



Adenoma pleomórfico metastásico de glándula parótida. Reporte de un caso y estudio descriptivo retrospectivo de la literatura en inglés

Metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland. A case report and descriptive retrospective study of english literature

Samar María E¹, Avila Rodolfo E², Fernández Javier E¹, Ferraris Ricardo V³, Fonseca Ismael B⁴, Ferraris Luis³, Gomez Rosso María A¹

¹Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Odontología. Departamento de Biología Bucal. Argentina.

²Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología. Argentina

³Hospital San Roque. Servicio de Anatomía Patológica. Córdoba. Argentina.

⁴Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Cátedra de Patología. Argentina.

Abstract

The pleomorphic adenoma (PA) -ICD-O-8940/0- is the most common benign epithelial tumor of salivary glands, of pleomorphic histological appearance with ductal cells and myoepitheliocytes and hyalinized, chondroids and myxoids stromal areas. The metastasizing pleomorphic adenoma (MPA) it is an extremely rare tumor with an aggressive behavior since it produces metastasis but retains its benign phenotype. In the fourth edition (year 2017) of the Classification of head and neck tumors of the WHO occupies a subcategory of PA within the session of benign tumors. In this communication, we present a rare case of MPA of the parotid gland with multiple lung metastases. The histopathological study (H/E) of the surgical piece of total parotidectomy and lymphoid nodes was performed and a PA was diagnosed. In a routine control, a chest radiograph was requested, where multiple nodular images were observed in both lungs consistent with metastasis. A lung biopsy was performed, identifying tumor formations similar to the parotid tumor.

The majority of published cases occur after surgery of a primary or recurrent tumor and several authors suggest that surgical manipulation can cause tumor cell separation, hematogenous spread and subsequent implantation in distant sites.

KEY WORDS: salivary tumors, parotid, pleomorphic adenoma – metastasizing pleomorphic adenoma - lung

Resumen

El adenoma pleomórfico (AP) -ICD-O- 8940/0- es el tumor epitelial benigno más común de glándulas salivales, de apariencia histológica pleomórfica con células ductales y mioepiteliocitos y áreas estromales hialinizadas, condroides y mixoides. El adenoma pleomórfico metastásico (APM) es un tumor extremadamente raro con un comportamiento agresivo ya que produce metástasis pero conserva su fenotipo benigno. En la cuarta edición (año 2017) de la “Clasificación de tumores de cabeza y cuello” de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ocupa una subcategoría de AP dentro de la sesión de tumores benignos. En esta comunicación presentamos un raro caso de APM de glándula parótida con múltiples metástasis en pulmón. Se realizó el estudio histopatológico (H/E) de la pieza quirúrgica de parotidectomía total y nodos linfoides y se diagnosticó adenoma pleomórfico. En un control de rutina se le solicitó radiografía de tórax donde se observaron imágenes nodulares múltiples en ambos pulmones consistentes con metástasis. Se hizo una punción biopsia de pulmón identificándose formaciones tumorales similares al tumor parotídeo. La mayoría de los casos publicados ocurren después de la cirugía de un tumor primario o recurrente y diversos autores sugieren que la manipulación quirúrgica puede causar separación de células tumorales, propagación hematogena y posterior implantación en sitios distantes.

PALABRAS CLAVE: tumores salivales, parótida, adenoma pleomórfico, adenoma pleomórfico metastásico, metástasis, pulmón

Introducción

El adenoma pleomórfico (AP) –International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O-8940/0- es el tumor epitelial benigno más común de glándulas salivales. Su crecimiento es generalmente lento y asintomático y puede originar masas enormes. Se localiza más frecuentemente en parótida (80%) pero también puede desarrollarse en submandibular (10%), sublingual, glándulas salivales menores (10%), cavidad nasal, senos paranasales, y tractos respiratorio y digestivo altos. Solo ocasionalmente aparece en lengua y labio inferior. Ocurre principalmente entre los 30 y 60 años, con una edad promedio de 43 años, más comúnmente en mujeres, siendo su etiología desconocida¹.

De histología compleja, este tumor presenta células ductales y mioepiteliocitos que se ordenan formando 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 y sebácea¹.

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud considera al adenoma pleomórfico metastásico (APM) como un tumor histológicamente indistinguible del AP, pero que produce tumores secundarios a distancia². En la mayoría de los casos se comprobó al menos una recurrencia del AP primario antes del desarrollo de los focos metastásicos³.

En ediciones previas del libro “WHO classification of head and neck tumours”, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo incluía como una entidad diferente dentro del capítulo de tumores malignos de glándulas salivales⁴. Sin embargo, en su última edición (año 2017) lo clasifica como una sub-categoría de AP dentro de la sección de tumores benignos⁵.

En esta comunicación presentamos un caso de APM de glándula parótida con metástasis múltiples en pulmones. Realizamos además un estudio descriptivo retrospectivo de la literatura en inglés sobre el tema adenoma pleomórfico metastásico publicada entre los años 1942 y 2018, usando la base de datos MEDLINE y referencias secundarias identificadas en la bibliografía de las publicaciones primarias. Se analizó la cantidad de casos diagnosticados y el sitio anatómico del tumor

primario y de las lesiones metastásicas. Para la búsqueda se emplearon las siguientes palabras clave: pleomorphic adenoma, salivary glands, metastasizing pleomorphic adenoma, metastasizing pleomorphic adenoma, metastasis. Se excluyó de la búsqueda el término carcinoma ex pleomorphic adenoma ya que éste es un tumor epitelial y/o mioepitelial maligno desarrollado a partir de un AP primario o recurrente.

Caso Clínico

Paciente mujer de 47 años que en enero de 2017 consultó por un tumor no móvil en la región parotídea derecha, con dolor de 6 meses de evolución y parálisis facial. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) realizada a la paciente fue positiva para adenoma pleomórfico. Se indicó la resección quirúrgica por incisión preauricular ampliada a región cervical. Se identificó una gran tumoración por debajo del lóbulo superficial de la parótida.

El estudio histopatológico (H/E) de la pieza quirúrgica de parotidectomía total reveló una formación nodular revestida parcialmente por una cápsula de tejido conectivo fibroso y constituida por una densa población celular con núcleos vesiculosos y citoplasma levemente acidófilo que formaba cordones celulares y estructurasseudoductales (Figura 1 A y B). El tumor presentó también un abundante estroma condroide y mixoide/mucoide con áreas hialinizadas (Figura 1 C y D). Los bordes quirúrgicos estaban aparentemente libres de tumor. La muestra incluía un fragmento de glándula parótida normal y nodos linfoides sin particularidades. Se diagnosticó adenoma pleomórfico. En febrero se le realizó a la paciente un control de rutina y en la radiografía de tórax se observaron imágenes nodulares múltiples en ambos pulmones consistentes con metástasis (Fig. 2). Se hizo una punción biopsia de pulmón cuyo estudio histológico confirmó la presencia de formaciones tumorales similares al tumor parotídeo primario.

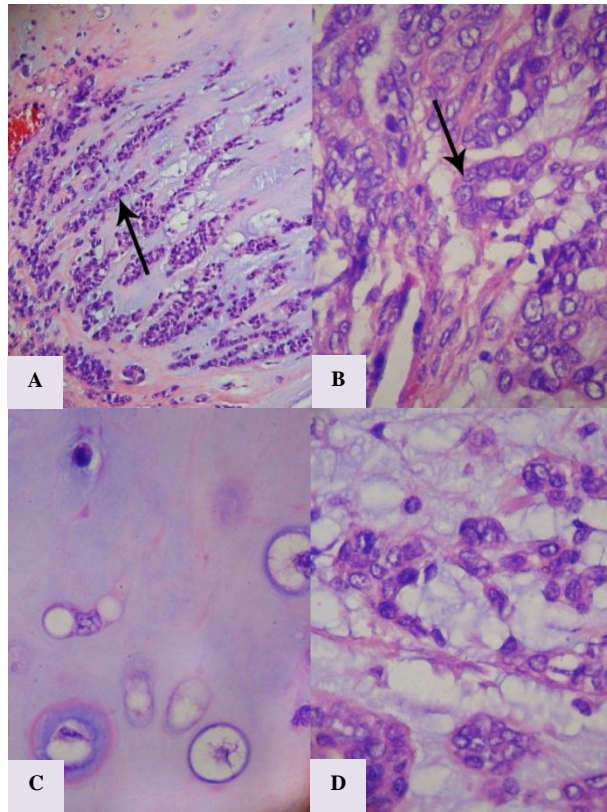


Figura 1: Adenoma pleomórfico. A: Se señala una densa población celular organizada en cordones sólidos (flecha). H/E. 400x; B: Estructuras pseudoductales constituidas por epitelocitos tumorales. H/E. 400x; C: Estroma con metaplasia condroide. H/E. 400x; D: Estroma mixoide y epitelocitos tumorales. 400x.

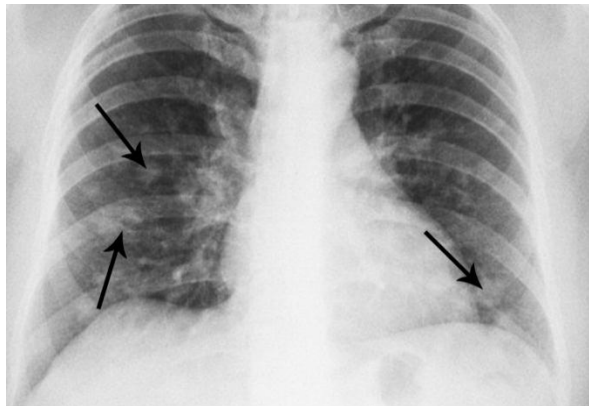


Figura 3: Radiografía de tórax. La imagen muestra estructuras nodulares múltiples en ambos pulmones correspondientes a metástasis de adenoma pleomórfico.

Comité de ética

Este trabajo es parte del proyecto “La matriz extracelular y el componente mioepitelial de los tumores epiteliales de glándulas salivales humanas: estudio estructural, histoquímico, e inmunohistoquímico (Subsidio CONSOLIDAR SECYT Res 411/2018). Su aprobación ética fue obtenida del Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina (Registro 188/14).

Análisis bibliográfico

En relación a la casuística analizada, se presentan en la Tabla 1 los casos comunicados entre los años 1942 y 2018, donde se incluyen la localización anatómica del tumor primario y de sus respectivas metástasis.

Tabla 1. Casos comunicados de adenoma pleomórfico metastásico de glándulas salivales entre 1942 y 2018

Autores y año	Localización del tumor Primario	Localización de la metástasis
Perrin, 1942 ⁶	Parótida	Hígado, pulmón, retroperitoneal
Foote y Franzell, 1954 ⁷	No determinada	Pulmón
Fine y Marshall, 1961 ⁷	Parótida	Fémur, húmero, costillas y vértebra
Clapp, 1966 ⁶	Parótida	Pared abdominal, hombro derecho, muslo
Patey, 1968 ⁷	Parótida	Sacro
Gerunghty, 1969 ⁷	Parótida	Nodo linfoide, pulmón, hueso
Gerunghty et al, 1969 ⁷	No determinada	Pulmón, hueso
Youngs y Scheuer, 1973 ⁸	Parótida	Pulmón
Thackray y Lucas, 1974 ⁹	No determinada	Hueso ilíaco
Giltman et al, 1977 ¹⁰	Parótida	Escápula
Chen, 1978 ¹¹	Parótida	Sacro
Wajed y Cardoe, 1978 ¹²	Parótida	Médula espinal
Morrison y McMullin, 1984 ¹³	Parótida	Cráneo (hueso temporal)
Drinkard y Schow, 1986 ¹⁴	Parótida	Mandíbula
Guglielmo et al, 1987 ⁶	Submandibular	Sin determinar
Wermuth et al, 1988 ¹⁵	Paladar blando	Pulmón
Collina y Eusebi, 1989 ⁷	Submandibular y parótida	Nodo linfoide cervical
Cresson et al, 1990 ¹⁶	Parótida	Región retroperitoneal adyacente al psoas
Sim et al, 1990 ¹⁷	Parótida	Pulmón
Freeman et al, 1990 ¹³	Septo nasal	Nodo linfoide submandibular
Landolt et al, 1990 ⁶	Paladar blando	Pulmón

Ferlito et al, 1991 ¹²	Parótida	Cuello	Miladi et al, 2014 ⁴³	Submandibular	Nodo linfoide cervical
Girson et al, 1991 ⁶	Parótida	Calota	Solveig Young et al, 2015 ⁴⁴	Parótida	Hígado
Bishop Pitman et al, 1992 ¹²	Parótida (un caso), paladar blando y faringe (un caso)	1º caso 1º VL - 2º caso Pulmón, músculo y hueso ilíacos y tejidos	McGarry et al, 2015 ⁴⁵	Parótida	Músculo supraespinoso
Wenig et al, 1992 ¹²	Parótida (8 casos), submandibular (2 casos) y septo nasal (1 caso)	Hueso, pulmón, nodos linfoides regionales, piel, riñón, retroperitoneo, cavidad oral, faringe, bóveda craneal, sistema nervioso central	Kotani et al, 2016 ⁴⁶	Parótida	Seno cavernoso
Qureshi et al, 1994 ¹²	Parótida	Cavidad glenoidea del temporal izquierdo	Young Choi et al, 2016 ²⁴	Submandibular	Pulmón
Schreibstein et al, 1995 ¹²	Parótida	Sacro	Knight et al, 2016 ⁴⁷	Submandibular	Médula espinal
Olsa y Gottschalk-Sabag, 1995 ¹⁷	Parótida	Hígado	Nakai et al, 2017 ⁴⁸	Parótida	Pulmón
Klijanienko et al, 1997 ⁶	Paladar duro (1 caso), Parótida (1 caso)	Caso 1. Nodo linfoide regional Caso 2: pulmón, vértebra y cráneo	Alshaground et al, 2017 ⁴⁹	Submandibular	Mandíbula
Hoorweg et al, 1998 ¹⁸	Parótida (2casos), Submandibular (1 caso)	1-Pulmón – 2- Piel y escápula 3-Sacro	Soteldo y Aranaga, 2017 ⁵⁰	Parótida	Nodo linfoide cervical
Sampson et al, 1998 ¹⁹	Parótida	Recipiente de trasplante cardíaco	Bryant y Prayson, 2017 ¹⁵	Submandibular	Vértebra L5 y espacio peridural de la espina lumbar, pulmón
Goodisson et al, 1999 ²⁰	Paladar duro	Cavidad medular de maxilar	Watson et al, 2018 ⁴⁵	Paladar duro	Nodo linfoide cervical ipsilateral
Chen y Tu, 2000 ¹²	Parótida	Nodo linfoide cervical	Koyama et al, 2018 ⁵¹	Parótida	Riñones, 1º vértebra lumbar, base del cráneo, pulmón, mediastino, hígado, perineo.
Czader et al, 2000 ²¹	Parótida	Riñón	Mohan et al, 2018 ⁵²	Parótida	Riñón
Hay et al, 2001 ²²	Parótida	Cervical			
Skarin, 2002 ²³	Parótida	Pulmón			
Raja et al, 2002 ²⁴	Parótida	Pulmón			
Marioni et al, 2003 ¹⁰	Parótida	Maxilar ipsilateral			
Yoshizaki et al, 2004 ²²	Parótida	Pulmón			
Steele et al, 2007 ²⁵	Parótida	Nodo linfoide mediastínico			
van der Schoroeff et al, 2007 ²⁶	Parótida	Costillas y base del cráneo			
Sabesan et al, 2007 ²⁷	Parótida	Nodo linfoide de fosa supraclavicular			
Yee et al, 2007 ²⁸	Submandibular	Cráneo-espinal			
Ghosh et al, 2008 ²⁹	Parótida	Región escapular			
Rodríguez Fernández et al, 2008 ³⁰	Parótida	Nodo linfoide regional – Pulmón			
Sit et al, 2008 ³¹	Submandibular	Pulmón			
Ebbing et al, 2009 ³²	Parótida	Riñón y pulmón			
Yamaguchi et al, 2009 ³⁵	Submandibular	Pulmón y esternón			
Zhang et al, 2009 ³⁴	Parótida	Pulmón			
Xiao et al, 2008 ³⁵	Parótida	Riñón			
Bhutta et al, 2010 ³⁶	Parótida	Riñón			
Singhal et al, 2010 ³⁷	Parótida	Hígado			
Bae et al, 2010 ³⁸	Paladar blando	Seno esfenoidal y etmoidal			
Vivian et al, 2012 ³⁹	Parótida	Riñón			
Reiland et al, 2012 ³³	Parótida	Hueso alveolar			
Santaliz-Ruiz et al, 2012 ⁴⁰	Submandibular	Nodo linfoide cervical ipsilateral y parótida			
Akiba et al, 2013 ⁴¹	Paladar duro	Maxilar			
Abou-Foul et al, 2014 ⁴²	Parótida	Pulmón e hígado			
Tarsitano et al, 2014 ³	Parótida	Cavidad nasal, escápula, encéfalo			

En la Tabla 2 se indica la cantidad de casos del tumor primario según su localización anatómica en tanto que en la Tabla 3 se muestra la frecuencia de las metástasis según su localización. Si sumamos todas las metástasis óseas sin discriminar por tipo de hueso, éstas representan el 33.035% del total de las metástasis.

Tabla 2: Localización del tumor primario: casuística

Tumor Primario	Número de casos (n=87) FA (FR%)
Parótida	60 (68,965%)
Submandibular	14 (16,091%)
Paladar blando, Paladar blando y faringe	3 (3,448%) 1 (1,149%)
Septo nasal	2 (2,298%)
Paladar duro	4 (4,597%)
No determinado	3 (3,448%)

Tabla 3. Localización de Metástasis

Localización	Número metástasis (n=112)
Cavidad nasal	1(0.892%)
Cavidad oral	1(0.892%)
Costilla	2(1.785%)
Cráneo	4(3.571%)
Cráneo-espinal	1(0.892%)
Encefalo	1(0.892%)
Escápula	3(2.678%)
Esternón	1(0.892%)
Faringe	1(0.892%)
Fémur	1(0.892%)
Hígado	6(5.357%)
Hombro derecho	1(0.892%)
Hueso alveolar	1(0.892%)
Hueso ilíaco	2(1.785%)
Hueso maxilar	3(2.678%)
Hueso temporal	2(1.785%)
Huesos (sin determinar)	3(2.678%)
Húmero	1(0.892%)
Mandíbula	2(1.785%)
Masa parafaríngea	1(0.892%)
Médula espinal	2(1.785%)
Mediastino	1(0.892%)
Músculo supraespinoso	1(0.892%)
Músculo	1(0.892%)
Localización sin determinar	1(0.892%)
Nodos linfoides	13(11.607%)
Pared abdominal	1(0.892%)
Parótida	1(0.892%)
Petáneo	1(0.892%)
Piel	2(1.785%)
Pulmón	25(22.321%)
Recipiente de un trasplante cardíaco	1(0.892%)
Región cervical	2(1.785%)
Región retroperitoneal	3(2.678%)
Riñón	8(7.142%)
Sacro	4(3.571%)
Seno cavernoso	1(0.892%)
Seno esfenoidal y etmoidal	1(0.892%)
Sistema nervioso central	1(0.892%)
Vértabras	5(4.464%)

Discusión

El carcinosarcoma, el carcinoma ex adenoma pleomórfico y el APM son neoplasias que se originan del AP. No obstante ser un rasgo típico de malignidad, el APM es considerado por la Organización Mundial de la Salud como una lesión histológica benigna con un pronóstico generalmente bueno como se mencionó anteriormente².

Algunos autores consideran que los adenomas pleomórficos metastásicos no justifican su categorización como lesiones benignas ya que en la literatura se informa que casi un 40% de los pacientes mueren a causa de las metástasis^{3, 5}. Sin embargo, a pesar de que en el análisis histológico no se identifiquen los parámetros específicos de malignidad como bien mencionan Klijanienko y col⁶, su comportamiento biológico justificaría su inclusión en el grupo de tumores de bajo grado de malignidad.

En una revisión sistemática sobre APM, Knight y Ratnasingham¹² mencionan que casi un 73% ocurre en pacientes con una historia de recurrencias locales de su tumor primario. No obstante, el mecanismo por el cual un AP produce metástasis es poco conocido.

Como la mayoría de las metástasis se producen después del tratamiento quirúrgico de la lesión primaria o sus recurrencias la manipulación quirúrgica puede causar separación de células tumorales, su siembra por vía hematogena o linfática y posterior implantación en sitios distantes^{24, 48}. También se ha postulado que una resección quirúrgica incompleta se asocia con recurrencia local y metástasis a distancia¹⁷. Nouraei y col¹⁷ consideran que la resección quirúrgica de las metástasis beneficia la sobrevida sobre el tratamiento con radioterapia y quimioterapia.

Además, la ruptura de la cápsula tumoral durante la manipulación quirúrgica facilita la propagación del material mixoide hacia los tejidos blandos circundantes y sitios distantes vía linfática o venosa³⁸.

Por lo tanto, su tratamiento principal debe ser la resección completa del AP con márgenes quirúrgicos negativos, libres de infiltración tumoral.

El análisis de la localización anatómica del tumor primario y de las metástasis indica que en un porcentaje de casi el 70% de los casos la lesión se origina en la glándula parótida, lo que es coincidente con toda la literatura relacionada con el AP¹. En cuanto a la localización de las metástasis los sitios más comunes encontrados en las publicaciones consultadas para este trabajo fueron hueso (33,035%), pulmón (22, 321%) y nodos linfoides (11, 607%). Estos resultados coinciden con Knight y Ratnasingham¹², autores que analizaron los casos de la literatura en inglés entre los años 1942 y 2014 y encontraron que los sitios más comunes fueron hueso (36,6%), pulmón (33,8%) y nodos linfoides (20,1%).

Un factor pronóstico negativo independiente a tener en cuenta es la presencia de metástasis múltiples como se observa en la Tabla 1 donde se incluyen trabajos como los de Koyama y col⁵¹ y Tarsitano y col³ entre otros, que describen múltiples metástasis simultáneas.

Por otro lado, el anticuerpo monoclonal Ki67 es una herramienta importante para determinar la proliferación tumoral y su agresividad, si bien no se han descrito expresiones positivas de Ki 67⁴⁰. Finalmente, como sostienen Watson y col⁴⁵ deben realizarse nuevos estudios sobre fusión de genes y mutaciones clave para conocer los mecanismos moleculares involucrados en la biología del APM

que permitan encontrar biomarcadores diagnósticos.

Agradecimientos

El presente trabajo fue realizado bajo el apoyo de la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina (proyecto SECYT-UNC Resolución 411/18).

Todos los autores declaran que no existen conflictos potenciales de interés con respecto a la autoría y / o publicación de este artículo.

All authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Referencias

1. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of salivary glands. Washington, DC, American Registry of Pathology Armed Forces Institute of Pathology, 2008.
2. Organización Mundial de la Salud. WHO/IARC. Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. WHO. Lyon. Edited by El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, 2017.
3. Tarsitano A, Foschini MP, Farnetti P, Pasquini E, Marchetti C. Metastasizing “benign” pleomorphic salivary adenoma: a dramatic case-report and literature review. *J Cranio-Maxillo-Fac Surg* 2014; 42: 1562-5.
4. Kennedy RE. WHO is in a WHO is out of the mouth, salivary glands and jaws sections of the 4th edition of the WHO classification of head and neck tumours. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018; 56: 90-5.
5. Sheetala RR, Stenmam G. Update from the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumors of the Salivary Glands. *Head and Neck Pathol* 2017; 11: 55-67.
6. Klijanienko J, El-Naggar AK, Servois P, Rodriguez J, Validire P, Vielh P. Clinically aggressive metastasizing pleomorphic adenoma: report of two cases. *Head and Neck* 1997; 19: 629-33.
7. Collina G, Eusebi V. Pleomorphic adenoma with lymph-node metastases. Report of two cases. *Path Res Pract* 1989; 184: 188-93.
8. Youngs GR, Scheuer PJ. Histologically benign mixed parotid tumour with hepatic metastasis. *J Pathol* 1973; 109: 171-3.
9. Thackray AC, Lucas RB. Tumors of the major salivary glands. Atlas of tumor pathology, Second series, Fascicle 10. Washington . Armed Forces Institute of Pathology, 1974.
10. Marioni G, Marino F, Stramare R, Marchese-Ragona R, Staffieri A. Benign metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland: a clinicopathologic puzzle. *Head and Neck* 2003; 25: 1071-6.
11. Chen KTK. Metastasizing pleomorphic adenoma of the salivary glands. *Cancer* 1978; 42: 2407-11.
12. Knight J, Ratnasingham K. Metastasizing pleomorphic adenoma: systematic review. *Int J Surg* 2015; 19: 137-45.
13. Freeman SB, Kennedy KS, Parker GS, Tatum, SA. Metastasizing pleomorphic adenoma of the nasal septum. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 1331-3.
14. Drinkard DW, Schow CE. Benign mixed tumor of the mandible 17 years after the occurrence of similar lesion in the parotid gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 381-4.
15. Bryant C, Prayson R. Paraspinal metastasizing pleomorphic adenoma. *Insights Neurooncol* 2017; 1: 1-5.
16. Cresson DH, Goldsmith M, Askin FB, Reddick RL, Postma DS, Siegal GP. Metastasizing pleomorphic adenoma with myoepithelial cell predominance. *Path Res Pract* 1990; 186: 795-800.
17. Nouraei SAR, Ferguson MS, Clarke PM, Sandison A, Sandhu GS, Michaels L, Rhys-Evans P. Metastasizing salivary pleomorphic adenoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 788-93.
18. Hoorweg JJ, Hilgers FJM, Keus RB, Zoetmulder FAN, Loftus BM. Metastasizing pleomorphic adenoma: a report of three cases. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 452-5.
19. Sampson BA, Jarcho JA, Winters GL. Metastasizing mixed tumor of the parotid gland: a rare tumor with unusually rapid progression in a cardiac transplant recipient. *Mod Pathol* 1998; 11: 1142-5.
20. Goodison DW, Burr RGM, Creedon AJ, Stirling RW, Morgan PR, Odell EW. A case of metastasizing pleomorphic adenoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 341-5.
21. Czader M, Eberhart CG, Bhatti N, Cummings C, Westra WH. Metastasizing mixed tumor of the parotid: initial presentation as a solitary kidney tumor and ultimate carcinomatous transformation at the primary site. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1159-64.
22. Yoshizaki T, Kinsen H, Minato H, Kita T, Furukawa M. Metastasizing mixed tumor of the parotid gland presenting as multiple lung metastases. *J Laryngol Otol* 2004; 118: 724-6.
23. Skarin A. Unusual presentations of uncommon tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2400-6.
24. Young Choi S, Kwon W, Hong IS, Jung SH. Multimodality imaging of metastasizing pleomorphic adenoma presenting as a solitary pulmonary nodule without local tumor recurrence: a case report. *J Korean Soc Radiol* 2016; 74: 204-9.
25. Steele N, Wening BM, Sessions RB. A case of pleomorphic adenoma of the parotid gland metastasizing

- to a mediastinal lymph node. *Am J Otolaryngol* 2007; 28: 130-3.
26. van der Schroeff MP, de Ru JA, Slootweg PJ. Case-report: metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland. *B-ENT* 2007; 3: 21-5.
 27. Sabesan T, Ramchandani PL, Hussein K. Metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45: 65-7.
 28. Yee HH, Cho CW, Jeon MY, Kim DJ. Craniospinal metastasis from a metastasizing mixed tumor of salivary gland: unusual presentation. *J Korean Neurosurg* 2007; 41: 186-9.
 29. Ghosh A, Arundathi, Asthana AK. Pleomorphic adenoma of the parotid gland metastasizing to the scapular region. *Acta Cytol* 2008; 52: 733-5.
 30. Rodríguez-Fernández J, Mateos Micas M, Martínez-Tello FJ, Berjón J, Montalvo JJ, Forteza González G, Galán Hernández R. Metastatic benign pleomorphic adenoma. Report of a case and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: E193-E6.
 31. Sit KY, Chui WH, Wang E, Chiu SW. Multiple pulmonary metastases from benign pleomorphic adenoma. *Asian Cardiovas Thorac Ann* 2008; 16: 62-4.
 32. Ebbing J, Blind C, Stein H, Miller K, Loddenkemper C. Metastasizing pleomorphic adenoma presenting as an asymptomatic kidney tumor twenty-nine years after parotidectomy-urological viewpoint and overview of the literature to date. *Rare Tumors* 2009; 1: e54.
 33. Reiland MD, Koutlas IG, Gopalakrishnan R, Pearson AG, Basi DI. Metastasizing pleomorphic adenoma presents intracranially: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70: e531-e40.
 34. Zang Y, Gómez-Fernández CR, Jorda M, Ganjei-Azar P. Fine-needle aspiration (FNA) and pleural fluid cytology diagnosis of benign metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland in the lung: a case report and review of literature. *Diag Cytopathol* 2009; 37: 828-31.
 35. Xiao L, Lu X-Y, Zhu XZ, Jones TD, Cheng L. Metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid presenting as a solitary kidney mass. *Pathology* 2008; 40: 87-9.
 36. Bhutta MF, Dunk L, Molyneux AJ, Tewary A. Parotid pleomorphic adenoma with solitary renal metastasis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 48: 2010, 61-3.
 37. Singhal A, Shrago SS, Li SS, Huang Y, Kohli V. A hepatic metastasis from pleomorphic adenoma of salivary gland: an unusual presentation. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 330-3.
 38. Bae CH, Kim Y-D, Song S-H. Benign pleomorphic adenoma of the soft palate metastasizing to the sphenoid sinus. *Clin Exper Otorhinolaryngol* 2010; 3: 172-5.
 39. Vivian MA, Sahni VA, Lowe AC, Silverman SG. Benign metastasizing pleomorphic adenoma presenting as a solitary kidney mass: imaging features. *Urology* 2012; 80: e17-e8.
 40. Santaliz-Ruiz LE, Morales G, Santini H, Sánchez-Santiago M, Arroyo A. Metastasizing pleomorphic adenoma: a fascinating enigma. *Case Report Med* 2012; doi: 10.1155/2012/148103.
 41. Akiba J, Harada H, Kawahara A, Todoriki K, Nagata S, Yano H. A case of metastasizing pleomorphic adenoma in the maxillary bone appearing twenty years after initial resection of pleomorphic adenoma of the hard palate. *Pathol Int* 2013; 63: 463-8.
 42. Abou-Foul AK, Madi M, Bury D, Merritt A. Metastasizing pleomorphic salivary gland adenoma presenting as synchronous pulmonary and hepatic metastases. *BMJ Case Rep* 2014; doi:10.1136/bcr-2014-204351.
 43. Miladi S, Mestiri S, Kermani W, Ziadi S, Sriha B, Bouzonita K, Mokni M. Metastasizing pleomorphic adenoma of the submandibular gland: a case report. *Pathologica* 2014; 106: 29-31.
 44. Solveing Young V, Viktil E, Løberg EM, Enden T. Benign metastasizing pleomorphic adenoma in liver mimicking synchronic metastatic disease from colorectal cancer: a case report with emphasis on imaging findings. *Acta Radiol Open* 2015; DOI: 10.1177/2058460115594199.
 45. Watson M, McAllister P, Conn B, MacNeill M, Handley TPB. Metastasizing pleomorphic salivary adenoma: a rare case report of a massive untreated minor salivary gland pleomorphic adenoma with concurrent ipsilateral cervical node metastases. *Head and Neck Pathol* 2018. <http://doi.org/10.1007/s1215-018-0920-8>.
 46. Kotani Y, Motouyama Y, Nakai T, Nakase H. Metastasizing pleomorphic adenoma in cavernous sinus: letter to editor. *Acta Neurochir* 2016. DOI 10.1007/s00701-016-2751-2.
 47. Knight J, Bridges LR, Minhas PS, Eralil G. Metastasizing pleomorphic adenoma of the submandibular salivary gland presenting with spinal cord compression: case report and review of cases with CNS involvement. *Br J Neurosurg* 2016. <http://dx.doi.org/02688697.2016.1199781>.
 48. Nakai A, Suzuki K, Furuse H, Tsuda T, Masaki Y, Shinno H, Ito Y, Miyazawa H, Taniguchi H. Multiple metastasizing pleomorphic adenoma of the lung. *Intern Med* 2017; 56: 691-4.
 49. Alshaground R, Kamoh A, Popat SR, Brandwein-Weber M, Aguirre A. Metastasizing pleomorphic adenoma: case report and review of the literature. *Head and Neck Pathol* 2017; 11: 487-93.
 50. Soteldo J, Aranaga N. Metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland. *ecancer*. 2017; 11: 758 <http://doi.org/10.3332/ecancer.2017.758>.

51. Koyama M, Terauchi T, Koisumi M, Tanaka H, Sato Y. Metastasizing pleomorphic adenoma in the multiple organs. A case report on FDG-PET/CD imaging. *Medicine* 2018; 97: 23 (e11077).
52. Mohan BP, Letha V, Pothen L, Bhat S. Metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid presenting as a huge renal mass. *Indian J Pathol Microbiol* 2018; 61: 456-7.

Corresponding to/Correspondencia a:

Dr. María Elena Samar.

Universidad Nacional de Córdoba,

Facultad de Odontología, Departamento de Biología Bucal

Haya de La Torre s/n Ciudad Universitaria, CP 5000,

Córdoba, Argentina.

Tel.: +54 351 4333032.

E-mail/Correo electrónico:samarcongreso@gmail.com