

**ONCOLOGÍA****CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO**

Bonnie Araque Arce\*  
 Glenda Clachar Hernández\*\*  
 Kathya María Arce Cordero\*\*\*

**SUMMARY**

**Adenoid cystic carcinoma accounts for approximately 25% of head and neck tumors, located mainly in palate, lips and buccal mucosa. It maintains a slow course but with a potential long term metastasic spread, predominantly vascular and rarely compromises lymph nodes. Clinically it manifest as an indolent mass. The most important tool in diagnosis is physical examination followed with ultrasound and, depending on the characteristics of the tumor, an MRI is required to limit the mass and as a guide during the surgery procedure. The first line of treatment is surgical resection and studies**

**have shown better results with addition of radiotherapy.**

**INTRODUCCIÓN**

La unidad funcional de una glándula salival madura es el acino secretor, ductos relacionados al mismo y el mioepitelio. Los tumores de glándulas salivales comprenden un 3 a 5% de todas las malignidades de cabeza y cuello. Los carcinomas adenoides quísticos (CAQ) se ubican con

mayor frecuencia en el tracto sinonasal. Aproximadamente un 70% de las malignidades ocurren en la glándula parótida de las cuales se debe realizar diagnóstico diferencial con infecciones, Sjögren, desórdenes obstructivos, lesiones quísticas y otras neoplasias. El segundo sitio más frecuente de presentación es a nivel de la glándula submandibular (8%) en donde el CAQ representa el 36 a 63% de los tumores malignos a dicho nivel. (1,3,4,7,9,14,15)

\* Médico Cirujano General. Servicio de Emergencias. Hospital Calderón Guardia

\*\* Médico Cirujano General. Servicio de Emergencias. Hospital Calderón Guardia

\*\*\* Médico General, Medicina Privada.

Descriptores: factores de riesgo, clínica, marcadores, pronóstico.

Correspondencia: Bonnie Araque Arce. boaraque@gmail.com Dirección: Urbanizacion Claraval casa #61. Goicoechea, distrito Mata de Platano.

Aportes de los Autores:

- Dra. Bonnie Araque Arce: Recolección, análisis y redacción.

- Dra. Glenda Clachar Hernández: Recolección, análisis y redacción.

- Dra. Kathya María Arce Cordero: Recolección, análisis y redacción.

Representan el grupo más heterogéneo de tumores de todo el cuerpo, clasificados por medio de la Organización Mundial de la Salud en 24 subtipos histológicos, de los cuales algunos son muy extraños. Las 4 tipos histopatológicos más comunes son: Carcinoma mucoepidermoide que representa un 29 a 34%, carcinoma adenoide quístico (CAQ) para aproximadamente un 20 a 25% y el adenocarcinoma que incluye unas cuantas variantes. (10, 16) Dicha clasificación se basa en segmentos tomados del sistema ductal, tomando en cuenta la morfología, características histológicas, reconocimiento de patrones e histogénesis. (1)

La mayoría de los tumores malignos afectan a personas entre los 51 a 60 años con una relación mujer/hombre similar. (11, 12,16) Los CAQ se clasifican basándose en su patrón, teniendo que componentes sólidos afectan el pronóstico de la enfermedad. En ocasiones pueden transformarse en carcinomas pleomórficos de alto grado. EL CAQ está caracterizado por ser bifásico (compuesto por ductos y células mioepiteliales). Se clasifica como grado 1 a los tubulares, 2 para los cribiformes y 3 para aquellos como patrón sólido. El CAQ se ubica principalmente a nivel de paladar, labios y mucosa bucal. El CAQ de tipo cribiforme es la forma más común de presentación.

(3,12,14,16)

En un estudio de 10 años, donde se encontraron 14 casos de neoplasias de glándulas salivales, se obtuvo un porcentaje de 28.6% de CAQ dentro de los tumores malignos, predominantemente a nivel del paladar duro. (17) El CAQ califica como un tumor indolente, que invade difusamente y en ocasiones hace metástasis a pulmón aunque el índice de crecimiento es muy lento. (10) Su origen se produce a partir de transformaciones malignas de las células de reserva de los ductos intercalados. (1)

## FACTORES DE RIESGO

La radiación a la glándula salival causa daño letal agudo a varios tipos de células epiteliales, pudiendo producir una proliferación excesiva entre aquellos tejidos afectados. No se ha demostrado que el tabaco sea un factor de riesgo. (9,13)

Los patrones alimenticios pueden ser un factor de riesgo así como antecedentes de tumor benigno de larga duración durante la juventud. La dieta debe incluir consumo de frutas y vegetales, particularmente aquellos altos en vitamina C y limitar aquellos con alto contenido de colesterol. (6)

Se ha encontrado, en varios estudios, relación de cáncer de glándulas salivales en aquellos pacientes con historia previa de

cáncer, especialmente aquellos relacionados con radiación ultravioleta, inmunosupresión y virus de Epstein-Barr. Además, se encontró un mayor riesgo en pacientes con antecedente de laborar en industrias productoras de caucho, con exposición a componente de níquel y trabajadores de salones de belleza. Sin embargo, el crecimiento crónico de las glándulas salivales no se ha definido claramente como factor de riesgo. (6)

## CLÍNICA

El crecimiento no doloroso de una glándula salival siempre debe considerarse como sospechoso.

(6) Aproximadamente un 40% de los tumores malignos de glándulas salivales mayores son indolentes, especialmente en personas menores de 40 años, y presentan una tasa de crecimiento lenta y posteriormente podrían evolucionar con dolor o compromiso nervioso. En cuanto a las glándulas salivales menores, ellas son, aproximadamente, entre 450 y 750 distribuidas en cabeza y cuello, siendo la mitad malignas. (6,7) Los indicadores de malignidad de un tumor son el rápido crecimiento, compromiso del nervio facial y adenopatías cervicales. Por otro lado, un crecimiento lento y asintomático no excluye una malignidad. Los síntomas están sujetos al tamaño de la tumoración (6)

La capa de la mucosa se encuentra adherida a la masa por medio de una pequeña ulceración. Los tumores de la orofaringe pueden causar masas indoloras, si éste se ubica en la nasofaringe, o está infiltrado hacia la cavidad nasal, puede producir dolor facial, epistaxis u obstrucción nasal. Si por otro lado, se encuentra en la laringe o tráquea originaría ronquera, cambios en la voz o disnea. En un estudio de 21 pacientes durante 20 años, se evidenció que la presentación clínica más común se divide en masas en cavidad oral (50%), obstrucción o sangrado nasal (30%), anestesia de nervio infraorbital (10%) y dolor orbital (10%). (6, 15)

El CAQ tiene un patrón de crecimiento lento y se podría confundir como un tumor benigno. Además, en conjunto con adenocarcinomas, carcinomas mixtos, de pequeñas células y ductales, muestran una metástasis a distancia de hasta 50%. En especial en el CAQ muestra una tasa de supervivencia de hasta 20 años. La metástasis del CAQ varía entre 25 a 55% con un curso asintomático, los sitios más frecuentes son a nivel óseo, de nódulos linfáticos, pulmón e hígado. La afección de nódulos linfáticos es de un 5%, que es más común en aquellos de alto grado. (6,14) A nivel de la glándula submandibular el CAQ se expresa clínicamente como doloroso, de

rápido crecimiento y con fijación de la mandíbula. Con riesgo de invasión a nivel del nervio lingual e hipogloso hacia la base del cráneo, incluyendo una posible propagación hacia las ramas cervicales del nervio facial. Las metástasis y el comportamiento a largo plazo es similar al de la glándula parótida. (4)

## DIAGNÓSTICO

La herramienta más importante es el examen físico y una historia clínica completa. Como pruebas complementarias tenemos el ultrasonido el cual es de bajo costo con una alta sensibilidad. La imagen por resonancia magnética (RMI) es útil para demostrar la interface del tumor y los tejidos limitantes, para una adecuada planificación de la cirugía, especialmente usado en tumores mayores de 4cm o que afectan otras estructuras. Además, se utiliza en tumores de la cavidad nasal y senos paranasales por lo incómodo de su ubicación. (6, 15) Por otro lado, se maneja la aspiración con aguja fina para evitar el manejo innecesario de tumores benignos. (6)

## MARCADORES

El marcador C-kit se expresa en aproximadamente 80% de carcinomas adenoides quísticos. Se expresa principalmente en

histotipos originados de ductos intercalados (6,10)

Por otro lado, la expresión del Cox-2 se encuentra ausente en este tipo de tumores. La ciclooxygenasa es una enzima reguladora en la producción de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico. Tiene características similares con el Factor de crecimiento del hepatocito sin embargo, éste tampoco se expresa a nivel de células acinares y mioepitelio. (1,2) En un estudio se analizó la influencia de factores angiogénicos en el crecimiento tumoral de los CAQ, se observó que bajo condiciones hipóxicas hubo inducción de angiogénesis. Se demostró que el anti- factor de crecimiento básico fibroblástico (bFGF) y el VEGF (anti-Factor de Crecimiento endotelial) son los mayores factores angiogénicos. El crecimiento tumoral depende de dichos factores y es regulado principalmente por el VEGF. Por otro lado, el bFGF incita la proliferación celular, migración y síntesis protésica. (8)

Tres líneas celulares (ACCS, ACCY y ACCAY) se encontraron en individuos con carcinoma adenoide quístico, éstas producen componentes como fibronectina, laminina colágeno tipo IV y glicosaminoglicanos. (13)

## TRATAMIENTO

Los carcinomas de glándulas

salivales se manejan principalmente por medio de resección quirúrgica y, si indicado por medio de otros hallazgos, radiación adyuvante. Se podría considerar una disección profiláctica de ganglios linfáticos en cuello en caso de tumores mayores de 4cm, malignidades de alto grado, parálisis facial preoperatoria e infiltración en piel. (4, 9, 10, 11)

La primera opción de tratamiento siempre debe ser excisión quirúrgica tanto para glándulas salivales mayores como menores. En aquellas enfermedades metastásicas se debe considerar el uso de radioterapia o quimioterapia paliativa dependiendo del sitio de metástasis. Dentro de estudios del uso de ciclofosfamida con doxorubicina y cisplatino (CAP) en pacientes con CAQ y otros tumores de glándulas salivales, tienen una respuesta desde 22 a 100% con respuestas completas en 70% de los casos. Se ha demostrado que los pacientes con CAQ tienen mejor respuesta al tratamiento combinado que a la cirugía por sí misma. (6,12,15)

En aquellos tumores que comprometan la glándula parótida se debe tomar en cuenta la proximidad del nervio facial a la misma durante la resección quirúrgica. Es importante en todas las regiones, que se realicen biopsias en el momento de la cirugía para asegurar que no haya

compromiso de los límites de la porción resecada. (7, 12)

En los CAQ se observó mayor proliferación afectación de los límites tumorales y de las células que rodean las estructuras quísticas. (5)

## PRONÓSTICO

Los factores pronósticos en CAQ incluyen la clasificación, el grado de malignidad, parálisis del nervio facial, compromiso de ganglios cervicales, la respuesta al tratamiento, invasión perineuronal y características histológicas de solidificación. Se ha reportado que los CAQ de tipo cribiforme conllevan un mejor pronóstico que los de patrón sólido. (6,12,15)

El curso normal del CAQ es lento con una supervivencia a 5 años del 75-80%. Se clasifica como de alto riesgo debido a su agresividad. El CAQ tiene una mayor tendencia a propagarse de manera vascular en vez del sistema linfático. Rara vez hay diseminación a ganglios linfáticos (4,9,14,15)

Todas las lesiones malignas de glándulas salivales requieren un seguimiento de 20 años. La supervivencia a 5,10 y 15 años fue de 88%, 69% y 52% respectivamente en un estudio hecho en 28 pacientes desde 1984 al 2004. Presentan una alta tendencia para recurrencias locales y metástasis a distancia tardías. (6,12)

## RESUMEN

El carcinoma adenoide quístico representa aproximadamente un 25% de los tumores de cabeza y cuello, ubicado principalmente a nivel de paladar, labios y mucosa bucal. Mantiene un curso lento pero con probabilidad de metástasis a largo plazo con diseminación de predominio vascular y raramente a nódulos linfáticos. Clínicamente se manifiesta como indolente manifestado principalmente como una masa. El método diagnóstico más importante es el examen físico con exámenes complementarios por medio de Ultrasonido y dependiendo de características propias de la masa se solicitará resonancia magnética para delimitar patología como guía durante procedimiento quirúrgico. Como tratamiento de primera línea se utiliza la resección quirúrgica y se ha demostrado mejores resultados con la agregación de radioterapia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Akrish Sharon, et al. Malignant salivary gland tumors and cyclooxygenase-2: A histopathological and immunohistochemical analysis with implications on histogenesis. *Oral Oncology*. Elsevier Ltd, 2009. Vol 45: 1044-1050.
2. Aoki Takayuki et al. Hepatocyte growth factor expression correlates with cyclooxygenase-2 pathway in human salivary gland tumors. *Oral Oncology*. Elsevier Ltd, 2006. Vol 42:51-56.
3. Ávila Esteban et al. Carcinoma adenoide quístico. Presentación de un caso.

- Revista Española de Patología, 2010. Vol 43:126-128.
4. Dias Fernando et al. Management of tumors of the submandibular and sublingual glands. Salivary Gland disorders. Springer, 2007. 21:339-375.
  5. González Frade et al. Proliferación celular en tumores de glándulas salivales. Acta otorrinolaringológica Española, 2001. Vol 52:456-460.
  6. Guzzo Marco et al. Major and minor salivary gland tumors. Clinical reviews in Oncology/Hematology. Elsevier Ltd, 2010. Vol 74: 134-148.
  7. Hsu Amy et al. Indications, techniques, and complications of major salivatory gland extirpation. Elsevier Ltd, 2009. Vol 21:313-321.
  8. Ishibashi H. et al. Hypoxia-induced angiogenesis of cultured human salivary gland carcinoma cells enhances vascular endothelial growth factor production and basic fibroblast growth factor release. Oral Oncology. Elsevier Ltd, 2001. Vol 37:77-83.
  9. Mehra Ranee et al. New agents in the treatment for malignancies of the salivary and thyroid glands. Elsevier Ltd, 2008. Vol 22:1279-1295.
  10. Milano Amalia, et al. Recent advances in the treatment of salivary gland cancers: Emphasis on molecular targeted therapy. Oral Oncology. Elsevier Ltd, 2007. Vol 43:729-734.
  11. Rubio Alfaro, et al. Carcinoma Adenoide Quístico. Actas Dermosifiliogr, 2006. Vol 97: 578-580.
  12. Santiago Sequeiros et al. Prognostic factors in adenoid cystic carcinoma of salivary glands. Acta otorrinolaringología. España, 2005. Vol 56:361-367.
  13. Sato Mitsunobu. Salivary gland tumors. Human cell culture. Kluwer Academic Publishers, 1999. Vol 1: 161-178.
  14. Seethala Raja. An update Grading of Salivary Gland Carcinomas. Head and neck Pathology, 2009. Vol 3:69-77.
  15. Strick M.J. et al. Malignant tumours of the minor salivary glands –a 20 year review. The British Association of Plastic Surgeons. Elsevier Ltd, 2004. Vol 57:624-631.
  16. Subhashraj Krishnaraj. Salivary gland tumors: a single institution experience in India. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. Elsevier Ltd, 2008. Vol 46:635-638.
  17. Targa-Stramandinoli Roberta et al. Neoplasias de glándulas salivares menores: estudio de 10 años. Acta Otorrinolaringológica Española, 2009. Vol 60:199-201.