnóstico de carcinoma de glándulas salivares menores de la cavidad oral y orofaringe en el periodo comprendido desde enero de 1990 a diciembre de 2006. Los criterios de inclusión fueron, además de la comprobación histopatológica, expediente clínico completo y tratamiento completo con intento curativo.

Todos los pacientes incluidos en la serie con respuesta parcial o sin respuesta al tratamiento establecido fueron seguidos hasta su muerte o su alta hospitalaria. Los casos analizados tenían una historia clínica completa y estudios de laboratorio completos, nasofaringolaringoscopia y estudios de gabinete como la tomografía axial computada y estudio PANOREX por probable involucro mandibular. La imagen por resonancia magnética se realizó en todos los casos desde el 2002 a la fecha. La estadificación clínica se realizó mediante el sistema de la AJCC 2002 para carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe (8).

La clasificación histopatológica se realizó mediante un consenso de dos patólogos especialistas en cáncer de acuerdo a la clasificación de la OMS (9). El grado histológico se definió así mismo por dos patólogos especialistas en cáncer mediante las guías de la OMS, Luna, Batsakis y otros (9,10, 11, 12, 13) para la morfología celular (necrosis, grado de mitosis por 10 campos de alto poder (0-5, 5-10, >10) y el pleomorfismo nuclear), y la arquitectura citológica (invasión capsular y de tejido adyacente, invasión vascular y nerviosa, presencia de células mucinosas y acinares). Consideramos, además, una categoría indiferenciada de alto grado como esta descrito por Seethala(13).

Los márgenes quirúrgicos fueron definidos como positivos, negativos o limítrofes. Cuando se observó tumor tanto microscópico como macroscópico en el espécimen quirúrgico como en el lecho, se consideraron márgenes positivos. Se definió como margen negativo cuando se obtuvo una distancia mayor de 1 cm en la resección quirúrgica así como en la ampliación de el lecho quirúrgico. Cuando el margen quirúrgico era menor de 1 cm sin presencia microscópica en las ampliaciones de el lecho se considero como limítrofe.

La radioterapia adyuvante se utilizó en pacientes con márgenes positivos o limítrofes, en T3 y T4 y con ganglios linfáticos cervicales positivos. La dosis de radioterapia administrada fue de 56.6 – 75 Gy (dosis promedio de 66.5 Gy; media de 66 Gy), a la lesión primaria incluyendo ganglios cervicales ipsilaterales a la misma dosis.

2.1 Análisis estadístico.

El análisis de la evolución incluyó la frecuencia de las recurrencias, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica para enfermedad. La asociación de los factores clínicos, patológicos y terapéuticos con la supervivencia fueron realizados mediante el análisis de la T de Student, Chi cuadrada y el método de Kaplan-Meier (14) para la información continua, categórica y de supervivencia respectivamente. Las diferencias en las curvas de supervivencia fueron analizadas mediante la prueba de log – rank. Las variables con asociación plausible y con valores de probabilidad de 0.2 o menos fueron incluidos en el análisis multivariado utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox. Los requerimientos proporcionales así como los términos de interacción fueron analizados en el modelo final (15).

Los valores de probabilidad de 0.05 o menores fueron considerados estadísticamente significativos. El computo de los datos se realizó mediante el programa SPSS 10.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, 1999) versión para Windows.

Objetivo

Este tesis fue realizada con el propósito de definir los factores pronósticos de los carcinomas de glándulas salivales menores localizados en la cavidad oral y orofaringe, la biología (incluyendo la histopatología y el grado) y consecuentemente definir estrategias de tratamiento básico y el papel de la multimodalidad en el manejo de estos tumores.

3. Resultados

Se incluyeron setenta y siete pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron, según género, 44 (57%) pacientes masculinos y 33 (43%) pacientes femeninos. La edad promedio fue de 49.8 años (Desviación estandar 16.6; rango 18 a 82 años). El escenario clínico más frecuente fue la presencia de tumor en 76 casos (98.7%), dolor en 26 casos (33.7%), ulceración en siete casos (9%) y sangrado en cinco pacientes (6.5%).

Cincuenta y siete pacientes (74%) tenían el tumor localizado en la cavidad oral y 20 (26%) en la orofaringe. La media de seguimiento fue de 5.6 años (rango de 1.6 a 14.7 años).

Se realizaron en total 47 abordajes transorales, dos faringotomías suprahioides, cinco abordajes transmandibulares laterales, dos mandibulectomías marginales y seis mandibulectomías segmentarias.

En la tabla 1, se describe la información de la serie según la localización del tumor, la histología y el TNM, donde las histologías más frecuentemente encontradas fueron el carcinoma adenoide quístico y el carcinoma mucoepidermoide.

Las estrategias de tratamiento fueron en 34 pacientes (44.1%) cirugía más radioterapia adyuvante; en 18 pacientes (23.4%) cirugía como única modalidad; en 22 pacientes (28.56%) radioterapia aislada y en tres pacientes (3.9%) radioterapia más cirugía de salvamento.

Los patrones de recurrencia fueron locales en 11 casos (14.28%), regional en 5 casos (6.5%), metástasis a pulmón en 10 casos (12.9%) y óseas en un caso (1.3%).

La media de supervivencia libre de enfermedad fue de 11.5 años (95% CI, 8.9 – 12 años), y media de supervivencia específica de enfermedad de 15.6 años (95% CI, 9.2 – 16 años).

La asociación de las variables clínicas, patológicas y quirúrgicas con la frecuencia de recurrencia se explican en la tabla 2.

Mediante un análisis bivariado, los factores pronósticos significativos relacionados con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica de enfermedad fueron: el estado funcional medido por ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) y el Karnofsky, el tamaño tumoral, TNM, grado, estudio histopatológico y márgenes quirúrgicos; y se muestran en la Figura 1. En la Figura 2 se muestra la curva de supervivencia libre de enfermedad por estadio N donde se encuentra alta significancia estadística.

El análisis multivariado de Cox identificó un modelo que incluía el tamaño tumoral, el grado, los márgenes quirúrgicos y el estadio N, como factores pronósticos independientes (Tabla 3). En este estudio no encontramos algún factor independiente relacionado con la supervivencia específica de enfermedad.

4. Discusión.

Este estudio es una serie de casos retrospectivos de pacientes con carcinoma de glándulas salivares menores de cavidad oral y orofaringe. Identificamos los siguientes cuatro factores independientes asociados a la supervivencia libre de enfermedad mediante análisis multivariado: el tamaño tumoral, los márgenes quirúrgicos, el estadio N y el grado. No se identificó algún factor pronóstico asociado a la supervivencia específica de enfermedad por este método, probablemente por la falta de asociación entre la recurrencia tumoral y la muerte del paciente, ya que la mayoría de estos pacientes podía ser llevado a tratamiento de rescate con altas posibilidades de controlar la enfermedad, así mismo encontramos que un tercio de los pacientes con recurrencia se perdió durante

seguimiento. Podría ser que un número mayor de casos podría identificar factores pronósticos asociados con la supervivencia específica de enfermedad.

Las ventajas de nuestra serie son una muestra mayor de pacientes, que los casos pertenecen a una sola institución con un tratamiento y estudio histopatológico homogéneo, un lapso amplio de seguimiento y la inclusión de solo pacientes con carcinomas en cavidad oral y orofaringe.

Las desventajas de este análisis es su naturaleza retrospectiva, los fallos en referencia del paciente y dificultades asociadas con el resultado del estudio histopatológico y la determinación del grado, dificultad que tratamos de prevenir mediante la determinación del diagnóstico final por dos patólogos especialistas en el estudio de las neoplasias de glándulas salivares.

Las características clínicas de nuestro estudio están acorde con las reportadas en la escasa literatura mundial (5). Un tumor no ulcerado, doloroso deberá alertar al especialista sobre la posibilidad de un carcinoma de glándulas salivares menores con la necesidad de la toma de biopsia incisional para su diagnóstico. Ya que el estudio histopatológico de estas lesiones es complicado, es preferible que el diagnóstico final sea dado mediante un consenso entre dos patólogos especialistas en neoplasias de glándulas salivares. A pesar de que existen series que reportan al carcinoma mucoepidermoide como la histología más frecuente (3), en nuestra serie el carcinoma adenoideo quístico representó la neoplasia más frecuente en las glándulas salivares menores siendo el paladar su localización por subsitio más frecuente.

A pesar de que la asociación de la clasificación histopatológica con la recurrencia no tenga significancia estadística en nuestro análisis univariado o multivariado, que también ha sido reportado por otros (16), probablemente debido a que el

diagnóstico histopatológico no está relacionado necesariamente con la agresividad del tumor excepto en variedades más específicas de los carcinomas de glándulas salivares como es el carcinoma ductal. Además, en lesiones que se encuentran dentro del mismo grupo histopatológico, el grado refleja de manera más adecuada la conducta biológica del tumor.

Con respecto al grado del tumor y a pesar de que algunos autores (5) consideran a este factor como subjetivo, los parámetros histopatológicos establecidos por Batsakis-Luna y otros grupos (10-13, 17, 18) fueron considerados al respecto de la arquitectura y la morfología celular tumoral. La significancia del grado por el análisis multivariado ha sido estudiado por nuestro grupo en la glándula parótida (19). De otra manera y a pesar de que algunos otros reportes sugieren la significancia del grado en los carcinomas de glándulas salivares menores (20, 21), por nuestra parte este es el primer estudio que encuentra significancia pronóstica del grado en el análisis multivariado de los carcinomas de glándulas salivares menores de la cavidad oral y orofaringe (22, 23). Creemos que en el futuro, se deberá intentar clasificar el grado en los casos de tumores de glándulas salivares menores y correlacionar este con marcadores genéticos y moleculares así como con la conducta clínica de estas neoplasias. Los límites significativos del tamaño tumoral fueron establecidos en el AJCC de 2002 en 2 cm y 4 cm. Sin embargo, nuestro análisis permitió establecer otras dos categorías del tamaño tumoral (4-6 y >6cm), independiente de la invasión a estructuras, probablemente relacionado con la menor agresividad de los tumores de glándulas salivares en general comparado con el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. En relación a este factor, creemos que la actual estadificación del AJCC para carcinomas de glándulas salivares menores requiere de revisión.

El margen quirúrgico para los carcinomas de glándulas salivares menores, en comparación con el carcinoma escamoso – en el cuál su valor como factor pronóstico independiente es inconsistente (24) - se encontró como un factor pronóstico independiente por el análisis multivariado. Probablemente, en general, la agresividad en la conducta biológica sea menor en los carcinomas de glándulas salivares menores en comparación con los carcinomas escamosos, lo cual le otorga un valor pronóstico crítico a los márgenes de resección en los tumores de glándulas salivares. Es importante notar que en este trabajo el estudio de los márgenes no solo se realizó en el espécimen quirúrgico sino también en el lecho quirúrgico. Otros autores han confirmado el hallazgo de la importancia de los márgenes negativos de resección en el carcinoma de glándulas salivares menores de la cavidad oral, a pesar de ser más específicamente para el carcinoma adenoideo quístico (25).

La aplicación de radioterapia como tratamiento adyuvante no fue significativo, debido probablemente a la naturaleza retrospectiva del estudio y la tendencia conocida de administrarla a pacientes con estadios más avanzados y con lesiones más agresivas o cuando los márgenes de resección estuvieran comprometidos. Sin embargo, otros estudios retrospectivos (26, 27) han encontrado una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad en pacientes en estadios avanzados así como en tumores de alto grado cuando son tratados con radioterapia adyuvante. Por lo tanto, la literatura existente avala el uso de tratamiento combinado adyuvante en tumores de alto grado, de gran tamaño y con compromiso de márgenes quirúrgicos.

A pesar de que nuestro estudio no estaba diseñado para discernir si el tratamiento regional a ganglios cervicales estaba indicado en el tratamiento primario, la

significancia que obtuvo en nuestro análisis multivariado el estadio N sugiere la necesidad de investigar su inclusión como parte del tratamiento inicial, específicamente en neoplasias de gran tamaño o de alto grado, ya que el 40% de nuestros pacientes (con >50% de tumores T3 - T4) se presentó con ganglios positivos y cinco casos recurrieron de manera regional durante el seguimiento (28).

El patrón de recurrencias de estos tumores se comentara a continuación, con 16 casos presentando recurrencia locorregional y 11 metastasis (predominante en pulmón). La enfermedad metastasica estuvo relacionada con la histología del carcinoma adenoideo quístico (hecho probado con anterioridad) (29).

De particular interés es la significancia estadística con la que contaron las escalas del estado funcional (ECOG y Karnofsky) en los análisis bivariados pero no en el multivariado. Sin embargo, la importancia de estos factores, así como la edad, sigue siendo reportado de manera repetida en recientes publicaciones sobre la patología maligna de las glándulas salivares (30).

Creemos que una estrategia terapeutica podrá ser diseñada con los factores pronósticos encontrados en nuestra serie. De esta manera, tumores pequeños menores o iguales de 4 cm con grados bajos a intermedios y en los cuales los márgenes negativos de resección son factibles, son candidatos a tratamiento con cirugía como única modalidad con reconstrucción en caso necesario.

Los pacientes con tumores de 4 a 6 cm en los cuales sea factible obtener márgenes quirúrgicos negativos, con grados bajos a intermedios, podrían ser también candidatos a tratamiento quirúrgico aislado, probablemente con disección radical de cuello y terapia adyuvante dependiendo de el resultado histopatológico final.

En los pacientes con tumores mayores de 6 cm, con márgenes probablemente comprometidos, con un grado histológico alto, requieren de un abordaje multidisciplinario, con cirugías extendidas para obtención de márgenes negativos así como reconstrucciones inclusive de tipo vascular, disección radical de cuello y radioterapia externa adyuvante (31). En casos inoperables o irresecables – y en aquellos pacientes que no deseen el evento quirúrgico – la radioterapia externa con cirugía de salvamento en los casos con respuesta parcial o significativa son una opción adecuada de tratamiento (31).

En conclusión, este estudio define como factores pronósticos significativos al tamaño tumoral, el grado, los márgenes quirúrgicos y el estado ganglionar en el estudio multivariado para el carcinoma de glándulas salivares menores de la cavidad oral y la orofaringe.

5. Tablas y Gráficos

Tabla 1. Características Histológicas y de Estadificación en pacientes con carcinoma de glándulas salivares menores de cavidad oral y orofaringe.

Características	N	%
Sitio		
<i>Cavidad oral</i>		
Paladar duro	30	38.96
Piso de boca	7	9.09
Trígono retromolar	7	9.09
Lengua móvil	6	7.79
Gíngiva	4	5.19
Labio	3	3.89
<i>Orofaringe</i>		
Paladar blando	9	11.6
Base de lengua	6	7.79
Fosa amigdalina	3	3.89
Pared posterior	2	2.59
Histopatología		
Adenoideo quístico	35	45
Mucoepidermoide	23	29.8
Adenocarcinoma	12	15.5
Células acinares	3	3.8
Mioepitelial	3	3.8
Células claras	1	1.3
Grado		
Bien diferenciado	26	33.8
Moderadamente diferenciado	32	41.5
Pobre diferenciado	15	19.5
Indiferenciado	4	5.19
T		
T1	10	12.9
T2	25	32.5
T3	10	12.9
T4a	20	26
T4b	12	15.5
N		
N0	46	59.7
N1	24	31.2
N2	4	5.2
N3	3	3.8

Tabla 2. Asociación entre factores clínicos y patológicos y la tasa de recurrencias

	Sin Recurrencia	Con Recurrencia	P
Género			0.63
Femenino	22 (44.9)	11 (39.3)	
Masculino	27 (55.1)	17 (60.7)	
Edad			0.1
Media (DE)	49.5 (17.8)	49.8 (14.5)	
Hemoglobina			0.4
Media (DE)	14.3 (1.9)	13 (2.2)	
Albumina			0.8
Media (DE)	3.65 (0.7)	3.54 (0.7)	
Tamaño tumoral			0.05
Media (DE)	3.46 (1.6)	6.06 (2.8)	
Tamaño tumoral			< 0.0001
<2 cm	15 (30.6)	2 (7.1)	
2 - 4 cm	24 (49)	6 (21.4)	
4 - 6 cm	6 (12.2)	5 (17.9)	
>6 cm	4 (8.2)	15 (53.6)	
Karnofsky			0.032
100%	24 (50)	6 (21.4)	
< 100%	25 (50)	22 (78.6)	
ECOG			0.081
0	10 (20.4)	1 (3.6)	
1	38 (77.6)	25 (89.3)	
2	1 (2)	2 (7.1)	
Histología			0.18
Mucoepidermoide	15 (30.6)	8 (28.6)	
Adenoideo quístico	24 (49)	11 (39.3)	
Adenocarcinoma	5 (10.2)	7 (25)	
Acinar	3 (6.1)	0	
Mioepitelial	1 (2)	2 (7.1)	
Células claras	1 (2)	0	
Grado			0.18
bien diferenciado	16 (32.7)	10 (35.7)	
Moderadamente diferenciado	23 (46.9)	9 (32.1)	
Pobre diferenciado	8 (16.3)	7 (25)	
indiferenciado	2 (4.1)	2 (7.1)	
Márgenes quirúrgicos			0.1
Negativos o indefinidos (Rt de inicio)	46 (93.9)	22 (78.6)	
Positivos	3 (6.1)	6 (21.4)	
T			0.001
T1	10 (20.4)	0	
T2	18 (36.7)	7 (25)	
T3	6 (12.2)	4 (14.3)	

	T4a	11 (22.4)	9 (32.1)	
	T4b	4 (8.2)	8 (28.6)	
N				0.03
	negativo	34 (69.4)	12 (42.9)	
	positivo	15 (30.6)	16 (57.1)	

Tabla 3. Estimadores de factores pronósticos asociados a supervivencia libre de recurrencia mediante método de Cox.

Factor	β	EE	Exp β	95% CI	P
Márgenes quirúrgicos					
Negativo*			1		
Positivo	2.9	0.74	18.2	4.3 - 77.5	<0.001
Diametro tumoral					
< 2cm*			1		<0.001
2 - 4 cm	0.84	0.86	2.3	0.43 - 12.4	0.327
4 - 6 cm	2.73	1	15.4	2.1 - 111	0.007
> 6 cm	3.67	0.93	39.4	6.3 - 245	<0.001
N					
Negativo*			1		
Positivo	0.84	0.49	2.3	0.88 - 6.1	0.089
Grado					
Bien diferenciado*			1		
Moderadamente diferenciado	0.03	0.61	0.97	0.29 - 3.2	0.96
Pobre diferenciado	1.1	0.62	3,01	0.89 - 10.2	0.077
Indiferenciado	4	1.18	54.8	5.47 - 550	0.001

Modelo final $p < 0.05$; * categoría de referencia; P es el valor de probabilidad del riesgo relativo (RR) o factor pronóstico; Exp (β) riesgo relativo; 95% CI=95% intervalo de confianza del RR; Error Estandar (EE)

Figura 1. Curvas de Supervivencia libre de enfermedad de una cohorte de 77 pacientes de acuerdo con: A) tamaño tumoral ($p=0.0001$, B) grado ($p=0.037$), C) histología ($p=0.021$) y D) Márgenes quirúrgicos ($p=0.073$). En la figura 1C, la suma total de casos es de 76, debido a que solo un paciente tenía histología de células claras y no se incluyó en la gráfica.

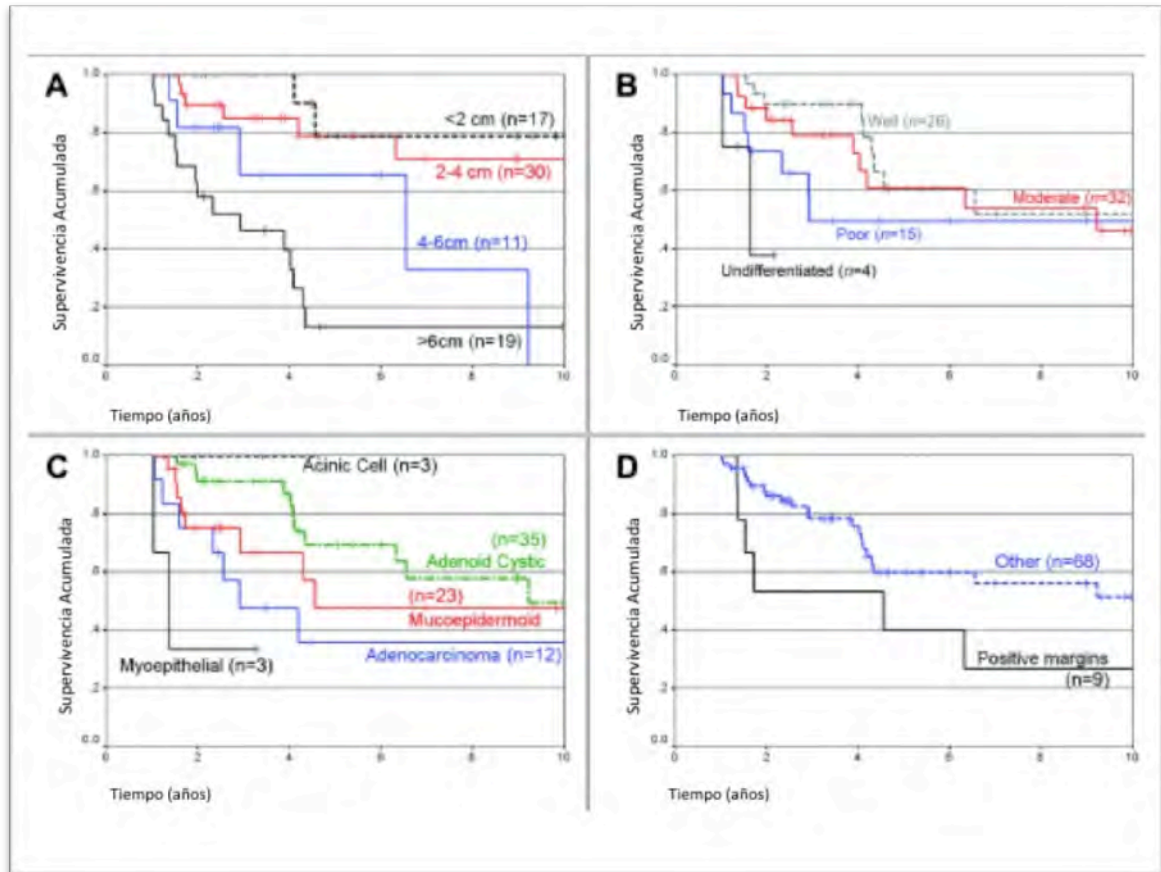
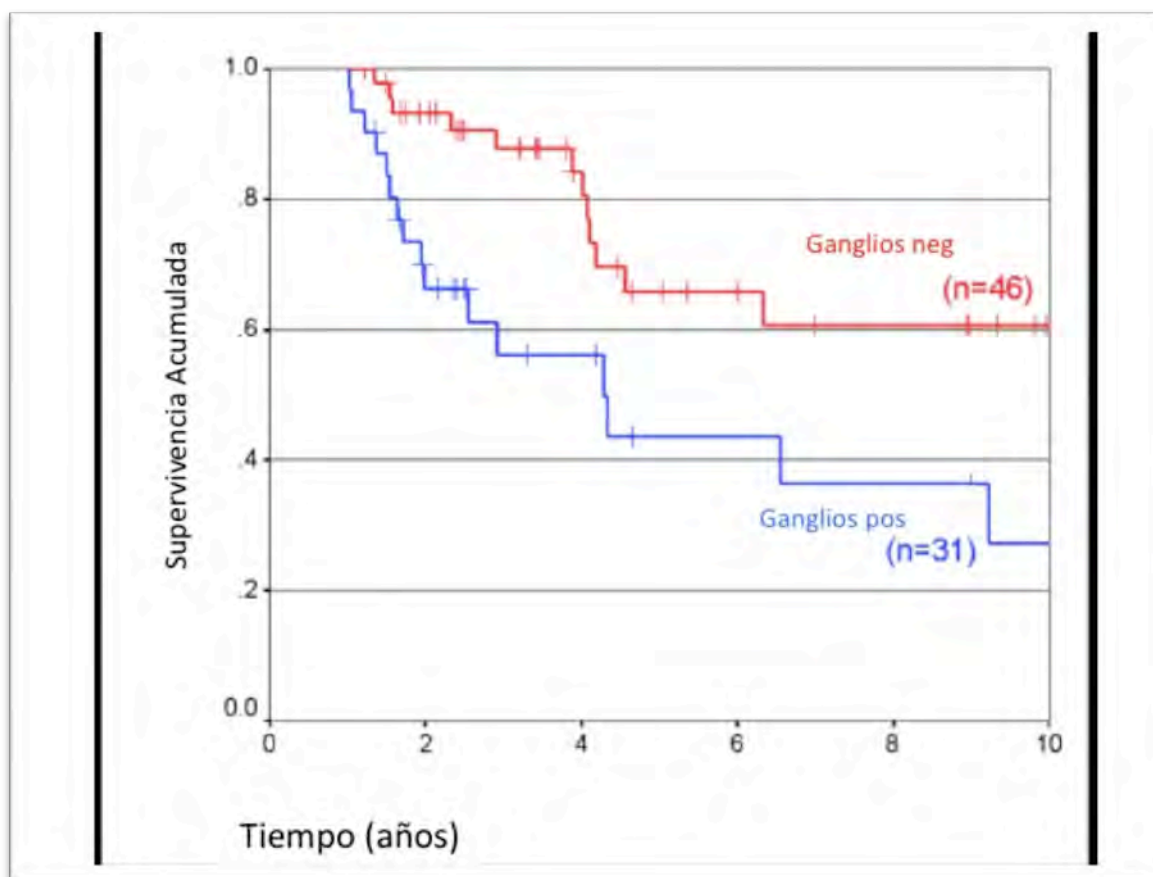


Figura 2. Curvas de supervivencia libre de enfermedad de acuerdo con la presencia o ausencia de metastasis ganglionares (p=0.0082).



6. Referencias.

- 1.-Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumors: a review of 2.410 cases with particular reference to histological types, site, age, and sex distribution. *J Pathol* 1985; 146:51-58.
- 2.-Lopes MA, Santos GC, Kowalski LP. Multivariate survival analysis of 128 cases of oral cavity minor salivary gland carcinomas. *Head Neck* 1998; 20:699-706.
- 3.-Loyola AM, de Araújo VC, de Sousa SO, de Araújo NS. Minor salivary gland tumours. A retrospective study of 164 cases in a Brazilian population. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31:197-201.
- 4.-Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, et al; Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. *Head Neck* 2004; 26:681-692.
- 5.-Van der Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB, Keus RB, Hart AA. Stage as major long term outcome predictor in minor salivary gland carcinoma. *Cancer* 2000; 89:1195-1204.
- 6.- Subhashraj K. Salivary gland tumors: a single institution experience in India. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 635-638.
- 7.- Chou C, Zhu G, Luo M, Xue G. Carcinoma of the minor salivary glands: results of surgery and combined therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54:448-453
- 8.- Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., Editors. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002. 35-60.
- 9.- WHO classification of tumors. *Pathology and genetics of head and neck tumors*. Lyon, France: IARC Press; 2005.
- 10.- Batsakis JG, Luna MA. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: I. Mucoepidermoid carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:835-838.
- 11.-Batsakis JG, Luna MA, el-Naggar AK. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: II. Acinic cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:929-933.
- 12.-Batsakis JG, Luna MA, el-Naggar A. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: III. Adenoid cystic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:1007-1009.
- 13.- Seethala RR, Hunt JL, Baloch ZW, Livolsi VA, Leon Barnes E. Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation: a report of 11 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1683-1694.
- 14.- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-481.
- 15.- Cox DR. Regression models and life tables - series B (methodological). *J R Stat Soc* 1972; 34:187-220.
- 16.- Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Management of minor salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:443-454.
- 17.- Luna MA. Salivary mucoepidermoid carcinoma: revisited. *Adv Anat Pathol* 2006; 13:293-307.
- 18.- Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, et al. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:835-845.
- 19.- Carrillo JF, Vázquez R, Ramírez-Ortega MC, Cano A, Ochoa-Carrillo FJ, Oñate-Ocaña LF. Multivariate prediction of the probability of recurrence in patients with carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 2007; 109:2043-2051.
- 20.-Spiro RH, Thaler HT, Hicks WT, et

- al. The importance of clinical staging of minor salivary gland carcinoma. *Am J Surg* 1991;162: 330-336.
- 21.- Beckhardt RN, Weber RS, Zane R, et al. Minor salivary gland tumors of the palate: clinical and pathologic correlates of outcome. *Laryngoscope* 1995 ;105 :1155-60.
- 22.-Copelli C, Bianchi B, Ferrari S, Ferri A, Sesenna E. Malignant tumors of intraoral minor salivary glands. *Oral Oncol* 2008; 44:658-663.
- 23.- Anderson JN Jr, Beenken SW, Crowe R, et al. Prognostic factors in minor salivary gland cancer. *Head Neck* 1995; 17:480-486
- 24.- Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol* 2005;29:167-178.
- 25.- Bianchi B, Copelli C, Cocchi R, Ferrari S, Pederneschi N, Sesenna E. Adenoid cystic carcinoma of intraoral minor salivary glands. *Oral Oncol* 2008 Apr 5. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016.
- 26.- Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, Fass DE, Strong EW, Fuks ZY. Malignant tumors of major salivary gland origin: a matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116:290-293.
- 27.- North CA, Lee D-J, Piantadosi S, Zahurak M, Johns ME. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:1319-1326.
- 28.- Copelli C, Bianchi B, Ferrari S, Ferri A, Sesenna E. Malignant tumors of intraoral minor salivary glands. *Oral Oncol* 2008; 44:658-663.
- 29.- Garden AS, Weber RS, Ang KK, Morrison WH, Matre J, Peters LJ. Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. Outcome and patterns of failure. *Cancer* 1994; 73(10): 2563-2569.
- 30.-Terhaard CH, van der Schroeff MP, van Schie K, et al. The prognostic role of comorbidity in salivary gland carcinoma. *Cancer* 2008; 113(7):1572-1579.
- 31.- Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for salivary gland carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2544-2550.