

Primary Non-Hodgkins lymphoma of the parotid gland

Linfomas malignos primários nas glândulas salivares

Francesco Dispenza¹, Giuseppe Cicero², Gianluca Mortellaro³, Donatella Marchese⁴, Gautham Kulamarva⁵, Carlo Dispenza⁶

Keywords:

lymphoma,
lymphoma, non-
hodgkin,
parotid neoplasms,
radiotherapy,
salivary glands.

Palavras-chave:

glândulas salivares,
linfoma,
linfoma não hodgkin,
neoplasias parotídeas,
radioterapia.

Abstract

P rimary malignant lymphomas in the salivary glands are relatively rare. Clinical presentation is not characteristic and the disease is often overlooked resulting in diagnosis and treatment delays. **Aim:** To stress the importance of the diagnostic process and combined management, we present a series of eight patients with malignant lymphoma of the parotid who were diagnosed only after surgery and managed with radiation and chemotherapy. **Methods:** Retrospective series of patients with primary malignant lymphoma of the parotid gland managed with radiotherapy and diagnostic surgical partial resection. **Results:** After treatment completion we achieved a loco-regional control rate of 87.5%. Toxicity was charted according to the Common Toxicity Criteria and it was seen in six patients (75%). Six patients are still alive without evidence of recurrent disease in their last follow-up. **Conclusion:** Our study confirms that primary early stage Non-Hodgkin Lymphoma of the parotid gland is a disease with an excellent prognosis and a good local control rate, with minimal morbidity.

Resumo

L infomas primários das glândulas salivares são relativamente raros. Sua apresentação clínica não é característica e, frequentemente, a doença passa despercebida, resultando em atrasos no diagnóstico e tratamento. **Objetivo:** Enfatizar a importância do diagnóstico e tratamento combinado. Apresentamos uma casuística de oito pacientes com linfoma maligno da parótida, que foram diagnosticados somente após a cirurgia e tratados com rádio e quimioterapia. **Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes com linfoma maligno primário da glândula parótida, tratados com radioterapia e ressecção cirúrgica parcial diagnóstica. **Resultados:** Após a conclusão do tratamento, atingimos uma taxa de controle loco-regional de 87,5%. A toxicidade foi classificada de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade e afetou seis pacientes (75%). Seis pacientes ainda estão vivos, sem evidência de doença na mais recente consulta de acompanhamento. **Conclusão:** Nosso estudo confirma que o Linfoma primário Não-Hodgkin em estágios iniciais da glândula parótida é uma doença com excelente prognóstico e boa taxa de controle local, com mínima morbidade.

¹ Médico Pesquisador.

² Médico; PhD (Professor).

³ Médico.

⁴ Médico (Residente).

⁵ MS DNB DOHNS MRCS (Professor).

⁶ Médico (Professor).

Dipartimento Biomedicina e Neuroscienze Cliniche, Università degli Studi di Palermo via oretto, 339, 90124. Palermo, Italia.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 25 de outubro de 2010. cod. 7389

Artigo aceito em 23 de janeiro de 2011.

INTRODUÇÃO

Entre os tumores linfáticos que afetam a cabeça e o pescoço, os linfomas não-Hodgkin (LNH) representam somente 2%-4% do total. Eles representam 2%-6% da mortalidade associada ao tumor entre todos os linfomas de cabeça e pescoço. Sua prevalência aumenta com a idade (pico de incidência aos 55 anos de idade) e o coeficiente entre homens e mulheres é de 2:1. Cirurgiões geralmente não pensam em LNH primário das glândulas salivares no pré-operatório, e os patologistas também têm dificuldade em definir o diagnóstico com base nos cortes congelados ou punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Tais dificuldades no diagnóstico pré e intraoperatório geralmente resultam em procedimentos radicais desnecessários ao paciente, com todos os seus riscos associados.

A fisiopatologia do LNH é desconhecida. Entretanto, a imunodeficiência induzida por medicamento ou adquirida aumenta o risco em 50-100 vezes. Alguns distúrbios autoimunes são cada vez mais reconhecidos como fatores de risco para o LNH. Em uma análise recentemente conduzida de 12 estudos caso-controle, envolvendo 29.423 participantes, a síndrome de Sjogren (SS) esteve associada a um aumento de 1000 vezes no risco de linfoma na zona marginal da glândula parótida, e a um aumento de 6,5 vezes no risco de LNH em geral¹. Geralmente, os LNH originam dos linfócitos B, com variados graus de diferenciação e podem envolver linfonodos (origem nodal) ou estruturas contendo abundante tecido linfático (origem extra nodal).

O linfoma primário da glândula parótida é um pequeno subgrupo de LNH de cabeça e pescoço. A incidência geral é de aproximadamente 0,3% de todos os tumores, 2%-5% das neoplasias das glândulas salivares e 5% dos linfomas extranodais²⁻⁴. Em contraste com outras localizações extranodais dos LNH, e envolvimento da glândula parótida, é mais provavelmente de baixo grau e os pacientes têm melhor prognóstico do que outros com LNH extranodais⁵.

O tratamento do linfoma primário da parótida inclui radioterapia e quimioterapia, como sugeridas em várias casuísticas publicadas. A excisão cirúrgica é preconizada somente como ferramenta diagnóstica.

Aqui, apresentamos os resultados de nossos tratamentos de oito linfomas de glândula parótida com radio e quimioterapia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Conduzimos um estudo retrospectivo de todos os pacientes tratados em nosso departamento com cirurgia da glândula parótida durante um período de 20 anos, de 1988 a 2008. Os pacientes com LNH da parótida tiveram seus tumores extraídos e analisados. Somente os pacientes com edema da parótida como primeiro sintoma, que não

tinham um diagnóstico prévio de linfoma e que mais tarde tiveram seus diagnósticos confirmados por histopatologia pós-operatória como linfoma da glândula parótida, foram incluídos no estudo. Os seguintes pacientes foram retirados do estudo: 1) Pacientes que tiveram linfoma diagnosticado no passado; 2) Pacientes que tiveram outras lesões simultâneas nas glândulas salivares; 3) Aqueles pacientes que tiveram outros sintomas de linfoma e, mais tarde, foram diagnosticados com envolvimento da glândula parótida.

Dados clínicos e da anamnese foram registrados a partir dos prontuários. Todos os pacientes foram submetidos a exames completos da cabeça e do pescoço. A propedêutica incluiu: Tomografia Computadorizada (TC) contrastada, punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e/ou análise histológica de uma peça obtida cirurgicamente. Em todos os casos, fizemos uma parotidectomia superficial com preservação do nervo facial após consulta com o paciente. Todas as peças obtidas cirurgicamente foram submetidas à avaliação histopatológica. Todos os pacientes foram estadiados seguindo-se o sistema de estadiamento de Ann-Arbor (Tabela 1). O estadiamento consistiu de um exame físico geral, triagem hematológica, TC de tórax, das regiões abdominal e pélvica e biópsia de medula óssea. A histopatologia da peça cirúrgica foi descrita de acordo com o sistema de classificação atualizado de Kiel. Após o diagnóstico, todos os casos receberam radioterapia (RT) e quimioterapia (QT).

Tabela 1. Sistema de Estadiamento de Ann Arbor para Linfoma Não-Hodgkin

Estágio	Descrição
I	Envolvimento de uma única região de linfonodos ou de um único sítio ou local extranodal (I _E)
II	Envolvimento de duas ou mais regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma, ou envolvimento localizado de um sítio ou órgão linfonodal (II _E) e uma ou mais regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma.
III	Envolvimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma, que pode também estar acompanhado de envolvimento localizado de um órgão ou sítio extranodal (III _E) do baço (III _S) ou ambos (III _{SE})
IV	Envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais sítios extranodais distantes.

Os pacientes receberam RT com feixe externo conformal de radiação sobre o leito da parótida e também dos linfonodos do pescoço de níveis I-II e III, quando indicado pelo estágio da doença. O tratamento foi administrado em todos os casos usando-se campos unilaterais anterior e posterior *wedged-pair* com fótons de 6 MV, colimado por MLC (colimador *multi leaf*). O volume-alvo foi expandido por margem estabelecida de um cm para gerar o volume-alvo planejado (VAP). Também amplificamos a RT com a ajuda de um feixe de elétrons de 9/12 MeV em seis pacientes com extensão superficial da lesão. Por meio

da técnica de *wedged-pair*, discretas angulações inferiores dos feixes evitaram dose de escape ao olho contralateral.

Somente os pacientes com acompanhamento mínimo de um ano foram incluídos. Nosso comitê de ética aprovou o estudo.

RESULTADOS

Entre os 346 pacientes submetidos à cirurgia da glândula parótida nos últimos 20 anos, 11 tiveram diagnóstico de LNH. O primeiro paciente com diagnóstico de LNH foi registrado em 1995. A idade média foi de 60 anos (variando entre 45-80 anos). O coeficiente entre homens/mulheres foi de 2:1. Três dos 11 pacientes com LNH foram retirados da revisão retrospectiva porque tinham tido um diagnóstico prévio de linfoma nos últimos três anos.

Todos os oito pacientes queixavam de inchaço na glândula parótida e em dois pacientes havia aumento bilateral das parótidas. Ao exame de cabeça e pescoço não se encontrou linfadenomegalia cervical em qualquer um dos pacientes. Em todos os casos, exames de imagens mostraram aumento bem delimitado no volume da parótida, sem sinais de malignidade ou invasão de tecido subjacente. A PAAF foi feita em sete pacientes, e todas vieram negativas para lesão linfática maligna. Em dois casos, ela indicou tumor de Warthin; outros dois foram sugestivos de lesão linfó epitelial benigna; e nos outros três casos remanescentes o resultado foi inconclusivo. Um paciente não foi submetido à PAAF. O diagnóstico de LNH em todos os pacientes foi estabelecido após exame histopatológico definitivo da peça cirúrgica. Dois pacientes com envolvimento bilateral foram submetidos à cirurgia no lado maior por causa de desconforto e com o propósito de prover diagnóstico definitivo. Cinco pacientes tiveram linfoma folicular de linfócitos B, com predominância de células bem clivadas; e os outros três tiveram diagnóstico de linfoma difuso de células grandes. Após exames de estadiamento: cinco pacientes foram classificados no estágio I e três no estágio II.

Após o diagnóstico, todos os pacientes foram tratados com radio e quimioterapia segundo os protocolos CHOP ou R-CHOP administrados em intervalos de duas semanas (ciclofosfamida - 750 mg/m²; doxorubicina - 50 mg/m²; vincristina - 1,4 mg/m²; prednisona 100 mg por 5 dias após 14 dias) Rituximab foi administrado em quatro casos diagnosticados após 2006, mas não foram notadas diferenças em desfecho. Provavelmente devido ao pequeno número de casos. Pacientes com LNH em estágio I sofreram três ciclos de quimioterapia, enquanto aqueles no estágio II sofreram três ciclos a mais. Todos os pacientes receberam feixe externo conformal de radioterapia no leito da parótida; os três pacientes com doença no estágio II receberam irradiação no pescoço até o grupo de linfonodos do nível III. A dose mediana administrada foi de 38,4 Gy (variando entre 36,8-40 Gy) a 1,8 até 2,0 Gy por fração. A

tolerância do paciente para com a dose de radiação definiu a dosagem final administrada de radioterapia.

Acompanhamento médio foi de dois anos (variando entre um e quatro anos). Após a radioterapia, controles local e regional foram definidos como ausência de recidiva da doença na cabeça e no pescoço e nos campos tratados, respectivamente, obtidos em 7/8 pacientes (87,5%); um paciente (12,5%) que não recebeu reforço do feixe de elétron teve recidiva local após seis meses. A toxicidade foi retrospectivamente classificada de acordo com os critérios de Toxicidade Comum v. 2.0 (CTC v. 2.0)⁶: seis pacientes (75%) tiveram mucosite grau I e dois pacientes tiveram disfagia grau I. (Tabelas 2 e 3) Nenhum dos sete pacientes que não tiveram recidivas teve doença residual palpável ou detectável na mais recente consulta de acompanhamento. Seis pacientes sobrevivem livres da doença em suas mais recentes visitas de acompanhamento. Um paciente com doença recidivante evoluiu para óbito oito meses após a recidiva. Um paciente morreu de outras causas não relacionadas à doença linfática. Ele faleceu dois anos após acompanhar seu tratamento e estava livre da doença na mais recente consulta de acompanhamento.

Tabela 2. Disfagia faríngea associada à radiação CTC v. 2.0.

Grau	Descrição
0	Nenhuma
1	Discreta disfagia, mas consegue se alimentar normalmente
2	Disfagia, exigindo predominantemente alimentos líquidos, macios ou pastosos
3	Disfagia, exigindo sonda para alimentação, hidratação parenteral ou hiperalimentação
4	Obstrução completa (não consegue deglutir saliva); ulceração com sangramento não induzidos por pequenos traumas, abrasão ou perfuração

Tabela 3. Mucosite devido à radiação CTC v. 2.0.

Grau	Descrição
0	Nenhuma.
1	Eritema de mucosa.
2	Reação pseudomembranosa em placas (lesões geralmente menores do que 1,5 cm em diâmetro e não-contíguas).
3	Reação pseudomembranosa confluyente (lesões contíguas maiores do que 1,5 cm em diâmetro).
4	Necrose ou ulceração profunda; pode incluir sangramento não-induzido por pequeno trauma ou abrasão.

DISCUSSÃO

A maioria dos linfomas extra nodais da cabeça e pescoço são LNH; e em 4%-5% dos casos a glândula parótida está envolvida^{3,7}. LNH primário de glândula parótida representa 1%-4% de todos os tumores de parótida. Entretanto, tais números não indicam a verdadeira prevalência

da doença⁸⁻¹⁰. Não se conhece a verdadeira prevalência de tal doença por causa da fraca uniformidade das casuísticas disponíveis. Os relatos presentes na literatura são antigos e, na última década, houve poucas casuísticas descrevendo tal doença.

Outras causas de confusão na literatura são: a verdadeira incidência da doença, e o real prognóstico quando de um estadiamento inadequado. Tal falta de dados sobre os exames dos pacientes é mais evidente nos primeiros casos descritos, devido à limitada disponibilidade de imagens e tecnologia naquela época, que nos dias de hoje são consideradas obsoletas. Como relatado por Lipton et al.¹¹ em 1971, até 35% dos pacientes com LNH, aparentemente confinados à cabeça e pescoço, tinham doença intra-abdominal após estadiamento adequado.

Há um debate na literatura científica quanto à verdadeira origem dos linfomas na glândula parótida. Batsakis publicou que a probabilidade da parótida ser afetada pelo LNH está associada à anatomia da glândula - rica em linfonodos e tecido linfóide¹². O linfoma Não-Hodgkin da parótida pode ser classificado como extranodal, quando sua origem é na mucosa associada ao tecido linfóide (MALT); ou nodal, quando sua origem é no linfonodo dentro da glândula. De acordo com alguns autores, as lesões nascem dos linfonodos associados à glândula, em seguida, o tecido glandular ao redor da lesão sofre envolvimento secundário. Essa teoria torna difícil estabelecer a verdadeira origem da doença¹².

Há, também, outros pesquisadores da área sugerindo que as glândulas salivares não contêm MALT normalmente, mas o adquirem como resultado de um distúrbio inflamatório autoimune como a síndrome de Sjogren (SS)¹³. Entretanto, a verdadeira origem do LNH na glândula parótida não é muito relevante porque o tratamento, até hoje, não é influenciado por tal detalhe¹⁰. Também acreditamos nessa proposição. Geralmente, se considera que um grande número de casos de doença no estágio I tem a doença MALT e o curso clínico é indolente, exigindo tratamento menos agressivo¹⁴. Entretanto, em nossa casuística atual, não encontramos pacientes com linfoma MALT, mesmo apesar de termos casos identificados como doença no estágio I. Nenhum dos nossos pacientes tinha SS, corroborando a sugestão de que o linfoma MALT tem maior probabilidade de ser descoberto em pacientes com SS.

Apesar de considerado insuficiente por alguns autores¹⁵, Hyman & Wolff¹⁶ sugeriram alguns critérios para considerar uma lesão com linfoma primário da glândula parótida: 1. O envolvimento da glândula precisa ser a primeira manifestação clínica da doença; 2. Histologicamente, a doença precisa envolver o parênquima da glândula e não os linfonodos adjacentes ou partes moles apenas; 3. Precisa haver confirmação da natureza maligna do infiltrado linfóide. Nós adotamos esses critérios para considerar o LNH primário como uma doença linfática maligna que afeta as glândulas parótidas.

O diagnóstico de linfoma da parótida não é fácil quando se avalia uma nova massa na glândula. A apresentação clínica não é distinta de outras condições que causam hipertrofia benigna da glândula, mas há algumas características clínicas e históricas que devem levar o médico a suspeitar de linfoma como uma possível etiologia para a massa.

Em nossa casuística, assim como na literatura consultada, a idade média ao diagnóstico esteve por volta dos 60 anos de idade. Os homens são mais frequentemente afetados do que as mulheres, e a razão para isso ainda não foi elucidada. A incidência de doença autoimune subjacente em tais pacientes foi relatada entre 0 e 44%^{16,17}. Portanto, precisamos ter um alto índice de suspeita naqueles pacientes que se apresentam com aumento de volume na região da parótida. Linfadenopatia cervical também deve levar o médico a considerar o diagnóstico¹⁸.

A maior parte dos tumores primários de glândulas salivares são linfomas B da zona marginal, originando-se em meio a uma sialadenite associada à doença autoimune, como a síndrome de Sjogrens. O linfoma primário de linfócitos T da glândula salivar é raro¹⁹. Em nossa casuística, até cinco de nossos pacientes tinham a variante folicular de linfócito B e os outros três remanescentes eram do tipo: linfoma de células grandes. Entretanto, nenhum estava associado a distúrbios de origem autoimune.

Sabe-se que as doenças autoimunes que afetam as glândulas salivares podem predispor o paciente a uma proliferação descontrolada do tecido linfático^{10,12,20}. Nesses pacientes, o LNH consistia de uma proliferação monoclonal de linfócitos B, originários dos infiltrados policlonais típicos de lesões linfoepiteliais benignas, que também encontramos em pacientes com síndrome de Sjogren²¹. A síndrome de Sjogren está associada a um aumento de 6,5 vezes no risco do paciente desenvolver LNH, um aumento de 250 vezes no risco de desenvolver LNH de glândula tireoide e um aumento dramático de 1000 vezes no risco de desenvolvimento de linfoma MALT de glândula parótida. Biologicamente falando, já está bem documentado que estímulo imune deflagrado por antígeno desenvolve o linfoma MALT na parótida em pacientes com síndrome de Sjogren¹.

Há um grupo difícil de pacientes com ou sem a síndrome de Sjogren que desenvolvem uma proliferação linforeticular atípica nas glândulas salivares. Tal lesão fica entre uma hiperplasia e uma neoplasia linforeticular, conhecida como pseudolymphoma²². Essa variedade de lesões e imagens histológicas pode explicar a opinião de que uma PAAF duvidosa ou uma seção congelada duvidosa são frequentemente seguidas de ou substituídas por parotidectomia superficial para se chegar a um diagnóstico definitivo. A coexistência da síndrome de Sjogren piora o prognóstico de tais pacientes²³. O período de sobrevivência desse grupo de pacientes é geralmente menor do que três anos. Essa redução na sobrevivência pode ser relacionada a

um envolvimento sistêmico frequente (lacrimar, digestivo ou cutâneo) e a alta incidência de um pior tipo histológico de LNH nesses pacientes. Esse raciocínio é confirmado observando-se a taxa de sobrevida de pacientes com Sjogren com LNH isolado de baixo grau, que têm a mesma taxa de sobrevida de outros pacientes com LNH de parótida sem SS^{12,14,24}.

O tumor de Warthin e linfomas malignos são raramente associados. O linfoma folicular é o linfoma mais comum em concomitância com o tumor de Warthin²⁵. Apesar de termos dois diagnósticos de tumor de Warthin na PAAF pré-operatória, nenhum foi diagnosticado na histologia final. Isso também aconteceu quando tivemos cinco linfomas foliculares confirmados histologicamente.

Freedman et al.⁷ relataram uma relação entre os achados histopatológicos e a sobrevida dos pacientes²⁶; o tipo nodular esteve associado a uma sobrevida prolongada na casuística publicada por eles. No presente pequeno grupo de pacientes, a sobrevida não esteve associada ao grau histológico ou ao padrão do linfoma.

A taxa relatada de disseminação sistêmica do LNH disponível na literatura varia entre 30% e 60%^{3,16,27}. A taxa relativamente baixa de estágio avançado (III-IV) relatada em casuísticas de LNH da parótida é contraditória com os achados gerais de LNH em outras regiões, onde a maioria dos pacientes tem doença difusa no momento do diagnóstico. Nossa casuística mostrou a mesma tendência de estágio à apresentação, onde todos os pacientes pertenciam aos estágios I ou II.

As taxas de sobrevida de pacientes com linfoma de parótida variam consideravelmente de um relato para outro, e são geralmente melhores do que aquelas de outros linfomas extranodais nos quais a taxa de sobrevida não excede os 41%⁷. A maioria dos autores relata uma sobrevida de longo prazo, que varia entre 50% e 75%^{3,7,26-29}. Há um consenso entre os autores com relação ao grau e a histologia do linfoma, de que estes parecem não modificar o prognóstico³⁰. Interessante é que parece haver uma relação entre o tamanho do tumor e a sobrevida. Foi relatado que se a lesão na parótida tiver um diâmetro de menos de seis centímetros de diâmetro, a taxa de sobrevida em cinco anos chega a 87%; por outro lado, quando o maior diâmetro é de mais de seis centímetros essa taxa cai para 61%^{31,32}. De qualquer forma, a redução cirúrgica do tumor por parotidectomia superficial não está relacionada a um melhor prognóstico³⁰.

Pacientes com LNH de grau intermediário a alto, em estágio I, ou doença de baixo grau no estágio II podem se beneficiar da radioterapia apenas^{8,9,28,30}. A taxa de controle local alcançada com radioterapia no tratamento do linfoma é muito alta, como relatado por vários estudos^{33,34}. Em nossa casuística, obtivemos controle local completo em 87% dos pacientes com quimioterapia e radioterapia. O fato de não haver lesão palpável no acompanhamento é

notável por causa da íntima relação entre volume tumoral e sobrevida, como mencionado anteriormente.

Quimioterapia é considerada um tratamento coadjuvante muito útil nesses pacientes^{8,9}, e foi utilizada em todos os nossos casos. Os pacientes com estágio avançado (II ou III) devem ser tratados com quimioterapia se a doença for curável ou se o paciente estiver sintomático. Nos casos de tumor de baixo grau ou se os pacientes estiverem assintomáticos, a quimioterapia pode ser postergada, como relatado por alguns autores³⁵.

A taxa de complicação para os pacientes que tratamos foi relativamente baixa, com seis (75%) casos de mucosite grau I e dois (25%) casos de disfagia transitória associada.

O único papel da cirurgia nesses casos é servir como ferramenta diagnóstica. Em sintonia com vários autores, recomendamos parotidectomia superficial para todas as massas parotídeas não diagnosticadas e para resultados obscuros obtidos por meio da PAAF^{3,18,36-39}. Ao receber um diagnóstico de seção congelada positiva de um linfoma de parótida, o procedimento deverá ser interrompido imediatamente e não se deve fazer qualquer outra excisão.

CONCLUSÕES

A presença de massa na glândula parótida é uma situação comum na prática clínica, e os pacientes acometidos de linfomas são clinicamente semelhantes àqueles que possuem lesão benigna. Um relato de doença autoimune e linfadenopatia clinicamente importante nesses pacientes deve aumentar o índice de suspeita sobre uma doença linfática maligna. A propedêutica deve incluir exames de imagem e a biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF), que pode ser diagnóstica em alguns casos.

Entretanto, a maioria dos pacientes necessita de parotidectomia superficial para se chegar a um diagnóstico definitivo, uma vez que tanto a PAAF quanto os cortes congelados são frequentemente inconclusivos. É obrigatório que se faça uma avaliação completa do paciente antes do início do tratamento. Os pacientes com doença nos estágios iniciais ou LNH primário de baixo grau na parótida têm melhor prognóstico. Apesar do número de casos em nossa casuística ser pequeno e o tempo de acompanhamento ter sido limitado, o protocolo de tratamento, incluindo quimio e radioterapia, mostrou boa taxa de resposta em nossos pacientes com risco mínimo de recidiva, proporcionando tanto para os pacientes quanto para os médicos a tão necessária segurança com relação ao seu uso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008;111(8):4029-38.

2. Sarris AH, Papadimitrakopoulou V, Dimopoulos MA, Smith T, Pugh W, Ha CS, et al. Primary parotid lymphoma: the effect of International Prognostic Index on outcome. *Leuk Lymphoma*. 1997;26(1-2):49-56.
3. Gleeson MJ, Bennett MH, Cawson RA. Lymphomas of salivary glands. *Cancer*. 1986;58(3):699-704.
4. Harris NL. Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am J Clin Pathol*. 1999;111(Suppl. 1):S94-S103.
5. Ampil FL, Misra RP. Malignant lymphoma of the salivary gland: case reports and review of the literature. *Radiat Med*. 1987;5(1):20-6.
6. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(1):13-47.
7. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*. 1972;29(1):252-60.
8. Emanuel IA. Malignant lymphoma presenting as a parotid mass. *J Laryngol Otol*. 1976;90(4):381-92.
9. Hjorth L, Dommerby H, Kruse S, Nielsen A. Primary malignant lymphoma of the salivary glands. *Tumori*. 1986;72(5):491-7.
10. Nichols RD, Rebuck JW, Sullivan JC. Lymphoma and the parotid gland. *Laryngoscope*. 1982;92(4):365-9.
11. Lipton A, Lee BJ. Prognosis of stage I lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma. *N Engl J Med*. 1971;284(5):230-3.
12. Batsakis JG. Primary lymphomas of the salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1986;95(1 Pt 1):107-8.
13. Tagnon BB, Theate I, Weynand B, Hamoir M, Coche EE. Long-Standing mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the parotid gland: CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(6):1563-5.
14. Nime FA, Cooper HS, Eggleston JC. Primary malignant lymphomas of the salivary glands. *Cancer*. 1976;37(2):906-12.
15. Shikhani A, Samara M, Allam C, Salem P, Lenhard R. Primary lymphoma in the salivary glands: report of five cases and review of the literature. *Laryngoscope*. 1987;97(12):1438-42.
16. Hyman GA, Wolff M. Malignant lymphomas of the salivary glands. *Am J Clin Pathol*. 1976;65(4):421-38.
17. Takahashi H, Tsuda N, Tezuka F, Fujita S, Okabe H. Non-Hodgkins lymphomas of the major salivary gland: a morphologic and immunohistochemical study of 15 cases. *J Oral Pathol Med*. 1990;19(7):306-12.
18. Loggins JP, Urquhart A. Preoperative distinction of parotid lymphomas. *J Am Coll Surg*. 2004;199(1):58-61.
19. Hew WS, Carey FA, Kernohan NM, Heppleston AD, Jackson R, Jarrett RF. Primary T cell lymphoma of salivary gland: a report of a case and review of the literature. *J Clin Pathol*. 2002;55(1):61-3.
20. Lichtenfeld JL, Kirschner RH, Wiernik PH. Familial Sjögren's syndrome with associated primary salivary gland lymphoma. *Am J Med*. 1976;60(2):286-92.
21. Morgan WS. The probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to Sjögren's syndrome. *N Engl J Med*. 1954;251(1):5-10.
22. Whaley K, Webb J, McAvoy BA, Hughes GR, Lee P, MacSween RN, et al. Sjogren's syndrome. 2. Clinical association and immunological phenomena. *Q J Med*. 1973;42(167):513-48.
23. Batsakis JG, Regezi JA. Selected controversial lesions of the salivary glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 1977;10(2):309-28.
24. Hiltbrand JB, McGuirt WF, Matthews BL. Primary malignant lymphoma of the parotid gland - two case reports. *Head Neck*. 1990;102(1):77-81.
25. Saxena A, Memauri B, Hasegawa W. Initial diagnosis of small lymphocytic lymphoma in parotidectomy for Warthin tumor, a rare collision tumor. *J Clin Pathol*. 2005;58(3):331-3.
26. Freedman SI. Malignant lymphomas of the major salivary glands. *Arch Otolaryngol*. 1971;93(2):123-7.
27. Colby TV, Dorfman RF. Malignant lymphomas involving the salivary glands. *Pathol Ann*. 1979;14(Pt 2):307-24.
28. Macht SD, Pett SD, Tsangaris NT. Non-Hodgkin lymphoma of the parotid gland: diagnosis, evaluation and treatment. *Ann Plast Surg*. 1978;2(1):37-41.
29. Dunn P, Kuo TT, Shih LY, Lin TL, Wang PN, Kuo MC, et al. Primary salivary gland lymphoma: a clinicopathologic study of 23 cases in Taiwan. *Acta Haematol*. 2004;112(4):203-8.
30. Mehle ME, Kraus DH, Wood BG, Tubbs R, Tucker HM, Lavertu P. Lymphoma of the parotid gland. *Laryngoscope*. 1993;103(1 Pt 1):17-21.
31. Goldwein JW, Coia LR, Hanks GE. Prognostic factors in patients with early stage non-Hodgkins lymphomas of the head and neck treated with definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;20(1):45-51.
32. Jagannath S, Velasquez WS, Tucker SL, Fuller LM, McLaughlin PW, Manning JT, et al. Tumor burden assessment and its implication for a prognostic model in advanced diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1986;4(6):859-65.
33. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(5):1219-27.
34. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol*. 1996;14(4):1282-90.
35. Portlock CS, Rosenberg SA. No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkins lymphomas of favorable histologic types. *Ann Intern Med*. 1979;90(1):10-3.
36. Watkin GT, MacLennan KA, Hobsley M. Lymphomas presenting as lumps in the parotid region. *Br J Surg*. 1984;71(9):701-2.
37. Nussbaum M, Cho HT, Som ML. Parotid space tumors of non-salivary origin. *Ann Surg*. 1976;183(1):10-2.
38. Arshad AR. Benign parotid lesions: is near total parotidectomy justified? *Ann Acad Med Singapore*. 2006;35(12):889-91.
39. Giaslakitiotis K, Androulaki A, Panagoulas G, Kyrtonis MC, Lazaris AC, Kanakis DN, et al. T cell lymphoblastic lymphoma in parotidectomy for Warthin's tumor: case report and review of the literature. *Int J Hematol*. 2009;89(3):359-64.