

Carcinoma Mioepitelial Ex-Adenoma Pleomórfico de Glándula Parótida: Reporte de un Caso y Análisis Inmunohistoquímico

Myoepithelial Carcinoma Ex-pleomorphic Adenoma of Parotid Gland: A Case Report and Immunohistochemical Analysis

María Elena Samar Romani¹; Rodolfo Esteban Avila Uliarte²; Alberto Gustavo Corball de Santiago³; Ismael Bernardo Fonseca Acosta² & Javier Elías Fernández Calderón⁴

SAMAR, R. M. E.; AVILA, U. R. E.; CORBALL DE SANTIAGO, A. G.; FONSECA, A. I. B. & FERNÁNDEZ, C. J. E. Carcinoma mioepitelial ex-adenoma pleomórfico de glándula parótida: Reporte de un caso y análisis inmunohistoquímico. *Int. J. Odontostomat.*, 16(3):377-383, 2022.

RESUMEN: El carcinoma mioepitelial es una rara neoplasia maligna de las glándulas salivales; puede originarse de novo o desarrollarse en un adenoma pleomórfico preexistente o un mioepitelioma. Las características histológicas e inmunohistoquímicas de un caso de carcinoma mioepitelial de glándula parótida originado por la transformación maligna de un adenoma pleomórfico primario previo se investigaron en este trabajo. Se demostró la presencia de mitosis, pleomorfismo nuclear, áreas necróticas, mioepiteliocitos con una marcación con p63 superior al 75 % y un índice proliferativo de 15 %, características que pueden desencadenar un desenlace adverso. Resulta clave el examen periódico de la paciente que dará una probabilidad superior de curación y sobrevida y de investigar eventuales recurrencias o metástasis.

PALABRAS CLAVE: tumores salivales, carcinoma ex-adenoma pleomórfico, carcinoma mioepitelial, inmunohistoquímica.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (WHO, 2017) define al carcinoma ex-adenoma pleomórfico (ICD-O Code 8941/3) como una neoplasia epitelial y/ o mioepitelial que se desarrolla en un contexto de adenoma pleomórfico primario o recurrente previo.

Robinson (2010) describe a los tumores mixtos malignos como aquéllos que surgen de un adenoma pleomórfico o están asociados al mismo. Este autor los diferencia en carcinoma ex-adenoma pleomórfico si el componente tumoral es puramente epitelial (carcinoma) y carcinosarcoma si tiene componentes malignos epitelial y mesenquimáticos (carcinoma y sarcoma).

Samar Romani *et al.*, 2019, publicaron un caso altamente agresivo de carcinosarcoma de parótida con focos residuales de adenoma pleomórfico intratumoral. El componente principal era de tipo condrosarcoma. En el componente epitelial observaron células con diferenciación escamosa y quistes rellenos de queratina, islotes sólidos y estructuras tubulares.

El carcinoma ex-adenoma pleomórfico comprende el 3,6 % de todos los tumores salivales. Comúnmente se localiza en la glándula parótida (76,9 %); la glándula submandibular y las glándulas salivales menores pueden también estar involucradas, particular-

¹ Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

² Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

³ Fundación de Cabeza y Cuello (FUNDACYC). Córdoba, Argentina.

⁴ Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Subsidio CONSOLIDAR. 05/H575 período 2018-2022. Secretaría de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Programa de incentivos.

mente el paladar blando y duro, siendo ligeramente más frecuente en las mujeres con una incidencia superior en las 6^o y 7^o décadas de la vida (Antony *et al.*, 2012; WHO; Gupta *et al.*, 2019).

Según el grado de invasión tumoral de la cápsula fibrosa se lo clasifica en no invasivo (intracapsular o in situ), mínimamente invasivo (1,5mm de penetración capsular) e invasivo (invasión superior a 1,5 mm) (Robinson, 2010; Antony *et al.*, 2012). El concepto de tumor no invasivo fue descrito por primera vez por LiVolsi & Perzin (1977), quienes estudiaron 47 casos de tumores malignos mixtos de glándulas salivales correspondientes a un período comprendido entre los años 1911 y 1973.

La mayoría de los carcinomas ex-adenoma pleomórfico son adenocarcinomas de alto grado (adenocarcinoma NOS) o, más raramente, carcinoma del conducto salival, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide quístico u otras formas como es el carcinoma mioepitelial (Antony *et al.*, 2012; Westwood & Chengot, 2018; García Esst *et al.*, 2021).

El carcinoma mioepitelial es una rara neoplasia maligna de las glándulas salivales; puede originarse de novo o desarrollarse en un adenoma pleomórfico pre-existente o un mioepitelioma (Savera & Zarbo, 2004; Rammeh-Rommani *et al.*, 2007; Nicholas *et al.*, 2019; Xu & Katabi, 2021; Santana *et al.*, 2022). Su tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica con márgenes libres, combinada por lo general a radioterapia posoperatoria (Ibacache *et al.*, 2014).

Las características histológicas e inmunohistoquímicas de un caso de carcinoma mioepitelial de glándula parótida originado en un adenoma pleomórfico primario previo se investigaron en este trabajo.

REPORTE DE CASO

Cumplimientos de estándares éticos. Este trabajo es parte del proyecto “La matriz extracelular y el componente mioepitelial de los tumores epiteliales de glándulas salivales humanas: estudio estructural, histoquímico e inmunohistoquímico” aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina (Registro 188/14). Subsidio CONSOLIDAR 05/H575 período 2018-2022. Secretaría de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. Programa de incentivos.

Una paciente de 57 años consultó en agosto de 2019 por una masa palpable en la región parotídea derecha de 6 meses de evolución. Al examen clínico se observó una tumoración de 3 cm de diámetro, dura e indolora y fija a los tejidos vecinos. La piel suprayacente estaba conservada. Se hizo una tomografía axial computarizada y se diagnosticó un tumor en la región parotídea profunda.

En el mes de octubre se realizó una parotidectomía superficial con preservación del nervio facial; el tumor se hallaba en íntimo contacto con este nervio y la rama cervicofacial.

La paciente se recuperó bien con secuela de una leve paresia en la rama marginal derecha.

Patología: Se recibió glándula parótida que medía 7,5 por 5 por 5,3 cm, con superficie lobulada, gris blanquecina y tejido adiposo adherido. Se aisló además un nodo linfoide satélite pardo y elástico, de 1 cm. Al corte la glándula tenía consistencia elástica y estaba totalmente reemplazada por una formación neoplásica de coloración gris blanquecina sólida, con algunos sectores quísticos y apariencia mucoide.

Los cortes histológicos coloreados con H/E, mostraron una proliferación celular bifásica, epitelial y estromal. El componente epitelial estaba constituido por células cuboideas sin atipia, dispuestas en cordones y estructuras tubulares y quísticas (Fig. 1A). El componente estromal predominaba sobre el epitelial, con apariencia fibromixoide y áreas de aspecto hialino y sectores con mioepiteliocitos fusiformes, plasmocitoides y epitelioides (Fig. 1B). El escaso parénquima glandular remanente estaba separado del tumor por tejido conectivo. El nodo linfoide aislado reveló una hiperplasia folicular inespecífica. Los hallazgos histopatológicos fueron vinculables a un adenoma pleomórfico.

Se realizaron monitoreos bimestrales hasta marzo de 2020. Debido a la pandemia COVID- 19 la paciente interrumpe los controles presenciales. En agosto de 2020 se comunicó telefónicamente por la aparición de un nódulo en la región de la cirugía.

Fue evaluada en noviembre de 2020 y por su temor a contagiarse de Covid se postergó la cirugía hasta febrero de 2021. En esa época el tumor había aumentado de tamaño en forma acelerada, con un diámetro superior a los 10 cm, deformando la hemicara derecha (Fig. 2A). Se le realizó una tomografía axial computarizada (Fig. 2B).

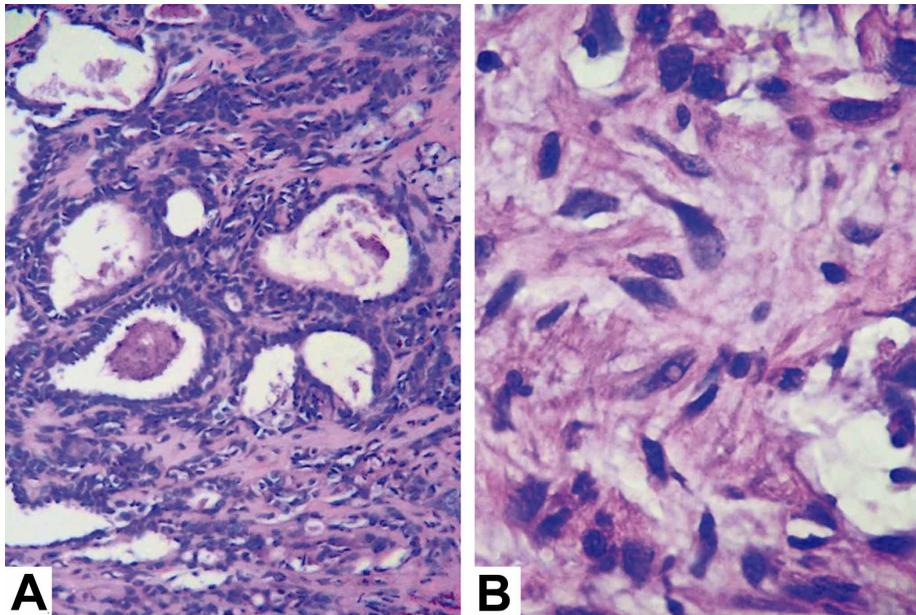


Fig. 1. Adenoma pleomórfico de glándula parótida. A. Componente epitelial. Coloración H/E. Objetivo 10x. B. Componente estromal. Coloración H/E. Objetivo 40x.

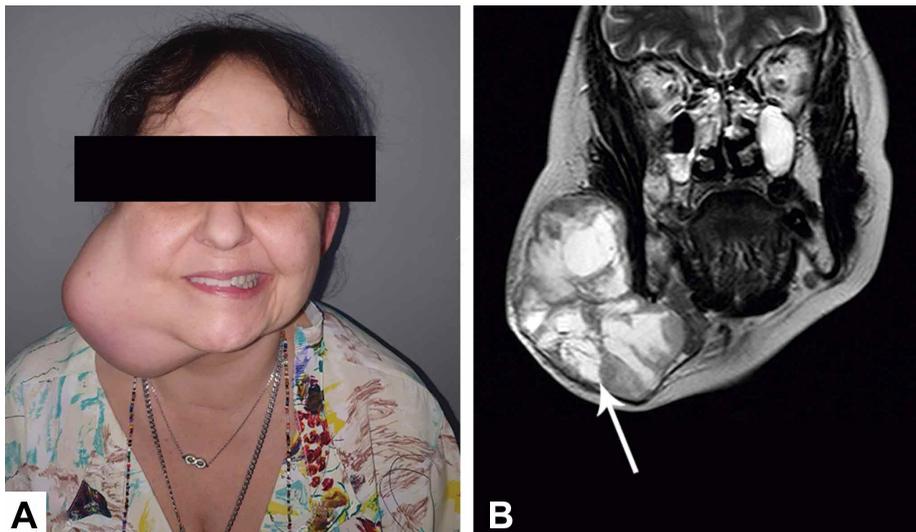


Fig. 2. Recidiva tumoral. A. Tumoraación motivo de la consulta clínica, que deforma la hemicara derecha. B. Tomografía axial computarizada. Corte coronal. La flecha señala la recidiva tumoral.

El 18 de febrero de 2021 se realizó la extirpación total de la glándula parótida; no se pudo preservar el nervio facial, englobado y rodeado en 360° por el tumor.

Se le hizo una tarsorrafia para disminuir el lagofltalmo permanente, consecuencia de la parálisis facial residual.

Patología: La pieza quirúrgica medía 13,5 x 11,5 x 7 cm. Su superficie externa era irregularmente lobulada,

de color blanquecino amarillento con focos pardo-amarillentos. Incluía losange de piel de 12 x 12,5 cm. Al corte se observó una lesión tumoral sólido-quística. El componente sólido era blanquecino, elástico, con áreas amarillentas de consistencia disminuida y otras hemorrágicas. Las cavidades quísticas contenían abundante material espeso, filante, amarillento pálido de aspecto mucoso y otras de aspecto sanguinolento.

Se realizaron cortes histológicos del material incluido en bloques de parafina para su evaluación con H/E. El diagnóstico morfológico del tumor se basó en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO). Después de la confirmación del diagnóstico previo se inmunomarcaron cortes histológicos de 4 mm de espesor con los anticuerpos monoclonales Ki67, p63 y α -actina de músculo liso (α -SMA), con el kit LSAB+ de DAKO. El tumor fue considerado positivo cuando un número mayor al 10 % de células neoplásicas expresaron de manera evidente p63, α -SMA y Ki67.

En los cortes coloreados con H/E se observó una proliferación epitelial maligna con amplio predominio de células de estirpe mioepitelial desarrolladas en el contexto de un adenoma pleomórfico previo. El componente neoplásico era polimorfo; en sectores los mioepiteliocitos tumorales eran fusiformes y en otros epitelioideos ordenados en un patrón predominantemente sólido (Fig. 3A y B). Se reconocieron algunas mitosis, pleomorfismo nuclear y áreas necróticas. En algunas áreas las células fusiformes estaban separadas por abundante sustancia eosinofílica de aspecto hialino y

entre las células epitelioides se observaron depósitos de sustancia mucoide. Las células presentaron núcleos redondeados o alargados según fueran de tipo epitelioides o fusiformes, con cromatina laxa y nucléolos evidentes.

No se observaron embolias endovasculares ni invasión perineural. Los márgenes quirúrgicos estaban libres de tumor.

En el tejido parotídeo periférico remanente coexistían pequeñas áreas de adenoma pleomórfico residual.

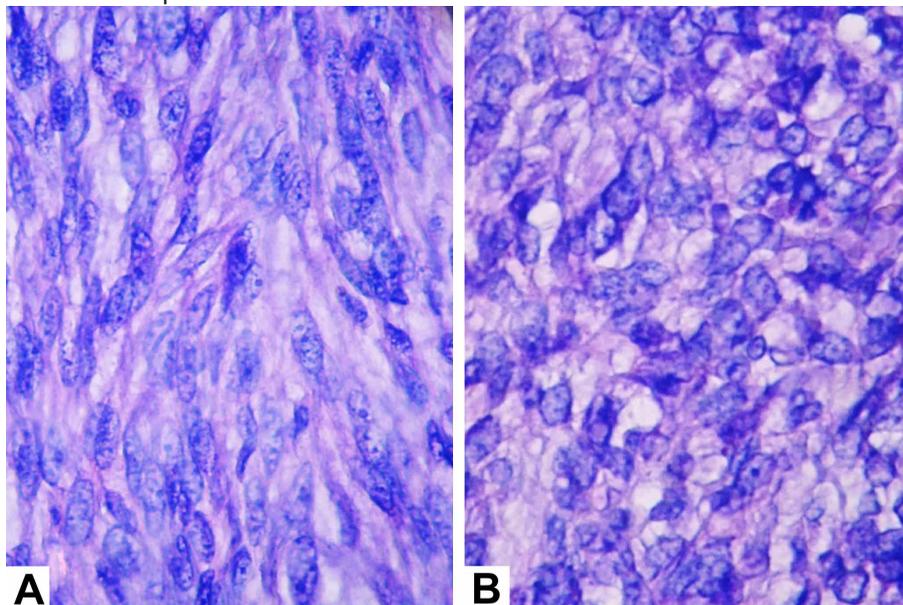


Fig. 3. Carcinoma mioepitelial ex-adenoma pleomórfico. A. Mioepiteliocitos fusiformes con núcleos alargados. Coloración H/E. Objetivo 40x. B. Mioepiteliocitos epitelioides con núcleos redondeados. Coloración H/E. Objetivo 40x.

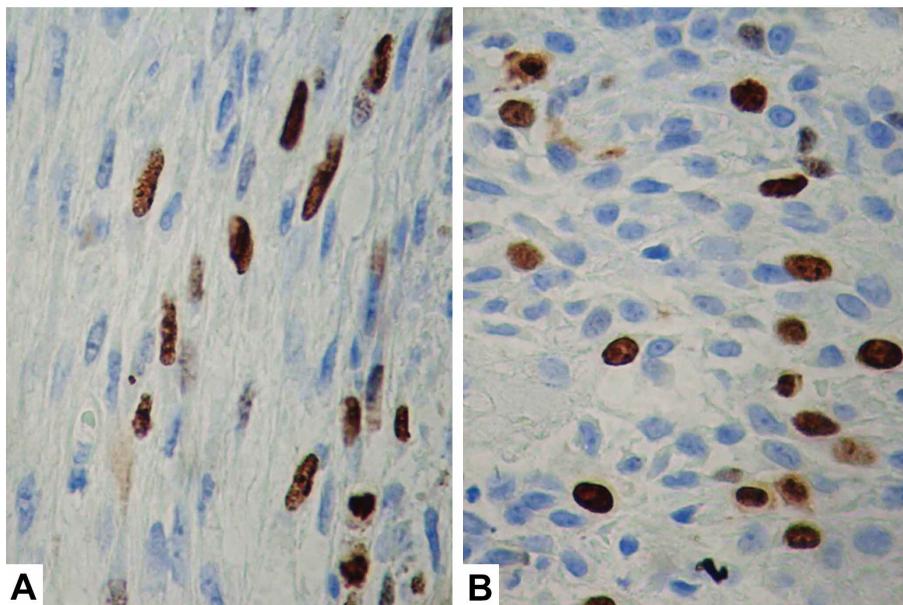


Fig. 4. Carcinoma mioepitelial ex-adenoma pleomórfico. A. Mioepiteliocitos fusiformes con núcleos positivos. Inmunomarcación Ki67. Objetivo 40x. B. Mioepiteliocitos epitelioides con núcleos positivos. Inmunomarcación Ki67. Objetivo 40x.

La inmunomarcación con Ki67 fue del 15 %. La evaluación se realizó contabilizando en campos a mayor aumento el número total de células y las células (núcleos) marcadas con Ki67 y aplicando la fórmula células marcadas/células totales por 100 para obtener el índice proliferativo (Fig. 4).

La reactividad con los marcadores de diferenciación mioepitelial, p63 en los núcleos y α -actina de músculo liso (α -SMA) en los citoplasmas, fue altamente específica tanto en las células fusiformes como en las epitelioides, con una positividad superior al 75 %.

Los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos corroboran el diagnóstico de carcinoma mioepitelial ex-adenoma pleomórfico no invasivo (*in situ*) con actividad proliferativa positiva (Fig. 5).

Se indicó radioterapia de intensidad modulada postoperatoria que se comenzó en junio de 2021 porque la paciente fue reticente en aceptarla. El tratamiento fue el siguiente:

A) Lecho de parotidectomía derecha. Dosis diaria: 3 Gy. Dosis total: 60 Gy. B) Cuello derecho, Niveles IB – II- III. Dosis diaria: 2.4 Gy. Dosis total: 48 Gy. Fecha de inicio: 14 de junio de 2021. Fecha de finalización: 14 de julio de 2021.

Hasta la fecha no se observó recurrencia ni diseminación del tumor a distancia.

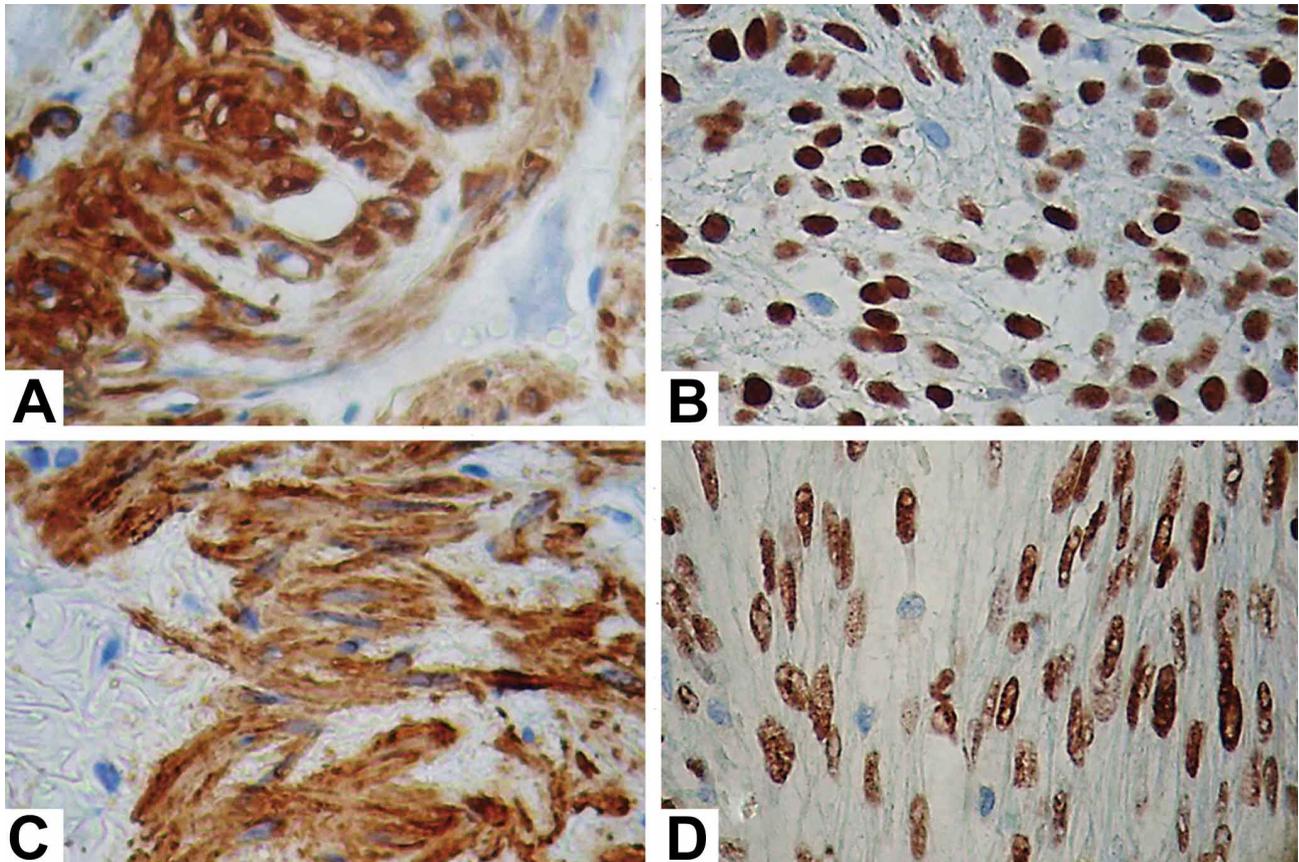


Fig. 5. Carcinoma mioepitelial ex-adenoma pleomórfico. A. Mioepiteliocitos epitelioides con citoplasmas positivos. Inmunomarcación a-SMA Objetivo 40x. B. Mioepiteliocitos epitelioides con núcleos positivos. Inmunomarcación p63. Objetivo 40x. C. Mioepiteliocitos fusiformes con citoplasmas positivos. Inmunomarcación a-SMA Objetivo 40x. D. Mioepiteliocitos fusiformes con núcleos positivos. Inmunomarcación p63. Objetivo 40x.

DISCUSIÓN

Los mioepiteliocitos son células localizadas en las glándulas salivales, mamarias, sudoríparas, lagrimales y próstata que presentan un fenotipo epitelial y mesenquimático ya que si bien su origen es ectodérmico en su citoplasma desarrollan un citoesqueleto donde se identifican filamentos de actina, tropomiosina y miosina. En las glándulas salivales se localizan entre la membrana basal de los acinos y la membrana plasmática de las células secretoras. Tienen forma estrellada con largos procesos extendidos alrededor de esas células. Son epitelios con funciones contráctiles que contribuyen a expulsar la secreción, entre otras importantes funciones. Durante la embriogénesis participan en el proceso de ramificación de las glándulas en desarrollo. Otras funciones incluyen acciones como receptores sensoriales y la producción de componentes de la membrana basal y la matriz extracelular (Rao *et*

al., 2014). Según Figueira Scarini *et al.* (2021) los mioepiteliocitos tienen además un papel supresor tumoral.

Por otro lado, en las glándulas salivales se localiza un grupo grande y diverso de tumores con la mayor variabilidad histológica, citológica y estructural en patología neoplásica humana, con características clínicas, epidemiológicas y evolución complejas y variadas. Se considera que el mioepitelio neoplásico es un participante celular clave en el proceso morfogénico responsable del aspecto histológico variable de muchos tumores salivales (Savera & Zarbo, 2004; Rito & Fonseca, 2018). En estos tumores los mioepiteliocitos neoplásicos participan de manera parcial (adenoma de células basales, adenocarcinoma de células basales y adenocarcinoma polimorfo) o predominante (adenoma pleomórfico, mioepitelioma, car-

cinoma adenoide quístico, carcinoma epitelial-mioepitelial, carcinoma ex-adenoma pleomórfico y carcinoma mioepitelial) (Savera & Zarbo, 2004).

El carcinoma mioepitelial comprende 0,4 a 0,6 % de los tumores de las glándulas salivales y 1,2 a 1,5 % de todos sus carcinomas, siendo su localización anatómica más frecuente la glándula parótida como el caso que presentamos (Lui *et al.*, 2022).

La lesión descrita se desarrolló a partir de la transformación maligna de un adenoma pleomórfico primario previo extirpado en el año 2019. La paciente notó la aparición de una tumoración en la región de la cirugía en agosto de 2020, con un crecimiento acelerado alcanzando un tamaño importante, pero por la pandemia Covid-19 se operó recién en febrero de 2021.

En el estudio de la pieza operatoria la ausencia de diferenciación ductal y metaplasia condroide fueron dos características histológicas que diferencian el tumor de un adenoma pleomórfico. Los mioepiteliocitos fusiformes y epitelioides que formaban casi exclusivamente toda la masa tumoral se diagnosticaron por el examen histológico con la tinción de H/E, corroborado con los marcadores de diferenciación miógena p63 y a-actina de músculo liso.

Nicholas *et al.* señalan que el patrón histológico más frecuente es el epitelioides. Sin embargo, en nuestro caso no observamos el predominio del patrón epitelioides sobre el fusiforme.

A diferencia de lo que sostienen otros autores (Antony *et al.*, 2012; Westwood & Chengot, 2018; Xu & Katab 2002) reportan que casi el 50 % de los carcinomas mioepiteliales se desarrolla en asociación con un adenoma pleomórfico preexistente y es el segundo tipo histológico después del carcinoma del conducto salival.

Jiang *et al.* (2012) asociaron los niveles de expresión positivos de p63 y Ki67 con mayor recurrencia y metástasis en el carcinoma mioepitelial y un mal pronóstico con una sobreexpresión de p63.

CONCLUSIONES

Se demostró la presencia de mitosis, pleomorfismo nuclear, áreas necróticas, mioepiteliocitos

con una marcación con p63 superior al 75 % y un índice proliferativo de 15 %, características que pueden desencadenar un desenlace adverso. Resulta clave el examen periódico de la paciente que dará una probabilidad superior de curación y sobrevida y de investigar eventuales recurrencias o metástasis regionales o a distancia a posteriori del tratamiento primario.

Por último, estudios citogenéticos relacionados con el desarrollo y progresión del carcinoma ex-adenoma pleomórfico deben ser investigados para evaluar el comportamiento biológico de este tumor.

SAMAR, R. M. E.; AVILA, U. R. E.; CORBALL DE SANTIAGO, A. G.; FONSECA, A. I. B. & FERNÁNDEZ, C. J. E. Myoepithelial carcinoma ex-pleomorphic adenoma of parotid gland: A case report and immunohistochemical analysis. *Int. J. Odontostomat.*, 16(3):377-383, 2022.

ABSTRACT: Myoepithelial carcinoma is a rare malignant neoplasm of the salivary glands; it may originate de novo or develop into a pre-existing pleomorphic adenoma or myoepithelioma. The histological and immunohistochemical characteristics of a case of myoepithelial carcinoma of the parotid gland originated by the malignant transformation of a previous primary pleomorphic adenoma were investigated in this work. The presence of mitosis, nuclear pleomorphism, necrotic areas, myoepitheliocytes with a p63 labeling greater than 75 % and a proliferative index of 15 % were demonstrated, characteristics that can trigger an adverse outcome. The periodic examination of the patient is essential, which will give a higher probability of cure and survival and to investigate eventual recurrences or metastases.

KEY WORDS: salivary tumors, carcinoma ex-pleomorphic adenoma, myoepithelial carcinoma, immunohistochemistry.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antony, J.; Gopalan, V.; Smith, R. & Lam, A. K. Y. Carcinoma ex-pleomorphic adenoma: A comprehensive review of clinical, pathological and molecular data. *Head Neck Pathol.*, 6(1):1-9, 2012.
- Figueira Scarini, J.; Said Abu Egal, E.; de Lima-Souza, R.A.; Ramalho Crescencio, L.; Emerick, C.; Kowalski, L.P.; Altemani, A. & Mariano, F. V. Two sides of the same coin: Insights into the myoepithelial cells in carcinoma ex-pleomorphic adenoma development. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 157:103195, 2021.
- García Esst, P. E.; Samar Romani, M. E.; Ávila Uliarte, R. E.; Corball de Santiago, A. G.; Fonseca Acosta, I. B. & Fernández Calderón, J. E. Carcinoma del conducto salival: estudio clínico/patológico e inmunohistoquímico de 5 casos *J. Health Med. Sci.*, 7(1):15-23, 2021.

- Gupta, A.; Koochakzadeh, S.; Neskey, D. M.; Nguyen, S. & Lentsch, E. J. Carcinoma ex-pleomorphic adenoma: A review of incidence, demographics, risk factors and survival. *Am. J. Otolaryngol.*, 40(6):102279, 2019.
- Ibacache, N. F.; Sáez, C. E.; Bachelet, R. C.; Lozano, B. C.; Bermeo, S. J. & Papuzinski, A. C. Carcinoma mioepitelial ex-adenoma pleomórfico de parótida: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*, 74(3):237-40, 2014.
- Jiang, Y. H.; Cheng, B.; Ge, M. H. & Zhang, G. The prognostic significance of p63 and Ki-67 expression in myoepithelial carcinoma. *Head Neck Oncol.*, 4:9, 2012.
- Liu, K.; Lin, C.; Xu, Z. & Zhang, L. Prognostic analysis and nomogram establishment in patients with head and neck myoepithelial carcinoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 279(8):4093-4102, 2022.
- LiVolsi, V. A. & Perzin, K. H. Malignant mixed tumors arising in salivary glands. I. Carcinomas arising in benign mixed tumors: A clinicopathologic study. *Cancer*, 39(5):2209-30, 1977.
- Nicholas, R. G.; Hanson, J. A. & Meiklejon, D. A. Myoepithelial cell carcinoma of the oral tongue: Case report and review of the literature. *Clin. Med. Insig. Oncol.*, 13:1179554919838254, 2019.
- Rammeh-Rommani, S.; Trabelsi, A.; Stita, W.; Mokni, M.; Jaidane, L.; Yakoubi, M. T.; Moatermi, R. & Korbi, S. Myoepithelial carcinoma ex-pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, 108(5):465-7, 2007.
- Rao, R. S.; Patil, S.; Amrutha, N.; Sanketh, D. S. & Agarwal, A. The ambiguous salivary myoepithelial cells. *J. Contemp. Dent. Pract.*, 15:523-8, 2014.
- Rito, M. & Fonseca, I. Salivary gland neoplasms: Does morphological diversity reflect tumor heterogeneity?. *Pathobiology*, 85(1-2): 85-95, 2018.
- Robinson, R.A. *Head and neck pathology. Atlas for histologic and cytologic diagnosis*. Philadelphia, Lippincott & Wilkins, 2010.
- Samar Romani, M. E.; Avila Uliarte, R. E.; Corball de Santiago, A. G.; Converso Sarmiento, M. L.; Fonseca Acosta, I. B. & Fernández Calderón, J. E. Carcinosarcoma, una entidad infrecuente de la patología tumoral de glándulas salivales: Presentación de un caso. *J. Health Med. Sci.*, 5(4):254-60, 2019.
- Santana, T.; Correia Neto, I. J.; Nobuo Sugaya, N. & Trierveiler, M. Myoepithelial carcinoma of the minor salivary glands: A case report of a rare tumor. *Oral Oncol.*, 124:105667, 2022.
- Savera, A. T. & Zarbo, R. J. Defining the role of myoepithelium in salivary gland neoplasia. *Adv. Anat. Pathol.*, 11(2):69-85, 2004.
- Westwood, A.C. & Chengot, P. Carcinoma ex-pleomorphic adenoma. *Diag. Histopathol.*, 24:429-31, 2018.
- World Health Organization. WHO/IARC. *Classification of Head and Neck Tumours*. 4th ed. Lyon. In: El-Naggar, A. K.; Chan, J. K. C.; Grandis, J. R.; Takata, T. & Slootweg, P.J. ed, 2017.
- Xu, B. & Katabi, N. Myoepithelial carcinoma. *Surg. Pathol.*, 14:67-73, 2021.

Dirección para correspondencia:
María Elena Samar Romani
Facultad de Odontología
Universidad Nacional de Córdoba
Catamarca 1546
Córdoba (5000)
ARGENTINA

E-mail: maria.elena.samar@unc.edu.ar
samarcongreso@gmail.com