

Adenoma pleomorfo metastásico de la glándula submaxilar: presentación de caso y revisión de la literatura

Antonio Rojas-Cavillo¹, Carlos E. López-Zavala¹, José E. Martínez-Escalante^{1*} y Lenin Calderón-García²

¹Departamento de Cirugía Oncológica; ²Departamento de Patología. Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca de Lerdo, Edo. de México, México

Resumen

La glándula submandibular está involucrada en solo el 5-10% de los tumores de las glándulas salivales, el adenoma pleomórfico es el tumor que afecta más comúnmente esta glándula. La tasa de recurrencia después de la resección inicial es inferior al 5%. De los tumores de la glándula submaxilar, el adenoma pleomorfo metastásico representa el 1% de los casos y en menos del 1% de los casos los adenomas pleomorfos sufren transformación maligna. El principal factor de riesgo de recurrencia es una cirugía incompleta de manera inicial, y el sexo femenino. La elevación del p16, la ciclina D1, CDK4, E2F y proteína de retinoblastoma pueden ayudar a evaluar el riesgo de recurrencia. La cirugía continúa siendo el pilar de tratamiento. Los receptores de estrógenos parecen ser un factor pronóstico y pueden considerarse un objetivo terapéutico.

Palabras clave: Adenoma pleomorfo metastásico. Adenoma pleomorfo recurrente. Adenoma pleomorfo.

Metastatic pleomorphic adenoma of the submandibular glands: case report and literature review

Abstract

Submandibular glands are involved in only 5-10% of salivary gland tumors, pleomorphic adenoma is the tumor that most commonly affects these glands. The recurrence rate after initial resection is lower in 5% of submandibular gland tumors. Metastatic pleomorphic adenoma represents 1% of cases and in less than 1% of cases pleomorphic adenomas undergo malignant transformation. The main risk factor for recurrence is incomplete surgery initially, and the female sex. Elevation of p16, cyclin D1, CDK4, E2F, and retinoblastoma protein can help assess the risk of recurrence. Surgery continues to be the mainstay of treatment. Estrogen receptors seem to be a prognostic factor and may be considered a therapeutic target.

Keywords: Metastatic pleomorphic adenoma. Recurrent pleomorphic adenoma. Pleomorphic adenoma.

*Correspondencia:

José E. Martínez-Escalante

E-mail: emmanuelmtz@hotmail.es

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-09-2022

Fecha de aceptación: 21-09-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000117

Disponible en internet: 19-07-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(Supl):61-65

www.gamo-smeo.com

Introducción

La glándula submandibular está involucrada en solo el 5-10% de los tumores de las glándulas salivales, el adenoma pleomórfico (AP) es el tumor que afecta más comúnmente esta glándula¹. El tratamiento estándar para el tratamiento inicial es la resección quirúrgica completa y la tasa de recurrencia después de la resección inicial es inferior al 5% si el tumor se extirpa por completo con la cápsula intacta². La ruptura capsular o el derrame del tumor pueden provocar recurrencias multifocales a pesar de la naturaleza benigna de la enfermedad. Después de que el tumor recurre una vez, la tasa de recurrencia posterior es de aproximadamente el 50%³. Si el AP no se trata, cerca del 25% sufre transformación maligna con el tiempo⁴.

En menos del 1% de los casos los AP sufren transformación maligna, especialmente los que han presentado múltiples recidivas. Estos tumores se denominan ex-adenoma pleomorfo (ex-AP)⁵.

Las metástasis de AP representan el 1%⁶ y la transformación de adenoma a carcinoma es más común en la glándula submaxilar y es menor en las glándulas accesorias⁷.

Objetivo

Presentar un caso de adenoma pleomorfo recurrente metastásico y realizar una comparación con la literatura existente.

Presentación de caso

Mujer de 43 años de edad sin antecedentes de importancia con aumento de volumen de la región submandibular derecha con posterior toma de biopsia que reportaba AP. Se realizó una enucleación fuera de nuestro centro y tres años posterior a dicho procedimiento presentó recurrencia en la misma glándula. Se realizó un ultrasonido que reveló tumoración en nivel 1 y 2 del cuello. Se decidió realizar resección de la recurrencia retirando los niveles I-III del cuello, con hallazgos de múltiples tumoraciones sólidas de hasta 2 cm, con estudio transoperatorio con márgenes quirúrgicos negativos, con resultado histopatológico final de AP de 7 cm de eje mayor, multinodular, con lesión en bordes quirúrgicos de sección y ocho ganglios linfáticos con hiperplasia linforreticular (Fig. 1). Al presentar márgenes quirúrgicos positivos se decidió dar radioterapia adyuvante en dos fases, la primera con fotones 45 grays en 25 fracciones y la segunda con

electrones de 60 grays en 35 fracciones. Un año después se observó recurrencia en cicatriz quirúrgica con nódulo de 1 cm, por lo que se solicitó un ultrasonido que reporta dos nódulos en sitio quirúrgico nivel IIB de 1.5 cm y 0.8 cm, por lo que se llevó a resección de sitio de recurrencia con resultado de AP en tejido celular subcutáneo de 1.2 cm sin tumor en bordes quirúrgicos. Se dejó en vigilancia. Tres años después (siete años posterior a la resección primaria) se detecta recurrencia por tomografía en zona pretraqueal, prelaríngea y en nivel I ganglionar y fosa amigdalina, por lo que fue llevada a resección de dicha lesión, posteriormente con resultado histopatológico final de AP en ganglios linfáticos cervicales y en fosa palatina con márgenes negativos (Fig. 2). Actualmente continua en vigilancia sin datos de nueva recurrencia, ya a 12 años del procedimiento inicial.

Discusión

Dentro de los factores de riesgo para recurrencia de nuestra paciente, el sexo femenino y la edad de presentación del tumor inicial son factores bien estudiados. El realizar de manera inicial enucleación se asocia con una recurrencia de hasta el 45%, en contraste con las bajas tasas de recurrencia (1-4%) informadas después de la parotidectomía superficial, además, debido a la cirugía podemos observar dos patrones de recurrencia local. El primero unifocal debido a la ausencia focal de una cápsula en AP y este puede tener de manera microscópica pseudópodos de células fuera de las enucleaciones realizadas y predispone al crecimiento desde las células residuales (residual), o multifocal debido a la ruptura capsular de la lesión con siembra del campo quirúrgico, por lo que se aumenta la tasa de recurrencia en un 5% en comparación con la parotidectomía sin derrame tumoral⁸. Además, de existir un aumento en el riesgo de malignidad en pacientes previamente tratados con resección o radioterapia⁹.

El tiempo de evolución desde la recurrencia, como en nuestra paciente, conlleva un riesgo de malignidad del 1.5% en los cinco primeros años y tiende a recurrir en un promedio de 7-10 años¹⁰, con un aumento al 9.5% una vez que el tumor supera los 15 años de evolución¹¹, y un riesgo mayor con cada recaída a transformación en carcinoma ex-AP^{9,12,13}.

Al momento de realizar la cirugía, el estudio transoperatorio reveló márgenes negativos, que en el estudio final fueron positivos, creemos que esto es en parte por la multifocalidad del tumor que está presente hasta en el 73% de los AP recurrentes (APR)¹⁴, además

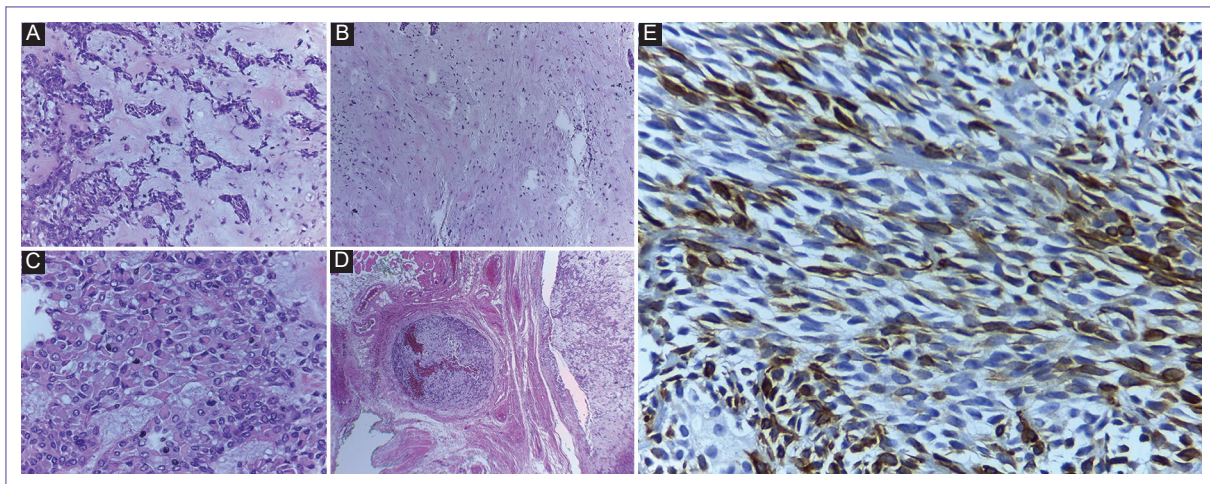


Figura 1. Resultado histopatológico con adenoma pleomorfo recurrente. Lesión trifásica: epitelial (ductal y mioepitelial) (A) y estromal (B). Componente estromal condromixóide: células mioepiteliales plasmocitoides (C), pseudópodo de adenoma pleomorfo con aspecto de pseudoinvasión al tejido conectivo adyacente (D), inmunohistoquímica (E). Componente epitelial bifásico: proteína ácido glial fibrilar positiva en células mioepiteliales (tinción café) y negativas en células ductales (tinción azul claro).

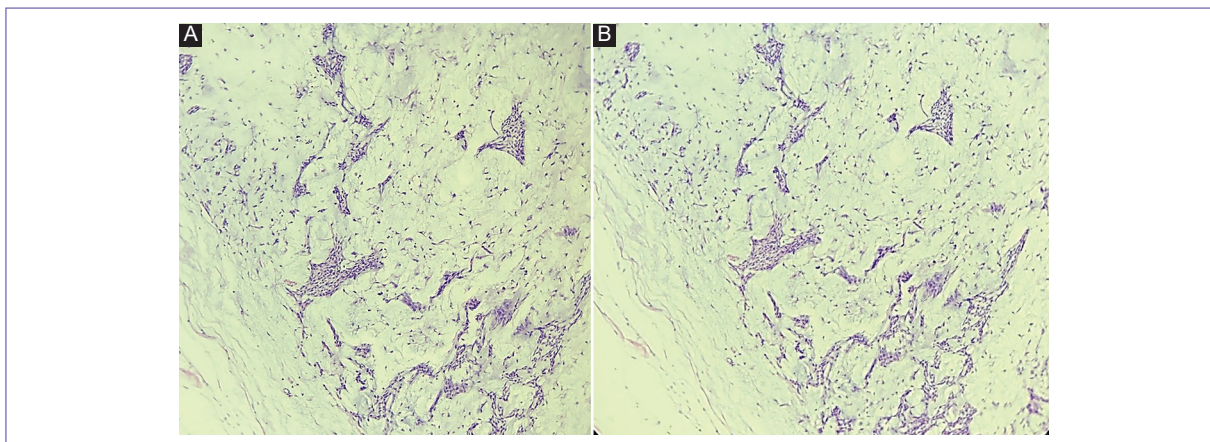


Figura 2. Revisión de laminillas **A:** adenoma pleomorfo afectando ganglio linfático. **B:** adenoma pleomorfo en amígdala palatina que sustituye la glándula por tumor.

muchos nódulos miden menos de 1 mm y están en el tejido celular subcutáneo, por lo que tienen una alta incidencia de segunda recurrencia¹⁰.

El AP es un tumor de componente epitelial y mesenquimatoso condromixóide; se sabe que el APR ocurre con mayor frecuencia en tumores que son de naturaleza hipocelular y condromixóide¹⁵.

Existen algunos predictores biológicos de recurrencia la sobreexpresión de cadherina 11 (proteína de adhesión) y la proteína de agrupación de fascina/actina 2 (proteína de motilidad celular y el desprendimiento de

las células tumorales)¹⁶, además en los análisis inmunohistoquímicos para investigar la expresión de proteínas del ciclo celular en AP, APR y carcinoma ex-AP. En contraste con el AP y el APR, el ex-AP demostró una fuerte tinción para p16, ciclina D1, CDK4, E2F y proteína de retinoblastoma. Se observó una distribución similar en AP, en contraste con APR y ex-AP, para polipéptidos pertenecientes a la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas y factores de crecimiento de fibroblastos, lo que sugiere su papel potencial en la recurrencia y transformación maligna de AP^{17,18}. Por otro

lado Glas et al. estudiaron de manera retrospectiva la expresión de progesterógenos, estrógenos, el Ki-67 y el receptor de crecimiento derivado de insulina 1 (IGFR-1) en 52 pacientes con AP recurrentes tomando un grupo de control de adenoma primario de 18 pacientes dividiéndolo en recurrentes y primarios, encontrando una diferencia ($p < 0.05$) en el tipo de tumor entre el grupo recurrente (más variantes pobres en células) y el grupo control. La expresión de estrógenos fue baja en ambos grupos (19 y 17%, respectivamente), pero la inmunorreactividad para receptor de estrógenos fue mayor (48%) en el tejido normal de la glándula parótida. La expresión de progesterona en el grupo recurrente (96%) fue mayor en comparación con la expresión de progesterona en el grupo de control (61%; $p < 0.001$). La expresión de progesterógenos y la expresión de IGFR-1 se correlacionaron débilmente en el grupo de AP recurrente (coeficiente de correlación: 0.660; $p = 0.053$). La expresión de la fracción de crecimiento (puntuación Ki-67) e IGFR-1 fue similar en ambos grupos, pero fue más extensa en comparación con el tejido normal de la glándula parótida. Se concluye que los receptores de estrógenos parecen ser un factor pronóstico y pueden considerarse un objetivo de tratamiento hormonal en pacientes con APR¹⁹.

En una revisión sistemática de la literatura de los AP metastásicos reportados en la literatura hasta el 2015 en donde se incluyeron 81 reportes de caso, se encontró una edad media al diagnóstico del AP metastásico (APM) de 49.5 años. El tiempo medio entre AP y APM fue de 14.9 años. Solamente tres casos tuvieron una presentación simultánea y el 72.8% tenía una recidiva local de AP previa al APM. Los sitios metastásicos fueron: hueso 36.6%, pulmón 33.8% y ganglios linfáticos del cuello 20.1%²⁰. En un metaanálisis la supervivencia global de los pacientes con APM fue del 50% a cinco años. Los factores de mal pronóstico identificados fueron el encontrar enfermedad metastásica en múltiples sitios y el intervalo mayor a 10 años entre la presentación inicial de un APR y la detección de una metástasis a distancia²¹.

Hasta la fecha, ni en el análisis histológico ni el de ADN en los casos reportados de APM, se han podido reconocer parámetros específicos de malignidad (p. ej., tasas mitóticas, crecimiento infiltrativo, invasión vascular o linfática, áreas de necrosis, atipia celular)⁶. Además, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en ediciones previas del libro *WHO Classification of head and neck tumours*, lo incluía como una entidad diferente dentro del capítulo de tumores malignos de glándulas salivales. Sin embargo, en su última edición (año 2017) lo clasifica como una subcategoría de AP dentro de la sección de tumores benignos²². Sin

embargo, el comportamiento clínico de estos raros tumores debe evaluarse, esto debido a que no es posible determinar cuál de los adenomas de las glándulas salivales pleomórficas localmente recurrentes tiene el potencial de dar lugar a APM⁶. Coincidimos con Gosh et al. en que las transformaciones malignas del AP son el carcinoma ex-AP, carcinosarcoma y APM⁶ y no como lo sugiere en su última actualización de la OMS²², lo anterior por el comportamiento clínico de estas histologías.

El mecanismo del APM es poco conocido. Se ha planteado la hipótesis de que se produce iatrogénicamente durante la resección quirúrgica con siembra de células tumorales rotas en el torrente sanguíneo²³, esto respaldado por una revisión sistemática en donde se encontraron 18 casos con metástasis múltiples a distancia en hígado o pulmón, de acuerdo con la hipótesis de diseminación hematológica (22.2%), 17 casos con diseminación de los ganglios linfáticos que respaldan las teorías de siembra linfática (20.1%)²⁴. Por el momento pocos son los estudios que informan APM sin tratamiento quirúrgico previo del AP primario, sin embargo lo anterior sugiere que la siembra de células tumorales en la cirugía puede no ser el único mecanismo de metástasis^{25,26}.

Dentro del tratamiento, la resección quirúrgica total es el tratamiento de elección del APM²⁷⁻²⁹. El tratamiento con radioterapia es controvertido: algunos estudios sugieren que puede llegar a ser una herramienta valiosa³⁰. Además, los receptores de estrógenos parecen ser un factor pronóstico y pueden considerarse un objetivo de tratamiento hormonal en pacientes con APR²².

Los pacientes que presentan una lesión metastásica dentro de los 10 años posteriores al tratamiento inicial tienen un pronóstico significativamente peor en comparación con los que la presentan 10 años después de la aparición del tumor primario. La enfermedad una vez establecida en un sitio distante se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas, con una supervivencia libre de enfermedad y específica de la enfermedad a cinco años del 58 y el 50%, respectivamente³¹.

Conclusión

El AP recurrente metastásico sigue siendo una entidad poco estudiada. El principal factor de riesgo de recurrencia es una cirugía incompleta de manera inicial, y el sexo femenino^{8,32}. Dentro del análisis inmunohistoquímico, el p16, la ciclina D1, CDK4, E2F y la proteína de retinoblastoma pueden ayudar a evaluar el riesgo de recurrencia^{17,33}, además los receptores de

estrógenos parecen ser un factor pronóstico y pueden considerarse un objetivo de tratamiento hormonal en pacientes con APR¹⁹. Dentro de las opciones terapéuticas la cirugía es el pilar, dentro de las terapias complementarias para disminuir la recurrencia la radioterapia puede llegar a ser una herramienta valiosa³⁰. Al igual que Knight et al., consideramos que es importante seguir documentado los casos de esta entidad en la literatura, para poder realizar una evaluación de los factores de riesgo de los pacientes²⁴.

Agradecimientos

Al Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios por permitirnos la utilización de los recursos para la elaboración de este manuscrito con fines educativos.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35 year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg.* 1986;8(3):177-84.
2. Stevens KL, Hobsley M. The treatment of pleomorphic adenomas by formal parotidectomy. *Br J Surg.* 1982;69(1):1-3.
3. Andreasen S, Therkildsen MH, Bjørndal K, Homøe P. Pleomorphic adenoma of the parotid gland 1985-2010: a Danish nationwide study of incidence, recurrence rate, and malignant transformation. *Head Neck.* 2016;38(S1):E1364-9.
4. Sciubba R, Regezi JA. *Patología bucal.* McGraw-Hill Interamericana; 2000.
5. Saap J, Eversole L. *Patología oral y máxilofacial contemporánea 2.ª ed. en español.* Ediciones Harcourt; 2004.
6. Ghosh A, Asthana AK. Pleomorphic adenoma of the parotid gland metastasizing to the scapular region. *Acta Cytol.* 2008;52(6):733-5.
7. Sander O. *Tratado de cirugía oral y máxilofacial-introducción básica a la enseñanza.* Amolca Colombia; 2007.
8. Witt RL. The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma. *Laryngoscope.* 2002;112(12):2141-54.
9. O'Dwyer PJ, Farrar WB, Finkelmeier WR, McCabe DP, James AG. Facial nerve sacrifice and tumor recurrence in primary and recurrent benign parotid tumors. *American J Surg.* 1986;152(4):442-5.
10. Niparko JK, Beauchamp ML, Krause CJ, Baker SR, Work WP. Surgical treatment of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;112(11):1180-4.
11. Pérez SA, de Santiago M de JG, González SAM, Aguilar EF, Córdova GC, Rojas MCP, et al. Adenoma pleomorfo de glándula submaxilar izquierda; reporte de un caso clínico. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Máxilofacial.* 2011;7(1):4-10.
12. Myssiorek D, Ruah CB, Hybels RL. Recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Head Neck.* 1990;12(4):332-6.
13. Suh MW, Hah JH, Kwon SK, Jung YH, Kwon TK, Kim KH, et al. Clinical manifestations of recurrent parotid pleomorphic adenoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2009;2(4):193-7.
14. Zbären P, Tschumi I, Nuyens M, Stauffer E. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *American J Surg.* 2005;189(2):203-7.
15. Stennert E, Guntinas Lichius O, Klusmann JP, Arnold G. Histopathology of pleomorphic adenoma in the parotid gland: a prospective unselected series of 100 cases. *Laryngoscope.* 2001;111(12):2195-200.
16. Briege J, Duesterhoeft A, Brochhausen C, Gosepath JAN, Kirkpatrick CJ, Mann WJ. Recurrence of pleomorphic adenoma of the parotid gland-predictive value of cadherin 11 and fascin. *Apmis.* 2008;116(12):1050-7.
17. de Souza AA, Altamiani A, Passador-Santos F, Turssi CP, de Araújo NS, de Araújo VC, et al. Dysregulation of the Rb pathway in recurrent pleomorphic adenoma of the salivary glands. *Virchows Archiv.* 2015;467(3):295-301.
18. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5307-12.
19. Glas AS, Hollema H, Nap RE, Plukker JT. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and insulin like growth factor receptor 1 and of MIB 1 in patients with recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Cancer.* 2002;94(8):2211-6.
20. Knight J, Ratnasingham K. Metastasizing pleomorphic adenoma: Systematic review. *Int J Surg.* 2015;19:137-45.
21. Nouraei SAR, Ferguson MS, Clarke PM, Sandison A, Sandhu GS, Michaels L, et al. Metastasizing pleomorphic salivary adenoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(7):788-93.
22. Sheetala RR, Stenmam G. Update from the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumors of the Salivary Glands. *Head Neck Pathol.* 2017;11:55-67.
23. Hay MA, Witterick IJ, Mock D. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland with cervical metastasis. *J Otolaryngol.* 2001;30(6):361.
24. Knight J, Ratnasingham K. Metastasizing pleomorphic adenoma: Systematic review. *Int J Surg.* 2015;19:137-45.
25. Perrin TL. Mixed tumor of the parotid with metastases. *Arch Pathol.* 1942;33:930-4.
26. Czader M, Eberhart CG, Bhatti N, Cummings C, Westra WH. Metastasizing mixed tumor of the parotid: initial presentation as a solitary kidney tumor and ultimate carcinomatous transformation at the primary site. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(8):1159-64.
27. Giltman L, Alderete M, Minkowitz S. Malignant mixed tumor of the parotid gland presenting as a scalp nodule: a case report. *Human Pathol.* 1977;8(6):706-9.
28. Ferlito A, Baldan M, Andretta M, Blandamura S, Pesavento G, Piazza M. Implantation of parotid pleomorphic adenoma in the upper neck. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1991;53(3):165-76.
29. Bae CH, Kim YD, Song SY. Benign pleomorphic adenoma of the soft palate metastasizing to the sphenoid sinus. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010;3(3):172-5.
30. Witt RL, Eisele DW, Morton RP, Nicolai P, Poorten V vander, Zbären P. Etiology and management of recurrent parotid pleomorphic adenoma. *Laryngoscope.* 2015;125(4):888-93.
31. Nouraei SAR, Ferguson MS, Clarke PM, Sandison A, Sandhu GS, Michaels L, et al. Metastasizing pleomorphic salivary adenoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(7):788-93.
32. Wittekindt C, Streubel K, Arnold G, Stennert E, Guntinas Lichius O. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: analysis of 108 consecutive patients. *Head Neck.* 2007;29(9):822-8.
33. Soares AB, Demasi AP, Tincani AJ, Martins AS, Altamiani A, de Araújo VC. The increased PDGF-A, PDGF-B and FGF-2 expression in recurrence of salivary gland pleomorphic adenoma. *J Clin Pathol.* 2012;65(3):272-7.