

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Tratamentul chirurgical în tumorile maligne parotidiene

Doctorand **Octavian Chiș**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Silviu Albu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	17
1. Embriologia regiunii parotidiene	17
2. Anatomia regiunii parotidiene și corelații fiziologice	21
3. Epidemiologia tumorilor parotidiene	29
3.1. Incidența	29
3.2. Factori de risc	31
3.3. Corelații ale cancerului glandelor salivare cu alte neoplazii	32
4. Bilanț clinic, paraclinic și considerații de tratament multimodal în tumorile maligne parotidiene	35
4.1. Bilanț clinic	35
4.1.1. Încadrare generală	36
4.1.2. Clasificare	36
4.1.3. Caractere generale	38
4.2. Bilanț explorator funcțional privind glanga parotidă	41
4.2.1. Imagistica	41
4.2.2. Fibroscopia	44
4.2.3. Puncția aspirativă cu ac fin	44
4.2.4. Electroneurografia nervului facial	46
4.3. Stadializarea	46
4.4. Considerații de tratament multimodal în tumorile maligne parotidiene	49
CONTRIBUȚII PERSONALE	55
1. Obiective	55
2. Metodologie generală	57
3. Studiul 1. Considerații ale tratamentului chirurgical în tumorile maligne primare parotidiene	59
3.1. Introducere	59
3.2. Obiective	60
3.3. Material și metodă	60
3.4. Rezultate	61
3.4.1. Studiul statistic al incidenței cancerului parotidian	61
3.4.2. Investigații diagnostice imagistice principale în patologia primară malignă a glandei parotide	63
3.4.3. Diagnosticul histopatologic în patologia primară malignă a glandei parotide	65
3.4.3.1. Puncția aspirativă cu ac fin	66
3.4.4. Particularități și încadrare chirurgicală în carcinomul primar al glandei parotide	67
3.4.5. Rolul chirurgiei în patologia tumorală primară a glandei parotide	68
3.4.5.1. Incizia	69
3.4.5.2. Disecția nervului facial-parotidectomia	72
3.4.5.3. Limfadenectomia	84
3.4.5.4. Reconstrucție postrezechțională	90
3.4.5.5. Complicații postparotidectomie pentru carcinomul primar parotidian	99
3.4.6. Bilanț histopatologic postchirurgical al pacienților cu carcinoame primare parotidiene	106
3.4.7. Aspecte postterapeutice chirurgicale privind prognosticul în carcinomul primar al	109

glandei parotide	
3.4.8.Aspecte generale privind calitatea vieții la pacienții tratați pentru tumori maligne primare parotidiene	109
3.5.Discuții	114
3.6.Concluzii de etapă	119
4.Studiul 2. Tumori maligne primare parotidiene (observație și analiză postterapeutică pe termen scurt și mediu – 3 și 5 ani)	121
4.1.Introducere	121
4.2.Ipoteză de lucru/obiective	121
4.3.Material și metodă	122
4.4.Rezultate	123
4.4.1.Analiza supraviețuirii în carcinomul primar al glandei parotide la 3 și 5 ani	124
4.4.1.1. Analiza supraviețuirii fără semne de boală în carcinomul primar al glandei parotide la 3 ani	125
4.4.1.2. Analiza supraviețuirii generale în carcinomul primar al glandei parotide la 3 ani	130
4.4.1.3. Analiza supraviețuirii fără semne de boală în carcinomul primar al glandei parotide la 5 ani	138
4.4.1.4. Analiza supraviețuirii generale în carcinomul primar al glandei parotide la 5 ani	143
4.5.Discuții	147
4.6.Concluzii de etapă	152
5.Studiul 3.Tumori maligne primare parotidiene (observație și analiză postterapeutică pe termen lung – 10 ani)	155
5.1.Ipoteză de lucru/obiective	155
5.2.Material și metodă	155
5.3.Rezultate	156
5.3.1.Aspecte postterapeutice chirurgicale privind prognosticul în carcinomul primar al glandei parotide	160
5.3.2.Analiza supraviețuirii în carcinomul primar al glandei parotide la 10 ani	160
5.3.2.1.Analiza ratei supraviețuirii fără semne de boală în carcinomul primar al glandei parotide la 10 ani	162
5.3.2.2.Analiza ratei supraviețuirii generale în carcinomul primar al glandei parotide la 10 ani	166
5.4.Discuții	173
5.5.Concluzii de etapă	177
6.Concluzii generale	179
7.Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	181
Referințe	183

CUVINTE CHEIE: carcinomul glandei parotide, parotidectomie, limfadenectomie, supraviețuire, factori de prognostic

INTRODUCERE

Motivele abordării unei asemenea teme, au la bază în principal spectrul profesional terapeutic al încadrării personale de specialitate, chirurgia tumorilor maligne ale capului și gâtului ca preocupare primordială a Institutului Oncologic „Prof.

dr. I. Chiricuță” din Cluj-Napoca, care de la fondarea sa în anul 1929 impusă de creșterea continuă a patologiei, a deținut în centrul activității științifice, cancerul cu toate localizările în mod multidisciplinar comprehensiv, încă de la început, inclusiv cancerul glandelor salivare.

Preocuparea pentru acest subiect a pornit de la constatarea că deși înregistrate în număr relativ mic, tumorile glandei parotide constituie un fenomen interesant prin faptul că fie parotida este punct de plecare al unui carcinom primar parotidian fie în foarte multe situații apare ca punct primar de plecare al unui cancer, care la sfârșitul unui bilanț clinic și paraclinic se dovedește a fi o tumoră secundară parotidiană, metastatică.

În patologia tumorală a capului și gâtului, sunt incluse și tumorile cu dezvoltare la nivelul glandelor salivare majore, respectiv tumorile maligne ale glandelor parotide, reprezentând un polimorfism etio-pato-diagnostic-terapeutic, intens discutat și în prezent, considerate ca având o incidență rară 1,5-2‰ dar cu un prognostic deosebit de serios, în funcție de subtipul histopatologic, stadiu precum și de alți factori care au un grad mai mare sau mai mic de implicare prognostică.

Prin încadrarea descriptiv pato-clinico-demografică, terapeutică, chirurgicală și analiza rezultatelor post-terapeutice obținute în studierea datelor pacienților cu cancere ale glandei parotide din Institutul Oncologic „Prof. dr. I. Chiricuță” din Cluj-Napoca, am avut preocuparea și intenția de a completa și compara, rezultatele obținute cu cele existente la ora actuală, în raportările din literatură, în speranța îmbunătățirii terapeutice în primul rând dar și reprezentând un posibil punct de referință pentru studii analitice ulterioare, în același domeniu.

O altă motivație în continuarea studiului a constituit -o menționarea în plenum deschiderii primului „Simpozion internațional privind managementul modern în patologia glandelor salivare”, desfășurat la Paris în iulie 2008, la Institutul Pasteur, de către Prof. dr. E.N. Myers de la Universitatea din Pennsylvania, unul dintre părinții științifici ai chirurgiei glandei parotide, a celui care și-a adus aportul în chirurgia glandei parotide, a chirurgului originar român, E. Codreanu, primul care a realizat în 1892 cea dintâi parotidectomie cu conservarea nervului facial.

Această manieră chirurgicală stă la bază și astăzi în abordarea tumorilor benigne dar și maligne ale glandei parotide, aspect de tehnică chirurgicală care este adoptat ca protocol de lucru și în chirurgia tumorilor glandelor salivare în Institutului Oncologic „Prof. dr. I. Chiricuță” din Cluj-Napoca, la 126 de ani depărtare de la prima menționare științifică în plan mondial.

Toate aceste considerații mi s-au părut demne de luat în serios pentru a continua sau pentru a readuce în lumină, o nouă sau continuă etapă în descrierea aspectelor diagnostic terapeutice ale cancerului glandei parotide, cu forțele contribuției personale, dar desfășurată în cadrul unei comprehensive multidisciplinarități terapeutice care înseamnă și definește activitatea Institutului Oncologic “Prof.dr.I.Chiricuță” din Cluj-Napoca.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Obiective

Scopul acestui studiu analitic, de tip observațional, retrospectiv, este analiza și revizuirea informațiilor medicale pentru formularea unor concluzii pe marginea bazei de date a Institutului Oncologic "Prof.dr.I.Chiricuță" Cluj-Napoca, centru de diagnostic și tratament în cancer și alte afecțiuni tumorale, privind cu deosebire și cancerul primar al glandei parotide.

Lucrarea are următoarele obiective:

1. analiza bilanțului preoperator, apoi a modului de formulare a diagnosticului cu adecvarea tratamentului chirurgical în cazul pacienților cu carcinoame primare parotidiene, având sursă baza de date a Institutul Oncologic "Prof.dr. I. Chiricuță" Cluj-Napoca;
2. aprecierea supraviețuirilor fără semne de boală și generală în cazul pacienților tratați pentru carcinoame primare cu localizare parotidiană;
3. analiza retrospectivă a corelației rezultatelor obținute cu recomandările ghidurilor de diagnostic și tratament ale cancerului glandei parotide;
4. confruntarea rezultatelor obținute cu unele date din literatură, în cadrul discuțiilor;
5. analiza implicării factorilor de prognostic în evaluarea post-terapeutică (chirurgie sau chirurgie asociată cu radioterapia), a pacienților cu carcinom primar parotidian.

2. Metodologie generală

Datele pacienților incluși în studiu, au fost culese din baza de date a Institutului Oncologic "Prof.dr. I. Chiricuță" Cluj-Napoca, pentru intervalul de timp cuprins între 01 ianuarie 1995 – 31 decembrie 2008 (13 ani), având avizul Comisiei de etică nr. 5.691 din 08 iulie 2009, din cadrul Institutului Oncologic "Prof. dr. I. Chiricuță" Cluj-Napoca.

Rezultatele obținute vor fi comparate cu datele publicate în literatură și prezentate în partea de discuții.

Partea personală a lucrării, este analitică, de tip observațional, retrospectiv și cuprinde datele a 284 de pacienți cu tumori maligne ale glandei parotide, din care au fost selectate cele 135 de cazuri de carcinoame primare parotidiene, fiind excluse tumorile parotidiene secundare și alte entități maligne rare, luând în considerare criteriile de includere în studiu, menționate.

Partea a doua, respectiv contribuția personală, a acestei lucrării este structurată în 3 studii și anume:

- studiul 1 are la bază analiza aspectelor diagnostic terapeutice chirurgicale din experiența profesională personală, în această localizare;
- studiul 2 cuprinde analiza supraviețuirii pe termen scurt și mediu la 135 de pacienți cu carcinoame primare ale glandei parotide, tratați;

- studiul 3 cuprinde analiza supravieţuirii pe termen lung pentru 54 din cele 135 de cazuri ale pacienţilor cu carcinoame primare ale glandei parotide.

3. Studiu 1. Consideraţii ale tratamentului chirurgical în tumorile maligne primare parotidiene

3.3. Material şi metodă

În cadrul Institutului Oncologic „Prof.dr.I.Chiricuţă” din Cluj-Napoca, în perioada cuprinsă între anii 1995-2008, la 135 de pacienţi cu diagnostic final de carcinom primar parotidian, având confirmarea histopatologică, s-a practicat parotidectomie parţială sau totală cu sau fără conservarea nervului facial, cu limfadenectomie radicală modificată sau radicală şi reconstrucţie de necesitate în cazul invaziei ţesuturilor învecinate.

3.5. Discuţii

Numărul cazurilor noi de cancer parotidian, în cazuistica studiată a crescut în a doua jumătate a intervalului de timp analizat, şi anume, între anii 2002-2008 de 1,5 ori faţă de intervalul 1995-2001. Din numărul cazurilor noi de cancer al glandelor salivare, 3/4 (75,41%) revin cancerelor glandei parotide.

În explorarea imagistică preoperatorie a carcinoamelor primare parotidiene din lotul studiat, cele mai utile în conturarea volumului chirurgical preoperator, tumoral, au fost ecografia şi computer tomografia cu substanţă de contrast. Date mai precise privind încadrarea imagistică de malignitate ar aduce conform unor recente comunicări, ecografia optimizată cu substanţă de contrast CEUS, în tumorile capului şi gâtului.

În bilanţul preoperator privind stabilirea histopatologiei tumorale, implicit şi a mărimii abordului chirurgical, rolul cel mai important alături de examenul clinic şi imagistic, îl ocupă puncţia aspirativă cu ac fin şi biopsia extemporanee. În lotul studiat au fost consideraţi în această explorare, 75 de pacienţi, reprezentând 55%, constatându-se un rezultat neconcludent în 15 cazuri (20%). Analiza histopatologică prin puncţie aspirativă cu ac fin, a reieşit pozitivă pentru malignitate în 45 de cazuri (60%). De asemenea, biopsia extemporanee, a confirmat malignitatea în 90,7% din prelevări, determinând astfel creşterea radicalităţii intervenţiilor.

În grupul celor 135 de pacienţi, în cazul intervenţiilor de parotidectomie totală cu conservarea nervului facial, în 70 de cazuri, reprezentând 51,9% cât şi în grupul pacienţilor cu parotidectomie totală cu rezecţia nervului facial, în 46 de cazuri, reprezentând 34,1%, am întâlnit necesitatea disecţiei distale a ramificaţiilor orbicularului buzelor, bucal, zigomatic sau temporal în faţa invaziei tumorale de tip extratroncular al nervului facial sau a segmentului troncular sau de ramificaţie ”pes anserinus” care erau inabordabile chirurgical respectiv nedisecabile datorită invaziei tumorale directe.

La 46 de pacienţi (34,1%), s-a impus, datorită invaziei tumorale directe tronculare sau de ramificaţie, de structură nervoasă, rezecţia nervului facial, fără o

imediată posibilitate de reconstrucție a nervului facial, datorită absenței efective a celor două bonturi neurale valide în vederea unei neurorafii.

În urma limfadenectomiei efectuate la toți cei 135 de pacienți, s-au excizat 1.497 de ganglioni. Acest număr total, reprezintă o medie de 10 ganglioni extrași pentru fiecare pacient, conform recomandărilor de încadrare concludentă a AJCC privind limfadenectomia în carcinoamele glandelor salivare, potrivit căreia numărul de ganglioni extrași să fie între 6 și 10 cel puțin⁶⁵.

În lotul studiat, 105 pacienții au fost încadrați la adenopatii prezente clinic inițial (c" N+"), ceea ce reprezintă 77,70% din întregul lot.

Astfel, în stadiul I, rata determinării limfatice a fost 0% urmată de 6,2% ganglioni pozitivi în stadiul II. În stadiile avansate, am constatat o rată mult mai înaltă de metastazare în carcinoamele parotidiene primare și anume, pentru stadiul III a fost 75,6% și pentru stadiul IV, 93,2%.

Aplicând modelul de regresie pentru relația dintre stadiul și numărul ganglionilor pozitivi în cadrul întregului lot de 135 de pacienți, am obținut aceleași rezultate și anume, o corelație foarte puternică, lineară, pozitivă, direct proporțională cu o semnificație statistică înaltă ($p=0,001<0,05$) și un indice de corelație Pearson $r=0,795$.

Analizând structura subtipurilor histopatologice a carcinoamelor din lotul studiat, am constatat că cea mai mare reprezentare au avut-o carcinomul scuamos primar parotidian, 32 de cazuri (23,70%), urmat de adenocarcinom, 26 de cazuri (19,30%), de carcinomul adenoid chistic, 22 de cazuri (16,30%).

3.6. Concluzii de etapă

Chirurgia carcinoamelor primare parotidiene trebuie să țină cont în stadiile avansate pe lângă o înaltă radicalitate oncologică și de resurse posibile de reconstrucție, în cazul unor aspecte tumorale implicând invazia țesuturilor învecinate.

Incizia aleasă trebuie să țină cont în primul rând de volumul tumoral parotidian malign cât și de volumul de evidare ganglionară dar și de natura invaziei țesuturilor vecine inclusiv tegumentul, care este marca externă a deciziei inciziei.

Cu toate că numărul de ganglioni extrași prin limfadenectomie, a fost mai mare la grupa "negativi" (1 001 ganglioni: 66,90%) decât din grupa "pozitivi" (496 ganglioni: 33,10%), aspectul acoperă constatarea că pacienții cei mai numeroși ai studiului, au reprezentat stadiile avansate III și IV (109 pacienți: 80,6%), față de doar 26 de pacienți în stadii mai puțin avansate I și II reprezentând doar 19,4% din totalul de 135 de pacienți.

4. Studiul 2. Tumori maligne primare parotidiene (observație și analiză postterapeutică pe termen scurt și mediu – 3 și 5 ani)

4.3. Material și metodă

Pentru a estima probabilitatea de supraviețuire fără semne de boală și a ratei de supraviețuire generală, s-a utilizat metoda Kaplan-Meier (analiză univariată). S-a analizat și media și mediana timpului de supraviețuire fără semne de boală.

Comparații ale ratelor de supraviețuire fără semne de boală, cu stabilirea factorilor de prognostic, au fost efectuate cu ajutorul testul log rank (analiză multivariată) (valoarea de probabilitate/semnificație $\leq 0,05$, a fost considerată semnificativă statistic).

Pentru corelații am utilizat modelul de regresie lineară iar cuantificarea s-a efectuat prin interpretarea valorilor coeficientului Pearson.

Prelucrările statistice (descriptive și analitice) au fost efectuate cu programul SPSS 13.

În cadrul Institutului Oncologic "Prof.dr.Ion Chiricuță" Cluj-Napoca, în intervalul 1995-2008 au fost înregistrați 135 de pacienți cu carcinoame primare parotide, în scop diagnostic și terapeutic, care au beneficiat de intervenție chirurgicală la nivelul glandei parotide (parotidectomie parțială, parotidectomie totală cu sau fără conservarea nervului facial) și evidare ganglionară precum și de o altă secvență terapeutică asociată sau nu chirurgiei în cadrul institutului, în principal radioterapie postoperatorie.

Datele de supraviețuire/interval liber de boală la 3 ani și 5 ani, sunt descrise prin curbe de supraviețuire, metoda utilizată fiind metoda Kaplan Meier (analiză univariată).

Riscul de deces sau reparație a semnelor de boală, este exprimat prin hazard și rata hazardului.

Pentru evaluarea existenței unor diferențe între supraviețuirea/intervalul liber de boală al unui grup și al altuia, grupările fiind pe secvența terapeutică, asocierea terapilor, gradul de malignitate, subtipul histopatologic, vârstă, sex, tipul intervenției chirurgicale, diagnostic histopatologic postoperator, gradul de malignitate am aplicat testul log-rank (analiză multivariată).

4.5. Discuții

Vârsta medie la femeile 52 ± 16 de ani (95%IC: 48-56) iar la bărbați 55 ± 15 de ani (95%IC: 52-59) cu interval 14-86 ani.

Incidența generală a carcinomului primar parotidian în grupul studiat, este mai mare în decada a șasea de vârstă, la ambele sexe .

Repartiția pe sexe este de 48% femeile și 52% bărbați.

Durata medie pentru intervalul de timp fără de semne de boală, la 3 ani, calculată de la data intervenției chirurgicale, a fost în luni, $31,18 \pm 10,06$ (95%IC: 29,46-32,89) într-un interval de 2 până la 36 luni cu mediana 36 de luni iar rata de 78,50%.

La 3 ani, intervalul de timp fără semne de boală, a fost influențat semnificativ de categoriile: pT ($p=0,034$) și pN ($p=0,047$) iar acești pacienți, cu pTNMstadiu avansat (T3-T4) și ganglioni pozitivi p„N+” dezvoltă un risc instantaneu de apariție a semnelor de boală, mai mare decât cei cu pTNMstadiu incipient (T1-T2) respectiv fără ganglioni pozitivi histopatologic p”No”.

Durata medie pentru perioada de supraviețuire generală la 3 ani, calculată de la data intervenției chirurgicale, a fost în luni, $33,63 \pm 6,99$ (95%IC: 32,44-34,82) într-un interval de 3 până la 36 luni cu mediana 36 de luni iar rata de 88,10%.

La 3 ani, rata supraviețuirii generale, a fost influențată semnificativ de: vârstă ($p=0,033$), pTNMstadiu ($p=0,048$), pT ($p=0,007$), pN ($p=0,039$) și invazia perineurală ($p=0,047$).

Este de subliniat faptul că la stadiile incipiente (I, II) și dimensiuni reduse ale tumorii (p”T” 1, 2), supraviețuirea generală la 3 ani a fost de 100%.

Durata medie pentru intervalul de timp fără de semne de boală, la 5 ani, calculată de la data intervenției chirurgicale, a fost în luni, $49,17 \pm 19,32$ (95%IC: 45,92-52,42) într-un interval de 3 până la 60 luni cu mediana 60 de luni iar rata de 71,1%.

La 5 ani, intervalul de timp fără semne de boală, a fost influențat semnificativ de: grupa de vârstă ($p=0,038$) și dimensiunea tumorii (pT) ($p=0,020$).

Durata medie pentru perioada de supraviețuirea generală la 5 ani, calculată de la data intervenției chirurgicale, a fost în luni, $53,76 \pm 15,41$ (95%IC: 51,14-56,38) într-un interval de 2 până la 60 luni cu mediana 60 de luni iar rata de 80,70%.

La 5 ani, rata supraviețuirii, a fost influențat semnificativ de: vârstă ($p=0,004$) și pT (dimensiunea tumorii) ($p=0,026$).

4.6. Concluzii de etapă

Rezultatele “studiului 2” al acestei lucrări, pe lotul de 135 de pacienți cu cancere primare ale glandei parotide, au arătat că intervalul de timp postterapeutic la 3 ani a fost influențat semnificativ de parametrii pT și pN iar rata supraviețuirii a fost influențată cu semnificație statistică de vârstă, pstadiu, pT, categoria pN și invazia perineurală.

La 5 ani pentru intervalul de timp fără semne de boală și rata supraviețuirii generale au factori de prognostic cu semnificație statistică, vârsta și pT.

Cancerle glandei parotide sunt tratate cu rezultate bune, atât la 3 ani cât și la 5 ani, atât chirurgical cât și combinat, chirurgie urmată de radioterapie postoperatorie.

Referitor la rezultatele obținute în cazul analizei secvenței terapeutice, la 3 ani, am obținut o rată de supraviețuire fără semne de boală, mai mare în cazul grupului de pacienți care au beneficiat de asocierea chirurgiei cu radioterapie (postoperator) (79,4%, $p=0,708$). Referitor la rezultatele obținute în cazul secvenței terapeutice, la 3 ani, am obținut o rată de supraviețuire generală mai mare la grupul pacienților cu tratament chirurgical exclusiv (89,5%, $p=0,735$).

Rezultatele obținute și în concordanță cu cele din literatură, susțin recomandarea prestării limfadenectomiei selective sau de o mai mare amploare și în

cazurile considerate inițial, clinic "No", având la bază constatarea unei rate înalte de metastazare ocultă a carcinoamelor primare parotidiene (10%).

Intervalul de timp fără semne de boală, la 3 ani, este influențat semnificativ de: pT și pN.

Rata de supraviețuire generală la 3 ani, este influențată semnificativ de: vârstă, pTNMstadiu, pT, pN și invazia perineurală.

Rata de supraviețuire fără semne de boală, la 5 ani, este influențat semnificativ de: grupa de vârstă și dimensiunea tumorii.

Rata supraviețuirii generale, la 5 ani, este influențat semnificativ de: vârstă și pT (dimensiunea tumorii).

Rate de supraviețuire generală mai bune au fost obținute la pacienții care au beneficiat doar de chirurgie, atât pentru intervalul de 3 ani cât și de 5 ani. Chirurgia a avut rezultate mai bune decât asocierea chirurgiei cu radioterapia și probabil datorită faptului că au fost deferiți chirurgiei, pacienții în primul rând curabili și doar chirurgical, deci cei aflați în stadii mai puțin avansate, obținându-se astfel un rezultat cu înaltă radicalitate.

5. Studiu 3. Tumori maligne primare parotidiene (observație și analiză postterapeutică pe termen scurt și mediu – 10 ani)

5.2. Material și metodă

Din 135 de pacienți ale căror date au fost analizate în studiul 2, pentru o perioadă de timp de 3 și 5 ani, au fost selectați pentru studiul 3, acei pacienți a căror stare a fost posibil să fie monitorizată de-a lungul a 10 ani.

Astfel, pacienții din studiul 3 au fost selectați ca fiind cei până în anul 2003 și urmăriți până în anul 2013, formându-se un lot de 54 de pacienți.

Metodele de analiză, utilizate, au fost aceleași ca în studiul 2.

5.4. Discuții

Numărul cazurilor din „studiului 3”, reprezintă 40% din totalul celor cuprinse în intervalul de timp 1995-2008 și analizate în „studiul 2” a lucrării.

Repartiția pe sexe este de 59% femei și 41% bărbați. Referitor la distribuția pe sexe se remarcă o incidență mai mică a patologiei în rândul bărbaților față de femei, diferența fiind de 10% procente.

Vârsta medie a pacienților cu cancer parotidian, urmăriți 10 ani, a fost 53 ± 16 ani, cu minima 14 ani și maxima 86 ani și 95%IC: 49-58 ani.

Ponderea secvenței chirurgicale în lotul celor 54 de pacienți cu cancer parotidian, a fost reprezentată aproximativ în proporții egale între parotidectomia totală cu conservarea nervului facial și cea cu rezecție de nerv facial. Aceasta înseamnă în mod direct exclusiv că, rezecția nervului facial în carcinoamele primare parotidiene, nu ar îmbunătăți supraviețuirea generală pe termen lung, cu mențiunea de a nu lăsa pe loc perinerv invadat tumoral deci nu și în cazul prezenței unei invazii perineurale constatate histopatologic.⁷⁸

Durata medie pentru intervalul de timp fără de semne de boală, la 10 ani, calculată de la data intervenției chirurgicale, a fost în luni, $95,75 \pm 25,27$ (95%IC: 78,45-113,04) într-un interval de 3 până la 187 luni cu mediana $97 \pm 25,27$ (95%IC: 47,45-146,52) de luni iar rata de 27,8%.

Analizând gradul de malignitate a reieșit o rată mai mare pentru intervalul fără semne de boală, în cazul tumorilor parotidiene, cu grad ridicat de malignitate (29.3%) în comparație cu rata mai mică în cazul tumorilor cu grad scăzut de malignitate (23,1%). Valoarea relativ mai mare, cu 6%, a ratei înregistrată pentru tumorile cu grad înalt de malignitate, poate să fie explicată prin diferența relativ mare a numărului de cazuri din cele două categorii.

La 10 ani, intervalul de timp fără semne de boală, a fost influențat semnificativ de: grupa de vârstă ($p=0,037$) iar pacienții cu vârsta ≥ 50 de ani prezintă un risc instantaneu de apariție a semnelor de boală, mai mare decât cei cu vârsta < 50 de ani.

Analizând intervalul fără semne de boală, la 10 ani, în relație cu subtipul histopatologic, am constatat în lotul studiat, cea mai mare diferență între rata de supraviețuire fără semne de boală a carcinomului adenoid chistic (50%) mai mare cu 37% decât intervalul fără semne de boală înregistrat în cazul carcinoamelor mucoepidermoide (12,5%).

Durata medie pentru perioada de supraviețuire generală la 10 ani, calculată de la data intervenției chirurgicale, a fost în luni, $145,13 \pm 9,24$ (95%IC: 127-163,25) într-un interval de 59 până la 221 luni cu mediana $123,27 \pm 13,07$ (95%IC: 97,64-148,89) iar rata de 48,1%.

La 10 ani, rata supraviețuirii generale, a fost influențat semnificativ de: vârstă ($p=0,015$), pT ($p=0,026$), invazia perineurală ($p=0,043$) și subtipul histopatologic ($p=0,024$).

Analizând gradul de malignitate am observat că ponderea majoritară a reprezentării au avut-o carcinoamele cu grad înalt de malignitate la pacienții de sex feminin și anume de peste 50%.

Acest aspect înregistrat la 10 ani, diferă față de reprezentarea majoritară a frecvenței pacienților masculini la nivelul întregului lot.

În rezultatele noastre pentru raportul numărului de cazuri T1-T2 față de T3-T4 este de 1:3.15 și pentru rata de supraviețuire fără semne de boală, la 10 ani, la grupul pacienților cu tratament combinat (chirurgie+radioterapie), am obținut o rată aproape dublă ca valoare absolută față de grupul pacienților la care s-a efectuat doar chirurgie (31,6% respectiv 18,8%). Situația se schimbă în cazul ratei supraviețuirii generale care este mai mare la grupul pacienților operați și anume 56,3% față de rata de supraviețuire generală pentru grupul pacienților cu radioterapie asociată chirurgiei, 44,7%.

5.5.Concluzii de etapă

Rezultatele studiului pe lotul de 54 de pacienți cu carcinoame primare ale glandei parotide, au arătat că la 10 ani, rata supraviețuirii fără semne de boală, a fost

influențată semnificativ de vârsta pacienților iar rata supraviețuirii generale a fost de asemenea influențată semnificativ de vârsta pacienților (< 50 de ani).

În urmărirea pe termen lung, factori majori de influență prognostică sunt: pT, invazia perineurală și subtipul histopatologic.

La 10 ani, intervalul de timp fără semne de boală, este influențat semnificativ de: grupa de vârstă iar pacienții cu vârsta ≥ 50 de ani prezintă un risc instantaneu de apariție a semnelor de boală, mai mare decât cei cu vârsta <50 de ani.

La 10 ani, rata supraviețuirii generale, este influențat semnificativ de: vârstă, pT, invazia perineurală și subtipul histopatologic.

6. Concluzii generale

Între anii 1996 și 2008, incidența anuală pentru carcinoamele primare parotidiene a fost de 0,18% iar cea pentru tumorile maligne ale glandelor salivare majore de 0,24%. În ultimii 4 ani ai perioadei luate în studiu, respectiv intervalul cuprins între 2005 și 2008, incidența carcinomului primar parotidian a fost de aproximativ 1,5 ori mai mare decât în primii ai ai perioadei luate în observație.

Numărul total de cazuri cu carcinom primar parotidian a fost de 135 pe un interval de 12 ani, cu o vârstă medie de 52 de ani la femei și 55 de ani la bărbați și o deviație standard de 15 pe un interval cuprins între 48 de ani și 59 de ani, raportul femei:bărbați fiind de 1:1. Cele mai frecvente cazuri de carcinom primar parotidian au fost în decada de vârstă 60-70 de ani.

Lateralitatea localizării carcinoamelor primare parotidiene este relativ egală stânga dreapta ca frecvență.

Cel mai frecvent subtip histopatologic de carcinom primar parotidian a fost carcinomul scuamos urmat de adenocarcinom și adenoid chistic.

Cea mai utilizată intervenție chirurgicală în tratamentul carcinomului primar parotidian, a fost la peste jumătate din pacienți, parotidectomia totală cu conservarea nervului facial și limfadenectomie laterocervicală radicală modificată.

Chirurgia parotidei tumorale primare maligne avansate, are în unele cazuri, caracter terapeutic “de salvare” sau chiar vital cu rolul în plus de a crește și calitatea vieții acestor pacienți.

Rata mai mare de decelare a micrometastazelor așa zis “oculte” în cazul pacienților lotului studiat, are la bază probabil rata mai mare a limfadenectomiei radical modificate prestate, având acordul deplin și încrederea pacienților în vederea unei intervenții cu scop cât mai radical, ca principiu de bază a chirurgiei oncologice.

Limfadenectomia în carcinoamele primare parotidiene cu stadii la limită clinic, N0 dar cu tumoră primară voluminoasă T2+T3 clinic, are o recomandare înaltă, având în vedere rata mare de decelare a micrometastazelor, în cazul acestor pacienți.

Chirurgia carcinoamelor primare cu localizare parotidiană, reprezintă prima resursă terapeutică la care ar trebui să se apeleze având în vedere rezultatele mai bune în cazul aplicării acestui tratament inițial sau urmat ulterior și de radioterapie.

Pentru carcinoamele primare parotidiene cu celule acinice, am obținut cea mai înaltă rată de supraviețuire generală, de 100% pentru urmărirea la 3 ani precum și în rata de supraviețuire fără semne de boală.

La urmărirea de 5 ani, am obținut de asemenea tot pentru carcinoamele cu celule acinice, cea mai bună rata atât pentru supraviețuirea fără semne de boală cât și pentru supraviețuirea generală, și anume, 91,70%.

Carcinoamele cu celule acinice înregistrează cea mai bună rata de supraviețuire generală și la urmărirea pe termen lung, 10 ani, de 80% timp în care cea mai bună rata de supraviețuire fără semne de boală, revine pacienților cu carcinoame primare parotidiene adenoid chistice, 50%.

Testul log Rank aplicat demonstrează ca factori de prognostic cu semnificație înaltă pentru evoluția carcinoamelor primare parotidiene, vârsta, pT, pN, invazia perineurală și subtipul histopatologic.

7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Deși carcinoamele primare ale glandei parotide reprezintă o entitate considerată rară de carcinoame ale capului și gâtului, ele impun o atentă urmărire postterapeutică având totuși un prognostic vital serios.

Datorită incidenței reduse, urmărirea acestor cazuri impune o perseverență în adunarea unui număr concludent de cazuri pentru a obține rezultate postterapeutice și statistice pertinente de a fi considerate în timp.

Consider că lucrarea face parte dintr-un număr redus de studii care au la bază acest subiect având prin aceasta principala contribuție originală.

“IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA

ABSTRACT OF THE DOCTORAL DISSERTATION

The Surgical Treatment of Malign Parotid Tumors

Doctoral candidate **Octavian Chiş**

Academic coordinator Prof. Dr. **Silviu Albu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	17
1.The embryology of the parotid regions	17
2.The anatomy of the parotid region and physiological correlations	21
3.The epidemiology of parotid tumors	29
3.1.Incidence	29
3.2.Risk factors	31
3.3.Correlations between salivary gland cancers and other neoplasia	32
4.Clinical and paraclinical assessment and considerations on the multimodal treatment of malign parotid tumors	35
4.1.Clinical assessment	35
4.1.1.General context	36
4.1.2.Classification	36
4.1.3.General characteristics	38
4.2.Functional exploratory assessment of the parotid gland	41
4.2.1.Imagistics	41
4.2.2.Fibroscopy	44
4.2.3.Fine-needle aspiration punction	44
4.2.4.Electro neurography of the facial nerve	46
4.3.Stadialization	46
4.4.Considerations on the multimodal treatment of malign parotid tumors	49
PERSONAL CONTRIBUTIONS	55
1.Objectives	55
2.General methodology	57
3.Study 1.Considerations on the surgical treatment of malign primary parotid tumors	59
3.1.Introduction	59
3.2.Objectives	60
3.3.Material and method	60
3.4.Results	61
3.4.1.Statistical study of the incidence of parotid cancer	61
3.4.2.Principal imagistic diagnostic investigations in the primary malign pathology of the parotid gland	63
3.4.3.Histopathologic diagnosis in the primary malign pathology of the parotid gland	65
3.4.3.1.Fine-needle aspiration punction	66
3.4.4.Particularities and surgical identification of the primary carcinoma of the parotid	67
3.4.5.The role of surgery in the primary tumoral pathology of the parotid gland	68

3.4.5.1.Incision	69
3.4.5.2.Dissection of the facial nerve – parotidectomy	72
3.4.5.3.Lymphadenectomy	84
3.4.5.4.Post-resection reconstruction	90
3.4.5.5.Post-parotidectomy complications for primary parotid carcinoma	99
3.4.6.Postsurgical histopathologic assessment of patients with primary parotid carcinoma	106
3.4.7.Post-therapeutic surgical aspects related to the prognosis in cases of primary carcinoma of the parotid gland	109
3.4.8.General aspects on the quality of life among patients treated for malign primary parotid tumors	114
3.5.Discussions	114
3.6.Stage conclusions	119
4.Study 2.Malign primary parotid tumors (post-therapeutic observation and analysis at short and average intervals – 3 and 5 years)	
4.1.Introduction	121
4.2.Working hypothesis/Objectives	121
4.3.Material and method	122
4.4.Results	123
4.4.1.Survival analysis in primary carcinoma of the parotid gland at 3 and 5 years	124
4.4.1.1.Analysis of the disease-free survival rate in cases of primary carcinoma of the parotid gland at 3 years	125
4.4.1.2.Analysis of the general survival rate in cases of primary carcinoma of the parotid gland at 3 years	130
4.4.1.3.Analysis of the disease-free survival rate in cases of primary carcinoma of the parotid gland at 5 years	138
4.4.1.4.Analysis of the general survival rate in cases of primary carcinoma of the parotid gland at 5 years	143
4.5.Discussions	147
4.6.Stage conclusions	152
5. Study 3.Malign primary parotid tumors (post-therapeutic observation and analysis at long interval – 10 years)	155
5.1.Working hypothesis/Objectives	155
5.2.Material and method	155
5.3.Results	156
5.3.1.Post-therapeutic surgical aspects on the prognosis in cases of primary carcinoma of the parotid gland	160
5.3.2.Survival analysis in cases of primary carcinoma of the parotid gland at 10 years	160
5.3.2.1.Analysis of the disease-free survival rate in cases of primary carcinoma of the parotid gland at 10 years	162
5.3.2.2.Analysis of the general survival rate in cases of primary carcinoma of the parotid gland at 10 years	166

5.4.Discussions	173
5.5.Stage conclusions	177
6.General conclusions	179
7.The originality and innovative contributions of the disserta	181
References	183

KEY WORDS: primary parotid carcinomas, parotidectomy, limphadenoctmy, survival, prognostic factors

INTRODUCTION

The reasons for approaching such a topic mainly rely on the therapeutic professional spectrum of my personal specialty formation, in the surgery of the head and neck malign tumors as primordial scope of the “Prof. Dr. I. Chiricuță” Institute of Oncology in Cluj-Napoca; since it was founded, in 1929, due to the continuous increase of the pathology, the institute has maintained cancer, with all localizations, in the center of its scientific activity, in a comprehensive, multidisciplinary manner, ever since the beginning, including the cancer of the salivary glands.

My interest in the topic started from the observation that, despite being recorded in relatively few numbers, tumors of the parotid gland constitute a phenomenon interesting either through the fact that the parotid is the starting point of a primary parotid carcinoma or, in numerous cases, that it is the starting point of a cancer that, after a clinical and paraclinical assessment, proves to be a secondary, metastatic parotid tumor.

In the tumoral pathology of the head and neck one can also include tumors developing at the level of the major salivary glands, i.e. malign tumors of the parotid glands; they represent an etiologic-pathologic-diagnostic-therapeutic polymorphism that continues to be intensely discussed, considered to have a rare incidence, of 1.5-2% but a very serious prognosis, according to the histopathological subtype, stage, and other factors that are involved to a larger or smaller degree in the prognosis.

Through the descriptive pathologic-clinical-demographic, therapeutic, surgical identification and the analysis of the post-therapeutic results obtained through the study of data on patients with cancers of the parotid gland from the “Prof. Dr. I. Chiricuță” Institute of Oncology in Cluj-Napoca, I had the interest and intention to complete and compare the obtained results with currently available data, but also representing a possible reference point for subsequent analytical studies in the same field.

Another motivation in continuing the study consisted in the mention, during the grand opening of the first “International Symposium on the Modern Management in the Pathology of the Salivary Glands”, held in Paris, in July 2008, at the Pasteur Institute, by Prof. Dr. E. N. Myers from the University in Pennsylvania, one of the

scientific fathers of parotid gland surgery, of the person who contributed to the parotid gland surgery, the surgeon of Romanian origin E. Codreanu, the first to perform in 1892 the first parotidectomy with the preservation of the facial nerve.

This surgical manner remains, even today, at the basis of the approach of the benign, but also of the malign tumors of the parotid gland, as an aspect of surgical technique that is also adopted as working protocol in the surgery of the salivary gland tumors at the “Prof. Dr. I. Chiricuță” Institute of Oncology in Cluj-Napoca, 126 years after the first scientific mention of it at an international level.

I considered all these considerations worthy of being taken seriously, in order to continue or bring back into focus a new or continuous stage in the description of the diagnostic therapeutic aspects of the parotid gland cancer, with the forces of personal contribution, but performed in the framework of a comprehensive therapeutic multidisciplinary that is and defines the activity of the “Prof. Dr. I. Chiricuță” Institute of Oncology in Cluj-Napoca.

PERSONAL CONTRIBUTION

1. Objectives

The aim of this analytic study, of the observational, retrospective type, is to analyze and revise medical information in order to formulate certain conclusions based on the database of the “Prof. Dr. I. Chiricuță” Institute of Oncology in Cluj-Napoca, center of diagnosis and treatment for cancer and other tumoral afflictions, mainly the primary cancer of the parotid gland.

The dissertation has the following objectives:

6. analysis of the pre-operational assessment, then of the way the diagnosis is formulated, with the adequateness of the surgical treatment in the case of patients with primary parotid carcinoma, having as source the database of the “Prof. Dr. I. Chiricuță” Institute of Oncology in Cluj-Napoca;
7. estimation of the disease-free and general survival of patients treated for primary carcinoma located on the parotid gland;
8. retrospective analysis of the correlation between the results obtained and the recommendations in existing guides that focus on the diagnosis and treatment of parotid gland cancers;
9. comparison of the obtained results with some data from the existing literature, in the discussion part;
10. analysis of the involvement of the prognosis factor in the post-therapeutic evaluation (surgery or surgery associated with radiotherapy) of patients with primary parotid carcinoma.

2. General methodology

Data on the patients included in the present study was selected from the database of the “Prof. Dr. I. Chiricuță” Institute of Oncology in Cluj-Napoca for the

period between January 1st 1995 and December 31st 2008 (13 years), with the approval of the Ethics Commission no. 5.691 from July 8th 2009, part of the structure of the “Prof. Dr. I. Chiricuță” Institute of Oncology in Cluj-Napoca.

The obtained results will be compared to data published in the existing literature and presented in the discussions part of the dissertation.

The personal part of the work is analytical, of the observational, retrospective type, and includes data on 284 patients with malign tumors of the parotid gland, out of which I have selected the 135 cases of primary parotid carcinomas, excluding secondary parotid tumors and other rare malign entities, taking into consideration the mentioned criteria of inclusion in the study.

The second part, i.e. the personal contribution of the present work, is structured according to three studies, namely:

- study 1 relies on the analysis of diagnosis, therapeutic, and surgical aspects from my own experience, in this localization;
- study 2 includes the analysis of short and average term survival of 135 treated patients with primary carcinoma of the parotid gland;
- study 3 includes the analysis of long-term survival for 54 of the 135 cases of patients with primary carcinomas of the parotid gland.

3. Study 1. Consideration on the surgical treatment of malign primary parotid tumors.

3.3. Material and method

Between 1995 and 2008, at the “Prof. Dr. I. Chiricuță” Institute of Oncology in Cluj-Napoca, 135 patients with a final diagnosis of primary parotid carcinoma, confirmed through histopathology, have undergone partial or total parotidectomy, with or without the preservation of the facial nerve, with modified radical or radical lymphadenectomy and necessity reconstruction in case of invasions of surrounding tissues.

3.5. Discussions

The number of new cases of parotid cancer, in the researched casuistic, has increased during the second half of the interval under analysis, namely between 2002 and 2008, to 1.5 times as compared to the 1995-2001 period. Out of the number of new salivary gland cancer cases, 3/4 (75.41%) were cancers of the parotid gland.

In the pre-operational imagistic exploration of the primary parotid carcinoma in the lot under analysis, echograph and computer tomography with contrast substance were the most useful in the identification of the pre-operational surgical, tumoral volume. According to some recent communications, echograph, optimized with CEUS contrast substance, contributes to obtaining more precise data on the imagistic malignity identification in cases of tumors of the head and neck.

Besides the clinical and imagistic examination, the fine-needle aspiration puncture and the extemporaneous biopsy play the most important role in the pre-

operational assessment of establishing the tumoral histopathology and, implicitly, of the size of the surgical approach. From the lot under study, 75 patients were taken into consideration for this exploration, representing 55%, with inconclusive results reached in 15 cases (20%). The histopathologic analysis through fine-needle aspiration puncture came out positive for malignancy in 45 cases (60%). Extemporaneous biopsy also confirmed malignancy in 90.7% of the samples taken, thus determining the increase in the radicality of the interventions.

In the group of 135 patients, in the case of interventions envisaging total parotidectomy with the preservation of the facial nerve, in 70 cases, representing 51.9%, and in the group of patients with total parotidectomy with the resection of the facial nerve, in 46 cases, representing 34.1%, I have encountered the need for the distal dissection of the branches of the orbicularis of the lips, mouth, zygoma, or temporal in face of the tumoral invasion of the extratrancular type of the facial nerve or of the trancular segment or of the "pes anserinus" branch that were surgically unapproachable or could not be dissected due to the direct tumoral invasion, respectively

The facial nerve had to be resected in the case of 46 patients (34.1%), due to the trancular or branching (related to the nervous structure) direct tumoral invasion, without the immediate possibility of facial nerve reconstruction due to the actual absence of the two valid neural stumps for neuroorrhaphy.

1.497 ganglia were excised through lymphadenectomy performed on all 135 patients. This total number represents an average of 10 ganglia extracted from each patient, matching AJCC's recommendations on the conclusive identification regarding the lymphadenectomy in carcinoma of the salivary glands, according to which the number of extracted ganglia should be at least between 6 and 10.⁶⁵

In the lot under study, 105 patients were included among the cases of initially present adenopathies (c"n+"), representing 77.70% of the entire lot.

Thus, in stage I, the rate of lymphatic dissemination was 0% followed by 6.2% positive ganglia in stage II. In the advanced stages I noted a much higher rate of metastasizing in primary parotid carcinoma, namely 75.6% for stage III and 93.2% for stage IV.

Applying the regression model for the relation between the stage and the number of positive ganglia to the entire lot of 135 patients, I reached the same results, i.e. a very strong, linear, positive, directly proportional correlation, with high statistical significance ($p=0,001<0,05$) and a Pearson correlation index $r=0,795$.

Analyzing the structure of the histopathologic subtypes of the carcinoma in the lot under analysis, I noted that the primary parotid squamous carcinoma had the highest representation, 32 cases (23.70%), followed by the adenocarcinoma, 26 cases (19.30%), and the adenoid cystic carcinoma, 22 cases (16.30%).

3.6. Stage conclusions

The surgery of primary parotid carcinoma must take into consideration, in the advanced stages, not only the elevated oncological radicality but also the possible reconstruction resources, in the case of certain tumoral aspects that involve the invasion of the neighboring tissues.

The chosen incision must take into account, first of all, the malign parotid tumoral volume and the ganglion emptying volume, but also the nature of the invasion of the neighboring tissues, including the tegument, that is the outer mark of the incision decision.

Despite the fact that the number of ganglia extracted through lymphadenectomy was larger in the group of "negative" ganglia (1.001 ganglia: 66.90%) than in the group of "positive" ones (496 ganglia: 33.10%), the aspect covers the observation according to which the most numerous patients in the present study were in advanced stages (III and IV) (109 patients: 80.6%), as compared to the just 26 patients who were in less advanced stages, I and II, representing just 19.4% of the lot of 135 patients.

4. Study 2. Malign primary parotid tumors (short and average term – 3 and 5 years - post-therapeutic observation and analysis)

4.3. Material and method

In order to estimate the probability of disease-free survival and of the general survival rate, I have employed the Kaplan-Meier method (univariate analysis). I have also analyzed the average and median disease-free survival interval.

In order to compare the disease-free survival rates, with establishing the prognosis factors, I have used the log rank test (multivariate analysis) (a value of probability/significance $\leq 0,05$ was considered statistically significant).

For correlations I employed the model of linear regression, while the quantification was performed through the interpretation of the values of the Pearson coefficient.

The descriptive and analytical statistical processing was performed with the SPSS 13 software.

Between 1995 and 2008, the "Prof. Dr. I. Chiricuță" Institute of Oncology in Cluj-Napoca has admitted for diagnosis and therapy 135 patients with primary parotid carcinoma, who benefited from surgical interventions at the level of the parotid gland (partial parotidectomy, total parotidectomy, with or without the preservation of the facial nerve) and ganglia emptying, as well as another therapeutic sequence, associated or not to surgery inside the institute, mainly post-operational radiotherapy.

Data on survival/disease-free interval at 3 and 5 years is described through survival curves, employing the Kaplan Meier method (univariate analysis).

The risk of death or reappearance of disease signs is expressed through hazard and hazard rate.

In order to evaluate the existence of differences between the survival/disease-free interval of the two groups (created according to the therapeutic sequence), the

association of therapies, the degree of malignity, the histopathologic subtype, age, gender, type of surgical intervention, post-operational histopathologic diagnosis, and the degree of malignity, I have applied the log rank test (multivariate analysis).

4.5. Discussions

The average age in women was 52 ± 16 years (95%IC: 48-56), while in men it was 55 ± 15 years (95%IC: 52-59), with 14-86 years of age interval.

The general incidence of the primary parotid carcinoma in the studied group is higher, in both genders, in the sixth decade of age.

The distribution according to gender is 48% women and 52% men.

The average duration of the disease-free interval at 3 years, calculated from the time of the surgical intervention, was in months 31.18 ± 10.06 (95%IC: 29.46-32.89) during an interval between 2 and 36 months, with the median of 36 months and the rate of 78.50%.

At 3 years, the disease-free interval was significantly influenced by the following categories: pT ($p=0,034$) and pN ($p=0,047$) and these patients, with pTNMadvanced stage (T3-T4) and positive ganglia p"N+" develop an instantaneous risk of disease signs onset higher than those with pTNMincipient stage (T1-T2) and without histopathologically positive ganglia p"No".

The average duration for the general survival at 3 years, calculated from the time of the surgical intervention, was, in months, 33.63 ± 6.99 (95%IC: 32.44-34.82) during an interval between 3 and 36 months, with the median of 36 months and a rate of 88.10%.

At 3 years, the rate of general survival was significantly influenced by: age ($p=0,033$), pTNMstage ($p=0,048$), pT ($p=0,007$), pN ($p=0,039$), and the perineural invasion ($p=0,047$).

One should stress the fact that in case of incipient stages (I, II) and small-size tumors (p"T" 1, 2), the general survival at 3 years was 100%.

The average duration of the disease-free interval at 5 years, calculated from the time of the surgical intervention, was in months 49.17 ± 19.32 (95%IC: 45.92-52.42) during an interval between 3 and 60 months, with the median of 60 months and the rate of 71.1%.

At 5 years, the disease-free interval was significantly influenced by the age group ($p=0,038$) and the size of the tumor (pT) ($p=0,020$).

The average duration for the general survival at 5 years, calculated from the time of the surgical intervention, was, in months, $53,76 \pm 15,41$ (95%IC: 51,14-56,38) during an interval between 2 and 60 months, with the median of 60 months and a rate of 80.70%.

At 5 years, the rate of survival was significantly influenced by age ($p=0,004$) and pT (tumor size) ($p=0,026$).

4.6. Stage conclusions

The results of “study 2” in this dissertation, on the lot of 135 patients with primary cancers of the parotid gland have indicated that the post-therapeutic interval at 3 years was significantly influenced by parameters pT and pN, while the survival rate was influenced with statistical significance by age, pstage, pT, category pN, and the perineural invasion.

At 5 years, for the disease-free interval and the general survival rate, age and pT are the prognosis factors of statistic significance.

The cancers of the parotid gland are treated with good results, both at 3 and 5 years, both through surgery and combined, through surgery followed by post-operational radiotherapy.

As for the results obtained in the case of the analysis of the therapeutic sequence at 3 years, I reached a rate of disease-free survival higher in the group of patients who benefited from the association between surgery and radiotherapy (post-operational) (79.4%, $p=0,708$). Related to the results obtained in the case of the therapeutic sequence at 3 years, I reached a general survival rate higher in the group of patients who underwent surgery alone (89.5%, $p=0,735$).

The obtained results and their agreement with those from existing literature support the recommendation of performing selective or wider lymphadenectomy also in cases initially considered as clinically “No”, based on the observation of a high rate of occult metastasis of primary parotid carcinoma (10%).

The disease-free interval at 3 years is significantly influenced by pT and pN.

The general survival rate at 3 years is significantly influenced by: age, pTNMstage, pT, pN, and the perineural invasion.

The disease-free survival rate at 5 years is significantly influenced by: age group and tumor size.

The general survival rate at 5 years is significantly influenced by: age and pT (tumor size).

Better rates of general survival have been obtained for patients who only benefited from surgery, both for the 3 and the 5 years interval. Surgery had better results than the association between surgery and radiotherapy probably also due to the fact that mainly curable patients were recommended for surgery, in less advanced stages, thus leading to results with high radicality.

5. Study 3. Malign primary parotid tumors (long term - 10 years - post-therapeutic observation and analysis)

5.2. Material and method

Out of the 135 patients whose data have been analyzed in study 2, for a period of time between 3 and 5 years, I have selected for study 3 those patients whose state could be monitored for 10 years.

Thus, patients selected for study 3 were those admitted until 2003 and monitored until 2013, i.e. a lot of 54 patients.

I have employed the same methods of analysis as in study 2.

5.4. Discussions

The number of cases in “study 3”, represents 40% of all those admitted between 1995 and 2008 and analyzed in “study 2” of the present dissertation.

The distribution according to gender is 59% women and 41% men. Referring to the distribution according to gender, one notes a lower incidence of the pathology among men than among women, the difference being of 10%.

The average age of the patients suffering from parotid cancer, monitored for 10 years, was of 53 ± 16 years, with the minimum of 14 years and the maximum of 86 years and 95%IC: 49-58 years.

The relative value of the surgical sequence in the lot of 54 patients with parotid cancer was represented, in almost equal proportion, by total parotidectomy with the preservation of the facial nerve and parotidectomy with the resection of the facial nerve. This means, in a direct and exclusive manner, that the resection of the facial nerve in cases of primary parotid carcinoma does not enhance long-term general survival, with the mention of not leaving any tumorally invaded perineurium, thus not in the case of the presence of a perineural invasion, identified histopathologically.⁷⁸

The average duration for the disease-free interval at 10 years, calculated from the time of the surgical intervention, was, in months, 95.75 ± 25.27 (95%IC: 78.45-113.04) during an interval between 3 and 187 months, with the median of 97 ± 25.27 (95%IC: 47.45-146.52) months and the rate of 27.8%.

Analyzing the degree of malignancy, the performed research indicated a higher rate for the disease-free interval in the case of parotid tumors, with a high degree of malignancy (29.3%) by comparison to the lower rate in the case of tumors with a low degree of malignancy (23.1%). The relatively higher value, by 6%, of the rate recorded for tumors with a higher degree of malignancy can be explained by the relatively big difference between the numbers of cases in the two categories.

At 10 years, the disease-free interval was significantly influenced by the age group ($p=0,037$) and patients aged ≥ 50 years show an instantaneous risk of disease signs onset higher than those aged < 50 years.

Analyzing the disease-free interval at 10 years in connection to the histopathologic subtype I have noted, in the lot under research, the greatest difference between the disease-free survival rate of the adenoid cystic carcinoma (50%) 37% higher than the disease-free interval recorded in the case of mucoepidermoid carcinoma (12.5%).

The average duration for the general survival rate at 10 years, calculated from the time of the surgical intervention, was in months 145.13 ± 9.24 (95%IC: 127-163.25)

during an interval between 59 and 221 months, with the median 123.27 ± 13.07 (95%IC: 97.64-148.89) and the rate of 48.1%.

At 10 years, the general survival rate was significantly influenced by: age ($p=0,015$), pT ($p=0,026$), perineural invasion ($p=0,043$), and histopathologic subtype ($p=0,024$).

Analyzing the degree of malignity I have noted that the most significant representation was held by carcinoma with a high degree of malignity among female patients, namely over 50%.

This aspect recorded at 10 years differs from the majority of the representations of the frequency of male patients at the level of the entire lot.

Among my results, the proportion between the number of cases T1-T2 as compared to T3-T4 is of 1:3.15 and for the disease-free survival rate at 10 years in the group of patients with combined treatment (surgery+radiotherapy) I obtained an almost double rate, as absolute value, as compared to the group of patients who only underwent surgery (31.6% and 18.8% respectively). The situation changed in the case of the general survival rate that was higher in the group of operated patients, namely 56.3% as compared to the general survival rate in the group of patients with radiotherapy associated to surgery, 44.7%.

5.5.Stage conclusions

The results of the study performed on the lot of 54 patients with primary carcinoma of the parotid gland have indicated that, at 10 years, the rate of the disease-free survival was significantly influenced by the age of the patients and the rate of general survival was also significantly influenced by the age of the patients (< 50 years).

In the long term monitoring, the following factors hold major influence over the prognosis: pT, perineural invasion, and histopathologic subtype.

At 10 years, the disease-free interval was significantly influenced by age group and patients aged ≥ 50 years had an instantaneous risk of disease signs onset, higher than those aged <50 years.

At 10 years, the general survival rate was significantly influenced by: age, pT, perineural invasion, and histopathologic subtype.

6. General conclusions

Between 1996 and 2008, the annual incidence of primary parotid carcinoma was of 0.18% and that of the malign tumors of the major salivary glands was of 0.24%. During the final 4 years of the period under analysis, namely the interval between 2005 and 2008, the incidence of the primary parotid carcinoma was approximately 1.5 higher than during the first years of the period under investigation.

The total number of cases with primary parotid carcinoma was of 135 during an interval of 12 months, with an average age of 52 years for women and 55 years for men and a standard deviation of 15 for an interval between 48 and 59 years, the

proportion between women and men being 1:1. The most frequent cases of primary parotid carcinoma were encountered between the ages of 60 and 70.

The laterality of the localization of the primary parotid carcinoma is relatively equal in frequency, left right.

The most frequent histopathologic subtype of primary parotid carcinoma was the squamous carcinoma, followed by the adenocarcinoma and the cystic adenoid.

The most often employed surgical intervention in the treatment of the primary parotid carcinoma was, in the case of more than half of the patients, total parotidectomy with the preservation of the facial nerve and radical modified laterocervical lymphadenectomy.

The surgery of the advanced malign primary tumoral parotid has, in some cases, the therapeutic character of “rescuing” or even vital with the extra role of increasing the quality of life of these patients.

The higher detection rate of the so-called “occult” micro-metastases in the case of patients in the lot under analysis probably relies on the higher rate of the performed radical modified lymphadenectomy, having the patients’ full agreement and confidence in an intervention as radical in scope as possible as basic principle of oncologic surgery.

The lymphadenectomy in cases of primary parotid carcinoma with clinically border stages N0 but with a voluminous primary tumor T2+T3 clinical is highly recommended, considering the high rate of micro-metastases detection in the case of these patients.

The surgery of primary carcinoma with parotid localization represents the first therapeutic resource one should turn to, considering the better results of its use as an initial treatment or subsequently followed by radiotherapy.

For the primary parotid carcinoma with acinar cells I have reached the highest rate of both the general survival, 100% for the monitoring at 3 years, and of the disease-free survival.

At the 5 year monitoring, I have also reached the best rate for both the disease-free survival and the general survival for carcinoma with acinar cells, namely 91.70%.

Carcinoma with acinar cells led to the best general survival rate also for the long-term monitoring, at 10 years, of 80%, while the best disease-free survival rate was recorded among patients with cystic adenoid primary parotid carcinoma, 50%.

The applied log rank test demonstrates that the following prognosis factors had a high significance for the development of primary parotid carcinoma: age, pT, pN, perineural invasion, and histopathologic subtype.

7. Originality and innovative contributions of the dissertations

Though the primary carcinoma of the parotid gland represent an entity considered rare among the carcinoma of the head and neck, they require close post-therapeutic monitoring, having, nevertheless, a grave vital prognosis.

Due to the low incidence, the monitoring of these cases requires perseverance and the collection of a conclusive number of cases in order to obtain post-therapeutic and statistic results pertinent enough to be considered in the long term.

I believe that the dissertation is one of the few studies focusing on the topic and this is its primary original contribution.