

# Caso aislado

## Carcinosarcoma de glándulas salivales: estudio inmunohistoquímico de un caso

A.J. Márquez-Moreno, J. García-Hirschfeld, J. Rubio-Garrido, B. Cabra-Luna, A. Blanes-Berenguel,  
J.J. Sánchez-Carrillo y L. Vicioso-Recio

*Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Málaga, Málaga.*

### SUMMARY

*Carcinosarcoma or true malignant mixed tumor of salivary gland is a biphasic neoplasm which shows malignant features of the epithelial and mesenchymal components. We report a case of carcinosarcoma in a 48-year-old woman. The carcinomatous areas consisted of cells arranged in glandular structures. The sarcomatous areas showed chondrosarcoma. The immunohistochemical results are correlated with the histogenesis of this rare tumor. Rev Esp Patol 1998; 31(1): 27-32.*

**Key words:** Salivary gland - Parotid - Carcinosarcoma - True malignant mixed tumor - Immunohistochemistry

### RESUMEN

*El carcinosarcoma o tumor mixto maligno verdadero de glándula salival es una neoplasia bifásica donde ambos componentes, epitelial y mesenquimal, son malignos. Presentamos un caso en una paciente de 48 años de edad. El área carcinomatosa consistía en células ordenadas en estructuras glandulares a un carcinoma ductal de alto grado. Las áreas sarcomatosas mostraban diferenciación a condrosarcoma. Se relacionan los resultados inmunohistoquímicos obtenidos con la histogenia de este raro tumor. Rev Esp Patol 1998; 31(1): 27-32.*

**Palabras clave:** Glándulas salivales - Parótida - Carcinosarcoma - Tumor mixto maligno verdadero - Inmunohistoquímica

### INTRODUCCIÓN

Los tumores mixtos malignos, epiteliales y mesenquimales, también llamados carcinosarcomas o tumores mesenquimales mixtos, son neoplasias poco frecuentes que han sido descritas en diferentes localizaciones, siendo las que se originan en el aparato genital femenino (especialmente en el útero) las más numerosas (1-3).

En las glándulas salivales se han denominado carcinosarcomas o tumores mixtos malignos verdaderos (4), considerándose como la variante maligna de los adenomas pleomórficos. Suponen un 0,05% de todos los tumores de esta localización y un 0,15% de los tumores malignos (5). Se originan más frecuentemente en la parótida, siendo menos comunes en las otras glándulas salivales. La edad de presentación oscila entre los 14 y

los 87 años (media: 56). No parece que existan diferencias significativas entre los distintos sexos y razas (6).

Presentamos un caso originado en la glándula parótida de una mujer de 48 años, junto a un amplio estudio inmunohistoquímico de la neoplasia.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 48 años, sin antecedentes de interés, consulta en agosto de 1995 al Servicio de Otorrinolaringología de nuestro hospital por sensación de taponamiento y acúfenos en oído izquierdo, así como algias hemicraneales de un mes de evolución. En la exploración física se apreció abombamiento del velo del paladar y rodete tubárico, por lo que se sospechó tumoración en esta zona. El estudio de imagen (TAC y RMN) confirmó la existencia de una masa en el espacio masticador parafaríngeo izquierdo, con pérdida de la grasa, tanto del espacio parafaríngeo como del masticador, de  $4 \times 4 \times 3$  cm de tamaño. No se observaron adenopatías. Se sugirió como primera posibilidad diagnóstica un adenocarcinoma del lóbulo profundo de la parótida o de una glándula salival accesoria. La paciente fue sometida a una cervicotomía y exéresis tumoral parcial. Posteriormente recibió radioterapia, alcanzando una dosis acumulada de 28 Gy en 15 sesiones, pese a lo cual falleció a los 7 meses del diagnóstico.

## ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

La lesión extirpada (tumorectomía parcial) consistía en un nódulo de 2,2 cm de diámetro mayor, parcialmente cubierto por una cápsula laminar y rojiza de 1,2 mm de espesor. Macroscópicamente, el tejido tumoral era blanquecino y carnoso, y presentaba extensas áreas de necrosis y hemorragia. También se identificaban en la lesión zonas de color grisáceo, translúcido, de aspecto lobulado y con pequeñas áreas quísticas (Fig. 1). El material fue fijado en formol e incluido en parafina de la forma habitual.

El estudio microscópico de la tumoración reveló la existencia de dos componentes claramente diferenciados, epitelial y mesenquimal (Fig. 2), junto a extensas áreas de necrosis. El componente epitelial consistía en áreas sólidas y glandulares de células malignas con pleomorfismo nuclear, nucléolos prominentes y un alto índice mitótico, de tipo carcinoma ductal de alto grado (Fig. 3). El componente mesenquimal estaba representado por un condrosarcoma moderadamente diferenciado (Fig. 4). No se observaron restos de adenoma pleomórfico en las diversas secciones estudiadas.

Las tinciones histoquímicas para mucina (PAS y PAS-Azul-Alcián) mostraron positividad en el componente epitelial.

El estudio inmunohistoquímico realizado (Tabla 1) mostró una intensa positividad para los marcadores epiteliales (EMA, CAM 5.2, AE1/AE3) en el componente

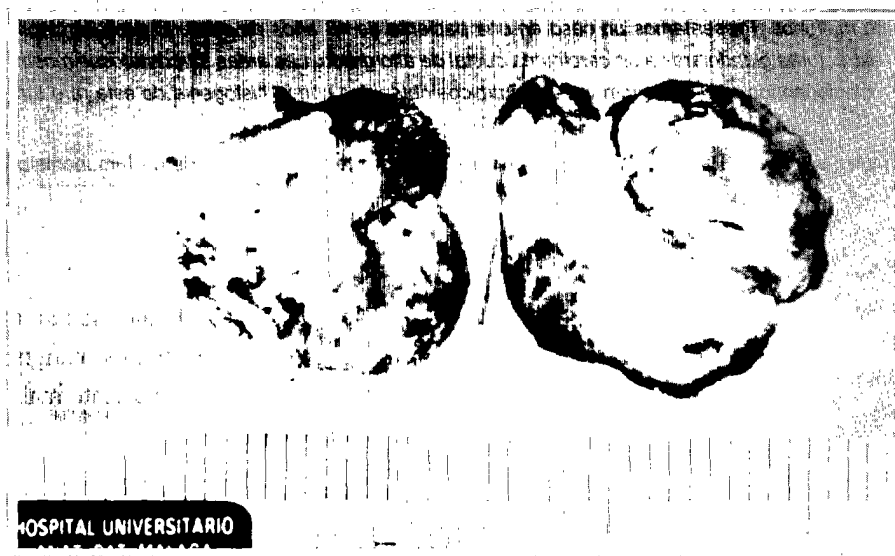


Figura 1. Aspecto macroscópico. Nótese el tono grisáceo y translúcido de las áreas cartilaginosas, así como la encapsulación parcial de la tumoración.

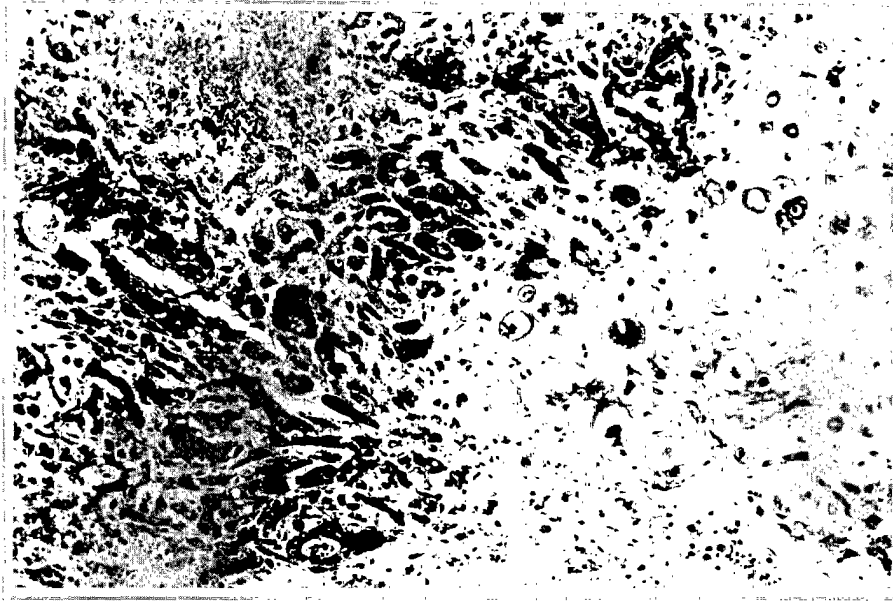


Figura 2. Composición bifásica: áreas epiteliales y nidos de cartilago (original, HE  $\times 100$ ).

carcinomatoso del tumor, pero también en algunas células mesenquimales. La tinción con proteína S-100 era intensa en las áreas de condrosarcoma y positiva focalmente en áreas epiteliales. Ambos componentes tumorales resultaron débilmente positivos para enolasa neuronal específica. La tinción con vimentina fue positiva sólo en áreas sarcomatosas y el resto de las técnicas inmunohistoquímicas realizadas (cromogranina, mio-

globina, actina, miosina, desmina, CEA y neurofilamentos) resultaron negativas.

## DISCUSIÓN

Los tumores mixtos malignos de las glándulas salivales se han dividido, desde un punto de vista clinicopatológico-



Figura 3. Áreas de adenocarcinoma con hialinización del estroma circundante (original, HE  $\times 400$ ).

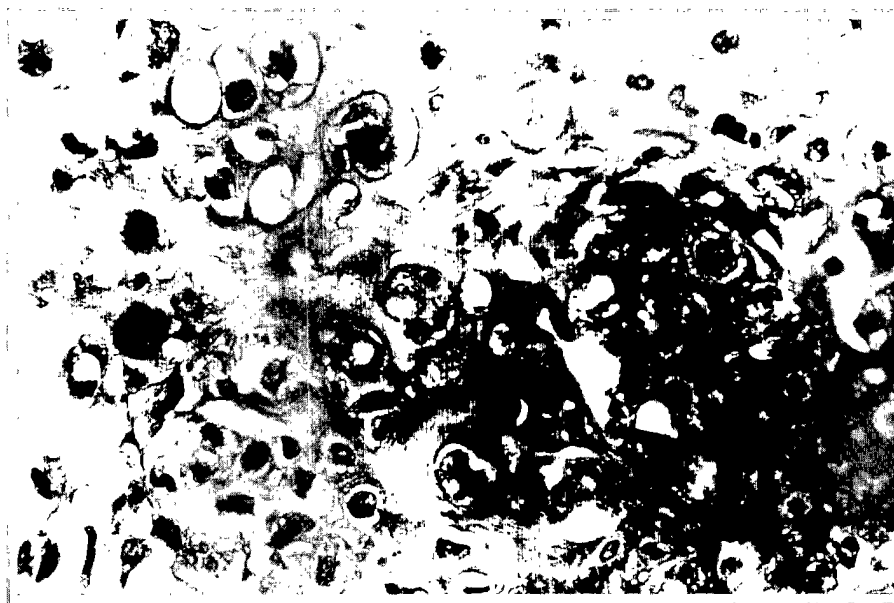


Figura 4. Detalle de los focos de condrosarcoma. Obsérvese el pleomorfismo y el hiperchromatismo nucleares (original, HE x400).

co, principalmente en dos grupos. El primero lo forman aquellos que surgen de la transformación maligna de un tumor mixto benigno previo. Para el diagnóstico de estos tumores es necesario tener constancia de elementos tumorales benignos, ya sea en la misma biopsia o en biopsias anteriores (7, 8). La malignidad se limita al componente epitelial. Los pertenecientes al segundo tipo, denominados carcinosarcomas o tumores mixtos malignos verdaderos, tienen una composición bifásica en que ambos componentes son malignos. Pueden surgir *de novo*, aunque existen casos en que, por la evolución clíni-

ca, se ha sospechado su asociación con el adenoma pleomórfico (9, 10). El componente epitelial suele corresponder a un carcinoma ductal, y el mesenquimal a un condrosarcoma, siendo más raros otros componentes heterólogos. En los estudios de Stephen y cols. sobre 12 casos de carcinosarcomas de glándulas salivales, el componente mesenquimal más frecuentemente encontrado era el condrosarcoma; en menor proporción se identificaban otros componentes sarcomatosos como el fibrosarcoma, el osteosarcoma, el histiocitoma fibroso maligno, el liposarcoma y el mixosarcoma (11-13). Ultraestruc-

Tabla 1. Carcinosarcoma de glándulas salivales (estudio inmunohistoquímico).

Antisuero	Casa comercial	Dilución	Áreas carcinomatosas	Áreas sarcomatosas
Anticitoqueratina (CAM 5.2)	Becton/Dickinson	Prediluido	+	+ Débil
Anticitoqueratina (AE1/AE3)	Menarini	Prediluido	+	+
Antígeno epitelial de membrana	Dako	Prediluido	+	-
Enolasa neuronal específica	Biomedac	Prediluido	+ Débil	+ Débil
Cromogranina	Menarini	Prediluido	-	-
Vimentina	Menarini	Prediluido	-	+
Mióglobina	Biomedac	Prediluido	-	-
Actina	Menarini	Prediluido	-	-
Miosina	Menarini	Prediluido	-	-
Desmina	Menarini	Prediluido	-	-
Antígeno carcinoembrionario	Menarini	Prediluido	-	-
Proteína S-100	Menarini	Prediluido	+	+
Neurofilamentos	Dako	Prediluido	-	-

turalmente, las células tumorales suelen mostrar diferenciación condrocítica y epitelial. Es una neoplasia agresiva y rápidamente letal. La recidiva local es la norma, y son frecuentes las metástasis pulmonares y óseas. Habitualmente, en las metástasis están representados los dos componentes tumorales (carcinoma y sarcoma).

La etiología de estos tumores se desconoce y los factores de riesgo no están bien definidos. Al igual que en la localización uterina, el carcinosarcoma de glándula salival se ha relacionado con radiaciones previas. Spraggs y cols. describen 2 casos de carcinosarcomas originados sobre adenomas pleomórficos radiados, con un periodo de latencia de unos 30 años, aproximadamente.

La histogenia de estos tumores no es clara (12). De las diversas hipótesis propuestas destacan tres: la teoría de la colisión, la teoría de la conversión y la teoría de la combinación. La primera supone que el carcinosarcoma es el resultado de la convergencia de dos tumores (carcinoma y sarcoma). La teoría de la conversión se basa en la supuesta capacidad de una célula neoplásica para transformarse en otra. Por último, la teoría de la combinación sugiere que ambos componentes (epitelial y mesenquimal) se originan a partir de una célula progenitora común (célula madre o *stem cell*). Esta última teoría se basa en la capacidad de las células progenitoras del intestino o del endometrio en regenerar los epitelios (10, 11).

La aplicación de la inmunohistoquímica a estos tumores ha permitido aclarar algunos conceptos referentes a su origen. Así, la presencia de marcadores epiteliales (citoqueratinas y EMA) en áreas de diferenciación sarcomatosa, como la positividad de áreas carcinomatosas para marcadores mesenquimales (vimentina), sugieren un origen común para ambos elementos tumorales (2). Por último, la concordancia en la expresión de otros marcadores inmunohistoquímicos (Leu M1,  $\alpha$ 1-antitripsina y S-100) en ambos componentes apoya la teoría de la combinación. Estos resultados son similares a los obtenidos en carcinosarcomas de distintas localizaciones (9, 10). Sin embargo, últimamente, la gran mayoría de los autores sostienen que la totalidad del tumor es de origen epitelial, y que el componente sarcomatoso es consecuencia de la capacidad metaplásica de las células mioepiteliales neoplásicas modificadas. Estos hallazgos también se han observado en los estudios realizados sobre la histogenia de los adenomas pleomórficos, donde ultraestructuralmente se ha demostrado la existencia de células con caracteres mioepiteliales en zonas condrocí-

ticas, así como toda una transición de dichas células desde la capa basal de los epitelios glandulares hasta las zonas estromales. Todo ello ha llevado a cuestionar el término de carcinosarcoma, habiéndose propuesto que todos estos tumores deben denominarse carcinomas sarcomatoides ya que el componente estromal no es más que una diferenciación del epitelio (mioepitelial).

En cuanto al diagnóstico diferencial, el principal se realiza con el tumor mixto maligno originado a partir de un adenoma pleomórfico previo, siendo las claves diagnósticas la presencia de un componente maligno bifásico y el hallazgo de focos tumorales benignos en la misma biopsia o en anteriores. Es sabido que algunos adenomas pleomórficos pueden ser muy celulares así como mostrar algún grado de atipia leve o moderada sin que esto modifique el diagnóstico de tumor benigno. Sin embargo, el hallazgo de grados de atipia superiores a los descritos en uno u otro componente tumoral debe orientar al diagnóstico de malignidad. Otros diagnósticos diferenciales incluyen el carcinoma de células fusocelulares y varios sarcomas, especialmente el sarcoma sinovial. El sarcoma sinovial a veces se origina en los tejidos blandos de la cabeza y del cuello y puede extenderse a sitios comunes a los afectados por los tumores de glándulas salivales. Los fascículos uniformes de células fusocelulares junto a las glándulas epiteliales simples diferencian este tumor del carcinosarcoma. Además, los elementos estromales y epiteliales del carcinosarcoma son más pleomórficos que los del sarcoma sinovial. El carcinoma de células fusocelulares frecuentemente se asocia con displasia en la mucosa adyacente y no tiene focos de adenocarcinoma. Por último, los sarcomas puros son monofásicos, sin contener áreas carcinomatosas (14).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Izquierdo-García FM, Suárez-Vilela D, Salas-Valien JS, González Morán MA, García Díez F, Guerreiro González R. *Carcinosarcoma de vejiga. Estudio inmunohistoquímico de un caso*. Patología 1995; 28: 165-169.
2. George E, Manivel JC, Dehner LP, Wick MR. *Malignant mixed müllerian tumors. An immunohistochemical study of 47 cases, with histogenic considerations and clinical correlation*. Human Pathol 1991; 22: 2115-2223.
3. Gorstein F, Anderson TL. *Malignant mixed mesodermal tumors. Carcinoma, sarcoma or both?* Human Pathol 1991; 22: 207-209.
4. Granger JK, Houn HY. *Malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of the parotid gland diagnosed by fine-needle aspiration biopsy*. Diagn Cytopathol 1991; 7: 427-432.

5. López JL, Ballestin C. *Carcinosarcoma of the parotid gland; immunohistochemical study of a case*. *Hystopathology* 1994; 25: 388-390.
6. Di Palma S. *Malignant myo-epithelioma of the parotid gland arising in a pleomorphic adenoma*. *Histopathology* 1991; 19: 273-275.
7. Moberger JG. *Malignant mixed tumor of the salivary gland. Special reference to the histologic structure in metastases*. *Cancer* 1968; 21: 1198-1211.
8. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. *Malignant mixed tumor of salivary origin*. *Cancer* 1977; 31: 388-396.
9. De la Torre M, Larsson E. *Fine-needle aspiration cytology of carcinosarcoma of the parotid gland*. *Diagnostic Cytopathology* 1995; 4: 350-353.
10. Bitterman P, Chun BK, Kurman RJ. *The significance of epithelial differentiation in mixed mesodermal tumors of the uterus. A clinicopathologic and immunohistochemical study*. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 317-328.
11. Norris HP, Taylor HB. *Mesenchymal tumors of the uterus. A clinical and pathological study of 31 carcinosarcomas*. *Cancer* 1966; 19: 1458-1465.
12. Erlandson RA, Cordon-Cardo C, Higgins PJ. *Histogenesis of benign pleomorphic adenoma of the major salivary glands. An ultrastructural and immunohistochemical study*. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 803-810.
13. Stephen J, Batsakis J, Luna M. *True malignant mixed tumors (carcinosarcoma) of salivary glands*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 597-602.
14. Ellis G, Corio RL. *Spindle cell carcinoma of the oral cavity. A clinicopathologic assessment of fifty-nine cases*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 50: 523-533.