



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ANÁLISIS DEL ESPECTRO MORFOLÓGICO E
INMUNOFENOTÍPICO DEL ADENOCARCINOMA
POLIMORFO DE GLÁNDULAS SALIVALES. INFORME DE
UNA VARIANTE RECIENTEMENTE DESCRITA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

ANDRÉS DAVID ACATECATL CAMARENA

TUTOR: Mto. ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA

Cd. Mx.

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

- *A mi madre, quien me demuestra día con día que la tenacidad, esfuerzo y dedicación rinden grandes frutos; a ella que sin su apoyo nada de éste y futuros logros serían posibles.*

- *A Yair, que me apoya incondicionalmente, en lo próspero y adverso. Con todo mi corazón.*

- *A mis amigos más cercanos, con quienes aprendí el valor del trabajo en equipo.*

- *A mi maestro, el Dr. Onner Cruz, por brindarme todas las herramientas para haber podido realizar este trabajo, así como su inmensa tolerancia y pasión por la Patología Bucal.*

Andrés David Acatecatt Camarena.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	1
2. ANTECEDENTES.	3
3. MARCO TEÓRICO.	7
- Generalidades de las Glándulas salivales.	
- Embriología e histogénesis de las glándulas salivales.	
- Histología de las glándulas salivales.	
- Inmunofenotipo de las glándulas salivales.	
- Neoplasias malignas de las glándulas salivales.	
- Histogénesis de las neoplasias de las glándulas salivales.	
- Epitelio Luminal Neoplásico.	
- Mioepitelio Luminal Neoplásico.	
- Morfogénesis de las neoplasias de las glándulas salivales.	
- Epidemiología.	
- Clasificación según la Organización Mundial de la Salud.	
4. ADENOCARCINOMA POLIMORFO.	26
- Características clínicas y epidemiológicas.	
- Características anatomopatológicas.	
- Características del inmunofenotipo.	
- Características ultraestructurales y moleculares.	

5. ADENOCARCINOMA CRIBIFORME DE GLÁNDULAS SALIVARES MENORES.	34
- Características clínicas y epidemiológicas.	
- Características anatomopatológicas.	
- Características del inmonufenotipo.	
- Características ultraestructurales y moleculares.	
6. TRATAMIENTO	36
7. PRONÓSTICO CON BASE EN LA ESTADIFICACIÓN ONCOLÓGICA	38
8. NEOPLASIAS DE GLÁNDULAS SALIVALES CON PATRÓN CRIBIFORME.	40
9. INFORME DE UN CASO.	44
10. DISCUSIÓN.	47
11. CONCLUSIONES.	50
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	51

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- Ab/Lu:** Abluminar/Luminar.
- ACA:** Adenocarcinoma de células acinares.
- ACGSM:** Adenocarcinoma Cribiforme de Glándulas Salivales Menores.
- ACL:** Adenocarcinoma Cribiforme de la Lengua.
- AP:** Adenocarcinoma Polimorfo.
- APBG:** Adenocarcinoma Polimorfo de Bajo Grado.
- CL-:** Cloruro.
- CM:** Carcinoma Mioepitelial.
- CQ:** Citoqueratina.
- ColS.:** Colaboradores.
- CS:** Carcinoma Secretor.
- FISH:** Hibridación Fluorescente *In Situ*.
- GAFP:** Proteína ácida glial fibrilar.
- GS:** Glándulas Salivales.
- GSMn:** Glándulas Salivales Menores.
- GSMy:** Glándulas Salivales Mayores.
- HCO₃-:** Bicarbonato.
- HyE:** Hematosilina y eosina.
- HQ:** Histoquímica.
- IHQ:** Inmunohistoquímica.
- K+:** Potasio.
- Mio:** Mioepitelial.
- NA+:** Sodio.
- NOS:** *Not otherwise specified*.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- RT-PCR:** Reacción en cadena de la Polimerasa con Transcriptasa inversa
- SMA:** Actina de Músculo Liso.

1. Introducción.

Las neoplasias originadas en las glándulas salivales comprenden entidades verdaderamente complejas ya que, en la actualidad, distinguir cada entidad de acuerdo a sus características clínicas, macroscópicas y microscópicas comprende una tarea difícil por lo que es menester el estudio de exámenes complementarios como la inmunohistoquímica, ultraestructura y genética para concluir un diagnóstico preciso.

A pesar de presentar discrepancias importantes de acuerdo al comportamiento clínico, las neoplasias benignas y malignas de las glándulas salivales pueden presentar diferentes características histológicas; así, se han estudiado lesiones con potencial benigno, pero crecimiento infiltrativo manifestado en organizaciones celulares de distinta arquitectura, lo que se ha descrito como polimorfismo celular. Por otro lado, la presencia de una o dos poblaciones distintas entre sí también es un hallazgo común confiriéndoles la clasificación de neoplasias monofásicas y bifásicas.

El Adenocarcinoma Cribiforme de Glándulas Salivales Menores adopta su nombre con base en su localización y su patrón de crecimiento predominantemente cribiforme, y aunque ha sufrido cambios en su clasificación y nomenclatura a lo largo de casi tres décadas, hoy se encuentra clasificado como un subtipo del Adenocarcinoma Polimorfo ya que ambas neoplasias presentan gran compatibilidad en el comportamiento clínico, histología, inmunofenotipo, ultraestructura y, no obstante presentar diferencias genéticas.

Existen, sin embargo, pequeñas diferencias en todos estos aspectos a estudiar entre ambas lesiones, motivo por el cual aún existen autores quienes justifican así la posibilidad de clasificar esta neoplasia como una entidad distinta y no como un subtipo del Adenocarcinoma Polimorfo.



El conocimiento de las características de ambas neoplasias será imprescindible para poder generar un criterio acerca de la interrogante que aún prevalece entre los algunos investigadores, a pesar de ya existir una clasificación concreta de esta entidad.

2. ANTECEDENTES

El Adenocarcinoma Polimorfo (AP) ha sido objeto de estudio por numerosos patólogos, resultando en la modificación en su nomenclatura a través de los años (antes denominado Adenocarcinoma Polimorfo de Bajo Grado, APBG); debido a sus características clínicas, epidemiológicas, histopatológicas e inmunofenotípicas.(1)

Esta neoplasia maligna de origen predominantemente en las glándulas salivales menores fue descrita por primera vez en 1983 por dos grupos de personas independientes entre sí, Freedman y Lumerman quienes realizan la primera descripción clínico-patológica de esta entidad, sugiriendo el término carcinoma lobular de glándulas salivales menores debido al patrón de crecimiento unicelular lineal similar al observado en el carcinoma lobulillar de mama (1, 20).

Batsakis y colaboradores, simultáneamente, informan de una serie de casos de neoplasias con características similares nombrándolos carcinomas terminales ductales debido al origen de estas entidades en los conductos intercalares. (1, 10)

Cabe destacar que previamente a estas descripciones, las neoplasias con estas características eran diagnosticadas como adenocarcinomas sin patrón específico o no other wise specified (NOS) por sus siglas en inglés o adenocarcinomas adenoideos quísticos.

La necesidad de uniformar estas descripciones realizadas en ambas publicaciones lleva a la recolección de las características de estas neoplasias, concluyendo que se trataba de una lesión en las glándulas salivales menores con presencia de uniformidad celular organizada en varios patrones de crecimiento con bajo potencial infiltrativo y curso clínico asintomático y sin presencia de metástasis.(1)

En 1984, con base en esta descripción, Evans y Batsakis unifican el concepto de APBG para las neoplasias con las características mencionadas, destacando la presencia de varios patrones de crecimiento (polimorfo) y bajo potencial metastásico (Bajo Grado). (1, 3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce este tumor como una nueva neoplasia maligna de glándulas salivales en su segunda edición de clasificación de tumores de cabeza y cuello (1991). Entre 1984 y 1991 se había informado de 130 casos de APBG en la literatura inglesa. Sus características habían sido estudiadas con mayor precisión. Se describe entonces como una neoplasia epitelial invasiva no encapsulada compuesta por células de diferente tamaño, presencia de varios patrones de crecimiento incluidos patrón papilar, lobular, papilar quístico, cribiforme y tubular; poco infiltrativa y nula metastasis. (1)

En 1996, Ellis y Auclair, publican esta neoplasia en el libro del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, apartado de tumores de las glándulas salivales, incluyendo un texto adecuado de la patología descriptiva, ilustraciones y diagnósticos diferenciales, siendo un estándar de referencia para su estudio (2).

En 1999, Michael y cols. Describen una serie de adenocarcinomas originados en la base/borde lateral de la lengua. Estos tumores se caracterizaban por proliferación celular de morfología irregular y por presentar patrones de infiltración cribiforme, tubular y sólido. Por su localización se denominó Adenocarcinoma Cribiforme de la Lengua (ACL). (3, 16)

Debido a la localización y por presentar características histológicas semejantes al Carcinoma Tiroideo Papilar (CTP) se pensó que esta entidad provenía del conducto tirogloso; sin embargo, este concepto no fue totalmente aceptado ya que las características clínicas e histológicas eran muy similares a las del APBG. No obstante, para el 2005, la OMS clasifica el ACL como un

subtipo del APBG encontrándose casos de esta entidad en las glándulas salivales menores años más tarde, renombrándolo como Adenocarcinoma Cribiforme de Glándulas Salivales Menores (ACGSM). (1, 3, 10)

Debido a que se han informado de casos de ACGSM con variantes clínico-patológicas, infiltración local y mayor potencial metastásico (16), existe aún controversia si esta neoplasia representa un subtipo del APBG o una entidad diferente. Esta entidad representa mayor objeto de discusión al estudiar su genotipo. En 2014, Weinreb y cols. Reportan que el 80% de los tumores clasificados como ACGSM presenta reorganizaciones genéticas en la familia PRKD (PRKD1, PRKD2, PRKD3). También reporta 72.9% de APBG presenta mutaciones en PRKD1 (1, 3,16)

En el 2017, la OMS publica en su cuarta edición de tumores de cabeza y cuello, en la cual el ACGSM es clasificado como una variante del ahora renombrado Adenocarcinoma Polimorfo (AP) restando el adjetivo “de Bajo Grado” debido a que se observó a través de los años que la capacidad de infiltración de estos tumores no era baja. También se tiene conocimiento acerca de la diferencia de agresividad entre el AP y el ACGSM, siendo este último más agresivo y propenso a presentar transformación de alto grado (1, 3, 4).

En la actualidad, el AP y el ACGSM presentan diferencias notables, así como características similares que ha dado como resultado la disputa de si deben ser considerados variaciones o como entidades diferentes a pesar de haber sido ya clasificado por la OMS. Por ello es de vital importancia conocer la evolución histórica que han tenido estas lesiones (Fig. 1).

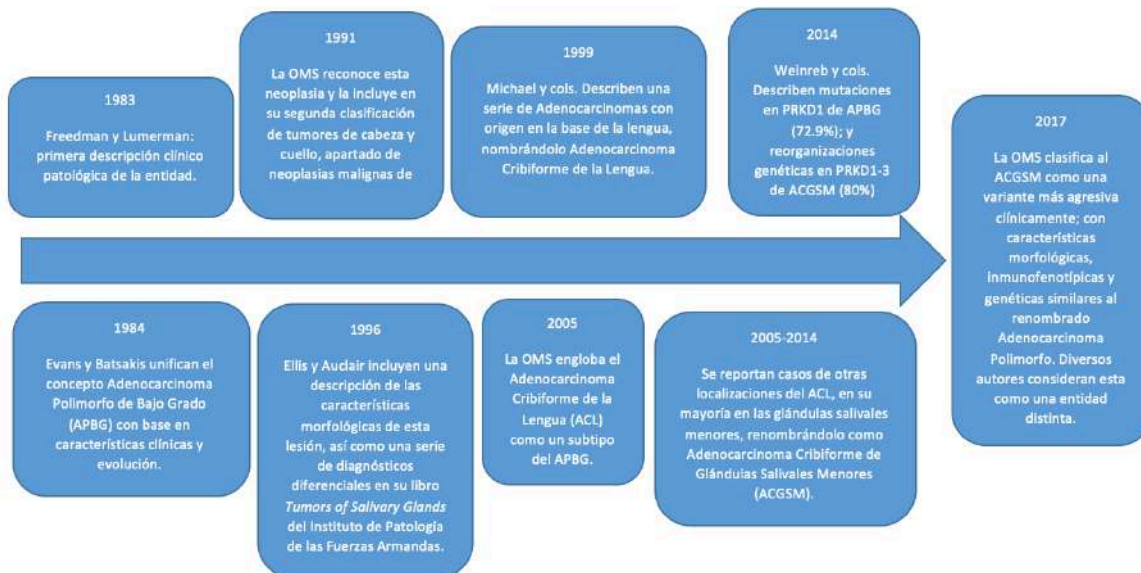


Figura 1. Evolución histórica del Adenocarcinoma Polimorfo y Adenocarcinoma Cribiforme de Glándulas Salivales Menores.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Generalidades de las glándulas salivales

Son glándulas exocrinas que se encuentran en la región maxilofacial y se dividen en mayores y menores o accesorias. Las mayores son dos parótidas, dos submandibulares y dos sublinguales. Las glándulas menores se localizan en mucosa palatina, bucal y retromolar (figura 1) (5).

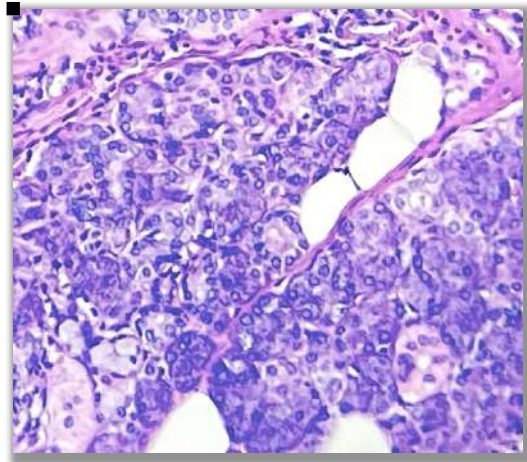


Fig. 1. Fotomicrografía de una Glándula salival submandibular, fuente directa

La glándula parótida se localiza por debajo y por delante del oído externo en el espacio entre la rama de la mandíbula y la apófisis estiloides del hueso temporal (2). Se encuentra rodeada por una cápsula fibroadiposa (6) y está dividida en dos porciones o lóbulos por el nervio facial. Drena su secreción a través un conducto largo principal hacia el vestíbulo oral frente al segundo molar superior. La irrigación de la glándula parótida es por ramas de la arteria carótida externa y el retorno venoso es por parte de la yugular externa. El drenaje linfático se dirige hacia los ganglios cervicales superficiales y profundos. La inervación está dada por los nervios simpático y auriculotemporal. Pesa entre 20 a 30 gramos aproximadamente. Produce alrededor del 30% de saliva y su secreción es de tipo serosa.

La glándula submandibular está localizada por debajo del piso de boca, en el triángulo submandibular del cuello (2). Se conforma por lóbulos que convergen hacia conductos excretorios que terminan en un único conducto principal; la irrigación está dada por la arteria facial y sublingual. La inervación es mediante fibras parasimpáticas del nervio facial y de los plexos cervicales superiores. Su drenaje linfático es hacia ganglios anteriores, medios y posteriores localizados entre la mandíbula y la glándula. Su peso es de 2 a 15 gramos, elabora el 60% de la saliva y presenta secreción de tipo mixta, produciendo 90% saliva serosa y 10% saliva mucosa.

La glándula sublingual se encuentra en el piso de la boca por delante de la glándula submandibular en la fosa sublingual de la mandíbula (2). Drena su secreción a través de un conducto principal. Está irrigada por las arterias sublingual y submentoniana, el retorno venoso es hacia venas tributarias de la yugular externa. Está inervada por el nervio facial y plexos cervicales. Pesa de 2 a 3 gramos y elabora el 5% de la producción total de saliva. Presenta secreción mixta, predominando saliva mucosa.

Las glándulas accesorias se localizan en la lámina propia de las diferentes regiones de la cavidad bucal. Comprenden las glándulas linguales, labiales, bucales, molares y palatinas.

3.1.1. Embriología e histogénesis de las glándulas salivales.

El desarrollo embrionario de las glándulas salivales comienza de la quinta a la sexta semana de vida intrauterina (2), momento en que el primordio de la glándula parótida aparece. Cronológicamente, el primordio de la glándula submandibular aparece al final de la sexta semana de vida intrauterina seguido de la aparición del primordio de la glándula sublingual alrededor de la séptima y octava semana. Las glándulas salivales menores se desarrollan durante el tercer mes de gestación.

El primordio de la glándula parótida se desarrolla del ectodermo oral mientras que los primordios de las glándulas submandibular y sublingual provienen del endodermo.

Los brotes epiteliales de la glándula parótida se forman entre los procesos maxilares y mandibulares del arco mandibular en el área de las futuras mejillas. El primordio de la glándula submandibular se desarrolla del piso de la cavidad oral, de la ranura linguogingival, bilateralmente (2).

Los brotes epiteliales continúan proliferando como cordones hacia el ectomesénquima del estomodeo, lo cual favorece la condensación alrededor del desarrollo glandular y representa un papel importante en la organización lobular glandular y la encapsulación de las glándulas parótida y submandibular.

Al final de cada cordón epitelial de las glándulas salivales en desarrollo se forma un racimo de epitelio llamado bulbo terminal. En esta estructura se desarrollan hendiduras que se proyectan hacia el ectomesénquima en forma de ramas que derivan del cordón original hasta crear una estructura tubuloacinar. El desarrollo del lumen aparece primero en los cordones epiteliales y progresa a los brotes terminales, a este proceso se le conoce como luminización. La diferenciación celular de estas estructuras da origen a los conductos excretores, los conductos estriados, los conductos intercalados y a los acinos. Los cordones ramificados proximales dan origen a conductos excretores, los distales desarrollan conductos estriados y los bulbos terminales luminarios se diferencian en ductos y acinos (2).

Después del proceso de luminización y antes de la diferenciación celular, los bulbos terminales se denominan túbulos terminales y sáculos. El epitelio de los túbulos y los sáculos terminales está constituido por una lámina interna de células que se diferencian en células acinares y células de los conductos intercalados; y una lámina externa cuyas células se diferencian en células

mioepiteliales (2). La maduración completa de las glándulas salivales ocurre después del nacimiento (2). Alrededor del tercer mes de gestación, la glándula parótida es colonizada por linfocitos que eventualmente desarrollarán linfonodos y nódulos linfáticos intra y periparotídeos (2).

3.1.2. Histología de las glándulas salivales

Las glándulas salivales mayores están rodeadas por una cápsula de tejido conjuntivo denso, vascularizado, rico en linfocitos, células plasmáticas; de la cual parten tabiques que dividen las porciones secretoras de en lóbulos y lobulillos (5). Las glándulas salivales menores no tienen cápsula. A la porción secretora de la glándula se le llama adenómero glandular o acino. La unidad básica de secreción de las glándulas salivales se denomina sialona y consiste en el adenómero o acino, el conducto intercalar y el conducto excretor (5, 6) El acino es un saco ciego compuesto por células secretoras, así, se distinguen tres tipos de acinos (5, 6)

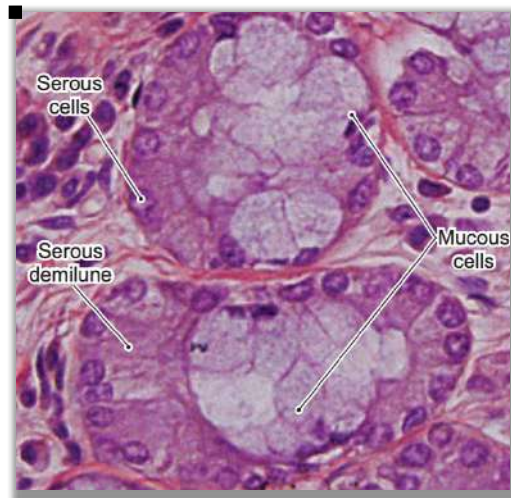


Fig3. Fotomicrografía de los diferentes tipos de acinos salivales, (5)

Acinos serosos, que contienen células secretoras de proteínas de configuración piramidal, superficie basal amplia que está en contacto con la lámina basal y superficie apical reducida que contacta con la luz de los acinos.

Presentan una gran cantidad de RER, ribosomas libres, aparato de Golgi prominente y gránulos de secreción esferoidales, así como gránulos de almacenamiento de proteínas (de cimógeno) localizados en el citoplasma apical, el citoplasma se presenta basófilo en la tinción de rutina debido al RER y a los ribosomas, mientras que la región apical se tiñe con eosina debido a los gránulos de secreción.

Los **acinos mucosos**, compuestos de células secretoras de mucina, de actividad cíclica y de aspecto tubular. La mucina se almacena en gránulos de mucinógeno localizados en el citoplasma apical. Debido a que en los cortes de parafina teñidos con HyE suele perderse el mucinógeno, la porción apical de las células suele parecer vacía. Los núcleos son esferoidales y se presentan adentro de las células.

Los **acinos seromucosos (mixtos)**, los cuales contienen ambos tipos de células y se identifican en las laminillas teñidas con HyE ya que los acinos mucosos presentan un casquete de células serosas que secretan su producto hacia el espacio intercelular, los cuales reciben el nombre de semilunas serosas.

Células mioepiteliales: son células contráctiles especializadas que presentan muchas evaginaciones (filamentos contráctiles de actina, tropimiosina y miosina). Se encuentran entre la membrana plasmática basal de las células epiteliales y la lámina basal del epitelio, así como alrededor de la región basal de las células secretoras del acino (porción proximal del sistema de conductos). Su función es impulsar productos de secreción hacia el conducto excretor. En cortes teñidos con HyE, el núcleo de la célula mioepitelial aparece como una pequeña silueta redondeada cerca de la membrana basal. Los filamentos contráctiles se reconocen como una banda eosinófila contigua a la membrana basal.

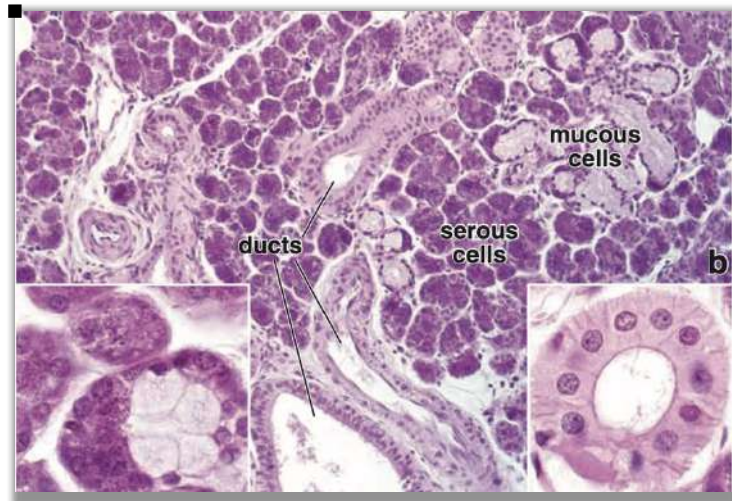


Fig 4. fotomicrografia con el detalle morfológico de los acinos de las glándulas salivales (5)

Conductos, se origina un sistema de conductos continuos a la luz del acino. Se diferencian tres porciones.

El **conducto intercalar**, el cual parte del acino. Compuesto por epitelio simple cúbico cuyas células poseen actividad de anhidrasa carbónica (secretan HCO_3^- hacia el producto de los acinos/absorben Cl^- del producto de los acinos). Son más prominentes en glándulas salivales de secreción serosa acuosa.

Los **conductos estriados (intraalobulillares)**, ubicados en el parénquima de las glándulas que presenta estriaciones que corresponden a repliegues de la membrana plasmática basal de las células cilíndricas del epitelio que conforma el conducto en su parte próxima al conducto excretor. Se identifican mitocondrias alargadas perpendiculares a la base de la célula y núcleo de localización central. Los conductos estriados son sitios de reabsorción de Na^+ desde la secreción primaria y secreción de K^+ y HCO_3^- hacia el producto glandular.

Los **conductos excretores**, de mayor diámetro y desembocan en la cavidad bucal. Revestidos por epitelio simple cúbico a pseudoestratificado cilíndrico y a mayor diámetro un epitelio estratificado plano.

Como ya se mencionó, la función principal de las glándulas salivales mayores y menores es la producción de saliva, volumen que alcanza alrededor de 1200 ml por día. La saliva cumple funciones relacionadas con actividades metabólicas y no metabólicas, digestivas y de protección. Está compuesta por 99.5% de agua y un 0.5% de solutos como sodio, potasio, iones cloruros, bicarbonato y fosfato, y además contiene urea, ácido úrico, lisozima e inmunoglobulina A.

3.1.3. Inmunofenotipo de las glándulas salivales.

Los anticuerpos que han mostrado expresión constante a citoqueratinas de alto y bajo peso molecular: (AE1/AE3 and CQ1) para filamentos intermedios de queratina demuestra alta reactividad en células de los conductos intercalares, estriados y excretores, y poca o nula reactividad en células acinares y mioepiteliales (2). Se han reportado valores positivos para CD117 (c-kit) en las células luminales tubulares, así como la reactividad específica de la citoqueratina 14 en células mioepiteliales y células basales ductales.

Existe controversia acerca de la inmunoreactividad de la proteína S-100 en las glándulas salivales normales. Algunos investigadores han reportado su presencia en células mioepiteliales. Contrariamente, otros han reportado escasa o nula reactividad para proteína S-100 en células mioepiteliales no neoplásicas (2). Sin embargo, se ha observado la presencia de este marcador en células bajo estrés. Las células mioepiteliales normales son reactivas para los anticuerpos: actina de músculo liso (SMA), vimentina, miosina y proteína ácida glial fibrilar (GAFP) [7,31].

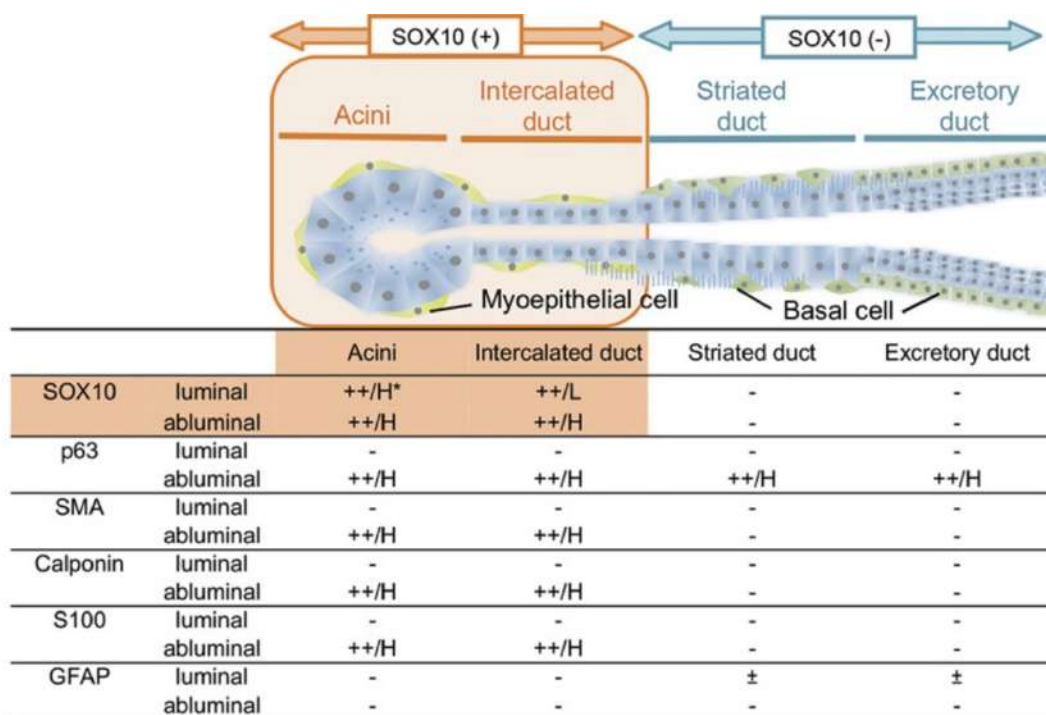


Fig 5. Esquema de las células que componen la glándula salival, con hallazgos recientes en su expresión inmunofenotípica

Otro marcador en las células mioepiteliales normales es el maspin, una proteasa inhibidora que funciona como supresora tumoral; se encuentra expresada selectivamente en el núcleo y citoplasma de éstas células (15). Este marcador tiene alta expresión en neoplasias cuya población se componen de células de diferenciación mioepitelial, tales como el adenoma pleomorfo, adenoma basal celular, carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma epitelial mioepitelial (15).

Las células serosas normales han demostrado inmunoreactividad para alfa-amilasa, transferrina y lactoferrina. Las células intercalares son positivas para estos marcadores, así como a la lisozima (7).

Crocker y Egan reportaron la reactividad de la glándula salival normal para alfa-1-antitripsina, pero no para alfa-1-antiquimitripsina (2). En la membrana

basal de las células acinares y ductales se han encontrado fibronectina, colágena tipo IV, laminina y tenascina (2, 7).

Estudios de inmunoreactividad para estradiol y progesterona en las células ductales excretoras sugiere que el tejido glandular salivar puede representar un tejido diana para estrógeno (2). Sitios de prolactina también han sido descritos en las células del conducto estriado.

3.2. Neoplasias malignas de glándulas salivales.

Las neoplasias benignas y malignas pueden distinguirse a partir de su diferenciación y anaplasia celular, velocidad de crecimiento, infiltración local y metástasis.(8)

Características	Benignas	Malignas
Diferenciación/anaplasia	Bien diferenciado; la estructura puede ser la típica del tejido de origen	Cierta ausencia de diferenciación con anaplasia; la estructura suele ser atípica.
Velocidad de crecimiento	Generalmente lenta y progresiva; puede detenerse o regresar; las mitosis son raras y normales.	Errática; puede ser lenta o rápida; las mitosis pueden ser numerosas y anómalas.
Infiltración local	Habitualmente masas cohesivas y expansivas, bien delimitadas, que no invaden ni infiltran los tejidos normales vecinos.	Invasión local; infiltración de los tejidos vecinos normales, a veces parecen cohesivos y expansivos, pero muestran invasión microscópica.
Metástasis	Ausente	Frecuentes; cuanto más grande y menos diferenciado sea el tumor primario, mayor probabilidad.

TABLA 1. Comparación entre neoplasias benignas y malignas.

Las neoplasias de glándulas salivales representan un grupo de entidades diversas y heterogéneas en cabeza y cuello relativamente poco frecuentes, de curso clinicopatológico, características y comportamiento biológico complejo

Clínicamente se presentan como aumentos de volumen afectando a la glándula parótida principalmente (9, 13), así como el piso de la boca, en la región de la glándula submandibular. También existe una predilección importante hacia las glándulas salivales menores ubicadas en mucosa palatina, retromolar y bucal. (9)

La presentación microscópica de las diferentes neoplasias de glándulas salivales tanto benignas como malignas representa un verdadero reto para el clínico y patólogo, ya que las similitudes en patrones morfológicos e inmunofenotípicos requiere la utilización de exámenes auxiliares morfológicos precisos debido a la complejidad de éstos tumores, por mencionar pruebas de inmunohistoquímica, hibridación fluorescente *in situ* (FISH), reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), así como la correcta destreza y experiencia para acertar en un correcto diagnóstico y su adecuado tratamiento (9, 10).



FIG 6. Aspecto macroscópico de una neoplasia maligna (fuente directa)

3.3. Histogénesis de las neoplasias de las glándulas salivales.

Histogénesis y morfogénesis son dos conceptos fundamentales para conocer y entender el origen de las diferentes neoplasias de las glándulas salivales.

La histogénesis comprende el desarrollo de tejidos de células indiferenciadas a partir de las diferentes capas germinales del embrión (7). Durante el proceso de embriogénesis de las glándulas salivales, resalta el origen de las células luminales (ductales) y las células abluminales (mioepiteliales), que son los elementos celulares que componen los tumores de glándulas salivales, aunque no solo el componente epitelial y mioepitelial. (7)

Eversole 1971 propuso la hipótesis de la reserva semipluripotencial bicelular como una referencia para la clasificación de las neoplasias de glándulas salivales. Basada en hallazgos histológicos y embriológicos de las glándulas salivales en las diferentes etapas del desarrollo embrionario, establece el origen de neoplasias de los conductos intercalados y de las células basales asociadas con los conductos excretores. (7)

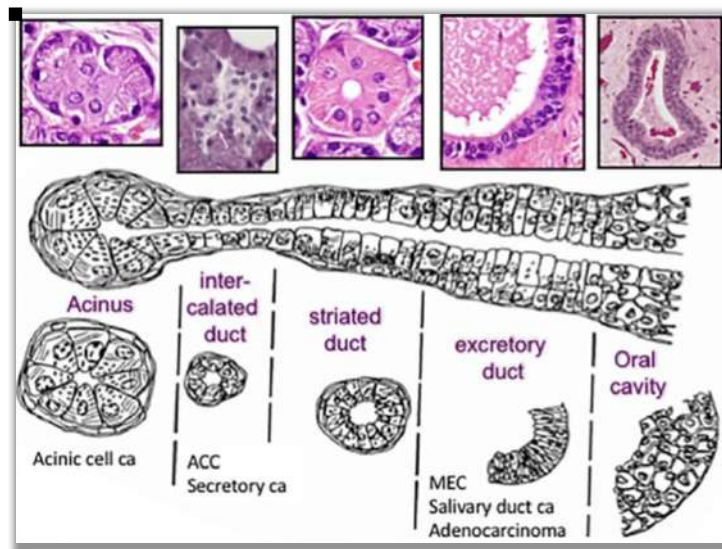


Fig 7. Teoría de la histogénesis propuesta para las neoplasias de glándulas salivales

3.3.1. Epitelio luminal neoplásico.

Las células luminas se presentan solas o en conjunto con células mioepiteliales en una gran variedad de neoplasias de glándulas salivales. El grado de formación organización y el tipo de célula luminal tiene gran influencia en la histomorfología. En algunas neoplasias, la citología de las células luminas es relativamente uniforme, mientras que, en otras, como el carcinoma mucoepidermoide, se presenta más heterogéneo, existiendo células luminas y/o células acinares productoras de mucina.

Otro ejemplo de diferenciación de las células luminas es el del Adenoma pleomorfo, el cual se constituye mayormente de células ductales, sin embargo, al microsc. Algunas células presentan diferenciación acinar en forma de gránulos de secreción ultraestructurales.

El adenocarcinoma quístico representa otro ejemplo de diferenciación celular a partir de células luminas, pues estas células pueden presentar diferenciación escamosa en forma de tonofilamentos prominentes.

3.3.2. Mioepitelio neoplásico.

Los tumores de las glándulas salivales son capaces de presentar diferenciación bidireccional (luminal y no luminal) dando origen a dos o más tipos de células. (7 y 15) En las neoplasias de las glándulas salivales se ha encontrado una población celular equivalente a la célula mioepitelial que tiene una gran importancia en la histomorfología de estas entidades.

Como ejemplo de estas células neoplásicas que presentan diferenciación bidireccional, podemos mencionar a la variante cribiforme del carcinoma adenoideo quístico, en el cual, una célula tumoral participa en la formación de un lumen glandular, así como en la conformación de un espacio pseudoquístico basal. Las células basales/mioepiteliales regularmente rodean la colección extracelular que se desarrolla entre estas células.

Por años, se ha discutido si existe la presencia de células mioepiteliales propiamente en algunos tumores de glándulas salivales o una población equivalente. Con base en esto, definir un mioepitelio neoplásico es fundamental para clasificar a los tumores de glándulas salivales. La identificación de estas células ha sido generalmente por la presencia de miofilamentos o actina musculo-específica a través de microscopia electrónica e inmunohistoquímica, respectivamente.

Durante el desarrollo de las neoplasias, la organización de las células define el tipo de crecimiento que tendrá durante su desarrollo, es decir, en algunas neoplasias las células que predominan son las de tipo luminal, diferenciándose hacia el centro de los nichos de proliferación mientras que el componente situado más periféricamente está constituido esencialmente por células basales o mioepiteliales. También provee un panorama en los factores microambientales que controlan la diferenciación celular en dos o más direcciones en estos tumores.

3.4. Morfogénesis de las neoplasias de las glándulas salivales.

La morfogénesis celular de estas entidades se refiere más que a la diferenciación celular, a la forma y función que adoptan y se organizan las células. Además de los dos tipos de células más comunes encontrados en los tumores de las glándulas salivales, existe la presencia de sustancia extracelular como la lámina basal, colágena, elastina y glucosaminoglucanos. El grado de síntesis y la distribución de estas proteínas tienen un efecto significativo en la histopatología de estas lesiones. Conocer la célula de la cual se ha originado un tumor, así como su capacidad de diferenciación es fundamental para determinar el grado de agresividad de una neoplasia, sus patrones de crecimiento y su potencial de infiltración.

Simplificando el origen y diferenciación de las células tumorales desde la unidad ducto-acinar, resultan tres modelos para explicar el origen de las neoplasias malignas y benignas: en el primero, las células tumorales resultan en una población celular que combina células luminales y/o acinares con células mioepiteliales y/o basales. El segundo patrón de diferenciación comprende células glandulares/luminales que asemejan células ductales epiteliales/acinares, mientras que el tercer proceso comprende células tumorales de constitución basal/mioepitelial.

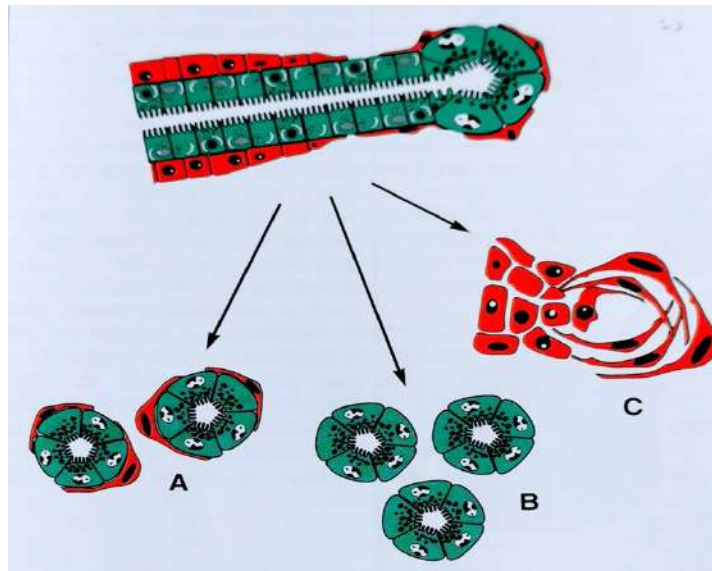


Fig 8. Las glándulas salivales se presentan como una unidad ducto-acinar: su organización celular en acinos y conductos resultan en el potencial de diferenciación en tres diferentes tipos de neoplasias: A) Neoplasias en donde es posible identificar una combinación de células luminales y/o acinares con un componente mioepitelial/basal externo. B) Neoplasias compuestas por celulares luminales con posible diferenciación en células ductales no específicas, células acinares, células caliciformes o una combinación de estos tipos celulares; y C) Neoplasias completamente compuestas por células mioepiteliales y/o basales.

El proceso de morfogénesis en las neoplasias de las glándulas salivales comprende lesiones compuestas por células luminales y células mioepiteliales, así como la producción de matriz extracelular por parte de esta última

población. Tomando en cuenta la presencia de células así como de proteínas extracelulares, se pueden distinguir 5 patrones en que se presentan las neoplasias a través de microscopía de luz, estos son: a) diferenciación solo a células luminales, b) diferenciación a células luminales y no luminales sin matriz extracelular, c) proliferación de células luminales y no luminales con excesiva matriz extracelular, d) proliferación de células basales/mioepiteliales sin matriz extracelular y e) proliferación de células basales/mioepiteliales con marcada matriz extracelular.

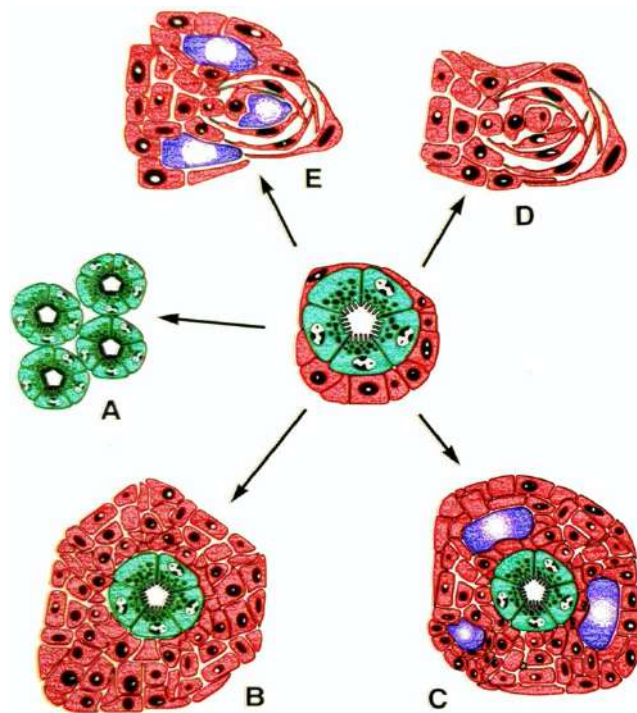


Fig 9. La unidad transversal ducto-acinar (figura central), gracias a su componente celular acinar/luminal y abluminal mioepitelial/basal; puede explicar la gran capacidad de diferenciación en las neoplasias de glándulas salivales. Aunando a la síntesis de lámina basal y glicosaminoglicanos en conjunto con las células no luminales tumorales (regiones azules intercelulares), potencian al desarrollo de cinco posibles categorías de tumores de glándulas salivales. Estos incluyen: **A**, Proliferación de únicamente células luminales que variaran de acuerdo al tumor. **B**, diferenciación bidireccional sin componente extracelular (matriz extracelular). **C**, Proliferación de células luminales y no luminales con evidentes focos de matriz extracelular. **D**, proliferación de células mioepiteliales sin presencia de matriz extracelular y **E**, proliferación de células mioepiteliales con evidencia de matriz extracelular

En algunos tumores, las células no luminarias representan la contraparte de las células basales en una glándula salival normal, mientras que en otros se tratan de células mioepiteliales propiamente diferenciadas. Podemos representar esta diferenciación celular, utilizando un modelo en el cual una célula mioepitelial de conformación estrellada o podocitoide del acino con proyecciones figurando miofilamentos, gradualmente se relaciona con una célula basal de morfología triangular desprovista de miofilamentos. Esto permite apreciar el rango de potencial de las características citológicas y la expresión funcional que una célula tumoral no luminal puede desarrollar.

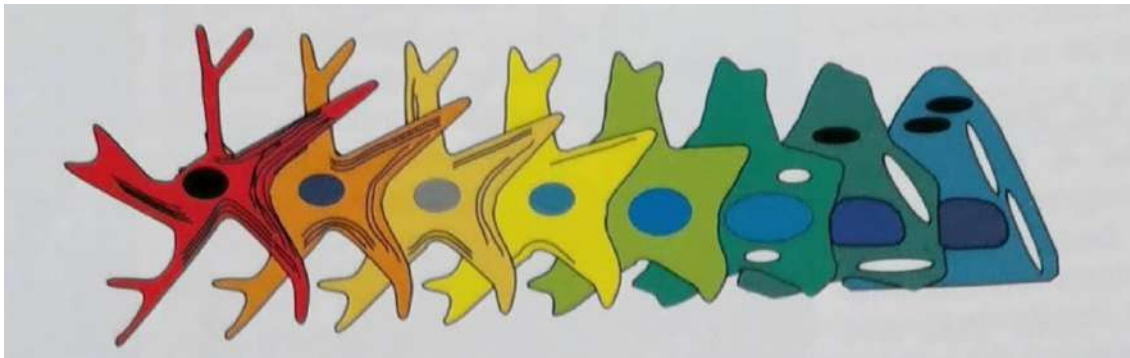


Figura 10. Las células basales y mioepiteliales forman una barrera continua a lo largo de los acinos y conductos de las glándulas salivales normales. Esta relación persiste en la organización celular neoplásica. El propósito de este esquema es demostrar la complejidad de diferenciación celular que este proceso comprende. Algunos tumores se componen solo de una población (basal o mioepitelial) celular, es decir, son monofásicos; mientras que otros presentan dos tipos celulares, o son bifásicos.

Es preciso resaltar la capacidad de plasticidad de las células tumorales presentes en entidades de glándulas salivales en términos de diferenciación citológica y expresión de proteínas que resultan marcadores precisos en una línea celular normal, pero resultan a veces indetectables en la contraparte neoplásica. Estos aspectos demuestran que las células mioepiteliales neoplásicas no presentan una diferenciación completa mimetizando células mioepiteliales normales, sino que se ve implicada la poca o nula síntesis de

proteína actina muscular y así representar la equivalencia de una célula basal o mioepitelial, así como células híbridas de estos dos tipos celulares.

3.5. Epidemiología.

Las neoplasias de glándulas salivales representan el 3% al 6% de las neoplasias presentes en cabeza y cuello (9, 11). Aproximadamente del 0.4 al 13.5 de casos por 100,000 (menos de 15 casos por 100,000 individuos) casos de la población anualmente. Entre el 75% y 85% de estas entidades son de tipo benigno (9). La incidencia anual estimada de neoplasias malignas de glándulas salivales está estimada entre 0.4 y 2.6 por cada 100,000 casos. Representan del 6% al 3% de los cánceres que se presentan en cabeza y cuello (menos del 0.5% de los cánceres que se presentan en el humano) [9].

El sitio más común en que se originan los tumores de glándulas salivales es la glándula parótida, aproximadamente del 64% a 80%. Un porcentaje relativamente bajo son tumores parotídeos de tipo maligno, del 15% al 32%. (9, 13). La frecuencia de aparición de neoplasias en las glándulas salivales menores representa del 9% al 28% del porcentaje total de tumores, significando la segunda locación más frecuente de origen de estas entidades (13). Aproximadamente, entre el 38% y 49% de tumores presentes en este grupo de glándulas es de tipo maligno (9, 13).

Así como en las glándulas salivales mayores, el adenoma pleomorfo representa la neoplasia más común en glándulas salivales menores (40%) [9]. Por otro lado, el carcinoma mucoepidermoide es la neoplasia maligna más frecuente y comprende del 13% al 23% de los tumores presentes en glándulas salivales menores. Así mismo, el carcinoma adenoideo quístico y el adenocarcinoma polimorfo son neoplasias malignas con una alta frecuencia de aparición en este grupo de glándulas. El paladar es el sitio de aparición con mayor frecuencia para estos tumores (42% al 54% de tumores se presentan en esta zona); la mayoría ocurren en la unión del paladar duro con el blando

debido a la cantidad de glándulas salivales presentes (9). Los labios son el segundo sitio predilecto para la aparición de estas entidades (21% al 24% de tumores se presentan aquí, aproximadamente) siendo el labio superior el más afectado, seguido por la mucosa bucal (del 12% al 15%) [9].

3.6. Clasificación según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) [4] en su cuarta edición acerca de la clasificación de tumores de cabeza y cuello, llevada a cabo en el 2017, ha descrito e incluido nuevas entidades en su apartado de glándulas salivales con base en las características clínicas, histopatológicas, moleculares e inmunohistoquímicas, ampliando el panorama diagnóstico de estas entidades. Las neoplasias de glándulas salivales presentan una diversidad importante, lo cual se ha representado desde las anteriores clasificaciones de la OMS. La evolución de estudios auxiliares de diagnóstico permite al clínico/patólogo, la ampliación de conocimiento para conocer características cada vez más específicas.

El conocimiento evolucionado en el campo de la inmunohistoquímica y genética se ha expandido al grado de poder conocer la patogénesis molecular de las neoplasias de las glándulas salivales, entender la existencia de translocaciones y fusiones en genes presentes en las neoplasias de glándulas salivales monomórficas son clave importante en el diagnóstico del carcinoma adenoideo quístico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma secretorio (antes análogo de mama), por mencionar algunas. No obstante, estos avances han aclarado y mejorado el diagnóstico de muchas entidades, también se presentan nuevas cuestiones que conllevan a controversia, particularmente respecto del adenocarcinoma polimorfo (antes adenocarcinoma polimorfo de bajo grado) y su variante histológica cribiforme.

Actualmente la Organización Mundial de la Salud reconoce 31 tipos de neoplasias salivales epiteliales, incluyendo 20 de tipo maligno y 11 de tipo benigno (4) Del total de las 20 neoplasias malignas enlistadas, 1 entidad ha sido clasificada como maligna de potencial incierto (9, 11, 17). [Ver tabla 2].

Clasificación de las Neoplasias Malignas de Glándulas Salivales, OMS: clasificación de los tumores de cabeza y cuello, cuarta edición, 2017.	
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma adenoideo quístico	8200/3
Carcinoma de células acinares	8550/3
Adenocarcinoma polimorfo	8525/3
Carcinoma de células claras	8310/3
Adenocarcinoma de células basales	8147/3
Carcinoma intraductal	8500/2
Adenocarcinoma, NOS	8140/3
Carcinoma Salival Ductal	8500/3
Carcinoma mioepitelial	8982/3
Carcinoma epitelial-mioepitelial	8562/3
Carcinoma ex adenoma pleomorfo	8941/3
Carcinoma secretor	8502/3*
Adenocarcinoma Sebáceo	8410/3
Carcinosarcoma	8980/3
Carcinoma pobremente diferenciado	
Carcinoma Indiferenciado	8020/3
Carcinoma neuroendocrino de células largas	8013/3
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	8041/3
Carcinoma linfoepitelial	8082/3
Carcinoma de células escamosas	8070/3
Carcinoma oncocítico	8290/3
Neoplasia maligna de potencial incierto	
Sialoblastoma	8974/1

Tabla 2. Clasificación de las Neoplasias Malignas de las Glándulas Salivales, OMS Cuarta edición, 2017

4. Adenocarcinoma Polimorfo.

El adenocarcinoma polimorfo (AP) es una neoplasia maligna de origen epitelial que se origina mayormente en las glándulas salivales menores. Se caracteriza por presentar citología uniforme, diversidad morfológica, patrón de crecimiento infiltrativo y bajo potencial metastásico. (3,12, 13, 14, 16, 19, 20)

4.1. Características clínicas y epidemiológicas.

El AP representa aproximadamente el 2.47 % de las neoplasias de cabeza y cuello. Es la segunda neoplasia maligna de glándulas salivales más común, después del carcinoma mucoepidermoide (3,16, 21).

De acuerdo con un análisis realizado por *The United States National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* en un periodo comprendido entre los años 2001 a 2011 informó una incidencia anual de 0.051 casos por cada 100,000 casos (3).

Este tumor tiene mayor predilección hacia mujeres, mostrando una proporción mujer, hombre 2:1 (3).

Alrededor del 90% de los AP aparecen después de la cuarta década de vida, en un rango entre los 40 a 79 años y una media de los 61.3 años.

Más del 75% de los AP se han diagnosticado en población caucásica, aproximadamente el 20% en población de color y, menos del 2% en población asiática (3).

Clínicamente, el AP se localiza en la mayoría de los casos (aproximadamente entre 60% a 70%) en la unión del paladar duro y blando (3, 13). Otras localizaciones incluyen la mucosa bucal, el labio superior, la región retromolar y la base de la lengua.

Se han descrito APs con origen en las glándulas salivales mayores, poco más del 9% de los casos, afectando mayormente a la glándula parótida.

Se han reportado casos de AP en localizaciones poco usuales como la cavidad nasal y senos paranasales; así como laríngeos, traqueales, intraóseos lacrimales. Así como informes con afectación bilateral (3, 13).

La presentación clínica de esta entidad puede variar de acuerdo con la localización; así, AP localizados en el paladar duro y blando se presentan como un aumento de volumen, de apariencia nodular a polipoide, circunscritos o de bordes irregulares, submucoso, que varían en tamaño alcanzando dimensiones entre 1 a 6 cm (media de 2.1 cm). La mucosa superficial se observa intacta, sin embargo, puede presentar ulceración.

Esta neoplasia cursa en la mayoría de los casos asintomática y de crecimiento lento (19) no obstante, se han descrito casos que cursan con síntomas como otalgia, odinofagia, tinitus y obstrucción de la vía aérea (13).

Imagenológicos: El AP no presenta características imagenológicas específicas, sin embargo, el objetivo de la realización de estudios de imagen es conocer la extensión de la lesión, específicamente la involucración de hueso y cartílago adyacente; cuando la neoplasia se localice en el paladar, senos paranasales, nasofaringe y laringe. Asimismo, en imagen, se puede revelar la afectación a linfonodos regionales, sobre todo en tumores localizados en la base de la lengua (3).

El ultrasonido no difiere de otros carcinomas, pero es útil como guía para la realización de biopsia por aspiración con aguja fina en linfonodos con presunta afectación.

En la Resonancia Magnética, el AP tiene baja intensidad en la señal T1 y varía de alta a media intensidad en señal T2.

La Tomografía computarizada revela el grado de erosión ósea y muestra al AP como una lesión poco densa con un patrón irregular de infiltración ósea.

La Tomografía por emisión de positrones combinada con Tomografía computarizada, es útil al estadificar la lesión, pero debido a baja capacidad de metástasis de esta neoplasia, el estudio puede no aportar datos significativos.

Una radiografía de tórax es recomendada para descartar metástasis a pulmones (3).

Biopsia y citología: El diagnóstico preoperativo del AP localizado en la cavidad oral consiste en la toma de una biopsia incisional incluyendo un margen de tejido sano. La muestra debe ser suficiente en diámetro y en profundidad. Biopsias de pequeño tamaño o del tipo *punch* podrían resultar en realizar solo diagnósticos diferenciales por la presencia de los diferentes patrones de crecimiento presentes. Para la examinación de lesiones en glándulas salivales mayores y sospecha de metástasis a linfonodos cervicales, la realización de citología por aspiración con aguja fina y la biopsia con aguja de núcleo es de gran utilidad. (3)

4.2. Características Anatomopatológicas.

Características macroscópicas: el AP se presenta como una masa ovoide, de consistencia firme a sólida, no encapsulado, pero bien circunscrito. La superficie al corte es blanca a color naranja. No se presentan zonas de necrosis y hemorragia con frecuencia (3).

Características microscópicas: El AP se caracteriza por presentar población celular tumoral de apariencia uniforme, con morfología redonda a poligonal y de tamaño pequeño a medio con bordes indistintos, núcleos ligeramente aumentados de tamaño, pérdida de la relación núcleo/citoplasma; núcleo redondo a oval, vesiculado mostrando cromatina dispersa y nucleolo pequeño a imperceptible y escaso a moderado citoplasma eosinófilo a anfófilo. Estas características le confieren una apariencia pálida al parénquima tumoral. Las mitosis atípicas no son un hallazgo común (3, 10).

Ocasionalmente se pueden presentar células claras y mucinosas y con menor frecuencia se han visto células oncocíticas, escamosas y acínicas.

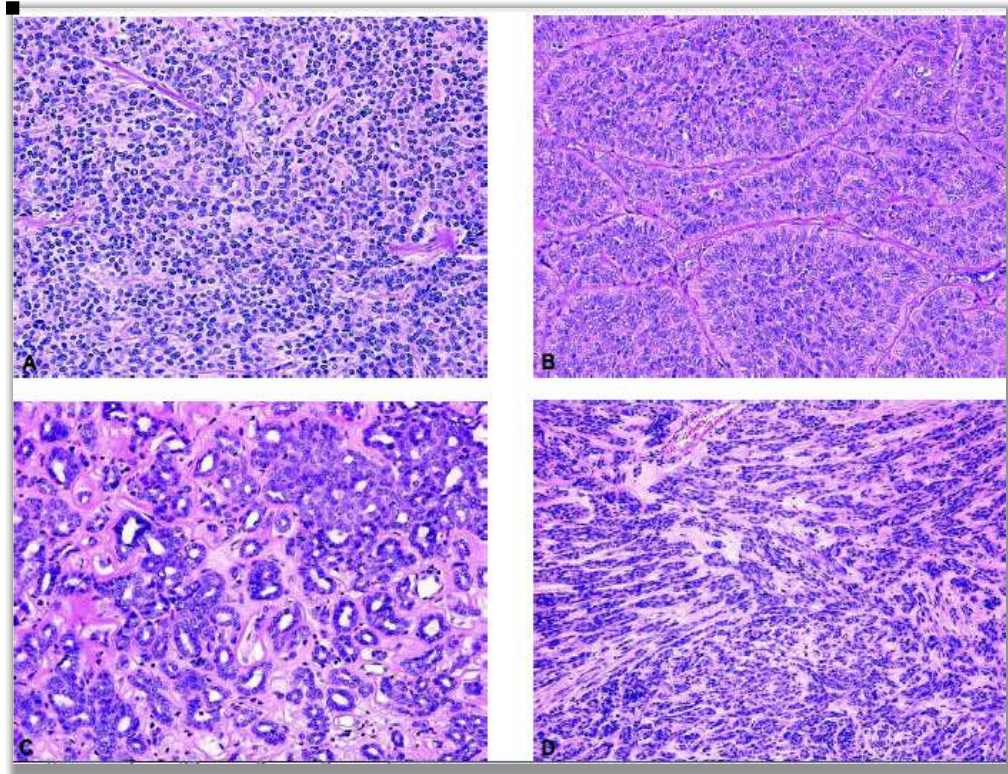


Fig 11. Fotomicrografías teñidas con HyE, Se presenta diversidad de patrones histológicos. A. Sólido, B. Trabecular, C. Tubular, D. Hileras de una sola célula.

El AP se presenta en diversos patrones arquitecturales, incluso una neoplasia presenta más de un patrón de organización celular. Los patrones varían en radio, y se han descrito los siguientes:

Tubular (glandular, ductal): se caracteriza por presentar estructuras tubuloglandulares compuestas por células o lumbinales o ductales y células ablumbinales o mioepiteliales, con un lumen central verdadero, conformados individualmente o en racimos, a través de la lesión y prominentemente en la periferia infiltrando tejidos adyacentes.

Trabecular: se presenta en cordones con lúmenes identificables.

Diana: localizado en la periferia de la neoplasia. Las células tienden a rodear vasos sanguíneos (invasión perivascular) y nervios (neurotropismo).

Sólido o lobular: se aprecia en las porciones centrales de la neoplasia. Las células se presentan en empalizada o en columnas.

Cribiforme/microquístico: Se refiere a la disposición de células neoplásicas en nodulos o lobulos en forma de puente romano que muestra una imagen cribada con múltiples tabiques, del latín cribo.

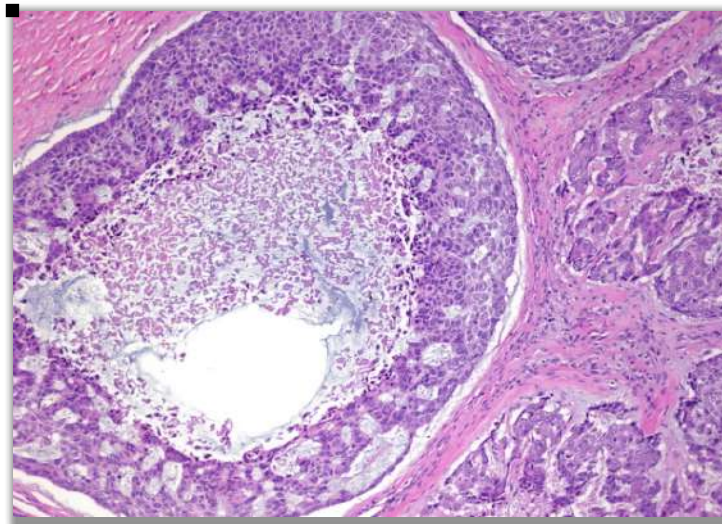


Fig. 12 Patrón cribiforme cuyas células se arreglan en espacios microquísticos sobre áreas de matriz extracelular hialina

Fila de una célula: las células se disponen en cordones unicelulares a lo largo de la periferia de la lesión. Se describe controversialmente también como patrón en fila india.

Papilar: consiste en grandes espacios quísticos que pueden presentar o carecer de proyecciones papilares intraluminales.

4.3. Características del inmunofenotipo.

Histoquímica: se puede identificar la presencia de mucina intraluminal por material resistente a diastasa y positivo para PAS.

Si hay presencia de mucina intracitoplasmática es focal y débilmente teñida por mucicarmina o PAS con diastasa.

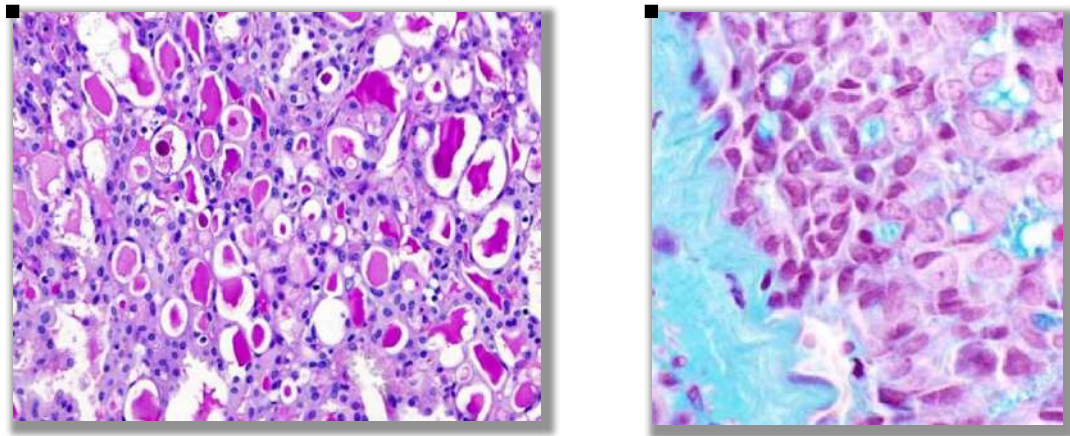


Fig 13. Izquierda Fotomicrografía de adenocarcinoma con tinción de PAS, Derecha Fotomicrografía con tinción de azul alciano

Inmunohistoquímica: fragmentos del citoesqueleto y filamentos citoplasmáticos en las células del AP son positivos para tinción de vimentina y citoqueratina (CQ) 7. La expresión de CQs 8 y 18 predomina en patrón en nido sólido, sin embargo, se presentan sólo focalmente en tumores papilares, donde CQ 14 se expresa con mayor frecuencia. Las integrinas $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$ se pueden detectar en áreas pseudocribiformes. Los factores de crecimiento FGF-2, PDGF-A y PDGF-B y los receptores FGFR1, PDGFRA y EGFR tienen mayor expresión en el AP que el parénquima glandular salival normal. BCL2 tiene alta expresión en el AP, mientras que el marcador proteico pro-apoptótico BAX es de expresión variable. Los marcadores de autofagia Beclin y LC3B son variablemente positivos. Los marcadores para senescencia celular p21 y p16

son predominantemente negativos o débilmente positivos. Estos hallazgos sugieren que en el AP la autofagia surge como un mecanismo de supervivencia celular bajo condiciones de depleción e hipoxia y juegan un papel importante en el crecimiento tumoral regulado por señales antiapoptosis y antisenescentes. El índice Ki67 (MIB-1) de proliferación es menor del 5%.

La proteína S100 se expresa en casi todos los AP. Alrededor del 80% de la población celular se torna positiva para WT1. En contraste, la expresión para actina de músculo liso es irregular. La expresión positiva de p63 y la ausencia de expresión para p40 es un hallazgo frecuente en las pruebas de inmunohistoquímica. La expresión de mamaglobina y DOG-1 en los AP ha sido reportada como un hallazgo constante en lesiones con origen en los segmentos terminales/distales de los conductos intercalares salivales.

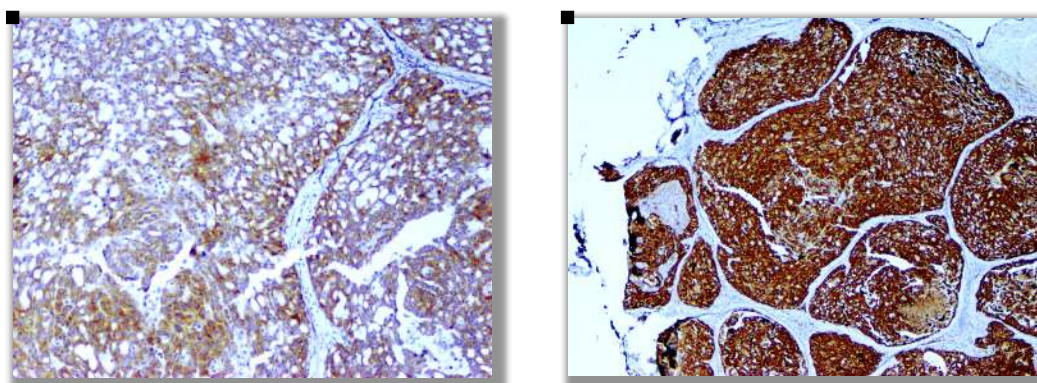


Fig 14. Izquierda Fotomicrografía de adenocarcinoma con reacción a DOG-1, Derecha Fotomicrografía de adenocarcinoma positivo a Mamaglobina, (fuente directa)

4.4. Características Ultraestructurales y moleculares.

Caracterizadas por Dardick (3, 7); describe porciones de células luminales y no luminales entre regiones del mismo tumor y entre casos individuales. Las células no luminales pueden expresar características de células basales o mioepiteliales sin un volumen definido. El resultado de estas observaciones y con apoyo de estudios de inmunohistoquímica, los hallazgos ultraestructurales han sido interpretados como un indicativo de una organización estructural

bifásica del AP, similar a otros tumores salivales de origen epitelial, así como a la porción distal (conductos intercalados y acinares) del parénquima glandular normal. Más del 70% de los casos de AP presentan mutaciones en el gen PRKD1 (nucleótido variante del gen E710D) (3). Esta mutación incrementa la actividad de la proteína quinasa, así como la proliferación celular actuando como un guía para el AP. Un subconjunto de AP ha demostrado reordenamientos más que mutaciones de los genes de la familia PRKD, incluyendo los genes PRKD 1, PRKD 2 y PRKD 3 (16).

Estudios moleculares ha demostrado que el genoma del AP es genéticamente estable, conteniendo una copia pequeña de alteraciones; resultando en una neoplasia de lento crecimiento y poco potencial metastásico. La Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RCP-TI) demuestra ausencia del oncogen MYB-NFIB, implicado en la carcinogénesis de diversos carcinomas del ser humano.

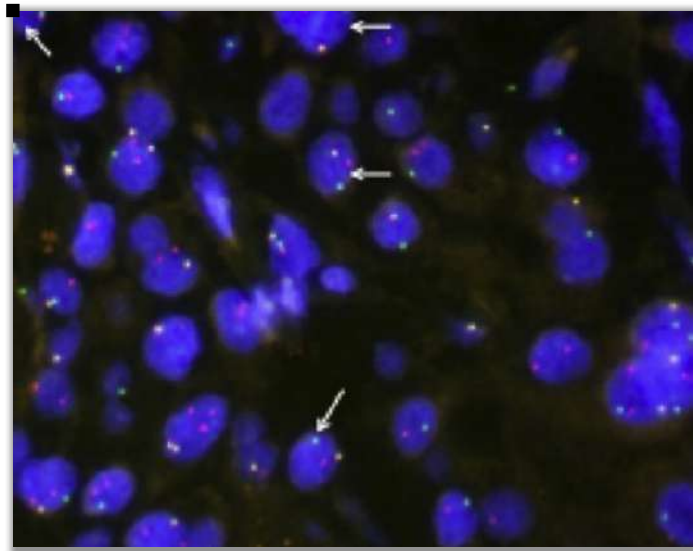


Fig 15. Análisis de hibridación insitu por inmunofluorescencia

5. Adenocarcinoma Cribiforme de Glándulas Salivales Menores (ACGSM).

El ACGSM es una neoplasia originalmente descrita en 1999 por Michael y cols. Bajo el nombre de Adenocarcinoma Cribiforme de la Lengua (ACL) y renombrado por informes de casos localizados en glándulas salivales menores del paladar duro y blando, mucosa bucal y retromolar (1,3,16, 21).

Actualmente se clasifica como un subtipo del AP según la OMS (2017), sin embargo, aún se discute si se trata de una neoplasia distinta que comparte algunas características y difiere en otras como localización, citología, arquitectura histológica y progresión, ya que encontrándose casos de ACGSM con metástasis regionales, cuando no existen casos de AP con este potencial (21).

5.1. Características clínicas y epidemiológicas.

Se han descrito alrededor de 50 casos de esta entidad (21), concluyendo los siguientes datos epidemiológicos: el ACGSM afecta equitativamente a hombres y mujeres (1:1) y el rango de edad en que se ha diagnosticado es de los 25 a 85 años, con una media de edad de los 53 años. El ACGSM se presenta casi siempre en la base de la lengua; otras localizaciones descritas son la región retromolar, paladar duro, labio superior y tonsilas. Recientemente se ha descrito un caso de origen en la epiglotis (23).

Regularmente, el ACGSM se presenta como un aumento de volumen submucoso, circunscrito, de 1 a 6 cm de diámetro, llegando a ser 1 cm más grande que la variante clásica del AP; de curso asintomático, con presencia de la mucosa suprayacente íntegra. La ulceración y sangrado son poco frecuentes. El ACGSM tiene una alta propensión a metástasis a linfonodos cervicales, pudiendo ser el primer signo de la lesión (21, 24). 7 de cada 10

casos de ACGSM presentan metástasis linfonodal; y solo un caso ha sido descrito con metástasis a pulmón e invasión ósea (30).

5.2. Características anatomopatológicas.

Macroscópicas: el espécimen no presenta encapsulación y es de color blanco a naranja-grisáceo. Es de consistencia dura a firme. No se observan áreas de hemorragia ni zonas de necrosis (21).

Microscópicas: los hallazgos microscópicos revelan configuraciones celulares en los siguientes patrones de crecimiento: cribiforme, tubular/glandular, papilar y sólido, regularmente divididos por septos fibrosos y dispuestos en un estroma fibrohialino con áreas de matriz mixiodes (21).

Las células tumorales muestran un núcleo pálido y vesicular, con apariencia de vidrio esmerilado. El citoplasma es abundante y claro a eosinofílico.

En los bordes de la lesión se pueden observar conjuntos de agregados celulares en empalizada que confieren una apariencia periférica hiper cromática.

El tumor casi siempre se encuentra cubierto por epitelio escamoso desprovisto de ulceración y displasia.

Hallazgos poco frecuentes son calcificaciones, cuerpos de psamoma, secreciones intraluminales.

5.3. Características del inmunofenotipo:

Histoquímica: hallazgos demuestran: secreciones intraluminales resistentes a diastasa, positivo a PAS y débilmente positivo a mucicarmina.

Inmunohistoquímica: Se encuentra alta expresión para las citoqueratinas: AE1/AE3, CAM5.2, CQ7 y CQ8; Así como para proteína S100 y vimentina. Reactividad variable para los marcadores de células basales/mioepiteliales: p63, calponina, CQ 14, actina de músculo liso y CQ 5/6. Probable reactividad

para galectina-3, CQ19 y HBME-1. Negativo para tiroglobulina y factor de transcripción tiroideo (TTF-1). Reactividad para c-kit (CD117); expresión citoplasmática y membranosa presente en un rango del 10% al 80% de células lesionales. Expresión citoplasmática y nuclear positiva para p16 presente en patrones difusos, a veces reportada como negativa. Expresión negativa para EMA, factor receptor de crecimiento epidérmico, HER-2/neu, receptor de estrógeno y progesterona, mamaglobina y c-kit. Índice de proliferación Ki67 menor del 5%.

5.4. Características ultraestructurales y moleculares.

Las células tumorales se describen como uniformes y de un solo tipo. Poseen núcleo irregular hendido con nucléolo. El citoplasma contiene pocos organelos, bajo número de mitocondrias, lisosomas y aparato de Golgi. Las células se relacionan por desmosomas (21, 25).

Las áreas sólidas del tumor se organizan en configuraciones microcribiformes.

Los espacios secretores se componen de microvellosidades en los bordes apicales de las células.

Aproximadamente el 80% de los casos de ACGSM presentan reorganizaciones en los genes de la familia PRKD (PRKD1/2/3), sugestivo a similitudes en la patogénesis del AP (12,13, 25, 26).

Sin presencia de mutaciones somáticas en genes RET, BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, c-kit y PDGFRa (21).

6. Tratamiento.

La excisión quirúrgica se considera el tratamiento de primera elección para el AP y el APGSM (3, 21). Uno de cada tres pacientes podrá presentar márgenes resectivos positivos asociados al característico neurotropismo de ambas neoplasias (31).

En neoplasias de localización palatina que involucren invasión ósea se debe considerar realizar maxilectomía con suficiente extensión de márgenes sanos para disminuir el riesgo de recidiva. Este procedimiento debe combinarse con el uso de un obturador palatino o una adecuada reconstrucción de la zona intervenida.

Particularmente en el APGSM, en lesiones localizadas en la base de la lengua, se han propuesto procedimientos de mínima invasión como la cirugía láser transoral microscópica, para pequeñas lesiones con el objetivo de evitar procedimientos agresivos como una mandibulotomía o disección suprahioidal; asimismo.

La radioterapia se utiliza como tratamiento post operatorio en pacientes con tumores primarios extensos o en lesiones con márgenes mal definidos, cuando exista invasión perivascular y perineural así como metástasis a linfonodos cervicales. La quimioterapia está indicada en tumores con origen en las glándulas salivales menores en conjunto con la radioterapia en lesiones de poca accesibilidad quirúrgica o cuando el paciente se niegue a estos procedimientos. No se han reportado casos de AP y APGSM que avalen la afectividad de esta terapia (3).

Aunque la recurrencia del AP es relativamente baja, las revisiones periódicas post quirúrgicas con exámenes clínicos e imagenológicos no deben ser descartados. La periodicidad debe seguir un mínimo de 5 a 20 años después de la terapia(3).

La recurrencia local del APGSM ha sido reportada con mayor precisión por lo que deben realizarse análisis de mayor detalle para descartar invasión a otras regiones.

7. Pronóstico con base en la estadificación oncológica

El panorama pronóstico del AP y del APGSM puede determinarse de acuerdo a criterios histopatológicos, tal como el patrón de crecimiento de la lesión; así como con criterios inmunohistoquímicos, como el índice Ki67, el cual en ambas neoplasias representa valores menores al 5% y sugiere crecimiento lento de las lesiones.

El *American Joint Committee on Cancer*, en su octava edición acerca de la estadificación del cáncer en el cuerpo humano (*AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, [2017], Springer International Publishing*) (9) determina el grado de progresión del cáncer en glándulas salivales de acuerdo con tres criterios:

*La extensión del tumor (T): el tamaño de la lesión y si ha crecido hacia estructuras adyacentes.

*La diseminación a nódulos linfáticos cercanos a la lesión (N): las células tumorales han migrado vía linfática a linfonodos cervicales.

*La diseminación a sitios distantes a la lesión (metástasis) (M): el cáncer se ha diseminado a órganos lejanos como pulmones.

Para estos criterios se designan números de valor ascendente de acuerdo al grado de progresión del cáncer, entre más alto sea el número más avanzando el progreso de la lesión y menos posibilidades de tratamiento y recuperación. El estadio más temprano se representa con el carácter 0 y el más tardío con el número 4 (IV).

La estadificación de las neoplasias malignas se representa en una tabla (Estadificación patológica, estadificación quirúrgica) y se determina posterior a la resección quirúrgica de la lesión y su correcta examinación clínica, así como la evaluación del examen físico del paciente, los criterios histopatológicos (biopsia) y exámenes complementarios de imagen.

American Joint Committee on cancer staging for salivary gland

(AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition 2017)

Tumor primario (T).

TX: El tumor primario no puede ser identificado.

T0: No hay evidencia del tumor primario

Tis: carcinoma in situ.

T1: el tumor es menor o igual a 2 cm sin extensión extraparenquimal. Hallazgos clínicos de invasión a tejidos blandos, pero no microscópica.

T2: tumor mayor a 2 cm y menor a 4 cm sin extensión extraparenquimal.

T3: tumor mayor a 4 cm y/o con extensión extraparenquimal.

T4a: lesión moderadamente avanzada; invasión de piel, mandíbula, canal auricular y/o nervio facial.

T4b: lesión muy avanzada; invasión de la base del cráneo, procesos pterigoideos y/o involucración de arteria carótida.

Nódulos linfáticos regionales (N).

NX: Los linfonodos regionales no pueden detectarse.

N0: sin metástasis a linfonodos regionales.

N1: metástasis unilateral a un linfonodo, menor o igual a 3 cm en su máxima extensión.

N2: metástasis unilateral a un linfonodo mayor a 3 cm, pero menor a 6 cm; o en múltiples linfonodos unilaterales, no mayores a 6 cm; o en linfonodos bilaterales no mayores a 6 cm.

N2a: metástasis en un linfonodo ipsilateral mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm.

N2b: metástasis en linfonodos bilaterales no mayores a 6 cm.

N3: metástasis en linfonodos mayores a 6 cm.

Metástasis (M).

M0: sin metástasis.

M1: con presencia de metástasis a otros órganos.

Tabla 3. Estadificación TNM

Durante años se clasificó al AP como una neoplasia maligna nula o poco invasiva, resaltando su anterior nombre como AP de Bajo Grado. Los Informes en la literatura acerca de casos de estas neoplasias con capacidad infiltrativa regional e incluso a distancia conllevaron a la OMS a renombrar esta entidad como AP descalificándola de acuerdo con su grado de infiltración.

En términos generales, el AP y el APGSM son neoplasias malignas que presentan pronóstico favorable (3). Estadísticamente, la mayoría de los

pacientes afectados por estas entidades presentan bajo riesgo a sufrir invasión local y metástasis. La recuperación post operatoria también se puede presumir como favorable.

8. Neoplasias de Glándulas Salivales con patrón de crecimiento cribiforme.

Como se ha mencionado a lo largo de este trabajo, las neoplasias de glándulas salivales se presentan como entidades de características y comportamiento complejo, por lo que el diagnóstico de una entidad en particular resulta difícil y la realización de exámenes complementarios resulta de vital importancia.

Por lo general, las neoplasias de glándulas salivales presentan más de un solo patrón de crecimiento. El caso particular del AP y ACGSM, como ya se mencionó, tienden a presentar arquitectura cribiforme así como de otros patrones ya explicados.

Así como estas dos entidades, otras neoplasias de glándulas salivales se configuran celularmente con este patrón infiltrativo. Destaca el caso del Carcinoma de células acinares (CCA), el cual figura como el principal diagnóstico de estas dos entidades, a pesar de presentar un comportamiento más agresivo.

A continuación, se exponen las principales entidades que comparten características morfológicas, particularmente arquitectura cribiforme; pero no el mismo comportamiento clínico, así como discrepancias en su inmunofenotipo.

Tabla comparativa de características clínico-patológicas de las neoplasias con patrón cribiforme

NEOPLASIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS
ADENOCARCINOMA POLIMORFO	-Paladar duro/blando; mucosa bucal, retromolar, labio superior y base de la lengua. -Asintomático y crecimiento lento. (M:H 2:1), 6ta decada de vida.	-Circunscrito y no encapsulado, -Diferentes patrones de crecimiento (lobular, sólido, cribiforme, ductal y tubular) -Neurotropismo
ADENOCARCINOMA CRIBIFORME DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES	-Base de la lengua, retromolar, paladar duro, labio superior. -Asintomático y de crecimiento lento. Afecta a mujeres y hombres por igual, en un rango de los 25 a 85 años de edad.	-Se encuentran configuraciones celulares en patrón cribiforme, principalmente; así como en patrones tubular/glandular, papilar y sólido, septados y dispuestos en un estroma fibrohialino con áreas de matriz mixoide.
CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO	-Glándulas salivales menores del paladar, parótida, glándula submandibular y tracto sinonasal. Se presenta como un aumento de volumen de crecimiento lento, sintomático y con afección al nervio facial. La ulceración de la mucosa suprayacente es un hallazgo común.	-Neoplasia bifásica que forman estructuras ductales con células internas de secreción (luminales) rodeadas por otras células (abluminales) con presencia de material membranoso. -Tres principales patrones de crecimiento: cribiforme o cilindromatoso, tubular y sólido en orden de frecuencia.
CARCINOMA DE CELULAS ACINARES	-Glándula parótida, 4% en submandibular y 1% en sublingual. Aparece como un aumento de volumen de crecimiento muy lento (hasta 40 años), con sintomatología e involucración del nervio facial en más del 10% de casos. Predomina en mujeres (relación 3:2) en la cuarta y quinta décadas de vida.	-Neoplasia monofásica consistente en células serosas acinares principalmente, que presentan abundante citoplasma basófilo con gránulos de cimógeno denso azules o grises. Los patrones de crecimiento presentes incluyen el sólido, folicular/microquístico y papilar-quístico.
CARCINOMA MIOEPITELIAL	-Frecuentemente se origina en la glándula parótida principalmente; localmente agresivo. Afecta a personas en la quinta década de vida, sin predilección por sexo.	-Población pleomórfica de células plasmocitoides, células epiteloides y células claras. -Estroma mixoide- hialina. -Patron sólido, tubular y células individuales -Invasión perineural y perivascular.

Tabla 4. Diagnósticos diferenciales del AP y ACGSM: estas entidades se caracterizan morfológicamente por compartir patrón de crecimiento cribiforme, entre otros patrones; a pesar de presentar diferencias en cuanto a su comportamiento clínico. **(ELABORADO POR ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA Y ANDRÉS DAVID ACATECATL CAMARENA).**

INMUNOFENOTIPO DE NEOPLASIAS CON PATRON INFILTRATIVO CRIBIFORME															
MARCADORES	ADENOCARCINOMA POLIMORFO			Variante Cribiforme del AP			CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO			CARCINOMA DE CELULAS ACINARES			CARCINOMA MIOEPITELIAL		
FENOTIPO	CITO	NUC	MEM	CITO	NUC	MEM	CITO	NUC	MEM	CITO	NUC	MEM	CITO	NUC	MEM
S100	+	97% +	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	41-100% +		-
CQ 7	100% +	-	+	+		+	-	-	-	-	-	-	21%	-	-
CAM 5.2 (CQ 8/18)	+	-		+		+	-	-	-	+	-	+	89%	-	-
DOG-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
CD117 (c-kit)	+			+		+	(+) Diagnóstico			-	-	-	-	-	-
p63	-	-	-	-	+	-	-	+	-	Débil a negativo			-	28%+	-
p40	Negativo (-)			Negativo (-)			Negativo (-)			Negativo (-)			Negativo (-)		
SMA	13% +	-	-	-	-	-	-+	+	-	-	-	-	35- 50%	-	-
Vimentina	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	100%	-	-
Calponina	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	75- 100%	-	-
PAGF	15% +	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	31%	-	-
Galectina 3		-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mamaglobina	Positivo (+) 67%			Negativo (-)			+	+		-	-		-		-
CQ AE1/AE3	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	100% +	-
CK 5/6				+									-	-	-
CK 19	-		-	+		+							-	-	-
CK 14	Tumores papilares (+)			+									53%	-	-
EMA	12% +			Negativo (-)									21- 27%	-	-
Integrinas β1,β2,β3				+				+					-	-	-
p16					+			+					-	-	-
PROLIFERACIÓN	CITO	NUC	MEM	CITO	NUC	MEM	CITO	NUC	MEM	CITO	NUC	MEM	CITO	NUC	MEM
Ki 67 (MIB 1)	≤ 5%			≤5%			≥10%			≥10%			-	-	-
Ciclinas D1			+										-	-	-
BCL2	Sobreexpresión (+)												-	-	-
FACTORES TRANSCRIPCIONALES	CITO	NUC	MEM	CITO	NUC	MEM	CITO	NUC	MEM	CITO	NUC	MEM	CITO	NUC	MEM
SOX 10				-						Positivo			-	-	-
GATA 3							Positivo						-	-	-
WT1	80% Positivo												-	-	-

Tabla 5. Inmunofenotipo de los principales diagnósticos diferenciales del AP Y ACGSM. (ELABORADO POR ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA Y ANDRÉS DAVID ACATECATL CAMARENA)

9. Informe de caso.

En el servicio de quirúrgicos del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la DEPEI FO UNAM, se recibe un espécimen patológico, producto de biopsia escisional de un aumento de volumen en la mucosa yugal lado derecho correspondiente a una paciente mujer de 33 años de edad, sin antecedentes relevantes para el padecimiento.

El análisis microscópico mostró una proliferación neoplásica de células epiteliales (ductales) con un patrón de crecimiento lobular, cribiforme y áreas microquísticas. Se identifican áreas sólidas que presentan degeneración microquística cuyo espacios de aspecto tubular contienen un material proteínico precipitado eosinófilo y afibrilar, la proliferación neoplásica está delimitada por finos septos fibrosos que se disponen de manera difusa que alternan con pequeños capilares de pequeño tamaño. (Fig16)

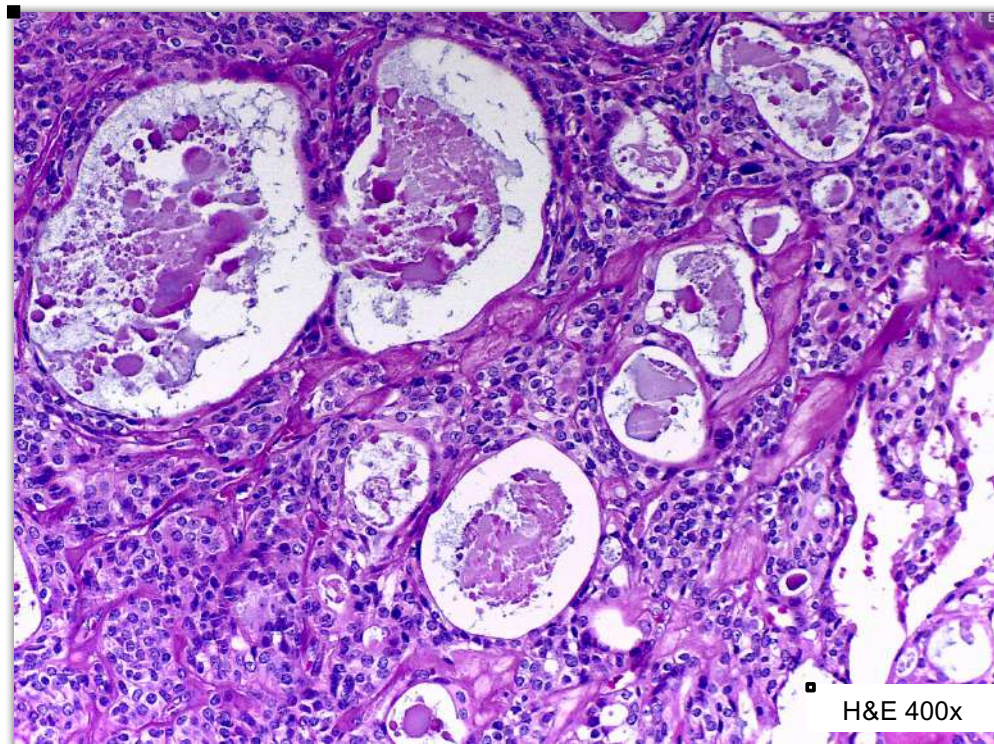


Fig. 16. Fotomicrografía con HyE de una proliferación neoplásica de células poligonales en un patrón microquístico/cribiforme. (PATOLOGÍA DEPEI FO UNAM)

Las características citológicas son homogéneas en casi la totalidad del tumor, predominando células epiteliales poligonales con citoplasma eosinófilo pálido y moderado con núcleo central y cromatina granular, las cuales se entremezclan con células de citoplasma amplio y claro y regular, dichas células presentan contenido con afinidad al reactivo de Shift sin diastasa. (fig 17)

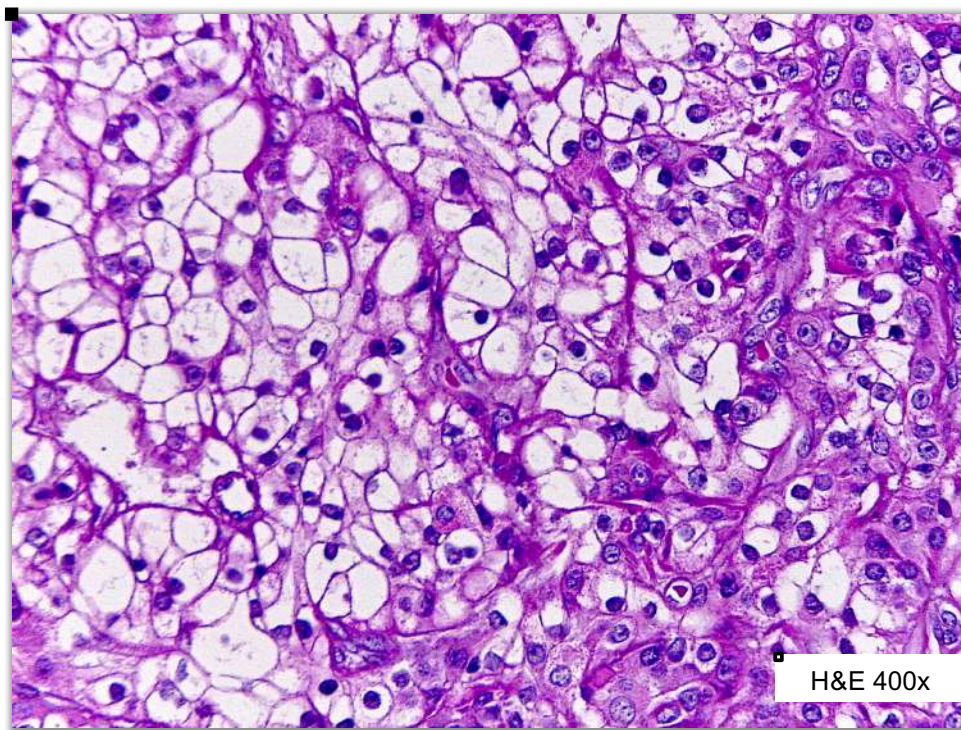


Fig. 17. Fotomicrografía con HyE de una proliferación neoplásica de células con citoplasma claro conformando nidos divididos por finos septos fibrovacuulares. (PATOLOGÍA DEPEI FO UNAM)

De la misma manera en la delimitación quística se identifican células que por sus características citoplasmáticas corresponden a productoras de sección.

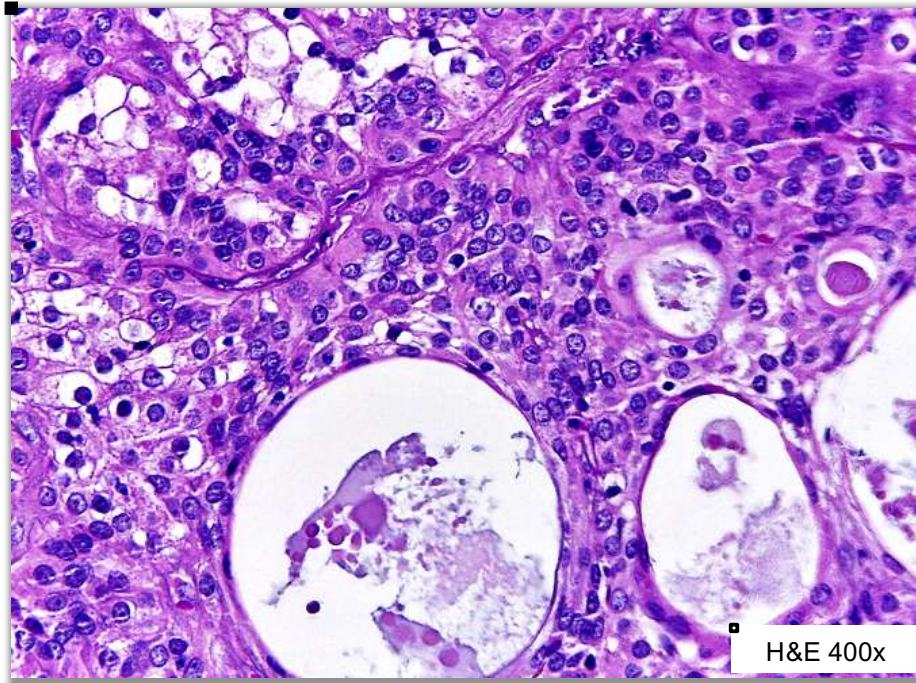


Fig. 18. Fotomicrografía con HyE de estructuras microquísticas con un contenido proteínico. (PATOLOGÍA DEPEI FO UNAM)

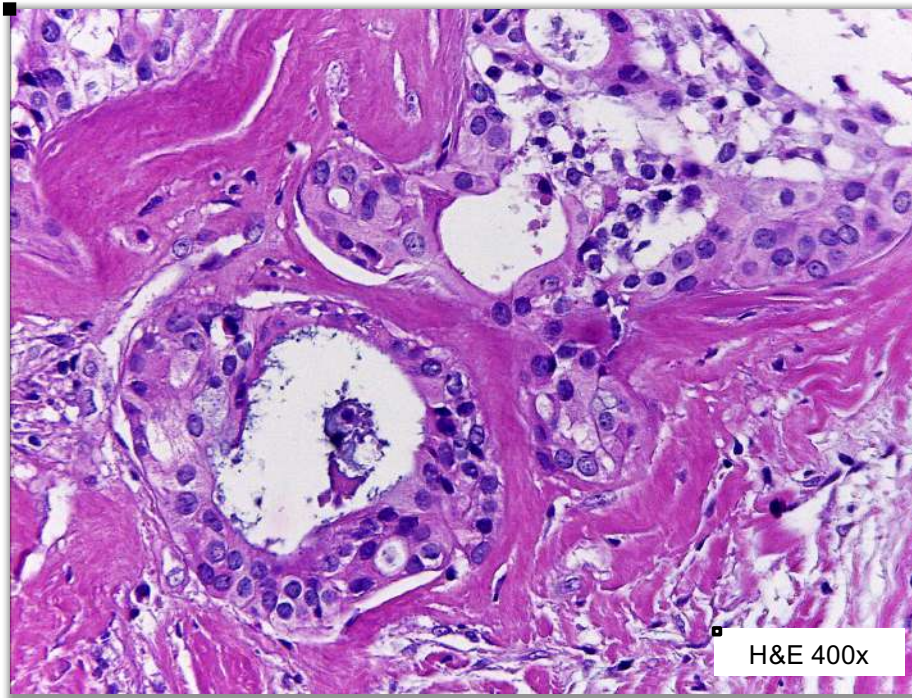


Fig. 18. Fotomicrografía con HyE de estructuras tipo ductal y células mucosecretoras. (PATOLOGÍA DEPEI FO UNAM)

Los hallazgos morfológicos fueron consistentes con un adenocarcinoma con patrón microquístico, cuyos diagnósticos diferenciales incluían: carcinoma de células acinares, carcinoma secretor y carcinoma polimorfo, para lo cual se realizaron estudios adicionales con inmunohistoquímica cuyos resultados son consistentes fueron proteína S100 positivo en células, mamaglobina negativo, citoqueratina 7 positivo, galectina 3 negativo, p63 negativo, DOG-1 positivo focal. Los hallazgos microscópicos y expresión inmunohistoquímica apoyaron el diagnóstico de Adenocarcinoma Cribiforme de Glándulas Salivales Menores de Bajo Grado.

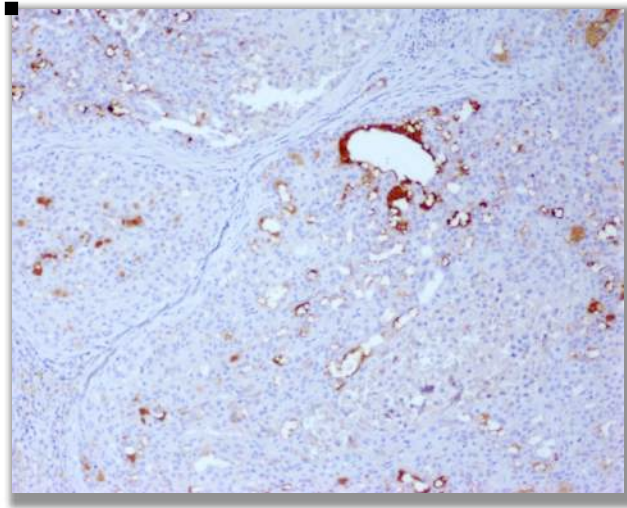


Fig. 19. Fotomicrografía con anticuerpo DOG-1, en el citoplasma de las células luminales (UNAM)

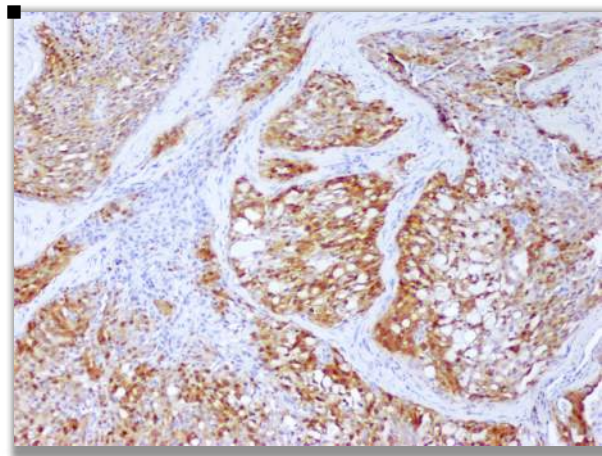


Fig. 20. Fotomicrografía con anticuerpo, en citoplasma de manera difusa en la neoplasia. (UNAM)

10. Discusión.

Actualmente el adenocarcinoma cribiforme de las glándulas salivales, se clasifica como un subtipo del adenocarcinoma polimorfo por la OMS (2017), sin embargo, aún se discute si se trata de una neoplasia distinta que comparte algunas características y difiere en otras como localización, citología, arquitectura histológica y progresión, ya que encontrándose casos de ACGSM con metástasis regionales, cuando no existen casos de AP con este potencial (21).

Con base en los resultados obtenidos en el perfil inmunofenotípico de la lesión se puede determinar lo siguiente: los marcadores expresados en la base de datos consultada entre los años 2009 a 2019 (FO UNAM) de las entidades diagnosticadas como adenocarcinoma polimorfo coinciden en la expresión en un alto porcentaje de proteína S100.

Así también, a través de la realización del perfil inmunofenotípico de la lesión en cuestión podemos descartar las similitudes entre los diagnósticos previamente realizados.

Aunque el perfil para las siguientes proteínas coincidan en un 80%-90%, es decir, la expresión de la proteína S100 (>90%), mamaglobina, GATA3, SOX10, DOG-1 (expresión apical), p63/p40 resulta positiva tanto en el Carcinoma Secretor como en el Adenocarcinoma Polimorfo y el Adenocarcinoma Cribiforme de Glándulas Salivales Menores, las características morfológicas son indicativas de ACGSM, pues en el Carcinoma Secretor se esperaría observar un patrón lobular infiltrativo y la neoplasia en cuestión más allá de lobular se observa cribiforme.(18,21)

Por otro lado, podemos descartar también la clasificación de esta lesión como Adenocarcinoma NOS (Not Otherwise Specified), ya que los hallazgos histológicos de la lesión si presentan un aspecto más característico del ACGSM, pues más allá de observar polimorfismo celular, característica de

Adenocarcinoma NOS, reafirmamos la presencia de crecimiento infiltrativo cribiforme. Esta afirmación se comprueba con los resultados del perfil inmunohistoquímico, pues la compatibilidad en más del 80% de los anticuerpos estudiados nos indica la similitud con esta neoplasia, recordando que el Adenocarcinoma NOS no presenta características inmunofenotípicas propias.(18,30)

El Adenocarcinoma Polimorfo y el Adenocarcinoma Cribiforme de Glándulas Salivales Menores se presentan como entidades cuyas características son muy similares. A pesar de que existen autores como Michael y cols (21) que avalan y justifican el reconocimiento del ACGSM como una entidad aislada del AP, analizamos las mínimas discrepancias entre ambas neoplasias y siendo nuestro principal objetivo el estudio inmunohistoquímico, encontramos los marcadores expresados de manera constante en ambas entidades. (21)

Si bien hemos realizado una revisión acerca de las neoplasias tanto benignas y malignas de las glándulas salivales, el patrón de crecimiento cribiforme es una constante en varias entidades, lo cual puede indicar que las lesiones que lo presentan se encuentran en algún proceso de degeneración celular (degeneración microquística) y más allá de representar una característica fundamental distintiva, puede solo representar un comportamiento biológico diferente, razón por la cual existan pequeñas variaciones en los marcadores expresados entre el AP y el ACGSM.

El comportamiento biológicamente complejo de las neoplasias de las glándulas salivales resulta muchas veces en la difícil tarea de justificar un diagnóstico preciso sólo a través de la evaluación de las características morfológicas.

En la actualidad, los exámenes de inmunohistoquímica resultan la base para establecer un diagnóstico certero e, incluso poder determinar el origen de la lesión mediante la expresión de anticuerpos específicos.

Las características histológicas, empero, predisponen el panorama acerca de la patogénesis de la lesión; el observar polimorfismo en la agrupación celular y de sus componentes nos puede explicar el grado de diferenciación o no diferenciación celular. Particularmente, en los tumores de las glándulas salivales, la presencia de diversos patrones de crecimiento en una sola lesión resulta un hallazgo común.

Entre otras discrepancias, el patrón de crecimiento cribiforme se presenta en lesiones de grado bajo como el AP y ACGSM, y de medio a alto grado como en el ACA, por ende, destacó la necesidad del análisis del espectro inmunofenotípico para concluir un adecuado diagnóstico.

11. Conclusiones.

Tras haber realizado una minuciosa revisión de la literatura, así como exámenes de inmunohistoquímica se determinó que la entidad presentada se trata de un Adenocarcinoma Polimorfo en su variante cribiforme, dadas sus marcadas características histológicas.

La evolución de las técnicas microscópicas a través de tinciones específicas para ciertos anticuerpos, es decir, la inmunohistoquímica, goza actualmente de un alto valor diagnóstico, el cual, además de todas las características en conjunto del AP y ACGSM, justifican el hecho de que se considere por la OMS al ACGSM como un subtipo del AP, pues si bien, su arquitectura es similar para adenocarcinomas de agresividad intermedia, su capacidad de infiltración es mucho mayor al AP convencional, e inclusive el perfil inmunohistoquímico de ambas lesiones son compatibles entre sí en un porcentaje mayor al 80%. Sin embargo el ACGSM es variable variables ya que puede no expresar ps100 y mamaglobina.

12. Referencias Bibliográficas.

1. Hernández P, Juan C. Historical evolution of the Polymorphous Adenocarcinoma. *Head & Neck Pathology*. 2018; 13:415-422.
2. Ellis L, Auclair L. *Tumors of the Salivary Glands*. 3th Ed. USA. Armed Forces Institute of Pathology. 1996. 1-24p.
3. Vander P, Vincent & cols. Polymorphous adenocarcinoma of the salivary glands: reappraisal and update. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018; 275: 1681-1695.
4. Seethala R Raja, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head & Neck Pathology*. 2017; 11: 55-67.
5. Ross M. H, W. Pawlina. *Histología: texto y atlas de Biología Celular y Molecular*. Ed. Panamericana, 6ª ed., 2013
6. Gartner LP, Hiatt J. *Histología: texto y atlas*. 3ª Ed. Edit McGraw-Hill Interamericana Editores SA. México. 2011.
7. Dardick I. *Salivary Gland Tumor Pathology*. Hong Kong. IGAKU-SHOIN Medical Publishers Inc. 1996. 17-29p.
8. Libro patología robins.
9. Carlson R Eric, Schlieve Thomas. *Salivary Gland Malignancies*. *Oral Maxillofacial Surgery*. 2019; 31: 125-144.
10. Seethala R Raja. *Salivary Gland Tumors Current Concepts and Controversies*. *Surgical Pathology*. 2017; 10:155-176.
11. Badlani James, Gupta Ruta. Primary salivary gland malignancies: a review of clinicopathological evolution, molecular mechanisms and management. *ANZ Journal of Surgery*. 2018. 88; 152-157.
12. Lester DR T, Bishop AJ. *Head and Neck Pathology*. 3th Ed. USA. Elsevier. 2019. 284-361p.
13. Neville W. B., Damm D. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 4th Ed. USA. Elsevier. 2016.

14. Nagao T. "Dedifferentiation" and High-Grade Transformation in Salivary Gland Carcinomas. *Head & Neck Pathology*. 2013. 7: S37-S47.
15. Cheuk W, Chan J K C. Advances in salivary gland pathology. *Histopathology Queen Elizabeth Hospital Hong Kong*. 2007. 51: 1-20.
16. Sebastiao M AP, Xu B & cols. Histologic spectrum of polymorphous adenocarcinoma of the salivary gland harbor genetic alterations affecting PRKD genes. *Modern Pathology*. 2020. 33: 65-73.
17. Katabi Nora, Xu Bin. Salivary gland neoplasms: diagnostic approach with focus on patterns of recognition and useful ancillary tools. *Mini-Symposium: Head & Neck Pathology*. 2018. 180-188.
18. Skalova et al. The Role of Molecular Testing in the Differential Diagnosis of Salivary Gland Carcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*. 2018. 42(2); E11-E27.
19. Vadla P, Pathipaka S. Polymorphous adenocarcinoma of the oral cavity: A skeptical case mimicking lobular carcinoma of breast and gastric carcinoma. *Journal of Oral & Maxillofacial Pathology*. 2018. 22: S0-4.
20. Soares B, Martinez EF. Factors that may influence polymorphous low-grade adenocarcinoma growth. *Virchows Archiv*. 2017. 470: 437-443.
21. Michal M, Kacerosvka D, Kazakov D. Cribriform Adenocarcinoma of the Tongue and Minor Salivary Glands: A Review. *Head & Neck Pathology*. 2013. 7: S3-S11.
22. Boyd Alan S. Cutaneous Metastases From a Cribriform Adenocarcinoma of the Minor Salivary Glands. *The American Journal of Dermopathology*. 2019. 0, 00.1-3.
23. Brierley D, Green D. Cribriform adenocarcinoma of the minor salivary glands arising in the epiglottis-a previously undocumented occurrence. *Oral And Maxillofacial Pathology*. 2017. 123: 4. E117-E122.
24. Pagano A, Dennis K. Cribriform Adenocarcinoma of the Minor Salivary Gland Arising in the Tonsil with Metastasis to a Cervical Lymph Node: A

- Case Report with Description to Fine Needle Aspiration Cytology. *Diagnostic Cytopathology*. 2017. 45: 5. 468-471.
25. Wiley et al. Histologic and Immunohistochemical identification of cribriform adenocarcinoma. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 2017. 124: 1. 45-51.
 26. Gailey et al. Cribriform Adenocarcinoma of Minor Salivary Gland: A Report of Two Cases With an Emphasis on Cytology. *Diagnostic Cytopathology*. 2014. 42: 12. 1085-1090.
 27. Kakkar et al. Fine needle aspiration cytology of cribriform adenocarcinoma of minor salivary gland, a recently defined entity. *Cytopathology*. 2019. 30. 662-666.
 28. Schwarz S, Müller M. Morphological heterogeneity of oral salivary gland carcinomas: A clinicopathologic study of 41 cases with long term follow-up emphasizing the overlapping spectrum of adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2011. 4: 4. 336-348.
 29. Brown et al. MiR-455-3p, miR-150 and miR-375 are aberrantly expressed in salivary gland adenoid cystic carcinoma and Polymorphous adenocarcinoma. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2019. 48. 840-845.
 30. Worrall D, Brant J. Cribriform Adenocarcinoma of the Tongue and Minor Salivary Gland: Transoral Robotic Surgical Resection. *Journal for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 2015. 77. 87-92.
 31. Rooper L. Challenges in Minor Salivary Gland Biopsies: A Practical Approach to Problematic Histologic Patterns. *Head And Neck Pathology*. 2019. 13. 476-484.
 32. SOX10 is a novel marker of acinus and intercalated duct differentiation in salivary gland tumors: a clue to the histogenesis for tumor diagnosis



33. Salivary gland tumors: Molecular characterization and therapeutic advances for metastatic disease.