

# Metástasis en el carcinoma adenoquístico de glándula salival

## Metastatic salivary adenoid cystic carcinoma

Mónica Hernando C<sup>1</sup>, Estefanía Hernández G<sup>1</sup>, David Gutiérrez A<sup>2</sup>, Gabriel Nombela F<sup>4</sup>,  
Begoña Caballero P<sup>3</sup>, Guillermo Plaza M<sup>1</sup>.

### RESUMEN

*El carcinoma adenoide quístico (CAQ) es un tumor difícil de tratar en el que actualmente no hay consenso sobre el tratamiento óptimo. La tendencia a realizar cirugías radicales con intención curativa se ha ido modificando ante la evidencia que ni la supervivencia (en cantidad o calidad) ni la tasa de recidiva local mejora, comparado con cirugías más conservadoras que asocian radioterapia posquirúrgica.*

*La diseminación metastásica ganglionar es poco habitual, pero las metástasis a distancia pulmonar y ósea son frecuentes. La supervivencia a 5 años es elevada, pero disminuye notablemente a los 10-20 años, habiéndose descrito metástasis muy tardías en la literatura.*

*Presentamos cuatro pacientes con carcinoma adenoquístico de glándula salivar con múltiples metástasis a distancia valorados en nuestro servicio en los últimos 10 años. Revisamos los principales aspectos de esta entidad.*

**Palabras clave:** Carcinoma adenoquístico, metástasis a distancia, carcinoma salival.

### ABSTRACT

*It is recognized that adenoid cystic carcinoma (ACC) remains an extremely difficult disease to treat, the optimal therapy for ACC of the head and neck has not been established. In the past, radical surgery was advocated for curative intent, but it gradually became apparent that this may not improve survival (in quantity or quality) and it may not even reduce local recurrence rates compared with a more conservative surgical approach and postoperative radiotherapy. Metastatic spread to regional lymph nodes is uncommon, but distant spread to the lungs and bones is frequent. Five-year survival rates are high, but 10 to 20 year survival rates are low, with very late metastasis described in literature. We report 4 patients with salivary ACC that were evaluated during the last ten years in our department. We review the main aspects of this entity.*

**Key words:** Adenoid cystic carcinoma, distant metastasis, salivary carcinoma.

<sup>1</sup> Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Universidad Rey Juan Carlos.

<sup>2</sup> Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Universidad Rey Juan Carlos.

<sup>3</sup> Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Universidad Rey Juan Carlos.

<sup>4</sup> Neurorradiología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Universidad Rey Juan Carlos.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma adenoquístico (CAQ) supone menos del 1% de los tumores malignos de cabeza y cuello y aproximadamente el 10% de todas las neoplasias salivales. Aunque la mayoría proceden de las glándulas salivares mayores y menores, también pueden surgir de glándulas seromucosas en otras localizaciones como la tráquea, pulmones, mama, piel, cérvix, glándulas de Bartholino y esófago. De hecho el 25% surge en las glándulas salivares mayores y el 75% en las glándulas salivares menores (en éstas la localización más frecuente es el paladar)<sup>1</sup>.

El CAQ se caracteriza por una tasa de crecimiento intermedia, baja tendencia a diseminarse a ganglios y frecuentes metástasis pulmonares, que muchas veces son tardías.

La supervivencia media después del desarrollo de metástasis es de aproximadamente tres años, pero hay una gran variabilidad en el comportamiento biológico del tumor que puede dar lugar a diferentes evoluciones clínicas; aunque algunos pacientes sobreviven más de 10 años, otros sufren una rápida progresión y más de un tercio pueden fallecer en 2 años<sup>2</sup>.

Presentamos cuatro pacientes con carcinoma adenoquístico de glándula salivar con metástasis múltiples a distancia con seguimiento en nuestro hospital en los últimos 10 años.

## CASOS CLÍNICOS

### *Caso 1*

Mujer de 48 años valorada en ORL en 2009 por masa submaxilar derecha de 11 años de evolución que en los últimos meses nota molestias. Se complementa la exploración física con una PAF (punción con aguja fina) sugerente de neoplasia de glándula salival con patrón citológico cilindromatoso que sugiere CAQ como primera posibilidad y una TC que muestra una lesión polilobulada en la glándula submaxilar derecha de 2 cm con atenuación ligeramente inferior al parénquima glandular, hipocaptante tras administración de contraste y sin adenopatías cervicales patológicas.

Se realiza tratamiento quirúrgico en nuestro centro mediante submaxilectomía y vaciamiento funcional ipsilateral. La anatomía definitiva confir-

ma un CAQ de patrón cribiforme con infiltración perineural que afecta focalmente el margen quirúrgico y 18 ganglios linfáticos libres de tumor (T2N0Mx). Se complementa tratamiento con radioterapia adyuvante sobre lecho quirúrgico y cadenas ganglionares cervicales ipsilaterales hasta una dosis de 50Gy con fraccionamiento (5 x 200cGy) con posterior sobreimpresión sobre lecho quirúrgico hasta 66Gy (fraccionamiento 5 x 200cGy).

Se realizan seguimientos programados, según protocolo oncológico de nuestro hospital para CAQ, con TC cervical de control anual y con TC torácico a los 3-5 años. En TC torácico realizado 5 años después del final del tratamiento se evidencian metástasis pulmonares bilaterales; éstas se tratan con 2 ciclos de quimioterapia (cisplatino + gemcitabina) y extirpación bilateral por cirugía torácica en dos tiempos con bordes libres de tumor y confirmación histológica de CAQ (Figura 1).

### *Caso 2*

Se valora en nuestro centro a una paciente con antecedente de parotidectomía superficial derecha en 2003, a los 20 años de edad, por carcinoma adenoquístico grado 2 con bordes infiltrados microscópicamente. En la anatomía definitiva (T1N0M0) y tratamiento complementario posterior con radioterapia parotídea (66Gy) y laterocervical ipsilateral (50 Gy), siendo el fin de tratamiento en febrero de 2004 y nueva revisión de cirugía en mayo de 2004 de recidiva tumoral de 0,1 cm con bordes libres en la anatomía final y vaciamiento funcional bilateral.

Se realizan seguimientos programados en nuestro centro mediante RMN anual, por haberse iniciado su seguimiento por imagen con resonancia desde el inicio, y en TC torácico realizado 6 años después del final del tratamiento de radioterapia, se evidencian múltiples metástasis pulmonares bilaterales que cirugía torácica extirpa en dos tiempos con anatomía de CAQ. Desde octubre de 2012 en seguimiento por nuevo nódulo pulmonar izquierdo de crecimiento lento.

### **CASO 3**

Varón de 36 años valorado en 2008 por masa parotídea derecha con abombamiento de paladar blando asociado. Se completa estudio con PAF

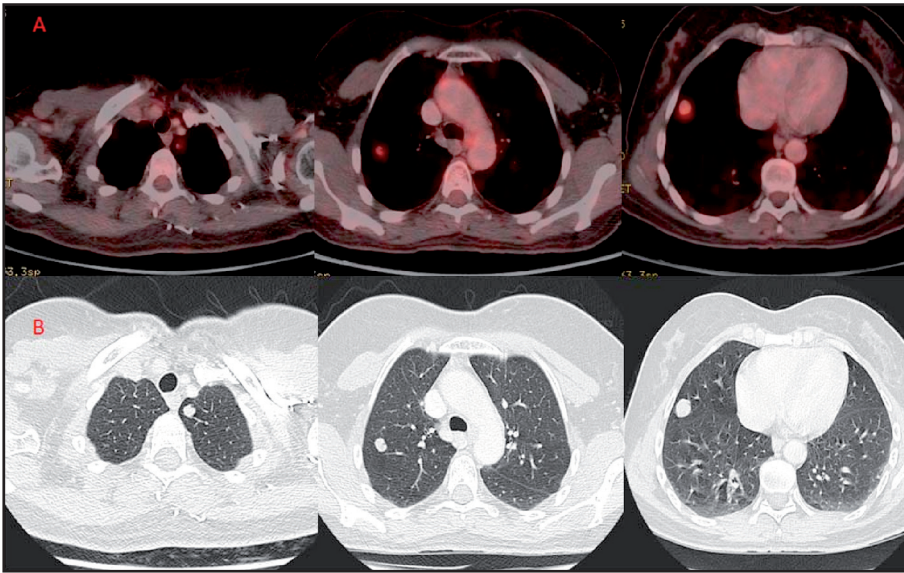


Figura 1. Nódulos pulmonares hipermetabólicos en LSI, LSD y LM. (A: imágenes de fusión PET-TC; B: TC de tórax con ventana de pulmón).

realizada vía oral sugerente de neoplasia salival con patrón cilindromatoso que sugiere CAQ y con RM que muestra una gran tumoración dependiente del lóbulo profundo de la parótida con compresión carotídea, afectación de fosa infratemporal y destrucción de foramen oval (Figura 2).

Se remite a servicio ORL con soporte neuroquirúrgico donde se realiza parotidectomía total ampliada y vaciamiento funcional derecho con conservación de nervio facial, confirmándose la anatomía de CAQ, siendo uno de los ganglios del vaciamiento cervical positivo para micrometástasis

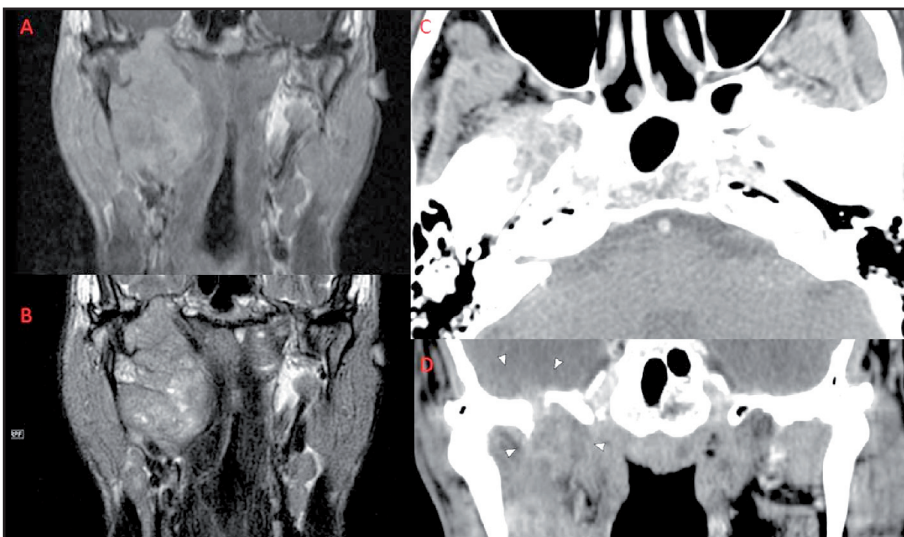


Figura 2. A y B: RM coronal en secuencias T1 FSE con gadolinio y T2 FSE que muestran masa polilobulada en el espacio parafaríngeo derecho de 7 x 5 x 4 cm; cranealmente alcanza el suelo de la fosa temporal. C y D: TC de cráneo con reconstrucción en coronal donde se objetiva un gran defecto óseo que afecta al ala mayor del esfenoides derecho con destrucción del foramen oval.

de carcinoma papilar de origen tiroideo. Se opera de manera inmediata de tiroidectomía total por carcinoma papilar tiroideo y se complementa con I131. Se le administran tres meses de tratamiento radioterápico por persistencia tumoral en espacio masticador derecho y base de cráneo.

En control ecográfico realizado 9 meses después de la cirugía parotídea se evidencian adenopatías yugulares derechas patológicas con eco-PAF sugestiva de metástasis de CAQ.

Se realiza nueva revisión de cirugía en 2009 mediante abordaje con mandibulectomía segmentaria, vaciamiento de fosa infratemporal derecha y vaciamiento radical derecho.

Se hace seguimiento programado con RM de control con posible resto tumoral en espacio masticatorio en contacto con agujero oval que se mantiene estable durante un año, progresando en 2010 donde impronta el lóbulo temporal e infiltra la duramadre, al tiempo que se evidencian múltiples metástasis pulmonares sin opción quirúrgica y crecimiento de las adenopatías patológicas supraclaviculares derechas con PAF sugerente de CAQ.

Se realiza rastreo con yodo radiactivo, que es negativo, para descartar el origen tiroideo de las metástasis pulmonares y se inicia en 2010 tratamiento con quimioterapia, dado que el paciente presenta dolor cervical y disnea de moderados esfuerzos. Se decide tratamiento de primera línea con cisplatino + vinorelbina y posteriormente vinorelbina en monoterapia de mantenimiento con mejoría clínica y estabilidad radiológica temporal. A la progresión comienza segunda línea con cisplatino + gemcitabina recibiendo 7 ciclos y posterior gemcitabina en mantenimiento, posteriormente tratamiento de tercera línea con paclitaxel semanal, cuarta línea epirubicina semanal y quinta línea con mitoxantrona iv, habiendo recibido hasta la fecha 13 ciclos con enfermedad estable en TC y mejoría clínica con reducción de las adenopatías supraclaviculares derechas en 2014.

#### **Caso 4**

Mujer de 44 años evaluada en ORL en 2007 por masa parotídea izquierda de años de evolución. La PAF es sugerente de CAQ de patrón cilindromatoso y la RM muestra una tumoración parotídea de 2 cm de diámetro con afectación del lóbulo profundo, sin adenopatías cervicales patológicas.

Se realiza tratamiento quirúrgico en nuestro centro mediante parotidectomía total izquierda con preservación del nervio facial y vaciamiento funcional ipsilateral.

La anatomía definitiva confirma un CAQ de 21 mm de patrón cribiforme con infiltración perineural y afectación de músculo esternocleidomastoideo y doce ganglios linfáticos libres de tumor (T2N0Mx). Se complementa tratamiento con radioterapia sobre el lecho quirúrgico y niveles ganglionares I-III (66Gy), finalizando el tratamiento en julio de 2008.

Se realizan seguimientos programados mediante TC, comenzando 3 años después del final del tratamiento de radioterapia con tos y disnea de medianos esfuerzos, evidenciándose en la TC torácica, metástasis pulmonares bilaterales y pleurales. Se realiza estudio c-kit que es positivo y comienza tratamiento con imatinib 400 mg/24h durante cuatro meses con progresión. Se inicia tratamiento con seis ciclos de cisplatino + gemcitabina, con estabilidad de la enfermedad y tras descanso de tres meses aparece de nuevo progresión por lo que comienza una tercera línea con epirubicina semanal durante seis semanas con estabilización. Ante una nueva progresión comienza doce ciclos de mitoxantrona y persiste la progresión por lo que comienza con tamoxifeno 20 mg/día vo hasta la actualidad con estabilidad de las lesiones y mejoría clínica de la disnea (Figura 3).

#### **DISCUSIÓN**

El CAQ es una entidad de difícil tratamiento, su comportamiento es paradójico dado que su crecimiento es lento pero con clara progresión a lo largo del tiempo. Generalmente el tratamiento es quirúrgico, pero son frecuentes las recurrencias locales. La diseminación ganglionar no es habitual y sin embargo las metástasis a distancia tanto pulmonares como óseas son frecuentes, de manera que aunque la supervivencia a los cinco años es elevada, a partir de los diez años desciende notablemente<sup>3</sup>.

Histológicamente, el CAQ se puede clasificar en tres patrones de crecimiento: cribiforme, tubular y sólido. De acuerdo a la clasificación de Szanto y cols<sup>4</sup> se puede además clasificar por grados: grado I (cribiforme o tubular), grado II (menos de 30% sólido) y grado III (más de 30% sólido). En la mayoría de los estudios, el patrón sólido se asocia

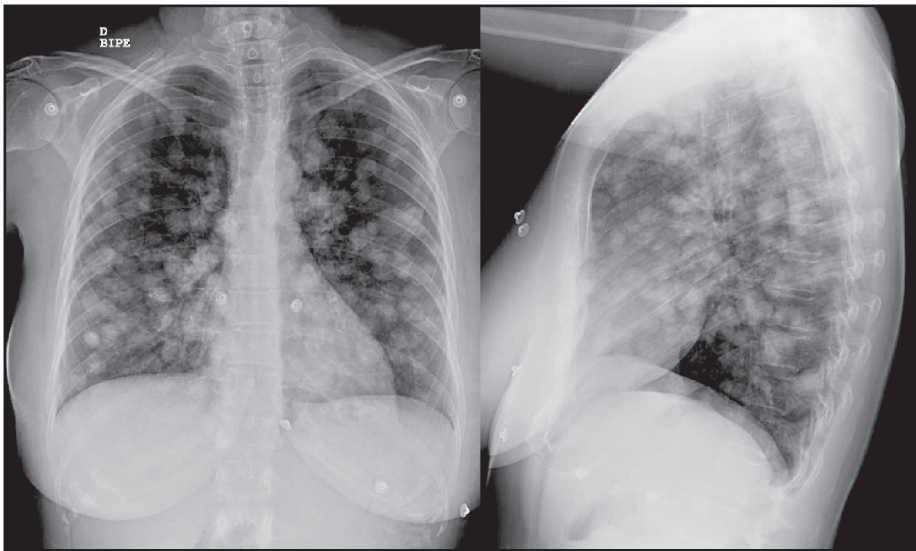


Figura 3. Radiografías PA y lateral que muestran la imagen típica de metástasis en suelta de globos.

a peor pronóstico tanto por presentar estadios más avanzados como por desarrollar metástasis a distancia. La variante cribiforme ha demostrado sin embargo, una mayor tendencia a la recidiva local<sup>5</sup>.

El CAQ es, junto con el carcinoma de células escamosas, un tumor de cabeza y cuello con una gran tendencia a invadir los nervios<sup>6</sup>; la infiltración neural como factor pronóstico ha sido debatida en la literatura: algunos la señalan como un factor relevante, mientras que otros no encuentran que afecte a la supervivencia o al pronóstico cuando esa afectación neural se produce de manera aislada<sup>7-9</sup>.

Estudios previos avalan el uso de radioterapia adyuvante para mejorar el control local de pacientes operados de CAQ, aunque sería necesario un estudio prospectivo, multicéntrico y randomizado para definir en qué casos hay un beneficio claro. Hasta el momento se considera prudente su uso en aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencia local por margen quirúrgico afectado, en tumores cercanos a la base de cráneo y en aquellos de patrón histológico sólido<sup>6</sup>.

Estudios recientes de colaboración internacional con cohortes que incluyen 489 pacientes y que analizan factores pronósticos muestran una supervivencia a los cinco años de 76%. La presencia de afectación ganglionar, localización en senos paranasales, la presencia de metástasis a distancia, edad  $\geq 70$  y márgenes positivos o próximos empeoran la

supervivencia. Las metástasis pulmonares y hepáticas tienen sin embargo mejor pronóstico (50% supervivencia a los cuatro años) que las óseas o cerebrales (70%-100% de tasa mortalidad)<sup>10</sup>.

La incidencia de metástasis a distancia del CAQ, la mayoría pulmonares, es difícil de estimar, pero depende de la cantidad de tiempo de seguimiento que tenga el paciente, generalmente más de 15-20 años, y se sitúa en 35% al 50%<sup>6</sup>. Dado lo comentado sobre el comportamiento biológico de este tumor, el tratamiento recomendado de los pacientes con metástasis de CAQ se basa en una actitud expectante mientras se mantengan asintomáticos o con una sintomatología escasa, especialmente en aquellos casos que tienen sólo metástasis pulmonares. En localizaciones únicas de metástasis sintomáticas sería más apropiado el tratamiento con cirugía o radioterapia. El tratamiento sistémico debería reservarse para aquellos muy sintomáticos y/o enfermedad rápidamente progresiva como en nuestro tercer y cuarto caso<sup>2</sup>.

Se ha estudiado la eficacia en estos tumores del mitoxantrone, vinorelbina y epirrubina en monoterapia aunque se recomiendan esquemas de varios fármacos con taxanos, antraciclinas o cisplatino<sup>11</sup>.

La identificación de una anomalía cromosómica única y consistente que caracterice los eventos genéticos asociados a la evolución de este tipo de tumor

permitiría el desarrollo de tratamientos más eficaces. Recientes estudios sugieren que la característica que molecularmente define al CAQ de glándula salival es la presencia de una translocación cromosómica t(6; 9) (q22-23; p23-24), que genera una transcripción en la que se fusionan los genes MYB y NFIB<sup>12</sup>.

También se ha estudiado el uso de inmunohistoquímica para analizar factores conocidos de resistencia al tratamiento como el p53, bcl-2, P-glicoproteína, glutatión S transferasa o la topoisomerasa. Estos resultados muestran que la alteración del p53 es un marcador pronóstico independiente<sup>13</sup> y que proteínas conocidas por su asociación a quimio y radiorresistencia se pueden estar sobreexpresando en algunos CAQ como el c-Kit (CD117, un tipo de receptor de la tirosina kinasa) y el EGFR (factor de crecimiento epidérmico). El c-kit es la diana de medicaciones como el imatinib que consigue una inhibición específica de la enzima tirosina kinasa, objetivándose en los estudios respuestas en otras patologías como la leucemia mieloide crónica o tumores gastrointestinales GIST c-kit positivos<sup>14</sup>.

### CONCLUSIÓN

El CAQ de cabeza y cuello es un tumor con elevada tendencia a recidivar localmente si el paciente alcanza supervivencias prolongadas, independientemente de lo radical que haya sido la cirugía utilizada en su exéresis. La tendencia en estos pacientes es realizar cirugías más conservadoras con radioterapia posoperatoria, dejando la quimioterapia para casos sintomáticos con rápido crecimiento. Definir marcadores biológicos que permitan una mejor selección de tratamientos para cada paciente es el objetivo principal de la investigación en estos tumores.

### BIBLIOGRAFÍA

1. MYERS EN. Salivary gland disorders. 1<sup>st</sup> ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007. p.60.
2. LAURIE SA, LICITRA L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol* 2006; 24(17): 2673-8.
3. AMIT M, BINENBAUM Y, SHARMA K Y COL. Incidence of cervical lymph node metastasis and its association with outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma. An international collaborative study. *Head Neck* 2014 Jul 24. doi: 10.1002/hed.23711. [Epub ahead of print].
4. SZANTO PA, LUNA MA, TORTOLEDO ME, WHITE RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 1984; 54: 1062-9.
5. MATSUBA HM, SIMPSON JR, MAUNEY M, THAWLEY SE. Adenoid cystic salivary gland carcinoma: a clinicopathologic correlation. *Head Neck Surg* 1986; 8: 200-4.
6. BRADLEY PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. 2004; 12(2): 127-32.
7. GIL Z, CARLSON DL, GUPTA A Y COL. Patterns and incidence of neural invasion in patients with cancers of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 173-9.
8. KO YH, LEE MA, HONG YS Y COL. Prognostic factors affecting the clinical outcome of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 805-11.
9. KIM KH, SUNG MW, CHUNG PS, RHEE CS, PARK CI, KIM WH. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 721-6.
10. LUPINETTI AD, ROBERTS DB, WILLIAMS MD Y COL. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2007; 110: 2726-31.
11. LAURIE SA, HO AL, FURY MG, SHERMAN E, PFISTER DG. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011; 12(8): 815-24.
12. AMIT M, BINENBAUM Y, SHARMA K Y COL. Analysis of failure in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. An international collaborative study. *Head Neck* 2014; 36(7): 998-1004. doi: 10.1002/hed.23405. Epub 2013 Oct 26.
13. PREISEGGER K-H, BEHAM A, KOPP S, JESSERNIGG G, GUGL A, STAMMBERGER H. Prognostic impact of molecular analysis in adenoid cystic carcinomas of the salivary gland. *Onkologie* 2001; 24: 273-7.
14. BELL D, HANNA EY. Head and neck adenoid cystic carcinoma: what is new in biological markers and treatment? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21(2): 124-9.

Dirección: Mónica Hernando C.

Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Fuenlabrada  
Camino del Molino N° 2. Fuenlabrada. 28942. Madrid. España  
E mail: monicahernandoc@hotmail.com