

ARTIGO ORIGINAL

Clinicopathologic factors associated with recurrence in parotid carcinoma[☆]



Dong Hoon Lee^{a,b}, Tae Mi Yoon^{a,b}, Joon Kyoo Lee^{a,b,*} e Sang Chul Lim^{a,b}

^a Chonnam National University, Medical School, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hwasun, Coreia do Sul

^b Chonnam National University, Hwasun Hospital, Hwasun, Coreia do Sul

Recebido em 12 de janeiro de 2017; aceito em 1 de agosto de 2017

Disponível na Internet em 11 de novembro de 2017

KEYWORDS

Parotid gland;
Parotid cancer;
Recurrence;
Surgical procedures;
Radiotherapy

Abstract

Introduction: Parotid carcinomas have varying histological types and diverse biologic behaviors. Establishing an adequate treatment plan and predicting recurrence is important.

Objective: To analyze the risk factors associated with recurrence in our 5 year experience with 30 cases of primary parotid carcinoma undergoing surgery at a single institute.

Methods: From January 2009 to December 2013, 30 patients with surgical treatment of parotid carcinoma were identified based on their medical records.

Results: The 30 patients were comprised of 17 males and 13 females. Among 11 patients with T4 tumors, seven patients had recurrence. Among seven patients with cervical nodal metastasis, all patient except one had recurrence. Clinically late stages (stage III and IV) showed more common recurrence than early stage (stage I and II) lesions. Lymphovascular invasion was seen in 5 patients, and all patients had recurrence. Among 11 patients with extracapsular spread, 7 patients had recurrence. In 17 patients with high grade carcinomas, ten patients had recurrence. In 13 patients with low grade carcinomas, no patients experienced recurrence.

Conclusion: T- and N-stage, clinical stage, lymphovascular invasion, extracapsular spread, and histopathologic grade correlate significantly with recurrence in parotid carcinoma.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.08.003>

[☆] Como citar este artigo: Lee DH, Yoon TM, Lee JK, Lim SC. Clinicopathologic factors associated with recurrence in parotid carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:691–6.

* Autor para correspondência.

E-mail: joonkyoo@jnu.ac.kr (J.K. Lee).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Glândula parótida;
Câncer de parótida;
Recorrência;
Procedimentos
cirúrgicos;
Radioterapia

Fatores clínico-patológicos associados à recorrência de carcinoma de parótida**Resumo**

Introdução: Os carcinomas da parótida têm diferentes tipos histológicos e comportamentos biológicos diversos. O estabelecimento de um plano de tratamento adequado e a previsão de recorrência são muito importantes.

Objetivo: Analisar os fatores de risco associados à recorrência em nossa experiência de cinco anos com 30 casos de carcinoma parotídeo primário submetidos a cirurgia em uma única instituição.

Método: De janeiro de 2009 a dezembro de 2013, 30 pacientes com tratamento cirúrgico de carcinoma parotídeo foram identificados com base nos prontuários.

Resultados: Entre os 30 pacientes, 17 eram homens e 13, mulheres. Dos 11 pacientes com tumores T4, sete apresentaram recorrência. Entre sete pacientes com metástase em linfonodo cervical, todos, exceto um, apresentaram recorrência. Lesões em estágios clínicos tardios (III e IV) apresentaram recorrência mais comumente do que as dos estágios iniciais (I e II). A invasão linfovascular foi observada em cinco pacientes e todos os cinco apresentaram recorrência. Entre 11 pacientes com disseminação extracapsular, sete apresentaram recorrência. Dos 17 pacientes com carcinomas de alto grau, dez apresentaram recorrência. Em 13 pacientes com carcinomas de baixo grau, nenhum apresentou recorrência.

Conclusão: Estágios T e N, estágio clínico, invasão linfovascular, disseminação extracapsular e grau histopatológico correlacionam-se de maneira significativa com recorrência do carcinoma de parótida.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O carcinoma de parótida é uma neoplasia maligna incomum, constitui 1%-3% de todos os cânceres de cabeça e pescoço¹⁻⁵ e apresenta diferentes tipos histológicos e comportamentos biológicos diversos.¹⁻⁵ O seu tratamento continua a ser desafiador devido à relativa raridade, comportamento biológico imprevisível e risco de recorrência.^{1,2,5,6}

Portanto, é importante estabelecer um plano de tratamento adequado que preveja a possibilidade de recorrências.⁵ Em geral, a cirurgia é o tratamento de escolha para todos os tumores de parótida e a radioterapia (RT) pós-operatória é aplicada como tratamento complementar.^{2,4-6} No entanto, há poucos relatos publicados sobre a previsão de recorrência.⁵ A identificação de fatores associados à recorrência é de extrema relevância para o tratamento de carcinomas parotídeos.

O objetivo deste estudo foi analisar fatores de risco associados à recorrência em nossa experiência de cinco anos com 30 casos de carcinoma primário de parótida submetidos a tratamento cirúrgico em uma única instituição.

Método

Após a aprovação do Conselho de Revisão Institucional do nosso hospital (CNUHH-2016-134), foi feita uma revisão retrospectiva para avaliação de pacientes que haviam sido submetidos a tratamento cirúrgico por carcinoma parotídeo no Departamento de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço do hospital de janeiro de 2009 a dezembro de 2013. A revisão de prontuários identificou 30

pacientes operados por carcinoma de parótida. Os dados clínico-patológicos dos carcinomas parotídeos foram revisados, inclusive idade, sexo, sintomas, duração dos sintomas, estado dos linfonodos, citologia de punção aspirativa com agulha fina (PAAF), estágio geral, resultados histopatológicos, procedimentos cirúrgicos e complicações. A versão de 2010 do sistema de estadiamento TNM do *American Joint Committee on Cancer* foi usada para estadiamento clínico.⁷

Todos os pacientes foram submetidos a exame de tomografia computadorizada (TC) feito antes da cirurgia para avaliar a extensão das lesões e para o planejamento do tratamento. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) foi feita para pacientes com malignidade por PAAF. Todos os pacientes, exceto dois, foram submetidos à PAAF.

O tipo e a extensão da cirurgia feita dependeram do diagnóstico pré-operatório, do local primário e do julgamento clínico do cirurgião. Todos os pacientes foram submetidos a ressecção oncológica macroscópica completa. Parotidectomia superficial foi feita quando um pequeno carcinoma estava localizado no lobo superficial. Parotidectomia total foi feita quando o carcinoma se localizava no lobo profundo ou em tumores diagnosticados como malignos pela PAAF. A parotidectomia radical, que envolve a remoção de todo o tecido parotídeo, bem como o sacrifício do nervo facial, foi feita se o nervo facial estivesse comprometido pelo carcinoma ou se a função pré-operatória do nervo facial estivesse prejudicada pela presença da doença maligna. O esvaziamento cervical foi feito nos casos em que na avaliação pré-operatória, pelo PAAF e exame radiológico, foram encontrados linfonodos aumentados do pescoço.

O manejo pós-operatório, como a RT e quimiorradioterapia concomitante (QRC), dependeu do estágio do tumor

e da classificação histológica. Radioterapia pós-operatória foi feita em pacientes com metástase em linfonodos, carcinoma de alto grau, margem cirúrgica positiva e alto estágio clínico. Dreno cirúrgico foi mantido por meio de aspiração. Todos os casos de carcinoma de parótida foram confirmados histopatologicamente. A complicação de paralisia facial pós-operatória foi avaliada de acordo com a graduação de House Brackman. A monitoração intraoperatória do nervo facial foi usada de rotina. O período de sobrevida global foi determinado a partir da data da cirurgia até a data da morte ou a data da última consulta.

O software SPSS versão 20.0 foi usado para fazer análises estatísticas. O teste exato de Fisher foi usado para analisar a associação entre recorrência/margem cirúrgica e parâmetros clínico-patológicos. As taxas de sobrevida foram calculadas com o método de Kaplan-Meier com o teste *log-rank*. A análise multivariada para a sobrevida foi feita com o modelo de regressão de risco proporcional de Cox. A importância estatística foi definida como um valor $p < 0,05$.

Resultados

Este grupo de 30 pacientes incluiu 17 (56,7%) homens e 13 (43,3%) mulheres. A idade variou entre 23 e 83 anos com média de $62,6 \pm 14,1$. Todos os pacientes, exceto dois (28/30, 93,3%), apresentaram um tumor de aumento lento no interior da glândula parótida. Os dois pacientes restantes foram incidentalmente diagnosticados por PET-TC. Das 30 lesões, 13 carcinomas parotídeos (43,3%) estavam na glândula parótida direita e 17 (56,7%) na esquerda. A maioria das lesões era assintomática. A duração dos sintomas variou de 1-120 meses, com uma média de $12,2 \pm 22,7$.

Treze pacientes (43,3%) foram classificados com tumores T1, cinco (16,7%) com T2, um (3,3%) com T3 e 11 (36,7%) com T4. Sete casos (23,3%) tiveram metástase nos linfonodos e nenhum paciente apresentou metástase a distância. Segundo o estadiamento clínico, 12 pacientes (40,0%) foram classificados como estágio I, quatro (13,3%) II, um (3,3%) III e 13 (43,3%) IV.

O procedimento cirúrgico mais comum foi a parotidectomia superficial ($n = 13$, 43,3%), seguida por parotidectomia total ($n = 12$, 40,0%) e parotidectomia radical ($n = 5$, 16,7%). Foi feito esvaziamento cervical em 15 pacientes (50%).

Onze pacientes apresentaram carcinoma ductal salivar, seguido de carcinoma mucoepidermoide ($n = 7$), carcinoma espinocelular ($n = 3$), carcinoma ex-adenoma pleomórfico ($n = 2$), carcinoma de células acínicas ($n = 2$), carcinoma adenóide cístico ($n = 2$), carcinoma epitelial-mioepitelial ($n = 1$), carcinoma linfoepitelial ($n = 1$) e adenocarcinoma polimorfo de baixo grau ($n = 1$). Quatorze pacientes foram submetidos à RT pós-operatória e sete à QRC.

Dentre os 28 pacientes submetidos à PAAF, 15 foram diagnosticados com carcinoma parotídeo, mas nos 13 restantes houve falha no diagnóstico pré-operatório. A PAAF teve uma sensibilidade diagnóstica de 53,6%, especificidade diagnóstica de 0%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 0% e precisão de 53,6% para o diagnóstico de tumores parotídeos benignos. Não foram observadas complicações específicas após PAAF.

Nos resultados histopatológicos, as margens cirúrgicas foram negativas em 16 (53,3%) pacientes, positivas em

Tabela 1 Resumo dos fatores clínico-patológicos associados à margem cirúrgica

Fatores	Margem cirúrgica		Valor p
	Negativo (n = 16)	Próximo ou positivo (n = 14)	
<i>Estágio T</i>			0,257
T1, T2, T3	12	7	
T4	4	7	
<i>Estágio N</i>			0,675
N0	13	10	
N1, N2	3	4	
<i>Estágio</i>			0,141
I, II	11	5	
III, IV	5	9	
<i>Invasão linfovascular</i>			0,157
Negativo	15	10	
Positivo	1	4	
<i>Disseminação extracapsular</i>			0,007
Negativo	14	5	
Positivo	2	9	
<i>Grau histológico</i>			0,484
Baixo grau	8	5	
Alto grau	8	9	
<i>Recorrência</i>			0,122
Não	13	7	
Sim	3	7	

Tabela 2 Resumo de fatores clínico-patológicos associados à recorrência

Fatores	Recorrência		Valor p
	Sim (n = 10)	Não (n = 20)	
<i>Estágio T</i>			0,042
T1, T2, T3	3	16	
T4	7	4	
<i>Estágio N</i>			0,001
N0	4	19	
N1, N2	6	1	
<i>Estágio</i>			0,004
I, II	1	15	
III, IV	9	5	
<i>Invasão linfovascular</i>			0,019
Negativo	5	20	
Positivo	5	0	
<i>Disseminação extracapsular</i>			0,042
Negativo	3	16	
Positivo	7	4	
<i>Quimiorradiação</i>			0,013
Sim	10	11	
Não	0	9	
<i>Grau histológico</i>			0,003
Baixo grau	0	13	
Alto grau	10	7	

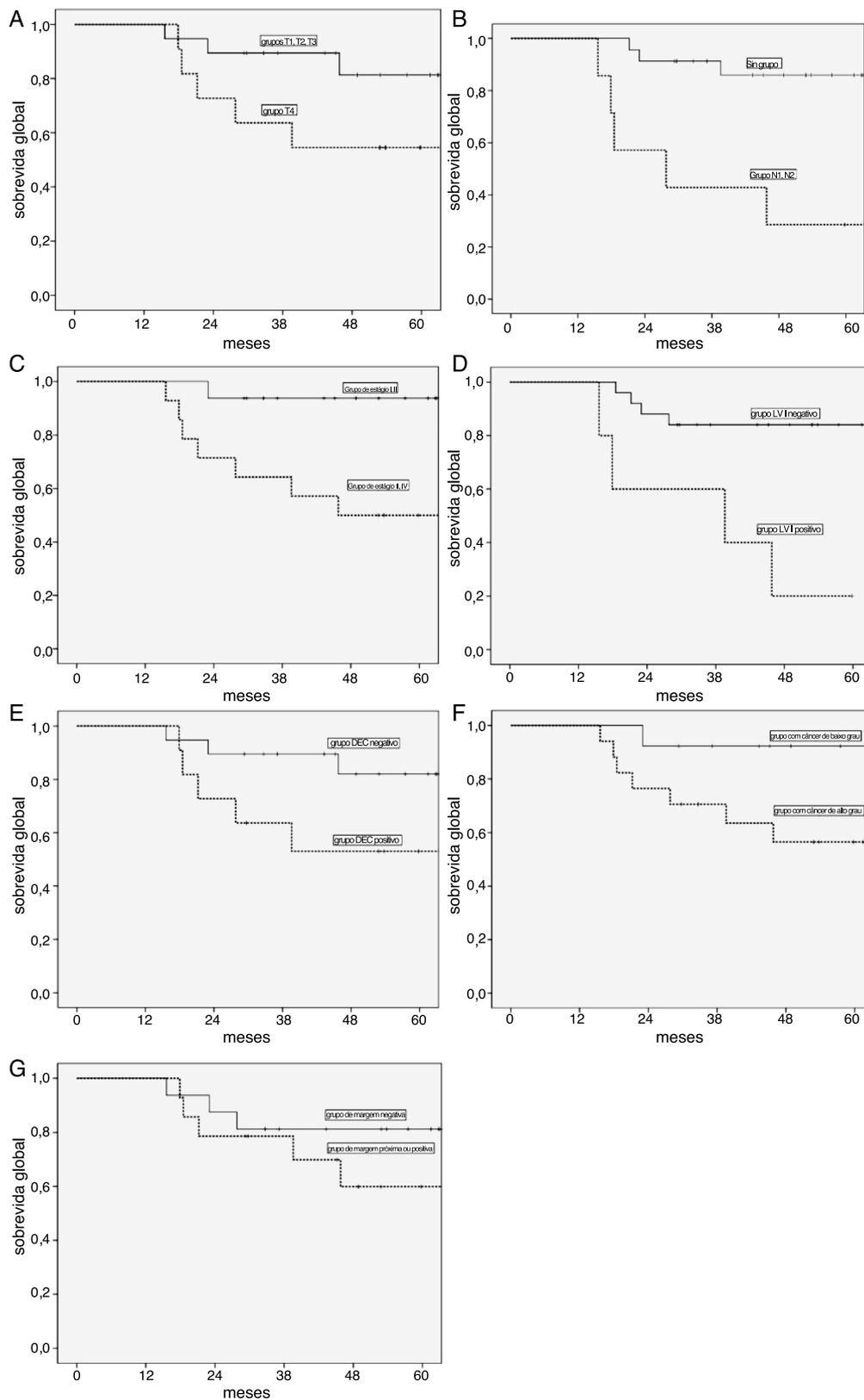


Figura 1 Comparação de sobrevivência de acordo com os fatores clínico-patológicos. A, estágio T (p = 0,097); B, estágio N (p = 0,001); C, estágio clínico (p = 0,011); D, invasão linfocelular (p = 0,002); E, disseminação extracapsular (p = 0,078); F, grau histopatológico (p = 0,049); G, margem cirúrgica (p = 0,313).

quatro (13,3%) e próximas (< 5 mm) em 10 pacientes (33,3%) (tabela 1). Invasão perineural, invasão linfovascular e disseminação extracapsular foram observadas em sete, cinco e 11 pacientes, respectivamente. A classificação histopatológica revelou que 13 pacientes (43,3%) foram classificados como carcinoma de baixo grau, nenhum apresentava carcinoma de grau intermediário e 17 (56,7%) apresentaram carcinoma de alto grau.

Nove (30,0%) pacientes apresentaram paralisia do nervo facial. Quatro desses tiveram melhora espontânea nos três meses seguintes à cirurgia. Os cinco restantes apresentaram paralisia completa do nervo facial (House Brackman Grau VI), porque em todos eles o nervo facial foi sacrificado deliberadamente devido ao envolvimento do tumor maligno.

Dez pacientes (33,3%) apresentaram recorrência (tabela 2). Os locais de recorrência foram no próprio sítio em seis pacientes e distantes em sete. Três pacientes apresentaram metástases locais e distantes. Os locais de metástase a distância foram pulmão e fígado. Entre os pacientes sobreviventes, um paciente se encontrava com vida com carcinoma recorrente na ausência de qualquer outro tratamento no último acompanhamento.

O período de seguimento médio após a cirurgia foi de $56,7 \pm 16,0$ meses com intervalo de 29-86 meses. A taxa de sobrevida global de dois, três e cinco anos foi de 80%, 71% e 71%, respectivamente. De acordo com o método de Kaplan-Meier, estágio N, estágio clínico, invasão linfovascular, grau histopatológico correlacionaram-se significativamente com a sobrevida no carcinoma parotídeo (fig. 1). Na análise de regressão multivariada de Cox, apenas o estágio N foi associado à sobrevida neste estudo (tabelas 3 e 4). Portanto, o estágio N foi o fator mais significativo em pacientes com carcinoma parotídeo.

Discussão

Estudos anteriores sugeriram vários fatores clínicos e histológicos associados à recorrência do carcinoma parotídeo, como o sistema de estadiamento TNM, estágio clínico, invasão perineural ou linfovascular, disseminação extracapsular, margem cirúrgica positiva e grau histológico.^{1,4,5,8-12} Neste estudo, fatores associados à recorrência foram o estágio T e N, estágio clínico, invasão linfovascular, disseminação extracapsular e grau histopatológico (tabela 2).

Entre os 11 pacientes com tumores T4, sete apresentaram recorrência. Entre 19 pacientes com tumores T1, T2

e T3, apenas três apresentaram recorrência. Os tumores T4 apresentaram mais recorrência do que outros tumores ($p < 0,05$). Entre sete pacientes com metástase nodal cervical (N1, N2), todos, exceto um, tiveram recorrência. Houve diferença significativa entre metástase linfonodal cervical e a recorrência do carcinoma parotídeo ($p < 0,05$). No estadiamento clínico, os estágios tardios (III e IV) apresentaram recorrência com maior frequência do que as lesões iniciais (estágios I e II) ($p < 0,05$). Neste estudo, tumores T4, metástases dos linfonodos cervicais e maior estágio clínico foram fatores prognósticos relacionados com recorrência do carcinoma de parótida.

Além disso, a disseminação extracapsular foi considerada como fator associado à margem cirúrgica (tabela 1). Nos resultados histopatológicos, a invasão linfovascular foi observada em cinco pacientes e todos apresentaram recorrência. Entre 11 pacientes com disseminação extracapsular, sete apresentaram recorrência. Dos 19 pacientes sem disseminação extracapsular, apenas três apresentaram recorrência. Em 17 pacientes com carcinomas de alto grau, 10 apresentaram recorrência. Entre os 13 pacientes com carcinomas de baixa qualidade, nenhum apresentou recorrência. Neste estudo, a presença de invasão linfovascular e disseminação extracapsular, bem como carcinomas de alto grau, foi fator prognóstico relacionado à recorrência do carcinoma de parótida. Em especial, todos os cinco pacientes com invasão linfovascular apresentaram metástase a distância. Desses cinco pacientes, dois apresentaram metástases locais e distantes. Além disso, não houve recorrência de carcinoma de parótida de baixo grau neste estudo (tabelas 3 e 4).

O carcinoma da parótida geralmente requer uma combinação de modalidades de tratamento.^{1,6-13} A ressecção cirúrgica seguida de RT ou QRC melhora o controle locoregional e a sobrevida global.^{3,6,13} Nossas indicações de RT pós-operatória incluíram margens positivas ou próximas, carcinomas de alto grau, invasão perineural ou linfovascular e metástase de linfonodos cervicais. Dos nossos pacientes com carcinomas de baixo grau ($n = 13$), quatro ficaram bem sem terapia de modalidade combinada com cirurgia seguida de RT pós-operatória devido a margens cirúrgicas próximas. Em carcinomas de alto grau ($n = 17$), dez pacientes foram submetidos a cirurgia e RT pós-operatória e sete a cirurgia e QRC pós-operatória. Recomendou-se o esvaziamento cervical simultâneo quando uma metástase cervical foi clinicamente detectada ou quando uma neoplasia maligna de alto grau histológico, de

Tabela 3 Regressão multivariada de Cox da associação com sobrevida

Covariável	Valor p	Razão de risco	Intervalo de confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
Idade	0,784	0,988	0,903	1,080
Estágio T	0,626	0,495	0,029	8,362
Estágio N	0,045	9,462	1,052	85,093
Disseminação extracapsular	0,367	4,334	0,179	105,162
Margem cirúrgica	0,973	0,971	0,175	5,377

Tabela 4 Regressão logística da associação com sobrevida

Covariável	Valor p	Exp (B)	Intervalo de confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
Idade	0,576	1,042	0,902	1,203
Estágio T	0,675	1,949	0,087	43,888
Estágio N	0,050	24,597	0,993	609,112
Disseminação extracapsular	0,470	4,722	0,070	318,258

estágio alto, paralisia facial ou invasão extraparotídea foi diagnosticada.⁴ Em nossa amostra, o esvaziamento cervical radical foi feito em sete casos de carcinomas parotídeos com metástase de linfonodos cervicais e o esvaziamento cervical eletivo foi feito em oito pacientes com carcinoma de parótida N0.

Neste estudo, os fatores significativamente associados à recorrência foram estágio T e N, estágio clínico, invasão linfovascular, disseminação extracapsular e grau histopatológico. A disseminação extracapsular, por sua vez, foi considerada como fator associado à margem cirúrgica. No entanto, os fatores limitantes deste estudo foram o tamanho pequeno da amostra e o fato de se tratar de um estudo de revisão retrospectiva. Mais estudos que envolvam marcadores moleculares são necessários para proporcionar uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos da recorrência do carcinoma da parótida.

Conclusão

O estágio T e N, o estágio clínico, a invasão linfovascular, a disseminação extracapsular e a classificação histopatológica correlacionam-se significativamente com a recorrência do carcinoma de parótida. Neste estudo, o estágio N foi o fator mais significativo. Pacientes de alto risco necessitam de cirurgia inicial agressiva com RT pós-operatória e acompanhamento regular de longo prazo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este estudo teve apoio de uma bolsa (HCRI 15004-1) do Instituto de Ciências Biomédicas do CNUHH. Os autores gostariam de agradecer ao Dr. Kweon SS (Chonnam National University) pela avaliação estatística.

Referências

1. Lequerica-Fernández P, Peña I, Villalain L, Rosado P, de Vicente JC. Carcinoma of the parotid gland: developing prognostic indices. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:821–8.

2. Stodulski D, Mikaszewski B, Stankiewicz C. Signs and symptoms of parotid gland carcinoma and their prognostic value. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41:801–6.
3. Kaur J, Goyal S, Muzumder S, Bhasker S, Mohanti BK, Rath GK. Outcome of surgery and post-operative radiotherapy for major salivary gland carcinoma: ten year experience from a single institute. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:8259–63.
4. Maruo T, Fujimoto Y, Yoshida K, Hiramatsu M, Suzuki A, Nishio N, et al. Effect of clinical symptoms on the indication for selective neck dissection for N0 carcinoma of the parotid gland. *Oncol Lett.* 2014;8:335–8.
5. Lee DY, Park MW, Oh KH, Cho JG, Kwon SY, Woo JS, et al. Clinicopathologic factors associated with recurrence in low- and high-grade parotid cancers. *Head Neck.* 2016;38 Suppl. 1:E1788–93.
6. Shah K, Javed F, Alcock C, Shah KA, Pretorius P, Milford CA. Parotid carcinoma treatment with surgery followed by radiotherapy in Oxford over 15 years. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011;93:218–22.
7. Edge SB, Byrd DR, Compton C, Fritz AG, Greene FL, Trotti A III, editors. *AJCC cancer staging MANUAL.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
8. Mariano FV, da Silva SD, Chulan TC, de Almeida OP, Kowalski LP. Clinicopathological factors are predictors of distant metastasis from major salivary gland carcinomas. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:504–9.
9. Petruzzelli GJ. The biology of distant metastasis in head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001;63:192–201.
10. Bron LP, Traynor SJ, McNeil EB, O'Brien CJ. Primary and metastatic cancer of the parotid: comparison of clinical behavior in 232 cases. *Laryngoscope.* 2003;113:1070–5.
11. Cederbalad L, Johansson S, Enblad G, Engström M, Blomquist E. Cancer of the parotid gland: long-term follow-up. A single centre experience on recurrence and survival. *Acta Oncol.* 2009;48:549–55.
12. Tullio A, Marchetti C, Sesenna E, Brusati R, Cocchi R, Eusebi V. Treatment of carcinoma of the parotid gland: the results of a multicenter study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59:263–70.
13. Pederson AW, Salama JK, Haraf DJ, Witt ME, Stenson KM, Portugal L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy for locoregionally advanced and high-risk salivary gland malignancies. *Head Neck Oncol.* 2011;3:31.