CASO CLÍNICO

Carcinomatosis peritoneal secundaria a carcinoma mucoepidermoide de glándula salival

Marcelo Sánchez P.^a, Cesar Muñoz C.^{a,b}, Iván Castillo M.^{c,d}, Hernán Araya M.^{e,f}
y Dahiana Pulgar B.^{a,b,*}

^a Servicio de Cirugía, Hospital Regional de Talca, Talca, Chile

^b Departamento de Cirugía, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Regional de Talca, Talca, Chile

^d Departamento de Ciencias Preclínicas, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

^e Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional de Talca, Talca, Chile

^f Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

Recibido el 23 de agosto de 2016; aceptado el 4 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Carcinoma
mucoepidermoide;
Carcinomatosis
peritoneal

KEYWORDS

Mucoepidermoid
carcinoma;
Peritoneal
carcinomatosis

Resumen

Introducción: Los tumores de glándulas salivales son neoplasias poco frecuentes y representan menos del 5% de todos los tumores de cabeza y cuello. El carcinoma mucoepidermoide representa un 10-15% de todas las neoplasias de las glándulas salivales y aproximadamente un 30% de los tumores malignos salivales. El comportamiento biológico y las manifestaciones clínicas de este tipo de tumores son variables y se correlacionan con el estadio y grado histológico, siendo la presencia de metástasis a distancia un hallazgo inhabitual (en especial, en tumores de grado bajo o intermedio).

Caso clínico: Paciente de 65 años de edad con antecedentes de tabaquismo, a quien se diagnostica carcinoma mucoepidermoide de grado intermedio de glándula submandibular izquierda tratado con cirugía más radioterapia adyuvante, y que presenta progresión metastásica hepática y carcinomatosis peritoneal a los 26 meses de seguimiento.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Peritoneal carcinomatosis secondary to mucoepidermoid carcinoma of the salivary gland

Abstract

Introduction: Tumors of salivary glands are uncommon and comprise of about 5% of all head and neck tumors. Although constituting less than 15% of all salivary gland tumors, mucoepidermoid

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dapulgar@gmail.com (D. Pulgar B.).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2016.10.009>

0379-3893/© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

carcinoma account for approximately 30% of all malignant salivary gland neoplasms. Commonly these tumours are metastatic to local lymph nodes and distant metastases are rare (especially, in low and intermediate grade tumors).

Case report: We report a case of 65 years old man who developed peritoneal carcinomatosis secondary to metastatic dissemination of mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands, which is an uncommon occurrence with intermediate grade tumors.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los tumores de glándulas salivales son poco frecuentes y representan un grupo morfológica y clínicamente diverso de lesiones. Estos comprenden menos del 5% de las neoplasias malignas de cabeza y cuello¹. Se reconocen 24 subtipos histológicos diferentes, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud publicada en el 2005².

El carcinoma mucoepidermoide (CME) representa un 10-15% de todas las neoplasias de las glándulas salivales y aproximadamente un 30% de los tumores malignos salivales^{3,4}. El CME se define como una neoplasia epitelial glandular maligna formado por una proporción variable de células mucosas, epidermoides, intermedias, columnares y claras, que presenta frecuentemente un componente quístico^{5,6}.

El comportamiento biológico y clínico del CME es variable y parece correlacionarse con el estadio y grado histológico tumoral. Así los tumores de bajo grado presentan habitualmente una naturaleza benigna con excelente pronóstico, mientras que los de alto grado son asociados a un comportamiento agresivo, con mayor riesgo de presentar ganglios linfáticos positivos y desarrollo de enfermedad a distancia^{2,7}. El pronóstico asociado al CME de grado intermedio es menos claro⁶.

Los sitios más frecuentes de compromiso a distancia en carcinoma de glándulas salivales incluyen: pulmón (80%), hueso (15%), hígado y otros sitios (5%). Se presenta un caso inhabitual de carcinomatosis peritoneal secundaria a progresión metastásica de un CME de glándula salival submandibular de grado histológico intermedio.

Caso clínico

Paciente de 65 años, con antecedentes de tabaquismo suspendido hace 5 años. Consulta en noviembre del 2013 por aumento de volumen submandibular izquierdo de un año de evolución, asintomático. Se solicitó TC de cuello con contraste en que se evidenció un aumento de volumen submandibular izquierdo con presencia de adenopatías cervicales ipsilaterales de aspecto metastásico de hasta 23 mm (fig. 1).

El 3 de diciembre del 2013 se realizó biopsia incisional de adenopatía cervical y de glándula salival submandibular izquierda que informó compromiso por CME moderadamente diferenciado. El 8 de enero del 2014 se llevó a cabo sialoadenectomía submandibular izquierda más disección cervical izquierda radical. La biopsia diferida de esta lesión informó glándula submandibular izquierda remanente con cicatriz

Figura 1 Imágenes de tomografía cervical de noviembre de 2013, previa a biopsia incisional. A: aumento de volumen tumoral a nivel de glándula submaxilar izquierda. B: imágenes redondeadas con refuerzo heterogéneo, la mayor de estas con un tamaño de 23 mm sugerentes de adenopatías cervicales.

Figura 2 Imágenes anatomopatológicas de ganglio linfático cervical infiltrado por carcinoma mucoepidermoide. A) Ganglio linfático infiltrado por carcinoma mucoepidermoide. Tinción de hematoxilina-eosina 100×. B) Ganglio linfático infiltrado por carcinoma mucoepidermoide. Tinción de hematoxilina-eosina 400×.

Figura 3 Imágenes de tomografía de abdomen y pelvis de marzo del 2016. A) Hepatomegalia tumoral con múltiples localizaciones secundarias de diferentes tamaños a nivel del lóbulo hepático derecho, algunas de ellas con signos sugerentes de necrosis. B) Imágenes hipodensas redondeadas sugerentes de adenopatías retroperitoneales, la mayor de estas con un tamaño de 3,2 cm.

central fibrosa sin carcinoma residual, con 2 de 12 ganglios cervicales positivos para metástasis de CME moderadamente diferenciado con compromiso extraganglionar en nivel III, con bordes quirúrgicos negativos (fig. 2).

Recibió tratamiento adyuvante con radioterapia 50 Gy en 25 fracciones a lecho operatorio y niveles cervicales I-III más boost de 10 Gy a lecho y nivel III izquierdo entre el 9 de abril y el 28 de mayo del 2014, con buena tolerancia.

A los 26 meses de seguimiento, se constató un deterioro del estado general del paciente, evidenciando pérdida de peso y presencia de dolor abdominal, solicitándose estudio con imágenes. Las TC de cuello y tórax se informan sin presencia de enfermedad residual. La TC de abdomen y pelvis evidenció múltiples lesiones de aspecto secundario a nivel de lóbulo hepático derecho —la de mayor tamaño, de 8,7 cm—, con presencia de adenopatías retroperitoneales (fig. 3). Se realizaron endoscopia digestiva alta y colonoscopia, que descartaron la presencia de segundo primario.

Evaluable en comité oncológico, se decide la realización de laparotomía exploradora y eventual hepatectomía derecha con intención curativa. El 2 de mayo del 2016 es llevado a pabellón, realizándose exploración de la cavidad abdominal y hallándose gran tumor hepático que ocupa la totalidad del lóbulo derecho con presencia de carcinomatosis en 4 cuadrantes, cuya biopsia contemporánea informó tejido peritoneal infiltrado por neoplasia maligna poco

diferenciada, con lo que se declaró irreseccable. En biopsia diferida se realizó estudio inmunohistoquímico que resultó compatible con primario conocido de glándula salival (fig. 4).

El paciente fue evaluado por oncología médica, sugiriendo quimioterapia con vinorelbina. Sin embargo, al evolucionar con rápido deterioro del *performance status*, se decide no iniciar tratamiento sistémico adyuvante. Actualmente se encuentra en control por la unidad de cuidados paliativos y alivio del dolor.

Discusión

El CME corresponde a la neoplasia maligna más común de las glándulas salivales mayores^{3,4} y afecta principalmente a la glándula parótida, seguida de la glándula submandibular. Puede desarrollarse en otros sitios anatómicos, los cuales incluyen el paladar, la mucosa bucal, los labios, el trigono retromolar y el tracto respiratorio superior e inferior⁶. Se presenta más comúnmente en mujeres (3:2), entre la tercera y séptima décadas de la vida.

El CME se encuentra formado por una proporción variable de células mucosas, epidermoides, intermedias, columnares y claras⁵. Se clasifica en grados histológicos según la presencia de características que incluyen: el componente quístico,

Figura 4 Imágenes anatomopatológicas de la pieza operatoria de mayo del 2016. A) Peritoneo con metástasis de carcinoma pobremente diferenciado de origen primario glándula salival. Tinción de hematoxilina-eosina 100×. B) Peritoneo con metástasis de carcinoma pobremente diferenciado de origen primario glándula salival. Tinción de hematoxilina-eosina 400×. C) Inmunotinción positiva en células tumorales para citoqueratina 7 (400×). D) Inmunotinción positiva en núcleos de células tumorales para p63 (400×).

la diferenciación celular, la proporción de células mucosas, el patrón de crecimiento, el tipo de invasión y la presencia de atipia citológica². El CME de bajo grado es predominantemente quístico y consiste en > 50% de células productoras de mucina y células epidermoides bien diferenciadas. El pobremente diferenciado, o de alto grado histológico, tiende por el contrario a ser más sólido y puede mostrar áreas focales de hemorragias. Además, las células productoras de mucinas son menos del 10%².

Las metástasis a distancia se desarrollan en promedio en un 20% de los pacientes con carcinomas de glándulas salivales durante el seguimiento^{8,9}. Diversos estudios han reportado que el compromiso a distancia en tumores de glándulas salivales se asocia con el estadio clínico, tipo histológico y grado, la presencia de invasión perineural o linfvascular, el estado de los márgenes de resección y los marcadores genéticos⁸. Los sitios anatómicos más habitualmente afectados son el pulmón, hueso, hígado y cerebro. Ali et al., en un estudio retrospectivo que incluyó a 94 sujetos con CME de glándulas salivales mayores, con una mediana de seguimiento de 59 meses, reportan que el desarrollo de enfermedad metastásica a distancia afectó a 7 pacientes (7,4%), y que esta fue casi exclusivamente evidenciada en pacientes con alto grado histológico¹⁰. A nuestro paciente le diagnosticaron a los 65 años un tumor de glándula submandibular izquierda, clasificado como T2N2bM0 de grado histológico intermedio, el que progresó a los 26 meses de

seguimiento a enfermedad metastásica con presencia de carcinomatosis peritoneal, lo cual es inhabitual de encontrar en la literatura.

Si bien la resección de una lesión secundaria solitaria puede ser potencialmente curativa en casos seleccionados, el tratamiento de la enfermedad metastásica es frecuentemente paliativo¹¹. No existe actualmente un tratamiento sistémico estándar para el manejo de la enfermedad metastásica en pacientes con carcinoma de glándulas salivales. La dificultad de establecer estudios aleatorizados radica en el escaso número de pacientes que desarrollan enfermedad a distancia, así como en la heterogeneidad de histologías que son incluidas en los estudios, las cuales pueden presentar un comportamiento biológico y una respuesta al tratamiento diferentes¹². En el caso que reportamos, se evidenció la presencia de carcinomatosis peritoneal en la laparotomía exploradora asociada a metástasis hepáticas múltiples, por lo que la posibilidad de una hepatectomía derecha con intención curativa fue desestimada por el equipo quirúrgico, limitándose a la toma de biopsia escisional de un nódulo peritoneal para corroborar el diagnóstico. La resección de metástasis hepáticas de tumores de cabeza y cuello es una alternativa validada, segura y efectiva en casos en los que la enfermedad se encuentra limitada al hígado¹³. Este paciente fue posteriormente evaluado nuevamente por el comité oncológico, decidiendo realizar quimioterapia paliativa. Diversos agentes han mostrado cierta actividad

en tumores avanzados de glándulas salivales, entre ellos: cisplatino, paclitaxel, epirubicina, mitoxantrona, metotrexato y vinorelbina¹⁴. Sin embargo, todos han demostrado modesta respuesta terapéutica e incierto beneficio en sobrevida.

En la actualidad se está trabajando en la identificación de biomarcadores genéticos como marcadores de pronósticos y posibles objetivos terapéuticos para el manejo de estos pacientes. En el caso del CME, la translocación t(11;19)(q21; p13), que se encuentra presente en el 55% de los casos, genera una fusión entre los genes *MECT1* y *MAML2* que se ha asociado a mejor pronóstico clínico¹⁵. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) se encuentra sobreexpresado hasta en un tercio de los pacientes con CME⁶. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos fase II que utilizan este oncogén como blanco terapéutico han mostrado solo estabilización de la enfermedad, pero no respuestas clínicas objetivas¹⁴.

Comunicamos este caso por lo inhabitual del desarrollo de enfermedad metastásica a distancia en forma de carcinomatosis peritoneal en un paciente con CME primario de glándula submandibular de grado histológico intermedio, revisando además las distintas opciones terapéuticas que podrían emplearse para su manejo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rodriguez CP, Parvathaneni U, Mendez E, Martins RG. Salivary gland malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29:1145–57.
- Barnes EL, Eveson JWAP, Reichart PDS. Classification of tumours: Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: World Health Organization. IARC Press; 2005. p. 219–20.
- Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. *Oral Dis*. 2002;8:229–40.
- Boukheris H, Curtis RE, Land CE, Dores GM. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: A population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2899–906.
- Luna MA. Salivary mucoepidermoid carcinoma: Revisited. *Adv Anat Pathol*. 2006;13:293–307.
- Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Triantafyllou A, Hunt JL, Rinaldo A, Strojman P, et al. Salivary mucoepidermoid carcinoma revisited. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:799–819.
- Haderlein M, Scherl C, Semrau S, Lettmaier S, Uter W, Neukam FW, et al. High-grade histology as predictor of early distant metastases and decreased disease-free survival in salivary gland cancer irrespective of tumor subtype. *Head Neck*. 2016;38 Suppl. 1:E2041–8.
- Ali S, Bryant R, Palmer FL, DiLorenzo M, Shah JP, Patel SG, et al. Distant metastases in patients with carcinoma of the major salivary glands. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:4014–9.
- Glazer TA, Shuman AG. Distant metastases and palliative care. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;78:182–8.
- Ali S, Sarhan M, Palmer FL, Whitcher M, Shah JP, Patel SG, et al. Cause-specific mortality in patients with mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2396–404.
- Balducci G, Sagnotta A, Muroi M, Cacchi C, d'Amato A. An unusual case of exclusive liver metastases from adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland: A role for surgery? Report of a case. *Surg Today*. 2011;41:596–9.
- Goyal G, Mehdi SA, Ganti AK. Salivary gland cancers: Biology and systemic therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2015;29:773–80.
- Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: Analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg*. 2006;244:524–35.
- Lagha A, Chraïet N, Ayadi M, Krimi S, Allani B, Rifi H, et al. Systemic therapy in the management of metastatic or advanced salivary gland cancers. *Head Neck Oncol*. 2012;4:19.
- O'Neill ID. t(11;19) translocation and CRTC1-MAML2 fusion oncogene in mucoepidermoid carcinoma. *Oral Oncol*. 2009;45:2–9.