

## REPORTE DE CASOS

### ***Carcinoma Adenoide Quístico Primario de Esófago***

Humberto Perea Guerrero <sup>1</sup>, Oscar Frisancho Velarde <sup>2</sup> y Américo Palomino Portilla <sup>3</sup>.

#### RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente varón de 86 años con 6 meses de disfagia progresiva, baja de peso y edema de miembros inferiores. Tenía anemia microcítica e hipoalbuminemia severas. La radiografía contrastada mostraba al esófago con bordes irregulares que comprometían sus porciones cervical y distal. En la tomografía axial computarizada fueron evidentes las adenopatías cervicales, derrame pleural bilateral y pronunciado engrosamiento esofágico. En la endoscopia se observaron desde el área subyacente al cricofaríngeo, lesiones elevadas dispersas, algunas con aspecto nodular y tumoral, que se distribuían una tras otra a lo largo del esófago hasta un área de estenosis (32 cm de arcada dentaria); la estenosis estaba tapizada con una mucosa irregular y friable. El estudio histológico reveló carcinoma adenoide quístico de esófago, con inmunohistoquímica positiva a citoqueratina. Mostramos los hallazgos clínico-patológicos e imágenes de este caso y revisamos lo reportado sobre esta rara entidad.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma adenoide quístico, cáncer de esófago.

*Rev Gastroenterol Perú; 2008; 28: 50-55*

#### ABSTRACT:

We presented the case of a man of 86 years with 6 months of progressive dysphagia, weight loss and edema of lower limbs. He had both severe microcitic anemia and hypoalbuminemia. The contrasted x-ray showed the esophagus with irregular edges that compromised their cervical and distal portions. In the computerized axial tomography cervical adenopathies, bilateral pleural effusion and pronouncing esophagic thickening were evident. In endoscopy dispersed elevated lesions were observed from the underlying area of the cricopharynx, some with nodular and tumor like aspect, that distributed throughout the esophagus until an area of stenosis (32 cm of dental arches); the stenosis was tapestried with an irregular and easy bleeding mucosa. The histological study revealed adenoid cystic carcinoma of esophagus, with positive immunocytochemical to cytokeratin. We showed the clinical-pathological findings and images of this case and we reviewed reports of this rare entity.

**KEYWORDS:** Adenoid cystic carcinoma, cancer of esophagus.

1. Médico Residente del Departamento del Aparato Digestivo. Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins" – EsSALUD (HNERM), Lima – Perú.
2. Médico gastroenterólogo del Departamento del Aparato Digestivo (HNERM).
3. Médico asistente del Servicio de Anatomía Patológica (HNERM).

## INTRODUCCIÓN

**E**l Carcinoma adenoide quístico (CAQ) fue descrito inicialmente como “cilindroma” por Billroth en 1859<sup>1</sup>. Ha recibido diversos nombres como adenomioepitelioma, adenocarcinoma cribiforme, adenoma basaloide, etcétera., hasta que Foote y Frazell lo denominaron en 1953 como carcinoma adenoide quístico<sup>2</sup>.

Aunque frecuentemente está clasificado como adenocarcinoma de glándulas salivares, puede asentar en cualquier localización donde existan glándulas mucosas. Las localizaciones más frecuentes son el paladar y la glándula parótida, siguiendo la glándula submaxilar, lengua y la cavidad nasal<sup>1</sup>. Otras localizaciones más inusuales son el conducto auditivo externo, nasofaringe, laringe, glándulas lacrimales, mama, bronquio, cuello uterino, esófago e incluso la piel<sup>1,3,4</sup>. Existen similitudes en las características patológicas y biológicas entre el CAQ de glándulas salivales y el esofágico<sup>5</sup>.

Presentamos la historia clínica de un paciente del Departamento del Aparato Digestivo del Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins” (EsSalud), de Lima-Perú, con el diagnóstico de Carcinoma Adenoide Quístico primario de esófago, una entidad muy rara, a propósito del cual se revisa su comportamiento biológico, presentación endoscópica, características histológicas y sus opciones terapéuticas.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 86 años con antecedentes de cirugía de prótesis de cadera hace 6 años, asma bronquial diagnosticada hace 3 años. Tabaquismo y alcohol ocasional.

El paciente presentaba disfagia progresiva desde hace seis meses. Dos meses antes del ingreso la disfagia se acentuó y limitó su ingesta solo a dieta líquida. Refirió llenura precoz y baja de peso (15 kilos) en 6 meses. Al examen físico presentó funciones vitales estables, lúcido y orientado, pero en mal estado general y de nutrición. Palidez marcada y moderado edema de miembros inferiores. En el aparato respiratorio se auscultó murmullo vesicular disminuido en ambas bases, sin estertores. El abdomen era blando, deprimible, levemente doloroso en epigastrio.

Exámenes auxiliares.- Hemograma: leucocitos: 5,300, Hb: 6.3 gr/dl, VCM: 79.9 fl, HCM: 26.6 pg, plaquetas: 105,000, T.P: 20.52”, Ttpa: 64.85”. Perfil bioquímico y electrolitos: normales. Proteínas totales: 5.36 g/dl (Albumina: 1.64, Globulinas: 3.72), Bilirrubina Total: 0.67 mg/dl, TGO: 25 U/L, TGP: 27 U/L, Fosfatasa Alcalina 99 U/L, GGTP: 18u/l y Colesterol: 89 mg/dl.

Ecografía abdominal.- Hígado sin lesiones, no ascitis, no adenopatías; litiasis vesicular. Radiografía de esófago-estómago contrastada: esófago de bordes irregulares en sus porciones cervical y distal predominantemente; se observó adecuado pasaje de la sustancia de contraste a la deglución, pero marcada dificultad de ingreso al estómago, en aproximadamente 14 cm de la unión gastroesofágica, (Figura 1).



Figura 1.- Radiografía de esófago-estómago contrastada que muestra irregularidad y estenosis marcada del tercio distal del esófago.

Tomografía cervical y tóraco-abdominal.- Cuello: presencia de imagen de 24 mm localizada hacia el contorno izquierdo de la yugular y la carótida primitiva derecha, cuyo aspecto sugiere adenopatías. Tórax: efusión pleural bilateral, finas atelectasias pasivas segmentarias del lado izquierdo. Esófago: pronunciado engrosamiento en su tercio proximal y distal. Abdomen: pequeñas imágenes de aspecto quístico hepático; no ascitis (Figura 2).

En la endoscopia alta, pasando el cricofaríngeo, se observaron lesiones elevadas irregulares, dispersas, de aspecto nodular. A los 27 cm dichas lesiones se distribuían una tras otra a manera de un cordón y otras continuaban aisladas con un diámetro máximo de hasta de 30 mm de diámetro, continuándose hasta los 32 cm donde se evidenció en toda la circunferencia una mucosa friable e irregular con estenosis del 90% de su luz, por lo que a los 35 cm no se logró transponer el equipo. (Figura 3).

En la anatomía patológica se observó el epitelio escamoso sin alteraciones, recubriendo islas de células tumorales neoplásicas con patrón cribiforme y espacios quísticos. Las células malignas eran pequeñas e hiper cromáticas, disponiéndose en trabéculas o cordones hacia la parte central de la cavidad quística. Se observó grupos de células neoplásicas en grupos pequeños que se proyectaban infiltrando las bandas de músculo liso. La conclusión fue carcinoma adenoide quístico, infiltrante primario de esófago. Se realizó inmunohistoquímica con inmunorreacción positiva para citoqueratina en el citoplasma de las células tumorales. (Figura 4).

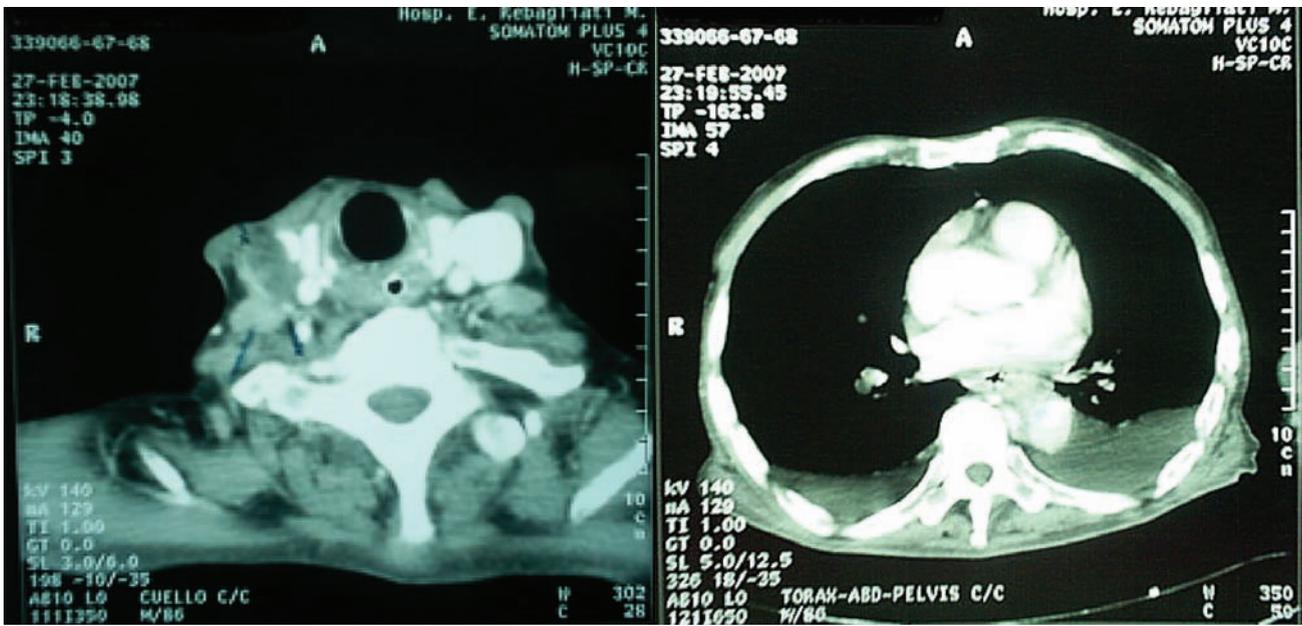


Figura 2.- A) Tomografía cervical: imagen de 24 mm localizada hacia el contorno izquierdo de la yugular y la carótida primitiva derecha, cuyo aspecto sugiere adenopatías. Marcado engrosamiento del tercio proximal esofágico cuyo lumen se delimita por la presencia de una sonda. B) Tomografía torácica: derrame pleural bilateral y engrosamiento esofágico marcado.

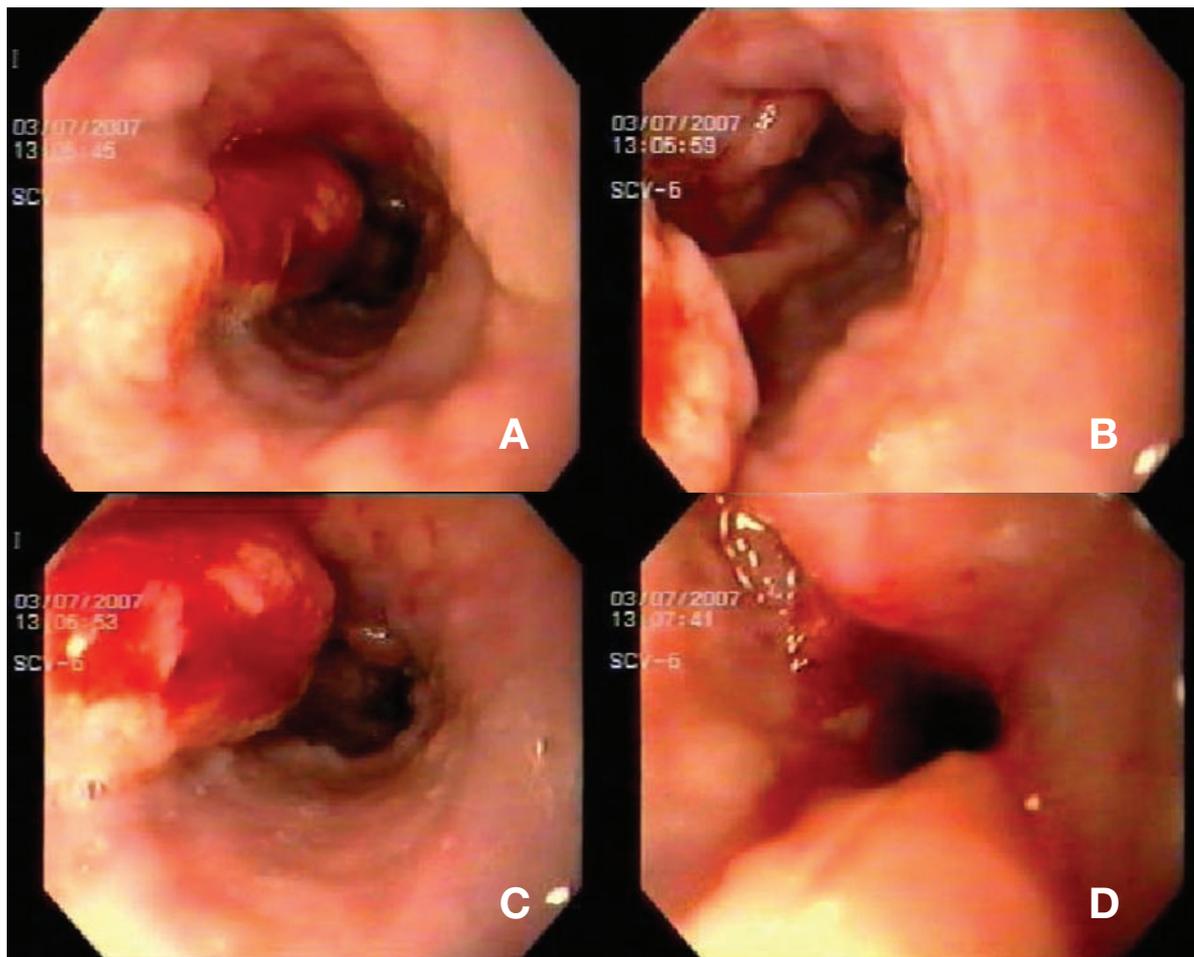


Figura 3.- A) Lesiones elevadas irregulares, dispersas, de aspecto nodular. B) A los 27 cm las lesiones se distribuían una tras otra a manera de cordón y otras continuaban aisladas. C) Algunas lesiones tenían un diámetro máximo de hasta de 30 mm de diámetro. D) A los 32 cm se evidenció en toda la circunferencia una mucosa fríasle e irregular con estenosis del 90% de su luz que impidió el paso del equipo.

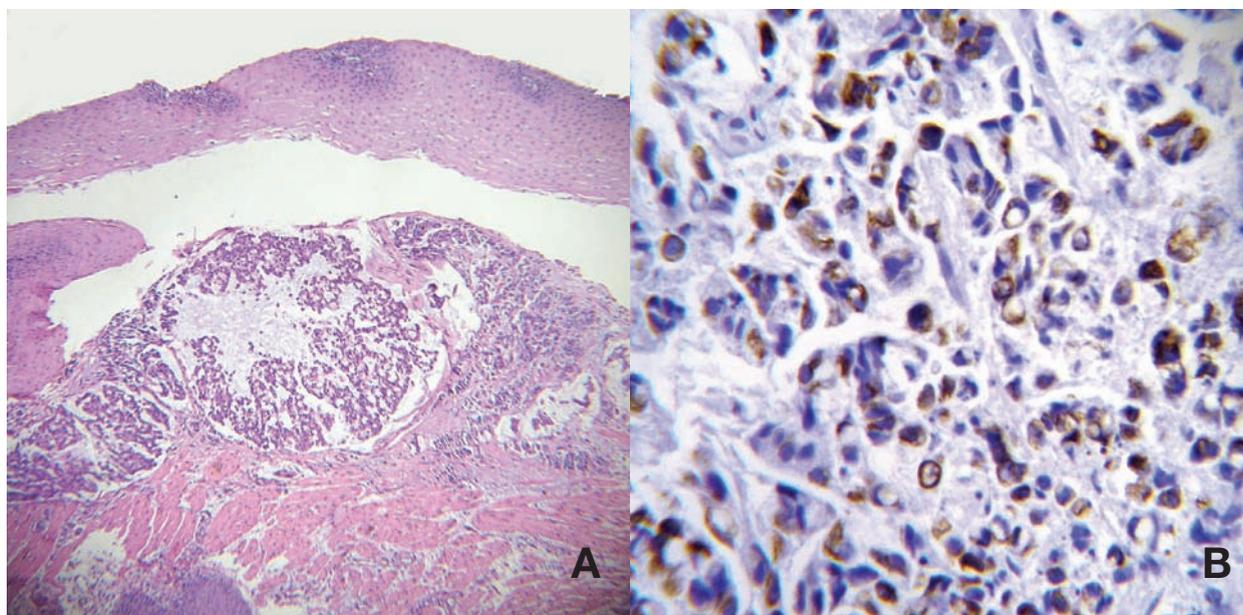


Figura 4.- A) En la parte superior se observa el epitelio escamoso sin alteraciones, recubriendo islas de células tumorales neoplásicas con patrón cribiforme y espacios quísticos. Las células malignas son pequeñas e hiper cromáticas, disponiéndose en trabéculas o cordones hacia la parte central de la cavidad quística. A la derecha se observan grupos de células neoplásicas en grupos pequeños que se proyectan hacia abajo, infiltrando las bandas de músculo liso. (Hematoxilina-eosina, 40x). B) Inmunorreacción positiva para citoqueratina en el citoplasma de las células tumorales; (inmunohistoquímica, 100x)

## DISCUSIÓN

El CAQ constituye menos del 1% de los tumores de cabeza y cuello y alrededor de 10 % de los tumores de glándulas salivales<sup>6</sup>. Sin embargo el CAQ del esófago es uno de los tumores esofágicos más raros. Según la Sociedad Japonesa para las Enfermedades Esofágicas (JSED) en 1997 se reportaron 1948 casos de cáncer esofágico y tan sólo 3 (0.2%) fueron CAQ primarios de esófago<sup>7</sup>. En el año 2001 Somer et al reportó que sólo fueron publicados 3 casos en los últimos 5 años<sup>4</sup>. La mayoría de pacientes es diagnosticado en la séptima década y no hay predilección por género<sup>8</sup>.

Nuestro paciente era un varón de 86 años, siendo el primer caso reportado de CAQ primario de esófago en nuestro servicio. Se le encontró en un estadio avanzado, con desnutrición crónica, anemia severa, hipoalbuminemia severa e incluso trastorno de coagulación que mejoró con vitamina K endovenosa.

Con respecto a la etiopatogénesis, se considera originada de los conductos intercalares y células mioepiteliales de las glándulas esofágicas submucosas. Su epitelio nace parcial o completamente del ectodermo. En el desarrollo embrionario, este epitelio desciende de la cavidad oral después de la apertura de la membrana bucofaríngea<sup>9, 4</sup>.

Es interesante la coincidencia de carcinoma adenoide quístico de piel y de glándulas salivales así como la diferenciación de células de Schwann de las células mioepiteliales dentro de un carcinoma adenoide quístico<sup>10-11</sup>.

Endoscópicamente la ubicación más frecuente es el tercio medio, aunque pueden presentarse en el tercio distal y con compromiso de la parte proximal del cuerpo gástrico.

Inicialmente son submucosos y están cubiertos por epitelio escamoso normal, por lo que a veces puede ser difícil de biopsiar<sup>4</sup>. En su evolución pueden adoptar la forma ulcerada o polipoide (con o sin ulceración)<sup>12-13</sup>.

En nuestro paciente llama la atención el compromiso extenso de todo el esófago, donde en el tercio medio tomaba un aspecto de nodulaciones que se continuaban a manera de cordón entre uno y otro y adoptaban forma tumoral y ya en el tercio inferior la mucosa era irregular, friable y obstruía la luz no permitiendo el paso del endoscopio. Por el mal estado general del paciente y el compromiso extenso de la estenosis, no se decidió realizar dilatación ni colocación de prótesis.

En los estadios avanzados, es usual encontrar mayor compromiso de las capas esofágicas y metástasis a distancia. Los sitios más frecuentes son hueso y pulmón. Suele hacer metástasis a linfáticos regionales e infiltración perineural<sup>14-15</sup>. En nuestro paciente encontramos metástasis a ganglios cervicales y derrame pleural bilateral, sin embargo no pudimos diferenciar si éste último era por metástasis pulmonar, pleural o por hipoalbuminemia severa. Cabe remarcar que no tenía ascitis.

En la microscopía óptica de la biopsia esofágica de nuestro paciente, la lesión estaba compuesta por islas de células tumorales bien definidas, con patrón de formación luminal pseudoglandular cribiforme y espacios quísticos. Según la literatura internacional esta entidad puede adoptar tres patrones histológicos: Sólido, tubular y cribiforme<sup>6</sup>. Aunque éstos son los patrones tipo, la mayoría de los CAQ presentan una mezcla de los mismos, siendo el predominante el que sirve para su clasificación<sup>2</sup>.

Las células suelen ser pequeñas, (comparadas con los queratinocitos malignos del carcinoma escamoso), cuboidales, núcleo grande, con marcada hiperchromasia y escaso pleomorfismo. Los núcleos de las células tumorales tienen un alto grado de mitosis. Los espacios quísticos usualmente contienen material fuertemente eosinofílico y positivo a la coloración PAS, que corresponde a la presencia de sulfomucina y sialomucina. Hay abundante necrosis, áreas de diferenciación escamosa concomitante así como material hialino al rededor de los nichos tumorales<sup>4, 6, 16</sup>.

En la inmunohistoquímica tienen consistente inmunoreactividad para citoqueratina de tipo CK8, CK14 y CK 17 y así como coloración para S100 y actina de músculo liso que indica que proviene de las glándulas esofágicas<sup>8,12</sup>. Nuestro paciente tenía inmunorreacción positiva para citoqueratina en el citoplasma de células tumorales.

En lo que respecta al tratamiento, a nuestro paciente no se le pudo ofrecer ninguna terapia, únicamente se indicaron medidas paliativas en razón de su edad y el estado avanzado de la enfermedad.

A pesar de que muchos autores sostienen que la combinación de cirugía y radioterapia ofrece las mejores tasas de control de la enfermedad<sup>18-22</sup>, el tratamiento óptimo del CAQ todavía no está bien definido.

El tratamiento es quirúrgico de primera intención en estadios tempranos realizando una esofagectomía subtotal con reconstrucción de tubo gástrico vía el mediastino posterior. Puede realizarse radioterapia post operatoria para la prevención de recurrencia<sup>3,8</sup>. Sin embargo se reporta una alta tasa de recidivas debido a la persistencia de células tumorales a distancia del tumor original en el espacio perineural<sup>23</sup>.

El CAQ presenta una respuesta limitada a la quimioterapia y se cree que esta falta de respuesta se debe a su lenta tasa de crecimiento<sup>24</sup>.

Mientras la doxorubicina es generalmente recomendada como agente activo en el CAQ, existe poca evidencia de su eficacia como único agente quimioterápico. Modesta actividad se ha encontrado con mitoxantrone y vinorelbine como agentes únicos (tasa de respuesta de 10-15%) y cisplatino mas antraciclina como régimen combinado (tasa de respuesta de 30%)<sup>25</sup>.

Se ha abierto una nueva posibilidad de tratamiento al demostrar la respuesta del mismo al Imatinib mesylate (Glivec®), un potente inhibidor de la KIT tirosina kinasa, enzima implicada en la patogénesis de este tumor<sup>24</sup>. Existen estudios prospectivos insuficientes para recomendar el uso de imatinib, paclitaxel o terapia hormonal<sup>25</sup>.

El pronóstico del CAQ del esófago es peor que el de otros tipos histológicos de carcinomas. Ha sido descrito como una de las neoplasias malignas biológicamente más agresivas y destructivas<sup>1</sup>, presentando una elevada tendencia a la recidiva local y al desarrollo de metástasis a distancia; sin embargo se sugiere que si el tumor es resecado cuando es pequeño y sin metástasis puede esperarse un

buen pronóstico. Tiene peor pronóstico que el CAQ de glándulas salivales<sup>26,18, 15</sup>.

Se han establecido una serie de parámetros clínico-patológicos con valor pronóstico, entre los que se encuentran la presencia de metástasis linfáticas cervicales al diagnóstico, el estadio tumoral avanzado, la presencia de márgenes quirúrgicos afectados, el tipo histológico sólido y la existencia de invasión perineural macroscópica<sup>18</sup>. El patrón cribiforme (que tenía nuestro paciente) presenta un curso muy agresivo en comparación con el patrón tubular, pero el patrón sólido es el de peor pronóstico<sup>6</sup>.

En conclusión el CAQ primario de esófago es una entidad sumamente rara, proveniente de las glándulas submucosas del esófago; es altamente agresiva y con altas tasas de recidiva a pesar de los tratamientos instaurados, los cuales necesitan mayores evaluaciones.

#### Humberto Miguel Perea Guerrero

Teléfonos: 4474822/ 97580680

mail: hperea@yahoo.es

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1 OJEDA R., SÁNCHEZ M., UMBERT P. Carcinoma adenoide quístico de glándulas salivares. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34: 133-134.
- 2 RONDA1 J, GALVAN B, MONERRIS E, ORTEGA E, BALLESTER F MASSUTI B. Carcinoma adenoide quístico de parótida. A propósito de un caso. *ORL-DIPS* 2001; 28:144-146.
- 3 KARAOGLANOGLU N, EROGLU A, TURKYILMAZ A, GURSAN N. Oesophageal adenoid cystic carcinoma and its management options. *Int J Clin Pract* 2005; 59:1101-3.
- 4 SOMER L, PANJKOVIC M, DOLÍA M, KRNOJELAC D, MIRKOVIC M. Adenoid cystic carcinoma of esophagus as an indicator of the embrional origin of esophageal epithelium. *Archive of Oncology* 2001; 9:49s-50s.
- 5 CERAR A, JUTERSEK A, VIDMAR S. Adenoid cystic carcinoma of the esophagus. A clinicopathologic study of three cases. *Cancer* 1991; 67: 2159-64.
- 6 DUTTA N, BARUAH R. , DAS L. Adenoid cystic carcinoma – clinical presentation and cytological diagnosis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2002; 54: 62-64.
- 7 KUWANO H, NAKAJIMA M, MIYAZAKI T, AND KATO H, Distinctive Clinicopathological Characteristics in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9: 6-13.
- 8 MORISAKI Y, YOSHIZUMI Y, HIROYASU S, SHIBATA

- H, TERAHATA S. Adenoid cystic carcinoma of the esophagus: report of a case and review of the Japanese literature. *Surg Today* 1996; 26: 1006-9.
- 9 COLINA F, LÓPEZ G, IBARROLA C. Protocolo e información sistematizada para los estudios histopatológicos relacionados con el carcinoma esofágico. *Revista Española de Patología* 2004; 37: 224-36
- 10 ANTONESCU CR, TERZAKIS JA. Multiple malignant cylindromas of skin in association with basal cell adeno-carcinoma with adenoid cystic features of minor salivary gland. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 449-53.
- 11 TOTH AA, DALEY TD, LAMPE HB, STITT L, VEINOT L. Schwann cell differentiation of modified myoepithelial cells within adenoid cystic carcinomas and polymorphous low-grade adenocarcinomas. *J Otolaryngol* 1996; 25: 94-102.
- 12 OKITSU H, SAITOU T, MONDEN Y. A case of adenoid cystic carcinoma of the esophagus. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1991; 39: 480-4.
- 13 KIM JH, LEE MS, CHO SW, SHIM CS Primary adenoid cystic carcinoma of the esophagus: a case report. *Endoscopy* 1991; 23: 38-41.
- 14 KITADA H, YAMAGUCHI K, TAKASHIMA M, TANAKA M. Adenoid cystic carcinoma of the esophagus: report of a case. *Surg Today* 1997; 27: 238-42.
- 15 MYUNG-WHUN S, KWANG K, JEONG-WHUN K, YANG-GI M, WEON-JIN S. Clinicopathologic Predictors and Impact of Distant Metastasis From Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1193-1197.
- 16 LI TJ, ZHANG YX, WEN J, COWAN DF, HART J, XIAO SY. Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus with or without adenoid cystic features. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:1124-30.
- 17 TSUBOCHI H, SUZUKI T, SUZUKI S, OHASHI Y, ISHIBASHI S et al Immunohistochemical study of basaloid squamous cell carcinoma, adenoid cystic and mucoepidermoid carcinoma in the upper aerodigestive tract. *Anticancer Res.* 2000; 20: 1205-11.
- 18 SEQUEIROS G, RODRIGO J, TAPIA P, LLORENTE J, SUÁREZ C. Factores pronósticos en el carcinoma adenoide quístico de glándulas salivares. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 56: 361-367
- 19 PROKOPAKIS EP, SNYDERMAN CH, HANNA EY, et al. Risk factors for local recurrence of adenoid cystic carcinoma: the role of postoperative radiation therapy. *Am J Otolaryngol* 1999; 20: 281-6.
- 20 BRADLEY PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Curr Opin Otolaryngol* 2004; 12: 127-32.
- 21 SILVERMAN DA, CARLSON TP, KHUNNTIA D, BERGSTROM RT, SAXTON J, ESCLAMADO RM. Role for Postoperative Radiation Therapy in Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck. *Laryngoscope* 2004; 114:1194-9.
- 22 KOKEMUELLER H, ECKARDT A, BRACHVOGEL P, HAUSAMEN JE. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck-a 20 years experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 25-31.
- 23 LÁZARO R, GARCÍA M, ANDRÉS C, CORTÉS V Y VERA J. Carcinoma adenoide quístico primario de la piel. *Rev Esp Patol* 1999; 32: 55-59.
- 24 ALCEDO JC, FABREGA JM, AROSEMENA JR, URRUTIA A. Imatinib mesylate as treatment for adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: report of two successfully treated cases. *Head Neck* 2004; 26: 829-31.
- 25 LAURIE S, SU Y, PFISTER D. Chemotherapy in the management of metastatic adenoid cystic carcinoma: A systematic review. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 : 5581s.
- 26 YOSHIDA Y, OKAMURA T, YANO K, KAWAHARA H, et al. Investigation of two cases of adenoid cystic carcinoma of the esophagus. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1992; 40: 334-9.