

# Carcinoma Análogo del Secreto Mamario en Glándula Salival: Reporte de Caso.

**Autores:** Lucas Avondet \*, Roque Adan\*, Barbara M. Berenstein \*, Ismael Tayagui\*, Gonzalo Zeballos\*, Erica Rojas Bilbao\*\*, Fernanda Alsina\*\*, Nicolas Bustos\*\*\*

\*Instituto Oncológico Angel H. Roffo (IOAHR), Unidad Funcional de Cabeza y Cuello, Sector Cirugía.

\*\*Instituto Oncológico Angel H Roffo (IOAHR), Servicio de Anatomía Patológica.

\*\*\* Instituto Oncológico Angel H Roffo (IOAHR), Servicio de Diagnóstico por Imágenes.

Correspondencia a Avondet Lucas. Email: [avondetlucas@hotmail.com](mailto:avondetlucas@hotmail.com)

## Resumen

**ANTECEDENTES.** El Carcinoma Análogo del Secreto Mamario (Mammary Analog Secretory Carcinoma, MASC) es una nueva entidad dentro de los tumores que afectan a las glándulas salivales. Su primer reporte fue en el año 2010 y se registran pocos casos a nivel mundial. A menudo se diagnostica de forma errónea como Carcinoma Salival de Células Acinares. En esta ocasión, presentamos el caso de una paciente con una tumoración parotídea, asintomática, que fue sometida a una parotidectomía del lóbulo superficial.

**REPORTE DE CASO.** Paciente femenina de 78 años acude a la consulta por tumoración de aproximadamente 2.5 x 2.5 cm, de crecimiento insidioso y consistencia duro-elástica, localizada en región preauricular derecha. La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de cabeza y cuello muestra una lesión ovoidea heterogénea, dependiente del lóbulo superficial de la glándula parótida derecha, de 29 x 27 x 27 mm. Realizamos parotidectomía superficial con identificación y preservación del nervio facial. La inmunohistoquímica fue positiva para s100, Mamoglobina, PAS y GATA 3. Posteriormente, se realizó técnica de FISH observando un reordenamiento del GEN ETV6. Estos hallazgos fueron compatibles con el diagnóstico de Carcinoma Análogo del Mamario. No requirió nuevas intervenciones ni terapia adyuvante. Al momento de esta publicación se encuentra libre de enfermedad y continúa en seguimiento clínico.

**CONCLUSIÓN.** El Carcinoma Análogo al Mamario es un tumor de glándulas salivales de reciente descripción y de infrecuente presentación. No existen estudios que describan con exactitud su comportamiento biológico y su pronóstico.

**Palabras claves:** glándulas salivales, carcinoma secreto mamario, patología molecular, translocación EV6-NTRK3

## Introducción

Las glándulas salivales pueden verse afectadas por un amplio espectro de neoplasias [1]. Esta diversidad conlleva dificultades en la correcta caracterización morfológica y el diagnóstico histológico oportuno [2]. En 2010, Skálova describe por primera vez el Carcinoma Análogo del Secreto Mamario (Mammary analog secretory carcinoma, MASC), una nueva entidad en el diagnóstico diferencial de las neoplasias de las glándulas salivales [3]. Este tumor comparte características morfológicas e inmunohistoquímicas con el Carcinoma Secreto Mamario. Suele afectar a ambos géneros, con discreta preponderancia por los varones y la edad de presentación es cercana a los 40 años, pero con un amplio rango etario (15-70 años) [2-3]. La mayoría afecta a la glándula parótida, pero se han descrito lesiones en glándulas submaxilar y salivales menores, principalmente de cavidad oral. La forma de presentación más frecuente es la de un nódulo indoloro de lento pero progresivo crecimiento. [4-5].

Esta neoplasia se asocia con una translocación cromosómica, t(12;15) (p13;q25), que resulta en la fusión de los genes ETV6-NTRK3. [2-3-6]. La mutación no se observa en el resto de los tumores de glándulas salivales y su identificación permite el diagnóstico de esta entidad [3].

## Reporte de caso

Mujer de 78 años, presenta tumoración no dolorosa en región parotídea derecha, de 8 años de evolución y sin sintomatología o signos asociados. Presenta antecedente de tabaquismo (10 p/y) durante 50 años y no relata consumo de alcohol. Al examen físico se reconoce lesión ovoidea, duro elástica y móvil, localizada en la región preauricular derecha. La RNM evidenció nódulo superficial parotídeo derecho, de bordes netos y cápsula fibrosa hipointensa en todas las secuencias con señal heterogénea predominantemente hiperintensa en secuencias T2. Presenta realce con el contraste endovenoso y proyecciones de aspecto papilar en su interior. Mide 29 x 27 x 27 mm y se interpreta en primer término como proceso neofornativo primario [Imágenes 1.1 y 1.2].

Se efectuó punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión, observando células neoplásicas con moderada atipia, macrocariosis, ocasionales nucléolos y citoplasma escaso que se disponen en colgajos tridimensionales con superposición nuclear en un fondo hemático en el que se reconocen escasos linfocitos (Clasificación de Milán V). [imagen 2]

Se realizó parotidectomía superficial derecha con identificación y preservación del Nervio Facial [Imagen 3 A-B]. El análisis intraoperatorio de la pieza quirúrgica identificó proliferación monomorfa epitelial de bajo grado con márgenes libres de lesión tumoral. [Imagen 4]. El procedimiento fue bien tolerado y la paciente egresa del hospital tras 24 horas de internación.

En el estudio microscópico definitivo de la pieza quirúrgica, se reconoce lesión de 27 mm x 22 mm, caracterizada por una proliferación de células neoplásicas con moderada atipia, macrocariosis, ocasionales nucléolos evidentes y abundante citoplasma de aspecto vacuolado que se disponen en patrón predominantemente microquístico y folicular con presencia de finos tabiques fibroconectivos [Imagen 5 A-B]. No presenta infiltración perineural, linfovascular ni extensión extraparenquimatosas. Márgenes quirúrgicos libres de lesión tumoral. Las células neoplásicas fueron positivas para s100, Mamoglobina, PAS y GATA 3 [Imágenes 6 A-B-C-D] Se aplicó el método Fluorescence in-situ hybridization (FISH), en las células neoplásicas y se observó un reordenamiento del Gen ETV6. Las características morfológicas, inmunohistoquímicas y genéticas fueron concluyentes para Carcinoma Análogo del Secretor Mamario.

Posterior a la resección quirúrgica no se consideró necesaria la adyuvancia posoperatoria. Fue sometida a controles clínicos periódicos (mensual el primer año y luego cada 2 meses), ecografía local y regional cada 6 meses y Tomografía Computada con contraste endovenoso anual. Actualmente, la paciente se encuentra libre de enfermedad (Período Libre de Enfermedad: 36 meses) y no presenta secuelas del procedimiento terapéutico.

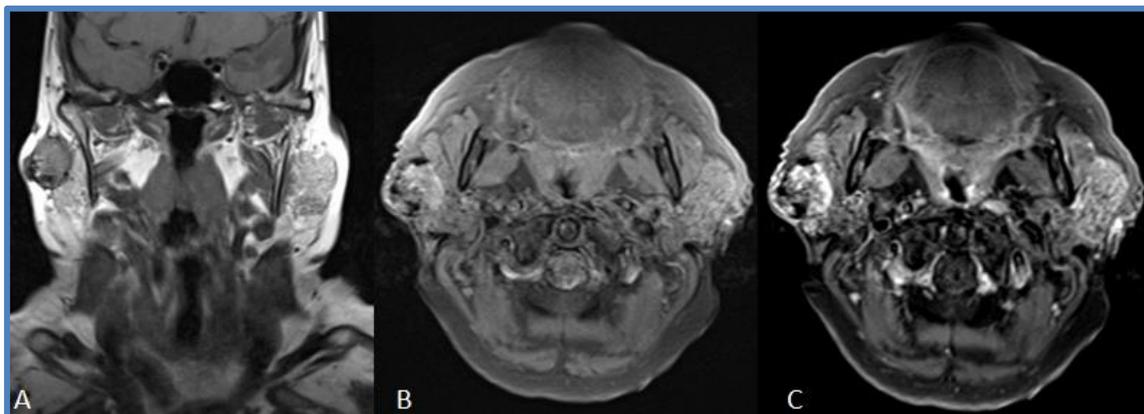


Imagen 1.1. RM en corte coronal en secuencia T1 (A). Nódulo parotídeo superficial derecho con señal heterogénea, de bordes netos y aparente capsula fibrosa.  
RM en corte axial en secuencia T1 FAT SAT sin y con gadolinio (B y C). Dicho nódulo presenta realce predominantemente periférico tras la administración de gadolinio.

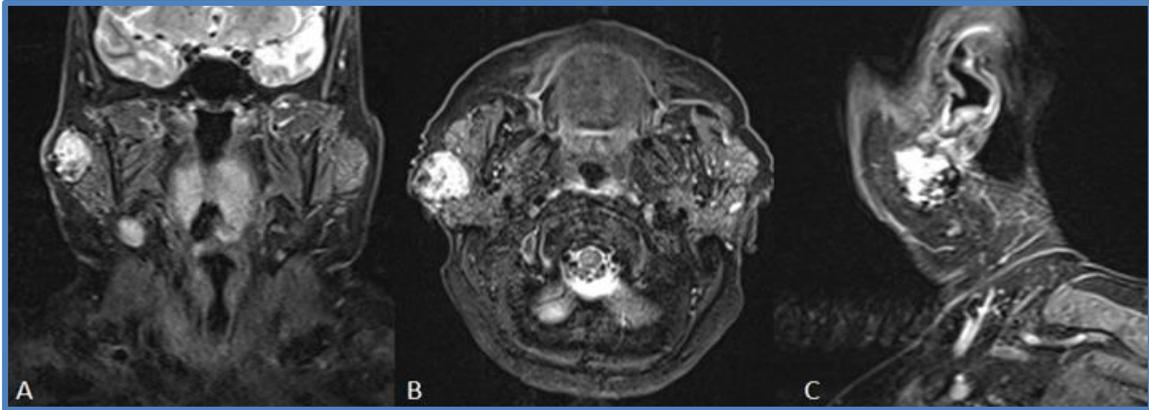


Imagen 1.2. RM en corte coronal (A), axial (B) y sagital (C) en secuencia STIR. Nódulo parotídeo superficial derecho, de bordes netos, con señal heterogénea predominantemente hiperintensa y proyecciones de aspecto papilar en su interior.

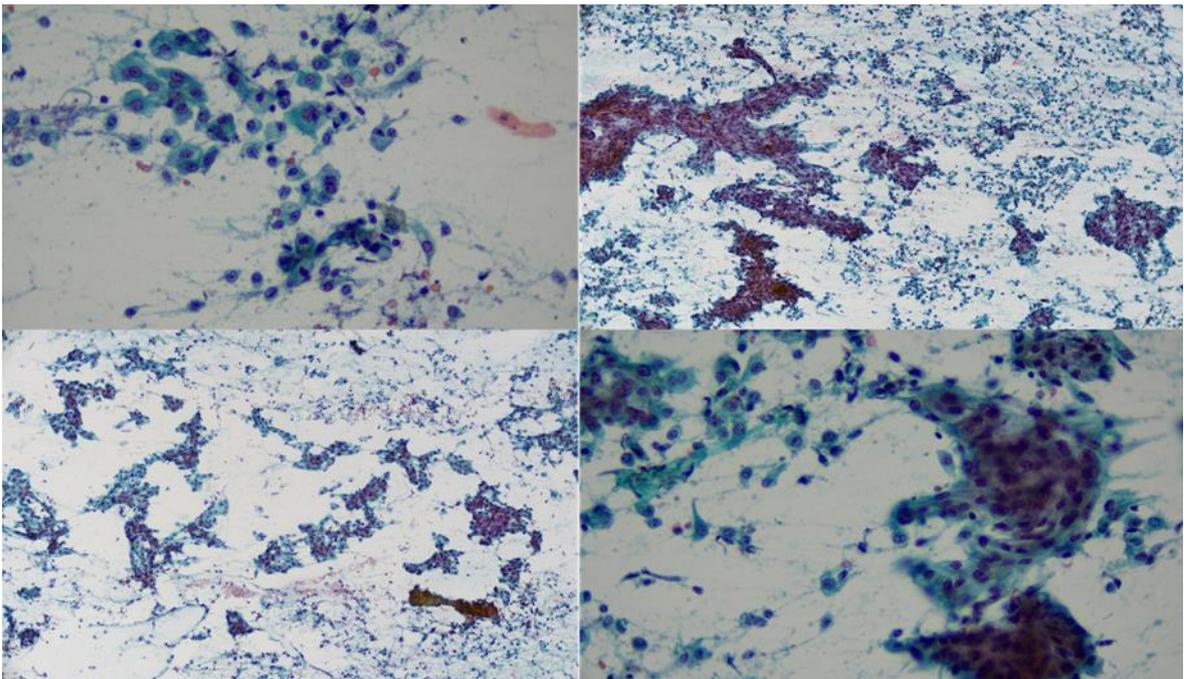


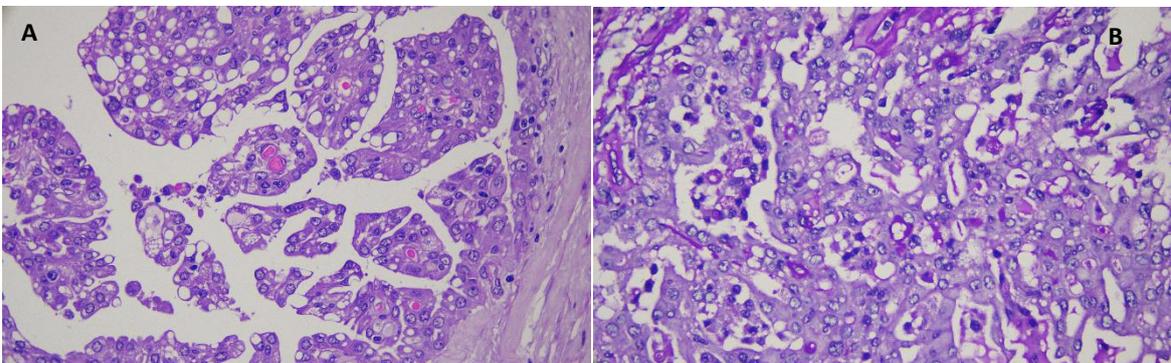
Imagen 2. Citología de la Punción Aspiración con Aguja Fina: Colgajos de células epiteliales atípicas dispuestas en planchas y estructuras papilares, con marcada macrocariosis y citoplasma escaso.



*Imagen 3 A. Procedimiento Quirúrgico. Parotidectomía Superficial Derecha. Se observa lesión tumoral que involucra prácticamente la totalidad del lóbulo superficial de la Glándula Parótida. Imagen 3 B. Lecho quirúrgico. En la imagen puede observarse la indemnidad anatómica de los Nervios Facial y Auricular Mayor, así como la Vena Yugular Externa. Dichos elementos presentaban un correcto plano de clivaje y separación de la lesión tumoral.*

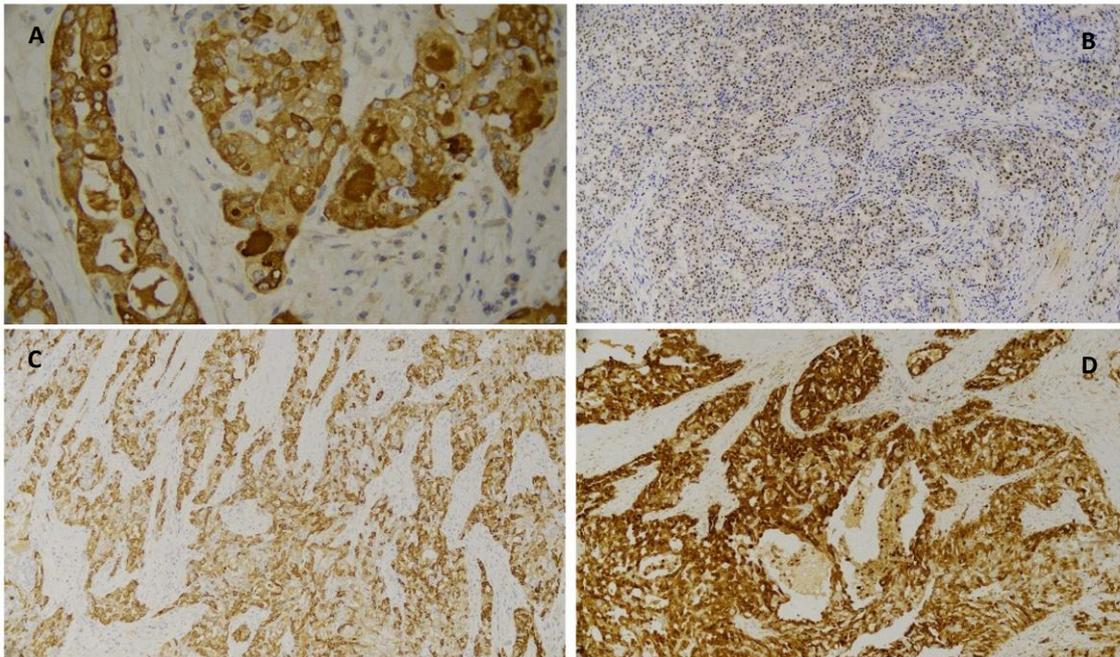


*Imagen 4. Pieza Quirúrgica. Lesión encapsulada, duro elástica al tacto, de aproximadamente 25x22 mm*



*Imagen 5. A-Tinción con Hematoxilina-Eosina (10x), se observan Células epiteliales dispuestas en patrón papilar con presencia de vacuolas en el citoplasma que determinan la formación de unidades quísticas con contenido eosinófilo en su interior. B-Células epiteliales con inclusiones*

*PAS positiva en el citoplasma (40x).*



*Imagen 6. Hallazgos inmunohistoquímicos típicos de MASC. Las células tumorales presentaron expresión positiva para las proteínas nucleares y de membrana Mamaglobina (A), GATA (B) y S100 (D). A su vez se observa expresión fenotípica de mamaglobina, GATA 3 y S100 (C).*

## **Discusión**

El Carcinoma Análogo del Secretor Mamario es un tumor de glándulas salivales de reciente descripción, con una característica distintiva, una translocación cromosomal t (12;15) (p13;q25) ETV6-NTRK3, que conduce a la fusión del gen ETV6 del cromosoma 12 y el gen NTRK3 del cromosoma 15. [7]. La fusión de los genes ETV6-NTRK3, codifica para una tirosina quinasa quimérica que presenta actividad alterada en las células epiteliales y mioepiteliales de las glándulas salivales [7].

Desde el trabajo realizado por Skálova y col. Esta neoplasia fue reconocida como una nueva entidad diagnóstica en la amplia gama de los tumores de cabeza y cuello [3]. Numerosos reportes de casos y estudios retrospectivos fueron presentados luego de esta publicación y actualmente se reconocen aproximadamente 660 casos publicados [8]. La mayoría de ellos reportan una edad de presentación promedio de 40-50 años, pero con un rango de presentación que involucra niños, adolescentes y adultos mayores. Presenta un ligero predominio en los varones, pero no existen diferencias significativas entre los sexos y no existiría una predisposición racial.

El Carcinoma Análogo del Secretor Mamario afecta principalmente a la glándula parótida, pero puede afectar a la glándula submaxilar y a las glándulas salivales menores, principalmente de la cavidad oral. El tamaño de las lesiones es variable, su crecimiento lento e insidioso, y la forma de presentación más frecuente es como tumoración palpable. Generalmente, es una lesión de bajo grado de malignidad con bajo índice de metástasis ganglionares regionales y una tasa de mortalidad baja. [9].

Los diagnósticos diferenciales más frecuente de estos tumores son el carcinoma de células acínicas, carcinoma mucoepidermoide y adenocarcinoma. [10-11]. En particular, en el pasado, el Carcinoma Análogo del Secretor Mamario era interpretado muchas veces como un carcinoma de células acínicas [2-3]. Sin embargo, el perfil inmunohistoquímico y molecular permite distinguir entre esta entidad y el resto de los tumores de glándulas salivales y permitir su diagnóstico. Este carcinoma muestra una expresión difusa y fuerte de pancitokeratinas (AE1-

AE3 and CAM 5.2), CK7, CK8, CK18, CK19, antígeno epitelial de membrana (EMA), Proteína S-100, y Vimentina. Las células tumorales muestran una expresión fuertemente positiva de STAT5a (señal de transducción y activador de la transcripción 5ª) y Mamaglobina en todos los casos. Asimismo, en muchos casos son positivas para GCDFP-15. Los marcadores celulares basales y mioepiteliales, como p63, Calponina, CK14, Actina, y CK5/6 son virtualmente negativas [2]. Este perfil inmunohistoquímico permite establecer la sospecha diagnóstica y la confirmación es posible al establecer la fusión ETV6-NTRK3 mediante FISH.

Similar a lo que ocurre con el Carcinoma Secretor Mamario, MASC presenta una translocación cromosómica recurrente t(12;15) (p13;q25) que lleva a la fusión genética entre el gen ETV6 del cromosoma 12 y el gen NTRK3 en el cromosoma 15. La consecuencia biológica de esta translocación es la fusión entre el regulador de la transcripción ETV6 con el receptor de membrana NTRK3 lo que lleva a la activación de esta quinasa que promueve la proliferación celular. Esta fusión entre los genes ETV6-NTRK3 no ha sido demostrada en ninguna otra neoplasia de las glándulas salivales. [2-3].

Actualmente, el manejo del Carcinoma Análogo del Secretor Mamario sigue los lineamientos tradicionales que se utilizan en el tratamiento de las neoplasias malignas de las glándulas salivales, que tiene como pilar la resección quirúrgica con fines oncológicos. Las linfadenectomías, la radiación y la quimioterapia se han reservado para los casos en los cuales existe compromiso regional, factores de riesgo histológico (márgenes positivos, invasión perineural) o enfermedad metastásica.[4]. Sin embargo, no se han establecido guías de tratamiento debido a la rareza, baja casuística y falta de estudios randomizados que puedan arrojar evidencia clara. La mayor parte de la evidencia deviene de los casos reportados, en los que el manejo principal fue la parotidectomía superficial y/o profunda a nivel primario y linfadenectomía en el subconjunto de pacientes que presentaban transformación de alto grado o compromiso regional.

Si bien la mayoría de estos carcinomas son neoplasias de bajo grado de malignidad con un manejo efectivo mediante cirugía, existen casos reportados de MASC de alto grado que presentan niveles de agresividad mayor y tasa de recurrencia [12,13]. Incluso algunos MASC con morfología de bajo grado pueden presentar un comportamiento más agresivo y en estos casos requerir una terapéutica adicional a la cirugía [14]. En una investigación reciente de Skalova y col. han identificado diversas alteraciones moleculares que podrían ser objetivo de tratamientos dirigidos. Al respecto, se identificó una mutación en el gen VIM-RET. El gen VIM codifica para la vimentina, una proteína de filamento intermedio que forma parte del citoesqueleto de las células. Se ha sugerido que la sobreexpresión de vimentina indica el inicio de la transformación epitelial-mesenquimal durante la progresión a tumores de mayor grado de agresividad. El gen RET codifica para una proteína tirosina quinasa receptora de membrana. La fusión VIM-RET preserva el dominio tirosina quinasa lo cual podría ser objetivo de tratamientos dirigidos a RET en determinados casos [15].

Se requiere investigación adicional para obtener datos exactos sobre el comportamiento clínico y el pronóstico a largo plazo de esta nueva entidad. Asimismo, es necesario estandarizar las pautas para el tratamiento quirúrgico, el rol de la radioterapia y quimioterapia, el tiempo y forma de seguimiento, compromiso ganglionar regional y metástasis a distancia, recurrencia y mortalidad asociada a la enfermedad. [10-11]

## **Conclusión**

El Carcinoma Análogo del Secretor Mamario es un tumor de glándulas salivales de reciente descripción y de infrecuente presentación. Existen en el mundo pocos casos reportados y no existen estudios determinantes que permitan establecer su pronóstico y comportamiento. La resección con márgenes oncológicos adecuados es el pilar del tratamiento, pero se requiere más información para establecer guías de tratamiento basadas en evidencia.

## Consentimiento informado

El consentimiento informado del paciente se obtuvo antes del informe del caso.

## Financiación

Los autores detallados no recibieron fondos para la preparación de este manuscrito.

No hay conflictos de interés que declarar en la presente publicación.

## REFERENCIAS

1. El-Naggar, Adel K et al. "The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives." *Human pathology* vol. 66 (2017): 10-12. doi:10.1016/j.humpath.2017.05.014
2. Skalova, Alena. "Mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland origin: an update and expanded morphologic and immunohistochemical spectrum of recently described entity." *Head and neck pathology* vol. 7 Suppl 1, Suppl 1 (2013): S30-6. doi:10.1007/s12105-013-0455-y
3. Skálová, Alena et al. "Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands, Containing the ETV6-NTRK3 Fusion Gene: A Hitherto Undescribed Salivary Gland Tumor Entity." *The American Journal of Surgical Pathology* 34 (2010): 599-608.
4. Sun, Luona et al. "A case report of parotid mammary analogue secretory carcinoma and reviews." *International journal of surgery case reports* vol. 55 (2019): 88-91. doi:10.1016/j.ijscr.2019.01.004
5. Chiosea S.I., Griffith C., Assaad A., Seethala R.R. Clinicopathological characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Histopathology*. 2012;61:387–394.
6. Boon E, Valstar MH, van der Graaf WTA, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of 31 patients with ETV6-NTRK3 fusion gene confirmed (mammary analogue) secretory carcinoma of salivary glands. *Oral Oncol* 2018;82:29–33.
7. Tognon CE, Knezevich SR, Huntsman D, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell*. 2002;2:367–376.
8. Silver E, Lazow SK, Peters SM, Solomon M, Yusupov S. Secretory Carcinoma of the Salivary Gland - Systematic Review of the Literature and Report of 2 Cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022 Jan;80(1):101-112. doi: 10.1016/j.joms.2021.08.155. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34653372.
9. Li Z, Chen Y, Liu S, Feng Z, Cai Z, Li J, Hu J, Zhang K. Mammary analogue secretory carcinoma of the minor salivary gland: report of two cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019 Dec 1;12(12):4338-4343. PMID: 31933835; PMCID: PMC6949877.
10. Chiosea SI, Griffith C, Assaad A and Seethala RR. Clinicopathological characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Histopathology* 2012; 61: 387- 394.
11. Serrano-Arévalo ML, Mosqueda-Taylor A, Domínguez-Malagón H and Michal M. Mammary analogue secretory carcinoma (MASC) of salivary gland in four mexican patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015; 20: e23-29.
12. Skálová A, Vanecek T, Majewska H, Laco J, Grossmann P, Simpson RH, Hauer L, Andrie P, Hosticka L, Branžovský J and Michal M. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands with high-grade transformation: report of 3 cases with the ETV6-NTRK3 gene fusion and analysis of TP53,  $\beta$ -catenin, EGFR, and CCND1 genes. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 23- 33.
13. Skalova A, Vanecek T, Majewska H, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands with high grade transformation: report of three cases with the ETV6-NTRK3 gene fusion and analysis of TP53, beta-catenin, EGFR and CCND1 genes. *Am J Surg Pathol*. 2017;38:23–33.
14. Skalova A, Vanecek T, Martinek P, et al. Molecular profiling of mammary analogue secretory

carcinoma revealed a subset of tumors harboring a novel ETV6-RET translocation: report of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 2018;42:234–246.

15. Skálová A, Banečková M, Thompson LDR, Ptáková N, Stevens TM, Brcic L, Hycza M, Michal M Jr, Simpson RHW, Santana T, Michal M, Vaněček T, Leivo I. Expanding the Molecular Spectrum of Secretory Carcinoma of Salivary Glands With a Novel VIM-RET Fusion. *Am J Surg Pathol.* 2020 Oct;44(10):1295-1307.