

Carcinoma de las glándulas salivales. Revisión narrativa y análisis de serie propia* Carcinoma of salivary glands. A narrative review and analysis of own serie

Cristian Marteletti, Diego Lermer, Osvaldo González Aguilar, Alejandro Rubino, Daniel Delgado, Gustavo Carrizo

Hospital de Oncología
Marie Curie. Buenos
Aires. Argentina.

Correspondencia:
Osvaldo González
Aguilar
e-mail:
oaguilar@intramed.net

RESUMEN

Antecedentes: los tumores de las glándulas salivales se caracterizan por un variado comportamiento biológico, diferentes tipos histopatológicos y una baja incidencia, lo que hace difícil evaluar sus factores pronósticos y resultados con distintas modalidades de tratamiento.

Objetivo: presentar los resultados con el tratamiento quirúrgico de tumores malignos de las glándulas salivales.

Material y métodos: revisión retrospectiva de historias clínicas e informes anatomopatológicos de 126 pacientes operados por tumores malignos de las glándulas salivales entre 2001 y 2013 y con un seguimiento mínimo de 3 años o hasta su muerte. Se efectuó un análisis univariado y multivariado que incluyó edad, sexo, localización, estadio, patología y condición virgen/recidivado de los enfermos, todos ellos enfrentados a los eventos evolución, valorada como progresión de enfermedad o recurrencia y supervivencia. El seguimiento medio fue 59 (1-124) meses.

Resultados: fueron incluidas 53 parotidectomías totales, 34 hemirresecciones de maxilar superior, 3 de estas extendidas a la órbita, 28 resecciones locales del tumor, 7 submaxilectomías, 4 resecciones craneofaciales. En 52 casos se adicionó un vaciamiento cervical. En 55 casos se realizó radioterapia convencional y en 13 quimioterapia adyuvante. La supervivencia libre de enfermedad fue de 53,02 (2-109) meses y la supervivencia global fue de 59 meses. En el análisis univariado y multivariado surge que el factor más importante y con significación estadística, para predecir recidiva y supervivencia global, fue la obtención de márgenes suficientes en la cirugía. La cirugía previa no afectó la supervivencia cuando los márgenes de resección habían sido suficientes.

Conclusiones: el tratamiento quirúrgico inicial con márgenes debe ser recomendado en los pacientes con tumores malignos de glándulas salivales a fin de ofrecer las mayores perspectivas de supervivencia alejada.

■ **Palabras clave:** tumores de las glándulas salivales, cáncer de las glándulas salivales mayores, cirugía craneofacial.

ABSTRACT

Background: tumors of salivary glands are characterized by a variable biologic behavior, different-histopathologic types, and a low incidence, which turn difficult to evaluate its prognostic factors and results with different therapies.

Objective: to present the outcome with surgical treatment of malignant tumours of salivary glands.

Material and methods: retrospective review of clinical records and pathologic reports of 126 patients operated for malignant tumors of salivary glands between 2001-2013 and with a follow up of at least three years or until death. It was undertaken a uni and multivariable analysis that included age, sex, localization, stage, pathology and virgin/recurrence condition, and all of them in front of two events: relapse and death. Medium follow up was 59 (1-124) months.

Results: it were included 53 total parotidectomies, 34 hemiresections of maxillary bone, 3 of them extended to orbit, 28 local resection of the tumor, 7 submandibular gland resection and 4 craneofacial resection. In 52 cases it was also performed a neck dissection. Fifty-five patients received external radiotherapy and 13 of them also adjuvant chemotherapy. Disease free survival was 53 months and mean overall survival 59 months. In uni and multivariate analysis, both were affected with statistically significance only by free margins of surgery. Previous surgery do not influenced recurrence or survival if free margins had been obtained in surgery.

Conclusions: initial surgical treatment with free margins must be recommended in patients with malignant tumors of the salivary glands in order to offer the higher possibilities of long term survival.

■ **Keywords:** salivary glands tumors, cancer of major salivary glands, craneofacial surgery.

Recibido el
24 de enero de 2017
Aceptado el
29 de marzo de 2017

*Adaptación para la revista del trabajo ganador del Premio José Joel 2016 de la Asociación Médica Argentina

Introducción

Los tumores de las glándulas salivales se caracterizan por ser de variado comportamiento biológico y poseer diferentes tipos y subtipos histopatológicos^{6,8,17,18}, lo cual combinado con su baja incidencia hace difícil evaluar su historia natural, factores pronósticos^{15,16,22,23} y resultados logrados con las distintas modalidades de tratamiento, de una manera prospectiva y aleatorizada.

Frecuentemente, los enfermos son derivados de un Centro no especializado, no sin antes haberseles practicado la resección parcial o total de un tumor primario insospechado de maligno o simplemente con una biopsia quirúrgica en un sitio inapropiado. Aún hoy, no más del 6% de los enfermos es derivado con el resultado citológico de una punción con aguja fina.

Por otro lado, existen algunas razones que retrasan la sospecha de un cáncer. A su baja frecuencia relativa con los tumores benignos, los procesos inflamatorios, litiásicos o metastásicos, se agrega un signo común al conjunto: la presencia de tumor.

Un principio básico para considerar, cualquiera sea el proceso por examinar, es que se está frente a una patología de la región dentro de la cual la glándula salival es un componente más. Así por ejemplo, si se considera la región parotídea, debe recordarse que la glándula contiene ganglios linfáticos, nervios, vasos sanguíneos y se halla rodeada de tejido óseo, muscular, celular y cutáneo, pudiendo cualquiera de esas estructuras dar origen a tumores de estirpe ajena al propio tejido glandular. Si se trata de la región submaxilar, a los ya señalados tejidos vecinos, se agregan las adenopatías metastásicas o primarias, que ocupan el nivel I del cuello. Todas ellas pueden ser motivo de confusión al momento del diagnóstico definitivo.

El propósito de esta comunicación es dar a conocer un conjunto de recomendaciones, basadas en una exhaustiva revisión de los últimos 5 años y la experiencia de 5 décadas dedicadas al tratamiento de esta patología en una Institución terciaria dedicada al tratamiento de todos los tumores.

Material y métodos

En el período comprendido entre enero de 2001 y diciembre de 2013 se han atendido 415 pacientes portadores de tumores de las glándulas salivales.

Fueron incluidos en este análisis los enfermos de cualquier edad y sexo que portaran solo tumores malignos de estirpe epitelial, iniciados en alguna glándula salival, que hubieran sido consecutivamente operados en la Institución, durante los 13 años previos al 1/1/14 y obtenido un seguimiento mínimo de 3 años o hasta su muerte.

Fueron excluidos los pacientes con evidencia de metástasis a distancia, asociados a segundos prima-

rios, atendidos solo en consulta y los derivados de inicio a planes de cuidados paliativos.

De acuerdo con ello, en el período referido, fueron tratados y evaluados 126 pacientes. De ellos, 70/126 –55,5%– eran femeninos con una relación 1,25/1. La edad media de la muestra fue 53 (16-86) años y una mediana de 54. El 54,3% tenía 50 años o más. El pico etario del conjunto se registró en la 6ª década de vida.

La mayor parte de las lesiones comprometían a las glándulas salivales menores en 66/126 –52,3%–, 52 de ellos en la boca y 14 en los senos paranasales, seguida de la glándula parótida: 53/126 –42%– y las glándulas submaxilares en 7/126 –5,5%–.

Prevalcieron los carcinomas mucoepidermoide y adenoquístico en 44/126 –34,9%– cada uno, aunque estos últimos fueron más frecuentes en las glándulas submaxilar y menores y los primeros en la parótida, seguidos por el acinar con el 10,3%, adenocarcinoma con el 9,5%, el adenoma pleomorfo maligno con 5,6% y otros con 4,8%. Este último conjunto de pacientes agrupa, a los fines estadísticos a los carcinomas polimorfo, epidermoide, mioepitelial e indiferenciado.

El signo dominante en todos los casos fue tumor de distinta magnitud, asintomático, asociado a dolor, parálisis y asimetría facial, exoftalmia e infiltración de piel.

Se utilizó punción-aspiración con aguja fina (PAAF) en 49/60 –81,6%– tumores de las glándulas mayores; el diagnóstico fue confirmado por el estudio diferido en el 50%. Se requirió tomografía computarizada en 54/126 –42,8%– y resonancia nuclear en 13/126 –19,3%–.

De acuerdo con la AJCC, fueron estadificados como EI en 29/126 –23%– enfermos, EII en 45/126 –35,7%–, EIII en 34/126 –27%– y EIV en 18/126 –14,3%–. Un total de 15/126 –12%– enfermos presentaba de inicio adenopatías clínicamente evidentes, que correspondían a tumores T2 o mayores.

En 14/126 –11,1%– ocasiones, los enfermos concurren a recidivados, a cirugía sola en 9, cirugía y radioterapia en 4 y radioterapia sola en 1.

Se efectuó sin excepción resección completa del tumor. La serie incluye 53 parotidectomías totales, 34 hemiresecciones de maxilar superior, 3 de estas extendidas a la órbita, 28 resecciones locales del tumor, 7 submaxilectomías, 4 resecciones craneofaciales, acompañadas de vaciamiento cervical en 52/126 –41,2%– unilateral en 51 y bilateral en 1. De los 52 vaciamientos, 32 fueron selectivos, 13 radicales modificados, 7 radicales estándar y 4 de estos extendidos a estructuras vecinas.

En 55/126 –43,6%– se completó el tratamiento con radioterapia convencional sobre el primario y el cuello en campos opuestos y paralelos. La dosis tuvo un rango de 4500 y 6480 cGy. En 13 de estos casos hubo aplicación de quimioterapia adyuvante.

El seguimiento medio fue 59,33 (1-124) meses, utilizándose para tal fin los registros de las Historias

Clínicas o en su defecto el Servicio Social como medio de contacto con los enfermos. En 19 neoplasias malignas no localizadas se tomó la fecha del último control como de muerte.

Se efectuó un análisis univariado y multivariado que incluyó edad, sexo, localización, estadio, patología y condición virgen/recidivado de los enfermos, todas instancias enfrentadas a los eventos evolución, valorada como progresión de enfermedad o recurrencia, según fuera descubierta previa o posteriormente a los 6 meses del tratamiento y supervivencia.

Se utilizó el Programa Paws Statistic versión 18.0 para Windows. Los datos expresados como variables nominales fueron tratados mediante Chi Cuadrado de Pearson o por la prueba exacta de Fischer. El análisis de los factores de riesgo se obtuvo mediante las pruebas Log Rank Test y Regresión de Cox. En todos los casos el valor de significación fue $\leq 0,05$. La distribución de los datos se expresa como media aritmética +/- desvío estándar. La supervivencia se expresó mediante curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

La cirugía del primario produjo complicaciones en 36/126 –28,5%– enfermos, siendo las más frecuentes parestias transitorias en 17, fístulas salivales en 7, dehiscencia de herida y sangrado posoperatorio en 6 cada una.

Se registraron secuelas motoras del nervio facial en 18/126 –14,2%– pacientes y síndrome de Frey en igual porcentaje. En 3 pacientes se registraron queloides. En las submaxilectomías se produjeron 2 hematomas y una exposición de placa de reconstrucción mandibular. Entre las craneofaciales, 1 paciente presentó ptosis del globo ocular y exposición de prótesis de polietileno poroso.

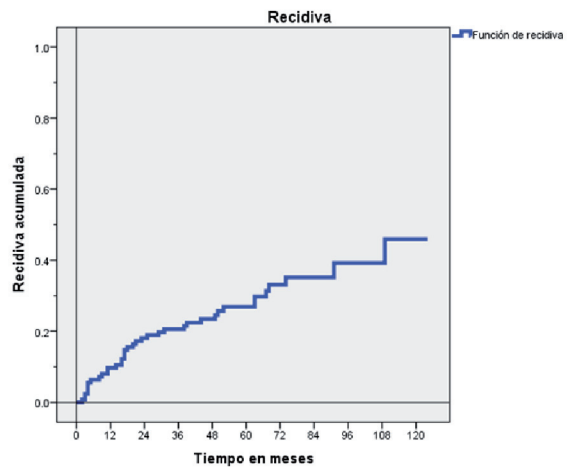
La recurrencia acumulada fue de 45% a 120 meses (Fig. 1). La recurrencia mostró diferencia significativa según los márgenes fueran suficientes o insuficientes (Fig. 2), pero no en relación con si se trataba de estadios iniciales o avanzados (Fig. 3). Se consideraron estadios iniciales el I y el II, y estadios avanzados el III y el IV.

La supervivencia libre de enfermedad tuvo una media de 53 (2-109) meses, y la supervivencia global acumulada fue de 62% a 120 meses (Fig. 4).

En el análisis univariado y multivariado surge que el factor más importante y con significación estadística, para predecir recidiva y supervivencia global, fue la obtención de márgenes suficientes en la cirugía (Fig. 5).

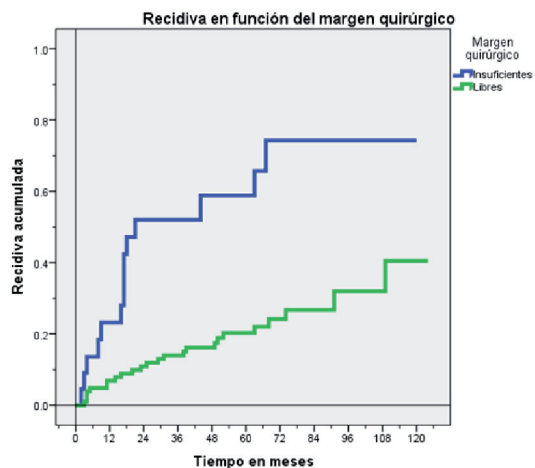
La cirugía previa y el estadio no afectaron la supervivencia (Fig. 6), siempre y cuando los márgenes de resección hubieran sido suficientes

FIGURA 1



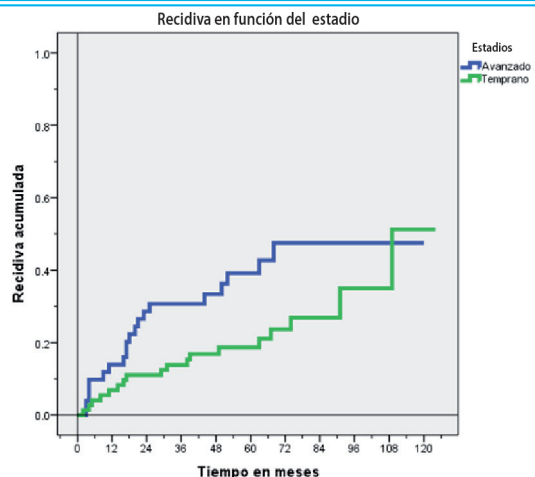
Recidiva acumulada a 120 meses en pacientes con carcinoma de glándulas salivales

FIGURA 2



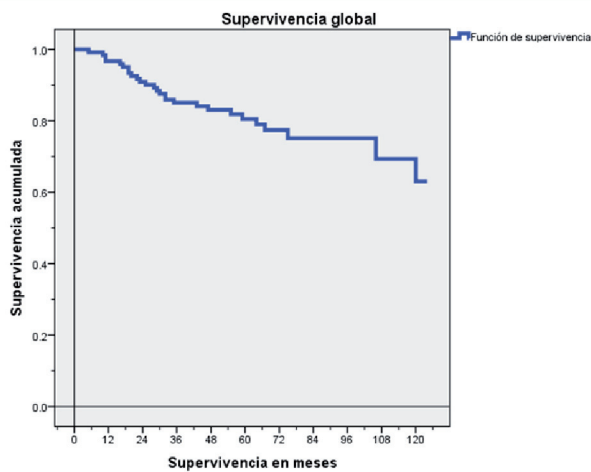
Recidiva en función del margen quirúrgico insuficiente versus libre en pacientes operados por carcinoma de glándulas salivales

FIGURA 3



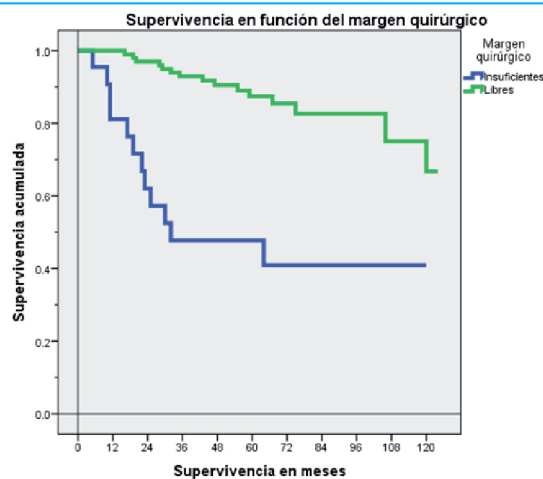
Recidiva en función de los estadios temprano versus avanzado en pacientes operados por carcinoma de glándulas salivales

FIGURA 4



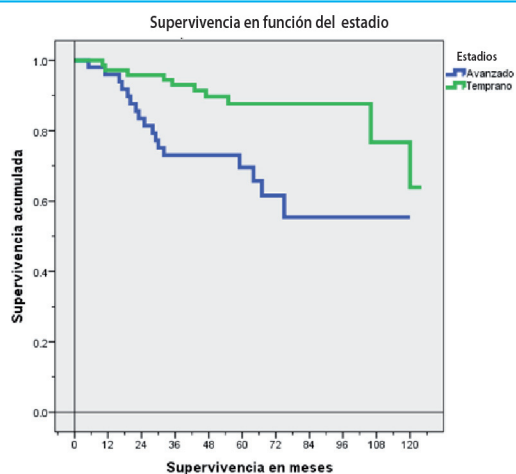
Supervivencia global en 129 pacientes operados por tumores malignos de las glándulas salivales

FIGURA 5



Supervivencia en función del margen quirúrgico en 129 pacientes operados por tumores malignos de las glándulas salivales

FIGURA 6



Supervivencia en función del estadio en 129 pacientes operados por tumores malignos de las glándulas salivales

Discusión

Si bien la relación entre ambos sexos es relativamente pareja, se ha observado un predominio del femenino. Prevalcieron los carcinomas mucoepidermoide y adenoquístico en igual proporción, aunque estos últimos fueron más frecuentes en las glándulas submaxilar y menores y los primeros en la parótida, como se observa en la mayoría de las series^{3,4,5,8}. Esto se explica porque la serie analiza también los tumores de los senos paranasales, sitio en el cual predomina el segundo²⁰.

Con excepción de la ecografía, no han sido de libre uso las tomografías computarizadas y las resonancias en general. Su aplicación más necesaria fue en tumores del lóbulo profundo de la parótida y de los senos paranasales. La citología por punción ha permitido, en algunos casos, conocer la estirpe del tumor por resecar, para mayor información del enfermo y para mejor planificación de la cirugía por el equipo interviniente. Los ecógrafos de alta resolución actuales podrían, con sus imágenes, llegar a reemplazar la punción citológica^{1,7,10}.

La tasa general de complicaciones fue aceptable si se tiene en cuenta el conjunto de la patología, dado que un porcentaje de las cirugías fueron de alta complejidad, varias en estadios avanzados, en las cuales, al igual que en otra series, los índices de complicaciones son mayores¹¹⁻¹⁴.

Las secuelas motoras del nervio facial se observaron principalmente en parotidectomías totales. En cambio, el síndrome de Frey pudo hallarse subdiagnosticado cuando fue mínimo. Además no a todos los enfermos parotidectomizados se les efectuó la prueba del almidón^{2,18,19,22}.

La supervivencia resultó equivalente con otras series^{3,4,9,21}, pero se destaca que el análisis del conjunto de los tumores, cualquiera haya sido su localización, puede restar certeza al valor registrado.

Si bien el dolor local, el compromiso del nervio facial, el tipo histológico, el grado y la edad del paciente son factores predictivos de mortalidad en otras series²¹, en la analizada ninguna de ellas demostró significación estadística. Solo los márgenes de la resección quirúrgica alcanzaron valores significativos en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

En conclusión, es posible afirmar que la resección local con margen y congelación intraoperatoria es el procedimiento de referencia (*gold standard*) del tratamiento de estos tumores, ya que fue el factor predictivo más importante de recurrencia y supervivencia en la muestra analizada.

Los tumores malignos son más difíciles de controlar solo con cirugía. No obstante, la radioterapia posoperatoria está indicada en tumores de alto grado, recidivados, con márgenes escasos o comprometidos y con metástasis cervicales histológicamente confirmadas. La quimioterapia ha demostrado hasta el momento poco beneficio en el enfermo inoperable o recidivado o en ambos casos.

Referencias bibliográficas

1. Ballerini G, Montero M, Sbrocca M. Ultrasonic patterns of parotid masses. *CI Ultrasound*. 1984; 12:273-7.
2. Beahrs JG, Adson MA. The surgical anatomy and technique of parotidectomy. *Am J Surg*. 1958; 95:885-96.
3. Belson T P, Toohill RJ, Chobanian SL, Lehman RH, Grossman TW, Malin TC. Adenoid cystic carcinoma of submaxillary gland. *Laryngoscope*. 1982; 92:497-500.
4. Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Curr Op Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 12:127-32.
5. Byers RM, Jesse RH, Guillamondegui OM, Luna MA. Malignant tumors of the submaxillary gland. *Am J Surg*. 1973; 126:458-63.
6. Cheuk W, Chan JK. Advances in salivary gland pathologic. *Histopathology*. 2007; 51(1):1-20.
7. Cohen EG, Patel SG, Lin O, Boyle JO, Kraus DH, Singh B, et al. Fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions in a selected patient population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130:773-8.
8. Eibling DE, Johnson J T, McCoy JP, Barnes EL, Syms ChA, Wagner RL, et al. Flow cytometric evaluation of adenoid cystic carcinoma. Correlation with histologic subtype and survival. *Am J Surg*. 1991; 162:367-72.
9. Guillamondegui OM, Byers RM, Luna MA, Chiminazzo H, Jesse RH, Fletcher GH. Aggressive surgery in treatment for parotid cancer: the role of adjunctive postoperative radiotherapy. *Am J Surg*. 1975; 116:49-54.
10. Jungehuelsing M, Sittel Ch, Fischbach R, Wagner M, Stennert E. Limitations of magnetic resonance imaging in the evaluation of perineural tumor spread causing facial nerve paralysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126: 506-10.
11. Kaszuba SM, Zafereo ME, Rosenthal DI, El-Naggar AK, Weber R S. Effect of initial treatment on disease outcome for patients with submandibular gland carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133:546-50.
12. Kofi D, Boachene O, Olsen KD, Lewis JE, Pinheiro D, Pankratz VS, et al. Mucopidermoid carcinoma of the parotid gland. The Mayo Clinic experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130:849-56.
13. Lydiatt DD. Medical malpractice and facial nerve paralysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129:50-3.
14. Meier JD, Wenig BL, Manders E. C, Nenonene EK. Continuous intraoperative facial nerve monitoring in predicting postoperative injury during parotidectomy. *Laryngoscope*. 2006; 116:1569-72.
15. Pires FR, Paes de Almeida O, Calvancante de Araújo V, Kowalski LP. Prognostic factors in head and neck mucoepidermoid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130:174-80.
16. Régis de Brito Santos I, Kowalski LP, Cavalcante de Araújo V, Flávia Logullo A, Magrin J. Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgical treated parotid carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127(1):56-60.
17. Seifert G, Sobin LH. The World Health Organization's histological classification of salivary gland tumors. A commentary on the second edition. *Cancer*. 1992; 70:379-85.
18. Shah JP. *Cirugía oncológica de cabeza y cuello*. 3 a ed. Philadelphia: Elsevier; 2004.
19. Simkin DO, González Aguilar O. Tumores benignos de la glándula parótida. A propósito de 109 pacientes operados. *Rev Argent Cirugía*. 1986; 50:47- 56.
20. Simkin DO, González Aguilar O, Pardo HA, Vannelli A, Vallejo P, Rossi A, et al. Tumores malignos de las glándulas salivales menores. Experiencia de la última década. *Rev Argent Cirugía*. 2003; 85(5-6):225-30.
21. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2807 patients. *Head Neck*. 1986; 8:177-84.
22. Tran L, Sadeghi A, Juillard G, Calcaterra TC, Hanson D, Mackintosh R, et al. Major salivary gland tumors: treatment results and prognostic factors. *Laryngoscope*. 1986; 96:1139- 44.
23. Weber RS, Byers RM, Petit B, Wolf P, Ang K, Luna M. Submandibular gland tumors. Adverse histologic factors and therapeutic implications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990; 116:1055-60.