

# Metastasis intracraneal en adenocarcinoma submandibular

## Intracranial metastasis in submandibular adenocarcinoma

Elena Sánchez Legaza • Rosario Guerrero Cauqui • Jose Vallejos Miñarro • Jose Miranda Caraballo

### RESUMEN

Las neoplasias malignas de la glándula submaxilar son raras, y excepcional su metástasis intracraneal, ocurriendo sobre todo en el adenocarcinoma submaxilar. Su clínica silente favorece su diseminación locorregional, explicando su diagnóstico tardío. Su pronóstico depende del grado histológico, estadiaje clínico y adecuada escisión quirúrgica. Su tratamiento es multidisciplinar: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Palabras clave: adenocarcinoma, glándula submandibular, metástasis intracraneal

### ABSTRACT

*Submandibular gland malignant neoplasms are rare and their intracranial metastases are exceptional, it only occurs in submandibular adenocarcinoma. Its silent symptomatology favors its regional spread, explaining thus its late diagnosis. Its prognosis depends on the histological grade, clinical staging and adequate surgical excision. Its treatment is multidisciplinary: surgery, radiotherapy and chemotherapy.*

*Keywords: adenocarcinoma, submandibular gland, intracranial metastasis*

### INTRODUCCIÓN

La neoplasia epitelial maligna de glándula salivar submandibular es un tumor raro, del 0.5 al 2 % de todas las neoplasias de glándulas salivares. A pesar de su rareza, tiene una alta frecuencia de tumores malignos (clásicamente del 50 %, aunque en las poblaciones asiáticas oscila en 21 %) a diferencia de los tumores parotídeos. El carcinoma adenoide quístico es el tipo histológico más común (25%), seguido del carcinoma mucoepidermoide (12 %), carcinoma epidermoide y adenocarcinoma<sup>1</sup>.

Suele presentarse como una tumoración laterocervical asintomática de rápido crecimiento, acompañada o no por dolor y compromiso neurológico por afectación de la rama marginal del nervio facial. La edad de presentación oscila entre 20 y 78 años con predominio en varones (2:1) 2,3. La metástasis a distancia es infrecuente, apareciendo en pulmón (descrita en el carcinoma adenoide quístico), y excepcional en SNC; siendo frecuente la metástasis locorregional a ganglios cervicales<sup>4</sup>.

La rareza de la enfermedad, su histología diversa y comportamiento clínico variable, explican la escasez de estudios prospectivos, dificultando la evaluación de su historia natural y factores pronósticos y la inexistencia de un tratamiento óptimo. En varias series retrospectivas, la edad, estadiaje, grado histológico, implicación ganglionar, afectación extraglandular, invasión perineural, márgenes positivos han sido probados como factores pronósticos importantes para el control locorregional y la supervivencia. El tratamiento consiste en la escisión radical y radioterapia.

Elena Sánchez Legaza  
FEA de ORL

Rosario Guerrero Cauqui  
FEA de Anatomía Patológica

Jose Vallejos Miñarro  
FEA de Radiología del Hospital de Algeciras

Jose Miranda Caraballo  
FEA de ORL

**Correspondència:**  
Elena Sánchez Legaza  
C/ Obispo Hurtado 25, 2ºB  
18004 Granada  
e-mail: manpro1910@hotmail.com

### CASO CLÍNICO

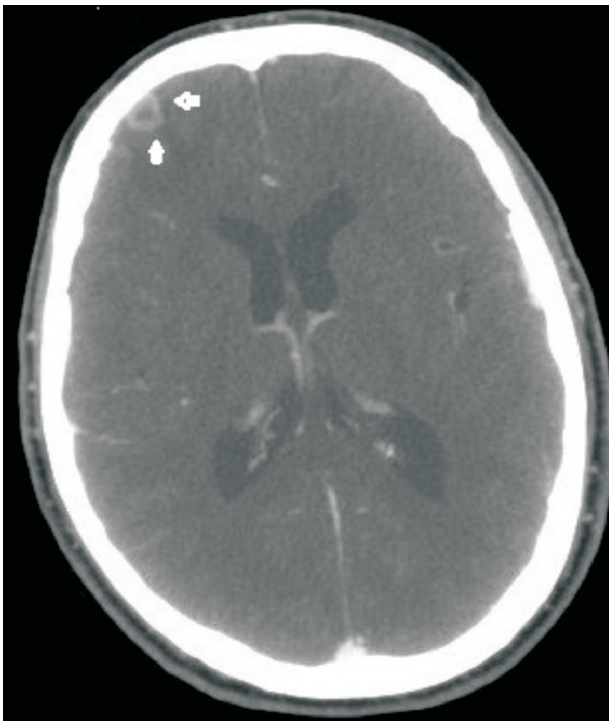
Paciente varón de 56 años, cardiópata, que acude a consultas externas de ORL por adenopatía inflamatoria submandibular izquierda de 6 meses de evolución, junto con disfonía leve de 2 semanas sin disfagia ni disnea.

**Exploración:** adenopatía laterocervical izquierda submandibular tumefacta fija a planos, RFL: hiperemia de ambas cuerdas vocales. Se ingresa y se pauta antibióticos y corticoides IV, y la TAC de extensión realizada muestra lesión hipodensa de 2 cm subcortical

en lóbulo frontal derecho que muestra realce en anillo de 1cm, aumento de glándula submandibular izquierda de contorno irregular, adenopatías múltiples bilaterales de 8 - 15 mm en espacio carotídeo, triangulo posterior supra e infraioideo hasta espacio supraclavicular de hasta 15 mm. Patrón de engrosamiento cutáneo e ingurgitación vascular que se extiende a planos musculares paravertebrales izquierdos, sugestivo de proceso neoplásico submandibular izquierdo con afectación adenopática bilateral, planos musculares y

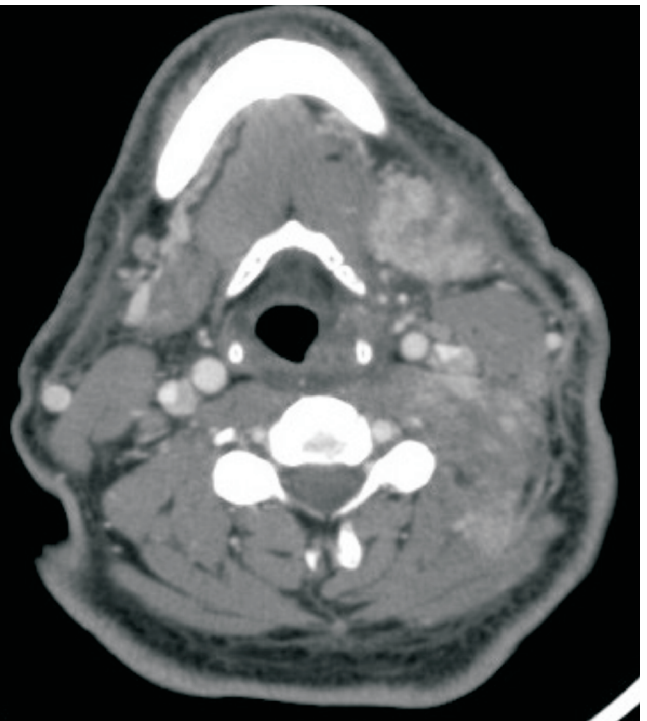
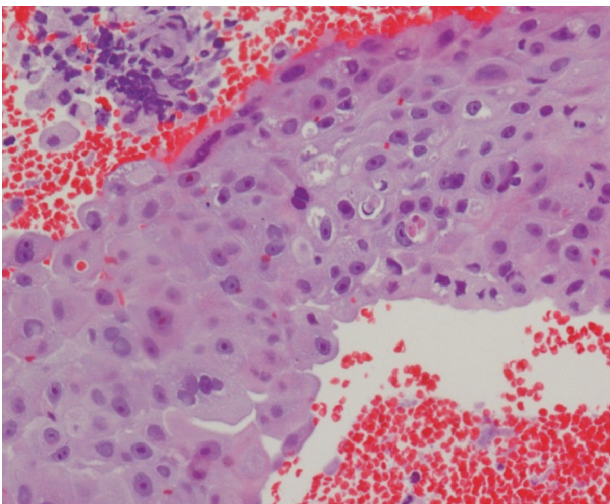
### FIGURAS 1 Y 2

En TAC craneal aparece lesión nodularrealzada en anillo frontal derecho sugerente de metástasis. A nivel cervical hay masa hipervascularizada a nivel de glándula submaxilar izquierda, y masa adenopática laterocervical izquierda.



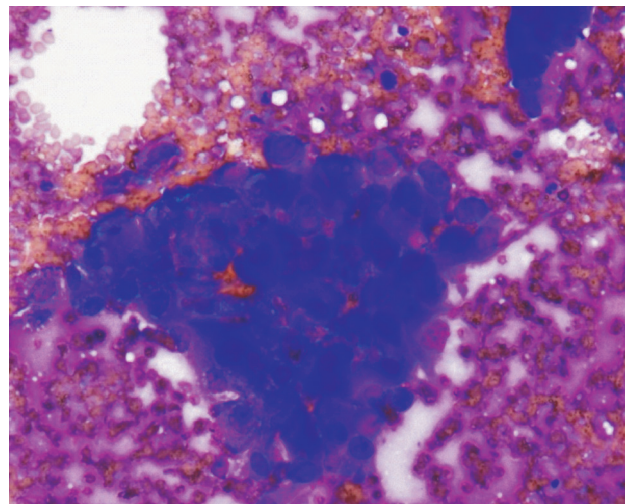
**FIGURA 3**

Se aprecia en citobloque numerosas células epiteliales atípicas con núcleo grande, nucleolo prominente y citoplasma amplio oncocítico (HE x 20).



**FIGURA 4**

Aparecen grupos celulares tridimensionales atípicos (Diff- Quik stain x 20).



lesión cerebral derecha, imagen hipodensa de arteria pulmonar derecha por trombosis parcial y sus ramas en relación con adenopatías hiliares metastásicas infiltrantes, trombosis de arteria lobar izquierda, adenopatías subcarinales, axilares y retroperitoneales < 1 cm (Figuras 1 y 2).

Se realiza PAAF de adenopatía y glándula submandibular compatible con adenocarcinoma oncocítico: (Figura 3 y 4).

**Diagnóstico:** Adenocarcinoma submandibular izquierdo, estadio IV. Tras 15 días de tratamiento IV, desaparece la disnea y disminuye la tumefacción laterocervical izquierda; y se pauta tratamiento QT: 6 ciclos con esquema CAP (ciclofosfamida + adriamicina + cisplatino) tras aprobarse en Comité de Tumores; obteniéndose respuesta parcial. A los 2 meses presenta una crisis comicial, mostrando en TAC: dos nuevas masas craneales y progresión a nivel cervical (Figura 5 y 6). Se aplica RT holocraneal paliativa (30 Gy repartidos en 10 sesiones), y al mes fallece por progresión metastásica cerebral con enclavamiento del tronco cerebral.

## DISCUSIÓN

Las neoplasias malignas de las glándulas salivares metastatizan excepcionalmente al SNC, entre 0- 0.8%, describiéndose sobre todo en el adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico (25%) y carcinoma de células acinares (12%), y raramente en tumores mesenquimales u otros tumores epiteliales<sup>4,5</sup>.

La metástasis intracraneal aparece en fosa craneal media, región temporal y raramente fosa posterior y

ángulo pontocerebeloso. El mecanismo de metástasis intracraneal es por invasión directa y difusión hematógena. La extensión directa puede ocurrir por diferentes mecanismos: infiltración de estructuras óseas, difusión a través de células mastoideas y agujeros craneales, infiltración de músculos y espacios fibrolipídicos cercanos a base del cráneo<sup>6</sup>. La metástasis hematógena se ha descrito raramente dentro del parénquima cerebral, seno cavernoso y glándula pituitaria<sup>7</sup>.

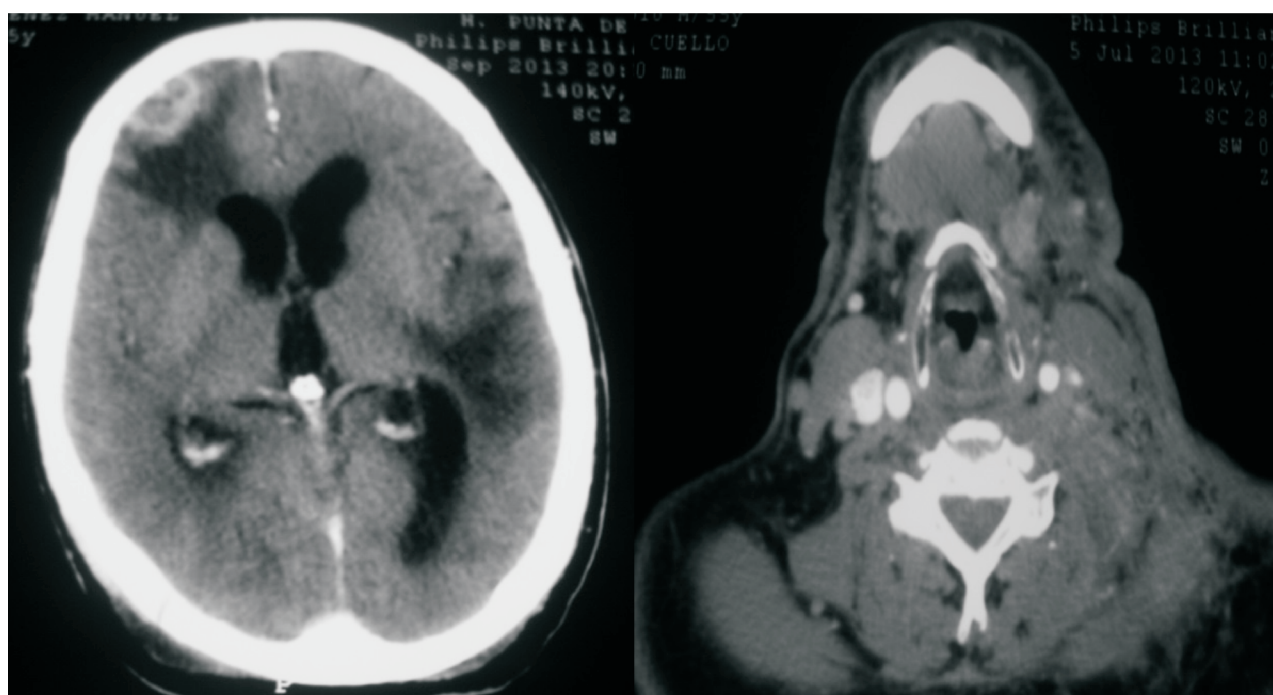
Clínicamente, suelen ser asintomáticos o dan clínica neurológica por compresión, infiltración o destrucción ósea, sospechándose ante una parálisis facial<sup>8</sup>.

En nuestro caso, llegamos al diagnóstico a través de la clínica y TAC/ PAAF, lo que implica que la PAAF proporciona un diagnóstico preciso en lesiones neoplásicas de las glándulas salivales (87%), contribuyendo al tratamiento conservador en muchos pacientes con estadios avanzados. Así, los resultados de falsos negativos suelen deberse a errores de muestreo, sobre todo en los tumores quísticos, o a una mala interpretación de las neoplasias infrecuentes<sup>9</sup>.

El adenocarcinoma oncocítico, oncocitoma maligno o carcinoma oncocítico es una neoplasia infrecuente, que puede surgir de novo o derivar de un oncocitoma benigno. La edad de presentación oscila entre 20 y 78 años con predominio en varones (9: 3). Raramente ocurre en la glándula salivar mayor, y a nivel de glándula submaxilar responde a menos del 1% de todos los tumores salivares, y mucho más rara su metástasis intracraneal. Los criterios diagnósticos

## FIGURAS 5 Y 6

TAC postratamiento: Metástasis cerebrales frontal derecha y parietal izquierda con edema perilesional. Disminución de la masa submaxilar izquierda con pérdida de planos de clivaje de musculatura y estructuras vasculares laterocervicales izquierdos.





de sospecha para adenocarcinoma oncocítico son: metástasis a distancia, metástasis ganglios cervicales, invasión linfática, intravascular y perineural, frecuentes mitosis, pleomorfismo celular con invasión extensa, y destrucción del tejido adyacente<sup>10</sup>.

Para su diagnóstico definitivo es importante realizar un estudio microscópico e inmunohistoquímico, presentando inmunorreactividad entre otros a la keratina<sup>14</sup>. La inmunotinción con Ki-67, que revela intensa actividad proliferativa, resulta útil para distinguir oncocitomas benignos de los malignos<sup>11</sup>.

Su pronóstico depende del estado (presencia de metástasis a distancia), invasión perineural, grado histológico del tumor y tratamiento adecuado<sup>12</sup>.

No existe tratamiento óptimo por los pocos casos descritos, aunque el tratamiento de elección es la resección radical en bloque (glándula, estructuras adyacentes y ganglios del nivel I, aunque en ocasiones es necesario un vaciamiento cervical radical). La radioterapia es útil si tras resección quirúrgica existe enfermedad residual, aunque hay autores que aconsejan radioterapia posquirúrgica por el amplio intervalo asintomático que provoca (mejoran el control local y la supervivencia global). En casos de lesiones intracraneales sintomáticas, está indicada la resección quirúrgica seguida de radiocirugía estereotáctica si son lesiones únicas, o RT a todo el SNC si son múltiples<sup>5,13</sup>.

El papel de la quimioterapia no se ha definido por considerarse una enfermedad locorregional; sin embargo, varios estudios reportan que muestran la misma sensibilidad a la QT que los carcinomas de células escamosas, por lo que se ha vuelto a considerar a nivel locorregional y a distancia<sup>13,14</sup>.

## CONCLUSIONES

La metástasis intracraneal del adenocarcinoma submandibular es una patología excepcional. El pronóstico está en función del grado histológico, adecuada escisión quirúrgica y estadiaje clínico. Requiere escisión quirúrgica radical, seguido de radioterapia y quimioterapia en estadios avanzados.

La citología obtenida del PAAF y realizada por un patólogo experto, proporciona un diagnóstico preciso de la mayoría de las lesiones malignas de las glándulas salivales, contribuyendo al tratamiento conservador en muchos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Jing H, Meng Q, Tai Y. Oncocytic mucoepidermoid carcinoma with prominent tumour-associated lymphoid proliferation of the submandibular gland. *Oral Oncol* 2012; Feb; 48(2):e7-8.
2. Nakada M, Nishizaki K, Akagi H, Masuda Y, et al. Oncocytic carcinoma of the submandibular gland: a case report and literature review. *J Oral Pathol Med* 1998; 27(5): 225-8.
3. Becerril- Ramirez P, Bravo- Escobar G, Prado- Caballeros H, Castillo- Ventura B et al. Histología de tumores de glándulas submandibulares. Experiencia en 10 años, *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011; 62(6): 432-5.
4. Chen X, Wang S, Zhao W, Li Y. Oncocytic carcinoma of salivary gland. *Int J Surg Pathol* 2008; 16(3): 341-4.
5. Maiuri F, Gangemi M, Giamundo A, Mariniello G et al. Intracranial extension of salivary gland tumors. *Clin Neuropathol*. 2010; 29(1):9-13.
6. De Monte F, Hanball F, Ballo MT. Skull base metastasis. In: Berger MS, Prados MD (eds). . *Textbook of Neuro-Oncology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. Chap 61: 466-75.
7. McCutcheon IE, Kitagawa Rh, Sherman SI, Bruner JM. Adenocarcinoma of the salivary gland metastatic to the pituitary gland: case report. *Neurosurgery* 2001; 48: 1161-5.
8. Maiuri F, Iaconetta G, Gangemi M, Signorelly F. Brain metastases: a survey of the surgical treatment of 240 patients. *Cancer J* 1998; 11: 76-81
9. Stewart CJ, MacKenzie K, McGarry GW, Mowat A. Fine- needle aspiration cytology of salivary gland: a review of 341 cases. *Diagn Cytopathol* 2010; 22(3): 139-46.
10. Wischerath H, Brehmer D, Hesse G, Laubert A. Oncocytic adenocarcinoma of the submandibular gland. *HNO* 2002; 50(6): 565-9.
11. Corcione L, Giordano G, Gnetti L, Multinu A, et al. Oncocytic mucoepidermoid carcinoma of a submandibular gland: a case report and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 36(6):560-3.
12. Mallik S, Agarwal J, Gupta T, Kane S et al. Prognostic factors and outcome analysis of submandibular gland cancer: a clinical audit. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(9):2104-10
13. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. *Surgical pathology of salivary glands*. New York: Saunders; 1990. 25: 459.
14. Venticicher AS, Walcott BP, Sheth SA, Snuderl M et al. Clinical features of brain metastasis from salivary gland tumors. *J Clin Neurosci* 2013; 20(11): 1533-37.