



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ADENOCARCINOMA NOS. REVISIÓN DEL CAMBIO EN
LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS DEL 2005 AL 2017 Y
REPORTE DE CASO CLÍNICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

TERESA DE JESUS DELGADO RAMIREZ

TUTOR: Mtra. CARLA MONSERRAT RAMÍREZ MARTÍNEZ

ASESOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN



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.

Agradecimientos

A Allison, mi hija, por su comprensión, amor y compañía en todo momento, inspirándome a ser mejor cada día, te amo.

A mi madre y padre, Rosario y José Luis por su apoyo incondicional y ser esa pieza fundamental en mi vida, por creer siempre en mí, estar a mi lado y no dejarme sola aún en los momentos más difíciles. Porque gracias a su educación me han guiado a ser la persona que hoy soy.

A mis hermanos, Barbie y Wichin por motivarme día a día a esforzarme siempre un poco más, por estar en los momentos mas importantes de mi vida.

A mis tutores, la Mtra. Carla Monserrat Ramírez Martínez y al Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán, por su dedicación, tiempo y orientación durante estos meses para concretar esta etapa y brindarme grandes conocimientos.

A mis profesores por ser esa guía tan importante en mi trayectoria escolar con sus clases teóricas y clínicas otorgándome conocimientos que podré aplicar en mi vida profesional.

A mis amigos, Itzel, Maggie y Daniel que me apoyan en todo momento y que a pesar del tiempo sin vernos sé que siempre puedo contar con ustedes, a Huguito y Paulo por su amistad y apoyo incondicional, a Yadi, Migue, Jessi por brindarme su ayuda en todo momento.

A Octavio, por creer en mí, motivarme e impulsarme a ser mejor tanto personal como profesionalmente, por el tiempo, dedicación y paciencia que me has dado en todo momento.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología por permitirme ser parte de la máxima casa de estudios de México, gracias.

**“Si puedes soñarlo, puedes lograrlo”
-Zig Ziglar**

Índice.

	Pág.
1. Introducción.....	4
2. Marco Teórico.....	5
2.1 Glándulas salivales.....	5
2.1.1 Anatomía y clasificación.....	5
2.1.1.1 Glándula parótida.....	6
2.1.1.2 Glándula submandibular.....	7
2.1.1.3 Glándula sublingual.....	7
2.1.1.4 Glándulas salivales menores.....	8
2.1.2 Fisiología.....	10
2.1.3 Histología y embriología.....	12
2.1.3.1 Parénquima.....	13
2.1.3.2 Estroma.....	16
2.2 Neoplasias de glándulas salivales.....	17
2.2.1 Características de las neoplasias benignas.....	17
2.2.2 Características de las neoplasias malignas.....	18
2.2.3 Estadificación TNM.....	18
2.2.4 Epidemiología.....	20
2.2.5 Etiopatogenia.....	22
2.2.6 Clasificación histológica de lesiones neoplásicas de las glándulas salivales.....	22
2.2.6.1 Clasificación OMS del 2005.....	24
2.2.6.2 Actualización de la clasificación OMS 2017.....	25
2.3 Adenocarcinoma NOS.....	28
2.3.1 Definición.....	28
2.3.2 Epidemiología.....	29
2.3.3 Características clínicas.....	29
2.3.4 Características histopatológicas.....	30
2.3.5 Diagnóstico.....	31
2.3.6 Tratamiento.....	32
2.3.7 Pronostico.....	34
3. Casos reportados en la literatura.....	36
4. Conclusiones.....	38
5. Referencias bibliográficas.....	40

1. Introducción.

Las neoplasias de glándulas salivales son poco frecuentes, de acuerdo a la literatura corresponden del 3 al 6% de las neoplasias de cabeza y cuello y el 0.6% de todas las neoplasias, las cuales incluyen un grupo histopatológico heterogéneo que va desde neoplasias benignas hasta neoplasias malignas muy agresivas y de mal pronóstico.

El sistema de clasificación de la OMS (2005, modificado en 2017) reconoce las neoplasias benignas y neoplasias malignas según el origen.

El adenocarcinoma NOS conforma un grupo de neoplasias epiteliales malignas que se desarrollan en las glándulas salivales, la zona de predilección donde se desarrollan con mayor frecuencia es la glándula parótida, mostrándose indurados a la palpación, ya que se fijan y en ocasiones se fusionan con el tejido que los rodea, también pueden afectar glándulas salivales menores, principalmente en la mucosa del paladar duro, mucosa bucal y labios.

Clínicamente se puede observar por un aumento de volumen parcialmente delimitado y circunscrito, variable en tamaño, dependiendo del tiempo de evolución y de la agresividad. Por lo habitual, la mucosa que lo recubre se observa telangiectásica y eritematosa. Presenta una alta capacidad de desplazar y obliterar estructuras adyacentes, causando asimetría facial.

Se presenta una revisión de la literatura con el objetivo de resumir las características clínico-patológicas del adenocarcinoma NOS.

2. Marco teórico.

2.1 Glándulas salivales.

Las glándulas salivales derivan del ectodermo, son glándulas tubuloacinares exocrinas y su secreción es merocrina. Su función principal es la producción y secreción de saliva que se vierte en la cavidad bucal con el objetivo de mantener húmeda y lubricar la mucosa oral, faríngea y esofágica, mantiene un pH correcto, el equilibrio ecológico de la microflora oral e inicia el proceso de digestión al contribuir con la formación del bolo alimenticio.^{1,2,3}

2.1.1 Anatomía y clasificación.

Las glándulas salivales se distribuyen ampliamente en la región de cabeza y cuello, se dividen de acuerdo a su tamaño e importancia funcional en mayores y menores. Las mayores corresponden a la glándula parótida, submandibular y sublingual, se localizan en pares y producen la mayor cantidad de saliva, mientras que las menores son aproximadamente de 500 a 1000 lóbulos distribuidas en múltiples sitios de la mucosa oral como la región labial, yugal, paladar, lengua, piso de boca y orofaringe.^{2,3,4,5} (Fig. 1)

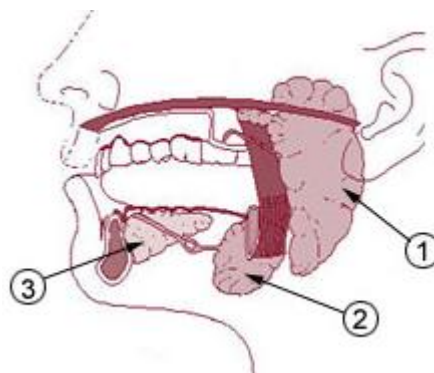


Fig. 1 Glándulas salivales mayores: 1 parótida, 2 submandibular, 3 sublingual. ⁶

2.1.1.1 Glándula parótida.

La glándula parótida adulta en estado normal pesa de 15 a 30 g y su tipo de secreción es serosa. Los lóbulos superficiales y profundos están separados por el nervio facial, está situada en la región parotidomaseterina, por detrás y lateral a la rama de la mandíbula, delante del proceso mastoideo y de los músculos estíleos (estilohioideo, estilogloso y estilofaríngeo) y lateral a la pared faríngea.^{4,7}

Su inervación está dada por el nervio auriculomotor el cual penetra la glándula por su cara anterior y después se dirige hacia arriba para salir por la extremidad superior. El nervio facial se divide en dos ramas temporales, que son cervicofacial y temporofacial, además divide anatómicamente a la glándula en dos lóbulos, el superficial y el profundo.^{8,9}

Su conducto principal o conducto de Stenon tiene la función de transportar la saliva desde la glándula a la cavidad bucal. Emerge en el borde anterior de la glándula por encima de su parte media, se dirige hacia dentro para contornear el tejido adiposo de la mejilla, penetra al músculo bucinador y se abre en la boca enfrente del cuello del primero o segundo molar maxilar. La mucosa del vestíbulo, donde se abre el conducto a veces presenta una pequeña eminencia llamada papila parotídea.⁸ (Fig. 2)



Fig. 2 Ubicación de la glándula parótida.¹⁰

2.1.1.2 Glándula submandibular.

La glándula submandibular pesa aproximadamente de 7 a 15 g y su tipo de secreción es mixta con predominio seroso, está situada medial y por debajo del cuerpo de la mandíbula, por detrás del músculo milohioideo.^{4,7}

Su conducto principal o conducto de Wharton tiene una longitud de 4 a 5 cm y un calibre de 3 a 4 mm. Emerge en la cara profunda de la glándula para dirigirse hacia delante y adentro, cruza por encima del músculo milohioideo y desemboca en la superficie del piso de boca, en un orificio pequeño de la papila carúncula sublingualis a cada lado del frenillo lingual.^{8,9}

La irrigación está dada por ramas de las arterias facial y sublingual, el drenaje linfático se dirige a los linfonodos submandibulares y su inervación procede de nervios secretomotores de la rama parasimpática craneal del nervio facial.^{8,9} (Fig. 3)

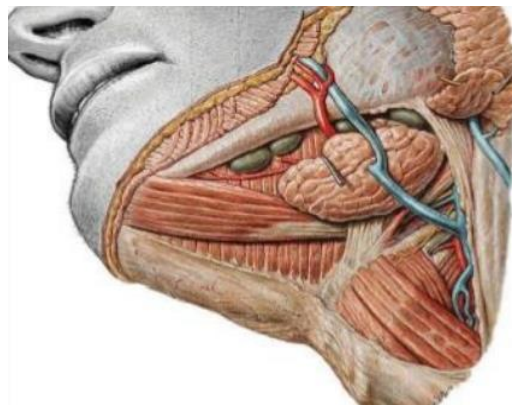


Fig. 3 Ubicación de la glándula submandubular.¹¹

2.1.1.3 Glándula sublingual.

La glándula sublingual pesa aproximadamente de 2 a 4 g y su tipo de secreción es mixta con predominio mucoso, se sitúa en el piso de la boca, debajo de la mucosa bucal, entre la lengua y la cara medial del cuerpo de la mandíbula.^{4,7}

Su conducto principal o conducto de Bartholin desemboca en el pliegue sublingual, se origina en la parte posterior de la glándula y desemboca junto con el conducto excretor de la glándula submandibular.^{8,9}

Su irrigación procede de la arteria lingual y submentoniana, el drenaje linfático desemboca en los linfonodos submandibulares y su inervación procede de los nervios secretomotores de la rama parasimpática craneal del nervio facial.^{8,9} (Fig. 4)

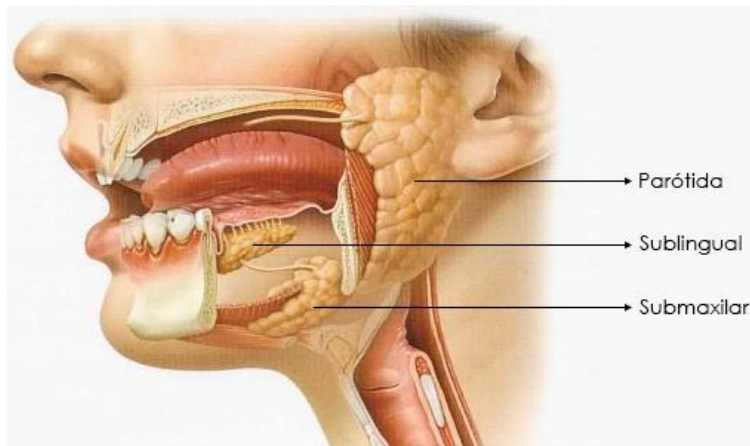


Fig. 4 Esquema que representa las glándulas salivales mayores.¹²

2.1.1.4 Glándulas salivales menores.

Las glándulas salivales menores son también conocidas como glándulas accesorias y se localizan en diferentes regiones de la mucosa de la cavidad oral, de acuerdo a su ubicación se denominan: labiales, bucales, palatinas y linguales.²

Secretan aproximadamente el 10% de la saliva y el 70% de las mucinas presentes en ella. En general son glándulas mixtas con excepción de las glándulas de Von Ebner que son serosas.²

Las glándulas labiales están constituidas por numerosos acúmulos acinares, sus conductos son pequeños y cortos los cuales desembocan en la cara interna de los labios, lo que confiere un aspecto granular a la superficie de la mucosa labial. Los acinos glandulares que pueden ser mucosos o mixtos se localizan en la

submucosa labial, aunque algunos pueden estar dispersos en el músculo orbicular y los conductos excretores pasan entre las fibras musculares.¹³

Por otro lado las glándulas genianas o bucales tienen secreción mixta con predominio seroso, sus conductos son amplios y presentan epitelio cilíndrico pseudoestratificado, se encuentran distribuidas en el espesor del músculo bucinador.⁸

Las glándulas genianas o yugales están distribuidas en toda el área de las mejillas, mientras que las retromolares o molares se localizan cerca de la desembocadura del conducto parotídeo.⁹

Las glándulas palatinas se encuentran situadas en la bóveda palatina, a ambos lados de la línea media, entre la mucosa y el periostio, sus conductos son largos en la región más profunda y cortos en la región superficial, el epitelio de los conductos puede ser cilíndrico pseudoestratificado a plano estratificado, estas glándulas se encargan de producir principalmente cistatinas y amilasa salival. Las cistatinas son proteínas que se consideran que pueden modular la respuesta del hospedero ante el ataque bacteriano de los tejidos bucales e inhibir el crecimiento de microorganismos con potencialidad de producir daño; la amilasa salival es una macromolécula de mayor concentración en la saliva, y por sus funciones enzimáticas representa también la enzima más importante en la saliva, cumple un papel importante en la digestión inicial del almidón, el glucógeno y otros polisacáridos a nivel de la cavidad bucal.⁹

Las glándulas linguales se encuentran distribuidas en el espesor de la lengua principalmente en la parte posterior de los bordes y en el ápice o vértice lingual, agrupadas topográficamente en la proximidad de las papilas valladas o foliadas. Se distinguen tres grupos de glándulas linguales que son, las glándulas de Blandin y Nuhn, que se localizan en la punta de la lengua, en la superficie ventral, su secreción es mixta con predominio mucoso y desembocan en la cara ventral de la lengua cercana al frenillo lingual; las glándulas de Weber se localizan de forma bilateral, su secreción es mucosa y están localizadas en la zona dorsal de

la raíz lingual, sus conductos desembocan en el fondo de las criptas de las amígdalas linguales.¹⁴

Por ultimo las glándulas de Von Ebner están localizadas en la región dorsolateral de la lengua, justo por debajo de las papilas circunvalares, que es el sitio donde desembocan los conductos excretores.^{15,16} (Fig. 5)

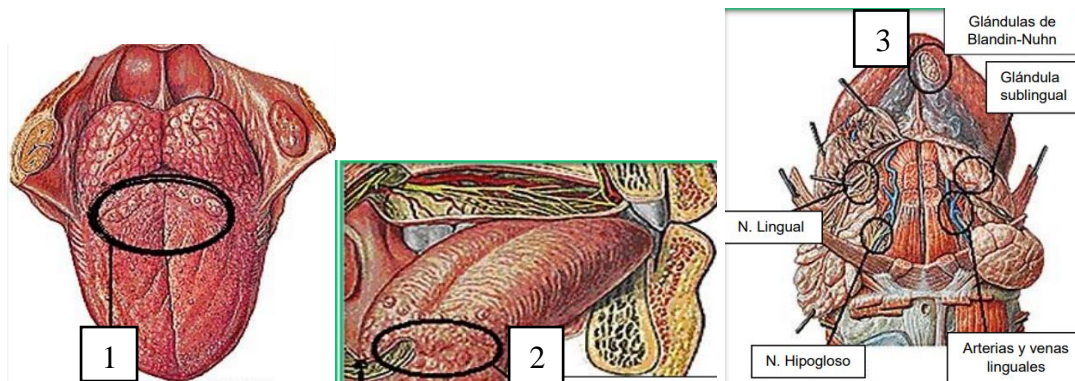


Fig. 5 Ubicación de las glándulas de von Ebner (1), Weber (2), y de Blandin-Nuhn (3).¹¹

2.1.2 Fisiología.

Las glándulas salivales producen saliva que se vierte en la cavidad oral por los diversos conductos excretores que la conducen, tiene un pH aproximado de 6.8 a 7.2. Habitualmente se secreta suficiente saliva como para humedecer las mucosas de la boca y la faringe y mantener limpios la boca y los dientes. Cuando los alimentos ingresan a la boca, aumenta la secreción de saliva, que los lubrica y disuelve e inicia su digestión química.^{7,17}

La secreción de saliva está controlada por el sistema nervioso autónomo. El volumen de la saliva por día varía considerablemente, aunque se mantiene en un promedio de entre 1000 y 1500 ml. En condiciones normales, la estimulación parasimpática promueve la secreción continua de una cantidad moderada de saliva, que mantiene las mucosas húmedas y lubrica los movimientos de la lengua y los labios, durante el habla.¹⁷

Las glándulas salivales poseen una doble inervación secretomotora simpática y parasimpática. También se describen receptores del dolor o nociceptores, correspondientes a vías sensoriales conducidas por el nervio trigémino (V par craneal). El sistema nervioso parasimpático inicia la secreción salival y mantiene la secreción a tasas altas, provoca una secreción abundante u acuosa. Los nervios se originan en el núcleo salivatorio del bulbo raquídeo y reciben aferencias que provienen de centros superiores que interceptan la necesidad de cambios de la secreción salival en circunstancias fisiológicas o fisiopatológicas.¹⁷

Los reflejos condicionados, como el olfato y el gusto, así como los reflejos de presión transmitidos desde la cavidad bucal estimulan de manera notoria el flujo de salida parasimpático, mientras que la fatiga, el sueño, el temor y la deshidratación suprimen la neurotransmisión. Las náuseas también estimulan la salivación, para proteger la cavidad bucal y el esófago contra los efectos perjudiciales del ácido gástrico y otros contenidos intestinales vomitados.¹⁷

Alrededor del 99% de la saliva está compuesta por agua, mientras que el 1% restante está formado por componentes orgánicos proteicos como la amilasa salival, lisozima, IgA, mucina, histatina, eritropoyetina, lactoferrina, orgánicos no proteicos como son la urea, creatinina, glucosa y componentes inorgánicos como sodio, cloro, calcio, cloruros, fluoruros, tiocianatos, fosfatos y bicarbonatos.¹³

Las mucinas salivales actúan modulando a flora bucal, ya que causan aglutinación de las bacterias e impiden que se adhieran y colonicen a los tejidos duros y blandos, los microorganismos aglutinados son depurados por el lavado mecánico del flujo salival. La IgA secretada es capaz de inhibir diversas enzimas y retardar la colonización bacteriana en la superficie bucal, actúan en la primera línea de defensa mucosa al unirse a los antígenos solubles y a las partículas antigénicas, tiene la capacidad de unirse directamente a más células del epitelio de la mucosa bucal, incrementando su concentración local en regiones que presentan inflamación como reacción ante la acción microbiana.^{18,19,20}

La lisozima es la principal enzima del sistema de defensa salival y se secreta fundamentalmente por las glándulas submandibulares y sublinguales. Las

lisozimas salivales desestabilizan las paredes celulares bacterianas, produciendo la lisis y muerte celular. También actúan en la protección y modulación de la *Candida albicans* en la cavidad bucal.^{18,20}

Las histaminas son péptidos salivales ricos en histidina, su función es antifúngica especialmente contra la *Candida albicans*.¹⁸

La lactoferrina salival tiene actividad antibacteriana al unirse al hierro impidiendo la proliferación de las bacterias que lo necesitan para sus procesos metabólicos. Tiene además un efecto bactericida directo al unirse al hierro, como es el caso de su acción sobre el *Streptococcus mutans*.¹⁸

El bicarbonato, los iones de fosfato y las proteínas existentes en la saliva mantienen la cavidad bucal en un pH cercano al neutro.^{18,20}

2.1.3 Histología y embriología.

Las glándulas se forman durante la sexta y séptima semana de vida intrauterina a partir de brotes epiteliales del ectodermo que se introducen en el mesénquima subyacente, próximo al estomodeo en las prominencias maxilares mandibulares del primer arco faríngeo. De las células del ectodermo se diferencian las células epiteliales acinares y epiteliales cubicas que conforman los acinos y el sistema de conductos del parénquima respectivamente; mientras que del mesénquima se originan el tejido conjuntivo del estroma a manera de una capsula que rodea todo el parénquima y de tabique que segmentan el parénquima dándole soporte estructural.^{2,13}

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas tubuloacinares. Los acinos son unidades secretoras situadas en la porción terminal. La secreción alcanza la cavidad oral a través de la unidad conductora, la cual consiste en conductos intercalados, estriados, interlobulares y salivales (Figura 1). La preservación de la arquitectura lobular es una característica importante que permite la distinción de procesos no neoplásicos de tumores. La estructura glandular completa implica una organización de dos niveles que comprenden células lumbales

(células acinares y ductales) y células abluminales (células mioepiteliales y basales). Los acinos secretores y los conductos intercalados están envueltos por células mioepiteliales. Los conductos estriados y las unidades conductoras subsecuentes están delineados por epitelio simple columnar pseudoestratificado, que de forma gradual se transforma en epitelio escamoso, estratificado en el conducto salival y están rodeados por células basales. ⁴

Las glándulas salivales poseen dos partes fundamentales que son el parénquima glandular o parte funcional y el estroma que le da soporte y nutrición.

2.1.3.1 Parénquima

El parénquima es la parte funcional de la glándula y está constituido por adenómeros donde se produce la secreción salival y por un sistema de conductos que trasportan la secreción hacia la cavidad oral. Los adenómeros o acinos están conformados por células secretoras que se encargan de producir saliva.^{2,13} (Fig. 6)

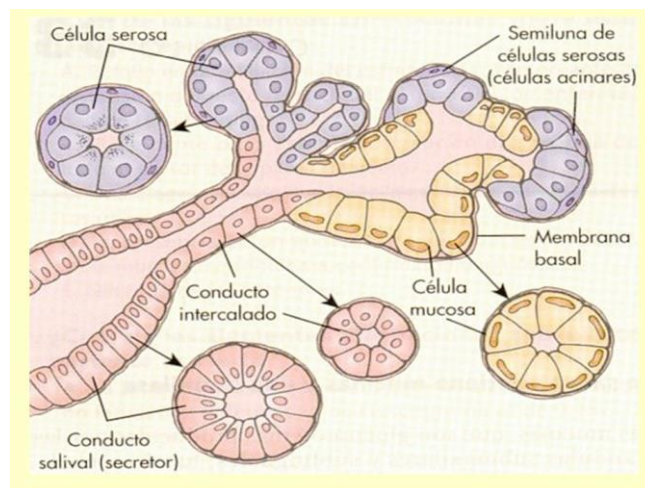


Fig. 6 Esquema que representa el parénquima glandular.²¹

De acuerdo al tipo de secreción existen tres tipos de acinos: serosos, mucosos y mixtos. Estos se encuentran rodeados por células denominadas mioepiteliales que permiten mediante su contracción la salida de saliva del acino y su posterior conducción por el sistema de conductos.²

Los acinos serosos son pequeños de forma esférica, están constituidos por células piramidales que rodean un lumen central, los núcleos son redondos y están ubicados en la porción basal, su citoplasma contiene numerosas cisternas del retículo endoplásmico rugoso, que le confiere una marcada basofilia. Hacia la porción apical presenta múltiples gránulos de zimógeno. Su secreción es acuosa y contiene principalmente glucoproteínas, las cuales tienen actividad enzimática, como la amilasa salival que es la más importante y se encarga del catabolismo del almidón y los carbohidratos. Estos acinos forman parte del parénquima de las glándulas parótidas, submandibulares y de Von Ebner.^{2,13}

Los acinos mucosos son más grandes que los acinos serosos, tiene forma esférica y alargada o tubular. Las células que los forman tienen un aspecto globular y rodean un lumen central grande. En la porción apical presentan numerosas vesículas que contienen mucina por lo que su secreción es viscosa. Se localizan en las glándulas sublinguales y porción de las submandibulares, además es el tipo predominante de las glándulas menores.¹³

Los acinos mixtos están constituidos por un acino base de tipo mucoso, que presenta una cubierta serosa también llamada semiluna, y que drena su contenido a través de capilares secretores intercelulares entre las células mucosas. Se localizan en las glándulas submandibulares y sublinguales principalmente, aunque también puede haber en ciertas glándulas menores.¹³

(Fig. 7)

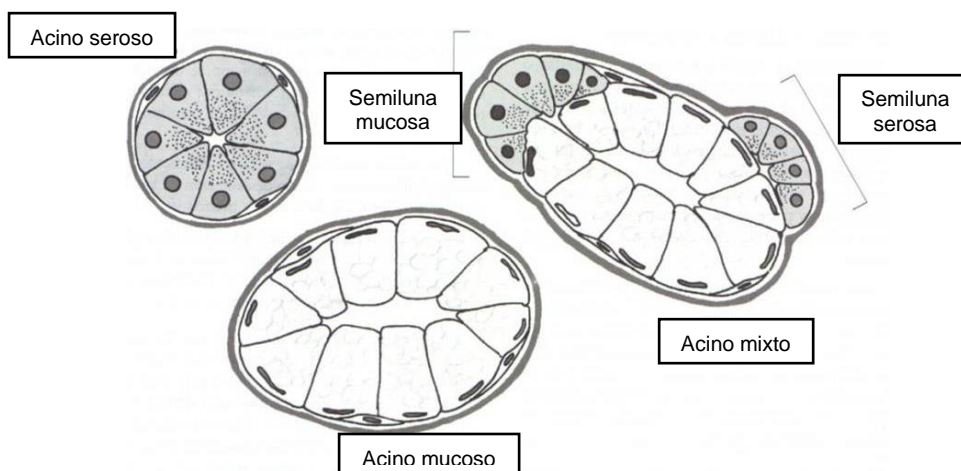


Fig. 7 Esquema que representa el tipo de acinos glandulares.²²

Las células mioepiteliales se derivan de la diferenciación de las células del conducto salival primario durante la décima semana de gestación. Se localizan entre las células epiteliales y la lámina basal del acino, en el conducto intercalado y en la unión con el conducto estriado, presentan numerosas prolongaciones citoplasmáticas, que se enlazan entre sí con las prolongaciones de otras células, y cuya unión es estabilizada por desmosomas. Debido a su capacidad de contractibilidad, mecanismo que se realiza a partir de los miofilamentos de actina y miosina, ayudan a expulsar la saliva desde el acino hasta el sistema de conductos mediante su compresión.²

El sistema de conductos transporta la saliva desde la glándula salival hasta la cavidad oral. Durante su trayecto, se modifica la composición química respecto a la concentración de agua y electrolitos. El sistema se encuentra formado por células epiteliales cúbicas que aumentan o disminuyen su tamaño dependiendo del tramo de la red de conductos en el que se ubican. Posee tres segmentos principales que son el conducto intercalado y estriado, considerados conductos secretores debido a su actividad metabólica, localizados intralobularmente y, por otro lado, el conducto excretor que es interlobular. El conducto intercalado se encuentra adyacente al adenómero, en la glándula parótida es más largo, mientras que en las glándulas submandibular y sublingual son cortos. Las paredes son delimitadas por células de epitelio cúbico simple y una capa de células mioepiteliales, las células cúbicas poseen en su citoplasma lactoferrina y lisozima.^{3,13}

El conducto estriado se denomina así porque se observan estriaciones que corresponden a mitocondrias apiladas en la región basal. Se forman por unión de más de dos conductos intercalares. Presentan revestimiento de células cúbicas altas o cilíndricas en una capa, son de mayor diámetro y su luz es claramente diferenciable. Su función principal es la modificación de la saliva primaria, absorbiendo sodio y secretando potasio además de reabsorber cloruro y liberar bicarbonato. En el citoplasma de las células se encuentran enzimas como la adenosin trifosfato, succinil deshidrogenasa y la anhidrasa carbónica. Por último el conducto excretor está ubicado en el estroma, no en el parénquima y se forma por la unión de varios conductos estriados. Se ubica en los tabiques

que separan los lobulillos glandulares en las glándulas mayores, también presenta un epitelio cilíndrico simple con pocas estriaciones o sin ellas. Cercano al punto de excreción el epitelio se modifica a cilíndrico pseudoestratificado o cilíndrico estratificado y luego a plano estratificado al llegar a la cavidad bucal.^{2,13}

2.1.3.2 Estroma

El estroma está constituido por tejido conjuntivo fibroso que se invagina en el parénquima y lo divide en lóbulos llamados trabéculas, de estas trabéculas se desprenden otras trabéculas interlobulillares más pequeñas que divide los lóbulos en lobulillos.²

La función del estroma es sostener y servir de medio para alojar vasos sanguíneos, nervios y conductos excretores, además de contener y encapsular los adenómeros. Las glándulas mayores presentan una capsula de tejido conjuntivo denso muy desarrollada, excepto la glándula sublingual que es menos delimitable. En las glándulas salivales menores es menos apreciable la capsula que las rodea, por esa razón no son consideradas encapsuladas.²

El tejido conjuntivo se encuentra formado por fibras de colágena tipo I y III, que proporcionan el sostén a las estructuras de los acinos. Las células que constituyen el tejido son los mastocitos, macrófagos y linfocitos. Pueden encontrarse algunos adipocitos, principalmente en las glándulas parótidas y submandibulares.¹⁸

La inervación que pasa por el estroma llega al parénquima donde regula la acción secretora. Los nervios encargados de la secreción salival son autónomos con inervación secretomotora parasimpática y son el nervio glosofaríngeo (IX) y el vago (X).^{2,13,23}

2.2 Neoplasias de las glándulas salivales.

Las neoplasias de las glándulas salivales se encuentran entre las más diversas de las neoplasias humanas, con 41 neoplasias distintas o lesiones parecidas a las neoplasias que figuran en la lista más reciente de la clasificación de neoplasias de cabeza y cuello de la Organización Mundial de la Salud.²⁴

Las neoplasias son una alteración de la proliferación y, muchas veces, de la diferenciación celular, que se manifiesta por un aumento de volumen de tejido anormal cuyo crecimiento es excesivo e incordiando en comparación al tejido normal y persiste de la misma forma luego del cese del estímulo que la provocó.^{25,26}

La mayoría de las neoplasias se manifiestan macroscópicamente por un aumento de volumen localizado, más o menos delimitado, que altera la arquitectura del órgano. Cuando la neoplasia aún no es visible, el examen microscópico revela distorsión local de la anatomía microscópica del órgano o tejido afectado. Las células de la neoplasia son descendientes de células del tejido en que se origina, las que en algún momento expresan una alteración interna mediante la proliferación descontrolada.²⁵

Las neoplasias pueden ser divididas en dos categorías grandes: benignas y malignas.²⁵

2.2.1 Características de las neoplasias benignas.

Las neoplasias benignas se caracterizan por un crecimiento anormal de tejido generalmente localizado y delimitado, el cual no metastatiza ni invade el tejido adyacente o cercano. Solo suele ocasionar daño por compresión a los tejidos y órganos adyacentes, y suele no volver a aparecer tras su extirpación quirúrgica.²⁶

Suelen tener una cápsula fibrosa, con células bien diferenciadas. Por lo general tienen un crecimiento lento, y las células que conforman la neoplasia benigna son bastante semejantes o similares a las existentes en los tejidos cercanos, aunque son claramente diferenciables.²⁶

2.2.2 Características de las neoplasias malignas.

En las neoplasias malignas las células anormales sí tienden a multiplicarse sin control, pudiendo invadir los tejidos cercanos, y diseminarse posteriormente hacia otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo y del sistema linfático. El crecimiento, en la mayoría de las ocasiones, suele ser rápido, afectando a los tejidos adyacentes e invadiéndolos. A diferencia de las neoplasias benignas, no se autolimitan a la zona donde surgen, ocasionando metástasis.²⁶

2.2.3 Estadificación TNM.

El sistema de estadificación TNM (tumor, nódulo, metástasis) fue descrito por Pierre Denoix en 1953. Este sistema tiene utilidad en el correcto estadiaje de los diferentes tumores y está enfocado hacia el manejo clínico y la decisión terapéutica. La T corresponde al tamaño del tumor, teniendo como nomenclatura desde TX a T4b. La N se refiere a la extensión ganglionar siendo codificado desde NX hasta N3, y por último, la M corresponde a la presencia o ausencia de metástasis; la correlación de estos puntos nos da una estadificación que va desde la etapa I con mejor pronóstico a la etapa IVc de peor pronóstico.²⁷ (Tabla 1)

Tabla 1. Sistema de estadificación para los tumores epiteliales de la glándula salival AJCC, 2010.²⁸

Tumor primario	
TX	El tumor primario no puede evaluarse
T0	No existe evidencia de tumor primario
T1	El tumor mide 2cm o menos e su máxima dimensión, sin extensión extraparenquimatosa (esto es, evidencia clínica o macroscópica de invasión de tejidos lados)
T2	El tumor mide más de 2cm, pero menos de 4cm en su máxima dimensión, sin extensión extraparenquimatosa
T3	El tumor mide más de 4cm, tiene expansión extraparenquimatosa, o ambas
T4a	El tumor invade piel, mandíbula, canal auditivo externo o nervio facial
T4b	El tumor invade la base de cráneo, láminas pterigoides o envuelve la arteria carótida
Extensión ganglionar	
Nx	Los ganglios regionales no pueden evaluarse
N0	No existen metástasis ganglionares regionales
N1	Existe metástasis a un ganglio ipsolateral de 3cm o menos en su mayor dimensión
N2	Metástasis a un ganglio ipsolateral, de más de 3cm, pero no mayor de 6cm en su mayor dimensión, o existen múltiples ganglios ipsolaterales, ninguno mayor de 6cm en su máxima dimensión, o en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6cm en su máxima dimensión
N2a	Metástasis a un ganglio ipsolateral, mayor de 3 cm, pero no más de 6cm en su máxima dimensión
N2b	Metástasis en múltiples ganglios ipsolaterales, ninguno mayor de 6cm en su máxima dimensión
N2c	Metástasis en ganglios laterales o contralaterales, ninguno mayor de 6cm en su máxima dimensión
N3	Metástasis a un ganglio, de más de 6cm en su máxima dimensión
Metástasis	
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	Existe metástasis a distancia
Etapas clínicas	
Etapa I	T1, N0, M0
Etapa II	T2, N0, M0
Etapa III	T3, N0, M0 T1-3, N1, M0
Etapa IVa	T4a, N0, M0 T4a, N1, M0 T1-4a, N2, M0
Etapa IVb	T4b, cualquier N, M0 Cualquier T, N3, M0
Etapa IVc	Cualquier T, cualquier N, M1

2.2.4 Epidemiología.

Las neoplasias de glándulas salivales son poco frecuentes. De acuerdo a la literatura representa 3 a 6% de las neoplasias malignas de cabeza y cuello y 0.3 a 0.4 de todas las neoplasias. Tienen una incidencia global estimada en 0.4-13.5 por cada 100,000 personas anualmente y éstas incluyen un grupo histopatológico heterogéneo que va desde neoplasias benignas hasta neoplasias malignas muy agresivas y de mal pronóstico. La distribución del sitio, edad y sexo de los pacientes afectados por los distintos tipos de neoplasias de glándulas salivales varían de acuerdo a la raza, el tipo histológico y la ubicación geográfica.^{4,5,29}

En general, las mujeres se ven más comúnmente afectadas que los hombres, excepto para el tumor de Warthin y los carcinomas de alto grado. Las neoplasias epiteliales constituyen el 80 al 90% de todas las neoplasias de las glándulas salivales, la mayoría de ellas son benignas (75%) y el adenocarcinoma polimorfo siendo el más común (alrededor del 65% de todas las neoplasias).^{4,30,31}

La glándula parótida es el sitio más común para la aparición de neoplasias de glándulas salivales. Algunos tipos de neoplasias muestran predilección ya sea por las glándulas salivales mayores o menores, de tal manera que conocer el lugar de la neoplasia puede ayudar en el diagnóstico.^{4,30,31}

Los carcinomas de las glándulas salivales no son comunes, representan menos del 0.3% de todas las neoplasias malignas. Los sitios de ocurrencia con respecto al número de casos, en orden descendente, son: glándula parótida, glándula submandibular, paladar, mejilla y lengua. Las neoplasias tienen una mayor probabilidad de ser malignas si se originan en el área retromolar (89.7%), el piso de la boca (88.2%), la lengua (85.7%) y la glándula sublingual (70.2%) mientras que sólo alrededor del 20% de todas las neoplasias de la parótida son malignas.⁴

Dentro de los carcinomas de las glándulas salivales, los tipos histológicos más comunes en orden descendente son: el carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoideo quístico, adenocarcinoma no específico (NOS por sus siglas en

inglés) y el carcinoma de células acinares, con el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado reemplazando adenocarcinoma NOS en las glándulas salivales menores.⁴

La edad de presentación de las neoplasias malignas es similar o ligeramente mayor, comparada con la observada en las neoplasias benignas. El carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma de células acinares tienden a tener una menor edad de inicio comparada con la del adenocarcinoma NOS, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma ex adenocarcinoma polimorfo.⁴

En la práctica, la mayoría de las neoplasias malignas de glándulas salivales, son clínicamente indistinguibles de las benignas, excepto cuando muestran un rápido incremento en su tamaño, dolor, fijación a estructuras adyacentes, ulceraciones o metástasis a nódulos linfáticos cervicales.^{4,32,33}

Las neoplasias de glándulas salivales en general son infrecuentes en niños. En pacientes menores de 18 años, la mitad de las neoplasias epiteliales son malignas, siendo el carcinoma mucoepidermoide de bajo grado el más común. En niños, las neoplasias mesenquimales (hemangioma y linfangioma) son las más comunes.⁴

En México, los casos nuevos representan 0.32% de la totalidad de las neoplasias malignas y 1.8% de las neoplasias malignas de cabeza y cuello. La tasa de letalidad es 0.35 por cada 100,000 habitantes, mientras que la letalidad alcanza 32.5%.²⁹

En el Instituto Nacional de Cancerología, México (INCan) las neoplasias malignas de las glándulas salivales representan 0.36%, y la mayor parte ocurre entre los 30 y 70 años de edad, con una mediana de 54 años, mientras que suceden 12 casos en mujeres por cada varón. Como se podía esperar, las neoplasias benignas son más frecuentes que las neoplasias malignas y se presentan desde la segunda década de vida.²⁹

2.2.5 Etiopatogenia.

La etiología de las neoplasias de glándulas salivares es desconocida. Los pacientes que han recibido radioterapia y aquellos supervivientes a las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki tienen elevada incidencia de estas neoplasias, por lo que la exposición previa a radiación es un factor de riesgo. Las alteraciones genéticas, tales como pérdida alélica, monosomía y trisomía, también se han relacionado con su desarrollo. El tabaquismo se relaciona con el tumor de Warthin, pero no con los otros tipos de neoplasias salivares. En cuanto al abuso del alcohol los datos no son concluyentes. Los virus asociados son el virus de Epstein Barr (asociado al carcinoma linfoepitelial), Virus de Inmunodeficiencia Humana y Virus del Papiloma Humano (detectado en el carcinoma mucoepidermoide). También se han asociado con el desarrollo de neoplasias factores ambientales y exposición industrial como fabricación de hule, peluquerías, salones de belleza y compuestos de níquel.^{32,34,35}

2.2.6 Clasificación histológica de lesiones neoplásicas de las glándulas salivales.

La primera clasificación documentada de neoplasias de glándulas salivales fue realizada por Foote y Frazell en 1953. Ellos presentaron 877 casos de neoplasias de glándulas salivales mayores y menores en el Memorial Hospital de Nueva York.³⁶

Carpenter y colaboradores en 1999, clasifica las alteraciones de cabeza y cuello en cuatro grandes grupos que son Metabólicas, Inflamatorias, Neoplásicas y del Desarrollo; dicha categoría denominada MIND sirve para una mejor comprensión de las múltiples enfermedades.³⁷

A pesar de ser una clasificación utilizada para el diagnóstico clínico, sirve de base para establecer diagnósticos diferenciales y de esta manera hacer uso de auxiliares diagnósticos para determinar un diagnóstico final.³⁷

Actualmente existen dos teorías principales que abordan el origen de las neoplasias, la histogenética o teoría bicelular y la morfogenética o teoría multicelular.^{38,39,40,41}

La teoría histogenética propuesta por Batsakis plantea que existen células de reserva de aspecto basal en las regiones proximal y distal del sistema de conducto y que corresponden a células troncales progenitoras de la unidad glandular. De acuerdo a ello, las células en la región proximal darán origen a las neoplasias que imitan el complejo ducto-acinar y las células de la región distal las neoplasias que imitan el sistema de conducto excretor. Aún cuando investigadores han demostrado por inmunohistoquímica la presencia de células basales de aspecto indiferenciado en los conductos salivales, estos estudios no son suficientes para sustentar que actúan como células troncales.^{42,43}

Por otra parte, el enfoque morfogenético o teoría multicelular propuesta por Dardick relaciona la morfología con la diferenciación celular derivada de la expresión de diferentes genes en las células. La relación entre la estructura normal de la glándula salival y la apariencia histológica de las neoplasias pueden explicar las clasificaciones morfológicas. Sin embargo, se debe considerar que la similitud histológica no necesariamente implica que un tumor particular surge de la estructura que imita.^{39,41,44}

En la clasificación morfológica de las neoplasias de glándulas salivales, el conducto intercalado presenta el segmento más importante debido a que se ha relacionado con tumores benignos como el adenoma pleomorfo y el adenoma de células basales y con tumores malignos como el carcinoma adenoideo quístico, carcinoma epitelial-mioepitelial, carcinoma ductal y adecarcinoma de células basales. Todos ellos muestran tanto diferenciación epitelial como mioepitelial, al igual que el conducto intercalado de la glándula salival normal. Los conductos intercalados de la glándula parótida son más largos que los de las glándulas submandibular y sublingual; esto podría explicar por qué el 80% de las neoplasias se desarrolla en esta glándula.^{43,44,45,46,47}

Por otro lado, el carcinoma de células acinares se ha relacionado con el segmento acinar que corresponde a la estructura más diferenciada de la glándula; el conducto estriado que presenta células con abundantes mitocondrias se ha encontrado analogía morfológica con el oncocitoma y de los conductos excretores más grandes el carcinoma mucoepidermoide.³⁹

La clasificación más usada para agrupar a este tipo de neoplasias es la de la Organización Mundial de la Salud la cual fue modificada en el año 2017 y que la cataloga en neoplasias benignas y malignas de origen epitelial, lesiones epiteliales no neoplásicas, lesiones benignas de tejido blando y neoplasias hematolinfoides.^{28,48}

2.2.6.1 Clasificación OMS del 2005.

La clasificación para las neoplasias de cabeza y cuello de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2005 divide a las lesiones de acuerdo a su origen histológico y comportamiento biológico. Las categorías que incluye son neoplasias epiteliales benignas, neoplasias epiteliales malignas, neoplasias de tejidos blandos y neoplasias hematolinfáticas ⁴⁹ (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación histológica de las neoplasias epiteliales de la glándula salival 2005.⁴⁹

Neoplasias epiteliales benignas.	Neoplasias epiteliales malignas.
Adenoma pleomorfo.	Carcinoma de células acinares.
Mioepitelioma.	Carcinoma mucoepidermoide.
Adenoma de células basales.	Carcinoma adenoideo quístico.
Cistadenoma papilar linfomatoso.	Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado.
Oncocitoma.	Carcinoma epitelial-mioepitelial.
Adenoma canalicular.	Carcinoma de células claras, no específico.
Adenoma sebáceo.	Adenocarcinoma de células basales.
Linfadenoma: Sebáceo. No sebáceo.	Carcinoma sebáceo.
Papilomas ductales: Papiloma ductal invertido. Papiloma intraductal. Sialadenoma papilliferum.	Linfadenocarcinoma sebáceo.
Cistadenoma.	Cistadenocarcinoma.
	Cistadenocarcinoma cribiforme de bajo grado.
	Adenocarcinoma mucinoso.
Neoplasias de tejidos blandos.	Carcinoma oncocítico.
Hemangioma.	Carcinoma del conducto salival.
Neoplasias hematolinfáticas.	Adenocarcinoma no específico, NOS
Linfoma de Hodgkin. Linfoma difuso de células B grandes. Linfoma extranodal de células B de la zona marginal.	Carcinoma mioepitelial.
	Carcinoma ex adenoma pleomorfo.
	Carcinosarcoma.
	Adenoma pleomorfo metastatizante.
	Carcinoma de células escamosas.
	Carcinoma de células pequeñas.
	Carcinoma de células grandes.
	Carcinoma linfoepitelial.
	Sialoblastoma.

2.2.6.2 Actualización de la Clasificación OMS 2017.

Los doctores Seethala y Stenman resumen las actualizaciones de las neoplasias de la glándula salival, centrándose en el impacto de la definición de las translocaciones, los conceptos de transformación de alto grado, así como los controvertidos temas de nomenclatura para el adenocarcinoma polimorfo.⁵⁰

Los principales cambios de la OMS incluyen a la actualización de la terminología de las entidades existentes, la descripción de nuevos tipos de neoplasias, la

eliminación de categorías desaparecidas y una actualización de la biología de varios tipos de neoplasias.^{50,51}

En general, la nueva edición representa una versión racionalizada y simplificada de las ediciones anteriores en un esfuerzo por reducir la redundancia y mantener la coherencia dentro de los diferentes capítulos y temas y entre ellos. Esta tarea se ha logrado mediante la presentación de las entidades neoplásicas en los sitios de su aparición y presentaciones más comunes.⁵²

En el grupo de neoplasias malignas de glándulas salivales se incluyen a 20 entidades. Entre las modificaciones realizadas en esta clasificación se encuentran el agrupamiento del cistadenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso y adenocarcinoma intestinal dentro del adenocarcinoma NOS.^{28,48,41} (Tabla 3)

El carcinoma secretor, que en el pasado se ha diagnosticado a menudo como carcinoma de células acinares, es una nueva adición a la 4ª edición de la clasificación de la OMS.^{48,51}

Muchas entidades han sido sintetizadas en categorías más amplias dadas las similitudes clínicas y morfológicas, o han pasado a una agrupación diferente como fue el caso del cistadenocarcinoma cribiforme de bajo grado reclasificado como carcinoma intraductal. La transformación de alto grado es ahora la terminología preferida en la nueva versión de la OMS sobre la desdiferenciación para la progresión de un carcinoma generalmente de grado inferior con morfología convencional en un carcinoma pleomórfico de alto grado como el carcinoma de células acinares, el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma epitelial-mioepitelial.^{48,51,52}

Otro cambio fue la denominación de carcinomas neuroendocrinos y no neuroendocrinos indiferenciados en lugar de carcinomas de células pequeñas o grandes.^{28,48,52} (Tabla 3)

Tabla 3. Cambios en la clasificación de neoplasias epiteliales malignas de la OMS 2005 Y 2017.^{28,49}

Neoplasias epiteliales malignas OMS 2005	Neoplasias epiteliales malignas OMS 2017
Carcinoma de células acinares.	Carcinoma de células acinares.
Carcinoma mucoepidermoide.	Carcinoma mucoepidermoide.
Carcinoma adenoideo quístico.	Carcinoma adenoideo quístico.
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado.	Adenocarcinoma polimorfo.
Carcinoma epitelial-mioepitelial.	Carcinoma epitelial-mioepitelial.
Carcinoma de células claras, NOS.	Carcinoma de células claras.
Adenocarcinoma de células basales.	Adenocarcinoma de células basales.
Carcinoma sebáceo.	Adenocarcinoma sebáceo.
Carcinoma del conducto salival.	Carcinoma del conducto salival.
Carcinoma mioepitelial.	Carcinoma mioepitelial.
Carcinosarcoma.	Carcinosarcoma.
Carcinoma oncocítico.	Carcinoma oncocítico.
Carcinoma ex adenoma pleomorfo.	Carcinoma ex adenoma pleomorfo.
Carcinoma linfoepitelial.	Carcinoma linfoepitelial.
Sialoblastoma.	Potencial maligno incierto: Sialoblastoma
Carcinoma de células escamosas.	Carcinoma de células escamosas.
Cistadenocarcinoma cribiforme de bajo grado.	Carcinoma intraductal.
Adenocarcinoma NOS.	Adenocarcinoma NOS.
Cistadenocarcinoma.	
Adenocarcinoma mucinoso.	
Adenoma pleomorfo metastatizante.	Adenoma pleomorfo metastatizante.
Carcinoma de células grandes. Carcinoma de células pequeñas.	Carcinoma poco diferenciado <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma indiferenciado • Carcinoma neuroendocrino de células grandes • Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
	Carcinoma secretor

En esta actualización se han hecho varios cambios notables, una nueva categoría es "otras lesiones epiteliales" con una significativa relevancia diagnóstica diferencial, que incluye lesiones de tipo tumoral como la adenosis poliquística esclerosante, la hiperplasia oncocítica nodular y la hiperplasia de conducto intercalado.^{48,50,51} (Tabla 4)

Tabla 4. Nueva categoría de la clasificación de la OMS 2017.²⁸

Lesiones epiteliales no neoplásicas OMS 2017
Adenosis poliquística esclerosante.
Hiperplasia oncocítica nodular.
Sialadenitis linfoepitelial.
Hiperplasia de conductos intercalados.

Dentro el grupo de neoplasias benignas de glándulas salivales se incluye al papiloma ductal, intraductal e invertido en un solo apartado.^{28,48,52} (Tabla 5)

Tabla 5. Cambios en la clasificación de neoplasias epiteliales benignas de la OMS 2005 Y 2017.^{28,49}

Neoplasias epiteliales benignas OMS 2005.	Neoplasias epiteliales benignas OMS 2017.
Adenoma pleomorfo.	Adenoma pleomorfo.
Mioepitelioma.	Mioepitelioma
Adenoma de células basales.	Adenoma de células basales
Cistadenoma papilar linfomatoso.	Cistadenoma papilar linfomatoso.
Oncocitoma.	Oncocitoma.
Linfadenoma: Sebáceo. No sebáceo.	Linfadenoma.
Cistadenoma.	Cistadenoma.
Papilomas ductales. Papiloma ductal invertido. Papiloma intraductal.	Papilomas ductales.
Sialoadenoma papilífero.	Sialoadenoma papilífero.
Adenoma sebáceo.	Adenoma sebáceo.
Adenoma canalicular.	Adenoma canalicular y otros adeomas ductales.

2.3 Adenocarcinoma NOS.

2.3.1 Definición.

El adenocarcinoma NOS (no específico), conforman un grupo de neoplasias epiteliales malignas, que se desarrollan en las glándulas salivales y se definen como un carcinoma de diferenciación glandular y ductal que no presenta características histomorfológicas de otro carcinoma previamente clasificado.⁴²

Se emplea este término de forma genérica para denominar aquellas neoplasias malignas glandulares que no han podido clasificarse como tipo de células acinares, adenoideo quístico o mucoepidermíode.⁵⁴

Clínicamente, los tumores varían entre 3 y 5 centímetros de diámetro y tienen una consistencia dura o firme, son de crecimiento rápido y presentan cierto grado de fijación a las estructuras subyacentes. Los adenocarcinomas de alto grado de malignidad metastalizan en los ganglios regionales y, a distancia, en el esqueleto y pulmones.⁴²

2.3.2 Epidemiología.

El adenocarcinoma NOS, representa aproximadamente del 10 al 15% de todos los carcinomas de las glándulas salivales y el 3% de las neoplasias parotídeas. El pico de edad está entre la sexta y séptima década de vida, con una predilección por hombres. La edad media de los pacientes es de unos 58 años, pero se ha informado de un amplio rango de edad. Estas neoplasias son extremadamente raras en niños.^{28,55}

2.3.3 Características clínicas.

La zona de predilección donde se desarrollan con mayor frecuencia es en la glándula parótida en un 50%, mostrándose indurados a la palpación, ya que se fijan y en ocasiones se fusionan con el tejido que los rodea, el 40% surgen en glándulas menores, más a menudo en el paladar duro, la mucosa bucal y los labios. El adenocarcinoma NOS también tiene la capacidad de afectar glándulas salivales menores, principalmente la mucosa del paladar duro, la mucosa bucal y en los labios.^{28,53}

Las localizaciones más comunes en orden descendente son la glándula parótida, la glándula submandibular, paladar y mucosa bucal.⁴

En la mayoría de los casos llevan un curso asintomático, aunque ligado a su tamaño pueden oprimir nervios y producir dolor o incluso parálisis (nervio facial).⁵³

Clínicamente en sus primeras etapas suele aparecer como un aumento de volumen atípico, parcialmente delimitado y circunscrito, variable en tamaño, dependiendo del tiempo de evolución y de la agresividad. Presenta una alta capacidad de desplazar y obliterar estructuras adyacentes, adelgazando y perforando tablas corticales y causando asimetría facial.^{53,55}

Debido a que estos adenocarcinomas representan un grupo tan diverso de neoplasias, es difícil generalizar sobre sus características clínicas y microscópicas. El aspecto microscópico es muy variable, pero demuestra características de una malignidad glandular con evidencia de pleomorfismo celular, un patrón de crecimiento infiltrante, o ambos. Estas neoplasias muestran un amplio espectro de diferenciación, que va desde neoplasias bien diferenciadas y de bajo grado hasta malignidades de alto grado poco diferenciadas.⁵⁴

Las neoplasias pueden estar parcialmente circunscritas, pero pueden tener un aspecto irregular e infiltrante. La superficie de corte suele ser de color marrón o amarillo, con o sin zonas de necrosis y hemorragia.²⁸

2.3.4 Características histopatológicas.

Las características citológicas son inespecíficas y dependen del grado de la neoplasia y otras características histológicas.²⁸

Las neoplasias muestran proliferaciones ductales o glandulares con o sin formación de quistes. Las células neoplásicas pueden ser cuboidales, columnares, poligonales, claras, mucinosas, oncocitoides y/o plasmacitoides en su morfología y estar dispuestas en una variedad de patrones de crecimiento, incluyendo pequeños nidos confluentes o cordones de grandes islas con tejido intermedio conectivo y un estroma sólido densamente celular. El epitelio

neoplásico presenta diversas arquitecturas, como la diferenciación glandular papilar, quística, cribiforme, solida, lobular, en forma de nido y en forma de hebra.^{3,10}

Las neoplasias pueden clasificarse (en función del grado de atipia celular) como de bajo, intermedio o alto grado. Las estructuras ductales y glandulares son comunes en las neoplasias de grado bajo e intermedio, pero son menos frecuentes en las neoplasias de grado alto. Para el diagnóstico del adenocarcinoma NOS, se deben excluir en primer lugar los subtipos primarios más comunes, incluido el carcinoma del conducto salival, el carcinoma mucoepidermoide de alto grado, el adenocarcinoma polimorfo y el adenocarcinoma metastásico. La inmunohistoquímica puede ser útil para distinguir el adenocarcinoma NOS, del carcinoma de células acínicas (CK18, DOG1), y de los tumores con composición mioepitelial/básica (calponina, SMA, CK5/6, p63). Los subtipos poco comunes de estas neoplasias incluyen el adenocarcinoma mucinoso con formación quística variable (antes llamado cistadenocarcinoma) y el adenocarcinoma de tipo intestinal. Los adenocarcinomas de tipo intestinal pueden ser positivos para CK20 y CDX2. Estas neoplasias tienen un curso clínico agresivo. No está claro si constituyen una entidad separada.²⁸

Las neoplasias de alto grado se distinguen de las de bajo grado por la presencia de una o más de las siguientes características: atipia nuclear, alta tasa mitótica, figuras atípicas mitóticas, necrosis, invasión perineural, invasión ósea, invasión angiolinfática y un patrón de invasión agresivo. Un patrón agresivo de invasión se ve como infiltración en la interfaz del tumor compuesta de pequeñas islas o hebras, o 1mm o más de tejido normal que intervienen las islas de la neoplasia.⁵⁶

2.3.5 Diagnóstico.

Existe un amplio espectro de tipos histológicos de neoplasias, por lo que realizar un diagnóstico preoperatorio correcto contribuye en la decisión del mejor abordaje quirúrgico/terapéutico. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)

y los estudios de imagen se usan comúnmente en la evaluación preoperatoria de lesiones neoplásicas de glándulas salivales.^{31,33,57,58,59,60}

Los estudios de imagen son una herramienta de diagnóstico para especificar la ubicación, extensión y naturaleza maligna o benigna de la lesión. Sin embargo, las imágenes preoperatorias tienen una sensibilidad y especificidad más bajas que la BAAF para diferenciar las neoplasias malignas de las benignas. El Ultrasonido (ecografía en escala de grises, ecografía Doppler color y Doppler espectral), la tomografía computarizada y la resonancia magnética, son los métodos diagnósticos más frecuentemente utilizados. La resonancia magnética y el ultrasonido tienen altas tasas de precisión en la localización de las neoplasias de glándulas salivales.^{31,33,61,62}

Los criterios más importantes y útiles para diferenciar neoplasias malignas de benignas por estudios de imagen son el contorno del tumor y los márgenes tumorales irregulares.⁶³

La distinción entre neoplasia maligna y benigna a veces es difícil. Las neoplasias de bajo grado son difíciles de diferenciar de neoplasias benignas. La concordancia del tipo histológico es mayor para la neoplasia benigna que para la maligna, por lo que las neoplasias malignas siguen siendo un desafío. Probablemente se deba a la morfología extremadamente variada, en estos casos el uso de la clasificación de estadificación de riesgo podría ser beneficioso.^{31,33,57,64}

2.3.6 Tratamiento.

Se considera que la cirugía es el enfoque más efectivo y preferido para tratar al adenocarcinoma NOS. Para la mayoría de las malignidades salivales, una amplia escisión local con márgenes de resección negativos tiene un importante efecto positivo de supervivencia.⁵⁵

La resección inadecuada es la causa principal de la recurrencia local. Es importante que los nervios implicados sean resecados y examinados en sección congelada; los adenocarcinoma NOS son altamente invasivos y a menudo muestran una recurrencia local-regional o metástasis a distancia.⁵⁵

El uso de la radioterapia posoperatoria para el tratamiento de estas neoplasias varía según los centros y depende de los márgenes quirúrgicos, el grado de afectación ganglionar, la presencia o ausencia de extensión extraganglionar, la invasión locorregional y el grado de la neoplasia. También se ha informado del uso de quimioterapia en un número limitado de casos de enfermedad avanzada. En un estudio se informó de una tasa de respuesta media del 64%, y el 28% logro una remisión completa.⁶⁵

Aunque los debates sobre el grado de la neoplasia han resultado útiles para ciertos subtipos histológicos, incluidos el adenocarcinoma NOS, el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma adenoideo quístico, se ha sugerido que el estadio y no el grado de las neoplasias de las glándulas salivales se considere el factor principal, y se ha sugerido una "regla" de 4 cm como directriz para dirigir las decisiones de tratamiento. La regla sugiere que las neoplasias de menos de 4 cm de tamaño tienen un mejor pronóstico independientemente del subtipo histológico o el grado de la neoplasia, con menos metástasis regional o distante. Dado que una de las principales indicaciones de la radioterapia postoperatoria es la invasión regional, los autores proponen que los tumores de más de 4 cm de tamaño se consideren una indicación absoluta para la radioterapia postoperatoria, independientemente de otros factores. En general, sobre la base de nuestra experiencia y los limitados datos disponibles en la literatura hasta la fecha, sugerimos que la norma de atención siga siendo la escisión quirúrgica (si es posible), con o sin radioterapia adicional basada en la presencia o ausencia de los factores adversos antes mencionados que aumentan la probabilidad de recidiva locorregional.⁶⁵

Para las neoplasias malignas en etapas avanzadas, la cirugía con radioterapia se asoció con una mejor supervivencia que la cirugía sola.⁶⁶

Las metástasis de los ganglios cervicales regionales son un factor decisivo de predicción negativa de la supervivencia en los carcinomas de células escamosas de la cabeza y el cuello, pero también en las neoplasias malignas de las glándulas salivales. La disección quirúrgica del cuello se realiza habitualmente en pacientes con sospecha clínica de metástasis (disección terapéutica del cuello). Sin embargo, la indicación del tratamiento del cuello sigue sin estar clara si las imágenes prequirúrgicas no indican metástasis ganglionares (disección electiva del cuello). En la actualidad, el aumento del tamaño del tumor y la histología de alto grado son los principales criterios para la disección electiva del cuello.⁶⁷

2.3.7 Pronóstico.

El pronóstico está influenciado por la ubicación del tumor, el grado del tumor y el estadio clínico. El adenocarcinoma de alto grado NOS, es una malignidad agresiva. En un estudio sobre el adenocarcinoma NOS (excluyendo el cistadenocarcinoma y los subtipos intestinales) de acuerdo con Spiro la tasa de supervivencia a 15 años para neoplasias de grado bajo, intermedio y alto de 54%, 31% y 3%, respectivamente. En general, la supervivencia del adenocarcinoma con formación quística significativa es excelente después de una resección quirúrgica adecuada, con pocas recidivas notificadas. Los informes sobre el adenocarcinoma de tipo intestinal sugieren un comportamiento agresivo, pero es necesario seguir validando estos hallazgos.^{28,56}

Debido a su diversidad, es difícil predecir el pronóstico del adenocarcinoma NOS, pero los pacientes con neoplasia en etapa temprana y bien diferenciados parecen tener un mejor resultado y tienen menos probabilidad de desarrollar metástasis cervical y a distancia. La tasa de supervivencia es mejor para los tumores de la cavidad oral que para los de las principales glándulas salivales. La tasa de supervivencia a 10 años reportada para las neoplasias de la parótida oscila entre el 26% y el 55%; un estudio reportó una tasa de supervivencia a 10 años del 76% para las neoplasias intraorales.^{54,56}

La supervivencia varía enormemente según el estadio de la neoplasia, el grado y las modalidades de tratamiento utilizadas.⁶⁵

El adenocarcinoma NOS tiene un peor pronóstico y se desarrolla más agresivamente. La tasa de metástasis en los ganglios linfáticos es del 45% y la de metástasis a distancia es del 36%.⁶⁸

3. Casos reportados en la literatura.

Se realizó una revisión pubmed con el termino MESH “NOS adenocarcinoma”, encontrado artículos de 1992 al 2012. Durante un periodo de 20 años, se encontraron 5 artículos, correspondientes a 3216 casos de pacientes con neoplasias malignas de glándulas salivales, los cuales fueron diagnosticados como adenocarcinoma NOS.

Los casos encontrados fueron obtenidos de Journal of Oral Medicine, Oral Surgery, Oral Pathology and Oral Radiology en el año 2012 con 28 casos, Current Oncology A Canadian Cancer Research Journal del año 2012 con 21 casos, Revista Escuela de Odontología de la Universidad Latina de Costa Rica (Odontología Vital) del año 2016 con 1 caso, Archives of Pathology and Laboratory Medicine en el año 2004 con 11 casos y Journal of the Sciences and Specialties of the Head and Neck en el año 2016 con 3155 casos. El diagnóstico se hizo por biopsia excisional y por aspiración con aguja fina. Se obtuvo un diagnóstico histopatológico definitivo en todos los casos mediante la evaluación de las muestras de resección. En la siguiente tabla se muestran los datos obtenidos en la literatura. (Tabla 6)

Tabla 6. Revisión de las características del paciente y del tumor de los casos reportados

Variables clínicas	# de pacientes	% de casos
Edad		
21-40	3	0.093%
41-60	1824	56.71%
+60	1211	37.65%
NR	178	5.53%
Genero		
Hombre	1195	37.15%
Mujer	2001	62.22%
NR	20	0.62%
Sitio		
Mayor	3178	98.81%
Menor	38	1.18%
Grado		
Bajo	267	8.30%
Alto	1651	51.33%
Intermedio	548	17.03%
NR	750	23.33%
Categoría T	Patológico/Clínico	Patológico/Clínico
T1-T2	1319/947	41.01%/29.44%
T3-T4	1033/725	32.12%/22.54%
NR	864/1544	26.86%/48%

Categoría N	Patológico/Clinico	Patológico/Clinico
N0	1156/1108	35.94%/34.45%
N+	1063/624	33.05%/19.40%
NR	997/1484	31%/46.14%
Categoría M		
M0	2879	89.52%
M1	304	9.45%
NR	997	1.02%
Etapa de la UICC	Patológico/Clinico	Patológico/Clinico
I-II	882/750	27.42%/23.32%
III-IV	1359/971	42.25%/30.19%
NR	975/1495	30.31%/46.48%
Márgenes quirúrgicos		
Positivo	1486	46.20%
Negativo	951	29.57%
NR	779	24.22%

*NR (no reportado)

En la revisión, el adenocarcinoma NOS representó el 1.8% de las neoplasias que afectaron las glándulas salivales. Los casos reportados correspondieron a 1195 hombres, 2001 mujeres y 20 no reportaron sexo. La edad promedio de presentación fue de 41 a 60 años. De los 3216 tumores, 3178 (99%) se presentaron en las glándulas salivales mayores, siendo la glándula parótida la más afectada (98%), seguida por la glándula submandibular (1%). Las glándulas salivales menores fueron afectadas en 38 casos (1%); de éstas las más afectadas fueron las palatinas (0.40%), seguidas por las linguales (0.12%) y las bucales (0.06%); no se reportó localización en el 0.42% de los casos presentados en glándulas menores.

La distribución de TNM según el sistema de la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC) se utilizó para conocer la etapa clínica del adenocarcinoma NOS. El porcentaje de neoplasias en etapa temprana fue del 28% (etapa I y II); el porcentaje de neoplasias en etapa tardía fue del 42% (etapa III y IV) y el 30% no fue reportado. Los casos reportados como enfermedad avanzada (etapa III y IV) presentaron un pronóstico desfavorable en comparación de los casos que reportaron enfermedad temprana (etapas I y II).

Los tratamientos descritos en la literatura para el adenocarcinoma NOS fue en primer lugar el quirúrgico con radioterapia adyuvante en el 43% de los casos, la resección quirúrgica sin terapias adyuvantes en el 26 % de los casos, así como quimioterapia y radioterapia conjunta en el 10% de los casos. En el 21% de los

casos no se reportó el tratamiento de elección. Al ser una neoplasia altamente invasiva, a menudo muestran una recurrencia regional y/o metástasis a distancia. Los márgenes de la resección quirúrgica fueron positivos en 1486 casos (46%), mientras que los márgenes fueron negativos en 951 casos (30%). En 779 (24%) casos no se reportó la condición de los márgenes. Los pacientes con márgenes de resección negativos tenían un mejor pronóstico de supervivencia que los que tenían márgenes positivos. Los márgenes quirúrgicos deben estar idealmente libres de neoplasia con un margen normal visible de más de 1.5 cm.

Los casos que reportaron metástasis regional presentaron una supervivencia menor del 33% a los 5 años. Los casos en etapas III-IV que recibieron como tratamiento cirugía con radioterapia adyuvante tuvieron un pronóstico de supervivencia significativamente mejor que aquellos que recibieron solo cirugía. Los casos con metástasis distante tuvieron un pronóstico de supervivencia menor comparada con los casos que no presentaron invasión a distancia.

4. Conclusiones.

A pesar de que el adenocarcinoma NOS es una de las neoplasias malignas que con menos frecuencia pueden desarrollarse en la región de cabeza y cuello, debe ser considerado como posible diagnóstico ante la presencia de aumentos de volumen de crecimiento rápido en las zonas que albergan glándulas salivales. Es de suma importancia realizar exámenes minuciosos tanto en las regiones de las glándulas salivales menores, como en el de las mayores, palpando, observando y detectando cambios notables unilaterales.

A razón de que la mayoría de los adenocarcinomas NOS tienen un inicio asintomático, es probable que los pacientes no se percaten de su condición, pero la preparación del profesional de salud y la pericia del ojo clínico podría develar la presencia de este tipo de lesiones en estadios tempranos, mejorando considerablemente el pronóstico y disminuyendo la morbi-mortalidad. Se debe

realizar un análisis clínico exhaustivo tomando en cuenta factores de riesgo que puedan estar asociados a estas lesiones y que permitan realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado.

5. Referencias bibliográficas.

- 1 L. Moore K, F. Dalley A, M.R. Agur A. Anatomía con orientación clínica. 7.^a ed. España: ISBN; 2013.
- 2 Rosero D, Moreno F. Descripción histológica de las glándulas salivales mayores. Rev. Gastrohup 2014; 16: 23-36.
- 3 García BE, Delfín O. Lavandero AM, Saldaña A. Principales proteínas salivales: estructura, función y mecanismos de acción. Rev. Haban cienc méd 2012; 11: 450-456.
- 4 D.M. Christopher, MD Fletcher. Diagnóstico histopatológico de tumores. 4.^a ed. Venezuela: AMOLCA; 2016.
- 5 Campolo González, A., Ramírez Skinner, H., Vargas Dáz, A., León Ramírez, A., Goñi Espildora, I., & Solar González, A. (2018). Perfil epidemiológico de neoplasias epiteliales de glándulas salivales. Revista Médica de Chile, 146(10), 1159–1166. doi:10.4067/s0034-98872018001001159
- 6 Glándula parótida. [Online]. [cited 2020 Marzo. Available from: <https://cutt.ly/DyvSxqx>.
- 7 Latarjet M, Riuz Liard A. Anatomía Humana. 5.^a ed. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2019.
- 8 Companioni F, Bachá Y. Anatomía del aparato masticatorio. La Habana, Cuba: Ecimed, 2012. Capítulo 5.
- 9 Glándula salival. [Online]. [cited 2020 Febrero. Available from: <https://cutt.ly/pyvGF5i>.
- 10 Glándula parótida. [Online]. [cited 2020 Marzo. Available from: <https://cutt.ly/DyvSL3Y>.
- 11 Neria BA. Glándulas salivales: características histológicas y lesiones menos comunes. [Online]. [cited 2020 Febrero. Available from: <https://cutt.ly/4yvSZ3k>.
- 12 Cáncer de las glándulas salivales y síntomas. [Online].; 2017 [cited 2020 Marzo. Available from: <https://cutt.ly/ByvSVr0>.

- 13 Gómez ME, Campos A. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. 3ª. ed. Mexico: Editorial Médica Panamericana; 2009. Pp.140-146
- 14 Ubicación anatómica de las glándulas salivales linguales ó glándulas salivales menores presentes en la lengua. [Online]. [cited 2020 Febrero. Available from: <https://cutt.ly/DyvGAWE>.
- 15 Glándulas salivales. Embriología, anatomía y fisiología de glándulas salivales. Neoplasia de parótida. Sialoadenitis. [Online]. [cited 2020 Febrero. Available from: <https://cutt.ly/zyvD8D0>.
- 16 Anatomía de glándulas salivares. [Online]. [cited 2020 Febrero. Available from: <https://cutt.ly/yyvHq32>.
- 17 J. Tortora G, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología. 13.ª ed. España: Panamericana; 2012.
- 18 Gómez de Ferraris, M., y Campos A., (2009) Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental, Ciudad de México, México: Medica Panamericana, 178-205pp.
- 19 Raff, H., y Levitzky, M., (2013) Fisiología médica: un enfoque por aparatos y sistemas, China: Mc Graw Hill 522-524 pp.
- 20 Granizo, R., Redondo, L., y Sánchez, L; (2011) Patología de las glándulas salivales, Madrid, España: Ripano, 31-79 pp.
- 21 Glándulas salivales. [Online]. [cited 2020 Marzo. Available from: <https://cutt.ly/CyvGc1K>.
- 22 Glándulas salivales. [Online]. [cited 2020 Febrero. Available from: <https://cutt.ly/ryvGbby>.
- 23 Zalba JI. Saliva: Regulador sistema nervioso vegetativo. [Online].; 2017 [cited 2020 Febrero. Available from: <https://cutt.ly/0yvGnJ6>.
- 24 Bishop, J. A., Weinreb, I., Swanson, D., Westra, W. H., Qureshi, H. S., Sciubba, J., Dickson, B. C. (2019). Microsecretory Adenocarcinoma. The American Journal of Surgical Pathology, 43(8), 1023–1032. doi:10.1097/pas.0000000000001273
- 25 Neoplasias. [Online]. [cited 2020 Febrero. Available from: <https://cutt.ly/DyvGQS2>.
- 26 Manual de patología general: Neoplasia. [Online]. [cited 2020 Febrero. Available from: <https://cutt.ly/eyvGWbj>.

- 27 Burke HB, Outcome Prediction and the future of the TNM staging system. *J. Natl Cancer Inst.* 2004;96(19):1408-9.
- 28 El Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slotwed P. IARC WHO Classification of Head and Neck Tumours, 2017;7.
- 29 Granados García M, Arrieta Rodriguez OG, Hinojosa Gómez J. Tratamiento del cáncer. *Oncología médica, quirúrgica y radioterapia.* 1.^a ed. México, D.F: Manual Moderno; 2016.
- 30 Mejía C, Durán M, Gómez E, Quezada D, Gaitán L. Tumors of the salivary gland in Mexicans. A retrospective study of 360 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17 (2): 183-9.
- 31 Tryggvaso G, Gailey MP, Hulstein SL, Karnell LH, Funk GF, et. al. Accuracy of fine-needle aspiration and imaging in the preoperative workup of salivary gland mass lesions treated surgically. *Laryngoscope.* 2013;123 (1):158-63.
- 32 Laurie S, Brockstein B, Brizel D, Fried M, Ross M, Salivary gland tumors: Epidemiology, diagnosis, evaluation and staging. [Internet]. <https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/salivary-gland-tumors-epidemiology-diagnosis-evaluation-and-staging>.
- 33 Fassih M, Abada R, Rouadi S, Mahtar M, Roubal M, Essaadi M, et. al. Les tumeurs des glandes salivaires, étude épidémio-clinique et corrélation anatomoradiologique: étude rétrospective á propos de 148 cas. *Pan Afr Med J.* 2014; 19:187.
- 34 M.J. Cisternas Bittencourt, E. de la O Corrochano, M.R. de Saa Álvarez Complejo Hospitalario de Cáceres. Libro virtual de formación en ORL. IV. Laringe y patología Cérvico-Facial, Patología tumoral de las glándulas salivales, Capítulo 148
- 35 Bobati S, Patil B, Dombale V. Histopathological study of salivary gland tumors. *J. Oral Maxillofac Phatol.* 2017;21 (1): 46-50.
- 36 Toranzo JM, Colunga R, Amarillas ED, Mata JE. Incidencia de tumores benignos y malignos de glándulas salivales mayores en el Hospital Central de San Luis Potosí. *Rev. ADM* 2008; 65:291-295.
- 37 Proyecto global: Patología Oral y Maxilofacial. [Online]. [cited 2020 Marzo. Available from: <https://cutt.ly/KyvGEOg>.

- 38 Riva A, Serra GP, Proto E, Faa G, Puxeddu R, Riva FT. The myoepithelial and basal cells of ducts of human major salivary glands: a SEM study. *Arch Histol Cytol.* 1992; 55:115-124.
- 39 Dardick I, Bireck C, Lingen M, Rowe PE. Differentiation and the cytomorphology of salivary gland tumors with specific reference to oncocytic metaplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88:691-701.
- 40 Thackray AC, Lucas RB. Tumors of the major salivary glands. In: *Atlas of tumor Pathology, Series 2, Fascicle 10.* Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1974: 11-14.
- 41 Eversole LR. Histogenetic classification of salivary tumors. *Arch Pathol.* 1971; 92: 433-443.
- 42 Batsakis JG. Salivary gland neoplasia: an outcome of modified morphogenesis and cytodifferentiation. *Oral Surg Oral Pathol.* 1980; 49: 229-232.
- 43 Dardick I, Burford-Mason AP. Current status of the histogenetic and morphogenetic concepts of salivary gland tumorigenesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993; 4: 639-677.
- 44 Dardick I, van Nostrand AW, Jeans MT, Rippstein P, Edwards V. Pleomorphic adenoma. II. Ultrastructural organization of a stromal regions. *Hum Pathol.* 1983; 14: 798-809.
- 45 Shear M. The structure and function of myoepithelial cells in salivary glands. *Arch Oral Biol.* 1966; 11: 769-780.
- 46 Palmer RM. Epithelial-myoepithelial carcinoma: an immunocytochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985; 59: 511-515.
- 47 Nico, Benagiano, Mangieri, Maruotti, Vacca. Evaluation of microvascular density tumors: pro and contra. *Histology and Histopathology.* 2008; 23: 601-607.
- 48 Seethala, R. R., & Stenman, G. (2017). Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head and Neck Pathology*, 11(1), 55–67. doi:10.1007/s12105-017-0795-0
- 49 Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D, IARC WHO Pathology and Genetics Head and Neck Tumours, 2005;5.
- 50 Seethala, R. R. (2017). Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Preface. *Head and Neck Pathology*, 11(1), 1–2. doi:10.1007/s12105-017-0785-2

- 51 Oren, N., Vaysberg, A., & Ginat, D. T. (2019). Updated WHO nomenclature of head and neck lesions and associated imaging findings. *Insights into Imaging*, 10(1). doi:10.1186/s13244-019-0760-4
- 52 Slootweg, P. J., & El-Naggar, A. K. (2018). World Health Organization 4th edition of head and neck tumor classification: insight into the consequential modifications. *Virchows Archiv*, 472(3), 311–313. doi:10.1007/s00428-018-2320-6
- 53 Del Valle R., Castro S., Gerber R. (2017) Adenocarcinoma NOS de glándula salival menor en paladar: Reporte de un caso clínico. *Odontología Vital* 26:37-42.
- 54 Neville BW. *Oral and maxillofacial pathology*. 4th ed. Saint Louis: Elsevier; 2016.
- 55 Deng, R., Tang, E., Yang, X., Huang, X., & Hu, Q. (2012). Salivary adenocarcinoma, not otherwise specified: a clinicopathological study of 28 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(5), 655–660. doi:10.1016/j.oooo.2011.11.019
- 56 Salivary adenocarcinoma, not otherwise specified: a collection of orphans. [Online].; 2004 [cited 2020 Febrero. Available from: <https://cutt.ly/4yb3kgD>.
- 57 Pastore A, Borin M, Malagutti N, Di Laora A, Beccati D, Delazer AL, et al. Preoperative assessment of salivary gland neoplasms with fine needle aspiration cytology and echography: A retrospective analysis of 357 cases. *Int. J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26 (4): 965-71.
- 58 Sandhu VK, Sharma U, Singh N, Puri A. Cytological spectrum of salivary gland lesion and their correlation with epidemiological parameters. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017;21: 203-10.
- 59 Shetty A, Geethamani V. Role of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of major salivary gland tumors: A study with histological and clinical correlation. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016;20 (2): 224.
- 60 Jain R, Gupta R, Kudesia M, Singn S. Fine needle aspiration cytology in diagnosis of salivary gland lesion: A study with histological comparison. *Cyto Journal* 2013;10:5.
- 61 El-Khateeb S, Abou-Khalaf A, Farid M. A prospective study of three diagnostic sonographic methods I differentiation between benign and

- malignant salivary gland tumours. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2011;40 (8): 476-85.
- 62 Davichi B, Imanimoghaddam M, Majidi M, Sahebalam A, Johari M, Langoroodi A, et. al. The Efficacy of Magnetic Resonance Imaging and Color Doppler Ultrasonography in Diagnosis of Salivary Gland Tumors. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect orig.* 2014;8 (4) 246-251.
- 63 Yerli H, Aydin E, Haberal N, Harman A, Kaskati T, Alibek S, Diagnosing common parotid tumours with magnetic resonance imaging including diffusion-weighted imaging vs fine-needle aspiration cytology: A comparative study *Dentomaxillofacial Radid.* 2010;39 (6):349-55.
- 64 Rohilla M, Singh P, Rajwanshi A, Gupta N, Srinivasan R, Dey P, et. al. Three-year cytohistological correlation of salivary gland FNA cytology et a tertiary center with the application of the Milan system for risk stratification. *Cancer cytopathol.* 2017;125 (10): 767-75.
- 65 Market Velker, B. A., Louie, A. V., Velker, V. M., Kwan, K. F., Franklin, J. H., & Venkatesan, V. M. (2012). Adenocarcinoma not otherwise specified on dorsum of tongue: case report and literature review. *Current Oncology*, 19(5). doi:10.3747/co.19.1091
- 66 Zhan, K. Y., Huang, A. T., Khaja, S. F., Bell, D., & Day, T. A. (2016). Predictors of survival in parotid adenocarcinoma not otherwise specified: a National Cancer Database study of 3155 patients. *Head & Neck*, 38(8), 1208–1212. doi:10.1002/hed.24382
- 67 Ettl, T., Gosau, M., Brockhoff, G., Schwarz-Furlan, S., Agaimy, A., Reichert, T.E, Iro, H. (2013). Predictors of cervical lymph node metastasis in salivary gland cancer. *Head & Neck*, 36(4), 517–523. doi:10.1002/hed.23332
- 68 Aydın, S., Taskin, U., Ozdamar, K., Yücebas, K., Sar, M., Oktay, M. F., & Tetikkurt, Ü. S. (2014). Case Study of a Parotid Gland Adenocarcinoma Dedifferentiated from Epithelial-Myoepithelial Carcinoma. *Case Reports in Otolaryngology*, 2014, 1–3. doi:10.1155/2014/629054