



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**PREVALENCIA, TRATAMIENTO Y SUS SUBTIPOS
HISTOLÓGICOS DE ADENOMA PLEOMORFO EN
GLÁNDULAS SALIVALES MAYORES Y MENORES, EN EL
SERVICIO DE CIRUGÍA MAXILOFACIAL.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL

P R E S E N T A:

CARLOS ALFREDO SOTO KAWASAKI

TUTOR(A): Esp. ERIKA JAZMIN VALLEJO BRAVO

ASESOR(A): Esp. MAGDALENA SÁNCHEZ URIBE

MÉXICO, Cd. Mx.

FEBRERO , 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3981
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFOPROS 17 CE 99 002 047
Registro COMBIOÉTICA COMBIOÉTICA 09 CE 933 2017121

Fecha Viernes, 17 de febrero de 2023

Mtra. VALLEJO BRAVO ERIKA JAZMIN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA TRATAMIENTO Y SUS SUSTIPOS HISTOLÓGICOS DE ADENOMA PLEOMORFO EN GLÁNDULAS SALIVALES MAYORES Y MENORES, EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA MAXILOFACIAL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional
R-2023-3501-018

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Jose Arturo Velazquez Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3981



Asesor Principal:

Dra. Erika Jazmín Vallejo Bravo, Matricula 99363064, Cirujano Maxilofacial Jefe de Servicio de Cirugía Maxilofacial Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” Teléfono: 57245900 Ext 24095 Correo Electrónico: erik_meg@hotmail.com

Dra. Magdalena Sánchez Uribe, Matricula: 99363864 Medico de base del Servicio de Patología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” Teléfono: 5526710720, Correo: magdasaur@hotmail.com

Tesista:

Dr. Carlos Alfredo Soto Kawasaki. Matricula 97367693, Residente de Tercer Año de Cirugía Maxilofacial Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” Teléfono: 551337-4372 Correo Electrónico: carlos_soto94@hotmail.com

Jefe de Servicio:

Dra. Erika Jazmín Vallejo Bravo, Matricula 99363064, Cirujano Maxilofacial Jefe de Servicio de Cirugía Maxilofacial Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” Teléfono: 57245900 Ext 24095 Correo Electrónico: erik_meg@hotmail.com

NÚMERO DE REGISTRO: R-2023-3501-018

PALABRAS CLAVE: Adenoma pleomorfo, Tumor benigno de glándulas salivales.

INDICE

- Índice
4
- Resumen
5
- Introducción.
9
- Material y método.....
23
- Resultados.....
25
- Discusión
30
- Conclusión
33
- Anexos
34
- Bibliografía.....
36

RESUMEN

Título: Prevalencia, tratamiento y sus subtipos histológicos de adenoma pleomorfo en glándulas salivales mayores y menores, en el servicio de cirugía maxilofacial. Folio F-2023-3501-011 **Antecedentes:** El Adenoma Pleomorfo es el tumor benigno de glándulas salivales más común, se presenta entre la tercera y sexta década de la vida, mayor tasa prevalencia en mujeres. Más común en glándula parótida y en segundo lugar en glándulas salivales menores. Histológicamente tiene un patrón mixto de células epiteliales poligonales y células mioepiteliales fusiformes, con diferentes subtipos: mixoide, componente mixoide y celular, predominante celular, extremadamente celular, que de este depende la agresividad y tasa de recurrencia, por lo que es de importancia evaluar el tratamiento quirúrgico implementado y el seguimiento estricto. **Objetivo:** Realizar un estudio histopatológico, incidencia y subtipo clínico en los pacientes con diagnóstico de Adenoma Pleomorfo, y su relación según el tratamiento quirúrgico los cuales hayan cursado con Sialadenectomía o escisión quirúrgica. **Material Y métodos:** Pacientes captados por el servicio de Cirugía Maxilofacial Adultos del Centro Médico Nacional la Raza de Enero 2018- Enero 2023, con diagnóstico de Adenoma Pleomorfo y con tratamiento quirúrgico implementado como parte de su terapéutica. **Resultados:** Se analizaron 15 casos de pacientes con diagnóstico de adenoma pleomorfo, además de confirmación histopatológica durante periodo de Enero 2018-Enero 2023, en cuanto a prevalencia de subtipo histológico: 5 casos (33.3%) con un patrón mixto o mixoide, 3 casos (20%) con un patrón mixoide y celular, 7 casos (46.66%) correspondiente a predominante celular y por último ningún caso de subtipo extremadamente celular. Conclusiones: Para el correcto tratamiento de los adenomas pleomorfos asociados a glándulas salivales, es de suma importancia realizar una correcta anamnesis, exploración física, para con ello poder valernos de estudios complementarios diagnóstico como son estudios

radiográficos (tomografía, ultrasonido, resonancia magnética, BAAF guiada por ultrasonido), además de realizar una correcta toma de biopsia del tumor, ya sea incisional o biopsia por aspiración con aguja fina, para con ello obtener el resultado histopatológico y el subtipo del adenoma, ya que con ello se puede planificar la extensión de la intervención quirúrgica.

Para los subtipos histológicos mixoide se deberán brindar bordes quirúrgicos mayores de acuerdo al tamaño tumoral y la glándula afectada, además de siempre realizar una disección tumoral cuidadosa evitando un desgarro de la cápsula o derrame del contenido, por ende se obtiene un mejor pronóstico a corto, mediano y largo plazo para el paciente, sin embargo se sugiere un seguimiento mayor a 5 años ante la presencia de una variante mixoide, tanto clínico como radiográfico.

En nuestro estudio no se obtuvo ningún dato de recurrencia tumoral, por lo que es importante la habilidad y el tratamiento quirúrgico implementado y planificado previamente por el cirujano maxilofacial.

PALABRAS CLAVE: Adenoma pleomorfo, Tumor benigno, glándulas salivales, mayores, menores

ABSTRACT:

Title: Prevalence, treatment and histological subtypes of Pleomorphic Adenoma in major and minor salivary glands, in the Maxillofacial surgery service. **Background:** Pleomorphic adenoma is the most common benign tumor of the salivary glands, it occurs between the third and sixth decades of life, with a higher prevalence rate in women. Most common in the parotid gland and secondarily in minor salivary glands. Histologically, it has a mixed pattern of polygonal epithelial cells and spindle myoepithelial cells, with different subtypes: myxoid, myxoid and cellular component, predominantly cellular, extremely cellular, which aggressiveness and recurrence rate depend on, so it is important to evaluate the surgical treatment implemented and strict follow-up. **Objective:** To carry out a histopathological study, incidence and clinical subtype in patients diagnosed with Pleomorphic Adenoma, and their relationship according to surgical treatment, which have undergone Glandular excision. **Material and methods:** Patients recruited by the Adult Maxillofacial Surgery service of the La Raza National Medical Center from January 2018-January 2023, with a diagnosis of Pleomorphic Adenoma and with surgical treatment implemented as part of their therapy. **Results:** 15 cases of patients with a diagnosis of pleomorphic adenoma were analyzed, with subsequent histopathological confirmation during the period from January 2018 to January 2023, regarding the prevalence of histological subtype: 5 cases (33.3%) with a mixed or myxoid pattern, 3 cases (20%) with a myxoid and cellular pattern, 7 cases (46.66%) corresponding to predominantly cellular and finally no cases of extremely cellular subtype. **Conclusions:** For the correct treatment of pleomorphic adenomas associated with salivary glands, it is of utmost importance to carry out a correct anamnesis, physical examination, in order to be able to use complementary diagnostic studies such as radiographic studies (tomography, ultrasound, magnetic resonance, ultrasound-guided FNAB).), in addition to performing a correct biopsy of the tumor, whether incisional or fine

needle aspiration biopsy, in order to obtain the histopathological result and the subtype of the adenoma, since with this the extension of the surgical intervention can be planned. For myxoid histological subtypes, larger surgical margins should be provided according to the tumor size and the affected gland, in addition to always performing a careful tumor dissection, avoiding a tear of the capsule or spillage of the contents, therefore a better short-term prognosis is obtained. medium and long term for the patient, however a follow-up of more than 5 years is suggested in the presence of a myxoid variant, both clinically and radiographically. In our study, no data on tumor recurrence was obtained, so the skill and surgical treatment implemented and planned in advance by the maxillofacial surgeon is important.

KEY WORDS: Pleomorphic adenoma, Benign tumor , salivary glands, major, minor

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de glándulas salivales representan el 3-5% de todos los tumores de cabeza y cuello , de las cuales el 64.9-67.5% son neoplasias benignas, dentro de los cuales el adenoma pleomorfo es el más común, que representa el 33.2-68.4%.¹

El término actual del nombre de adenoma pleomorfo, es nombrado así por Willis o también llamado tumor mixto o enclavoma o branquioma, endotelioma, encondroma, es el tumor benigno de glándulas salivales más común, asociado a glándulas salivales mayores en un 65%, dentro de las cuales presenta una mayor tasa de prevalencia asociado a la glándula parótida en un 50-77% con predisposición por su lóbulo superficial, y abarca el 33-41 % de glándulas salivales menores , afectando principalmente la región de zona palatina, seguido por labios, carrillo, lengua y piso de boca. El segundo lugar de tumores de glándulas salivales se encuentra al Tumor de Whartin o cistadenoma papilar linfomatosa, que representa el 5- 22% de los tumores benignos.²

El sitio más común de tumores de glándulas salivales, es la glándula parótida con un 61-80% de los casos, el porcentaje es bajo de tumores malignos que va del 15- 32%.²

El adenoma pleomorfo tiene mayor tasa de prevalencia en glándula parótida, en segundo lugar asociado glándulas salivales menores en 10% y tercer lugar glándula submandibular 5%, en algunos casos puede afectar hasta espacio parafaríngeo, generalmente sin afección del nervio facial.^{2,3}

El segundo sitio más comúnmente afectado son las glándulas salivales menores con tasa de prevalencia del 9- 28% de todos los tumores de glándulas salivales, con tasa de malignidad del 38- 49%, el adenoma pleomorfo representa el 40% de tumores benignos. El sitio más afectado de glándulas

menores es el paladar, entre 42- 54%, la mayoría en región postero-lateral de paladar duro o blando, en segundo lugar, se encuentra la región labial con 21- 24% de casos, con predilección por el labio superior 74- 87% y en tercer lugar la mucosa bucal con un porcentaje de 12-15% de los casos, lengua, piso de boca y trigono retromolar, en cuanto más pequeña es la glándula salival afectada, mayor riesgo y potencial de transformación maligna. ^{2,4}

La glándula submandibular presenta una tasa del 8- 11%, con un aumento de la tasa de malignidad que va del 26-45%, sin embargo el adenoma pleomorfo es la lesión benigna más común, con una tasa del 53- 72% de tumores benignos. El tumor maligno más común es el carcinoma adenoideo quístico con rango de 11- 17%²

La glándula sublingual representa el 1% de los tumores de glándulas salivales mayores, con una mayor tasa de prevalencia de tumores malignos que va del 70- 95% de ellos. ²

Definición de Adenoma Pleomorfo

Froote y Frazell lo definen como un tumor mixto que se caracteriza por rasgos de tejido epitelial y conectivo⁵, Trackray y Lucas por otra parte como un tumor circunscrito caracterizado por un aspecto pleomórfico o mixto y tejido epitelial mezclado con tejido mucoide o apariencia condroide.⁶, asimismo Seifert lo determina como un tumor encapsulado variable caracterizado por arquitectura en lugar de pleomorfismo celular, además de elementos epiteliales y modificados, además mioepiteliales con tejido mucoide, mixoide o condroide. Los componentes epiteliales y mioepiteliales forman conductos, hilos, láminas o estructuras.⁷, por su parte Ellis y Auclair lo describen como un tumor mixto benigno derivado del tejido epitelial compuesto con células con diferenciación epitelial y mesenquimatosas.⁸ y finalmente Eveson et al como un tumor variable

encapsulado, caracterizado por pleomorfismo, con elementos epiteliales y mioepiteliales con tejido de aspecto mucoso, mixoide o condroide.⁹

ETIOLOGÍA

Es de una etiopatogenia desconocida, que puede por diversos factores como infecciones crónicas, sustancias irritantes, en la actualidad se asocia a patrones o cambios cromosómicos, presentes en gen PLAG 1 ubicado en el cromosoma 8q12, o 12q15, la cual es la traslocación más común que ocurre en subgrupos citogenéticos y tumores mesenquimales, por lo que el adenoma surge a partir de una célula pluripotente que se diferencia, además de una mezcla de elementos ductales y mio-epiteliales, con un patrón histopatológico altamente variable, por ello su nombre.^{2,10}

Regezi y Batsakis etiología del adenoma a partir de una célula de reserva del conducto intercalado puede diferenciarse en células ductales y mioepiteliales, con una metaplasia mesenquimatosa similar al músculo. Dardick debido a la presencia de una célula epitelial neoplásica alterada con un gran potencial multidireccional de diferenciación puede generar el adenoma pleomorfo¹¹

Sin embargo la etiología del adenoma pleomorfo es desconocida, existe un aumento de su incidencia ante la exposición a la radiación, posterior a la misma 15-20 años, . Otro estudio lo asocia al virus SV40 el cual juega un papel en inicio y progresión del tumor.^{3,12}

El adenoma pleomorfo puede presentar un origen epitelial o mesenquimatoso, surgir a partir de células intercaladas y mioepiteliales, así mismo presentarse entre la unión del tubo intercalado y el acino, por ser una fuente de reserva celular, ya que estas células pueden diferenciarse en células acinares, intercalares y mioepiteliales.⁴

· EPIDEMIOLOGÍA:

Incidencia de 2- 3.5: 100 000 personas al año, mayor tasa de prevalencia en sexo femenino de 2:1, predilección por la 3^{ra} - 6^{ta} década de la vida, con edades promedio entre 30-60 años de edad. Tumores de glándulas salivales mayores y menores, corresponden a únicamente el <0,5% de todos los cánceres y solamente el 6% de los cánceres de cabeza y cuello, generalmente asociados a glándula parótida de los que el 80% son benignos, en segundo lugar, asociado a glándulas menores un rango entre 9- 23%, por lo que es mayor la tasa de tumores malignos en glándulas menores. ^{2,12,13}

LOCALIZACIÓN:

El Adenoma Pleomorfo es el tumor benigno más común de glándulas salivales, principalmente asociado a glándula parótida (80%), seguido de región palatina en glándulas menores (18-50%), glándula submandibular (10%) y por último lugar glándula sublingual. Contribuye al 53-77% de tumores en glándula parótida, es más común en lóbulo superficial 33-41% , 10% asociado a lóbulo profundo. ^{2,14}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Dentro de las propiedades de tumores benignos es que son neoplasias, generalmente bien encapsulados, bien delimitados, con presencia de separación de la pseudocápsula o cápsula fibrosa del tumor, del parénquima de glándulas salivales, en caso de presentar un estroma condromixoide puede carecer de una cápsula bien delimitada o formada, permitiendo una unión de los acinos no neoplásicos con la periférica del tumor. ¹⁵

Si afección a glándula parótida se observa aumento de volumen correspondiente a región pre-auricular o ángulo mandibular, de crecimiento lento, progresivo, indurado, generalmente indoloro, puede proceso infeccioso agregado, en algunos casos fijo a planos profundos o móvil, consistencia suave o firme, si tumor en lóbulo inferior de parótida se ven aumento en ángulo de mandíbula, anterior al músculo esternocleidomastoideo. Si tumor en lóbulo profundo de parótida (10%), se ve masa en pared lateral faríngea o paladar blando, el cual crece entre rama mandibular y el ligamento estilomandibular.¹⁶

Si afección a glándula submandibular se encuentra un aumento de volumen progresivo en región submandibular, con características parecidas a tumor parotídeo. Clínicamente cuando afección de cavidad bucal se encuentra un aumento de volumen frecuente en paladar, con mucosa intacta, nódulo firme con crecimiento nodular, pueden móviles si asociados a tejidos blandos.¹⁷

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE MALIGNIDAD:

Infiltración, crecimiento nodular destructivo o expansivo del parénquima glandular, invasión perineural y linfovascular o extensión extraparenquimatosa a tejidos conectivos adyacentes como tejido adiposo, muscular, cutáneo y óseo. Aumento de la actividad de mitosis o atípicas, células formas irregulares, agrandamiento nuclear o hiper cromatismo necrosis tumoral, invasión vascular o metástasis¹⁵

Valorar lesión con actividad mitótica e índice de marcaje de Ki67, si mayor actividad mitótica se asocia con mayor riesgo de adenoma pleomorfo a transformarse en un carcinoma. Ki 67 generalmente marca en adenomas pleomorfos alrededor del 5% o menos, puede marcar en carcinomas de glándulas de bajo grado, pero aumenta cuando presencia células neoplásicas.¹⁵

HISTOPATOLOGÍA:

Se caracteriza por ser un tumor bien circunscrito, que puede presentar una delgada cápsula o incompleta, con la presencia de células epiteliales y mesenquimatosas, con datos de infiltración de células tumorales, el cual presenta una proliferación de células mioepiteliales (con forma angular, fusiforme o redondeada y epitelio glandular, los cuales son muy variables) y células epiteliales de conductos, generalmente no bien encapsulado, con áreas hialinizadas. Pueden proliferación fibroblástica, tejido de granulación y evidencia de hemorragia reciente o antigua, además en ocasiones pueden células productoras de moco o de queratina, escasas generalmente a comparación de células plasmocitoides y células claras.¹⁵

El epitelio forma ductos o estructuras quísticas o islas, pueden células escamosas queratinizadas o células productoras de moco. Si hay células mioepiteliales mayor acumulación de sustancia mucoide, generando un fondo mixomatoso. Puede áreas de estroma con cambios hialinizados o eosinófilos, además de tejido adiposo u osteoide.³

Las células epiteliales pueden ser poligonales, fusiformes o estrelladas o formar estructuras parecidas a conductos, basaloides láminas o hebras entrelazadas, en los conductos pueden células epiteliales cúbicas correspondientes a células mioepiteliales. Pueden calcificación distrófica, estructuras quísticas se presentan en mayores de 30 años.³

El tumor se extiende por el parénquima glandular como pseudópodos y es por estos mismos que puede extenderse células neoplásicas más allá del tumor benigno, el riesgo que se presenta al realizar la enucleación simple o incompleta del tumor^{3,18}

Se encuentran en estudio histopatológico células plasmocitoides , células mioepiteliales 9.5%, células oncocíticas 47% y células mucosas 19%. Además con presencia de un estroma predominante fibroso 95%, mixoide 66.7%, hialino 61.9% y condomixoide 33.3% ¹⁹

Pueden presentar diferentes patrones o subtipos histopatológicos según James Knight et col 2015 como:

- mucoide
- mixoide o mixto
- cartilaginoso
- hialino ¹

Froote y Frazell 1954 los clasifica en:

- Principalmente mixoide o mixocondroide
- Componente mixoide y celular
- Predominante celular
- Extremadamente celular⁵

En 1986 Seirfert y colaboradores la variante mixoide es la más recidivante²⁰

Se puede además ayudar de inmunohistoquímica, en la cual las estructuras túbulo-glandulares son positivas a citoqueratinas 3, 6, 7, 10, 11, 13 y 16, además de proteína S100 (encontrado en células mioepiteliales normales o neoplásicas) y actina. Las células mioepiteliales son positivas a citoqueratinas 13, 16, vimentina, antivimentina V-98 vimentina en células mioepiteliales y epitelio acinar), pancitoqueratina, SMA, caponina, CD10, actina para músculo liso y p63, además de anticuerpos monoclonales anti-actina (HUG-1 y 1A4) que detectan células en periferia de los acinos, conductos y células mioepiteliales, además GFAP se expresa en el 80% de los adenomas

pleomorfos. Por inmunohistoquímica se localizan glucosaminoglucanos como agregano, lumicano, perlecano, además de pre-queratina y vimentina.^{14, 15}

Se utilizan anticuerpos monoclonales como anti-queratina (AE-1 que detecta queratina en el epitelio del conducto y 34 B-E12Y reacciona sólo con células basales en el epitelio del ducto) y anti-vimentina (V-9) para detección de vimentina en células mioepiteliales y epitelio acinar y reacciona en el 87% de los adenomas. Anticuerpos anti-actina (UC-1 y 1A4) reaccionan al epitelio del conducto y células acinares en el 60-65% de los adenomas.²¹

EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA

Se debe contar con una correcta exploración física, además de utilizar métodos complementarios tanto radiográficos o tomográficos, en los cuales se observan hallazgos correspondientes a una masa homogénea de tejido blando con márgenes lobulados, en algunos casos puede necrosis cuando el tumor es más extenso, focos de calcificación poco común, además de evaluar invasión a estructuras vecinas o adyacentes a lesión. .³

En la resonancia magnética: cuando tumores pequeños se ven lesiones bien delimitadas y homogéneas y lesiones de mayor tamaño de forma heterogéneas

En T1= hay baja intensidad, lesión hipointensa.

En T2= alta intensidad en tipo mixoide, lesión hiperintensa que corresponde áreas mixoides, permite visualizar la cápsula y diferenciar los tejidos blandos, además de extensión a tejidos profundos o faciales. Si existe una presencia de hipointensidad en T2 o márgenes mal definidos después de realizar la colocación de contraste, se puede sospechar de datos de malignidad. La sensibilidad de la resonancia magnética es de 0,70 y de especificidad = 0,73.³

La ecografía ayuda a diferenciar lesiones quísticas de tumores sólidos parotídeos, además de evaluar tumores intracapsulares de los extracapsulares. Es un método no invasivo, simple y económico, desventajas como falta de detección de márgenes quirúrgicos de lesión para intervención.³

Estudios como biopsia por aspiración con aguja fina generalmente con una aguja de calibre 22, son de ayuda para diagnóstico, el cual presenta una sensibilidad diagnóstica del 90%, las cuales nos ayudan a diferenciar una lesión vascular de un contenido líquido, las cuales muestran células epiteliales y mioepiteliales. Este tipo de estudio tiene ventajas como bajo costo, fácil de realizar la técnica en consultorio, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 98%. La biopsia por aspiración con aguja gruesa tiene una sensibilidad alrededor del 97%, los cuales presentan pocas contraindicaciones como en pacientes con trastornos de coagulación, complicaciones como hematomas o dolor posterior en sitio de punción. La biopsia guiada por ultrasonido o por aspiración con aguja fina son procedimientos poco invasivos y viables que ayudan a obtener una muestra más fiable del sitio tumoral, para con ello poder llevar a cabo un correcto estudio Histopatológico .^{1, 12}

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico se obtiene mediante una correlación estrecha clínica-radiográfica de acuerdo a la localización y glándula salival afectada, además de realizar la toma de biopsia o BAAF o BAAF guiada por ultrasonido de la masa tumoral y con ello realizar el envío para su estudio histopatológico definitivo, para determinar el tratamiento quirúrgico a implementar de acuerdo a la glándula salival afectada.²²

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:

Algunos de los diagnósticos diferenciales se encuentran lesiones como: Tumor de Whartin, mioepiteliomas, carcinoma adenoideo quístico y

mucoepidermoide, Schwannoma o neuroma del nervio facial, adenoma de células basales y otras neoplasias.¹²

El tumor de Whartin generalmente se presenta en hombres y edad avanzada, además de antecedentes de tabaquismo, generalmente no causan eversión del lóbulo de oreja, localizado en la porción inferior parotídea cerca del ángulo mandibular, pueden 10-15% presentarse de manera bilateral.

Los mioepiteliomas hay ausencia de focos condromixoides o condroides, además de diferenciaciones glanduloductales. El mioepitelioma se parece al adenoma, sin embargo sin presentar diferenciación glándulo-ductal, además de ausencia de focos condroides o condromixoides.³

El adenoma de células basales tiene una ausencia del estroma condromixoide y tiene patrón basaloide único, por eso adenoma monomorfo.³

El carcinoma adenoideo quístico presenta 3 patrones: cribiforme, tubular y sólido, con un patrón infiltrativo e invasión perineural, con pleomorfismo nuclear, mitosis, necrosis, células tumorales intravasculares, infiltración de cápsula y estroma desmoplásico.³

Lo diferencia del carcinoma mucoepidermoide, se distingue del adenoma pleomorfo por la presencia de células intermedias con potencial de producir material extracelular y sin producir un estroma mixocondroide Adenoma de células basales: se diferencia por presentar un patrón de células basales como células epiteliales únicas, con ausencia de estroma condromixoide³

Para diferenciar entre adenoma pleomorfo y un carcinoma de glándulas salivales, se sugiere realizar inmunohistoquímica, cuales pueden mostrar interrupción de PLAG1 en 8q12 en > 50% de los adenomas y HMGA2 en

12q14-15 (en el 10-15% de casos), son útiles este tipo de tinciones, sin embargo continua limitando la diferenciación de adenoma pleomorfo de tumores malignos.¹⁵

En paladar duro presentan diversos diagnósticos diferenciales como: absceso palatino, odontogénico, quiste odontogénico, neurofibroma o neurilenoma. ⁴

Tratamiento:

La enucleación es el primer tratamiento descrito por Seen en 1895 , como elección en dicha época, sin disección del nervio facial, utilizado en tumores parotídeos por alrededor de 30 años, pero con una alta tendencia a la recurrencia, por no retiro completo de la cápsula tumoral , además de evitar una ruptura de la cápsula, para con ello evitar recurrencia y transformación maligna.^{12,13}

En 1921 Sistrunk agrega una disección retrograda del nervio marginal mandibular del nervio facial, en 1940 con alta tasa de recurrencia del 45% y presencia de parálisis del nervio facial. En 1940 Janes publica el primer artículo de parotidectomía con disección y preservación del tronco principal y ramos del nervio facial, realizando parotidectomía superficial. En 1947 Bailey publica los resultados de parotidectomía superficial con reducción de la tasa de recurrencia sin especificar porcentaje. En 1975 Anderson publica la disección del lóbulo superficial parotídeo, realizando una disección cuidadosa cerca de la cápsula, para preservar el nervio. En 1978 Iizuka y Ishikawa describen una parotidectomia superficial parcial, con disección del nervio y remoción de un margen de 2 cm, cambiando este tipo de tratamiento en 2005 por Witt a 1 cm.

10

Parotidectomía superficial con preservación del facial, Tamaño de adenoma pleomorfo menor de 4 cm que no envuelva a NC VII el tratamiento de elección es la disección extracapsular es buena alternativa para una parotidectomía superficial. Cuando tamaño del tumor benigno es mayor de 4 cm se prefiere parotidectomía superficial, histología maligna, involucro del lóbulo profundo. ¹⁰

Tumores en la región palatina se deben retirar junto con periostio y la mucosa que los rodea, dentro de lo posible con 5 mm de margen y retirar además el hueso involucrado y afectado ²

Cuando hay una afección de la glándula submandibular, se realiza una técnica para abordaje de la misma mediante incisión tipo Risdom, con disección mediante planos, hasta llegar a cápsula de glándula o tumor asociado, realizando disección fina y meticulosa, para evitar su ruptura y con ello disminuir su tasa de recurrencia y transformación maligna, posterior se realiza lavado gentil de área y de herida, finalizando con síntesis de heridas por planos.²³

Complicaciones post-operatorias:

- Síndrome de nervio auriculotemporal o Síndrome de Frey, la cual se puede evitar con una disección extracapsular
- Tasa de parálisis facial postoperatoria transitoria después de parotidectomía primaria= 9.1- 64% y parálisis facial permanente del 0-3,4%, las tasas aumentan si recurrencia y segunda cirugía
- Hipoestesia o parestesia del lóbulo de la oreja por daño a nervio auricular mayor ¹⁰
- Hematoma, Hipoestesia
- Proceso infeccioso agregado, dehiscencia de herida
- Cicatriz hipertrófica

- Seroma, sialocele, fistulas salivales²⁴

La pseudo-cápsula presente en este tipo de tumores, delicada o incompleta, lo cual , permite la infiltración a la cápsula, nódulos satélite o herniación del tumor por ello alta tasa recurrencia ante tratamientos conservadores como enucleación.¹³

Pronóstico

Se presentan con un pronóstico generalmente bueno del 95%, riesgo de recurrencia menor en glándulas menores o tratamientos conservadores, si patrón mixoide o mixocondroide, tienen mayor riesgo de recurrir, tiene una tasa de recurrencia entre 7- 15% . Riesgo de transformación maligna a carcinoma ex adenoma pleomorfo del 3- 4% de casos, la cual representa el 1.5% en primeros 5 años y 9.5% a los 15 años. ¹²

Regezi et cols, documentan una tasa de recurrencia de 3.4% a los 5 años y 6.8% a los 10 años.¹⁶

Tienen un pronóstico bueno cuando se respeta su cápsula, además de tratamiento e identificación de manera temprana, con tasa de éxito y curación del 90%, tasa de transformación maligna del 6,2 %. ¹⁵

Autores comentan una tasa de recurrencia con rangos desde 2.- 46.6%, dependiendo de la técnica quirúrgica implementada y la localización del tumor, pudiendo recurrencia entre 10-15 años después de la cirugía. En pacientes pediátricos riesgo de recurrencia de 0.45% por año después de la cirugía.²⁵

Tasa de recurrencia de parotidectomía superficial del 1- 4%, en la parotidectomía total del 0 – 0,4%, la enucleación presenta una tasa alta hasta de 45%.¹²

Wittekindt et al aumento de tasa de recurrencia del 42% a los 5 años y 75% a los 15 años. ¹³

Radioterapia:

Después de la intervención no es necesariamente indicada para un paciente joven, pero se puede como co-adyuvante cuando no se extirpa la lesión completa o sacrificio de nervio facial o después de múltiples recurrencias, se usan dosis con media de 45 Grays, Chen y cols reportan a pacientes tratados con cirugía tratados con RT, después de la primera a sexta recurrencia, con dosis de 50 Gy, a un seguimiento de 20 años, control local del 94%. ¹³

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia y los subtipos histológicos del Adenoma Pleomorfo, así como su tratamiento implementado para su atención médico-quirúrgica en el servicio de Cirugía Maxilofacial Adultos del Centro Médico Nacional La Raza

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar la edad de mayor prevalencia, así como la predilección por sexo en población de Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.
- Ver la relación hombre-mujer
- Conocer cual es la glándula salival y el lado más afectado por Adenoma pleomorfo.

- Identificar subtipo histológico más frecuente.
- Identificar cual es tratamiento o procedimiento quirúrgico implementado de acuerdo a la glándula involucrada.
- Identificar factores de riesgo asociados para esta patología.

PROGRAMA DE TRABAJO (MATERIAL Y MÉTODOS)

Lugar:

Se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, además en consultorios asignados de unidad de consulta externa de mismo hospital, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México.

1. TIPO DE ESTUDIO:

Por el control de maniobra experimental por el investigador: Observacional.

Por la captación de la información: Retrospectivo

Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal.

Por la presencia de un grupo control sometido a tratamiento quirúrgico implementado para Adenomas Pleomorfos: Estudio descriptivo.

Por la dirección del análisis: Estudio Retrospectivo

MATERIALES Y METODO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en el que obtuvieron los expedientes clínicos y electrónicos (sistema PHEDS) de a los pacientes que se sometieron a Sialadenectomía de glándulas salivales mayores o menores para su terapéutica, en el servicio de Cirugía Maxilofacial

Adultos del Centro Médico Nacional La Raza de Enero de 2018 a Enero de 2023, con un diagnóstico de Adenoma Pleomorfo.

Mediante expediente electrónico y sistema ECE (expediente clínico electrónico) utilizado en servicio de consulta externa se revisó en notas de evolución datos de seguimiento y control, recurrencia tumoral, además de especificar sexo, edad de prevalencia y comorbilidades como tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus.

Los datos recolectados fueron recopilados en una hoja de captura de datos e información diseñada específica para esta investigación, que analizamos posteriormente en resultados y conclusiones.

Cuando conseguimos los número de folio de las biopsias correspondientes a diagnóstico definitivo de Adenoma Pleomorfo, se solicitó apoyo del servicio de Patología de Hospital de Especialidades CMN La Raza para revisión de laminillas y con ello obtuvimos los subtipos histológicos de los tumores, se realizó un análisis y correlación del subtipo mayormente prevalente con la tasa de recurrencia, pronóstico y seguimiento.

Los datos recopilados a conveniencia con los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de selección:

1. Inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes quienes cuenten con diagnóstico definitivo histopatológico brindado por departamento y servicio de Patología de Adenoma Pleomorfo en glándulas salivales mayores o menores, en el Servicio de Cirugía Maxilofacial Adultos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.

- Pacientes intervenidos quirúrgicamente de Sialadenectomía glándulas salivales mayores o menores durante periodo comprendido de Enero de 2018- Enero 2023.
- Pacientes sexo masculinos y femeninos.
- Contar con expediente clínico en Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS.

2. Exclusión.

- Pacientes con procesos inflamatorios glandulares crónicos o patología tumoral maligna u otras patologías benignas.
- Pacientes con proceso infeccioso agregado en región glándulas salivales mayores y menores
- Tejido insuficiente para el análisis histopatológico

3. Eliminación.

- Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Pacientes con defunción durante el periodo de tiempo del estudio.
- Pacientes con problema de vigencia previa a intervención.

Análisis estadístico: estadística descriptiva

RESULTADOS

Se analizaron 15 casos de pacientes quienes cuentan con un diagnóstico definitivo de Adenoma pleomorfo de glándulas salivales y su respectiva confirmación histopatológica, que fueron atendidos por el Servicio de Cirugía Maxilofacial Adultos, del Centro Médico Nacional la Raza, Hospital de Especialidades, por un periodo comprendido de Enero 2018- Enero 2023, de los cuales 9 casos fueron sexo femenino (ver Gráfica 1).

El número de casos de adenoma pleomorfo de acuerdo a la década de vida fue mayor entre la edad de: 41-50 años con 4 casos, (ver Gráfica 2); con una edad promedio de los pacientes de 49.86 años, una edad mínima de 21 años, a una máxima de 73 años.

La presentación del adenoma pleomorfo en relación a la glándula afectada, fue en primer lugar 9 casos asociados a glándula parótida (ver Gráfica 3). En la glándula parótida el lado más afectado fue correspondiente a 7 (77.77%) casos lado derecho, mientras que 2 (22.22%) casos asociados a lado izquierdo.

Como se menciona, en la glándula submandibular solamente hubo 2 casos (100%) con localización asociada a lado izquierdo.

En glándulas salivales menores se presentaron 4 casos (100%) en línea media palatina bilateral, sin predilección por lado.

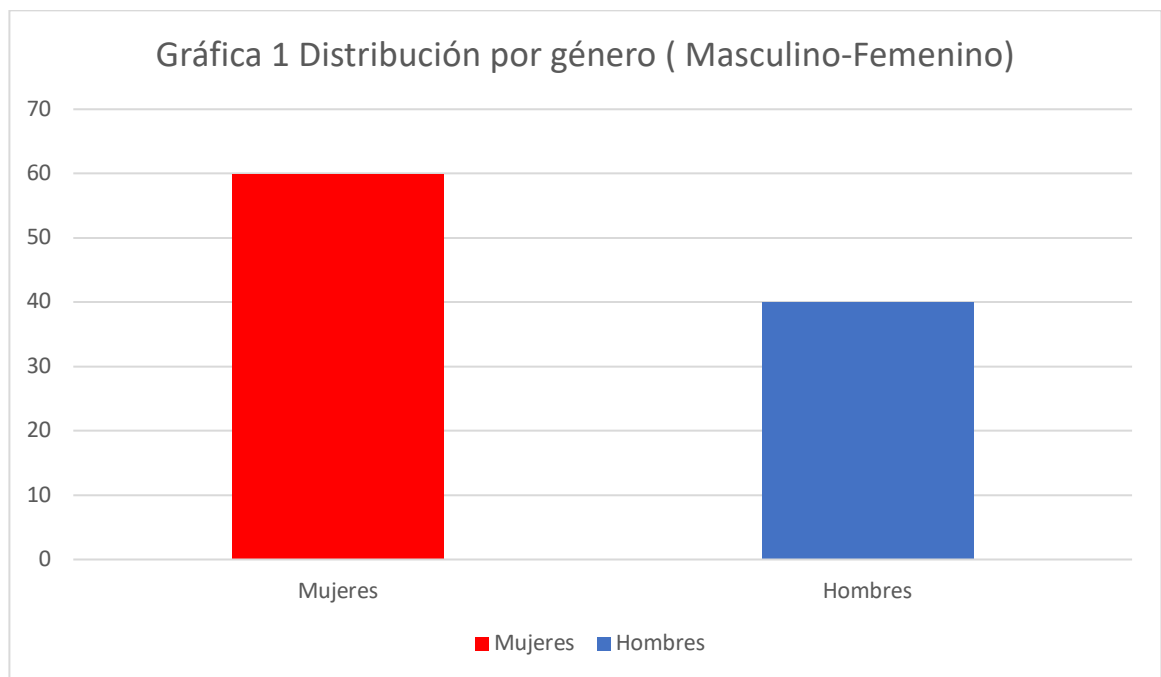
En cuanto al tratamiento quirúrgico implementado, se realizaron 9 (60%) casos de parotidectomía superficial, 2 casos (13.33%) de sialadenectomía submandibular y 4 casos (26.66%) de sialadenectomía palatina.

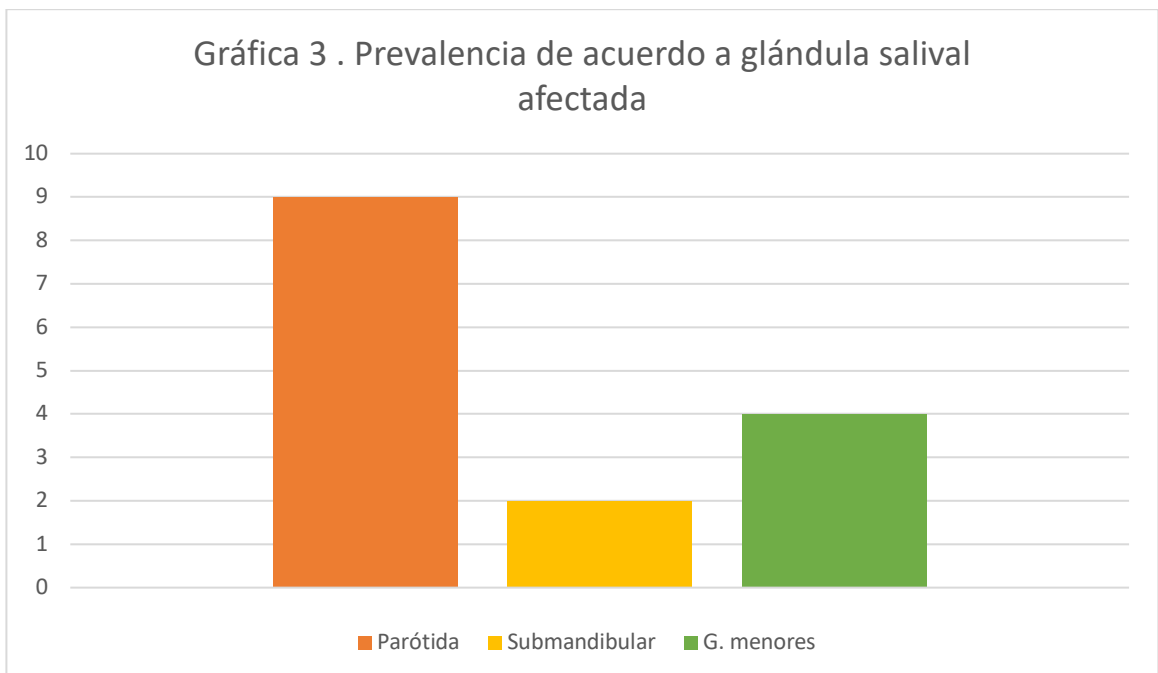
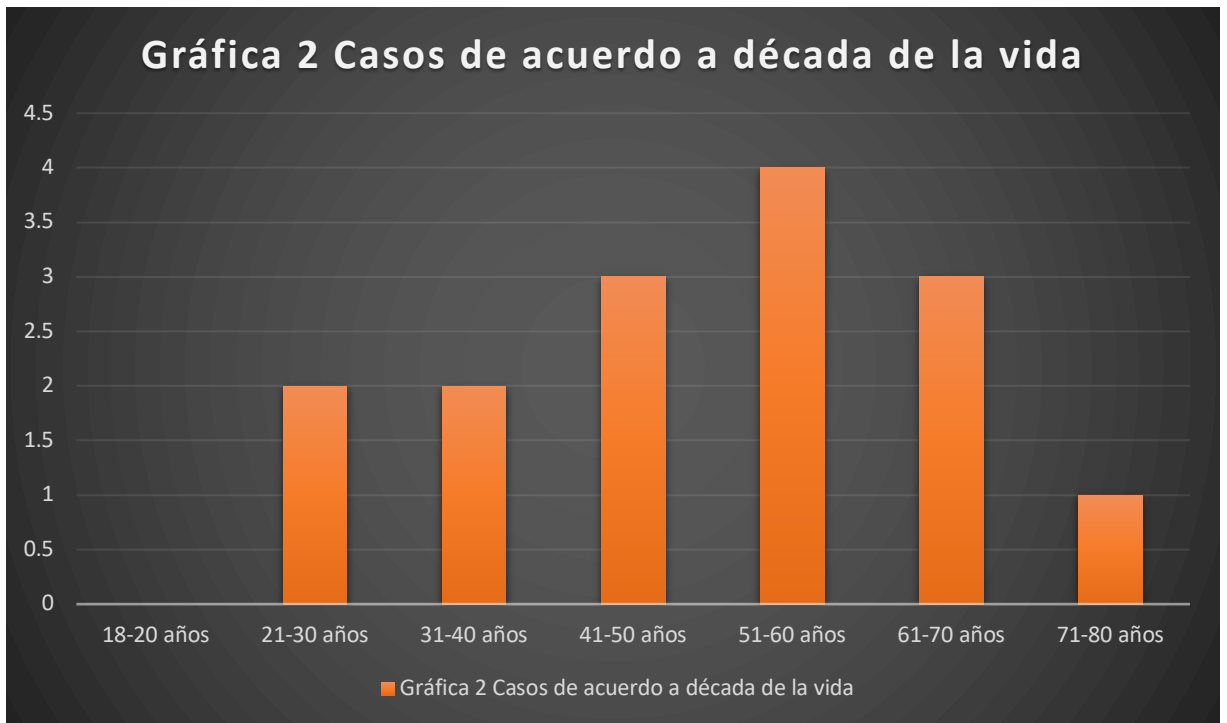
El tamaño de la lesión se dividió en 4 parámetros con medición en centímetros de acuerdo al espécimen obtenido en la cirugía, de los cuales 6 casos contarán con un tamaño de 4-6 cm (ver Gráfica 4)

De los casos intervenidos quirúrgicamente por parte de nuestro servicio, no se encuentra ningún dato de recurrencia al momento de lesión correspondiente a Adenoma Pleomorfo de glándulas salivales.

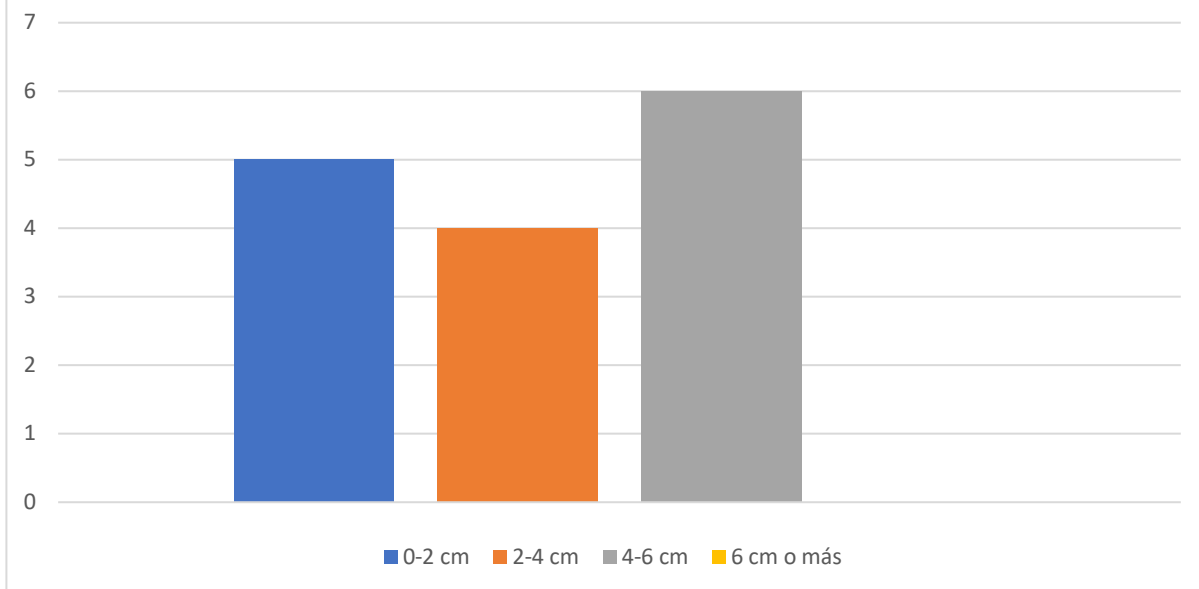
En cuanto a la prevalencia del subtipo histológico del adenoma pleomorfo de acuerdo al reporte de servicio de patología, se encontraron los siguientes datos: de los cuales 5 casos con un patrón mixto o mixoide, 3 casos con un patrón mixoide y celular, 7 casos correspondiente a predominante celular y por último 0 casos de subtipo extremadamente celular. (ver Gráfica 5)

De acuerdo a los factores de riesgo como lo son: el tabaquismo se encontró positivo en 5 casos y alcoholismo en únicamente 4 casos.

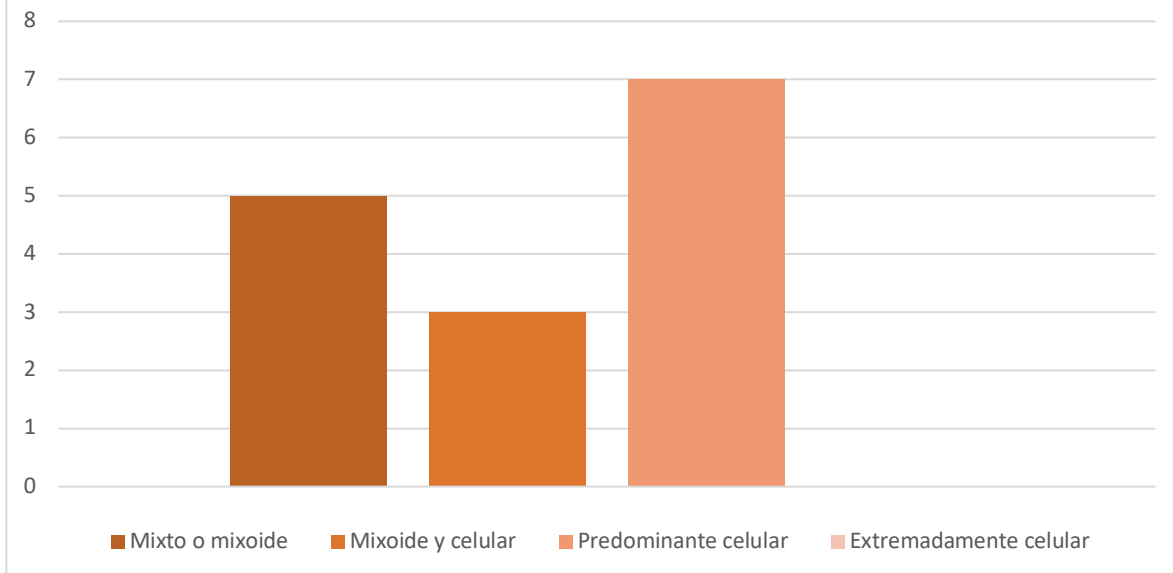




Gráfica 4 . Casos de acuerdo a tamaño de lesión tumoral



Gráfica 5 Prevalencia de subtipos histológicos



DISCUSIÓN:

Los tumores de glándulas salivales representan el 1- 3% de los tumores cabeza y cuello , dentro de los que el 75-85% son benignos, representando el adenoma pleomorfo el 83-93% de los tumores benignos de la glándula parótida.²⁷

El adenoma plemorfo es el tumor benigno de glándulas salivales más común, que se presenta entre la la 3^{ra} y 6^{ta} década de la vida, siendo mayor en nuestro estudio en la sexta década, con una edad media de 46 años ^{2,12,13}

Además de presentarse más en sexo femenino, con una tasa de 2:1²⁵, en nuestro trabajo de según Glas et col, debido a la presencia de un factor hormonal, ligado a los receptores de estrógenos (19%) y progesterona(96%) implicados en el crecimiento celular.²⁶ Además una menarca temprana genera un aumento de estradiol y disminución de los niveles de globulina fijadora de las hormonas sexuales presentando con ello mayor riesgo de patología tumoral glandular.²⁸

El presente estudio mostró que este tumor presenta predilección por la glándula parótida, representando el 60%, similar a Zhan et cols, (53.3-68.6%), principalmente por su lóbulo superficial (80-87%)²⁷, que puede originarse de células madre o células de reserva de conductos intercalares.³⁰

De acuerdo a Froote y Frazell ^{4,6} se encuentran 4 subtipos histopatológicos reconocidos del Adenoma pleomorfo: mixto o mixoide, mixoide y celular, predominante celular y extremadamente celular, de los que Seifert y cols³¹ de los cuales el subtipo mixoide representa más de la mitad de los casos, además de ser los que presentan mayor tasa de recurrencia debido ausencia de una cápsula o ser ricos en estroma²⁷, Stennert et al ³² examinando 31 adenomas pleomorfos obtuvieron mismos datos compatibles con mayor prevalencia subtipo mixoide, sin embargo en nuestro estudio el subtipo con mayor prevalencia fue el predominante celular con 7 casos.

El diagnóstico de adenoma pleomorfo se basa en realizar una correcta historia clínica, exploración física, toma de biopsia, biopsia por aspiración con aguja fina, además de optar por estudios radiográficos y complementarios como tomografía computarizada, ultrasonido, resonancia magnética o biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido. Para con ello obtener el diagnóstico definitivo de adenoma pleomorfo, para así poder planear el tratamiento quirúrgico a implementar de la lesión tumoral.^{2,33}

El tratamiento del adenoma pleomorfo varía de acuerdo a la glándula salival involucrada, en nuestro estudio se obtuvieron 9 casos de afección de glándula parótida, en las cuales se realizaron como tratamiento quirúrgico Parotidectomía superficial con preservación del nervio facial, la cual se encuentra descrita desde 1975 por Anderson¹¹ y modificada con márgenes y sobreextensión de la disección hasta 1 cm por Witt³⁴, siempre buscando que sea un procedimiento predecible y evitando al mínimo todo tipo de complicaciones. Cuando existe una afección de la glándula submandibular, se opta por realizar una Sialadenectomía submandibular, mediante una cervicotomía submandibular, con preservación del nervio marginal mandibular³⁵, en nuestro estudio con el reporte de 2 casos. Para la escisión del tumor de la región palatina, se realiza una adecuada disección del área afectada, con márgenes de seguridad de al menos de 5 mm, además de retirar periostio y mucosa adyacente, la cual puede extenderse hacia paladar blando dejando con ello una herida cruenta intraoral.³⁶

El tratamiento quirúrgico conservador como es la enucleación del tumor, a pesar de encontrarse reportado en la literatura, debe evitarse incluso en estadios iniciales o tardíos, por su alto riesgo de recurrencia entre el 8-45% o riesgo de transformación maligna 2-24%³⁷, evitando este riesgo como

protocolo de atención en nuestra institución hospitalaria mediante el tratamiento quirúrgico de Parotidectomía Superficial o Sialadenectomía de la glándula submandibular o menor afectada para con ello disminuir el riesgo de recurrencia.

Además existen otros factores importantes para la recurrencia tumoral, según Stennert et cols, como son la presencia de una cápsula incompleta asociada al subtipo histológico mixoide (69%), asimismo Li et cols mencionan que los tumores > 4 cm presentan una cápsula incompleta⁴⁰, así también la presencia de pseudópodos en los bordes tumorales, descritos por Patey y Thackray en 1950³⁹, encontrados en el 28% por Stennert, 40% por Zbären y Sauffer y 54% por Park et cols³⁸.

Es de suma importancia el brindar márgenes de seguridad a las parotidectomías superficiales, Riad et cols durante su estudio realizan 180 parotidectomías con una media de márgenes de seguridad de 5.8 mm⁴¹, Ghosh et cols brindan seguimiento con tasa media de 12.5 años, obteniendo un 6% de recurrencias cuando cápsulas ampliamente expuestas o márgenes de seguridad 0-1 mm (18%), a diferencia de márgenes más amplios 1.8%, por lo que en nuestro protocolo quirúrgico se brindan al menos márgenes de 5 mm, además de realizar una correcta disección tumoral, evitando el desgarro o ruptura de la cápsula o contenido tumoral y con ello prevenir recurrencia y así brindar un pronóstico al paciente bueno a corto, mediano y largo plazo.

No se cuentan con estudios que el alcoholismo o el tabaquismo se encuentren asociados a los tumores glandulares, a excepción con el tumor de Whartin^{27,29}, sin embargo se menciona otros posibles factores de riesgo como factores dietéticos, exposición viral o exposición a radiación.⁴²

CONCLUSIÓN:

Para el correcto tratamiento de los adenomas pleomorfos asociados a glándulas salivales, es de suma importancia realizar una correcta anamnesis, exploración física, para con ello poder valernos de estudios complementarios diagnóstico como son estudios radiográficos (tomografía, ultrasonido, resonancia magnética, BAAF guiada por ultrasonido), además de realizar una correcta toma de biopsia del tumor, ya sea incisional o biopsia por aspiración con aguja fina, para con ello obtener el resultado histopatológico y el subtipo del adenoma, ya que con ello se puede planificar la extensión de la intervención quirúrgica.

Para los subtipos histológicos mixoide se deberán brindar bordes quirúrgicos mayores de acuerdo al tamaño tumoral y la glándula afectada, además de siempre realizar una disección tumoral cuidadosa evitando un desgarro de la cápsula o derrame del contenido, por ende se obtiene un mejor pronóstico a corto, mediano y largo plazo para el paciente, sin embargo se sugiere un seguimiento mayor a 5 años ante la presencia de una variante mixoide, tanto clínico como radiográfico.

En nuestro estudio no se obtuvo ningún dato de recurrencia tumoral, por lo que es importante la habilidad y el tratamiento quirúrgico implementado y planificado previamente por el cirujano maxilofacial.

ANEXO 1 .- TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA DETERMINAR

FOLIO:

NOMBRE:	
NSS:	
EDAD:	
GENERO:	MASCULINO: FEMENINO:
ENFERMEDADES CRÓNICO - DEGENERATIVAS	DIABETES MELLITUS: HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA:
HÁBITOS:	TABAQUISMO: ALCOHOLISMO:
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO IMPLEMENTADO:	PAROTIDECTOMÍA SUPERFICIAL: SIALADENECTOMÍA SUBMANDIBULAR: SIALADENECTOMÍA PALATINA:
SUBTIPO HISTOLÓGICO DE ADENOMA PLEOMORFO:	MIXTO O MIXOIDE: MIXOIDE Y CELULAR: PREDOMINANTE CELULAR: EXTREMADAMENTE CELULAR:
RECURRENCIA:	SI: NO:

LOCALIZACIÓN:	DERECHO:
	IZQUIERDO:
GLÁNDULA	PARÓTIDA
AFECTADA:	SUBMANDIBULAR
	PARÓTIDA:
TAMAÑO:	0-2 CM:
	2-4 CM:
	6 CM O MÁS:

BIBLIOGRAFÍA:

1. Knight J, Ratnasingham K. Metastasising pleomorphic adenoma: Systematic review. *International Journal of Surgery*. 2015 Jul;19:137–45.
2. Neville BW, Al E. *Oral and maxillofacial pathology*. St. Louis: Elsevier, Cop; 2016.
3. Jain S, Hasan S, Vyas N, Shah N, Dalal S. Pleomorphic adenoma of the parotid gland: Report of a case with review of literature. *Ethiopian Journal of Health Sciences*. 2015 Apr 21;25(2):189.
4. Yousra Z, Saliha C. Pleomorphic adenoma of hard palate: a case report. *Pan African Medical Journal*. 2021;38.
5. Foote FW, Frazell EL. Tumors of the major salivary glands. *Cancer*. 1953 Nov;6(6):1065–133.
6. Levene A. Tumors of the Major Salivary Glands. (Fascicle 10, Second Series, Atlas of Tumor Pathology.). *Journal of Clinical Pathology [Internet]*. 1975 [cited 2024 Feb 27];28(9):766.
7. Seifert G. *Histological Typing of Salivary Gland Tumours*. Springer Science & Business Media; 2012.
8. Ellis GL, Auclair PL, Armed Forces Institute of Pathology (U.S, Pathology in. *Tumors of the Salivary Glands*. American Registry of Pathology; 1996.
9. Eveson JW, Kusafuka K, Stenman G, Nagao T. Pleomorphic adenoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press; 2005. p. 254–258.
10. Foresta E, Torroni A, Di Nardo F, de Waure C, Poscia A, Gasparini G, et al. Pleomorphic adenoma and benign parotid tumors: extracapsular dissection vs superficial parotidectomy—review of literature and meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2014 Jun;117(6):663–76.
11. Matsumiya-Matsumoto Y, Morita Y, Uzawa N. Pleomorphic Adenoma of the Salivary Glands and Epithelial–Mesenchymal Transition. *Journal of Clinical Medicine [Internet]*. 2022 Jan 1;11(14):4210. Bokhari MR, Greene J. Pleomorphic Adenoma [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
12. Witt RL, Eisele DW, Morton RP, Nicolai P, Poorten VV, Zbären P. Etiology and management of recurrent parotid pleomorphic adenoma. *The Laryngoscope*. 2014 Oct 7;125(4):888–93.
13. Triantafyllou A, Thompson LDR, Devaney KO, Bell D, Hunt JL, Rinaldo A, et al. Functional Histology of Salivary Gland Pleomorphic Adenoma: An Appraisal. *Head and Neck Pathology*. 2014 Nov 8;9(3):387–404.
14. Hernandez-Prera JC, Skálová A, Franchi A, Rinaldo A, Vander Poorten V, Zbären P, et al. Pleomorphic adenoma: the great mimicker of malignancy. *Histopathology*. 2021 Apr 22;79(3):279–90.
15. Regezi JA, Sciubba J, Richard. *Oral Pathology - E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2012.

16. DeLong L, Burkhart NW. Patología oral y general en odontología. L'hospitalet De Llobregat, Barcelona Wolters Kluwer Health Cop; 2015
17. Werner RL, Castle JT. Recurrent Pleomorphic Adenoma. *Head and Neck Pathology*. 2013 Nov 7;8(3):303–6.
18. Maria Eduarda Pérez-de-Oliveira, Leonel S, Freire J, Judite E, Pablo Agustin Vargas, Elias D. Histopathological Findings of Intraoral Pleomorphic Adenomas: A Retrospective Study of a Case Series. *International Journal of Surgical Pathology*. 2019 Jun 12;27(7):729–35
19. Dulguerov P, Todic J, Pusztaszeri M, Alotaibi NH. Why Do Parotid Pleomorphic Adenomas Recur? A Systematic Review of Pathological and Surgical Variables. *Frontiers in Surgery*. 2017 May 15;4.
20. Ledesma Montes C., Garcés Ortiz Maricela, Gómez Martínez Roberto, Fernández López Rocío, Jacques Medina N. Adenoma Pleomorfo. Vol. LIX, Marzo-Abril 2002(2), pp 58-62
21. Ostrosky Alejandro, Klurfan Federico Juan, Gonzalez Maximiliano Jorge, Camaly Diego, Villa Diego. Adenoma Pleomorfo de Glándula Lagrimal: Presentación de un caso clínico. *Med. oral patol. oral cir. bucal* (Ed.impr.) [Internet]. 2005 Feb [citado 2024 Feb 29]; 10(1): 77-85.
22. Molina Vidal G, Ivonne P, Galindo M, Loyola Rodríguez G, Sánchez Fernández G. Adenoma pleomorfo de la glándula submandibular. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Pleomorphic adenoma of the submandibular gland. Report of a case and review of literature. Revista ADM* [Internet]. 2019;76(6):336–42.
23. Bonavolontà P, Giovanni Dell'Aversana Orabona, Fabio Maglitto, Abbate V, Umberto Committeri, Salzano G, et al. Postoperative complications after removal of pleomorphic adenoma from the parotid gland: A long-term follow up of 297 patients from 2002 to 2016 and a review of publications. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2019 Dec 1;57(10):998–1002
24. Dombrowski ND, Wolter NE, Irace AL, Cunningham MJ, Vargas SO, Perez-Atayde AR, et al. Pleomorphic adenoma of the head and neck in children: presentation and management. *The Laryngoscope*. 2018 Nov 15;129(11):2603–9
25. Bokhari MR, Greene J. Pleomorphic Adenoma [Internet]. *PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2024 [cited 2024 Mar 5].
26. Glas AS, Hollema H, Nap RE, Plukker J. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and insulin-like growth factor receptor-1 and of MIB-1 in patients with recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Cancer*. 2002 Apr 15;94(8):2211–6.
27. Zhan KY, Flack AB, Day TA. Benign Parotid Tumors. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2016 Apr 1;49(2):327–42.
28. Horn-Ross PL, Morrow M, Ljung BM. Menstrual and reproductive factors for salivary gland cancer risk in women. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* [Internet]. 1999 Sep 1 [cited 2024 Mar 5];10(5):528–30.

29. Alvi S, Chudek D, Limaiem F. Parotid Cancer [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
30. Kurzawski M. The Role of Nrf2 in Pathology of Pleomorphic Adenoma in Parotid Gland. *Medical Science Monitor*. 2015;21:1243–8.
31. Seifert G, Langrock I, Donath K. Pathomorphologische Subklassifikation der pleomorphen Speicheldrüsenadenome. Analyse von 310 pleomorphen Parotisadenomen. *HNO (1976)* 24(12):415–26
32. Stennert E, Wittekindt C, Klussmann JP, Arnold G, Guntinas-Lichius O. Recurrent Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland: A Prospective Histopathological and Immunohistochemical Study. *The Laryngoscope*. 2004 Jan;114(1):158–63.
33. Tabares TAT, Clason ECR, Avena VEB, Pérez RM. Concordancia diagnóstica clínico-histopatológica en los tumores de glándulas salivales mayores. *Revista Ciencias Biomédicas [Internet]*. 2011 [cited 2024 Mar 5];2(2):241–8.
34. Witt RL. Cirugía mínimamente invasiva del adenoma pleomórfico parotídeo. *Rev. Oído Nariz Garganta J*. 2005; 84:308-311.
35. Rai S, Sodhi SPS, Sandhu SV. Pleomorphic adenoma of submandibular gland: An uncommon occurrence. *National Journal of Maxillofacial Surgery [Internet]*. 2011 [cited 2022 Jan 5];2(1):66–8.
36. Maria A, Sharma Y, Chhabria A. Pleomorphic adenoma of the palate. *National Journal of Maxillofacial Surgery*. 2011;2(2):169.
37. Park SY, Han KT, Kim MC, Lim JS. Recurrent Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland. *Archives of Craniofacial Surgery*. 2016;17(2):90.
38. Dulguerov P, Todic J, Pusztaszeri M, Alotaibi NH. Why Do Parotid Pleomorphic Adenomas Recur? A Systematic Review of Pathological and Surgical Variables. *Frontiers in Surgery*. 2017 May 15;4.
39. Patey DH, Thackray AC. The treatment of parotid tumours in the light of a pathological study of parotidectomy material. 2005 Dec 6;45(193):477–87.
40. Li C, Xu Y, Zhang C, Sun C, Chen Y, Zhao H, et al. Modified partial superficial parotidectomy versus conventional superficial parotidectomy improves treatment of pleomorphic adenoma of the parotid gland. *The American Journal of Surgery*. 2014 Jul;208(1):112–8.
41. Riad MA, Abdel-Rahman H, Ezzat WF, Adly A, Dessouky O, Shehata M. Variables relacionadas con la recurrencia en adenomas pleomorfos: resultados de la cirugía de parótida en 182 casos. *Rev Laryngoscopy* 2011 121 (7): 1467-1472.
42. Kim SY, Min C, Oh DJ, Choi HG. Tobacco Smoking and Alcohol Consumption Are Related to Benign Parotid Tumor: A Nested Case-Control Study Using a National Health Screening Cohort. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2019 Nov 1;12(4):412–9.