



Importancia pronóstica del marcador Ki67 en los tumores de glándulas salivales: estudio clínico patológico.

Pedro Emilio García.

Tesis (Dr. Medicina)--Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, 2019

Aprobada: 7 de Octubre de 2019

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Importancia pronóstica del marcador Ki67 en los tumores de glándulas salivales: estudio clínico patológico. por Pedro Emilio García se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
SECRETARÍA DE GRADUADOS**

TESIS DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA

**IMPORTANCIA PRONÓSTICA DEL MARCADOR KI67 EN LOS
TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES.
ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO**

Autor

Médico García Pedro Emilio

Córdoba 2019

Director

Prof. Dr Avila Rodolfo Esteban

Co-Directora

Prof. Dra Samar María Elena

Comisión de seguimiento de tesis

Integrantes

Prof. Dra. María Elisa Dionisio de Cabalier

Prof. Dr. Daniel Antonio Salica

DEDICATORIA:

A Belia Beatriz 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 Bengió
- 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 Velez Sarsfield
- A todos los que colaboraron con este trabajo

Artículo 30 del reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía:

“La Facultad de Ciencias Médicas no se hace solidaria con las opiniones
de esta tesis”

INDICE

Resumen	9
Summary	10
CAPÍTULO I – Introducción	11
Glándulas salivales	12
Tumores de glándulas salivales	14
Ki67	21
Hipótesis	23
Objetivos	23
CAPÍTULO II - Material y Métodos	24
Material y Métodos	25
Análisis estadístico	26
Evaluación del punto de corte para Ki67	27
Criterios de inclusión y exclusión	29
CAPÍTULO III – Resultados.....	30
Resultados	31
Anatomía Patológica	33
Análisis de sobrevida.....	44
Nivel de Ki67 y estado actual.....	44
Ki 67 y sobrevida	45
Sobrevida global.....	45
Sobrevida libre de recidiva local	46
Sobrevida libre de metástasis	46
Sobrevida causa específica	47
Análisis multivariados	48
Evaluación del punto de corte para Ki67	49
CAPÍTULO IV: Discusión y Conclusiones	51
Discusión	52
Frecuencia	52

Sobrevida.....	55
Ki67	55
Ki67 y grado histológico	56
Ki67 y evolución clínica.....	57
Ki67 y sobrevida	58
Ki67 valor de corte	62
Ki67 e implicancia futura	63
Conclusiones	64
CAPÍTULO V : Bibliografía	65
Referencias bibliográficas	66
ANEXOS	76
Abreviaturas	77
Resolución	78
Autorizaciones.....	79
Publicaciones.....	81
Presentaciones en eventos	84
Premio en congreso	87

RESUMEN

Introducción: Los tumores de glándulas salivales son un grupo poco frecuente y heterogéneo de neoplasias, lo que implica dificultades tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de esta patología. Ki67 es un marcador que se expresa en las células en división, se ha visto que está asociado a mayor agresividad en distintos tipos de tumores, y se ha observado en varios estudios que un valor elevado está relacionado con una peor evolución de los pacientes con neoplasias de glándulas salivales.

El objetivo de este trabajo fue demostrar la importancia de Ki67 como factor pronóstico en los pacientes con tumores de glándulas salivales tratados con radioterapia.

Material y Métodos: Se evaluaron los pacientes con tumores de glándulas salivales localizados, tratados con radioterapia en el Instituto Zunino; se realizó marcación de Ki67 por inmunohistoquímica; se lo estratificó en alto (mayor de 20%), bajo (entre 1% y 20%) y negativo (menor o igual a 1%); y se relacionó la expresión con el porcentaje de recidivas, metástasis a distancia y muertes por enfermedad.

Se realizó el cálculo de sobrevida global, sobrevida libre de recidiva, sobrevida libre de metástasis y sobrevida causa específica.

Resultados: Se estudiaron 48 pacientes tratados entre 2005 y 2015. Vientiún pacientes(43,7%) tenían Ki67 alto, 21 (43,7%) Ki67 bajo; y 6 (12,6%), Ki67 negativo.

El seguimiento medio fue de 48,5 meses. 15 (31,25%) pacientes fallecieron; 11 en el grupo de Ki67 alto, 2 en el grupo de Ki67 bajo y 2 pacientes en el grupo en que fue negativo. Todas las muertes por cáncer fueron por metástasis a distancia; solo 2 pacientes presentaron recidiva locorregional, la cual fue tratada con cirugía o nuevo esquema de radioterapia.

La sobrevida global para todo el grupo fue de 85% a 12 meses y 79% a 24 meses. La sobrevida global a 2 años para el grupo de Ki67 alto fue de 67%, mientras que para el grupo de Ki67 bajo y negativo fue de 96%, lo cual es estadísticamente significativo($p<0.015$). La sobrevida libre de metástasis a 2 años fue 57% para los pacientes con Ki67 alto, mientras que para los Ki67 bajo-negativo, esta fue de 85%. Estas diferencias fueron significativas ($p<0,0008$); mientras que no hubo diferencias en la sobrevida libre de recidiva local.

Conclusiones: Una alta expresión de Ki67 está asociado con mayor número de metástasis y muertes por enfermedad, con peor sobrevida en los pacientes con tumores de glándulas salivales.

Palabras clave: Glándulas salivales, tumores malignos, nmunohistoquímica, factores pronósticos, sobrevida

SUMMARY

Introduction: Salivary gland tumors are a rare and heterogeneous group of neoplasms, which implies difficulties both in the diagnosis and in the prognosis of this disease. Ki67 is a marker that is expressed in dividing cells, it has been found to be associated with greater aggressiveness in different types of tumors, and it has been observed in several studies that a high value is related to a worse evolution of patients with Salivary gland neoplasms.

The objective of this work was to demonstrate the importance of Ki67 as a prognostic factor in patients with salivary gland tumors treated with radiotherapy.

Material and Methods: Patients with localized salivary gland tumors treated with radiotherapy at the Zunino Institute were evaluated; Ki67 labeling was performed by immunohistochemistry; it was stratified in high (greater than 20%), low (between 1% and 20%) and negative (less than or equal to 1%); and the expression was related to the percentage of relapses, distant metastases and deaths due to disease.

The calculation of global survival, free survival of recurrence, survival free of metastasis and survival specific cause was made.

Results: 48 patients treated between 2005 and 2015 were studied. Twenty-one patients (43.7%) had high Ki67, 21 (43.7%) Ki67 low; and 6 (12.6%), Ki67 negative.

The mean follow-up was 48.5 months. 15 (31.25%) patients died; 11 in the high Ki67 group, 2 in the low Ki67 group and 2 patients in the negative group. All deaths from cancer were due to distant metastases; Only 2 patients had locoregional recurrence, which was treated with surgery or a new radiotherapy regimen.

Overall survival for the entire group was 85% at 12 months and 79% at 24 months. The 2-year global survival for the Ki67 high group was 67%, while for the Ki67 low and negative group it was 96%, which is statistically significant ($p < 0.015$). Metastasis free survival at 2 years was 57% for patients with high Ki67, while for Ki67 low-negative, this was 85%. These differences were significant ($p < 0.0008$); while there were no differences in the free survival of local recurrence.

Conclusions: A high expression of Ki67 is associated with a greater number of metastasis and deaths due to disease, with worse survival in patients with salivary gland tumors.

Key words: Salivary glands, malignant tumors, immunohistochemistry, prognostic factors, survival

Capítulo I

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Glándulas salivales

Las glándulas salivales son glándulas de secreción externa anexas a la cavidad oral cuya función es secretar la saliva; se clasifican en mayores y menores. Las glándulas salivales mayores son la parótida, la submandibular y la sublingual; son órganos pares ubicados fuera de la cavidad oral cuyas secreciones alcanzan la cavidad a través de un sistema de conductos.

Las glándulas salivales menores se encuentran en la submucosa de las diferentes partes de la cavidad oral. Comprenden las glándulas linguales, labiales, bucales, molares y palatinas.

La unidad de secreción de las glándulas salivales es la sialona; consiste en el adenómero y los conductos intercalado, estriado y excretor.

Los acinos puede contener serocitos, células secretoras de proteínas; mucocitos secretores de mucina, o ambas.

Se describen tres tipos de acinos:

Acinos serosos que contienen solo serocitos; acinos mucosos que contienen solo mucocitos y acinos mixtos que contienen ambos tipos de células, en donde se observan en las preparaciones histológicas un acino mucoso con un casquete de serocitos, llamada semiluna serosa.

La luz del acino se continúa con el sistema de conductos que tiene tres segmentos secuenciales: el conducto intercalado, que parte del acino; el conducto estriado, denominado así porque tiene estriaciones que corresponden a pliegues de la membrana basal con numerosas mitocondrias que se orientan en forma perpendicular a la base de la célula, su función es excreto – secretora; y el conducto excretor que desemboca en los conducto mayores y luego en la cavidad oral.

Glándulas salivales mayores

La glándula parótida (Figura 1) es la más grande de las glándulas salivales mayores, está situada por debajo y delante del oído externo en el espacio entre la rama de la mandíbula y el proceso estiloides del hueso temporal, el nervio facial (VII par craneal) atraviesa la glándula. Su conducto principal desemboca en la cavidad oral.

Histológicamente está formada por acinos serosos y presenta conductos intercalados largos y estrechos; los conductos estriados son grandes y suele haber una gran cantidad de tejido adiposo.

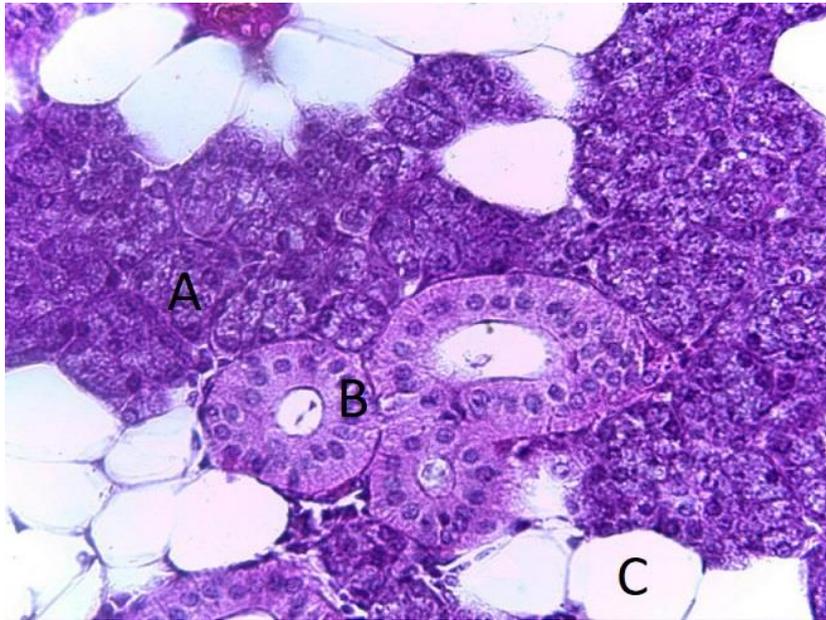


Figura 1. Glándula parótida HE. 400x. Se observan: A-acinos serosos, B- conductos estriados y C- adipocitos

La glándula submandibular (Figura 2) está ubicada debajo y a cada lado del piso de la boca, cerca de la mandíbula, en el triángulo submandibular del cuello. De cada glándula parte un conducto que describe un trayecto oblicuo hacia adelante hasta una papila situada en el piso de la boca, lateral al frenillo de la lengua. Entre los acinos serosos que son los predominantes, aparecen algunos acinos mixtos. Los conductos intercalados son menos abundantes que en la glándula parótida.

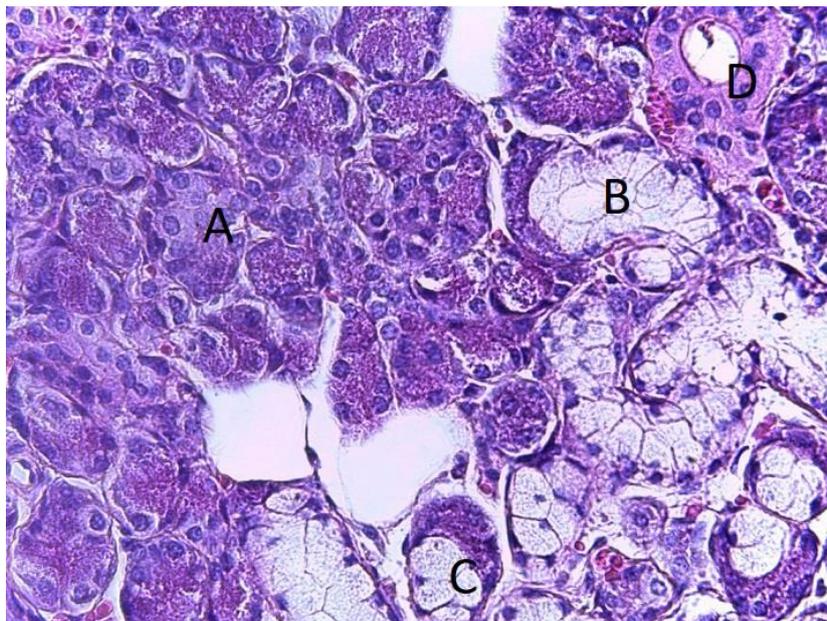


Figura 2. Glándula submandibular HE 400x. Se observan: A- acinos serosos, B- acinos mucosos, C- acinos mixtos y D- conducto estriado

La glándula sublingual (Figura 3) es la más pequeña. Se encuentra en el piso de la boca anterior a la glándula submandibular. Sus múltiples conductos pequeños desembocan en el conducto submandibular y también en forma independiente en el piso de la boca. Predominan los acinos mucosos y algunos pueden presentar semilunas serosas, pero es muy raro encontrar acinos serosos puros. Los conductos intercalados y estriados son cortos (1).

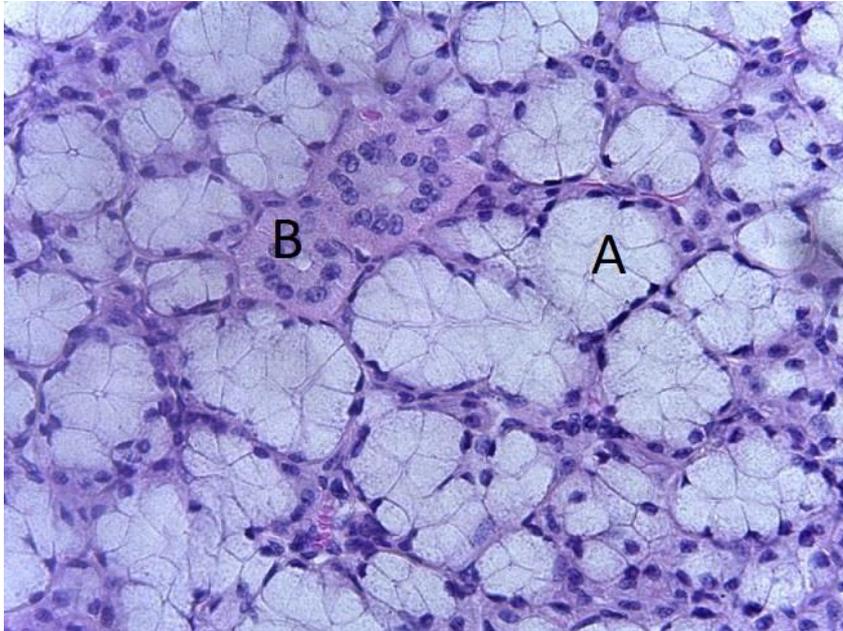


Figura 3. Glándula sublingual HE 400x. Se observan: A- acinos mucosos y B- conductos estriados

Embriológicamente la glándula parótida se origina del ectodermo que tapiza el estomodeo, mientras que la submandibular y la sublingual derivan del endodermo de la faringe primitiva (2).

Tumores de glándulas salivales

Epidemiología: Los tumores de glándulas salivales constituyen un grupo de neoplasias clínica y morfológicamente heterogéneo, con retos significativos para su diagnóstico y tratamiento.

Incluyen los originados en las glándulas mayores (parótida, submandibular y sublingual) y los de las glándulas menores (por ejemplo, mucosa oral, labio, paladar, úvula, piso de la boca, lengua posterior, área retromolar y área peritonsilar, faringe, laringe y senos paranasales) (3).

Estos tumores son poco frecuentes, con una incidencia general anual de aproximadamente 2,5 a 3,0 casos por 100.000 personas en el mundo occidental, siendo mayor en países asiáticos,

principalmente China y Malasia (3). Las neoplasias malignas constituyen solo el 0,5% de los cánceres y aproximadamente de 3 a 6% de todos los cánceres de cabeza y cuello (4-5).

Más del 50% de las neoplasias de las glándulas salivales son benignas y aproximadamente del 70 al 80% se originan en la parótida. El paladar es el sitio más común de presentación de los tumores de glándulas salivales menores. La frecuencia de lesiones malignas varía según el lugar de presentación: Aproximadamente, 20 a 25% de los tumores de la parótida, 35 a 40% de los tumores de submandibular, 50% de los tumores del paladar y más de 90% de los tumores de la glándula sublingual son malignos (3-4).

La edad media de presentación entre tumores malignos y benignos se ubica entre los 45 y 47 años; pero la incidencia máxima de la enfermedad maligna se da entre la sexta y la séptima décadas de la vida. En cuanto al sexo hay un ligero predominio en mujeres, pero esto puede variar dependiendo del tipo histológico (3).

Histopatología: Los tumores de glándulas salivales representan el grupo de tumores más diverso de cualquier tejido corporal. En la última clasificación de la OMS hay descriptos hasta el momento mas de 30 tipos histológicos de tumores epiteliales, 11 subtipos de tumores benignos (Cuadro 1) y 22 subtipos de tumores malignos (Cuadro 2) (5); algunos son muy poco frecuentes y, de ellos, hay pocos informes de casos (6-7).

Tumores benignos	Códigos OMS
Adenoma pleomórfico	8940/0
Mioepitelioma	8982/0
Adenoma de células basales	8147/0
Tumor de Warthin	8561/0
Oncocitoma	8290/0
Linfoadenoma	8563/0
Sialoadenoma papilífero	8440/0
Papiloma ductal	8406/0
Adenoma sebáceo	8410/0
Adenoma canalicular	8149/0

Cuadro 1: Clasificación anátomo patológica según la OMS: tumores benignos

Tumores malignos	Códigos OMS
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma adenoide quístico	8200/3
Carcinoma de células acinares	8550/3
Adenocarcinoma polimorfo	8525/3
Carcinoma de células claras	8310/3
Adenocarcinoma de células basales	8147/3
Carcinoma intraductal	8500/3
Adenocarcinoma NOS	8140/3
Carcinoma del ducto salival	8500/3
Carcinoma mioepitelial	8982/3
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

Cuadro 2: Clasificación anatómo patológica según la OMS. Tumores malignos

El más común de los tumores benignos es el adenoma pleomórfico, que comprende casi el 50% de todos los tumores salivales y 65% de los tumores de parótida, siendo esta glándula donde se localiza con mayor frecuencia (8-10).

El más común entre los tumores malignos es el carcinoma mucoepidermoide, que comprende alrededor de 10 a 15% de todos las neoplasias salivales y aproximadamente 30 a 40% de las neoplasias malignas. Esta neoplasia se presenta con mayor frecuencia en la parótida y en glándulas salivales menores (11-14). Otros autores consideran que el carcinoma adenoide quístico es el tipo histológico mas frecuente, con una incidencia del 26% en una serie de tumores malignos (15).

La clasificación de estos tumores así como su morfología son muy complejas siendo su precisión de importancia fundamental a la hora de un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado.

Según la teoría bicelular, los tumores de glándulas salivales están formados por: **a-** epitelios ductales y/o célula acinares más mioepitelios, **b-** epitelios ductales o acinares, o **c-** mioepitelios exclusivamente (16).

Diagnóstico: El examen físico y una historia clínica completa son relevantes en el diagnóstico de estos tumores. La mayoría de los pacientes con tumores benignos de las glándulas salivales mayores, presentan una masa tumoral no dolorosa de la parótida, submandibular o sublingual. Cuando se observan señales neurológicas tales como debilidad o adormecimiento debido a compromiso nervioso, típicamente es indicio de enfermedad maligna (17). Una debilidad en el nervio facial relacionado con tumor de la parótida o submandibular, constituye un factor de alto riesgo. Cuando hay presencia de dolor facial persistente es una señal clara de enfermedad maligna; aproximadamente de un 10 a un 15% de las neoplasias malignas de la parótida presentan dolor. Sin embargo, la mayoría de los tumores de la parótida, tanto benignos como malignos, se presentan como una masa asintomática en la glándula (3, 17).

El examen clínico se debe complementar con ultrasonido, método de elección para el diagnóstico inicial, pero se recomienda completar con resonancia magnética (IMR) para evaluar la interfase del tumor y compromiso de tejidos limitantes para una adecuada planificación de la cirugía. Posteriormente se sugiere realizar punción biopsia con aguja fina (FNAB) para tener un diagnóstico histológico previo que permita definir el tipo y extensión de la resección (3, 15, 17).

La FNAB es considerada por varios autores el método de elección para tener el diagnóstico histológico, para determinar si es benigno o maligno antes de definir el tipo de cirugía a realizar, o para definir si se debe hacer solo radioterapia en el caso de tumores irresecables o pacientes de edad avanzada con otras comorbilidades; sin embargo, en algunos estudios se observó una alta tasa de falsos negativos (18).

Tratamiento: el tratamiento de elección en los tumores de glándulas salivales es quirúrgico. Si el tumor es benigno se indica la resección del lóbulo afectado, a fin de evitar la recidiva, y no es necesario un tratamiento complementario. En el caso de un tumor maligno, la cirugía debe ser más extensa, con una resección total de la glándula salival mayor involucrada y una linfadenectomía si hubiera compromiso regional; la linfadenectomía electiva del cuello en pacientes sin metástasis nodales demostrada es aún controversial, hay algunos autores que la sugieren argumentando que reduce el riesgo de recidiva locorregional y que presenta una baja morbilidad, pero no está considerada como estándar (19-20). Con respecto a la preservación del nervio facial, se debe hacer siempre que no esté comprometido por el tumor en los estudios preoperatorios, ya que no afecta la sobrevida; pero si hay compromiso del mismo, éste debe resecarse para evitar la recidiva (21).

Cuando el tumor afecta una glándula salival menor, la resección oncológicamente adecuada debe incluir márgenes quirúrgicos amplios (3, 15).

Según el tipo histológico, extensión de la enfermedad, invasión perineural o una resección incompleta con márgenes comprometidos, se debe realizar radioterapia post operatoria (22-25); para lo cual actualmente se sugieren nuevas técnicas de irradiación como IMRT (radioterapia de intensidad modulada), ya que permite administrar mayor dosis de irradiación en en la zona del tumor con mínima irradiación en los tejidos sanos circundantes, lo cual optimiza la efectividad del tratamiento disminuyendo la tasa de complicaciones producidas por el mismo (26-27). También hay estudios que evalúan la utilización de braquiterapia para los tumores inoperables, lo cual consiste en la aplicación directa de un material radioactivo en el volumen tumoral, tratamiento aún en etapa de investigación (28).

El tratamiento sistémico como la quimioterapia solo está indicado en forma estándar cuando hay metástasis a distancia o enfermedad recidivada luego de los tratamientos locorregionales (3, 29-30). Hasta el momento todavía no hay un aval suficiente que demuestre beneficio en su utilización al inicio en forma adyuvante, pero si presenta un gran volumen tumoral con factores de muy alto riesgo o enfermedad irresecable, algunos autores sugieren la posibilidad de utilizarla en concomitancia con radioterapia (31-32). Actualmente nuevas líneas de tratamiento sistémicos como las terapias target, están siendo evaluadas en diferentes estudios de fase II (33-34).

Pronóstico: en general es más favorable cuando el tumor se encuentra en una glándula salival mayor que en las menores; en los tumores benignos, particularmente en el adenoma pleomórfico, está asociado principalmente a la resección, ya que aumenta considerablemente el porcentaje de recidivas cuando no fue completa (9, 35-36). En cuanto a los tumores malignos, existen diferentes

factores que inciden en el pronóstico: tipo y grado histológico, estadio, localización, presencia de parálisis facial, fijación a la piel o estructuras vecinas, metástasis regional y a distancia (3,13-14,37).

El tipo y el grado histológico son fundamentales para determinar un enfoque de tratamiento apropiado aún cuando no constituye un indicador independiente del curso clínico, pero debe ser evaluado en el contexto de la enfermedad. Hay subtipos histológicos que están asociados más frecuentemente con un grado bajo, como por ejemplo el carcinoma de células acinares o el de células basales; otros con un grado alto como el carcinoma indiferenciado de células grandes o el carcinoma de células pequeñas; y otros como el carcinoma mucoepidermoide o el adenocarcinoma, pueden ser de bajo, intermedio o alto grado histológico, lo que influye en la evolución (13-15).

Además, la localización del tumor primario es importante ya que los tumores submandibulares, sublinguales y de glándulas menores tendrían peor pronóstico que los de glándula parótida (3).

Otro de los factores importantes es la estadificación (AJCC - American Joint Committee on Cancer) (Cuadro 3) que considera el tamaño tumoral (T), el compromiso linfoides (N) y la presencia de metástasis a distancia.

Estadificación AJCC
Tumor primario (T)
Tx: Tumor que no puede ser medido
T0: No evidencia de tumor primario
Tis: Carcinoma in situ
T1: Tumor igual o menor a 2 cm, sin extensión extraparenquimatosa
T2: Tumor mayor a 2 cm, pero menor a 4 cm, sin extensión extraparenquima
T3: Tumor mayor a 4 cm y/o extensión extra parénquima
T4a: enfermedad moderadamente avanzada; tumor que invade piel, mandíbula, conducto auditivo y/o nervio facial
T4b: enfermedad muy avanzada; tumor que invade base del cráneo, gran extensión local y/o compromiso de grandes vasos.

<p>Nodos linfoides (N)</p> <p>Nx: no puede evidenciarse el compromiso linfoide</p> <p>N0: no hay compromiso linfoide</p> <p>N1: metástasis en nodos ipsilaterales menor o igual a 3 cm</p> <p>N2: metástasis en nodos ipsilaterales mayores a 3 cm pero menores a 6 cm; o múltiples nodos, o compromiso bilateral, pero menores a 6 cm</p> <p>N2a: metástasis en nodos ipsilaterales mayores a 3 cm pero menores a 6 cm</p> <p>N2b: metástasis en múltiples nodos ipsilaterales menores a 6 cm</p> <p>N2c: metástasis en nodos linfoides bilaterales, pero meores a 6 cm</p> <p>N3: metástasis en nodos linfoides mayores a 6 cm de diámetro máximo</p>			
<p>Metástasis a distancia (M)</p> <p>M0: no metástasis a distancia</p> <p>M1: metástasis a distancia</p>			
Estadio	T	N	M
0	Tis	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
	1	1	0
	2	1	0
	3	1	0
IVa	4a	0	0
	4a	1	0
	1	2	0
	2	2	0
	3	2	0
	4a	2	0
IVb	cualquier T	3	0
	4b	cualquier N	0
IVc	cualquier T	cualquier N	1

Cuadro 3. Estadificación TNM (AJCC - American Joint Committee on Cancer)

En cuanto a los otros factores, por ejemplo presencia de parálisis facial y dolor, también constituyen signos de mal pronóstico, ya que estarían asociados a mayor extensión de la enfermedad e influye en su tratamiento y evolución clínica (37-39).

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) y que está ausente en aquellas en fase de reposo (G0); la 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; y el índice de proliferación celular que es la velocidad de crecimiento que presenta dicho tejido, en este caso el tumor a evaluar. A diferencia del índice mitótico que solo evidencia división celular actual, Ki67 es un fiel marcador de la actividad proliferativa lo que se relaciona con el grado tumoral y por lo tanto tiene utilidad como factor pronóstico (40-41).

La proteína Ki67 fue definida originalmente por Gerdes en 1983, como el prototipo del anticuerpo monoclonal Ki67, que se generó inmunizando ratones con núcleos de la línea celular L428 de linfoma de Hodgkin. El nombre deriva de la ciudad de origen (Kiel) y el número del clon original en la placa de 96 (42).

Debido a que el antígeno Ki67 estaba presente en todas las células en proliferación (células normales y tumorales), pronto se hizo evidente que es un excelente marcador operacional para determinar la fracción de crecimiento de una población celular dada. Por esta razón, los anticuerpos contra la proteína Ki67 se utilizaron cada vez más como herramientas de diagnóstico en diferentes tipos de neoplasias (42).

Hasta hace unos años, la aplicación de Ki67 estaba restringida a tejidos congelados ya que el epítipo antigénico se perdía con la fijación en formol. Pero en la actualidad, con el advenimiento de anticuerpos monoclonales, se puede detectar con técnicas de inmunohistoquímica en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina (43-44).

La inmunohistoquímica es un adyuvante eficaz para el diagnóstico histopatológico en la mayoría de los casos cuando existen dudas, y ayuda en el establecimiento del diagnóstico definitivo o la confirmación de las secciones teñidas con hematoxilina y eosina. El anticuerpo contra el antígeno Ki-67 se ha utilizado como un medio simple, rápido y confiable para evaluar la fracción de crecimiento de las poblaciones de células normales y neoplásicas (45).

Además, según algunos estudios, Ki67 no solo es un marcador útil para evaluar el potencial proliferativo de los tumores, sino que también se puede usar como una herramienta de diagnóstico adyuvante confiable para diferenciar los subtipos y la clasificación de ciertos tumores malignos, como el carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma adenoide quístico y el carcinoma de células acinares, que generalmente son difíciles de diagnosticar solo con criterios histopatológicos (45).

La inmunoreactividad de Ki67 ha sido considerada en numerosos estudios como de valor diagnóstico y pronóstico en cáncer, principalmente en cáncer de mama en donde actualmente constituye uno de los estudios iniciales básicos, junto a los receptores hormonales y Her2, para poder realizar la nueva clasificación molecular lo que orienta y define qué tratamiento se va a indicar (46-51); y en tumores del sistema nervioso, en donde también se debe realizar como parte de la evaluación inicial ya que determina el grado de riesgo de estos pacientes lo que es fundamental para orientar también el tratamiento a seguir (52-55).

Numerosos estudios señalan que la proliferación celular es mayor en los tumores malignos de glándulas salivales que en los benignos, demostrando utilidad en el diagnóstico diferencial y en el pronóstico de varios subtipos histológicos (56). Por ejemplo, en el carcinoma mucoepidermoide donde se relaciona directamente el porcentaje del Ki67 con el grado tumoral, siendo igual o menor a 1% en el bajo grado y mayor al 10% en los tumores de alto grado histológico.

En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo también se demostró este resultado, estando relacionada la alta expresión de Ki67 con el alto grado histológico de malignidad (57).

Como el pronóstico de estos tumores se establece según el grado histológico, luego se realizaron estudios a fin de correlacionar el valor de Ki67 con el pronóstico de esta enfermedad (56, 58-59).

En su tesis doctoral, Ruggeri (58) evaluó 4 marcadores tumorales, Ki67, p53, MUC1 y cerb-2; relacionándolos con recidivas locorregionales de los tumores salivales; en dicho trabajo el único marcador que demostró tener una relación directa con las recidivas y sobrevida fue Ki67.

Larsen y col (59) demostraron que Ki67 es un importante factor pronóstico independiente de las características clínicas e histopatológicas de los carcinomas de glándulas salivales.

En el presente estudio se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico de cáncer de glándulas salivales tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria con criterio curativo y se estudió Ki67 con inmunohistoquímica, para relacionar su expresión con el grado tumoral y la evolución clínica de estos pacientes. Destacamos que el nuestro es el primer estudio donde se incluyó solamente este grupo de pacientes, a diferencia del estudio danés mencionado, en donde no se especifican los tratamientos recibidos (59).

HIPÓTESIS

La alta expresión de Ki67 se asocia con menor sobrevida en los pacientes con tumores de glándulas salivales.

OBJETIVOS

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 frecuencia de Ki67 en los tumores de glándulas salivales.
- Determinar la asociación de Ki67 con el grado histológico del tumor.
- Determinar la asociación de Ki67 con la evolución clínica de los pacientes con tumores de glándulas salivales.
- Relacionar 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.

Capítulo II

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio forma parte de un proyecto marco de investigación que se realiza en la Universidad Nacional de Córdoba perteneciente al Programa de incentivos a los docentes investigadores: “ La matriz extracelular y el componente mioepitelial de los tumores epiteliales de glándulas salivales humanas: estudio estructural, histoquímico e inmunohistoquímico”, subsidiado por SECYT (UNC) (RR 2472/10, RR 2093/12, RR 1565/14, RR 1634/16 y RR 411/18).

Dicho proyecto marco se presentó ante el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas y está aprobado según protocolo 188/14.

Este estudio es de tipo retrospectivo, en donde se analizaron pacientes con diagnóstico de tumores epiteliales de glándulas salivales, que fueron tratados por su enfermedad, con radioterapia con criterio curativo, ya sea postquirúrgica o como única modalidad en los pacientes no operables, pero a dosis plena (no esquemas solo con criterio paliativo). Se investigó en las historias clínicas su evolución y sobrevida, y se determinó en el material de archivo de anatomía patológica la expresión de Ki67 para relacionarlo con la evolución clínica.

Los pacientes fueron seleccionados de la revisión de Historias Clínicas de la base de datos informatizada del Instituto Zunino – Fundación Marie Curie. En principio fueron incluidos todos los pacientes con diagnóstico de tumores epiteliales de glándulas salivales que se trataron con radioterapia desde el año 2003 hasta el 2013, pero debido a la no disponibilidad de material para ser estudiado de los 2 primeros años, se decidió incorporar los pacientes del periodo 2005 a 2015. Además, debido a la forma de clasificación en el sistema de archivo electrónico se tuvieron que incluir solo los casos de tumores de glándulas salivales mayores, ya que los pacientes con diagnósticos de tumores de glándulas salivales menores están incorporados según el sitio de origen (dentro de cavidad oral u orofaringe, junto con los tumores epidermoides de dichas localizaciones), por lo cual no fue posible identificar dichos datos desde el registro.

Los tacos del material incluido en parafina, fueron obtenidos de los archivos de Anatomía Patológica de centros de referencia de la Ciudad de Córdoba.

Se estudiaron cortes histológicos de casos de pacientes con tumores salivales provenientes de clínicas privadas y hospitales públicos de la ciudad de Córdoba, que hayan sido tratados con radioterapia para su enfermedad y que tuvieran un seguimiento aceptable para determinar como fue su evolución clínica.

Se realizó estudio inmunohistoquímico: Marcación con Ki67 de las células incluidas en el ciclo celular. La técnica se hizo sobre cortes de material incluido en parafina con kit LSAB+ de DAKO en la Fundación para el Progreso de la Medicina y el Hospital Privado SA de Córdoba.

Las muestras de tejidos fueron fijadas en formol al 10% e incluidas en parafina. Luego de la selección de los tacos, se realizaron cortes de 5 um de espesor, secados durante 3 hs a 60° C. Para la realización de la técnica inmunohistoquímica los vidrios fueron desparafinados con xilol y soluciones de alcohol etílico en concentraciones descendentes. Luego se procedió al bloqueo de la peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno al 3% durante 25 minutos. En la recuperación antigénica se utilizó citrato pH 6 (Dako), en 3 ciclos de microondas (uno de 10 min a 800w, el segundo de 8 min a 800w y el último de 10 min a 600w).

Para la marcación de Ki67 se utilizó el anticuerpo marca Dako, clon Mib-1 incubando durante 30 minutos a temperatura ambiente y revelando del mismo con sistema LSAB+ (Dako) (15 minutos anticuerpo secundario y 15 minutos de reactivo terciario). Para la reacción de color se incubaron las muestras por 5 minutos con DAB (Dako) produciendo una reacción de color marrón en núcleos positivos.

La marcación con Ki67 se clasificó en tres niveles:

- Negativa: menor al 1%
- Postiva baja: entre 1% a 20%
- Positiva alta: mayor a 20%.

Esta clasificación se determinó basándose en la literatura internacional, pero posteriormente se evaluó y modificó utilizando test estadístico para determinar el valor de corte significativo para esta patología en los pacientes de nuestro medio (63-64).

Análisis estadístico

Descripción del grupo de estudio

Las variables cuantitativas que describen al grupo de pacientes fueron presentadas con su media y desviación estándar (60), mientras que las categóricas se presentaron con sus porcentajes.

Nivel de Ki67 y pronóstico

Para estudiar la relación entre el nivel de Ki67 y el pronóstico, los pacientes fueron clasificados en dos grupos: mal pronóstico, que incluye a pacientes fallecidos o con recidivas (local o metástasis), y

buen pronóstico aquellos vivos y sin recaídas. Para relacionar si el pronóstico depende del nivel de Ki67, se aplicó la prueba Chi cuadrado, la cual produce un estadístico asociado con un nivel de significancia (p) que permite determinar si hay dependencia entre el nivel de Ki67 y el pronóstico: si $p > 0,05$; no hay relación entre las dos variables y el pronóstico no depende del nivel del índice Ki67, mientras que si $p \leq 0,05$; el valor de Ki67 determina el pronóstico de los pacientes (60).

Nivel de Ki67 y estado actual

La prueba Chi Cuadrado también fue utilizada para evaluar la dependencia entre el nivel de Ki67 y el estado actual (vivo sin enfermedad, vivo con enfermedad o fallecido).

Sobrevida y Ki67

El cálculo de la sobrevida se realizó utilizando el método de Kaplan-Meier.

Para la sobrevida global se midió el seguimiento de los pacientes desde el final de la radioterapia hasta la muerte o el último control.

Para la sobrevida libre de recidiva local desde el final de la radioterapia hasta la aparición de una recidiva o el último control.

Para la sobrevida libre de metástasis el seguimiento se consideró entre el fin de la radioterapia y la aparición de metástasis o el último control.

Para la sobrevida causa específica, se calculó el seguimiento entre el final de la radioterapia y la muerte por cáncer, o el último control (o fecha de muerte por otra causa).

Para comparar si la sobrevida difiere entre pacientes con distinto nivel de Ki67, se empleó la prueba de Mantel-Cox (61) que produce un estadístico (Log Rank Test) que permite comparar estadísticamente si hay diferencias entre la sobrevida de ambos grupos. La comparación fue realizada entre pacientes con Ki67 alto vs pacientes con Ki67 bajo y Ki67 negativo, que fueron comparados como un solo grupo debido al bajo número de pacientes con Ki67 negativo.

Los análisis fueron realizados con el programa InfoStat (62).

Evaluación del punto de corte para Ki67

Para validar el nivel de corte del índice Ki67 se evaluó la sensibilidad y especificidad del índice a través del uso de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). Este método se ha empleado en investigación clínica como herramienta estadística para comparar la capacidad discriminativa de

índices medidos en escala continua y que tienen un punto de corte para categorizar los pacientes en dos grupos (63).

Para ello, primero los pacientes se clasifican simultáneamente de acuerdo con su pronóstico y nivel de Ki67 (Tabla 1). Los pacientes con Ki67 bajo-negativo y buen pronóstico, son efectivamente los pacientes verdaderos negativos, y los pacientes con Ki67 alto y mal pronóstico son los verdaderos positivos. Si el índice funciona perfectamente, sólo debería haber pacientes verdaderos negativos y verdaderos positivos, pero puede haber casos con pacientes que tuvieron Ki67 bajo-negativo y mal pronóstico (falsos negativos) o casos con buen pronóstico y Ki67 alto (falsos positivos).

Tabla 1. Clasificación de los pacientes según su pronóstico y nivel de Ki67. Se identifican los verdaderos y falsos positivos y negativos para el cálculo de la sensibilidad y especificidad.

Nivel del Ki67	Buen Pronóstico		Mal Pronóstico	Total	
Ki67 bajo-negativo	Verdaderos negativos (VN)		Falsos negativos (FN)	Total Ki67 bajo-negativo	
Ki67 alto	Falsos positivos (FP)		Verdaderos positivos (VP)	Total Ki67 alto	
Total	Total buen pronóstico		Total mal pronóstico	Total pacientes	

A partir del número de pacientes indicados en la Tabla 1 se calculan las medidas de sensibilidad y especificidad de acuerdo con las siguientes fórmulas:

La sensibilidad es la fracción de verdaderos positivos, dividida por todos los pacientes con mal pronóstico. Mide la probabilidad de detectar como positivo a un paciente con mal pronóstico, es decir, es la capacidad del índice de detectar el mal pronóstico.

La especificidad es la fracción de verdaderos negativos, y se calcula como la fracción de verdaderos negativos divididos por el total de pacientes con buen pronóstico. Refleja la capacidad de detectar como negativo un paciente que en realidad tiene buen pronóstico (64).

Un buen índice diagnóstico tiene una alta sensibilidad y una alta especificidad al mismo tiempo, en otras palabras, debe ser capaz de distinguir pacientes “enfermos” de pacientes “sanos” muestran como el punto de corte de las curvas de sensibilidad y especificidad permiten detectar cual es el nivel óptimo de corte en el índice que maximiza la sensibilidad y especificidad de un determinado índice (63-64).

Por otro lado, la curva ROC es una representación gráfica de la sensibilidad vs el complemento de la especificidad (1-especificidad) de un índice. El área bajo esta curva (AUC, *area under the curve*), es una medida de qué tan bueno es el test para discriminar pacientes con y sin la enfermedad a lo largo de todo el rango de puntos de corte posibles (64). Este análisis fue realizado con el programa InfoStat, que permite calcular la sensibilidad y especificidad del índice, así como la curva ROC para determinar cuál podría ser un óptimo de corte del índice Ki67 y si este índice es significativamente una medida que permita discriminar el pronóstico de los pacientes de estudio (62).

Criterios de inclusión

Pacientes de todos los grupos etarios, de ambos sexos, con diagnóstico histopatológico de tumor de glándulas salivales localizado o con extensión locorregional.

Pacientes con tratamiento oncológico con radioterapia con criterio curativo, ya sea posterior a cirugía completa, parcial o biopsia.

Criterios de exclusión

Pacientes con enfermedad metastásica a distancia de inicio.

Pacientes con enfermedad locorregional muy avanzada o deterioro de su estado general, por lo cual el tratamiento realizado haya sido solo con criterio paliativo.

No disponibilidad del material histopatológico para realizar el estudio inmunohistoquímico

Capítulo III

RESULTADOS

RESULTADOS

Entre los años 2005 y 2015 un total de 61 pacientes con diagnóstico de tumores de glándulas salivales fueron ingresados y tratados en el Instituto Zunino - Fundación Marie Curie, de los cuales se seleccionaron quienes recibieron tratamiento completo de radioterapia con criterio curativo; y que además tuvieran disponible el material de anatomía patológica para poder realizar el estudio inmunohistoquímico, quedando seleccionados un total de 48 casos para ser incluidos dentro del presente estudio.

Las características del grupo de estudio se muestran en la Tabla 2.

De los 48 pacientes incluidos, 21 (43,7%) tenían Ki67 alto, 21 (43,7%) Ki67 bajo; y 6 (12,6%), Ki67 negativo.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con radioterapia a dosis completa, en solo 6 (12,6%) se realizó además quimioterapia en forma concomitante, debido al volumen de la enfermedad inicial.

El seguimiento medio fue de 48,5 meses. De los 48 pacientes tratados, 15 (31,25%) fallecieron; 11 pacientes en el grupo de Ki67 alto, 2 pacientes en el grupo de Ki67 bajo y 2 en el grupo en que fue negativo.

De los 15 fallecidos, 14 fueron por cáncer y un solo paciente por causa cardiovascular; todas las muertes por cáncer fueron debido a metástasis a distancia; y solo 2 pacientes presentaron recidiva locorregional, la cual fue tratada con cirugía o nuevo esquema de radioterapia.

La sobrevida global para todo el grupo fue de 85% a 12 meses y 79% a 24 meses. La sobrevida global a 2 años para el grupo de Ki67 alto fue de 67%, mientras que para el grupo de Ki67 bajo y negativo fue de 96%, lo cual es estadísticamente significativo.

Tabla 2. Características del grupo de estudio.

		n (%)
Edad (años) promedio (min-máx.)		58,0 (21,0-87,4)
Sexo	Femenino	24 (50,0%)
	Masculino	24 (50,0%)
KI67 (porcentaje) 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%)
Estadio	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%)

Anatomía Patológica

En los 48 casos incluidos para el estudio hubo 14 subtipos histológicos (Figura 4), según la nueva clasificación de la OMS, con los códigos correspondientes; los cuales fueron:

Carcinoma adenoide quístico (8200/3): 11 pacientes

Carcinoma mucoepidermoide (8430/3): 10 pacientes

Adenoma pleomórfico (8940/0): 5 pacientes

Adenocarcinoma NOS (8140/3): 5 pacientes

Carcinoma del ducto salival (8500/3): 4 pacientes

Adenocarcinoma de células basales (8147/3): 2 pacientes

Carcinoma pobremente diferenciado - Indiferenciado (8020/3): 2 pacientes

Carcinoma pobremente diferenciado - Célula grandes (8013/3): 2 pacientes

Carcinoma de células escamosas (8070/3): 2 pacientes

Carcinoma pobremente diferenciado - Células pequeñas (8041/3): 1 paciente

Carcinoma epitelial-mioepitelial (8562/3): 1 paciente

Carcinoma de células acinares (8550/3): 1 paciente

Carcinoma secretorio - análogo mamario (8502/3): 1 paciente

Carcinoma ex adenoma pleomórfico (8941/3): 1 paciente

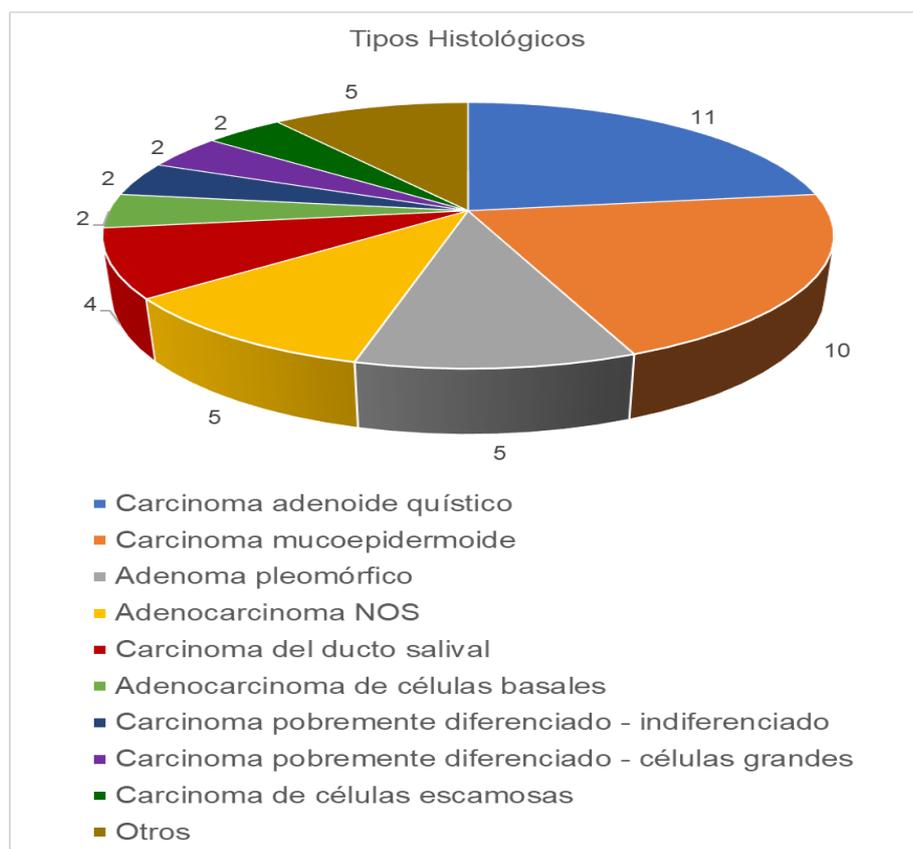


Figura 4. Tipos histológicos de los tumores analizados

Carcinoma adenoide quístico (8200/3):

El carcinoma adenoide quístico es un tumor epitelial maligno de células con diferenciación ductal y mioepitelial modificadas. Este tumor se distingue de otros tumores de glándulas salivales de similar composición celular, por sus características citomorfológicas y un patrón de crecimiento cribiforme, tubular, sólido y trabecular (Figura 5).

En nuestra casuística, el carcinoma adenoide quístico fue el tumor más frecuente. Correspondió a un total de 11 pacientes, 9 mujeres y 2 varones, la edad promedio fue de 43,9 años (rango 21-80); en 7 casos la glándula de origen fue parótida y 4 submandibular; 5 pacientes tuvieron Ki67 alto (> a 20%) , 5 pacientes con Ki67 bajo y 1 negativo; el grado histológico fue alto solamente en 2 pacientes, y en ambos la expresión de Ki67 era alta. El resto era de grado moderado o no estaba referido en el informe anátomo patológico.

En relación a la evolución 9 pacientes están vivos libres de enfermedad, 1 vivo con enfermedad y 1 fallecido por cáncer.

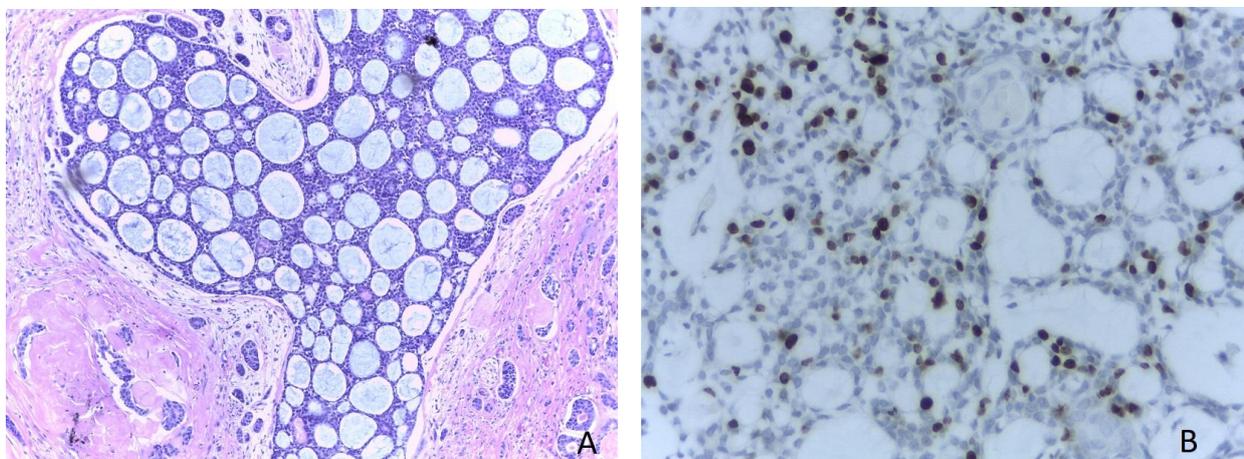


Figura 5. A-Carcinoma adenoide quístico, en donde se observa un patrón histológico de tipo cribiforme HE 100x; B- Carcinoma adenoide quístico Ki67 positivo en menos del 20% de las células, clasificado como bajo 400x

Carcinoma mucoepidermoide (8430/3):

El carcinoma mucoepidermoide es un tumor epitelial maligno constituido de proporciones variables de mucocitos, células epidermoides, intermedias, columnares, claras y ocasionalmente células oncocíticas; su comportamiento biológico se relaciona con el grado histológico tumoral.

Puede ser de bajo grado, con predominio de áreas quísticas relacionadas con células mucosecretoras bien diferenciadas; de alto grado con nidos con células PAS positivas aisladas y células anaplásicas y mitosis atípicas o de grado intermedio que presenta un menor contenido de

mucinas y con los tipos celulares semejantes al carcinoma mucoepidermoide de bajo grado de malignidad (Figura 6).

En nuestra serie hubo un total de 10 pacientes, 6 varones y 4 mujeres; la edad promedio fue de 63 años (rango 49 a 75); 9 casos fueron originados en glándula parótida y uno solo en submandibular; Ki67 fue alto en 5 pacientes, bajo en 4 pacientes y negativo en uno. Con respecto al grado histológico 6 pacientes tenían tumores de alto grado y 4 de grado intermedio o moderado, en cuanto a la relación con la expresión de Ki67, de los 6 pacientes con alto grado 4 (66%) tenía expresión alta de Ki67, mientras que de los 4 con tumores de grado intermedio, solo 1 (25%) tenía Ki67 alto, 2 con Ki67 bajo y uno negativo.

Cinco pacientes permanecen vivos libres de enfermedad, 4 fallecieron por cáncer y una paciente permanece viva con recidiva.

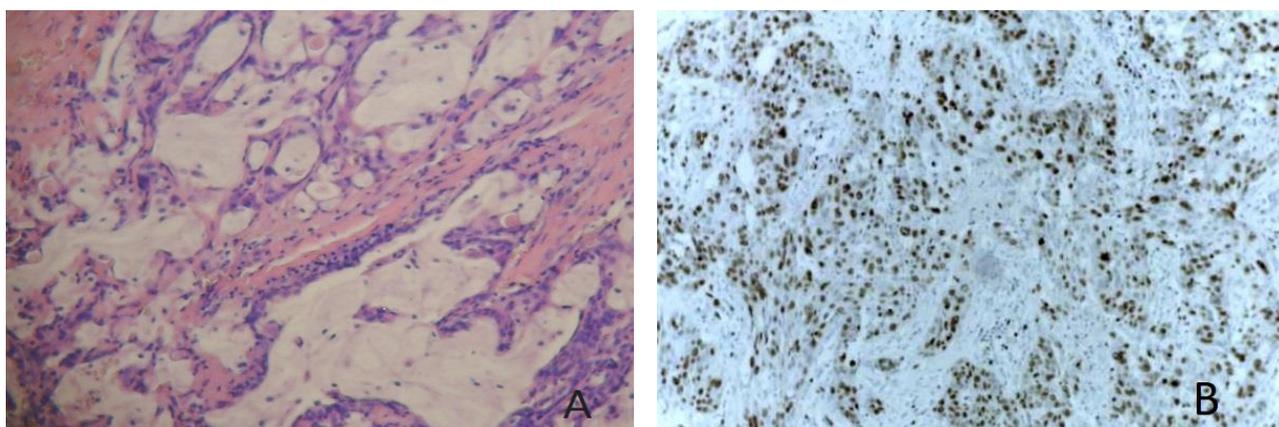


Figura 6. A- Carcinoma mucoepidermoide, con lagos de mucina, rodeado de células anaplásicas y células mucosecretoras HE 100x; B- Carcinoma mucoepidermoide Ki67 positivo en más del 20% de las células, clasificado como alto 100x

Adenoma pleomórfico (8940/0):

El adenoma pleomórfico es el tumor benigno epitelial más común de glándulas salivales; de apariencia histológica pleomórfica con células ductales y mioepiteliocitos que se ordenan constituyendo conductos, nidos sólidos y láminas, coexistiendo con áreas estromales hialinizadas, condroides y mixoides. A veces se observan zonas parecidas a tejido óseo y metaplasia escamosa. Sobre las bases de su apariencia histológica se lo clasifica en dos tipos: hipercelular y mixoide (Figura 7).

Si bien se trata de un tumor benigno, la recidiva es relativamente frecuente y todos los pacientes con diagnóstico de adenoma pleomórfico incluidos en este trabajo tenían enfermedad recurrente que

requería tratamiento con radioterapia, ya sea porque fueron irreseccables o tenían márgenes comprometidos luego de la cirugía de rescate. El total fue de 5 pacientes, 3 varones y 2 mujeres, la edad promedio de 53.6 años (rango 27 - 87); todos los casos eran de glándula parótida; Ki67 fue bajo en 1 y negativo en 4 pacientes.

Cuatro pacientes permanecen vivos, libres de enfermedad, mientras que una paciente falleció debido a progresión en forma muy temprana; pero ya presentaba enfermedad local avanzada de inicio.

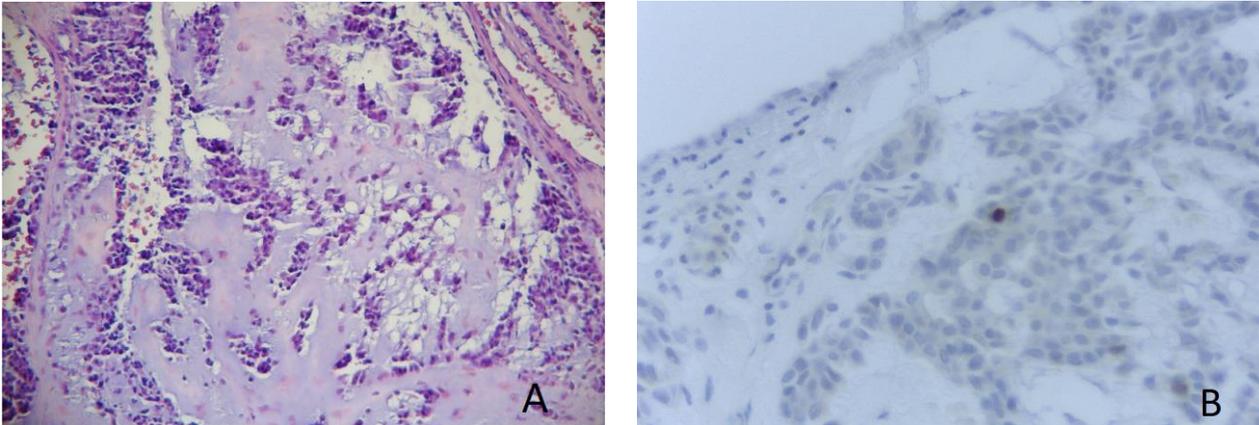


Figura 7. A- Adenoma pleomórfico, se observan nidos celulares alternando con áreas estromales hialinizadas HE 100x, B-Adenoma pleomórfico Ki67 en menos del 1% de las células, clasificado como negativo, 100x

Adenocarcinoma NOS (8140/3):

El adenocarcinoma NOS (no especificado de otra manera) es un carcinoma que presenta diferenciación ductal o glandular con gran diversidad citológica y estructural que no permite su caracterización a diferencia de los otros tipos de carcinomas. Algunos autores diagnostican subclasificaciones anaplásica, trabecular, sólida, papilar, tubular, a células mucosas, seudoadamantino, quístico, mucinoso y oncocítico (Figura 8).

Fueron cinco pacientes en total, 4 mujeres y un varón, con una edad promedio de 61,4 años (rango 47 - 72), 4 casos de glándula parótida y uno de submandibular; 2 tenían Ki67 alto y 3 Ki67 bajo. El grado histológico fue alto en 2 pacientes, y son las 2 que tenían Ki67 alto (100%).

Dos pacientes permanecen vivas libres de enfermedad, 2 vivas con recaída y el paciente varón falleció por cáncer.

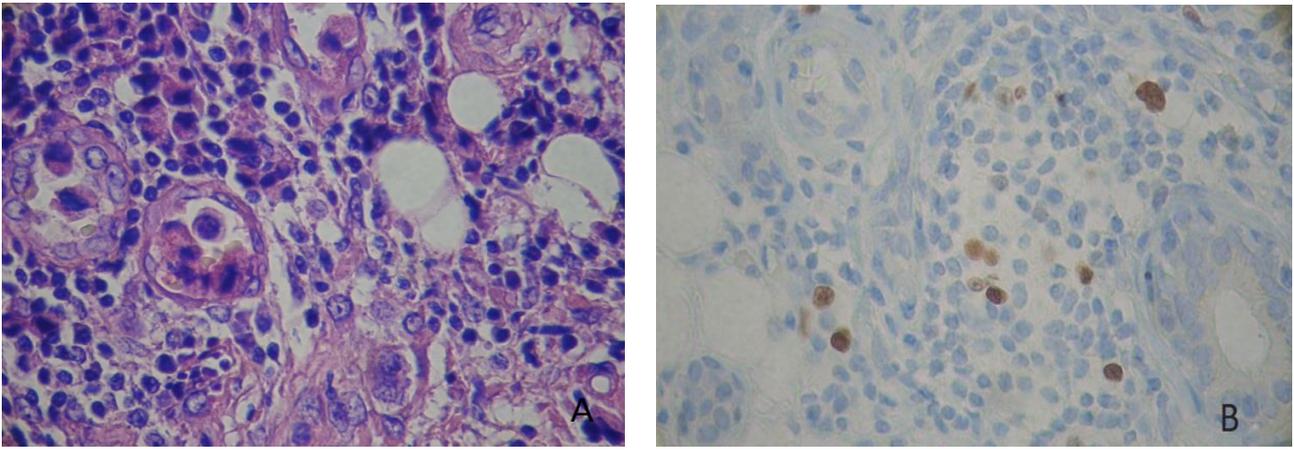


Figura 8. A- Adenocarcinoma NOS, se observan áreas con estructuras ductales HE 400x, B- Adenocarcinoma NOS Ki67 positivo en menos del 20% de las células, clasificado como bajo, 400x

Carcinoma del ducto salival (8500/3):

El carcinoma del ducto salival es una neoplasia maligna de alto grado poco común que deriva, aparentemente, de los conductos excretores intralobulares e interlobulares; hay una variante de bajo grado que es un tumor excepcional que tiene diferente potencial oncológico en relación al carcinoma del ducto salival típico (Figura 9).

Tuvimos cuatro pacientes con esta histología, 2 varones y 2 mujeres; edad promedio de 57,5 años (rango de 45 a 75), los 4 de glándula parótida.

Todos eran tumores de alto grado, 3 tenían Ki67 alto y uno con Ki67 bajo; 2 pacientes están vivos libres de enfermedad y 2 fallecieron por progresión.

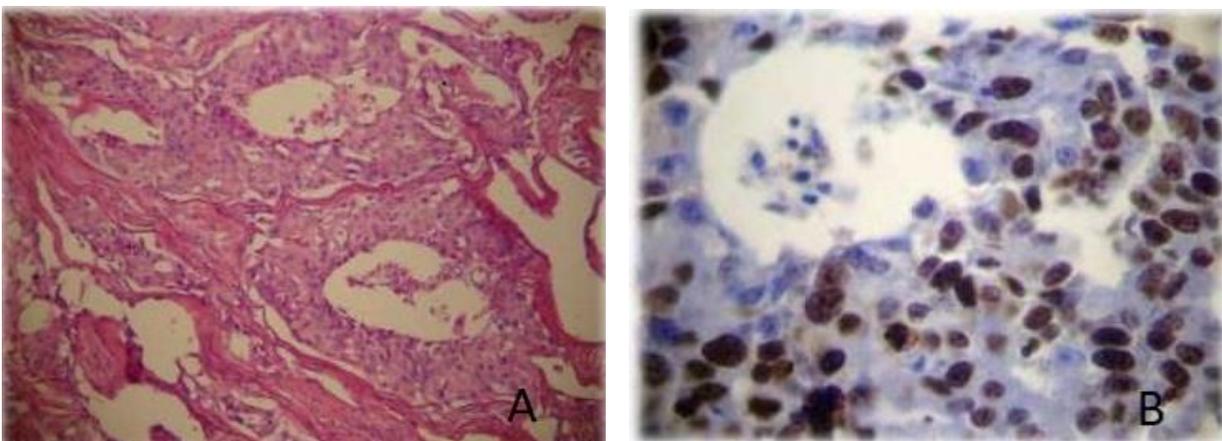


Figura 9. A- Carcinoma del ducto salival, donde se observa el área cribiforme con abundantes células HE 100x; B- Carcinoma ductal Ki67 positivo en más del 20% de las células, clasificado como alto 400x

Adenocarcinoma de células basales (8147/3):

El adenocarcinoma de células basales es la contraparte maligna del adenoma de células basales, que se diferencia de éste por su crecimiento infiltrante, invasión vascular y perineural más agresiva y una incidencia baja de metástasis. En algunos trabajos se lo denomina como: carcinoma salival basaloide, carcinoma ex adenoma monomórfico, adenoma de células basales maligno y carcinoma de células basales (Figura 10).

Hubo 2 pacientes con cáncer localizado en la glándula parótida, mujeres de 54 y 29 años de edad, una con Ki67 alto, que falleció por el cáncer y la otra con Ki67 bajo y grado histológico moderado, que permanece viva libre de enfermedad.

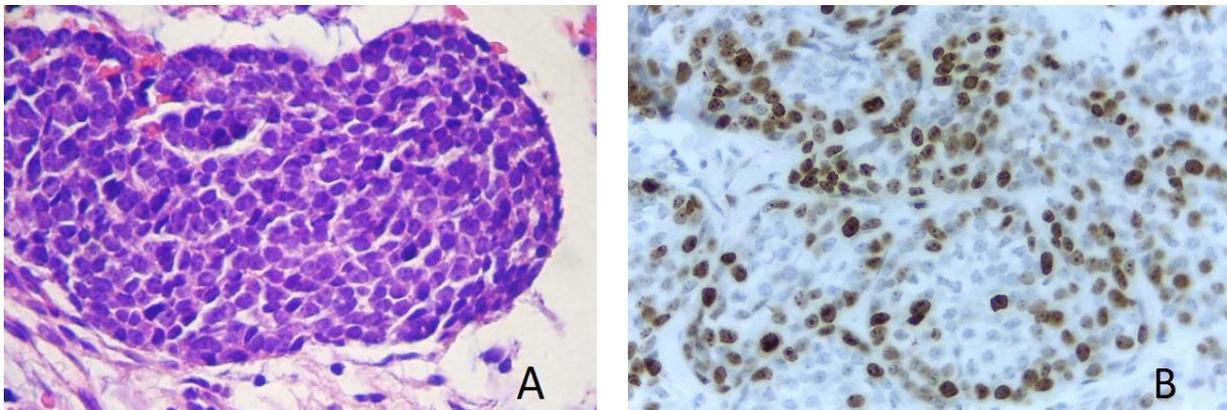


Figura 10. A- Adenocarcinoma de células basales, donde se observa un patrón sólido HE 400x, B- Adenocarcinoma de células basales Ki67 positivo en más del 20% de las células, considerado alto 400x

Carcinoma pobremente diferenciado - indiferenciado (8020/3):

El carcinoma indiferenciado es un tumor epitelial maligno poco común que no presenta características histomorfológicas de diferenciación glandular ni epidermoide. No se lo puede caracterizar como ningún otro tipo de tumor de glándulas salivales (Figura 11).

Dos pacientes, ambos eran de sexo masculino, de 61 y 66 años, con tumor originado en parótida; uno con Ki67 alto que falleció por su enfermedad, el otro con Ki67 negativo y permanece libre de enfermedad.

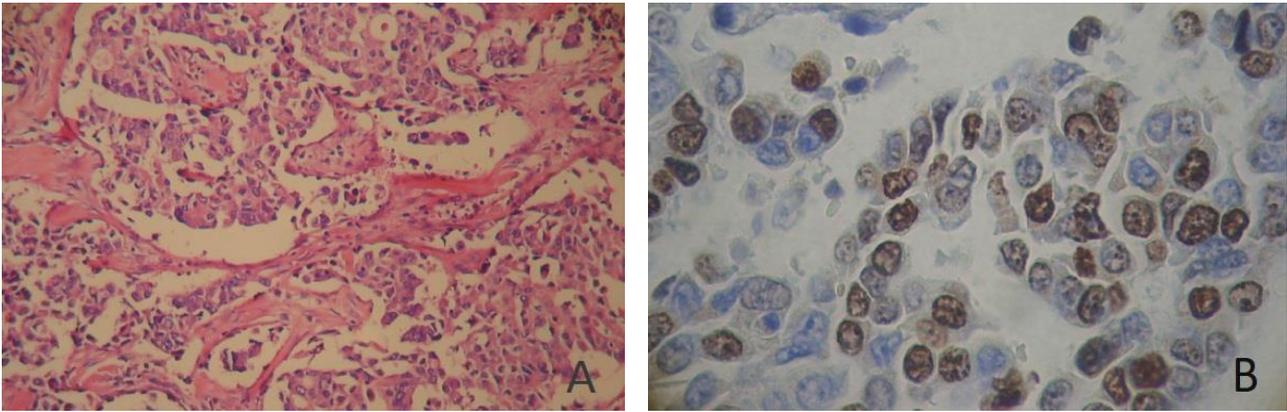


Figura 11. A- Carcinoma pobremente diferenciado - indiferenciado con abundantes células anaplásicas HE 100x, B- Carcinoma pobremente diferenciado - indiferenciado Ki67 positivo en más del 20% de las células considerado como alto 400x

Carcinoma pobremente diferenciado - célula grandes (8013/3):

El carcinoma pobremente diferenciado de células grandes es un subtipo de carcinoma indiferenciado con grandes células poligonales de citoplasma eosinofílico pálido (Figura 12).

Dos pacientes varones, de 64 y 81 años de edad con tumores de parótida; uno con Ki67 alto el otro con resultado negativo, los 2 están vivos libres de enfermedad.

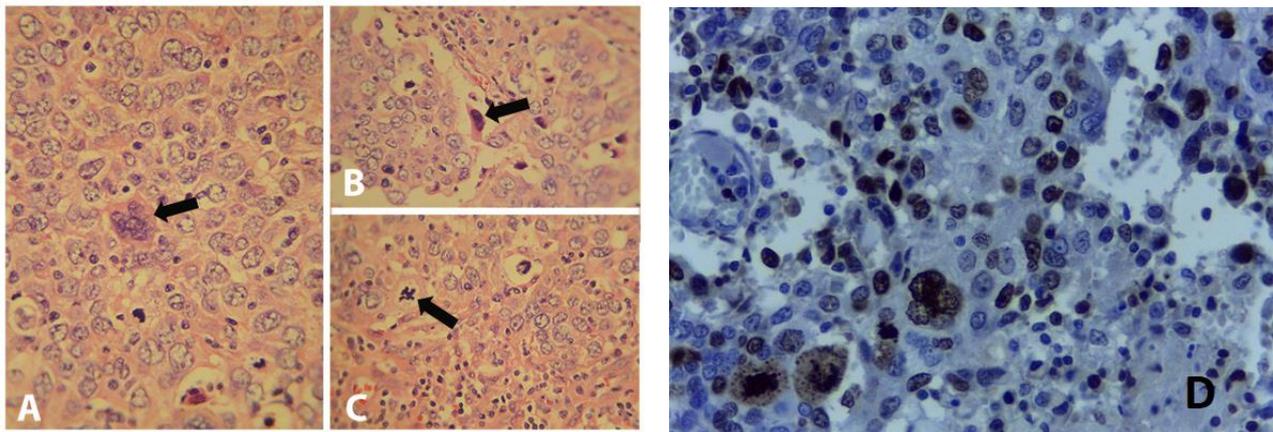


Figura 12. A, B y C- Carcinoma indiferenciado de células grandes; donde se observan células anaplásicas y frecuentes mitosis. HE 200 y 100x; D- Carcinoma indiferenciado de células grandes Ki67 positivo en más del 20% de las células, considerado como alto 400x

Carcinoma de células escamosas (8070/3):

El carcinoma de células escamosas es un tumor epitelial maligno que presenta células epidermoides con diferentes grados de diferenciación. Se localiza en glándulas salivales mayores. Los términos epidermoide y escamoso se utilizan como sinónimos (Figura 13).

Los 2 pacientes incluidos fueron evaluados en forma completa para descartar otro posible primario, pero al no encontrarse se consideraron carcinomas primarios de la glándula salival; los 2 fueron varones con tumores originados en parótida, de 77 y 85 años de edad; ambos con grado histológico moderado; uno con Ki67 alto que permanece vivo libre de enfermedad; y otro con Ki67 bajo que falleció, pero debido a causa cardiovascular.

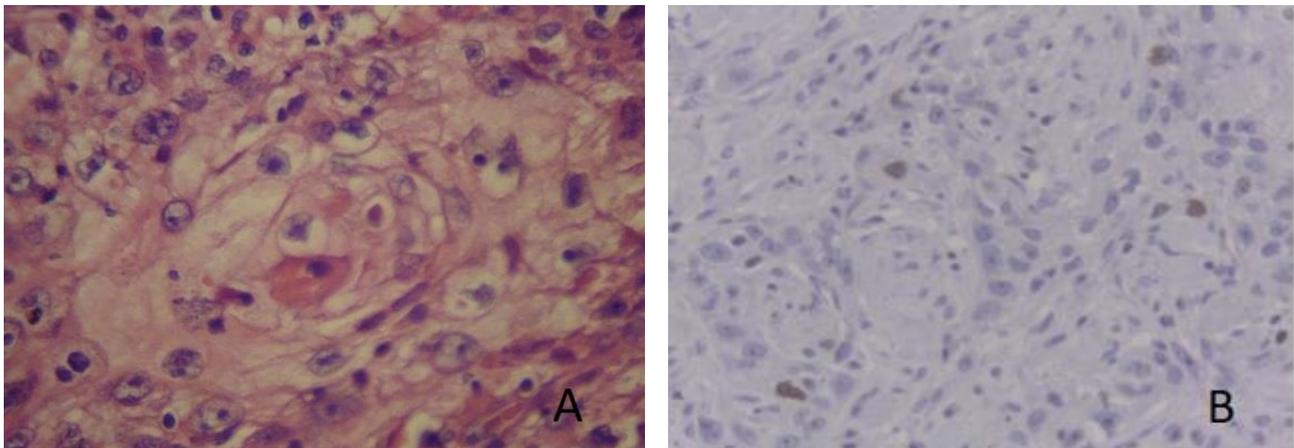


Figura 13. A- Carcinoma de células escamosas en donde se puede observar las células con diferenciación escamosa HE 400x, B- Carcinoma de células escamosas Ki67 positivo en menos del 20% de las células, clasificado como bajo 400x

Carcinoma pobremente diferenciado - Células pequeñas (8041/3):

El carcinoma de células pequeñas es un tumor maligno de glándulas salivales con células pequeñas que muestran diferenciación neuroendocrina. La inmunohistoquímica es indicativa de la diferenciación neuroendocrina (Figura 14).

Un paciente de sexo masculino de 76 años de edad, con tumor de parótida; presentó el Ki67 alto y falleció debido a la progresión de enfermedad.

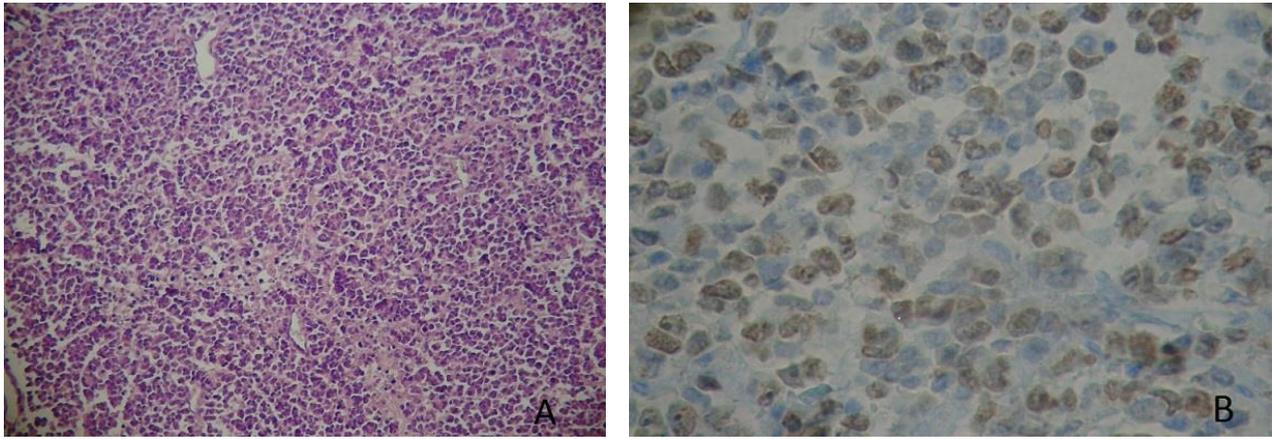


Figura 14. A- Carcinoma de células pequeñas donde se observa la gran población de pequeñas células HE 100x, B- Carcinoma de células pequeñas Ki67 positivo en más del 20% de las células, considerado alto 400x

Carcinoma epitelial-mioepitelial (8562/3):

El carcinoma epitelial - mioepitelial es un tumor epitelial maligno bifásico de bajo grado. Su estructura histológica muestra formaciones ductales revestidas por una doble capa de células, una interna de epitelocitos y una externa de mioepiteliocitos (Figura 15).

Una paciente de sexo femenino de 78 años de edad, con tumor de parótida cuyo Ki67 fue de bajo porcentaje; actualmente viva libre de enfermedad,

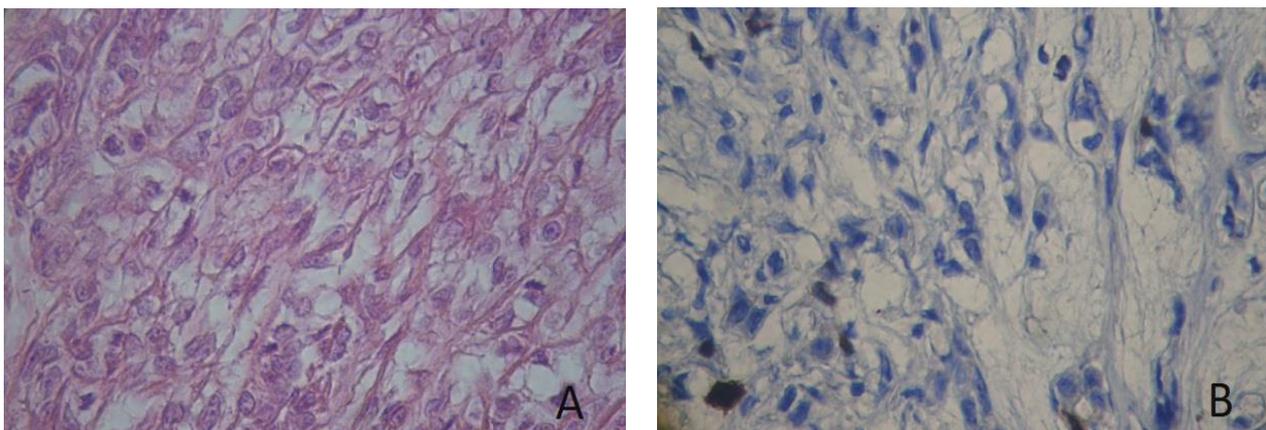


Figura 15. A- Carcinoma epitelial-mioepitelial donde se observan mioepiteliocitos con citoplasma claro HE 400x, B- Carcinoma epitelial-mioepitelial Ki67 positivo en menos del 20% de las células, clasificado como bajo 400x

Carcinoma de células acinares (8550/3):

El adenocarcinoma de células acinares es un tumor epitelial maligno, donde se observan células neoplásicas con diferenciación predominante tipo serocitos, semejantes a los serocitos normales. Se

localiza en la glándula parótida en el 80% de los casos. Sus patrones de crecimiento pueden ser de tipo sólido o lobular, microquístico, papilar, quístico o folicular (Figura 16).

Un paciente de sexo masculino de 52 años de edad con tumor de parótida; tuvo una expresión baja de Ki67; un grado histológico moderado y actualmente está vivo libre de enfermedad.

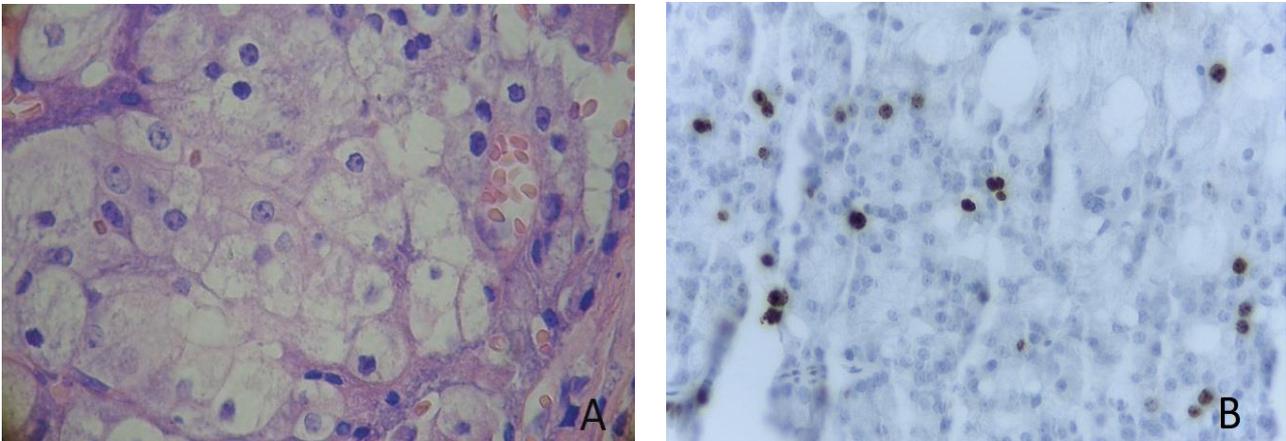


Figura 16. A-Carcinoma de células acinares, en donde se observan células neoplásicas con diferenciación de serocitos HE 400x, B-Carcinoma de células acinares Ki67 positivo en menos del 20% de las células, clasificado como bajo 400x

Carcinoma secretorio (8502/3):

El carcinoma secretorio es una nueva entidad tumoral descrita por primera vez por Skálová et al en 2010. Con grandes similitudes al carcinoma secretorio de mama, desde el punto de vista histológico presenta diferentes patrones: microquístico, quístico papilar, glandular o sólido (Figura 17).

Tiene una predilección por los hombres y una mayor prevalencia para sitios no parotídeos. Denominado actualmente por la OMS (2017) como carcinoma secretorio, para estandarizar su nomenclatura en todos los órganos que aparece dado su similitud.

Un paciente de 60 años de edad, sexo masculino, con tumor de parótida, cuya expresión del Ki67 fue alta, pero con un grado histológico moderado y falleció debido a metástasis por su enfermedad.

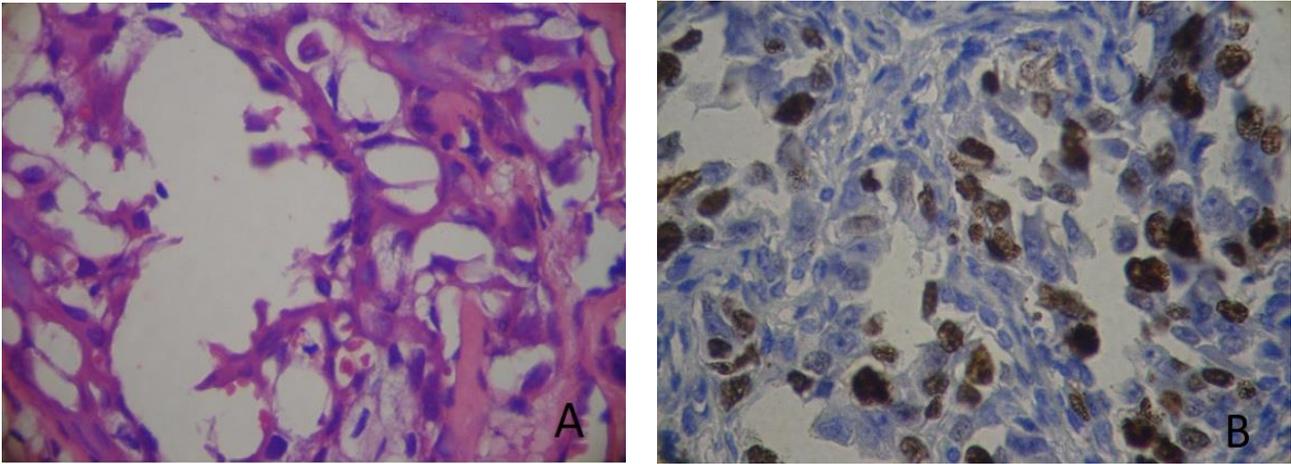


Figura 17. A- Carcinoma secretorio, que presenta un patrón microquístico HE 100x, B- Carcinoma secretorio Ki67 positivo en más del 20% de las células, clasificado como alto 400x

Carcinoma ex adenoma pleomórfico (8941/3)

El carcinoma ex adenoma pleomórfico es un carcinoma que muestra evidencia histológica de origen en un adenoma pleomórfico benigno. Su diagnóstico requiere la identificación de tumor benigno o de un carcinoma originado en un sitio previamente comprometido por un adenoma pleomórfico (Figura 18).

Una paciente de sexo femenino, de 75 años de edad, con tumor de parótida de grado histológico moderado; el Ki67 fue bajo y permanece libre de enfermedad hasta el último control.

En este caso la paciente presentaba el primer diagnóstico de adenoma pleomórfico pero en la recidiva local no se pudo demostrar el componente estromal en dicho material de anatomía patológica, solo el componente maligno es epitelial (carcinoma).

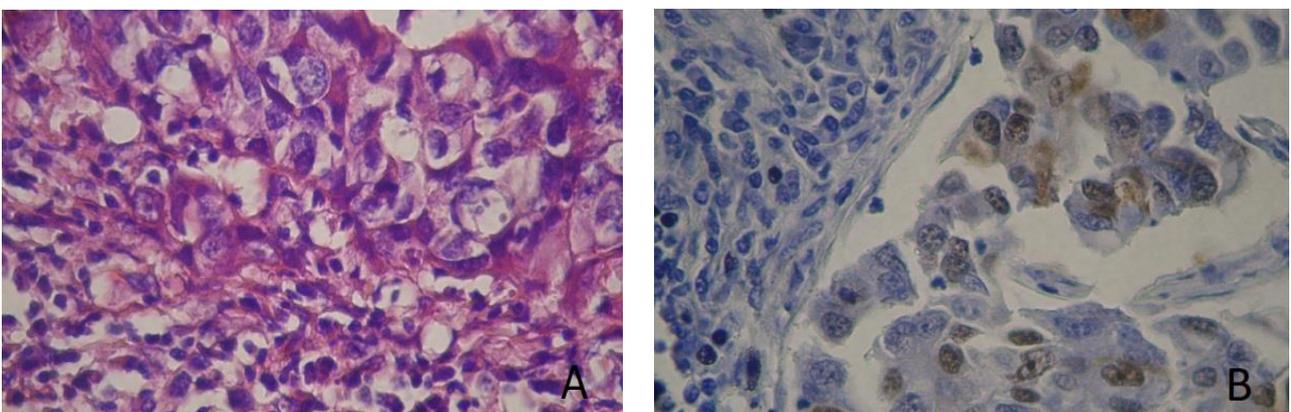


Figura 18. A- Carcinoma ex adenoma pleomórfico donde se observa el componente de carcinoma epitelial HE 400x, B- Carcinoma ex adenoma pleomórfico Ki67 positivo en menos del 20% de las células, considerado bajo 400x

Análisis de sobrevida

Nivel de Ki67 y estado actual

La Figura 19 muestra la dominancia de pacientes vivos libres de enfermedad en los grupos con Ki67 bajo y Ki67 negativo, mientras que los pacientes con Ki67 alto tienen predominio de pacientes muertos. Sin embargo, también hay que considerar que dentro de los pacientes con Ki67 alto, hay más pacientes libres de enfermedad que pacientes vivos con enfermedad.

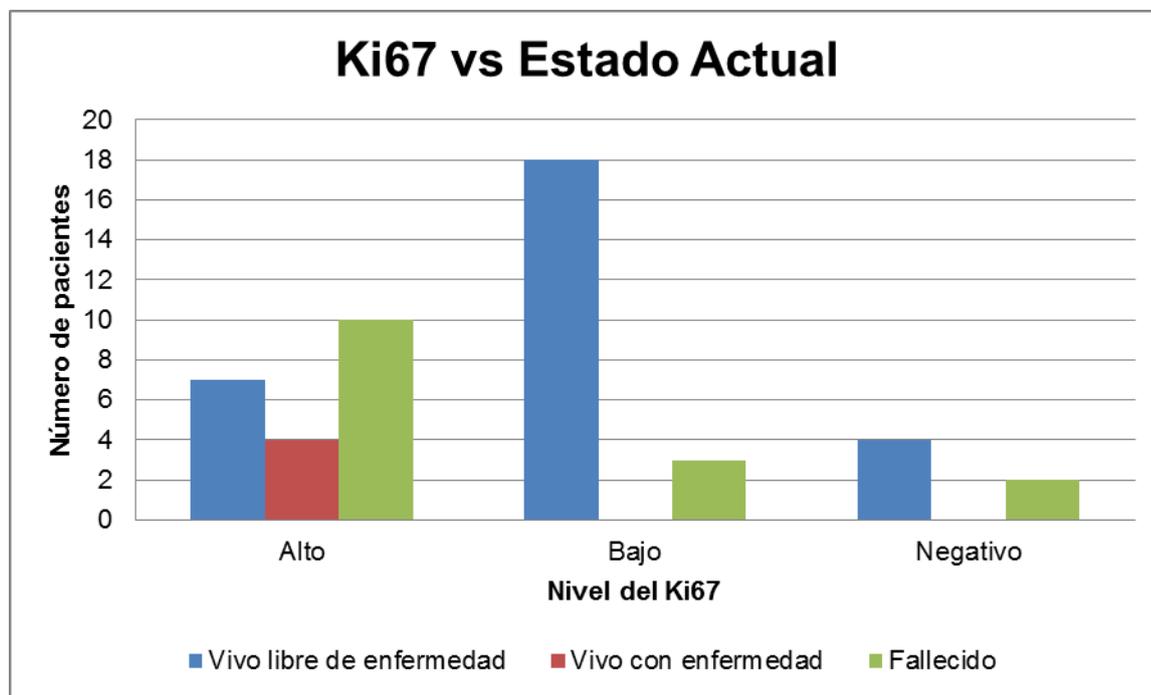


Figura 19. Estado actual de los pacientes, vivos libres de enfermedad o con enfermedad y fallecidos relacionado con Ki67 alto, bajo y negativo.

La Tabla 3 indica que 19,0% de los pacientes con Ki67 alto, están vivos con enfermedad y que 52,3% fallecieron, mientras que 90,4% de los pacientes con Ki67 bajo, así como 66,7% de pacientes con Ki67 negativo, están vivos y libres de enfermedad.

El 28,5% de pacientes están vivos y libres de enfermedad con Ki67 alto, así como 33,3% de pacientes con Ki67 negativo y 9,5% de pacientes con Ki67 bajo que han fallecido. A pesar de ello, el índice está asociado con el estado de los pacientes de forma significativa ($p=0,0083$), por lo que el nivel de Ki67 está relacionado con el estado actual de los pacientes.

Tabla 3. Número de pacientes (%) con Ki67 alto, bajo y negativo, clasificados según su estado actual.

	Vivo libre de enfermedad	Vivo con enfermedad	Fallecido	Total
Alto	6 (28,5%)	4 (19,0%)	11 (52,3%)	21
Bajo	19 (90,4%)	0 (0,0%)	2 (9,5%)	21
Negativo	4 (66,7%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)	6
Total	29	4	15	48

Sobrevida y Ki67

Sobrevida global

De los 48 pacientes, 15 (31,25%) fallecieron; 11 pacientes en el grupo de Ki67 alto, 2 pacientes en el grupo de Ki67 bajo y 2 en el grupo en que fue negativo.

La sobrevida global para todo el grupo fue de 85% a 12 meses y 79% a 24 meses; mientras que la sobrevida global a 2 años en el grupo de Ki67 alto fue de 67% y para el grupo de Ki67 bajo y negativo fue de 96%, lo que es estadísticamente significativo (Figura 20).

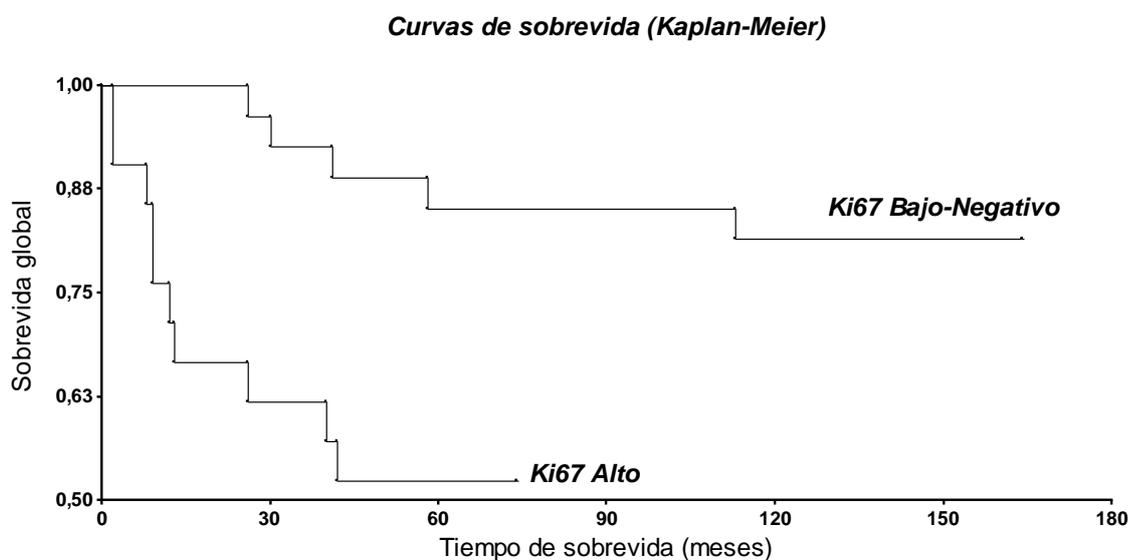


Figura 20. Sobrevida global para pacientes con Ki67 alto y Ki67 bajo-negativo. Ambas curvas son significativamente diferentes.

Sobrevida libre de recidiva local

Dos pacientes (4,2%) presentaron recidiva local post radioterapia. Uno de ellos a los 4,6 meses de la radioterapia, el cual fue tratado con re irradiación y quimioterapia. El otro paciente, presentó recidiva local a los 5,5 meses y recibió cirugía de rescate a los 6,6 meses de la radioterapia.

Los dos casos de recidiva local ocurrieron en pacientes con Ki67 alto, pero la sobrevida que se mide a partir del paciente con mayor seguimiento en el grupo con Ki67 alto (74 meses) es estadísticamente similar a la sobrevida libre de recidiva local de los pacientes con Ki67 bajo-negativo (100%), por lo que no hay diferencias significativas ($p=0,1045$) en la sobrevida libre de recidiva local.

Sobrevida libre de metástasis

Dieciséis pacientes (33,3%) presentaron metástasis post radioterapia, en promedio a los 19,5 meses (0,5-53,3 meses). De estos, uno fue tratado con cirugía + re irradiación, un paciente no especificó tratamiento de rescate, y el resto falleció.

La sobrevida libre de metástasis fue 83% a los 12 meses y 77% a los 24 meses.

Las metástasis aparecieron tanto en pacientes con Ki67 alto como Ki67 bajo-negativo, pero el grupo con Ki67 alto tuvo una sobrevida libre de metástasis de 62% a 12 meses, mientras que el grupo con Ki67 bajo-negativo tuvo 93%. A 24 meses, la sobrevida libre de metástasis fue 57% para los pacientes con Ki67 alto, mientras que para los Ki67 bajo-negativo, esta fue de 85%. Estas diferencias fueron significativas ($p=0,0008$), lo que muestra que los pacientes con Ki67 alto tienen menor sobrevida libre de metástasis que aquellos pacientes con Ki67 bajo-negativo (Figura 21).

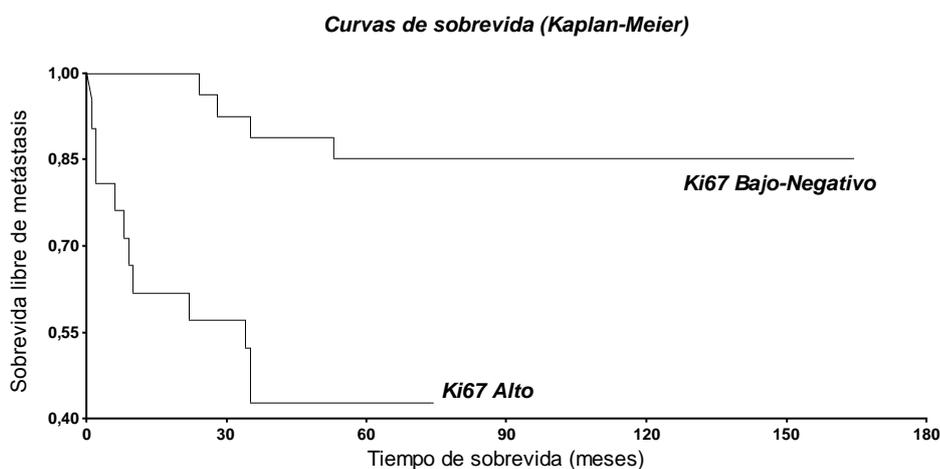


Figura 21. Sobrevida libre de metástasis para pacientes con Ki67 alto y Ki67 bajo-negativo. Ambas curvas son significativamente distintas.

Sobrevida causa específica

De los 15 pacientes que fallecieron, 14 (93,3%) fueron por cáncer, y solo uno por otra causa. La sobrevida causa específica fue del 85% para 12 meses y del 79% para 24 meses.

La sobrevida causa específica fue estadísticamente diferente en los dos grupos contrastados ($p=0,0075$). En el grupo con Ki67 alto, hay una sobrevida de 71% a 12 meses, mientras que en el grupo con Ki67 bajo-negativo fue de 96%. A 24 meses, la sobrevida causa específica fue de 67% para el grupo con Ki67 alto y se mantuvo en 96% para el grupo con Ki67 bajo-negativo (Figura 22)

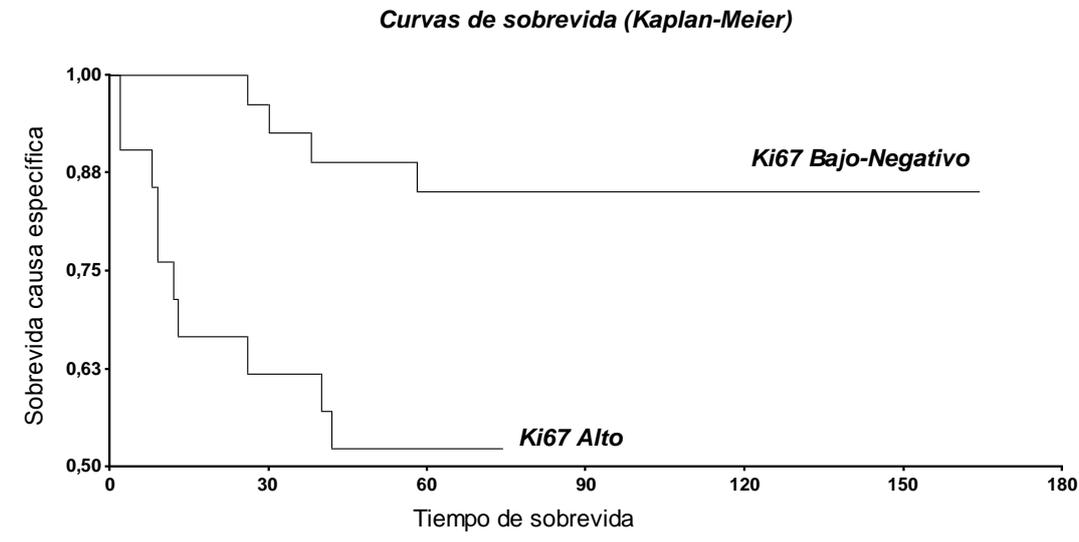


Figura 22. Sobrevida causa específica para pacientes con Ki67 alto y Ki67 bajo-negativo. Ambas curvas son significativamente distintas.

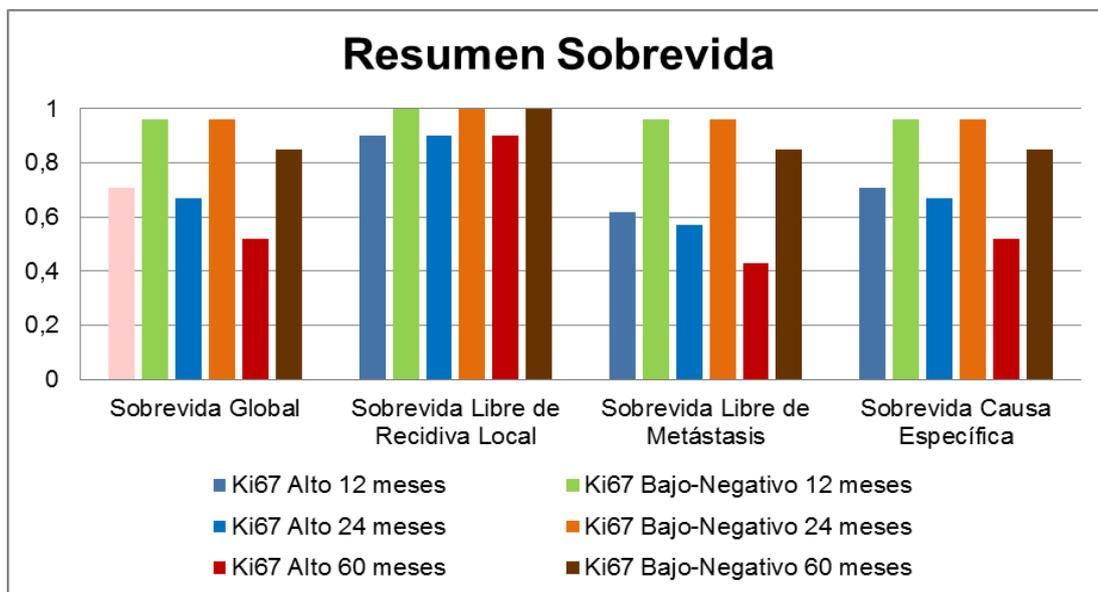


Figura 23. Resumen de sobrevida para pacientes con Ki67 alto y Ki67 bajo-negativo.

La Figura 23 muestra que hubo diferencias entre grupos para la sobrevida global, sobrevida libre de metástasis y sobrevida causa específica, pero no así en la sobrevida libre de recidiva local.

La Tabla 4 presenta un resumen de la comparación los valores de sobrevida a 12, 24 y 60 meses a nivel general y por grupos, así como el nivel de significancia (p) para la comparación estadística de la sobrevida entre grupos con Ki67 alto y Ki67 bajo-negativo.

Tabla 4. Resumen de la sobrevida para los pacientes a 12, 24 y 60 meses post radioterapia. Se indica el nivel de significancia para la comparación entre la sobrevida de pacientes con Ki67 alto y Ki67 bajo-negativo.

Grupo	Tiempo (meses)	Sobrevida Global	Sobrevida		
			Libre de Recidiva Local	Sobrevida Libre de Metástasis	Sobrevida Causa Específica
Todos	12	0,88	0,96	0,83	0,88
	24	0,85	0,96	0,79	0,85
	60	0,71	0,96	0,67	0,71
Ki67 Alto	12	0,71	0,90	0,62	0,71
	24	0,67	0,90	0,57	0,67
	60	0,52	0,90	0,43	0,52
Ki67 Bajo-Negativo	12	0,96	1,00	0,96	0,96
	24	0,96	1,00	0,96	0,96
	60	0,85	1,00	0,85	0,85
Diferencia Alto vs Bajo-Negativo		0,0151	0,1045	0,0008	0,0075

Análisis multivariados

Se realizó una regresión lineal múltiple para determinar si el estadio, estadificación TNM, el tipo de cirugía y el tipo de radioterapia tuvieron efecto sobre el valor numérico del Ki67. También, se hizo una regresión logística para determinar si dichos factores tuvieron un efecto sobre el hecho de tener Ki67 bajo-moderado o Ki67 alto.

En ambos casos, ninguna de las variables fue incorporada a los modelos, por lo que estos resultados no permiten establecer relación entre estos factores y el valor del Ki67. Por ejemplo, el hecho que

un paciente tenga T1 o T3 no varía la probabilidad de que el paciente tenga un determinado valor de Ki67 o que este sea alto o bajo.

Evaluación del punto de corte para Ki67

La clasificación de los pacientes de acuerdo con su pronóstico y nivel de Ki67 se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5. Clasificación (tabla cruzada) de los pacientes en función de su pronóstico y nivel de Ki67.

Nivel del Ki67	Buen Pronóstico	Mal Pronóstico	Total
Ki67 Bajo-Negativo	22	7	29
Ki67 Alto	5	14	19
Total	27	21	48

La sensibilidad, o fracción de verdaderos positivos es 67%, por lo que el índice Ki67 sirve para detectar 67 de cada 100 pacientes que van a tener mal pronóstico.

La especificidad, o fracción de verdaderos negativos es del 81%, por lo que Ki67 detecta 81 de cada 100 pacientes con buen pronóstico.

Ki67 tiene mayor probabilidad de detectar pacientes que no van a tener mal pronóstico que aquellos con mal pronóstico, es decir, es más específico que sensible.

El valor que maximiza la sensibilidad y la especificidad de Ki67 es el punto donde se interceptan las curvas de sensibilidad y especificidad (Figura 24).

Estas curvas las calcula el programa InfoStat suponiendo distintos puntos de corte posibles para el Ki67. Si tomamos un punto de corte bajo, la sensibilidad será alta, por cuanto el índice detectará la mayoría de los pacientes con mal pronóstico, pero la especificidad será muy baja porque prácticamente no será capaz de detectar pacientes con buen pronóstico. Por el contrario, si el límite se toma muy alto, tendrá una muy baja sensibilidad (detectará pocos pacientes con mal pronóstico), pero tendrá alta especificidad detectando los pacientes con buen pronóstico. El punto óptimo o ideal es aquel que permite maximizar ambas funciones, es decir, su intersección, que en este caso es un valor teórico de 20.2 unidades. Por lo tanto, este resultado permite validar el punto de corte elegido (20%) como punto ideal para separar los pacientes con Ki67 alto y bajo.

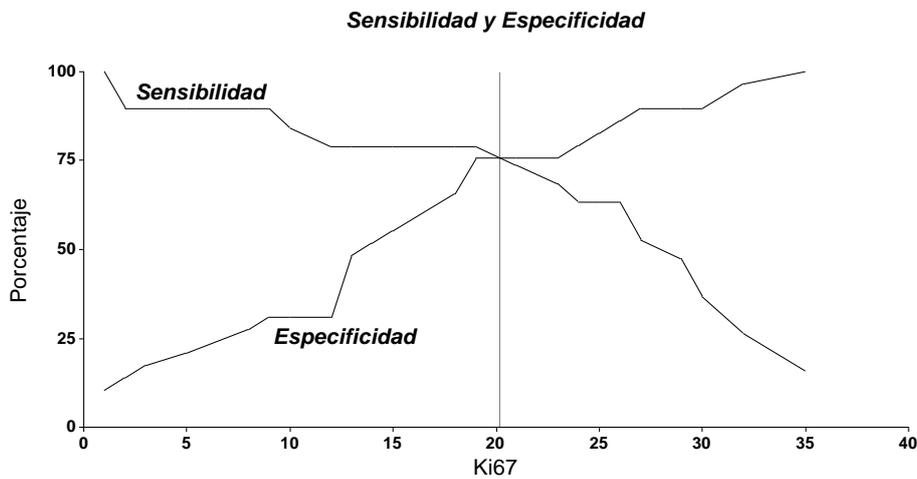


Figura 24: Curvas de sensibilidad-especificidad para determinación del punto de corte del Ki67.

El parámetro AUC (*area under the curve* o área bajo la curva ROC) es una medida que refleja la capacidad de Ki67 para discriminar pacientes con buen y mal pronóstico a lo largo de todos los puntos de corte posibles de Ki67. La curva ROC grafica la sensibilidad (%) vs el complemento de la especificidad (%) (Figura 25)

En este estudio, el AUC fue de 0,760 con un error estándar de 0,074 ($p=0,0002$); el AUC obtenido se encuentra en un punto intermedio entre la no discriminación y la discriminación perfecta, y el valor es significativo ($p=0,0002$), por lo tanto es razonable proponer que Ki67 es un índice con capacidad aceptable para la predicción del pronóstico en pacientes con este tipo de cáncer.

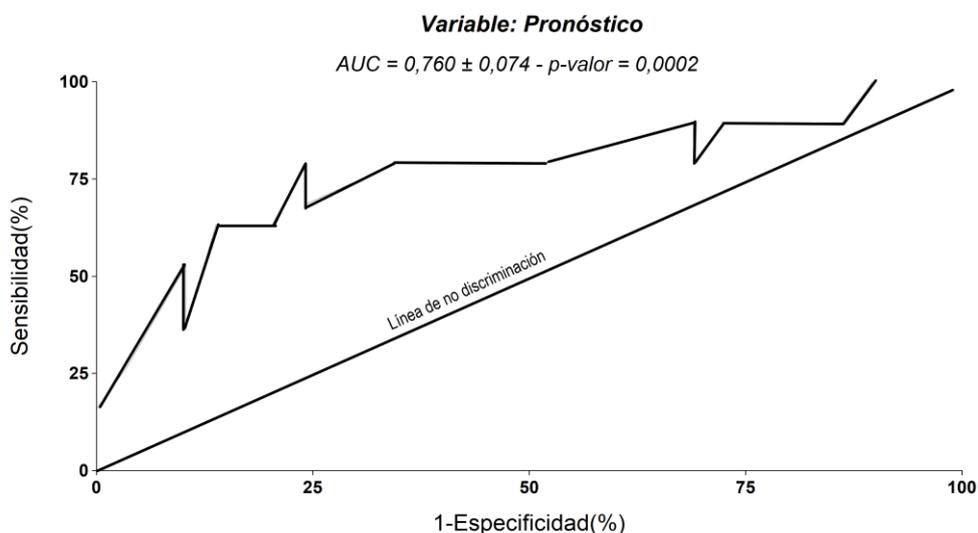


Figura 25: Curva ROC para la evaluación de Ki67 como indicador de pronóstico, relacionando la sensibilidad con la especificidad, la cual se encuentra en un punto intermedio, lo que significa que el valor de corte es significativo

Capítulo IV

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

DISCUSIÓN

Frecuencia

Los tumores de glándulas salivales son poco frecuentes, representan aproximadamente el 0,5% de todas las neoplasias malignas del organismo y corresponden al 3 a 6% de los tumores malignos de cabeza y cuello (3). En nuestra casuística la frecuencia fue levemente mayor a la reportada en la literatura; comparativamente con todos los pacientes con cáncer epitelial del área de cabeza y cuello tratados en el Instituto Zunino en el mismo periodo, los tumores salivales fueron el 7,4%.

Una de las características de esta enfermedad es la gran variabilidad de subtipos histológicos identificados, que según la última clasificación de la OMS, teniendo en cuenta solamente los tumores epiteliales primarios, hay descriptos hasta el momento 22 subtipos de tumores malignos y 11 subtipos de tumores benignos (5), lo que constituye un verdadero desafío, tanto para realizar el diagnóstico como para poder determinar factores pronósticos relevantes y significativos, que puedan ayudar a definir el tratamiento adecuado y específico para cada paciente.

En nuestro trabajo, sobre un total de 48 pacientes incluidos, tuvimos 14 subtipos histológicos diferentes, los cuales fueron según su orden de frecuencia: carcinoma adenoide quístico, carcinoma mucoepidermoide, adenoma pleomórfico, adenocarcinoma NOS, carcinoma del ducto salival, adenocarcinoma de células basales, carcinoma pobremente diferenciado-indiferenciado, carcinoma pobremente diferenciado a células grandes, carcinoma de células escamosas, carcinoma pobremente diferenciado de células pequeñas, carcinoma epitelial-mioepitelial, carcinoma de células acinares, carcinoma secretorio y carcinoma ex adenoma pleomórfico. Esto confirma la gran heterogeneidad de esta enfermedad, teniendo en cuenta su baja frecuencia (65).

El subtipo histológico más frecuente en nuestra casuística fue el carcinoma adenoide quístico con un total de 11 casos, que corresponde al 22.9% de toda la serie, esta incidencia coincide con la publicada en el estudio danés de Larsen y col (59) en donde constituye el 28% de su serie, y con el estudio finlandés de Luukkaa y col (66) en donde representa el 27,6%.

El segundo tipo histológico en frecuencia fue el carcinoma mucoepidermoide, con 10 casos, que representa el 20.8% de toda la muestra, lo que también es similar a lo reportado en los estudios nórdicos de referencia, en donde constituye el 16% en el estudio danés y 17,6% en el estudio finlandés (59,66).

Sin embargo la mayoría de la literatura, incluyendo libros de oncología, anatomía patológica y diferentes revisiones, mencionan al carcinoma mucoepidermoide como el tumor maligno más

frecuente de las glándulas salivales, con porcentajes que varían entre el 27 y el 37% según las distintas publicaciones (3,67-71); y no hay concordancia con el segundo tipo tumoral en frecuencia, mientras algunos autores mencionan al carcinoma adenoide quístico como el que ocupa el segundo lugar (67-70); hay otros que tuvieron mayor frecuencia de otro tipo histológico en sus series, como el carcinoma de células acinares o el adenocarcinoma NOS (41,71-72).

Inclusive hay autores que refieren al carcinoma adenoide quístico como una entidad de baja frecuencia, con una incidencia menor al 10% de todos los tumores de glándulas salivales, aunque lo mencionan como el tumor más frecuente de la glándula submandibular y de las glándulas salivales menores (72).

En nuestra casuística siguieron en frecuencia el adenocarcinoma tipo NOS con 5 pacientes en total, que era el 10% de la muestra, el adenoma pleomórfico con 5 pacientes (10%) y luego el carcinoma ductal con 4 pacientes (8%).

La incidencia del adenocarcinoma NOS y el carcinoma ductal es variable según las distintas publicaciones de la literatura, sobre todo en el adenocarcinoma NOS, el cual es discutible, ya que algunos autores sugieren que se da por la no clasificación en otras entidades mas específicas; mientras que el adenoma pleomórfico es el tumor más frecuente de las glándulas salivales, pero como se trata de un tumor benigno, en este trabajo solo se incluyeron los que presentaban recidivas que requirieron tratamiento de radioterapia (3,71-75).

De las otras entidades menos frecuentes, como el carcinoma pobremente diferenciado-indiferenciado, carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células acinares, solo tuvimos 1 o 2 pacientes en nuestra serie; pero en los casos que se trataron de tipos tumorales mucho menos frecuentes, que son considerados tumores raros porque solo hay publicados pocos casos en la literatura internacional, como el carcinoma de células grandes (76-78), el carcinoma epitelial-mioepitelial (79-81), el carcinoma secretorio (82-85)y el adenocarcinoma de células basales (86-88), fueron motivo de publicaciones de nuestro grupo de trabajo (89-91), además de presentaciones en diferentes eventos científicos como congresos nacionales e internacionales.

Se incluyeron también dos pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide o escamoso, la cual es una entidad descripta como primaria de glándulas salivales, pero es poco frecuente, ya que la mayoría de las veces se trata de tumores secundarios metastásicos de otros sitios del area de cabeza y cuello; pero se lo debe considerar como originado en la glándula siempre que no se encuentre ningún otro foco factible de tumor primario, y hay varios casos con estas características, inclusive series, publicados en la literatura (65,92-95), en el caso de los dos pacientes incluidos en nuestro

trabajo, se confirmó en la historia clínica, que habían sido evaluados previamente en forma completa sin encontrarse evidencia de que pudieran tener otro posible origen primario.

Como se explicó anteriormente, el único tumor benigno en nuestra serie fue el adenoma pleomórfico, aclarando que se incluyeron solo los que habían recidivado luego de un tratamiento quirúrgico inicial, ya sea en primera o segunda recaída después de la cirugía; y que requerían en este momento tratamiento con radioterapia, por lo cual fueron estudiados y evaluados al igual que los tumores malignos. Inclusive hubo una paciente con este diagnóstico que presentó metástasis pulmonares y falleció por la enfermedad. Si bien este desenlace es excepcional, hay casos publicados y refieren que hay varios factores estudiados que pueden estar relacionados con una evolución desfavorable, como invasión de la cápsula, nodos linfoides satélites, tamaño tumoral, subtipo mixoide; o más recientemente descriptos algunos factores moleculares tales como pseudoploidía, expresión de oncoproteína bcl2 o marcador BMP6 (96-99).

Si bien el adenoma pleomórfico es un tumor histológicamente benigno, se considera la indicación de radioterapia cuando se trata de un tumor con varias recidivas; cuando la recidiva no es quirúrgicamente resecable; o bien se ha realizado cirugía pero no pudo resecarse en forma completa y presenta márgenes comprometidos por la enfermedad (100-102).

Además, hubo una paciente con diagnóstico de carcinoma ex adenoma pleomórfico, debido a que presentaba diagnóstico inicial en el mismo sitio de adenoma pleomórfico, pero en la recidiva presentaba solo componente maligno epitelial y no estromal, dicho potencial de transformación maligna está descripto aproximadamente en el 2% de los adenomas pleomórficos y puede aumentar con el tiempo de evolución (71,103-104).

En relación al sexo, en la mayoría de las publicaciones se describe un ligero predominio en mujeres que va de un 52 a 55% aproximadamente en el sexo femenino (3,59,67,71), en otras hay un predominio en varones, pero superando apenas el 50% de los pacientes (66), en nuestra serie el porcentaje fue igual en hombres y mujeres; aunque esto varió según el tipo histológico.

En el carcinoma adenoide quístico, que está descripto en la literatura como un tumor de gran predominancia en el sexo femenino (3,59,66), en nuestra serie hubo 9 mujeres y 2 varones; en el adenocarcinoma tipo NOS, la frecuencia también fue mayor en el sexo femenino con una relación 4:1; pero en otras histologías, como el carcinoma mucoepidermoide y el adenoma pleomórfico, donde no está claramente determinado una mayor incidencia según el sexo (3,71), en nuestra casuística hubo un predominio de varones.

Sobrevida

La sobrevida global de todo el grupo fue de 85% a 1 año; 79% a 2 años y del 70% a 5 años, estos datos son compatibles en principio con los estudios nórdicos de referencia, que son los semejantes al nuestro ya que evaluaron Ki67 y sobrevida; en donde en el trabajo danés también es de 70% a 5 años para todo el grupo(59), pero en el de Finlandia (66) si bien es similar, es más variable porque está discriminado según el subtipo histológico; lo cual es una asociación que no se determinó en nuestro trabajo, ya que no era un de los objetivos.

Estos números de sobrevida son levemente mayores a lo publicado en libros y series históricas (3,67,71) pero hay que tener en cuenta que todos fueron tumores localizados o con enfermedad localmente avanzada, por lo cual fueron tratados con cirugía, ya sea resección completa o parcial y radioterapia post operatoria; o en aquellos casos en que la enfermedad fuera irresecable de inicio, se realizó radioterapia (+/- quimioterapia) como tratamiento definitivo, pero siempre con dosis completas con criterio curativo; y fueron excluidos todos los pacientes que tenían inicialmente metástasis a distancia, o aquellos que en un comienzo presentaban deterioro de su estado general, por lo cual el tratamiento indicado tuviera solo un objetivo paliativo.

Los factores pronósticos más importantes considerados hasta el momento son principalmente el tamaño tumoral, el TNM, el grado de malignidad, los márgenes quirúrgicos, la invasión del nervio, invasión linfovascular y la edad (105); en el último tiempo se comenzaron a publicar estudios que relacionan la expresión de Ki67 con el grado histológico de estos tumores, lo cual llevó a que posteriormente se empezara a estudiar dicha relación con el pronóstico y sobrevida (106).

Ki67

El primero de los objetivos de este trabajo fue determinar la frecuencia de Ki67 en los tumores de glándulas salivales, el cual fue clasificado, como se explica mas adelante en alto, bajo y negativo; de los 48 pacientes evaluados, 42 (87%) tenían positivo Ki67, pero una expresión alta fue observada solo en 21 pacientes (43,7%), que fue lo que realmente se encontró como un factor determinante en el pronóstico, mientras que en solo 6 fue negativo.

Ki 67 es una proteína no histónica que se expresa solamente en las células que están en ciclo celular, en cualquiera de las fases, pero comienza a expresarse en G1, aumenta en síntesis y en las fases posteriores, mientras que no se expresa en las que se encuentran en G0 por lo que su expresión proporciona una medida directa de la fracción del crecimiento celular (106).

Gerdes y col (107) describieron Ki67, un anticuerpo monoclonal de ratón que reaccionaba con un antígeno nuclear de células en proliferación activa. Sus estudios experimentales en células estimuladas con mitógenos demostraron que el anticuerpo reconocía un antígeno presente en todas las fases del ciclo de división celular. Sin embargo, dicho anticuerpo no reaccionaba con células quiescentes ni con células en la fase G1 precoz (G1T, G1A) que habían sido estimuladas por primera vez con mitógenos.

La inmunotinción con Ki67 develaba una reactividad nuclear en varias líneas de células humanas en división celular activa (células corticales del timo, germinales del centro de nódulos corticales, de la región del cuello de la mucosa gástrica, espermatogonias indiferenciadas) y, por el contrario, carecía de efecto en células bien diferenciadas (linfocitos, monocitos, hepatocitos, células renales, parietales de la mucosa gástrica, cerebrales) (107).

La expresión del antígeno reaparecía en linfocitos tras ser estimulados con un mitógeno (fitohemaglutinina) y desaparecía en las células HL-60 inducidas a diferenciarse en macrófagos maduros por exposición a ésteres de forbol. Estos hallazgos sugirieron la posibilidad de utilizar el antígeno Ki67 para valorar la fracción de crecimiento, es decir, la proporción de células que se están dividiendo en un tumor. Así, Gerdes J y col (42) efectuaron, en 1984, las primeras aplicaciones clínicas del anticuerpo contra el antígeno Ki67 en linfomas no Hodgkin.

Este anticuerpo reconoce partes recombinantes del antígeno Ki67. El gen para este antígeno se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 (10q25). El antígeno Ki67 comienza a expresarse en la fase S, incrementando progresivamente su expresión a través de la fase S y G2, alcanzando una meseta en la fase de mitosis. Después de la división las células retornan a la fase G1 con un stock de Ki67, cuyo nivel decrece progresivamente durante esta fase (108).

La actividad proliferativa de un tumor depende además de la velocidad del ciclo, de la fracción de células que se encuentran en ciclo celular (fracción de crecimiento o G). Resulta evidente que ni la fracción de crecimiento ni la velocidad del ciclo celular, por sí mismas definen la actividad proliferativa real de un tumor; la fracción de crecimiento de un tumor puede ser fácilmente evaluada a través de la medición de Ki67, ya que este antígeno se expresa en todas las células que están en el ciclo celular (109-110).

Ki67 y grado histológico

En uno de los estudios realizados por nuestro grupo de trabajo se evaluaron 13 casos de carcinoma mucoepidermoide para determinar factores histopronósticos, se realizó inmunomarcación para

Ki67, además de varias coloraciones; la graduación de la marcación de Ki67 se realizó en forma cualitativa en términos de intensidad de coloración, en alta, baja y negativa. En los resultados se encontró que había una relación directa entre una alta expresión de Ki67 y un alto grado histológico, con lo cual se concluyó que debería considerarse como factor pronóstico histológico e inmunohistoquímico, y que debería asociarse con estudios clínicos para determinar la correlación con la supervivencia de estos pacientes (57).

En el presente trabajo el segundo de los objetivos fue reproducir este resultado, determinando la asociación de la expresión de Ki67 con el grado histológico, pero aquí se evaluó en forma cuantitativa considerando el porcentaje de células marcadas; y se lo clasificó en alto, más del 20%, bajo entre el 1 y 20%, y negativo, menos del 1%.

En la mayoría de los casos hubo una asociación entre el alto grado histológico y un Ki67 alto, sin embargo esto no ocurrió en la totalidad, y hubo variaciones según los tipos histológicos.

En el carcinoma adenoide quístico hubo solo dos pacientes con tumores de alto grado, los cuales presentaron un valor alto de Ki67, pero la mayoría fue de grado moderado o intermedio y la tinción fue alta en algunos y baja en otros; en el carcinoma mucoepidermoide el 66,6% de los pacientes con tumores de alto grado presentó también un Ki67 alto, pero también hubo un 25% con tumores de grado intermedio que tenían una marcación alta; en el adenocarcinoma tipo NOS la asociación fue del 100% ya que los 2 pacientes que tenían tumores de alto grado fueron Ki67 alto y los pacientes con grado moderado presentaron una tinción baja; mientras que en el carcinoma ductal, que por definición es un tumor de alto grado y así lo corroboraba el informe histológico de los pacientes evaluados; el 75% tuvieron Ki67 alto y el 25% una marcación baja (111).

En el adenoma pleomórfico que es un tumor benigno o de bajo grado no hubo ningún paciente con marcación alta de Ki67, pero en los otros tumores de baja frecuencia en donde hubo solo 1 o 2 casos de cada subtipo (incluyendo carcinomas pobremente diferenciados, carcinomas de células basales, carcinomas de células acinares, carcinomas epidermoides, carcinoma epitelial-mioepitelial, carcinoma secretorio y carcinoma ex adenoma pleomórfico) la asociación de Ki67 y grado histológico fue variable (111-112).

Ki67 y evolución clínica

Debido a los hallazgos y conclusiones mencionadas en el trabajo anterior de nuestro grupo, el siguiente objetivo de esta tesis fue determinar la asociación de Ki67 con la evolución clínica de los pacientes con tumores de glándulas salivales (57).

En su trabajo de tesis doctoral Ruggeri (58) estudió varios biomarcadores (MUC1; Ki67; erb2 y p53) en biopsias de tumores epiteliales de glándulas salivales benignos y malignos de pacientes operados con resección completa y los relacionó con la evolución clínica para determinar si estaban asociados con el pronóstico.

En sus resultados observó que el único de estos marcadores que estuvo relacionado con un mayor porcentaje de recidivas tanto en tumores benignos como malignos, fue la alta expresión de Ki67. En su trabajo la graduación utilizada para medir la intensidad de marcación también fue cualitativa, y lo clasificó en una, dos o tres cruces (58)

En otros tumores ya se ha demostrado la utilidad de Ki67 como factor pronóstico, como en el cáncer de mama en donde se ha concluido que una expresión alta (mayor de 20%) está asociado con peor pronóstico (46-47); y así también para definir uno de los subgrupos como el Luminal A, en el cual, además de receptores hormonales positivos y Her2 negativo, debe presentar un Ki67 bajo, menor al 20% (48-49), cuyo pronóstico es más favorable; y puede recibir tratamientos menos agresivos, ya que responden a tratamiento hormonal, sin necesitar en la mayoría de los casos, tratamientos de quimioterapia, por supuesto que esto también asociado a otro factor como el estadio tumoral; por lo cual se puede inferir que además de factor pronóstico contribuye como factor predictivo de respuesta a tratamientos (50-51).

Otros tipos de tumores en el cual Ki67 ha demostrado tener importancia como factor pronóstico es en el SNC, en donde la expresión se asocia directamente con un alto grado y una mayor agresividad, por lo cual es un factor que asociado a otros, se debe considerar para decidir tratamiento, principalmente en gliomas: astrocitomas y oligodendrogliomas. Solo que debido a las características propias del tejido nervioso que tiene una menor o nula proliferación celular, el valor de corte para ser considerado como alta expresión es del 2% (52-54).

Actualmente ha sido asociado a sobrevida en niños con diagnóstico de astrocitomas, lo cual abre también una importante area para investigar teniendo en cuenta que SNC es una localización con cierta frecuencia dentro de los tumores sólidos en niños (55).

Posteriormente se fue estudiando en distintos tipos de neoplasias, hasta que comenzó a determinarse en los tumores epiteliales de glándulas salivales, entre otros tumores del area de cabeza y cuello. El análisis de numerosas publicaciones, ha demostrado el valor pronóstico de la proliferación celular en el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral, en donde, una alta actividad proliferativa se asocia con un peor pronóstico (113).

Skálová y col.(114) evaluaron por inmunohistoquímica el material obtenido de treinta pacientes a

fin de relacionar la proliferación celular con el pronóstico de carcinomas originados en glándulas salivales. Según estos autores, un índice de marcación del Ki67 superior al 10% se correlaciona con un alto grado histológico, un incremento de recidivas tumorales y de metástasis a distancia, con la consiguiente disminución de la supervivencia. Por ello, concluyen que Ki67 es un factor pronóstico significativo que está relacionado con una mayor incidencia de recurrencia y metástasis tumoral a distancia.

Vacchi-Suzzi y col.(115) en un estudio en el que analizaron la relevancia pronóstica de la proliferación celular asociada a la inmunomarcación del Ki67 en tumores malignos de glándulas salivales mayores, concluyeron que los pacientes con valores del 15% o menos en la expresión del Ki67 tenían un mejor pronóstico de supervivencia que aquellos que presentaron valores superiores a dicho porcentaje.

Luukkaa y col.(66) correlacionaron la expresión IHQ del Ki67 con la supervivencia del paciente a través del índice mitótico de volumen corregido de Ki67 descrito por Haapasalo y col. (116), el cual corresponde a Ki67/mm² de tejido tumoral (IVC Ki67). Los autores observaron que un alto IVC Ki67 estaba asociado con una baja supervivencia de los pacientes con cáncer de glándulas salivales y concluyeron que ese índice podría ser considerado como un factor pronóstico independiente, en pacientes con patología tumoral maligna de estas glándulas.

En el presente estudio de tesis doctoral se evaluó la importancia y la intensidad de marcación de Ki67 como factor pronóstico, en los pacientes con tumores de glándulas salivales que ya habían sido tratados con radioterapia por enfermedad localizada, se lo relacionó con la evolución clínica post tratamiento, y se demostró que los pacientes con Ki67 alto presentaron una peor evolución con significativa mayor mortalidad, lo cual está relacionado en forma evidente con una peor evolución, lo que se condice con los resultados de los estudios mencionados (59, 66, 114-115). En estos trabajos se incluyeron todos los pacientes con este diagnóstico, pero no se describieron ni se evaluaron las características específicas en relación al estadio ni al tratamiento realizado. Por el contrario, en nuestro estudio se trabajó con un grupo bien específico de pacientes, quienes tenían posibilidades de curación y requerían tratamiento de radioterapia.

Ki67 y supervivencia

Los siguientes objetivos fueron relacionar la intensidad de la marcación de Ki67 con el porcentaje de recidiva local, metástasis a distancia y muerte por cáncer, y luego realizar el análisis estadístico la supervivencia global, supervivencia causa específica, supervivencia libre de metástasis y supervivencia libre de recidiva locorregional.

De los 14 pacientes que fallecieron por progresión de la enfermedad, diez tenían Ki67 alto y todos murieron a causa de metástasis a distancia; además los casos que presentaron recidiva local también presentaban un valor elevado del marcador; lo cual confirma que en nuestra serie se demostró que un alto valor de Ki67 está relacionado en forma directa con un mayor porcentaje de metástasis a distancia y de recidivas locorregionales de la enfermedad, con un mayor porcentaje de muertes relacionadas con el cáncer; lo que concuerda con lo publicado en la literatura internacional (66, 114-115).

Se realizaron tests estadísticos para evaluar la sobrevida; y se demostró que una marcación de Ki67 alta está asociada de forma estadísticamente significativa con una peor sobrevida global, peor sobrevida libre de metástasis y peor sobrevida causa específica; no así con la sobrevida libre de recidiva local, la cual no fue estadísticamente significativa, pero esto puede estar influenciado por el bajo número de eventos lo cual limita el poder estadístico de los métodos utilizados.

Además se realizaron análisis multivariados para determinar si otros factores pueden tener un efecto en la implicancia de Ki67 con la evolución desfavorable; pero no se encontró que ninguno de los otros factores evaluados influye en esta relación, por lo que se concluye que Ki67 es un factor pronóstico independiente de los otros ya conocidos.

Estos resultados se correlacionan con los hallazgos descritos en estudios anteriores, principalmente el estudio danés (59) que demostró que independientemente del subtipo, la clasificación o la apariencia morfológica del tumor, el índice Ki67 es un pronóstico importante e independiente. Sin embargo, concluyen que el valor no puede predecir el resultado clínico solo, ya que el estadio también es un factor pronóstico altamente significativo. Por lo tanto, los datos clínicos e histopatológicos deben considerarse al planificar el tratamiento del paciente individual, pero teniendo en cuenta que los pacientes con Ki67 alto tendrían una peor sobrevida.

Se evaluó además realizar una segunda comparación entre pacientes con bajo porcentaje de Ki67 con los que presentaban el valor negativo; pero dicho resultado no presentó diferencias entre ambos subgrupos; lo que probablemente puede estar relacionado con el tamaño de la muestra y en el grupo de Ki67 negativo hubo una paciente que presentó metástasis luego de 7 meses de finalizado el tratamiento; dicho evento pudo estar relacionado con el estadio TNM avanzado de inicio de la paciente (59,104), pero influyó negativamente en el momento de realizar una comparación estadística entre estos subgrupos.

Todos los pacientes que fallecieron por cáncer en nuestra serie lo hicieron por metástasis a distancia, que fue el evento que mayormente estuvo asociado a la alta expresión de Ki67, mientras

que aquellos pacientes que presentaron recidiva local o locorregional, fueron tratados luego con una segunda irradiación o rescatados quirúrgicamente y en su mayoría permanecen vivos; pero fue muy bajo el porcentaje de recaída local debido probablemente al esquema de radioterapia utilizado (117-118).

En la mayoría de los pacientes el tipo de radioterapia utilizada fue IMRT (radioterapia de intensidad modulada), lo que asegura mayor dosis en el sitio del tumor o en áreas comprometidas y áreas de riesgo de recaída, con menor irradiación de los tejidos sanos (119-120); y en los casos en que fue necesario realizar re-irradiación; también fue utilizada esta técnica o se implementó SBRT (radioterapia estereotáctica), en donde se puede administrar la dosis necesaria en forma más localizada y en pocas sesiones (de 1 a 5 fracciones), siempre que la recidiva fuera localizada o de poco volumen (121-122).

Debido a la mala evolución de los pacientes con Ki67 alto, asociado a otros factores pronósticos, se podría inferir que este grupo de riesgo debería ser considerado para proponerse de inicio algún tipo de tratamiento sistémico, ya que hasta el momento la quimioterapia u otros tipos de tratamiento sistémicos no están considerados como estándar para el tratamiento de la enfermedad localizada. Estos resultados justifican la realización de nuevos estudios de tratamientos adyuvantes, o al menos su consideración en los pacientes que inicialmente presenten un alto riesgo (123).

Hasta el momento el uso de quimioterapia ya sea de forma adyuvante o en combinación con radioterapia, sigue siendo controvertido debido a que no ha demostrado un beneficio significativo en los trabajos realizados (124-125), pero esto suele ocurrir a menudo cuando se trata de tumores de baja frecuencia, y sobre todo cuando no están determinados claramente los factores de riesgo a tener en cuenta para la inclusión de pacientes (125).

La quimioterapia está considerada actualmente como un tratamiento estándar solamente en la neoplasia maligna recurrente o metastásica de las glándulas salivales, pero la tasa de respuesta objetiva sigue siendo baja, con poco beneficio en la sobrevida, lo cual es esperable cuando se utiliza en etapas muy avanzadas de la enfermedad en donde ya el criterio del tratamiento es paliativo, para disminuir síntomas y evitar complicaciones por el tumor; pero es en las etapas tempranas en donde el tratamiento tiene una intención curativa y donde podría aportar un beneficio mayor, principalmente a los pacientes que tengan un riesgo claramente demostrado (126).

Hay estudios que demostraron que la quimioterapia producía un porcentaje importante de estabilidad de la enfermedad en pacientes con estadios avanzados, pero refieren que incluían una proporción significativa de tipos histológicos de baja agresividad, por lo cual se discute si esta

estabilidad de la enfermedad es el verdadero efecto terapéutico de la quimioterapia, o es la propia biología y comportamiento indolente de los tumores incluidos, lo que es difícil de discernir (127).

Nuevos estudios también están evaluando la posibilidad de utilizar terapias target como posibles tratamientos sistémicos, debido a que se ha observado que estos tumores pueden presentar mutaciones, principalmente del K-Ras, o sobreexpresión del Her2, y también en algunos subtipos histológicos, puede haber expresión de receptores hormonales, principalmente androgénicos (128-129); por lo cual se está investigando sobre la utilidad de fármacos dirigidos a dichos blancos moleculares, incluyendo antiandrogénicos, anti Her2 e inhibidores de ALK, que ya han demostrado efecto en tumores de otras localizaciones; con lo cual hay algunos resultados promisorios en tumores de glándulas salivales, pero estos son variables y se considera aún experimental ya que todavía no hay una evidencia claramente demostrada (130-132).

Ki67 valor de corte

Otro punto importante que se evaluó en este trabajo es el valor de corte de la expresión de Ki67.

Este valor es variable según el tipo de tumor al que se evalúe, en el caso del cáncer de mama que es en el que más se estudió Ki67, hoy se considera de 20%, pero este valor aún está en discusión, y fue variando según la evolución de los estudios clínicos realizados; en donde hay una gran variabilidad (46).

En los tumores de SNC el valor de corte es bajo, del 2%; pero esto se debe a las características de proliferación propias de las células del tejido nervioso (52).

En los tumores de glándulas salivales el valor de corte utilizado para considerar si la expresión de Ki67 es alta o baja es variable en los distintos trabajos consultados; éste fue determinado en forma cualitativa en el primer trabajo publicado por nuestro grupo (57) y posteriormente en otras publicaciones internacionales consideraban 10% en el trabajo de Skálová (114) y 15% en el de Vacchi-Suzzi (115).

Luego los estudios nórdicos consideraron valores mayores, como 20% en el estudio de Luukkaa (66) o 26% en el estudio danés (59), en donde se determinó ese valor debido a que era la media de porcentaje de marcación.

Por este motivo y además debido a que los tumores de nuestra población pueden ser biológicamente diferentes a los que se presentan en otros grupos étnicos, se realizó un test estadístico para calcular cual es el valor de corte significativo para nuestra serie de pacientes, y se determinó que dicho valor

es de 20,2%, por lo cual se consideró Ki67 alto a los que presentaban una marcación mayor a 20% y bajo a los que tenían igual o menor a 20%.

Ki67 e implicancia futura

Por último el objetivo general del trabajo que fue demostrar la importancia de Ki67 como factor pronóstico independiente en tumores de glándulas salivales quedó demostrada con estos resultados, que se condicen con lo publicado en la literatura internacional (59,66,114-115).

Se puede inferir que la evidencia demostrada de Ki67 como factor pronóstico de peor evolución en los pacientes con tumores que presentan una expresión alta del marcador, debería ser considerada para la realización de futuros estudios en los pacientes con tumores salivales, ya sea para la correcta indicación de terapéuticas disponibles como la quimioterapia; como también para los trabajos que evalúen el efecto de nuevos tratamientos como terapias target u hormonoterapia, para que se puedan identificar los subgrupos que podrían beneficiarse o no de dichos tratamientos (133-135).

Además, este es el primer trabajo que evalúa la importancia de Ki67 realizado exclusivamente en pacientes con enfermedad localizada que fueron todos tratados con radioterapia con criterio curativo, por lo cual dicho resultado se debería tener en cuenta para planificar principalmente estudios de adyuvancia, ya que es el grupo de pacientes en que debe intentar una curación definitiva y donde se debería optimizar las opciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

1. El alto grado histológico estuvo asociado mayormente a Ki67 alto, pero esta correlación no fue del 100% .
2. Todos los adenomas pleomórficos presentaron Ki67 bajo o negativo.
3. 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.
4. 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 con los valores hallados para los pacientes con Ki67 alto.
5. 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.
6. 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.
7. Los resultados confirman que Ki67 es un marcador pronóstico importante e independiente en pacientes con tumores de glándulas salivales, tratados con criterio curativo.

Capítulo V

BIBLIOGRAFÍA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Pawlina Wojciech. Ross Histología Texto y Atlas. 7° edición. Philadelphia; Wolters Kluwer; 595-601; 2016.
- 2- Sadler T.W. Langman Embriología médica; 13° edición. Madrid; Lippincott Williams & Wilkins; 385-425; 2016
- 3- Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG: Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10 edición. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 729-780; 2014.
- 4- Kazanceva A, Groma V, Smane L, Kornevs E, Teibe U. Proliferative potential in benign mixed salivary gland tumors and its value in primary and recurrent neoplasms. Stomatol Baltic Dental Maxilofac J; 13:35-41; 2011.
- 5- 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.
- 6- Wang X, Luo Y, Li M, Yan H, Sun M, Fan T. Management of salivary gland carcinomas - a review. Oncotarget; 8(3): 3946-3956; 2017.
- 7- Rito M, Fonseca I. Salivary gland neoplasms: does morphological diversity reflect tumor heterogeneity? Pathobiology;85(1-2):85-95; 2018.
- 8- Patrón-Bolaños C, Acosta-Torres L, Tenorio-Rocha F, Jacinto-Alemán LF, Leyva-Huerta E. Immunohistochemical patterns in different stromal variants of pleomorphic adenomas: literature review. Histol Histopathol; 31:239-248; 2016.
- 9- Valstar MH, De Ridder M, Van Den Broek EC, Stuijver MM; Van Dijk, Van Velthuisen MLF, Balm AJM, Smeets LE. Salivary gland pleomorphic adenoma in the Netherlands: A nationwide observational study of primary tumor incidence, malignant transformation, recurrence, and risk factors for recurrence. Oral Oncol; 66:93-99; 2017.
- 10- Korba M, Chloupek A, Dabrowski J, Dománski W, Biernacka B, Lesniak Kliniczny W. Pleomorphic adenoma. The results of a retrospective analysis of 104 patients treated at the Clinical Department of Cranio-Maxillofacial Surgery, Clinic of Otolaryngology and Laryngologic Oology of the Military Institute of Medicine. Otolaryngol Pol; 71(4):33-36; 2017.
- 11- Luna MA. Salivary mucoepidermoid carcinoma: revisited. Adv Anat Pathol; 13(6):293-307; 2006.
- 12- Bai S, Clubwala R, Adler E, Sarta C, Schiff B, Smith RV, Gnepp DR, Brandwein-Gensler M. Salivary mucoepidermoid carcinoma: a multi-institutional review of 76 patients. Head and Neck Pathol; 7:105-112; 2013.

- 13- Byrd SA, Spector ME, Carey TE, Bradford CR, McHugh JB. Predictors of recurrence and survival for head and neck mucoepidermoid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 149(3):402-408; 2013.
- 14- Coca-Pelaez A, Rodrigo JP, Triantafyllou A, Hunt JL, Rinaldo A, Strojjan P, Haigentz M, Mendenhall WM, Takes RP, Poorten VV, Ferlito. Salivary mucoepidermoid carcinoma revisited. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 272(4):799-819; 2015.
- 15- Lombardi D, Mc Gurk M, Vander Poorten V, Guzzo M, Accorona R, Rampinelli V, Nicolai P. Surgical treatment of salivary malignant tumors. *Oral Oncol*; 65:102-113; 2017.
- 16- Allon I, Vered M, Buchner A, Dayan D. Stromal differences in salivary gland tumors of the common histopathogenesis but with biological behavior: a study with picosirius red and polarizing microscopy. *Acta Histochem*; 108:259-264; 2006.
- 17- Lewis AG, Tong T, Maghami E. Diagnosis and management of malignant salivary gland tumors of the parotid gland. *Otolaryngol Clin North Am*; 49(2):343-380; 2016.
- 18- Zbaren P, Guelat D, Loosli H, Stauffer E. Parotid tumors: fine-needle aspiration and/or frozen section. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 139(6):811-815; 2008.
- 19- Ali S, Palmer RL, Di Lorenzo M, Shah JP, Patel SG, Ganly I. Treatment of the neck in carcinoma of the parotid gland. *Ann Surg Oncol*; 21(9):3042-3048; 2014.
- 20- Nobis CP, Rohleder NH, Wolff KD, Wagenpfeil S, Scherer EQ, Kesting MR. Head and neck salivary gland carcinomas--elective neck dissection, yes or no? *J Oral Maxillofac Surg*; 72(1):205-210; 2014.
- 21- Ji YD, Donoff RB, Peacock Z, Carlson ER. Surgical Landmarks to locating the main trunk of the facial nerve in parotid surgery a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*; 76 (2):438-443; 2018.
- 22- Richter SM, Friedmann p, Mourad WF, Hu KS, Persky MS, Harrison LB. Postoperative radiation therapy for small, low-intermediate grade parotid tumors with close and/or positive margins. *Head Neck*; 34:953-956; 2012.
- 23- Shah K, Javed F, Alcock C, Shah KA, Pretorius P, Milford C. Parotid cancer treatment with surgery followed by radiotherapy in Oxford over 15 years. *Ann R Coll Surg Engl*; 93:218-22; 2011.
- 24- Feinstein TM; Lai SY, Lenzner D, Gooding W, Ferris RL, Grandis JR, Myers EN, Johnson JT, Heron DE, Argiris A.. Prognostic factors in patient with high-risk locally advanced salivary gland cancers treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Head Neck*; 33(3):318-323; 2011.
- 25- Andreoli M, Andreoli SM, Shrimme MG, Devaiah AK. Radiotherapy in parotid acinic cell carcinoma: Does it have an impact on survival? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 138(5): 463-466; 2012.
- 26- Thomson DJ, Slevin NJ, Mendenhall WM. Indications for salivary gland radiotherapy. *Adv Otorhinolaryngol*; 78:141-147; 2016.
- 27- Jensen AD, Nikoghosyan AV, Lossner K, Haberer T, Jäkel O, Münter MW, Debus J. COSMIC: A regimen of intensity modulated radiation therapy plus dose-escalated, raster-scanned carbon ion

- boost for malignant salivary gland tumors: results of the prospective phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 93(1):37-46; 2015.
- 28- Liu SM, Wang HB, Sun Y, Shi Y, Zhang J, Huang MW, Zheng L, Lv XM, Zheng BM, Reilly KH, Yan XY, Ji P, Wu YF, Zhang JG. The efficacy of iodine-125 permanent brachytherapy versus intensity-modulated radiation for inoperable salivary gland malignancies: study protocol of a randomised controlled trial. *BMC Cancer*; 16:193; 2016.
- 29- Alfieri S, Granata R, Bergamini C, Resteghini C, Bossi P, Licitra LF, Locati LD. Systemic therapy in metastatic salivary gland carcinomas: A pathology-driven paradigm? *Oral Oncol*; 66:58-63; 2017.
- 30- Hong MH, Kim CG, Koh YW, Choi EC, Kim J, Yoon SO, Kim HR, Cho BC. Efficacy and safety of vinorelbine plus cisplatin chemotherapy for patients with recurrent and/or metastatic salivary gland cancer of the head and neck. *Head Neck*; 40(1):55-62; 2018.
- 31- Cerda T, Sun XS, Vignot S, Marcy PY, Baujat B, Baglin AC, Ali AM, Testelin S, Reyt E, Janot F, Thariat J. A rationale for chemoradiation (vs radiotherapy) in salivary gland cancers? On behalf of the REFCOR (French rare head and neck cancer network). *Crit Rev Oncol Hematol*; 91(2):142-58; 2014.
- 32- Rongrong Li, PhD, Shengjin Dou, MD, Min Ruan, PhD, Chenping Zhang, PhD, and Guopei Zhu, M. A feasibility and safety study of concurrent chemotherapy based on genetic testing in patients with high-risk salivary gland tumors. *Medicine (Baltimore)*; 97(17): DOI 10.1097/MD.00000000000010564; 2018.
- 33- Jakob JA, Kies MS, Glisson BS, Kupferman ME, Liu DD, Lee JJ, El-Naggar AK, Gonzalez-Angulo AM, Blumenschein GR Jr. Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers. *Head Neck*; 37(5):644-649; 2015.
- 34- Dillon PM, Chakraborty S, Moskaluk CA, Joshi PJ, Thomas CY. Adenoid cystic carcinoma: A review of recent advances, molecular targets, and clinical trials. *Head Neck*; 38(4):620-627; 2016.
- 35- Witt RL, Nicolai P. Recurrent benign salivary gland neoplasms. *Adv Otorhinolaryngol*; 78: 63-70; 2016.
- 36- Abu-Ghanem Y, Mizrachi A, Popovtzer A, Abu-Ghanem N, Feinmesser. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: institutional experience and review of the literature. *J Surg Oncol*; 114: 714-718; 2016.
- 37- Vander Poorten V, Guntinas-Lichius O. Prognostic scoring for malignant salivary gland neoplasms. *Adv Otorhinolaryngol*; 78:71-82; 2016.
- 38- Gandolfi MM, Slattery W. Parotid gland tumors and the facial nerve. *Otolaryngol Clin North Am*; 49(2):425-434; 2016.
- 39- Fonseca FP, Sena Filho M, Altemani A, Speight PM, Vargas PA. Molecular signature of salivary gland tumors: potential use as diagnostic and prognostic marker. *J Oral Pathol Med*; 45(2):101-110; 2016.
- 40- Do Prado RF, da Silva Machado AL, Colombo CE, Carvalho YR. Immunohistochemical study of the expression of fatty acid synthase and Ki-67 in salivary gland tumors. *J Oral Pathol Med*; 40(6):467-475; 2011.

- 41- Faur AC, Sas I, Motoc AG, Cornianu M, Zamfir CL, Lazar DC, Folescu R. Ki-67 and p53 immunostaining assessment of proliferative activity in salivary tumors. *Rom J Morphol Embryol*; 56 (4): 1429-1439; 2015.
- 42- Scholzen T, Gerdes J. The Ki67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*; 182(3):311-322, 2000.
- 43- Namboodiripad A. A review: immunological markers for malignant salivary gland tumors. *J Oral Biol Craniofac Res*; 4: 127-134; 2014
- 44- Zhu S, Schuerch C, Hunt J. Review and update of immunohistochemistry in selected salivary gland and head and neck tumors. *Arch Pathol Lab Med*; 139: 55-66; 2015.
- 45- Bussari S, Ganvir SM, Sarode M, Jeergal PA, Deshmukh A, Srivastava H. Immunohistochemical detection of proliferative marker Ki-67 in benign and malignant salivary gland tumors. *J Contemp Dent Pract*; 19 (4): 375-383; 2018.
- 46- Pathmanathan N, Balleine RL. Ki67 and proliferation in breast cancer. *J Clin Pathol*; 66 (6):512-516; 2013.
- 47- Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*; 49(2): 166-171; 2017.
- 48- Focke CM, Burger H, Van Diest PJ, Finsterbusch K, Glaser D, Korsching E, Decker T. Interlaboratory variability of Ki67 staining in breast cancer. *Eur J Cancer*; 84: 219-227; 2017.
- 49- Kreipe H. Ki67: biological intertumor variance versus variance of assay. *Pathologie*; 39(2): 272-277; 2018.
- 50- Schlotter CM, Tietze L, Vogt U, Heinsen CV, Hahn A. Ki67 and lymphocytes in the pretherapeutic core biopsy of primary invasive breast cancer: positive markers of therapy response prediction and superior survival. *Horm Mol Biol Clin Investig*; 32(2): DOI 10.1515/hmbci-2017-0022; 2017.
- 51- Peng JH, Zhang X, Song JL, Ran L, Luo R, Li HY, Wang YH. Neoadjuvant chemotherapy reduces the expression rates of ER, PR, HER2, Ki67, and p53 of invasive ductal carcinoma. *Medicine (Baltimore)*; 98(2): DOI 10.1097/MD.00000000000013554; 2019.
- 52- Cahill DP, Sloan AE, Nahed BV, Aldape KD, Louis DN, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of neuropathology in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*; 125(3):531-549; 2015.
- 53- Chen WJ¹, He DS, Tang RX, Ren FH, Chen G. Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*; 16(2):411-420; 2015.
- 54- Elmaci İ, Altinoz MA, Bolukbasi FH, Yapticier O, Sav A. Paradoxical results obtained with Ki67-labeling and PHH3-mitosis index in glial tumors: a literature analysis. *Clin Neuropathol*; 36(6):272-282; 2017.
- 55- Lopez-Aguilar JE, Sepúlveda-Vildósola AC, Fiuroa-Rosas AL, Rodruéz-Florida MA, Ponce de León-Herrera MA, Ortiz-Azpilcueta M. Molecular biomarkers and their association with survival in children with astrocytomas. *Salud(i)Ciencia*; 20: 373-377; 2014.

- 56- Tang QL, Fan S, Li HG, Chang SH, Song Y. Expression of Cyr61 in primary salivary adenoid cystic carcinoma and its relation to Ki-67 and prognosis. *Oral Oncol*; 47(5):365-370; 2011.
- 57- 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.
- 58- 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.
- 59- 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.
- 60- Matthews DE, Farewell V. T. Using and understanding medical statistics. 4th Edition. Karger. Basel. 2007.
- 61- Peto R, Peto J. Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A* 135(2):185-207; 1972.
- 62- Di Rienzo J.A., Casanoves F., Balzarini M.G., González L., Tablada M., Robledo C.W. InfoStat versión. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>. 2018
- 63- Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. *Rev Chil Infectol*; 29(2):138-141; 2012.
- 64- Balzarini M.G., Gonzalez L., Tablada M., Casanoves F., Di Rienzo J.A., Robledo C.W. InfoStat, Manual del Usuario. Brujas, Córdoba, Argentina. 2008.
- 65- Samar ME, Avila RE. Glosario de Histopatología - Tumores epiteliales de glándulas salivales. Córdoba. 3era edición 2017.
- 66- Luukka 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.
- 67- Carson ER, Schlieve T. Salivary gland malignancies. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*; 31: 125-144; 2019.
- 68- Wang XD, Meng LJ, Hou TT, Huang SH. Tumours of the salivary glands in northeastern China a retrospective study of 2508 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*; 53: 132-137; 2015.
- 69- Israel Y, Rachmiel A, Ziv G, Nagler R. Benign and malignant salivary gland tumors - clinical and demographic characteristics. *Anticancer Res*; 36: 4151-4154; 2016.
- 70- Pinheiro J, Sa Fernandes M, Pereira AR, Lopes JM. Histological subtypes and clinical behavior evaluation of salivary gland tumors. *Acta Med Port*; 31(11): 641-647; 2018.
- 71- Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8º edición. Chicago; Editorial Elsevier; 756-761; 2012.
- 72- Sequeiros Santiago G, Rodrigo Tapia JP, Llorente Pendas JL, Suarez Nieto C. Factores pronósticos en el carcinoma adenoide quístico de glándulas salivales. *Acta Otorrinolaringol Esp*; 56: 361-367; 2005.

- 73- Al-Qahtani KH, Tunio MA, Bayoumi Y, Gurusamy VM, Bahamdain FAA, Fatani H. Clinicopathological features and treatment outcomes of the rare, salivary duct carcinoma of parotid gland. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; 45:32-38; 2016.
- 74- Kim TH, Kim MS, Choi SH, Suh YG, Koh YW, Kim SH, Choi EC, Keum KC. Postoperative radiotherapy in salivary ductal carcinoma: a single institution experience. *Radiat Oncol J*; 32(3):125-131; 2014.
- 75- Osborn V, Givi B, Lee A, Sheth N, Roden D, Schwartz D, Schreiber D. Characterization, treatment and outcomes of salivary ductal carcinoma using the National Cancer Database. *Oral Oncol*; 71:41-46; 2017.
- 76- Schrank TP, Zhan KY, Lentsch EJ. Predictors of outcomes in large cell undifferentiated carcinoma of the major salivary glands. *Laryngoscope*; 127: 372-376; 2017.
- 77- Bernardini FP, Croxatto JO, Bandelloni R. Primary undifferentiated large cell carcinoma of the lagrimal gland. *Ophtalmology*; 118(6):1189-1192; 2011.
- 78- Kawaratani H, Tsujimoto T, Yoshikawa M, Kawanami F, Shirai Y, Yoshiji H, Morita K, Fukui H. Large cell neuroendocrine carcinoma presenting with neck swelling in the submandibular gland: a case report. *J Med Case Rep*; 7:81-84; 2013.
- 79- Politi M, Robiony M, Avellini C, Orsaria M. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland: Clinicopathological aspect, diagnosis and surgical consideration. *Ann Maxillofac Surg*; 4(1):99-102; 2014.
- 80- Turk AT. Epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary glands: case report with discussion of the primary salivary clear cell tumors. *Pathol Case Rev*; 20:17-21; 2015.
- 81- Dimitrijevic MV, Tomanovic NR, Jesic SD, Arsovic NA, Mircic AL, Krstic AM. Epithelial-myoepithelial carcinoma - Review of clinicopathological and immunohistochemical features. *Arch Iran Med*; 18(4):218-222; 2015.
- 82- Jackson BS, Pratt TI, Van Rooyen A. Mammary analogue secretory carcinoma: a rare salivary gland tumor. *S Afr Med J*; 107(4):304-306; 2017.
- 83- Stevens TM, Parekh V. Mammary analogue secretory carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*; 140:997-1001; 2016.
- 84- Hindocha N, Wilson MH, Pring M, Hughes CW, Thomas SJ. Mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland: a diagnostic dilema. *Br J Oral Maxillofac Surg*; 55(3):290-292; 2017.
- 85- Boon E, Valstar MH, Van der Graaf WTA, Bloemena E, Willeme SM, Meeuwis CA, Slootweg PJ, Smit LA, Merks MAW, Takes RP, Kaanders JHAM, Groenen PJT, Flucke UE, Van Herpen CML. Clinicopathological characteristics and outcome of 31 patients with ETV6-NTRK3 fusion gene confirmed (mammary analogue) secretory carcinoma of salivary glands. *Oral Oncol*; 82:29-33; 2018.
- 86- Sulakshana MS, Deepti SF, Dayananda BS. Basal cell adenocarcinoma of the salivary gland - A rare entity. *IAIM*; 2(5):156-159; 2015.
- 87- Wilson TC, Robinson RA. Basal cell adenocarcinoma and basal cell adenoma of the salivary glands: a clinicopathological review of seventy tumors with comparison of morphologic features and growth control indices. *Head Neck Pathol*; 9:205-213; 2015.

- 88- Zhan KY, Lentsch EJ. Basal cell adenocarcinoma of the major salivary glands: a population-level study of 509 cases. *Laryngoscope*; 126:1086-1090; 2016.
- 89- Garcia 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.
- 90- Garcia PE, Samar ME, Avila RE. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: histological and immunohistochemical features. *Rev Fac Odont, UNC*; 27(2) ISSN:0325-1071; 2017.
- 91- 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.
- 92- Mallikarjuana Rao G, Ranga Reddy SV, Janaki M, Lakshmi Reddy K. Primary squamous cell carcinoma of the submandibular salivary gland. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*; 56(2):125-126; 2004.
- 93- Akhtar K, Sen Ray P, Sherwani R, Siddiqui S. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland: a rare entity. *BMJ Case Rep*: DOI 10.1136/bcr-2013-009467; 2013.
- 94- Kulkarni AA, Thakur SS. Primary squamous cell carcinoma of submandibular salivary gland with sialo-cutaneous fistula: a rare case report. *J Clin Diagn Res*; 9(8):DOI 10.7860/JCDR/2015/14017.6409; 2015.
- 95- Taxy JB. Squamous carcinoma in a major salivary gland. A review of the diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med*; 125(6):740-745; 2001.
- 96- Werner RL, Castle JT. Recurrent pleomorphic adenoma. *Head and Neck Pathol*; 8(3):303-306; 2014.
- 97- Dulguerov P, Todic J, Pusztaszeri M, Alotaibi NH. Why do parotid pleomorphic adenomas recur? a systematic review of pathological and surgical variables. *Front Surg*; 4:26; 2017.
- 98- Obtulovicova K, Starek I, Salzman R, Kalis A, Ehrmann J, Sicak M, Dvorackova J. Recurrent salivary pleomorphic adenoma shows increased immunohistologic expression of bcl-2 oncoprotein. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*; 159(3):460-465; 2015.
- 99- Enescu AŞ, Enescu A, Căpitănescu AN, Mitroi MR, Pădureanu V, Dumitrescu EM, Albulescu DM, Ciurea ME. The importance of BMP6 marker within the process of epithelial-mesenchymal transition in the pleomorphic adenoma of the salivary gland. *Rom J Morphol Embryol*; 58(1):145-151; 2017.
- 100- Wallace AS, Morris CG, Kirwan JM, Werning JW, Mendenhall WM. Radiotherapy for pleomorphic adenoma. *Am J Otolaryngol*. 34(1):36-40; 2013.
- 101- Mc Loughlin L, Gillanders SL, Smith S, Young O. The role of adjuvant radiotherapy in management of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 276(2):283-295; 2019.
- 102- Aro K, Valle J, Tarkkanen J, Mäkitie A, Atula T. Repeatedly recurring pleomorphic adenoma: a therapeutic challenge. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 39(3):156-161, 2019.

- 103- Matsubayashi S y Yoshihara T. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the salivary gland: an immunohistochemical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 264:789-795; 2007.
- 104- Di Palma S. Carcinoma ex pleomorphic adenoma, with particular emphasis on early lesions. *Head Neck Pathol*; 1:68-76; 2013.
- 105- 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.
- 106- Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Rodriguez-Archilla A, Martínez Lara I. Suprabasal expression of Ki-67 antigen as a marker for the presence and severity of oral epithelial dysplasia. *Head end Neck*; 61:658-661; 2000.
- 107- Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*; 31:13-20; 1983.
- 108- Liu SC, Klein-Szanto AJ. Markers of proliferation in normal and leukoplakic oral epithelia. *Oral Oncol*; 36:145-151; 2000.
- 109- Brugal G. Interpretation of proliferation markers. Cell proliferation assessment in oncology. *Virchows Arch*; 427:323-341; 1995.
- 110- Cattoretti G, Becker MHG, Key G. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB-1 and MIB-3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol*; 168:357-363; 1992.
- 111- Ben-Izhak O, Akrish S, Nagler RM. Ki67 and salivary cancer. *Cancer Invest*; 26(10):1015-1023; 2008.
- 112- Saghravanian N, Mohtasham N, Jafarzadeh H. Comparison of immunohistochemical markers between adenoide cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma. *J Oral Sci*; 51:509-514; 2009.
- 113- Pich A, Chiusa L, Navone. Prognostic relevance of cell proliferation in head and neck tumors. *Ann Oncol*; 15:1319-1329; 2004.
- 114- Skálová A, Leivo I. Cell proliferation in salivary gland tumors. *Gen Diagn Pathol*; 142:7-16; 1996.
- 115- 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.
- 116- Haapasalo H, Pesonen E, Collan Y. Volume corrected mitotic index (M/V-INDEX). The standard of mitotic activity in neoplasms. *Pathol Res Pract*; 185(5):551-554; 1989.
- 117- 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.
- 118- Safdieh J, Givi B, Osborn V, Lederman A, Schwartz D, Schreiber D. Impact of adjuvant radiotherapy for malignant salivary gland tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 157(6):988-994; 2017.

- 119- Castelli J, Simon A, Lafond C, Perichon N, Rigaud B, Chajon E, De Bari B, Ozsahin M, Bourhis J, de Crevoisier R. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol*; 57(10):1284-1292; 2018.
- 120- Hsieh CE, Ho KC, Hsieh CH, Yen TC, Liao CT, Wang HM, Lin CY. Pretreatment primary tumor SUV max on 18F-FDG PET/CT images predicts outcomes in patients with salivary gland carcinoma treated with definitive intensity-modulated radiation therapy. *Clin Nucl Med*; 42(9):655-662; 2017.
- 121- Karam SD, Rashid A, Snider JW, Wooster M, Bhatia S, Jay AK, Newkirk K, Davidson B, Harter WK. IMRT with stereotactic body radiotherapy boost for high risk malignant salivary gland malignancies: a case series. *Front Oncol*; 4:268-275; 2014.
- 122- Karam SD, Snider JW, Wang H, Wooster M, Lominska C, Deeken J, Newkirk K, Davidson B, Harter KW. Reirradiation of recurrent salivary gland malignancies with fractionated stereotactic body radiation therapy. *J Radiat Oncol*; 1(2):147-153; 2012.
- 123- Mifsud MJ, Tanvetyanon T, Mccaffrey JC, Otto KJ, Padhya TA, Kish J, Trotti AM, Harrison LB, Caudell JJ. Adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for the management of high-risk salivary gland carcinomas. *Head Neck*; 38(11):1628-1633; 2016.
- 124- 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.
- 125- Amini A, Waxweiler TV, Brower JV, Jones BL, McDermott JD, Raben D, Ghosh D, Bowles DW, Karam SD. Association of adjuvant chemoradiotherapy vs radiotherapy alone with survival in patients with resected major salivary gland carcinoma: data from the National Cancer data base. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; 142(11):1100-1110; 2016.
- 126- Nakano K, Sato Y, Sasaki T, Shimbashi W, Fukushima H, Yonekawa H, Mitani H, Kawabata K, Takahashi S. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic salivary gland carcinoma patients: differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol*; 136(9):948-951; 2016.
- 127- Son E, Panwar A, Mosher CH, Lydiatt D. Cancers of the major salivary gland. *J Oncol Pract*; 14(2):99-108; 2018.
- 128- 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.
- 129- 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.
- 130- 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.
- 131- Kamata YU, Sumida T, Murase R, Nakano H, Yamada T, Mori Y. Blockade of androgen-induced malignant phenotypes by flutamide administration in human salivary duct carcinoma cells. *Anticancer Res*; 36(11):6071-6075; 2016.

- 132- 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.
- 133- 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.
- 134- 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.
- 135- 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.

ANEXOS

ABREVIATURAS:

AJJC: Comité Americano sobre Cáncer (*American Joint Committee on Cancer*)

AUC: area bajo la curva (*area under the curve*)

bcl2: oncogén que interviene en la regulación de la apoptosis

BMP6: proteína que interviene en la transición epitelial-mesénquima (*bone morphogenetic protein*)

Cerb-2 o Her2 neu: Receptor de factor de crecimiento epidérmico

CRT: radioterapia conformada tridimensional

DAB o AEC: sustrato cromógeno para coloración de inmunohistoquímica

E: estadio o etapa; extensión del tumor

FNAB: punción biopsia con aguja fina (*fine-needle aspiration biopsy*)

G0: fase del ciclo celular, periodo quiescente o en reposo

G1: intervalo G1; fase del ciclo celular

G2: intervalo G1; fase del ciclo celular

IHQ: Inmunohistoquímica

IRM: imagen de resonancia magnética

IMRT: radioterapia de intensidad modulada

IVC: índice mitótico de volumen corregido

L428: línea de células de cultivo de linfoma Hodgkin

LSAB+ de DAKO: kit de anticuerpo para estudio de inmunohistoquímica

M: metástasis a distancia

M: mitosis, fase del ciclo celular

MUC1: glicoproteína asociada a membrana de la célula glandular normal

N: nodos linfoides

NOS: adenocarcinoma NOS, no especificado (*not otherwise specified*)

OMS: Organización Mundial de la Salud

p53: gen supresor tumoral

ROC: curvas de característica operativa del receptor (*Receiver Operating Characteristic*)

RT: radioterapia

S: síntesis, fase del ciclo celular. Replicación de DNA

SECYT: Secretaría de ciencia y tecnología

T: tamaño del tumor primario

UNC: Universidad Nacional de Córdoba

CUDAP: Expte: 0064795/2012

Córdoba, 02 JUL 2013

VISTO:

La nota presentada por el Sr. Médico **PEDRO EMILIO GARCÍA**, DNI N° 22.126.856, solicitando iniciar el Ciclo de Desarrollo de la CARRERA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA, durante el período lectivo 2013, y

CONSIDERANDO:

- que el Sr. Profesor propuesto como Director de Tesis ha dado su conformidad para actuar como tal,
- que el miembro propuesto por el Sr. Director para integrar la Comisión de Seguimiento ha sido aceptado (Art. 23° del reglamento vigente),
- lo aconsejado por la Comisión Asesora de Doctorado,
- el Visto Bueno del Sr. Vicedecano de la Facultad de Ciencias Médicas, Prof. Dr. Marcelo Yorio.

**EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
RESUELVE:**

Art. 1º) Autorizar al Sr. Médico **PEDRO EMILIO GARCÍA**, DNI N° 22.126.856, a iniciar su Trabajo de Tesis de Doctorado en Medicina y Cirugía con el tema **"IMPORTANCIA DE KI 67 COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN LOS TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES HUMANAS. ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO"**, designando como Director al Sr. Prof. Dr. Rodolfo Esteban Ávila, como Co-Director a la Sra. Prof. Dra. María Elena Samar y a los Sres. Prof. Dres. Daniel Alberto Salica y María Elisa Dionisio de Cabalier, como integrantes de la Comisión de Seguimiento.

Art. 2º) Dejar establecido que el Sr. Director del trabajo deberá remitir a esta Facultad, dentro de los 30 días de comunicada la presente resolución, el acta de la **reunión constitutiva** de la Comisión de Tesis, firmada por todos los miembros, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 26º inc. a) del reglamento vigente.

Art. 3º) Protocolizar y Comunicar.



Prof. Mgter **ROGELIO DANIEL PIZZI**
SECRETARIO TÉCNICO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA



Prof. Dr. **GUSTAVO L. IRICO**
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

RESOLUCIÓN N°
MV, ccp

2074



HNE

Hospital Nacional de Clínicas

COMITE DE ETICA

Hospital Nacional de Clínicas

Registro N° 188/14

Comité de ética

1. Datos y características del estudio

1	Título de la investigación	La matriz extracelular y el componente mioepitelial de los tumores epiteliales de glándulas salivales humanas: estudio estructural, histoquímico, lectinohistoquímico e inmunohistoquímico
2	Institución donde se llevara a cabo el estudio	Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología. FCM-UNC
3	Autoridad responsable de la institución o Director de tesis (según corresponda)	Prof. Dr. Aldo Eynard
4	Investigador responsable	Prof. Dr. Rodolfo Avila
5	Tipo de investigación	Descriptivo correlacional

2. Resolución final

El CEHNC, en reunión plenaria, ha decidido aprobar el protocolo de referencia registrado con el N° 188/14, según consta en el Libro de Actas de este comité con fecha 03 de abril de 2014.

La investigación cumple con las disposiciones y regulaciones provinciales y nacionales que salvaguardan los derechos de los participantes en investigación clínica. Se autoriza a realizarlo sin la obtención de consentimiento informado por resultar imposible esta práctica por corresponder a archivos de biopsias.

Se comunica al Investigador principal deberá notificar a este Comité:

- o El inicio de la ejecución del estudio dentro de las 72 horas (mediante el formulario correspondiente).
- o La suspensión o cancelación del estudio de manera inmediata.
- o El reporte de avance anualmente donde incluirá el estado de progreso del protocolo y cualquier otra situación que modifique el curso de la investigación.
- o Las enmiendas al protocolo de manera oportuna y para su aprobación.




Prof. Dra. HILDA L. MONTRULL
Coordinadora del Comité de Ética
CEHNC
Firma del Presidente / Coordinador

Dejo CONSTANCIA que este trabajo de Tesis "IMPORTANCIA PRONÓSTICA DEL MARCADOR KI 67 EN LOS TUMORES DE GLANDULAS SALIVALES. ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO" es parte del Proyecto del Programa de incentivos de la SPU "La matriz extracelular y el componente mioepitelial de los tumores epiteliales de glándulas salivales humanas: estudio estructural, histoquímico, lectinohistoquímico e inmunohistoquímico". Subsidios SECYT 214/10, 162/12, 203/2014, 313/2016, 411/2018. (DIRECTOR: ÁVILA Rodolfo Esteban, Co-Director: SAMAR María Elena. **Proyecto aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas.** Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. Registro 188/14).

Córdoba, 30 Noviembre de 2018.



Dr Rodolfo Esteban Avila
DIRECTOR DEL PROYECTO
SECYT/UNC

Dr. RODOLFO E. AVILA
PROFESOR ASOCIADO (DE)
CAT. BIOLÓGICA CELULAR
HISTOLOGÍA Y EMBRIOLOGÍA

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

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

²Department of Oral Biology. Faculty of Dentistry. National University of Cordoba

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

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 acinares (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 estudió con H/E y se realizó inmunomarcación con mamaglobina, S100 y DGO1. Ki67 para analizar su capacidad proliferativa. El estudio histológico demostró la presencia de áreas micro y macroquísticas, 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 DGO1. 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 odontológica. Es importante conocer sus características microscópicas, sus criterios diagnósticos, comportamiento clínico y pronóstico. Para su diagnóstico diferencial se deben considerar el CCA y el carcinoma intraductal de bajo grado.

PALABRAS CLAVE: glándulas salivales, neoplasias, 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 mammaglobin, S100 and DGO1. Ki67 analyze proliferative capacity of. The histological study demonstrated the presence of micro and macrocystic areas, cystic-papillary and solid. Clear cells were seen with vacuolated or granular cytoplasm with weak eosinophilia and histiocyte-like cells. Cell atypia was absent. Immunohistochemical labeling was positive for mammaglobin and S100 and negative for DGO1. 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 actual¹⁻² se reconocen tres nuevas neoplasias salivales: el carcinoma secretorio análogo mamario (CSAM), el adenoma poliquístico esclerosante y el adenocarcinoma cribiforme de la lengua y otras glándulas salivales menores. En el año 2010 Skálová et al³ publicaron 16 casos de un tumor salival primario, el CSAM, un tumor de baja malignidad, con características moleculares, microscópicas e inmunohistoquímicas similares al carcinoma secretorio de la mama. Antes de su descubrimiento había sido interpretado

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/ode2018n31a8

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.

- 1 Medical Doctor - Clinical Oncology Specialist. Assistant Professor. School of Medical Sciences. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. ORCID: 0000-0001-5268-2339
- 2 Doctor of Medicine and Surgery. Associate Professor. School of Medical Sciences. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. ORCID: 0000-0001-8857-2406
- 3 Doctor of Medicine and Surgery. Full Professor. School of Dentistry. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. ORCID: 0000-0002-6093-3297

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS DEL ADENOCARCINOMA DE CELULAS BASALES DE PAROTIDA. García PE, Avila RE, Samar ME.

IV Congreso de Anatomía Clínica. I Congreso Internacional de Anatomía Clínica. XII Congreso de la Sociedad Argentina de Ciencias Morfológicas.

Asociación Argentina de Anatomía Clínica.

Buenos Aires. Argentina

24 al 26 de setiembre de 2015.

Idioma español

Alcance inter nacional

Gran área del conocimiento: Ciencias de la salud

Area del conocimiento: Otras ciencias de la salud

RESUMEN

INTRODUCCION: En el año 2005 la OMS definió al adenocarcinoma de células basales (AcCB) (ICD-O Code 8147/3) como una neoplasia epitelial con las características citológicas del adenoma de células basales (ACB) pero con un patrón morfológico de crecimiento infiltrativo indicativo de malignidad. El objetivo del presente estudio fue identificar características morfológicas e inmunohistoquímicas que contribuyen al diagnóstico de AcCB. **MATERIAL Y METODOS:** Se resecó un tumor del lóbulo profundo de parótida izquierda en una paciente de 52 años; se realizó biopsia postoperatoria e inmunomarcación con Ki 67, CK19, p63 y alfa actina de músculo liso. **RESULTADOS:** A la macroscopía se observó una masa encapsulada ligeramente lobulada, de 5x1,7x1,2cm de color gris violáceo con zonas firmes al corte. Microscopía: Se diagnosticó AcCB mixto sólido y tubular con invasión de la cápsula, nodos linfoides y vasos sanguíneos. No se observó glándula normal. La inmunomarcación con Ki 67, CK19, p63 y alfa actina de músculo liso resultó positiva.**DISCUSION:** Las características morfológicas y la inmunomarcación Ki67 positiva le dan el carácter maligno a este tumor, lo que lo diferencia de su contraparte benigna, el ACB. El hallazgo de tejido tumoral dentro de un nodo linfoide indica la presencia de metástasis.

PALABRAS CLAVE: parótida – adenocarcinoma de células basales – diagnóstico

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO/HISTOLÓGICAS DE UN CASO DE CARCINOMA INDIFERENCIADO TIPO CÉLULAS GRANDES DE PARÓTIDA. Pedro E García, María E Samar; Rodolfo E Avila

IV Congreso de Anatomía Clínica. I Congreso Internacional de Anatomía Clínica. XII Congreso de la Sociedad Argentina de Ciencias Morfológicas.

Asociación Argentina de Anatomía Clínica.

Buenos Aires. Argentina

24 al 26 de setiembre de 2015.

Idioma español

Alcance inter nacional

Gran área del conocimiento: Ciencias de la salud

Area del conocimiento: Otras ciencias de la salud

RESUMEN

INTRODUCCION: El carcinoma indiferenciado tipo células grandes (ISD-O Code 8012/3) es un subtipo raro, altamente maligno y agresivo de carcinoma indiferenciado con grandes células de citoplasma eosinofílico pálido y abundante. Se presenta generalmente en varones mayores de 60 años, más frecuentemente en parótida. En este informe describimos las características clínico/histológicas de un carcinoma indiferenciado tipo células grandes de parótida, su potencial proliferativo y realizamos el diagnóstico diferencial con otras neoplasias salivales. **MATERIAL Y METODOS:** Paciente varón de 67 años que consultó por un nódulo duro de parótida derecha de 6 meses de evolución, con signos de parálisis facial. Se realizó ecografía y se realizó la extirpación del tumor. Se indicó radioterapia. La biopsia se estudió con H/E y se realizó inmunomarcación con Ki67 para analizar su capacidad proliferativa. **RESULTADOS:** El tumor, no encapsulado, estaba formado por células grandes, mayores de 30 μm , con núcleos grandes, redondos y vesiculares, con uno o más nucléolos. En áreas aparecían células ahusadas eosinofílicas y núcleos alargados con cromatina más densa. Se observaron células anaplásicas y células gigantes multinucleadas dispersas entre los otros tipos celulares. Se observaron mitosis, áreas hemorrágicas y de necrosis e invasión vascular. El estroma presentó un infiltrado inflamatorio. La expresión de Ki 67 fue positiva. **DISCUSION:** 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 carcinoma escamoso y adenocarcinoma pobremente diferenciados, linfoma anaplásico y melanoma.

PALABRAS CLAVE: parótida – carcinoma indiferenciado – células grandes

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS DEL CARCINOMA SECRETORIO ANALOGO MAMARIO DE GLÁNDULAS SALIVALES. Samar ME, García PE, Avila RE.

XXXVI Congreso Chileno de Anatomía. XVII Congreso del Cono Sur. XIII Simposio Latinoamericano de *Terminología Anatómica, Histológica y Embryológica*.

11, 12 y 13 de Noviembre de 2015 –

Valdivia – Chile.

Idioma español

Alcance inter nacional

Gran área del conocimiento: Ciencias de la salud

Area del conocimiento: Otras ciencias de la salud

RESUMEN

INTRODUCCION: Recientemente (2010) Skalova 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 acinares (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). **MATERIAL Y METODOS:** 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 estudió con H/E y se realizó inmunomarcación con Ki67 para analizar su capacidad proliferativa y mamaglobina. Para Ki 67 la positividad se calculó a través de una relación entre el número de células positivas y el número total de células tumorales en tres áreas seleccionadas de la muestra. **RESULTADOS:** el estudio histológico demostró la presencia de áreas micro y macroquísticas, 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 en el citoplasma de las células tumorales. En cuanto a Ki 67 se observó una reacción nuclear positiva con un porcentaje del 10%. **CONCLUSION:** El CSAM es una entidad aún no informada en la literatura odontológica. Es importante conocer sus características microscópicas, sus criterios diagnósticos comportamiento clínico y pronóstico. Para su diagnóstico diferencial se deben considerar el CCA, el cistoadenocarcinoma cribiforme y adenocarcinoma polimorfo de bajo grado.

PALABRAS CLAVE: glándulas salivales - carcinoma secretorio análogo mamario - histología - inmunohistoquímica



2º Congreso Franco-Argentino de Anatomía

Convenio de cooperación Cátedra Unesco de Anatomía Digital (Université Paris Descartes – Universidad de Buenos Aires)

2º Congreso Internacional



Las TIC para la enseñanza e investigación en Anatomía

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Se certifica que el trabajo

1 y 2 de septiembre de 2016

“Empleo de un website para la difusión de una base de imágenes digitales de la morfología de tumores de glándulas salivales humanos”

Cuyos autores son: Avila RE, Samar ME, García PE (Universidad Nacional de Córdoba) presentado en el Eje *TIC en la enseñanza de Ciencias morfológicas*, ha sido premiado por el Comité Evaluador del Congreso.

Prof. Dra. María del Pilar Torres
Universidad de Buenos Aires
Responsable Académica del Congreso

Prof. Sergio Provenzano
Decano Facultad de Medicina, UBA
Presidente del Congreso

Prof. Jean-François Uhl
Université Paris Descartes
Invitado especial

Organización



Aspicios



