



UNC

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE DOCTORADO



FCM
Facultad de
Ciencias Médicas

Tesis de Doctorado en Medicina y Cirugía

IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE KI67 EN LOS TUMORES DE GLANDULAS SALIVALES. ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO

Doctorando: Médico Pedro Emilio García

Director: Prof Dr Rodolfo Esteban Avila
Co-directora: Prof Dra Maria Elena Samar

Comisión de Seguimiento:
Prof Dr Rodolfo Esteban Avila
Prof Dra Maria Elena Samar
Prof Dra M. E. Dionisio de Cabalier
Prof Dr Daniel A. Salica

Tribunal evaluador:
Prof Dra M. E. Dionisio de Cabalier
Prof Dr Ruben Sambuelli
Prof Dra Silvia Lopez de Blanc

INTRODUCCIÓN

IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE KI 67 EN LOS TUMORES DE GLANDULAS SALIVALES. ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO

INTRODUCCION

- Las glándulas salivales son un sistema de glándulas exocrinas que vierten en la cavidad oral sus secreciones, la saliva, la cual interviene en importantes mecanismos biológicos (Samar, Avila 2013)

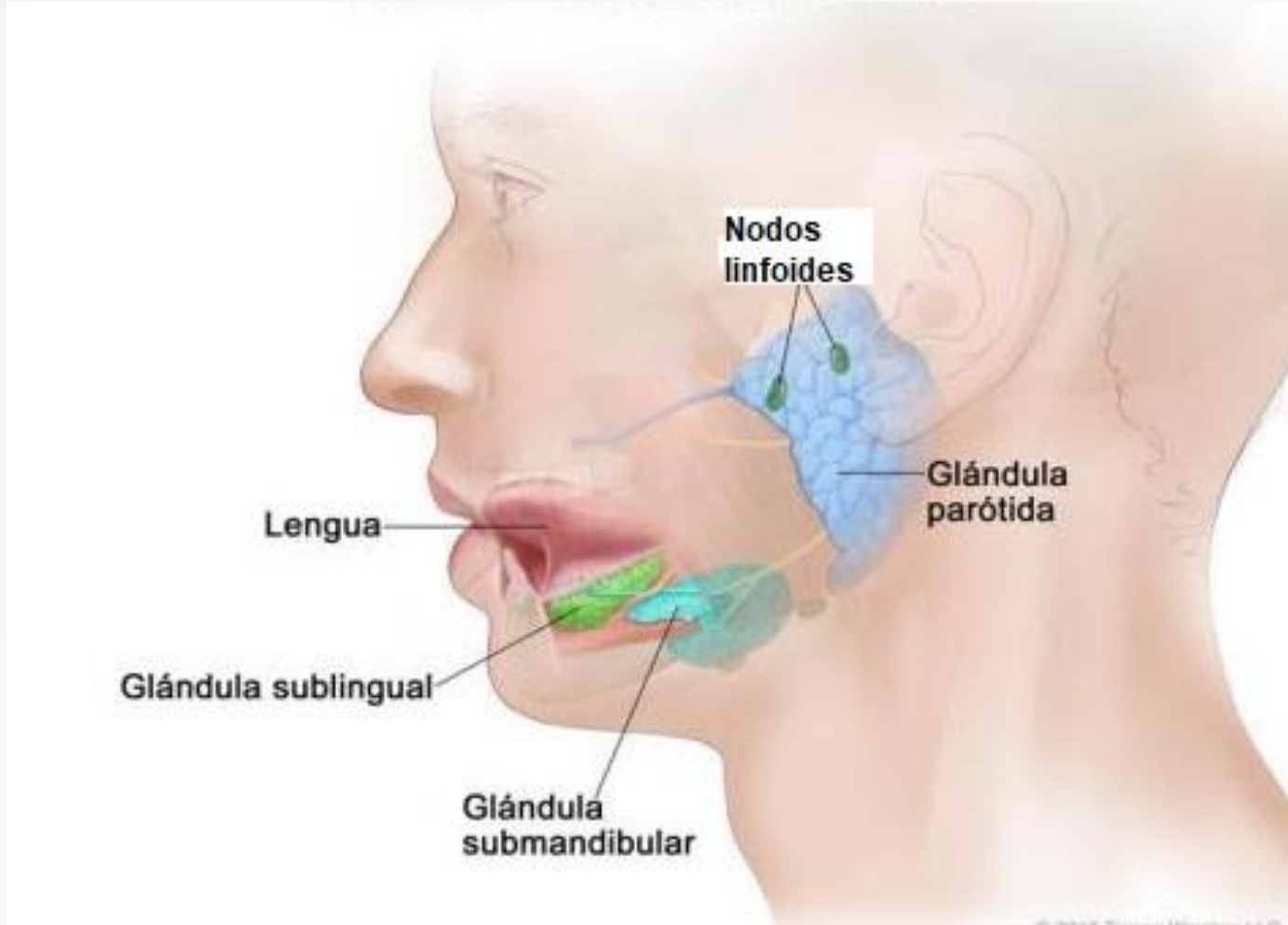


- Están constituidas por un parénquima, formado por unidades secretoras denominadas acinos y por un sistema ductal, sostenido por un estroma conectivo constituido por células, fibras y sustancia fundamental.

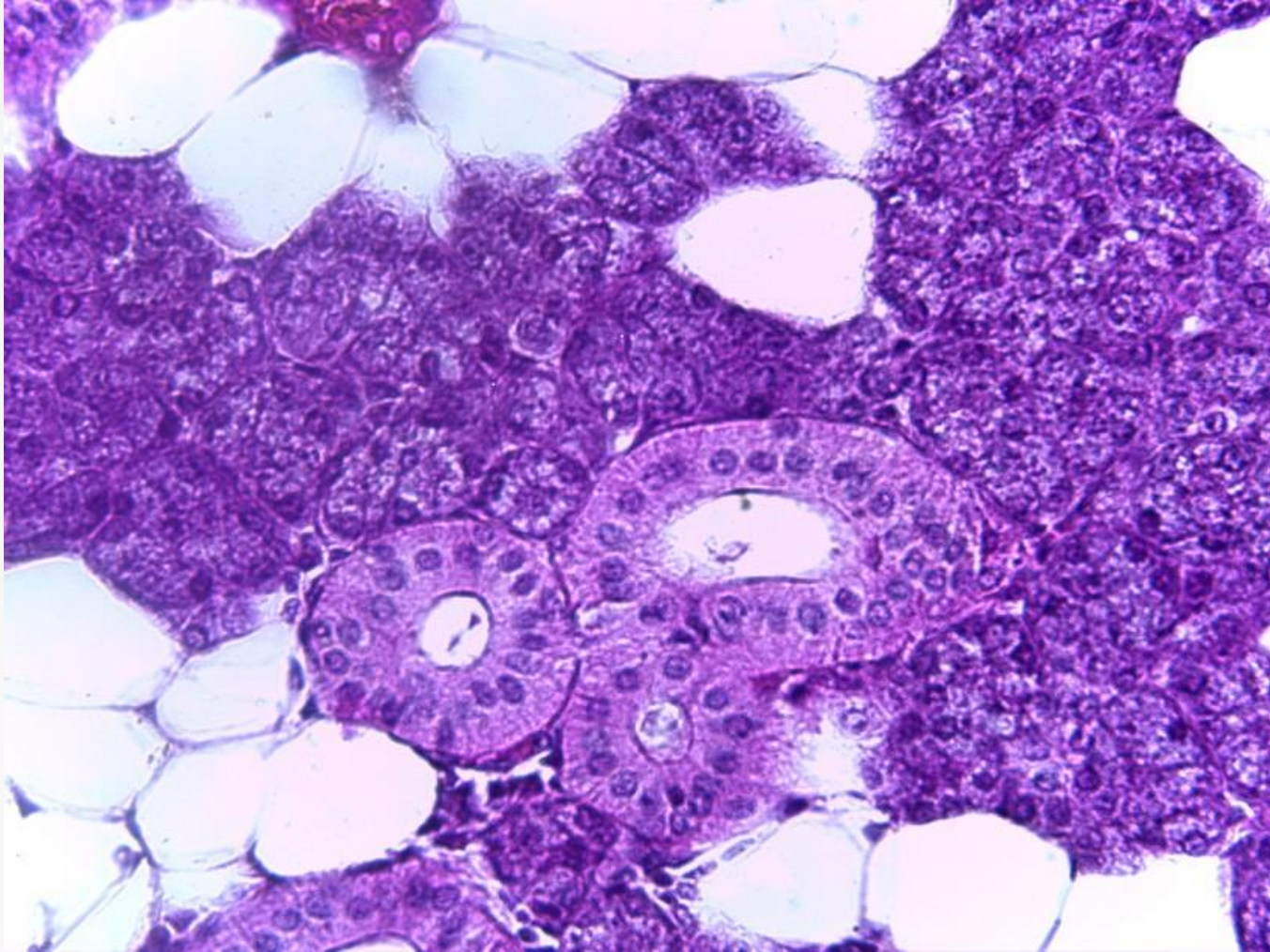
GLÁNDULAS SALIVALES

- **MAYORES:**
 - Parótida
 - Submandibular
 - Sublingual
- **MENORES:**
 - Linguales, labiales, bucales, molares y palatinas

Anatomía de las glándulas salivales mayores

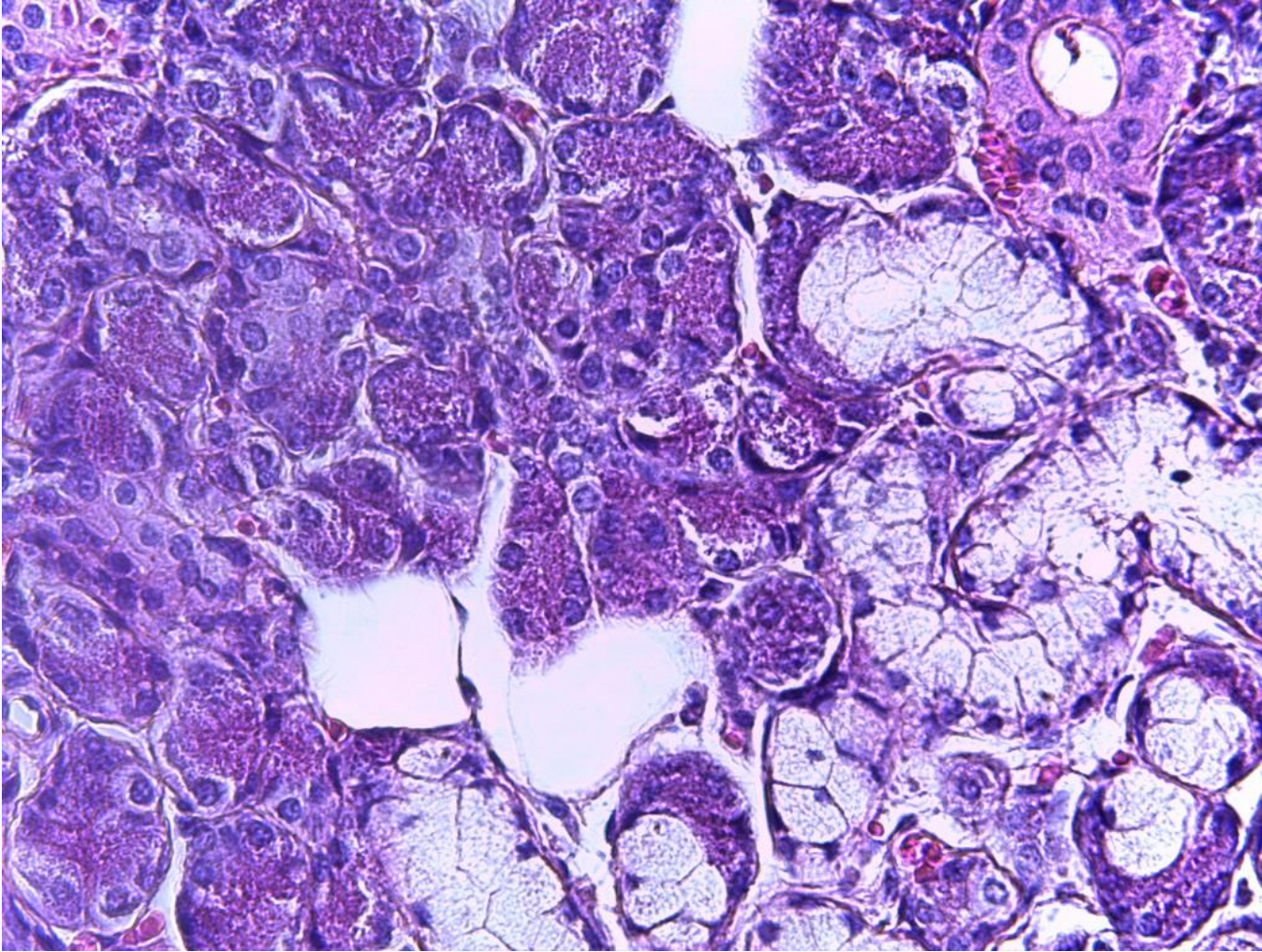


Parótida



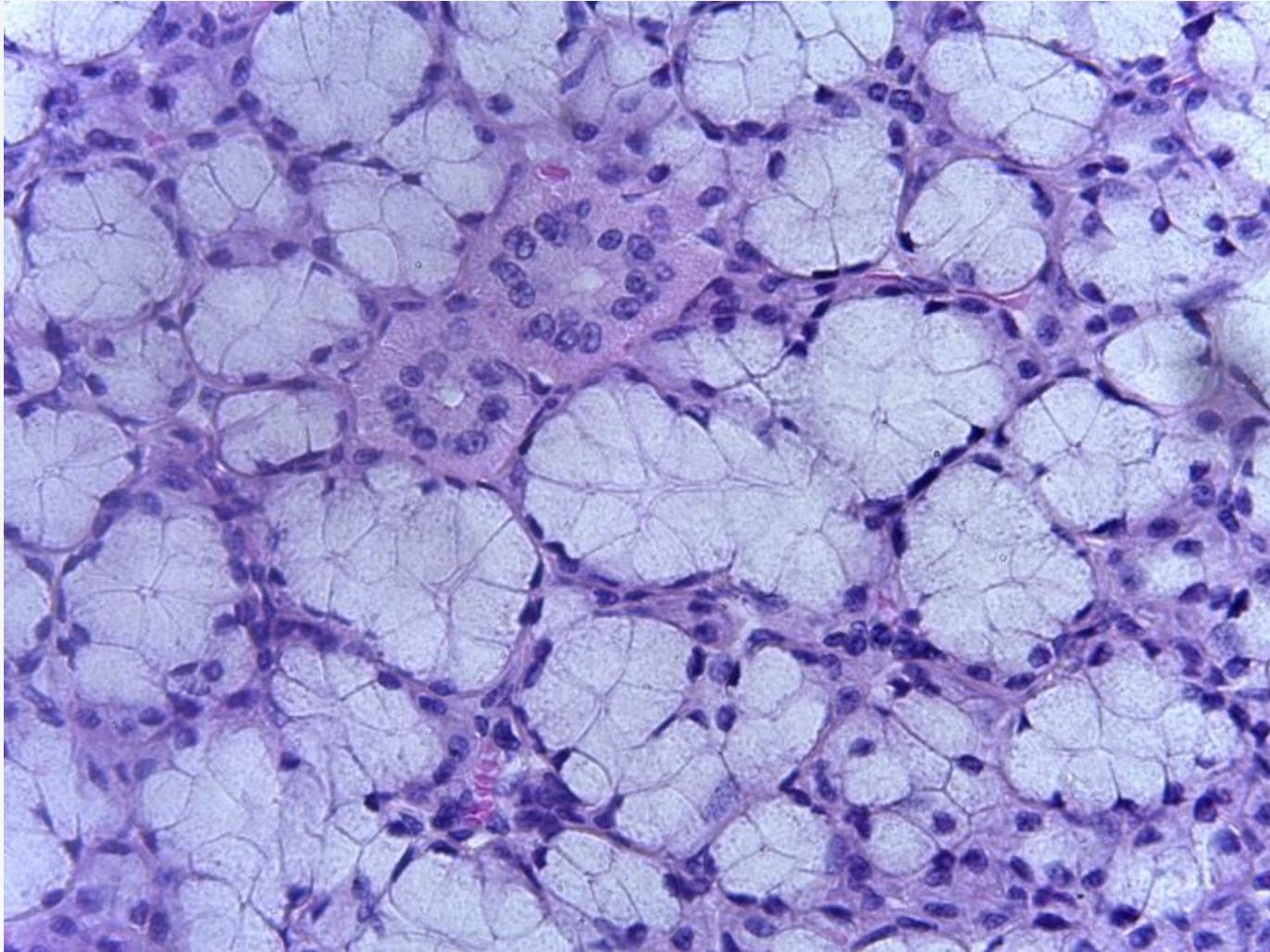
Glándula parótida HE. 400x. Se observan: acinos serosos, conductos estriados y adipocitos

Submandibular



Glándula submandibular HE 400x. Se observan: acinos serosos, acinos mucosos, acinos mixtos y conducto estriado

Sublingual



Glándula sublingual HE 400x. Se observan: acinos mucosos y conductos estriados

TUMORES SALIVALES

- Los tumores de las glándulas salivales constituyen un grupo de neoplasias morfológicamente heterogéneas
- Son poco frecuentes, con una incidencia anual de aproximadamente 2,5 a 3,0 casos por 100.000 personas en el mundo occidental
- Las neoplasias malignas de las glándulas salivales constituyen el 0,5% de todos los cánceres y aproximadamente de 3 a 5% de los cánceres de cabeza y cuello

Clasificación Histológica OMS

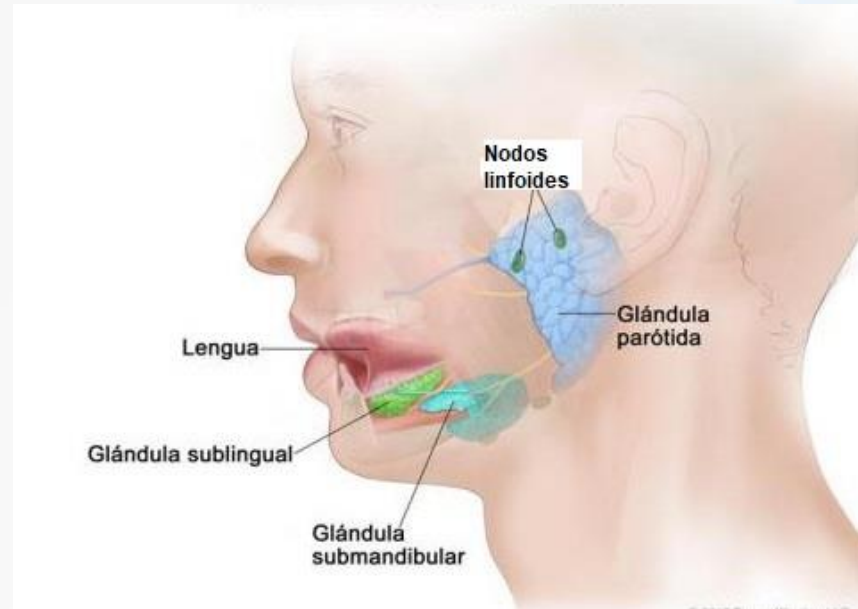
Tumores malignos	Códigos OMS	Tumores benignos	Códigos OMS
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3	Adenoma pleomórfico	8940/0
Carcinoma adenoide quístico	8200/3	Mioepitelioma	8982/0
Carcinoma de células acinares	8550/3	Adenoma de células basales	8147/0
Adenocarcinoma polimorfo	8525/3	Tumor de Warthin	8561/0
Carcinoma de células claras	8310/3	Oncocitoma	8290/0
Adenocarcinoma de células basales	8147/3	Linfoadenoma	8563/0
Carcinoma intraductal	8500/3	Sialoadenoma papilífero	8440/0
Adenocarcinoma NOS	8140/3	Papiloma ductal	8406/0
Carcinoma del ducto salival	8500/3	Adenoma sebáceo	8410/0
Carcinoma mioepitelial	8982/3	Adenoma canalicular	8149/0
Carcinoma epitelial-mioepitelial	8562/3		
Carcinoma ex adenoma pleomórfico	8941/3		
Carcinoma secretorio	8502/3		
Adenocarcinoma sebáceo	8410/3		
Carcinosarcoma	8980/3		
Carcinoma pobremente diferenciado			
Carcinoma indiferenciado	8020/3		
Carcinoma de células grandes	8013/3		
Carcinoma de células pequeñas	8041/3		
Carcinoma linfoepitelial	8082/3		
Carcinoma de células escamosas	8070/3		
Carcinoma oncocítico	8290/3		

Organización Mundial de la Salud: WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 9: WHO Classification of Head and Neck Tumours. Edited by El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Sliotweg PJ. 2017

PRONOSTICO

Depende de :

- Glándula de origen
- Histología
- Grado
- Estadio



Katabi et al. Prognostic factors of recurrence in salivary carcinoma. 2014

DIAGNÓSTICO

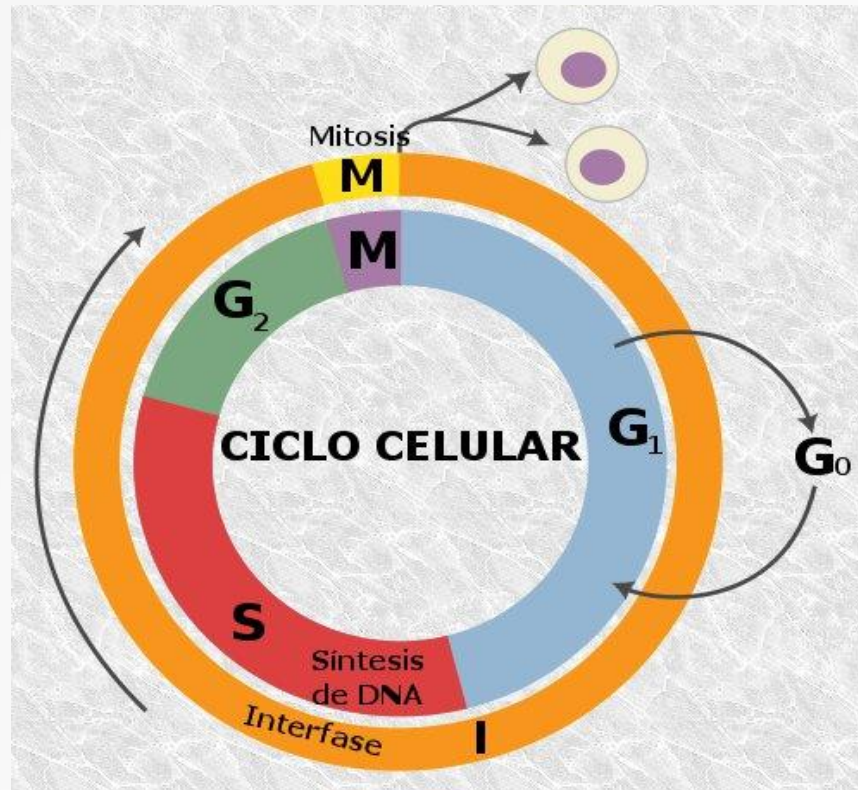
- Clínica
- Exámen físico
- Ultrasonido
- Resonancia magnética
- TAC
- Punción

TRATAMIENTO

- **Cirugia:** Resección completa +/- linfadenectomía
- **Radioterapia:** Post quirúrgica o como tratamiento primario si es no resecable; actualmente con IMRT
- **Quimioterapia:** Actualmente solo es estándar en enfermedad avanzada; no hay datos suficientes en adyuvancia. Se puede utilizar en concomitancia a radioterapia

Ki67

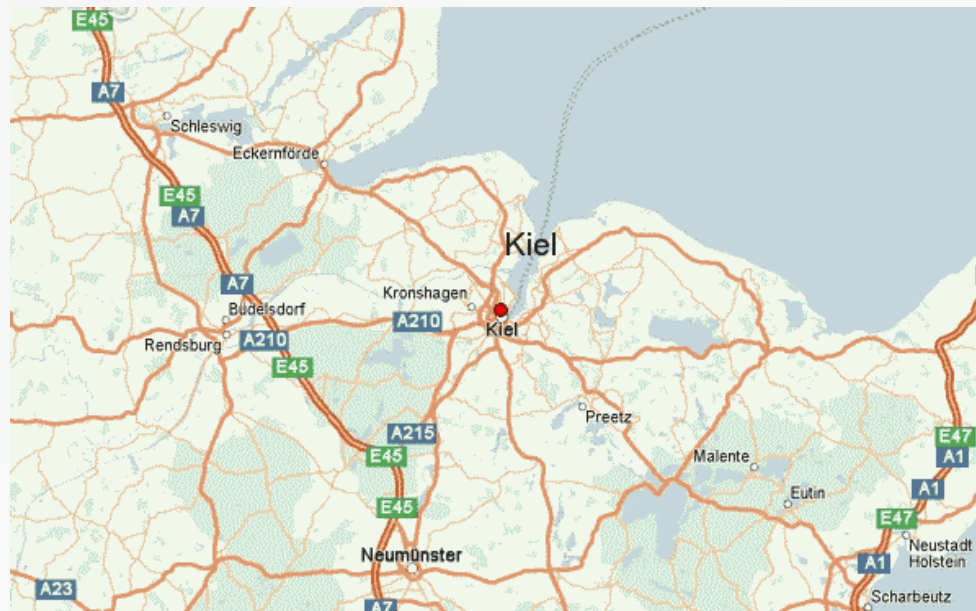
- Ki67 es una proteína nuclear no histónica que se expresa en las células durante las fases activas de su ciclo (G₁, S, G₂ y M) pero está ausente en fase de reposo (G₀)



Scholzen T, Gerdes J. The Ki67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol; 182(3):311-322, 2000

Ki67

- Fue definida originalmente por Gerdes en 1983, como el anticuerpo monoclonal Ki67, generado por inmunización de ratones con núcleos de la línea celular L428 de linfoma de Hodgkin



Scholzen T, Gerdes J. The Ki67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*; 182(3):311-322, 2000

Ki67

- Su detección permite determinar las células que están en ciclo celular y por lo tanto inferir la fracción de crecimiento, que es la proporción de células de un tumor que está en replicación
- Es un marcador de proliferación celular y por lo tanto está asociado a mayor agresividad

Scholzen T, Gerdes J. The Ki67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol; 182(3):311-322, 2000

Ki67

- Actualmente está considerado como factor pronóstico en varios tipos de neoplasias, como por ejemplo en tumores de SNC y cáncer de mama
- En un estudio anterior de nuestro grupo de trabajo, la alta expresión de Ki 67 estuvo asociada a tumores de alto grado

- Avila R E, Samar ME, Fonseca I, Olmedo L, Asis OG, Ferraris R. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: histological and immunohistochemical prognostic factors. Int J Morphol; 29 (2) 455-469; 2011.

Ki67

- En su tesis doctoral, Ruggeri evaluó 4 marcadores tumorales, Ki67, p53, MUC1 y cerb-2; relacionándolos con recidivas locorregionales; siendo Ki67 el único marcador que demostró tener una relación directa con las recidivas y sobrevida
- Dos estudios nórdicos demostraron que la alta expresión de KI67 se asocia a un peor pronóstico en pacientes con tumores de glándulas salivales

- Ruggeri M. Análisis de biomarcadores para pronóstico de neoplasias de glándulas salivales. Tesis de doctorado en Medicina y Cirugía. UNC. Córdoba, Argentina. ID: lil-727945; 2014.

- Larsen SR, Bjordnal K, Godballe C, Krogdahl A. Prognostic significance of Ki 67 in salivary gland carcinomas. J Oral Pathol Med; 41(8):598-602; 2012.

- Luukkaa H, Klemi P, Leivo, Vahlberg T, Grenman R. Prognostic significance of Ki67 and p53 as tumor markers in salivary gland malignancies in Finland: An evaluation of 212 cases. Acta Oncol; 45:669-675; 2006.

Ki67

- En el presente estudio se evaluaron retrospectivamente los pacientes con diagnóstico de cáncer de glándulas salivales, y se estudió la expresión de Ki67 y su relación con el grado tumoral y la evolución clínica
- Este es el primer trabajo que evaluó solamente pacientes tratados con radioterapia con criterio curativo y analizó la sobrevida post tratamiento

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la importancia de Ki 67 como factor pronóstico en los pacientes con tumores de glándulas salivales tratados con radioterapia con intento curativo

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la asociación de Ki67 con el grado histológico del tumor.
- Precisar la asociación de Ki67 con la evolución clínica de los pacientes.
- Vincular la intensidad de la marcación de Ki67 con el porcentaje de recidiva local, metástasis a distancia y muerte por cáncer.
- Relacionar la intensidad de la marcación de Ki67 con la sobrevida global, sobrevida causa específica y sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con tumores de glándulas salivales tratados con radioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE KI 67 EN LOS TUMORES DE GLANDULAS SALIVALES. ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO

MATERIAL Y MÉTODOS

- Revisión de Historias Clínicas de la base de datos informatizada del Instituto Zunino – Fundación Marie Curie; de pacientes con diagnóstico de tumores de glándulas salivales; desde el año 2005 hasta el 2016
- Tacos de archivos de Anatomía Patológica de Centros de referencia de la Ciudad de Córdoba

MATERIAL Y MÉTODOS

- Se estudiaron cortes histológicos de tumores de glándulas salivales de pacientes operados en clínicas privadas y hospitales públicos de la ciudad de Córdoba, que hayan sido tratados con radioterapia
- Se realizó estudio de Ki67 por inmunohistoquímica con kit LSAB+ de DAKO

MATERIAL Y MÉTODOS

- La marcación con Ki67 se clasificó en tres niveles:
 - Negativa: menor a 1%
 - Positiva baja: entre 1% a 20%
 - Positiva alta: mayor a 20%

Evaluación de Sobrevida: End Points

- Sobrevida global
- Sobrevida libre de metástasis
- Sobrevida libre de recidiva
- Sobrevida causa específica

Evaluación de Sobrevida: Análisis estadístico

- Nivel de Ki67 y pronóstico:
 - Chi cuadrado
- Nivel de Ki67 y sobrevida
 - Kaplan-Meier
 - Prueba de Mantel-Cox; Log Rank Test
- Análisis multivariados
- Evaluación del punto de corte para Ki67

CONSIDERACIONES ETICAS

- El trabajo se realizó sobre una base de datos de Historias Clínicas y Material de Tacos de Anatomía Patológica, utilizando un código para identificar dichas muestras, preservando la identidad de los pacientes
- Dentro de un Proyecto marco “ La matriz extracelular y el componente mioepitelial de los tumores epiteliales de glándulas salivales humanas: estudio estructural, histoquímico e inmunohistoquímico”, subsidiado por SECYT (UNC) desde 2010 hasta la fecha.
- Dicho proyecto marco se presentó ante el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas y fue aprobado según protocolo 188/14.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de todos los grupos etarios, de ambos sexos, con diagnóstico histopatológico de tumor de glándulas salivales
- Haber realizado tratamiento oncológico con radioterapia, con criterio curativo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con metástasis de inicio
- Paciente con deterioro del PS
- No disponibilidad del material histopatológico para realizar el estudio inmunohistoquímico
- No disponibilidad de la Historia Clínica para analizar su evolución

RESULTADOS

RESULTADOS

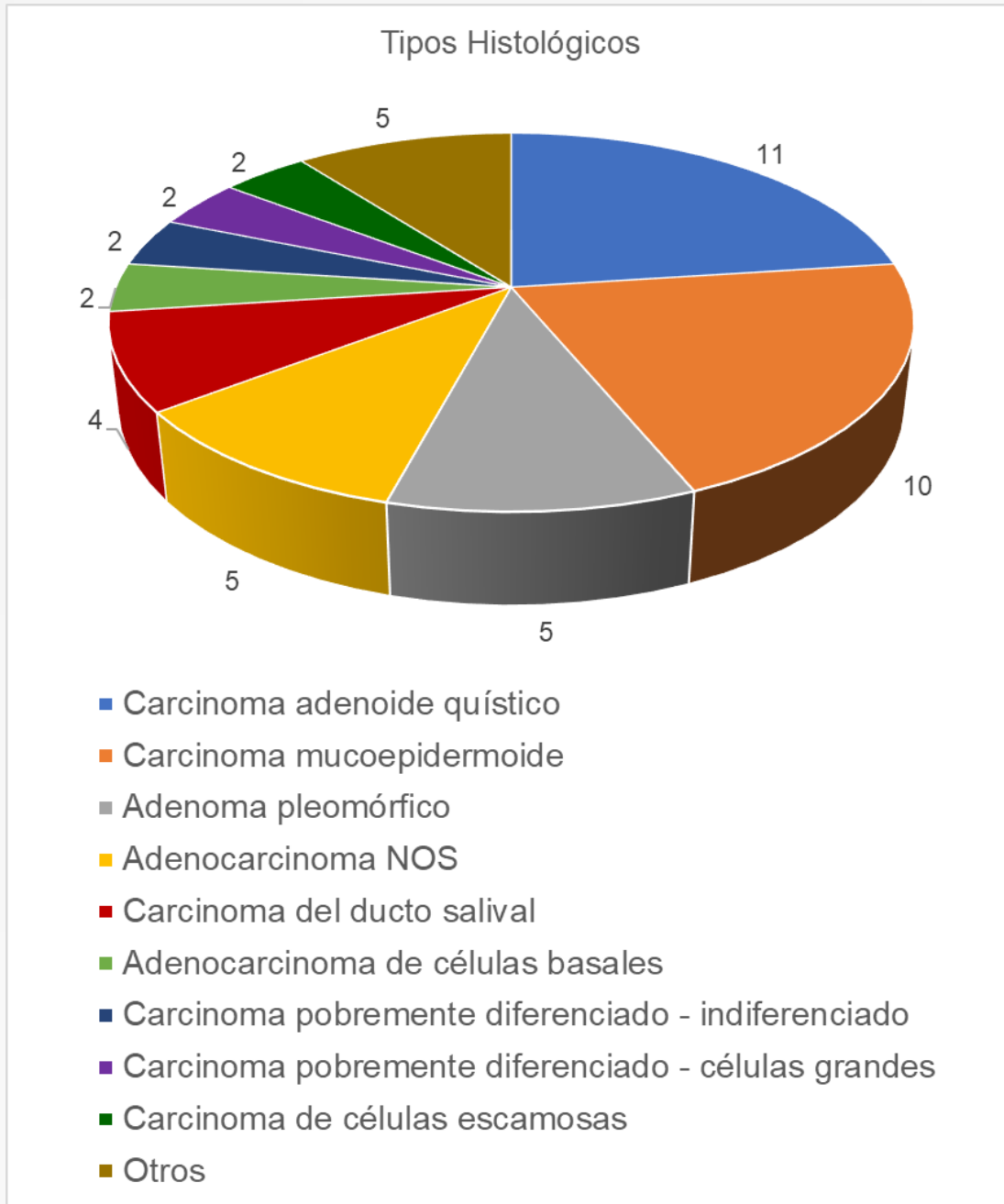
- Un total de 61 pacientes con diagnóstico de tumores de glándulas salivales fueron tratados en el Instituto con criterio curativo entre 2005 y 2016
- En solo 48 pacientes se obtuvo el material histopatológico, excluyéndose los restantes

RESULTADOS

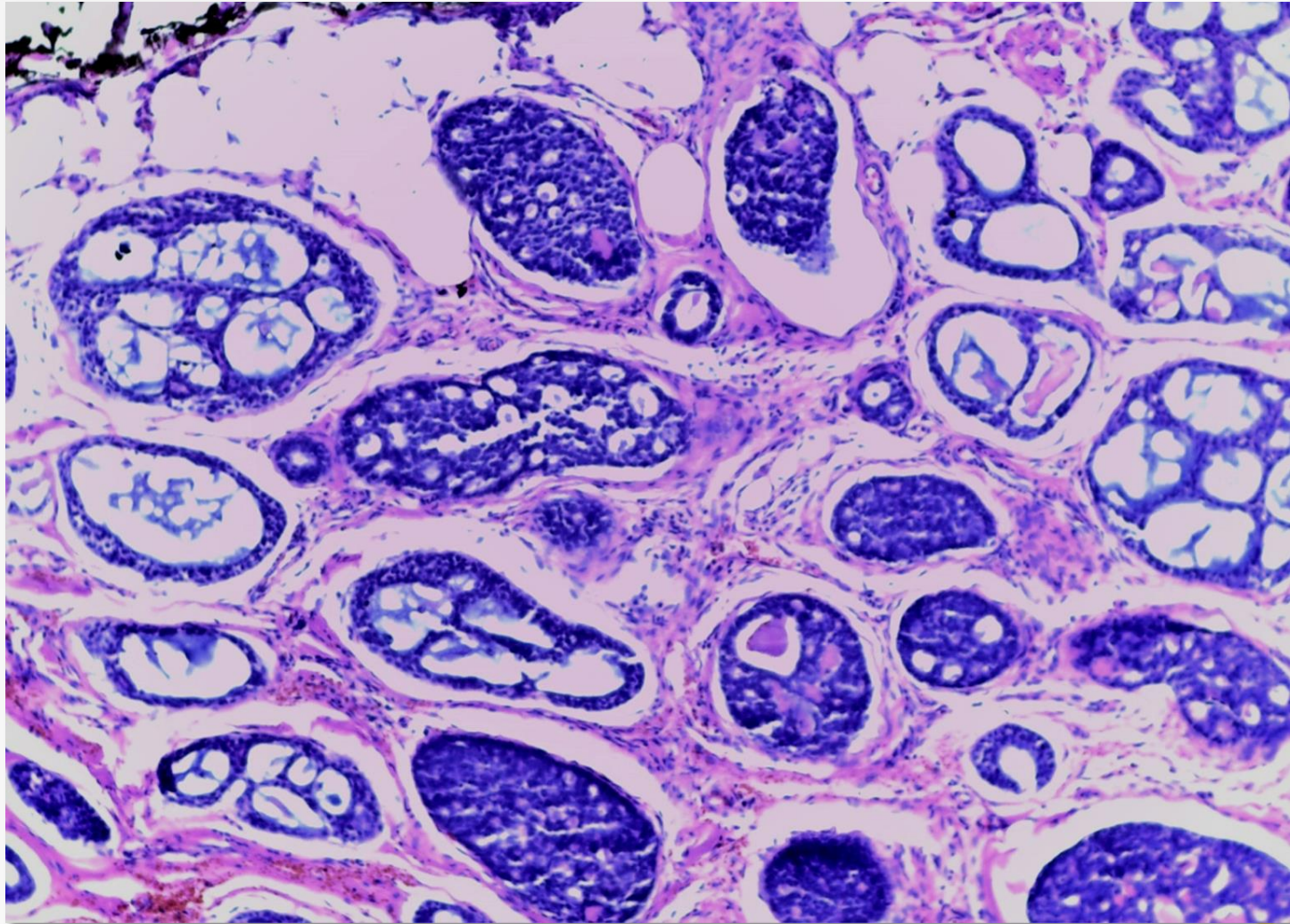
		n (%)
Edad (años) promedio (min-máx.)		58,0 (21,0-87,4)
Sexo	Femenino	24 (50,0%)
	Masculino	24 (50,0%)
KI67 (UNIDADES) promedio (min-máx.)		18 (0-42)
Clasificación de Ki67	Alto	21 (43,7%)
	Bajo	21 (43,7%)
	Negativo	6 (12,6%)
Ubicación (origen)	Parótida	42 (87,4%)
	Submandibular	6 (12,6%)
Estadificación T	T1	5 (10,4%)
	T2	23 (47,9%)
	T3	12 (25,0%)
	T4	8 (16,7%)
Estadificación N	N0	24 (50,0%)
	N1	14 (29,2%)
	N2	10 (20,8%)
Estadío	EI	4 (8,3%)
	EII	13 (27,1%)
	EIII	16 (33,3%)
	EIV	15 (31,2%)
Tipo de Cirugía	Resección total	32 (66,7%)
	Resección parcial	14 (29,1%)
	Biopsia	2 (4,2%)
Linfadenectomía	Si	19 (39,6%)
	No	29 (60,4%)
Tipo de radioterapia	IMRT	29 (60,4%)
	CRT	19 (39,6%)
Quimioterapia	Si	6 (12,6%)
	No	42 (87,4%)

Diagnóstico histológico (n=48)

- Carcinoma adenoide quístico 11
- Carcinoma mucoepidermoide 10
- Adenoma pleomórfico 5
- Adenocarcinoma NOS 5
- Carcinoma del ducto salival 4
- Carcinoma epidermoide 2
- Carcinoma de células grandes 2
- Carcinoma poco diferenciado 2
- Carcinoma de células basales 2
- Carcinoma de células acinares 1
- Carcinoma de células pequeñas 1
- Carcinoma epitelial - mioepitelial 1
- Carcinoma secretorio 1
- Carcinoma ex adenoma pleomórfico 1



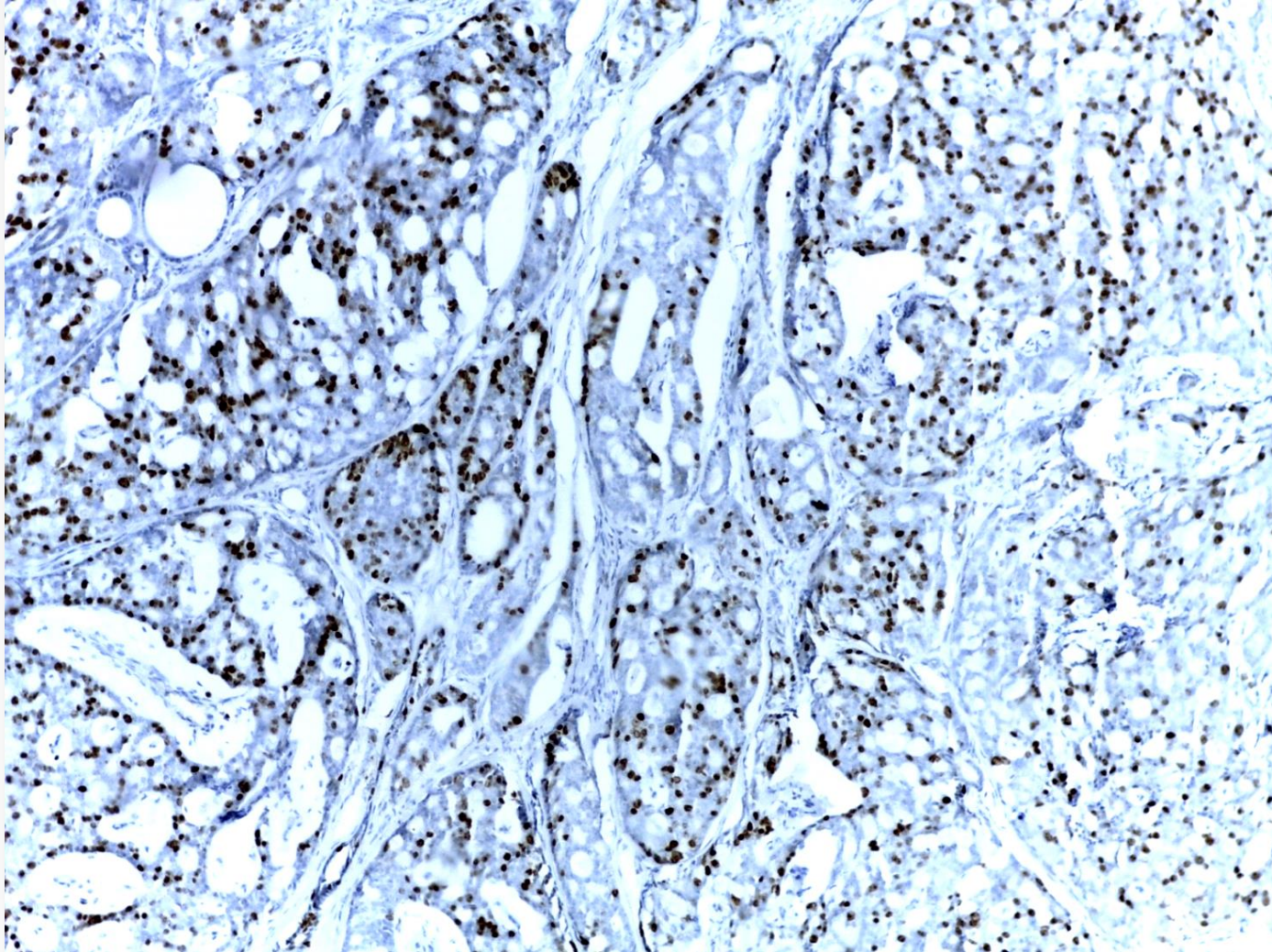
Carcinoma adenoide quístico



RESULTADOS

Carcinoma adenoide quístico, en donde se observa un patrón histológico de tipo cribiforme HE 100x

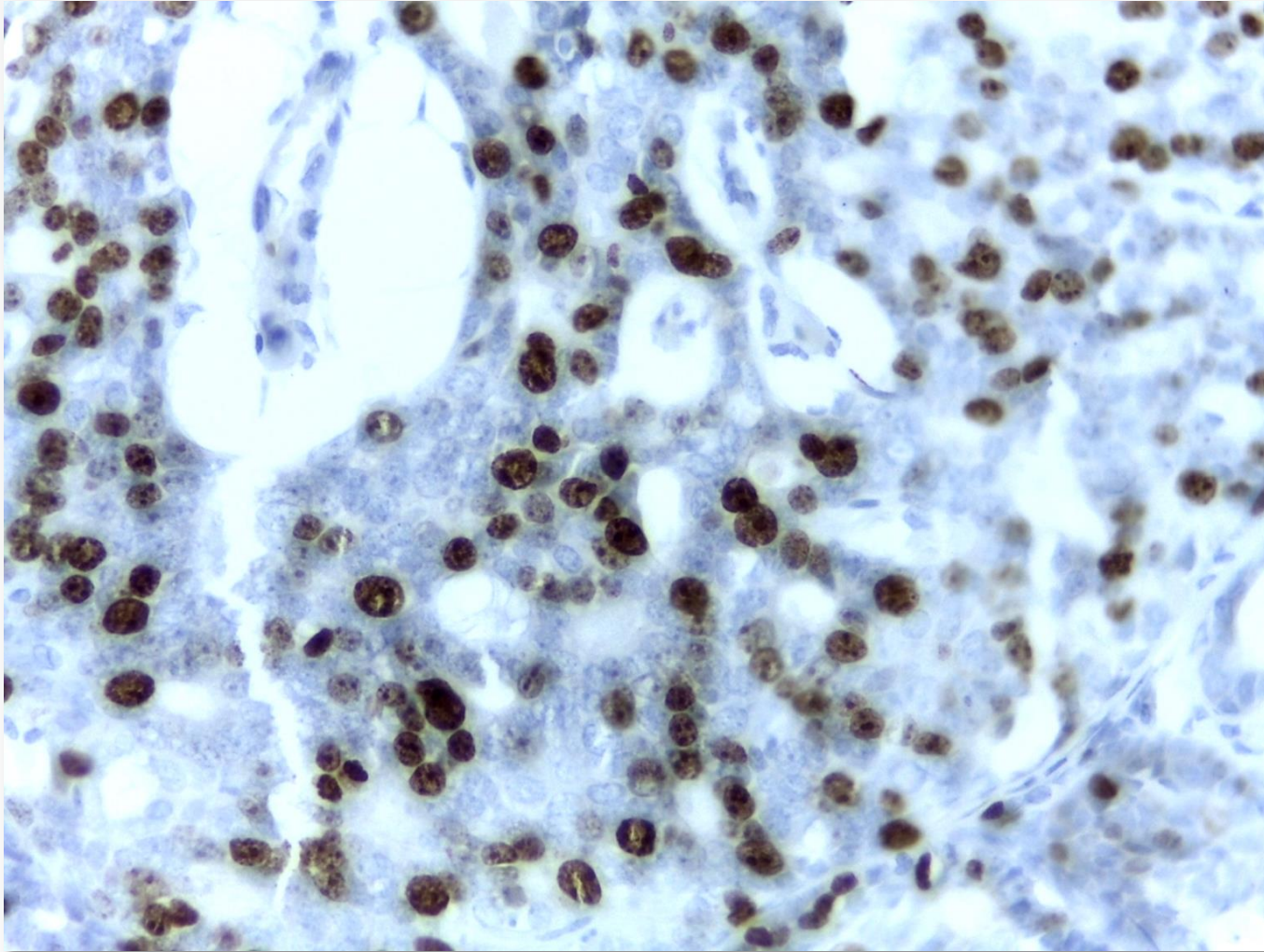
Carcinoma adenoide quístico



RESULTADOS

Carcinoma adenoide quístico Ki67 positivo en más del 20% de las células 100x

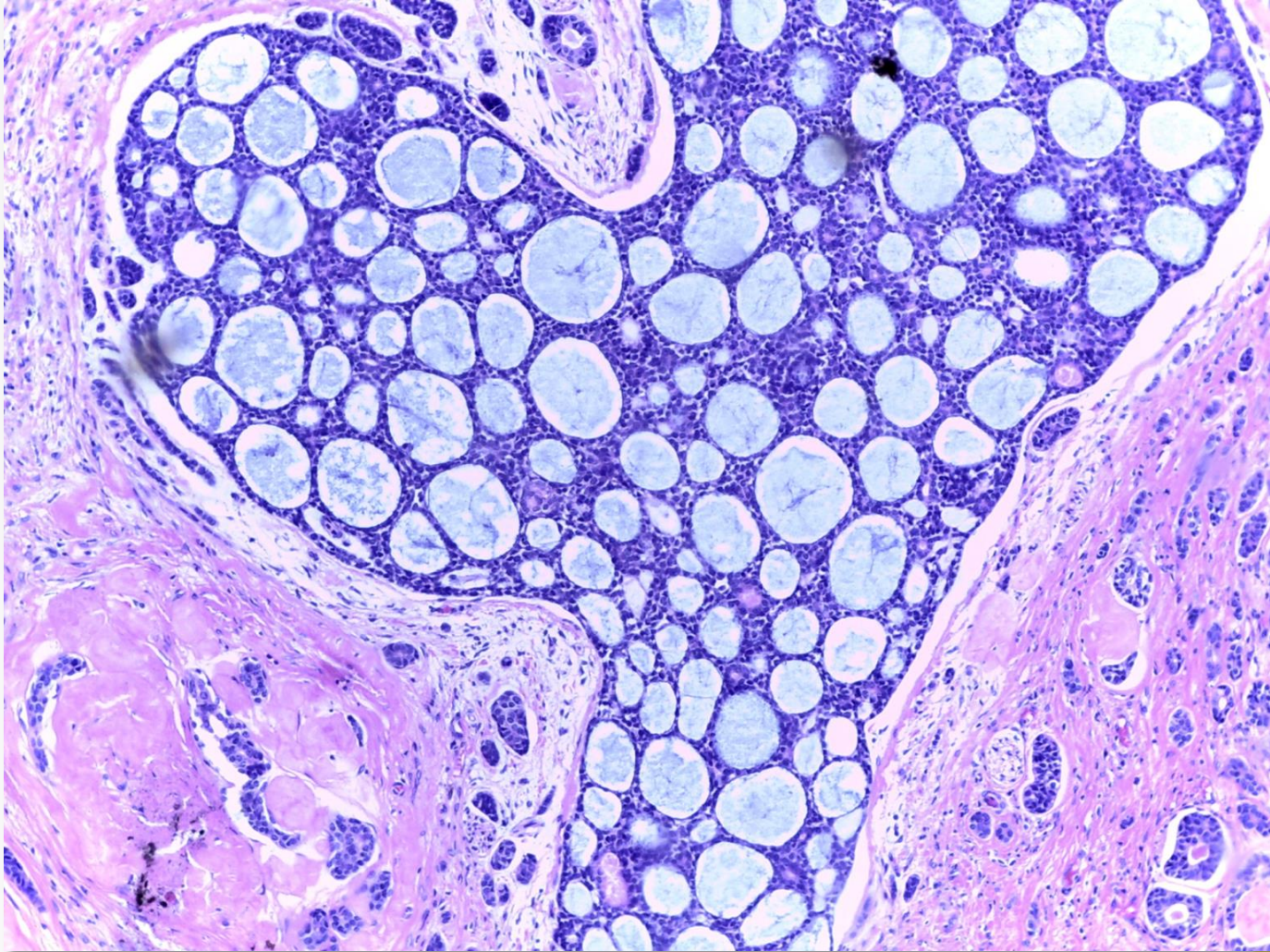
Carcinoma adenoide quístico



RESULTADOS

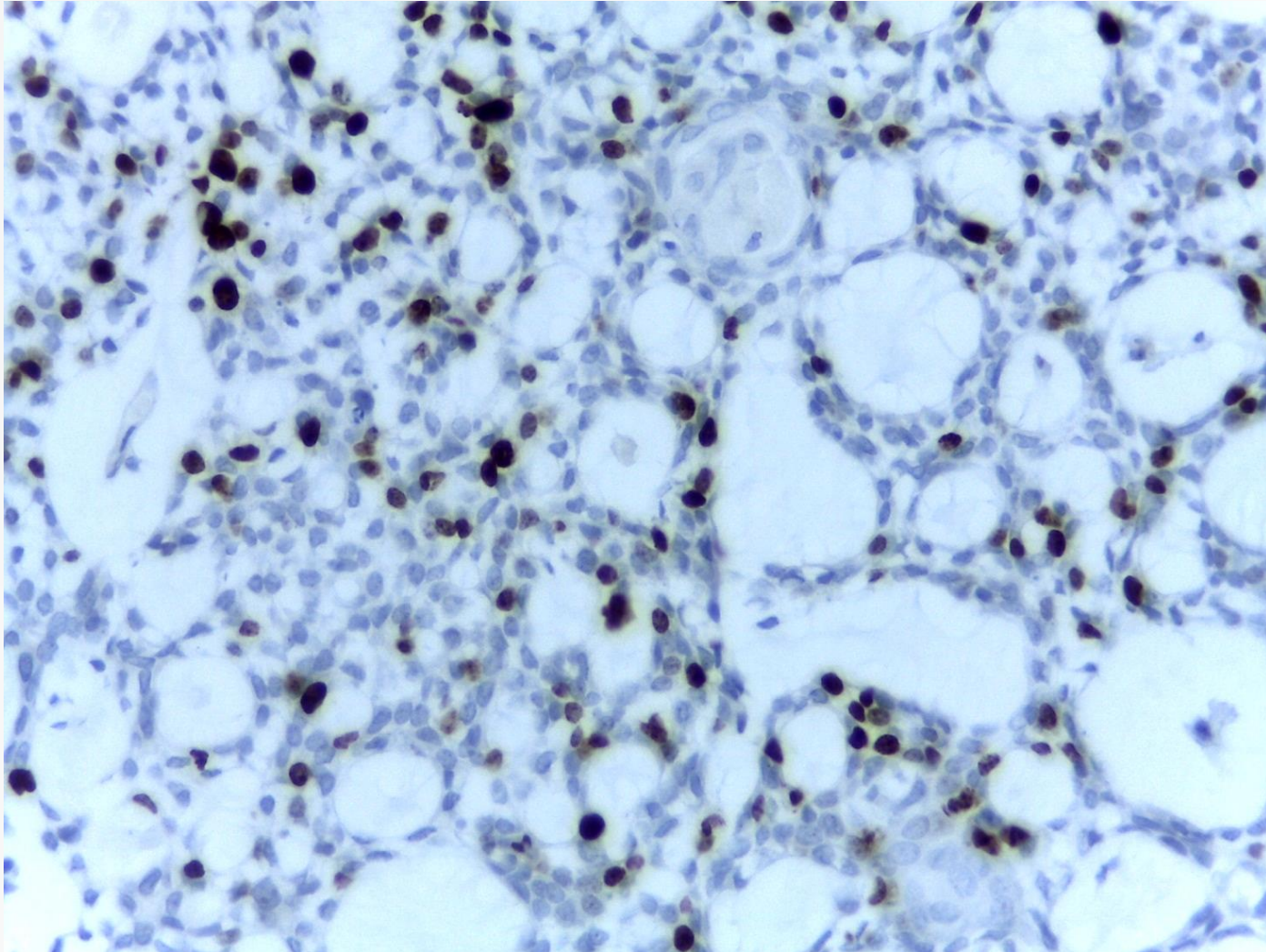
Carcinoma adenoide quístico Ki67 positivo en más del 20% de las células. 400x

Carcinoma adenoide quístico



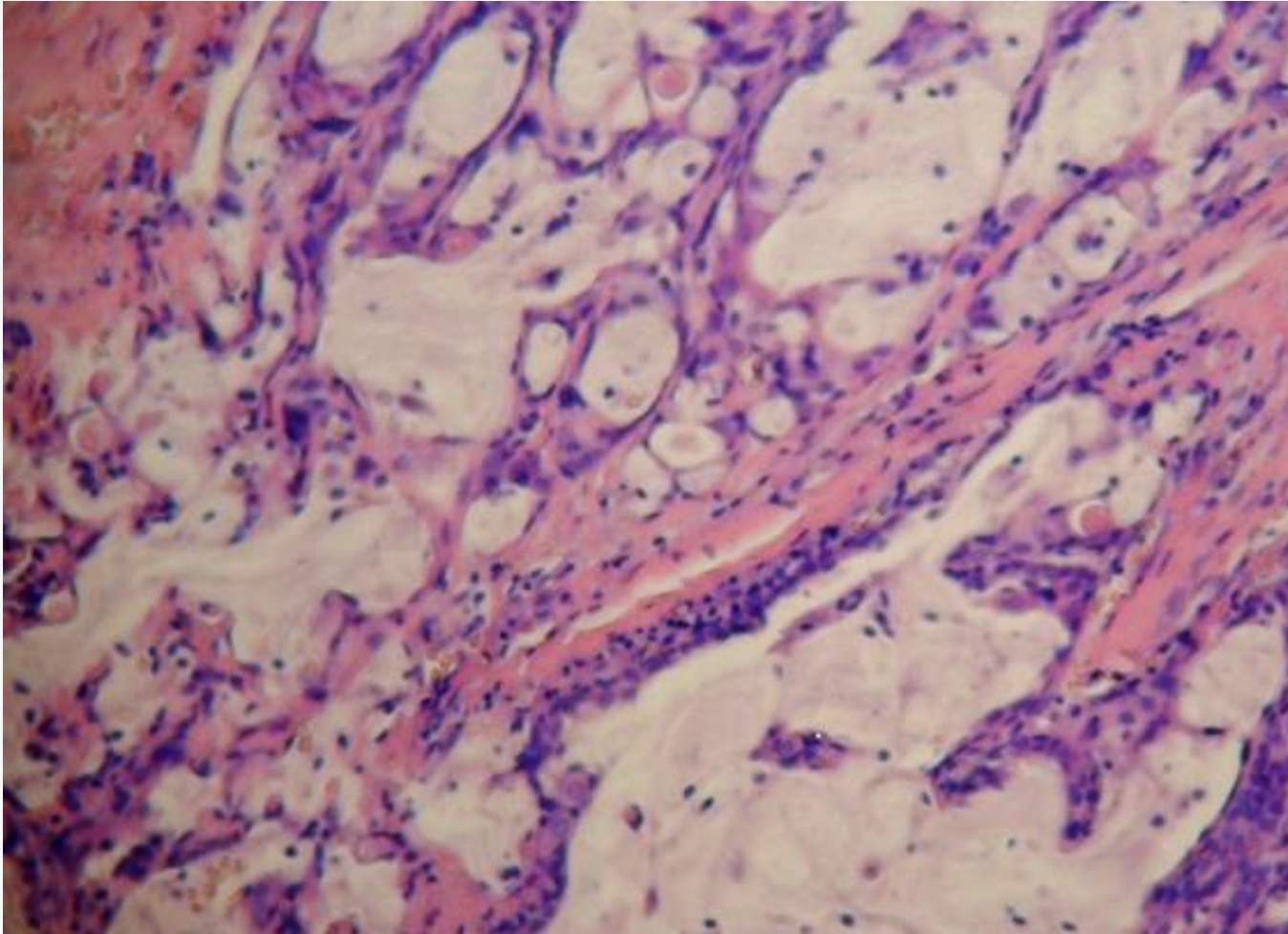
Carcinoma adenoide quístico, en donde se observa un patrón histológico de tipo cribiforme HE 100x

Carcinoma adenoide quístico



Carcinoma adenoide quístico Ki67 positivo en menos del 20% de las células. 100x

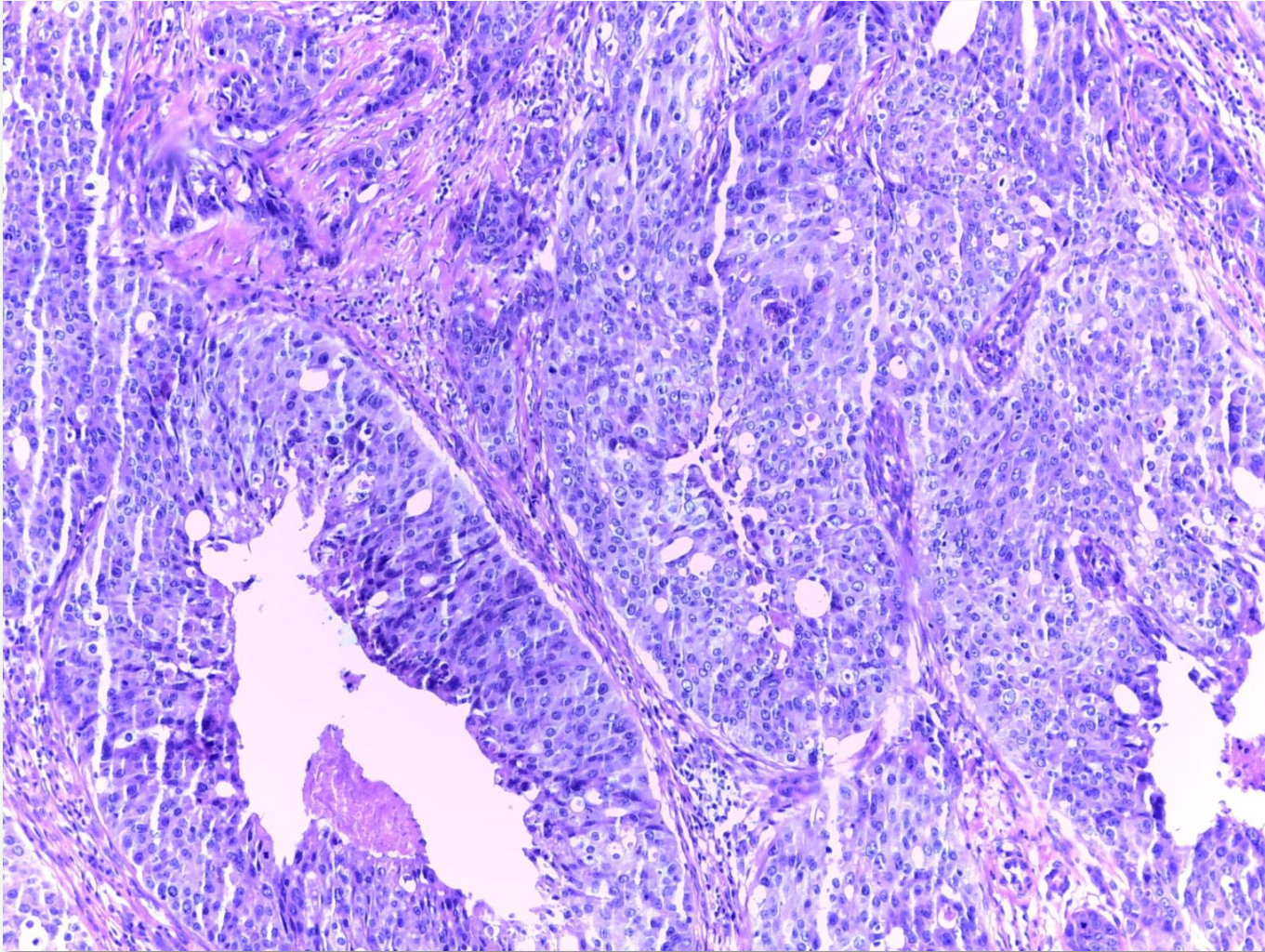
Carcinoma mucoepidermoide



RESULTADOS

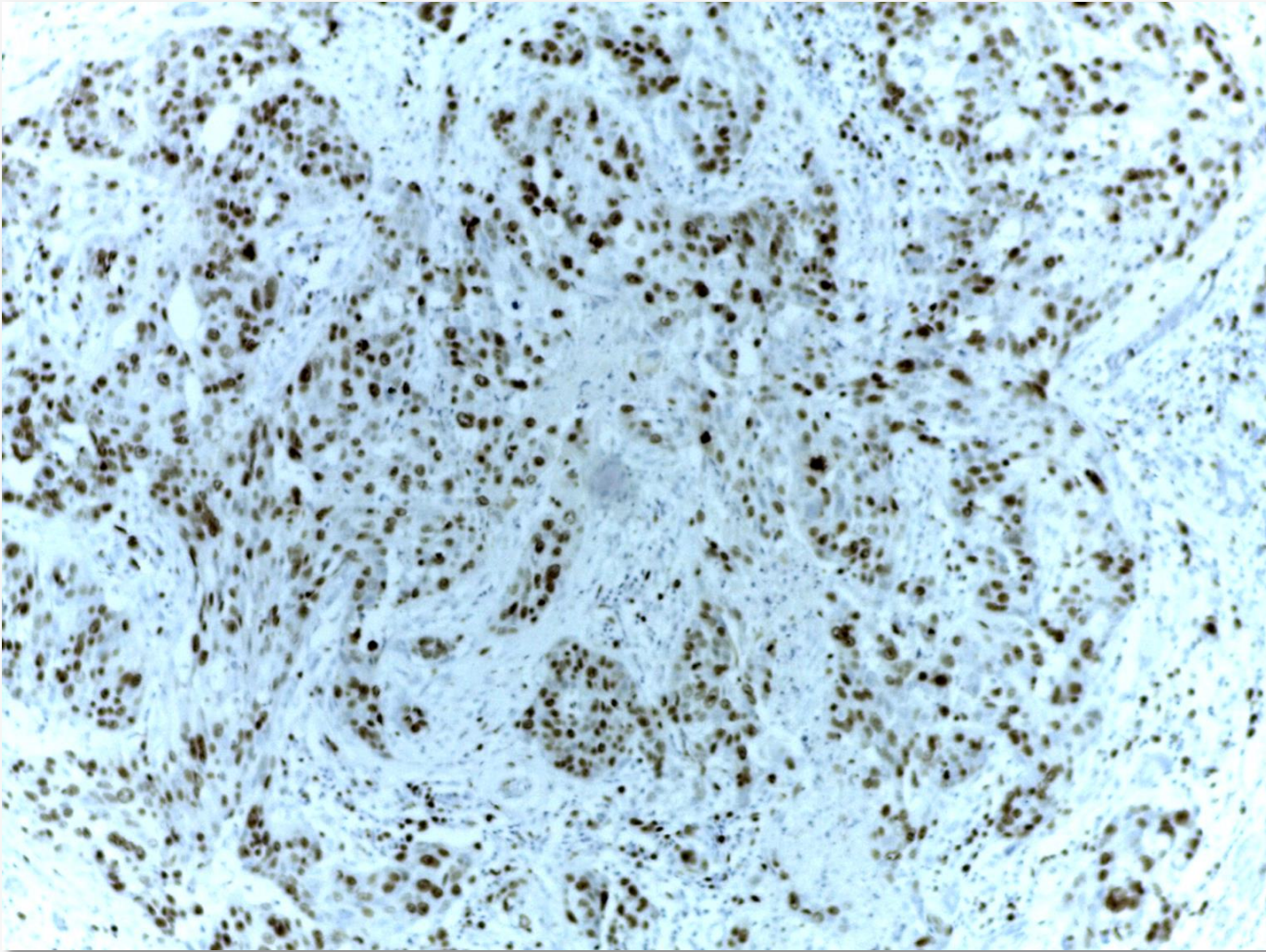
Carcinoma mucoepidermoide, con lagos de mucina, rodeado de células anaplásicas y células mucosecretoras HE 100x

Carcinoma mucoepidermoide



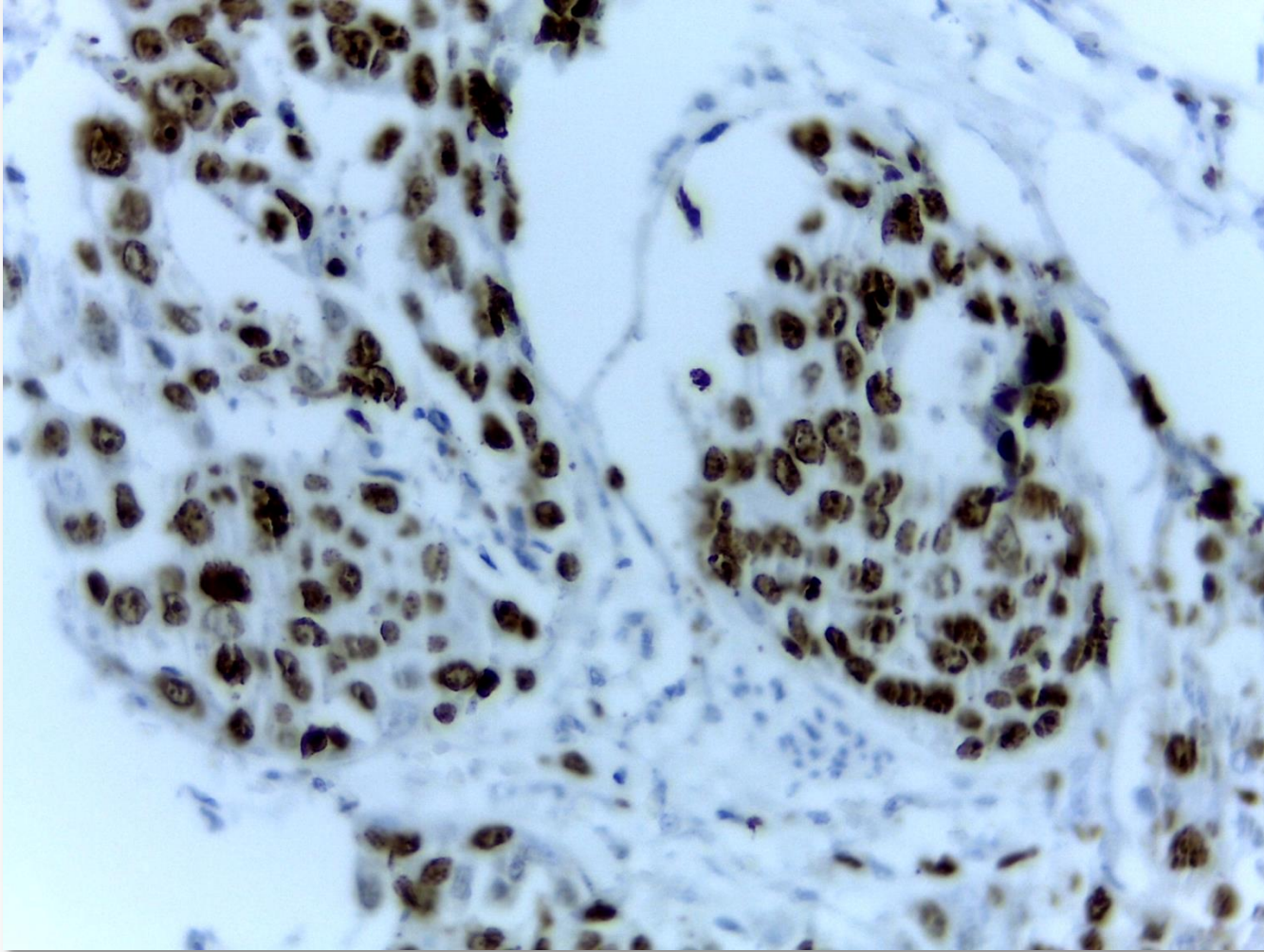
Carcinoma mucoepidermoide, con abundante proliferación celular, de alto grado. HE 100x

Carcinoma mucoepidermoide



Carcinoma mucoepidermoide Ki67 positivo en más del 20% de las células. 100x

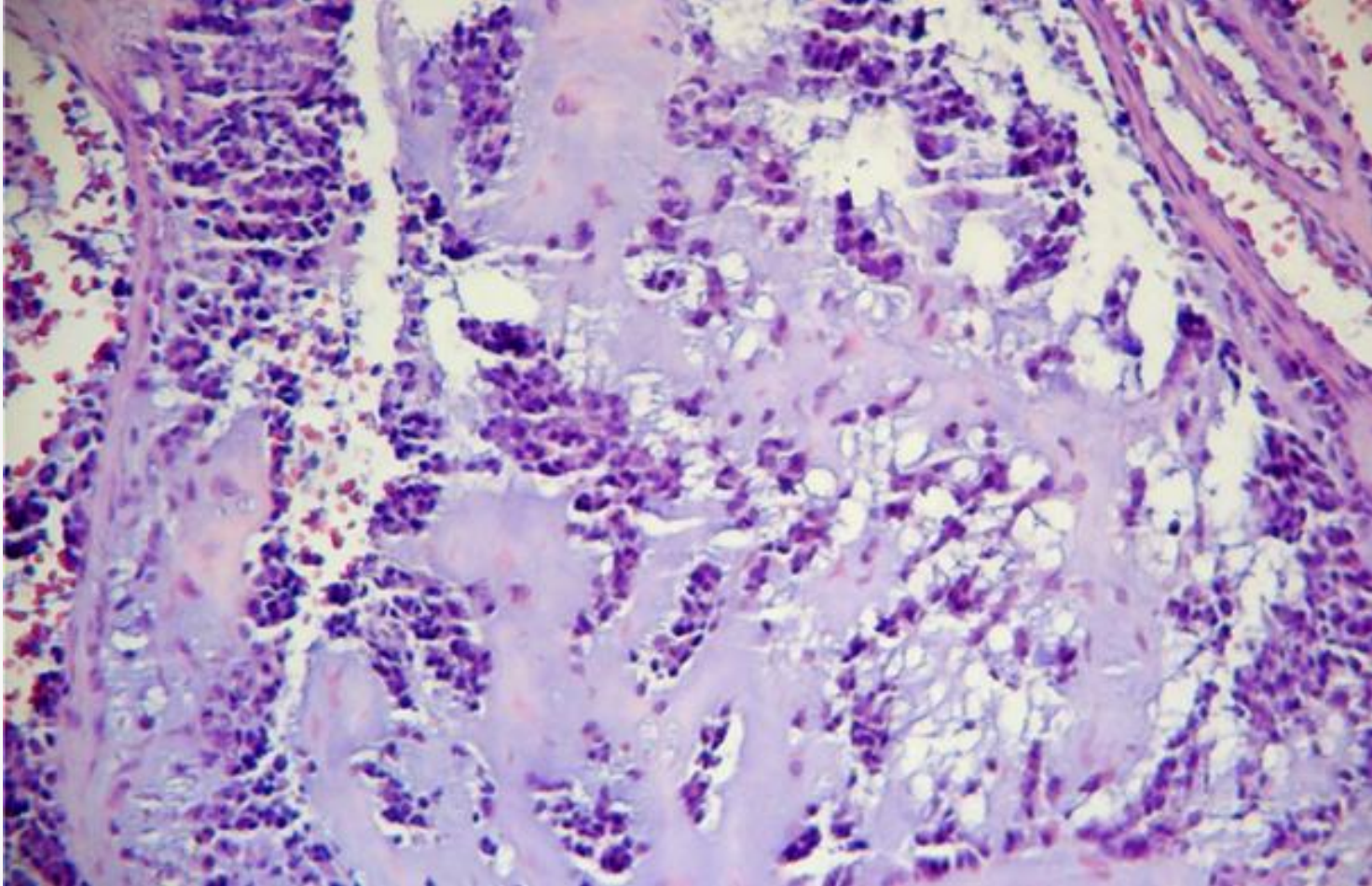
Carcinoma mucoepidermoide



RESULTADOS

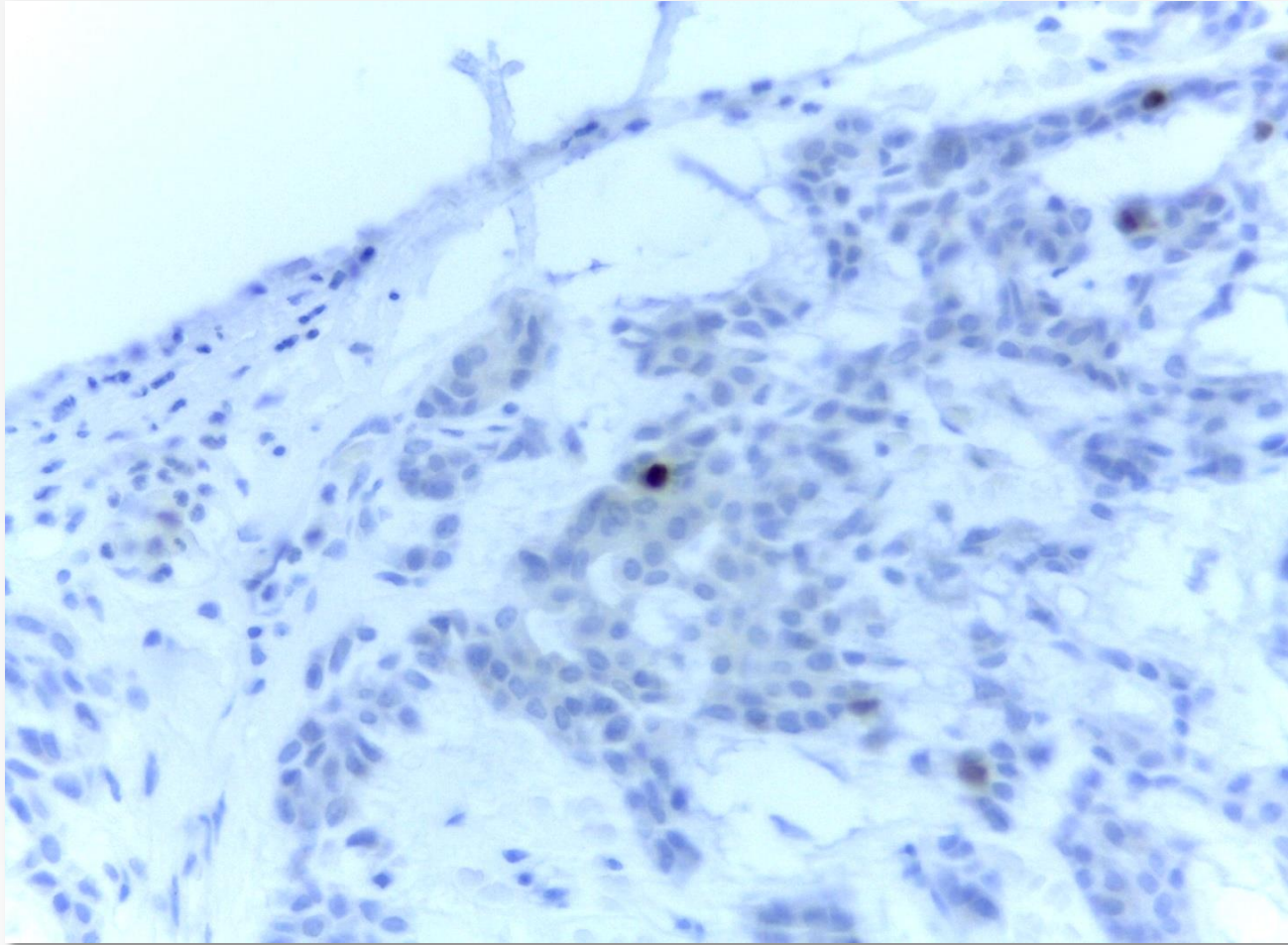
Carcinoma mucoepidermoide Ki67 positivo en más del 20% de las células. 400x

Adenoma pleomórfico



Adenoma pleomórfico, se observan nidos celulares alternando con áreas estromales hialinizadas HE 100x

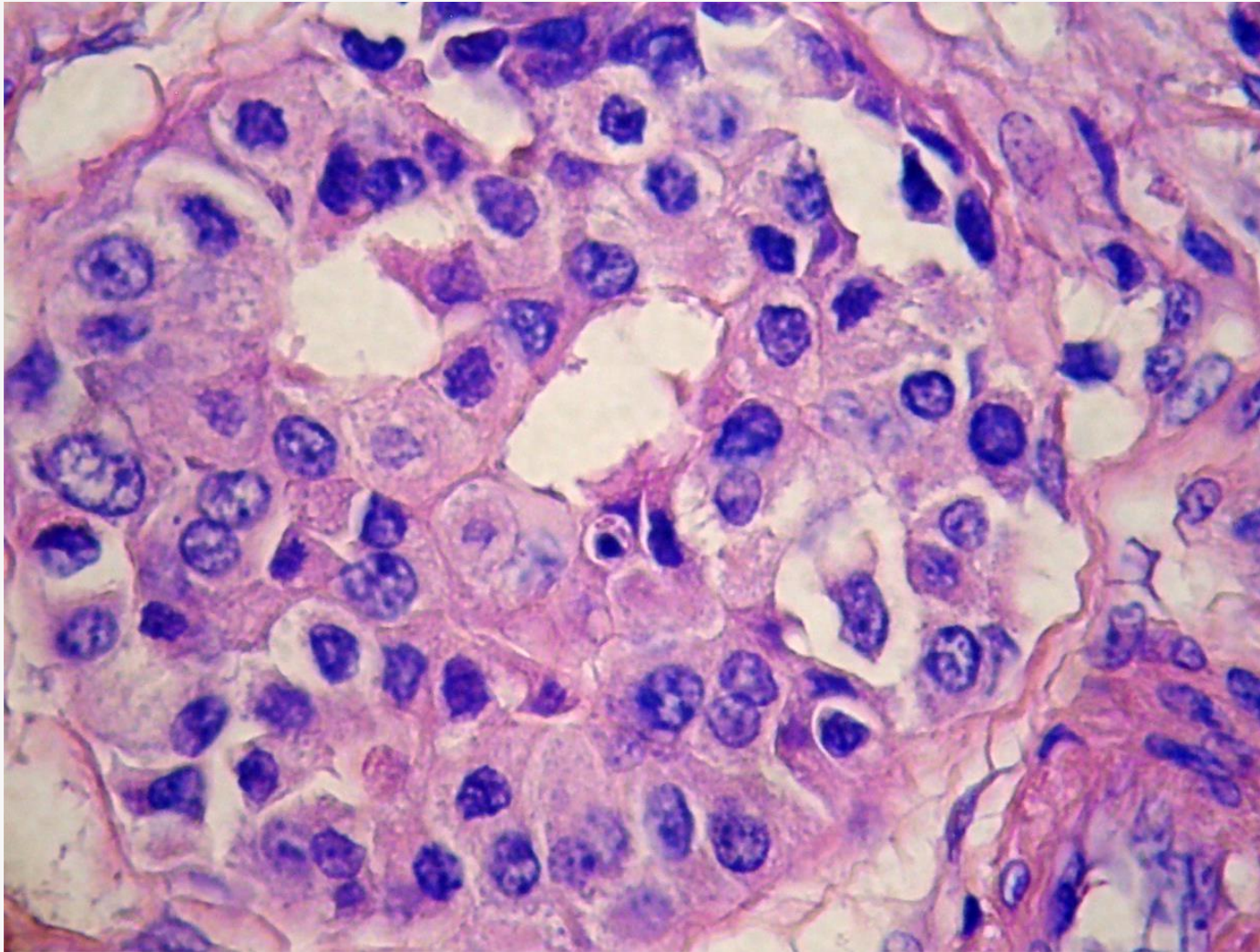
Adenoma pleomórfico



RESULTADOS

Adenoma pleomórfico Ki67 en menos del 1% de las células. 100x

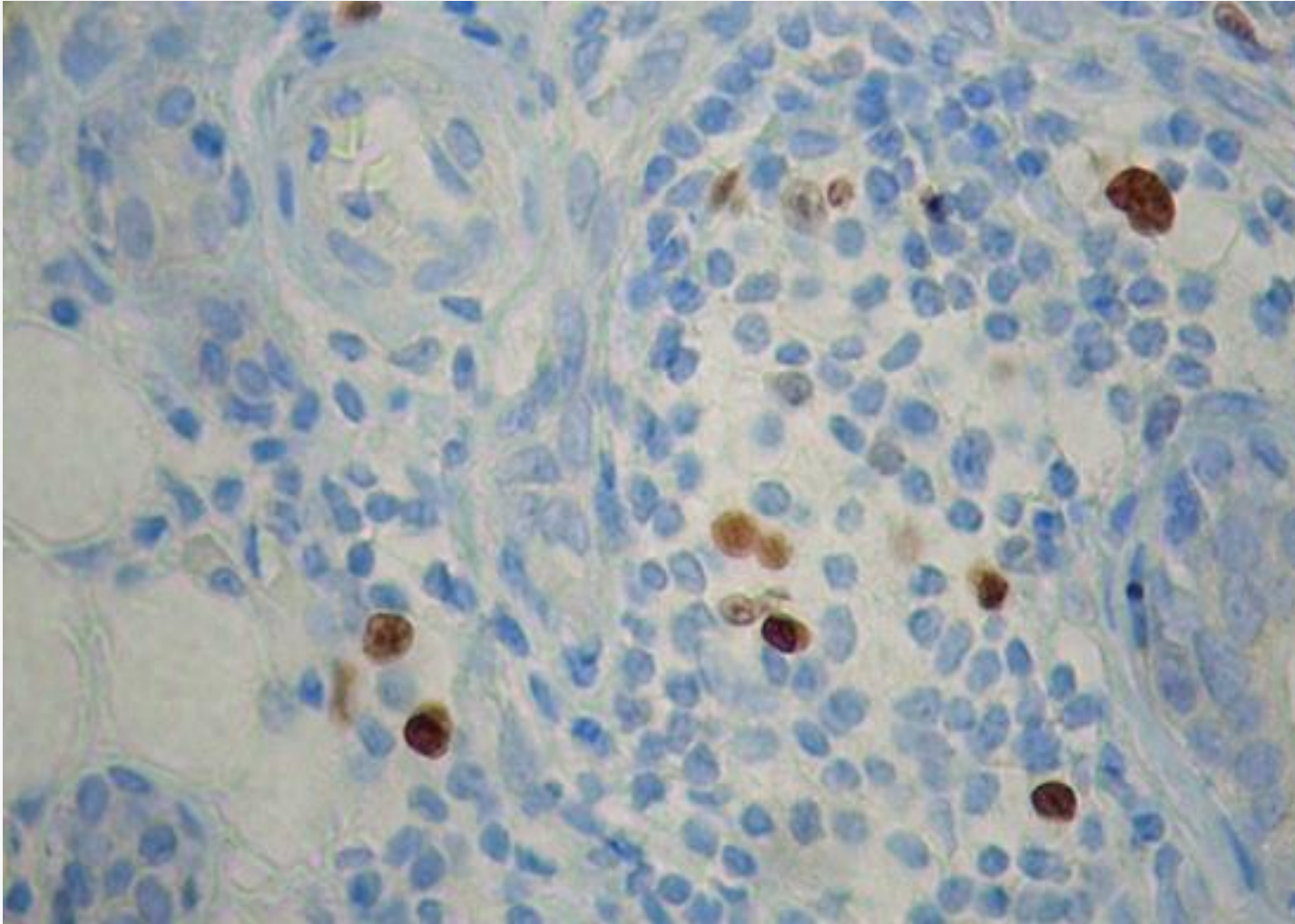
Adenocarcinoma NOS



RESULTADOS

Adenocarcinoma NOS moderadamente diferenciado. HE 400x

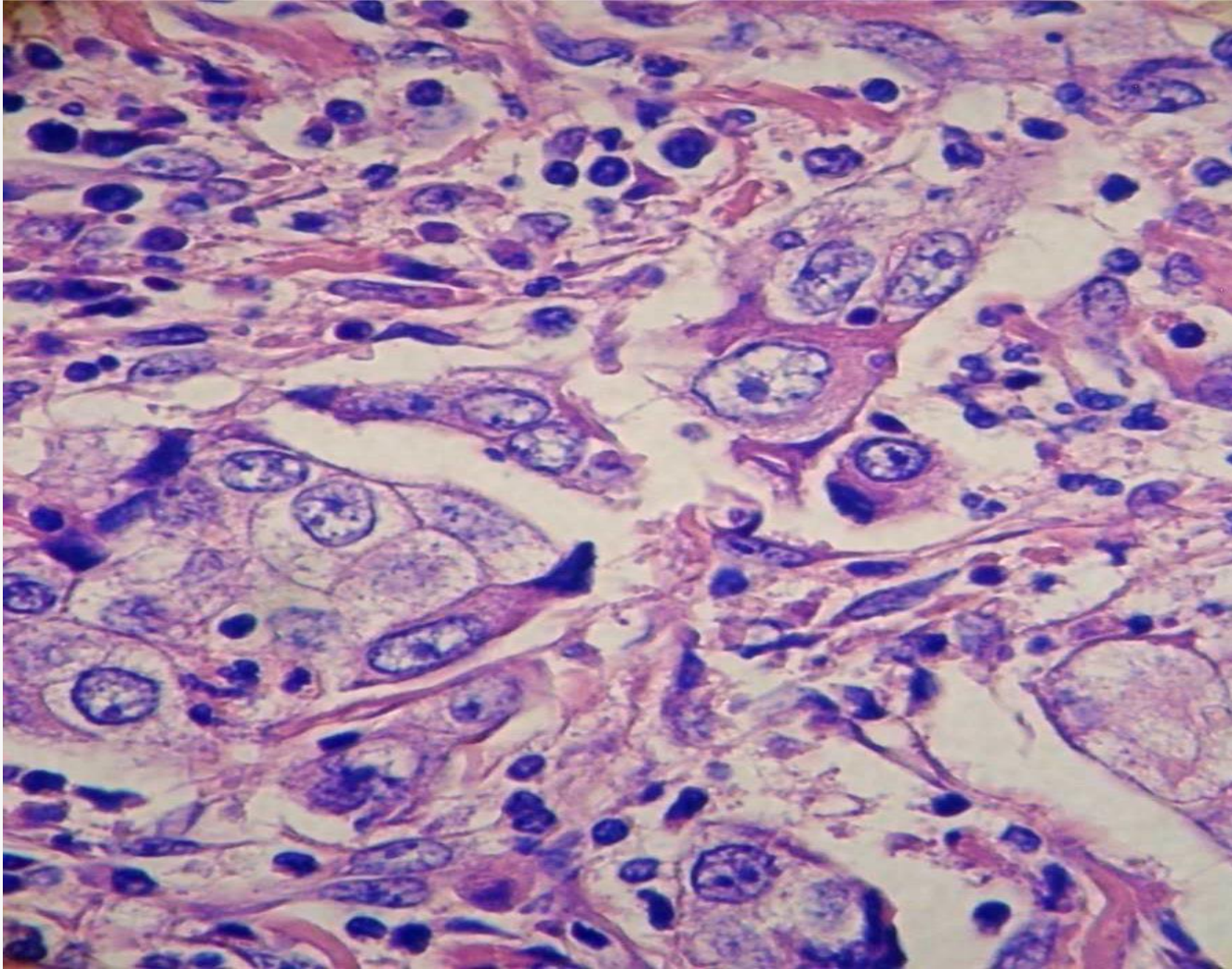
Adenocarcinoma NOS



RESULTADOS

Adenocarcinoma NOS moderadamente diferenciado, Ki67 positivo en menos del 20% de las células. 400x

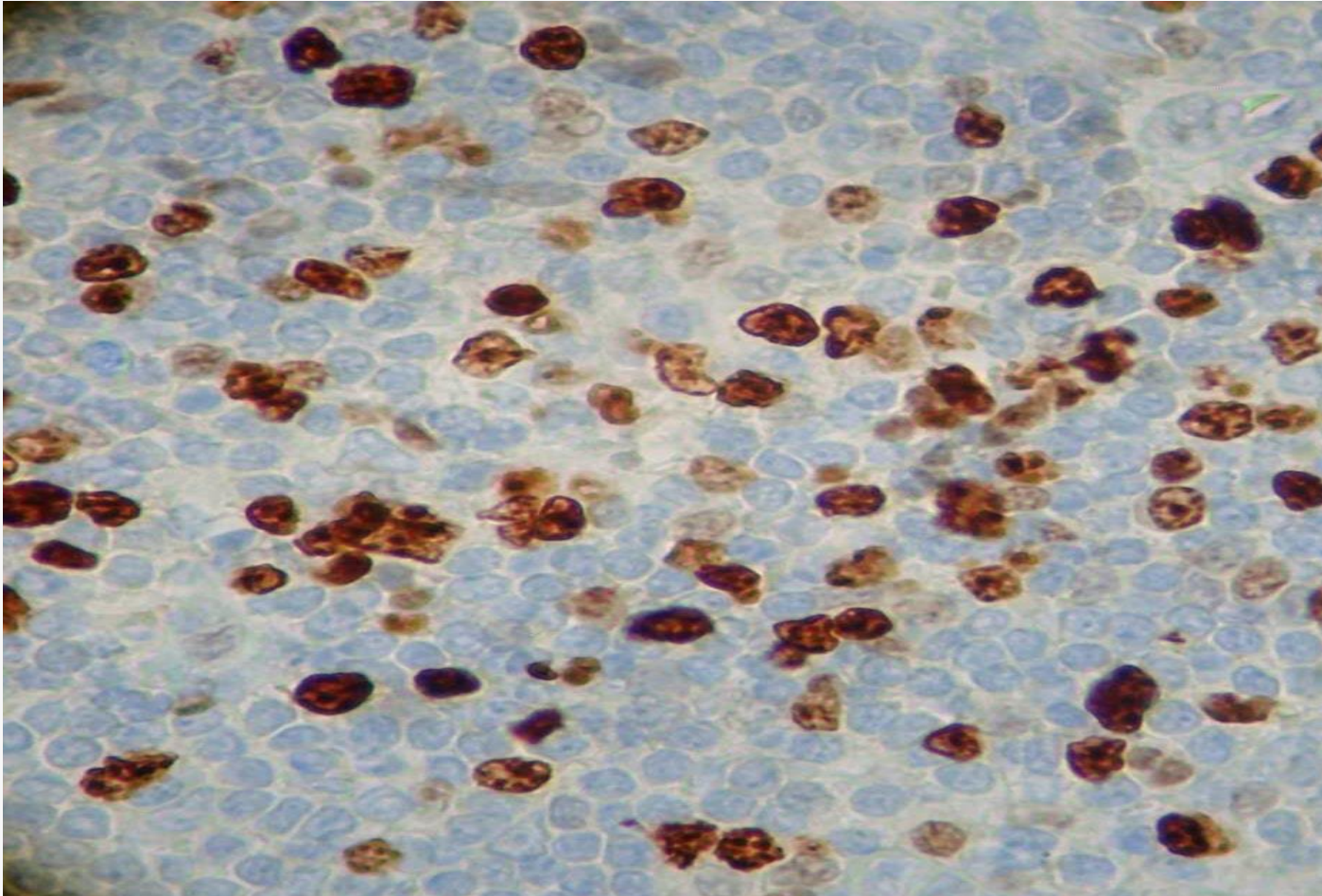
Adenocarcinoma NOS



RESULTADOS

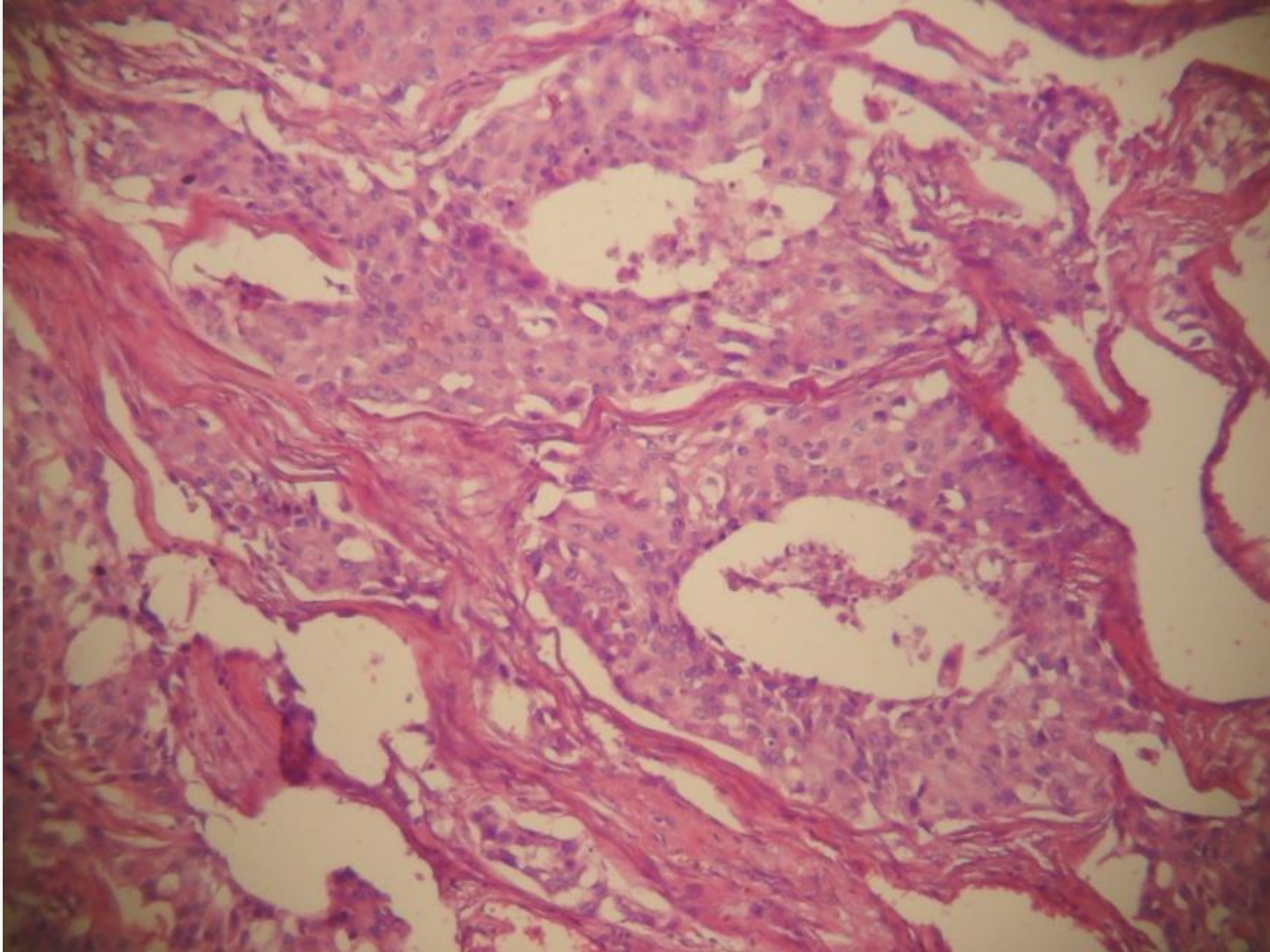
Adenocarcinoma NOS de alto grado. HE 400x

Adenocarcinoma NOS



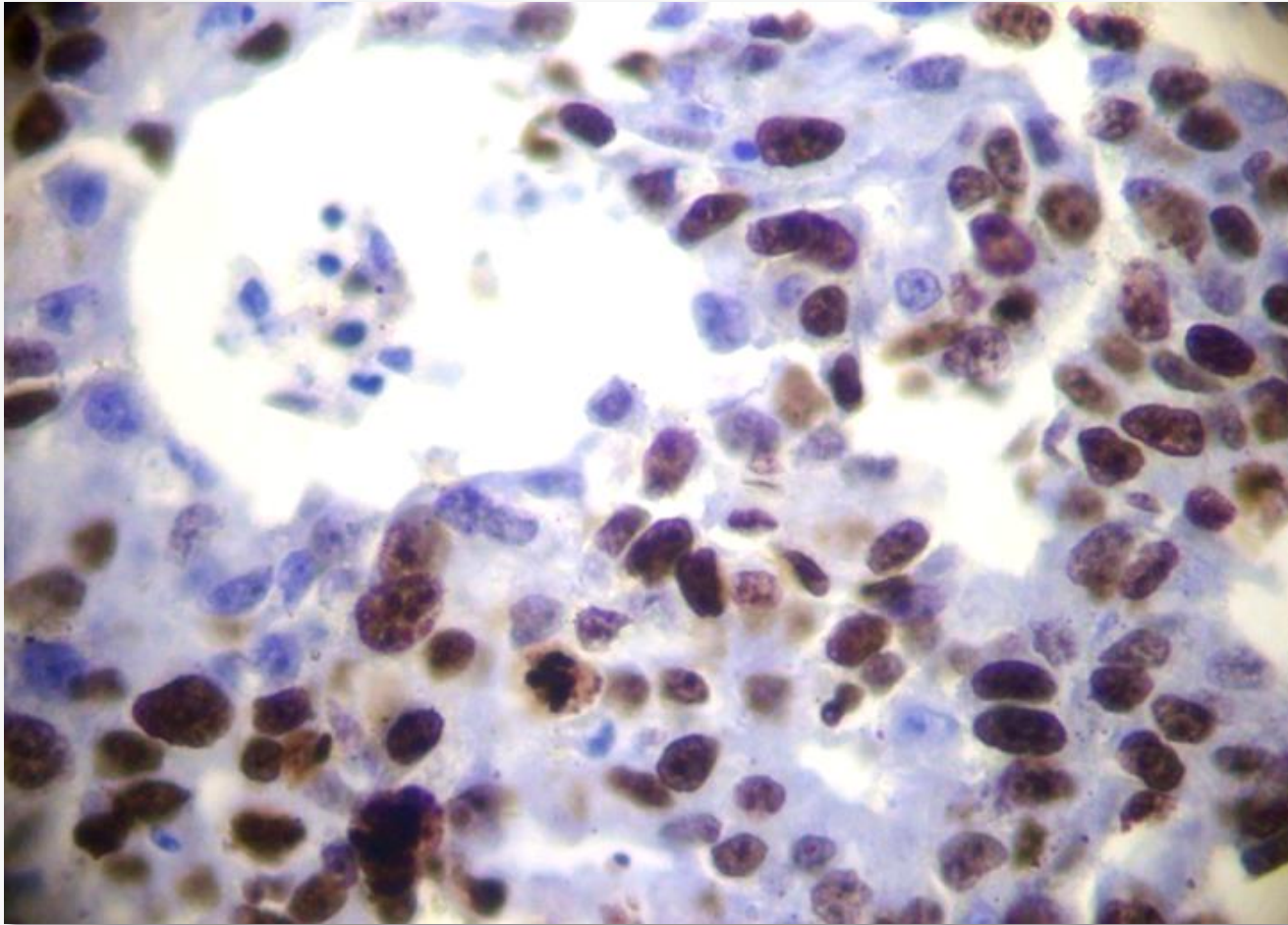
Adenocarcinoma NOS de alto grado, Ki67 positivo en más del 20% de las células. 400x

Carcinoma del ducto salival



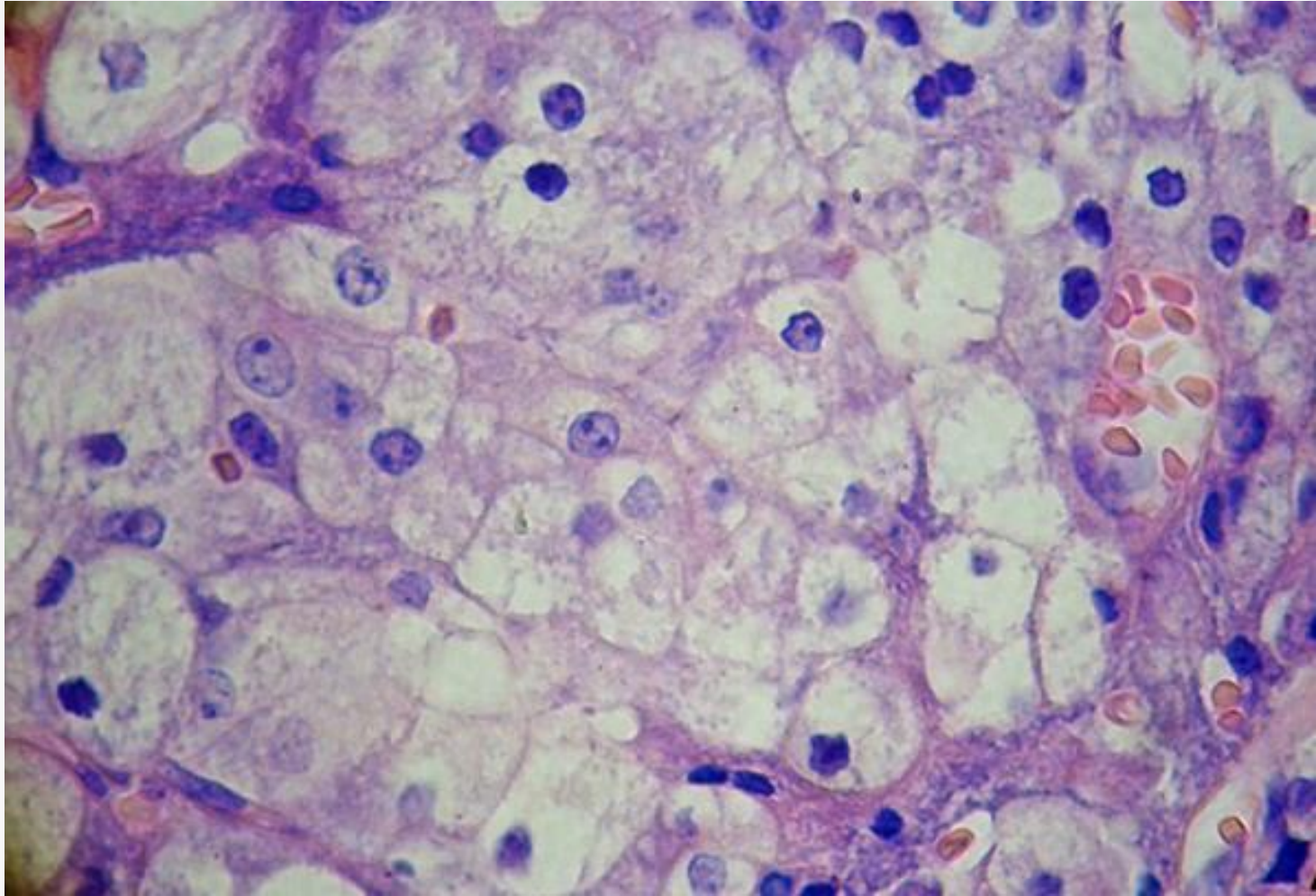
Carcinoma del ducto salival, donde se observa el área cribriforme con abundantes células HE 100x

Carcinoma del ducto salival



Carcinoma ductal Ki67 positivo en más del 20% de las células. 400x

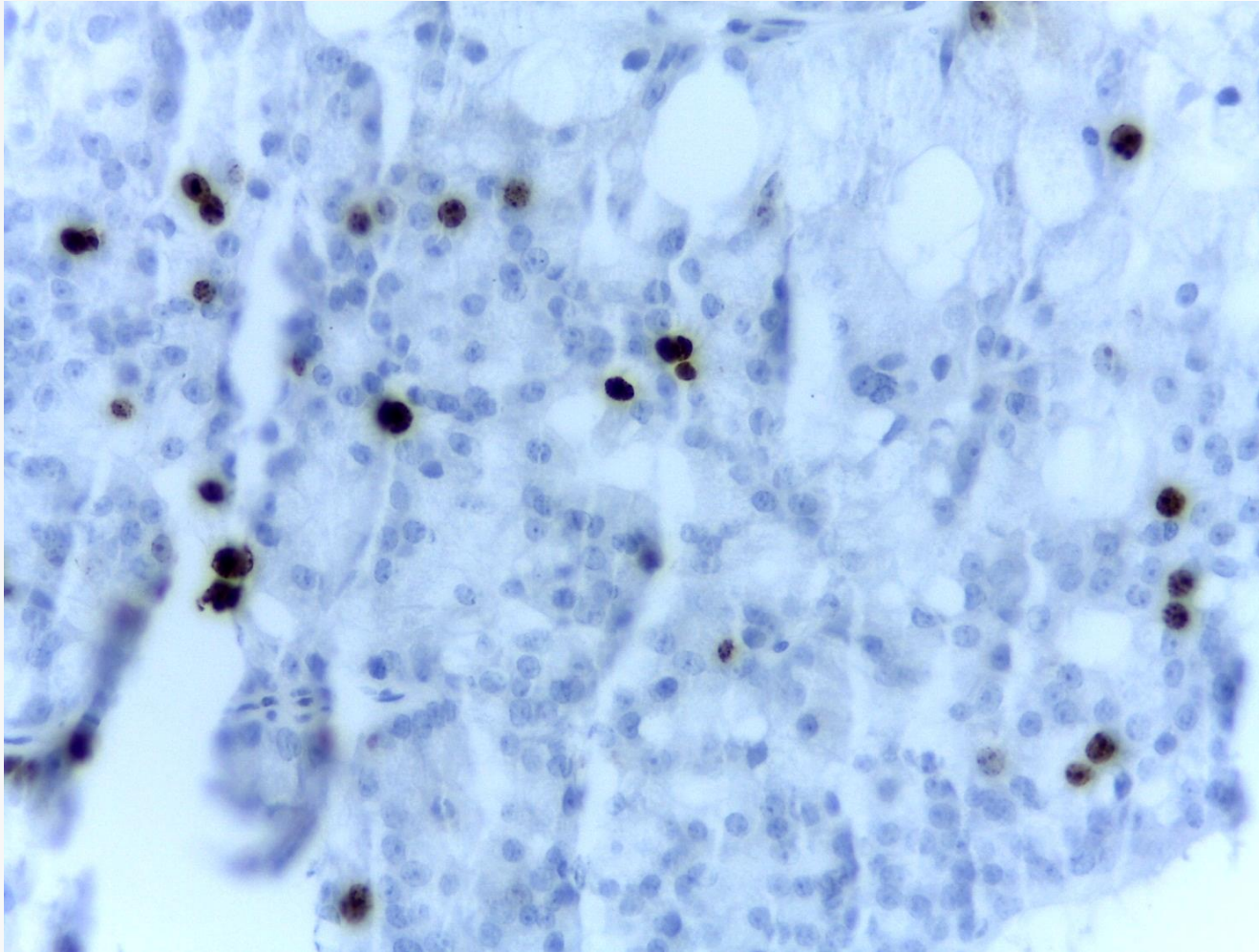
Carcinoma de células acinares



RESULTADOS

Carcinoma de células acinares, en donde se observan células neoplásicas con diferenciación de serocitos HE 400x

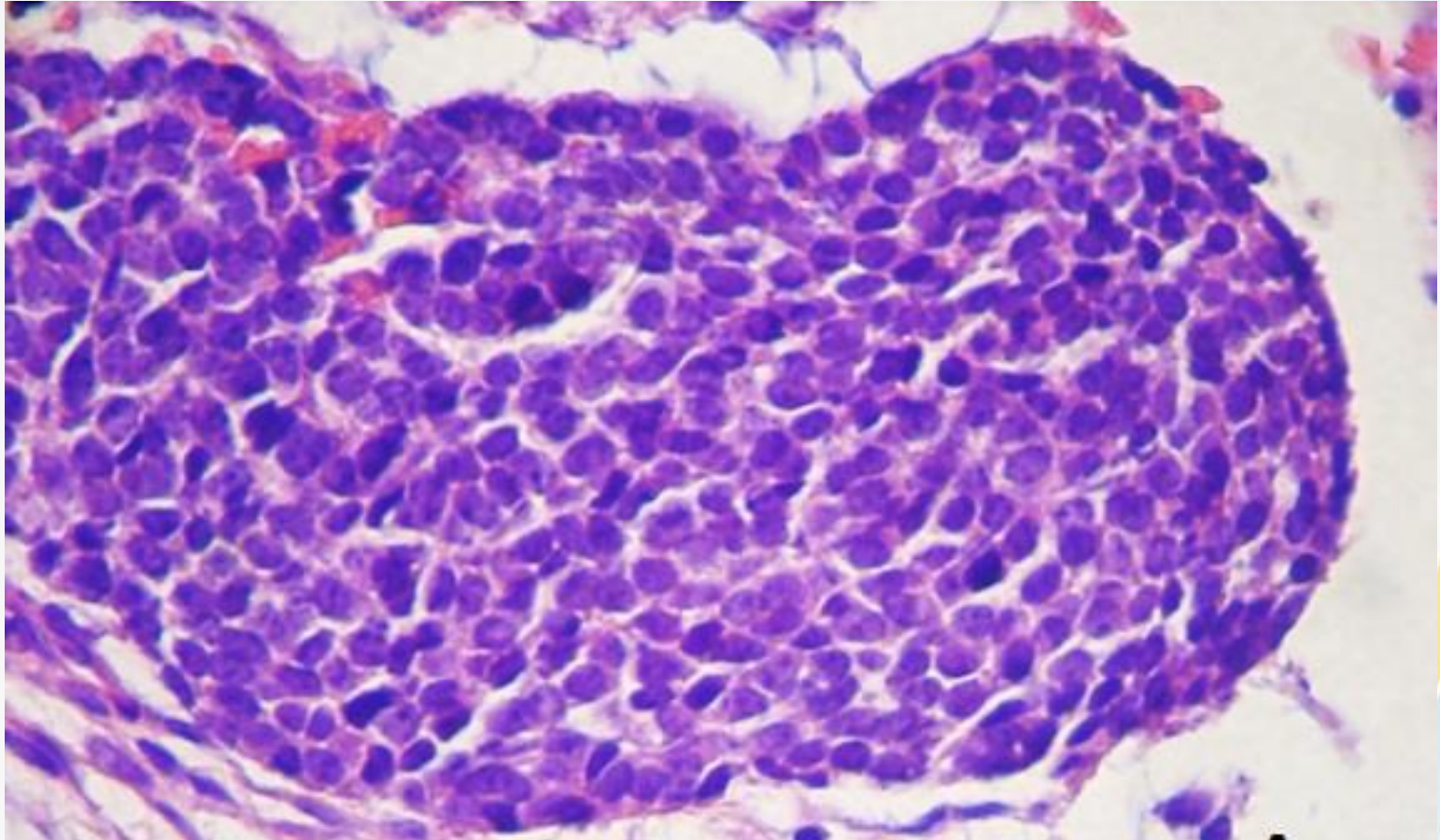
Carcinoma de células acinares



RESULTADOS

Carcinoma de células acinares Ki67 positivo en menos del 20% de las células, 100x

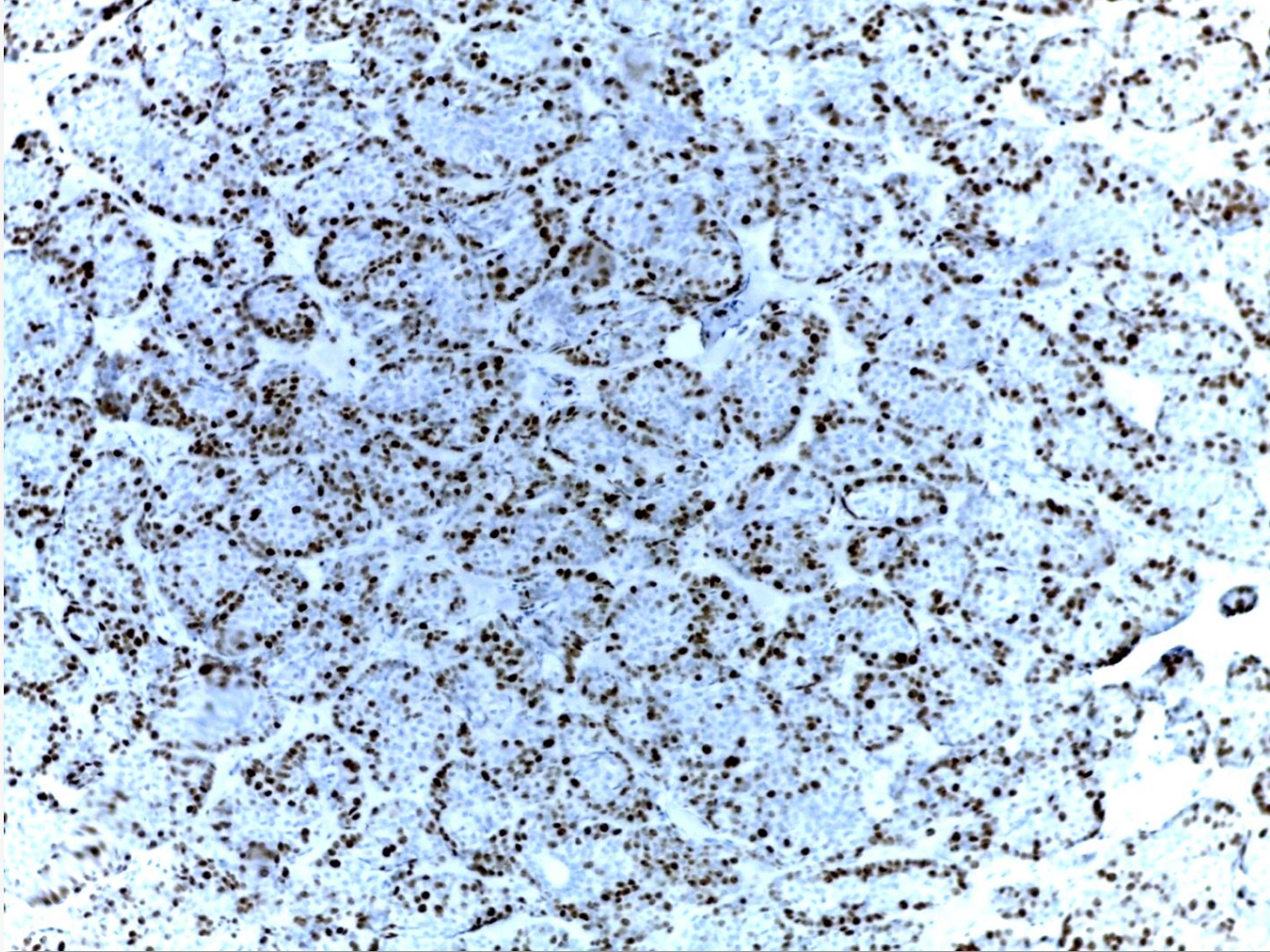
Adenocarcinoma de células basales



RESULTADOS

Adenocarcinoma de células basales, donde se observa un patrón sólido HE 400x

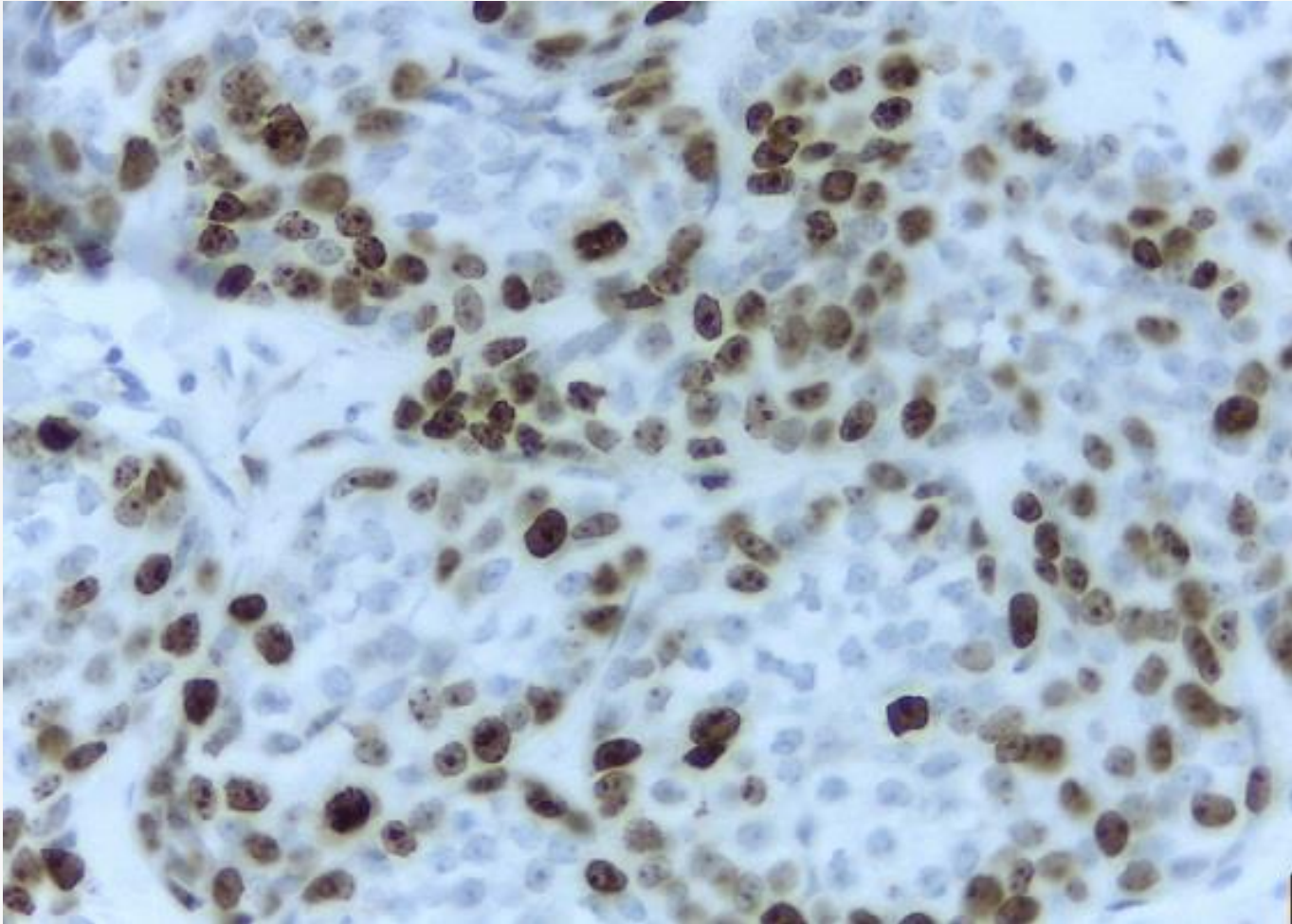
Adenocarcinoma de células basales



Adenocarcinoma de células basales Ki67 positivo en más del 20% de las células, 100x

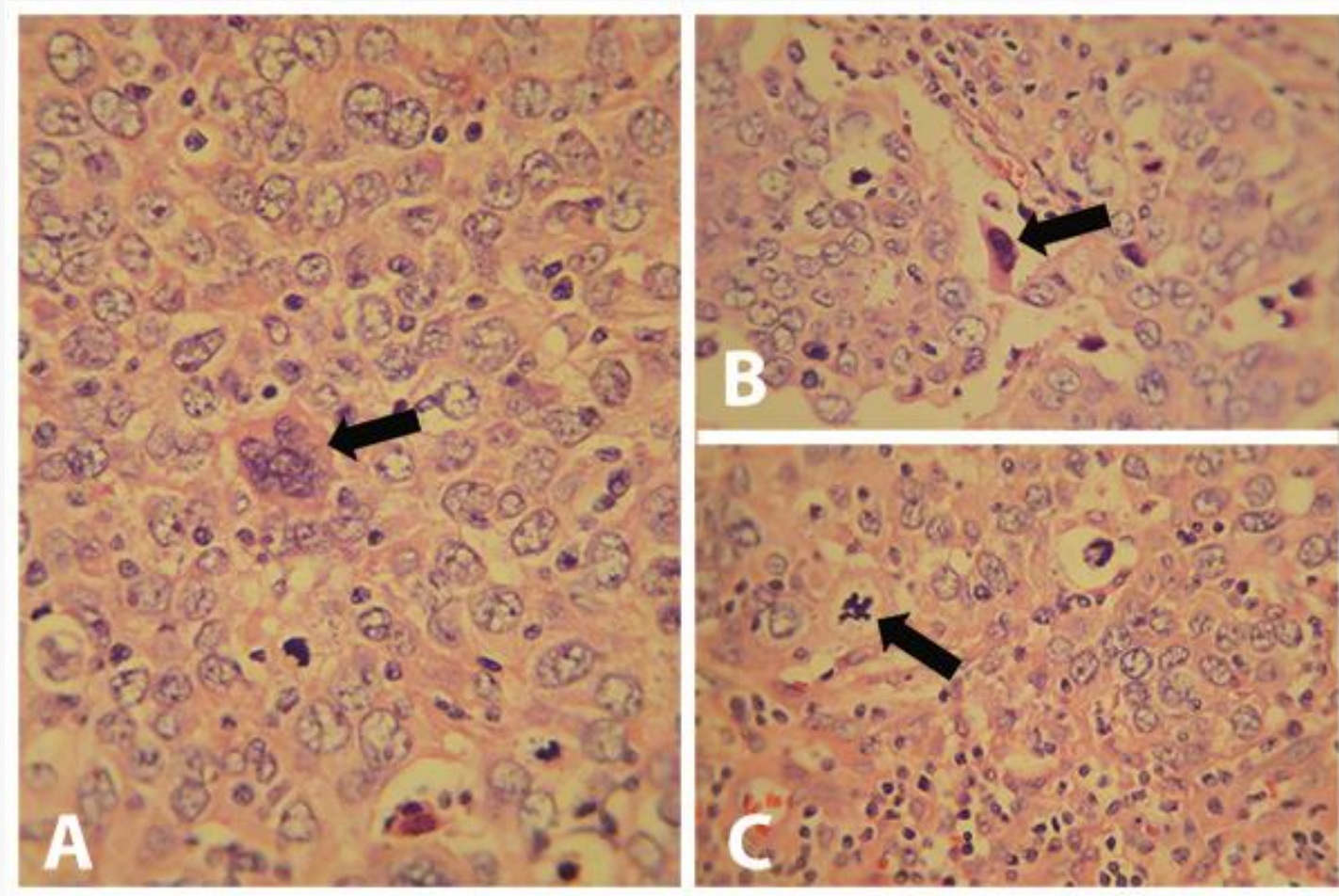
RESULTADOS

Adenocarcinoma de células basales



Adenocarcinoma de células basales Ki67 positivo en más del 20% de las células, 400x

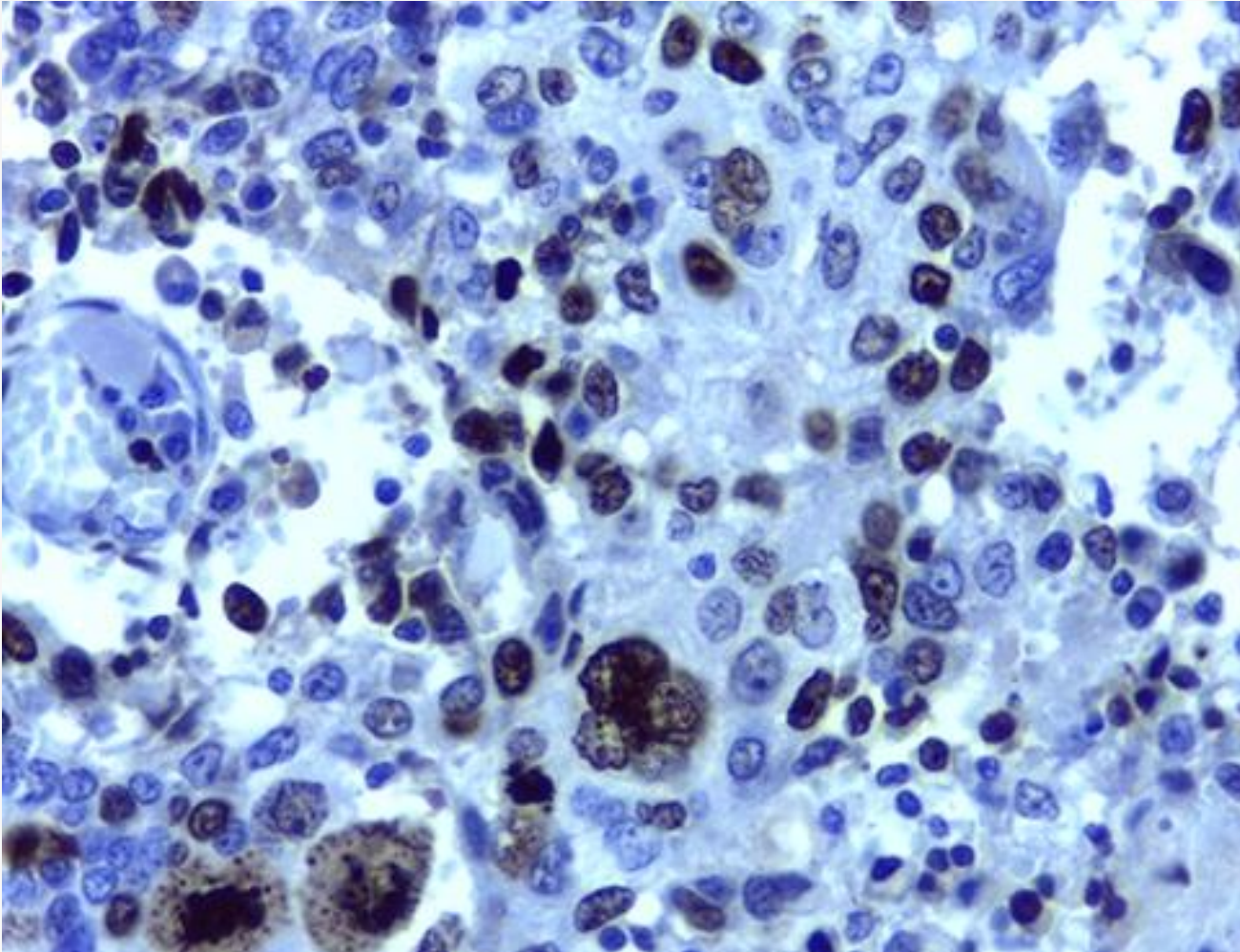
Carcinoma pobremente diferenciado de células grandes



RESULTADOS

Carcinoma indiferenciado de células grandes; donde se observan células anaplásicas y frecuentes mitosis. HE 200 y 100x

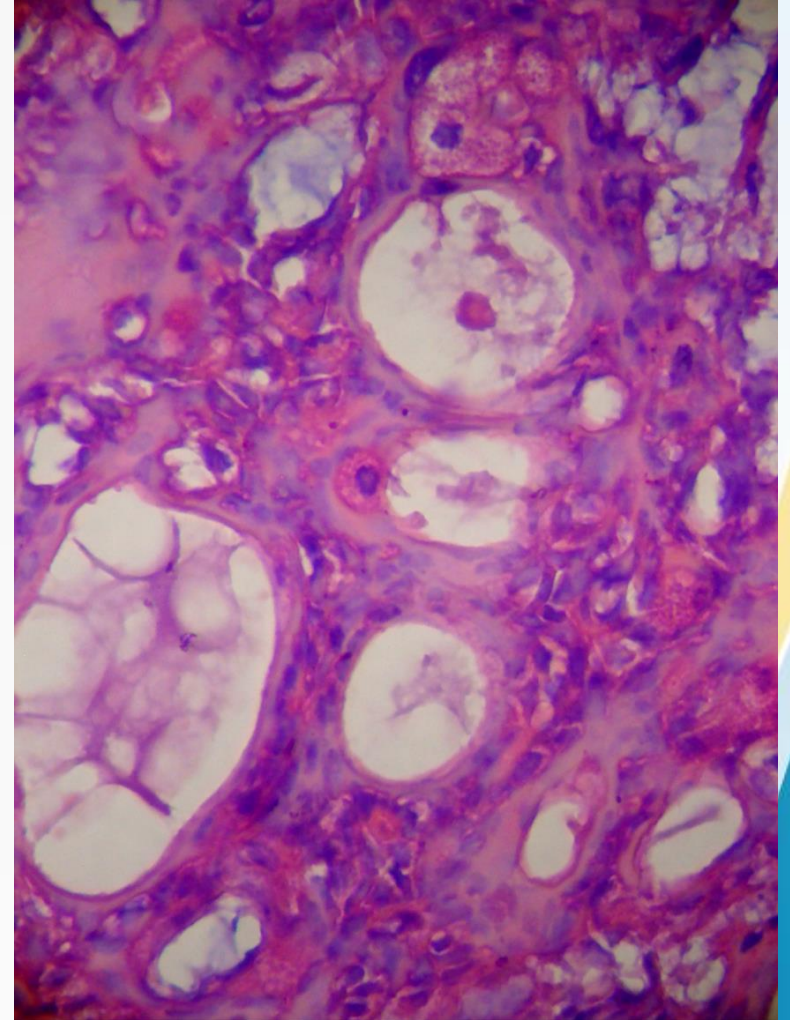
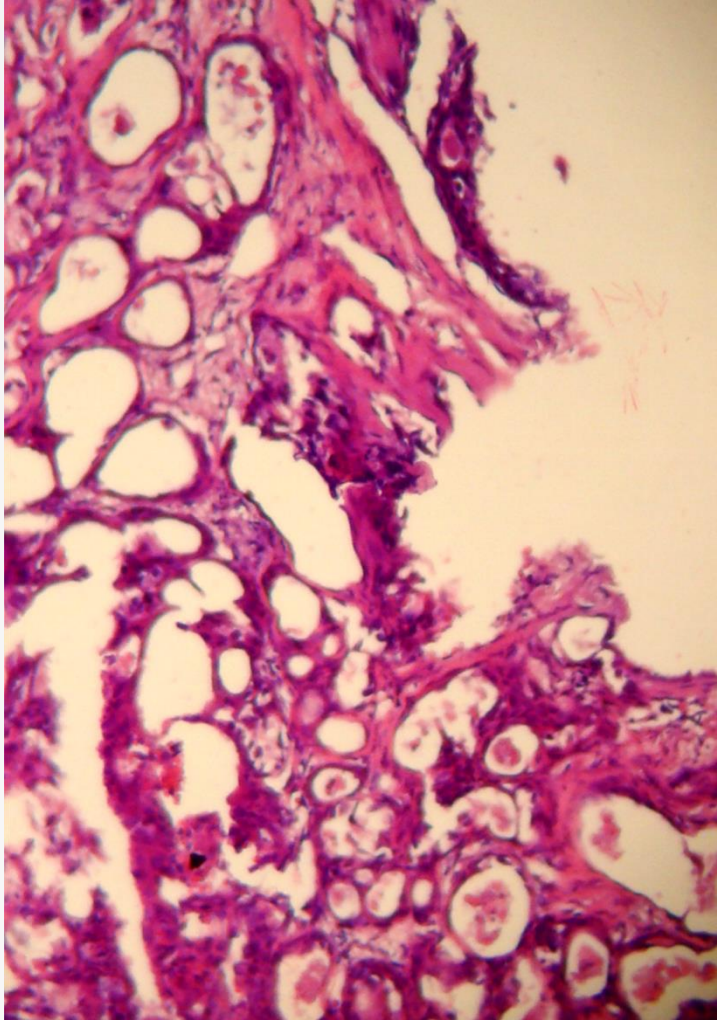
Carcinoma pobremente diferenciado de células grandes



Carcinoma indiferenciado de células grandes Ki67 positivo en más del 20% de las células, 400x

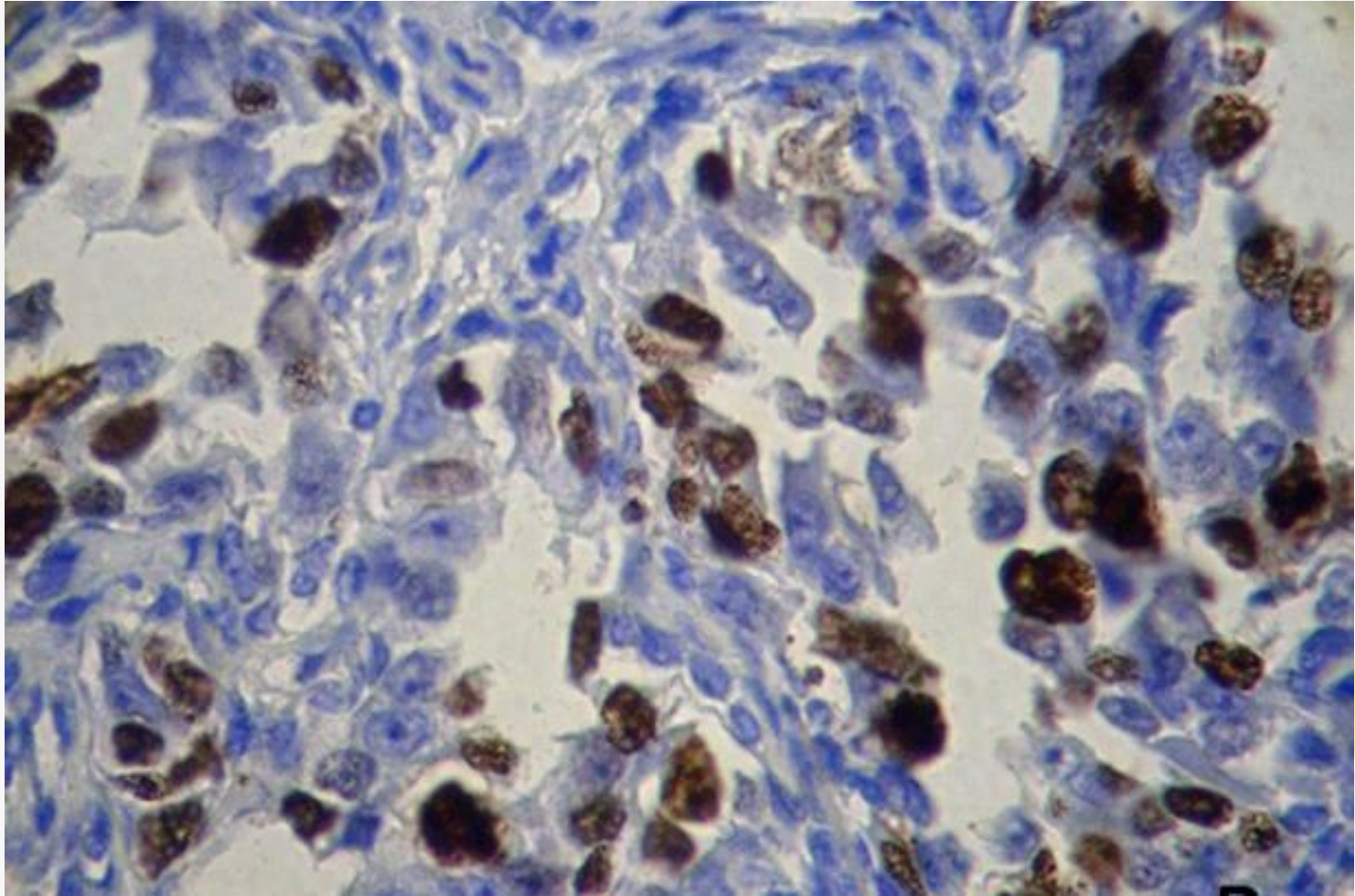
Carcinoma secretorio

RESULTADOS



Carcinoma secretorio, que presenta un patrón microquístico HE 100x y 400x

Carcinoma secretorio



RESULTADOS

Carcinoma secretorio Ki67 positivo en más del 20% de las células, 400x

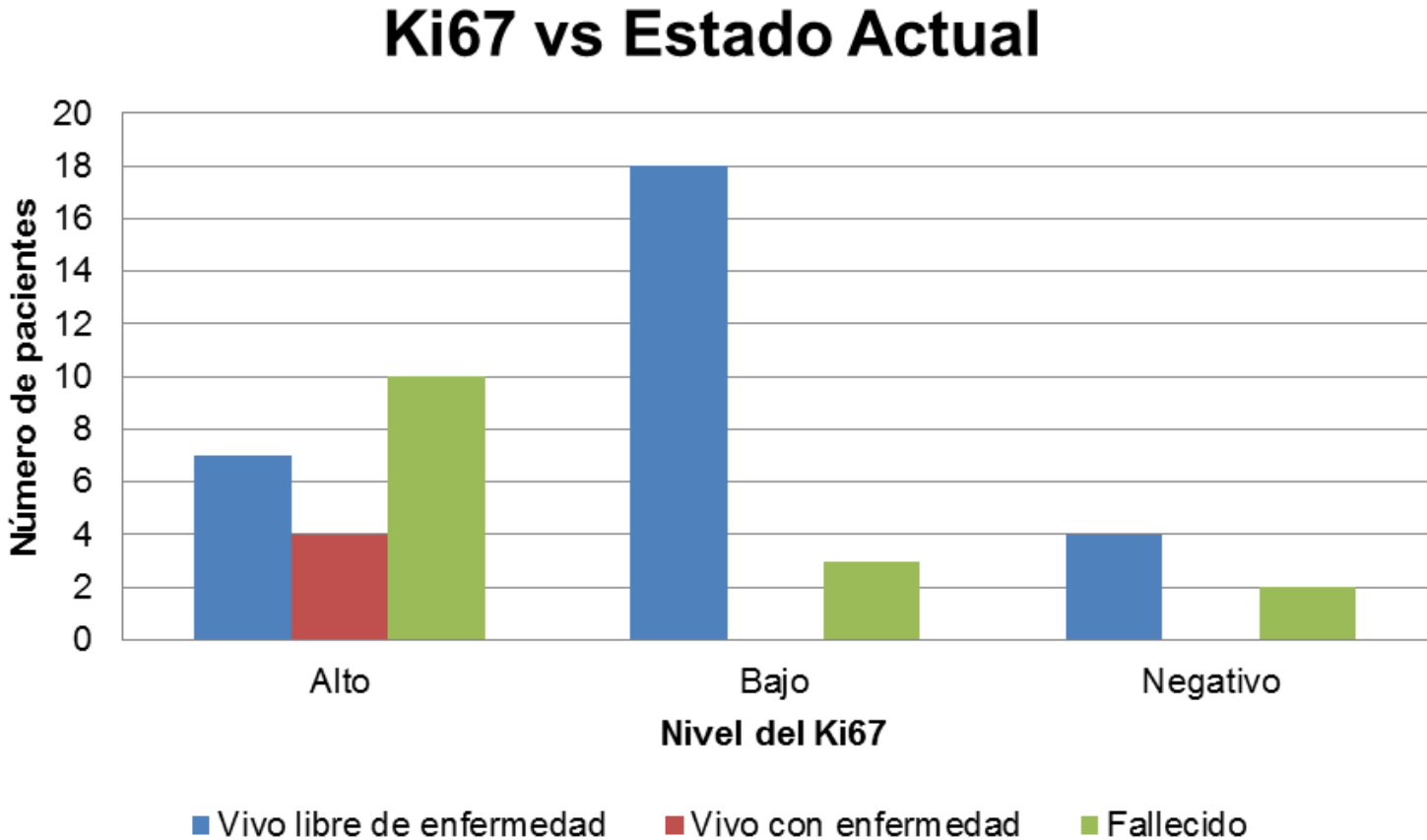
Ki67

- Positivo alto $>20\%$: 21 pacientes (43,7%)
- Positivo bajo, entre 1 y 20%: 21 pacientes (43,7%)
- Negativo $<1\%$: 6 pacientes (12,6%)

Seguimiento y estado actual

- Seguimiento medio 48,5 meses
- 15 pacientes murieron, 14 por cáncer y uno por enfermedad cardiovascular:
 - 11 con Ki67 positivo alto
 - 2 con Ki67 positivo bajo
 - 2 con Ki67 negativo

Estado actual de los Pacientes

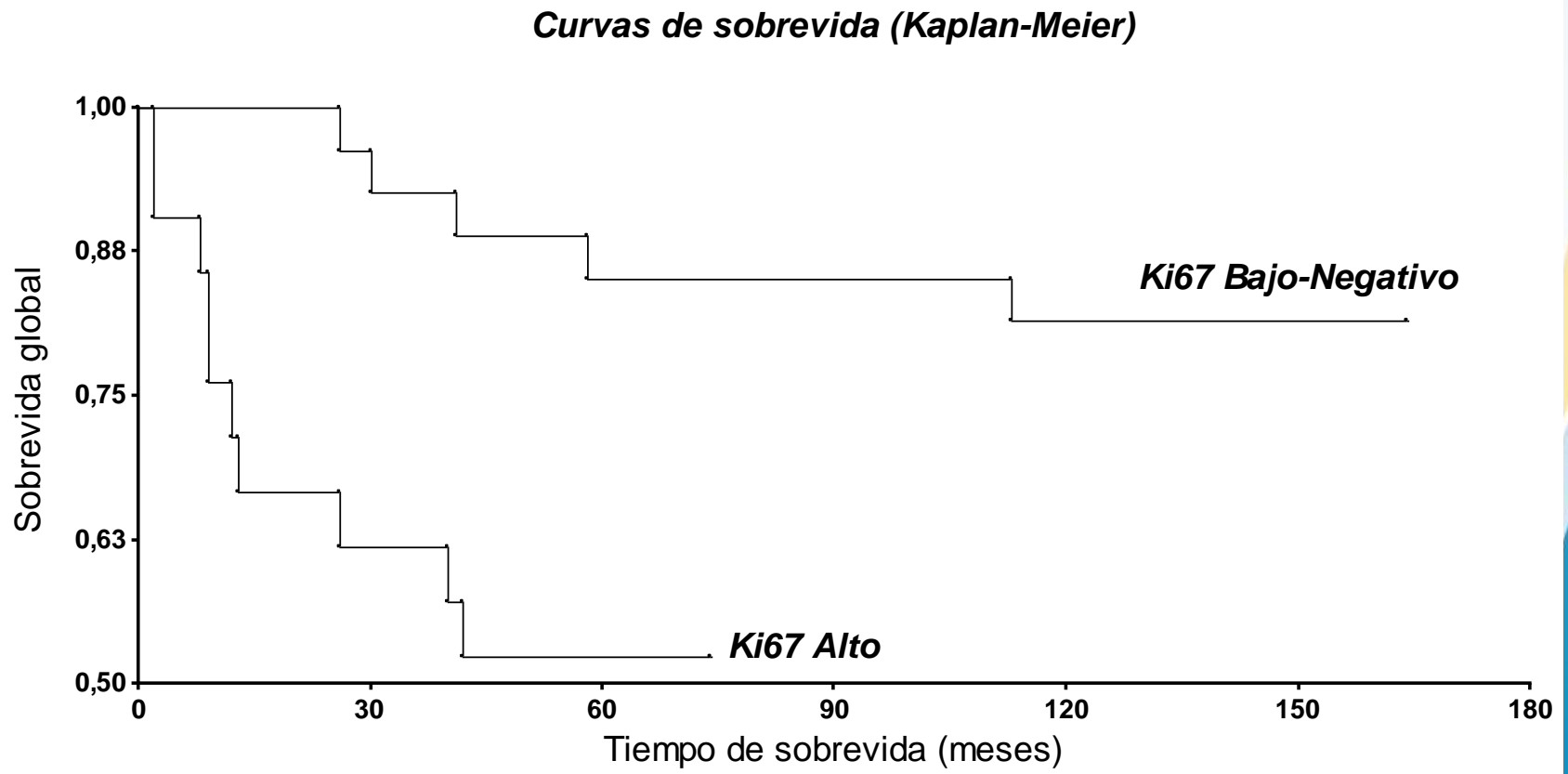


Sobrevida global

- Sobrevida Global a 24 meses: 79%
- SV a 2 años Ki67 bajo-negativo: 96%
- SV a 2 años Ki67 alto: 67%
- $p < 0.0015$

Sobrevida global

RESULTADOS

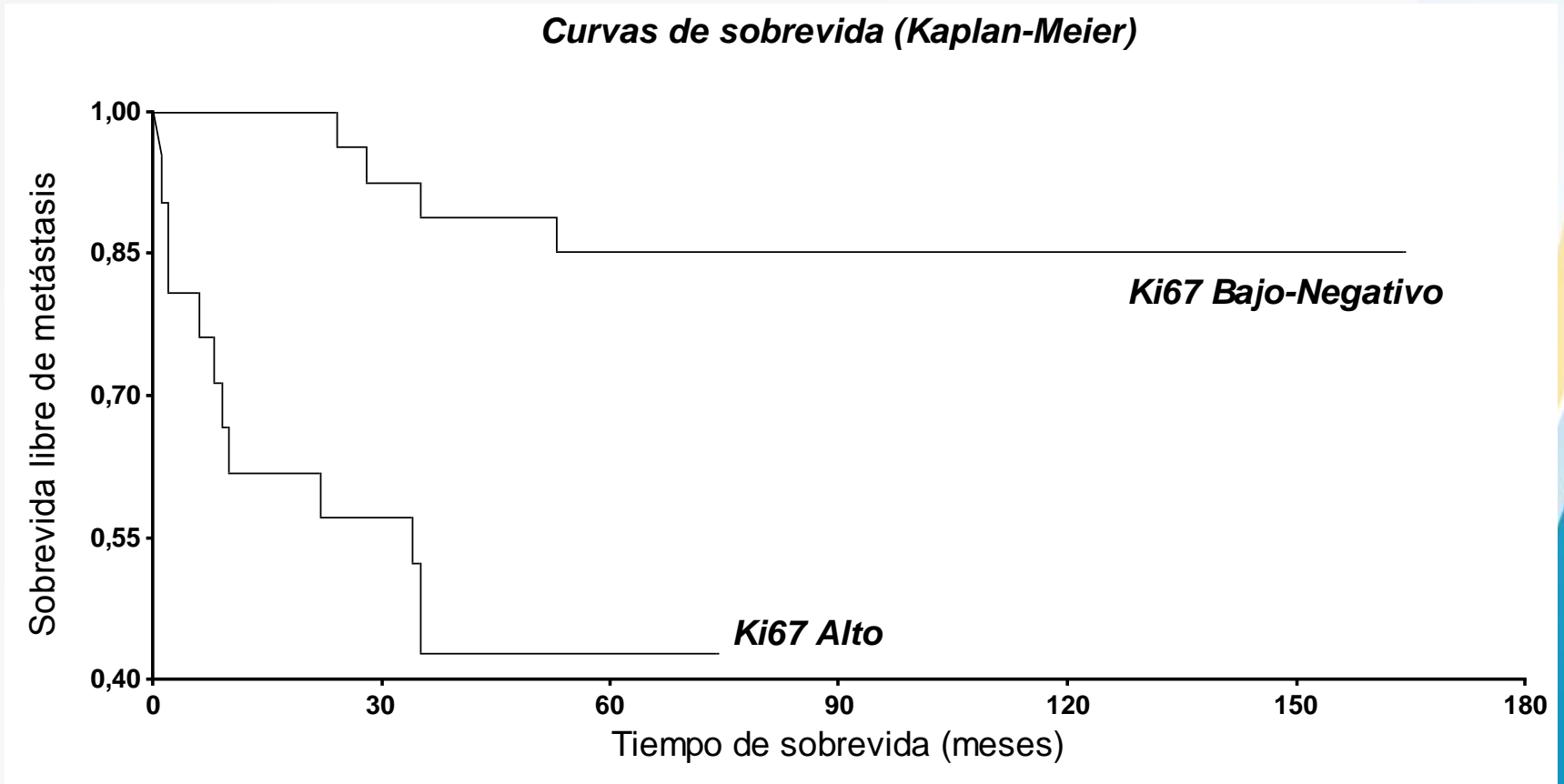


Sobrevida libre de metástasis

- Sobrevida libre de metástasis a 24 meses: 77%
- SLM a 2 años Ki67 bajo-negativo: 85%
- SLM a 2 años Ki67 alto: 57%
- $p < 0.0008$

Sobrevida libre de metástasis

RESULTADOS



Sobrevida libre de recidiva local

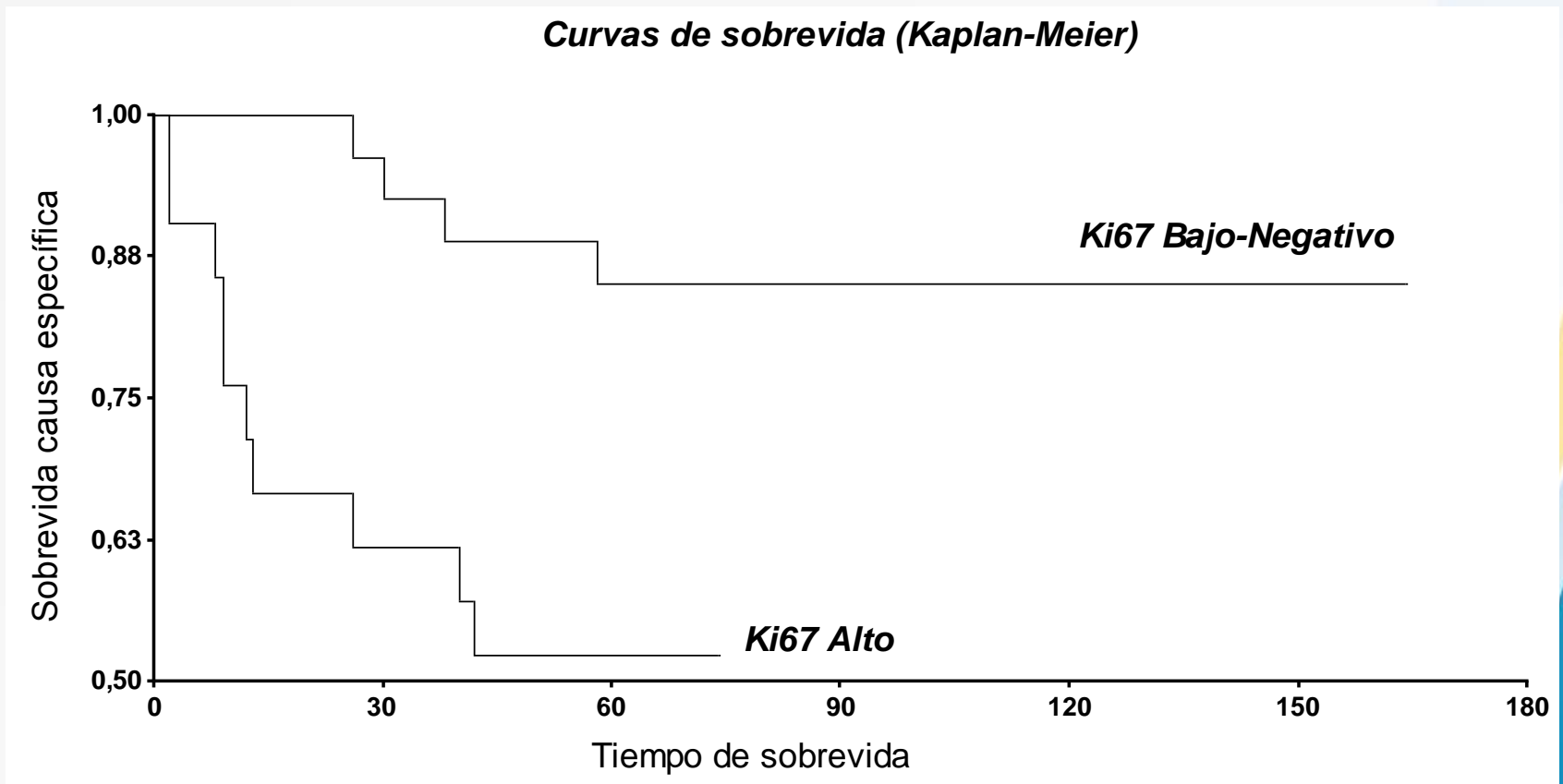
- Dos pacientes (4,2%) presentaron recidiva local
- Los 2 en el grupo de alto riesgo, uno a los 4.6 meses y el otro a los 5.5 meses
- $p=0.1045$

Sobrevida causa específica

- Sobrevida causa específica a 24 meses: 79%
- SV a 2 años Ki67 bajo-negativo: 96%
- SV a 2 años Ki67 alto: 67%
- $p < 0.0075$

Sobrevida causa específica

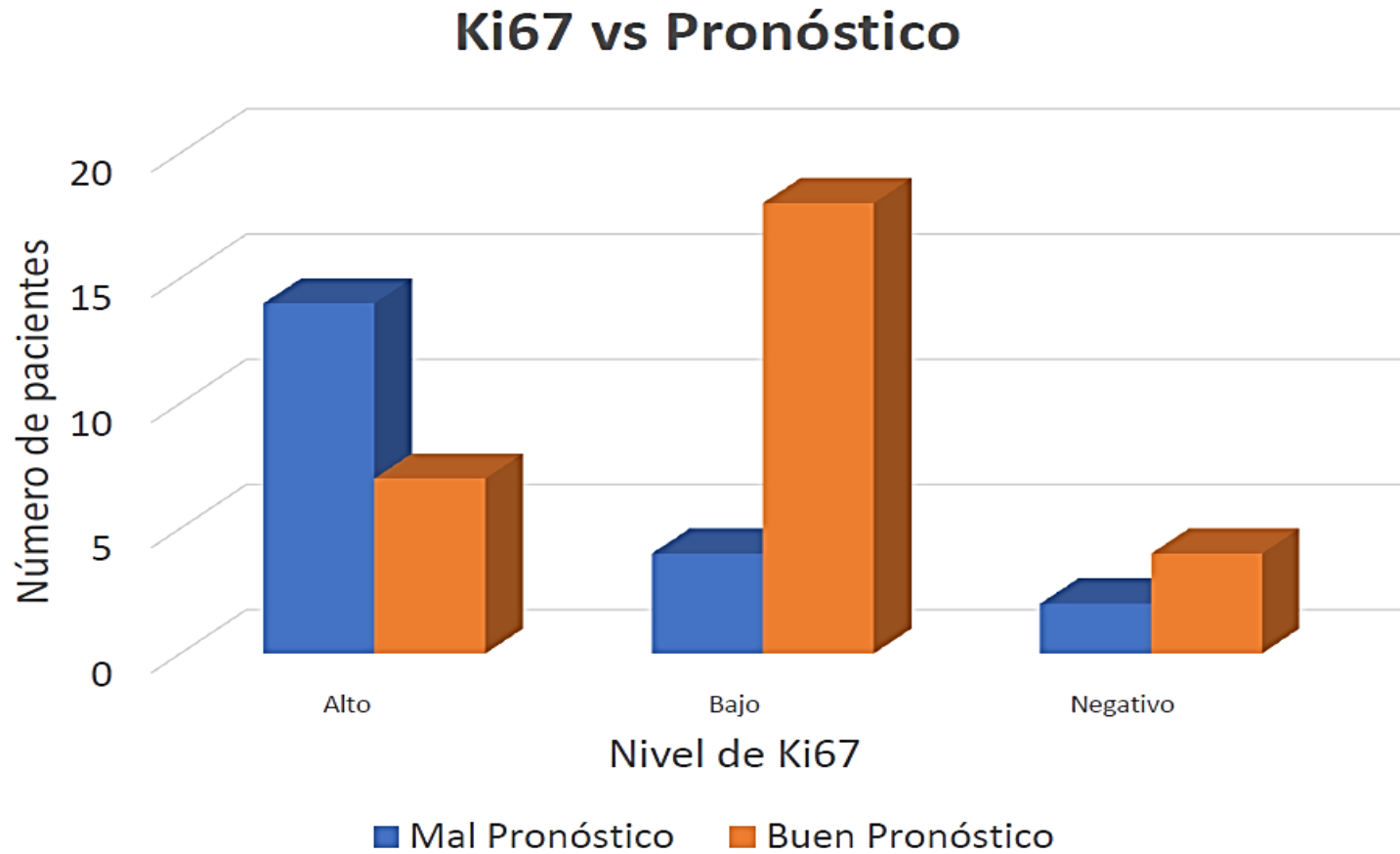
RESULTADOS



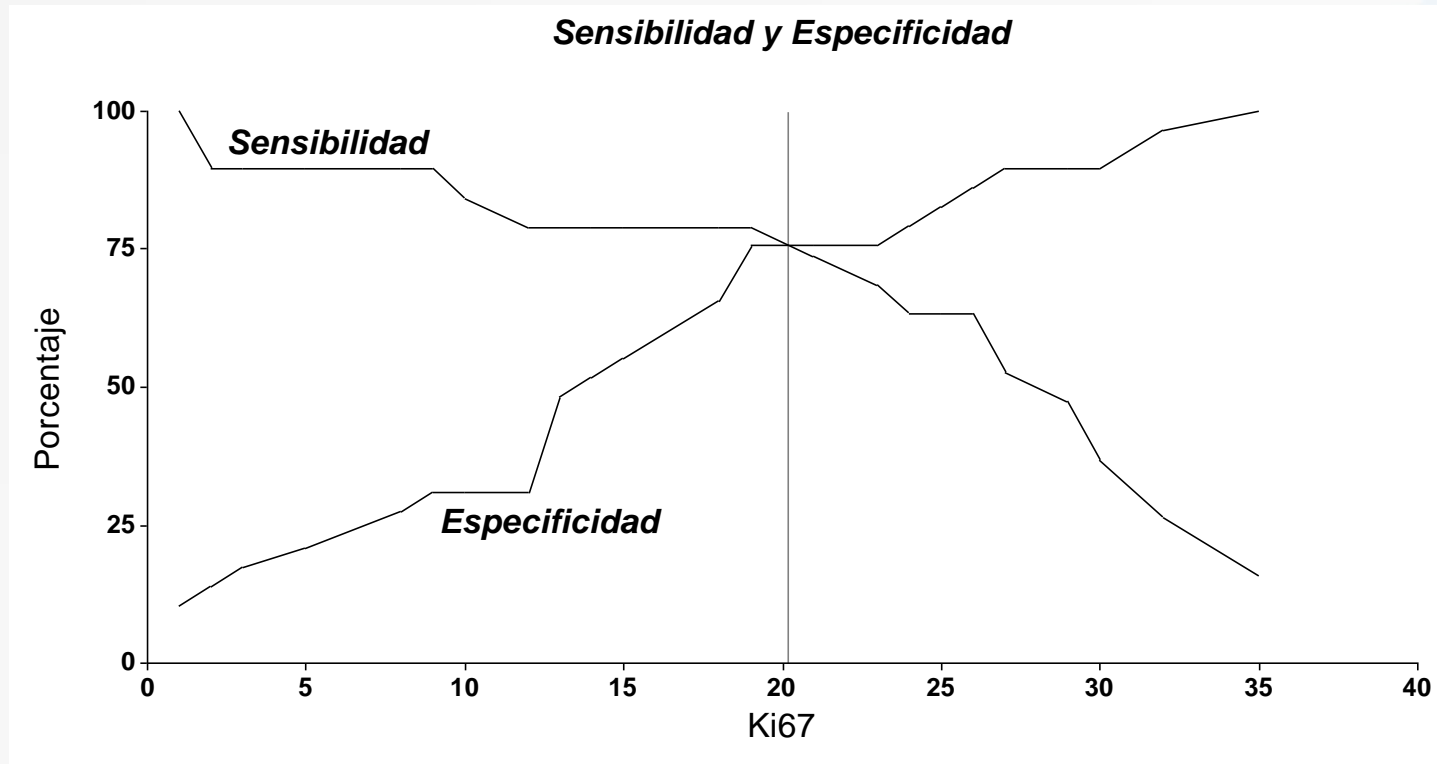
Análisis multivariados

- Regresión lineal múltiple
- Regresión logística
- Ambos test demostraron que no hay influencia de los otros factores sobre Ki67

Evaluación punto de corte



Evaluación punto de corte



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

- En 48 pacientes estudiados hubo 14 tipos histológicos, lo cual confirma la heterogeneidad de esta enfermedad.
- El tipo histológico más frecuente en nuestra serie fue el carcinoma adenoide quístico, en coincidencia con los estudios nórdicos de referencia; pero no con la mayoría de la literatura en donde el carcinoma mucoepidermoide es el de mayor frecuencia.

- Larsen SR, Bjordal K, Godballe C, Kroghdal A. Prognostic significance of Ki 67 in salivary gland carcinomas. J Oral Pathol Med; 41(8):598-602; 2012.

- Luukkaa H, Klemi P, Leivo, Vahlberg T, Grenman R. Prognostic significance of Ki67 and p53 as tumor markers in salivary gland malignancies in Finland: An evaluation of 212 cases. Acta Oncol; 45:669-675; 2006.

DISCUSIÓN

- El alto grado histológico estaba asociado mayormente a Ki67 alto, pero esta correlación fue del 100% solo en carcinoma adenoide quístico y adenocarcinoma NOS; mientras que en otros tipos tumorales hubo algunos casos con Ki67 bajo, a pesar del alto grado histológico.
- Según algunos autores un Ki67 > al 10% se correlaciona con alto grado
- Todos los adenomas pleomórficos presentaron Ki67 bajo o negativo.

- Vacchi-Suzzi M, Bocciolini C, Bertarelli C, Dall'Olio D. Ki-67 proliferation rate as a prognostic marker in major salivary gland carcinomas. Ann Otol Rhinol Laryngol; 119:677-683; 2010.

DISCUSIÓN

- La sobrevida global para todo el grupo fue mayor que la reportada en la literatura, pero hay que tener en cuenta que se incluyeron solo pacientes en donde se realizó tratamiento con criterio curativo
- La sobrevida global y la sobrevida libre de metástasis fueron significativamente mayores en los pacientes con Ki67 bajo y negativo, al igual que en los estudios publicados, en cambio en la sobrevida libre de recidiva no hubo diferencias

- - Larsen SR, Bjordnal K, Godballe C, Krogdahl A. Prognostic significance of Ki 67 in salivary gland carcinomas. *J Oral Pathol Med*; 41(8):598-602; 2012.
- Luukkaa H, Klemi P, Leivo, Vahlberg T, Grenman R. Prognostic significance of Ki67 and p53 as tumor markers in salivary gland malignancies in Finland: An evaluation of 212 cases. *Acta Oncol*; 45:669-675; 2006.

DISCUSIÓN

- En nuestro trabajo de las 14 muertes por cáncer, 10 fueron en pacientes con Ki67 alto
- Todas las muertes por enfermedad fueron por metástasis a distancia, lo cual sugiere que el mayor riesgo de los pacientes con Ki67 alto es la diseminación a distancia, por lo que sería importante en este grupo realizar estudios para evaluar el uso de tratamientos sistémicos desde el inicio

DISCUSIÓN

- El valor de corte utilizado es variable en los distintos trabajos consultados; 10% en el trabajo de Skálová y 15% en el de Vacchi-Suzzi .
- Luego los estudios nórdicos consideraron valores mayores, como 20% y 26%
- Por este motivo se realizó un test estadístico para calcular cuál es el valor de corte significativo para nuestra serie de pacientes, determinándose que dicho valor es 20,2%

-Vacchi-Suzzi M, Bocciolini C, Bertarelli C, Dall'Olio D. Ki-67 proliferation rate as a prognostic marker in major salivary gland carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 119:677-683; 2010.

- Larsen SR, Bjordal K, Godballe C, Kroghdal A. Prognostic significance of Ki 67 in salivary gland carcinomas. *J Oral Pathol Med*; 41(8):598-602; 2012.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El grado histológico está asociado al nivel de expresión de Ki67, aunque esta correlación no fue del 100% en nuestra serie
2. El porcentaje de metástasis a distancia y de muertes por la enfermedad fue mayor en el grupo de pacientes con Ki67 alto, que en los que presentaban Ki67 bajo o negativo.

CONCLUSIONES

3. La sobrevida global, la sobrevida libre de metástasis y la sobrevida causa específica fueron significativamente mayores en los pacientes con Ki67 bajo o negativo en relación a los pacientes con Ki67 alto.

4. La sobrevida libre de recidiva local fue estadísticamente similar en ambos grupos de pacientes, a pesar que los dos casos de recidiva local se encontraron en pacientes con Ki67 alto.

CONCLUSIONES

5. El valor de corte de 20% para discriminar a los pacientes en grupos con Ki67 alto y Ki67 bajo, es un valor que optimiza la capacidad diagnóstica del indicador, en la que se minimizan los falsos positivos y los falsos negativos.

6. Los resultados confirman que Ki67 es un marcador pronóstico importante e independiente en pacientes con tumores de glándulas salivales, tratados con criterio curativo.

BIBLIOGRAFIA



Actualización Bibliográfica

- Israel Y, Rachmiel A, Gourevich K, Nagler R. Survival probabilities related to histology, grade and stage in patients with salivary gland tumors. *Anticancer Res*; 39(2):641-647; 2019.
- Park G, Lee SW. Postoperative radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: long-term results of a single-institution experience. *Radiat Oncol J*; 36(4):317-324; 2018.
- Sayan M, Vempati P, Miles B, Teng M, Genden E, Demicco EG, Misiukiewicz K, Posner M, Gupta V, Bakst RL. Adjuvant therapy for salivary gland carcinomas. *Anticancer Res*; 36(8):4165-4170; 2016.
- Son E, Panwar A, Mosher CH, Lydiatt D. Cancers of the major salivary gland. *J Oncol Pract*; 14(2):99-108; 2018.
- Yeoh CC, Dabab N, Rigby E, Chhikara R, Akaev I, Gomez RS, Fonseca F, Brennan PA, Rahimi S. Androgen receptor in salivary gland carcinoma: A review of an old marker as a possible new target. *J Oral Pathol Med*; 47(7):691-695; 2018.
- Keller G, Steinmann D, Quaas A, Grünwald V, Janssen S, Hussein K. New concepts of personalized therapy in salivary gland carcinomas. *Oral Oncol*; 68:103-113; 2017.

Actualización Bibliográfica

-Van Boxtel W, Locati LD, van Engen-van Grunsven ACH, Bergamini C, Jonker MA, Fiets E, Cavalieri S, Tooten S, Bos E, Quattrone P, Verhaegh GW, Schalken JA, Licitra L, van Herpen CML. Adjuvant androgen deprivation therapy for poor-risk, androgen receptor-positive salivary duct carcinoma. *Eur J Cancer*; 110:62-70; 2019.

-De Block K, Vander Poorten V, Dormaar T, Nuyts S, Hauben E, Floris G, Deroose CM, Schöffski P, Clement PM. Metastatic HER-2-positive salivary gland carcinoma treated with trastuzumab and a taxane: a series of six patients. *Acta Clin Belg*; 71(6):383-388; 2016.

-Van Boxtel W, Boon E, Weijs WLJ, van den Hoogen FJA, Flucke UE, van Herpen CML. Combination of docetaxel, trastuzumab and pertuzumab or treatment with trastuzumab-emtansine for metastatic salivary duct carcinoma. *Oral Oncol*; 72:198-200; 2017.

-Cipriani NA, Blair EA, Finkle J, Kraninger JL, Straus CM, Villaflor VM, Ginat DT. Salivary gland secretory carcinoma with high-grade transformation, CDKN2A/B loss, distant metastasis, and lack of sustained response to crizotinib. *J Surg Pathol*; 25(7):613-618; 2017.

-Wang C, Li T, Yan F, Cai W, Zheng J, Jiang X, Sun J. Effect of simvastatin and microRNA-21 inhibitor on metastasis and progression of human salivary adenoid cystic carcinoma. *Biomed Pharmacother*; 105:1054-1061; 2018.

PUBLICACIONES



García PE, Samar-Romani ME, Avila RE. Undifferentiated large cells carcinoma of the parotid gland: clinical and pathological features. *Patología Rev Latinoamer*; 55(1):18-23; 2017

INFORME DE CASO

Patología 2017 ene;55(1):18-23.

Patología
Revista Latinoamericana

www.revistapatologia.com

Carcinoma indiferenciado tipo células grandes de parótida: características clinicohistológicas

García PE¹, Samar-Romani ME², Ávila RE³

Resumen

El carcinoma indiferenciado tipo células grandes es un subtipo raro, altamente maligno y agresivo de carcinoma indiferenciado que ocurre más frecuentemente en la parótida. En este informe describimos las características clinicohistológicas de un carcinoma indiferenciado tipo células grandes, su potencial proliferativo, y realizaremos el diagnóstico diferencial con otras neoplasias salivales. Paciente varón de 67 años que consultó por un nódulo duro de parótida derecha de seis meses de evolución, con signos de parálisis facial. Se realizó ecografía y se extirpó el tumor. La biopsia se estudió con H&E y se realizó inmunomarcación con Ki67 para analizar su capacidad proliferativa. El tumor, no encapsulado, estaba formado por células grandes, mayores de 30 µm, con núcleos grandes. En áreas aparecían células ahusadas eosinofílicas, anaplásicas y gigantes multinucleadas dispersas entre los otros tipos celulares. Se observaron figuras mitóticas, invasión vascular, necrosis y hemorragia. La expresión de Ki67 fue fuertemente positiva. El diagnóstico microscópico corresponde a un carcinoma indiferenciado de células grandes, con potencial proliferativo positivo. Su diagnóstico es histopatológico ya que la clínica no lo diferencia de otros tumores salivales. En su diagnóstico diferencial incluimos carcinomas metastásicos indiferenciados o pobremente diferenciados, linfomas anaplásico y de células grandes y melanoma.

PALABRAS CLAVE: parótida, carcinoma indiferenciado, células grandes, Ki67.

Patología 2017 Jan;55(1):18-23.

Undifferentiated large cells carcinoma of the parotid gland: clinical and pathological features.

García PE¹, Samar-Romani ME², Ávila RE³

Abstract

Undifferentiated large cell carcinoma is a rare subtype, highly malignant and aggressive form of undifferentiated carcinoma which occurs more frequently in parotid. In this report, we describe the clinical and

Patología

Revista Latinoamericana

www.revistapatologia.com

FO

Revista de la Facultad de Odontología

UNC

Volumen

Reporte de Caso/Case Report

Carcinoma secretorio análogo mamario de glándulas salivales: características histológicas e inmunohistoquímicas

Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: histological and immunohistochemical features

García PE¹, Samar ME², Avila RE³

¹Private Institute of Radiotherapy SA, Córdoba. Chair of Cell Biology, Histology and Embryology, Faculty of Medical Sciences, National University of Córdoba.

²Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, National University of Córdoba.

³Chair of Cell Biology, Histology and Embryology, Faculty of Medical Sciences, National University of Córdoba.

Resumen

Propósito: Recientemente, en el año 2010, Skálová et al describieron un tumor de glándulas salivales de baja malignidad, el carcinoma secretorio análogo mamario (CSAM), con características moleculares, microscópicas e inmunohistoquímicas similares al carcinoma secretorio de la mama. Antes de su descubrimiento fue interpretado como carcinoma de células acinosas (CCA) por sus similitudes morfológicas. En este estudio presentamos un caso de CSAM de glándula parótida izquierda diagnosticado por su morfología con el soporte de la inmunohistoquímica (IHQ). Métodos y resultados: Paciente varón de 60 años sin antecedentes patológicos de importancia con un nódulo asintomático de parótida izquierda de 5 años de evolución, que consulta por aumento de tamaño del mismo, dolor y eritema de la piel. Se realizó parotidectomía total. La biopsia postoperatoria se estubo con HE y se realizó inmunomarcación con mamaglobina, S100 y DOG1. Ki67 para analizar su capacidad proliferativa. El estudio histológico demostró la presencia de áreas mucosa y mucopapilares, quístico-papilares y sólidas. Se observaron células claras con citoplasma vacuolado o granular con eosinofilia débil y células semejantes a histiocitos. La atipia celular estaba ausente. La marcación inmunohistoquímica resultó positiva para mamaglobina y S100 y negativa para DOG1. En cuanto a Ki 67 se observó una reacción nuclear positiva con un porcentaje del 10%. Conclusiones: El CSAM es una entidad aún no informada en la literatura

deben considerarse el CCA y el carcinoma intraductal de bajo grado.

PALABRAS CLAVE: glándulas salivales, neoplasia, carcinoma secretorio análogo mamario, estructura, inmunohistoquímica

Abstract

Purpose: Recently (2010), Skálová et al described a malignant salivary gland tumor, mammary analogue secretory carcinoma (MASC), with molecular, microscopic and immunohistochemical characteristics similar to the secretory carcinoma of the breast. Prior to its discovery it was interpreted as acinar cell carcinoma (ACC) because of its morphological similarities. In this study we present a case of MASC of the left parotid gland diagnosed for its morphology with the support of immunohistochemistry (IHC). Methods and results: A 60-year-old male patient with no significant pathological history with an asymptomatic left parotid nodule of 5 years of evolution, which consults because of increase of its size, pain and erythema of the skin. Total parotidectomy was performed. Postoperative biopsy was studied with H / E and immunostaining was performed with mamaglobin, S100 and DOG1. Ki67 analyze proliferative capacity of. The histological study demonstrated the presence of mucosa and mucocystic areas, cystic-papillary and solid. Clear cells were seen with vacuolated or granular cytoplasm with weak eosinophilia and histiocytoid cells. Cell atypia was absent. Immunohistochemical labeling was positive for mamaglobin and S100 and negative for DOG1. As for Ki 67 a positive nuclear reaction was observed with a percentage of 10%. Conclusions: The MASC is an entity not yet informed in the dental literature. It is important to know its microscopic characteristics, its diagnostic criteria, clinical behavior and prognosis. For the differential diagnosis, ACC and low-grade intraductal carcinoma should be considered.

KEY WORDS: salivary glands, neoplasms, mammary analogue secretory carcinoma, structure, immunohistochemistry

Introducción

En la literatura actual^{1,2} se reconocen tres nuevas neoplasias salivales: el carcinoma secretorio análogo mamario (CSAM), el adenoma poliquístico esclerosante y el

Garcia PE, Avila RE, Samar ME. Case report of basal cell adenocarcinoma of the parotid gland: clinicopathological and immunohistochemical study. *Odontoestomatología*; 31:71-77; 2018.



Publicación oficial
de la **Facultad de Odontología**,
Universidad de la República
Uruguay

ISSN (papel Español) 0797-0374
ISSN (en línea, Español) 1688-9339
ISSN (en línea, English) 2301-1947

Case report of Basal cell adenocarcinoma of the parotid gland: clinicopathological and immunohistochemical study

García Pedro Emilio¹, Avila Rodolfo Esteban², Samar María Elena³

DOI: 10.22592/od2018n31a8

Abstract

Basal cell adenocarcinoma is an epithelial neoplasm with the cytological characteristics of basal cell adenoma but with a morphological pattern of infiltrative growth indicative of malignancy. Due to its low incidence it is often difficult to diagnose a basal cell adenocarcinoma. The objective of the present study was to identify morphological and immunohistochemical characteristics that contribute to its diagnosis. A parotid tumor was resected in a 52-year-old patient; postoperative biopsy and immunostaining with Ki-67, CK19, p63 and alpha- smooth muscle actin were performed. It was diagnosed basal cell adenocarcinoma that invades the tumor capsule, periglandular fat and lymph nodes. Immunostaining with Ki-67, CK19, p63 and alpha- smooth muscle actin was positive. Subsequently, a maxillary sinus metastasis was diagnosed. The morphological characteristics, Ki-67 expression strongly positive and metastasis give the malignant character to this tumor, which differentiates it from the basal cell adenoma.

Keywords: parotid, basal cell adenocarcinoma, diagnosis.

ODONTOESTOMATOLOGÍA

DEDICADO

- A Belia Beatriz “Lucy” Esst, mi madre
- A Pedro Rubén Garcia, mi padre

En su memoria

AGRADECIMIENTOS

- A mi esposa, Maria Cristina Figueroa
- A la Prof.Dra Maria Elena Samar
- Al Prof.Dr Rodolfo Esteban Avila
- A la Dra Silvia Beatriz Zunino
- A la Prof.Dra Maria D. de Cabalier
- Al Prof.Dr Daniel A. Salica
- Al Prof.Dr Rubén Sambuelli
- A la Prof.Dra Silvia Lopez de Blanc
- A la Prof.Dra María E. Kurpis
- Al Dr Marcelo Ruggeri
- Al Dr Ismael Fonseca
- A la Dra Verónica Vera Merino
- A la Dra Cecilia Di Tada
- A la Dra Kaory Barahona
- A la Dra Verónica Bengiό
- A la Dra Norma Canals
- A la Dra Lourdes Suarez Villasmil
- A la Sra Silvia Simonetti

AGRADECIMIENTOS

- A la Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas - UNC
- A la Cátedra A de Histología y Embriología de la Facultad de Odontología - UNC
- Al Instituto Zunino - Fundación Marie Curie
- Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Privado de Córdoba
- Al Servicio de Anatomía Patológica del Sanatorio Allende
- A la Fundación para el Progreso de la Medicina
- Al Servicio de Anatomía Patológica de la Clínica Privada Reina Fabiola
- Al Servicio de Anatomía Patológica de la Clínica Privada Velez Sarsfield
- A todos los que colaboraron con este trabajo

MUCHAS

GRACIAS!

