

668

M. Carrera  
R. Oncins  
R. Bernat  
F. García

## Estudio descriptivo de los carcinomas de glándula salival (40 casos)

Departamento de Anatomía Patológica  
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge  
(CSUB). L'Hospitalet, Barcelona.

**Correspondencia:**

Dra. Marta Carrera  
Departamento de Anatomía Patológica  
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge  
08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

### RESUMEN

La revisión de 40 carcinomas de glándula salival con seguimiento promedio de 56 meses muestra un 80% de tumores de glándula salival mayor con una incidencia similar entre parótida y submaxilar. El carcinoma adenoide quístico es el más frecuente en submaxilar y glándulas salivales menores y el mucoepidermoide en parótida. Las metástasis y recidivas (4 y 5 respectivamente) corresponden a tumores de glándulas salivales mayores. La mejor correlación clínica con el pronóstico se establece con el estadiaje del tumor. No se ha hallado explicación para la observación de una diferencia significativa entre los sexos en el intervalo de duración de la sintomatología previo al diagnóstico.

### PALABRAS CLAVE

Glándulas salivales; Carcinoma; Estadiaje tumoral.

### ABSTRACT

*40 salivary glands tumours with an average follow up of 56 months, are localized in major salivary glands in more than 80% of the patients, with a similar number in parotid and submandibular gland. Adenoid cystic carcinoma is the most common type of tumour found in submandibular and minor salivary glands and mucoepidermoid carcinoma is most common in parotid glands. Metastasis and relapses (4 and 5 respectively) have been observed only in major salivary glands. The best clinical prognostic parameter is the staging of the tumours. An unexplained significant difference between sexes in the interval of clinical symptomatology has been found.*

### KEY WORDS

*Salivary glands; Carcinoma; Staging of tumor.*

Tabla 1

<i>n</i> <sup>o</sup>	<i>Diagnóstico previo</i>	<i>Diagnóstico final</i>
2	Carcinoma adenoide quístico	Carcinoma Epimioepitelial
1	Tumor mioepitelial de bajo grado	Carcinoma Epimioepitelial
1	Oncocitoma maligno	Adenocarcinoma NOS
1	Carcinoma de células sebáceas	Carcinoma mucoepidermoide
1	Carcinoma mucoepidermoide	Carcin. mucoep. ex-tumor mixto
1	Mioepitelioma maligno	Carcinoma NOS ex-tumor mixto
1	Carcinoma de células acinares	Carcinoma adenoide quístico
8	Total	

## INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos de glándula salival son lesiones poco frecuentes y presentan una gran variedad morfológica que dificulta su clasificación histológica y su correlación clínica<sup>(1)</sup>.

La nueva clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud de 1991<sup>(2)</sup> ha ampliado los tipos de «carcinomas» pasando de 5<sup>(3)</sup> a 18 grupos. Por una parte se ha introducido el carcinoma (C) de células acinares (Cél Ac) y el C mucoepidermoide (Mucoep) que anteriormente se denominaban tumor de Cél Ac y tumor Mucoep respectivamente. Por otra se han subclasificado los adenocarcinomas en 11 tipos: C polimorfo de bajo grado, C epimioepitelial (C Epimio), C de células basales (C Cél Bas), C sebáceo, cistoadenoc papilar, adenoC mucinoso, C oncocítico, C ductal (CD), C mioepitelial (C Mioep), C de células pequeñas y otros carcinomas.

En este trabajo hemos reevaluado los carcinomas de glándulas salivales diagnosticados en nuestro centro, de acuerdo con la nueva clasificación, para conocer su incidencia y características clínico-patológicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han revisado 46 carcinomas de glándula salival recogidos en el archivo del departamento de Anatomía Patológica de la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge (L'Hospitalet, Barcelona) entre 1974-1994. De este grupo se han excluido 7 casos: 3 que se han reclasificado como benignos (2 adenomas y 1 mioepitelioma), 3 carcinomas basocelulares cutáneos con invasión de glándula salival y 1 metástasis.

De la historia clínica se han recogido los siguientes datos: edad, sexo, tiempo de evolución desde el primer síntoma hasta

el diagnóstico y tiempo de seguimiento desde el diagnóstico hasta la fecha del último contacto, localización, recidivas (su número e intervalo entre el diagnóstico y la primera recidiva) y metástasis (localización e intervalo entre el diagnóstico y la primera metástasis). Todos los datos de tiempo de evolución se han expresado en meses.

Se han valorado los datos macroscópicos: tamaño, en cm, y presencia de necrosis y hemorragia. Todas las preparaciones histológicas se han revisado por 2 patólogos y se han recogido los datos siguientes: exéresis, completa o no después del examen microscópico; tipificación histológica según la nueva clasificación; grado histológico y/o atipia celular de 1 a 3; presencia de necrosis; mitosis (número máximo por gran campo); invasión neural y/o vascular; presencia o no de metástasis ganglionares. El grado de los C Mucoep, C Adenoide Quístico (CAQ) y C Cél Ac se ha valorado de acuerdo a los criterios de Batsakis<sup>(4,6)</sup>.

Se ha utilizado la clasificación TNM para el estadiaje con la modificación del estadio que refleja la importancia que en este tipo de tumores se concede a la invasión local (clínica o macroscópica), en los tumores de glándulas salivales mayores, aumentando en un grado el estadio<sup>(7)</sup>. Así el E I incluye los T1 y T2 ambos sin extensión local, el E II incluye los T1 y T2 con extensión local y los T3 sin extensión local y el E III que incluye el T3 con extensión local, el T4 sin extensión y cualquier T con afectación ganglionar N1 y finalmente el EIV para T4 con extensión local cualquier T con N2 o N3 o metástasis.

La información fue transcrita a través de *software* licenciado para bases de datos, explotada por un programa estadístico para ciencias de la salud y procesada de manera confidencial. Se han utilizado: el análisis de frecuencias, el test de Ji cuadrado y el análisis de la variancia (ANOVA) con el test previo de normalidad de Kolmooroff-Smirnov. Para todos estos tests estadísticos se utilizó un nivel de significación del 5%.

**Tabla 2** Análisis de variables cuantitativas

	<i>n</i>	<i>x</i>	<i>ds</i>	rango	Significación
Edad, ambos sexos	40	57	18	24-89	
Edad, varones	22	60	18	31-89	No significativa
Edad, mujeres	18	50	21	24-84	
<i>Tiempo de evolución previo a la intervención (meses):</i>					
Global	27	40	72	2-300	
Varones	16	12	14	2-60	p. 0,01
Mujeres	11	82	97	3-300	
<i>Otras variables:</i>					
Tamaño del tumor en cm	33	3,9	1,8	1,5-7,0	
Nº de mitosis	39	1,9	2,2	0-12	
Tº de seguimiento (meses)	27	56	47	1-201	

*n*=número; *x*=media; *ds*=desviación standard

## RESULTADOS

El estudio se ha hecho sobre 40 carcinomas, 8 de ellos reclasificados (Tabla 1). El diagnóstico final más frecuentemente reclasificado ha sido el de C Epimio (2 casos diagnosticados previamente como CAQ y 1 caso como C Mioep de bajo grado). Los restantes corresponden a 1 caso de C Cél Ac diagnosticado anteriormente como oncocitoma maligno y en el que la microscopía electrónica no demuestra abundancia de mitocondrias, 1 caso de CAQ diagnosticado previamente como C Cél Ac, 1 C Mucoep diagnosticado previamente como C de células sebáceas y 2 casos a los que el diagnóstico del tumor se ha completado como ex-tumor mixto, diagnosticados previamente como C Mucoep y mioepitelioma maligno, respectivamente.

De los 40 casos, 22 son varones y 18 mujeres. La media de la edad en el momento de la intervención (Tabla 2) es de 57 ± 18 años, sin que se observen diferencias significativas entre los dos sexos.

El tiempo de evolución de la sintomatología antes de la intervención (Tabla 2) es de 40 ± 72 meses de media y rango entre 2 y 300. Para el sexo masculino la media es de 12 ± 14 meses y para el femenino de 82 ± 97 meses, siendo esta diferencia significativa (p=0,01). Los intervalos más largos corresponden a carcinomas ex-tumor mixto con intervalos de 23, 8 y 5 años, pero también se han observado tiempos muy largos en CAQ (13 años) y C Mucoep (7 años).

La media del tamaño del tumor (Tabla 2) es de 3,9 ± 1,8 cm.

**Tabla 3** Características de los tumores en el momento del diagnóstico

Exéresis (n=29)	Completa	25
	Incompleta	5
Hemorragias y/o necrosis macroscópica (n=36)		9

**Tabla 4** T N M

<i>T</i> <i>n</i> = 33	<i>N</i> <i>n</i> = 32	<i>M</i> <i>n</i> = 37
1 . . . .7	0 . . . .23	1
≤ 2cm		
2 . . . .13	1 . . . .2	>2 a 4 cm
3 . . . .7	2 . . . .7	
>4 a 6 cm	>3 a 6cm ipsi o bilateral	
4 . . . .6		

Según la clasificación TNM (Tabla 3), 7 casos son T1, 13 son T2, 7 son T3 y 6 son T4. Existe necrosis macroscópica y o hemorragia en 9 casos. En el momento del diagnóstico 23 casos eran NO; 2, N1 y 7, N2. 1 único paciente (CAQ) presentaba metástasis extraganglionar (ósea).

La resección fue incompleta en 5 casos, en cuatro de ellos después de la valoración microscópica y completa en 25 (Tabla 3).

El estadio (Tabla 4) es I en 12, II en 8, III en 3 y IV en 11.

La localización y los diagnósticos histológicos se resumen en la tabla 5. Las localizaciones más frecuentes corresponden a parótida y a submaxilar con 19 y 12 tumores respectivamente. Un 22,5% están localizados en glándulas salivales menores. No se ha observado ningún carcinoma sublingual.

Los tipos histológicos más frecuentes son el CAQ y el C Mucoep. En glándulas salivales mayores se observa una tendencia de los C Mucoep a localizarse en parótida y de los CAQ en submaxilar.

El examen histológico (Tabla 6) muestra atipia nuclear de predominio leve o moderada y necrosis e invasión perineural en un tercio de los tumores. El índice mitótico por 10 campos a gran aumento es de 0 a 12 (Tabla 2).

El tiempo de seguimiento sobre 27 casos de los que se han obtenido datos tiene una media de 56 ± 47 meses, de los que 13 se han seguido menos de 36 meses (Tabla 2).

Se han observado 5 recidivas entre los 18 y 59 meses (Tabla 6), que corresponden a 2 C Cél Ac, 1 C Epimio y 2 CAQ. Sólo una de las recidivas corresponde a un caso de resección incompleta.

**Tabla 5 Localizaciones de los diferentes tipos histológicos de acuerdo con la nueva clasificación de la O.M.S.**

co. cie.9	Órgano	Nº	C.A.Q. 8200.3	C.Mu. 8430.3	C.c.Ac. 8550.3	C.D. 8500.	C.E.M. 38562.3	C.exTM. 8941.3	C.Mioep. 8982.3	C.c.Cl. 8310.3	C.c.Bas. 8147.3	A.C.NOS 8140.3
142.0	parót.	19	1	6	2	4	3	1	-	1	1	
142.1	submax.	12	6	1	1	-	-	2	1	-		1
145.	palad.	4	1	3	-	-	-	-	-	-	-	
160.	senos p.	3	2	1	-	-	-	-	-	-	-	
144.	suelo b.	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	
140.	labio	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	
Total		40	12	11	3	4	3	3	1	1	1	1

co.=código; Nº=número; C.=carcinoma; A.=adenoides; Q.=quístico; Mu.=mucoepidermoide; c.=células; Ac.=acinares; D.=ductal; E.M.=epimioepitelial; TM=tumor mixto; Mioep.=mioepitelial; Cl.=claras; Bas.=basales; A.C.NOS=Adeno Carcinoma No especificado; parot.=parótida; submax.=submaxilar; palad.=paladar; senos p.=senos paranasales; suelo b.=suelo boca.

Cinco pacientes han presentado metástasis entre 0 y 36 meses después del diagnóstico (Tabla 6). Están localizadas en: ganglio 1, hueso 2, y cerebro 2. El tipo histológico de estos tumores corresponde a CAQ en 3 y CD en los otros 2. El tumor primario se localizaba en parótida 2, submaxilar 2 y suelo de la boca en 1.

Cuatro pacientes han fallecido (Tabla 6). Corresponden a los tumores que metastatizaron. 3 casos se hallaban en estadio IV y 1 en estadio III. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la lesión hasta el fallecimiento oscila entre 9 y 40 meses.

El análisis de algunas de las variables cuantitativas estudiadas (Tabla 2) demuestra una correlación positiva entre la medida del diámetro del tumor y la edad con  $p=0,019$  y una correlación negativa entre la edad y el tiempo de seguimiento  $p=0,01$ . No se demuestran diferencias significativas entre los tipos de diagnóstico histológico y la edad y sexo de los pacientes. El tiempo de duración de la sintomatología previo a la intervención es más alto entre las mujeres que entre los hombres y esta diferencia es significativa ( $P=0,01$ ).

## DISCUSIÓN

La complejidad de la patología de las glándulas salivales se corrobora en nuestra experiencia donde en 40 carcinomas de glándula salival se dan 10 diagnósticos diferentes.

La media de la edad (57 años) y la mayor frecuencia de varones respecto a mujeres aparecen en nuestro estudio al igual que en otras publicaciones<sup>(7,8)</sup>. En esta muestra no se ha observado asociación de tumores de glándula salival con otros tumores primarios.

**Tabla 6 Resumen de los hallazgos microscópicos**

Número	N de biopsias	
Atipia nuclear (n=40)	leve	15
	moderada	16
	severa	9
Grado histológico (n= 40)	1	15
	2	14
	3	11
Necrosis microscópica (n=40)		14
Invasión neural o vascular (n= 40)		14

n= número.

La aparición de un tumor de crecimiento rápido (meses) suele ser el síntoma más frecuente en los carcinomas de glándula salival. Un largo intervalo de tiempo entre la aparición de los síntomas y la intervención quirúrgica hace sospechar la existencia de un tumor mixto o un C ex-tumor mixto (CETM)<sup>(9)</sup>. Este largo intervalo lo hemos observado en nuestros casos de CETM e igualmente en otros C (CAQ, CEN y CME), tal como ya se ha descrito<sup>(10)</sup>, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre los sexos. Las mujeres tienen un tiempo de evolución previo al tratamiento más largo que los varones y este dato no lo hemos hallado reflejado en la literatura.

El seguimiento de los tumores malignos de glándula salival debe ser largo, ya que las recidivas y las metástasis pueden aparecer después de grandes intervalos asintomáticos. El seguimiento corto puede explicar nuestra baja incidencia de metástasis: 11% frente al 26% en otras series; y de recidivas: 18% frente al 33%<sup>(11)</sup> e incluso el 51% en series de un seguimiento de 10 años<sup>(10)</sup>. Además de la falta de seguimiento, la menor cifra de recidivas

**Tabla 7 Evolución clínica según estadio**

<i>Estadio</i>	<i>Nº recidivas</i>	<i>Metástasis</i>	<i>Tiemp. seguim.</i>	<i>Nº fallec.</i>
I (n=12)	2	-	x75 ds57 (n= 10)	0
II (n=8)	1	-	x32 ds22 (n= 5)	0
III (n=3)	-	1	x29 ds31 (n= 3)	1
IV (n=11)	1	3	x32 ds13 (n= 7)	3
Desconocidos (n=6)	1	-	-	-
Total (n=40)	5	4	x56 ds47 (n= 27)	4

*n= número; x= media; ds= desviación standard; tiemp= tiempo; seg= seguimiento; fallec= fallecidos.*

puede ser debida a la localización de los tumores en áreas de buen abordaje quirúrgico para la mayoría de nuestros casos. La aparición de recidivas se observa en todos los estadios del tumor, a diferencia de las metástasis, que sólo se han observado en estadios avanzados. No hemos observado metástasis en pulmón, que se describen como las más frecuentes<sup>(11)</sup>.

En nuestra serie el intervalo de tiempo más largo entre el diagnóstico y la metástasis es el de la metástasis en hueso a los 36 meses en un C ductal. La recidiva más tardía se ha producido en un CEM a los 59 meses del diagnóstico, con una supervivencia de 10 años en la actualidad.

La incidencia global de tumores (benignos y malignos) en glándulas salivales menores está alrededor del 20% del total en grandes estadísticas<sup>(7)</sup>. En nuestra serie corresponden a glándulas salivales menores 8 casos (20% de los tumores malignos). La proporción de tumores malignos respecto a los benignos es mucho mayor en glándulas salivales menores que en las mayores<sup>(12)</sup>, especialmente en la lengua, suelo de la boca y región retromolar. El escaso número de la muestra puede explicar que no se haya observado ningún caso de adenocarcinoma polimorfo de bajo grado, también llamado adenocarcinoma de ductos terminales<sup>(13,14)</sup>, descrito como característico de esta localización.

El C adenoide quístico es menos frecuente en la parótida que el C mucoepidermoide, siendo éste un hecho reconocido en algunas series de tumores<sup>(11)</sup>. Ambos tipos histológicos son los más frecuentes en todas las series.

El estudio de largas series de pacientes demuestra que la clasificación histopatológica y el grado de malignidad histológico son un factor pronóstico importante especialmente para el C ductal, el C mucoepidermoide el C adenoide quístico y el C de células acinares<sup>(4,6,14,15)</sup>. Los tres últimos tipos de tumores se subclasifican en 3 diferentes grados de malignidad histológica por criterios citológicos, pero también arquitecturales. El pequeño número de nuestra muestra no nos permite relacionar estas diferencias con la evolución en cada uno de los

subgrupos. Además de una clasificación precisa del tipo histológico y del grado<sup>(10, 11)</sup> se recomienda valorar el tipo de resección, completa o incompleta, por afectación macro o microscópica de los márgenes. Estos datos complementan el estadije del tumor, que es el parámetro que mejor correlación tiene con la evolución.

Queda por resolver cuál es el pronóstico de los tumores con estadios bajos. Estudios citofotométricos han demostrado que el comportamiento biológico del C mucoepidermoide se correlaciona con el tipo de histograma y que el C adenoide quístico diploide tiene un curso clínico más largo que los atípicos<sup>(16)</sup>. Los estudios citofotométricos no proporcionan información adicional para el C de células acinares y el C epimioepitelial, ya que todos ellos suelen tener histogramas diploides.

En nuestra serie se observa un aumento del tamaño tumoral en relación con la edad. Este hecho podría estar en relación con la disminución de lesiones benignas en edades avanzadas, ya que parece ser que el tamaño tumoral influye en la aparición de aneuploidia<sup>(11,17)</sup>.

En resumen, es necesario conseguir para cada paciente un diagnóstico anatomopatológico preciso del tipo histológico y del grado tumoral, así como del estadio. En algunos casos concretos puede ayudar el resultado de la citofotometría. De ellos dependerá la aplicación de tratamientos coadyuvantes a la cirugía y la pauta de seguimiento del paciente en un caso concreto.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del Dr. Rafael Abós de la Unitat clínicopidemiològica de la CSUB en la confección del análisis estadístico, al Dr. Slootweg por la revisión histológica de algunos casos y a los estudiantes Joan Ramon Sarlés y Mariona Unzeta su colaboración en el seguimiento de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Waal van der JE, Klijanienko J, Micheau C, Rlke F, Seifert G, Waal van der I. Histological re-evaluation of 101 intraoral salivary gland tumors by an EORTC-study group. *J Oral Pathol Med* 1993;**22**:21-2.
2. Seifert G, Sobin LH. *WHO international histological classification of tumors*, nr7. Histological typing of salivary gland tumors. Heidelberg: Springer Verlag, 1991.
3. Thacray AC, Sobin LH. *Histological typing of salivary gland tumours*. In WHO. International histological classification of tumours. Geneva: The Organization, 1972.
4. Batsakis JG, Luna MA. Pathology consultation. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms. I. Mucoepidermoid carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;**99**:835-838.
5. Batsakis JG, Luna MA, El-Naggar AK. Pathology consultation. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms. II. Adenoid cystic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;**99**:1007-1009.
6. Batsakis JG, Luna MA, El-Naggar AK. Pathology consultation. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms. III. Acinic cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;**99**:929-933.
7. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. *Surgical pathology of the salivary glands*. WB Saunders 1991.
8. López Cedrun JL, Birichinaga B, Fernández JA. Tumores de glándulas salivales, estudio retrospectivo de 128 casos. *Arch Odontostomatol* 1996;**12**(1):49-54.
9. Batsakis JG. Malignant mixed tumor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;**91**:342-343.
10. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenocarcinoma of Salivary Origin. Clinicopathologic study of 204 patients. *The Am J Surg* 1982;**144**:423-431.
11. Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS, Ang K, Byers RB, Guillamondegui OM, Wolf P, Goepfert H. Prognostic variables in parotid gland cancer. *Arch Otolaryngol Head & Neck Surg* 1991;**117**:1251-1256.
12. Anderson JN, Beenken SW, Crowe R, Soong S, Peters G Maddox WA, Urist MM. Prognostic factors in minor salivary gland cancer. *Head & Neck* 1995;**17**:480-486.
13. Batsakis JG, El-Naggar AK. Terminal duct adenocarcinomas of salivary tissues. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;**100**:251-253.
14. Batsakis JG, Luna MA. Low-grade and high-grade adenocarcinomas of the salivary duct system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;**98**:162-163.
15. Batsakis JG, El-Naggar AK, Luna MA. Epithelial-Myoepithelial Carcinoma of salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;**101**:540-542.
16. Seifert G, Sobin LH. The World Health Organization's Histological Classification of Salivary Gland Tumors. A commentary on the second edition: *Cancer* 1992;**70**:379-385.
17. Tytor M, Gemryd P, Wingren S, Grenko RT, Lundgren J, Lundquist P, Nordenskjöld. Heterogeneity of salivary gland tumors studied by flow cytometry. *Head & Neck* 1993;**15**:524-521.