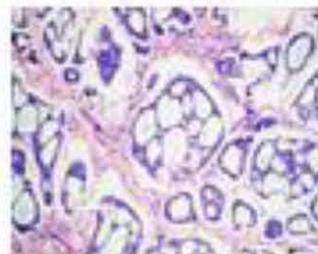




Facultad de Medicina



**CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO DE GLÁNDULAS
SALIVALES.**
**Estudio Clínico-Patológico de 22 casos del Hospital General de
México, O. D.**



T E S I S

Que para obtener el título de:
Médico Especialista en Anatomía Patológica

Presenta:

Dra. María Adelita Vizcaino Villelobos

Tutoras de Tesis:

Dra. Minerva Lazos Ochoa

Dra. Leonora Chávez Mercado

Hospital General de México, 2011



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.

TUTORAS DE TESIS

Dra. Minerva Lazos Ochoa
Anatomopatóloga adscrita a la Unidad de Patología
Hospital General de México, O. D.

Dra. Leonora Chávez Mercado
Anatomopatóloga adscrita a la Unidad de Patología
Hospital General de México, O. D.

ÍNDICE GENERAL

Índice de figuras	3
Índice de cuadros	4
Índice de gráficas	5
Índice de tablas	6
1. Marco teórico	7
1.1 Generalidades	7
1.2 Embriología de las glándulas salivales	8
1.3 Anatomía de las glándulas salivales	9
1.4 Histología de las glándulas salivales	11
1.5 Fisiología de las glándulas salivales	17
1.6 Patología neoplásica de las glándulas salivales	19
1.7 Carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales	23
1.8 Carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales en México	29
2. Planteamiento del problema	30
3. Justificación	30
4. Hipótesis	30
5. Objetivos	31
6. Material y Métodos	31
7. Resultados	33
8. Discusión	45
9. Conclusiones	50
Referencias	51

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Fotomicrografía de glándula parótida. H y E, 40X. Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM. 13
- Figura 2.** Fotomicrografía de glándula parótida. H y E, 100X. Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM. 13
- Figura 3.** Fotomicrografía de glándula submandibular. H y E, 100X. Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM. 14
- Figura 4.** Fotomicrografía de glándula sublingual. Tricrómico de Masson, 100X. Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM. 15
- Figura 5.** Fotomicrografía de glándulas salivales menores palatinas. H y E, 100X. Unidad de Patología, Hospital General de México. 16
- Figura 6.** Fotomicrografía de carcinoma adenoideo quístico con patrón cribiforme. H y E, 100X. BARNES L et al. *Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las Neoplasias de Cabeza y Cuello*. International Agency for Research on Cancer. Francia, 2005. P. 221. 25
- Figura 7.** Fotomicrografía de carcinoma adenoideo quístico con patrón tubular. H y E, 100X. BARNES L et al. *Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las Neoplasias de Cabeza y Cuello*. International Agency for Research on Cancer. Francia, 2005. P. 222. 26
- Figura 8.** Fotomicrografía de carcinoma adenoideo quístico con patrón sólido. H y E, 100X. BARNES L et al. *Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las Neoplasias de Cabeza y Cuello*. International Agency for Research on Cancer. Francia, 2005. P. 222. 26
- Figura 9.** Carcinoma adenoideo quístico. Aspecto macroscópico. Unidad de Patología, Hospital General de México. 40
- Figura 10.** Fotomicrografía de carcinoma adenoideo quístico con patrón cribiforme. H y E, 100X. Unidad de Patología, Hospital General de México. 41
- Figura 11.** Fotomicrografía de carcinoma adenoideo quístico con patrón cribiforme. PAS, 100X. Unidad de Patología, Hospital General de México. 41
- Figura 12.** Fotomicrografía de carcinoma adenoideo quístico con patrón tubular. H y E, 100X. Unidad de Patología, Hospital General de México. 41
- Figura 13.** Fotomicrografía de carcinoma adenoideo quístico con patrón sólido. H y E, 100X. Unidad de Patología, Hospital General de México. 42
- Figura 14.** Fotomicrografía de invasión perineural y periganglionar extensa en carcinoma adenoideo quístico. H y E, 100X. Unidad de Patología, Hospital General de México. 42
- Figura 15.** Fotomicrografía de invasión vascular linfática y sanguínea en carcinoma adenoideo quístico. H y E, 100X. Unidad de Patología, Hospital General de México. 42

ÍNDICE DE CUADROS

- Cuadro A.** Clasificación histológica de las neoplasias de glándulas salivales. BARNES L et al. *Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las Neoplasias de Cabeza y Cuello.* International Agency for Research on Cancer. Francia, 2005. P. 210. 19
- Cuadro B.** Clasificación TNM de carcinomas de glándulas salivales. BARNES L et al. *Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las Neoplasias de Cabeza y Cuello.* International Agency for Research on Cancer. Francia, 2005. P. 211. 22
- Cuadro C.** Diagnóstico diferencial del carcinoma adenoideo quístico. BARNES L et al. *Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las Neoplasias de Cabeza y Cuello.* International Agency for Research on Cancer. Francia, 2005. P. 221. 27

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución de casos de carcinoma adenoideo quístico por género.	34
Gráfica 2. Localización del carcinoma adenoideo quístico.	35
Gráfica 3. Tamaño de las lesiones.	38
Gráfica 4. Patrón morfológico dominante.	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Intervalo de edad y distribución de acuerdo con el género.	34
Tabla 2. Tiempo de evolución y cuadro clínico.	36
Tabla 3. Diagnóstico clínico.	37
Tabla 4. Características histopatológicas y Estadio clínico.	43

1. MARCO TEÓRICO

1.1 GENERALIDADES

El sistema digestivo es un conjunto de órganos relacionados entre sí, cuya función es transportar y digerir los alimentos, absorber nutrientes y excretar las sustancias que no se degradaron, y está constituido por tres grandes elementos: 1) La cavidad oral, 2) El tracto esofagogastrointestinal y 3) Las glándulas digestivas anexas ¹.

Las glándulas digestivas anexas son el hígado, el páncreas y las glándulas salivales, y en conjunto se encargan de la síntesis de enzimas, hormonas y otras sustancias que permiten y facilitan el proceso digestivo. Las glándulas salivales son las responsables de la producción de saliva – de 750 a 1000mL diarios – ¹, líquido viscoso, claro, insípido e inodoro constituido por numerosas sustancias (agua, glucoproteínas, electrolitos, inmunoglobulina A, factores de crecimiento, diversas enzimas, entre otras), cuyas funciones principales son:

- Humedecer y lubricar la cavidad oral
- Facilitar la masticación y deglución ²
- Iniciar la digestión de almidones y lípidos
- Proteger contra agentes microbianos
- Prevenir el deterioro dental
- Disolver los alimentos (gusto) ³

Las glándulas salivales se dividen en dos grandes grupos: las glándulas salivales menores (o accesorias) y las glándulas salivales mayores.

1.2 EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

A lo largo de la sexta y séptima semanas de gestación, las glándulas salivales aparecen como yemas epiteliales sólidas a partir de la cavidad oral primitiva. Los extremos en forma de garrote de estas células epiteliales crecen hacia el mesénquima subyacente. El tejido conjuntivo de las glándulas proviene de las células de la cresta neural. Todo el tejido parenquimatoso (secretor) procede de la proliferación del epitelio bucal.

Las glándulas parótidas son las primeras en aparecer (al inicio de la sexta semana). Se desarrollan a partir de yemas que surgen del revestimiento ectodérmico bucal cerca de los ángulos del estomodeo. Las yemas crecen hacia las orejas y se ramifican formando cordones sólidos con extremos redondeados. Posteriormente, los cordones se canalizan (desarrollan una luz) y se convierten en conductos hacia la décima semana. Los extremos redondeados de los cordones se diferencian en acinos. La secreción inicia alrededor de las 18 semanas de gestación. La cápsula y el tejido conjuntivo se forman a partir del mesénquima circundante.

Las glándulas submandibulares aparecen a finales de la sexta semana. Se forman a partir de yemas endodérmicas en el piso del estomodeo. En sentido posterior crecen prolongaciones celulares sólidas, laterales a la lengua en desarrollo y más tarde se ramifican y diferencian. Se empiezan a formar acinos a las 12 semanas y la actividad secretora se inicia en la semana 16. El crecimiento de las glándulas submandibulares continúa tras el nacimiento con la formación de acinos mucosos. En un lado de la lengua se forma un surco lineal que en poco tiempo se cierra por arriba y da lugar al conducto submandibular.

Las glándulas sublinguales aparecen durante la octava semana, unas dos semanas después del resto de las glándulas salivales. Se desarrollan a partir de yemas epiteliales endodérmicas múltiples en el surco paralingual. Estas yemas se ramifican y canalizan para

constituir entre 10 y 12 conductos que se abren de modo independiente en el piso de la boca ².

1.3 ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales menores son pequeñas, impares y se encuentran distribuidas ampliamente en paladar, labios, mejillas, amígdalas, lengua y faringe ⁴.

Las glándulas salivales mayores son tres glándulas pares que poseen características morfológicas distintas: parótidas, submandibulares (o submaxilares) y sublinguales.

Glándulas Parótidas.

Las glándulas parótidas son las glándulas salivales de mayor tamaño. Están rodeadas por una cápsula fibrosa tensa, la vaina parotídea, continuación de la fascia cervical profunda. Cada glándula parótida tiene una forma irregular porque ocupa el espacio entre la rama mandibular y los procesos estiloideos y mastoideos del hueso temporal (lecho parotídeo), anteroinferior al conducto auditivo externo. El vértice de la glándula que se dirige hacia abajo es posterior al ángulo de la mandíbula y su base está relacionada con el arco cigomático. El conducto parotídeo pasa anterior y horizontalmente desde el borde anterior de la glándula. En el borde anterior del masetero, el conducto gira medialmente, perfora el músculo buccinador y entra en la cavidad oral opuesto al segundo molar maxilar. Las estructuras del interior de la glándula parótida, de la superficie a la profundidad, son el nervio facial y sus ramas, la vena retromandibular y la arteria carótida externa. Sobre la vaina parotídea y el en interior de la glándula se encuentran los ganglios linfáticos parotídeos, que reciben linfa de la frente, las porciones laterales de los párpados, la región temporal, la cara lateral de la oreja, la pared anterior del conducto auditivo externo y el oído medio. La linfa proveniente de los ganglios linfáticos parotídeos drena en los ganglios linfáticos cervicales superficiales y profundos superiores. El nervio

auricular mayor (C2 y C3), rama del plexo cervical, inerva la vaina parotídea y la piel que la cubre. El nervio auriculotemporal, rama del trigémino (nervio craneal V), está íntimamente relacionado con la glándula parótida y pasa por encima de ella con los vasos temporales superficiales. El componente parasimpático del nervio glosofaríngeo (nervio craneal IX) proporciona fibras secretoras a esta glándula, que son transmitidas desde el ganglio ótico por el nervio auriculotemporal. Las fibras simpáticas provienen de los ganglios cervicales a través del plexo nervioso carotídeo externo sobre la arteria carótida externa. Las fibras nerviosas sensitivas pasan a la glándula a través de los nervios auricular mayor y auriculotemporal ².

Glándulas Submandibulares.

Las glándulas submandibulares están situadas a lo largo del cuerpo de la mandíbula, en parte por encima y en parte por debajo de la mitad posterior de la mandíbula, así como superficiales y a la vez profundas al músculo milohioideo. El conducto submandibular nace en la porción intraoral de la glándula situada entre el milohioideo y el hiogloso. Desde fuera hacia dentro, el nervio lingual describe un asa por debajo del conducto cuando discurre anteriormente para abrirse por uno a tres orificios sobre una pequeña y carnosa carúncula sublingual (papila) a cada lado del frenillo lingual. Su orificio es visible y a menudo la saliva se esparce desde él cuando la lengua es elevada y retraída. La irrigación arterial de la glándula submandibular proviene de la arteria submentoniana. Las venas acompañan a las arterias. La glándula submandibular está inervada por fibras secretomotoras parasimpáticas presinápticas transmitidas desde el nervio facial por la cuerda del tímpano, que hacen sinapsis con neuronas postsinápticas en el ganglio submandibular. Las últimas fibras acompañan a las arterias para alcanzar la glándula, en conjunto con fibras simpáticas postsinápticas vasoconstrictoras desde el ganglio cervical superior. Los vasos linfáticos de la glándula submandibular drenan en los ganglios linfáticos cervicales profundos, sobre todo en los ganglios linfáticos yugulo-omohioideos ².

Glándulas Sublinguales.

Las glándulas sublinguales son las más pequeñas de las glándulas salivales mayores y las situadas más profundamente. Cada glándula tiene forma de almendra y se encuentra en el suelo de la boca, entre la mandíbula y el músculo geniogloso. Las glándulas de cada lado se unen para formar una masa glandular con forma de herradura alrededor del frenillo lingual. Numerosos conductos sublinguales pequeños se abren en el suelo de la boca. La irrigación arterial de las glándulas sublinguales proviene de las arterias sublingual y submentoniana, ramas de las arterias lingual y facial, respectivamente. La inervación de las glándulas sublinguales es la misma que la descrita para la glándula submandibular ².

1.4 HISTOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales, igual que el resto de las glándulas, ya sean exocrinas o endocrinas, poseen dos componentes principales: el parénquima y el estroma. El parénquima es el elemento funcional de toda glándula, mientras que el estroma es el tejido conjuntivo que le brinda sostén estructural y nutricional. El parénquima a su vez se subdivide en:

- a) Conductos: Sistema de túbulos a través de los cuales se transporta y libera el producto de secreción
- b) Adenómeros o acinos: Elementos celulares del parénquima en los que se forma el producto de secreción

Conductos Glandulares.

Las glándulas salivales menores tienen túbulos cortos ramificados, mientras que las mayores son glándulas tubuloalveolares ramificadas que vierten su secreción de forma secuencial por los siguientes conductos ³:

- Intercalados: Están revestidos por epitelio plano a cúbico simple, y los más largos se encuentran en las glándulas parótidas
- Estriados: Segmentos revestidos por epitelio cúbico a cilíndrico simple con pliegues basales que contienen numerosas mitocondrias. Los conductos estriados están particularmente desarrollados en las glándulas submandibulares y poco desarrollados en las glándulas sublinguales. Las células epiteliales de estos conductos participan en el transporte de agua y electrólitos y secretan calicreína.
- Intralobulillares: Al igual que los conductos intercalados y estriados, se encuentran dentro del lobulillo; están revestidos inicialmente por epitelio cúbico a cilíndrico simple y posteriormente por epitelio cilíndrico pseudoestratificado (al unirse a los conductos interlobulillares)
- Interlobulillares: Formados por la unión de varios conductos intralobulillares, se localizan fuera del lobulillo (entre dos lobulillos adyacentes) y están revestidos por epitelio cilíndrico pseudoestratificado
- Lobulares: Se forman por la convergencia de varios conductos interlobulillares y están constituidos por epitelio cilíndrico estratificado
- Principales: Están revestidos por epitelio plano estratificado sin estrato córneo, y son los que desembocan directamente en la cavidad oral

Acinos glandulares.

1) Glándulas Salivales Mayores.

a) Glándulas Parótidas.

Las glándulas parótidas están rodeadas de una cápsula de tejido conjuntivo (estroma) cuyos septos las dividen en lóbulos y lobulillos y a la vez brindan soporte a los vasos, linfáticos y nervios que llegan a los acinos. Es frecuente encontrar células adiposas en el estroma. Los acinos se rodean de tejido conjuntivo reticular, una rica red capilar, algunas

células plasmáticas y linfocitos, y están constituidos eminentemente por células secretoras serosas asociadas con células mioepiteliales periféricas. Cada acino seroso está formado por células piramidales con núcleos parabasales, abundante citoplasma con basofilia basal – debida a la gran cantidad de retículo endoplásmico rugoso – y acidofilia apical – por la abundancia de gránulos de secreción –. La luz de los acinos recoge los productos de secreción, que se transportan por conductos intercalados largos hacia unos conductos estriados menos abundantes. El producto de secreción del acino seroso se modifica por la secreción del conducto estriado y finalmente se transporta a la cavidad oral a través del conducto principal (conducto de Stensen) ³.

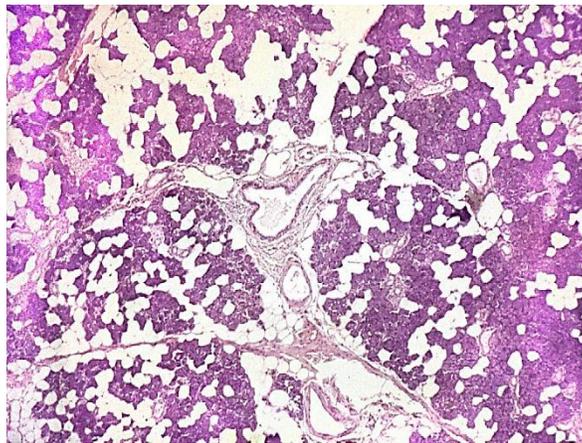


Figura 1. Corte histológico de glándula parótida en el que se observa el parénquima y abundante tejido adiposo unilocular en el estroma. H y E, 40X.

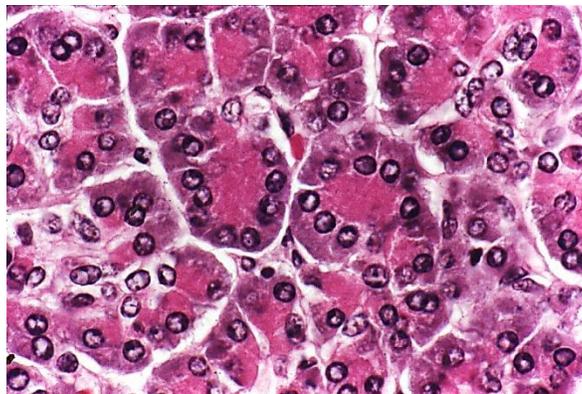


Figura 2. Acinos serosos de la glándula parótida, constituidos por células piramidales con núcleos parabasales, basofilia basal y acidofilia apical. H y E, 100X.

Las glándulas parótidas contribuyen con un 25% de la producción salival y su secreción es rica en proteínas ricas en prolina, enzimas como peroxidasa, amilasa y lipasa – éstas últimas encargadas de degradar almidones y lípidos, respectivamente –, así como lisozima, cistatinas e histatinas, que poseen actividad antimicrobiana ².

b) Glándulas Submandibulares.

Las glándulas submandibulares también se encuentran rodeadas por tejido conjuntivo, y los tabiques derivados de esta cápsula dividen el parénquima en lóbulos y lobulillos. Aunque existen células serosas y mucosas dentro de las unidades secretoras, predominan las células serosas asociadas con células mioepiteliales. Los acinos que contienen células mucosas están cubiertos por una semiluna serosa. Los conductos intercalados son más cortos y los conductos estriados más largos que en las glándulas parótidas. No es frecuente encontrar células adiposas en las glándulas submandibulares. El conducto principal (de Wharton) desemboca cerca del frenillo lingual ³.

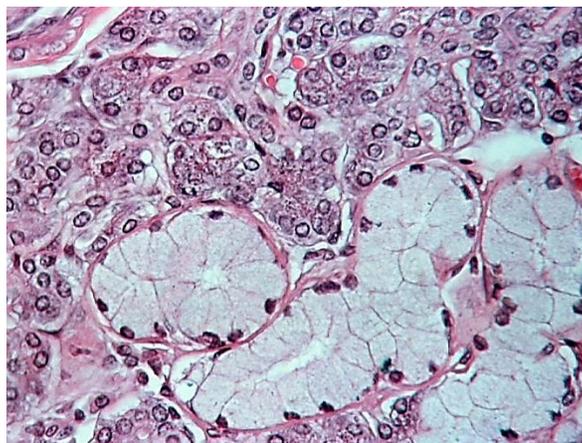


Figura 3. Glándula submandibular mixta, con predominio de acinos serosos.
H y E, 100X.

Las glándulas submandibulares son responsables de producir aproximadamente el 70% de la saliva, con mucinas muy glucosiladas ricas en ácido siálico y sulfato que lubrican las superficies duras de los tejidos creando una delgada capa de protección denominada

película. Esta capa modula la unión de las bacterias a la superficie oral y forma complejos con otras proteínas presentes en la saliva ².

c) Glándulas Sublinguales.

A diferencia de las glándulas parótida y submaxilar, las glándulas sublinguales carecen de una cápsula definida. Sin embargo, los septos de tejido conjuntivo dividen el parénquima en pequeños lóbulos. Las glándulas sublinguales contienen células serosas y mucosas, aunque la mayor parte de los adenómeros están formados por células mucosas. Los conductos intercalados están poco desarrollados y, en general, cada lobulillo tiene su propio conducto principal, que desemboca por debajo de la lengua ³.

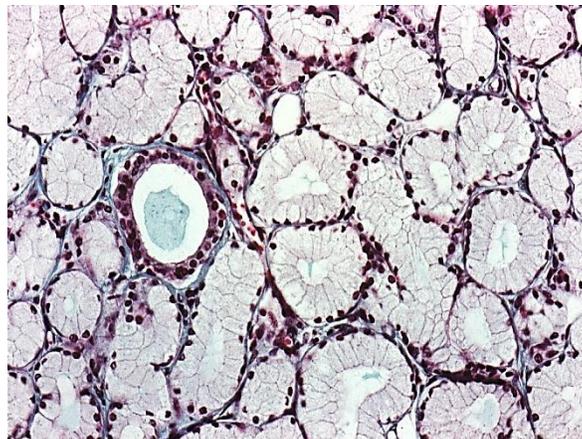


Figura 4. Glándula sublingual mixta con predominio de acinos mucosos.
Tricrómico de Masson, 100X.

Las células mucinosas de las glándulas sublinguales son semejantes a las células caliciformes, con abundante citoplasma claro vacuolado y núcleos pequeños, basales, aplanados e hipercrómicos. Los límites celulares están bien definidos y su producto de secreción, semejante al de las glándulas submandibulares, contribuye a la formación de la película protectora en la cavidad oral.

2) Glándulas Salivales Menores.

Las glándulas salivales menores o accesorias carecen de cápsula, y sus acinos tienen características histológicas distintas dependiendo de su localización:

- Serosos puros: En las papilas linguales gustativas (Von Ebner)
- Seromucosas: En labios y mejillas
- Mucoserosas a mucosas puras: En paladar, amígdalas y faringe ⁴

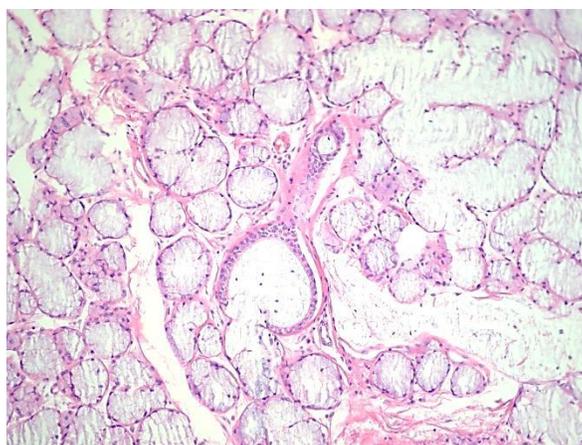


Figura 5. Glándulas salivales palatinas mixtas con predominio de acinos mucosos.
H y E, 100X.

3) Células Mioepiteliales.

Las células mioepiteliales son células contráctiles con múltiples prolongaciones que se ubican entre la membrana plasmática basal de las células epiteliales y la membrana basal del epitelio. Las células mioepiteliales también están debajo de las células de la porción proximal del sistema de conductos secretores. En ambos sitios las células mioepiteliales contribuyen a impulsar los productos de secreción hacia el conducto. Estas células en ocasiones son difíciles de identificar en los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina (H y E). El núcleo con frecuencia aparece como una pequeña silueta redondeada cerca de la membrana basal. Los filamentos contráctiles se tiñen con la eosina y a veces se reconocen como una delgada banda eosinófila contigua a la membrana basal ⁵.

1.5 FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Como se mencionó anteriormente, la saliva es un líquido viscoso constituido por numerosas sustancias que le confieren características únicas y le permiten desarrollar diversas funciones. Sin embargo, contiene dos tipos principales de secreción proteica: 1) Alfa-amilasa (ptialina), que interviene en la digestión de carbohidratos y 2) Mucina, que cumple funciones de lubricación y protección de la superficie bucal. El pH salival oscila entre 6.0 y 7.0, límites óptimos para la acción digestiva de la amilasa. Por otro lado, la saliva contiene grandes cantidades de iones potasio y bicarbonato, mientras que las concentraciones de sodio y cloro son varias veces menores en ésta que en el plasma, como se verá a continuación.

La secreción salival, primordialmente en las glándulas salivales mayores, se produce en dos fases: en la primera intervienen los acinos y en la segunda, los conductos. Los acinos producen una secreción primaria que contiene amilasa, mucina o ambas sustancias en una solución iónica similar a la del líquido extracelular.

Cuando la secreción primaria fluye por los conductos, se llevan a cabo dos procesos de transporte activo que modifican de forma importante la composición iónica de la saliva. En primer lugar, se produce una reabsorción activa de sodio a lo largo de los conductos salivales con la consecuente secreción de potasio. De esta manera se reduce considerablemente la concentración salival de sodio, al tiempo que aumenta la de potasio, y esto a su vez facilita la reabsorción pasiva de cloro. En segundo lugar, el epitelio ductal secreta bicarbonato hacia la luz mediante transporte activo por el cloro reabsorbido previamente.

El resultado neto de estos dos procesos de transporte es que, en condiciones de reposo, las concentraciones salivales de sodio y cloro representan entre la séptima y la décima

parte de sus concentraciones en el plasma y, a su vez, la concentración de bicarbonato es de dos a tres veces superior a ésta.

Durante la salivación máxima, la concentración de iones cambia considerablemente porque la velocidad de formación de la secreción primaria por los acinos aumenta hasta 20 veces. En consecuencia, esta secreción acinar fluye por los conductos con una rapidez tal que el acondicionamiento ductal de la secreción se reduce. Por tanto, cuando se secretan cantidades copiosas de saliva – por ejemplo, al recibir un estímulo gustativo ácido o amargo –, la concentración de cloruro de sodio en ella aumenta, mientras que la de potasio desciende.

Las glándulas salivales están controladas fundamentalmente por señales nerviosas parasimpáticas procedentes de los núcleos salivales superior e inferior del tronco encefálico. Estos núcleos se encuentran situados cerca de la unión bulbopontina, y son recibidos estímulos tanto gustativos como táctiles procedentes de la lengua y otras zonas de la boca y faringe.

1.6 PATOLOGÍA NEOPLÁSICA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Clasificación.

A continuación se muestra la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud de las neoplasias de glándulas salivales ⁷.

CUADRO A. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LAS NEOPLASIAS DE GLÁNDULAS SALIVALES.	
Neoplasias Epiteliales Malignas	Carcinoma de células acinares Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma adenoideo quístico Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado Carcinoma epitelial-mioepitelial Carcinoma de células claras, NOS * Adenocarcinoma de células basales Carcinoma sebáceo Linfadenocarcinoma sebáceo Cistadenocarcinoma Cistadenocarcinoma cribiforme de bajo grado Adenocarcinoma mucinoso Carcinoma oncocítico Carcinoma de los conductos salivales Adenocarcinoma, NOS Carcinoma mioepitelial Carcinoma ex - adenoma pleomorfo Carcinosarcoma Adenoma pleomorfo metastatizante Carcinoma epidermoide Carcinoma de células pequeñas Carcinoma de células grandes Carcinoma linfoepitelial Sialoblastoma
Neoplasias Epiteliales Benignas	Adenoma pleomorfo Mioepitelioma Adenoma de células basales Tumor de Warthin Oncocitoma Adenoma canalicular Adenoma sebáceo Linfadenoma sebáceo Linfadenoma no sebáceo Papiloma ductal Papiloma ductal invertido Papiloma intraductal Sialadenoma papilífero Cistadenoma
Neoplasias de Tejidos Blandos	Hemangioma
Neoplasias Hematolinfoides	Linfoma de Hodgkin Linfoma B difuso de células grandes Linfoma B de la zona marginal extranodal
Neoplasias Secundarias	

* NOS: Sin otra especificación.

Epidemiología.

La epidemiología de las neoplasias de glándulas salivales no está bien documentada. La mayoría de los estudios realizados se limitan al estudio de las glándulas salivales mayores, particularmente las parótidas. La incidencia global anual se calcula de 0.4 – 13.5 casos por 100,000 habitantes, de las cuales las neoplasias malignas varían de 0.4 – 2.6 casos por cada 100,000 habitantes. En Estados Unidos, las neoplasias malignas de glándulas salivales representan aproximadamente el 6% de las neoplasias malignas de cabeza y cuello y el 0.3% del total de carcinomas. Asimismo existe cierta variación entre la localización geográfica y el tipo de neoplasia. Por ejemplo, en Dinamarca y Pensilvania, el 30% de las neoplasias parotídeas correspondieron a Tumor de Warthin – siete veces mayor que la incidencia general –, mientras que el carcinoma epidermoide en pacientes británicos se presenta con mucha menor frecuencia (2.1%) que en la población general (5 – 15%).

Localización, Género y Edad.

Del 64 al 80% de las neoplasias epiteliales primarias en glándulas salivales se presentan en las parótidas, con mayor frecuencia en los lóbulos laterales (superficiales); del 7 – 11% ocurren en las glándulas submandibulares; menos del 1% se presentan en las glándulas sublinguales y del 9 – 23% afectan las glándulas salivales menores. Las neoplasias benignas representan del 54 – 79%, y del 21 – 46% son malignas. Sin embargo, la proporción de las neoplasias malignas varía considerablemente de acuerdo con la localización (15 – 32% de las parotídeas, 41 – 45% de las submandibulares, 70 – 90% de las sublinguales y 50% de glándulas salivales menores). Del 80 al 90% de las neoplasias que se presentan en lengua, piso de la boca y región retromolar son malignas.

En cuanto al género, las mujeres se afectan con mayor frecuencia, aunque hay discreta variación de acuerdo con el tipo de neoplasia. El promedio de edad para neoplasias benignas y malignas oscila entre los 46 y 47 años. Sin embargo, la incidencia máxima de

neoplasias como adenoma pleomorfo, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma de células acinares se presenta en individuos entre la tercera y cuarta décadas de la vida.

Entre todos los pacientes estudiados hasta el momento, la neoplasia benigna más frecuente es el adenoma pleomorfo, seguido del tumor de Warthin, mientras que el carcinoma mucoepidermoide se perfila como la neoplasia maligna más frecuente.

Etiología.

Se han sugerido diversos factores que participan en la patogénesis de las neoplasias de glándulas salivales, dentro de las que destacan:

- Virus Epstein Barr, asociado fuertemente con el desarrollo de carcinoma linfoepitelial, particularmente en pacientes asiáticos
- Radiación
 - Ionizante, tanto en el desarrollo de neoplasias malignas como benignas
 - Terapéutica previa, particularmente en la región de cabeza y cuello
 - Estudios radiológicos dentales rutinarios
- Exposición a
 - Níquel
 - Plomo
 - Asbesto
- Tabaquismo, asociado especialmente con el tumor de Warthin
- Estímulos hormonales androgénicos, que se han detectado en más del 90% de los carcinomas de conductos salivales

Estadificación de Carcinomas de Glándulas Salivales.

La estadificación de los carcinomas de glándulas salivales mayores se basa en el tamaño de la neoplasia, extensión local de la misma, metástasis ganglionares y metástasis a distancia (clasificación TNM). De acuerdo con esta clasificación, los carcinomas de glándulas salivales menores se clasifican de acuerdo con los criterios para otros carcinomas originados en el sitio anatómico donde se encuentren, por ejemplo, carcinoma epidermoide de lengua, orofaringe, paladar, etc.

CUADRO B. CLASIFICACIÓN TNM DE CARCINOMAS DE GLÁNDULAS SALIVALES.	
T – Neoplasia Primaria	TX: No se puede identificar la neoplasia primaria T0: Sin evidencia de neoplasia primaria T1: Tumor ≤ 2 cm de eje mayor, sin extensión extraparenquimatosa T2: Tumor mayor de 2cm y menor de 4cm de eje mayor, sin extensión extraparenquimatosa T3: Tumor mayor de 4cm y/o extensión extraparenquimatosa T4a: El tumor invade piel, mandíbula, conducto auditivo o nervio facial T4b: El tumor invade la base del cráneo, placa pterigoidea o envuelve la arteria carótida
N – Linfonodos Regionales	NX: No se pueden identificar linfonodos regionales N0: Sin metástasis en linfonodos regionales N1: Metástasis en un solo ganglio ipsilateral, menor o igual a 3cm de eje mayor N2: Metástasis como se especifica en 2a, 2b y 2c N2a: Metástasis en un solo ganglio ipsilateral, mayor de 3cm pero menor de 6cm de eje mayor N2b: Metástasis en múltiples linfonodos ipsilaterales, ninguno mayor de 6cm de eje mayor N2c: Metástasis bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6cm de eje mayor N3: Metástasis en un linfonodo mayor de 6cm de eje mayor
M – Metástasis a Distancia	MX: No se pueden identificar metástasis a distancia M0: Sin metástasis a distancia M1: Metástasis a distancia
Estadificación	Estadio I: T1 N0 M0 Estadio II: T2 N0 M0 Estadio III: T3 N0 M0 T1, T2, T3 N1 M0 Estadio IVA: T1, T2, T3 N2 M0 T4a NO, N1, N2 M0 Estadio IVB: T4b Cualquier N M0 Cualquier T N3 M0 Estadio IVC: Cualquier T Cualquier N M1

Alteraciones Genéticas.

Algunos de los fenómenos genético-moleculares que se han encontrado en neoplasias de glándulas salivales son:

- Rearreglos de los cromosomas 3p21, 8q12 y 12q13-15 y genes PLAG-1 y HMGI-C en adenomas pleomorfos
- Traslocaciones en los cromosomas 11q21 y 19p13 en tumor de Warthin y carcinoma mucoepidermoide
- Alteraciones estructurales y moleculares en los cromosomas 6q, 8q y 12q en carcinoma adenoideo quístico y ex - adenoma pleomorfo
- Amplificación y sobreexpresión génica de Her-2 en carcinoma mucoepidermoide, de los conductos salivales y adenocarcinoma ⁷

1.7 CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO DE GLÁNDULAS SALIVALES

Definición.

El carcinoma adenoideo quístico (anteriormente conocido como cilindroma) ⁸ es una neoplasia basaloide descrita por primera vez por Robin y Laboulbene en 1853 ⁹, formada por células epiteliales y mioepiteliales que tienen patrones morfológicos diversos, incluidos el tubular, cribiforme y sólido; generalmente es de crecimiento lento pero tiene un curso clínico y pronóstico desfavorables ⁷.

Epidemiología.

El carcinoma adenoideo quístico representa aproximadamente el 10% de las neoplasias epiteliales de glándulas salivales y afecta con mayor frecuencia las parótidas, submandibulares y glándulas salivales menores. En las glándulas parótidas es menos

frecuente que el carcinoma mucoepidermoide, pero es el carcinoma más frecuente de glándulas salivales menores (60%)^{10, 11}, con predilección por el paladar, seguido de la lengua, mucosa oral, labios y piso de la boca⁸. Se presenta a cualquier edad, predominantemente en edad media y adultos mayores^{12, 13}. No hay preferencia por género, excepto por una mayor incidencia en mujeres cuando se afectan las glándulas submandibulares.

Características Clínicas.

El signo más frecuente es una lesión de crecimiento lento asociada con dolor, esto debido a la propensión de invasión perineural por estas neoplasias¹⁴. También puede ocurrir parálisis facial¹⁵.

Características Macroscópicas.

Estas lesiones son sólidas, infiltrantes, no encapsuladas⁸. La superficie de corte es café grisácea, de consistencia aumentada y tamaño variable.

Histopatología.

El carcinoma adenoideo quístico está constituido por dos tipos celulares: ductales y mioepiteliales modificadas, que típicamente tienen núcleos angulados e hipercrómicos y citoplasma claro. Existen tres patrones morfológicos principales: tubular, cribiforme y sólido. En la forma tubular se observan conductos bien definidos revestidos por una capa interna de células epiteliales y una externa de mioepiteliales. El patrón cribiforme – el más frecuente – se caracteriza por nidos de células con espacios microquísticos cilindromatosos (o pseudoquistes) que están llenos de un material mucoide, hialino, granular basófilo u homogéneo eosinófilo, positivo para histoquímica con ácido peryódico de Schiff (PAS). Muchos de estos no son espacios glandulares verdaderos; representan en

cambio cavidades extracelulares que contienen membrana basal duplicada y mucina producidas por las células neoplásicas ⁸. El tipo sólido (o basaloide) está formado por láminas de células basaloideas uniformes en ausencia de formaciones tubulares o microquísticas. En las variantes cribiforme y sólida se encuentran de forma consistente pequeños conductos que pueden pasar desapercibidos en un inicio, y la identificación de ambos, pseudoquistes y conductos verdaderos, es necesaria para hacer el diagnóstico de carcinoma adenoideo quístico ⁸. Cada uno de estos patrones puede presentarse de forma predominantemente o, con mayor frecuencia, ser parte de una neoplasia compuesta.

El estroma está generalmente hialinizado y puede tener cambios mixoides. En algunos de estos tumores hay hialinización estromal extensa con disminución considerable del componente epitelial. Un hallazgo frecuente y conspicuo es la invasión perineural o intraneural, al grado que debe dudarse del diagnóstico si el espécimen recibido es adecuado y no se observa este fenómeno, que se cree es secundario a la producción de factores neurotróficos ^{8, 16}. Adicionalmente, puede invadir el hueso adyacente, incluso previa evidencia radiológica de lesiones osteolíticas.

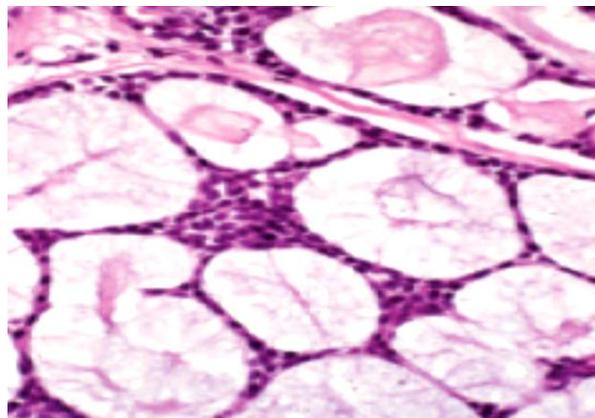


Figura 6. Carcinoma adenoideo quístico de tipo cribiforme.
H y E, 100X.

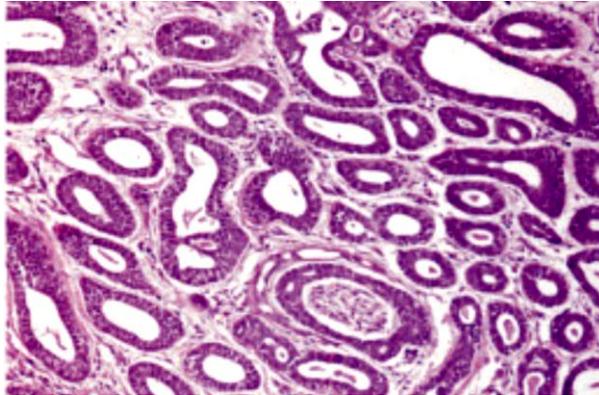


Figura 7. Carcinoma adenoideo quístico con patrón tubular.
H y E, 100X.

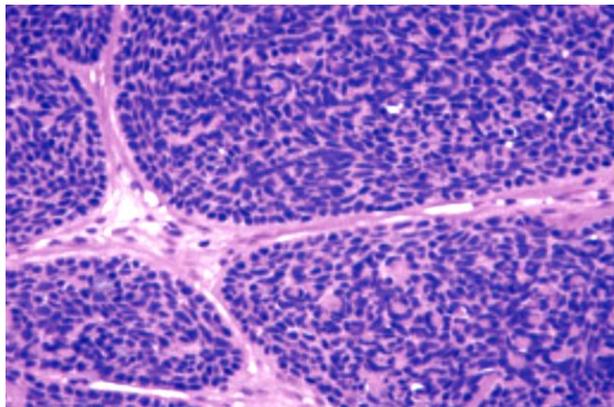


Figura 8. Carcinoma adenoideo quístico de tipo sólido.
H y E, 100X.

Ultraestructura.

Las características ultraestructurales primordiales del carcinoma adenoideo quístico son los pseudoquistes, espacios intercelulares, membrana basal abundante y formaciones ductales verdaderas. Las células presentan características híbridas entre células de los conductos intercalares, mioepiteliales, secretoras y pluripotenciales de reserva ⁸.

Inmunohistoquímica.

El MIB-1 o Ki-67 puede ser un marcador útil para hacer el diagnóstico diferencial entre carcinoma adenoideo quístico y el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado, siendo su positividad más elevada en el primero ¹⁷. También presentan positividad para citoqueratinas, antígeno carcinoembrionario, lisozima, lactoferrina, alfa-1antiquimotripsina, proteína S100 y CD117 o c-Kit (inmunofenotipo característico de los conductos intercalares) ^{18, 19}. Las células neoplásicas también son positivas para componentes de la membrana basal, como colágena tipo IV, laminina, integrina, heparán sulfato, entactina y alfa-1-antitripsina ⁸. La survivina se ha sugerido como un marcador pronóstico en estas neoplasias ²⁰. Otros marcadores que se han empleado son los receptores de estrógenos, progesterona y E-cadherina, sin implicaciones biológicas de importancia hasta el momento ^{7,21,22}.

Diagnóstico Diferencial.

Las principales entidades con las que se debe hacer diagnóstico diferencial se enlistan en el cuadro 3 ^{7, 23, 24, 25}.

CUADRO C. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO.			
Neoplasia	Patrón	Características Celulares	Invasión Perineural
Adenoma de células basales	Sincicial, no invasor	Basaloídes uniformes	No
Carcinoma epitelial – mioepitelial	Tubular o bifásico	Uniformes, con células claras externas	Rara
Carcinoma epidermoide basaloide	Sincicial	Pleomorfismo acentuado, queratinización focal	Rara
Adenocarcinoma de células basales	Sincicial, invasor	Pleomorfismo leve e invasión	Sí
Carcinoma adenoideo quístico de tipo sólido	Sincicial	Pleomorfismo leve	Sí
Carcinoma adenoideo quístico tubular / cribiforme	Ductal, cilindromatoso	Uniformes, pleomorfismo leve	Sí
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado	Tubular, papilar (patrón variable)	Pleomorfismo leve	Sí
Adenoma pleomorfo celular	Sincicial	Uniformes	No

Alteraciones Genéticas.

La alteración genética más frecuente es la delección 1p32-p36, que también se considera uno de los marcadores de peor pronóstico de esta neoplasia ²⁶. Otras alteraciones genéticas frecuentes, aunque no exclusivas, involucran a los cromosomas 6q, 9p y 17p12-13. La traslocación (6;9) (q21-24; p13;23) se ha reportado en varios de estos tumores y se ha sugerido como un evento inicial en la carcinogénesis ²⁷.

Pronóstico y Factores Predictivos.

Los factores que influyen en la sobrevida de los pacientes con carcinoma adenoideo quístico incluyen en subtipo histológico, localización, estadio clínico, afección ósea y márgenes quirúrgicos. Por lo general, los carcinomas de tipo tubular y cribiforme tienen un curso clínico menos agresivo que aquellos con más del 30% de componente sólido. Junto con el patrón histológico, el estadio clínico afecta en gran medida el pronóstico ²⁸.

La sobrevida a cinco años es aproximadamente del 35%, pero disminuye considerablemente a largo plazo. Del 80 – 90% de los pacientes muere al cabo de 10 a 15 años. La recurrencia local varía del 16 al 85%, y representa un factor de mal pronóstico. La afección de linfonodos regionales es infrecuente (5-25%) y se presenta principalmente en tumores submandibulares por contigüidad. Las metástasis a distancia se encuentran en 15 – 55% de los casos, siendo los pulmones los órganos más afectados, seguidos de hueso, encéfalo e hígado. Sólo el 20% de los pacientes con metástasis a distancia sobreviven a cinco años. La invasión perineural o intraneural ha sido un factor pronóstico controvertido y hasta la fecha no se ha precisado su utilidad ^{28,29}.

Tratamiento.

El tratamiento de elección para los pacientes con carcinoma adenoideo quístico es la escisión quirúrgica radical, con o sin radioterapia posquirúrgica, independientemente del grado de diferenciación histológica ^{8, 30, 31}. La radioterapia, sola o combinada con quimioterapia, para el tratamiento de enfermedad metastásica ha mostrado una utilidad limitada. Sin embargo, la radioterapia sola ha mostrado mejorar el control local en pacientes con neoplasia residual microscópica. No se ha demostrado la utilidad de la quimioterapia en este tipo de neoplasias ^{7, 31}.

1.8 CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO DE GLÁNDULAS SALIVALES EN MÉXICO

No existen datos acerca de la incidencia y prevalencia del carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales en México, ni series en las que se estudien las características clínicas e histopatológicas de esta neoplasia, por lo que se desconoce si dichas características coinciden con las estadísticas que arrojan los estudios realizados en Estados Unidos y Europa.

2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital General de México es uno de los hospitales de concentración más grandes a nivel nacional que cuenta con el mayor número de casos de carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales, tanto en el Distrito Federal como en el interior de la República. Ya que no existen datos en nuestro país acerca de la incidencia y prevalencia de esta neoplasia, se pretende determinar género, edad de presentación, localización, tiempo de evolución, cuadro clínico, diagnóstico clínico, tamaño, estadio clínico, características anatomopatológicas, tratamiento y evolución de esta neoplasia en los casos del Hospital General de México en un periodo de 11 años.

3.0 JUSTIFICACIÓN.

Al ser el Hospital General de México uno de los centros hospitalarios más grandes a nivel nacional, con una población heterogénea proveniente de varios estados de la República, es posible obtener datos representativos del país. El carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales es una neoplasia, aunque infrecuente y de crecimiento lento, de muy mal pronóstico a corto y largo plazo, por lo que al hacer un análisis estadístico de la enfermedad en este centro hospitalario se podrán obtener resultados representativos de la población que acude para diagnóstico y tratamiento de este carcinoma.

4. HIPÓTESIS

La recopilación y análisis, tanto de datos clínicos como de hallazgos histopatológicos, de los pacientes con diagnóstico clínico-patológico de carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales en un periodo de 11 años en el Hospital General de México y la revisión de la literatura, permitirá obtener una estadística interna de este centro hospitalario y establecer diferencias o semejanzas con la literatura existente.

5.0 OBJETIVOS

1. Identificar los casos de carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales del Hospital General de México en un periodo de 11 años (2000 al 2010).
2. Con base en los datos obtenidos, crear una estadística interna de este centro hospitalario.
3. Estudiar la frecuencia de acuerdo con el género y edad de presentación, localización, tiempo de evolución, cuadro clínico, diagnóstico clínico, tamaño, estadio clínico, características anatomopatológicas, tratamiento y recidiva de los casos de carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales en un periodo de 11 años en el Hospital General de México.
4. Comparar los datos obtenidos de dicho estudio con las estadísticas reportadas en la literatura ya existente.

6.0 MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y Diseño del Estudio.

Es un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. De los archivos de la Unidad de Patología del Hospital General de México se revisaron los registros de Patología Quirúrgica desde enero de 2000 a diciembre de 2010. Se seleccionaron todos los casos con diagnóstico de carcinoma adenoideo quístico de glándula salival, parótida, glándula submandibular, paladar duro, paladar blando, lengua, piso de la boca, glándula salival menor, trígono retromolar y encía y se realizó la revisión histopatológica del material ya existente para corroborar dicho diagnóstico. Una vez corroborado, se determinó el patrón morfológico predominante de cada uno de los casos, así como la invasión perineural, vascular y de estructuras adyacentes (hueso, piel, etc.).

De los casos seleccionados anteriormente, se investigaron tanto en el archivo de patología quirúrgica como en los expedientes clínicos: género, edad de presentación, localización de la lesión, tiempo de evolución, cuadro clínico, diagnóstico clínico, tamaño, estadio clínico, tratamiento y evolución.

Criterios de Inclusión y Exclusión. Tipos de Variables.

Se incluyeron todos los casos que tuvieron y en los que se confirmaron los diagnósticos histopatológicos antes mencionados, con una escala dicotómica: presente o ausente. Asimismo se determinó la frecuencia por género, edad de presentación, localización de la lesión, tiempo de evolución, cuadro clínico, diagnóstico clínico, tamaño, estadio clínico, características anatomopatológicas (patrón morfológico predominante, invasión perineural, vascular y de estructuras adyacentes), tratamiento y evolución.

Se eliminaron todos aquellos casos en los que no se encontró el expediente clínico, que los datos clínicos no estuvieron consignados de manera explícita, no se contó con las laminillas o bloques de parafina o no se corroboró el diagnóstico histopatológico previo durante la revisión.

Procedimiento.

Se consideraron todos los casos con diagnóstico histopatológico de carcinoma adenoideo quístico de glándula salival, parótida, glándula submandibular, paladar duro, paladar blando, lengua, piso de la boca, glándula salival menor, trígono retromolar y encía, encontrados en el archivo de Patología Quirúrgica de la Unidad de Patología del Hospital General de México en un periodo de 11 años (2000 al 2010).

Los datos fueron capturados en el programa Excel con el siguiente orden: número de biopsia, nombre del paciente, pieza operatoria, diagnóstico clínico, unidad de

procedencia, edad, género, número de expediente, diagnóstico histopatológico, tiempo de evolución, cuadro clínico, tamaño de la lesión, estadio clínico, tratamiento y evolución.

Se obtuvo el porcentaje de afección y se calculó la edad promedio de presentación con base en las edades menores y mayores para cada género; éstas fueron tomadas como intervalo, se excluyeron los pacientes que no contaron con estos datos y se promediaron solo aquellos que sí los tuvieron. También se determinó la localización más frecuente de esta neoplasia en los pacientes, tiempo de evolución promedio, cuadro clínico, tamaño promedio de las lesiones, estadio clínico (en los casos en los que se encontró consignado en los expedientes clínicos), características anatomopatológicas (patrón morfológico predominante, invasión perineural, vascular y de estructuras adyacentes), tratamiento y evolución.

Se realizaron tablas y gráficas en las que se concentró la información, así como un análisis comparativo de los resultados obtenidos con la literatura existente.

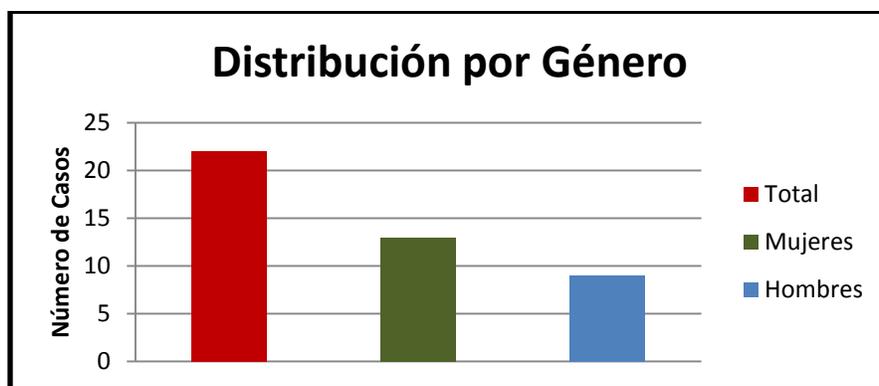
7.0 RESULTADOS

Se encontraron 48 números de biopsia con diagnóstico histopatológico de carcinoma adenoideo quístico de glándula salival, parótida, glándula submandibular, paladar duro, paladar blando, lengua, piso de la boca, glándula salival menor, trígono retromolar y encía, en el periodo comprendido de enero del 2000 a diciembre de 2010. De estos se excluyeron 26 por las siguientes causas: ocho por ser de pacientes con más de una biopsia (siete pacientes tenían dos biopsias y un paciente tres); cuatro casos por no contar con laminillas ni bloques de parafina; cinco por no corroborarse el diagnóstico de carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales al realizar la revisión del material histopatológico (uno correspondió a carcinoma epidermoide poco diferenciado; uno a hiperplasia pseudoepiteliomatosa con contaminantes; uno a carcinoma epidermoide de tipo basaloide; uno a carcinoma basocelular de tipo adenoideo y uno a carcinoma poco diferenciado); y

nueve por no tener el expediente clínico. Con lo anterior, quedaron un total de 22 casos para el análisis estadístico.

Distribución por Género.

El cálculo de la distribución por género se llevó a cabo en los 22 pacientes (100%), de los cuales 13 (59.1%) se presentaron en mujeres y nueve (40.9%) en hombres (Gráfica 1).



Gráfica 1. Distribución de casos por género.

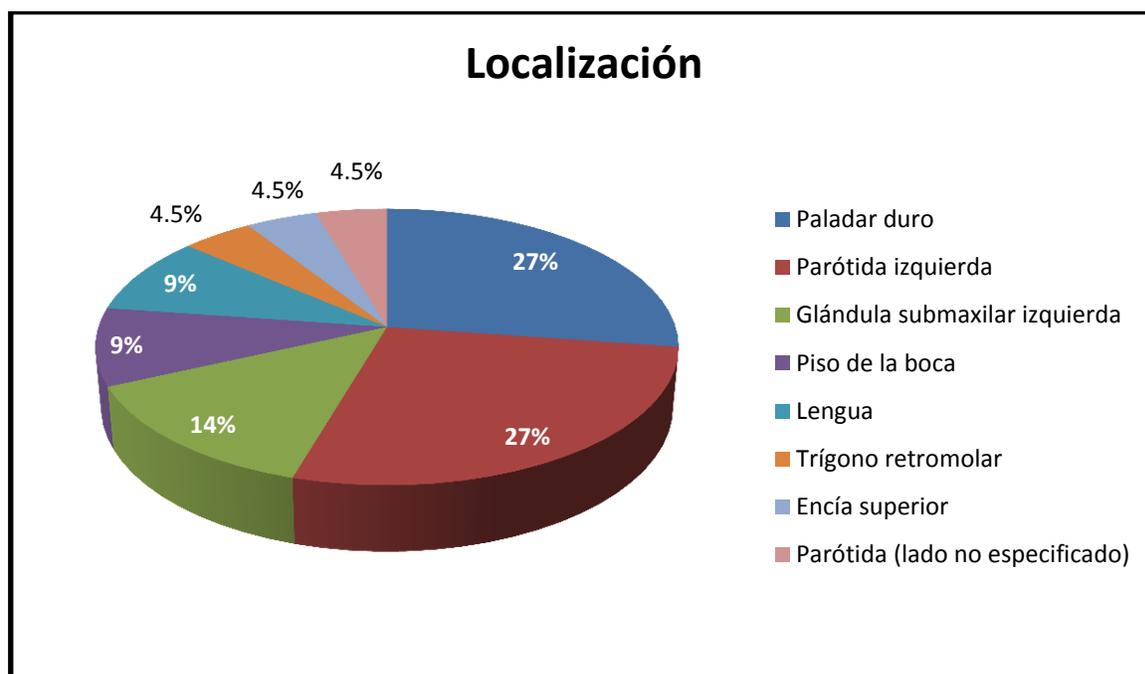
Edad de Presentación.

El intervalo de edad se realizó en 20 de los 22 pacientes (90.9%) puesto que dos casos no contaban con este dato. La edad menor de presentación fue de 21 años y la mayor de 74, con un promedio de 48.15 años que se distribuyó por género de la siguiente manera:

TABLA 1. INTERVALO DE EDAD Y DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO.			
Género	Número de Casos	Intervalo de edad (años)	Edad Promedio (años)
Ambos	20	21 – 74	48.15
Mujeres	11	22 – 74	51.4
Hombres	9	21 – 59	44.1

Localización.

Se investigó la localización de las lesiones en los 22 pacientes (100%); los sitios anatómicos afectados fueron: glándula submaxilar izquierda (13.6%) 3 casos; parótida izquierda (27.2%) seis casos; trígono retromolar (4.5%) un caso; lengua (9.09%) dos casos; piso de la boca (9.09%) dos casos; paladar duro (27.2%) seis casos; encía superior (4.5%) un caso; y parótida de lado no especificado (4.5%) un caso (Gráfica 2).



Gráfica 2. Sitios anatómicos afectados.

Tiempo de Evolución y Cuadro Clínico.

De los 22 casos estudiados sólo se contó con el tiempo de evolución y cuadro clínico de 17 pacientes (77.27%); de éstos, ocho (47.05%) presentaron aumento de volumen; cinco (29.41%) aumento de volumen y dolor; uno (5.88%) dolor; uno (5.88%) dolor y sensación de cuerpo extraño; uno (5.88%) aumento de volumen e induración; y uno (5.88%) sólo induración. El tiempo de evolución mínimo fue de un mes y el máximo de 13 años, con un promedio de 2.54 años (Tabla 2).

TABLA 2. TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y CUADRO CLÍNICO.					
Número de Caso	Tiempo de Evolución	Aumento de Volumen	Dolor	Sensación de Cuerpo Extraño	Induración
1	1 a	✓	✓		
2	2 a	✓	✓		
3	9 m	✓	✓		
4	3 a	✓			
5	13 a	✓	✓		
6	1 a		✓	✓	
7	4 m	✓			
8	2 a	✓			✓
9	1 m		✓		
10	2 m				✓
11	1 a	✓			
12	8 a	✓			
13	1 m	✓			
14	2 a	✓			
15	4 m	✓			
16	6 m	✓	✓		
17	8 a	✓			

a = años; m = meses

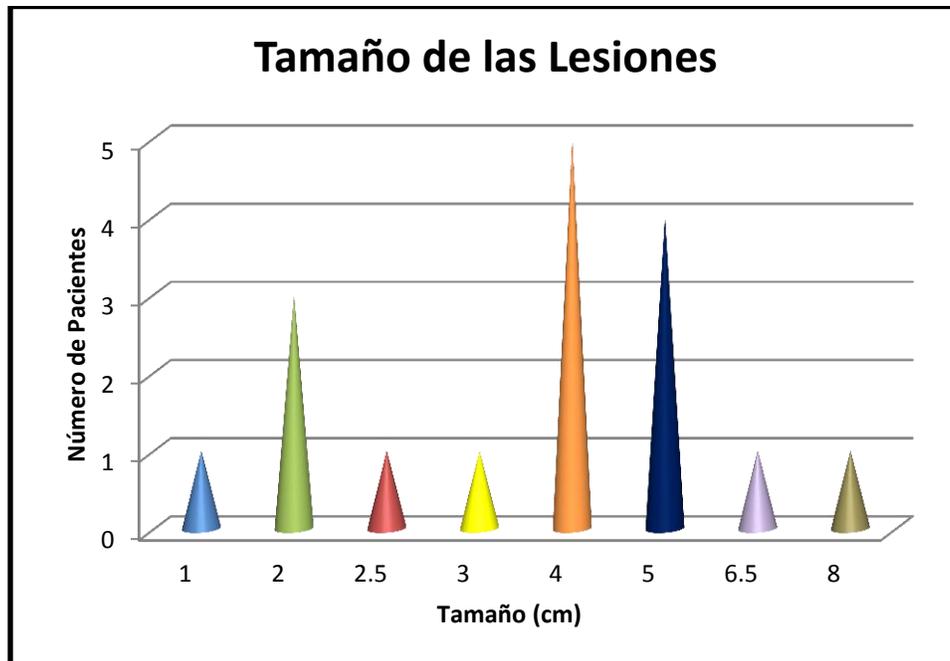
Diagnóstico Clínico.

De los 22 casos analizados se encontró el diagnóstico clínico en 21 (95.45%) de ellos, el cual se resume a continuación en la tabla 3.

TABLA 3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO EN 21 PACIENTES.	
Diagnóstico	Número de Pacientes (%)
Carcinoma	5 (23.8%)
Probable carcinoma	4 (19.04%)
Carcinoma adenoideo quístico	2 (9.52%)
Adenoma submandibular	1 (4.76%)
Carcinoma mucoepidermoide	1 (4.76%)
Adenoma pleomorfo	1 (4.76%)
Tumor retromolar	1 (4.76%)
Carcinoma epidermoide	1 (4.76%)
Tumor	1 (4.76%)
Adenoma	1 (4.76%)
Probable adenoma	1 (4.76%)
Adenoma pleomorfo vs Linfoma	1 (4.76%)
Probable sarcoma vs Adenoma	1 (4.76%)

Tamaño de las Lesiones.

Se pudo obtener el tamaño de las lesiones en 17 de los 22 pacientes (77.27%). Éste osciló entre 1cm y 8.0cm, con un tamaño promedio de 3.9cm (Gráfica 3).

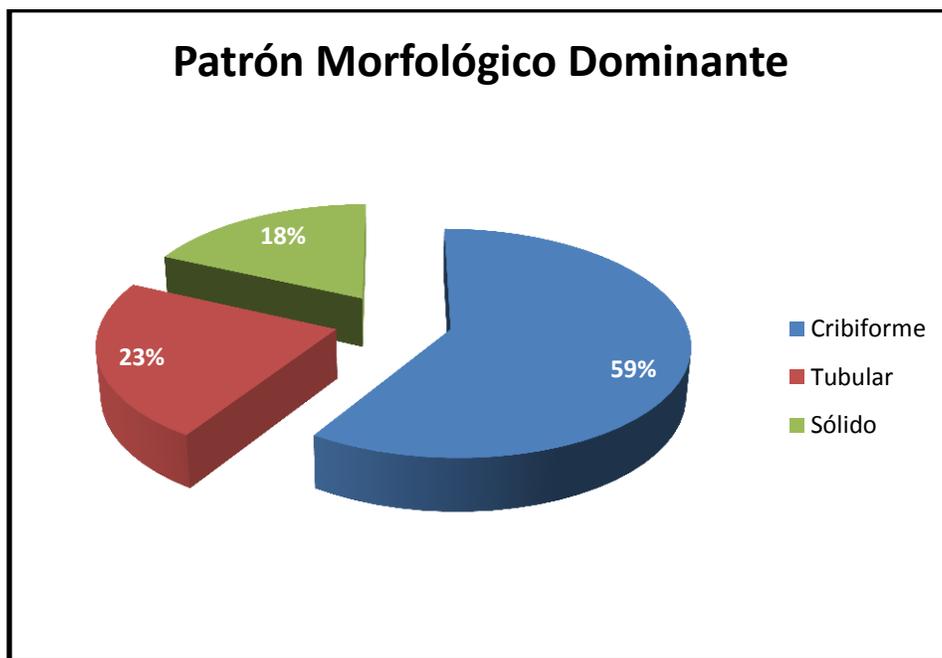


Gráfica 3. Tamaño de las lesiones.

Características Anatomopatológicas y Estadío Clínico.

Se realizó la revisión de laminillas de los 48 números de biopsia con los diagnósticos enunciados previamente con el fin de corroborar el diagnóstico histopatológico previo y excluir aquellos casos que no correspondieran a carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales. En los 22 casos seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados, se identificó el patrón morfológico predominante y se determinó la presencia o ausencia de invasión perineural, vascular y a estructuras adyacentes (ósea, tejidos blandos, etc.).

El patrón morfológico predominante fue el cribiforme con 13 casos (59.09%), seguido del tubular con cinco casos (22.72%) y del sólido con cuatro (18.18%) (Gráfica 4). La invasión perineural y neural estuvo presente en 14 casos (63.6%); en los ocho casos restantes no fue posible valorar este parámetro debido a la escasez del material, artificios por mala fijación y/o estado de las laminillas analizadas. Se encontró invasión vascular en nueve casos (40.9%) y ósea en tres (13.6%) (Figuras 9 a la 15).



Gráfica 4. Patrón Morfológico Dominante.

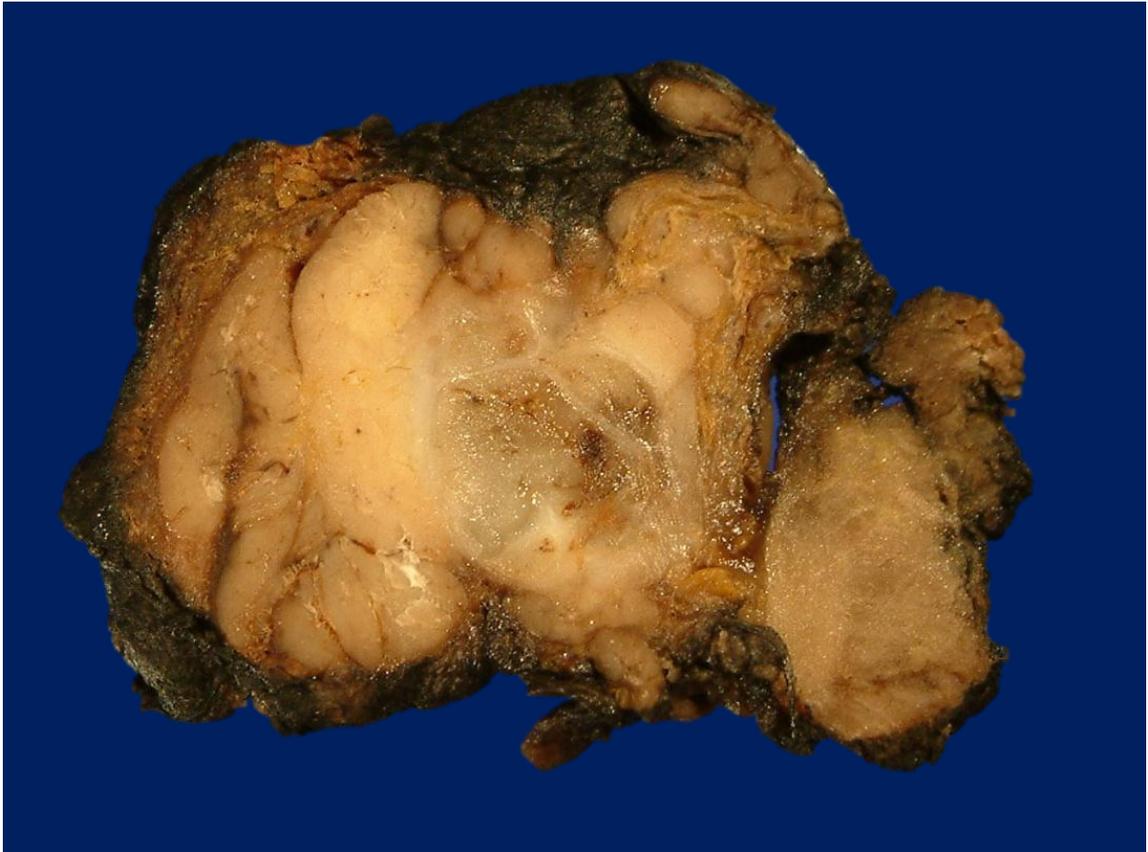


Figura 9. Aspecto macroscópico del carcinoma adenoideo quístico.

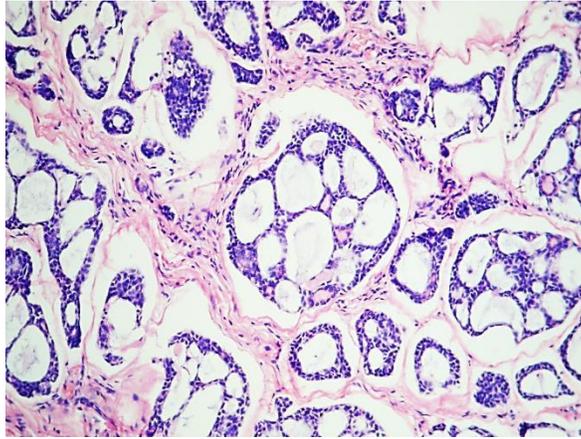


Figura 10. Carcinoma adenoideo quístico con patrón cribiforme.
H y E, 40X.

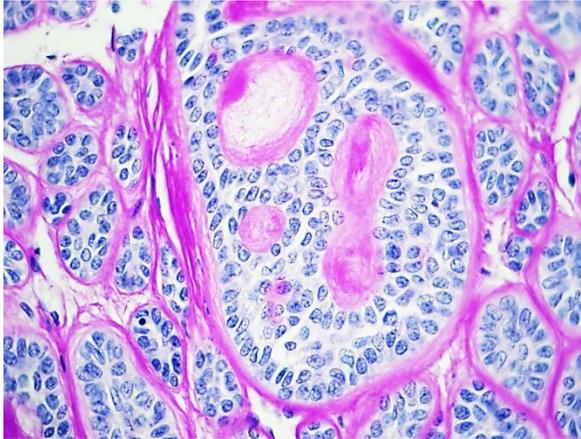


Figura 11. Carcinoma adenoideo quístico con patrón cribiforme.
PAS, 100X.

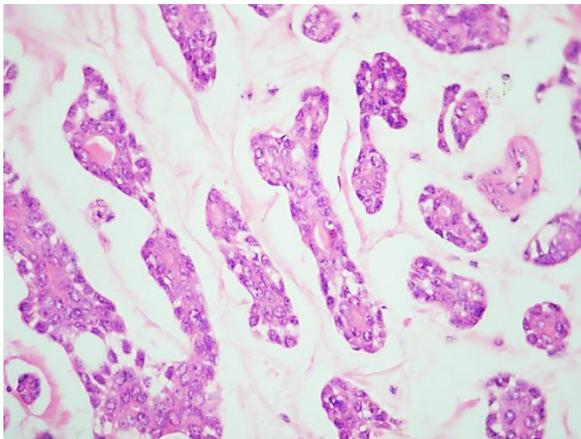


Figura 12. Carcinoma adenoideo quístico con patrón tubular.
H y E, 100X.

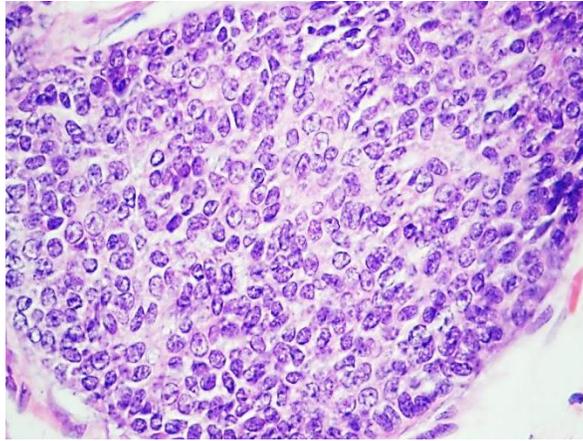


Figura 13. Carcinoma adenoideo quístico con patrón sólido.
H y E, 100X.

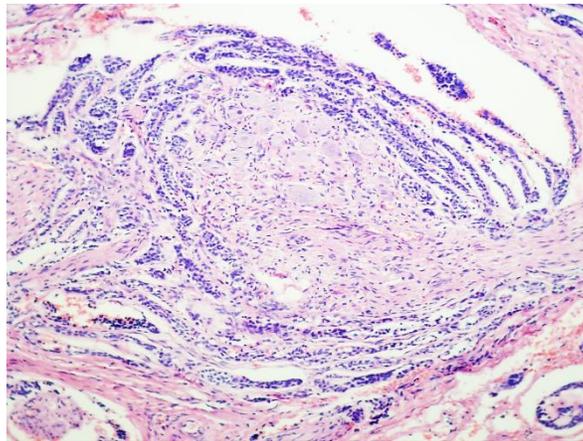


Figura 14. Carcinoma adenoideo quístico.
Extensa invasión perineural y periganglionar.
H y E, 100X.

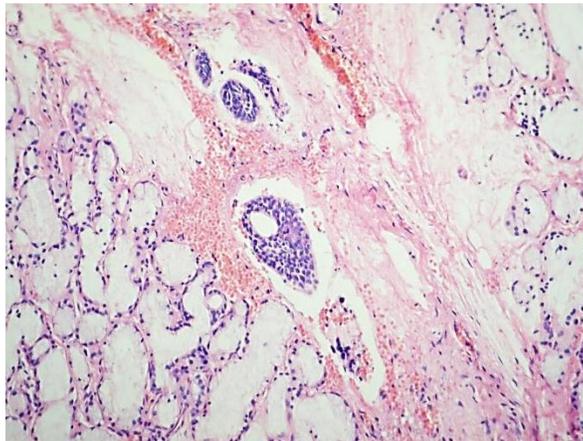


Figura 15. Carcinoma adenoideo quístico.
Invasión vascular linfática y sanguínea.
H y E, 100X.

Asimismo se realizó la búsqueda del estadio clínico (con base en la clasificación TNM de carcinomas de glándulas salivales) tanto en el archivo de patología quirúrgica como en los expedientes clínicos, lo que sólo fue posible obtener en 13 casos (59.09%), de los cuales dos presentaron metástasis pulmonares (no se especifica si unilaterales o bilaterales) al momento del diagnóstico, y otro metástasis pulmonares bilaterales y osteolíticas en sitio no especificado. Los resultados se resumen en la tabla 4.

Número de Casos	Patrón dominante	Invasión perineural/neural	Invasión vascular	Invasión ósea	Estadio Clínico
1	Cribiforme		✓		T3 NX MX
2	Tubular	✓			T3 N2b M1
3	Cribiforme	✓	✓		T2 N0 M0
4	Cribiforme	✓			T3 N0 M1
5	Sólido				T1 N0 MX
6	Cribiforme		✓		
7	Sólido	✓	✓		Estadio IV
8	Cribiforme	✓	✓		T2 N0 M0
9	Cribiforme				T2 N0 M0
10	Cribiforme	✓			T2 N0 M0
11	Sólido	✓	✓	✓	
12	Cribiforme				
13	Cribiforme	✓	✓		Estadio I
14	Tubular				T3 N2b MX
15	Tubular	✓		✓	
16	Sólido				
17	Cribiforme	✓			
18	Tubular	✓			
19	Tubular	✓	✓	✓	
20	Cribiforme	✓			T4a NX MX
21	Cribiforme	✓	✓		
22	Cribiforme				T4a NX MX

Tratamiento.

El tratamiento de los pacientes se consignó en 18 de los 22 expedientes clínicos (81.8%). Catorce pacientes (63.6%) fueron tratados con cirugía (escisión local amplia) más radioterapia; uno (5.5%) sólo con cirugía, y tres (16.6%) con cirugía, radioterapia y quimioterapia. Estos últimos correspondieron a los tres pacientes a quienes se les detectaron metástasis pulmonares y osteolíticas al momento del diagnóstico.

Evolución.

No se encontró consignada la evolución de los pacientes en los expedientes clínicos revisados, excepto en dos casos en los que se documentó recidiva postratamiento; uno de ellos fue tratado sólo con cirugía y otro con escisión local amplia más radioterapia complementaria. Por esta razón no fue posible determinar la sobrevida de los pacientes ni las posibles complicaciones que pudiesen haber presentado, ya fueran inherentes a la neoplasia o secundarias al tratamiento.

8.0 DISCUSIÓN

La epidemiología de las neoplasias de glándulas salivales no está bien documentada, tanto a nivel nacional como internacional, aunque se sabe que las de estirpe epitelial son por mucho las más frecuentes y pueden ser benignas o malignas⁷.

El carcinoma adenoideo quístico representa aproximadamente el 10% de las neoplasias de estirpe epitelial de glándulas salivales y se presenta con mayor frecuencia en las parótidas, seguidas de las submandibulares y las glándulas salivales menores o accesorias. Sin embargo, es el carcinoma más frecuente de glándulas salivales menores y afecta principalmente paladar, lengua, mucosa oral, labios y piso de la boca, sin predilección por género excepto cuando se presenta en glándulas submandibulares, en donde sí se ha visto un discreto predominio en mujeres^{7, 32, 33}.

Clínicamente suelen manifestarse con aumento de volumen progresivo de la región afectada seguida de dolor; esto último se explica por su propensión a invadir estructuras neurales y/o ganglionares, además de hueso y tejidos blandos adyacentes. Aunque es una neoplasia de crecimiento lento, tiene márgenes infiltrantes que hacen difícil su resección completa y esto interviene directamente en el pronóstico, ya que la probabilidad de recidiva es alta y la sobrevida a corto y largo plazo es baja, aún con cirugía radical y radioterapia complementaria, que es el tratamiento actual de elección^{7, 8, 34}.

Histológicamente, el carcinoma adenoideo quístico está formado tanto por células ductales como por células mioepiteliales modificadas, las cuales pueden distribuirse en tres patrones morfológicos principales: cribiforme – el más frecuente –, tubular y sólido, este último de peor pronóstico de acuerdo con la literatura internacional⁷.

De los 48 números de biopsia con diagnóstico histopatológico de carcinoma adenoideo quístico de glándula salival, parótida, glándula submandibular, paladar duro, paladar

blando, lengua, piso de la boca, glándula salival menor, trígono retromolar y encía que se encontraron en el periodo comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2010, se excluyeron 26 por diversas causas: ser de pacientes con más de una biopsia, no contar con laminillas ni bloques de parafina; no corroborarse el diagnóstico de carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales al realizar la revisión del material histopatológico y no tener el expediente clínico. Con esto, finalmente se incluyeron 22 casos para el análisis estadístico.

Al hacer el análisis de la distribución por género, se encontró que el 59.1% (13) de los casos se presentaron en mujeres, mientras que el 40.9% (9) correspondió a hombres; dato que no se correlacionó con la literatura existente, la cual indica ausencia de predilección por género excepto cuando se presenta en glándulas submandibulares. En nuestro análisis estadístico, dos de los tres pacientes con carcinoma adenoideo quístico de glándulas submandibulares fueron hombres y solo una mujer.

Para calcular la edad de presentación sólo se contó con 20 de los 22 pacientes, la menor de 21 años y la mayor de 74, con una media de 48.15 años para ambos géneros, similar a los datos arrojados en publicaciones previas. Sin embargo, algo interesante es que existió una variación de 7.3 años entre la edad de presentación en mujeres (51.4 años) con respecto a la de los hombres (44.1 años), con lo que en este estudio se concluyó que los hombres presentaron el carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales a edades considerablemente más tempranas que las mujeres.

Con respecto a la localización, los sitios anatómicos más afectados fueron la parótida izquierda y el paladar duro, cada uno con seis casos; seguidos de la glándula submandibular izquierda (tres casos), lengua (dos casos), piso de la boca (dos casos), trígono retromolar, encía superior y parótida de lado no especificado, cada uno de estos con un caso. Como se mencionó previamente, los sitios más afectados referidos en la literatura son las parótidas, seguidas de las submandibulares y accesorias. No obstante, en

este estudio se afectó por igual la glándula parótida que las salivales menores palatinas, seguidas de la submandibular, y en conjunto, el carcinoma fue más frecuente en las glándulas salivales menores (paladar duro, lengua, piso de la boca, trígono retromolar y encía superior) que en las mayores. Otro dato relevante es que la neoplasia en glándulas mayores tuvo una clara predilección por el lado izquierdo, ya que no se documentó afección del lado derecho y hubo un caso etiquetado como 'parótida' en el que no fue posible determinar el lado.

De los 17 pacientes en los que se analizaron tiempo de evolución y cuadro clínico, hubo una gran variación en el primero, no así en el segundo. El tiempo de evolución mínimo fue de un mes y el máximo de 13 años, con una media de 2.5 años, la cual estuvo de acuerdo con los datos obtenidos en series internacionales (de uno a dos años) y se correlacionó con el cuadro clínico que manifestó la mayoría de los pacientes – aumento de volumen progresivo acompañado de dolor –.

Por otra parte, uno de los datos más sobresalientes de este estudio es la relación que existe entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histopatológico, ya que de las 21 biopsias recibidas en la Unidad de Patología de este Hospital, sólo dos fueron enviadas con diagnóstico de carcinoma adenoideo quístico; cinco como carcinomas (sin especificarse el tipo), uno como carcinoma mucoepidermoide, uno como carcinoma epidermoide, cuatro como probables carcinomas, dos como neoplasias benignas vs malignas (adenoma pleomorfo vs linfoma y probable sarcoma vs adenoma), dos como tumor, tres como adenomas y uno como probable adenoma. A pesar de que la mayoría de las biopsias fueron enviadas con diagnóstico – de certeza o probabilidad – de carcinoma (13 en total), existió una falta de correlación clínico-patológica evidente, tanto para discernir el tipo de neoplasia (benigna vs maligna) como el tipo histológico (carcinoma adenoideo quístico vs otras neoplasias malignas). Esto probablemente se explica por la poca frecuencia con que se presenta esta neoplasia y por el crecimiento lento que produce. Sin embargo, hay que

tomar en cuenta que la habilidad e intervención temprana de los médicos clínicos y anatomopatólogos influyen en el pronóstico de estos pacientes.

El tamaño promedio de las lesiones fue de 3.9cm, con una variación desde 1.0cm hasta 8.0cm. Esto se relacionó directamente con el cuadro clínico hasta cierto punto indolente que produjo la neoplasia, lo que, probablemente influyó en que los pacientes buscaran atención médica de forma más tardía.

Histopatológicamente, al igual que la literatura existente, se encontró que todos los casos presentaron combinación de patrones morfológicos con predominio de uno de ellos, con mayor frecuencia el cribiforme, seguido del tubular y el sólido. Asimismo todos los casos en los que fue posible analizarla, tuvieron invasión perineural evidente y sólo en algunos se observó invasión vascular u ósea, lo que confirmó que el carcinoma adenoideo quístico es una neoplasia con gran afinidad por estructuras neurales, aún en etapas tempranas de su formación.

En relación con el estadio clínico, de los 13 casos en los que fue posible obtenerlo de los archivos de patología y expedientes clínicos con base en la clasificación TNM de carcinomas de glándulas salivales, tres presentaron metástasis pulmonares y óseas al momento del diagnóstico, y sólo en dos se documentaron metástasis ganglionares. En los tres primeros, los patrones histológicos principales fueron cribiforme, tubular y sólido, respectivamente; mientras que en los otros dos fue de tipo tubular, por lo que en nuestro estudio no existe una correlación entre el patrón histopatológico y la presencia o ausencia de metástasis ganglionares y/o a distancia.

Con respecto al tratamiento, sólo los pacientes en quienes se diagnosticaron inicialmente metástasis a distancia recibieron quimioterapia además de cirugía y radioterapia, evento que está en relación con su falta de utilidad para erradicar las lesiones primarias. El resto de los pacientes fueron tratados con cirugía más radioterapia – tratamiento actual de

elección – con excepción de uno, quien sólo fue tratado con escisión local amplia y fue uno de los dos casos en los que se consignó recidiva en el expediente clínico. En el resto de los pacientes no fue posible evaluar su evolución (complicaciones, recidiva, sobrevida) puesto que no estaba consignada en los expedientes clínicos. Esto probablemente se debió a que, como se mencionó anteriormente, la población que recibe atención médica en este centro hospitalario es heterogénea, proveniente no sólo de la capital del país sino de diversas partes del interior de la República, y no regresa a las consultas subsecuentes, lo que dificulta su seguimiento y vigilancia.

Por otro lado, es importante tener en cuenta los diagnósticos diferenciales del carcinoma adenoideo quístico, ya que comprenden una amplia gama de lesiones benignas y malignas de aspecto basaloide, que se confunden con relativa frecuencia con esta lesión, lo que puede conducir a que los pacientes reciban tratamientos insuficientes o sean sobretratados, además de que el pronóstico varía con respecto al tipo de neoplasia de la que se trate; ejemplos de esto son los cinco casos que fueron excluidos inicialmente del estudio al no corroborarse el diagnóstico de carcinoma adenoideo quístico (dos correspondieron a carcinomas epidermoides, uno a carcinoma basocelular, uno a carcinoma poco diferenciado y uno resultó no ser neoplásico). Todas estas lesiones suelen tener mejor pronóstico, tanto en la probabilidad de recidiva como en la sobrevida a corto y largo plazo.

9.0 CONCLUSIONES

1. La frecuencia de carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales en el Hospital General de México fue mayor en mujeres que en hombres.
2. La edad promedio de presentación para ambos géneros fue de 48.1 años.
3. La edad promedio de presentación en hombres fue 7.3 años menor que en mujeres.
4. Las glándulas salivales más afectadas en conjunto fueron las menores, con predilección por las palatinas, seguidas de la parótida izquierda y submandibular izquierda.
5. El tiempo de evolución promedio fue de 2.5 años, con un intervalo de un mes a 13 años.
6. El cuadro clínico más frecuente de los pacientes con esta neoplasia fue aumento de volumen progresivo del sitio afectado acompañado de dolor.
7. Existió una falta de correlación entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histopatológico en los pacientes con este carcinoma, confundiéndolo frecuentemente con neoplasias benignas.
8. El tamaño de las lesiones varió desde 1.0cm hasta 8.0cm, con una media de 3.9cm.
9. El patrón morfológico más frecuente del carcinoma adenoideo quístico fue el cribiforme, seguido del tubular y el sólido.
10. La invasión perineural e intraneural fue una característica constante en el carcinoma adenoideo quístico, independientemente del patrón histológico que presentó.
11. El estadio clínico de los pacientes con carcinoma adenoideo quístico fue independiente del patrón histopatológico que presentó.
12. El tratamiento de elección de los pacientes con esta neoplasia fue cirugía más radioterapia. La quimioterapia se reservó para aquellos pacientes con metástasis a distancia.

REFERENCIAS

1. Moore K, Agur A. *Fundamentos de Anatomía con Orientación Clínica*. Editorial Médica Panamericana, 2º edición. España 2003. P. 513, 566-568.
2. Moore K, Persaud T. *Embriología Clínica. El Desarrollo del Ser Humano*. McGraw Hill, 7º edición. P. 220-221.
3. Kierszenbaum A. *Histología y Biología Celular. Introducción a la Anatomía Patológica*. Elsevier, 2º edición. España 2008. P. 485-491.
4. Welsch U. *Sobotta. Histología*. Editorial Médica Panamericana, 2º edición. España 2009. P. 352-356.
5. Ross M, Pawlina W. *Histología. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular*. Editorial Médica Panamericana, 5º edición. Argentina 2007. P.539-549.
6. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. McGraw Hill Interamericana, 9º edición. México 1997. P. 883-888.
7. Barnes L, Eveson J, Reichart P et al. *Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las Neoplasias de Cabeza y Cuello*. International Agency for Research on Cancer. Francia 2005. P. 209-215, 221-222.
8. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Editorial Mosby, 9º edición. China 2004. P. 892-894.
9. Carrasco D, Aldape B. *Adenoid cystic carcinoma of the dorsum of the tongue: Presentation of a case*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11: E417-420.
10. Sequeiros G, Rodrigo J, Llorente J et al. *Factores pronósticos en el carcinoma adenoide quístico de glándulas salivares*. Acta Otorrinolaringol Esp 2005; 56: 361-367.
11. Tawfik O. *Salivary gland neoplasms with basaloid cell features: report of two cases diagnosed by fine-needle aspiration cytology*. Diagn Cytopathol 1999; 21(1): 46-50.
12. Pérez E, Orduñez P, Cruz A. *Tumores de glándulas salivales. Nuestra experiencia*. Rev Cubana de Estomatol 2000; 37(2): 89-94.

13. Sharma K, Rathi A, Khurana N et al. *A retrospective study of 18 cases of adenoid cystic cancer at a tertiary care centre in Delhi*. Indian J Cancer 2010; 47(4): 424-429.
14. De Oliveira FA, Duarte EC, Taveira CT et al. *Salivary gland tumor: a review of 599 cases in a Brazilian population*. Head Neck Pathol 2009; 3(4): 271-275.
15. Ayadi K, Ayadi L, Daoud E et al. *Adenoid cystic carcinoma of the parotid with facial nerve invasion*. Tunis Med 2010; 88(1): 46-48.
16. Hao L, Xiao-lin N, Qi C et al. *Nerve growth factor and vascular endothelial growth factor: retrospective study analysis of 63 patients with salivary adenoid cystic carcinoma*. Int J Oral Sci 2010; 2(1): 35-44.
17. Saghravanian N, Mohtasham N, Jafarzadeh H et al. *Comparison of immunohistochemical markers between adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma*. J Oral Sci 2009; 51(4): 509-514.
18. Tetsu O, Phuchareon J, Chou A et al. *Mutations in the c-kit gene disrupt mitogen-activated protein kinase signaling during tumor development in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands*. Neoplasia 2010; 12(9): 708-717.
19. Negri T, Tamborini E, Dagrada GP et al. *TRK-A, HER-2/neu and KIT expression/activation profiles in salivary gland carcinoma*. Transl Oncol 2008; 1(3): 121-128.
20. Ko YH. *Prognostic significance of nuclear survivin expression in resected adenoid cystic carcinoma of the head and neck*. Head Neck Oncol 2010; 2:30-38.
21. Ito FA, Ito K, Coletta RD et al. *Immunohistochemical study of androgen, estrogen and progesterone receptors in salivary gland tumors*. Braz Oral Res 2009; 23(4): 393-398.
22. Barrera JE, Shroyer KR, Said S et al. *Estrogen and progesterone receptor and p53 gene expression in adenoid cystic cancer*. Head Neck Pathol 2008; 2(1): 13-18.
23. Vasudey P, Boutross-Tadross O, Radhi J. *Basaloid squamous cell carcinoma: two case reports*. Cases J 2009; 2: 9351.

24. Ward BK, Seethala RR, Barnes EL et al. *Basal cell adenocarcinoma of a hard palate minor salivary gland: case report and review of the literature*. Head Neck Oncol 2009; 1: 41-49.
25. Ide F, Mishima K, Yamada H et al. *Adenoid cystic carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland*. Head Neck Pathol 2009; 3(2): 159-162.
26. Rao PH, Roberts D, Zhao YJ et al. *Deletion of 1p32-36 is the most frequent genetic change and poor prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands*. Clin Cancer Res 2008; 14(16): 5181-5187.
27. Gupta AK, Wilke WW, Taylor EN et al. *Signaling pathways in adenoid cystic cancers: implications for treatment*. Cancer Biol Ther 2009; 8(20): 1947-1951.
28. Ko YH, Lee MA, Hong YS et al. *Prognostic factors affecting the clinical outcome of adenoid cystic carcinoma of the head and neck*. Jpn J Clin Oncol 2007; 37(11): 805-811.
29. Hirota SK, Penha SS, Lehn CN et al. *Quality of life in patients submitted to surgical treatment for minor salivary gland neoplasms*. Braz Oral Res 2007; 21(4): 375-379.
30. Ramírez-Hoffmann H. *Carcinoma adenoide quístico de glándulas salivales. Experiencia en el hospital Royal Marsden, Londres, Inglaterra*. Colombia Médica 1994; 25: 48-53.
31. Jensen AD. *Radioimmunotherapy for adenoid cystic carcinoma: a single-institution series of combined treatment with cetuximab*. Radiat Oncol 2010; 5:102-110.
32. Targa-Stramandinoli R, Torres-Pereira C, Piazzetta CM et al. *Minor salivary gland tumours: a 10-year study*. Acta Otorrinolaringol Esp 2009; 60(3): 100-201.
33. Boukheris H, Curtis RE, Land CE et al. *Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: a population-based study in the United States*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(11): 2899-2906.
34. Kara MI, Göze F, Ezirganli S et al. *Neoplasms of the salivary glands in a Turkish adult population*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2010; 15(6): 880-885.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

Hospital General de México, O. D.
Unidad de Anatomía Patológica

México, D. F., 2011.