

Observation clinique

Métastase d'un cancer du sein dans la glande submandibulaire : un nouveau cas

Clémence Escaith^{1,*}, Tommaso Lombardi²

¹ Division de Stomatologie et Chirurgie orale, École de Médecine dentaire, Genève, Suisse

² Laboratoire d'Histopathologie buccale, École de Médecine dentaire, Genève, Suisse

(Reçu le 23 février 2013, accepté le 2 août 2013)

Mots clés :
métastases / glandes salivaires / glande submandibulaire / cancer du sein

Résumé – Introduction. Les métastases intéressent rarement les glandes salivaires principales. Elles touchent principalement la glande parotid ; les métastases dans la glande submandibulaire sont beaucoup moins fréquentes. **Observation.** Nous rapportons un cas de métastase dans la glande submandibulaire chez une patiente ayant été traitée pour un carcinome du sein droit et qui a développé une métastase 7 ans plus tard. **Discussion.** Nous présenterons également les quelques cas de métastases de la glande submandibulaire décrits dans la littérature dont la tumeur primaire n'était pas dans la région de la tête et du cou.

Key words:
metastases/ salivary glands / submandibular gland / breast cancer

Abstract – Metastasis to the submandibular gland from the breast cancer: case report. Introduction. Salivary gland metastases are rare. When such event occurs, it mainly involves the parotid gland. When it concerns the submandibular gland, it is even rarer. **Observation.** In this case report, we will describe a case of submandibular gland in a patient where the primary tumor was located on the right breast. **Discussion.** We will discuss about the cases reported on the English literature about metastasis to the submandibular gland from a non-head and neck primary tumor.

Introduction

Les métastases dans les glandes salivaires principales sont rares. Elles représentent environ 10 % des tumeurs malignes intéressant ces glandes. Dans 80 % des cas, elles touchent la glande parotid [1, 2] et très souvent la tumeur primaire siège dans la région de la tête et du cou [3, 4]. Seulement, 10 à 20 % des métastases se développent dans les glandes submandibulaires et, dans ces cas, la tumeur primaire se trouve le plus souvent à distance de la tête et du cou, dans les poumons, les reins ou les seins. Dans la littérature, on retrouve aussi des métastases dans la glande submandibulaire avec une tumeur primaire dans d'autres organes ; ces cas seront évoqués. Aucun cas de métastases dans la glande sublinguale n'a été rapporté.

Observation

En juillet 2009, une femme de 58 ans a été référée aux Hôpitaux Universitaires de Genève pour des adénopathies submandibulaires droites douloureuses, évoluant depuis 1 mois. À l'anamnèse, on apprenait qu'en octobre 2002, la patiente avait

développé un carcinome canalaire invasif du sein droit (G2 T2 N1 M0), traité par tumorectomie, curage axillaire, radiothérapie (50 Gy) et hormonothérapie (Tamoxifen® de 2002 à 2005, puis Aromasin® de 2005 à 2007). Cette patiente présentait de nombreux antécédents médico-chirurgicaux :

- craniotomie frontale droite pour méningiome en 1986 ;
- cardiopathie ischémique avec infarctus du myocarde (angioplastie avec pose de stent en 2002) ;
- cardiopathie arythmique et pose d'un pacemaker en 2008 ;
- diabète de type 2 non insulino-dépendant ;
- hypertension artérielle ;
- dyslipidémie ;
- maladie de Paget ;
- troubles dépressifs récurrents ;
- cholécystectomie.

Différents examens ont été pratiqués. L'échographie cervicale a montré que le lobe gauche de la thyroïde avait une taille augmentée, que les deux lobes comportaient des nodules et que le lobe gauche était hétérogène. Dans la glande submandibulaire droite, il y avait un nodule de 10 mm de diamètre ; la lésion semblait peu vascularisée. Le prélèvement cytologique

* Correspondance : clemence.escaith@gmail.com

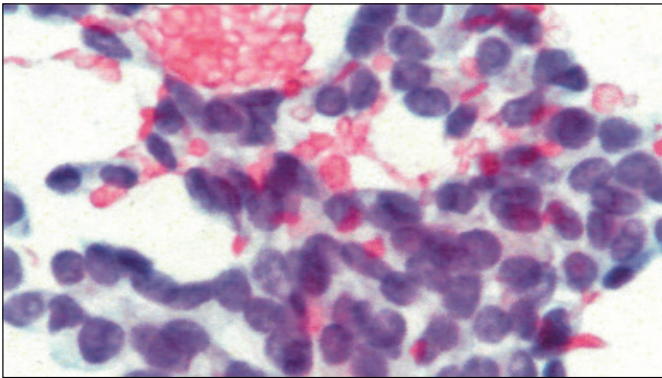


Fig. 1. Ponction à l'aiguille fine du nodule de la glande submandibulaire : amas de cellules malignes avec présence de quelques lymphocytes et de quelques polynucléaires neutrophiles.

Fig. 1. Fine needle aspiration of submandibular mass showing clustered malignant cells together with some lymphocytes and neutrophils.

a ramené du matériel constitué par de nombreux amas de cellules malignes, quelques lymphocytes et quelques polynucléaires (Fig. 1). L'immunocytochimie a confirmé la présence de récepteurs aux œstrogènes (90 % des noyaux cellulaires sont marqués avec une intensité forte) et de récepteurs à la progestérone (60 % des noyaux cellulaires sont marqués avec une intensité forte) sur les cellules tumorales. Ces éléments ont orienté vers le diagnostic de métastase d'un carcinome d'origine mammaire.

Des investigations complémentaires ont été alors réalisées pour rechercher d'autres métastases. Le CT-scan cervico-facial et thoraco-abdominal a révélé de nombreuses lésions suspectes : suspicion de multiples métastases ostéolytiques ou ostéocondensantes dans la colonne vertébrale cervico-dorsolombaire, suspicion de métastases méningées, métastases ganglionnaires connues dans la région péri-parotidienne, suspicion d'une métastase en avant du cartilage thyroïdien, épanchement pleural avec multiples lésions suspectes du côté droit, adénopathies hilaires droites, cardiomégalie et hépatomégalie sans lésion focale mise en évidence. Le liquide de l'épanchement pleural était hémorragique et contenait des plaquettes de cellules ayant un gros noyau rond, parfois nucléolé. L'immunocytochimie a révélé la présence de récepteurs aux œstrogènes (la majorité des cellules étaient positives avec une intensité modérée) et de récepteurs à la progestérone (quelques cellules étaient positives avec une intensité légère).

La patiente ayant refusé une chimiothérapie alopeciante et la capécitabine étant contre-indiquée par la cardiopathie ischémique, le traitement anti-aromatase a été retenu. Après ponction de l'épanchement pleural, la dyspnée s'est améliorée. En dépit des épisodes dépressifs, la patiente a refusé une prise en charge psychiatrique. Les douleurs étant bien gérées par les dérivés morphiniques, la patiente est rentrée à son domicile en septembre 2009 et a bénéficié d'un accompagnement oncologique. En 2010, la patiente a développé une polyarthrite

probablement dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique, en 2011 un hémithorax massif d'origine carcinomateuse traité par drainage et thoracotomie. En août 2012, la patiente a été hospitalisée pour une dyspnée aiguë avec détresse respiratoire et désaturation, conséquences de la progression tumorale et l'épanchement carcinomateux qui ne répondaient plus aux traitements prescrits. La patiente a été placée sous traitement antalgique et elle est décédée quelques heures plus tard.

Discussion

Les tumeurs malignes des glandes salivaires sont rares et touchent les hommes et les femmes de façon identique [5] ; elles représentent 1 à 4 % des tumeurs de la tête et du cou et approximativement 0,4 % de toutes les tumeurs [6-8]. 10 à 15 % de ces tumeurs malignes des glandes salivaires intéressent les glandes submandibulaires [7-9] et 10 à 15 % de ces tumeurs sont des métastases. Les tumeurs des glandes submandibulaires sont plus rares que les tumeurs des glandes parotides mais elles sont plus souvent malignes que ces dernières (elles sont malignes dans environ 50 % des cas et seulement dans 25 % des cas pour les glandes parotides) [2-10].

Les métastases se développent selon trois processus différents : par invasion directe, par dissémination lymphatique et par voie hématogène [1]. Dans une étude portant sur 10 944 cas de tumeurs malignes de glandes salivaires collectées entre 1965 et 1985 [2], Seifert et al. ont retrouvé 108 cas de métastases : 47 (43 %) cas de métastases intra-parenchymateuses (37 dans les glandes parotides et 10 dans les glandes submandibulaires) et 61 (57 %) cas de métastases ganglionnaires (38 dans les glandes parotides et 23 dans les glandes submandibulaires). 43 % des métastases siégeaient donc dans le parenchyme glandulaire, 57 % des métastases dans les ganglions lymphatiques intraglandulaires, et aucune métastase n'a été observée dans les glandes sublinguales. 65 (60 %) métastases provenaient de tumeurs siégeant dans la région de la tête et du cou (32 carcinomes épidermoïdes cutanés, 17 mélanomes, 13 carcinomes nasopharyngés et 3 cancers de la thyroïde) (Tab. I) ; 21 (20 %) métastases de tumeurs siégeant à distance (7 cancers du poumon, 6 cancers du rein, 6 cancers du sein, 1 cancer du colon et 1 cancer de l'utérus) (Tabs. II et III).

Dans la littérature, on retrouve de nombreux cas de métastases dans la glande parotide, presque toujours en rapport avec une tumeur primaire loco-régionale (c'est-à-dire dans la région de la tête et du cou) ; les métastases d'origine hématogène sont rares. Par contre, pour les métastases des glandes submandibulaires, la tumeur primaire se trouve le plus souvent à distance. Cette différence s'explique probablement par l'anatomie de ces deux glandes. La glande parotide comporte de nombreux ganglions lymphatiques intra-parenchymateux (20 à 30) en relation avec les ganglions lymphatiques péri-glandulaires alors qu'il n'y en n'a pas dans la glande submandibulaire (les métastases ganglionnaires se développent donc seulement dans les ganglions

Tableau I. Origine des métastases retrouvées dans les glandes parotides et submandibulaires (parenchyme et ganglions lymphatiques) (1965-1985) [2].Table I. *Parenchymal and lymph node metastases to the parotid and submandibular glands (1965-1985) [2].*

Tumeur primaire	Glande parotide	Glande submandibulaire	Total
Carcinomes épidermoïdes cutanés (tête et cou)	23	9	32
Mélanomes (tête et cou)	15	2	17
Carcinomes nasopharyngés	9	4	13
Cancers thyroïdiens	2	1	3
Cancers bronchiques	5	2	7
Cancers du rein	4	2	6
Cancers du sein	2	4	6
Cancers colorectaux	–	1	1
Cancers du col utérin	–	1	1
Cancers primaires inconnus	15	7	22
Total	75	33	108

Tableau II. Métastases intra-parenchymateuses dans les glandes parotides et submandibulaires avec tumeurs primaires à distance (1965-1985) [2].Table II. *Non-head and neck primary tumors with parenchymal metastases to the parotid and submandibular glands (1965-1985) [2].*

Tumeur primaire	Parenchyme parotidien	Parenchyme submandibulaire
Poumon	5	2
Rein	4	2
Sein	2	3
Colon	–	1

Tableau III. Métastases retrouvées dans des ganglions lymphatiques siégeant dans ou à proximité des glandes parotides et submandibulaires avec tumeurs primaires à distance (1965-1985) [2].Table III. *Non-head and neck primary tumors with lymph node metastases in the salivary glands (1965-1985) [2].*

Tumeur primaire	Gg lymphatique intra-parotidien	Gg lymphatique para-submandibulaire
Thyroïde	1	1
Sein	–	1
Utérus	–	1

Tableau IV. Métastases dans les glandes submandibulaires retrouvées dans la littérature par Rosti et al. [4].Table IV. *Cases of submaxillary metastases in the literature by Rosti et al. [4].*

Auteurs	Tumeur primaire	Sexe	Âge	Survie (années)	Autres métastases
Mallett (1961) [11]	Rein	F	72	0	Mandibule
Grage et Lober (1962) [9]	Sein	F	–	13	–
Solomon et al. (1975) [12]	Sein	F	60	14	–
Januska et Leban (1978) [13]	Poumon	M	61	1	Ganglions lymphatiques
Meyers et Olshock (1981) [14]	Sein	F	65	19	–
Moss (1983) [6]	Sein	F	62	11	Mélanome concomitant
Smits et Slotweg (1984) [15]	Rein	M	68	8	–
Brodsky et Robson (1984) [16]	Poumon	M	45	0	Tissu mou
Rosti et al. (1987) [4]	Sein	F	68	4	–

lymphatiques para-glandulaires). Ces données correspondent à celles de la plus large étude [2] : 75 à 80 % des métastases intéressent la glande parotide mais la distribution est plus équitable pour les métastases d'origine hématogène (55 % pour la glande parotide, 45 % pour la glande submandibulaire).

En 1987, Rosti et al. ont effectué une revue de littérature sur l'origine des métastases des glandes submandibulaires qui démontre la fréquence élevée des métastases du cancer du sein (Tab. IV) [4], ce que laissait pressentir l'étude de Seifert et al. [2]. En 1995, Vessecchia et al. ont recensé 14 cas de métastases

Tableau V. Métastases retrouvées dans la glande submandibulaire avec tumeur primaire à distance.*Table V. Metastases of the submandibular glands with non-head and neck primary tumors.*

Auteurs	Sexe	Âge	Tumeur primaire	Commentaires
Mallett (1961) [11]	F	72	Rein	-
Grage et Lober (1962) [9]	F	-	Sein	Cancer sein 13 ans avant
Abramson (1971) [18]	F	48	Sein	Cancer sein 2 ans avant
Solomon et al. (1975) [12]	F	60	Sein	Cancer sein gauche 14 ans avant Cancer sein droit 8 ans avant Cancer poumon 5 ans avant
Januska et Leban (1978) [13]	F	61	Poumon	Cancer poumon découvert 6 semaines avant
Rafla (1980) [in 14]	-	-	Poumon	3 cas décrits
Meyers et Olshock (1980) [14]	F	65	Sein	Cancer sein droit 19 ans avant
Moss (1983) [6]	F	51	Sein	Cancer sein droit 12 ans avant
Smits et Slootweg (1984) [15]	M	68	Rein	Cancer rein 7-8 ans avant
Brodsky et Robson (1984) [16]	M	45	Poumon	Métastase découverte avant tumeur primaire
Zoltie (1986) [19]	F	50	Rein	Métastase découverte avant tumeur primaire
Storey et McGowan (1986) [20]	M	60	Rein	Métastase découverte avant tumeur primaire
Rosti et al. (1987) [4]	F	68	Sein	Cancer sein gauche 4 ans avant
Vessecchia et al. (1995) [17]	F	49	Sein	Cancer sein gauche 2,5 ans avant
Ficarra et al. (1996) [21]	M	73	Rein	Cancer rein 10 ans avant métastases dans le canal de Wharton
Sung et al. (1999) [22]	M	62	Estomac	Cancer gastrique 4 ans avant
Cain et al. (2001) [23]	F	41	Sein	Cancer sein 2 ans avant métastases bilatérales
Ichikawa et al. (2001) [24]	M	74	Foie	Cancer foie 8 ans avant métastases dans adénome pléomorphe
Burgos et al. (2002) [25]	F	35	Utérus	Découverte de la métastase lors d'un contrôle après cancer du col utérin
Moudouni et al. (2006) [26]	M	83	Rein	Cancer rein 10 ans avant
Ferreira et Malpica (2009) [27]	F	58	Utérus	Leiomyosarcome 4 ans avant
Miah et al. (2010) [28]	F	61	Rein	Cancer rein 7 ans avant mastectomie 2 ans auparavant métastases également dans la thyroïde
Erra et Costamagna (2011) [1]	F	50	Sein	Cancer sein droit 9 ans avant
Gulati et Ramchandani (2011) [29]	M	56	Poumon	Cancer poumon 9 ans avant
Syrigos (2012) [30]	M	62	Poumon	Cancer poumon, métastases multiples découverte fortuite (accident route)
Serouya et al. (2012) [31]	M	60	Rein	Cancer rein 9 ans avant

du carcinome du sein dans la glande submandibulaire avec celui qu'ils rapportent [17], le premier cas ayant été rapporté par Grage et Lober en 1962 [9]. Malheureusement, la plupart de ces cas ne sont pas décrits avec précision. On retrouve seulement 16 cas dans la littérature anglaise (cf. Tab. V : Vessecchia et al. [17] 14 cas, Cain et al. [23] 1 cas, Erra et Costamagna [1] 1 cas) ; le cas rapporté semble donc être le 17^e cas décrit.

Les métastases retrouvées dans la glande submandibulaire sont donc rares. De plus, leur différenciation avec un cancer primaire des glandes salivaires n'est pas toujours facile : son aspect histologique peut être identique à un carcinome primaire et il faut alors faire appel à des techniques particulières. Et bien exploiter l'anamnèse car les métastases pouvant se manifester tardivement, jusqu'à 19 ans plus tard. Dans le cas rapporté par Vessecchia et al., c'est le marquage des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone qui a permis de différencier une métastase d'un carcinome canalaire du sein d'un cancer de la glande submandibulaire. Dans le cancer primaire de la glande, on observe une réponse positive uniquement dans quelques cellules alors que, dans une métastase d'un carcinome du sein, environ 90 % des cellules répondent positivement [17].

Même si les cas sont rares ou rarement décrits, on peut se demander s'il n'y a pas une explication à ces associations les plus fréquentes (métastases submandibulaires avec les cancers de sein, du rein et du poumon). Berg et al. [in 12] ont été les premiers en 1968 à suggérer une éventuelle relation entre le cancer du sein et celui de la glande submandibulaire quand ils ont remarqué que l'incidence des cancers du sein était 8 fois plus importante quand la femme avait eu auparavant un cancer des glandes salivaires ; cette hypothèse a été reprise par Ellis et al. [3].

Dans le cas rapporté, la patiente a développé relativement rapidement des métastases après le traitement de la tumeur primaire. En effet, le carcinome du sein a été traité en 2002, le diagnostic des métastases multiples dont celle de la glande submandibulaire a été fait en 2009, soit 7 ans après celui de la tumeur primaire. On doit aussi constater que les métastases sont de préférence homolatérales comme dans le cas rapporté, et que la dissémination des cellules cancéreuses se fait par voie hématogène [32, 33].

La revue de la littérature montre que les métastases de la glande submandibulaire sont rares et qu'elles se développent plusieurs années après la tumeur primaire. Elles peuvent constituer un événement isolé ou survenir avec d'autres métastases comme dans le cas rapporté où il y avait de multiples métastases (pleurales, osseuses, cérébrales...). Etant donné les années qui séparent les deux événements tumoraux, il est nécessaire de pratiquer des examens immunohistochimiques afin de savoir s'il s'agit d'une nouvelle tumeur ou d'une métastase.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Erra S, Costamagna D. Breast cancer metastatic to the submandibular gland. Case report. *G Chir* 2011;32:194-8.
2. Seifert G, Hennings K, Caselitz J. Metastatic tumors to the parotid and submandibular glands. Analysis and differential diagnosis of 108 cases. *Pathol Res Pract* 1986;181:684-92.
3. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. *Surgical pathology of the salivary gland*. WB Saunders, Philadelphia, 1991.
4. Rosti G, Callea A, Merendi R, Beccati D, Tienghi A, Turci D, Marangolo M. Metastases to the submaxillary gland from breast cancer: case report. *Tumori* 1987;73:413-6.
5. Rosenfeld L, Sessions DG, McSwain B, Graves H. Malignant tumors of salivary gland origin: 37-year review of 184 cases. *Ann Surg* 1966;163:726-34.
6. Moss ALH. Metastatic tumor in the submandibular salivary gland. *Br J Plast Surg* 1983;36:79-80.
7. Roh JL, Choi SH, Lee SW, Cho KJ, Nam SY, Kim SY. Carcinomas arising in the submaxillary gland: high propensity of systemic failure. *J Surg Oncol* 2008;97:533-7.
8. Sarda AK, Pandey D, Bhalla SA, Goyal A. Isolated submandibular gland metastasis from an occult papillary thyroid cancer. *Indian J Cancer* 2004;41:89-91.
9. Grage TB, Lober PH. Malignant tumors of the major salivary glands. *Surgery* 1962;52:284-94.
10. Spiro RH, Hadju SI, Strong EW. Tumors of the submaxillary gland. *Am J Surg* 1976;132:463-8.
11. Mallett SP. A renal-cell metastatic carcinoma involving the mandible and submandibular gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1961;14:4-7.
12. Solomon MO, Rosen Y, Gardner B. Metastatic malignancy in the submandibular gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;39:469-73.
13. Januska JR, Leban SG. Pulmonary metastasis to the submandibular gland. *J Oral Surg* 1978;36:50-1.
14. Meyers AD, Olshock R. Metastasis to the submaxillary gland from the breast - a case report and literature review. *J Otolaryngol* 1981;10:278-82.
15. Smits JG, Slootweg PJ. Renal cell carcinoma with metastasis to the submandibular and parotid glands. *Surgery* 1984;12:235-6.
16. Brodsky G, Robson AB. Metastasis to the submandibular gland as the initial presentation of small cell (« oat cell ») lung carcinoma. *Oral Surg* 1984;58:76-80.
17. Vessecchia G, Di Palma S, Giardini R. Submandibular gland metastasis of breast carcinoma: a case report and review of literature. *Virchows Arch* 1995;427:349-51.
18. Abramson AL. The submaxillary gland as a site of distant metastasis. *Laryngoscope* 1971;81:793-5.
19. Zoltie N. Pulsatile secondary from renal cell carcinoma in the submandibular gland. *J R Coll Surg Edin* 1986;31:236.
20. Storey DW, McGowan B. Renal carcinoma metastasis in salivary gland. *Br J Urol* 1986;58:227.

21. Ficarra G, Pierleoni L, Panzoni E. Metastatic renal cell carcinoma involving Wharton's duct: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:580-3.
22. Sun YC, Liaw CC, Liao CT, Lee KF. Gastric adenocarcinoma with tonsil and submaxillary gland metastases: case report. *Chang Chung Med J* 1999;22:143-6.
23. Cain AJ, Goodlad J, Denholm SW. Metachronous bilateral submandibular gland metastases from carcinoma of the breast. *J Laryngol Otol* 2001;115:683-4.
24. Ichikawa T, Takagi H, Abe T, Ito H, Nagamine T, Mori M. Hepatocellular carcinoma with solitary metastasis in pleomorphic adenoma of the submandibular gland. *Histopathology* 2001;38:80-1.
25. Burgos Sánchez AJ, Papi M, Talavera J, Trigueros M. Metastasis in submandibular gland from leiomyosarcoma of the uterus. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:67-70.
26. Moudouni SM, Tligui M, Doublet JD, Haab F, Gattegno B, Thibault P. Late metastasis of renal cell carcinoma to the submaxillary gland 10 years after radical nephrectomy. *Int J Urol* 2006;13:431-2.
27. Ferreira M, Malpica A. Metastatic uterin leiomyosarcoma to the submandibular gland. *Ann Diagn Pathol* 2009;13:208-11.
28. Miah MS, White SJ, Oommen G, Birney E, Majumdar S. Late simultaneous metastasis of the renal cell carcinoma to the submandibular and thyroid glands seven years after radical nephrectomy. *Int J Otolaryngol* 2010, Article ID 698014, 4 pages. Doi: 10.1155/2010/698014
29. Gulaty A, Ramchandani PL, King EV. Carcinoid tumor metastasis to the submandibular gland: case report. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;96:e67-8.
30. Syrigos KN. Pulmonary blastoma with submandibular, scrotum and adrenal metastases: case report. *Respiration* 2012;83:83-6.
31. Serouya SM, Dultz LA, Concors SJ, Patel KN. Late solitary metastasis of renal cell carcinoma to the submandibular gland. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:2356-9.
32. Kruse A, Grätz KW. Evaluation of metastasis in the submandibular gland in head and neck malignancy. *J Craniofac Surg* 2009;20:2024-7.
33. Spiegel JH, Brys AK, Bhakti A, Singer MI. Metastasis to the submandibular gland in head and neck carcinomas. *Head Neck* 2004;26:1064-8.