



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

**ANÁLISIS CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICO DE TUMORES
MALIGNOS DE GLÁNDULAS SALIVALES DEL LABORATORIO DE
HISTOPATOLOGÍA DE LA UAM-X EN EL PERIODO 1980-2017 DE
ACUERDO CON LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS DEL AÑO 2017**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL

P R E S E N T A

Anayeli Hernández Martínez

COMITÉ TUTORIAL

Co-Directora: Dra. Martha Beatriz González Guevara

Co-Directora: Dra. Katya Pulido Díaz

Asesor interno: Dra. María Esther Irigoyen Camacho

Asesor externo: Dra. Ana María Cano Valdez

Ciudad de México, febrero 2019

**La Maestría en Patología y Medicina Bucal de la Universidad Autónoma
Metropolitana pertenece al Padrón Nacional de Posgrados de Calidad de CONACYT
y cuenta con el apoyo del mismo Consejo, con el registro 5020**

El jurado designado por la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
De la Unidad Xochimilco aprobó la ICR que presentó

ANAYELI HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

COMITÉ TUTORIAL:

Co-Directora: Dra. Martha Beatriz González Guevara

Co-Directora: Dra. Katya Pulido Díaz

Asesor interno: Dra. María Esther Irigoyen Camacho

Asesor externo: Dra. Ana María Cano Valdez

Jurado:

Dra. Velia Aydée Ramírez Amador (Presidente)

Dra. Itzel Castillejos García (Secretaria)

Dra. Mónica L. Serrano Ávila (Vocal)

Dra. Gabriela Anaya Saavedra (Vocal)

Índice

	Pág.
Abreviaturas	II
Índice de cuadros	III
Índice de figuras	IV
1. Resumen	1
2. Marco teórico	2
2.1 Descripción general	2
2.2 Epidemiología de tumores de glándulas salivales	2
2.2 Histogénesis y morfogénesis de tumores de glándulas salivales	3
2.3 Clasificaciones	4
2.3.1 Clasificación de la OMS 2017	6
2.3.1.1 Nueva entidad	7
2.3.1.2 Cambios conceptuales	8
2.3.1.3 Entidades fusionadas.....	10
2.3.2 Neoplasias malignas más frecuentes	11
3. Planteamiento del problema y justificación	14
4. Objetivos	15
5. Método	15
5.1 Diseño de estudio	15
5.2 Criterios	16
5.3 Procedimientos de laboratorio	16
5.3.1 Evaluación histopatológica	16
5.3.2 Evaluación clínica	17
5.3.3 Técnica de inmunohistoquímica	17
5.3.4 Clasificación OMS 2017	18
5.4 Análisis estadístico	20
5.5 Consideraciones éticas	20
6. Resultados	20
7. Discusión	35
8. Conclusiones y perspectivas	39
9. Fortalezas del estudio.....	40
10. Limitaciones	40
11. Referencias.....	41
12. Anexos	49

Abreviaturas

AdPbG	Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado
AdP	Adenocarcinoma polimorfo
AdCB	Adenocarcinoma de células basales
AFIP	Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas
CAP	Carcinoma en adenoma pleomorfo
CAQ	Carcinoma adenoideo quístico
CCA	Carcinoma de células acinares
CCBG	Cistadenocarcinoma cribiforme de bajo grado
CCC	Carcinoma de células claras
CDS	Carcinoma del ducto salival
CeAP	Carcinoma ex adenoma pleomorfo
CI	Carcinoma intraductal
CME	Carcinoma mucoepidermoide
CO	Carcinoma oncocítico
CS	Carcinoma secretor
GSM	Glándulas salivales mayores
GSm	Glándulas salivales menores
INCan	Instituto Nacional de Cancerología
MM	Mioepitelioma maligno
NOS	No específico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAS	Ácido Periódico de Schiff
TGS	Tumores de las glándulas salivales
TMGS	Tumores malignos de glándulas salivales

Índice de cuadros

	Pág.
Cuadro 1. Características clínicas de individuos con TMGS del laboratorio de histopatología de la UAM-X en el periodo 1980-2017.....	30
Cuadro 2. Frecuencia de 34 casos de TMGS del laboratorio de histopatología de la UAM-X en el periodo 1980-2017 de acuerdo con el diagnóstico previo a la aplicación de la clasificación de la OMS en 2017	31
Cuadro 3. Modificaciones de diagnóstico de TMGS del laboratorio de histopatología de la UAM-X	32
Cuadro 4. Frecuencia de 34 casos de TMGS del laboratorio de histopatología de la UAM-X de acuerdo con los criterios de la clasificación de la OMS en 2017	33
Cuadro 5. Características clínicas de los 19 individuos con CME del laboratorio de histopatología de la UAM-X	34

Índice de figuras

	Pág.
Figura 1. Distribución de biopsias del Laboratorio de Histopatología de la UAM Xochimilco en el periodo comprendido de 1970 a 2017	25
Figura 2. Fotomicrografía en H&E de carcinoma secretor	26
Figura 3. Fotomicrografía en H&E de adenocarcinoma NOS	27
Figura 4. Fotomicrografía en H&E de carcinoma ductal salival	28
Figura 5. Fotomicrografía en H&E de carcinoma mucoepidermoide de grado intermedio	29
Figura 6. Fotomicrografía en H&E de Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado y de alto grado	29

1. Resumen

Introducción: Los tumores malignos de glándulas salivales, representan del 3 al 6% de todos los tumores de cabeza y cuello, son un grupo de neoplasias, con una gran diversidad morfológica lo que dificulta su diagnóstico histopatológico, es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS), a lo largo de los años, ha realizado múltiples reuniones con los expertos en el tema, para el estudio de las mismas y así se han generado criterios diagnósticos específicos para la homogenización y la descripción de nuevas entidades de estas neoplasias, como en lo publicado en la más reciente clasificación del año 2017, sin embargo hasta hoy son pocos los estudios que se basan por completo en la nueva clasificación.

Objetivo: Describir las características clínico-histopatológicas de los TMGS del Laboratorio de Histopatología de la UAM-X, en el periodo comprendido del año 1980-2017 para su posible reclasificación de acuerdo con los criterios de la OMS del año 2017.

Material y Método: Estudio transversal, descriptivo y retrolectivo, en el que se analizaron características clínicas e histopatológicas de tumores malignos de glándulas salivales en el contexto de la clasificación OMS 2017. Las lesiones fueron estudiadas en laminillas con cortes teñidos con hematoxilina y eosina, en algunos casos también, se realizaron tinciones de histoquímica e inmunohistoquímica, así como la revisión de reportes de estudios de biología molecular. El análisis fue descriptivo, tomando en cuenta medidas de tendencia central y de dispersión. Para la diferencia de proporciones se utilizó χ^2 , utilizando el programa JMP.

Resultados: En el presente estudio se analizaron 34 casos de TMGS, que representaron el 0.29% del total de 11,470 casos recibidos en el laboratorio de histopatología de la UAM-X de 1980 a 2017. Los hombres fueron los más afectados (20 casos) con una mediana de edad de 50 años, veintisiete (79.4%) de los 34 casos, se presentaron en glándulas salivales menores. Al aplicar los nuevos criterios de la OMS se modificaron 10 casos de los cuales las modificaciones más sobresalientes fue el cambio de carcinoma de células acinares a carcinoma secretor, así como un caso de cistadenocarcinoma mucoproducente a adenocarcinoma NOS, así como el cambio de gradificación de algunos casos de carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoideo quístico.

Conclusión: Los resultados del presente estudio aportan información en la unificación de los criterios diagnósticos de los TMGS, además se resalta la importancia del empleo de la clasificación actualizada propuesta por la OMS, ya que es una guía diagnóstica, indispensable para el patólogo bucal.

2. Marco teórico

2.1 Descripción general

En los seres humanos, hay tres pares de glándulas salivales principales o mayores, como las glándulas parótidas, submaxilares y sublinguales, estas son las responsables de proporcionar la mayor parte del flujo salival a la cavidad bucal, a través de sus respectivos conductos, sin embargo también existen múltiples glándulas salivales menores, que se agrupan y denominan de acuerdo al sitio anatómico en el que se localizan, ejemplo de ello son las glándulas labiales, linguales, palatinas, bucales, glosopalatinas y retromolares (Holmberg y Hoffman. 2014).

Los tumores de las glándulas salivales (TGS) son un grupo de neoplasias con una gran diversidad morfológica y clínica, que representan considerables desafíos diagnósticos. Estas características les atribuyen ser una de las lesiones más interesantes y desafiantes de los tumores de cabeza y cuello (Jagdish y cols. 2012; Dardick y cols. 1993).

2.2 Epidemiología de tumores de glándulas salivales

Con la información proveniente de series internacionales, se estima que la incidencia de tumores malignos de glándulas salivales (TMGS) varía de 0.4 a 13.5 casos por cada 100.000 habitantes y la prevalencia es del 3 al 6% de todos los tumores de cabeza y cuello (El-Naggar y cols. 2017; Tian y cols. 2010). De acuerdo con los reportes de los estudios realizados en China, Italia, Irán, Tanzania, Jordania, Congo, Brasil y Uganda, se registró que estos tumores representan del 21 al 35% de las neoplasias de glándulas salivales (Gao y cols. 2017; Wang y cols. 2015; Luján 2011; Tian y cols. 2010); estas neoplasias se localizan con mayor frecuencia en las glándulas salivales mayores (GSM), principalmente

en glándula parótida con registro de afectación aproximadamente del 64 al 80% de los casos, seguida por la glándula submandibular (7-11%) y en menor frecuencia en la glándula sublingual del 0.3 al 1% de todos los casos, mientras que en glándulas salivales menores (GSm) solo se han presentado del 9 al 23% de los casos (Carlson y cols. 2013; Luján 2011; Eveson y cols. 2005).

Las neoplasias malignas de glándulas salivales más frecuentes son el carcinoma mucoepidermoide (CME) y el carcinoma adenoideo quístico (CAQ) (Eveson y cols. 2005), los cuales aparecen con mayor frecuencia entre la cuarta y sexta década de la vida.

1.2 Histogénesis y morfogénesis de tumores de glándulas salivales

En décadas anteriores se ha tratado de identificar el origen histogenético de los tumores de glándulas salivales, a través de la identificación de los tipos celulares normales implicados en la inducción tumoral (Badam y cols. 2015). Fue en el año de 1971 cuando surgió la teoría “bicelular-semipluripotencial”, en donde se evaluaron glándulas salivales menores (GSm), y se encontró la existencia de células basales de reserva, responsables de la generación del conducto luminal y de células acinares, lo que permitió sugerir, que tales células permanecían confinadas en la capa de células basales de los conductos excretores y éstas son responsables de la sustitución del espacio luminal, del conducto excretor y del conducto de intercalado (Eversole 1971); sin embargo fue hasta el año de 1977, en el que Regezi y Batsakis, adoptaron y promovieron el concepto de “célula de reserva” como mecanismo subyacente en la histogénesis de estas neoplasias y hasta el año de 1989 Batsakis y cols., realizaron una propuesta denominada "modelo de célula madre pluripotente", donde explicaron las vías heterogéneas fenotípicas de estos tumores y se postularon que estas neoplasias surgen de una población de células madre pluripotenciales,

que se encuentran presentes en el sistema de conductos intercalados responsables de la regeneración celular, dentro de la glándula y para el desarrollo de metaplasias (Badam y cols. 2015).

La mayoría de los estudios sobre la histogénesis de TGS afirman que el carcinoma mucoepidermoide (CME) y el carcinoma ductal salival (CDS) surgen del conducto excretor, mientras que el adenocarcinoma polimorfo (AdP), el adenocarcinoma de células basales (AdCB), el carcinoma adenoide quístico (CAQ) y el carcinoma de células acinares (CCA), su origen es de las células del conducto intercalado, también se ha sugerido, que el adenocarcinoma NOS surge de cualquiera de estas células de reserva, mientras que el carcinoma ex adenomaleomorfo es de histogénesis incierta (Dwivedi y cols. 2013; Eversole 1971).

La evaluación morfológica de los TGS se basa en el fenotipo de la célula tumoral, su disposición y la producción de materiales estromales que influyen en la histología final de estos tumores, lo que ha permitido el establecimiento de criterios diagnósticos más perfeccionados (Badam y cols. 2015), estos tumores presentan las mayores diferencias histológicas y con ello la existencia de un amplio espectro morfológico entre los diferentes tipos de tumores y en algunas ocasiones en la misma masa tumoral. Así como la aparición de tumores híbridos (Dwivedi y cols. 2013).

Los conceptos histogenéticos y morfológicos del desarrollo de los tumores, influyen en las decisiones sobre la estructuración, de los esquemas de clasificación de estas neoplasias debido a que proporciona una explicación fácil para las observaciones subjetivas en secciones histológicas (Badam y cols. 2015).

2.3 Clasificaciones

La diversidad morfológica de estas neoplasias representa un problema diagnóstico histopatológico, aunado a la variedad de clasificaciones históricas que se han propuesto (González y cols. 2013). En el primer atlas de glándulas salivales del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (AFIP) en 1954, se clasificaron los TMGS únicamente en cuatro entidades de tipo mixto como el carcinoma de células escamosas, adenocarcinomas (adenoideo quístico, trabecular o sólido, anaplásico, de células mucosas, pseudoadamante y células acinares) y NOS.

Fue en el año 1972 que se publicó la primera clasificación de TGS, propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la que adoptó uniformidad en la nomenclatura, para así mejorar y proporcionar mayor facilidad en el diagnóstico de estas neoplasias, uno de los cambios más importantes en esta clasificación, fue la asignación del término tumor al adenocarcinoma de células acinares y al carcinoma mucoepidermoide, resultando así: tumor de células acinares y tumor mucoepidermoide, debido a que se sabía que ambos tenían el potencial de metastatizar, pero el debate en ese momento, hizo que su verdadera naturaleza fuera incierta. También se consideraron más entidades en la categoría de carcinomas donde se incluyeron: carcinoma adenoideo quístico, carcinoma epidermoide, adenocarcinoma indiferenciado y carcinoma en adenoma pleomorfo (Speight y Barrett 2002; Thackray y Sobin 1972).

Se necesitaron dos décadas para que se retomará y reevaluará una nueva clasificación para los TGS, por la misma OMS para este propósito, se organizó un nuevo grupo de expertos internacionales, en el año de 1987, en el Instituto de Patología de la Universidad de Hamburgo, República Federal de Alemania, sin embargo, esta clasificación fue publicada

hasta el año de 1991, donde se amplió en gran medida el número de los diferentes tipos de tumores. Los tumores de células acinares y mucoepidermoide se incluyeron definitivamente en la categoría de carcinoma, debido a que finalmente se reconoció que estos tumores tienen la capacidad de producir metástasis. La nueva categoría descrita y más significativamente incluida al grupo de carcinomas, fue el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado (AdPB). Asimismo, otras entidades fueron descritas como: el carcinoma sebáceo, AdCB, CME, CDS, carcinomas de células pequeñas e indiferenciadas, carcinoma oncocítico (CO) y mioepitelioma maligno (MM) (Speight y Barrett 2002; Seifert y Sobin 1992). Posteriormente fue hasta la clasificación del 2005, donde se aclararon las características histopatológicas de varias entidades, una de ellas fue el grupo de tumores clasificados bajo el término de carcinoma en adenoma pleomorfo (CAP), el cual se estratificó en tres entidades que son: el carcinoma ex adenoma pleomorfo (CeAP), carcinosarcoma y el tumor mixto que produce metástasis. También se incluyó, como categoría independiente a el carcinoma de células claras (CCC), separándolo del CME, debido a las diferencias en las características histopatológicas. El sialoblastoma fue reconocido como una neoplasia maligna de glándulas salivales, así como el linfadenocarcinoma sebáceo (Barnes y cols. 2005).

Por la naturaleza de estas neoplasias, se ha continuado con las investigaciones acerca de auxiliares diagnósticos y estudios genéticos, para así describir y aplicar criterios más específicos que ayuden al diagnóstico de las mismas, es por ello que se han continuado con las reuniones de expertos para discutir estos temas, el resultado de esta última reunión fue la publicación de la más reciente clasificación de estas neoplasias propuesta por la OMS en el año 2017, donde se realizaron nuevas modificaciones que se describe a continuación.

2.3.1 Clasificación de la OMS 2017

En esta nueva clasificación de TMGS propuesta por la OMS se implementó una reducción sustancial en el número de entidades, así como la descripción de una nueva entidad y morfologías variantes en algunas de estas neoplasias, otras entidades fueron eliminadas o agrupadas en otras categorías (anexo 2), asimismo se modificaron algunos de los criterios de las lesiones ya existentes. Dichas modificaciones se realizaron con el apoyo de marcadores de inmunohistoquímica y estudios de biología molecular más complejos, lo que ha permitido evolucionar y ayudar al mejoramiento del diagnóstico de ciertas entidades (Ihrlér y cols. 2018; El-Naggar y cols. 2017; Seethala y Stenman 2017). Las modificaciones más sobresalientes se describen a continuación.

2.3.1.1 Nueva entidad

- Carcinoma secretor (CS)

El carcinoma secretor (CS) fue descrito por primera vez en 2010 por Alena Skálová y cols. en República Checa, bajo el término de "Carcinoma Secretor Análogo Mamario" debido a su similitud histopatológica con el carcinoma que se observa en las glándulas mamarias (Skálová y cols. 2010), esto se logró mediante el estudio de carcinomas de células acinares "inusuales", cistadenocarcinomas de bajo grado y adenocarcinomas NOS, de los cuales la mayor parte los CCA "inusuales" presentaron abundante material eosinófilo de aspecto burbujeante, el cual fue positivo a: PAS, Mucicarmín, Muc1, Muc 4, vimentina, proteína S-100 y STAT5, así como la fusión del gen *ETV6-NTRK3*, que no se había reportado en ninguna otra neoplasia de glándulas salivales, estos resultados apoyaron que el carcinoma secretor análogo mamario y el carcinoma de células acinares son entidades diferentes.

La OMS en un esfuerzo por estandarizar la nomenclatura de los diferentes órganos, designó de manera oficial al carcinoma secretor análogo mamario como carcinoma secretor (Seethala y Stenman 2017). Esta es una neoplasia maligna de glándulas salivales que se localiza con mayor frecuencia en glándula parótida seguida por la glándula submandibular, la afectación según por el sexo es de una razón de 1:1 y la edad promedio es de 46.5 años. Esta neoplasia comparte características histopatológicas y genéticas con el carcinoma secretor de mama, tal es el caso de la fusión de genes *ETV6-NTRK3*, así como la presencia de células pequeñas con citoplasma eosinófilo granular o vacuolado, núcleo hipercromático uniforme, dichas células se encuentran entremezcladas con material eosinófilo proteínaceo y el patrón de disposición es micro quístico, sólido, tubular, folicular o papilar quístico, poder diferenciarlo del carcinoma de células acinares (CCA) que es su principal diagnóstico diferencial, se realizan tinciones de histoquímica donde las células pueden mostrar positividad a PAS después del tratamiento con diastasa, pero, el patrón en el carcinoma secretor es globular (indicativo de mucina) mientras que en el carcinoma de células acinares es granular, así como con tinciones de inmunohistoquímica el CS es proteína S-100 (+) y mamaglobina (+), y típicamente negativo para DOG1, mientras que el carcinoma de células acinares muestra el perfil de tinción opuesto, lo que ayuda a diferenciarlos. El pronóstico parece ser menos favorable para CS que para el CCA, sin embargo, la OMS clasifica al CS como neoplasia maligna de bajo grado (Ihrlar y cols. 2018; El-Naggar y cols. 2017; Seethala y Stenman 2017; Chenevert y cols. 2012).

2.3.1.2 Cambios conceptuales

- Carcinoma Intraductal (CI)

Las neoplasias denominadas como cistadenocarcinoma cribiforme de bajo grado (CCBG) y carcinoma de conducto salival (CCS) convencional (*in situ*), ahora se clasifican colectivamente como carcinomas intraductales, su gradificación consiste únicamente en bajo y alto grado. Muestran una variedad de patrones de crecimiento, tanto sólidos como quísticos, que van desde cribiforme, sólido y micropapilar que recuerda el carcinoma ductal de bajo grado *in situ* o la hiperplasia ductal atípica de mama (Barnes y cols. 2005). Estas, son neoplasias raras que afectan con mayor frecuencia a la glándula parótida; las células tumorales son monomórficas, ovoides y están espaciadas uniformemente, presentan escasos núcleos redondos y el citoplasma es eosinófilo, asimismo las células neoplásicas están delimitadas por una capa de células mioepiteliales (Ihrlér y cols. 2018; El-Naggar y cols. 2017; Seethala y Stenman 2017).

Aunque no se menciona explícitamente, los CI de bajo grado y de alto grado son biológicamente distintos; los CI de bajo grado son positivos para S-100 y típicamente negativos para el receptor de andrógenos y los de alto grado tienen el mismo fenotipo que los CCS, presentan características apocrinas bien desarrolladas y son receptores de andrógenos positivos y negativos para S-100. Además, el CI de alto grado se debe diagnosticar con precaución y realizar un muestreo exhaustivo para excluir un componente invasivo (Ihrlér y cols. 2018; El-Naggar y cols. 2017; Seethala y Stenman 2017; Barnes y cols. 2005).

- **Adenocarcinoma Polimorfo (AdP)**

Sin duda es la entidad más polémica en la clasificación actual debido a que era denominado como "adenocarcinoma polimorfo de bajo grado", pero se eliminó la gradificación; los argumentos para omitir el "bajo grado" fueron que esta neoplasia

presenta un comportamiento biológico más agresivo por que muestra infiltración a estructuras adyacentes y la recurrencia local es del 10 al 33%, así como metástasis regionales del 9-15%, asimismo las metástasis distantes y la muerte son excepcionalmente raras (Ihrlar y cols. 2018; El-Naggar y cols. 2017; Seethala y Stenman 2017).

Esta neoplasia afecta mayormente a mujeres en una razón 2:1 con una media de edad de 59 años, la localización más común es el paladar. Esta neoplasia está constituida por células de tamaño variado con núcleos ovals y nucléolos mínimamente hipercromático, los patrones de crecimiento son lobulados, trabecular, micro quístico o cribiforme (como en el carcinoma adenoideo quístico), sólido y papilar-quístico siendo este, de comportamiento más agresivo, en algunos casos se pueden identificar focos de células oncocíticas, claras, escamosas o bien células mucosas; el estroma tumoral puede ser mucinoso o hialinizado y la afectación perineural es común. Debido a que comparte características histopatológicas con el CAQ, es importante su distinción debido a que el de AdCP presenta un comportamiento más agresivo (Ihrlar y cols. 2018; El-Naggar y cols. 2017; Seethala y Stenman 2017).

2.3.1.3 Entidades fusionadas

- Adenocarcinoma no específico (NOS)

Inicialmente, el adenocarcinoma NOS fue uno de los tipos más comunes de carcinoma de glándulas salivales, debido a que, en esta categoría se incluían las neoplasias que no cumplían los criterios descritos de las otras entidades, sin embargo, esto ha cambiado con el estudio y la caracterización de estos tumores, en la clasificación del 2005 de estas

entidades, se identificaron los carcinomas del conducto salival con patrones cribiformes y micropapilares.

En la clasificación de la OMS en el año del 2017, se redujeron el número de categorías, para lograr esto se combinaron el cistadenocarcinoma, el adenocarcinoma mucinoso y el adenocarcinoma de tipo intestinal en la categoría de adenocarcinoma NOS, debido a que comparten características histológicas y pronósticas, asimismo son pocos e inespecíficos los casos reportados (El-Naggar y cols. 2017). Esta neoplasia afecta mayormente a la glándula parótida, dentro de las características histopatológicas se considera que está constituido por células cuboidales, columnares, poligonales, claras, mucinosas, oncocitoides y/o plasmocitoides con una variedad de patrones de distribución, incluidos pequeños nidos que confluyen, cordones o áreas sólidas, así como estroma densamente celular y estructuras ductales glandulares (Ihrler y cols. 2018; El-Naggar y cols. 2017).

- **Carcinoma de bajo grado**

Este término colectivo resume en dos apartados las entidades antiguas extremadamente raras denominadas como “carcinoma de células pequeñas” y “carcinoma de células grandes” (Seifert y Sobin 1991), cada una con y sin criterios inmunohistoquímicos de diferenciación neuroendocrina. Debido a la falta de características histológicas e inmunohistoquímicas, generalmente se debe hacer referencia al diagnóstico diferencial de una metástasis de la glándula salival por otros tipos de carcinomas primarios, su comportamiento es agresivo y el pronóstico es desfavorable (Ihrler y cols. 2018; El-Naggar y cols. 2017; Barnes y cols. 2005).

2.3.2 Neoplasias malignas más frecuentes

- **Carcinoma mucoepidermoide (CME)**

El CME es la neoplasia maligna de glándula salival más frecuente, que afecta en mayor proporción a la glándula parótida seguida del paladar, afecta a niños y adultos jóvenes, con mayor incidencia en la segunda década de vida. El CME se caracteriza por la proliferación de células escamosas, intermedias y mucosas, con dos principales patrones de disposición el primero de ellos es quístico (predominantemente en los tumores de bajo grado) y sólido en aquellos casos de grado intermedio o bien de alto grado, la presencia de material mucoide nos ayudan a identificar esta neoplasia cuando las células son muy pleomórficas; el material de aspecto mucoide es positivo a las tinciones de histoquímica de Azul Alciano y Mucicarmín. Se pueden identificar focos de células claras, oncocíticas, así como en raras ocasiones áreas esclerosantes o queratinizaciones. Para la gradificación de esta neoplasia es importante la consideración de pleomorfismo y áreas de necrosis (El-Naggar y cols. 2017).

- **Carcinoma adenoideo quístico (CAQ)**

El CAQ es una neoplasia de crecimiento lento que ocurre con mayor frecuencia en glándulas salivales mayores en personas con edad media de 57 años, con predominio ligero por el sexo femenino (1.5:1); está constituida por células epiteliales y mioepiteliales (células pequeñas con escaso citoplasma, núcleo pequeño, angulado e hipercromático), los patrones de disposición son sólido, tubular y cribiforme siendo este el más frecuente, se observa matriz basófila en los espacios no ocupados por células neoplásicas, en los tumores más agresivos se observa necrosis. La invasión perineural es frecuente y usualmente los individuos refieren dolor o parestesia de nervio facial o lingual (El-Naggar y cols. 2017).

- **Carcinoma de células claras (CCC)**

Es una neoplasia maligna de bajo grado, constituida por células de citoplasma claro con hialinizaciones (PAS diastasa positivo), los patrones de disposición son nidos, mantos, islas, cordones y trabéculas, también se pueden identificar células epiteliales entremezcladas en la lesión, así como estructuras ductales glandulares; el estroma en algunos casos se encuentra hialinizado o esclerótico, aunque en su mayoría se observa mixoide, asimismo la invasión perineural y ósea es común. Esta neoplasia afecta con mayor frecuencia la glándula parótida, los individuos afectados se encuentran entre la sexta y séptima década de vida, sin predilección por ningún sexo (El-Naggar y cols. 2017).

- **Carcinoma mioepitelial (CM)**

Es una neoplasia que afecta la glándula parótida seguida del paladar, dolorosa y de crecimiento rápido, puede involucrar al nervio facial. Histológicamente está constituida por células mioepiteliales (plasmocitoides, fusiformes o epiteloides) dispuestas sobre un estroma mixoide o hialinizado, los patrones de disposición son sólidos, trabeculares y reticulares, se pueden identificar focos de células claras y la presencia de comedonecrosis es fundamental para el diagnóstico, debido al crecimiento tumoral (El-Naggar y cols. 2017).

- **Carcinoma ex adenoma pleomorfo (CeAP)**

El CeAP es una neoplasia maligna que se desarrolla de forma primaria o bien es recurrencia del 12% de los casos de un adenoma pleomorfo. El componente de carcinoma puede ser puramente epitelial o mioepitelial, con infiltración en tejido glandular o bien extra glandular. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, entre la sexta y

séptima década de vida. La mayoría de los casos surgen en la glándula parótida y son de crecimiento rápido.

El CeAP no debe considerarse un diagnóstico independiente, porque el tipo y extensión del componente de carcinoma impacta en el manejo de los pacientes.

El tipo histológico depende del pleomorfismo y del fenotipo, es importante que para el diagnóstico de esta neoplasia debemos observar los componentes característicos del adenoma pleomorfo o bien historia de haber presentado esta neoplasia (El-Naggar y cols. 2017).

3. Planteamiento del problema y justificación

Los TMGS constituyen un grupo de neoplasias que en algunos casos pueden presentar similitud histopatológica, lo cual pudiera dificultar su correcto diagnóstico.

La OMS modificó en 2017 la clasificación de TMGS en un intento por simplificarla. Si bien se incorporó una entidad nueva, se redujeron sustancialmente las categorías dado que se ha documentado su similitud clínica y pronóstica. Asimismo, la incorporación de métodos auxiliares de diagnóstico novedosos ha permitido facilitar el diagnóstico de estas neoplasias.

No existen estudios que analicen el impacto de esta reclasificación, por lo que el presente estudio pretende reclasificar los TMGS de un laboratorio de servicio y docencia de Patología y Medicina Bucal, con el fin de aportar información útil acerca de la frecuencia de los TMGS y sus características clínicas e histopatológicas en el contexto de la clasificación 2017 de la OMS.

4. Objetivos

Objetivo general

Describir las características clínico-histopatológicas de los TMGS del Laboratorio de Histopatología de la UAM-X, en el periodo comprendido del año 1980-2017 para su posible reclasificación de acuerdo con los criterios de la OMS del año 2017.

Objetivos específicos

- Establecer la frecuencia de TMGS diagnosticados en el Laboratorio de Histopatología de la UAM-X de 1980 a 2017.
- Describir las características clínicas de los individuos afectados por TMGS.
- Describir las características histopatológicas de los TMGS, y realizar el diagnóstico de acuerdo con la clasificación de la OMS 2017.

- Comparar los diagnósticos previos con el obtenido a partir de la clasificación de la OMS 2017.

5. Método

5.1 Diseño de estudio

Estudio transversal, descriptivo y retrolectivo en el que se incluyeron laminillas correspondientes a casos de TMGS, diagnosticados en el Laboratorio de Histopatología de la UAM-Xochimilco de 1980 a 2017.

5.2 Criterios

Criterios de inclusión

- Casos con diagnóstico de TMGS provenientes de los archivos del Laboratorio de Histopatología de la UAM-X diagnosticados entre 1980 y 2017, que cuenten con suficiente información clínica y tejido para su evaluación histopatológica.

Criterios de eliminación

- Casos diagnosticados como TMGS que al ser analizado correspondan a otro diagnóstico histopatológico.

5.3 Procedimientos de laboratorio

Para la identificación de los casos, se realizó una consulta en las bitácoras del archivo de biopsias, de la base de datos del Laboratorio de Histopatología de la UAM-X seleccionando, las biopsias con diagnóstico de TMGS, se buscaron las laminillas y bloques para su revisión histopatológica y re-evaluación de cada caso.

5.3.1 Evaluación histopatológica

Se llevó a cabo mediante el análisis histopatológico, en laminillas teñidas con Hematoxilina y Eosina, adicionalmente se solicitarán las tinciones de histoquímica: PAS, Mucicarmín y Azul Alciano, en los casos que fue necesario para el apoyo del diagnóstico.

La información que se obtuvo de cada uno de los casos fue: tipo celular, patrón de disposición, presencia o ausencia de cápsula, grado de pleomorfismo, invasión vascular y perineural, porcentaje de necrosis, así como el número de mitosis por campo de 40 X y el diagnóstico previo, de cada caso. Los datos obtenidos se registraron en la ficha de recolección, diseñada para el estudio (anexo 1).

5.3.2 Evaluación clínica

Se revisó la información clínica disponible, de cada uno de los casos seleccionados como: edad, sexo, localización, lesión elemental y hallazgos radiográficos, la información se registró en la ficha de recolección (anexo 1).

5.3.3 Técnicas de inmunohistoquímica

La utilización de técnicas de inmunohistoquímica fue para la confirmación del diagnóstico, tales tinciones son: proteína S-100, mamaglobina y STAT5. Las reacciones de inmunohistoquímica se realizaron en el Laboratorio de Inmunopatología y Patología Molecular del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) utilizando el sistema

automatizado de BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems, Tucson Arizona, EUA), el cual realizó el procedimiento mediante los siguientes pasos:

1. Se efectuaron cortes de 4 μ de espesor y se colocaron en laminillas electrocargadas, estas se introdujeron en las platinas del aparato.
2. Se realizó la desparafinación de los cortes por calor (72°C durante 30 minutos).
3. Posteriormente se realizaron tres lavados de 5 minutos cada uno utilizando xileno.
4. Se procedió a rehidratar los tejidos mediante lavados de 5 minutos en cada uno en los alcoholes en concentración decreciente (100%, 95% y 80%) hasta llegar a agua destilada.
5. El bloqueo de peroxidasa endógena se realizó con peróxido de hidrógeno al 3% durante 20 minutos.
6. Después de bloquear con suero de bloqueo universal (Ventana Medical Systems Inc, Tucson, Arizona) durante 30 minutos, las muestras se incubaron con el anticuerpo primario (S-100, mamaglobina, STAT 5 respectivamente) a 4°C.
7. Posteriormente se incubaron con el anticuerpo secundario marcado con biotina y estreptavidina peroxidasa durante 30 minutos (Ventana Medical Systems Inc, Tucson, Arizona).
8. El revelado, se realizó con sustrato 3,3'-tetrahidrocloruro de Diaminobencidina (Ventana Medical Systems Inc, Tucson, Arizona).
9. Después se procedió a contrastar con hematoxilina (Ventana Medical Systems Inc, Tucson, Arizona).
10. Posteriormente las muestras se deshidrataron y montaron para su evaluación.

Se realizó acondicionamiento celular estándar (según recomendaciones de Ventana) para la recuperación de antígenos.

La evaluación de las laminillas se realizó en un microscopio multicabezal Olympus BX40F.

5.3.4 Clasificación OMS 2017

Para su reclasificación los examinadores (MGG, AHM, KPD) realizaron 3 sesiones de calibración, obteniendo una Kappa ≥ 0.85 . Los criterios que se utilizaron son los descritos en la clasificación de la OMS del año 2017, la cual registró 21 categorías de acuerdo con las modificaciones realizadas por los expertos en el tema (anexo 2).

Cabe señalar que en esta clasificación se describió una nueva entidad denominada como carcinoma secretor, caracterizada por la proliferación de células pequeñas con citoplasma eosinófilo granular o vacuolado, núcleo hipercromático uniforme, dichas células se encuentran entremezcladas con material eosinófilo proteínaceo y el patrón de disposición es micro quístico, sólido, tubular, folicular o papilar quístico, que se caracteriza por presentar células pequeñas con citoplasma eosinófilo granular o vacuolado, así como núcleo uniforme, dispuestas en patrón microquístico, sólido, tubular, folicular o papilar quístico, entremezclado con material eosinófilo proteínaceo.

Se agruparon entidades anteriormente reconocidas de forma individual en otra categoría, como es el caso del adenocarcinoma NOS en el que se congregaron; el cistadenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso y adenocarcinoma tipo intestinal. El adenocarcinoma NOS está constituido por células cuboidales, columnares, poligonales, claras, mucinosas, oncocitoides, y/o plasmocitoides con una variedad de patrones de distribución incluidos

pequeños nidos que confluyen, cordones o áreas sólidas, así como estroma densamente celular, estructuras ductales glandulares. Fue importante la reevaluación de estas entidades para su evaluación y asignación de diagnóstico apropiado.

Las modificaciones en nomenclatura fueron, en entidades donde las características histopatológicas descritas con anterioridad no fueron modificadas como es el caso de carcinoma de células acinares, carcinoma intraductal, carcinoma de células claras, así como adenocarcinoma polimorfo, en esta última neoplasia únicamente se eliminó la gradificación porque en los seguimientos de los pacientes se observó mayor agresividad.

El resto de las categorías conservaron su nomenclatura y criterios diagnósticos descritos con anterioridad en la clasificación de la OMS del año 2005.

5.4 Análisis estadístico

Con el propósito de describir los datos obtenidos se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión. Para la diferencia de proporciones se utilizó Chi^2 o bien exacta de Fisher, utilizando el programa JMP.

5.5 Consideraciones éticas

El presente estudio puede clasificarse como investigación retrospectiva, en la que no se realizan intervenciones ni modificaciones en las variables, por eso se puede catalogar como de bajo riesgo.

Debido a que las muestras se encontraban resguardadas en el Laboratorio de histopatología, el riesgo para el paciente es inexistente. Únicamente se desea incrementar el conocimiento sobre las lesiones descritas y mejorar el diagnóstico de estas, así como conocer la frecuencia de TMGS de acuerdo con estudios previos.

Se asegura la confidencialidad de los datos clínicos de los individuos involucrados, los cuales se utilizarán con fines estadísticos y no podrá relacionarse con ellos.

6. Resultados

En el presente estudio se analizaron 34 casos de TMGS, que representaron el 0.29% del total de 11,470 casos recibidos en el laboratorio de histopatología de la UAM-X de 1980 a 2017 (figura 1). Los hombres fueron los más afectados (20 casos) con mediana de edad de 50 años, veintisiete (79.4%) de los 34 casos se presentaron, en glándulas salivales menores.

5.1 Características clínicas

Como se muestra en el cuadro 1, la localización más frecuente fue el paladar duro 41.1%, seguido por la mucosa bucal 20.5%. En relación con las glándulas salivales mayores, la más afectada fue la glándula submandibular 8.8% (3 casos). Por otra parte, de los 18 casos con registro de datos clínicos, la lesión elemental más frecuentemente observada, fue el tumor con el 72.2%, seguido por la lesión de aspecto nodular; la consistencia, únicamente fue registrada en 16 casos, y en la mitad de estos fue firme, y sólo en 9 casos se reportaron hallazgos radiográficos y de estos 7 casos (77.8%) fueron registrados como lesión radiolúcida, 11.1% como lesión radiopaca y 11.1% fueron lesiones de aspecto mixto.

5.2 Características histopatológicas

En el cuadro 2, se muestra, cuál fue el diagnóstico histopatológico emitido antes de la nueva clasificación publicada por la OMS el en año 2017, donde 20 casos (58.8%) fueron diagnosticados como carcinoma mucoepidermoide, 7 (20.6%) como carcinoma adenoideo quístico, 2 (5.9%) adenocarcinoma NOS y solo se observó un solo caso 2.9% de neoplasias menos frecuentes.

Con la nueva clasificación propuesta en el año 2017 por OMS y aplicando los criterios establecidos por esta, se realizaron modificaciones pertinentes en el diagnóstico, de algunos de los casos, en relación con su categoría, nomenclatura y estadificación, como se describen a continuación (cuadro 3).

5.3 Modificaciones histológicas por categoría

La modificación más sobresaliente de la clasificación del 2017 fue, el caso de adenocarcinoma de células acinares, que, de acuerdo con las características histológicas y las nuevas técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular, este carcinoma cambio su nomenclatura como carcinoma secretor. La localización de este caso fue en la mucosa bucal, y en la revisión histopatológica, cumplió con todos criterios establecidos recientemente, como es la presencia de células con citoplasma granular eosinófilo, positivas a las tinciones PAS diastasa y mucicarmín, el núcleo de estas células se observó con ligero pleomorfismo y nucléolo prominente, así como la presencia de material proteináceo entremezclado con las células tumorales (figura 2).

Para corroborar este diagnóstico, se contó con un informe del INCan sobre los resultados de las tinciones de inmunohistoquímica como: proteína S-100, mamaglobina y STAT5, los

cuales fueron positivos para los tres tipos de tinción, y con métodos de biología molecular se comprobó la fusión del gen *ETV6-NTRK3*, con lo cual se demostró el diagnóstico de carcinoma secretor.

Asimismo, otro caso que fue diagnosticado como cistadenocarcinoma mucoproduccion y al aplicar los criterios de la clasificación de la OMS del año 2017, se cambió de categoría a adenocarcinoma NOS, debido a que en la revisión histopatológica se identificaron múltiples cavidades quísticas, revestidas por células cuboidales y cilíndricas ciliadas dispuestas en un patrón papilar de tipo intestinal, así como la presencia de material mucoide en las áreas quísticas.

Las siguientes dos modificaciones fueron, resultado de la reevaluación histopatológica, así como con nuevos rebajes, el primer caso fue registrado como carcinoma mucoepidermoide de alto grado, pero la histología correspondió con un carcinoma adenoideo quístico patrón tubular en donde se observaron células epiteliales y mioepiteliales neoplásicas con núcleo hiperromático, dispuestas en patrón tubular, cumpliendo con los criterios de la neoplasia antes mencionada. El segundo caso fue diagnosticado como carcinoma adenoideo quístico patrón sólido, cuyas características histológicas correspondieron a carcinoma ductal salival (figura 5), caracterizado por células epiteliales, con moderado pleomorfismo celular y nuclear, así como nucléolos prominentes y mitosis atípicas, estas células se encontraban revistiendo los ductos salivares, al centro de estos, se identificó la presencia de comedonecrosis y algunas áreas de apariencia cribiforme.

6.4 Modificaciones de nomenclatura

Por otra parte, se realizaron evidentes modificaciones de nomenclatura, pero los criterios histológicos continuaron apoyando los diagnósticos. En el presente estudio, solo se modificó un caso que fue diagnosticado como adenocarcinoma de células claras, en donde se eliminó el término “adeno” y actualmente el diagnóstico es de carcinoma de células claras.

6.5 Modificación en la estadificación:

El diagnóstico previamente emitido de CME de bajo grado, fue estadificado en este trabajo como CME de grado intermedio, dado que no presentó, el 20% correspondiente a áreas quísticas y más bien las características histológicas, fueron de células neoplásicas (mucosas, epidermoides e intermedias) dispuesta en un patrón sólido con escasos focos de mucina extravasada (figura 6).

En esta investigación, se identificaron dos casos con el diagnóstico de CME de grado intermedio, uno de ellos en la reevaluación histopatológica presentó, múltiples áreas quísticas con abundantes células secretoras y en menor proporción células epidermoides e intermedias, así como cuantioso material mucoide PAS positivo (figura 7) y en el segundo caso se observaron, células de predominio intermedio, extensas áreas de necrosis (figura 7), invasión vascular, pleomorfismo nuclear y celular, por lo que, se modificaron a CME de bajo grado y de alto grado respectivamente.

Asimismo, se encontró, un solo caso con el diagnóstico de adenocarcinoma NOS moderadamente diferenciado, que, de igual manera, en su reevaluación histológica presentó criterios de adenocarcinoma NOS de alto grado, confirmándose la presencia de abundante pleomorfismo nuclear y celular, así como la presencia de 2 a 3 mitosis por campo de 40X.

La última modificación en cuanto a la estadificación fue el carcinoma adenoideo quístico grado sólido, por CAQ patrón cribiforme, ya que las células epiteliales y mioepiteliales neoplásicas se disponían en un patrón cribiforme, con aspecto de queso gruyere.

6.6 Frecuencia de TMGS

En el cuadro 4, podemos observar la frecuencia de los TMGS con la clasificación de la OMS del año 2017. La neoplasia más frecuente fue el CME (19/55.9%) y al estadificarlos el más representativo fue el de bajo grado (11/32.3%). Los hombres fueron los más afectados por el CME (10/52.6%) y sólo en cuatro casos se registró como una lesión radiolúcida (cuadro 5). La segunda neoplasia más frecuente es el carcinoma adenoideo quístico (7/20.6%) y de acuerdo con la asignación del patrón histológico y la disposición de las células neoplásicas el más frecuente fue el CAQ patrón cribiforme (4/11.8%) (cuadro 4).

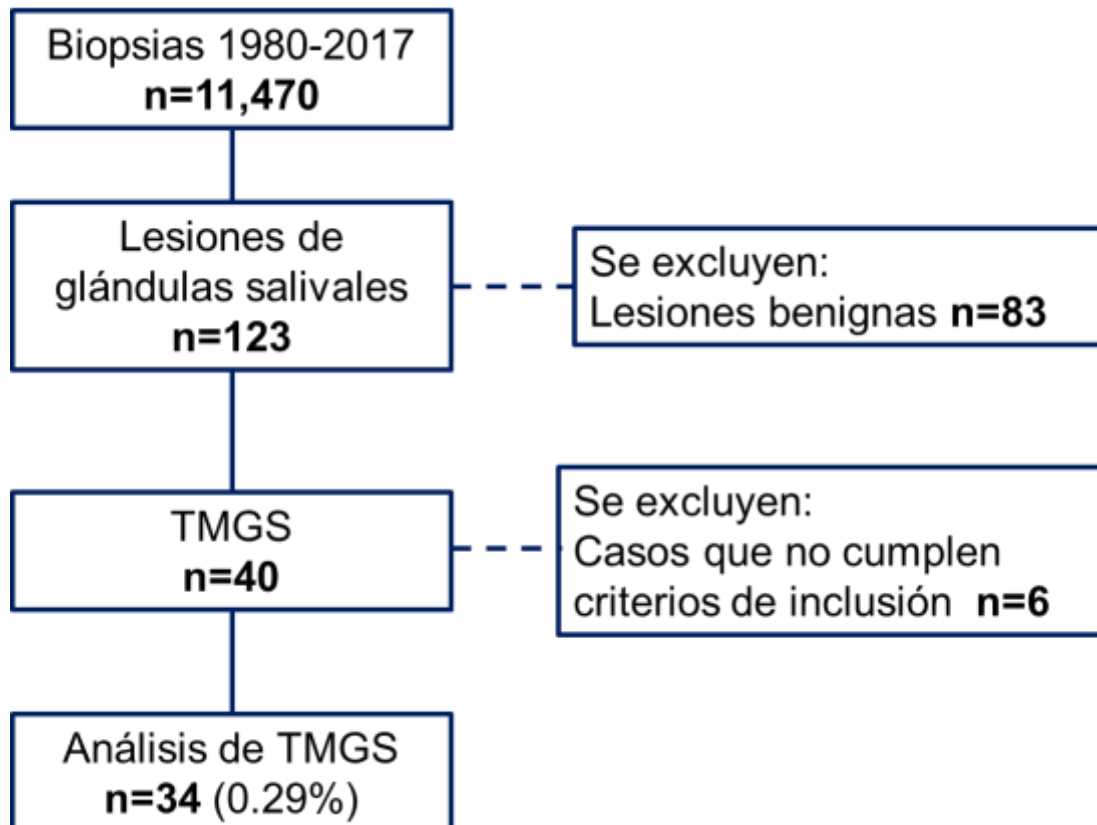


Figura 1. Distribución de biopsias del Laboratorio de Histopatología de la UAM Xochimilco en el periodo comprendido de 1970 a 2017.

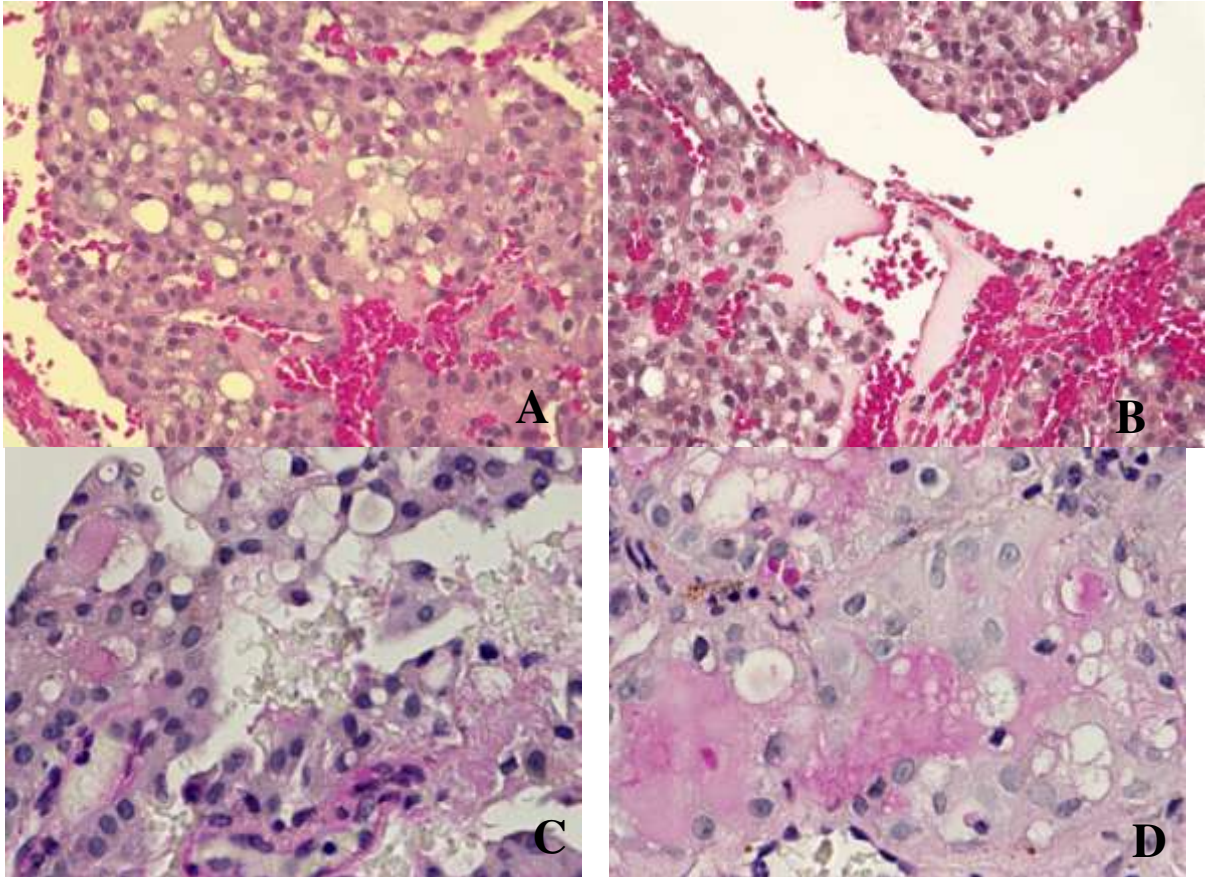


Figura 2. Fotomicrografía en H&E de carcinoma secretor. **A** Células con citoplasma granular eosinófilo con núcleo hipercromático (20X). **B** Material proteináceo entre células tumorales (20X). **C** Células neoplásicas PAS positivo en gránulos citoplasmáticos (20X). **D** Tinción PAS positivo con aspecto globular (40X).

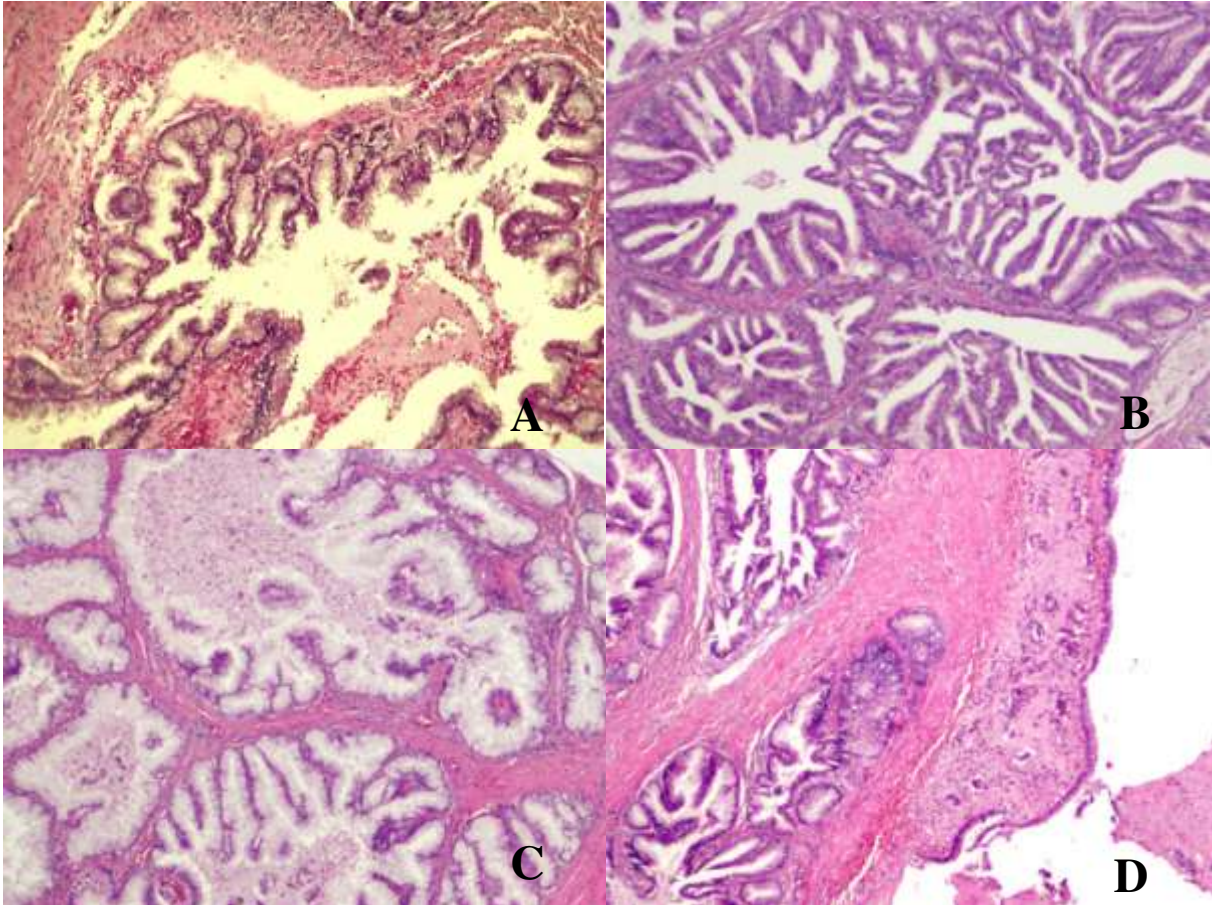


Figura 3. Fotomicrografía en H&E de adenocarcinoma NOS. **A** Cavitya quística, revestida por célula neoplásicas con patrón papilar de tipo intestinal (10X). **B** Múltiples cavityas quísticas revestidas por células cilíndricas dispuestas en patrón papilar tipo intestinal (20X). **C** Material eosinófilo de aspecto mucoide (20X). **D** Borde sin libre de lesión.

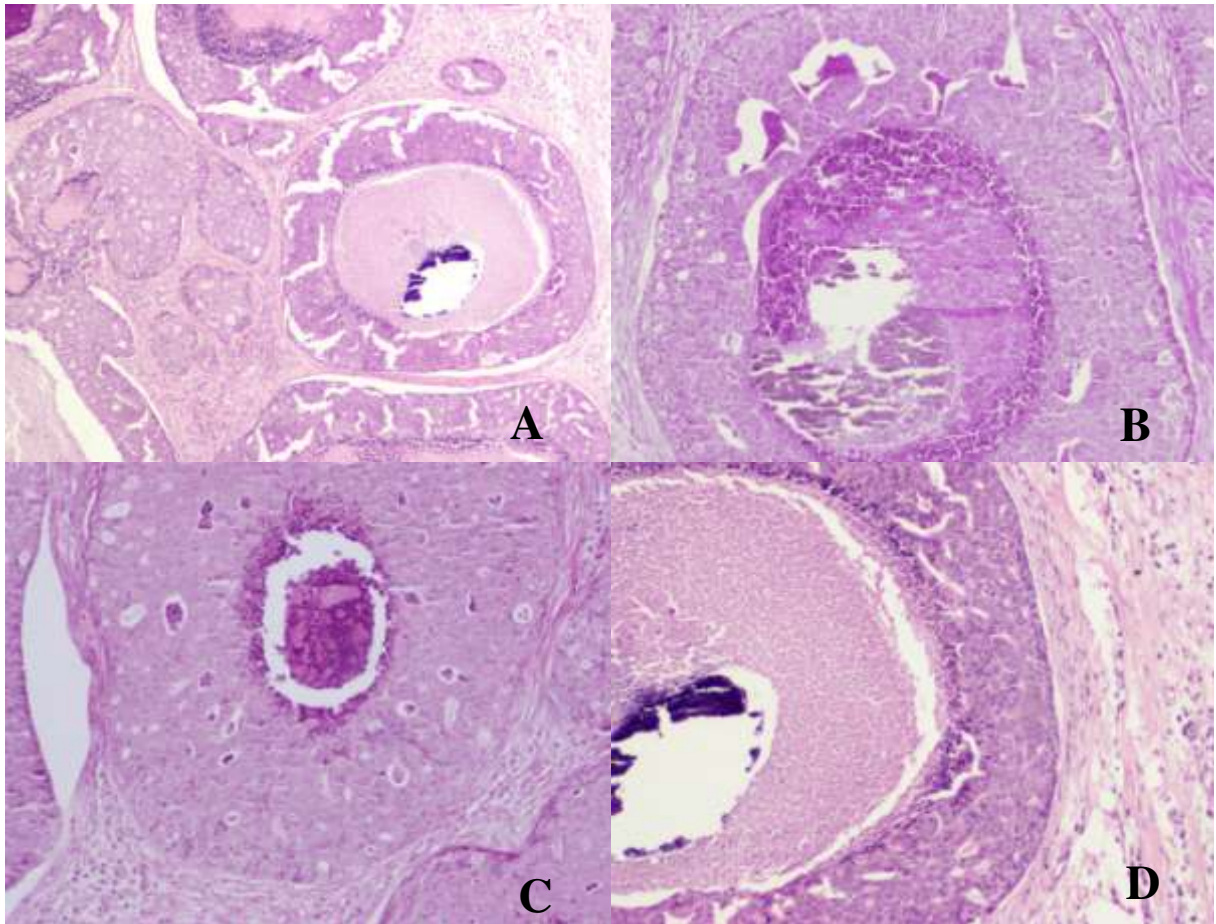


Figura 4. Fotomicrografía en H&E de carcinoma ductal salival. **A y B** Áreas de comedonecrosis intraductal (10X y 20X). **C y D** Pleomorfismo celular y nuclear de las células epiteliales neoplásicas (40X y 20X).

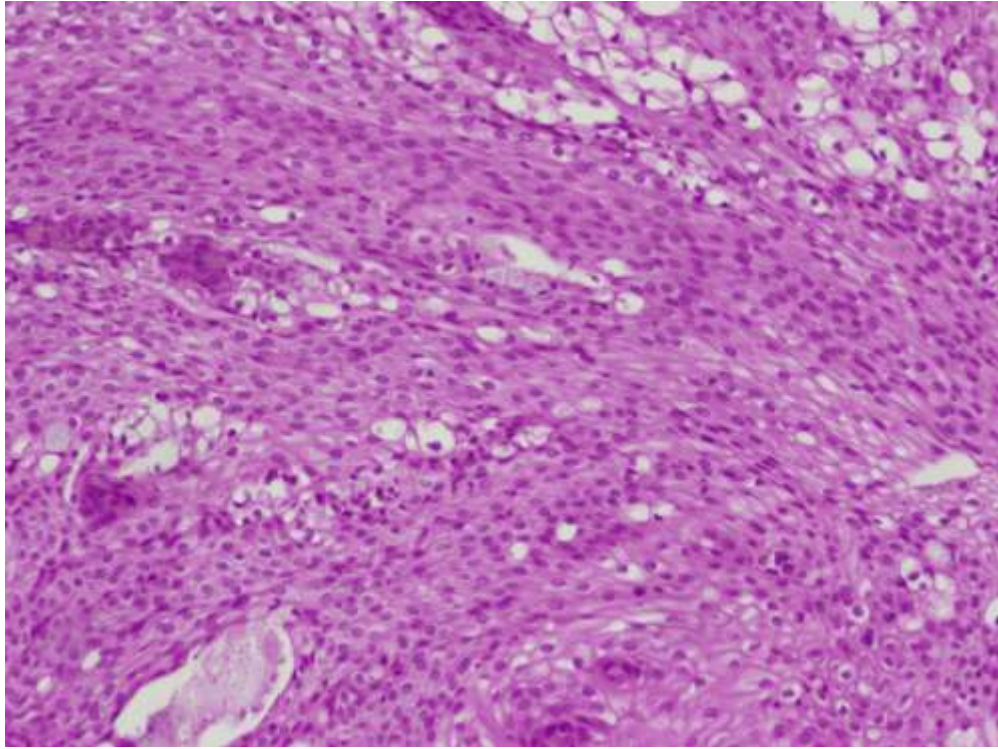


Figura 5. Fotomicrografía en H&E de carcinoma mucoepidermoide de grado intermedio, se observan células epidermoides dispuestas en patrón sólido, así como la presencia de células secretoras, claras y material de aspecto mucoso (10X).

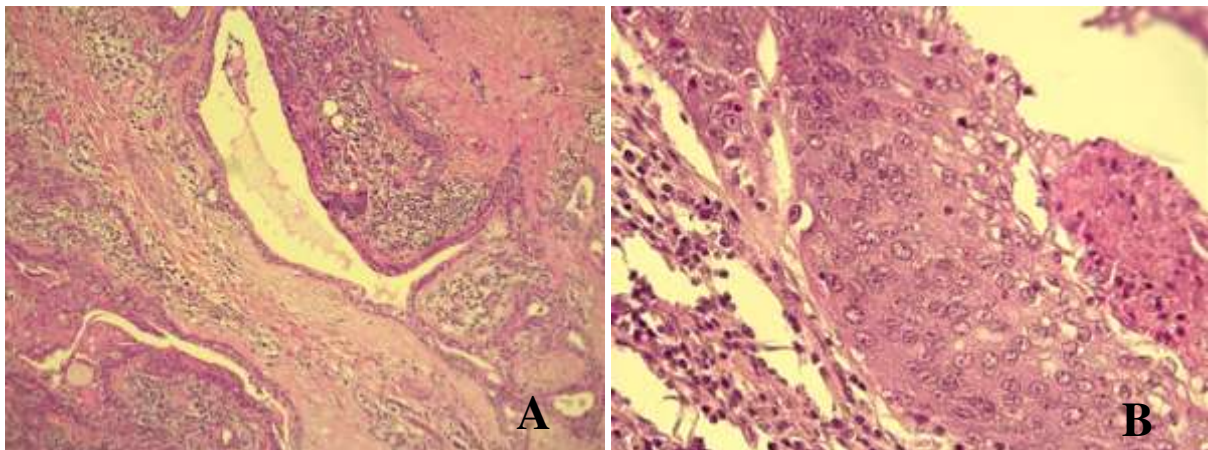


Figura 6. Fotomicrografía en H&E de: **A** Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado, con presencia de áreas quísticas, así como presencia de células mucosecretoras, epidermoides e intermedias (10X). **B** Carcinoma mucoepidermoide de alto grado, con abundante pleomorfismo nuclear u celular, así como extensas áreas de necrosis (40X).

Cuadro 1. Características clínicas de individuos con TMGS del laboratorio de histopatología de la UAM-X en el periodo 1980-2017.

	n=34
	n (%)
Sexo	
Masculino	20 (58.8)
Femenino	14 (40.0)
Edad	
Mediana (Q ₁ -Q ₃)	50 (37-66)
Localización	
Glándulas salivales menores	27 (79.4)
Paladar duro	14 (41.1)
Mucosa bucal	7 (20.5)
Paladar blando	2 (5.9)
Piso de boca	2 (5.9)
Mucosa labial	1 (2.9)
Área retromolar	1 (2.9)
Glándulas salivales mayores	5 (14.7)
Submandibular	3 (8.8)
Parótida	2 (5.9)
No específico	2 (5.9)
Lesión elemental (n=18)	
Tumor	13 (72.2)
Nódulo	3 (16.6)
Úlcera	1 (5.6)
Placa	1 (5.6)
Consistencia (n=16)	
Firme	8 (50.0)
Blanda	6 (37.5)
Indurado	2 (12.5)

Q₁-Q₃: Intervalo intercuartilar

Cuadro 3. Modificaciones de diagnóstico de TMECS en el laboratorio de histopatología de la UAM-X en el periodo 1980-2017 de acuerdo con el diagnóstico previo a la aplicación de la clasificación de la OMS en 2017.

Diagnóstico previo	n (%)
CME	20 (58.8)
CME de bajo grado	11 (32.4)
CME de grado intermedio	3 (8.8)
CME de alto grado	6 (17.6)
CAQ	7 (20.6)
CAQ grado II patrón tubular	3 (8.8)
CAQ grado II patrón cribiforme	2 (5.9)
CAQ patrón sólido	2 (5.9)
Adenocarcinoma NOS	2 (5.9)
Adenocarcinoma NOS de bajo grado	1 (2.9)
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	1 (2.9)
Cistadenocarcinoma mucoproducor	1 (2.9)
Adenocarcinoma de células acinares	1 (2.9)
Carcinoma ductal salival	1 (2.9)
Adenocarcinoma de células claras	1 (2.9)
Carcinoma ex adenoma pleomorfo	1 (2.9)

CME=Carcinoma mucoepidermoide, CAQ=Carcinoma adenoideo quístico, NOS=No específico

Diagnóstico previo	Diagnóstico actual
Cuadro 4. Frecuencia de 34 cambios de categoría (4/34) de histopatología de la	
Adenocarcinoma de células acinares	→ Carcinoma secretor
Cistadenocarcinoma mucoproducor	→ Adenocarcinoma NOS (alto grado)
CME de alto grado	→ CAQ patrón tubular
Carcinoma adenoideo quístico patrón sólido	→ Carcinoma ductal salival
Cambios en nomenclatura (1/34)	
Adenocarcinoma de células claras	→ Carcinoma de células claras
Cambios en la estadificación (5/34)	
CME de bajo grado	→ CME de grado intermedio
CME de grado intermedio	→ CME de bajo grado
CME de grado intermedio	→ CME de alto grado
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	→ Adenocarcinoma NOS de alto grado
CAQ sólido grado II	→ CAQ patrón cribiforme
CME=Carcinoma mucoepidermoide, CAQ=Carcinoma adenoideo quístico, NOS=No específico	

UAM-X de acuerdo con los criterios de la clasificación de la OMS en 2017.

Diagnóstico OMS 2017	n (%)
CME Cuadro 5. Características clínicas de los 19 individuos con CME del	19 (55.9)
CME de bajo grado	11 (32.3)
CME de grado intermedio	2 (5.9)
CME de alto grado	6 (17.6)
CAQ	7 (20.6)
CAQ patrón tubular	4 (11.8)
CAQ patrón cribiforme	3 (8.8)
Adenocarcinoma NOS	3 (8.8)
Adenocarcinoma NOS de bajo grado	1 (2.9)
Adenocarcinoma NOS de alto grado	2 (5.9)
Carcinoma secretor	1 (2.9)
Carcinoma ductal salival	2 (5.9)
Carcinoma de células claras	1 (2.9)
Carcinoma ex adenoma pleomorfo	1 (2.9)

CME=Carcinoma mucoepidermoide, CAQ=Carcinoma adenoideo quístico, NOS=No específico

laboratorio de histopatología de la UAM-X.

	n=19	
	n	(%)
Sexo		
Masculino	10	(52.6)
Femenino	9	(47.4)
Edad		
Mediana	52	
Localización		
Glándulas salivales menores		
Paladar duro	12	(63.1)
Mucosa bucal	4	(21.0)
Paladar blando	1	(5.3)
Área retromolar	1	(5.3)
Glándulas salivares mayores		
Submandibular	1	(5.3)
Lesión elemental (n=9)		
Tumor	6	(66.7)
Nódulo	2	(22.2)
Placa	1	(11.1)
Consistencia (n=9)		
Firme	5	(50.0)
Blanda	3	(37.5)
Indurado	1	(12.5)
Hallazgos radiográficos (n=4)		
Radiolúcido	4	(100)

7. Discusión

Lo importante de este trabajo fue la reevaluación y descripción de las características clínico-histopatológicas de los TMGS, de un Centro de Diagnóstico de Referencia Universitario de Histopatología Bucal de la UAM-X, en el contexto de la nueva clasificación propuesta por la OMS en el año 2017. En esta investigación las modificaciones de diagnóstico, se estratificaron por cambios en: la categoría, nomenclatura y estadificación, dichas modificaciones representaron el 29.4 % del total de las neoplasias malignas de glándulas salivales, en contraste con lo reportado por Pereira da Silva y cols. 2018, quienes modificaron el 17.1% del total de las neoplasias malignas que ellos estudiaron, y de estas modificaciones, solo un caso cambió de categoría, donde lo reclasificaron de carcinoma de células acinares a carcinoma secretor (CS), tal modificación resultó una de las mismas del presente estudio. Cabe resaltar que la investigación de Pereira y cols. 2018 fue un estudio multicéntrico en población brasileña, en donde estudiaron 970 neoplasias malignas, y en nuestro caso únicamente se estudiaron 34 tumores malignos en un grupo de población mexicana.

El CS es una neoplasia recientemente reconocida por la OMS; sin embargo, fue descrita por primera vez en 2010 por Alena Skálová y cols. como carcinoma secretor análogo mamario (El-Naggar y cols. 2017), es una neoplasia que se debe diferenciar principalmente del carcinoma de células acinares y algunas otras neoplasias, con las que comparte patrones histológicos tal es el caso de adenocarcinoma NOS (Pereira da Silva y cols. 2018).

En esta investigación el caso estudiado se localizó en glándulas salivales menores, semejante a lo reportado en otras investigaciones (Pereira da Silva y cols. 2018; Serrano-Arévalo y cols. 2015; Bishop y cols. 2013; Chiosea y cols. 2012), lo que difiere a lo

registrado por la OMS, en donde se señala que el sitio de predilección es en glándula parótida (El-Naggar y cols. 2017), no tiene predilección por sexo, pero en el presente trabajo el género masculino fue el afectado, lo que es similar a lo descrito en otras series de casos (Douglas 2014; Serrano-Arévalo y cols. 2015). Asimismo, no existe información acerca de predilección racial. Con base en la evidencia de estudios de biología molecular, se ha comprobado que el CS presenta la fusión del gen *ETV6-NTRK3*, lo que concuerda con el CS registrado en este estudio. En los últimos años y después del descubrimiento de esta entidad, se ha encontrado que no todos los casos de CS cumplen con la fusión de este gen (Connor y cols. 2012; Skálová y cols. 2014), igualmente esta fusión se ha reportado en otras neoplasias como: fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico, leucemia mieloide aguda (Serrano-Arévalo y cols. 2015; Knezevich y cols. 1998) y recientemente en el carcinoma papilar tiroideo (Dogan y cols. 2016). La importancia de la identificación de esta neoplasia recae en el comportamiento biológico, ya que se ha reportado un mayor porcentaje de metástasis a nódulos linfáticos cervicales (>25%) (El-Naggar y cols. 2017; Seethala y Stenman 2017). En la más reciente clasificación de la OMS los criterios diagnósticos de esta entidad son muy claros y específicos, adquiriendo gran relevancia en la descripción de esta nueva entidad, resultado de una continua investigación de estas neoplasias.

Uno de los TMGS poco frecuente, es el cistadenocarcinoma mucoprodutor (CM), que en la nueva clasificación de la OMS fue considerado como sinónimo de carcinoma intraductal y adenocarcinoma mucinoso, considerándolo como una variante del adenocarcinoma NOS. El CM fue una de las neoplasias bien reconocidas en la clasificación de la OMS en el año 2005, por presentar características histológicas específicas, pero son entidades raramente

identificadas (El-Naggar y cols. 2017). En esta revisión histopatológica sólo se identificó un caso anteriormente designado como cistadenocarcinoma mucoproducente con patrón papilar de tipo intestinal, para este estudio, nosotros consideramos importante aplicar todas las modificaciones propuestas por las OMS en el 2017, por lo cual este caso se reclasificó como adenocarcinoma NOS de alto grado, en contraste con el estudio de Pereira da Silva y cols. en 2018, quienes consideraron que era importante referirse por separado a este tipo de tumores, y su justificación fue que estos tumores tienen características específicas. Lo que dará lugar, en el futuro a considerables controversias por lo descrito en otras series (Kapila y Verma 2002) y reportes de casos (Telugu y cols. 2016; Koc y cols. 2010). La OMS prefirió no incorporar esta variante al describir el pronóstico del adenocarcinoma NOS, ya que en las series y reportes de casos se ha descrito alta agresividad, pero no han sido validados aún estos datos; por lo que es de gran importancia la evaluación de estos casos y el seguimiento estricto para que se conozca el comportamiento biológico de esta entidad.

En esta nueva clasificación y con los avances en biología molecular se han descrito alteraciones moleculares de algunos TMGS, lo que ha ayudado a realizar modificaciones en relación con la nomenclatura o bien categoría, como se observa en el estudio de Seethala y Stenman en 2017. Asimismo, otra de las modificaciones en la nueva clasificación de la OMS, fue la eliminación del término “adeno” del carcinoma de células claras, debido a que se comprobó mediante estudios de biología molecular la fusión del gen *EWSRI-ATFI* (Antonescu y cols. 2011), lo que evidencia que estas células son de origen epitelial y no de origen desconocido como se había descrito con anterioridad.

Por otra parte, en esta investigación la frecuencia de los TMGS fue del 0.29% que, en contraste con lo registrado por la OMS, este porcentaje fue menor, esto puede deberse al

número de casos estudiados en el presente trabajo y al tipo de Centro de Referencia. Los hombres fueron los más afectados (58.8%) por estas neoplasias, lo cual es semejante a lo registrado en algunas series de otros países (Bobati y cols. 2017; Bussari y cols. 2016; Luksic y cols. 2012; Ansari. 2007; Otoh y cols. 2005; Jansisyanont y cols. 2002) y diferente a lo señalado por la OMS, que en general reporta que las mujeres son las más afectadas por este tipo de neoplasias, independientemente del área geográfica estudiada. Respecto a la edad, la mayor parte de los sujetos se encontraron en la quinta década de vida lo que corresponde con lo descrito en otros estudios como son el de Torabinia y Khalesi en Irán, Luksic y cols. en Croacia, De Oliveira y cols. en Brasil y Spiro y cols. en EUA. Todos los estudios reportan que los individuos afectados por TMGS se encuentran en edad adulta, en comparación con los afectados por neoplasias benignas de glándulas salivales (Torabinia y Khalesi. 2014; Luksic y cols. 2012; De Oliveira y cols. 2009; Spiro 1986), esta inclinación puede deberse a posibles mutaciones genéticas adquiridas a través de los años.

Los TMGS estudiados en la presente investigación, se localizaron en las glándulas salivales menores, este hallazgo es similar a lo descrito en un estudio realizado en Brasil en el que se revisaron 170 tumores malignos de glándulas salivales (Correa y cols. 2016), este hallazgo difiere con lo reportado por la literatura, donde se reporta que las glándulas salivales mayores y de estas, la glándula parótida es la más afectada por este tipo de neoplasias (El-Naggar y cols. 2017). La posible explicación de estos hallazgos se puede atribuir a que, este trabajo se realizó en un Centro de Diagnóstico de Referencia, en el que, la mayor parte de los estudios histológicos son de biopsias incisionales y no de piezas quirúrgicas completas.

La neoplasia maligna más frecuentemente de glándulas salivales en esta investigación fue el carcinoma mucoepidermoide (CME), seguido por el carcinoma adenoideo quístico lo que

concuenda con lo reportado en diferentes países (Gao y cols. 2017; Taghavi y cols. 2016; Al Sarraj y cols. 2015; Torabinia y Khalesi 2014; Bradley y McGurk 2013; Saghravanian y cols. 2013; Wang y cols. 2012; Luksic y cols. 2012; Atarbashi y cols. 2010, 2015; Tilakaratne y cols. 2009; Li y cols. 2008; Jones y cols. 2008; Ito y cols. 2005). El CME afectó más a los hombres, entre la quinta década de vida y la localización más frecuente fue el paladar duro, lo que es similar a lo reportado en algunos estudios de investigación (Corrêa y cols. 2016; Saghravanian y cols. 2013); si bien la gradificación de esta entidad es importante por las implicaciones en el tratamiento y pronóstico (Goode y cols. 2005, 1998), como ha sido señalado por Katabi y cols. en 2014, estos autores concluyen, que la estadificación de los grados del CME es de vital importancia en función de cada uno de los grados (bajo, mediano y alto grado) para poder llegar a un diagnóstico y pronóstico certero.

8. Conclusiones y perspectivas

Los resultados del presente estudio aportan información en la unificación de los criterios diagnósticos de los TMGS, además se resalta la importancia del empleo de la clasificación actualizada y propuesta por la OMS en el año 2017, ya que es una guía diagnóstica indispensable para el patólogo bucal. A través de los resultados del presente estudio se identificó que la aplicación de la clasificación facilita la identificación histopatológica de estas neoplasias con la implementación de las técnicas de inmunohistoquímica y estudios de biología molecular. Lo que hace obligatorio la reevaluación de TMGS, en todos los centros de referencia, para conocer la frecuencia de estas modificaciones en los diagnósticos, lo que servirá para la homogenización de nomenclatura de estos tumores, ya que repercuten en el tratamiento y pronóstico de estas neoplasias.

9. Fortalezas del estudio

Dentro de las fortalezas del presente estudio fue la aplicación de la actual clasificación de TMGS propuesta por la OMS en el año 2017, permitiendo caracterizar con mayor precisión estas neoplasias, que son poco frecuentes y que comparten patrones histológicos lo que puede ocasionar confusión en el diagnóstico.

10. Limitaciones

Una de las limitaciones del estudio es el diseño retrolectivo, lo que dificulta la obtención de información clínica completa como: tamaño, sintomatología, hallazgos radiográficos, tiempo de evolución, así como su comportamiento clínico.

Otra limitación fue que no se contaba, con el apoyo de técnicas de inmunohistoquímica para la aplicación de todos los auxiliares de diagnóstico de estas neoplasias.

De la misma manera, no fue posible conocer el seguimiento de estos individuos, dado que solo se cuenta con el espécimen y la solicitud del estudio histológico, así como, que estos son referenciados de diferentes instituciones de salud o de práctica privada. El contar con un seguimiento permitirá conocer el comportamiento biológico de algunas de estas neoplasias.

En este trabajo no hay conflicto de intereses

11. Referencias

- Al Sarraj Y, Nair S, Al Siraj A, AlShayeb M. Characteristics of salivary gland tumours in the United Arab Emirates. *Ecancermedicalscience*. 2015; 9: 583.
- Ansari M. Salivary gland tumors in an Iranian population: a retrospective study of 130 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65(11):2187-94.
- Antonescu C, Katabi N, Zhang L, Sung Y, Seethala R, Jordan R y cols. EWSR1-ATF1 fusion is a novel and consistent finding in hyalinizing clear-cell carcinoma of salivary gland. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011; 50(7):559-70.
- Araya J, Martinez R, Niklander S, Marshall M, Esguep A. Incidence and prevalence of salivary gland tumours in Valparaiso, Chile. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015; 20(5):532-9.
- Atarbashi Moghadam S, Atarbashi Moghadam F, Dadfar M. Epithelial salivary gland tumors in ahvaz, southwest of Iran. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2010; 4:120-23.
- Badam K, Sudheer K, Sugunakar R, Sujan K, Madhusudhan R, Lalith P. Current concepts of salivary gland tumors. *J Orofac Sci*. 2015; 7:76-9.
- Bishop J, Yonescu R, Batista D, Eisele D Westra W. Most non-parotid “acinic cell carcinomas” represent mammary analog secretory carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37:1053-7.
- Bobati S, Patil B, Dombale V. Histopathological study of salivary gland tumors. *J Oral and Maxillofacial Pathol*. 2017; 21:46-50.

- Bussari S, Mueez S, Debta P, Shaikh N, Niranjana R, Jeergal P, Kumawat R. Retrospective clinicopathological study of salivary gland tumors with reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Int Oral Health*. 2016; 8(12):1082-88.
- Carlson J, Licitra L, Locatia L, Raben D, Persson F, Stenman G. Salivary Gland Cancer: an update on present and emerging therapies. *J Clin Oncol*. 2013; 33:257-63.
- Chenevert J, Duvvuri U, Chiosea S, Dacic S, Ciepły K, Kim J y cols. DOG1: a novel marker of salivary acinar and intercalated duct differentiation. *Mod Pathol*. 2012; 25(7):919-29.
- Chernichenko N. Critical update on malignant salivary gland neoplasms. *IJHNS*. 2017; 8(2):71-5.
- Chiosea S, Griffith C, Assaad A, Seethala R. Clinicopathological characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Histopathology*. 2012; 61:387-94.
- Christopher C, Griffith M, Alessandra C, Schmitt M, James L, Kelly R y cols. New developments in salivary gland pathology clinically useful ancillary testing and new potentially targetable molecular alterations. *Arch Pathol Lab Med*. 2017; 141: 381-95.
- [Connor A](#), Perez-Ordoñez B, Shago M, Skálová A, Weinreb I. Mammary analog secretory carcinoma of salivary gland origin with the ETV6 gene rearrangement by FISH: expanded morphologic and immunohistochemical spectrum of a recently described entity. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36(1):27-34.
- Corrêa A, Santos N, Ramôa P, Ribeiro B, Grillo C. Clinicopathological characteristics of tumours of the intraoral minor salivary glands in 170 Brazilian patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016; 54:30-34.

- Dardick I, Burford-Mason A, Burford-Mason. Current Status of Histogenetic and Morphogenetic Concepts of Salivary Gland Tumorigenesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993; 4(5): 639-77.
- De Oliveira F, Duarte E, Taveira C, Máximo A, De Aquino E, Alencar R y cols. Salivary gland tumor: a review of 599 cases in a Brazilian population. *Head Neck Pathol.* 2009; 3:271-75.
- Dogan S, Wang L, Ptashkin R, Dawson R, Shah J, Sherman F y cols. Mammary analog secretory carcinoma of the thyroid gland: a primary thyroid adenocarcinoma harboring ETV6–NTRK3 fusion. *Modern Pathology.* 2016; 29:985-95.
- Douglas R. Salivary gland tumor “wishes” to add to the next WHO tumor classification: sclerosing polycystic adenosis, mammary analogue secretory carcinoma, cribriform adenocarcinoma of the tongue and other sites, and mucinous variant of myoepithelioma. *Head and Neck Pathol.* 2014; 8:42-9.
- Dwivedi N, Agarwal A, Raj V, Chandra S. Histogenesis of salivary gland neoplasms. *Indian J Cancer.* 2013; 50(4): 361-66.
- E van der Wal J, Snow G, I van der Waal. Histological reclassification of 101 intraoral salivary gland tumours (new WHO classification). *J Clin Pathol.* 1992; 45:843-45.
- Elledge R. Current concepts in research related to oncogenes implicated in salivary gland tumorigenesis: a review of the literature. *Oral Dis.* 2009; 15(4): 249-54.
- El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P. WHO classification of head and neck tumours. Lyon: IARC Press. 2017; 159-202.
- El-Naggar A. What Is New in the World Health Organization 2017 Histopathology Classification?. *Curr Treat Options Oncol.* 2017; 18(7):43.

- Eversole L. Histogenic classification of salivary tumors. Arch Pathol. 1971; 92(6): 433-43.
- Eveson J, Reichart P, Sidransky D. Tumours of the salivary gland. In: World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC. 2005; 5:209-79.
- Gao M, Hao Y, Huang M, Ma D, Chen Y, Luo H y cols. Salivary gland tumours in a northern Chinese population: a 50-year retrospective study of 7190 cases. Int J Oral Maxillofac Surg. 2017; 46: 343-49.
- González G, Linares V, Rivera M, Martínez M, Murrieta P, Sánchez G y Morales J. Frecuencia de tumores de glándulas salivales: Estudio retrospectivo en un Centro de Referencia. Revista ADM. 2013; 70(5): 239-45.
- Goode R, Auclair P y Ellis G. Mucoepidermoid carcinoma of the major Salivary glands clinical and histopathologic analysis of 234 cases with Evaluation of grading criteria. Cancer. 1998; 82(7):1217-24.
- Goode R, El-Naggar A Mucoepidermoid Carcinoma. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D, (Eds.) World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC. 2005; 219-20.
- Harada K, Tarannum F, Yoshiya U. PD-L1 expression in malignant salivary gland tumors. BCM Cancer. 2018; 18:156-62.
- Hideo S, Kouji O, Gaku O, Sayaka S, Miho H, Kazuhiro Y, Masaaki T. Clinicopathological analysis of salivary gland carcinomas and literature review. Mol Clin Oncol. 2015; 202-6.
- Holmberg K, Hoffman M. Anatomy, biogenesis, and regeneration of salivary glands. Monogr Oral Sci. 2014; 24:1-13.

- Ihrler S, Guntinas-Lichius O, Haas C, Mollenhauer M. Neues zu Tumoren der Speicheldrüsen WHO-Klassifikation 2017. *Pathologe*. 2018; 39:11-17.
- Ito F, Ito K, Vargas P, De Almeida O, Lopes M. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 34: 533-36.
- Jagdish A, Janarthanam J, Parthasarathy S, Santosham K. Histogenetic and morphogenetic concepts of salivary gland neoplasms. *IJSR*. 2014; 3:575-81.
- Jansisyant P, Blanchaert R, Ord R. Intraoral minor salivary gland neoplasm: a single institution experience of 80 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 31(3):257-61.
- Jonathan B, McHugh, Daniel W, Visscher, Barnes L. Update on Selected Salivary Gland Neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133(11):1763-74.
- Jones A, Craig G, Speight P, Franklin C. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol*. 2008; 44:407-17.
- Kapila K, Verma K. Cytomorphologic features of papillary cystadenocarcinoma of the parotid. *Diagn Cytopathol*. 2002; 26(6):392-97.
- Katabi N, Ghossein R, Ho A, Dogan S, Zhang L, Sung Y y cols. Consistent PLAG1 and HMGA2 abnormalities distinguish carcinoma ex-pleomorphic adenoma from its de novo counterparts. *Hum Pathol*. 2015; 46(1):26-33.
- Knezevitch S, Garnett M, Pysker T, Beckwith J, Grundy P, Sorensen P. ETV6-NTRK3 gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. *Cancer Res*. 1998; 58(15):5046-48.
- Li LJ, Li Y, Wen Y, Liu H, Zhao H. Clinical analysis of salivary gland tumor cases in West China in past 50 years. *Oral Oncol*. 2008; 44:187-92.

- Lujan B. Expresión de mucinas y moléculas relacionadas en los carcinomas mucoepidermoides de glándulas salivales: implicaciones diagnósticas y pronósticas. Tesis doctoral. Barcelona: Universidad de Barcelona, 2011.
- Luksic I, Virag M, Manojlovic S, Macan D. Salivary gland tumours: 25 years of experience from a single institution in Croatia. *J Craniomaxillo fac Surg.* 2012; 40(3):75-81.
- Otoh E, Johnson N, Olasoji H, Danfillo I, Adeleke O. Salivary gland neoplasms in Maiduguri, north-eastern Nigeria. *Oral Dis.* 2005; 11:386-91.
- Pereira da Silva L, Serpa M, Viveiros S, Sena D, Pinho R, Guimaraes L y cols. Salivary gland tumors in a Brazilian population: A 20-year retrospective and multicentric study of 2292 cases. *J Craniomaxillo fac Surg.* 2018; 46:2227-33.
- Persson F, Andrén Y, Winnes M, Wedell B, Nordkvist A, Gudnadottir G y cols. High-resolution genomic profiling of adenomas and carcinomas of the salivary glands reveals amplification, rearrangement, and fusion of HMGA2. *Genes, Chromosomes & Cancer.* 2009; 48:69-82.
- Saghravanian N, Ghazi N, Saba M. Clinicopathologic evaluation of salivary gland neoplasms: a 38-year retrospective study in Iran. *Ann Diag Pathol.* 2013; 17:522-25.
- Seethala R, Stenman G. Update from the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: tumors of the salivary gland. *Head and Neck Pathol.* 2017; 11:55-67.
- Seifert G, Sobin L. The World Health Organization's Histological Classification of salivary gland tumors a commentary on the second edition. *Cancer.* 1992; 70(2):379-85.

- Serrano-Arévalo M, Mosqueda-Taylor A, Domínguez-Malagón H, Michal M. Mammary analogue secretory carcinoma (MASC) of salivary gland in four Mexican patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015; 20(1):23-9.
- Skálová A, Michal M, Simpson R. Newly described salivary gland tumors. *Modern Pathology*. 2017; 30:27-43.
- Skálová A, Vanecek T, Majewska H, Laco J, Grossmann P, Simpson R y cols. 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, β -catenin, EGFR, and CCND1 genes. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(1):23-33.
- Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordóñez B y cols. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(5):599-608.
- Speight P, Barrett A. Salivary gland tumours. *Oral Dis*. 2002; 8:229–40.
- Taghavi N, Sargolzaei S, Mashhadiabbas F, Akbarzadeh A, Kardouni P. Salivary gland tumors: a 15- year report from Iran. *Turk Patoloji Derg*. 2016; 32: 35-39.
- Telugu R, Job A, Manipadam M. Papillary Cystadenocarcinoma of the Parotid Gland: A rare case report. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(6): ED01-ED03.
- Thackray A y Sobin L. Histological typing of salivary gland tumours. In: World Health Organization. *International histological classification of tumours*. Geneva: The Organization, 1972.
- Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39:235-42.

- Tilakaratne W, Jayasooriya P, Tennakoon T, Saku T. Epithelial salivary tumors in Sri Lanka: a retrospective study of 713 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108: 90-98.
- Torabinia N, Khalesi S. Clinicopathological study of 229 cases of salivary gland tumors in Isfahan population. *Dent Res J.* 2014; 11(5): 559-63.
- Vasconcelos A, Nör F, Meurer L, Salvador G, Souza L, Vargas P y cols. Clinicopathological analysis of salivary gland tumors over a 15-year period. *Braz Oral Res.* 2016; 30:2.
- Wang X, Meng L, Hou T, Huang S. Tumours of the salivary glands in northeastern China: a retrospective study of 2508 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 53:132-37.
- Wang Y, Zhu Y, Chen T, Wang Y, Sun G, Zhang L y cols. Clinicopathologic study of 1176 salivary gland tumors in a Chinese population: experience of one cancer center 1997-2007. *Acta Otolaryngol.* 2012; 132:879-86.

12. Anexos

Anexo 1

Ficha de recolección de datos

**patológico de tumores malignos de glándulas salivales del Laboratorio Histopatológico de la UA
1980-2017 de acuerdo con la clasificación 2017 de la OMS**

Nombre		Folio:	
Edad:		años	
Sexo:			
Características clínicas			
Años	meses	Neoplasia 1a vez:	Si ¹ No ²
Recurrencia:		Si ¹ No ²	
G. Parótida ¹ , G. sublingual ² , G. submandibular ³ , G. salivales menores ⁴ (Paladar duro ¹ , paladar blando ² , lengua bucal ^{1,5} , piso de boca ^{4,6} , pilares faríngeos ^{4,7})			
Superficie:	Color:	Consistencia:	Intrató:
Lisa ¹ , rugosa ² , ulcerada ³	Rosa ¹ , eritematoso ² , amarillo ³ , blanco ⁴ , grisáceo ⁵	Blanda ¹ , firme ² , dura ³	Radioi Radiof
Tamaño:	cm	Clasificación TNM:	
Biopsia:	T1N0M0 ¹ , T1N0M0 ² , T2N0M0 ³ , T3N0 T1-2N1M0 ⁴ , T3-4N1M0 ⁷ , cualquier TN y N, M1 ⁸		
Estado ² dolor severo ¹ , d ⁵ , NE ⁶	Incisional ¹ , Escisional ²		
Características macroscópicas			
n	Consistencia:	Forma:	Color:
No ²	Blanda ¹ , firme ²	Ovoide ¹ , sólida ² , quística ³ , irregular ⁴	Blanco ¹ , gris ² , marrón ³ , amarillo ⁴
Características histológicas			
Bordes:	Tipos celulares:		Patrón:
Bien delimitados ¹ , mal delimitados ² , infiltrantes ³ , invasión ⁴ , no evaluables ⁵	Epiteliales ¹ , mioepiteliales ² , claras ³ , secretoras ⁴ , acinares ⁵ , ductales ⁶ , sebáceas ⁷ , epitelial/mioepitelial ⁸ , intermedias ⁹ , fusiformes ¹⁰		Tubular ¹ , papilar ² , cordones ³ , mantos ⁴ , nidos ⁵ , lobular ⁶ , trabecular ⁷ , cribiforme ⁸ , quístico ⁹ , sólido ¹⁰
No ²	Núcleo:	Estroma:	Invasión vascular:
Hipercromático ¹ , un núcleo ² , dos o más núcleos ³	Fibrilar ¹ , hialino ² , fibroso ³ , material mucoides ⁴	Otras características:	SI ¹ No ²
40X:	Diagnóstico histológico actual:		SI ¹ No ²
Fecha:	Fecha:		>50%

Anexo 2

Clasificación de la Organización mundial de la salud publicada en 2017 de tumores malignos de glándulas salivales.

Tumores malignos de glándulas salivales	
Carcinoma mucoepidermoide	Carcinoma ex adenoma pleomorfo

Carcinoma adenoideo quístico	Carcinoma secretor
Carcinoma de células acinares	Adenocarcinoma sebáceo
Adenocarcinoma polimorfo	Carcinosarcoma
Carcinoma de células claras	Carcinoma linfoepitelial
Adenocarcinoma de células basales	Carcinoma de células escamosas
Carcinoma intraductal	Carcinoma oncocítico
Adenocarcinoma, NOS	Potencial maligno incierto
Carcinoma del conducto salival	Sialoblastoma
Carcinoma mioepitelial	
Carcinoma epitelial-mioepitelial	Carcinoma poco diferenciado - Carcinoma indiferenciado - Carcinoma neuroendocrino de células grandes - Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas

El-Naggar, A., Chan, J., Grandis, J. y cols. (2017). Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Tumours of the salivary gland. In: World Lyon: IARC Press 2017; 7:159-202.