



ARTIGO ORIGINAL

Is serum bilirubin level a predictor factor in parotid gland carcinoma? ☆



Suphi Bulğurcu ^{a,*}, Mehmet İdil ^b e İbrahim Çukurova ^b

^a Sultan Abdülhamid Han Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Istanbul, Turquia

^b Tepecik Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Izmir, Turquia

Recebido em 11 de dezembro de 2018; aceito em 23 de janeiro de 2019
Disponível na Internet em 16 de abril de 2020

KEYWORDS

Bilirubin;
Parotid gland;
Survival

Abstract

Introduction: Bilirubin levels have been associated with risk of several malignancies. The association between pretreatment serum bilirubin levels and overall survival of patients with parotid gland carcinoma is unclear.

Objectives: In this study, we assessed the effect of serum bilirubin levels to overall survival in malignant parotid tumors.

Methods: This study included a total of 35 patients, 15 female and 20 male. The mean age of these patients was 60.7 ± 14.5 years. All patients who were diagnosed with parotid gland carcinoma and underwent total parotidectomy between 2008 and 2018, were retrospectively assessed. The relationship between the overall survival of patients and total bilirubin, direct bilirubin, and indirect bilirubin levels was estimated. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine the optimal cut-off points.

Results: Patients with low direct bilirubin, total bilirubin and indirect bilirubin had significantly longer overall survival than those with high levels. Cut-off values for total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin were detected as 0.545 mg/dL, 0.175 mg/dL and 0.435 mg/dL, respectively.

Conclusion: In our study, we observed that increased preoperative bilirubin levels are associated with reduced survival time in the postoperative period of patients with parotid gland carcinoma.

© 2019 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: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.01.013>

☆ Como citar este artigo: Bulğurcu S, İdil M, Çukurova İ. Is serum bilirubin level a predictor factor in parotid gland carcinoma? Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:339–42.

* Autor para correspondência.

E-mail: suphibulg@yahoo.com (S. Bulğurcu).

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

PALAVRAS-CHAVE

Bilirrubina;
Glândula parótida;
Sobrevida

O nível sérico de bilirrubina é um fator preditivo no carcinoma da glândula parótida?**Resumo**

Introdução: Os níveis de bilirrubina têm sido associados ao risco de várias lesões malignas. A associação entre os níveis séricos de bilirrubina pré-tratamento e a sobrevida global dos pacientes com carcinoma da glândula parótida ainda não é clara.

Objetivos: Neste estudo, avaliamos o efeito dos níveis séricos de bilirrubina na sobrevida global em tumores malignos de parótida.

Método: Este estudo avaliou 35 pacientes, 15 do sexo feminino e 20 do masculino. A média de idade foi de $60,7 \pm 14,5$ anos. Pacientes diagnosticados com carcinoma da glândula parótida e submetidos a parotidectomia total entre 2008 e 2018 foram avaliados retrospectivamente. A relação entre a sobrevida global dos pacientes e os níveis de bilirrubina total, bilirrubina direta e bilirrubina indireta foi estimada. A análise da curva *Receiver Operating Characteristic* foi realizada para determinar os pontos de corte ideais.

Resultados: Pacientes com níveis mais baixos de bilirrubina direta, bilirrubina indireta e bilirrubina total tiveram sobrevida global significativamente maior do que aqueles com valores mais altos. Valores de corte para bilirrubina total, bilirrubina direta e bilirrubina indireta foram estabelecidos como 0,545 mg/dL, 0,175 mg/dL e 0,435 mg/dL, respectivamente.

Conclusão: Em nosso estudo, verificamos que níveis de bilirrubina aumentados no pré-operatório estão associados à redução do tempo de sobrevida no período pós-operatório em pacientes com carcinoma da glândula parótida.

© 2019 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 glândula parótida é um tumor raro, que representa aproximadamente 0,5% de todos os carcinomas e menos de 5% dos cânceres de cabeça e pescoço.¹ Devido a vários fatores, não é fácil avaliar os fatores prognósticos para carcinoma de parótida ou a taxa de sobrevida e esses fatores incluem a baixa incidência dessa doença e a presença de vários tipos histopatológicos e graus de malignidade.²

A bilirrubina é metabolizada a partir do fígado através da via catabólica normal, na qual se decompõe nos vertebrados. No fígado, a enzima glucuroniltransferase conjuga a bilirrubina com o ácido glucurônico e essa reação confere à bilirrubina uma característica de hidrossolubilidade. A bilirrubina conjugada é denominada bilirrubina direta (DBIL). De maneira similar, a bilirrubina não conjugada, chamada de bilirrubina indireta (IBIL), representa mais de 80% da bilirrubina total. No diagnóstico de doenças hepatobiliares e hematológicas, a bilirrubina é aceita como um marcador importante. Além disso, alguns estudos mostraram que a bilirrubina tem uma característica antioxidante e que desempenha um papel importante na inflamação e no câncer.^{3,4} Além disso, estudos *in vitro* mostraram que a bilirrubina pode induzir a apoptose e suprimir a proliferação em muitos tipos de tumores.⁵ Considerando esses estudos, a bilirrubina sérica pode ter um efeito protetor ou antitumoral em lesões malignas em humanos.⁶

A relação entre os níveis de bilirrubina e o carcinoma da glândula parótida não foi estudada anteriormente. Neste estudo, avaliamos o efeito dos níveis séricos de bilirrubina

na sobrevida global em pacientes com tumores malignos de parótida.

Método

Este estudo analisou 35 pacientes, 15 do sexo feminino e 20 do masculino. A média foi de $60,7 \pm 14,5$ anos. Os participantes foram diagnosticados com carcinoma da glândula parótida e submetidos a parotidectomia total entre novembro de 2008 e fevereiro de 2018. Todos os pacientes foram investigados retrospectivamente após a aprovação do comitê de ética local (2018/10-13). O consentimento informado de todos os pacientes foi obtido antes da cirurgia. A biópsia por aspiração com agulha fina foi feita no pré-operatório em todos os pacientes e determinou-se que as lesões eram malignas. A tomografia computadorizada pré-operatória (Somatom Plus Volume; Siemens, Erlangen, Alemanha) foi usada para avaliar o tamanho e a presença de metástases. Os valores de bilirrubina foram medidos nas amostras de sangue dos pacientes no pré-operatório com um contador automatizado de células sanguíneas (analisador Beckman Coulter, CA, Estados Unidos) no laboratório de bioquímica.

A relação entre o tempo de sobrevida após a parotidectomia total e os níveis séricos pré-operatórios de bilirrubina total (TBIL), direta (DBIL), e indireta (IBIL) foi investigada e, além disso, o efeito da idade, sexo, estágio tumoral, comprometimento linfonodal, diferenciação histológica na sobrevida também foi avaliado.

Pacientes com doença hepatobiliar ou hematológica, dados de sobrevida ou de exames hematológicos pré-tratamento insuficientes, com metástase a distância e com margem cirúrgica positiva foram excluídos do estudo.

As lesões na glândula parótida foram avaliadas de acordo com a 7ª edição do Manual de Estadiamento de Câncer do *American Joint Committee (AJCC)*.⁷ Os níveis séricos de DBIL e TBIL foram medidos com o kit de bilirrubina (Bio-Sino Bio-Technology & Science Inc., Pequim, China) e foram analisados com o *Automatic Biochemistry Analyzer (AU680, Beckman Coulter, Inc.)*.

Os programas de computador SPSS e Microsoft Excel foram usados para a análise dos dados. Para a análise estatística, foram usadas análises descritivas (distribuições de frequência, média, desvio-padrão) e distribuição de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Os testes *t* de Student, o qui-quadrado e o exato de Fisher foram usados, porque os dados foram ajustados à distribuição normal. As médias de sobrevida foram avaliadas pelo método de Kaplan-Meier e o efeito das variáveis selecionadas na sobrevida foi investigado com a análise de regressão de Cox. Os resultados foram avaliados em um intervalo de confiança de 95%, com nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados

A avaliação dos dados mostrou que 21 pacientes estavam vivos e 14 haviam morrido. A média de sobrevida dos pacientes foi de $70,49 \pm 8,85$ anos. Não houve diferença estatisticamente significativa para a duração da sobrevida global entre os grupos em termos de idade e sexo ($p = 0,17$ e $p = 0,08$, respectivamente). As características demográficas basais dos pacientes com carcinoma de glândula parótida são apresentadas na [tabela 1](#). Pacientes com menores valores séricos de TBIL, DBIL e IBIL tiveram sobrevida global significativamente maior do que aqueles com níveis de TBIL, DBIL e IBIL mais elevados ($p = 0,008$, $p = 0,028$ e $p = 0,006$, respectivamente). Os valores de corte para TBIL, DBIL e IBIL foram estabelecidos como 0,545 mg/dL, 0,175 mg/dL e 0,435 mg/dL, respectivamente ([fig. 1](#)).

Discussão

A avaliação dos fatores prognósticos para o carcinoma de parótida ou a taxa de sobrevida dos pacientes não é fácil devido a várias razões. Em primeiro lugar, a doença tem baixa incidência, com vários subtipos histopatológicos e graus de malignidade. Em segundo lugar, a prevalência de carcinoma de baixo grau é alta e o acompanhamento em longo prazo é necessário. Finalmente, no decurso dessa doença, não é fácil manter um plano de tratamento específico para um diagnóstico específico.^{2,8}

Há uma redução nas concentrações de bilirrubina em pacientes com carcinoma da glândula parótida e essa redução pode demonstrar os efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e anticancerígenos da bilirrubina. A inflamação pode promover a progressão do câncer. A bilirrubina é capaz de inibir esse processo inflamatório, impedir a migração de leucócitos para os tecidos-alvo através da interrupção da sinalização celular dependente da molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1).⁹⁻¹¹ O valor normal

Tabela 1 Características dos pacientes

Variáveis	Número de pacientes	%
<i>Idade</i>	Média: 60,7 / Variação: 35-88	
<i>Sexo</i>		
Feminino	15	42,8
Masculino	20	57,2
<i>Diagnóstico histopatológico</i>		
Mucoepidermoide	16	45,7
Epitelial-mioepitelial	6	17,1
Ex-adenoma pleomorfo	5	14,2
De célula acínica	3	8,5
Ductal	3	8,5
Cístico adenoide	2	5,7
<i>Estágio</i>		
I	5	14,2
II	7	20
III	8	22,8
IV	15	42,8
<i>Classificação N</i>		
N (+)	20	57,1
N (-)	15	42,8
<i>Diferenciação histológica</i>		
Boa	15	42,8
Moderada	4	11,4
Ruim	16	45,7
<i>Terapia adjuvante (QT±RT)</i>		
+	22	62,8
-	13	37,1

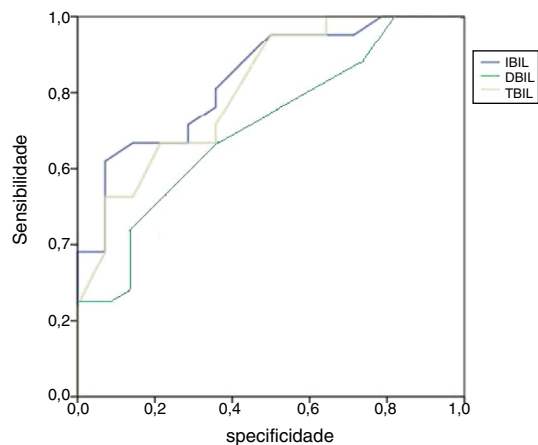


Figura 1 Área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para TBIL, DBIL e IBIL (0,835, 0,804, 0,862; respectivamente) (Intervalo de confiança de 95%).

da bilirrubina é aproximadamente estável e não se altera com a idade. Além disso, dieta e exercício afetam o nível sanguíneo de bilirrubina. Entretanto, distúrbios da função hepática podem causar níveis elevados de bilirrubina.¹² Portanto, pacientes com doença hepatobiliar foram excluídos do estudo.

No estudo de Gao et al., com 469 pacientes, a concentração elevada de bilirrubina sérica foi relacionada com prognóstico ruim em câncer colorretal. Determinou-se o valor de corte de DBIL como 0,26 mg/dL.¹³ No estudo de Zhang et al., com 986 pacientes, descobriu-se que o nível elevado de DBIL estava associado a resultados pós-operatórios ruins em pacientes com câncer colorretal que apresentavam doença no Estágio 2 e Estágio 3 e os autores determinaram o valor de corte do DBIL como 0,36 mg/dL.⁶ No estudo de Zhang et al., feito com 173 pacientes, foram encontrados altos níveis de TBIL, DBIL e enzimas hepáticas séricas como fatores prognósticos independentes em pacientes com colangiocarcinoma intra-hepático.¹⁴

Li et al. conduziram um estudo com 1.617 pacientes e relataram que os níveis de bilirrubina moderadamente elevados antes do tratamento estavam associados à sobrevida global prolongada em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células submetidos à ressecção e o valor de corte da DBIL foi estabelecido como 0,345 mg/dL.¹⁵

Assim, é óbvio que vários marcadores podem ser usados para prever a taxa de sobrevivência de diferentes tipos de câncer, mas análises estatísticas contrárias também podem estar presentes para esses diferentes resultados. Em nosso estudo, verificamos que os pacientes com níveis menores de DBIL, TBIL e IBIL tiveram sobrevida global significativamente maior do que aqueles com níveis de DBIL, TBIL e IBIL mais elevados. Os valores de corte para TBIL, DBIL e IBIL foram estabelecidos como 0,545 mg/dL, 0,175 mg/dL e 0,435 mg/dL, respectivamente.

Este estudo retrospectivo certamente tem algumas limitações. Em primeiro lugar, como os carcinomas da glândula parótida são raros, estudos com populações maiores de pacientes produzirão resultados mais confiáveis. Além disso, nosso estudo apresenta variabilidade histopatológica e valores mais específicos de bilirrubina podem ser obtidos em um estudo que seja feito com uma população de pacientes que tenha o mesmo diagnóstico histopatológico. Doença hepatobiliar pré-operatória não foi observada nos pacientes do estudo. No entanto, havia pacientes que consumiram álcool no passado. O álcool é parcialmente responsável por danos à função hepática e esse dano também pode afetar os níveis séricos de bilirrubina.¹⁶

Conclusão

O aumento dos valores de bilirrubina está associado à redução do tempo de sobrevida e o nível de bilirrubina pode ser usado como um marcador de prognóstico não dispendioso e facilmente detectável para a sobrevida global em pacientes com carcinoma da glândula parótida. Como o carcinoma da glândula parótida é uma doença rara, a importância da bilirrubina deve ser apoiada com mais estudos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Ettl T, Schwarz-Furlan S, Gosau M, Reichert TE. Salivary gland carcinomas. *Oral Maxillofac Surg.* 2012;16:267–83.
- El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. World Health Organization classification of tumours. Chapter 7, Tumours of salivary glands. Lyon: IARC Press; 2017. p. 160–202.
- Gazzin S, Vitek L, Watchko J, Shapiro SM, Tiribelli C. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. *Trends Mol Med.* 2016;22:758–68.
- McDonagh AF. Controversies in bilirubin biochemistry and their clinical relevance. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:141–7.
- Keshavan P, Schwemberger SJ, Smith DL, Babcock GF, Zucker SD. Unconjugated bilirubin induces apoptosis in colon cancer cells by triggering mitochondrial depolarization. *Int J Cancer.* 2004;112:433–45.
- Zhang Q, Ma X, Xu Q, Qin J, Wang Y, Liu Q, et al. Nomograms incorporated serum direct bilirubin level for predicting prognosis in stages II and III colorectal cancer after radical resection. *Oncotarget.* 2016;8:71138–46.
- O'Sullivan B, Shah JP, Lydiatt WM. Head and neck cancer staging and prognosis: perspectives of the UICC and the AJCC. In: Bernier J, editor. *Head and neck cancer: multimodality management.* Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 181–203.
- Richter SM, Friedmann P, Mourad WF, Hu KS, Persky MS, Harrison LB. Postoperative radiation therapy for small, low-/intermediate-grade parotid tumors with close and/or positive surgical margins. *Head Neck.* 2011;34:953–5.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646–74.
- Keshavan P, Deem TL, Schwemberger SJ, Babcock GF, Cook-Mills JM, Zucker SD. Unconjugated bilirubin inhibits VCAM-1-mediated transendothelial leukocyte migration. *J Immunol.* 2005;174:3709–18.
- Vogel ME, Zucker SD. Bilirubin acts as an endogenous regulator of inflammation by disrupting adhesion molecule-mediated leukocyte migration. *Inflamm Cell Signal.* 2016;3:1178.
- Zhang H, Li G, Zhu Z, Zheng Y, Wu Y, Zhang W, et al. Serum bilirubin level predicts postoperative overall survival in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2018;47:382–7.
- Gao C, Fang L, Li JT, Zhao HC. Significance and prognostic value of increased serum direct bilirubin level for lymph node metastasis in Chinese rectal cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2016;22:2576–84.
- Zhang C, Wang H, Ning Z, Xu L, Zhuang L, Wang P, et al. Serum liver enzymes serve as prognostic factors in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther.* 2017;10:1441–9.
- Li N, Xu M, Cai MY, Zhou F, Li CF, Wang BX, et al. Elevated serum bilirubin levels are associated with improved survival in patients with curatively resected non-small-cell lung cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:763–8.
- Kim NH, Kim HC, Lee JY, Lee JM, Suh I. Active and passive smoking and serum total bilirubin in a rural Korean population. *Nicotine Tob Res.* 2016;18:572–9.