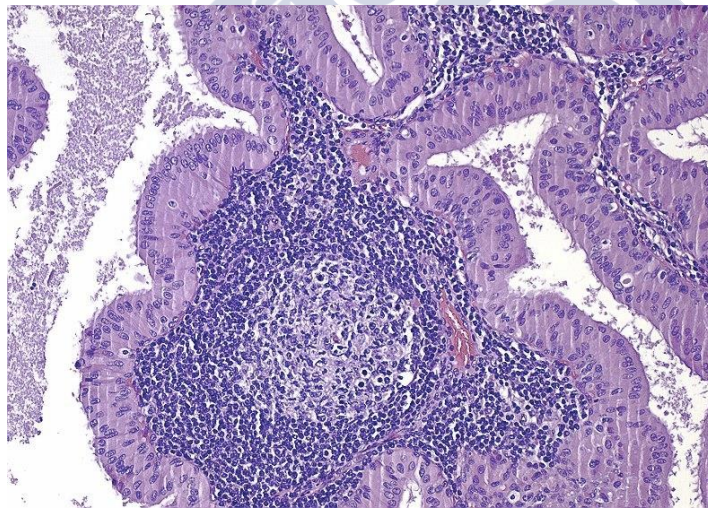


Tesis Doctoral

**PATOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES.
ESTUDIO DE PREVALENCIA CLÍNICO, HISTOPATOLÓGICO
E INMUNOHISTOQUÍMICO A MÁS DE 10 AÑOS**



Paula López Pazos

Santiago de Compostela, 2015





TESIS DOCTORAL

PATOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES. ESTUDIO DE PREVALENCIA CLÍNICO, HISTOPATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO A MÁS DE 10 AÑOS

Fdo.

Paula López Pazos

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOGÍA

SANTIAGO DE COMPOSTELA, 2015





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA
Departamento de Estomatoloxía

D. ABEL GARCÍA GARCÍA, Profesor Titular de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela; D. MARIO PÉREZ SAYÁNS GARCÍA, Profesor Asociado de Clínica Odontológica Integrada de Adultos de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela

CERTIFICAN

Que la presente Tesis Doctoral titulada "PATOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES. ESTUDIO DE PREVALENCIA CLÍNICO, HISTOPATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO A MÁS DE 10 AÑOS", ha sido elaborada por Dña. PAULA LÓPEZ PAZOS bajo nuestra dirección, hallándose concluida autorizamos su presentación a fin de que pueda ser defendida ante el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide la presente certificación en Santiago de Compostela a 11 de Noviembre de 2015.

Prof. Dr. D. Abel García García

Prof. Dr. D. Mario Pérez Sayáns García



A mi hija Lara Rocío





Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que me han prestado ayuda y colaboración en la realización de esta tesis doctoral:

A mi familia,

A mi hija Lara Rocío, que en mi vientre compartió conmigo las horas de dedicación, me inspiró y fue mi confidente.

A mi marido, por su paciencia, su comprensión, su apoyo y por facilitarme en todo momento el día a día.

A mi madre, por entenderme y respetar esta y otras decisiones de mi vida.

A mi padre, por ser el pilar fundamental de mi vida, por empujarme en la consecución de mis objetivos, sin su estímulo nada hubiese sido posible.

A mis directores

A Mario, por su apoyo, confianza, por estar ahí en cada momento, pero sobre todo por su amistad.

A Abel, por hacérmelo tan sencillo, por su confianza y amistad. Y a María José, por el impulso en esta ilusión y en otras muchas, pero lo más importante, su cariño.

A Mercedes Gallas, por darme el empujón necesario en el momento preciso, si no fuese por ella este proyecto quedaría olvidado en un archivo de ordenador.

A José Manuel Peñaranda por su inestimable ayuda en la realización de esta tesis doctoral.

A Xabier Marichalar-Mendia, por su ayuda con la estadística, su paciencia y preocupación por este trabajo.

A Ana Faraldo García, por su estímulo, por transmitirme siempre la calma necesaria para que no decayese el esfuerzo.

A María Jesús Ladra, por su ánimo, pero sobre todo por estar siempre.

A todos mis amigos y compañeros de trabajo, por vuestra atención, comprensión y apoyo.



ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	19
I.1. LA GLÁNDULA SALIVAL NORMAL	19
I.1.1. EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES.....	20
I.1.2. ANATOMÍA MACROSCÓPICA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES	23
I.1.2.1. GLÁNDULA PARÓTIDA.....	23
I.1.2.2. GLÁNDULA SUBMAXILAR	25
I.1.2.3. GLÁNDULA SUBLINGUAL.....	28
I.1.2.4. GLÁNDULAS SALIVARES MENORES	29
I.1.3. HISTOLOGÍA	29
I.1.3.1. PARÉNQUIMA GLANDULAR.....	30
I.1.3.2. ESTROMA GLANDULAR	34
I.1.4. FISIOLOGÍA. LA SALIVA.....	34
I.2. PATOLOGÍA NO TUMORAL DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES. CLASIFICACIÓN.....	38
I.2.1. ANOMALÍAS DEL DESARROLLO	38
I.2.2. ALTERACIONES FUNCIONALES	38
I.2.2.1. SIALORREA O PTIALISMO	38
I.2.2.2. XEROSTOMÍA.....	39
I.2.2.3. QUISTES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES	40
I.2.3. ALTERACIONES INFLAMATORIAS. SIALOADENITIS.....	41
I.2.4. SIALOLITIASIS	42
I.2.5. TRAUMATISMOS	43
I.2.6. SIALOADENOSIS	43
I.2.7. GRANDES SÍNDROMES SALIVALES Y LESIONES NO CLASIFICABLES	44
I.3. PATOLOGÍA TUMORAL DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES. CLASIFICACIÓN	44
I.4. TUMORES EPITELIALES BENIGNOS	47
I.4.1. ADENOMA PLEOMORFO	47
I.4.2. ADENOMA DE CÉLULAS BASALES.....	49
I.4.3. TUMOR DE WARTHIN.....	51
I.4.4. ONCOCITOMA	54
I.4.5. ADENOMA CANALICULAR	56
I.4.6. CISTADENOMA.....	58
I.4.7. MIOEPITELIOMA	59
I.4.8. ADENOMA SEBÁCEO Y LINFADENOMA SEBÁCEO	60

I.4.9. PAPILOMA DUCTAL INVERTIDO	62
I.4.10. PAPILOMA INTRADUCTAL	63
I.4.11. SIALOADENOMA PAPILÍFERO	63
I.5. TUMORES EPITELIALES MALIGNOS	64
I.5.1. CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE	64
I.5.2. ADENOCARCINOMA SIN OTRA ESPECIFICACIÓN	67
I.5.3. ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES.....	69
I.5.4. CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTICO	71
I.5.5. ADENOCARCINOMA POLIMORFO DE BAJO GRADO.....	73
I.5.6. CARCINOMA EX ADENOMA PLEOMORFO.....	74
I.5.7. ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS BASALES.....	76
I.5.8. CISTADENOCARCINOMA	78
I.5.9. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS PRIMARIO	81
I.5.10. CARCINOMA INDIFERENCIADO (DE CÉLULAS GRANDES).....	84
I.5.11. ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS	86
I.5.12. CARCINOMA EPITELIAL-MIOEPITELIAL.....	87
I.5.13. CARCINOMA SALIVAR DUCTAL	89
I.5.14. CARCINOMA INDIFERENCIADO DE CÉLULAS PEQUEÑAS.....	91
I.5.15. CARCINOMA MIOEPITELIAL	93
I.5.16. CARCINOMA LINFOEPITELIAL.....	94
I.5.17. CARCINOMA ONCOCÍTICO	97
I.5.18. CARCINOSARCOMA.....	98
I.5.19. CARCINOMA ADENOESCAMOSO	100
I.5.20. ADENOMA PLEOMORFO METASTATIZANTE.....	101
I.5.21. ADENOCARCINOMA Y LINFADENOCARCINOMA SEBÁCEOS	102
I.5.22. ADENOCARCINOMA MUCINOSO	102
I.5.23. SIALOBLASTOMA.....	103
I.6. TUMORES MESENQUIMALES	104
I.6.1. BENIGNOS	104
I.6.1.1. HEMANGIOMA	104
I.6.1.2. LIPOMA.....	105
I.6.1.3. LINFANGIOMA.....	105
I.6.1.4. TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO	106
I.6.2. MALIGNOS	106
I.7. LINFOMAS	107

I.8. DIAGNOSTICO HISTOLÓGICO DE PATOLOGÍA DE GLÁNDULAS SALIVALES	107
I.9. DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO POR PAAF DE LESIONES DE GLÁNDULAS SALIVALES	110
I.10. VALOR PRONÓSTICO DE KI-67 EN TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES	111
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	115
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	121
III.1. MUESTRA	121
III.2. MÉTODOS.....	123
III.2.1. REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS	123
III.2.2. ESTUDIO DE EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA	123
III.2.2.1 CONSTRUCCIÓN DE MICROARRAYS DE TEJIDO (TMA)	123
III.2.2.2. INMUNOHISTOQUÍMICA	124
III.2.2.3 DIGITALIZACIÓN DE LA IMAGEN	124
III.2.2.4 EVALUACIÓN DE LA EXPRESIÓN	125
III.2.3. VARIABLES CONSIGNADAS.....	125
III.2.3.1. POBLACIÓN GENERAL	125
III.2.3.2. TUMORES MALIGNOS	127
III.2.3.3. TUMORES BENIGNOS	129
III.2.4. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	130
III.2.5. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	132
III.2.6. ASPECTOS ÉTICOS	132
IV. RESULTADOS	135
IV.1. RESULTADOS GENERALES DE LA MUESTRA	135
IV.1.1. LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES	135
IV.1.1.1. LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN Y LA EDAD MEDIA	136
IV.1.1.2. LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN Y SEXO.....	137
IV.1.2. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO. TIPO DE PATOLOGÍA (AGRUPADO).....	138
IV.1.2.1. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y EDAD MEDIA	139
IV.1.2.2. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y SEXO	141
IV.1.2.3. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y LOCALIZACIÓN	143
IV.1.3. DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO	145
IV.1.4. MALIGNIDAD	146

IV.1.5. CONCORDANCIA ENTRE DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	147
IV.1.6. FRECUENCIA DE TUMORES BENIGNOS VS. MALIGNOS	147
IV.2.RESULTADOS DE LA MUESTRA DE TUMORES MALIGNOS	148
IV.2.1. SEXO.....	148
IV.2.2. EDAD.....	149
IV.2.3 DIAGNÓSTICO DEFINITIVO AGRUPADO.....	150
IV.2.3.1.DIAGNÓSTICO DEFINITIVO AGRUPADO Y EDAD MEDIA.....	151
IV.2.3.2. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO AGRUPADO Y SEXO.....	152
IV.2.3. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO. HISTOLOGÍA DEL TUMOR	154
IV.2.4. LOCALIZACIÓN	155
IV.2.4.1. LOCALIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	156
IV.2.4.2. LOCALIZACIÓN Y EDAD MEDIA.....	157
IV.2.4.3. LOCALIZACIÓN Y SEXO	158
IV.2.5 DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO.....	159
IV.2.6 RECIDIVA.....	160
IV.2.6.1 RECIDIVA Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO AGRUPADO	160
IV.2.6.2. RECIDIVA Y MEDIA DE EDAD.....	162
IV.2.6.3. RECIDIVA Y SEXO.....	162
IV.2.7. ÉXITUS.....	163
IV.2.7.1. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y ÉXITUS.....	163
IV.2.8. FRECUENCIA DE DIAGNÓSTICOS DE TUMORES MALIGNOS ANUALES. TASA DE INCIDENCIA. AÑOS 2000 AL 2013	165
IV.2.9. CONCORDANCIA ENTRE DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	166
IV.3. RESULTADOS DE LA MUESTRA DE TUMORES BENIGNOS	167
IV.3.1 SEXO.....	167
IV.3.2 EDAD.....	167
IV.3.3. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO. TIPO HISTOLÓGICO.....	168
IV.3.3.1. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y EDAD MEDIA.....	170
IV.3.3.2 DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y EDAD EN DECENIOS. ADENOMA PLEOMORFO. TUMOR DE WARTHIN.....	172
IV.3.3.3 DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y SEXO.....	174
IV.3.3.4. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y LOCALIZACIÓN	175
IV.3.4. LOCALIZACIÓN	177
IV.3.4.1. LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN Y EDAD MEDIA.....	178

IV.3.4.2. LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN Y SEXO.....	179
IV.3.5. DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO.....	180
IV.3.6. RECIDIVA.....	181
IV.3.6.1. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y RECIDIVA.....	181
IV.3.7. CONCORDANCIA ENTRE DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	183
IV.4. RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA. TUMORES MALIGNOS	183
IV.4.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA MALIGNIDAD O NO DEL TUMOR	184
IV.4.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL SEXO.....	185
IV.4.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON RECIDIVA, NO RECIDIVA Y METÁSTASIS.....	186
IV.4.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON TUMORES MALIGNOS EN RELACIÓN A LA LOCALIZACIÓN.....	188
IV.5. CORRELACIÓN CITOISTOLÓGICA DE TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES DE PARÓTIDA Y SUBMAXILAR.....	189
IV.5.1 FRECUENCIA EN LA REALIZACIÓN DE PAAF DE LESIONES DE GL. SALIVALES.....	189
IV.5.2 CORRELACIÓN CITOISTOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO DEL TOTAL DE LAS LESIONES A ESTUDIO MEDIANTE PAAF.....	190
IV.6. ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO. ÍNDICE K-67. TUMORES EPITELIALES MALIGNOS	193
IV.6.1. ÍNDICE KI67/HISTOLÓGICA DEL TUMOR.....	193
IV.6.2. MEDIA ÍNDICE K-67/GÉNERO.....	197
IV.6.3. ÍNDICE KI-67/LOCALIZACIÓN	198
IV.6.4. ÍNDICE KI67/RECIDIVA	198
IV.6.5. ÍNDICE KI-67/SUPERVIVENCIA	199
I. DISCUSIÓN.....	201
VI. CONCLUSIONES	225
VII. BIBLIOGRAFÍA	228
I. ANEXO.....	265



I. INTRODUCCIÓN





I. INTRODUCCIÓN

Las glándulas salivales son un elemento fundamental en el equilibrio fisiológico de la cavidad oral y de sus funciones: masticación, gustación, deglución y fonación. La saliva producida por estas glándulas genera la película salival que tapiza de forma permanente toda la superficie de esta región anatómica. Embriológicamente derivadas de una invaginación del epitelio bucal, las glándulas salivales se dividen en tres pares de glándulas salivales principales: parótida, submandibular y sublingual, también lo hacen en numerosas glándulas salivales accesorias distribuidas por casi toda la superficie de la mucosa bucal. El conjunto de estas glándulas puede verse implicado en una gran cantidad de afecciones relacionadas con la propia estructura de estos elementos anatómicos (acinos y conductos excretores) o con su estructura celular. Estas enfermedades abarcan desde lesiones inflamatorias e infecciosas hasta afecciones tumorales, alteraciones funcionales y enfermedades sistémicas(1-3).

Los tumores de glándulas salivares son lesiones poco comunes, representan alrededor de entre el 3% y el 6% de todos los tumores de cabeza y cuello (4). La incidencia global de estos tumores es entre el 0,4-13,5 por cada 100.000 habitantes por año (5-8). Son neoplasias compuestas por grupos de tumores muy heterogéneos con escenarios histológicos muy variables. La localización del tumor, edad y distribución por sexo varía entre las diferentes áreas geográficas y grupos étnicos. (5,9)

I.1. LA GLÁNDULA SALIVAL NORMAL

El sistema de glándulas salivales constituye un grupo de glándulas distintas desde un punto de vista anatómico y fisiológico, sus conductos excretores

abocan a la cavidad oral a través de la mucosa oral y orofaríngea, y sus secreciones combinadas constituyen la saliva, que permite una correcta lubricación de la cavidad oral así como el inicio de la digestión.

El sistema glandular está constituido por tres pares de glándulas salivales mayores que corresponden a las glándulas parótidas, submaxilares y sublinguales (Figura 1) y cientos de glándulas salivales menores situadas en su mayor parte en la lámina propia de la mucosa o en la submucosa de la cavidad bucal y ampliamente distribuidas por toda la mucosa del tracto aerodigestivo superior, distribuidas por el paladar, bajo la mucosa labial, yugal y el suelo de boca, así como en la porción posterior y marginal de la lengua. Pero cada una de las glándulas salivales tienen una función distinta: unas son serosas, otras mucosas y otras de tipo mixto(10,11).

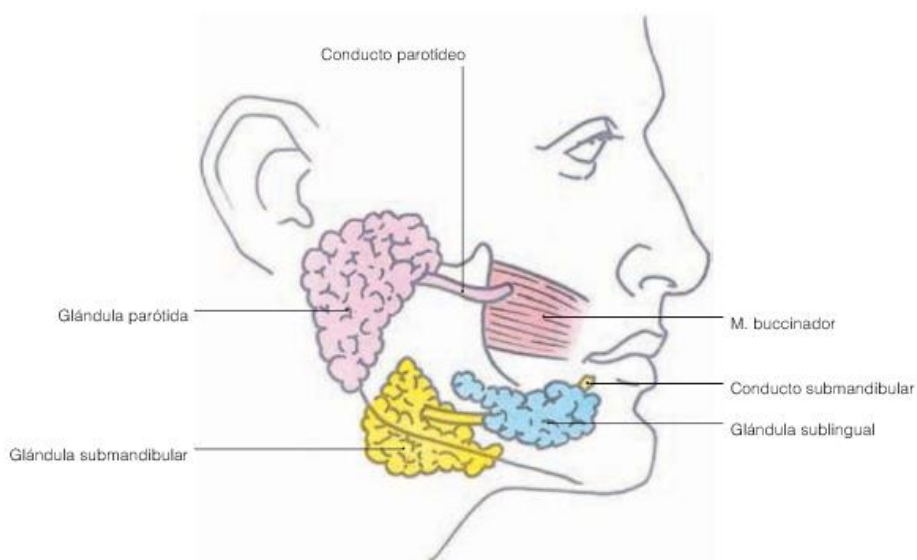


Figura 1.Situación de las glándulas salivares mayores(12)

I.1.1. EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

El mayor interés del estudio embriológico de la parótida es que ayuda a la comprensión de las desembriopatías del primer surco ectodérmico.

El esbozo de la **glándula parótida** es el primero en aparecer, haciéndolo hacia la 7ª semana, mediante una evaginación epitelial del estomodeo, formando un engrosamiento o mamelón epitelial (primordio) que se

desarrolla hacia arriba y hacia atrás en el espesor del mesénquima del primer arco entre los procesos maxilar y mandibular. Continúa por dentro del cartílago de Meckel para dirigirse al esbozo muscular masetérico. El esbozo de la glándula penetra en el futuro espacio parotídeo a la 9ª semana (embrión de 32 mm); el crecimiento se realiza por dicotomía progresiva de esbozo principal que va dando lugar a cordones sólidos que penetran en el mesénquima subyacente terminando en unos bulbos de 10-12 células. Así aparecen, primero, los canales de 3º orden, después sobre la 10ª semana, los de 4º (embrión de 37 mm) y así se va constituyendo un arbolillo epitelial macizo, mientras el mesénquima adyacente sufre condensaciones celulares alrededor de estas ramificaciones. Las ramas nerviosas tèmpero-faciales del nervio facial son superficiales con relación al esbozo glandular, mientras que las ramas cérvico-faciales son más profundas. En su crecimiento mantiene una conexión con la cavidad bucal a nivel de la mucosa yugal.

En fase temprana, el nervio facial se sitúa completamente en profundidad con relación al primordio glandular y en el estadio de 37 mm aparecen los primeros brotes glandulares de crecimiento interno o medial que se infiltran entre las ramas del nervio, rodeándolas, para formar el futuro lóbulo profundo de la glándula. No hay un acuerdo sobre el desarrollo único o separado de los lóbulos superficial y profundo así como de las relaciones entre la glándula y el nervio facial durante su desarrollo. En el embrión de 80 mm el nervio facial se sitúa medialmente respecto al 80% de los acinos que forman el esbozo glandular. Embriológicamente no se puede diferenciar lóbulo superficial de profundo ya que solo hay un único esbozo. Los cordones sólidos con el tiempo sufren un proceso de ahuecamiento originando el sistema de conductos ramificados de la glándula. Los segmentos terminales, que en principio no son más que abultamientos macizos del arbolillo de 2 ó 3 células, se diferencian formando las genuinas unidades de secreción: acinos. De este modo las células próximas a la luz de estos segmentos se diferencian en células acinares, o tubulacinosas, mientras que la capa de células periféricas se transforma en células mioepiteliales. Al mismo tiempo el mesénquima

circundante madura y constituye el estroma conectivo, incluyendo vasos y nervios. Las parótidas permanecen hasta fases avanzadas del desarrollo fetal rodeadas de mesénquima más o menos diferenciado. En ocasiones es posible visualizar el componente epitelial parotídeo ramificándose libremente a distancia de la cavidad bucal, siendo esta la explicación de la frecuente aparición de ectopias parotídeas, así como su asociación con tejido linfoide (nódulos linfáticos intraparotídeos, inclusiones parotídeas en ganglios linfáticos regionales e, incluso, procesos tumorales salival-linfoide asociados, como los cistoadenolinfomas), mucho más frecuente a nivel parotídeo que en el resto de las glándulas.

El primordio de la **glándula submaxilar** es visible en embriones de 13 mm como una invaginación sólida a nivel del suelo de la boca. El crecimiento se produce rápidamente manteniendo una comunicación con la cavidad oral a través de un cordón primeramente lateral respecto a la lengua, que poco a poco se torna más medial.

La **glándula sublingual** se desarrolla en embriones de 20 mm como un engrosamiento a nivel del surco gingivolabial, adyacente al lugar de desarrollo de la glándula submaxilar. El conducto mayor puede permanecer unido al de esta glándula o ser independiente, pudiendo abrirse otros conductos menores a la luz bucal procedentes de nidos de tejido glandular.

Las **glándulas salivales menores**, o de Von Ebner, se desarrollan más tarde, en el tercer mes de gestación. Las glándulas salivales menores se encuentran distribuidas en la submucosa de la cavidad bucal y se las denomina de acuerdo a la región en la que se encuentran: labiales, palatinas, linguales, genianas y glosopalatinas. El proceso de embriogénesis es común a todas las glándulas salivales menores y cada una de ellas se origina en un lugar específico de la mucosa del estomodeo. Primeramente, se produce un engrosamiento del epitelio en el sitio donde la glándula verterá sus secreciones, de allí se origina un brote epitelial en forma de cordón celular macizo que se invagina en el ectomesénquima subyacente y se ramifica dicotómicamente en su extremo distal. Posteriormente, los cordones

desarrollan una luz en su interior transformándose en conductos y los extremos distales se diferencian en unidades secretoras(13,14).

I.1.2. ANATOMÍA MACROSCÓPICA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

I.1.2.1. GLÁNDULA PARÓTIDA

La región parotídea está ocupada por la glándula parótida y el nervio facial, situada en la parte alta y lateral del cuello, con una cara cutánea cervicofacial y otra interna, inmediata a la faringe. Dentro de las glándulas salivales mayores, la parótida es la de mayor tamaño, su secreción es serosa, de aspecto lobulado, bastante irregular ya que durante el desarrollo queda modelada por las estructuras óseas con las que se relaciona, coloración amarillenta en el cadáver y ligeramente sonrosada en el vivo, con un peso aproximado de 25-30 gramos. Se aloja en la fosa retromandibular, posterior a la rama ascendente mandibular y en una posición anteroinferior al conducto auditivo externo. Está englobada en una cápsula fibrosa, esta envía unos finos tabiques que hacen que la glándula esté muy adherida a su cápsula que, a su vez, se adhiere a estructuras vecinas, borde anterior del esternocleidomastoideo y a la mastoides, a la aponeurosis cervical superficial y a la articulación temporomandibular. Esta extensión posterocaudal que la relaciona con la mastoides y el músculo esternocleidomastoideo clínicamente suele denominarse “cola de la parótida”.

La glándula parótida queda englobada dentro de la llamada celda parotídea, adaptándose perfectamente a las paredes de la celda. Como dicha celda tiene una forma prismaticotriangular presenta unas caras anterior, posterior, lateral, superior e inferior. La glándula tiene, igualmente, tres bordes: anterior, posterior y medial. El nervio facial penetra en la glándula por su zona posterior, entre los músculos estilohioideo y digástrico, en su interior forma un plexo que divide la glándula en los lóbulos superficial y profundo. La arteria carótida externa atraviesa la glándula entre los ligamentos estilohioideo y estilomandibular. En la parte superior de la

glándula dicha arteria da dos ramas terminales: las arterias temporal superficial y la maxilar, división que se hace prácticamente en el plano del cóndilo de la mandíbula. La vena yugular externa, que también atraviesa la glándula, resulta de la confluencia de las venas homólogas a las arterias temporal superficial y maxilar.

El conducto de secreción parotídeo o de **Stenon** (ductus parotideus) tiene aproximadamente 5 cm de longitud y 3 mm de diámetro. Se dirige horizontalmente hacia delante, desde el borde anterior de la glándula, situándose por fuera del músculo masetero en un desdoblamiento de su aponeurosis, en el borde anterior de este músculo. Se incurva, rodeando la bola adiposa de Bichat, para ingresar en la cavidad bucal, atravesando el músculo buccinador y discurriendo bajo la mucosa. Desemboca a nivel del segundo molar superior. Un dedo colocado a lo largo del borde inferior del arco cigomático y en dirección hacia la comisura bucal nos indica la situación del conducto parotídeo y su terminación aproximadamente en la zona de la punta del dedo. Su desembocadura puede observarse pidiendo al paciente que abra la boca y explorando al nivel del cuello del segundo molar superior, se encontrará sobre la pared yugal un pequeño repliegue mucoso o carúncula. Si se le da al enfermo una rodaja de limón se puede ver cómo al nivel de dicha carúncula sale la secreción salivar. Los cálculos del conducto parotídeo pueden dar dolor en la zona, particularmente cuando aumenta la producción de saliva al empezar el paciente a comer, o en la exploración, cuando se le da al enfermo una rodaja de limón, por la distensión rápida de la zona debida al bloqueo. La glándula parótida recibe su irrigación de los vasos que la atraviesan, la arteria carótida externa y la arteria temporal superficial, el drenaje venoso hacia la vena retromandibular. Los vasos linfáticos drenan hacia los ganglios linfáticos parotídeos, y por lo tanto hacia los ganglios linfáticos cervicales superficiales y profundos. (Figura 2)

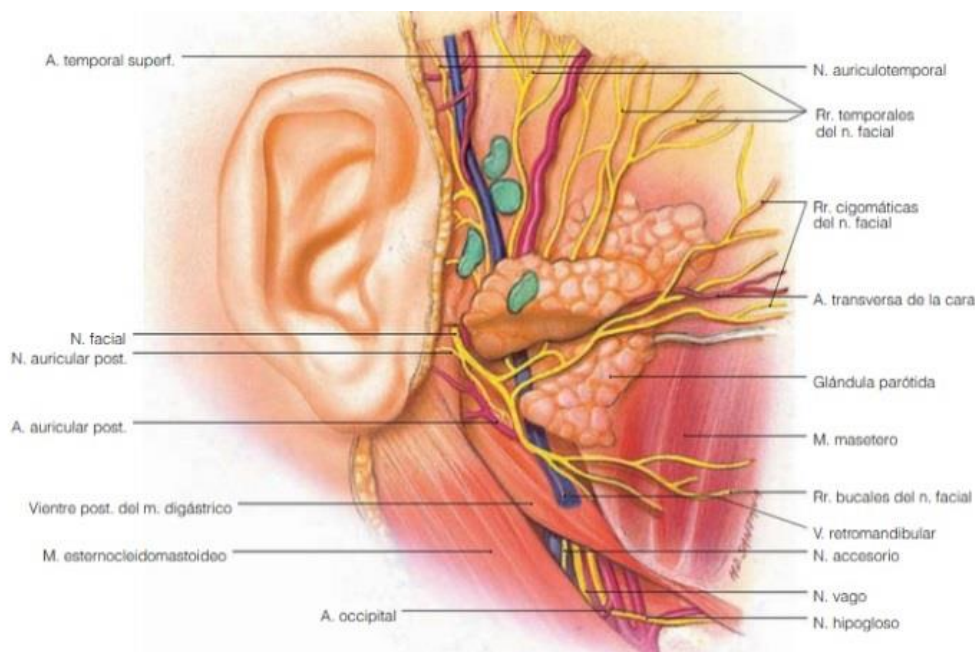


Figura 2. Glándula parótida y relación con estructuras vecinas(12)

I.1.2.2. GLÁNDULA SUBMAXILAR

Tiene un volumen algo mayor que la mitad de la parótida, su peso oscila entre 10-15 gramos, con la edad puede aumentar algo de manera fisiológica. Ocupa el ángulo que forman entre sí el cuerpo de la mandíbula y el músculo milohioideo. Tiene una forma triangular al corte, con una prolongación que surge de su zona medial. Presenta una prolongación anterior, o proceso sublingual, que saliendo de su parte profunda se introduce entre el músculo milohioideo y el músculo hiogloso, de modo que entre esta prolongación y el resto de la glándula existe una escotadura ocupada por el borde posterior del músculo milohioideo. Así, la prolongación glandular se sitúa en el suelo de la cavidad bucal, mientras que el resto, es decir, la porción que se sitúa en relación con la cara lateral del músculo milohioideo, se viene a situar en la región suprahioides. La glándula, en su cara profunda, cubre a los músculos digástrico, estilohioideo, hiogloso, milohioideo y, en parte, el hueso hioides, e incluso se sitúa detrás del vientre posterior del músculo digástrico. La parte posterior de la glándula submandibular se relaciona con el músculo constrictor superior de la faringe. La glándula está,

pues, en relación con el nervio hipogloso, que va acompañado por la vena lingual, en cambio, la arteria lingual solamente está en contacto con el polo posterior de la glándula en su origen, y después queda separada de ella por el músculo hiogloso. La arteria facial pasa medialmente al vientre posterior del músculo digástrico y al músculo estilohioideo, y entra en relación con la cara medial de la glándula, en la cual labra un canal a veces muy profundo, para después pasar a la región facial, ello explica que la glándula esté irrigada por la arteria facial. La parte posterior de la glándula está separada de la glándula parótida por la fascia o tabique submandibuloparotídeo. La cara superficial de la glándula está cubierta por la piel, el músculo platisma y la fascia cervical superficial. La vena facial cruza oblicuamente la cara superficial de la glándula. Está también en relación con los ganglios linfáticos submandibulares, los cuales están situados a lo largo del borde caudal de la mandíbula, justamente por detrás y por delante de los vasos faciales. Hay que tener en cuenta que también se relaciona con la rama cervical del nervio facial y muchas veces con la rama marginal del mismo. El borde superior de la glándula submandibular se relaciona con la mucosa del surco alveololingual y con el espacio paraamigdalino después. Entre la mucosa alveololingual y la glándula pasa el nervio lingual. El ganglio submandibular, vegetativo, se sitúa sobre la glándula. Las relaciones de la cara profunda de la glándula submandibular varían, ya que dependen de las dimensiones de la misma. En la cirugía de la glándula submandibular hay que tener en cuenta la rama marginal del nervio facial, cuya lesión da lugar a grandes anomalías faciales por parálisis de la musculatura depresora del labio inferior y del mentón, con el consiguiente compromiso estético y funcional. La porción anterior de la glándula está en relación con el nervio milohioideo, y su zona posterior con el nervio hipogloso, nervios que hay que separar a la hora de extirpar la glándula. La glándula submandibular se palpa al nivel del ángulo de la mandíbula.

El conducto de excreción de la glándula submandibular o de **conducto Wharton** (ductus submandibularis) se forma por la reunión de dos conductos

ramificados en el espesor de la glándula. Es un conducto de paredes delgadas, resistente, de una longitud de unos 5 cm, que emerge de la cara profunda de la glándula y se dirige hacia delante y hacia dentro, medialmente al músculo milohioideo, apoyado sobre el músculo hiogloso primero y el geniogloso después. El conducto de Wharton se sitúa lateralmente al nervio hipogloso, y termina abriéndose en uno a tres orificios a los lados del frenillo lingual, a cuyo nivel la mucosa forma un relieve o papila salival sublingual. En su terminación se relaciona con la glándula sublingual. Las arterias de la glándula submandibular proceden de la arteria facial y de una rama de ésta, la arteria submentoniana. También recibe ramas de la arteria lingual. Las venas acompañan a las arterias y drenan en la vena facial. Los linfáticos drenan hacia los ganglios linfáticos submandibulares de la cadena yugular interna. La inervación parasimpática procede del ganglio submandibular (vegetativo), a través de la cuerda del tímpano y el nervio lingual. Las fibras simpáticas proceden del ganglio cervical superior, a través de los plexos correspondientes que acompañan a las arterias facial y lingual. (Figura 3)

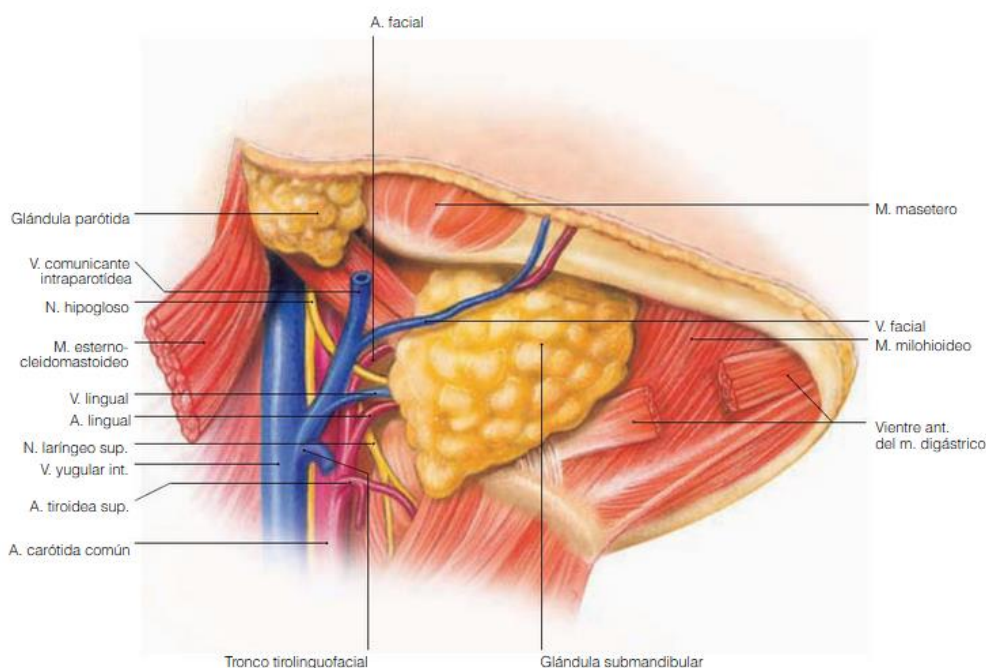


Figura 3. Glándula submaxilar y relación con estructuras vecinas (12)

I.1.2.3. GLÁNDULA SUBLINGUAL

Es la más pequeña de las tres glándulas salivales mayores y la más profundamente situada. Su peso viene a ser una cuarta parte del de la parótida. Resulta de un conglomerado formado por la unión de dos porciones embriológicamente distintas, de modo que su porción interna se fusiona con el conducto excretor de la glándula submandibular, para desaguar ambas conjuntamente en la papila sublingual, el conducto excretor de la glándula sublingual mayor es el de Bartholin, que parece ser fue descrito por primera vez por Rivinus. La porción externa de la glándula está constituida por un número variable de pequeñas glándulas (cinco a catorce) o glándulas sublinguales menores, cuyos pequeños conductos excretores (en un número de 15 a 30, o conducto de Walther) vierten su secreción en el suelo de la cavidad bucal por fuera de la papila sublingual y de forma lineal. Las dos porciones forman una masa glandular del tamaño de una aceituna mediana, envuelto el conjunto en una atmósfera de conjuntivo, colocado inmediatamente por dentro del cuerpo de la mandíbula, en la región sublingual, donde la mandíbula presenta la correspondiente depresión o fosa sublingual, por encima de la línea milohioidea. La glándula está dentro de la celda sublingual. Cranealmente la glándula está cubierta por la mucosa del suelo de la cavidad bucal, formando un pliegue sublingual. Su borde inferior tiene relación con el músculo geniohioideo. Su extremo posterior llega a contactar con la prolongación sublingual de la glándula submandibular. Su extremo anterior se encuentra a cada lado del frenillo lingual, muy cerca de la línea media, pudiéndose continuar con la glándula del lado opuesto.

La glándula está irrigada por ramilletes de la arteria lingual, así como por parte de la arteria facial. Las venas desembocan en las venas linguales profundas. Los linfáticos drenan en los ganglios linfáticos submandibulares, así como en los ganglios superiores de la cadena yugular. La inervación simpática le llega acompañando a las correspondientes arterias, y en cuanto a su inervación parasimpática, procede del VII par craneal, a través de la cuerda del tímpano, por fibras que van unidas al nervio lingual y que hacen su sinapsis en el ganglio submandibular (vegetativo), próximo a estas glándulas. (Figura 4).

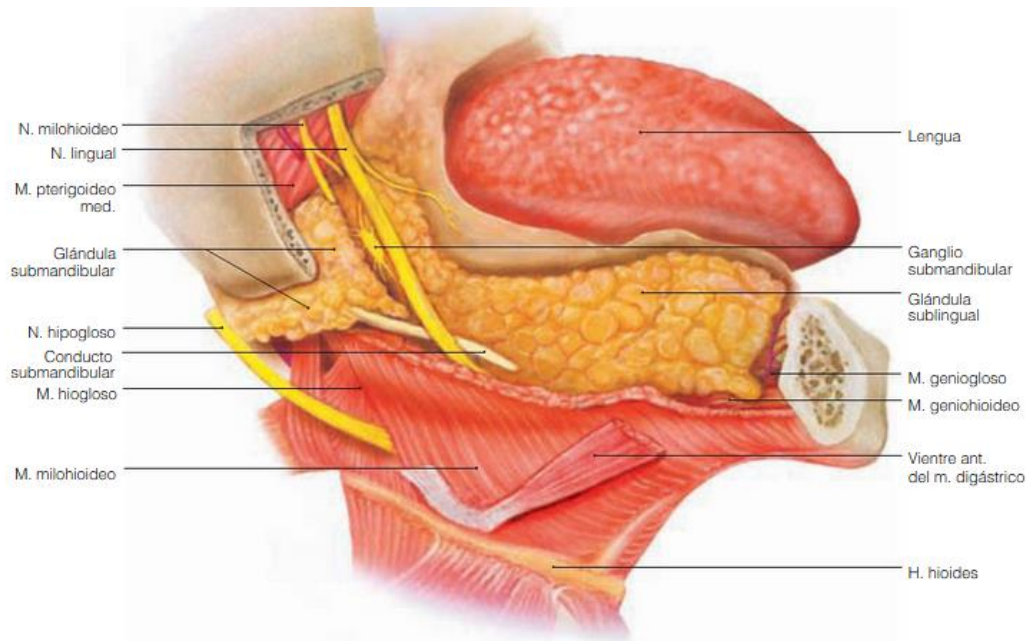


Figura 4. Glándula sublingual y su relación con estructuras vecinas(12)

I.1.2.4. GLÁNDULAS SALIVARES MENORES

Son muy numerosas y se encuentran en un número aproximado de 500 a 1000 distribuidas por toda la cavidad oral, faringe, fosas nasales y mucosa traqueal. Dentro de la cavidad oral las localizaciones preferentes son los labios, mucosa yugal, velo del paladar, áreas gingivales y lengua. Son de secreción predominantemente mucosa, salvo las de Ebner que suelen presentar secreción serosa.

En la lengua podemos distinguir tres tipos de glándulas: posteriores o de Weber, laterales o de Von Ebner y glándulas de Nuhn-Blandin o anteroinferiores. No hay presencia de glándulas salivares menores en la región anterior del paladar duro ni en la encía adherida(10,12).

I.1.3. HISTOLOGÍA

Las glándulas salivares son de tipo exocrino, están formadas por dos unidades: la unidad secretora o productora de la saliva y la unidad excretora formada por tubos confluyentes por los que sale la saliva a la boca,

todas estas unidades, secretoras y excretoras constituyen el *parénquima glandular*, están rodeadas por una cantidad variable de tejido conjuntivo, el *estroma* que sirve de soporte estructural. Se introducen en el parénquima glandular un número variable de tabiques que van a delimitar unas unidades menores denominadas *lóbulos* y *lobulillos*. En las glándulas salivales menores no se puede evidenciar esa organización lóbulo-lobulillar.

Todas presentan un patrón histológico común pero con importantes diferencias en relación al tamaño y posición así como en el tipo de saliva secretada(3,10,12).

I.1.3.1. PARÉNQUIMA GLANDULAR

Constituido por unidades secretoras y el sistema de evacuación hacia la cavidad oral. (Figura 5).

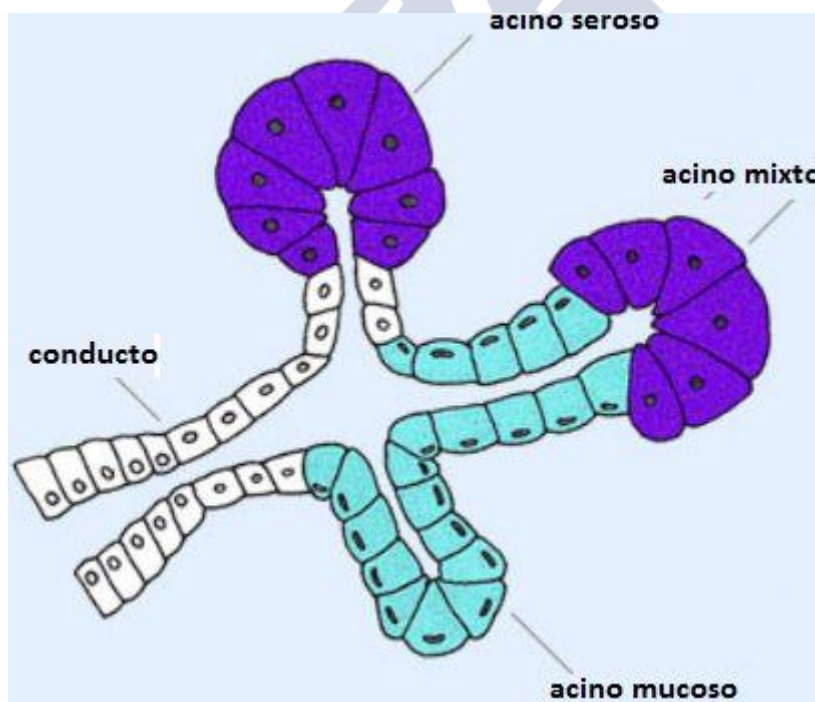


Figura 5. Representación esquemática de los acinos y conductos(12)

- *Unidades secretoras:*

Los adenómeros son agrupaciones de células productoras de saliva, cuando son de contorno esférico y una luz estrecha central se denominan *acinos* y cuando son alargadas y una luz más amplia se denominan *túbulos*. La acinares se suelen observar cuando la secreción es de tipo proteico o serosa y las tubulares cuando la glándula es de secreción mucosa rica en hidratos de carbono y proteínas, existen glándulas en las que podemos observar los dos tipo de unidades o incluso una unidad denominada *mixta*.

- *Unidades acinares:*

Células troncocónicas que agrupadas forman los acinos serosos. Teñidas con heatoxilina-eosina y vistas al microscopio presentan núcleo basal esférico, el citoplasma es muy basófilo y en el área apical se acumulan gránulos acidófilos de secreción (cimógeno). Como todas las células secretoras poseen microvellosidades apicales, un aparato de Golgi bien desarrollado, numerosas mitocondrias y están unidas entre ellas por desmosomas

- *Unidades tubulares:*

Son de aspecto algo más rectangular que las serosas. Su núcleo es aplanado y aparece desplazado y comprimido en la porción basal celular. A ambos lados, o inferior a él, aparecen lagunas organelas poco desarrolladas. Su aparato de Golgi, situado por encima del núcleo, está en cambio muy desarrollado, dando origen a abundante gránulos de secreción de rico contenido en mucopolisacáridos, lo que provoca que estas células se tiñan poco con hematoxilina-eosina, recurrimos pues a técnicas específicas como el PAS o el azul alcian para observarlas. El polo superior se dispone en forma de microvellosidades y tanto el aspecto de éste como el del conjunto celular es variable según el estado funcional en que ésta se encuentre, pues tras la emisión de secreción a la luz acinar por

exocitosis o por rotura de la membrana citoplásmica, el aspecto celular es diferente al descrito con anterioridad.

- *Unidades mixtas:*

Aparecen de forma aislada o en grupos. El núcleo, de contorno irregular, se sitúa basalmente. Su carácter más llamativo es la presencia simultánea de granulaciones serosas y mucosas en su citoplasma. Ultraestructuralmente las primeras son de forma redondeada y se mantienen individualizadas, mientras que las mucosas contienen un material granuloso, tendiendo a la fusión y a ocupar de manera masiva el citoplasma.

- Todas las unidades, tanto las serosas como las mucosas o las mixtas presentan alrededor por dentro de la membrana basal que las soporta y las separa del conjuntivo otro tipo celular, es una variante de célula muscular lisa cuyo papel se relaciona con la expulsión de la secreción. Son las *células mioepiteliales*.: Están situadas entre la membrana basal y la porción basal de las células acinares y tubulares. Son muy importantes desde el punto de vista funcional y patológico, ya que son el origen histológico de algunos tumores. Constituyen un elemento contráctil, poco visible en los cortes histológicos con los métodos habituales. Compuestas de un núcleo aplanado y un citoplasma estirado. Con el microscopio electrónico se observa que poseen numerosos microfilamentos de actino-miosina y depósitos de glucógeno en su citoplasma, micropicnocitosis y desmosomas. Recubren casi toda la superficie externa del acino por dentro de la membrana basal mediante unas prolongaciones digitiformes, de aquí el nombre de células en cesto. Las localizadas en los conductos adoptan morfología alargada sin digitaciones. Tienen una gran actividad enzimática fosfatasa alcalina y su función es, mediante su contracción, facilitar la excreción de saliva fuera del acinos y su progresión en los conductos.

- Sistema de conductos excretores o ductal

El sistema canalicular, naciendo en los acinos, va confluyendo en conductos cada vez más gruesos, hasta finalizar en un conducto excretor principal. En la parte distal, a la salida del acino, los primeros conductos son los denominados intercanales y estriados. Los conductos intercanales son estrechos, recubiertos por células cúbicas que se van haciendo más cilíndricas y estratificadas a medida que se alejan de los acinos, poseen algunas microvellosidades y están recubiertos de células mioepiteliales. En estos canales tiene lugar un importante intercambio iónico. Poseen una renovación epitelial muy activa y la mayor parte de los tumores epiteliales parotídeos tienen su origen en estos canales distales.

Los conductos estriados están constituidos por un epitelio de células cilíndricas monoestratificadas con un citoplasma muy rico en mitocondrias. El polo basal celular posee numerosas digitaciones perfectamente entrelazadas y ocupadas por abundantes mitocondrias. La porción central perinuclear posee el resto de organelas y en el polo apical luminal destaca la existencia de numerosas digitaciones libres e irregulares que se dirigen hacia la luz. Junto a ellas aparecen abundantes granulaciones densas que corresponden a lisosomas primarios. Rara vez poseen células mioepiteliales recubriéndolas y, ocasionalmente, se observan células basales. Estas células intervienen en la elaboración de la saliva, mediante concentración y modificaciones de la composición salivar por adición de sustancias.

Los conductos excretores constituyen la transición entre los conductos estriados y la cavidad bucal. Según su disposición pueden ser intralobulillares, interlobulillares, secundarios o lobulares y conducto principal. Histológicamente están constituidos por un epitelio pseudoestratificado compuesto por células columnares, pequeñas células basales y células caliciformes. Las células basales en la glándula madura poseen un origen similar a las células mioepiteliales, pero carecen de las características de aquellas. Su papel es incierto. En la

proximidad del orificio de drenaje el epitelio se torna escamoso estratificado.

I.1.3.2. ESTROMA GLANDULAR

Las glándulas salivales poseen un tejido de sostén formado por tejido conjuntivo con fibroblastos, fibras colágenas, vasos y nervios. Las terminaciones nerviosas parasimpáticas y simpáticas se encuentran en conexión con las células acinosas y con las células mioepiteliales.

Este tejido conjuntivo alberga plasmocitos elaboradores de Ig, sobre todo IgA y en menor proporción IgG y IgM, estas Ig se combinan con proteína producidas por las células epiteliales acinosas, la combinación Ig+proteína forma la IgA secretora que da a la saliva un poder defensivo inmunológico.

Es importante conocer la presencia de tejido linfoide en la glándula que es muy abundante y en contacto directo con ella, existen formaciones linfoides ganglionares o menos organizadas intraglandularmente y junto a la glándula. La relación glándula-tejido linfoide es tan estrecha que algunos ganglios linfáticos pueden contener tejido glandular parotídeo.

Estas glándulas pueden contener también glándulas sebáceas anexadas al sistema ductal.

También se pueden detectar receptores estrogénicos y de progesterona, observados en el citoplasma de las células de los conductos excretores. Receptores de progesterona se han observados en el núcleo de estas células. Estos receptores se hacen más ostensibles en algunos procesos tumorales como en el cilindroma.

Antígenos de los grupos sanguíneos ABH, pueden parecer localizados en el aparato vesicular de las células mucosas.

I.1.4. FISIOLÓGÍA. LA SALIVA

Es el producto de la secreción de las glándulas salivales, es un jugo digestivo que durante la masticación se mezcla con los alimentos para formar el bolo alimenticio. Igualmente sirve de medio de cultivo para los

microorganismos bucales. Baña la mucosa bucal, los dientes y las encías y ejerce cierta influencia sobre la salud y el metabolismo de estos tejidos. Comer, hablar y deglutir están perturbados sin la acción lubricante de la saliva.

La saliva es un líquido incoloro, opaco, cuyo pH oscila entre 6,2 a 7,4 y está compuesta en un 94% de agua y en un 0,5% por sólidos orgánicos e inorgánicos. Igualmente en su composición se encuentran elementos formes representados por cc epiteliales de descamación, bacterias de la boca y corpúsculos salivares que son pequeñas células de contenido córneo identificadas como leucocitos degenerados.

Las concentraciones de los componentes de la saliva son muy variadas, aún dentro de la normalidad. Son diferentes para la misma glándula y más aún entre las diferentes glándulas salivales. Por todo ello es muy difícil cifrar los valores estándar del análisis bioquímico de la saliva. Los principales componentes orgánicos son glucoproteínas. También posee otras proteínas como seroalbúmina, gammaglobulinas de tipo IgA y menos de IgG, urea y ácido úrico, creatinina, aminoácidos diversos y carbohidratos. Los principales componentes inorgánicos son calcio, fósforo, sodio, potasio y magnesio, aunque también se encuentran hierro, zinc y en ocasiones cobre. Posee igualmente enzimas salivares, factores antibacterianos, factores de la coagulación (VII, IX, X, PTA), factor Hageman, así como vitaminas (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y B12). Normalmente hay muchos enzimas en la saliva. Algunas como la ptialina (alfa amilasa), ayudan a la digestión, otras como la hialuronidasa, lipasa, beta-glucoronidasa, condroitinsulfatasa, decarboxilasas de aminoácidos, catasala, peroxidasa, colagenasa y neuraminidasa, se hallan en cantidades aumentadas en caso enfermedad periodontal. La presencia de lisozima en la saliva y su efecto lítico sobre bacterias exógenas es importante. Se ha de señalar que la flora bacteriana normal de la boca es resistente a la concentración normal de lisozima, pero la mayor parte de las bacterias exógenas son susceptibles.

Las glándulas salivales segregan continuamente la llamada “saliva de reposo”, cuya cantidad oscila alrededor de los 15 cc/hora. Mediante estímulos adecuados puede aumentar dicha secreción rápidamente, variando el volumen y el carácter de la saliva segregada con la naturaleza y la intensidad del estímulo aplicado. En 24 h. suelen fluir entre 600 y 1500 cc. (1000 cc/día es la media).

La saliva se forma por la secreción en los acinos glandulares y de las propias células de los conductos excretores. La secreción en los acinos consiste en el transporte activo de electrolitos con un arrastre secundario de agua y en la síntesis de enzimas, proteínas, mucina y demás componentes orgánicos de la saliva, que finalmente se excretan. Las células de los conductos modifican el producto surgido de los acinos mediante la reabsorción activa de determinados componentes que se suman a la secreción activa.

Algunas drogas y fármacos pueden influir sobre la secreción salivar, actuando a diversos niveles y por mecanismos diversos sobre receptores periféricos, sobre los centros salivales, sobre los diferentes segmentos del sistema autónomo, sobre las células mioepiteliales y sobre el flujo sanguíneo vascular.

Estimulan la secreción salivar por uno u otro mecanismo: ácidos, álcalis, drogas mercuriales, tabaco, irritantes de la mucosa nasal, cocaína, reserpina, mórficos, digital, quinidina, drogas parasimpaticomiméticas (pilocarpina, acetilcolina), histamina, potasio, etc.

Del mismo modo la inhiben: antihistamínicos clásicos, antieméticos, gangliopléjicos, parasimpaticolíticos (atropina, escopolamina), barbitúricos y drogas simpaticomiméticas (adrenalina, efedrina, anfetamina).

Además de las funciones ya mencionadas de humidificación, lubricación, iniciación de la digestión, etc., hay que añadir otras igualmente importantes:

- Acción tampón, que tiende a neutralizar, debido a la composición salivar, la penetración en boca de ácidos o álcalis.
- Acción sobre el gusto, ya que las sustancias sápidas solo pueden excitar receptores gustativos si están en solución.
- Acción atemperadora, tendente a atenuar las temperaturas frías o calientes de los alimentos ingeridos.
- Función excretora: manifestada porque algunas sustancias son excretadas por la saliva.

Las funciones de la saliva no son vitales, pues la ausencia de glándulas salivales o su anulación funcional no provocan alteraciones digestivas graves.

Desde antiguo se atribuye a cada una de las glándulas salivales un papel especial: la secreción submaxilar es excitada principalmente por el sabor de los alimentos y es la saliva del gusto, la saliva parotídea sirve para humedecer la boca y diluir los alimentos, facilitando la masticación, y la saliva sublingual lubrica los alimentos para su deglución. Aunque no puede mantenerse rigurosamente este esquema, sigue siendo en general válido.

La secreción de la glándula parótida es acuosa y rica en amilasa, mientras que la de la sublingual es bastante viscosa, con un gran contenido en moco y en amilasa, en cambio, la saliva segregada por la glándula submandibular es un intermedio entre las dos anteriores. Las glándulas parótidas participan en la producción diaria de saliva en un 25 a un 30%, las submandibulares en un 60 a un 70%, y en un 3% las glándulas sublinguales. Existen otras diferencias entre las glándulas salivales mayores y las menores: las primeras producen su secreción de forma intermitente, bajo control nervioso, mientras que las segundas lo hacen de una forma más o menos continua. Las glándulas salivales menores representan de un 5-8% del volumen total de la saliva, pero a pesar de ellos suministran humedad suficiente cuando varias glándulas salivales mayores desaparecen(12).

I.2. PATOLOGÍA NO TUMORAL DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES. CLASIFICACIÓN

I.2.1. ANOMALÍAS DEL DESARROLLO

- **Glándulas aberrantes** (cavidad idiopática de Stafne) o heterotópicas: glándula en lugares que no corresponde.
- **Aplasia glandular:** se produce en el síndrome de primer y segundo arco branquial. hay que tratar la xerostomía.
- **Hipoplasia glandular**
- **Conductos excretores accesorios**
- **Divertículos (megaestenon).**
- **Fístula congénita:** comunicación anómala, a veces aparecen a nivel de los labios. el tratamiento es quirúrgico.

I.2.2. ALTERACIONES FUNCIONALES

I.2.2.1. SIALORREA O PTIALISMO

Incremento del flujo salivar normal, algunos autores entienden que la sialorrea es un síntoma, distinguiéndose entre sialorrea verdadera cuando el flujo salivar es mayor de lo normal relacionada con determinados fármacos, y falsa cuando el individuo no es capaz de deglutir la saliva y la vierte al exterior, relacionada con parálisis cerebrales, Síndrome de Down y retraso mental; en adultos, la causa más habitual es la enfermedad de Parkinson. El aumento de la saliva favorece la aparición de infecciones micóticas y bacterianas y compromete el lenguaje y la ingesta. El tratamiento incluye modificación de la conducta, fisioterapia, tratamiento farmacológico, radioterapia y, en algunos casos, el abordaje quirúrgico(15,16).

I.2.2.2. XEROSTOMÍA

Uno de cada 4 ó 5 adultos, fundamentalmente mujeres, tiene la sensación de tener la boca seca, xerostomía. No siempre corresponde a disfunción de las glándulas salivales, por ejemplo, después de tomar alcohol. Con medicamentos se inhibe la acción colinérgica.

Existe xerostomía con glándulas funcionales, sin glándulas funcionales, con función glandular incompleta. Indicativo de lo anterior es el daño o no del parénquima glandular, lo que es importante para el tipo de tratamiento.

Se puede resumir en los siguientes apartados: estados en los que se produce una pérdida de agua del organismo, lesiones de las glándulas salivales (radiación, enfermedades autoinmunes, infecciones), alteraciones o interferencias con las señales nerviosas que llegan a las glándulas (la mayoría son consecuencia de fármacos con acción anticolinérgica o de tipo simpático y abuso de drogas).

El cuadro clínico engloba: dificultad para tragar alimentos, ardor al ingerir alimentos condimentados o ciertas frutas, adherencia de los alimentos a las superficies dentarias, dificultad para hablar por períodos prolongados, caries cervicales a pesar de tener una buena higiene, aumento de caries postradioterapia, aumento de caries tras determinada medicación, aparición de Candidiasis, lengua roja, depapilada, atrófica. En las glándulas salivales, producto de la xerostomía, hay una propensión a psialolitiasis y psialoadenitis, halitosis, descarga salival espesa, mayor propensión a infecciones, sequedad de la mucosa, sequedad labial, ausencia de salivación al masaje glandular.

Su tratamiento depende de la etiología, se propone el uso de lubricantes artificiales, con el fin de mantener húmeda la mucosa. Se vende saliva artificial para uso durante las comidas; tomar agua en forma constante, agentes estimulantes si quedara remanente glandular, como chicle o dulces sin azúcar (no se recomiendan elementos con ácido cítrico, muy estimulante, pero que desmineraliza). Pilocarpina (gotas oftálmicas, 4 gotas en piso de

boca), cambio de medicamento cuando se pueda, evitar algunos alimentos, los más deshidratantes, como alcohol, cafeína, sal. Prevención de caries, candidiasis, etc., higiene rigurosa, control periódico(17).

I.2.2.3. QUISTES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

- **Quistes verdaderos** o quistes de retención, son menos frecuentes y se definen porque presentan una envuelta epitelial como resultado de la obstrucción del conducto.
- **Mucoceles por extravasación**, no sólo es el quiste salival más frecuente, sino que además es una de las tumoraciones benignas de partes blandas de más incidencia en la cavidad oral, muy frecuente en las glándulas salivales menores sobre todo en las labiales. No poseen envuelta epitelial y como resultado no son verdaderos quistes, se definen como pseudoquistes no tapizados por epitelio. Los conductos excretores se rompen generalmente por traumatismo.

Si la saliva se acumula en el conducto, se llama quiste de retención o mucocele de retención, se da más generalmente en adultos y en paladar blando. Se rompe el conducto y la saliva se va al tejido conjuntivo.

Clínicamente se manifiesta como aumento de volumen blando, mucosa rosada o un poco azulada, asociado a un traumatismo o pieza en mal posición. Común que se rompa y se vuelva a formar. Puede estar en cualquier parte de la mucosa bucal donde haya glándulas salivales menores: cara ventral o lateral de la lengua.

Su tratamiento es quirúrgico, incluyendo la glándula tributaria del mucocele. Puede recidivar, bien porque no se elimina la tributaria o porque en la cirugía se rompen otros conductos.

Algunos pueden evolucionar y fibrosarse, cambiando a consistencia dura (después de 30 días), lesión que también se extirpa.

Frente a un aumento de volumen en el labio superior, primero se sospecha de tumor de glándulas salivales, lo mismo si está en paladar(10).

- **Ránula:** se manifiesta en suelo de boca, por ruptura del conducto sublingual. Clínica e histológicamente es igual a los mucocelos. El tratamiento es quirúrgico.

Aumentos de volúmenes bruscos, asociados a traumatismo en piso de boca. Es determinante el hecho que se rompe y vuelve a aparecer. Diagnóstico diferencial con otras patologías de piso de boca: lipoma (amarillo) y carcinoma epidermoide, que no se rompe. Se ha demostrado una mayor incidencia de ránulas relacionado con la infección de VIH.

- **Sialocele:** es una lesión quística de contenido salival, de localización subcutánea, localizado normalmente en lóbulo superficial de la parótida, consecuencia de un traumatismo sobre el parénquima o el conducto de una glándula salival(18).
- **Quistes linfoepiteliales:** son muy raros, se diagnostican fundamentalmente en la glándula parótida con un tamaño aproximado de 1 cm, edad media de presentación a los 40 años con predilección por los hombres en forma de tumoraciones unilaterales; son benignos de crecimiento lento. Presentan una estructura de revestimiento epitelial poliestratificado sobre una pared con estroma linfoide maduro, bien estructurado con folículo. Se han asociado al VIH.

I.2.3. ALTERACIONES INFLAMATORIAS. SIALOADENITIS

Inflamación del parénquima glandular salival. Se utiliza el término sialangitis para hablar de la inflamación del sistema ductal. Son las inflamaciones más frecuentes de las glándulas. Pueden estar provocadas por microorganismos, sialoadenitis virales (parotiditis epidémica, por

citomegalovirus, por otros virus como coxsackie, parainfluenza); por agentes físicos, sialoadenitis por radiaciones ionizantes; por agentes mecánicos, sialoadenitis obstructivas; por un desorden autoinmune, Síndrome de Sjögren, Sarcoidosis, lesión linfaepitelial benigna, sialoadenitis alérgicas; otras como la sialoadenitis en enfermos VIH positivos, sialoadenitis necrotizante y sialoadenitis crónica esclerosante(3).

I.2.4. SIALOLITIASIS

Se define como la formación de concreciones calcáreas, desde la arenilla salival hasta los de gran tamaño, en el parénquima de las glándulas salivales o en el trayecto de sus conductos excretores. Es la afección más frecuente de las glándulas salivales mayores después de la parotiditis epidémica. Coinciden todos los autores en que la sialolitiasis es más frecuente en la glándula submandibular.

Puede aparecer a cualquier edad pero la mayor incidencia está entre los 40 y 70 años. Tiene una mayor predilección por el sexo masculino y la relación hombre/mujer es de 2/1.

Los cálculos suelen ser únicos en la mayoría de los casos (65%-80%) y en un 20 % dos o tres, o más en un 5%. El tamaño de los cálculos varía desde un grano de arroz o arenillas hasta de 2 ó 3 cm de diámetro.

Aproximadamente entre el 83%-92% de las sialolitiasis se producen en la glándula submandibular, en menor porcentaje 5%-15% en la parótida y un 2% en la sublingual y en las glándulas salivales menores. La causa de la mayor incidencia de litiasis en la glándula submandibular en comparación con la parótida es doble: en primer lugar, la secreción es más mucosa, más densa, mientras que la de la parótida es más serosa, lo cual hace que el flujo en el primer caso sea más lento; en el segundo, la disposición anatómica del conducto de Wharton es oblicua y ascendente, mientras que en la parótida es horizontal, motivo por el cual aquéllas son más propensas al flujo salivar lento y a la retención, aumentando las posibilidades de litiasis.

El estudio radiográfico de las glándulas salivales (sialografía) se utiliza para obtener datos sobre los cálculos de estas glándulas. Es muy difícil inyectar contraste en los conductos de las glándulas sublinguales, ya que tienen un diámetro muy pequeño. El cuadro clínico clásico de una litiasis salival es el de un paciente que, coincidiendo con el inicio de la comida, aqueja un dolor intenso y un aumento de volumen rápido en el suelo de la boca o en la mejilla. A menudo refiere que estos episodios los viene padeciendo, con mayor o menor intensidad, desde hace tiempo, aunque son autolimitados, en unas horas. Ocasionalmente puede haber fiebre y signos infecciosos en los casos subagudos que acuden a consulta algunos días después de un episodio menor, por sobreinfección de la glándula, generalmente por gérmenes orales. En las litiasis submandibulares y sublinguales es frecuente poder palpar el cálculo en el suelo de la boca, o entre el suelo y el cuello externamente; se puede incluso realizar una papilotomía o la apertura limitada del conducto al nivel del suelo para poder extraer el cálculo. En esta localización, con frecuencia, una simple placa radiográfica del suelo de la boca (proyección vertical) puede mostrarnos una formación lítica generalmente radiopaca por detrás de la arcada mandibular(10,12).

I.2.5. TRAUMATISMOS

- Fístulas salivales
- Lesiones del nervio facial

I.2.6. SIALOADENOSIS

Es una alteración no específica, no inflamatoria del parénquima glandular que se manifiesta como aumento de volumen bilateral, crónico, recurrente e indoloro. Su causa es desconocida.

Afecta principalmente a pacientes mayores de 40 años y generalmente se presenta como un aumento de volumen asintomático que compromete a las

parótidas. Las células acinares son 2 a 3 veces más grandes de lo habitual por infiltrado adiposo.

Se ha visto que se asocia a malnutrición (desnutrición, bulimia, obesidad, cirrosis hepática), patologías endocrinas o metabólicas (alcoholismo, hipotiroidismo, DM, enfermedad de Cushing), embarazo y fibrosis quística.

I.2.7. GRANDES SÍNDROMES SALIVALES Y LESIONES NO CLASIFICABLES

- Síndrome de Sjögren
- Enfermedad de Mikulicz
- Síndrome de Mikulicz
- Sarcoidosis
- Síndrome de Heerfordt
- Síndrome de Melkersson-Rosenthal
- Sialometaplasia necrotizante
- SIDA

I.3. PATOLOGÍA TUMORAL DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES. CLASIFICACIÓN

El mayor problema a la hora de análisis de la patología tumoral de las glándulas salivales es que su clasificación histológica ha variado mucho a lo largo de los años, estudios retrospectivos han tenido que reclasificar las lesiones adaptándose a una única clasificación actual para que sus resultados tengan validez.

Desde 1953, ha habido muchas contribuciones a la clasificación, como primeras clasificaciones modernas la de Foote y Frazell y la de Batsakis. Las principales clasificaciones de los tumores de glándulas salivales son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Clasificación histológica de tumores de glándulas salivales (WHO) que se propuso en 1971, revisada en 1991 y

2005(19) respectivamente, es la que se considera como el estándar para el diagnóstico de esta patología(8) y la del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (AFIP). Las dos han sido modificadas en los últimos años varias veces. La clasificación que utilizan la mayor parte de los estudios revisados y la que utilizan los anatomopatólogos del servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela es la Clasificación WHO del 2005, esta es la clasificación que nosotros utilizaremos en nuestro análisis. Debido a estas diferentes clasificaciones los datos obtenidos en estudios previos han variado con respecto a los actuales por ello es fundamental la realización de nuevos estudios epidemiológicos e histopatológicos con amplias series de casos para poder proporcionar un adecuado conocimiento de la frecuencia, distribución, localización y supervivencia de estos tumores.

La última clasificación (Tabla 1) de tumores de las glándulas salivales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2005, ha variado fundamentalmente en dos aspectos respecto a la previa de 1991, la introducción de nuevas entidades y supresión de otras y la introducción de nuevos conocimientos de los tumores incluidos en dicha clasificación. Tanto la introducción de nuevas entidades (carcinoma de células claras, cistoadenoma cribiforme de bajo grado y sialoblastoma) como la eliminación de otras (carcinoma adenoescamoso) afecta al grupo de neoplasias epiteliales malignas, por lo que la clasificación para los tumores benignos no ha variado.

La inclusión, en esta nueva clasificación, de las alteraciones genéticas asociadas a algunos tipos de tumores facilita el diagnóstico de algunas entidades y ayuda a conocer las características biológicas de los tumores que las presentan.

Tabla 1. Clasificación de la OMS de los tumores de glándulas salivares (2005)(19)

Clasificación de la OMS de los tumores de glándulas salivares (2005) (19)	
Tumores epiteliales malignos	Tumores epiteliales benignos
Carcinoma de células acinares	Adenoma pleomorfo
Carcinoma mucoepidermoide	Mioepitelioma
Carcinoma adenoide quístico	Adenoma de células basales
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado	Tumor de Warthin
Carcinoma epitelial-mioepitelial	Oncocitoma
Carcinoma de células claras NOS	Adenoma canalicular
Adenocarcinoma de células basales	Adenoma sebáceo
Carcinoma sebáceo	Linfoadenomas
Linfoadenocarcinoma sebáceo	Sebáceos
Cistadenocarcinoma	No-sebáceos
Cistadenocarcinoma cribiforme de bajo grado	Papilomas ductales
Adenocarcinoma mucinoso	Papiloma ductal invertido
Carcinoma oncocítico	Papiloma intraductal
Carcinoma de conductos salivares	Sialoadenoma papilífero
Adenocarcinoma NOS	Cistadenoma
Carcinoma mioepitelial	Tumores de tejidos blandos
Carcinoma ex adenoma pleomorfo	Hemangioma
Carcinosarcoma	Tumores hematolinfáticos
Adenoma pleomorfo metastatizante	Linfoma Hodgkin
Carcinoma de células escamosas	Linfoma B grande difuso
Carcinoma de células pequeñas	Linfoma B marginal extraganglionar (linfoma MALT)
	Tumores secundarios

En la anterior clasificación existían varias categorías que agrupaban entidades según criterios de similitud histológica pero sin significación clínica o biológica, por lo que en la presente clasificación se han eliminado para evitar confusiones o diagnósticos imprecisos. Así han desaparecido los términos tumor mixto maligno, carcinoma indiferenciado y papiloma ductal. Las entidades carcinoma ex adenoma pleomorfo, carcinosarcoma y adenoma pleomorfo metastatizante (englobadas en el tumor mixto maligno), carcinoma de células pequeñas, el carcinoma indiferenciado de células grandes y el carcinoma linfoepitelial (incluidas dentro de los carcinomas indiferenciados) y papiloma ductal invertido, papiloma intraductal y sialoadenoma papilífero (englobados como papilomas ductales) aparecen ahora como independientes.

I.4. TUMORES EPITELIALES BENIGNOS

I.4.1. ADENOMA PLEOMORFO

Es un tumor constituido por células con diferenciación epitelial y mesenquimal, motivo por el cual se ha denominado también tumor mixto. Recibe la denominación de adenoma pleomorfo por la gran diversidad morfológica que presenta, pudiéndose encontrar diferenciación mixoide, hialina, cartilaginosa u ósea, variable, en los elementos no ductales(11,13).

Es el tumor de origen salival más frecuente. Representa aproximadamente entre el 45% y el 75% de todos los tumores de glándulas salivales. Y entre un 60-90% de los tumores benignos. Según algunos autores, alrededor de un 35% de los tumores parotídeos(6,11,20-22). Es el tumor de glándulas salivales más frecuente en niños y adolescentes(23). Aparece alrededor de los 40 años, de manera predominante en el sexo femenino(24,25).

Alrededor de un 9% de los adenomas pleomorfos aparecen en la glándula submaxilar y la localización intraoral más frecuente es el paladar duro(11,20,26). Generalmente aparecen de manera aislada, aunque en ocasiones pueden asociarse a otras neoplasias salivales (la mayoría tumores de Warthin y, en raras ocasiones, a tumores malignos)(27,28).

Es un tumor de crecimiento lento y generalmente asintomático(11), variando los síntomas en función del sitio de presentación. Suele aparecer como un nódulo único, móvil, blando, que afecta sobre todo a la cola del lóbulo superficial de la parótida. Cuando afecta al lóbulo profundo de esta glándula pueden aparecer síntomas derivados de la expansión en el espacio parafaríngeo, principalmente disfagia por protusión hacia la luz faríngea. Son raras la aparición de dolor o parálisis faciales(11).

Macroscópicamente son masas redondeadas de bordes bien definidos. Cuando se originan en las glándulas salivales mayores, suelen estar encapsulados aunque de manera incompleta, en las glándulas salivales menores carecen de cápsula. En ocasiones hay microfocos tumorales en la propia cápsula e incluso fuera de ella, lo que podría explicar las recidivas(11). Al corte presentan una superficie homogénea, blanquecino-amarillenta, con áreas translúcidas que se corresponden con las zonas de diferenciación condromixoide. Pueden encontrarse áreas necróticas o hemorrágicas, generalmente secundarias a punciones.

Microscópicamente, la principal característica de este tumor es su diversidad morfológica, su elevada complejidad estructural y su pleomorfismo, que vienen determinados por la presencia de células epiteliales y mioepiteliales dentro de un estroma mesenquimatoso(11).(Figura 6).

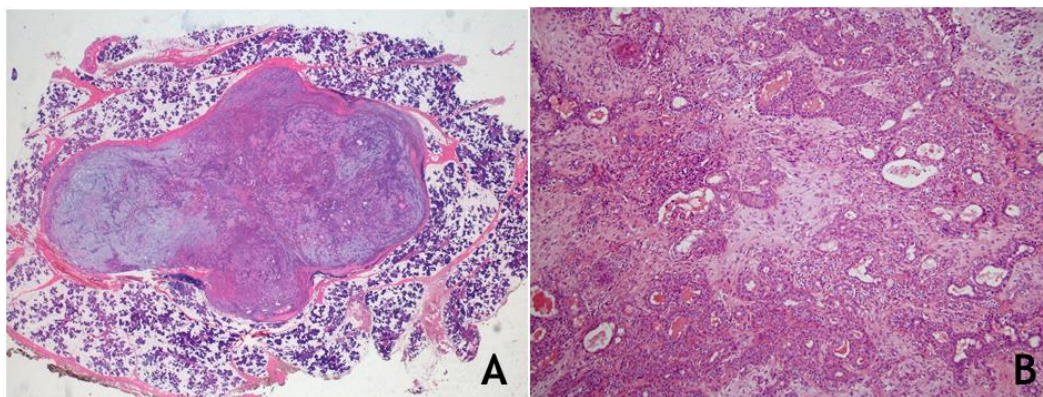


Figura 6. Adenoma pleomorfo. HE. (A: 10x, B: 20x)

Ultraestructuralmente, entre las células responsables de la proliferación se encuentran células mioepiteliales modificadas. El espacio extracelular suele contener fibras elásticas en diferentes etapas de morfogénesis(29,30).

Las células mioepiteliales normales son inmunorreactivas para anticuerpos de citoqueratinas y proteínas específicas de músculo liso. Presentan una reactividad variable para la proteína ácida fibrilar glial, vimentina y proteína S-100. En el adenoma pleomorfo la reactividad a proteína ácida fibrilar glial se limita a las áreas mixoides y se encuentra ausente en las áreas celulares. Existe reactividad a citoqueratina y proteína S-100, incluso en las zonas ricas en estroma(31,32).

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) permite el diagnóstico en el 80% de los casos(33).

I.4.2. ADENOMA DE CÉLULAS BASALES

Es un tumor benigno de apariencia histológica uniforme compuesta por una proliferación monomorfa de células basalioides. En función de las variaciones en la estructura histomorfológica se puede clasificar en sólido, trabecular, tubular o membranoso. También ha sido denominado, en clasificaciones previas como adenoma monomorfo(11). Supone el 2-3 % de los

tumores de glándulas salivales mayores y el 1% de las menores según algunos autores. Suponen un 1% del total de los tumores benignos y entre un 0,2% y un 2% del total de tumores según las series consultadas(11,34-36). Su localización más habitual es la glándula parótida (70%-75%), principalmente su lóbulo superficial, y las glándulas salivales menores del labio superior, originándose en estas últimas más del 20% de los caso(11,13,35,36). Algunos autores advierten que un número considerable adenomas de células basales en esta localización podrían diagnosticarse como adenomas canaliculares, siendo prácticamente indistinguibles. Se presenta principalmente en la 6ª década de la vida, predominantemente en el género femenino, con una proporción variable según autores (2:1 a 10:7). Es raro en adolescentes(13).

La clínica es similar a la del adenoma pleomorfo, presentándose como un nódulo firme y móvil, único, circunscrito, indoloro, no ulcerado(11,13), de un tamaño no mayor a 2-3 cm, con un aspecto similar a un mucocele, sobre todo si se localiza en el labio superior, siendo la hinchazón el hallazgo más constante(11,13,35,36).

Macroscópicamente, se presenta como un nódulo bien delimitado, envuelto, en la mayoría de ocasiones por una cápsula evidente, excepto en los tumores intraorales, en los que se encuentra más adelgazada e imprecisa(11,13,35). Al corte es sólido y homogéneo. En ocasiones puede contener quistes de tamaño variable de contenido gelatinoso o hemático, por lo que la coloración puede variar desde blanca-grisácea a roja-pardusca(36).

Microscópicamente aparece como un conjunto de células isomórficas con una prominente capa de células basales que se agrupan según un patrón sólido, trabecular, tubular o membranoso, si bien la población celular es relativamente homogénea, con dos formas principales: unas células pequeñas de escaso citoplasma y núcleo redondo, y unas células mayores de citoplasma eosinófilo y núcleo ovoide(11,19,28). La variante sólida es la más frecuente(37),), consistiendo en islotes y cordones de células epiteliales neoplásicas rodeadas de una capa de células en empalizada(13). Muchos

autores consideran el adenoma canalicular como un subtipo del adenoma de células basales, del que se diferencia porque el estroma es más laxo en el primero(11,38).

Inmunohistoquímicamente la positividad a las citoqueratinas está presente en casi todos estos tumores aunque de forma heterogénea, el área más periférica del tumor muestra inmunorreactividad a la proteína s-100, vimentina y actina de músculo liso mientras que las células luminarias son positivas para el antígeno carcinoembrionario y antígeno epitelial de membrana. Las células basales tienen algunas vesículas y retículo endoplasmático rugoso prominente(11,39).

Las extensiones obtenidas por punción aspiración con aguja fina (PAAF) suelen mostrar numerosas células azuladas, pequeñas, uniformes, con un núcleo redondo u ovoideo y citoplasma escaso(11). El diagnóstico diferencial mediante PAAF con el adenocarcinoma de células basales y el carcinoma adenoide quístico es difícil y con frecuencia imposible por lo que los resultados de la PAAF deben interpretarse con prudencia.

I.4.3. TUMOR DE WARTHIN

El tumor de Warthin es un adenoma compuesto por múltiples quistes formados por un epitelio organizado en dos capas, una de células columnares y otra de células basaloideas oncocíticas. También denominado como adenolinfoma, cistadenolinfoma o cistadenoma linfomatoso papilar, pero es preferible no utilizar estos términos para evitar confusiones(11,13,40).

Afecta casi exclusivamente a la parótida, existen casos descritos en el paladar, labio, amígdala, seno maxilar e incluso en laringe aunque en este lugar sólo hay referencias de cinco casos(41,42). Representa el 5-10%, según la mayoría de los autores consultados, de los tumores que asientan en esta glándula, el 7% de la totalidad de los tumores de las glándulas salivales mayores y el 10'4-10'5% de los benignos de las mismas (el 8% según otros

autores), siendo el segundo tumor salival benigno más frecuente, después del adenoma pleomorfo y constituyendo, según autores, el 1'6%-4'2% y el 4%-11'2% de todos los tumores de las glándulas salivales(11,40,43). La edad de aparición se sitúa entre los 55 y 65 años, siendo casi exclusivo de la raza blanca(13,24,44-46). En cuanto a la incidencia por sexo, afecta más a los hombres, con una proporción de 10 a 1 en casi todas las series, aunque últimamente se va equilibrando (5 a 1 según estudios de autores recientes, e incluso 1'2 a 1 en la serie de Ellis y Auclair) debido al aumento de mujeres fumadoras en las últimas décadas(11,44,46). La relación de este tumor con el tabaquismo parece clara, aumentando el riesgo de padecerlo en un 7'6 en hombres y en un 17'4 en mujeres(47,48). En este sentido, algunos autores sugieren que no debería ser considerado una verdadera neoplasia, sino simplemente una reacción inflamatoria, provocada por el excesivo consumo de tabaco así como por la acción de radiaciones ionizantes, que involucra a los conductos parotídeos.

Se presenta como una elevación de 3-4 cm. de diámetro localizada en la parte posterior de la parótida, próxima al ángulo de la mandíbula o por debajo de ésta, de crecimiento lento, indolora, móvil, de superficie lisa o lobulada y de consistencia generalmente "pastosa" al comprimirlo con los dedos, no siendo posible distinguir este tumor del adenoma pleomorfo u otras neoplasias benignas sólo con los hallazgos clínicos(11,13). Puede dar lugar, dependiendo de la zona de asiento, a asimetría facial, disfonía, y, rara vez, parestesias o parálisis facial; y también, en menos del 10% de casos, puede tornarse doloroso, sufrir procesos inflamatorios o aumentar bruscamente de tamaño). Es un tumor bien circunscrito, de localización preferente en el polo inferior, encontrándose en un 10% de casos en el lóbulo posterior de la parótida y en un 8% en los ganglios linfáticos periparotídeos); a menudo se detecta de forma casual y generalmente es unilateral, pero no es rara la bilateralidad, que sucede, según los autores consultados, entre un 2 y un 15% de casos(11,13,48). Esta bilateralidad puede ser desde el inicio o bien desarrollarse secundariamente. Puede aparecer con otro tumor salival o tener

un origen multifocal(27,28), que podría explicarse por la implicación del tabaco en la génesis de este tumor, manifestándose simultáneamente en ambas parótidas el efecto carcinogénico del humo , que podría explicarse por la implicación del tabaco en la génesis de este tumor, manifestándose simultáneamente en ambas parótidas el efecto carcinogénico del humo(47,48).

Macroscópicamente es un tumor bien delimitado del parénquima circundante, blando, fluctuante, oval o redondeado, de superficie lisa, con espacios quísticos llenos de exudado mucoide o sustancia semisólida rica en colesterol, de aspecto gelatinoso transparente. Tiene cápsula firme, con frecuencia cubierta de una red vascular, al corte se observan múltiples papilas intraquísticas. La porción sólida es gris-blanquecina y corresponde al componente linfoide, ocasionalmente hay focos hemorrágicos en las áreas interquísticas(11).

Microscópicamente las células neoplásicas se disponen en túbulos que tienden a rellenar las cavidades quísticas, tapizadas por una doble capa celular, cilíndricas las más superficiales y cúbicas o poligonales, más pequeñas, las basales; también pueden observarse conformando trabéculas anastomosadas o islotes de epitelio glandular o basaloide con o sin formaciones quísticas(13). Las células cilíndricas son eosinófilas y granulares (oncocitos), con citoplasma amplio rico en mitocondrias y núcleo alineado hacia la luz, en empalizada, encontrándose dispersas entre ellas células caliciformes PAS (+)(13). Las células cúbicas basales tienen pequeños núcleos ovales y su citoplasma es como el de las células cilíndricas, pero menos abundante, y sus bordes menos nítidos. Por lo general, aunque el tumor de Warthin se define como benigno, se han descrito casos de malignización, alrededor del 1%, que pueden afectar tanto al componente epitelial (carcinoma escamoso, carcinoma mucoepidermoide, adenocarcinoma, carcinomas indiferenciados), como al componente linfoide (linfoma no Hodgkin), como refieren casi todos los autores consultados(11,13,40). En un 3% de casos se encuentra asociado a otras neoplasias, y la incidencia de

recidivas, está en torno al 12%, probablemente debido al origen multifocal de este tumor(49,50). (Figura 7)

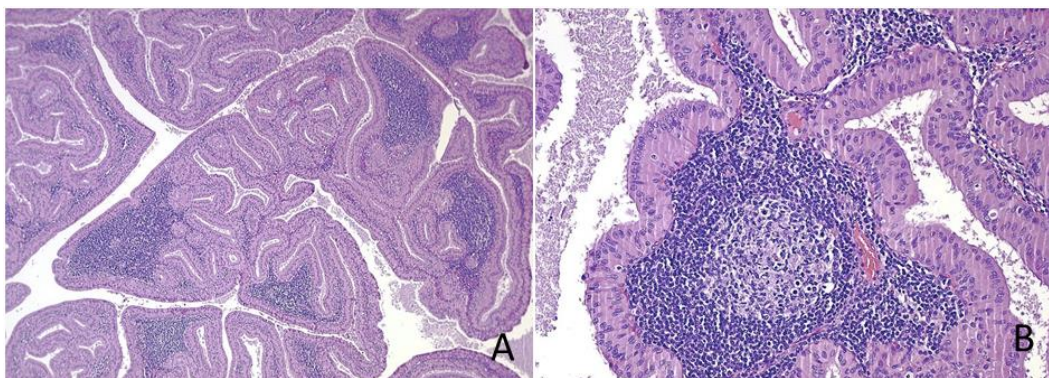


Figura 7. Tumor de Warthin. HE. (A: x5, B: x20)

La inmunorreactividad para la proteína s-100, citoqueratinas y vimentina resulta variable y poco concluyente tanto en el epitelio basal como superficial.

Los aspirados de tumor de Warthin muestran pequeños fragmentos de epitelio oncocítico con organización en panal rodeados parcialmente por linfocitos. Suele haber mastocitos presentes. Las células epiteliales presentan un citoplasma moderado-abundante, granular y un núcleo uniforme, redondeado y central con nucleolo pequeño(11,51,52).

I.4.4. ONCOCITOMA

El oncocitoma es un tumor benigno compuesto por células epiteliales, poligonales, grandes con citoplasma prominente, granular y eosinófilo resultado del acúmulo de un exceso de mitocondrias atípicas. Estas células se denominan oncocitos o células oxífilas. Estas células pueden aparecer en muchos tipos de tejidos, pero son más frecuentes en las glándulas salivales, glándulas tiroides y paratiroides, pulmón y riñón(11,13,40). También se ha denominado adenoma oxífilo u oncocítico. No representa más del 1% de los tumores salivales, aunque algunas series refieren hasta el 3% del

total(11,13,40). Suponen el 2'3% de las neoplasias salivales benignas, el 1'8% del total de los tumores de las glándulas salivales mayores, el 2'7% de los benignos de las mismas y el 3'5% de los tumores de la glándula parótida(11), esta es su localización más habitual, sobre todo a nivel del lóbulo superficial(13), alrededor del 80% de los casos según la mayoría de los autores consultados, encontrándose en un 9% en la submandibular y muy escasamente en las glándulas menores del paladar, mucosa bucal y lengua, no se ha registrado ningún caso en las glándulas sublinguales. La edad de aparición se sitúa entre los 50 y 70 años(40,53). No hay diferencias respecto al sexo, si bien algunos autores señalan un ligero predominio en mujeres, en las que destaca la variante de células claras(11).

Clínicamente es indistinguible de otros tumores benignos(13), en especial del tumor de Warthin, siendo ambos además muy similares en su morfología e histología(53). Habitualmente se presenta como un abultamiento parotídeo raramente doloroso, redondeado u ovoide, a veces multilobulado, firme y móvil a la palpación, bien circunscrito y de lento crecimiento(13), al menos en un 7% de casos es(54), aunque hay autores que consideran que la bilateralidad excepcional. Se ha descrito asociado con la exposición a radiaciones ionizantes(13).

Microscópicamente este tumor está formado por oncocitos: células grandes (de una a dos veces el tamaño de la célula acinar) de bordes marcados de citoplasmas granulares e intensamente eosinófilos, que reemplazan el epitelio ductal y acinar de los epitelios maduros(13). La intensidad de la eosinofilia de los oncocitos es variable, distinguiéndose a menudo células “claras” y “oscuras” según respondan a la tinción y según acumulen más o menos glucógeno en el citoplasma(11). El alto contenido mitocondrial de los oncocitos posibilita que este tumor, junto con el adenolinfoma también abundante en este tipo de células, capte el Tc 99 m, siendo por tanto la gammagrafía un método selectivo de diagnóstico(11,55). El estroma es pobre, está constituido por un delicado tejido conectivo presente entre las columnas y grupos celulares. Pueden existir células

linfoides en número variable, pero generalmente son escasas y no suelen formar folículos(13). Muy raramente se ven mitosis(40) y la tendencia a la malignización, aunque hay casos descritos, es excepcional(13). La transformación de las células ductales epiteliales normales en oncocíticas puede ocurrir, además de en las glándulas salivales, en la mucosa nasal, lengua, faringe, laringe, tráquea, bronquios, esófago, hipófisis, hígado y trompas uterinas(11,56,57). Los oncocitos aparecen normalmente durante la vida en adultos jóvenes y sus funciones son desconocidas, así como el papel que juegan en la patogénesis del tumor.

Es un tumor típicamente reactivo a citoqueratinas y a anticuerpos antimitocondriales. También presente reactividad a p63 en las células basales. Otros marcadores mioepiteliales, como la actina de músculo liso, calponina, miosina de cadenas pesadas de músculo liso, proteína S-100 y están ausentes(53,58).

Las características citológicas de este tumor son muy parecidas a las del tumor de Warthin, excepto por la ausencia de células linfoides. Tanto es así que en las extensiones de tumor de Warthin con escaso material linfóide el diagnóstico diferencial con el oncocitoma se hace muy difícil(59).

I.4.5. ADENOMA CANALICULAR

El adenoma canalicular es un tumor poco frecuente (1% de las neoplasias de glándulas salivales), casi exclusivo de las glándulas salivales menores y, sobre todo, en el labio superior (75% de casos en el que es el segundo tumor en frecuencia; en un 2'6% se desarrolla en el labio inferior y alrededor del 13% en la mucosa bucal La edad de presentación se halla entre la 6ª y 7ª década, se afectan más las mujeres en una proporción de 1'8:1 y los individuos de raza blanca(13,60).). Algunos autores lo consideran un subtipo de adenoma de células basales(35,61,62).

Se manifiesta como un nódulo asintomático, móvil(13), de crecimiento lento(38), que da una tonalidad azulada a la mucosa(11), son raros los mayores de 3 cm. de diámetro(11). Aunque la incidencia de tumores epiteliales multifocales en las glándulas salivares menores es muy baja, no es infrecuente que este tumor se presente como una lesión multifocal(60,63,64), Ellis y Auclair, en este sentido, hacen referencia a una serie con un 22% de tumores multifocales, aunque apuntan que la incidencia es probablemente más alta(11). Por lo general, la mucosa que recubre la lesión suele estar intacta, pero puede estar ulcerada hasta en una proporción de 1:3, como en la serie de 12 casos descrita por Suárez et al.(65).

Macroscópicamente la superficie de corte es, a veces, homogénea, pero generalmente manifiesta gran cantidad de pequeños quistes y una textura gelatinosa o mucoide, variando por tanto, su coloración(11,38).

Microscópicamente el componente básico de este tumor son células basalioides, columnares o cuboideas que muestran un citoplasma eosinófilo, PAS positivo(13), con núcleos redondeados o elípticos de cromatina basófila y punteada y uniformes en forma y tamaño, siendo raras las figuras de mitosis(11).

Ultraestructuralmente, las células basalioides del adenoma canalicular, a diferencia de las del adenoma de células basales, no poseen desmosomas asociados con haces de tonofilamentos, la cantidad de organelas es moderada y la lámina basal es muy tenue(66).

En la mayoría de las series publicadas, casi todas las células tumorales son positivas para las citoqueratinas y la proteína s-100 y negativas para la actina de músculo liso(11,67).

I.4.6. CISTADENOMA

El cistadenoma es un tumor benigno epitelial en el que la proliferación adenomatosa, frecuentemente papilar, asienta en múltiples estructuras quísticas. Representa aproximadamente el 2'2%(11) de todos los tumores epiteliales benignos. En cuanto a la localización, hay discrepancia entre los autores consultados sobre las glándulas más afectadas, siendo para Campos et al.(13)) las mayores, principalmente la parótida, con una casuística de un 65%, en tanto que para Ellis y Auclair son las menores, principalmente de los labios y mucosa bucal, en una proporción de 7:3,1 y, para Mahler y Schell(68), aunque también lo asocian a las glándulas menores, es en la laringe donde se presentan la mayor parte de los casos, coincidiendo con Roselló-Sastre et al.(38). En cuanto a la incidencia por sexo, tanto Campos et al.(38) como Ellis y Auclair(11) indican un predominio en mujeres, con un proporción de 2:1, señalando estos últimos autores que en algunas de las series consultadas esta proporción se eleva a 3:1, sin embargo, Mahler y Schell no refieren diferencias(68). Mayor uniformidad encontramos sobre la edad de aparición que suele estar por encima de los 60 años, aunque hay casos descritos de pacientes con 12 años(11).

Cuando aparece en las glándulas mayores, lo hace habitualmente como una masa asintomática, de crecimiento lento. En la mucosa oral, por otra parte, se presenta como una tumoración pequeña, menor de 1 cm., similar a un mucocele, de coloración azulada e, igualmente, asintomática y de crecimiento lento(11,38,68,69).

Macroscópicamente al corte presenta múltiples espacios quísticos de pequeño tamaño (ocasionalmente una cavidad única y grande) rodeados de tejido glandular salival o de tejido conectivo. Al igual que el tumor de Warthin presenta proyecciones dentro de los espacios quísticos, pero menos prominentes que en este(11,38).

Histológicamente, es un tumor bien delimitado que en ocasiones está rodeado de una cápsula de tejido fibroso(11,38). No obstante, el límite entre el tumor y el tejido circundante es irregular lo que a veces sugiere un crecimiento infiltrante(11,38). Es muy similar a un tumor de Warthin del que se hubiera eliminado el estroma linfoide(11,68), o a un papiloma intraductal, aunque en el cistadenoma la hiperplasia intraductal y las proyecciones papilares de los ductos dilatados son mucho menos frecuentes y el papiloma suele ser uniuqístico ya que ocurre sobre un ducto salivar dilatado(70). Estas proyecciones, así como la pared quística, están revestidas por un epitelio pseudoestratificado de células cilíndricas o cúbicas, mucoides u oncocíticas(38). Los núcleos celulares son uniformes y las figuras de mitosis raras. A veces podemos encontrar células inflamatorias dispersas y un denso estroma intercelular(11).

I.4.7. MIOEPITELIOMA

El mioepitelioma representa el 2% del total de los tumores salivales según las diferentes series con el 1,6% en las glándulas salivales mayores y 3,3% en las menores. No existen diferencias apreciables entre este tumor y el adenoma pleomorfo en cuanto a su comportamiento biológico, distribución por edad y sexo, presentándose como una masa asintomática hacia la 5^a-6^a década en el caso de los parotídeos, mientras que los palatinos se ven en personas más jóvenes, siendo éstas sus dos localizaciones típicas(11,38,65).

Es un tumor sólido, bien delimitado, frecuentemente rodeado de una cápsula fibrosa de espesor variable, excepto en los tumores de las glándulas menores que carecen de ella. La superficie de corte es amarillenta y brillante. Muy similar al adenoma pleomorfo salvo por carecer de áreas mixoides o condroides(11,38).

Microscópicamente el mioepitelioma está compuesto casi íntegramente por células mioepiteliales y carece de elementos ductales o bien los presenta en muy escasa cantidad; probablemente representa la forma final en el

espectro del adenoma pleomorfo. Adopta distintos patrones de crecimiento según el tipo celular predominante, pudiendo ser sólido fusocelular, plasmocitoide, epiteliode, de células claras, o mixto. A diferencia del adenoma pleomórfico, este tumor muestra los cordones celulares del estroma vascular mixoide y las células de los tumores mioepiteliales pueden sintetizar y secretar componentes extracelulares como proteoglicanos, lámina basal, fibras de colágenos y elásticas, no así las de los adenomas pleomorfos. El patrón sólido fusocelular es el más común, recogiendo algunos autores en su serie hasta el 70% de los mioepiteliomas; consiste en una proliferación de células fusiformes, eosinófilas, que pueden disponerse en mantos difusos o fascículos entre lazados, con escaso estroma fibroso intercelular, conformando uno o varios nódulos(11,71,72). El mioepitelioma muestra un crecimiento local más agresivo que el adenoma pleomorfo, con malignización (mioepitelioma maligno)(38) en algunos casos. Tiene también tendencia a recidivar y ello, unido a un índice proliferativo no bajo, mueve a algunos autores a hacer estudios comparativos de este tumor con el carcinoma epitelial-mioepitelial(72).

Las células del mioepitelioma demuestran inmunorreactividad a citoqueratinas, aunque en las células fusiformes puede ser muy variable. La actina músculo específica suele ser positiva en estas células, no constante en las células epitelioides y no hay reactividad en las células plasmocitoides y claras. La proteína s-100 es fuertemente positiva pero la vimentina y la proteína ácida glial fibrilar se expresan de forma irregular en todas las células de esta neoplasia(73,74).

I.4.8. ADENOMA SEBÁCEO Y LINFADENOMA SEBÁCEO

El adenoma sebáceo es un tumor compuesto por células de forma variable, con diferenciación sebácea, que se agrupan formando islotes sólidos y quistes. Los tumores sebáceos pueden aparecer a cualquier edad, pero especialmente a partir de los 50 años(11,65), habiendo autores que sitúan el

pico de incidencia en la 6ª y 7ª décadas de la vida. Son muy raros, aún cuando la diferenciación sebácea en el epitelio ductal de la mucosa oral y de las glándulas salivales mayores es un hallazgo normal en la especie humana. Asientan casi exclusivamente en la parótida, aunque se han descrito casos en la submaxilar y en mucosa oral(75,76). El adenoma sebáceo representa el 0'1% de los tumores salivales y el 0'4% de todos los adenomas de las glándulas salivales mayores; es algo más frecuente en los varones, en razón de 1'6 a 1(11).

El adenoma sebáceo mide entre 0'4 y 3 cm, aparece como una masa blanda, y asintomática generalmente en la glándula parótida(77). Es un tumor de coloración grisácea, rosada o amarillenta, bien circunscrito y encapsulado, al menos parcialmente(11). Microscópicamente está compuesto por nidos e islotes de células sebáceas rodeados por un estroma fibroso que puede estar focalmente hialinizado(11)

El adenoma sebáceo puede considerarse el marcador más característico del síndrome de Muir-Torre, un síndrome canceroso familiar que combina al menos un tumor sebáceo (adenoma, epiteloma o carcinoma sebáceos) con al menos una neoplasia visceral maligna (generalmente carcinomas genitourinarios o gastrointestinales). Aunque la localización habitual del adenoma sebáceo sea la cara, párpados y cuero cabelludo, es posible encontrarlo a nivel de glándulas salivales en el contexto de este síndrome(78,79).

El linfadenoma sebáceo es también un tumor quístico que presenta nidos irregulares de células sebáceas rodeados de un denso estroma linfoide, característica que lo diferencia del anterior. Los tumores que carecen de diferenciación sebácea, por lo demás idénticos, se denominan linfadenomas(11). El linfadenoma sebáceo supone el 0'9% de todos los adenomas salivares y no hay diferencias en cuanto al sexo(11). Se presenta también como una masa de crecimiento progresivo y no suele ser dolorosa. Macroscópicamente tiene las mismas características del adenoma sebáceo y

también se localizan de manera casi exclusiva en la parótida, si bien existe un par de casos recogidos en la literatura de linfadenomas sebáceos originados en las glándulas salivales menores(80). Sus dimensiones oscilan entre 1'5 y 6 cm. En la mayoría de los casos, estos tumores suelen estar asociados a otros, principalmente al adenoma pleomorfo y al tumor de Warthin, pero también al carcinoma mucoepidermoide; el diagnóstico diferencial en estos casos se basa en la existencia de una reacción de células gigantes de cuerpo extraño, más comunes en el linfadenoma, y en la localización de las mucinas, que en el linfadenoma, caso de estar presentes, están confinadas en las luces y células epiteliales ductales; nunca en las células sebáceas(38,74). Tanto el adenoma sebáceo como el linfadenoma presentan una mínima atipia y no tienen tendencia a invadir estructuras locales, con una tasa de recidivas igualmente muy baja, pero el número de casos publicados es demasiado bajo para confirmar este comportamiento(79).

I.4.9. PAPILOMA DUCTAL INVERTIDO

El papiloma ductal invertido es un tumor raro que se origina a partir de una proliferación epitelial, papilar, intraluminal en la porción terminal del conducto excretor de la glándula salival, en la unión entre el epitelio ductal y el epitelio de la mucosa oral. Su localización principal es el labio inferior, seguida de la mucosa bucal(11,38,72). Debido a su rareza es difícil saber su incidencia real, pero con los datos de los que se disponen no suponen más del 0,1% de las neoplasias epiteliales benignas de las glándulas salivales y aproximadamente un 0,4% de los tumores de las glándulas salivales menores. Es más frecuente en los hombres 2:1 y la edad media de presentación es 53 años(81,82)

Se manifiesta como un nódulo submucoso, de pequeño tamaño (entre 1 y 1'5 cm. de diámetro), firme a la palpación, asintomático y de crecimiento lento. Se origina a partir de la porción terminal del conducto salival excretor,

en la unión del epitelio ductal con el epitelio de la mucosa oral, y es por ello que no ocurre en la parótida ni en la submandibular(11).

Al microscopio óptico, el papiloma ductal invertido parece iniciarse a partir de los conductos excretores, cerca de la superficie mucosa. Las proliferaciones celulares están constituidas por células basaloideas o epidermoides inmaduras, cúbicas o cilíndricas, de citoplasma eosinófilo, sin mitosis ni pleomorfismo, con múltiples proyecciones papilares, bulbosas y gruesas, que llenan la luz ductal. Es un tumor bien delimitado y diferenciado por una lámina propia de tejido fibroso. El término “invertido” está en relación con el plano de sección, según el cual el tumor se sitúa justo bajo el epitelio mucoso o en continuidad con la superficie epitelial. Presenta marcada reactividad a citoqueratinas 13 y 14 y reactividad más débil para 7, 8 y 18. Los marcadores para células mioepiteliales son negativos(11).

I.4.10. PAPILOMA INTRADUCTAL

El papiloma intraductal es un tumor producido por una proliferación papilar intraluminal del epitelio del conducto excretor que da lugar a dilataciones uniuísticas del mismo. Comparte características con el cistadenoma, por lo que en el pasado algunos autores lo incluían en el espectro de este tumor (13). Se origina preferentemente en los conductos excretores de las glándulas salivales menores, aunque también puede presentarse en las glándulas mayores, el labio superior, la mucosa bucal y la papila del conducto parotídeo son su localizaciones más frecuentes por orden decreciente de frecuencia (83-85). Afecta por igual a hombres y mujeres y la edad media de presentación es de 56 años(81).

I.4.11. SIALOADENOMA PAPILÍFERO

El sialoadenoma papilífero es igualmente un tumor raro constituido por una proliferación exofítica del epitelio estratificado, escamoso, papilar en la superficie de la mucosa en contigüidad con una proliferación endofítica del

epitelio de la mucosa ductal(11,81). Dada su rareza se disponen pocos datos sobre su incidencia pero se estima que puede estar en torno al 0,4% de los tumores epiteliales de las glándulas salivales menores. Se presenta en personas de edad avanzada (edad media de aparición de 62 a 64'2 años), en mayor proporción en varones. Su localización preferente es el paladar, encontrándose aquí entre el 65% y el 69% de los casos, si bien puede desarrollarse en cualquier zona de la mucosa orofaríngea y también en las adenoides y la parótida(83). Es generalmente asintomático y clínicamente similar a un papiloma escamoso, su evolución es lenta, con casos descritos de hasta 10 y 12 años antes de que el paciente acuda a consulta(84).

I.5. TUMORES EPITELIALES MALIGNOS

I.5.1. CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE

El carcinoma mucoepidermoide es el tumor maligno más frecuente de las glándulas salivares de acuerdo con la mayoría de los autores consultados, si bien hay cierta disparidad en los porcentajes recogidos en sus respectivas series: 16%(38), 23%(85), 30%(6,11), 34%(86) y 50%(87). En general, representa entre el 10%(85) y 16%(11)de todos los tumores salivares, según los grupos consultados; Campos et al.(38) indica que en las series americanas constituye entre el 12-16% (35% de todos los malignos), en tanto que en una serie británica sólo representa el 2'1%, situándose entre ambos límites series de otros países (6,25,85); existen, por tanto, variaciones geográficas considerables. La raza blanca muestra un claro predominio pues alcanza a un 85% de casos(38). Afecta principalmente a las glándulas mayores y la mayoría de los autores señalan la parótida como la glándula más frecuentemente comprometida(6,11,85,88). Raro en las glándulas sublinguales, aunque en ellas es el tumor más frecuente tras el carcinoma adenoide quístico(89,90). Representa también el tumor salivar maligno más frecuente en niños(91,92). La incidencia más alta está alrededor de los 50, similar a la de los tumores

salivares en general(6,11,86), aunque se han descrito casos en menores de un año(93).

En la parótida y en la glándula submandibular aparece como una masa solitaria e indolora, en la región preauricular o submandibular. Cuando se sitúa en las glándulas menores(11), se observa hasta en un 60% de casos como una tumoración azulada, fluctuante, similar a un mucocele (incluso con drenaje de moco)(38). Otras presentaciones clínicas publicadas incluyen abscesos dentales, parestesia, entumecimiento de dientes, ulceración, etc. Las lesiones palatinas demostrarán erosión ósea y pueden llegar a implicar al seno maxilar(94). En la clínica, además de la localización influye la agresividad histológica del tumor; se describen tres grados de malignidad: grado I (bajo grado, bien diferenciado), grado II (grado medio, moderadamente diferenciado) y grado III (alto grado, mal diferenciado). En general, los tumores bien diferenciados suelen manifestarse con características semejantes al adenoma pleomorfo, bien sea de manera asintomática o de forma inespecífica, pero a medida que aumenta su grado de malignidad, es más frecuente encontrar dolor, fijación a planos profundos, parálisis facial, mayor invasión con ulceraciones y diseminación metastásica, la afectación neural ocurre en un 8% en los tumores de bajo grado, mientras que en los de alto grado llega del 17% al 25%(95,96). Suele ser de crecimiento lento, con casos de hasta 20 años de evolución, en tanto que otras veces es rápido tras un periodo de quiescencia, especulándose la transformación de la naturaleza tumoral con el tiempo. Por tanto, el tamaño es variable situándose entre 1 y 12 cm (11), con una media entre 1 y 4 cm entre 2 y 3 cm según Keogh Ivan et al.(97). En la génesis de este tumor, como en la del oncocitoma, están implicadas las radiaciones ionizantes(38) y es considerado el tumor más directamente relacionado con esta causa(11).

Los tumores mejor diferenciados aparecen bien delimitados y presentan áreas quísticas, en tanto que los mal diferenciados tienen una consistencia más sólida e infiltran estructuras circundantes. El contenido de los quistes es a menudo un material mucoide, viscoso, translúcido y sanguinolento(11,38).

En cualquier caso, suelen ser tumores firmes, grisáceos, amarillentos o rosados al corte, sin cápsula (aunque pueden estar parcialmente encapsulados) y de contornos lobulados, superficie lisa, a veces granulosa o papilar(38).

El carcinoma mucoepidermoide está constituido por células claras, cilíndricas, intermedias, escamosas y mucosas (38). La proporción de estos elementos es variable y condiciona el patrón de crecimiento, si predominan las células escamosas, el tumor será sólido, en tanto que si abundan las mucosas, encontraremos numerosos espacios quísticos; esta proporción también va a definir el comportamiento biológico, en los de bajo grado, las células mucoides exceden significativamente a las escamosas; esta proporción se iguala en los de grado medio, y en los de alto grado son mucho más numerosas las epidermoides(11). (Figura 8).

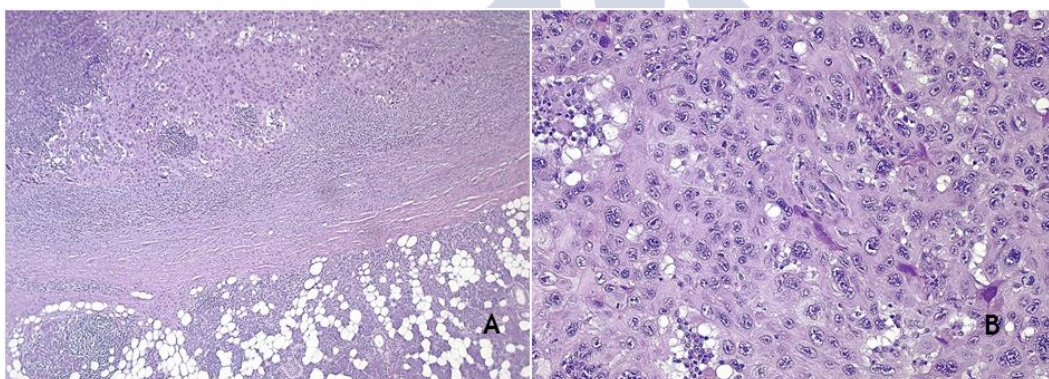


Figura 8. Carcinoma mucoepidermoide. HE. (A: x5, Bx20)

Con frecuencia los aspirados de punción con aguja fina son difíciles de interpretar. La variante de bajo grado carece de atipias, sin embargo la variante de alto grado presenta características que claramente hacen pensar en malignidad. La presencia de mucina extracelular abundante es frecuente y simula el componente mesenquimal del adenoma pleomorfo. Las células escamosas también son frecuentes y es preciso realizar diagnóstico diferencial

con el adenoma pleomorfo, el tumor de Warthin con metaplasia escamosa y carcinomas epidermoides primarios o metastáticos(98).

La inmunorreactividad del carcinoma mucoepidermoide para la CK7, CK14 es muy positiva excepto en las células mucoides. La proteína S-100, la alfa-fetoproteína, el antígeno carcinoembrionario, el antígeno epitelial de membrana, la vimentina y la proteína glial fibrilar acidificada presentan una reacción variable que no debe correlacionarse con el grado tumoral(11).

I.5.2. ADENOCARCINOMA SIN OTRA ESPECIFICACIÓN

Es un tumor que muestra diferenciación glandular o ductal y que carece de las características distintivas histopatológicas propias de otros tumores más específicos(38). Es denominado adenocarcinoma con el apelativo de “inespecífico” o “sin otra especificación”. Según autores, es el tercer tumor maligno más frecuente o entre el tercero y el quinto(11,38). Debido a la gran variabilidad del tumor y a los criterios aplicados a la hora de diagnosticarlo valorar la proporción que representa del total de tumores es difícil y el rango variable. Así, según las series consultadas oscila entre el 1%, 9% y 18%(11,38), del total de las neoplasias salivares y entre el 8'8% y el 44'7%(6,11,38) de las malignas. Revisando las imágenes de algunas de las series publicadas y utilizando la terminología actual, algunos de estos tumores podrían ser reclasificados como adenocarcinomas polimorfos de bajo grado, cistadenocarcinoma papilar o adenocarcinomas de células basales, adenocarcinoma oncocítico, carcinoma de células claras, carcinoma epitelial-mioepitelial y carcinoma sebáceo(11). Anteriormente, entidades clinicopatológicas como el carcinoma ductal salival, el carcinoma ductal terminal y el carcinoma epitelial mioepitelial eran considerados carcinomas inespecíficos, en la clasificación actual de Ellis y Auclair aparecen como entidades diagnósticas independientes(11). La edad de mayor incidencia se encuentra entre la 5ª y la 8ª (38). Es muy raro en los niños(25), tan sólo se refiere en un 3% por debajo de los 10 años(11). Las mujeres lo padecen en una

proporción discretamente superior a los hombres (11,38). La raza blanca es mucho más propensa a desarrollarlo, en un 83%. Las glándulas salivares mayores, en especial la parótida, son más comúnmente afectadas (60%) que las menores (40%). En las menores, la localización por orden decreciente de frecuencia es el paladar, la mucosa bucal, la lengua, y los labios. Hay muy pocos casos publicados en la sublingual(11,38,93).

Clínicamente, los síntomas y signos van a depender de su localización. En las glándulas mayores se presenta como una masa solitaria y asintomática que en un 20% de los casos llega a provocar dolor, afectación neural y ocasionalmente, cutánea; casi la mitad de los tumores están fijados a la piel o a tejidos profundos. Cuando asienta en el paladar duro la lesión también puede ser asintomática, pero llega a ulcerarse e infiltrar el hueso subyacente hasta en un 33% de los casos. La duración del proceso depende de su localización y agresividad, que a su vez está en función del grado, con una buena correlación entre éste y la evolución de los pacientes(11,38). En general, los tumores que afectan a las glándulas menores tienen mejor pronóstico, especialmente las intraorales. Respecto a las glándulas mayores, los que asientan en la submandibular son los de peor evolución(38). Las metástasis cervicales se observan en un 27%, y a distancia en un 26% y las recidivas se cifran en un 51%(38).

Al igual que en otras neoplasias malignas de glándulas salivales se presenta como una masa dura y firme, con bordes irregulares que suelen infiltrar estructuras vecinas aunque a menudo aparentan estar bien circunscritos. Su tamaño oscila entre 2 y 8 cm, y al corte es de coloración blanquecina o amarillenta, con focos de hemorragia o necrosis. No se ven espacios quístico(11,38). (Figura 9).

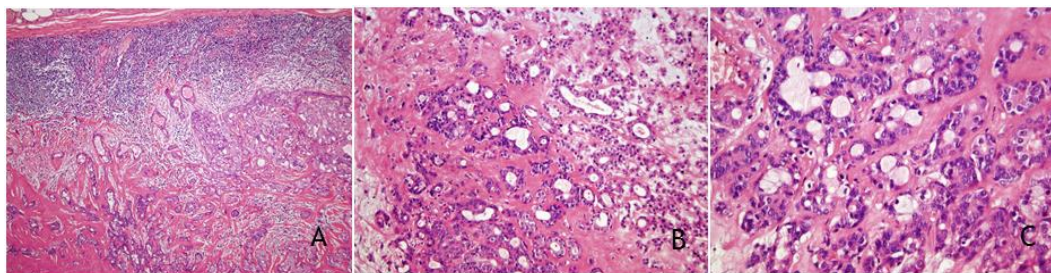


Figura 9. Adenocarcinoma NOS. HE. (A: x20, B: x40, C: x80)

I.5.3. ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES

Es un tumor en el que algunas células neoplásicas presentan diferenciación acinar serosa. Aunque en la glándula salival normal existen células acinares serosa y mucosas en proporción variable, el adenocarcinoma de células acinares se caracteriza por la diferenciación citológica a células acinares cuya característica principal es la presencia de gránulos secretores de zimógeno citoplasmático(11,38). Es el segundo tumor maligno en frecuencia dentro de los tumores de glándulas salivales. Representa aproximadamente el 17% de los tumores malignos y alrededor de un 9% del total de tumores epiteliales (11,38,99). Tiene la mitad de frecuencia que el carcinoma mucoepidermoide y una frecuencia de presentación discretamente superior al adenocarcinoma sin otra especificación(11). La incidencia es variable según las zonas representando entre el 0 y el 19 % de los tumores malignos según la serie consultada(88,99,100). En cuanto a su localización, la parótida es su lugar de aparición preferente (80% de casos)(11,38), un 17% se localiza en las glándulas salivares menores de la mucosa oral (teniendo en este caso mejor pronóstico), un 3-4% surge en la submandibular y menos de un 1% en la sublingual(11,38). La bilateralidad en torno al 3% es una característica que comparte aunque de manera menos acusada con el tumor de Warthin(11,38,101). Respecto a la incidencia por sexo, se presenta algo más en mujeres, en una proporción de 3:2 con respecto a los hombres, aunque esta diferencia va disminuyendo con la edad(11,38). Se observa en cualquier etapa de la vida, predominantemente desde la 2ª hasta la 7ª

décadas(11,101) con un discreto pico de incidencia en esta última. No suele tener predilección racial, si bien algunos autores indican un mayor porcentaje de casos en la raza blanca(11,38). Hasta 1953 fue considerado un tumor benigno, e incluso en la primera clasificación de la OMS seguía apareciendo como tal aunque con ocasional impredecible malignidad(38). Se comporta como un carcinoma de bajo grado, con una tendencia a la recidiva entre el 12% y el 67-85% y un porcentaje del 8 al 16% de metástasis a ganglios regionales, según los autores(11,101)

En general los síntomas que provoca no difieren de los que sufren pacientes con otros tumores parotídeos. Se presenta como una masa nodular solitaria, a veces multinodular, de crecimiento lento, firme o móvil, generalmente asintomática, dolorosa o sensible al tacto(11,101). Puede haber debilidad de la musculatura facial pero la parálisis de este nervio es excepcional(11,38,101)

Es una masa redondeada, bien circunscrita, de color blanco-amarillento, lobular, con una superficie de corte amarillenta o rojiza, generalmente homogénea; puede ser sólido o quístico y es posible encontrar áreas de hemorragia y necrosis(11,101).

Su estructura básica consiste en grupos de células epiteliales con diferenciación acinar serosa. Sin embargo, presenta un espectro de patrones de crecimiento muy polimorfo: sólido, microquístico, papilar quístico y folicular(11,38,99,102). (Figura 10)

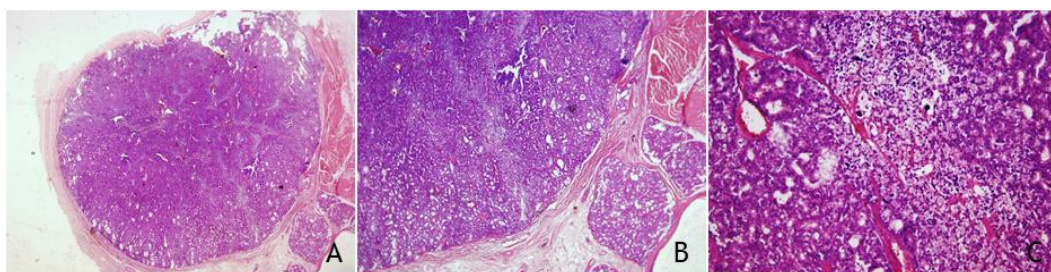


Figura 10. Adenocarcinoma de células acinares. HE. (A: x20, B: x40, C: x80)

I.5.4. CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTICO

El carcinoma adenoide quístico es el cuarto tumor maligno en frecuencia en las glándulas salivales después del carcinoma mucoepidermoide, el adenocarcinoma de células acinares y el adenocarcinoma sin otra denominación(11,38), aunque para algunos autores representa el primer tumor maligno en frecuencia(88). Es el tumor maligno más común de las glándulas salivales menores con el 15 al 25% del total de tumores y el 25 al 31% de los malignos en estas glándulas(11,38,103). En conjunto, según Campos et al.(38), supone un 3-9% de todos los tumores salivares y un 12-22% de todos los malignos(38). Es, asimismo el tumor más frecuente en las glándulas submandibular y sublingual, si bien para la mayoría de los autores la parótida es el lugar preferente de aparición(11,38), variando los casos reseñados aquí entre el 2'6% y el 30%. En general existe una ligera preponderancia femenina en cuanto a la incidencia(11,24,38), en una proporción de 3:2. Respecto a la edad de aparición, la mayoría de los casos ocurren alrededor de los 50 años(11,24,38,103); es raro que aparezcan por debajo de los 30 ó de los 20, si bien ninguna edad está exenta (11). La mayor casuística corresponde a la raza blanca, con un predominio de hasta el 80%(38,103).

La clínica va a depender del lugar de aparición. En cualquier caso, la mayoría de los autores(11,38) coinciden en que su crecimiento es lento. En la parótida, la presentación más frecuente es la de una masa asintomática que puede acompañarse en su evolución de parálisis facial, dolor en la región parotídea y fijación a estructuras adyacentes(38). Este tumor tiene una elevada tendencia a la invasión nerviosa y de espacios perineurales (60% de los casos), pudiendo infiltrar también a nivel vascular y óseo. Dicha infiltración es responsable del alto número de casos con sintomatología de dolor y parálisis facial (25% de los casos), antes incluso de que el tumor sea palpable(11,104). El dolor llega a manifestarse en un tercio y hasta en la mitad de los pacientes, pero es la parálisis causada por la invasión perineural su signo más característico. Cuando el tumor progresa, pueden aparecer úlceras mucosas, disfunción de la articulación temporomandibular o

trismus(11,38). En las glándulas menores, las palatinas son las más afectadas, seguidas de las linguales, mucosa oral, suelo de la boca y labio; se presenta como un nódulo submucoso que puede llegar a ser doloroso y ulcerarse.

Es de consistencia firme, con una superficie de corte generalmente grisácea y homogénea, con pequeños focos hemorrágicos, pero sin quistes(11,38). Carece de auténtica cápsula con evidente infiltración de los tejidos vecinos(38).

Microscópicamente se definen 3 subtipos clásicos de carcinoma adenoide quístico: sólido, tubular y cribiforme o glandular (anteriormente conocido como cilindroma)(11,38). En cualquier caso, aunque predomine un determinado patrón que define el tipo, la mayoría de carcinomas adenoides quísticos presentan una mezcla de patrones; es muy frecuente la asociación del patrón tubular y cribiforme(105). El patrón tubular es el de mejor pronóstico, en tanto que el sólido es el que se asocia con mayor número de metástasis a distancia. El patrón cribiforme es el más frecuente, constituyendo el 50% de casos, por un 30% del tubular y un 10% del sólido(103). (Figura 11).

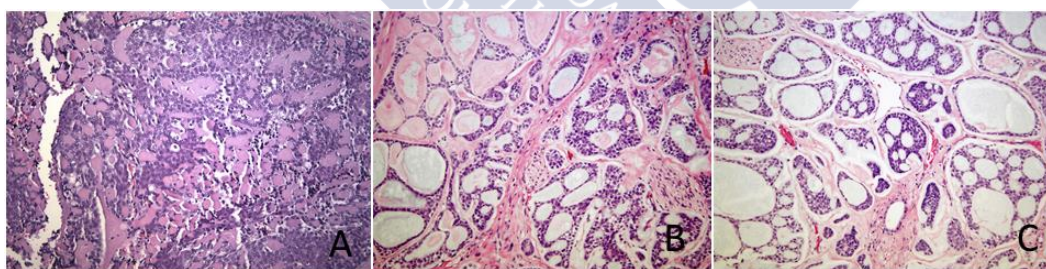


Figura 11. Carcinoma adenoide quístico. HE. (A: 5x, B: 10x, C: 10x)

El carcinoma adenoide quístico puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con el adenoma pleomorfo pues ambos poseen una amplia variedad en su morfología, y el patrón infiltrativo y la invasión perineural del carcinoma adenoide quístico puede ser difícil de identificar en las muestras pequeñas(11,106). Por otra parte, se pueden encontrar áreas focales de

patrón cribiforme, o incluso cilindromatoso, en un adenoma pleomorfo. La citología, con la tinción de Giemsa, puede dar una imagen semejante a la del adenoide quístico; también se puede observar un estroma hialino frente a otro condromixoide en las pequeñas muestras. También debe diferenciarse del adenocarcinoma polimorfo de bajo grado cuando éste surge en las glándulas salivares menores y con el que comparte incluso su tendencia a la infiltración perineural(38), el uso de técnicas inmunohistoquímicas es útil para diferenciarlos, el carcinoma adenoide quístico es claramente positivo para el antígeno carcinoembrionario y la proteína S-100, entre otros, utilizándose el azul alcian para marcar los pseudoquistes(11,107).

I.5.5. ADENOCARCINOMA POLIMORFO DE BAJO GRADO

El adenocarcinoma polimorfo de bajo grado es un tumor raro(38). Constituye el 11% de todos los tumores de la cavidad oral y el 26% de los malignos (108,109), siendo algo menor las proporciones registradas por Ellis y Auclair(11), del 12,7% y el 22%, respectivamente, e intermedias las dadas por Pittman et al.(110), (7-11% y 19-26%). Aunque los datos presentados suelen estar referidos a las glándulas menores, pueden extrapolarse a la totalidad ya que este carcinoma es casi exclusivo de la cavidad oral, siendo muy pocos los casos documentados en la parótida(111,112), dos en la fosa amigdalina(110,113) y tres en la nasofaringe(114); dentro de la cavidad oral, el paladar, duro y blando, es el lugar por excelencia de asiento, en una proporción cercana al 60%(11,38,115), seguido en frecuencia por la mucosa bucal y el labio superior(11,113,116), con sólo tres casos descritos en el labio inferior(11,117). Por sexo, es más habitual en las mujeres, en una proporción de 2:16 y suele aparecer entre la 6ª y 8ª décadas de la vida(38).

Se presenta habitualmente en el paladar como una masa dolorosa, ocasionalmente sangrante, que a veces puede acompañarse de otalgia, disfagia, odinofagia y obstrucción aérea, así como de ulceración y

telangiectasias. Suele ser de larga evolución con algunos casos descritos de hasta 30 años(11,38).

Típicamente presentan un patrón celular uniforme pero arquitecturalmente muy variable: disposición lobular, sólida, trabecular o papilar. El término “ductal terminal” con el que también se conoce este tumor, hace referencia a su origen histogénico y se corresponde con la variante sólida(11). El adenocarcinoma polimorfo de bajo grado puede presentar problemas de diagnóstico diferencial con otros tumores y en especial con el carcinoma adenoide quístico y el adenoma pleomorfo, con los que probablemente ha sido confundido durante muchos años(118). El carcinoma adenoide quístico, puede mostrar una gran similitud de patrones de crecimiento (sobre todo el cribiforme), su marcado neurotropismo, así como por las características clínicas pueden llevarnos a un diagnóstico erróneo y dado que el carcinoma adenoide quístico tiene una peor evolución que el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado, la diferenciación es importante a efectos pronósticos y terapéuticos. La inmunohistoquímica puede ayudar en este sentido: la positividad de casi todas las células tumorales a las citoqueratinas 7, 8 y 18, así como a la vimentina, la proteína glial fibrilar acidificada, el antígeno de membrana epitelial y el antígeno carcinoembrionario (11,119) marcan su diferenciación.

I.5.6. CARCINOMA EX ADENOMA PLEOMORFO

El carcinoma ex adenoma pleomorfo, representa el 3,6% de todos los tumores salivales, el 6,2% de los adenomas pleomorfos y el 11,6% de todos los tumores malignos(11,120), representando así el 6º tumor salivar maligno más frecuente. La frecuencia con la que un adenoma pleomorfo puede malignizarse se describe entre el 3% y el 10%. El riesgo parece aumentar con el tiempo, el 1'6% para los adenomas con menos de 5 años de evolución y del 9'6% para los de más de 15 años(11). La edad de aparición en la mayoría de los pacientes oscila entre los 49'9 y 60'1 para Ellis y Auclair(11), aunque para

otros autores se sitúa entre las décadas 6^a y 8^a(38) ó 7^a y 8^a(120); es extremadamente inusual por debajo de los 20(38) ó 30(11)años. En cuanto al sexo, la distribución es similar(120), con un ligero predominio en mujeres, aunque en una serie descrita por Ellis y Auclair, las mujeres llegaban a alcanzar el 75%(11,38). Al igual que en el adenoma pleomorfo, la parótida es la glándula más afectada; supone entre el 1 y el 12% de las neoplasias parotídeas; entre el 67% y el 80% de los casos pueden afectar también a la submandibular y a las glándulas menores y seromucosas, por orden de frecuencia(11,38); Ellis y Auclair(11), en una de las series que describen, exponen una casuística distinta, con un 18% para las glándulas menores, un 15% para la submandibular, y menos del 1% para la sublingual.

Los pacientes presentan generalmente una masa dolorosa, acompañada de parálisis facial hasta en un tercio de los casos, ulceración y fijación cutánea, que crece rápidamente. Estos signos aparecen normalmente en tumoraciones de muy larga evolución, hay casos registrados de 30 y hasta de 41 años, pero también puede desarrollarse en sólo dos o tres años(11,38). Ellis y Auclair(11) refieren que la masa suele ser móvil, asociando la fijación a la piel, tejidos subyacentes y hueso con tumores recidivantes.

Su tamaño suele ser dos veces el de su variante benigna en glándulas mayores y algo menor en las menores que puede alcanzar los 25 cm. de diámetro, aunque normalmente no supera los 10 cm(11,38). Suele estar mal delimitado, si bien puede mostrarse bien circunscrito y homogéneamente encapsulado en algunos casos y sólo en las glándulas mayores; en estos casos, tiene un comportamiento clínicamente maligno únicamente si llega a traspasar la cápsula; lo habitual es que carezca de cápsula y se manifieste como claramente infiltrante. Su consistencia es dura y la superficie, trabeculada; al corte es de color blanco o gris amarillento con frecuentes áreas de necrosis, hemorragia y calcificación así como habitual degeneración quística central(11,38)

Al microscopio óptico, la proporción entre los componentes benigno y maligno se revela extraordinariamente variable, por lo que resulta a veces bastante difícil demostrar el primero, esencial precisamente para su diagnóstico. Básicamente se observan áreas de tejido con claros rasgos de malignidad incluidas en el espesor de un adenoma pleomorfo(11,38). Dicha transformación maligna es exclusivamente a expensas del componente epitelial, que fundamentalmente va a derivar hacia adenocarcinoma(120) o carcinoma indiferenciado en un 25% y un 30% respectivamente, sin excluir tres variedades como carcinoma mucoepidermoide, carcinoma epidermoide y carcinoma adenoideo quístico. El patrón de crecimiento destructivo e infiltrante es el criterio más fiable para establecer el diagnóstico de carcinoma ex adenoma pleomorfo, junto con otros signos inequívocos de malignidad tales como pleomorfismo celular, anaplasia y mitosis atípicas, calcificación y/o excesiva hialinización. El estroma es sobre todo de tipo hialino, condroide y mixoide(11). En aquellos casos en los que el tumor tiene cápsula y no ha llegado a romperla, el pronóstico es excelente, similar al del adenoma pleomorfo; algunos autores hacen entonces el diagnóstico de “carcinoma no invasivo” o “carcinoma in situ”(11,19), si bien este hallazgo es más un estadio de precocidad en la evolución que una variedad del tumor. No obstante, por lo general éste es un tumor de alto grado, con evidencia de infiltración vascular y perineural en el 50% de los casos(11,38). La tasa de recidivas está en torno al 40-50%(11,38) y son habituales las metástasis ganglionares, que alcanzan el 15-24%(11,38), 25%, y hasta un 40% si el tumor es recidivante(11,38). Las metástasis a distancia, localizadas en pulmón, piel, huesos (comúnmente en la columna vertebral), vísceras abdominales y sistema nervioso central ocurren en un 33% de casos(11,38).

I.5.7. ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

El adenocarcinoma de células basales es un tumor bastante raro que puede considerarse la versión maligna del adenoma de células basales. Supone menos del 1'6% de los tumores de las glándulas salivales y el 2'9%-3% de las

neoplasias malignas de estas glándulas(11). Incide principalmente en sujetos de edad avanzada, sobre la 6ª y 7ª décadas de la vida(11,121), no se ha encontrado en niños(121). No parece existir predominio en cuanto al sexo(11,121,122), si bien algunos autores, en series pequeñas, indican mayor casuística en mujeres(122). Afecta casi exclusivamente a las glándula salivares mayores, en concreto a la parótida, con un índice de un 90% aproximadamente(11,38,121,122), representando el 4% de los tumores malignos parotídeos(121); no obstante, también puede asentar en las glándulas menores(123-125). Sin embargo, las manifestaciones intraorales de este tumor son muy raras no llegando a la decena los casos descritos en el paladar(124,125). Es un tumor de crecimiento lento, de meses e incluso años de evolución; a veces acontecen episodios de crecimiento rápido, carentes aparentemente de valor pronóstico(11,38).

Se presenta como una masa asintomática, dura, redondeada y fija a planos profundos; en algunos pacientes puede ser dolorosa, pero como en la mayoría de las neoplasias salivales, el aumento de tamaño en la zona afecta es el síntoma capital(11,38,121).

Macroscópicamente, es casi idéntico al adenoma de células basales; el tamaño medio oscila entre 2 y 4 cm. Es redondeado, a veces multinodular, homogéneo, y la superficie de corte puede ser amarillenta, parduzca, grisácea o blanquecina. Está bien delimitado, pero no tiene cápsula y es posible observar un margen infiltrante en el parénquima normal circundante(11,38,121).

Microscópicamente, también es muy similar al adenoma de células basales. La clave para diferenciarlos está en su relación con los tejidos circundantes, en los que demuestra su tendencia a la infiltración junto con un bajo potencial metastático. Comprobar, por tanto, la existencia de un crecimiento infiltrante y destructivo es esencial para el diagnóstico. Este tumor, como otros, tiene varios subtipos en función de los patrones de crecimiento determinantes; en este caso son los mismos que para el adenoma

de células basales, sólido, trabecular, tubular y membranoso. El patrón sólido es, como en el caso del adenoma, el más frecuente que representa casi 2/3 del total, y está formado por islotes de células neoplásicas basalioides dentro de un estroma conectivo fibroso, separados por finos septos o gruesas bandas de colágeno. El subtipo membranoso le sigue en frecuencia, y se caracteriza por un excesivo acúmulo de material de membrana basal, que forma gotas intracelulares y evidentes membranas hialinizadas. El tipo trabecular está constituido por un enrejado de cordones de células basalioides interconectados entre sí, y el tubular, por último, forma pequeñas luces o láminas de aspecto pseudoquístico entre las células tumorales(11,38). Este patrón es poco frecuente, y a diferencia de los otros se origina casi siempre en las glándulas salivares menores de la cavidad oral(124,125). En cuanto a sus células, hay dos tipos predominantes: unas oscuras, pequeñas, redondeadas, y otras más grandes, poligonales y claras(38,121). Las pequeñas generalmente rodean a las grandes, conformando pequeños túmulos. Aun cuando las características citológicas de este tumor no son distintivas, la presencia de estas dos poblaciones celulares en forma de rosetas con glóbulos eosinófilos en el centro contribuye a diferenciarlo de otras neoplasias salivares(126). La atipia es variable y el pleomorfismo escaso como también lo son las mitosis.

I.5.8. CISTADENOCARCINOMA

El cistadenocarcinoma es también un tumor bastante infrecuente que conceptualmente es la variedad maligna del cistadenoma(11,127). Este tumor tiene entidad propia desde que es incluido en la clasificación de la OMS de 1991(11); anteriormente fue descrito como adenocarcinoma papilar de bajo grado. Sloomweg(128), en una publicación de 1993 en la que analiza una serie de 22 tumores, cuestiona la definición y concluye mencionando que, si bien las estructuras papilares forman parte del espectro histológico del adenocarcinoma polimorfo de bajo grado, también hay tumores en los que estas estructuras papilares son un componente elemental, siendo más

apropiado clasificarlos como cistadenocarcinomas papilares, y dado que el término “papilar de bajo grado” ha sido utilizado para designar tanto al adenocarcinoma polimorfo de bajo grado con estructuras papilares como al cistadenocarcinoma papilar, el diagnóstico “adenocarcinoma papilar de bajo grado” debe suspenderse. Ellis y Auclair(11) indican que presumiblemente la mayoría de los casos están incluidos en el heterogéneo grupo de tumores etiquetados como “adenocarcinomas”, como los que publican Mills et al.(129) en 1984, que en opinión de Gneep et al.(120) deberían catalogarse como cistadenocarcinomas, ya que a su juicio no representan un subtipo de adenocarcinoma polimorfo de bajo grado. Este tumor se desarrolla en las glándulas salivales mayores, principalmente en la parótida, alrededor de un 60% de casos, aunque puede presentarse en cualquier glándula(11,38,127). En la sublingual es poco frecuente, aunque en mayor proporción que otros tumores benignos y malignos, y cuando surge puede prestarse a confusión con un quiste mucoso. Afecta sobre todo a personas de edad avanzada, con promedio en 59 años(11), aunque Mills(129) obtiene una media de 48 años. Respecto a la incidencia por sexo, hay autores que indican un predominio en mujeres; otros, en varones(130), y también se aportan datos sobre la indiferencia en este sentido(127).

La sintomatología depende de la localización, pero la mayor parte de los pacientes presentan una masa asintomática de curso prolongado. Cuando aparece en la parótida puede inducir dolor y debilidad facial, aunque no suele ser habitual. En general no suele fijarse a estructuras de vecindad, pero los tumores palatinos pueden erosionar el hueso e infiltrar la cavidad nasal y los senos maxilares(11,13,129).

Se trata de un tumor aparentemente bien circunscrito, depresible, de un tamaño que puede llegar a los 6 cm. y de consistencia quística o multiquística, a veces con áreas de necrosis, infiltrando visiblemente el estroma glandular, no está encapsulado o lo está parcialmente(11,13,127,128).

Al microscopio, su peculiaridad más distintiva son los numerosos espacios quísticos de tamaño variable con pequeños canales ramificados y anastomosados, yuxtapuestos o separados por tejido(131,132), en cuya luz puede encontrarse moco, contenido hemorrágico o calcificaciones distróficas. La pared de estos quistes está revestida de un epitelio simple, cúbico o cilíndrico, dispuesto en una o varias capas formando prominentes proyecciones papilares con numerosas ramificaciones y un eje central conectivo vascular(13,129). Entre los quistes y en la periferia de las lesiones quísticas es posible ver tejido glandular atrófico. Ocasionalmente, pueden constituirse sólidos islotes epiteliales(128,129), numerosos sobre todo a lo largo de la línea de avance del tumor. Las células presentan un núcleo basal con un discreto pleomorfismo y un citoplasma denso con variables acúmulos de mucina, similares en algunos casos a las células caliciformes mucosecretoras, aunque también pueden ser células basalioides, oncocíticas, claras o escamosas(11,133). Las células mioepiteliales no parecen estar asociadas con los quistes y papilas tumorales. En algunas extensiones citológicas se observa tejido linfoide, así como células gigantes y macrófagos (133,134). Aunque la OMS califica el cistadenocarcinoma como de bajo grado, algunos autores afirman que el espectro morfológico que presenta es muy variado y que, aun siendo habitualmente de bajo y moderado grado, también pueden ser de alto grado, como el publicado por Cavalcante et al.(135), con una alta actividad mitótica y ocasionales figuras de mitosis anormales. Generalmente las figuras de mitosis son escasas y sólo en algunos casos existe un moderado pleomorfismo nuclear(11,13,132,133). El índice de recidivas y metástasis ganglionares parece estar estrechamente ligado al grado de diferenciación(130). Los hallazgos inmunohistoquímicos y ultraestructurales sugieren que este tipo de tumor puede originarse a partir de los ductos estriados o excretores (133,136,137).

I.5.9. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS PRIMARIO

El carcinoma epidermoide primario es muy similar al carcinoma epidermoide que metastatiza o infiltra las glándulas salivares(11,13). Su incidencia varía entre el 2'7%(11), y 1'5-4'5%(13) de todos los tumores salivares; entre el 0'9 y el 4'7% de todos los tumores de las glándulas mayores(11), y entre el 6 y el 14%(13), aproximadamente de los tumores malignos de estas glándulas. La glándula más afectada es la parótida (76-86%(13), 90%(11) de los casos), que representa el 0'3%(138), 1'8%(139), 2%(140), 2'8%(11) de todos los tumores que en ella asientan y el 6'3% de los tumores malignos en esta localización, el 16-19% en la submandibular (8'3% de malignidades en esta glándula) y el 1-16% en la sublingual (3% de malignidades)(13). No obstante, hay autores que señalan la submandibular es la glándula con mayor incidencia(138). No hay casuística en las glándulas menores porque no es posible distinguir el carcinoma epidermoide primario originado en estas glándulas del que surge, mucho más frecuentemente, en el epitelio superficial de la mucosa(13); más del 95% de las neoplasias diagnosticadas en la cavidad oral, incluyendo lengua, son carcinomas escamosos. Este tumor aparece principalmente en la 6^a-7^a década de la vida (75-88% de los casos), con edades medias por encima de los 64 o 65 años, o entre la 7^a y 8^a (más del 55% de los casos), edades muy similares a las de otros pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide en otras localizaciones(11,13,141,142). Aunque puede aparecer a cualquier edad, es muy raro en los niños, especialmente por debajo de los 5 años en los que incide en un 2% de los casos. En cuanto al sexo, los varones lo padecen en una proporción 2:1 respecto a las mujeres o el 72-77% según Ellis y Auclair(11) y especialmente de raza blanca (87%).

La forma más común de presentación es como masa asintomática, habitualmente de menos de un año de evolución, si bien, como en otros tumores, puede provocar dolor y parálisis facial. La ulceración y la fijación a planos adyacentes (69%) son también habituales en su evolución, que junto con la parálisis facial son factores de mal pronóstico. Obviamente, para su

diagnóstico hay que confirmar previamente que no se trate de una metástasis de otra lesión similar en otra localización, así como descartar el carcinoma mucoepidermoide o la infiltración por vecindad de un carcinoma espinocelular de la piel adyacente. Las radiaciones parecen estar implicadas en su origen, con una latencia media de 15'5 años desde la exposición a las mismas. En el caso del carcinoma epidermoide intraoral hay otros factores de riesgo, como el alcohol y el tabaco (especialmente mascado) que conjuntamente incrementan la predisposición entre 6 y 15 veces. También el hachís y la nuez de betel aumentan la incidencia de forma importante en la India y parte de Asia(11,13,138,140-143).

Se trata de un tumor firme, blanquecino-grisáceo, mal delimitado y sin cápsula similar a los carcinomas epidermoides primarios de otros lugares(13).

Su configuración histológica oscila entre una apariencia de bajo grado, con una marcada queratinización, hasta una pobre diferenciación, sin apenas queratinización, si bien esto es infrecuente, alrededor del 7%. Normalmente es notoria tanto la queratina extracelular como la intercelular, formando puentes y, ocasionalmente, perlas. Probablemente surge como consecuencia de una metaplasia del epitelio columnar ductal; en ocasiones, pueden verse ductos displásicos o metaplásicos con acinos degenerados y rodeados de un tejido fibroso desmoplásico que divide el tumor en islotes, los cuales se van anastomosando y van reemplazando el parénquima glandular y destruyendo completamente los lóbulos(11,13,140). Hay autores que describen un patrón de crecimiento papilar y áreas de comedonecrosis en las estructuras ductales, aunque este hallazgo es más propio de las metástasis de los carcinomas escamosos nasofaríngeos(11). Las células tumorales son habitualmente ovaladas o fusiformes, con procesos citoplasmáticos y desmosomas desarrollados, y gran cantidad de filamentos; no contienen gránulos secretores(144). A veces se observan infiltrados linfoides rodeando el tumor que pueden confundirse con metástasis de un carcinoma epidermoide originado en otro lugar; cuando tales nódulos linfáticos no implican al parénquima, es altamente probable su procedencia extrasalival(11,13).

Aunque no es frecuente, el carcinoma epidermoide puede aparecer conjuntamente con otros tumores benignos, como el tumor de Warthin(145); en este caso el estroma se compone de linfocitos y células plasmáticas principalmente, con microdepósitos amiloideos en ocasiones y el elemento epitelial es de tipo poliestratificado, con diferenciación queratínica, infiltrando el tejido fibroso circundante. El carcinoma epidermoide tiene un comportamiento agresivo, de alto grado(140,142). Las mitosis son frecuentes, así como la infiltración vascular y perineural, con un rápido crecimiento y extensión en poco tiempo a los ganglios linfáticos próximos; casi el 50% de los pacientes desarrolla metástasis cervicales, y el 33%, a distancia. (Figura 12).

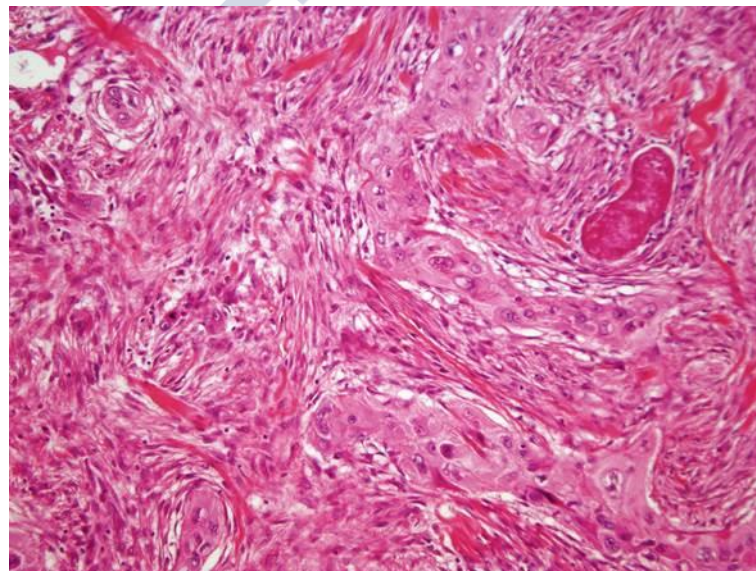


Figura 12. Carcinoma de células escamosas. HE. (20x)

El índice de recidivas también es alto, afectando a los ganglios regionales en el 51%(11) de los tumores parotídeos y en el 66%-70%(11,13) de los de origen submandibular; en un 9% se descubren metástasis a distancia. En los niños cabe esperar una mayor proporción que en los adultos tanto de recidivas como de metástasis linfáticas(141). Campos et al.(13)establecen los porcentajes de recidivas según su localización, diferenciando entre locales (45%), regionales (35%) y a distancia (35%). La mayoría ocurren durante el primer año tras el tratamiento(11,13,146), aunque otros autores refieren que

el 50% de los pacientes no manifiestan indicios de la enfermedad 2 años después del tratamiento(139). Sin embargo, la tasa de supervivencia es baja: el 24% a los 5 años y alrededor del 18% a partir de los 10 años. Aunque un avanzado estadio tumoral empeora el pronóstico, el grado histológico no influye en la supervivencia, más influenciada por las manifestaciones clínicas(11,13). Las recidivas regionales están asociadas con un rápido fallecimiento(146).

I.5.10. CARCINOMA INDIFERENCIADO (DE CÉLULAS GRANDES)

Los carcinomas indiferenciados de glándulas salivales son neoplasias epiteliales malignas, raras, que carecen de características histomorfológicas u otra diferenciación glandular o epidermoide que les impide ser categorizados como cualquier otro tipo de carcinoma de glándula salival(11). Considerado ampliamente el carcinoma indiferenciado incluye tres tipos: el carcinoma de células pequeñas, el carcinoma linfoepitelial y el carcinoma indiferenciado de células grandes(11). Tiene una incidencia publicada muy variable; los datos disponibles son escasos y dispersos, porque en la mayoría de los casos publicados no se hace diferenciación de los tipos específicos(11,13). Según las series consultadas constituye entre el 1% y el 20% de los tumores malignos de las glándulas salivales(11,147,148). La mayoría se localizan en la parótida, muy pocos en la submaxilar y de manera excepcional en las glándulas salivares menores(11,148).

En cuanto a la edad de aparición parece mostrar dos picos de incidencia, entre la 6ª y 7ª y en la 9ª décadas(38), aunque otros autores(11) señalan sólo las décadas 7ª-8ª. La aparición de tumores por debajo de los 40 años es muy rara(11). No parece haber diferencias en cuanto a la distribución por razas y sexo(38) Hay autores, por el contrario, que indican una alta predisposición en mujeres (83'3%) y otros(11) refieren una mayor proporción en el sexo masculino.

Se manifiestan como otros carcinomas de alto grado, una masa, habitualmente parotídea, indolora, de rápido crecimiento, firme y fijada a planos profundos; muchos pacientes presentan adenopatías en el momento del diagnóstico(11,13).

El tumor es sólido, grisáceo, blanquecino o amarillento al corte, mal delimitado, extendiéndose al parénquima glandular y a los tejidos adyacentes; la cápsula es pobre o inexistente; muestra focos hemorrágicos y de necrosis de manera habitual y generalmente no presenta áreas quísticas. Su tamaño habitual se sitúa alrededor de los 3 cm., aunque hay descritos casos de hasta 10 cm.(11,13).

Microscópicamente aparece peor caracterizado que el carcinoma de células pequeñas, está conformado por células poligonales o fusiformes dispuestas en grandes islotes, trabéculas o delgados cordones, separados por un estroma fibrovascular con un componente inflamatorio asociado compuesto principalmente por linfocitos y células plasmáticas. Las células poligonales son pleomórficas y tienen, en cualquier caso, un abundante citoplasma eosinófilo, parcialmente claro o vacuolado, un núcleo con un prominente nucleolo, grande, redondeado y vesicular y un tamaño superior al doble del de las células pequeñas; típicamente, en la extensión citológica, muestran una muy baja cohesión(148). En algunos casos se describen células multinucleadas gigantes, así como áreas constituidas por células pequeñas(148). Las figuras mitóticas son frecuentes aunque el número es variable de un tumor a otro o incluso en áreas distintas del mismo tumor(11). El carcinoma indiferenciado de células grandes tiene una alta actividad mitótica, algo menor que su variedad neuroendocrina, y la invasión linfática y hemática son comunes; algo menos frecuente es la infiltración perineural Dado que es un tumor de escasa incidencia y que buena parte de los casos existentes se han publicado sin diferenciar del carcinoma de células pequeñas, no hay muchos datos sobre su evolución, pero se puede afirmar que es un tumor de alto grado, muy agresivo, en el que más del 50% de los pacientes desarrolla metástasis de algún tipo; su tasa de recidivas es también alta, alrededor del 50%(11,13). El

factor pronóstico más importante es el tamaño del tumor, agravándose significativamente por encima de los 4 cm., lo mismo que en el carcinoma de células pequeñas, con una supervivencia inferior a un año y una media de 7'7 meses(11,13). La supervivencia global a los 10 años es del 35%, falleciendo la mayoría de los casos alrededor de los 46 meses(147,148).

I.5.11. ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

El adenocarcinoma de células claras está constituido por una población uniforme de células ópticamente de citoplasma claro con tinción de hematoxilina-eosina, sin otras características específicas. En la última clasificación de la OMS(19) aparece recogido como una entidad diagnóstica independiente por primera vez, anteriormente este tumor era considerado como subtipo de otras neoplasias salivales como adenoma pleomorfo, oncocitoma de células claras, adenoma sebáceo, carcinoma mucoepidermoide, adenocarcinoma de células acinares o carcinoma epitelial-mioepitelial. Debido a la falta de acuerdo previa en la clasificación de estas neoplasias la incidencia de este tumor recogida en la literatura es muy confusa. Spiro et al.(149) no encuentra ningún caso en su serie de 204 adenocarcinomas salivares; Ellis y Auclair et al.(11) estiman su incidencia alrededor del 1,2% de las neoplasias epiteliales de las glándulas salivares y alrededor de un 2,4% de las neoplasias epiteliales salivares malignas.

Aunque puede aparecer en glándulas salivares mayores es más frecuente en las menores; en la cavidad oral, las glándulas del paladar se afectan en mayor proporción, pero también se han publicado casos en la lengua, suelo de boca y área retromolar (72,150,151). La edad media de presentación es de 55-60 años, con rangos de 19 a 90 años sin influencia del sexo en las series revisadas(11).

La tumefacción o la ulceración en casos que afecten a mucosa intraoral son los datos clínicos más frecuentes; en tumores de larga evolución puede producir fijación a los tejidos de vecindad(150).

Microscópicamente es un tumor monomorfo formado por células poligonales o redondeadas de citoplasma claro con tinción de hematoxilina-eosina y núcleos ligeramente atípicos, con pequeño nucleolo(11). Las mitosis son escasas. El contenido de glucógeno de estas células es típicamente manifiesto con tinciones de PAS, incluso resistente a diastasa. Los grupos se disponen en nidos o cordones entre una variable cantidad de estroma fibroso(11,150). Inmunohistoquímicamente, se aportan resultados muy variables, con positividad inconstante a citoqueratinas, proteína S-100 y actina muscular(13).

I.5.12. CARCINOMA EPITELIAL-MIOEPITELIAL

El carcinoma epitelial-mioepitelial constituye alrededor del 1% de los tumores de las glándulas salivales. Es, pues, un tumor raro, que, aunque puede surgir en cualquier órgano que contenga glándulas seromucosas como las salivales, es en éstas donde ocurre principalmente; con sólo unos pocos casos descritos en mama, glándulas lacrimales, nariz, senos paranasales, tráquea, bronquios y pulmón(11,13). Afecta principalmente a personas de edad avanzada, con la máxima incidencia entre la 6ª y 7ª décadas de la vida, desplazando algunos autores(11) este pico hacia los 70 años y otros(152,153) hacia los 60, aunque puede aparecer a cualquier edad, encontrándose referencias de pacientes de 86 y 91 años(152). Las mujeres tienen más predisposición a padecerlo(13,153), en una proporción aproximada de 1'5:16(152). Es un tumor propio de las glándulas salivares mayores y especialmente la parótida, aunque también puede surgir en las glándulas salivares menores(11,13,153).

Su síntoma capital es la tumefacción de la glándula afectada, asintomática o dolorosa, de lento crecimiento y ocasionalmente puede acompañarse de parálisis facial(11,13,153).

Macroscópicamente, es un tumor multinodular, bien circunscrito, firme, que al corte presenta espacios quísticos irregulares y que puede ser a veces

multicéntrico, con bordes irregulares y áreas de necrosis(13). La superficie de corte es blanco-grisácea o amarillenta, y su tamaño normal es de 2 a 3 cm., con encapsulación parcial en ocasiones(11).

Microscópicamente su composición celular es básicamente bifásica, a expensas de células ductales epiteliales revestidas por células mioepiteliales claras y más grandes, con una relación epitelial/mioepitelial de 1:3, aunque esta proporción es variable con un espectro morfológico que va desde un fenotipo puramente mioepitelial a tumores que contienen ambos tipos glandulares bien formados(11,153). En ocasiones, las células claras pueden llegar a ser tan abundantes que conforman una variante propia de este tumor y es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otros tumores bifásicos(120).). Estas células aparecen dispuestas en grupos bien definidos que recuerdan a los del carcinoma adenoide quístico, con núcleos pequeños y homogéneos de cromatina finamente granular y nucleolos diminutos y un gran número de ellas presentan un citoplasma abundante y claro, si bien en algunos de esos grupos las células presentan un citoplasma escaso, de nuevo imitando al carcinoma adenoide quístico(11,153). Por su parte, las células ductales son grandes, con un núcleo oval o redondeado de cromatina laxa y con un prominente nucleolo (el área nuclear y el tamaño celular es dos y tres veces, respectivamente, el de las células mioepiteliales), con citoplasma abundante y vacuolado(11,153,154). Estos agregados celulares están rodeados por una membrana hialina y las luces de los ductos que conforman contienen a menudo una sustancia proteínácea eosinófila, ambas PAS positivo(11). En la mayoría de los casos se distinguen patrones multinodulares con islotes de células tumorales separadas por densas bandas de tejido conectivo fibroso, sin presencia de modelos de crecimiento cribiformes(11,13).). El carcinoma epitelial-mioepitelial es un tumor de bajo grado, considerado como benigno hasta 1991, cuando la OMS, en su clasificación, lo cataloga de maligno. De hecho, su inclusión como neoplasia maligna se debe, no a su aspecto histológico, sino a su evolución clínica, con demostrada capacidad para recidivar y metastatizar(11,153,154).

Inmunohistoquímicamente, es característica la positividad de las células ductales a las citoqueratinas y la de las células claras a la proteína s-100 y actina de músculo liso(153,154).

I.5.13. CARCINOMA SALIVAR DUCTAL

El carcinoma salivar ductal es, como los anteriores, poco frecuente. Su inclusión definitiva se produjo en la clasificación de la OMS de 1991(11,13). Representa entre el 0'5% y el 6% de los carcinomas de las glándulas salivares, sin embargo, se resalta por muchos autores la dificultad en determinar su incidencia real, en tanto que no es una entidad reconocida por todos; muchos autores utilizan este término para referirse genéricamente a los adenocarcinomas primarios que muestran una diferenciación ductal focal y otros piensan que tal definición debe reservarse únicamente para los tumores que histológicamente recuerdan a los carcinomas ductales de mama(11,13). Ellis y Auclair(11) destacan el dato de que muchos autores no han distinguido entre este tumor y el carcinoma epitelial-mioepitelial, aspecto importante dado su marcadamente diferente comportamiento biológico.

Sí hay más uniformidad de criterios en cuanto a las glándulas afectadas, que son casi exclusivamente las mayores(11,155,156) y en concreto la parótida(11,156) con el 80-86%(11),92%(157), 88%(158) de los casos, seguida por la glándula submaxilar, en el 12%(158)-7%(24) de los casos.

Suele aparecer por encima de los 50 años, entre la 5ª y la 7ª, décadas de la vida, con una media de 59(155), 61(157) ó 66(158) años, según autores. En cuanto a la incidencia por sexo, en los varones hay un claro predominio, en una proporción de 2-4:1(38,157), 3:16, 4:1(155) ó 5'5:1(158), según los autores consultados.

El principal signo clínico es la tumoración, generalmente en el área parotídea, de crecimiento rápido y consistencia dura. También es frecuente la

disfunción o parálisis facial, que ocurre en un 25%-42% de los pacientes y en ocasiones es la manifestación inicial de la enfermedad(11,13,156).

Son tumores mal delimitados, de coloración amarillenta o blanco-grisácea y su tamaño es variable, aunque puede alcanzar los 7 - 8 cm., habitualmente está en torno a los 3 cm.6; estos 3 cm marcan un límite pronóstico que ha resultado más favorable por debajo de esta medida. La superficie suele ser multinodular, y al corte revela a menudo numerosos quistes de distribución focal o difusa y focos de necrosis. No posee cápsula(11,13,157,159).

Histológicamente, el tumor se dispone en nidos o cordones integrados por células atípicas, con amplio citoplasma eosinófilo. Estos nódulos, redondeados y de diverso tamaño, son su característica más notoria, y en cierto modo recuerdan al carcinoma intraductal de mama; con frecuencia, en su parte central se observa comedonecrosis aunque ocasionalmente puede no existir. Los más grandes suelen tener un amplio espacio central quístico, en tanto que los menores, que tienen entre una y dos veces el diámetro de los ductos interlobulares, pueden ser sólidos o quísticos. El epitelio tumoral puede crecer siguiendo un patrón sólido, cribiforme o papilar con presencia de las tres configuraciones en la mayoría de los tumores. En ocasiones, pueden encontrarse zonas de metaplasia escamosa o apocrina(11,13,156,158,160).). El elemento intraductal es el principal componente de este tumor, que surge más en los conductos interlobulares y excretores que en los pequeños ductos terminales; así, este elemento intraductal estuvo presente en 10 de los 14 carcinomas ductales primarios que componen la serie de Delgado et al.(155), en una proporción del 10% al 95% de los mismos. Por otra parte, también son raros los tumores que tienen sólo un componente intraductal; el componente extraductal asociado en tanto que ayuda a identificar esta neoplasia como un tumor primario es igualmente determinante(156,157). No hay evidencia de diferenciación mioepitelial aunque algunos autores(161) apoyan en la presencia de células mioepiteliales nativas para confirmar el fenotipo ductal del tumor. La relación entre el crecimiento intraductal y extraductal es variable e importante, ya que tiene significado pronóstico(155).Al microscopio

electrónico las células tumorales, grandes y cuboideas, muestran cisternas intracitoplasmáticas con microvilli, una moderada cantidad de mitocondrias, lisosomas y ajustadas uniones(160); el núcleo es redondeado u ovoide, a veces ligeramente irregular(11), con cromatina hipercromática y relación núcleo/citoplasma baja debido al abundante citoplasma. El grado de pleomorfismo suele ser alto, aunque puede ser variable entre distintas zonas de un mismo tumor(11). Algunos autores identifican dos tipos celulares, uno con citoplasma claro y escasas organelas y otro rico en mitocondrias(160). El estroma es un tejido conectivo fibroso y denso, a menudo esclerótico, que suele acompañarse de un infiltrado linfoplasmocitario, muy intenso focalmente(11,13). Casi todos los autores describen metástasis ganglionares, presentes en el 40%- 59% de los pacientes, así como metástasis a distancia, que alcanzan el 40%-46%(11). El carcinoma ductal es, pues, un tumor de comportamiento agresivo, con un índice de recidivas del 45%(157,158) y una mortalidad del 60%-77%(11,158).

I.5.14. CARCINOMA INDIFERENCIADO DE CÉLULAS PEQUEÑAS

El carcinoma de células pequeñas o carcinoma microcítico es una neoplasia fundamentalmente pulmonar, teniendo en las glándulas salivares una incidencia muy escasa, que se estima entre el 0'3 y el 3'2% de los tumores salivares(13); supone aproximadamente el 1,2% de los tumores epiteliales malignos de la glándula parótida y alrededor de un 1% en la submaxilar(11). Ellis y Auclair(11) no refieren ningún caso en las glándulas salivares menores, aunque para algunos autores como Koss et al.(162) representan el 3,5% de las tumoraciones malignas en esta localización. Habitualmente se origina en la parótida, con un 80%(11), 83%(163) de casos, aunque Gnepp et al.(164), en una serie de 12 casos, encuentran la mitad en la parótida y el resto en la submandibular. Suele aparecer entre los 50 y 70 años, y un ligero predominio de varones sobre mujeres, con relación 1'6:1(11,13,163). Su origen parece similar al carcinoma de células pequeñas

del pulmón, con el que muestra idénticas características morfológicas(11,13,163).

Aparece como una masa asintomática o raramente dolorosa, generalmente de crecimiento rápido. En la primera exploración ya suelen detectarse adenopatías(11,13). Es de consistencia dura y firme, de coloración rosada, grisácea o amarillenta y de límites mal definidos e infiltrantes. A veces es multilobulado, de un tamaño entre 2 y 5 cm.(11,13).

Las células son uniformes, algo mayores que los linfocitos, de núcleos redondeados u ovals, con clara tendencia al moldeamiento, de cromatina difusa y pequeño nucleolo; el citoplasma es escaso en la mayoría de los casos. Estas células tumorales se disponen en cordones, nidos, o amplios mantos, en cuya periferia se alinean en empalizada sugiriendo la formación de verdaderas rosetas, separadas por un estroma fibroso a menudo hialinizado y vascular; son frecuentes los focos de necrosis(11,13). Puede encontrarse diferenciación ductal, pseudoglandular o epidermoide, habitualmente de tipo focal(163). Algunos autores distinguen dos tipos celulares, unos de apariencia epitelial, electrotransparentes, y otros densos, con haces de filamentos y otras características sugerentes de una diferenciación mioepitelial, que hacen referencia al origen más aceptado de este tumor: el tejido ductal mioepitelial(165,166).

Existen dos variedades de este tumor con diferencias ultraestructurales e inmunohistoquímicas: el carcinoma neuroendocrino y el carcinoma ductal, dependiendo de la presencia de gránulos neuroendocrinos limitados por membranas o de la evidencia de diferenciación ductal; algunos autores, sin embargo, no consideran justificada esta subclasificación que además parece no influir en absoluto en el pronóstico(11,163). Esta opinión no es compartida por otros expertos(165) que incluso llegan a afirmar que el carcinoma ductal de células pequeñas tiene un comportamiento generalmente benigno y raramente metastatiza, mientras que el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas es con frecuencia agresivo y tiene un alto potencial metastatizante.

En un principio se creyó que el tipo neuroendocrino crecía a partir de células pluripotenciales neuroendocrinas emigradas a las glándulas salivales desde la cresta neural, en tanto que la ausencia de diferenciación neuroendocrina sentaba su origen en las células ductales; sin embargo, parece que la histogénesis de todos los carcinomas de células pequeñas está en células del sistema ductal que pueden experimentar una transformación neuroendocrina o epitelial(11,165), y de hecho, existen casos con doble diferenciación, glandular y neuroendocrina o escamosa y neuroendocrina.

Es un tumor agresivo, en el que se encuentran abundantes figuras de mitosis con mayor o menor frecuencia de invasión vascular y perineural, y habitualmente cursa con afectación ganglionar o enfermedad sistémica debido a su alto potencial metastatizante(11).

I.5.15. CARCINOMA MIOEPITELIAL

El carcinoma mioepitelial o mioepitelioma maligno representa, como su nombre indica, la versión maligna del mioepitelioma(11); tiene categoría propia desde 1991 que fue incluido en la clasificación de la OMS(19)19, y es bastante infrecuente. Menos del 1% de los tumores epiteliales malignos(11). Nagao et al.(167) encuentran una incidencia similar en una serie de 1.945 casos de tumores de glándulas salivares mayores. No parece influir el sexo en su aparición(11); aunque en las series de Nagao et al.(167) y Yang et al.(168) es más frecuente en mujeres. En cuanto a la edad, suele detectarse a partir de los 50 años, con medias, según autores, de 51(11), 55(169), 57,9(168) y 61'9(167)años. La parótida es la glándula que más frecuentemente lo desarrolla(11,167,169), con una casuística del 66% frente a un 26% en las glándulas menores y un 9% en la submandibular(11). Al igual que los mioepiteliomas benignos, el paladar es la localización preferente entre las glándulas menores(11,167-169).

Hay muy poca información sobre su comportamiento clínico, con intervalos registrados entre su aparición y su diagnóstico muy variables, entre

un mes y 15 años. Suele cursar como una masa asintomática, o con dolor como principal síntoma(11,167-169). Su tamaño oscila entre 2'1 y 5'5 cm., aunque hay casos descritos de hasta 20 cm. de diámetro máximo(11). No tiene cápsula y su superficie de corte es blanco-grisácea; a veces presenta áreas de necrosis o degeneración quística(169).

Microscópicamente se caracteriza por su casi exclusiva naturaleza mioepitelial, que casi todos los autores confirman recurriendo a la inmunohistoquímica(11,168,169). Parece existir relación entre su origen y su agresividad: tienen peor pronóstico las formas primarias que las engendradas a partir de un tumor benigno(170), con recidivas desarrolladas en poco tiempo y metástasis precoces en pulmón las primeras; las segundas, por el contrario, tienen una larga evolución y múltiples recidivas(169,170). La variante de células claras es también más agresiva, con un índice de recidivas del 50% y un 40% de los casos con metástasis en pulmón y cuero cabelludo(168). (Figura 13)

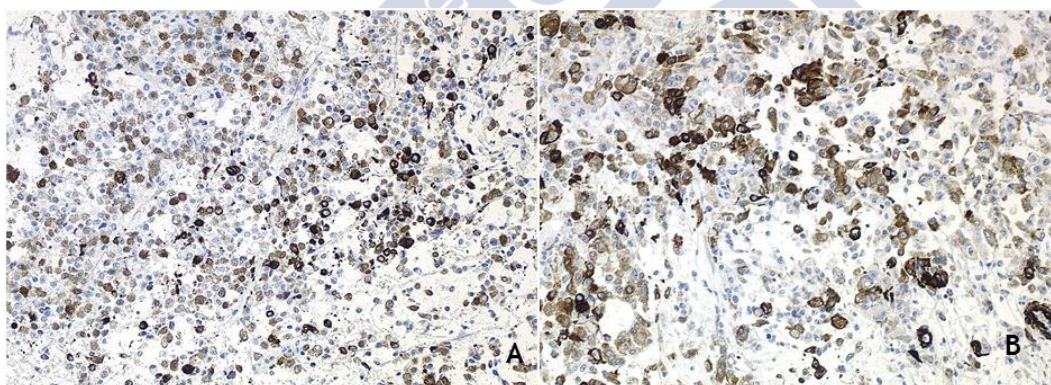


Figura 13. Carcinoma mioepitelial. (A: Actina-miosina 20x, B: citoqueratina 40x)

I.5.16. CARCINOMA LINFOEPITELIAL

Anteriormente considerados como una variante de los carcinomas indiferenciados, en la última clasificación de Ellis y Auclair goza de entidad propia(11). El carcinoma linfoepitelial es un carcinoma indiferenciado poco común; Ellis y Auclair(11) citan 133 casos y Borg et al.(171) aportan 108, con

la advertencia de que muchos proceden de la misma región geográfica y puede existir duplicación de algunos de ellos. Representa el 0'4% de las neoplasias salivares(11), el 0'4-1% de los tumores epiteliales salivares y el 0'2-0'4% de los tumores malignos de estas glándulas, si bien esta casuística es relativa por la marcada incidencia racial que presenta, siendo casi exclusivo de las poblaciones esquimal (ártica y subártica) y asiática(172), que suponen el 75% de los pacientes, en una proporción del 75% para los Inuits de Alaska, Canadá y Groenlandia y un 25% para los chinos meridionales, con menos del 15% los pacientes caucásicos y el resto, de otras razas(11,172,173). Lo padecen más las mujeres, en una proporción entre 2:1(11), aunque para Zhang et al.(174) existe similar incidencia en ambos sexo. La edad media de aparición se halla sobre la 4ª y 5ª décadas(11,13,174) y la glándula parótida es su localización preferente, entre el 82% y más del 90%(11,173) de los casos, hay autores que establecen una distinción racial entre la población esquimal y blanca y la asiática.

Clínicamente aparece como una masa de crecimiento variable en el tiempo, de forma continua o discontinua, entre meses y hasta 10 años o incluso más; es firme y puede cursar asintómicamente o con dolor-malestar y parálisis facial en un 20% de casos con presencia de adenopatías cervicales en el momento del diagnóstico en el 40% de los pacientes(11,13,171,174,175). La asociación de este tumor en la población blanca con otras patologías como las lesiones linfoepiteliales benignas, el síndrome de Sjögren o la artritis reumatoide, no ocurre en las poblaciones árticas(13).

El tumor es sólido, fijo, relativamente bien delimitado, multinodular e infiltrante. Al corte es grisáceo o amarillento, sin áreas necróticas o hemorrágicas y no tiene cápsula. Su tamaño habitual es de 2 ó 3 cm., aunque se han registrado algún caso de hasta 10 cm.(11,13).

Microscópicamente es un carcinoma indiferenciado de células grandes que tiene un estroma con un numeroso infiltrado linfoide de tipo reactivo. Al microscopio óptico, aparece constituido por islotes o nidos de células

epitelioides que sustituyen a los ductos, hay una marcada atrofia de los acinos a consecuencia de un denso infiltrado linfocitario con formación de folículos primarios y secundarios, así como una moderada fibrosis estromal. Se ha comprobado en este tumor un patrón de crecimiento lobular o difuso, o bien formando trabéculas o cordones, caracterizados, desde el punto de vista morfológico, por una apariencia sincitial con mala delimitación de los citoplasmas de las células tumorales. En los infiltrados linfoides se han encontrado tanto linfocitos B como T, lo que denota su capacidad para inducir una marcada respuesta inmune(11,13).

Citológicamente, las células epiteliales malignas son similares a las descritas en el carcinoma indiferenciado de células grandes, poligonales o ligeramente fusiformes, grandes, con núcleos algo vesiculares de gran tamaño, ovoideos o redondeados, con uno o más nucleolos prominentes, y un abundante citoplasma anfófilico o eosinófilo(11).

Existe una demostrada la vinculación entre este carcinoma y el virus de Epstein-Barr, detectándose en más del 50% de los pacientes elevación de los títulos de IgA o IgG frente a este virus. Esta relación se ha establecido únicamente en esquimales y chinos(172-177).

El carcinoma indiferenciado linfoepitelial de las glándulas salivares es prácticamente indistinguible histológicamente del que surge en nasofaringe(11,178), que es su localización más frecuente, aunque también se han descrito en timo, pulmón, estómago, piel, cervix y vejiga. Los linfoepiteliomas de nasofaringe, glándula salivar, pulmón y timo se asocian frecuentemente con la presencia de virus de Epstein-Barr(11). Es esencial, pues, examinar el tracto respiratorio superior y tomar biopsia de nasofaringe antes de diagnosticar un carcinoma indiferenciado linfoepitelial primario de las glándulas salivares ya que el linfoepitelioma nasofaríngeo puede presentarse en más del 50% de casos como otitis serosas o metástasis cervicales, especialmente en las cadenas linfáticas parotídeas(178). En la actualidad se piensa que se trata de un carcinoma epidermoide muy poco

diferenciado, que expresa citoqueratinas en membranas celulares. Este tumor puede ser de alto o bajo grado, según su extensión, características citológicas y proporción del componente linfoide. Uno de los factores más decisivos para definir la evolución es la condición étnica del paciente: entre los esquimales, las metástasis regionales y a distancia suponen el 30-50%, mientras que en los asiáticos ambas no superan el 10%. Las recidivas son frecuentes y suponen la mayor causa de muerte antes de los 2 años(13). En general, la supervivencia a los 5 años es del 60%(11,176).

I.5.17. CARCINOMA ONCOCÍTICO

El carcinoma oncocítico u oncocitoma maligno es igualmente un tumor raro, y la versión maligna del oncocitoma o adenoma oxífilo; se han publicado menos de 50 casos en la literatura(179,180). Representa menos del 1% de todas las neoplasias salivares(11,179,180); en la mayoría de los casos asienta en la parótida(179,180). Surge principalmente en la 6ª década de la vida. Existe predominancia en el género masculino(11,13).

Clínicamente es indistinguible de otros tumores salivares. Su presentación más típica es como una masa parotídea redondeada, firme, móvil y bien definida que provoca dolor o parálisis facial en 1/3 de los pacientes. El tamaño del tumor parece ser el principal factor pronóstico, siendo éste bastante más favorable cuando la lesión es inferior a 2 cm.(11,13,180).

Histológicamente está constituido por células oncocíticas, poligonales o redondeadas, grandes y de bordes bien definidos, con abundante citoplasma finamente granular y acidófilo en el que se demuestra ultraestructuralmente un notable número de mitocondrias de varias formas y tamaños, con escasa representación de otras organelas y ausencia de miofilamentos o glucógeno, como se ha descrito en los oncocitomas benignos y sólo a veces, aunque de forma específica, cisternas revestidas de microvilli y gotitas lipídicas(181-183).

Citológicamente las células aparecen en la extensión formando grupos tridimensionales y capas estratificadas, y es fácil ver en el fondo numerosos núcleos desprendidos. Con frecuencia este tumor comprime el tejido conectivo adyacente formando una pseudocápsula, pero el crecimiento infiltrante en dicho tejido conectivo y en el parénquima glandular es evidente. La invasión perineural, vascular y linfática es asimismo manifiesta, con habitual evidencia clínica de afección ganglionar en el momento del diagnóstico(11,182).

El 60% de los pacientes sufre metástasis ganglionares regionales o a distancia, y casi todos los autores consultados refieren infiltración de los ganglios cervicales en los casos que publican(180-182,184,185). Los oncocitos son células que se suelen encontrar en la parótida al envejecer. A diferencia del oncocitoma, el carcinoma oncocítico no se relaciona con la exposición a radiaciones(11), aunque el caso que informan Coli et al.(183) está directamente asociado a esta causa. Debe ser considerado como un tumor de alto grado con un índice de recidiva del 33% y una mortalidad del 30%(11,13,180).

I.5.18. CARCINOSARCOMA

Considerado dentro del grupo de los tumores mixtos malignos en la anterior clasificación de Ellis y Auclair, este es otro de los tumores que en la actual goza de entidad propia(11). El carcinosarcoma es bastante infrecuente, existiendo en el año 2000, 60 casos reseñados por Sironi et al.(186). Supone menos del 1% de las neoplasias salivares malignas, el 0'1-0'6% de todos los tumores salivares(13,186). Este tumor aparece por primera vez como entidad independiente para la OMS en su clasificación de 2005(19), anteriormente se catalogaba como un subtipo del carcinoma ex adenoma pleomorfo(19). Afecta por igual a varones y mujeres y la media de edad de presentación está en 57-58 años, la mayoría tienen, por tanto, más de 50 en el momento del diagnóstico, aunque hay casos descritos por debajo de esa edad(11,187,188).

La parótida es la glándula con mayor casuística, con dos tercios aproximadamente del total, sólo un 19% en la submandibular y un 14% en las glándulas menores del paladar(11,13).

Clínicamente se comporta como una masa grande o de reciente crecimiento, dolorosa, que puede provocar parálisis facial, factor importante para el pronóstico. No es infrecuente la ulceración(11).

Son tumores claramente infiltrantes, con márgenes poco definidos, y sin cápsula, aunque si no son muy grandes pueden parecer bien circunscritos. Sus dimensiones dependen en parte de su origen; los tumores primarios llegan a alcanzar los 13 cm., en tanto que en los recidivantes no se ha registrado un tamaño mayor de 8 cm. Al corte presentan un color grisáceo, con marcadas áreas de necrosis y ocasionales zonas quísticas, hemorrágicas o calcificadas(11,13).

Microscópicamente la infiltración y destrucción tisular son típicas de este tumor, en el que se ha malignizado tanto la parte epitelial como la estromal. El componente sarcomatoso a menudo se manifiesta como condrosarcoma, aunque puede derivar a otros tipos de sarcoma, como el osteosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma, histiocitoma maligno y liposarcoma; hay algunos casos descritos de rabdomiosarcoma, mientras que el elemento carcinomatoso normalmente se presenta como carcinoma indiferenciado o carcinoma ductal poco diferenciado. Atipia celular, pleomorfismo nuclear y celular, núcleos hipercromáticos, mitosis y crecimiento invasivo son detalles que distinguen al carcinosarcoma del adenoma pleomorfo(11,38,186,188,189). El carcinosarcoma es un tumor de alto grado. Dos tercios de los pacientes sufren recidivas, a menudo múltiples, y alrededor de la mitad desarrollan metástasis, habitualmente en pulmón y más por vía hemática que linfática(11); otros autores(38) estiman que la escasez de casos publicados no permite establecer cifras con garantías, si bien reconocen que la tasa de recidivas y metástasis es elevada con muerte por esta causa en el 60% de los

pacientes en los 30 meses siguientes al diagnóstico y el 100% antes de los 5 años(19).

I.5.19. CARCINOMA ADENOESCAMOSO

El carcinoma adenoescamoso es un tumor muy raro; incluyendo la primera referencia publicada hay menos de 100 casos de carcinoma adenoescamoso de las vías aerodigestivas superiores recogidos en la bibliografía mundial hasta 2005, de los cuales sólo aproximadamente un 50% afectan a la mucosa oral y las glándulas salivares menores(190-192). Representa el 0,2% de las neoplasias epiteliales salivares. La relación hombre/mujer es de 3:1 y suele aparecer alrededor de los 40 años, aunque algunos autores han descrito casos a edades más tempranas(11,193). Este tumor afecta exclusivamente a glándulas salivares menores y a glándulas seromucosas del tracto aerodigestivo superior. En la cavidad oral los pilares amigdalinos, el suelo de la boca y la parte posterior de la lengua son los sitios donde aparece con más frecuencia.

Se manifiesta como una tumoración, fácilmente identificable en la mucosa oral que puede variar desde el eritema y la induración a la ulceración.

El carcinoma adenoescamoso del tracto aerodigestivo superior es un carcinoma de células escamosas de la superficie epitelial de la mucosa, yuxtapuesto y habitualmente entremezclado, con adenocarcinoma de los tejidos blandos subyacentes (del epitelio glandular ductal). La mucosa que cubre el tumor y peritumoral se presenta como displasia epitelial severa, carcinoma in situ o carcinoma escamoso invasivo con diferenciación variable. El componente adenomatoso es un adenocarcinoma sin otra especificación (carente de las características de otros adenocarcinomas glandulares con el carcinoma adenoide quístico, el adenocarcinoma de células acinares...). Son tumores infiltrantes con invasión perivascular, perineural y de los tejidos adyacentes. El estroma fibroso habitualmente presenta infiltrado celular inflamatorio de características crónicas(11,193).

I.5.20. ADENOMA PLEOMORFO METASTATIZANTE

El adenoma pleomorfo metastatizantes extremadamente raro, en la revisión de Manucha et al.(194) en 2008 sólo hay 45 casos publicados y desde entonces pocos más pueden añadirse a esta lista(195-197). Los pacientes suelen ser jóvenes, entre los 28 y 40 años, sin predominio de sexo. La parótida es la glándula más afectada en un 78%-80% de casos, un 12%-13% en la submandibular y un 8%-9% en las glándulas menores(11,194). Se desconoce el mecanismo metastático del adenoma pleomorfo. En un principio este tumor era denominado adenoma pleomorfo metastatizante benigno, y a pesar de la histología benigna, la presencia de metástasis y la muerte de algunos pacientes han hecho que deje de considerársele como tal. Debido a que la mayoría de las metástasis ocurren tras el tratamiento quirúrgico del tumor primario o en tumores recurrentes, se piensa que la manipulación quirúrgica puede favorecer la diseminación hematogena. También se ha propuesto la teoría de la diseminación linfática(11,194).

Clínicamente es indistinguible del adenoma pleomorfo, una masa única asintomática y de crecimiento lento, diagnosticándose generalmente por las metástasis, que pueden aparecer entre unos meses y hasta 51 años después(11,194).

El tumor primario es igual que el adenoma pleomorfo; también es encapsulado, de un tamaño de hasta 15 cm., si bien los recidivantes suelen ser multinodulares, y sus metástasis también tienen cápsula(11,198).

Al microscopio óptico es también idéntico a la variante benigna, aunque en algún caso se ha visto invasión vascular, igual que las metástasis, en las que se encuentra una combinación de células epiteliales benignas (con diferenciación ductal y mioepitelial) y tejido mesenquimal de apariencia condromixoide. Los pacientes experimentan recidivas de su adenoma pleomorfo primario previa o concomitantemente con la aparición de la metástasis en un 90% de los casos. El 50% de éstas se localiza en hueso, el 30%

en pulmón, el otro 30% en ganglios linfáticos y el resto, en otros lugares. Entre el 18 y el 50% de los pacientes mueren por esta causa antes de los 10 años posteriores a su diagnóstico(11,13,194,195,198,199).

I.5.21. ADENOCARCINOMA Y LINFADENOCARCINOMA SEBÁCEOS

Los carcinomas sebáceos (adenocarcinoma y linfadenocarcinoma) son muy infrecuentes, representando menos del 0'05% de los tumores salivares. El adenocarcinoma sebáceo es un tumor muy infrecuente, no llegando a 40 los casos recogidos en la literatura. Casi todos se han originado en la parótida, a la que afecta casi exclusivamente(200). En la glándula submandibular es extremadamente raro y sólo se han recogido tres casos hasta el 2001(201). El linfadenocarcinoma, por su parte, es aún más raro, habiéndose descrito hasta la fecha 6 casos en la literatura, 5 en la parótida y uno en un ganglio periparotídeo(202,203). El adenocarcinoma tiene una distribución bifásica respecto a la edad de aparición, con un pico de incidencia sobre los 30 años y otro en la 7ª y 8ª décadas, si bien Ellis y Auclair, que también estiman la edad media sobre los 70 años, no hacen mención de una mayor casuística en edades inferiores. Igualmente, el linfadenocarcinoma surge en ese mismo rango de edad; no se puede establecer con tan baja población una estadística fiable en cuanto a la incidencia por sexo. En cuanto al adenocarcinoma, sí puede afirmarse que afecta a varones y mujeres por igual(11,200,204).

I.5.22. ADENOCARCINOMA MUCINOSO

El adenocarcinoma mucoso o mucinoso es un tumor infrecuente que no posee los criterios histológicos comunes a otras neoplasias ricas en células mucosecretoras, lo que ha conducido a incluirlo como una entidad independiente. Es extremadamente raro en las glándulas salivares, con sólo 17 casos recogidos en la literatura hasta la fecha(205-207). Debido a su rareza, la incidencia actual es desconocida, en la base de datos del AFIP representa menos del 0,1% de todos los tumores epiteliales de glándulas

salivares(11). Notani et al.(205) refieren que sólo hay constancia de nueve casos en las glándulas salivares mayores, Gao et al.(206) citan cuatro casos en el paladar y dos en el suelo de la boca. Para Ellis y Auclair(11) la distribución de estos tumores se divide a partes iguales entre las glándulas salivares mayores y menores. En cuanto a la incidencia por edades y sexo, estos mismos autores determinan un rango entre los 41 y los 83 años, siendo dos veces más frecuentes en hombres que en mujeres(206,208). Aunque la casuística es muy reducida, parece probar que las personas de edad avanzada son las más proclives a desarrollar este tumor, especialmente las de sexo masculino.

I.5.23. SIALOBLASTOMA

Se trata de una rara neoplasia del periodo pre o perinatal. Aunque en anteriores clasificaciones estaba incluida dentro de las neoplasias benignas, su comportamiento agresivo, con recurrencias múltiples y metástasis regionales ha hecho que, actualmente se la catalogue como maligna(11). Aunque presenta características comunes que permiten identificarlo, es un tumor con una variabilidad histológica notable. Algunos autores han sugerido la separación entre variantes malignas y benignas en un intento de identificar características definitorias de comportamiento agresivo. Los criterios de malignidad basados en su comportamiento pronóstico, se refieren principalmente a la invasión de nervios o espacios vasculares, la presencia de necrosis y las atipias citológicas. No existe predilección por sexo y aparece en recién nacidos o niños de corta edad(209,210).

Se presenta como una lesión bien delimitada, asintomática casi siempre, en proximidad al ángulo mandibular. En más del 80% de casos compromete a la parótida y el resto asienta en la glándula submandibular. El tumor suele estar, al menos parcialmente, encapsulado, bien circunscrito y lobulado, aunque es difícil de distinguir del parénquima salivar circundante. Al corte es grisáceo-amarillento, firme y generalmente sólido con ocasional centro hemorrágico o necrótico. Microscópicamente está constituido por nidos sólidos

o ductales de células basaloideas de aspecto primitivo separados por un estroma fibroso o fibromixoide. La luz que pueden presentar estas estructuras suele contener una secreción basófila y el epitelio de revestimiento es de tipo cúbico o cilíndrico bajo(11,211,212).

I.6. TUMORES MESENQUIMALES

Las neoplasias mesenquimales no linfoides, tanto malignas como benignas representa alrededor del 1,9-5% de todas las neoplasias de las glándulas salivares mayores(11,38). Suponen un grupo muy infrecuente y heterogéneo de neoplasias de las que los tumores vasculares de la glándula parótida son la serie más prevalente. Otros tipos de neoplasias de partes blandas originados en las glándulas salivares incluyen a los lipomas, tumores neurales, tumores fibrosos y algunos misceláneos. En las glándulas salivares menores no es posible hablar de estos tumores debido al pequeño tamaño de las mismas y a que están rodeadas de tejido fibroso conectivo, grasa y músculo esquelético, lo cual imposibilita determinar el posible origen mesenquimal de un tumor en ellas(11,38).

I.6.1. BENIGNOS

I.6.1.1. HEMANGIOMA

Las glándulas salivares y en especial la glándula parótida pueden ser asiento de estas neoplasias tanto en su forma capilar como cavernosa. El tipo juvenil se presenta en niños menores de 1 año, las formas capilar y cavernosa lo hacen en adolescentes o adultos jóvenes. En adultos tiene predilección por el género femenino(11,213). En la forma juvenil puede detectarse una pequeña masa al nacimiento, aunque generalmente se detecta a los 6 meses de edad, si el crecimiento es rápido sugiere malignidad. La piel supradyacente suele tener una coloración azulada que se acentúa con el llanto. Tras el primer año la tumoración involuciona de manera espontánea en el 75-90% de

los casos. Aunque son biológicamente benignos en ocasiones el crecimiento expansivo puede llegar a suponer un riesgo vital. Macroscópicamente no suele identificarse masa tumoral ya que el hemangioma va reemplazando gradualmente al parénquima glandular. Microscópicamente se caracteriza por la existencia de múltiples canales vasculares y vasos de grandes luces limitadas por células endoteliales redondeadas sin atipias caracterizan a estos procesos(11,213).

I.6.1.2. LIPOMA

Se han descrito lipomas en la parótida, tejido periparotídeo y en la región submandibular(214). Actualmente representan menos del 0,5% de los tumores parotídeos en la base de datos el AFIP(11), aunque Baker et al.(215) reconocen una prevalencia de hasta el 1,2% de las neoplasias parotídeas. Muestra un claro predominio en los varones (10:1) y la edad de presentación es por encima de los 30 años en la mayoría de las series revisadas(11,214,216). Clínicamente es una masa blanda, asintomática y de lento crecimiento cuyo tamaño medio oscila de 1 a 8 cm. Macroscópicamente su delimitación suele ser neta a pesar de no poseer cápsula, la superficie de corte es típicamente amarillenta. Microscópicamente, en su mayoría, se componen de tejido adiposo maduro con áreas de aspecto fusocelular o mixoide de distribución irregular. No presenta datos de malignidad ni recurrencias(11,215).

I.6.1.3. LINFANGIOMA

El linfangioma es poco frecuente en las glándulas salivares. Aunque se puede encontrar en adultos generalmente se manifiesta en la infancia. Puede afectar a la parótida y menos frecuentemente a la glándula submaxilar. El linfangioma es una masa fluctuante de crecimiento lento. Microscópicamente presenta un número variable de espacios irregulares, medianos o grandes, tapizados por células endoteliales y sustentados por tejido colágeno(11,217).

I.6.1.4. TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO

Es un tumor raro que afecta con más frecuencia al pulmón, pero se han descrito múltiples localizaciones en toda la economía. En cabeza y cuello puede afectar a la órbita, senos paranasales, cavidad oral, espacio pterigomaxilar y laringe, siendo la localización de glándulas salivares muy rara. Cuando aparecen en glándulas salivares afecta con más frecuencia a la parótida(11,218). Anteriormente era considerado como un tumor de bajo o indeterminado potencial maligno pero en la última clasificación del AFIP se ha considerado como benigno(11). Clínicamente se presentan como masas firmes de crecimiento lento durante meses. No existe predilección por géneros y la edad de presentación suele ser a partir de los 45 años, a pesar de que en otras localizaciones es un tumor de adultos jóvenes o niños(11,218).

I.6.2. MALIGNOS

Los sarcomas primarios de las glándulas salivares mayores representan alrededor del 0,5% de todos los tumores, malignos y benignos, que afectan a estas glándulas y alrededor de un 1,5% de todos los malignos(11,219). Casi todos los tipos de sarcomas pueden afectar a las glándulas salivares mayores, entre ellos se incluyen: rabdomyosarcoma, fibrosarcoma, leiomyosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, schwannoma maligno, angiosarcoma, hemangiopericitoma, sarcoma de Ewing extraesquelético, hemangiendotelioma epitelioide, tumor triton, sarcoma de Kaposi, osteosarcoma, liposarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas y otros sarcomas sin clasificar(11,219,220). En el 80% de los casos la glándula afectada es la parótida. La edad de presentación es similar a la de estos tumores en otras localizaciones. Clínicamente se presentan como un nódulo o una tumefacción dolorosa en la región glandular afecta. Aproximadamente un 10% experimenta un crecimiento rápido antes del diagnóstico, alrededor de un 10% se manifiesta con parálisis facial.

I.7. LINFOMAS

Estos procesos suponen del 2,5 al 4,5% de los tumores de las glándulas salivares y del 7,5 al 16% de los tumores malignos salivares(11,221). Más del 90% son linfomas no Hodgkin y la glándula parótida es la más frecuentemente afectada a pesar de que la glándula submandibular puede estar afectada en el 15 al 23% de los pacientes(11,221,222). El linfoma de Hodgkin es muy raro y probablemente siempre secundario a afectación de ganglios linfáticos intra o periglandulares. Algunos pacientes con síndrome de Sjögren desarrollan un linfoma en las glándulas salivares, pero aproximadamente el 80% de los linfomas salivares no presentan esta asociación y suele tratarse del linfoma B de tipo centrofolicular, con escaso número de linfomas de alto grado(11,221,223).

I.8. DIAGNOSTICO HISTOLÓGICO DE PATOLOGÍA DE GLÁNDULAS SALIVALES

La palabra biopsia está compuesta y procede del griego **bio**, vida, y **opsis**, observar. Se trata de una técnica de observación del organismo, consistente en la extirpación total o parcial de tejido de un organismo vivo con el fin de examinarlo mediante microscopio y efectuar un diagnóstico(10). Esta técnica permite establecer las características histológicas de una lesión. Nos permite diagnosticar enfermedades específicas que afectan a las glándulas salivales y enfermedades sistémicas que afectan a estas glándulas, como es el caso del síndrome de Sjögren.

Según la técnica empleada para tomar la muestra, clasificaremos las biopsias como incisionales o excisionales. La biopsia incisional consiste en la sección de una parte representativa de la lesión, preferiblemente con un borde sano, dejando el resto de la lesión, cuando la lesión es grande podemos tomar diferentes muestras. Cuando se presume la existencia de un tumor maligno, esta técnica está contraindicada debido a: la posible diseminación

del tumor, riesgo de lesión del nervio facial, riesgo de hemorragia y a que aumentamos la dificultad de una cirugía posterior debido al tejido cicatricial. El procedimiento mínimo para llegar al diagnóstico histológico en la patología tumoral de las glándulas salivales mayores es la biopsia excisional mediante parotidectomía superficial, submaxilectomía o la escisión de la glándula sublingual. La biopsia excisional conlleva la resección completa de la lesión para estudio.

BIOPSIA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por la infiltración de células linfocíticas y destrucción de las glándulas salivales y lacrimales y que clínicamente presenta unos signos distintivos definidos como de ojo seco y de xerostomía. Esta patología puede ir acompañada de artritis reumatoide o de otras conectivopatías como el lupus sistémico, la esclerosis o la polimiositis considerándolo como un SS secundario. Los infiltrados linfocíticos pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, especialmente al pulmón, hígado y riñón(224). El diagnóstico no es sencillo, debe incluir por una parte la valoración de los componentes oculares y salivares.

Fox RI. et al.(244,245), proponen unos criterios para el diagnóstico del SS, uno de ellos es la biopsia positiva de glándula salival menor.

Para su valoración real se requiere la presencia de cinco glándulas accesorias y se ha de observar en un espacio de 4 mm² la presencia de infiltración por un número superior de 50 linfocitos, atrofia acinar y dilatación ductal. Para considerar la biopsia positiva se requiere que existan uno o más de estos focos de inflamación.

BIOPSIA SALIVAR EN EL DIAGNÓSTICO DE OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

La biopsia de glándulas salivales se ha demostrado útil en otras enfermedades como la amiloidosis, la sarcoidosis y la hematocromatosis.

La amiloidosis se define como el depósito extracelular de la proteína fibrosa amiloide en uno o más lugares del organismo. La amiloidosis secundaria la debemos sospechar en pacientes con enfermedades crónicas inflamatorias como la artritis reumatoide que presenta manifestaciones comunes a la amiloidosis (hepatomegalia, esplenomegalia, proteinuria). Es procedimiento más utilizado para el diagnóstico de amiloidosis es la aspiración de grasa periumbilical, pero esto puede ser difícil de realizar debido a las complicaciones de la cirugía abdominal previa. Caporali et al.(225) sugiere en su estudio que una alternativa diagnóstica es la biopsia de glándulas salivales menores, siendo esta una prueba sencilla que puede evitar técnicas diagnósticas más invasivas como la biopsia renal o de miocardio.

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica que envuelve varios órganos y se caracteriza por la presencia de granulomas caseosos. Puede afectar la mucosa oral, la encía, la lengua y las glándulas salivales. Hugues et al.(59) sugirieron que la biopsia de glándulas salivales labiales proporciona la confirmación histológica de la enfermedad, mediante una técnica sencilla, en aquellos pacientes con afectación clínica de las glándulas salivales mayores.

La biopsia pulmonar con el fibrobroncoscopio es a menudo el procedimiento diagnóstico inicial porque revela los granulomas del parénquima pulmonar, incluso en pacientes en estadios iniciales con radiografías torácicas negativas, Nesson et al.(226) demostraron en su estudio que la biopsia de glándulas salivales menores era útil como procedimiento inicial para la confirmación histológica de la sarcoidosis en pacientes con clínica y características radiológicas sugestivas sin la necesidad de llevar a cabo procedimientos más invasivos.

I.9. DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO POR PAAF DE LESIONES DE GLÁNDULAS SALIVALES

La historia de la citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF) se remonta al año 1920 donde se empezó a utilizar tanto en Europa como en EEUU.

La PAAF es un método de diagnóstico citológico basado en hallazgos morfológicos de células individuales, grupos de células y micropartículas de tejido obtenidas mediante punción con una aguja en la lesión a estudio. Es una técnica sencilla, fácil de realizar, con un coste económico bajo y con infrecuentes complicaciones(227)

Hay estudios que consideran que la biopsia inicial de la lesión no se justifica debido al riesgo de diseminación tumoral, en caso de tumor maligno, y de daño del nervio facial(228). Aun así, la PAAF tiene detractores y seguidores, los primeros dudan de que sea más efectiva que una buena exploración complementada por un estudio radiológico y afirman que el tratamiento de la lesión no varía aun teniendo resultados de PAAF(227). Layfield et al. realizan un estudio de coste-efectividad en relación a PAAF de glándulas salivales y muestran que la aspiración por aguja fina puede evitar la necesidad de cirugía en el 35 % de las masas diagnosticadas en glándula parótida, ya que la técnica tiene una alta sensibilidad a la hora de distinguir entre lesiones neoplásicas de no neoplásicas(229).

Según la mayoría de los autores este método tiene un alto grado de sensibilidad en la discriminación de lesiones no neoplásicas de las tumorales. Sin embargo sigue siendo un método controvertido debido a la tan variable histología de las lesiones de glándulas salivales, pero sin duda nos ayuda a distinguir entre lesiones inflamatorias, que no requieren cirugía y lesiones neoplásicas, entre tumores benignos y malignos y nos permite tener un dato más a tener en cuenta a la hora de establecer los métodos diagnósticos y el tratamiento de determinadas lesiones.

Presenta desventajas como su baja sensibilidad y valor predictivo negativo, por lo que tiene limitaciones como prueba de cribaje. Además, mantiene una correlación discreta con el diagnóstico histopatológico final de la pieza quirúrgica(230).

El objetivo de la PAAF sobre todo es diferenciar entre lesiones benignas y malignas. Diversos estudios demuestran que la sensibilidad de esta técnica para detectar malignidad varía entre el 60-100%, presentando una especificidad entre el 85-100%.(231). Schmidt et al.(232), publica un metaanálisis en el que la media de sensibilidad y especificidad determinada en un total de 6169 casos es de 80% y 97% respectivamente. La baja sensibilidad de la PAAF se puede atribuir a múltiples factores, pero para algunos autores se debe principalmente a la dificultad de diagnóstico de los carcinomas de bajo grado solamente por la morfología celular.(233).

I.10. VALOR PRONÓSTICO DE KI-67 EN TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES

Ki-67 es un anticuerpo monoclonal murino, descrito inicialmente por J.Gerdes et al. en 1983(234,235); que se acumula frente a la fracción nuclear cruda de la línea celular L428 derivada del linfoma de Hodgkin. Dicho anticuerpo reconoce específicamente a una proteína nuclear, denominada proteína Ki-67, que se expresa durante las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular, de aquellas células que se replican activamente(236,237). La proteína Ki-67 no se detecta en las células que se encuentran en la fase G0. La fase G0 del ciclo celular es una fase de quiescencia, en la que entran algunas células, deteniendo su progresión hacia la división celular. Las células pueden permanecer en esta fase durante días, meses o años, sin experimentar un aumento en su masa celular(238). El antígeno (proteína) Ki-67 es un marcador de la actividad proliferativa celular, ampliamente reconocido, que puede ser fácilmente determinado por medio de técnicas inmunohistoquímicas. Ki-67 se ha mostrado en muchos estudios como un buen marcador de la tasa de

proliferación celular y crecimiento, de diversos tumores, entre los cuales se encuentran los tumores malignos de glándulas salivales(239).

El anticuerpo monoclonal Ki-67, que fue inicialmente empleado para el estudio inmunohistoquímico, tenía el inconveniente de que sólo podía utilizarse con secciones tisulares frescas congeladas, ya que el epitopo del antígeno al que se unía, sufría una degeneración cuando las muestras tisulares eran fijadas, parafinadas y embebidas. Esto suponía un problema importante a la hora de efectuar estudios, especialmente retrospectivos, ya que la mayoría de las muestras biópsicas se fijan en formol y se incluyen en parafina, para su almacenamiento y estudio(236,237).

La reciente caracterización de la proteína reconocida por el anticuerpo Ki-67, ha permitido el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales, entre los cuales, el más destacado es MIB-1 (240). La introducción del anticuerpo monoclonal MIB-1, ha permitido solucionar el problema, ya que este anticuerpo reconoce un epitopo del antígeno Ki-67, que es formalín-resistente, manteniendo su estructura y funcionalidad tras la fijación, con lo cual el estudio inmunohistoquímico se puede realizar sobre muestras fijadas en formol e incluidas en parafina(235,236).

La estrecha relación existente entre la proporción de células marcadas con Ki-67 (índice de Ki-67) y la actividad proliferativa celular, permite utilizar este marcador como un medidor de la fracción de crecimiento del tumor, y por lo tanto, de la agresividad biológica del mismo (235).

La expresión nuclear de Ki-67, determinada por métodos inmunohistoquímicos, parece relacionarse con determinados parámetros clinicopatológicos, como el grado tumoral, el estadio infiltrativo y la expresión nuclear de p53.

Por otra parte, múltiples trabajos atribuyen a Ki-67 una significación pronóstica, con influencia en la progresión, en la recidiva y en la supervivencia de los pacientes(239,241-246).

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS





II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Existen múltiples estudios que versan sobre patología de glándulas salivales, tumores benignos y malignos de las mismas, casi todas las publicaciones corresponden a series de casos o a casos clínicos con revisiones bibliográficas. En los últimos años se han publicado series tumorales con un importante número de pacientes, como la de Tian et al. (6) estudio retrospectivo de 23 años con 6982 casos en una población China, la de Ito et al.(43) 496 casos en una población de Brasil, la de Tilakaratne et al.(25) estudio de 713 casos en Sri Lanka.

Los estudios epidemiológicos realizados en diferentes lugares del mundo han mostrado diferencias en la incidencia y la frecuencia de la patología de glándulas salivales, en especial de los tumores que afectan a estas glándulas. Sin embargo, aunque ha habido múltiples estudios con tamaños muestrales grandes(6,8,25), se limitan a países asiáticos, árabes y a América del Sur. Los estudios recientes en Europa son escasos y limitados a tamaños muestrales pequeños y a localizaciones determinadas, sobre todo glándula parótida(247,248). Sólo dos estudios basan sus resultados en tamaños muestrales grandes, uno en el Reino Unido en el año 1984 con un total de 2410 casos de tumores benignos y malignos de glándulas salivales(9) y otro en Holanda en el año 2015 con 2737 pacientes con tumores malignos(249). En nuestra área sanitaria, revisando la literatura sólo hemos encontrado un trabajo publicado en el año 1999(250) con un tamaño muestral pequeño, 93 casos de tumores malignos y benignos.

En este estudio se realiza un análisis de todas las lesiones que afectaron a glándulas salivales tanto mayores como menores, con enfoque retrospectivo a más de 10 años desde el punto de vista epidemiológico, clínico, diagnóstico, pronóstico y de supervivencia de la patología de las

glándulas salivales diagnosticada en el servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela en el período comprendido entre el año 2000-2013.

Los tumores de glándulas salivales son un grupo muy heterogéneo de tumores con patrones histológicos muy diferentes, consideramos por este motivo que conocer sus características epidemiológicas y la supervivencia de los tumores malignos en nuestro medio es el punto de partida para su correcto diagnóstico y plan de tratamiento, mejorando así la calidad asistencial y la salud de nuestros pacientes.

Dentro de las técnicas complementarias de diagnóstico que utilizamos en relación con este tipo de patología, la citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF) está globalmente aceptada como técnica de evaluación preoperatoria en tumores de cabeza y cuello, sin embargo su efectividad en la interpretación de las lesiones neoplásicas de glándulas salivales sigue siendo controvertida debido a la baja sensibilidad encontrada por algunos autores(251). Nos seguimos haciendo dos preguntas sobre la PAAF, ¿es la PAAF suficientemente sensible para excluir neoplasia y evitar cirugía? y ¿es suficientemente sensible con la malignidad de las lesiones que nos permita ser lo más conservadores posibles con el nervio facial? por este motivo incluimos en nuestro trabajo la valoración de su eficacia en nuestra muestra.

En muchos tipos de cáncer, el índice de proliferación Ki-67 se ha considerado un marcador pronóstico, incluidos algunos estudios en los que se incluyen subtipos individuales de tumores de glándulas salivales(241-243) y otros que hacen referencia al conjunto de tumores malignos de glándulas salivales(245,246,252). Existe una gran controversia en la literatura con respecto al valor pronóstico de este índice con respecto a los tumores de glándulas salivales, debido a la gran cantidad de subtipos y sus diferentes comportamientos clínicos y pronósticos. Por este motivo hemos considerado evaluar este índice de proliferación y su correlación con los parámetros histopatológicos y pronósticos de la muestra de nuestro estudio.

Los objetivos de este trabajo son:

1. Describir desde un punto de vista epidemiológico la patología de glándulas salivales diagnosticada en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) entre los años 2000 y 2013
2. Conocer la supervivencia global de tumores malignos de glándulas salivales mayores y menores en nuestra área geográfica.
3. Evaluar la eficacia de la citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF) en el diagnóstico preoperatorio de tumores de glándulas salivales mayores, parótida y submaxilar, comparándola con el diagnóstico final histopatológico de la pieza quirúrgica.
4. Estudiar el índice de proliferación celular en los diferentes tipos histológicos de tumores malignos mediante determinación inmunohistoquímica de Ki-67 (Mib1) y su relación con los parámetros clínico-patológicos y pronósticos.



III. MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. MUESTRA

Para la realización de este trabajo se ha realizado una búsqueda en la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela de todos los estudios anatomopatológicos de glándulas salivales mayores y menores realizados en este Servicio en el período comprendido entre los años 2000 y 2013, lo que supone un período de 13 años de seguimiento, encontrando un total de 580 estudios.

Se han excluido todos los estudios en los que las biopsias correspondían a metástasis de tumores primarios en otras localizaciones, estudios en los que la biopsia de la lesión principal pertenecía a un tejido que no correspondía con glándula salival aunque por su proximidad en la muestra hubiese tejido glandular sano, por último, se han unificado en un solo estudio las biopsias que correspondían a una misma lesión del mismo paciente, pero que se referenciaron como estudios anatomopatológicos diferentes.

Para realizar el análisis de datos contamos con una muestra de 433 biopsias de un total del 433 lesiones de glándulas salivales que corresponden a una población de 433 pacientes, de raza caucásica, 179 varones y 254 mujeres (41,3% varones y 58,7% mujeres) (Gráfico 1), la razón de sexo es de 1,41:1 a favor de las mujeres, de edades comprendidas entre los 3 y los 97 años, siendo el rango de 94 años y la edad media de 51,29 años con una desviación estándar de 17,34 años. (Gráfico 2).

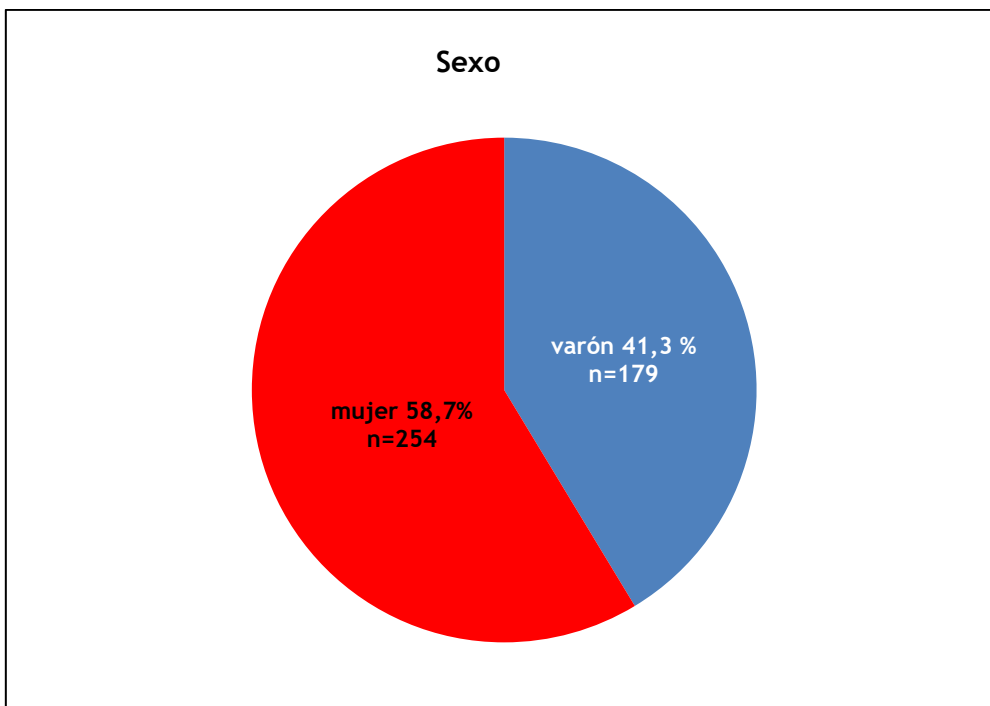


Gráfico 1. Distribución de pacientes por sexos. (% y nº de casos)

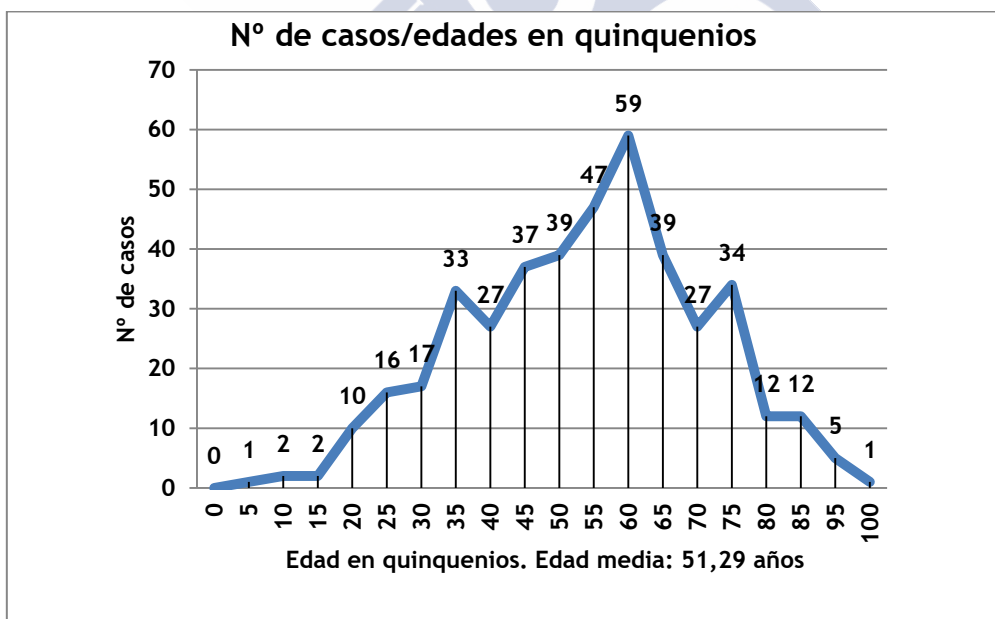


Gráfico 2. Frecuencias de diagnósticos por grupos de edades. (Edades en quinquenios)

III.2. MÉTODOS

III.2.1. REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS

Revisión de las historias clínicas de los pacientes mediante el programa informático IANUS del Sistema Sanitario de Galicia (SERGAS) y los archivos de historias clínicas previas a la informatización de las mismas. Prestamos atención especial a todos los episodios descritos tanto por el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, de Otorrinolaringología y de Oncología.

III.2.2. ESTUDIO DE EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA

III.2.2.1 CONSTRUCCIÓN DE MICROARRAYS DE TEJIDO (TMA)

Los cristales teñidos con hematoxilina-eosina estaban disponibles para revisar todos los casos. Los bloques de parafina fueron seleccionados teniendo en cuenta la viabilidad de la adecuada fijación con formol, embebidos en parafina (al menos 1mm de grosor).

Para la caracterización inmunohistoquímica de la expresión de la proteína, se construyeron dos arrays de tejido diferentes que contenían áreas representativas de cada tumor. Después de un análisis microscópico de cada caso, se seleccionaron dos áreas de cada tumor evitando áreas de necrosis y queratina. Cada array de tejido fue montado como previamente describieron Kononen y cols.(253)

Brevemente, dos cilindros de tejido de 1,5 mm de diámetro fueron sacados de cada área previamente seleccionada de cada bloque de parafina archivado y se colocaron en un nuevo bloque de parafina como especifica el manual de arrays de tejidos (Beecher Instruments, Silver Spring, MD, USA).

Finalmente, los microarrays de tejido consisten en un bloque que contiene dos muestras de cada tumor incluido en el estudio. A mayores, muestras de amígdala sana se colocaron al lado de los tejidos tumorales para

servir de controles internos y asegurar la calidad de las tinciones. Las secciones iniciales fueron teñidas con hematoxilina-eosina para verificar la presencia del tumor. Todos los tejidos habían sido fijados con formalina tamponada al 4 % y embebidos en parafina de acuerdo con los procedimientos de rutina.

III.2.2.2. INMUNOHISTOQUÍMICA

Para llevar a cabo el estudio inmunohistoquímico, fueron cortadas secciones de tejido de tres micrómetros de los bloques de TMA, colocados sobre cristales especiales de inmunohistoquímica (DAKO, Glostrup, Denmark) y calentados en el horno a 60°C durante 24 horas. Las secciones se desparafinaron en silano, deshidratadas con etanol y aclaradas con agua destilada. Para la tinción inmunohistoquímica, fue utilizado el anticuerpo monoclonal anti Ki-67 (Monoclonal Rabbit Anti-Human Dako, clon MIB-1, FLEX)

La recuperación de epitopo se realizó en 10mM de citrato de sodio tamponado (pH 6.0) usando un baño de agua durante 40 minutos a 95-99°C. La peroxidasa endógena fue bloqueada usando reactivo bloqueante de peroxidasa (DAKO, Glostrup, Denmark) durante 5 minutos. La incubación con el anticuerpo primario se realizó con una dilución 1:50 a temperatura ambiente durante 20 minutos y la tinción se reveló con EnVision/DAB (Dako, Glostrup, Denmark). Cualquier grado de tinción nuclear o citoplasmática se consideró positivo.

III.2.2.3 DIGITALIZACIÓN DE LA IMAGEN

Los cristales fueron digitalizados usando un escáner automático para conseguir imágenes de alta resolución para un análisis cuantitativo, usando un sistema de análisis automático de imagen ACIS® III (Dako, Glostrup, Denmark). Las imágenes digitales de las placas fueron capturadas por el escáner ACIS a bajo poder de magnificación y toda la imagen de la placa se

vio en un monitor. Las regiones con más alto porcentaje inmunológico de células positivas fueron seleccionadas por uno de los observadores para una puntuación automática adicional.

Un mínimo de tres regiones de esas áreas que contenían solo células neoplásicas fueron seleccionadas manualmente para una evaluación cuantitativa, que expresa el porcentaje de células teñidas. La puntuación final resulta de la media de las diferentes áreas medidas.

Para confirmar la precisión de las medidas, las áreas de diez muestras fueron medidas tres veces.

III.2.2.4 EVALUACIÓN DE LA EXPRESIÓN

Para la evaluación de la inmunorreactividad, se realiza la valoración cuantitativa, tal y como acabamos de describir. Además, con finalidades estadísticas y descriptivas, desarrollamos un sistema semicuantitativo en tres categorías: leve (≤ 30), moderado ($< 30 - \leq 60$), y severo (< 60).

III.2.3. VARIABLES CONSIGNADAS

III.2.3.1. POBLACIÓN GENERAL

Se consignaron las siguientes variables para la obtención de los resultados generales de toda la patología de glándulas salivales que se ha diagnosticado en el conjunto total de lesiones biopsiadas, las lesiones dentro del diagnóstico de sospecha clínico, el diagnóstico por PAAF y el diagnóstico definitivo se han agrupado en variables que simplifiquen el análisis estadístico.

III.2.3.1.1. DATOS DE FILIACIÓN

- sexo
- la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la lesión

III. 2.3.1.2. DATOS DEL DIAGNÓSTICO

- fecha del diagnóstico definitivo: es la fecha del diagnóstico definitivo una vez obtenidos los resultados del diagnóstico anatomopatológico de la lesión a estudio.
- el diagnóstico de sospecha clínico: no patológico, tumor benigno, inflamatorio/infeccioso, Síndrome de Sjögren, tumores malignos, quistes, hipertiroidismo, varios/dudoso.
- la realización, o no, de PAAF de la lesión previa a biopsia
- el diagnóstico de la PAAF: no patológico, tumor benigno, inflamatorio/infeccioso, tumores malignos, varios/dudoso.
- la coincidencia, o no, entre el diagnóstico definitivo y el diagnóstico mediante PAAF
- la coincidencia, o no, entre el diagnóstico de sospecha clínico y el diagnóstico definitivo
- para realizar el análisis de la concordancia entre diagnóstico definitivo, diagnóstico mediante PAAF y diagnóstico de sospecha clínico, se utilizó el estadístico Kappa de Cohen y para ellos se establecieron las siguientes variables en los tres grupos: no patológico, tumoración benigna, adenoma pleomorfo, tumor de Warthin, inflamatorio/infeccioso, Síndrome de Sjögren, tumor maligno, quiste, varios/dudoso.

III.2.3.1.3 DATOS DE LA LESIÓN

- la localización anatómica de la lesión (glándula parótida, glándula submandibular, glándula sublingual, glándula salival menor y su localización)
- el diagnóstico definitivo de la lesión: no patológico, tumor benigno, inflamatorio/infeccioso, Síndrome de Sjögren, tumores malignos, quistes, doble tumoración.
- la malignidad, o no, de la lesión

III.2.3.2. TUMORES MALIGNOS

VARIABLES consignadas para obtener los resultados del estudio de tumores malignos:

III.2.3.2.1. DATOS DE FILIACIÓN

- edad
- sexo

III.2.3.2.2. DATOS DEL DIAGNÓSTICO

- el diagnóstico de sospecha clínico: carcinoma de células acinares, carcinoma de células escamosas/c.epidermoide, adenocarcinoma NOS, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma epitelial-mioepitelial, tumoración, tumor maligno, infección/inflamación
- la realización, o no, de PAAF de la lesión previa a biopsia
- el diagnóstico de la PAAF, se consignaron las siguientes variables: carcinoma de células acinares, carcinoma de células escamosas/c.epidermoide, adenocarcinoma not otherwise specified (NOS), carcinoma mucoepidermoide, carcinoma epitelial-mioepitelial, carcinoma adenoide quístico, carcinoma de células pequeñas, linfoma b grande difuso, linfoma Hodgkin, linfoma b marginal extraganglionar (linfoma MALT), carcinoma de conductos salivares, adenocarcinoma polimorfo de bajo grado, adenoma pleomorfo, tumor de Warthin, infeccioso/inflamatorio, linfoma no Hodgkin.
- para realizar el análisis de la concordancia entre diagnóstico definitivo, diagnóstico mediante PAAF y diagnóstico de sospecha clínico se utilizó el estadístico Kappa de Cohen y para ello se establecieron las siguientes variables en los tres grupos: carcinoma de células acinares, carcinoma de células escamosas/c.epidermoide, adenocarcinoma not otherwise specified (NOS), carcinoma mucoepidermoide, carcinoma epitelial-mioepitelial, carcinoma adenoide quístico, carcinoma de células pequeñas, linfoma b grande difuso, linfoma Hodgkin, linfoma b

marginal extraganglionar (linfoma MALT), carcinoma de conductos salivares, adenocarcinoma polimorfo de bajo grado, otros carcinomas epiteliales, otros tumores malignos no epiteliales, tumor de Warthin, infeccioso/inflamatorio, linfoma no Hodgkin, tumoración, tumor maligno.

- número de diagnósticos de tumores malignos por trienios a lo largo del período que duró el estudio.

III.2.3.2.3. DATOS DE LA LESIÓN

- la localización anatómica de la lesión (glándula parótida, glándula submandibular, glándula sublingual, glándula salival menor y su localización)
- variable histológica del tumor en su diagnóstico definitivo (WHO. Clasificación de la OMS de tumores de glándulas salivales 2005)(19): carcinoma de células acinares, carcinoma de células escamosas/c.epidermoide, adenocarcinoma NOS, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma epitelial-mioepitelial, carcinoma adenoide quístico, carcinoma de células pequeñas, linfoma b grande difuso, linfoma Hodgkin, linfoma b marginal extraganglionar (linfoma MALT), carcinoma de conductos salivares, adenocarcinoma polimorfo de bajo grado, otros carcinomas epiteliales, otros tumores malignos no epiteliales
- diagnóstico definitivo agrupado, en función de la literatura revisada y para facilitar el análisis estadístico: carcinoma de células acinares, carcinoma de células escamosas/c.epidermoide, adenocarcinoma NOS, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide quístico, otros carcinomas epiteliales, otros carcinomas no epiteliales.
- recidiva del tumor en cualquier momento de la progresión de la enfermedad, consideramos recidiva
- presencia, o no, de metástasis a distancia.
- fecha del éxitus de los pacientes que presentaban tumores malignos, diferenciando si el éxitus fue causa del tumor, o no.

III.2.3.2.3. DATOS DEL ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO

Se consignó el valor del índice Ki-67 de los tumores malignos según el procedimiento descrito en material y métodos. Del total de los 51 tumores malignos, 7 de ellos eran no epiteliales, por lo que quedaron excluidos del análisis. Otros 7 fueron excluidos por limitaciones en cuanto a cantidad de muestra en parafina disponible o a problemas técnicos durante la construcción del array. De esta manera, el estudio se realizó sobre 37 tumores malignos.

III.2.3.3. TUMORES BENIGNOS

Variables consignadas para obtener los resultados del estudio de tumores benignos

III.2.3.3.1. DATOS DE FILIACIÓN

- edad
- sexo

III.2.3.3.2. DATOS DEL DIAGNÓSTICO

- la realización, o no, de PAAF de la lesión previa a biopsia
- el diagnóstico de la PAAF, se consignaron las variables adenoma pleomorfo, tumor de Warthin, tumor maligno, otros/no patológico
- diagnóstico de sospecha clínico: adenoma pleomorfo, tumor de Warthin, tumoración benigna, quiste, hipertiroidismo, tumor maligno.
- para realizar el análisis de la concordancia entre el diagnóstico definitivo, diagnóstico mediante PAAF y diagnóstico de sospecha clínico se utilizó el estadístico Kappa de Cohen y para ello se establecieron las siguientes variables en los tres grupos: adenoma pleomorfo, tumor de Warthin, mioepitelioma, adenoma de células basales, oncocitoma, cistadenoma, adenoma canalicular, adenoma sebáceo, tumores no epiteliales (lipoma, linfangioma, schwanoma, angiomiolipoma,

hemangioma capilar), varios, hipertiroidismo, tumor maligno, otros/no patológico, quiste, tumoración benigna.

III.2.3.3.3 DATOS DE LA LESIÓN

- la localización anatómica de la lesión (glándula parótida, glándula submandibular, glándula sublingual, glándula salival menor y su localización).
- variable histológica del tumor en su diagnóstico definitivo (WHO. Clasificación de la OMS de tumores de glándulas salivales 2005)(19): adenoma pleomorfo, tumor de Warthin, mioepitelioma, adenoma de células basales, oncocitoma, cistadenoma, adenoma canalicular, adenoma sebáceo, tumores no epiteliales (lipoma, linfangioma, schwannoma, angiomiolipoma, hemangioma capilar), varios.
- recidiva del tumor en cualquier momento de la progresión de la enfermedad.

III.2.4. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA). Para las tablas descriptivas e histogramas se utilizaron hojas de cálculo Excel del paquete Office 2010 de Microsoft.

- **ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:**

Se realiza un estudio descriptivo de las diferentes variables sobre una muestra de 433 casos, con frecuencias absolutas y relativas en tanto por ciento para las variables cualitativas y medias, desviación típica y valores máximo y mínimo para las cuantitativas.

- **ESTADÍSTICA ANALÍTICA**

Las variables cualitativas mostradas mediante tablas de contingencia se compararon utilizando la prueba chi cuadrado. Para comparar variables cualitativas y cuantitativas, en este estudio la edad y el resto de las variables se utilizaron la Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes y el test ANOVA. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas los valores $p < 0.05$. Para analizar la concordancia entre variables cualitativas se utilizó el Coeficiente Kappa de Cohen, considerando ínfima concordancia a valores entre 0.00-0.20, escasa concordancia a valores entre 0.20-0.40, moderada concordancia entre 0.40-0.60, buena concordancia entre 0.60-0.80 y muy buena concordancia a valores comprendidos entre 0.80 y 1.00.

En el análisis de los datos de la PAAF se estudió la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, tasa de falsos positivos y de falsos negativos de la prueba.

- **ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

Hemos realizado en este estudio un análisis de supervivencia, son un conjunto de técnicas estadísticas para estudios de seguimiento durante un período de tiempo determinado desde un evento inicial (inicio del estudio) hasta el final del seguimiento, si ocurre el evento terminal, o hasta el final del seguimiento, si no ocurre dicho evento. Se ha empleado el método de Kaplan Meier que estima la probabilidad de supervivencia en un tiempo x aplicando la ley multiplicativa de las probabilidades. A su vez, también se ha empleado el modelo de regresión de proporciones de Cox para identificar y evaluar el Hazard Rate (HR) que se trata de la relación entre el conjunto de variables pronósticas y la tasa de incidencia del evento de interés. Los niveles de significación utilizados fueron del 0,05.

III.2.5. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

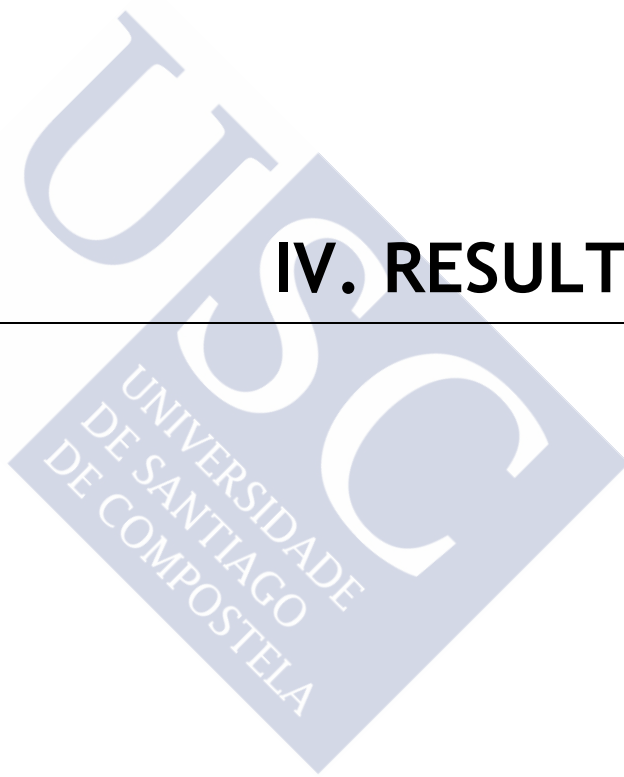
Para la búsqueda bibliográfica se emplearon las bases de datos MEDLINE y SCOPUS y la revisión de material bibliográfico de varias bibliotecas (Bibliosaúde, Biblioteca de la USC).

III.2.6. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio ha recibido el dictamen favorable del Comité Ético del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).



IV. RESULTADOS





IV. RESULTADOS

IV.1. RESULTADOS GENERALES DE LA MUESTRA

IV.1.1. LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES

La glándula parótida es la localización más frecuente donde aparece lesión, encontrándonos con 268(61,9%) lesiones en esta localización, el segundo lugar más afectado fue la glándula submaxilar con 100(23,1%) lesiones, 61(14,1%) en una glándula salival menor, 3(0,7%) en la glándula sublingual y 1(0,2%) abarcaba varias localizaciones. (Tabla 2 y Gráfico 3)

Tabla 2. Distribución de porcentajes y frecuencias de lesiones en cada localización. Total lesiones de la muestra.

Localización	Frecuencia	Porcentaje %
Gl. parótida	268	61,9
Gl. submaxilar	100	23,1
Gl. salival menor	61	14,1
Gl. sublingual	3	0,7
Varias	1	0,2
Total	433	100,0

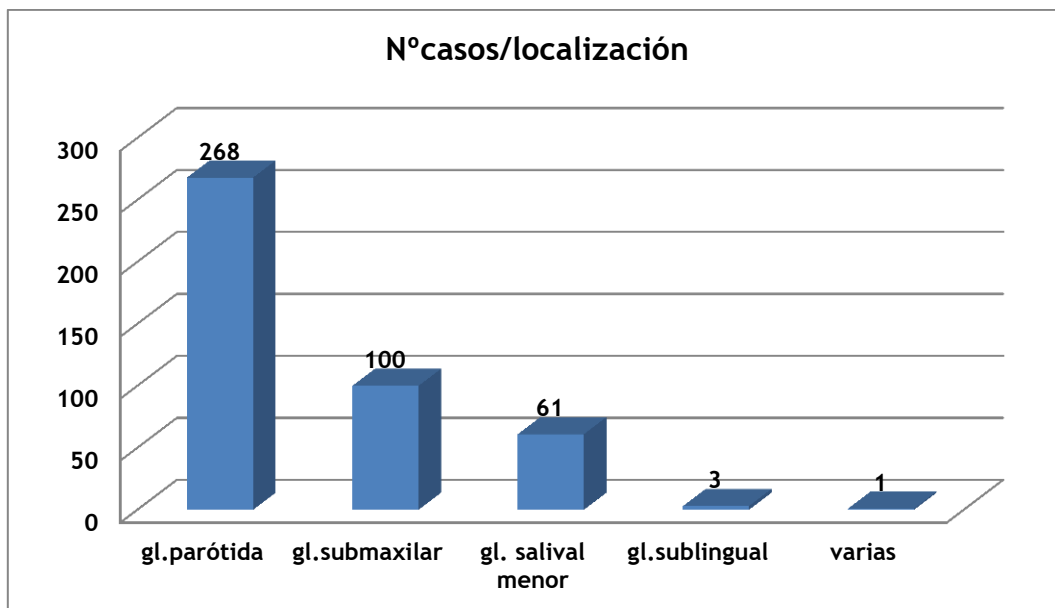


Gráfico 3. Frecuencia de lesión en cada localización

IV.1.1.1. LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN Y LA EDAD MEDIA

No existen diferencias estadísticamente significativas entre la media de edad y la localización de las lesiones, lo que sí resaltamos es que la media de edad es alrededor de los 50 años tanto para la glándula parótida, submaxilar y glándulas salivales menores, disminuyendo drásticamente a 28,33 años de media para la glándula sublingual. (Gráfico 4 y Tabla 3).

Tabla 3. Edad media de los pacientes en cada localización. Total lesiones de la muestra.

Localización/edad media (Años)	Media	Mínimo	Máximo	Desv. Típ.
Gl. Parótida	51	3	97	18,15
Gl. submaxilar	50,60	15	89	16,89
Gl. salival menor	54,75	17	82	13,31
Gl. Sublingual	28,33	17	50	18,77
Varias	56	56	56	

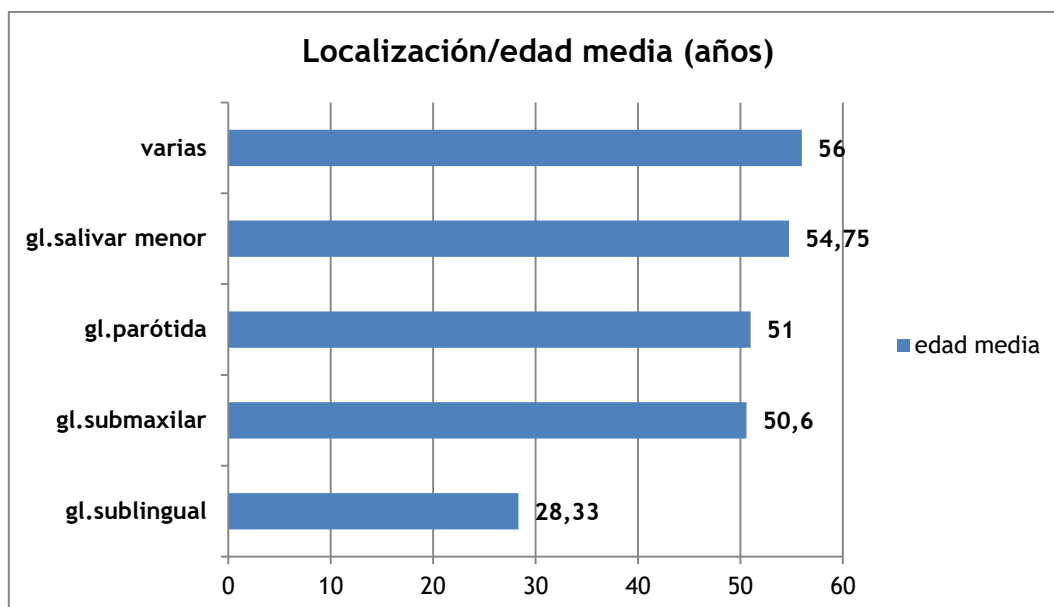


Gráfico 4. Distribución de la localización dependiendo de la edad media del paciente. Total lesiones de la muestra.

IV.1.1.2. LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN Y SEXO

La razón de sexo fue similar en glándula parótida y submaxilar, ligeramente más frecuente en mujeres, con un 52,6 % y un 55% respectivamente. Las lesiones de glándulas salivales menores afectan mayormente al sexo femenino en razón de 9/1. (Tabla 4 y Gráfico 5).

Tabla 4. Distribución de sexos en cada localización. Total lesiones de la muestra

Localización/sexo	Varón	Mujer
Gl. Parótida	127(47,4%)	141(52,6%)
Gl. Submaxilar	45(45%)	55(55%)
Gl. Salival Menor	6(9,8%)	55(90,2%)
Gl. Sublingual	1(33,3%)	2(66,7%)
Varias	0(0%)	1(100%)

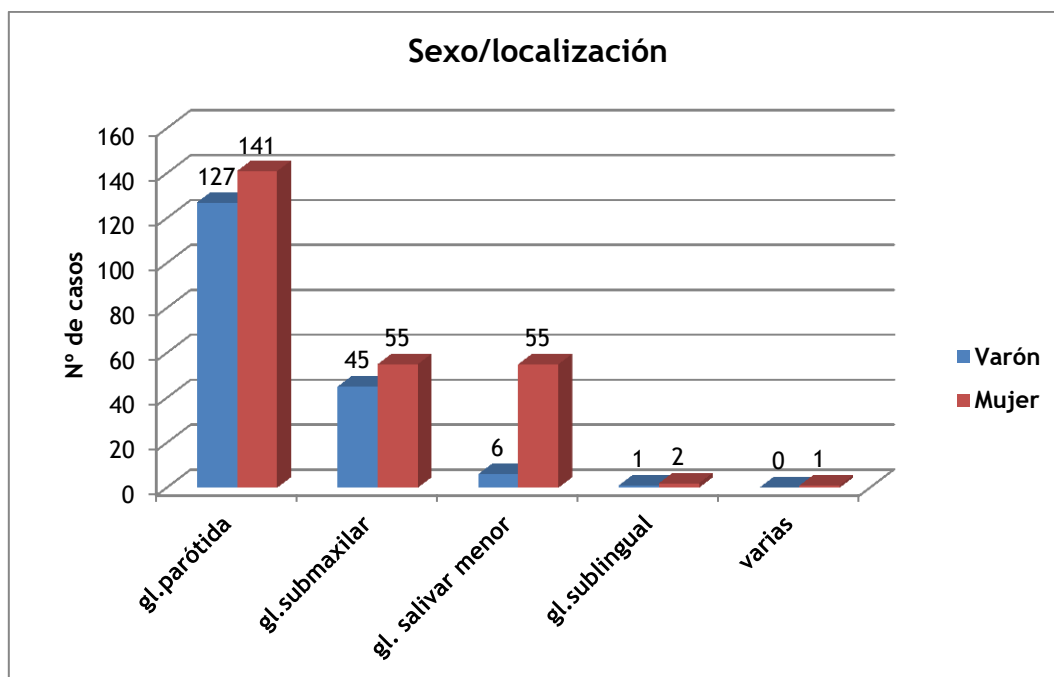


Gráfico 5. Distribución de sexos en cada localización. Total lesiones de la muestra

IV.1.2. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO. TIPO DE PATOLOGÍA (AGRUPADO)

En cuanto al diagnóstico definitivo de las lesiones que se estudian, encontramos de un total de 433, 223(52,5%) tumoraciones benignas en las que se incluyen 147(33,9%) adenomas pleomorfos, como lesión más frecuente, y 44(10,2%) tumores de Warthin, nos encontramos también 79(18,2%) lesiones de origen inflamatorio o infeccioso, 51(11,8%) tumores malignos, 39(9%) lesiones no patológicas, 30(6,9%) síndromes de Sjögren, 10(2,3%) quistes y 1(0,2%) caso de doble tumoración. (Tabla 5 y Gráfico 6).

En nuestra muestra hay un grupo de biopsias de glándulas salivales menores que se ha realizado para llegar al diagnóstico de SS. Se han clasificado según la escala de Chisholm y Mason(254). Cuando la escala tiene un valor 3 ó 4 nos indica que en 4 mm² hay un foco, valor 3, o más, valor 4, de agregados de como mínimo 50 linfocitos. Estos valores corresponderían a uno de los criterios para el diagnóstico de SS.

Tabla 5. Distribución de porcentajes y frecuencias de tipo de diagnóstico definitivo. Total lesiones de la muestra

Diagnóstico definitivo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Tumor benigno	223	51,5%
Infamatorio/infeccioso	79	18,2%
Tumor maligno	51	11,8%
No patológico	39	9%
Síndrome de Sjögren	30	6,9%
Quistes	10	2,3%
Doble tumoración	1	0,2%

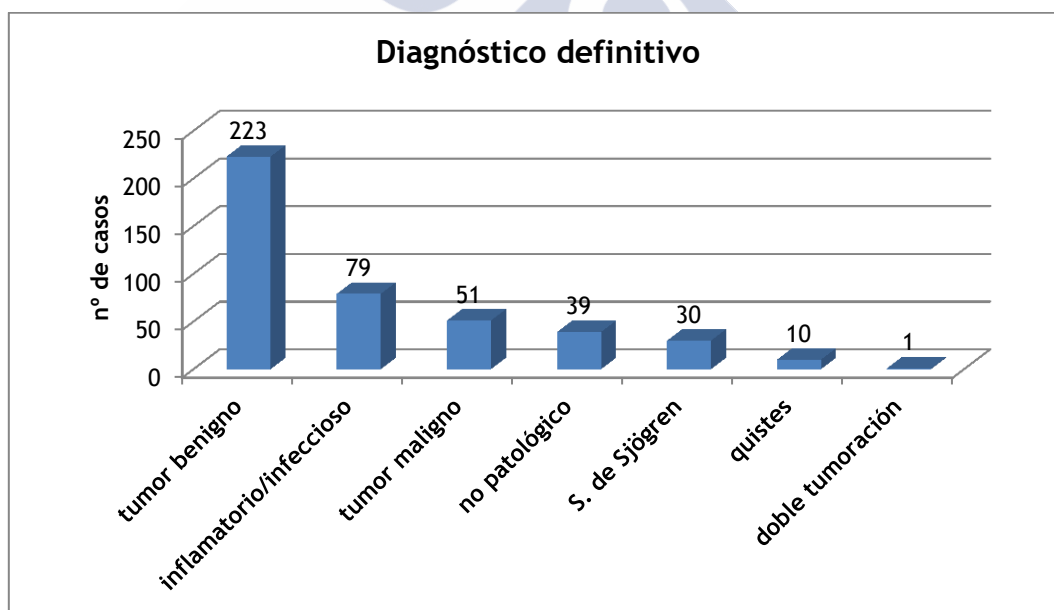


Gráfico 6. Frecuencia de diagnóstico definitivo. Total lesiones de la muestra

IV.1.2.1. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y EDAD MEDIA

Las lesiones encontradas en estos pacientes se presentan, atendiendo a la media de edad, entre la 4ª y la 6ª década de la vida (Tabla 6 y Gráfico 7).

Debemos resaltar que los tumores malignos se presentan a una media de 58,75 años y los benignos a una media de 49,43 años, una década antes. Siendo estadísticamente significativo que la distribución por edad no es la misma en las diferentes categorías ($p=,016$).

Tabla 6. Diagnóstico definitivo del total de las lesiones y edad media (años), Mín., Máx., y Desv. Típ. Total lesiones de la muestra

Diagnóstico definitivo /edad media	Edad media (años)	Mín.	Máx.	Desv. Típ.
Tumor maligno	58,75	10	93	20,68
Síndrome De Sjögren	56,90	7	82	10,9
Quistes	54,20	3	97	27,38
No patológico	50,38	17	72	15,39
Infamatorio/Infeccioso	49,72	15	89	16,93
Tumor benigno	49,43	8	84	16,75
Doble tumoración	48	48	48	

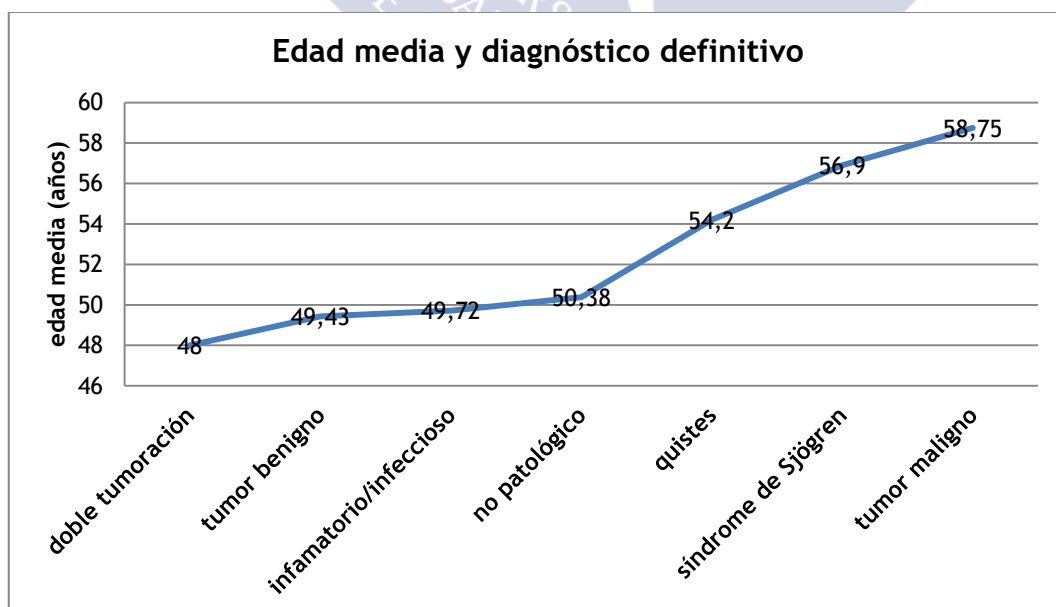


Gráfico 7. Diagnóstico definitivo del total de las lesiones y edad media (años). Total lesiones de la muestra

IV.1.2.2. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y SEXO

IV.1.2.2.1. DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS DEFINITIVOS EN CADA SEXO

En ambos sexo, la patología más frecuente, tal y como vemos en el gráfico inferior (Gráfico 8), fueron los tumores benignos, suponiendo el 57% de todas las lesiones diagnosticadas en el sexo masculino, discretamente un porcentaje superior al encontrado en el total de las mujeres a estudio, grupo en el que los tumores benignos supusieron un 47,6% de todas las lesiones diagnosticadas en mujeres. En cuanto a los tumores malignos, también vemos que representan un porcentaje superior de lesiones dentro del grupo de los varones que en el grupo de las mujeres con un 19,60%, y 17,30% respectivamente.

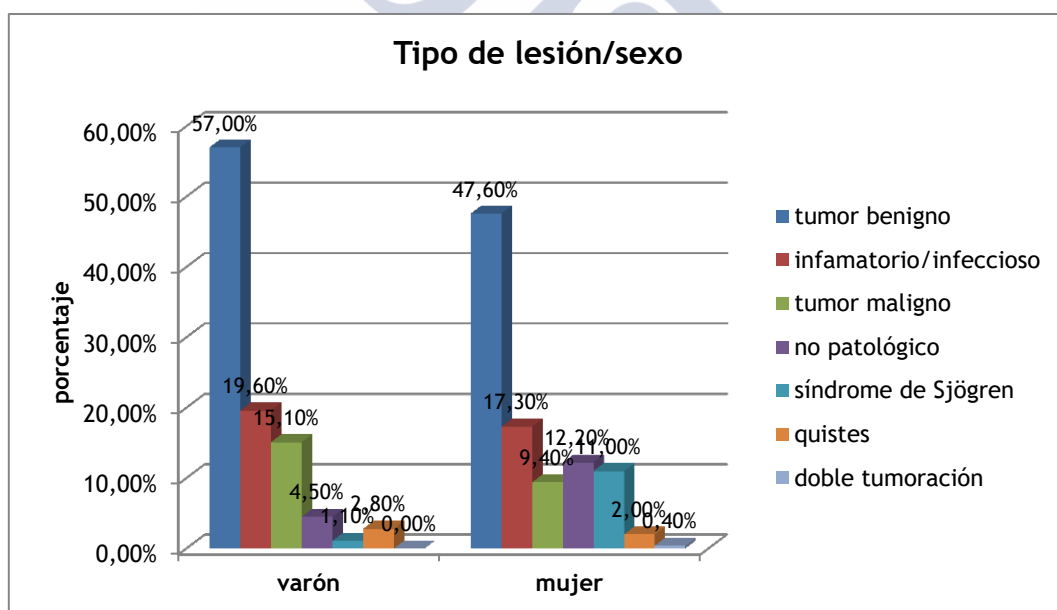


Gráfico 8. Distribución de diagnósticos definitivos en cada sexo. Total lesiones de la muestra

IV.1.2.2.2. DISTRIBUCIÓN DE SEXOS EN CADA TIPO DE DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Por otro lado, cuando analizamos la razón de sexo en cada diagnóstico definitivo de forma independiente, podemos observar que los diagnósticos de tumores malignos son más favorables en hombres, presentando una razón varón/mujer de 1:0,88. El resto de diagnósticos son más favorables en mujeres. Encontramos en los diagnósticos no patológicos y en los S. de Sjögren una relación muy favorable a las mujeres, por cada varón sin patología se diagnosticaron 3,87 mujeres y por cada varón con síndrome de Sjögren se diagnosticaron 14 mujeres que presentaban esta enfermedad. (Tabla 7 y Gráfico 9).

Tabla 7. Distribución de sexos en cada tipo de diagnóstico definitivo. Total lesiones de la muestra

Diagnóstico definitivo/sexo	Varón	Mujer	Razón	Total
No patológico	8(20,5%)	31(79,5%)	1:3,87	39(100%)
Tumoración benigna	102(45,7%)	121(54,3%)	1:1,18	223(100%)
Inflamatorio/Infeccioso	35(44,3%)	44(55,7%)	1:1,25	79(100%)
Síndrome De Sjögren	2(6,7%)	28(93,3%)	1:14	30(100%)
Tumor maligno	27(52,9%)	24(47,1%)	1:0,88	51(100%)
Quiste	5 (50,0%)	5(50,0%)	1:1	10(100%)
Doble tumoración	0(0,0%)	1(100%)	-	1(100%)

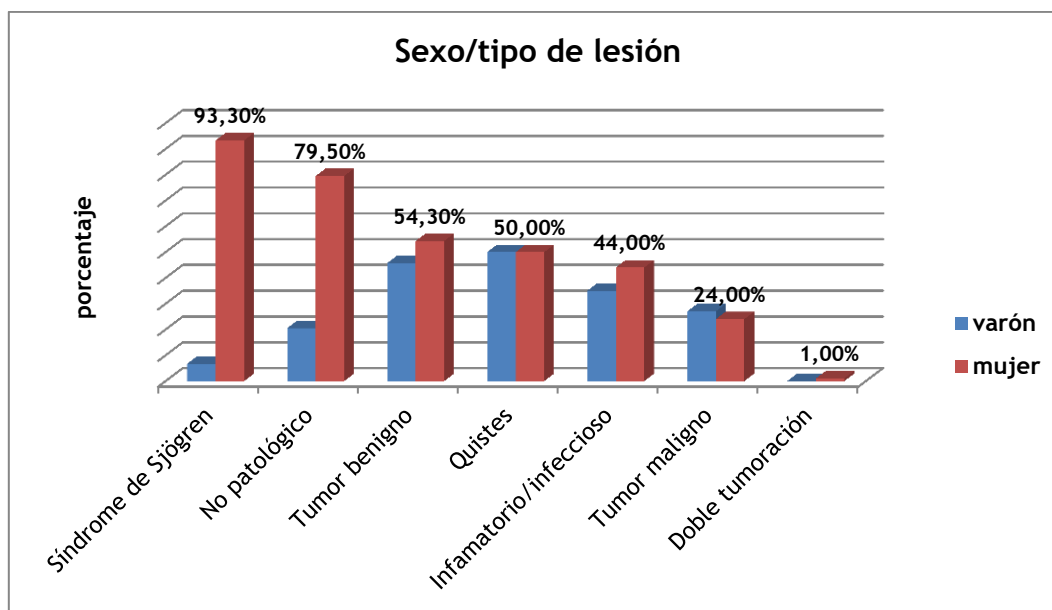


Gráfico 9. Distribución de sexos en cada tipo de diagnóstico definitivo.
Total lesiones de la muestra

IV.1.2.3. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y LOCALIZACIÓN

De las 268 lesiones encontradas en glándula parótida, las más frecuentes fueron las tumoraciones benignas, representando un 74,3 % de todas las lesiones que encontramos en esta localización. En la glándula submaxilar los procesos inflamatorios e infecciosos fueron la afectación más frecuente. De las biopsias realizadas en las glándulas salivales menores casi un 50% consistieron en diagnósticos de S. de Sjögren y un 39% correspondieron a procesos no patológicos. En la glándula sublingual sólo encontramos un total de 3 lesiones, de las cuales todas ellas correspondían a procesos inflamatorios o infecciosos. Destacaremos también que del total de lesiones el 61,9 %, asientan en glándula parótida, el 23,1% en submaxilar, el 14,1% en glándulas salivales menores, sólo un 0,7% en glándulas sublingual y un 0,2% afectan a varias localizaciones. (Tabla 8 y Gráfico 10).

Tabla 8. Distribución de diagnósticos definitivos en cada localización. Total lesiones de la muestra

Diagnóstico definitivo/localización	Gl. Parótida	Gl. Sub-maxilar	Gl. Salival Menor	Gl. Sub-lingual	Varias	Total
No patológico	9(3,4%)	5(5%)	24(39,3%)	0(0,0%)	1(100%)	39
Tumor benigno	199(74,3%)	21(21%)	3(4,9%)	0(0,0%)	0(0,0%)	223
Inflamatorio/Infeccioso	12(4,5%)	62(62%)	2(3,3%)	3(100%)	0(0,0%)	79
Síndrome de Sjögren	0(0,0%)	0(0,0%)	30(49,2%)	0(0,0%)	0(0,0%)	30
Tumores malignos	41(15,3%)	9(9%)	1(1,6%)	0(0,0%)	0(0,0%)	51
Quistes	6(2,2%)	3(3,0%)	1(1,6%)	0(0,0%)	0(0,0%)	10
Doble tumoración	1(0,4%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1
Total	268(61,9%)	100(23,1%)	61(14,1%)	3(0,7%)	1(0,2)	

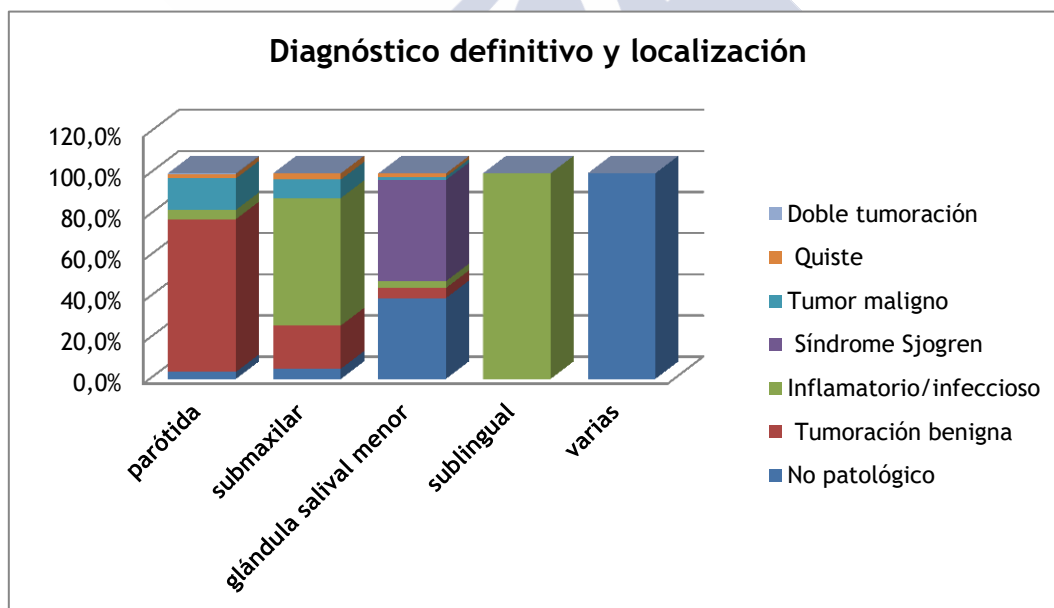


Gráfico 10. Distribución de diagnósticos definitivos en cada localización. Total lesiones de la muestra.

IV.1.3. DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO

Se realizaron un total de 433 diagnósticos de sospecha clínicos estableciéndose dos no patológicos(0,5%), tres varios/dudosos(0,7%), 7 de hipertiroidismo(1,6%), 12 quistes(2,8%), 12 de tumores malignos(2,8%), 49 de Síndrome de Sjögren(11,3%), 72 patologías de origen inflamatoria o infecciosa(16,6%) y 276 tumoraciones benignas(63,7%) (Tabla 9). El diagnóstico más frecuente fue el de tumoración benigna, seguido de las lesiones de origen inflamatorio o infeccioso.

Tabla 9. Frecuencia y porcentaje de diagnósticos de sospecha clínicos. Total lesiones de la muestra

Diagnóstico definitivo/sexo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Tumoración benigna	276	63,7
Inflamatorio/Infeccioso	72	16,6
Síndrome de Sjögren	49	11,3
Tumor maligno	12	2,8
Quiste	12	2,8
Hipertiroidismo	7	1,6
Varios/Dudoso	3	0,7
No patológico	2	0,5

IV.1.4. MALIGNIDAD

Del total de los 433 lesiones 382(88,2%) eran lesiones benignas y 51(11,8%) malignas. (Tabla 10 y Gráfico 11).

Tabla 10. Frecuencia de malignidad de la lesión. Total lesiones de la muestra

Malignidad	Frecuencia	Porcentaje (%)
No	382	88,2
Sí	51	11,8
Total	433	100,0

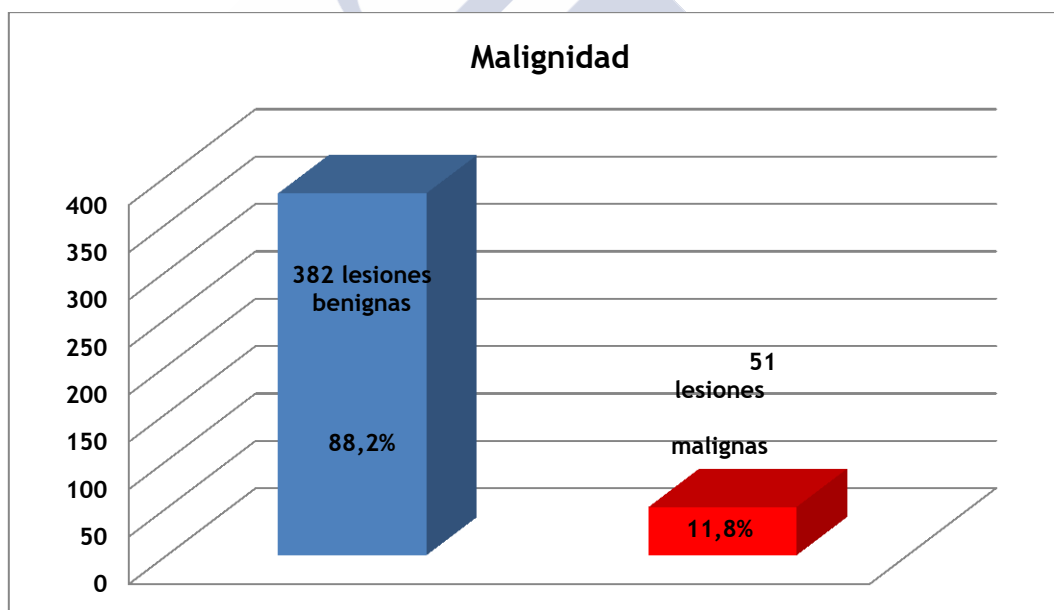


Gráfico 11. Frecuencia y porcentaje de malignidad o benignidad de la lesión. Total lesiones de la muestra

IV.1.5. CONCORDANCIA ENTRE DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Encontramos una baja concordancia entre ambos diagnósticos, $Kappa=0,273$. Es decir, la impresión clínica no permite discernir claramente la patología de las glándulas.

IV.1.6. FRECUENCIA DE TUMORES BENIGNOS VS. MALIGNOS

De un total de 274 tumores que se diagnosticaron en el estudio, el 81,3% corresponden a neoplasias benignas y un 18,6% a tumores malignos. (Gráfico 12).

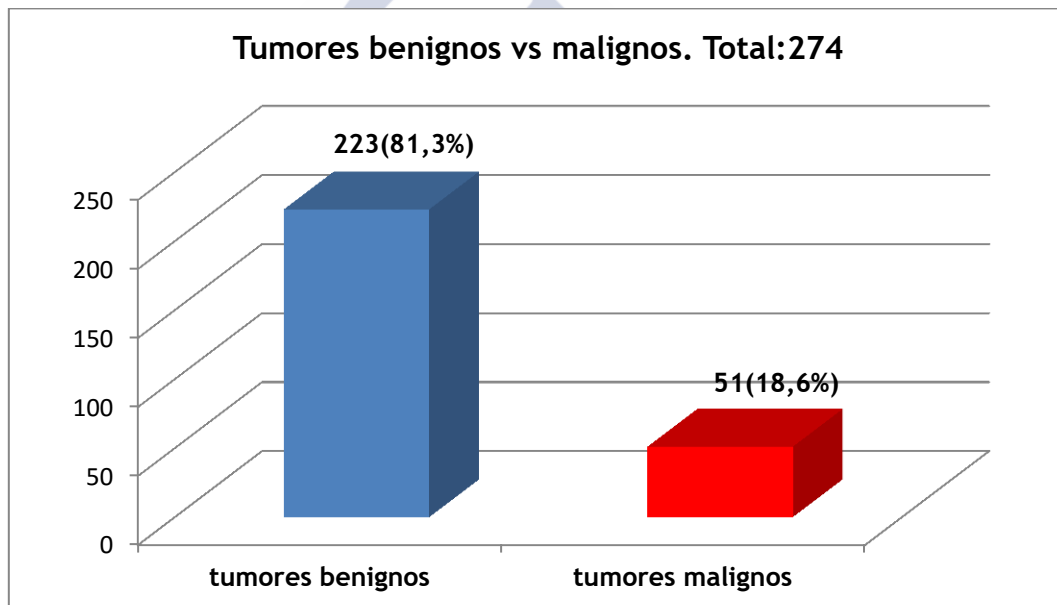


Gráfico 12. Frecuencia y porcentaje de tumores malignos y benignos. Total de tumores de la muestra

IV.2.RESULTADOS DE LA MUESTRA DE TUMORES MALIGNOS

IV.2.1. SEXO

No existen diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio entre la presencia de tumores malignos en ambos sexo. El 52,9 % de los tumores malignos registrados correspondían a varones y el 47,1% a mujeres. (Tabla 11 y Gráfico 13).

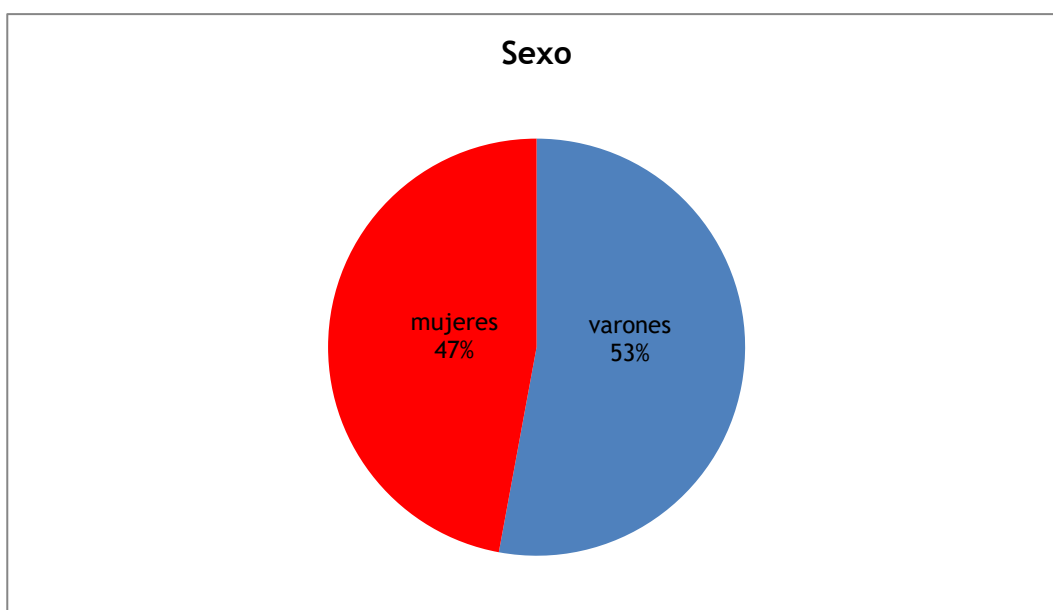


Gráfico 13. Distribución de tumores malignos por sexos. (%)

Tabla 11. Distribución de tumores malignos por sexos. (% y N° de casos)

Sexo	N° de casos	Porcentaje (%)
Mujer	24	47,1%
Varón	27	52,9%

IV.2.2. EDAD

La edad media de los pacientes diagnosticados de un tumor maligno de glándulas salivales es de 58,75 años (Desv. Típ. de 20,68 años). El rango de edad en nuestra muestra abarca desde los 10 hasta los 93 años. (Tabla 12).

Tabla 12. Edad media en casos de tumores malignos

Edad media (años)	Mín.	Máx.	Desv. Típ.
58,75	10	93	20,68

Analizamos la frecuencia de diagnósticos de tumores malignos por grupos de edad divididos en decenios, como se puede observar en el Gráfico 14. Frecuencia de diagnósticos de tumores malignos por grupos de edad en decenios. Los picos de edad con más casos diagnosticados son la 6^o y la 8^o década de la vida. Sólo 9 pacientes tenían edades por debajo de la 4^o década.

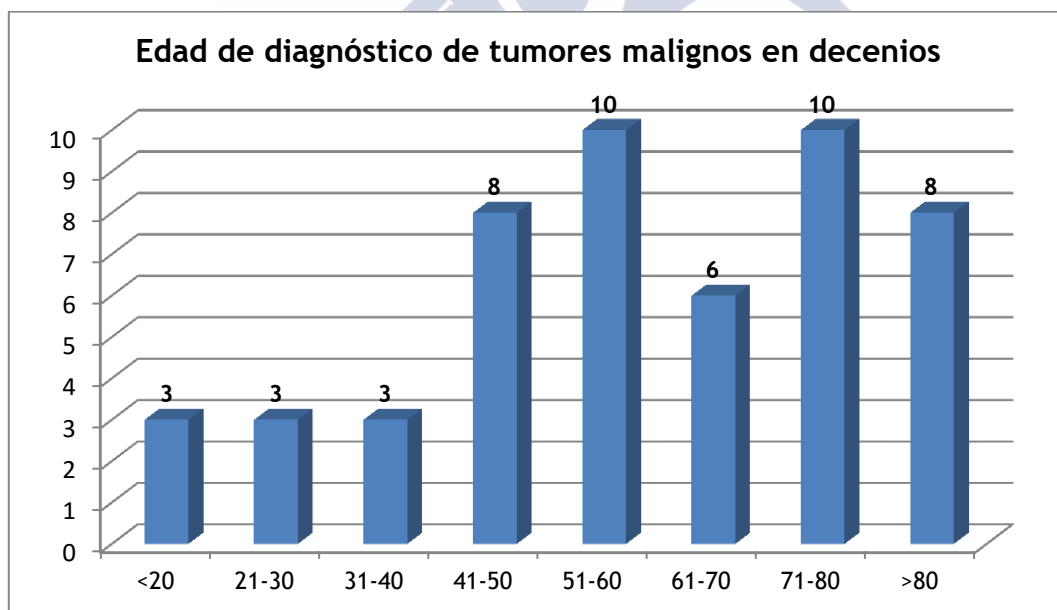


Gráfico 14. Frecuencia de diagnósticos de tumores malignos por grupos de edad en decenios

IV.2.3 DIAGNÓSTICO DEFINITIVO AGRUPADO

Agrupando todos los casos atendiendo a las características histopatológicas comunes el grupo de los adenocarcinomas NOS fue el que se diagnosticó con más frecuencia, 9 casos, un 17% del total de los tumores malignos, seguido del carcinoma de células escamosas con 8 casos, un 15,7% , el carcinoma mucoepidermoide con 6 casos, un 11,8%, el carcinoma de células acinares con 5 casos, un 9,8%, el carcinoma adenoide quístico con 4 casos, un 7,8% y agrupados en dos grupos, carcinomas no epiteliales y otros carcinomas epiteliales, un total de 19 casos, un 37,2 %. (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de casos de tumores malignos por histopatologías agrupadas. (Nº de casos y porcentaje)

Histopatología. Tumor maligno	Frecuencia	Porcentaje %
Adenocarcinoma NOS	9	17,6
Carcinoma de células escamosas	8	15,7
Carcinoma mucoepidermoide	6	11,8
Carcinoma de células acinares	5	9,8
Carcinoma adenoide quístico	4	7,8
Otros carcinomas no epiteliales	7	13,7
Otros carcinomas epiteliales	12	23,5
Total	51	100

IV.2.3.1. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO AGRUPADO Y EDAD MEDIA

Los carcinomas de células escamosas son los que se presentan a una edad media más tardía 72,13 años, seguido de los adenocarcinomas NOS a una edad media de 65,89 años, el carcinoma adenoide quístico a los 58 años, el carcinoma de células acinares a los 44,40 años, el carcinoma mucoepidermoide a los 42,33 años. No existen diferencias estadísticamente significativas entre el tipo histológico y la edad media de diagnóstico de estos tumores. (Tabla 14 y Gráfico 15).

Tabla 14. Diagnóstico definitivo agrupado de tumores malignos y edad media (años), Mín., Máx., y Desv. Típ.

Tipo histológico/ edad media	Nº de Casos	Edad Media (Años)	Máx.	Mín.	Desv. Típ.
Carcinoma de células escamosas	8	72,13	92	48	15,50
Adenocarcinoma Nos	9	65,89	93	42	17,96
Carcinoma adenoide quístico	4	58,00	78	18	27,85
Carcinoma de células acinares	5	44,40	73	27	21,52
Carcinoma mucoepidermoide	6	42,33	61	20	18,34
Otros carcinomas epiteliales	12	61,83	84	41	15,67
Otros carcinomas no epiteliales	7	52,29	92	10	25,44

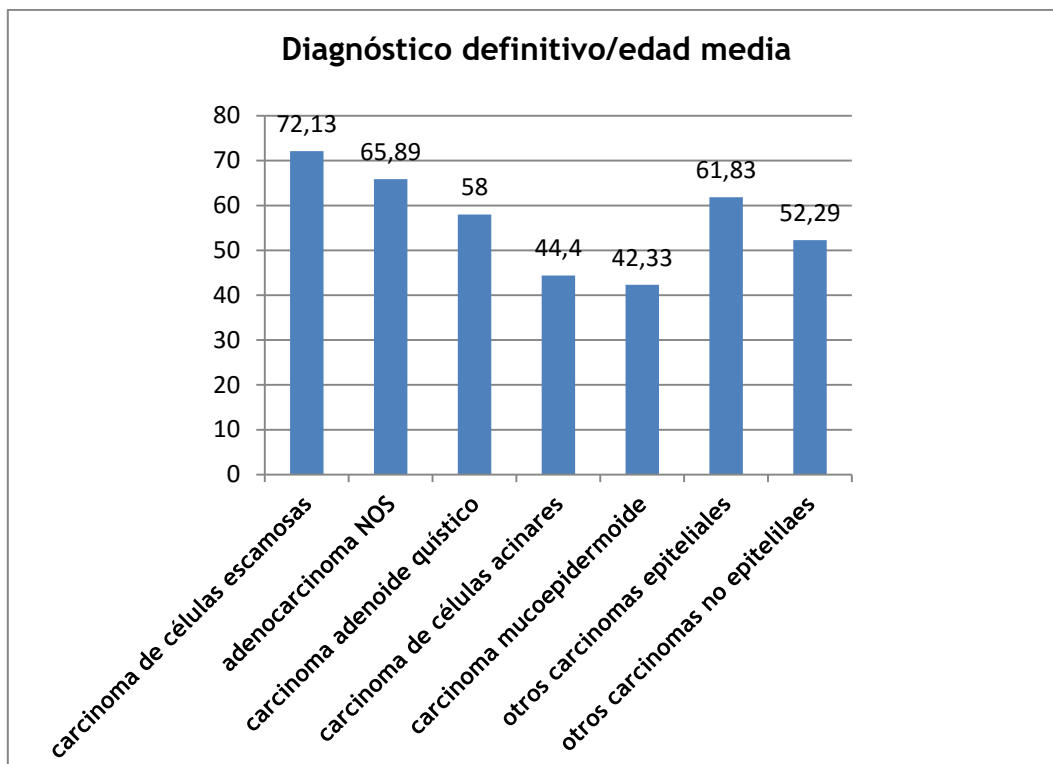


Gráfico 15. Diagnóstico definitivo agrupado de tumores malignos y edad media (años)

IV.2.3.2. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO AGRUPADO Y SEXO

Del total de carcinomas de células acinares que se diagnosticaron en nuestro estudio todos correspondían a mujeres, el carcinoma adenoide quístico se presenta en razón de 1:1, los carcinomas de células escamosas, el adenocarcinoma NOS y el carcinoma mucoepidermoide se presentan más en hombres que en mujeres, las razones son similares en los dos primeros 1:0.66 y 1:0,5; pero encontramos una preferencia importante por el sexo masculino cuando estudiamos el carcinoma mucoepidermoide, razón 1:0,2, por cada 5 hombres sólo encontramos una mujer. Las diferencias no son estadísticamente significativas. (Tabla 15 y Gráfico 16).

Tabla 15. Distribución de sexos en cada tipo de histológico de tumor maligno

Tipo histológico/sexo	Varón (n°casos y %)	Mujer (n°casos y %)	Razón varón/mujer
Carcinoma de células acinares	0 (0%)	5 (100%)	-
Carcinoma de células escamosas	5 (62,5%)	3 (37,5%)	1:0,66
Adenocarcinoma NOS	6 (66,7%)	3 (33,3%)	1:0,5
Carcinoma mucoepidermoide	5 (83,3%)	1 (16,7%)	1:0,2
Carcinoma adenoide quístico	2 (50%)	2 (50%)	1:1
Otros carcinomas epiteliales	5 (41%)	7 (58,3%)	1:1,4
Otros carcinomas no epiteliales	4 (51,1%)	3 (42,9%)	1:0,75

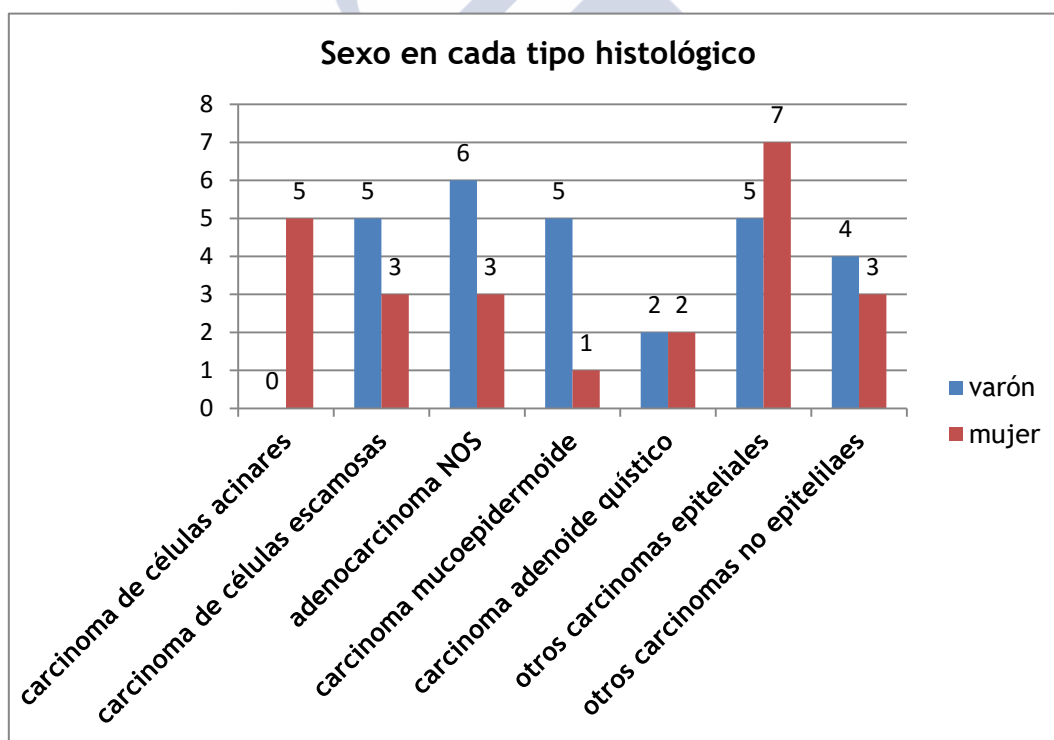


Gráfico 16. Distribución de sexos en cada tipo de histológico de tumor maligno

IV.2.3. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO. HISTOLOGÍA DEL TUMOR

Presentamos a continuación los diagnósticos histológicos de todos los tumores malignos de la muestra. El adenocarcinoma NOS se presenta como tumor más frecuente, nos encontramos 9 casos, un 17,6 % de la muestra, seguido por el carcinoma de células escamosas 8 casos, que representan un 15,7 %, el carcinoma mucoepidermoide con 6 casos, un 11,7% de la muestra, el carcinoma de células acinares con 5 casos, un 9,8 % de la muestra y el carcinoma adenoide quístico con 4 casos, un 7,8% de la muestra. Los siguientes patrones histológicos representan individualmente menos del 6% de los casos, podemos ver el detalle en la Tabla 16.

Tabla 16. Diagnóstico histológico de tumores malignos (frecuencia y %)

Diagnóstico histológico tumores malignos	Frecuencia	Porcentaje %
Adenocarcinoma NOS	9	17,6
Carcinoma de células escamosas	8	15,7
Carcinoma mucoepidermoide	6	11,7
Carcinoma de células acinares	5	9,8
Carcinoma adenoide quístico	4	7,8
Carcinoma epitelial-mioepitelial	3	5,8
Carcinoma de células pequeñas	3	5,9
Linfoma Hodgkin	3	5,9
Otros carcinomas epiteliales	3	5,9
Linfoma b grande difuso	2	3,9
Carcinoma de ductos salivales	2	3,9
Linfoma b MALT	1	2,0
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado	1	2,0
Otros tumores malignos no epiteliales	1	2,0

IV.2.4. LOCALIZACIÓN

Los casos de tumores malignos asientan en la glándula parótida como localización más frecuente. De los 51 tumores malignos el 80,4 % los encontramos en esta localización, el 17,6 % en la glándula submaxilar y sólo un 2% en glándulas salivales menores. Destacaríamos que no hemos encontrado tumor maligno alguno en glándula sublingual. (Tabla 17 y Gráfico 17).

Tabla 17. Distribución de porcentajes y frecuencias de tumores malignos en cada localización

Localización tumores malignos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Gl. Parótida	41	80,4
Gl. Submaxilar	9	17,6
Gl. Salival menor	1	2,0

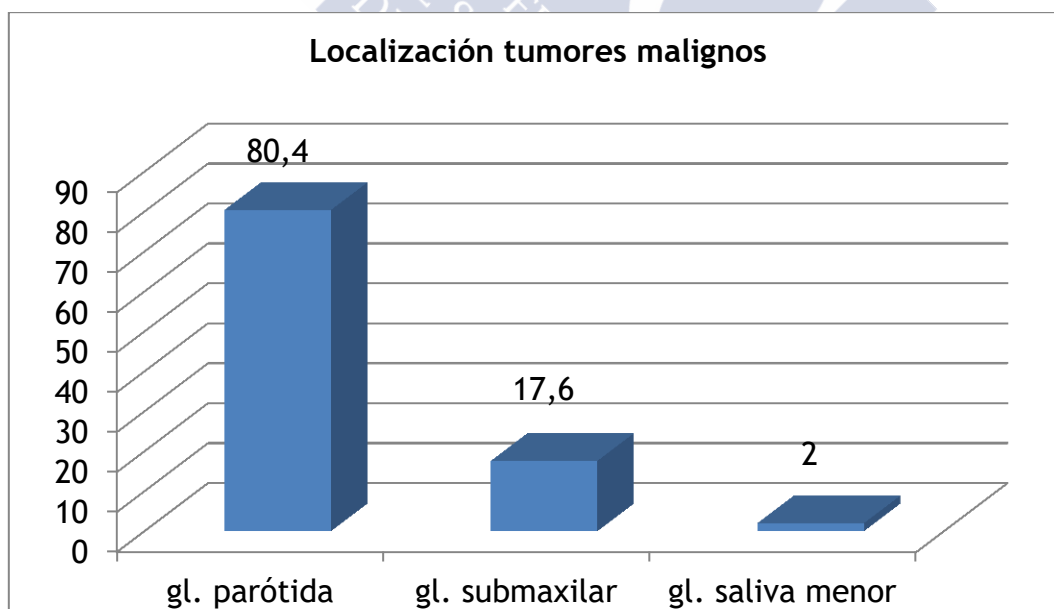


Gráfico 17. Distribución de porcentajes tumores malignos en cada localización

IV.2.4.1. LOCALIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

La localización preferente de los tipos histológicos carcinoma de células acinares, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma NOS es la glándula parótida, no encontrando en nuestra muestra ningún caso en otras localizaciones. El 83,3 % de los carcinomas mucoepidermoides también se localizan en la glándula parótida, sólo un 16,7% se localizaron en la glándula submaxilar; los carcinomas adenoide quísticos se localizaron también de forma preferente en la parótida un 75% de los casos y un 25% en la glándula submaxilar. (Tabla 18 y Gráfico 18).

Tabla 18. Distribución de cada localización en cada tipo de diagnóstico definitivo agrupado de tumores malignos

Tipo histológico/localización	Gl.parótida	Gl.submaxilar	Gl.salival menor
Carcinoma de células acinares	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Carcinoma de células escamosas	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Adenocarcinoma NOS	9 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Carcinoma mucoepidermoide	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0 (0%)
Carcinoma adenoide quístico	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)
Otros carcinomas epiteliales	6 (50%)	5 (41,7%)	1(8,3%)
Otros carcinomas no epiteliales	5(71,4%)	2(28,6%)	0 (0%)

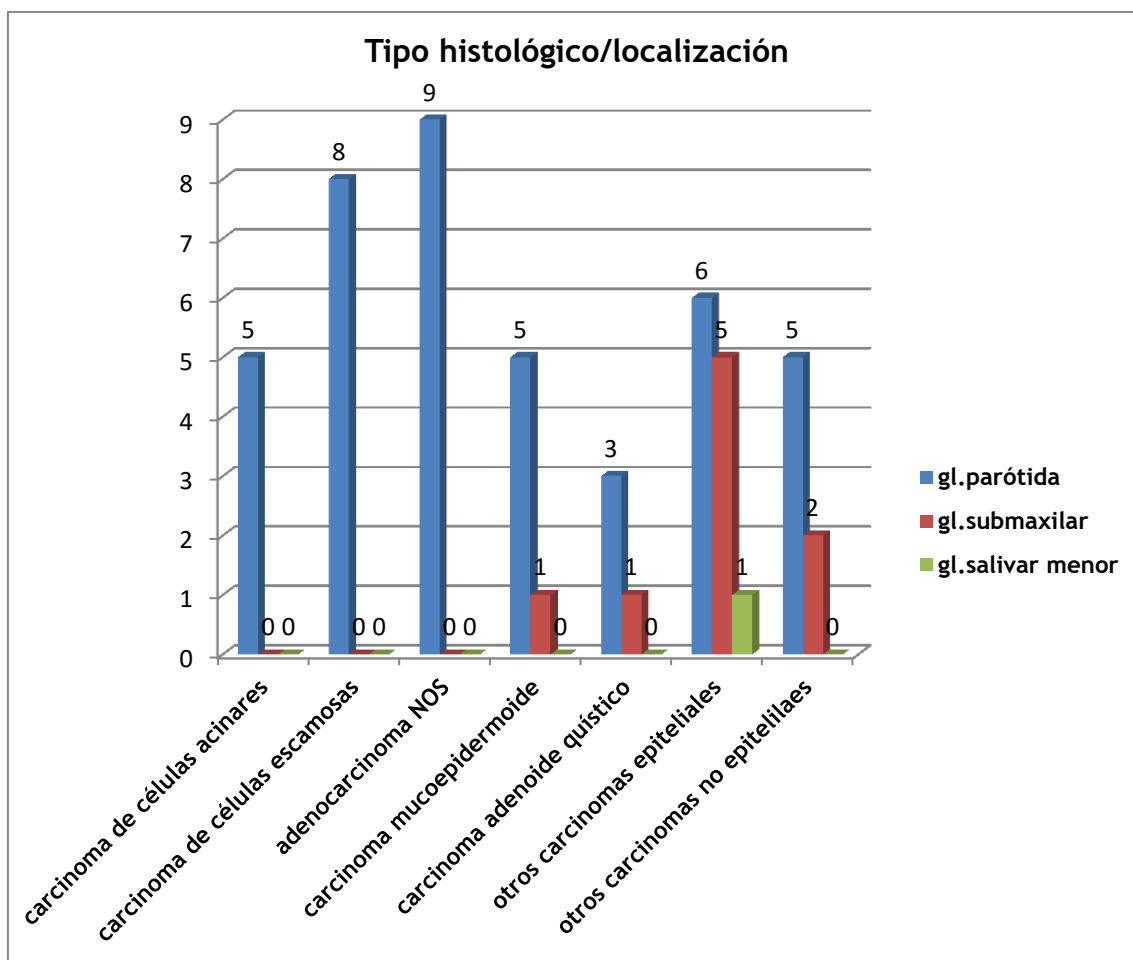


Gráfico 18. Distribución de cada localización en cada tipo de diagnóstico definitivo agrupado de tumores malignos

IV.2.4.2. LOCALIZACIÓN Y EDAD MEDIA

Cuando valoramos la relación entre la edad media y una determinada localización podemos observar que, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas, los tumores malignos encontrados en glándulas salivales menores son los que presentan una media de edad más elevada en el momento de su diagnóstico, 75 años, los tumores malignos que se presentan en la glándula parótida aparecen a una edad media de 57,73 años y los que se presentan en la glándula submaxilar a los 60,44 años. (Tabla 19 y Gráfico 19).

Tabla 19. Localización de tumores malignos y edad media (años), Mín., Máx., Desv. Típ.

Edad/localización	Edad media	Mín.	Máx.	Desv. Típ.
Gl. parótida	57,73	10	93	21,844
Gl. submaxilar	60,44	40	84	16,749
Gl. salival menor	75,00	75	75	0

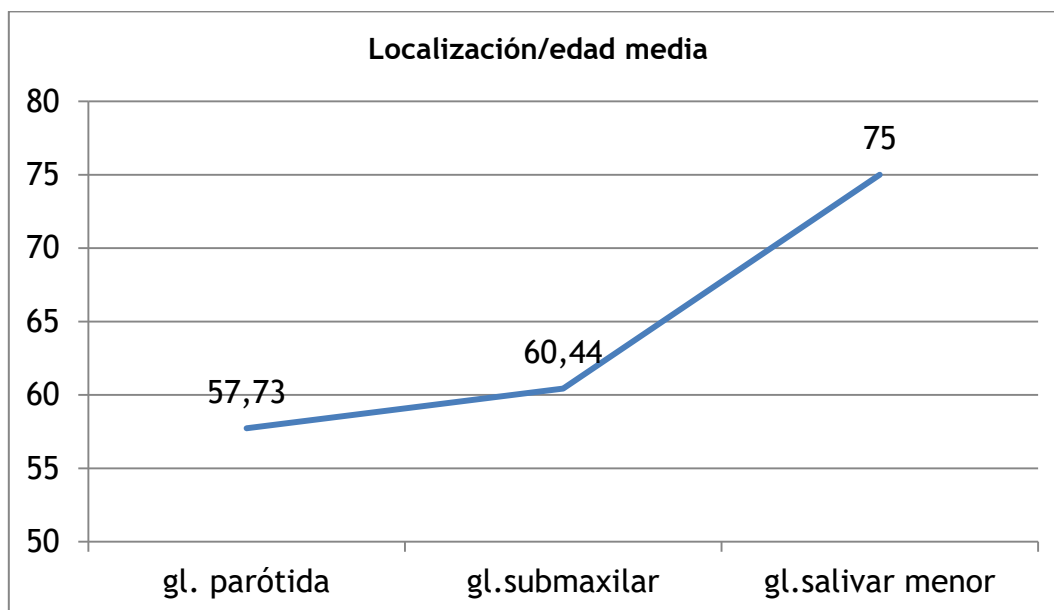


Gráfico 19. Localización de tumores malignos y edad media (años)

IV.2.4.3. LOCALIZACIÓN Y SEXO

Para cada localización nos encontramos un porcentaje muy similar de mujeres y hombres, con una ligera preferencia por el sexo masculino, tanto en tumores que se presentan en glándula parótida como en submaxilar, un 53,75% y un 55,6% respectivamente. No existen diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 20 y Gráfico 20).

Tabla 20. Distribución de sexos en cada localización. Tumores malignos

Sexo/localización	Varón	Mujer	Total
Gl. parótida	22(53,7%)	19(46,3%)	41
Gl. submaxilar	5(55,6%)	4(44,4%)	9
Gl. salival menor	0(0,0%)	1(100%)	1

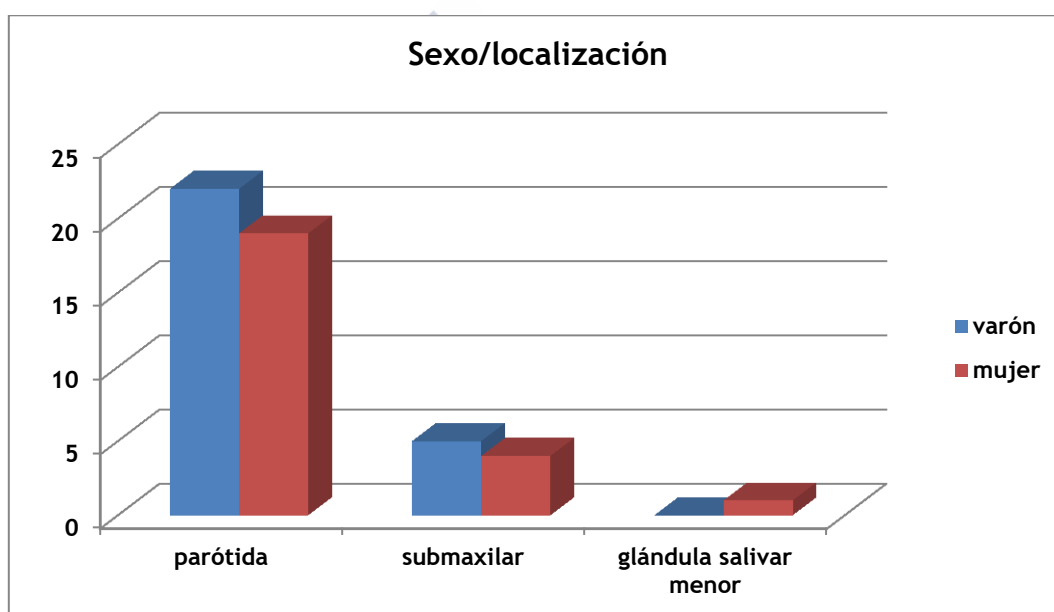


Gráfico 20. Distribución de sexos en cada localización. Tumores malignos

IV.2.5 DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO

En el 78% de los casos el clínico no establece un diagnóstico de sospecha histológico, sólo establece que existe una tumoración de la glándula. (Tabla 21).

Tabla 21. Frecuencia y porcentaje de diagnósticos de sospecha clínicos de tumores malignos

Dg. sospecha clínico	Frecuencia	Porcentaje %
Carcinoma mucoepidermoide	1	2,0
Carcinoma epitelial-mioepitelial	1	2,0
Tumor maligno	1	2,0
Inflamación/infección	1	2,0
Carcinoma de células escamosas	2	3,9
Carcinoma de células acinares	2	3,9
Adenocarcinoma NOS	3	5,9
Tumoración	40	78,4

IV.2.6 RECIDIVA

El 68,6% de los tumores malignos de la muestra no han recidivado en los años de seguimiento del estudio. Un 45,1 %, 16 de los 51 tumores sí lo han hecho. (Tabla 22).

Tabla 22. Frecuencia y porcentaje de recidivas de tumores malignos

Recidivas	Frecuencia	Porcentaje (%)
No	35	68,6
Sí	16	45,1

IV.2.6.1 RECIDIVA Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO AGRUPADO

Si tenemos en cuenta el tipo histológico de tumor maligno y los tumores más frecuentes, los tumores que más frecuencia de recidiva presentan son el carcinoma de células acinares, con un 60% de recidivas, y el carcinoma adenoide quístico, con un 50% y el que menos frecuencia de recidiva presenta es el adenocarcinoma NOS, con un 22,5% de recidiva. (Tabla 23 y Gráfico 21).

Tabla 23. Porcentaje de recidivas de para cada tipo de diagnóstico histológico de tumor maligno. Porcentaje de recidivas de tumor maligno dentro de toda la muestra

Recidiva/tipo histológico	% de recidivas dentro del tipo de tumor	% de recidivas dentro del todos los que recidivaron
Carcinoma de células acinares	60	18,8
Carcinoma de células escamosas	37,5	18,8
Adenocarcinoma NOS	22,5	12,5
Carcinoma mucoepidermoide	33,3	12,5
Carcinoma adenoide quístico	50	12,5
Otros carcinomas epiteliales	25	18,8
Otros carcinomas no epiteliales	14,3	6,3

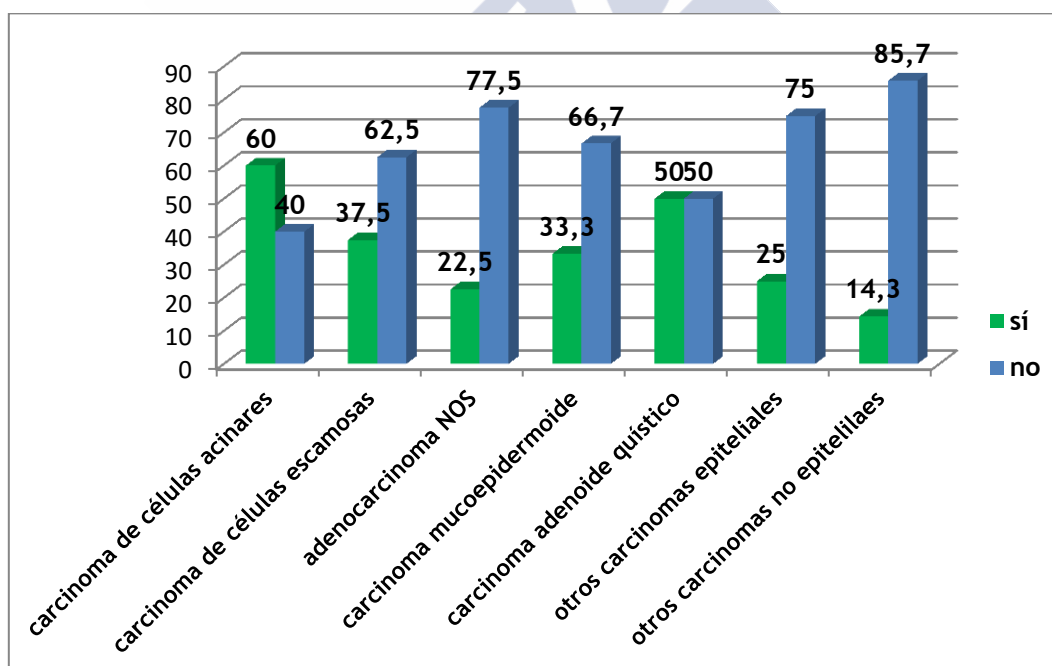


Gráfico 21. Porcentaje de recidivas de para cada tipo de diagnóstico histológico de tumor maligno

IV.2.6.2. RECIDIVA Y MEDIA DE EDAD

La media de edad de los pacientes que presentaron recidiva de un tumor maligno de glándulas salivales es 58,56 años. (Tabla 24).

Tabla 24. N° de recidivas de tumores malignos y edad media (años), Máx., Mín. y Desv. Típ.

N°de recidivas	Edad media	Máx.	Mín	Dev. Típ.
16	58,56	92	27	17,67

IV.2.6.3. RECIDIVA Y SEXO

La distribución de recidivas en ambos sexo es muy similar, en el sexo femenino un 33,3% y en el masculino un 29,6%. (Tabla 25 y Gráfico 22).

Tabla 25. Frecuencia y porcentaje de recidivas de tumores malignos en ambos sexos

Recidiva/sexo	No	Sí
Mujer	16(66,7%)	8(33,3%)
Varón	19(70,4%)	8(29,6%)

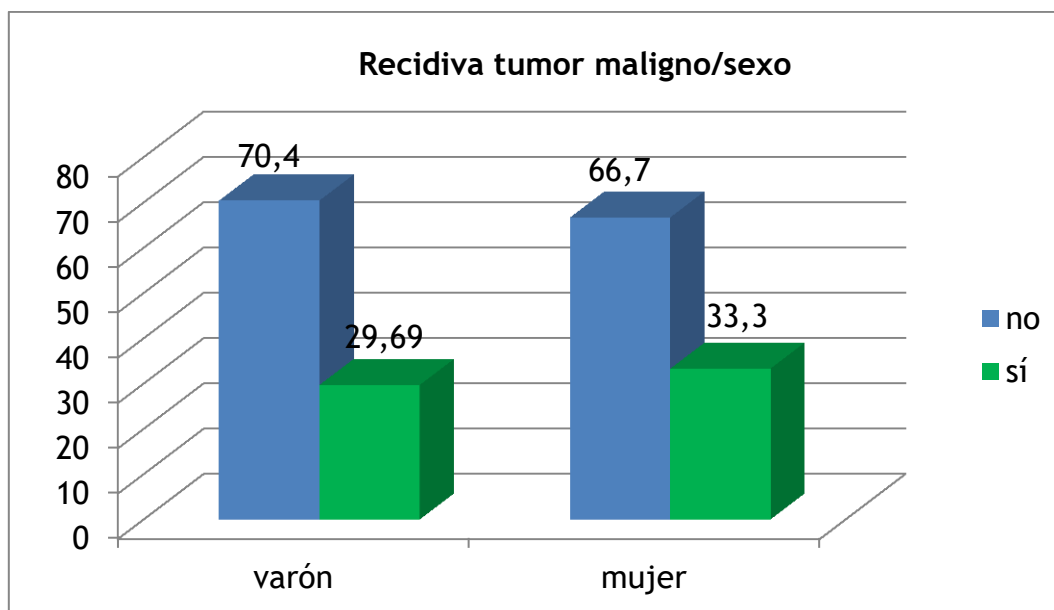


Gráfico 22. Frecuencia y porcentaje de recidivas de tumores malignos en ambos sexos

IV.2.7. ÉXITUS

De los 51 pacientes que presentaban un tumor maligno de glándulas salivales 23, un 31,4 %, fallecieron a causa del tumor en los años de duración de nuestro estudio. (Tabla 26).

Tabla 26. Frecuencia y porcentaje de éxitus de tumores malignos

Éxitus	Frecuencia	Porcentaje %
No	25	68,6
Sí	23	31,4
Otras causas	3	5,9

IV.2.7.1. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y ÉXITUS

Si valoramos los éxitus teniendo en cuenta el tipo histológico, debemos destacar que la muerte a causa de padecer un tipo histológico determinado se

ve aumentada en los casos de carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma NOS y carcinoma mucoepidermoide, un 75%, un 55,6% y un 42,9% respectivamente de los pacientes con estas variables histológicas fallecen a causa de padecer ese tipo histológico determinado. Podemos observar en la Tabla 27 que hay tumores que presentan un 100 % de éxitus (Tabla 27 y Gráfico 23).

Tabla 27. Porcentaje de éxitus en cada tipo de diagnóstico histológico de tumor maligno. Porcentaje de éxitus de pacientes con tumor maligno dentro de toda la muestra de tumores malignos

Éxitus/histología	% de éxitus dentro del tipo de tumor	% de éxitus dentro del total de los casos de tumores malignos
Carcinoma de células escamosas	75	26,1
Adenocarcinoma NOS	55,6	21,7
Carcinoma mucoepidermoide	42,9	13
Carcinoma de células pequeñas	66,7	8,7
Linfoma B grande difuso	100	8,7
Carcinoma epitelial-mioepitelial	16,7	4,3
Carcinoma de células acinares	20	4,3
Carcinoma de conductos salivales	50	4,3
Carcinoma adenoide quístico	100	4,3
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado	100	4,3
Linfoma Hodgkin	0	0
Otros carcinomas epiteliales	0	0
Linfoma B MALT	0	0
Otros tumores malignos no epiteliales	0	0

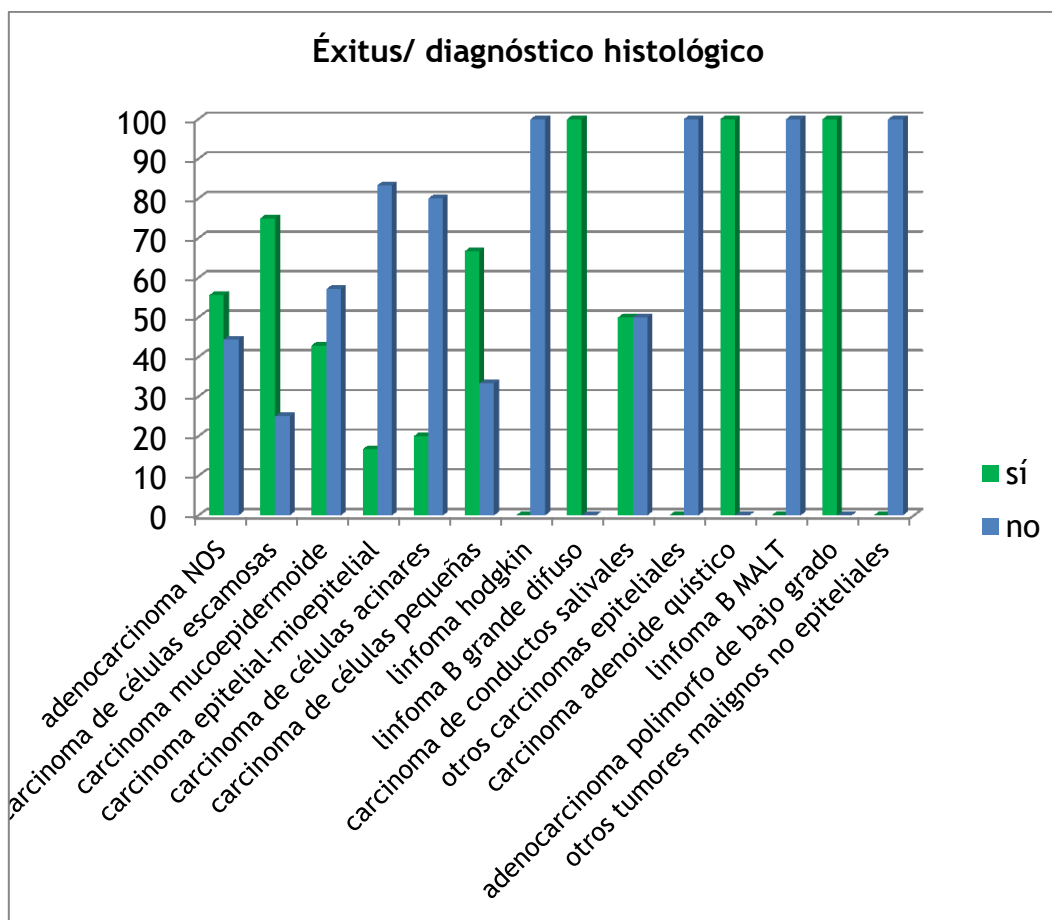


Gráfico 23. Porcentaje de éxitus en cada tipo de diagnóstico histológico de tumor maligno

IV.2.8. FRECUENCIA DE DIAGNÓSTICOS DE TUMORES MALIGNOS ANUALES. TASA DE INCIDENCIA. AÑOS 2000 AL 2013

Como podemos ver en el gráfico 24, los diagnósticos anuales de nuevos casos de tumores malignos disminuyeron en la segunda mitad de la franja temporal que abarca nuestro estudio, del año 2007 al 2012 se diagnosticaron un total de 13 casos nuevos mientras que del año 2000 al 2007 encontramos 38 casos nuevos. Por lo que apreciamos en la gráfica la incidencia de tumores malignos de glándulas salivales disminuye en nuestro estudio desde el inicio hasta la actualidad. (Gráfico 24).

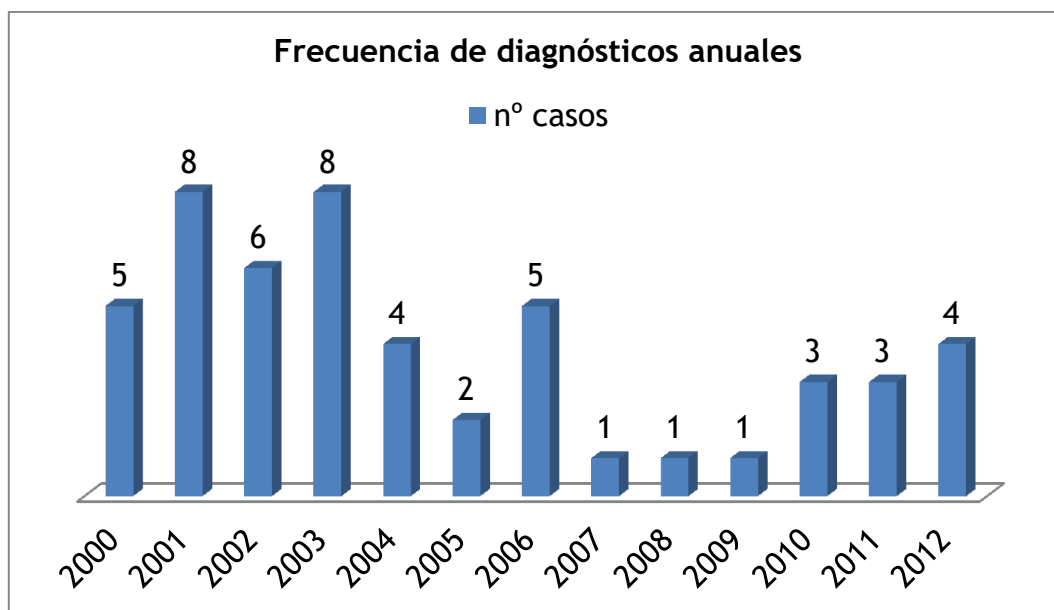


Gráfico 24. Frecuencias de diagnósticos de nuevos tumores malignos en los años del estudio

TASA DE INCIDENCIA

La tasa de incidencia media por cada 100.000 habitantes/año fue de 0,75. En los primeros siete años de nuestro estudio la media de la tasa de incidencia anual es de 1,08 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año; en los seis años siguientes es de 0,42 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año.

IV.2.9. CONCORDANCIA ENTRE DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Encontramos una baja concordancia entre ambos diagnósticos con un valor del índice Kappa de 0,097.

IV.3. RESULTADOS DE LA MUESTRA DE TUMORES BENIGNOS

IV.3.1 SEXO

De los 223 tumores benignos de la muestra, 121, un 54,26% corresponden a mujeres y 102, un 45,73 % a varones. (Gráfico 25)

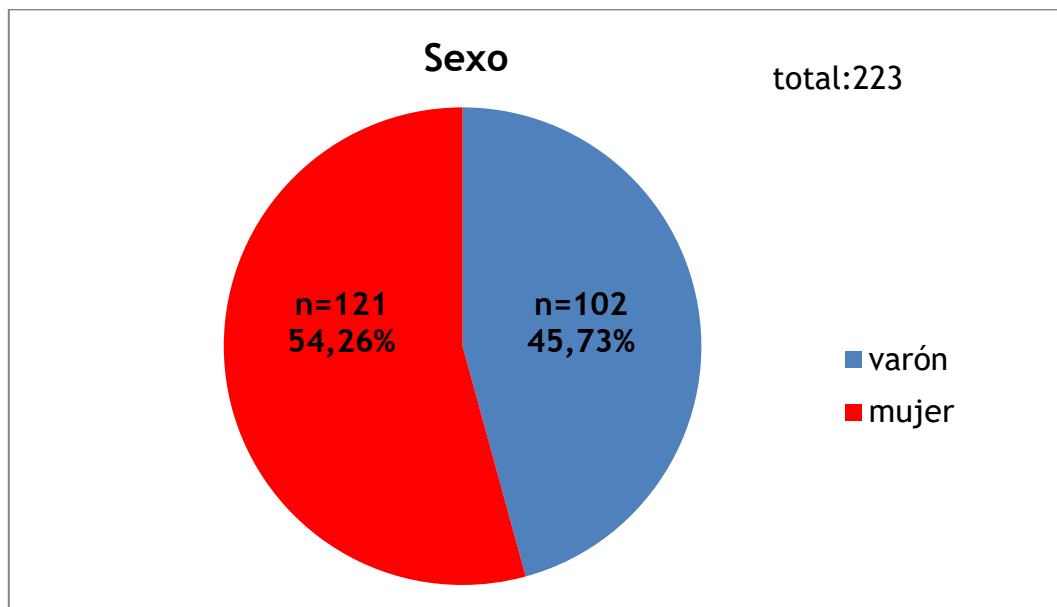


Gráfico 25. Distribución de pacientes con tumores benignos por sexos. (% y N° de asos)

IV.3.2 EDAD

La edad media del paciente en el momento del diagnóstico de un tumor benigno de glándulas salivales es de 49,30 años (Desv. Típ. de 16,63 años). El rango de edad en nuestra muestra abarca desde los 8 hasta los 84 años. (Tabla 28).

Tabla 28. Edad media en casos de tumores benignos

Edad media (años)	Mín.	Máx.	Desv. Típ.
49,30	8	84	16,63

Como podemos observar en el Gráfico 26, los tumores benignos de glándulas salivales, aunque pueden aparecer a cualquier edad, tienen predilección por la quinta y sexta década de la vida.

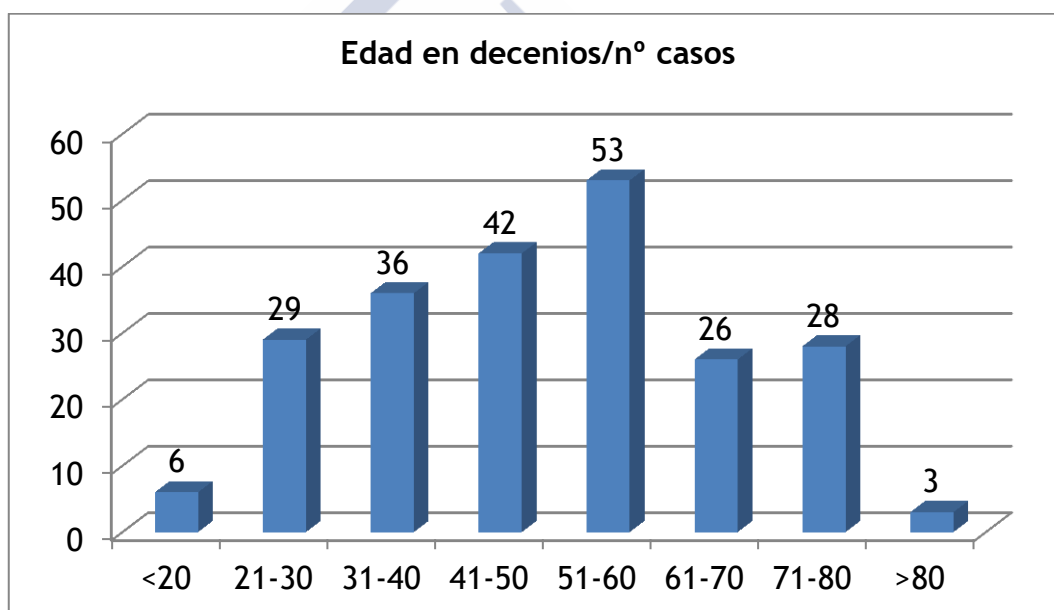


Gráfico 26. Frecuencia de diagnósticos de tumores benignos por grupos de edad en decenios

IV.3.3. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO. TIPO HISTOLÓGICO

Los tumores benignos más frecuentes son el adenoma pleomorfo y el tumor de Warthin, representan un 65,9% y un 19,7% respectivamente de los tumores benignos de la muestra. El resto de las variables histológicas

encontradas representan individualmente menos del 15% de la muestra. (Tabla 29 y Gráfico 27).

Tabla 29. Frecuencia y porcentaje (%) de diagnósticos definitivos. Tumores benignos

Diagnóstico definitivo	Frecuencia	Porcentaje %
Adenoma pleomorfo	147	65,9
Tumor de Warthin	44	19,7
Mioepitelioma	8	3,6
Adenoma de células basales	9	4
Oncocitoma	1	0,4
Cistoadenoma	1	0,4
Adenoma canalicular	1	0,4
Tumores no epiteliales	11	4,9
Varios	1	0,4

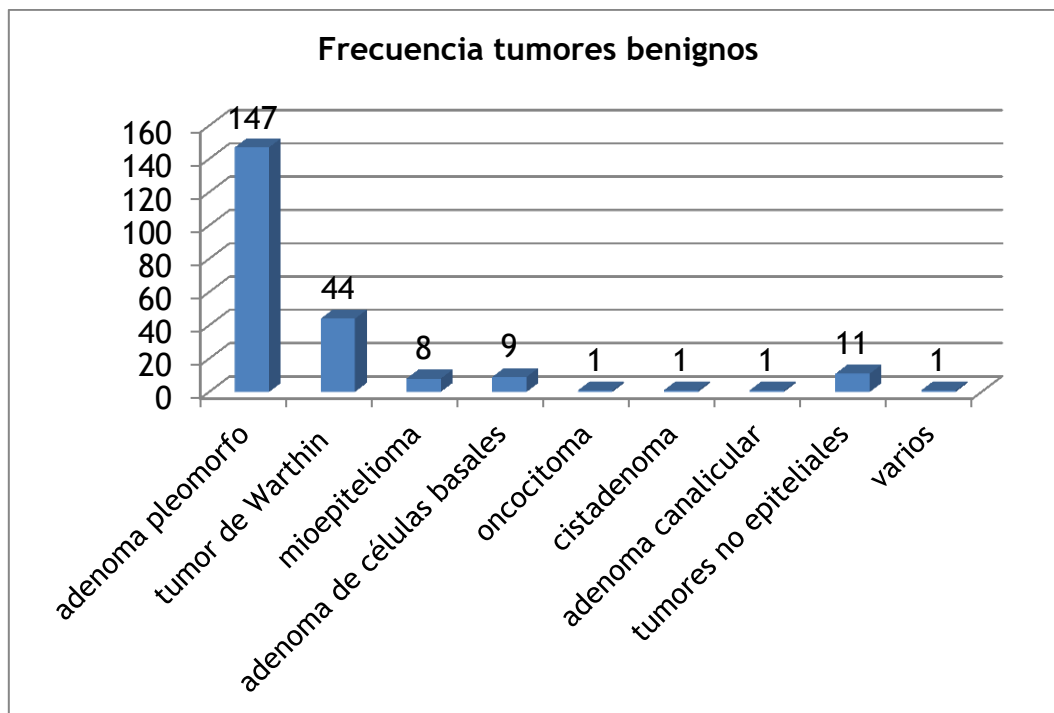


Gráfico 27. Frecuencia de diagnósticos definitivos. Tumores benignos

IV.3.3.1. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y EDAD MEDIA

Destacar que la mayoría de los tumores benignos se diagnostican en pacientes entre la 5ª y la 7ª década de la vida. De los dos tumores más frecuentes, el adenoma pleomorfo se diagnostica en pacientes con una edad media de 45,56 años, edad media más temprana de aparición dentro de los tumores benignos y el tumor de Warthin es un poco más tardío a los 56,39 años. El oncocitoma es el que aparece más tardíamente, a una edad media de 72 años. Las diferencias entre medias de edad son estadísticamente significativas ($p \leq 0,000$). (Tabla 30 y Gráfico 28).

Tabla 30. Diagnóstico definitivo de tumores benignos y edad media (años), Mín., Máx. y Desv. Típ.

Diagnóstico df./ edad media	Edad media	Mín	Máx.	Desv. Típ.
Oncocitoma	72	72	72	
Adenoma canalicular	64	64	64	
Adenoma de cl. Basales	62,67	31	82	15,53
Mioepitelioma	58,13	47	74	8,49
Tumor de Warthin	56,39	27	79	12,84
Cistadenoma	54	54	54	
Tumores no epiteliales	49,82	8	79	24,00
Varios	48	48	48	
Adenoma pleomorfo	45,56	15	84	16,32

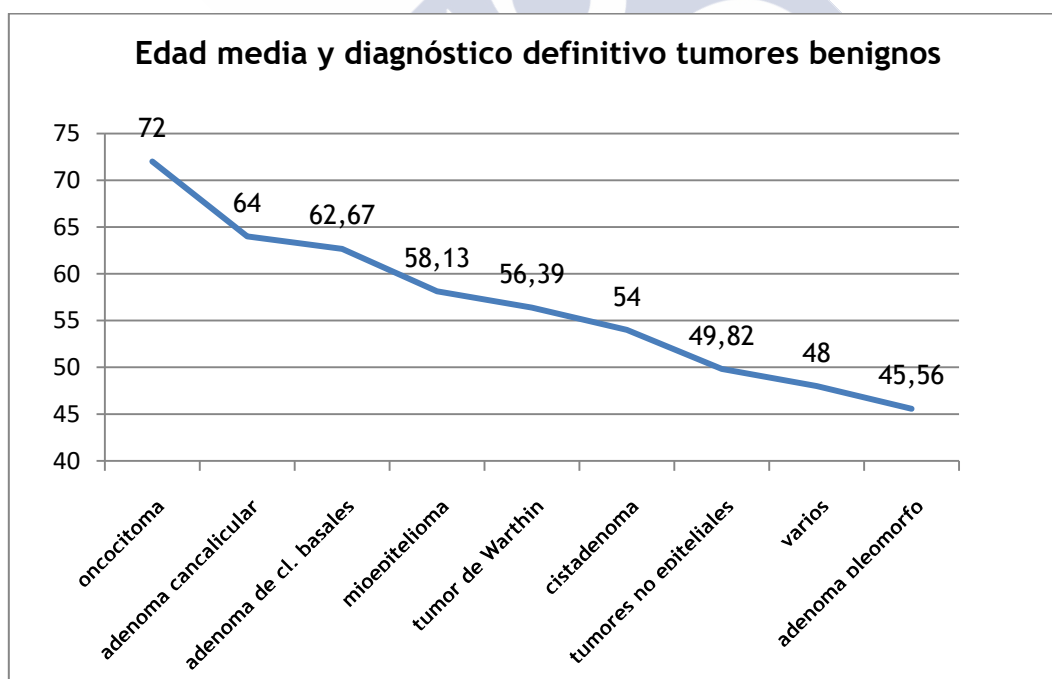


Gráfico 28. Diagnóstico definitivo de tumores benignos y edad media (años)

IV.3.3.2 DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y EDAD EN DECENIOS. ADENOMA PLEOMORFO. TUMOR DE WARTHIN

Analizaremos en este apartado solamente los dos tumores más frecuentes, el adenoma pleomorfo y el tumor de Warthin. El adenoma pleomorfo se presenta casi con la misma frecuencia desde la tercera hasta la sexta década de la vida de los pacientes, en cambio el tumor de Warthin presenta una aparición más tardía, en la quinta década, igualando el número de casos al de la quinta década para disminuir con la edad. Se han diagnosticado casos de adenoma pleomorfo en pacientes de menos de 20 años. En cambio no se ha diagnosticado ningún tumor de Warthin en pacientes menores de esa edad. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,045$). (Tabla 31, Gráfico 29 y Gráfico 30).

Tabla 31. Frecuencia de diagnósticos de adenoma pleomorfo y tumor de Warthin grupos de edad en decenios

Edad en decenios	Fr. Adenoma pleomorfo	Fr. Tumor de Warthin
<20	5	0
21-30	26	1
31-40	31	2
41-50	28	12
51-60	29	12
61-70	15	7
71-80	11	10
>80	2	0
total	147	44

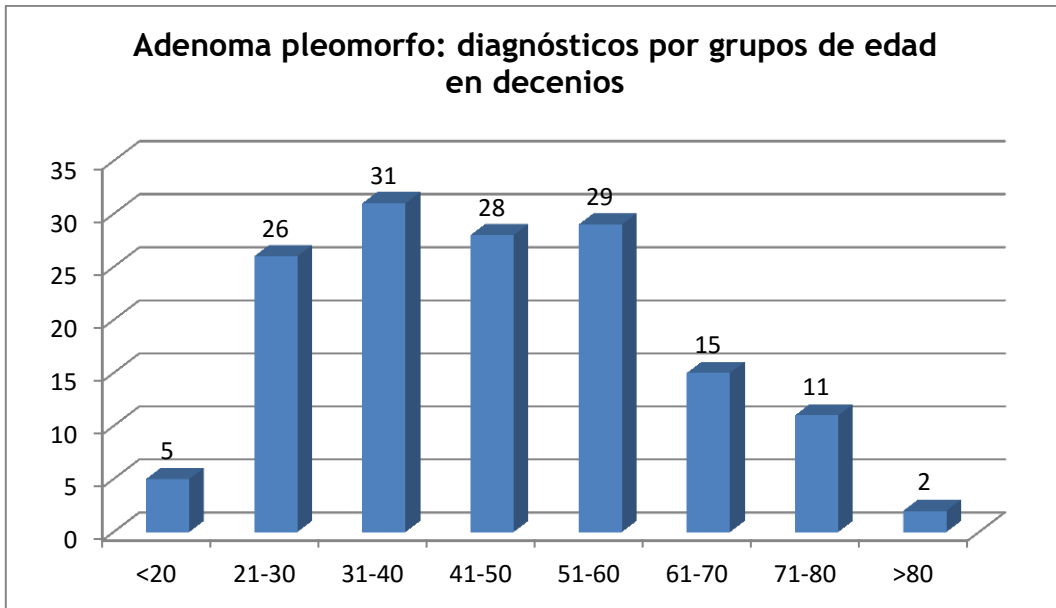


Gráfico 29. Frecuencia de diagnósticos de adenoma pleomorfo por grupos de edad en decenios

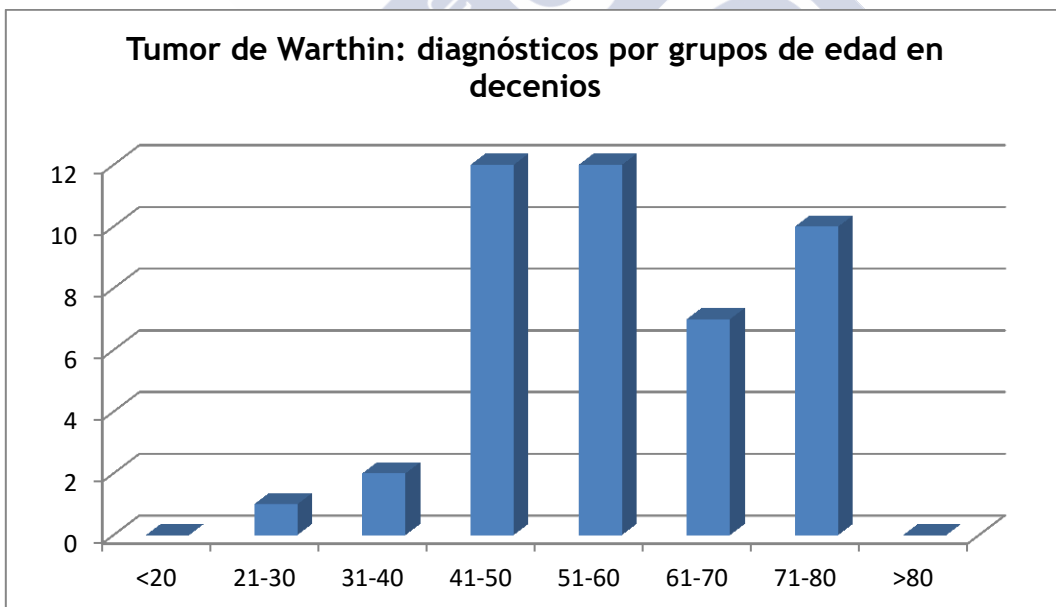


Gráfico 30. Frecuencia de diagnósticos de Tumor de Warthin por grupos de edad en decenios

IV.3.3.3 DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y SEXO

El adenoma pleomorfo tiene una predilección importante por el sexo femenino, por cada hombre con este tipo de tumor encontramos 1,8 mujeres, en cambio el tumor de Warthin tiene una predilección altísima por el sexo masculino, de los 44 pacientes que fueron diagnosticados 35 eran hombres y 9 mujeres, razón 1:0,25 a favor de los hombres. No encontramos diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 32 y Gráfico 31).

Tabla 32. Distribución de sexos en cada tipo histológico de tumor benigno. Frecuencia y porcentaje (%)

Diagnóstico definitivo/sexo	Varón	Mujer	Razón	Total
Adenoma pleomorfo	52 (35,4%)	95 (64,6%)	1:1,8	147
Tumor de Warthin	35 (79,5%)	9 (20,5%)	1:0,25	44
Mioepitelioma	4 (50%)	4 (50%)	1:1	8
Adenoma de cl. basales	4 (44,4%)	5 (55,6%)	1:1,25	9
Oncocitoma	1 (100%)	0 (0,00%)	1:0	1
Cistadenoma	1 (100%)	0 (0,00%)	1:0	1
Adenoma canalicular	0 (0,00%)	1 (100%)	0:1	1
Tumores no epiteliales	5 (45,5%)	6 (54,5%)	1:1,2	11
Varios	0 (0,00%)	1 (100%)	0:1	1

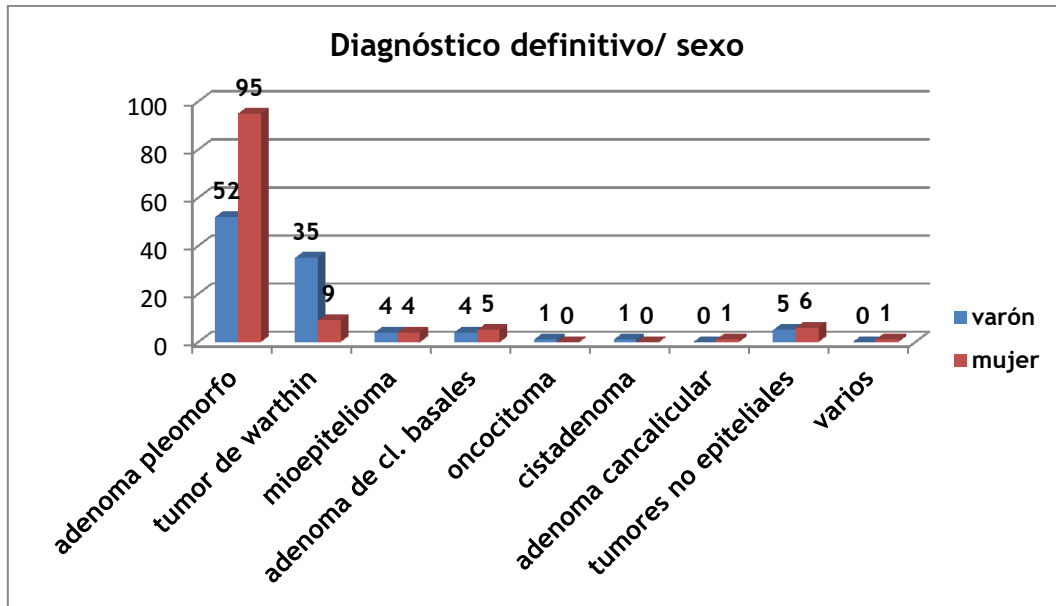


Gráfico 31. Frecuencia de distribución de sexos en cada tipo histológico de tumor benigno

IV.3.3.4. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y LOCALIZACIÓN

Todas las variables histológicas se presentan con mucha mayor frecuencia en glándula parótida que en las otras glándulas, a excepción de un único caso de adenoma canalicular que se diagnosticó en una glándula salival menor. Resaltaríamos que un 85,7% de los adenomas pleomorfos aparecen en glándula parótida, un 12,2% en glándula submaxilar y un 1,4% en glándulas salivales menores. Con respecto a los tumores de Warthin el 100%, 44 casos, se diagnosticaron en glándula parótida. De los 11 tumores no epiteliales el 72,7% se encontraban en glándula parótida y el 27,3% en glándula sublingual. El resto de las variables histológicas de nuestra muestra se localizaron en glándula parótida. (Tabla 33 y Gráfico 32).

Tabla 33. Localización de los tumores benignos atendiendo a cada tipo histológico. Frecuencia y porcentaje (%)

Localización/histología	Nº	Gl. parótida	Gl.sub-maxilar	Gl. salival menor	Varias
Adenoma pleomorfo	147	126 (85,7 %)	18 (12,2%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)
Tumor de Warthin	44	44 (100%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)
Mioepitelioma	8	8 (100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Adenoma de células basales	9	9 (100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Oncocitoma	1	1 (100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Cistadenoma	1	1 (100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Adenoma canalicular	1	0	0(0%)	1(100%)	0(0%)
Tumores no epiteliales	11	8 (72,7%)	3(27,3%)	0(0%)	0(0%)
Varios	1	1 (100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Total	223	198	21	3	1

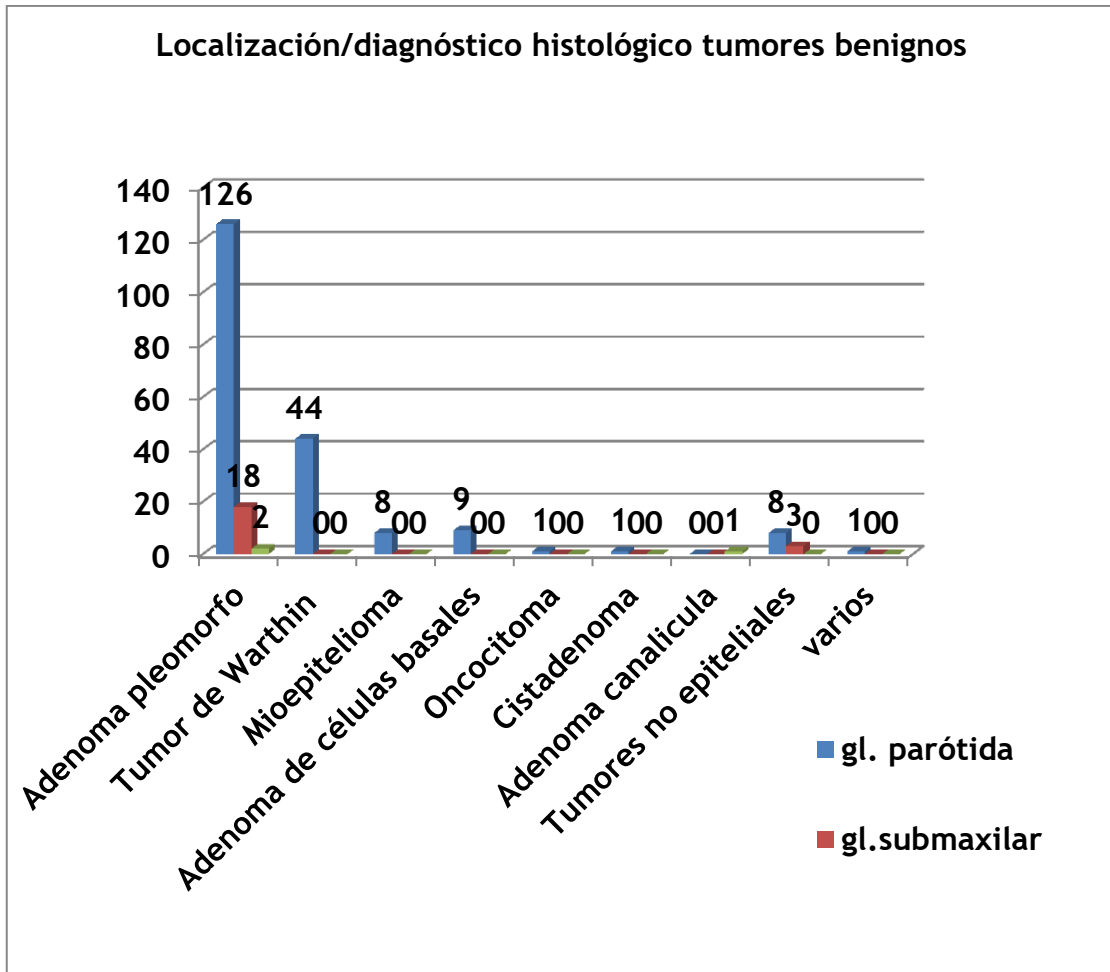


Gráfico 32. Frecuencia de distribución de sexos en cada tipo histológico de tumor benigno

IV.3.4. LOCALIZACIÓN

Del total de 223 tumores benignos diagnosticados, 199, un 89,2%, asentaban en glándula parótida; 21 tumores, un 9,41%, en glándula submaxilar y 3(1,3%) en glándulas salivales menores. (Gráfico 33).

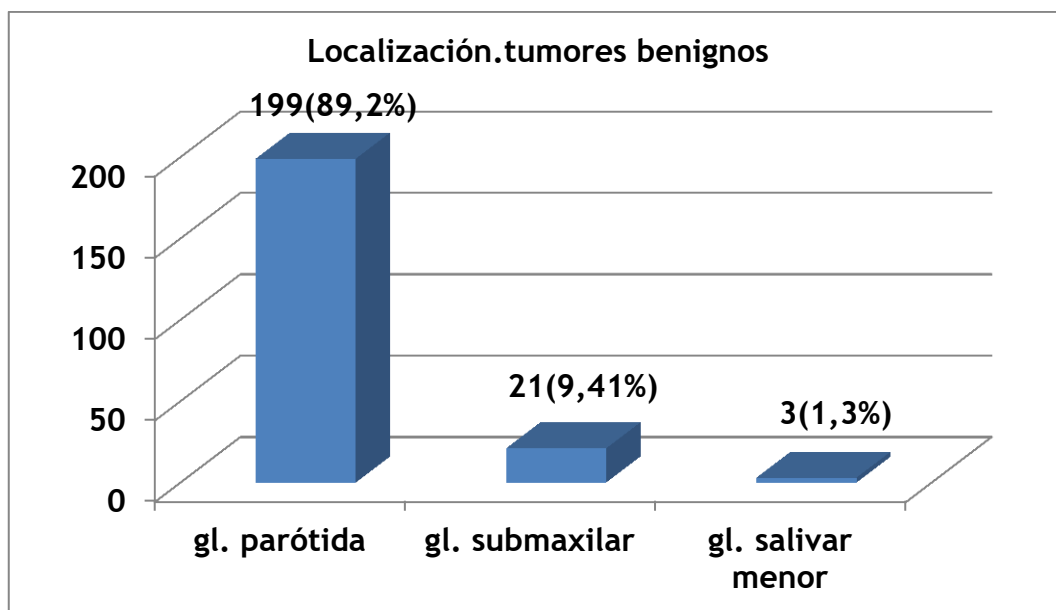


Gráfico 33. Localización de los tumores benignos atendiendo a tipo de glándula afectada. Frecuencia y porcentaje (%).

IV.3.4.1. LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN Y EDAD MEDIA

No existen diferencias significativas entre la localización del tumor benigno y la edad media de diagnóstico de la lesión. La media de edad de los tumores encontrados en glándula parótida es de 49,35 años, en glándula submaxilar de 47,48 años y en glándulas salivales menores de 58,53 años. (Gráfico 34 y Tabla 34).

Tabla 34. Edad media de los pacientes en cada localización. Tumores benignos

Edad/localización	Nºde casos	Edad media	Mín.	Máx.	Desv. Típ.
Gl. parótida	199	49,35	8	84	16,18
Gl. submaxilar	21	47,48	15	84	20,01
Gl. salival menor	3	58,57	32	80	24,44
Total	223	49,30	8	84	16,63

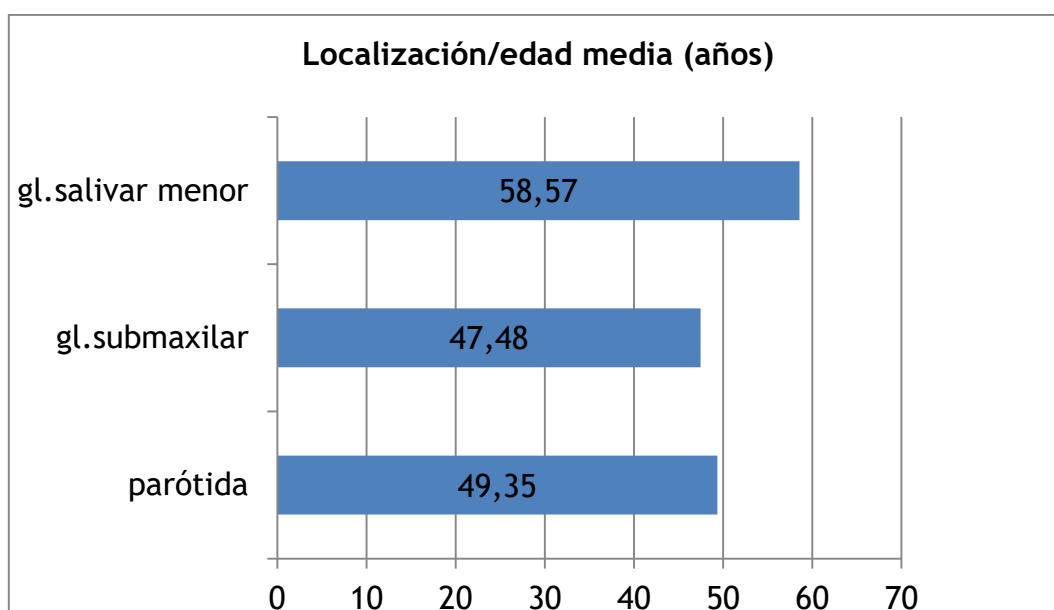


Gráfico 34. Distribución de la localización dependiendo de la edad media de los pacientes. Tumores benignos

IV.3.4.2. LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN Y SEXO

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación a la localización de los tumores benignos de glándulas salivales y el sexo de los pacientes. Como se aprecia en la tabla y gráfico la razón es casi 1:1 para las tres glándulas, inclinándose ligeramente por el sexo femenino en todas las localizaciones. (Tabla 35 y Gráfico 35).

Tabla 35. Distribución de sexos en cada localización. Tumores benignos

Sexo/localización	Mujer	Varón	Total
Gl.parótida	105(52,8%)	94(47,2%)	199
Gl.submaxilar	13(61,9%)	8(38,1%)	21
Gl.salival menor	3(100%)	0(0,0%)	3

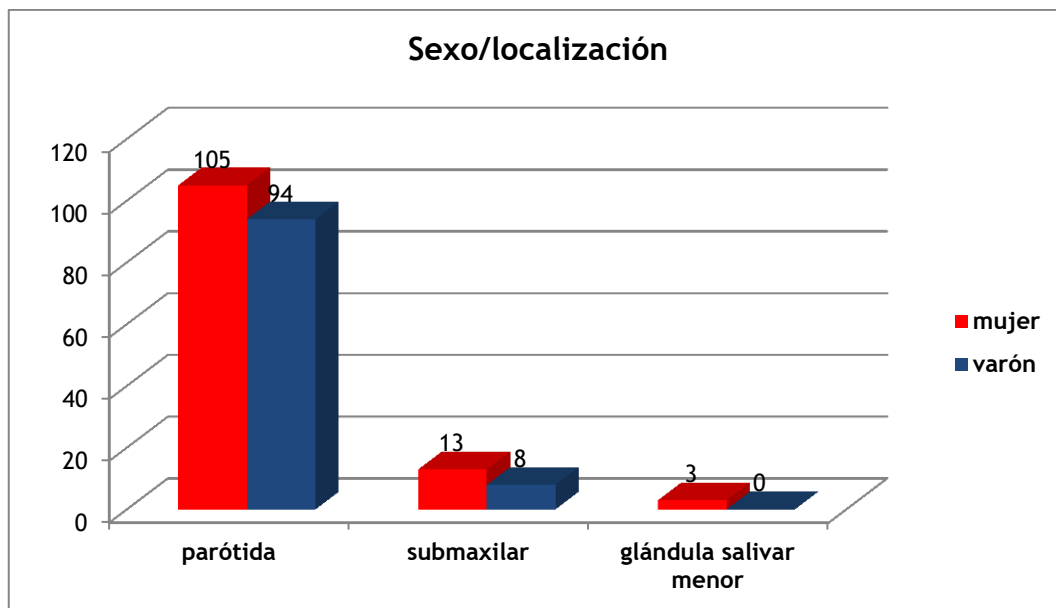


Gráfico 35. Distribución de sexos en cada localización. Tumores benignos

IV.3.5. DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO

Quando el clínico valora la lesión, establece un diagnóstico de sospecha de tumoración sin precisar variable histológica en el 67,7% de los casos, en un 22,9% considera que puede ser un adenoma pleomorfo y sólo en un 4% un tumor de Warthin. (Tabla 36).

Tabla 36. Frecuencia y porcentaje de diagnósticos de sospecha clínicos de tumores benignos

Dg. sospecha clínico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Adenoma pleomorfo	51	22,9
Tumor de Warthin	9	4,0
Tumoración	151	67,7
Quiste	4	1,8
Hipertiroidismo	5	2,2
Tumor maligno	3	1,3

IV.3.6. RECIDIVA

De los 223 tumores benignos de la muestra, en los años de seguimiento del presente estudio sólo recidivaron un 6,7% de los casos. (Tabla 37).

Tabla 37. Frecuencia y porcentaje de recidivas del total de la muestra de tumores benignos

Recidiva	Frecuencia	Porcentaje (%)
No	208	93,3
Sí	15	6,7
Total	223	100

IV.3.6.1. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y RECIDIVA

Del 6,7 % de recidivas del total de la muestra de tumores benignos 13 eran adenomas pleomorfos, 1 tumor de Warthin y un tumor no epitelial. Destacar que el 8,8 % de los adenomas pleomorfos de nuestra muestra recidivaron. No encontramos diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 38 y Gráfico 36).

Tabla 38. Frecuencia y porcentaje de recidivas para cada tipo de diagnóstico histológico de tumor benigno

Recidivas/histología	Nº casos	No (frecuencia/%)	Sí (frecuencia/%)
Adenoma pleomorfo	147	134 (91,2%)	13 (8,8%)
Tumor de Warthin	44	43 (97,7%)	1 (2,3%)
Mioepitelioma	8	8 (100%)	0 (0%)
Adenoma de cl. basales	9	9 (100%)	0 (0%)
Oncocitoma	1	1 (100%)	0 (0%)
Cistadenoma	1	1 (100%)	0 (0%)
Adenoma canalicular	1	1(100%)	0 (0%)
Tumores no epiteliales	11	10 (90,9%)	1 (9,1%)
Varios	1	1 (100%)	0 (0%)
Total		208(93,3%)	15(6,7%)

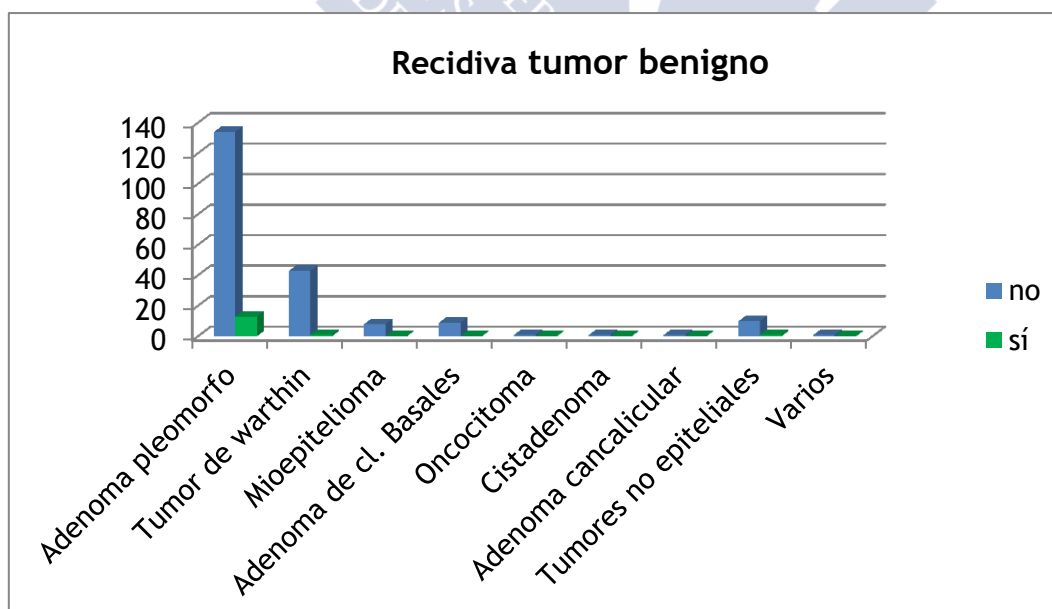


Gráfico 36. Frecuencia de recidivas para cada tipo de diagnóstico histológico de tumor benigno

IV.3.7. CONCORDANCIA ENTRE DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Encontramos una baja concordancia entre ambos diagnósticos con índice Kappa con valor 0,1.

IV.4. RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA. TUMORES MALIGNOS

De los 51 tumores malignos de la muestra, 23 pacientes fallecieron a causa del tumor. Estos pacientes han estado en el estudio una media de 8,9 años (Desv. típ.:4,05). Los datos de supervivencia de pacientes que padecían un tumor maligno de glándulas salivales se han recopilado hasta junio de 2015.



IV.4.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA MALIGNIDAD O NO DEL TUMOR

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre la supervivencia de un paciente con un tumor maligno y el que padece uno benigno, como vemos en el Gráfico 37. La supervivencia acumulada observada de los pacientes que padecen tumores malignos a los 5 años es del 61.8% y a los 10 años es del 51.3%.

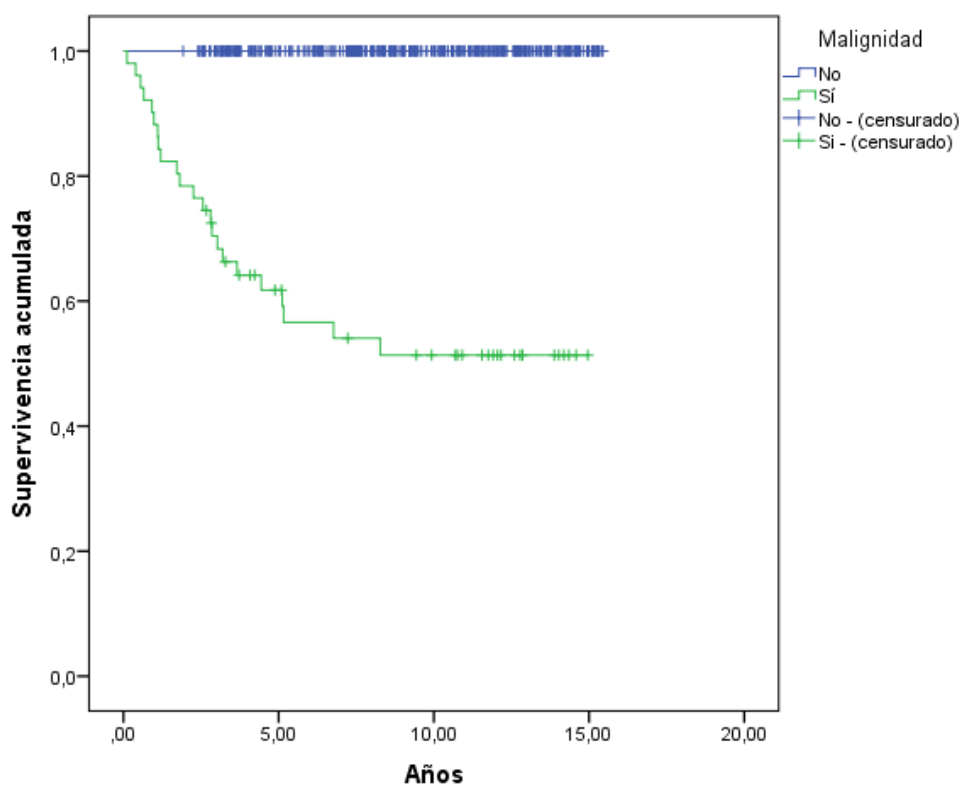


Gráfico 37. Supervivencia tumores malignos vs benignos.

IV.4.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL SEXO

Cuando estratificamos las muestras por sexo y analizamos la supervivencia, no existen diferencias estadísticamente significativas entre supervivencia de los pacientes que presentan tumores malignos teniendo en cuenta el sexo. Considerando los pacientes que presenta tumores malignos, con respecto a los varones, la tasa de supervivencia acumulada al 50% es de 6,7 años y en mujeres es superior, de 8,2 años. Considerando los pacientes que presentan tumores malignos, la supervivencia acumulada para los varones a los 5 años es de 59% y a los 10 años del 49,2%; para las mujeres, a los 5 años es del 64,9% y a los 10 años del 53,5%. (Gráfico 38 y Gráfico 39).

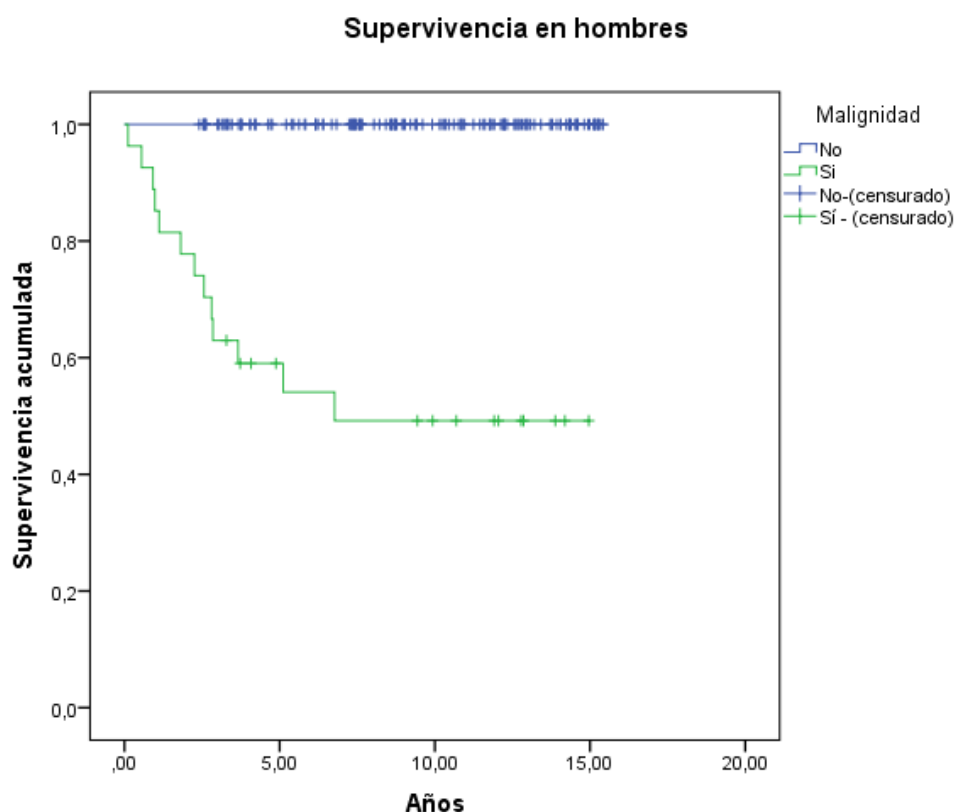


Gráfico 38. Supervivencia tumores malignos/benignos en relación al sexo (varones)

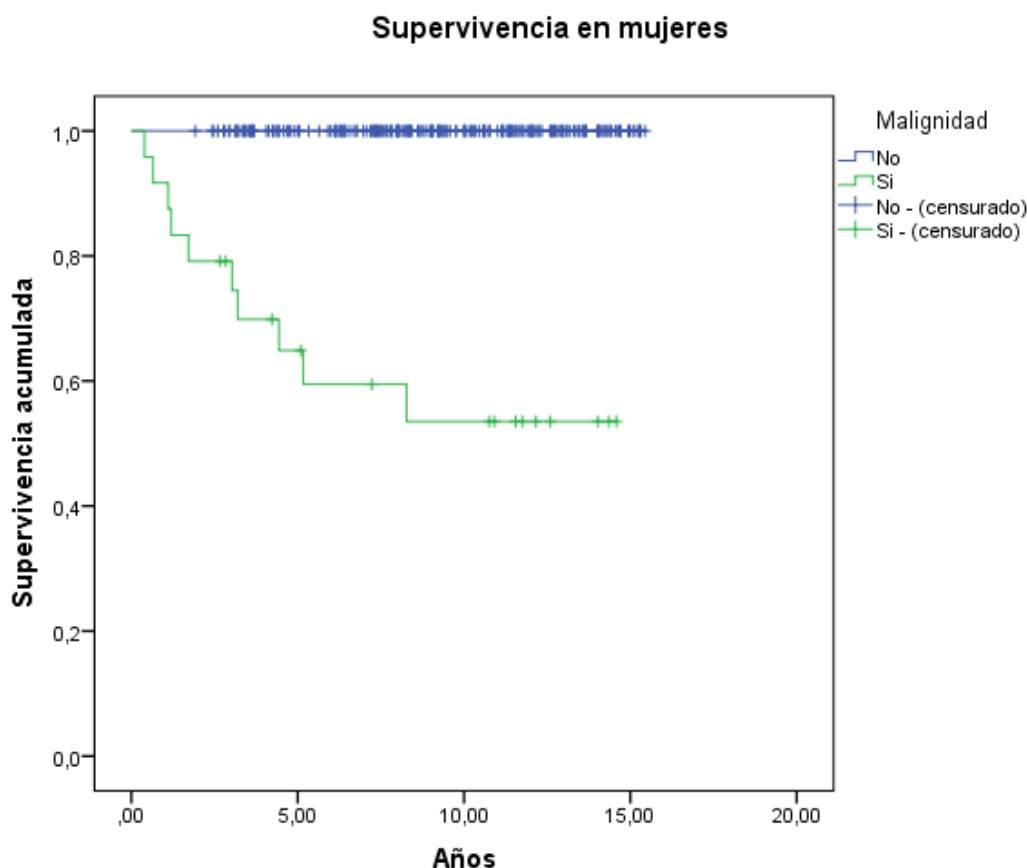


Gráfico 39. Supervivencia tumores malignos/benignos en relación al sexo (mujeres)

IV.4.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON RECIDIVA, NO RECIDIVA Y METÁSTASIS

Quando analizamos la supervivencia de la muestra de tumores malignos en función de si los pacientes han padecido recidiva o no (o metástasis), observamos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,025$), por un lado no existen diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte entre pacientes con o sin recidiva ($p = 0,715$) y desarrollar metástasis incrementa el riesgo de muerte 3,827 veces.

La supervivencia de los pacientes que no tienen recidiva a los **5 años** es del **69,6%** y a los 10 años de **58,45%**; la supervivencia de los pacientes que desarrollan recidiva, a los **5 años** es del **60%** y a los **10 años** del **45%**. Para los

pacientes que desarrollan una metástasis la supervivencia a los 5 y a los 10 años es del 16,7%. (Gráfico 40).

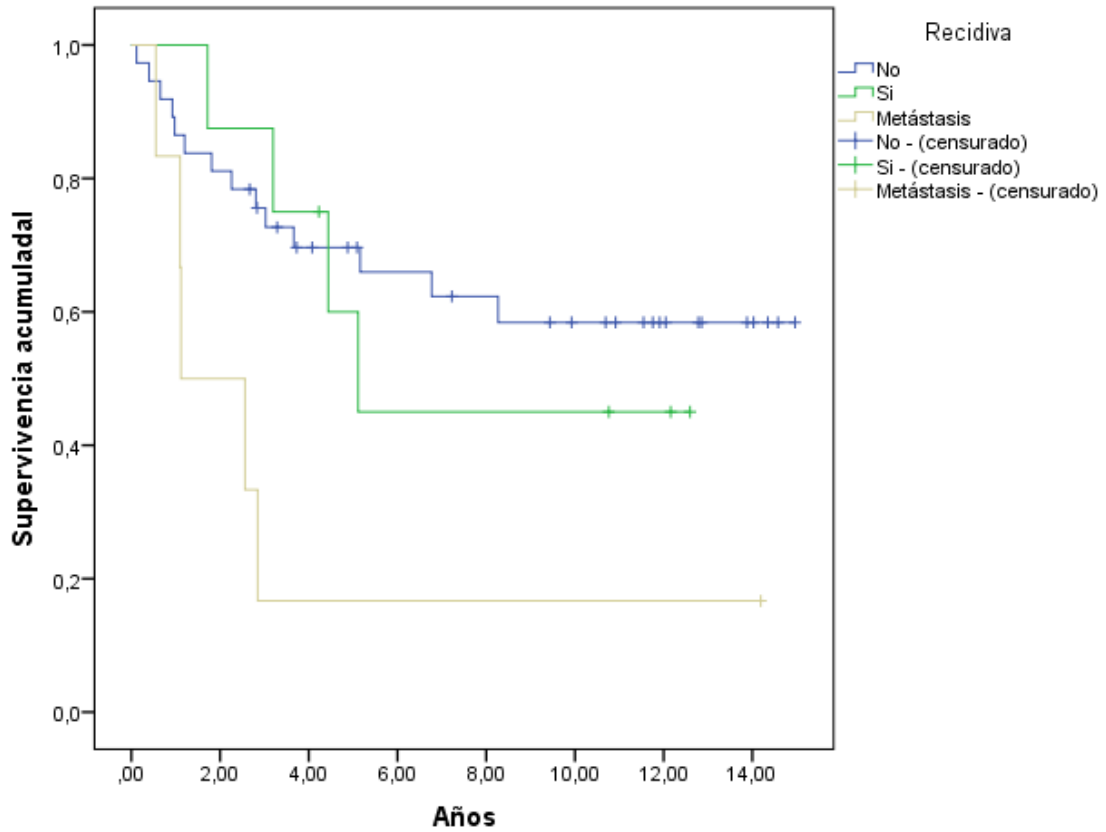


Gráfico 40. Supervivencia tumores malignos en relación recidiva y metástasis

IV.4.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON TUMORES MALIGNOS EN RELACIÓN A LA LOCALIZACIÓN

Analizando la supervivencia de los tumores en función de la localización, observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas en relación a la localización ($p=0,792$). (Gráfico 41).

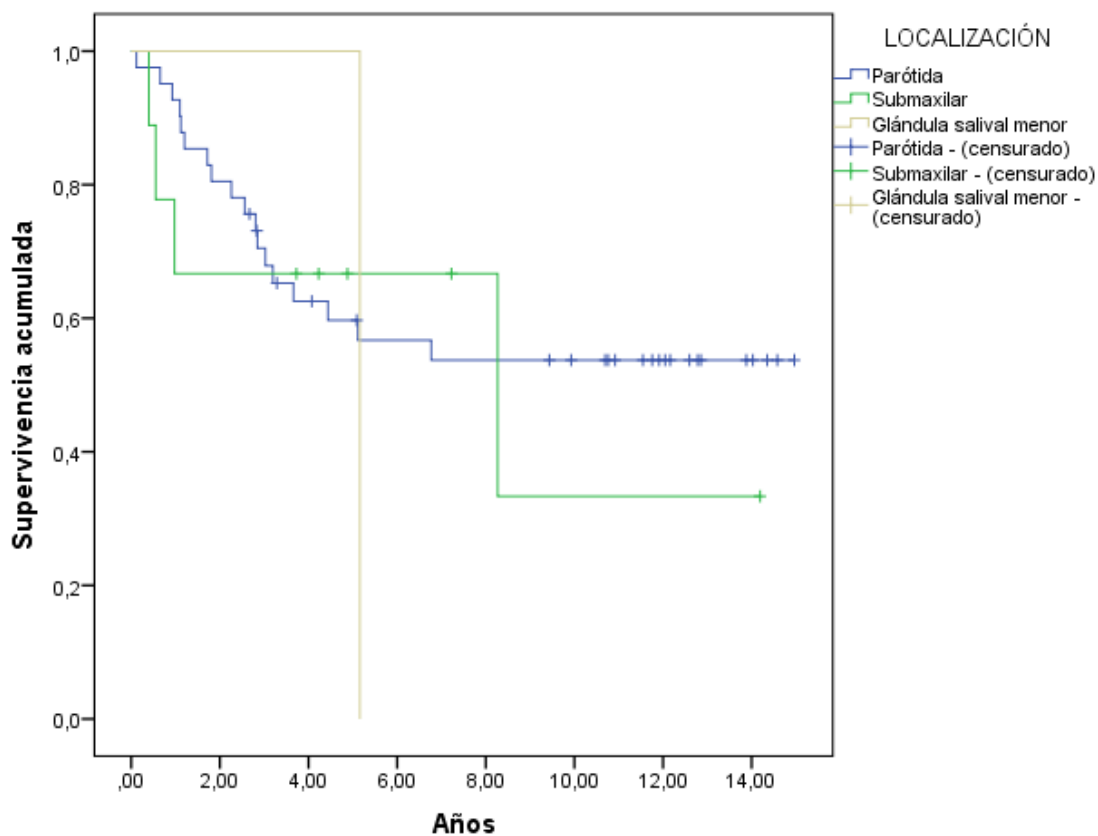


Gráfico 41. Supervivencia tumores y localización

IV.5. CORRELACIÓN CITOISTOLÓGICA DE TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES DE PARÓTIDA Y SUBMAXILAR

IV.5.1 FRECUENCIA EN LA REALIZACIÓN DE PAAF DE LESIONES DE GL. SALIVALES

De las 433 lesiones de glándulas salivales que comprende nuestro estudio, sólo al 22,8%, un total de 98 lesiones, se les realizó citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF). En todos los casos se realizó a posteriori biopsia para confirmación de su histología. A 332(77,2%) no se les realizó PAAF previo a biopsia y 3(0,7%) son datos perdidos, no encontramos registros de si se les había realizado PAAF o no. (Gráfico 42).

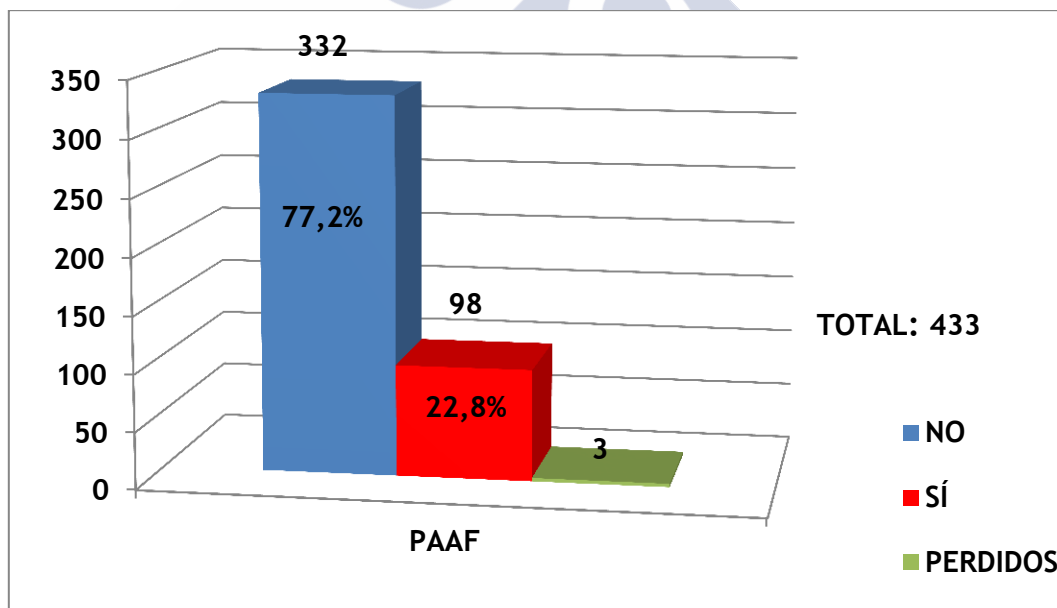


Gráfico 42. Frecuencia y proporción de realización de PAAF al total de las lesiones a estudio tumorales y no tumorales

IV.5.2 CORRELACIÓN CITOHIISTOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO DEL TOTAL DE LAS LESIONES A ESTUDIO MEDIANTE PAAF

De las 98 PAAF estudiadas, 95 de ellas, un 98% fueron satisfactorias, es decir, permitieron realizar un diagnóstico citológico, en 3 casos, un 2%, resultaron no diagnósticas, la muestra de esas tres lesiones era insuficiente para realizar un diagnóstico correcto.

Se diagnosticaron mediante citología 78 lesiones benignas y 17 malignas. En el estudio histopatológico de las lesiones se diagnosticaron 80 benignas y 18 malignas. (Tabla 39 y Tabla 40).

Tabla 39. Diagnóstico citológico (PAAF) del total de lesiones de glándulas salivales a estudio. Frecuencia y porcentaje de diagnósticos

Diagnóstico por PAAF en tumoraciones de gl. Salivales	Frecuencia
Benigno	
Adenoma pleomorfo	51
Tumor de Warthin	17
Tumor mesenquimal benigno	1
Tumor benigno	3
Inflamatorio/Infeccioso	2
Linfangioma	1
Adenoma	1
Lesión linfoepitelial benigna	1
Quiste de retención	1
Total	78
Maligno	
Tumor maligno	1
Carcinoma de células acinares	1
Carcinoma mucoepidermoide	1
Carcinoma adenoide quístico	1
Linfoma	4
Linfoma no Hodgkin	2
Adenocarcinoma NOS	3
Carcinoma de células escamosas	4
Total	17
No diagnóstica	3
Total	3

Tabla 40. Diagnóstico histológico del total de lesiones de glándulas salivales a estudio.
Frecuencia y porcentaje de diagnósticos

Diagnóstico histológico en las tumoraciones de gl. salivales	Frecuencia
Benigno	
Adenoma pleomorfo	45
Tumor de Warthin	15
Mioepitelioma	3
Linfangioma	1
Adenoma de células basales	4
Lipoma	1
Lesión linfoepitelial benigna	1
Cistoadenoma	1
Sialoadenitis	1
Sialolitiasis	1
Schwanoma	1
No patológico	3
Total	77
Maligno	
Carcinoma de células acinares	1
Carcinoma basaloide	1
Carcinoma de células pequeñas	2
Carcinoma mucoepidermoide	1
Carcinoma adenoide quístico	1
Carcinoma epitelial-mioepitelial	1
Carcinoma de ductos salivares	1
Linfoma Hodgkin	2
Linfoma no Hodgkin	2
Adenocarcinoma NOS	4
Carcinoma de células escamosas	2
Total	18

Encontramos 14 casos verdaderos positivos (citología e histología malignas), 74 verdaderos negativos (citología e histología benignas), 3 falsos positivos (citología maligna e histología benigna) y 4 falsos negativos (citología benigna e histología maligna). (Tabla 41).

Tabla 41. Diagnósticos citológicos e histológicos

		Diagnóstico histológico		
		Malignidad	Benignidad	Total
Diagnóstico citológico (PAAF)	Malignidad	14 (VP)	3(FP)	17
	Benignidad	4 (FN)	74(VN)	78
	Total	18	77	95
FN: falso negativo, FP: falso positivo, VN: verdadero negativo, VP: verdadero positivo				

De los 4 falsos negativos, dos fueron diagnosticados como adenomas pleomorfos en la citología, histológicamente resultaron ser un carcinoma mucoepidermoide y un adenocarcinoma NOS; otro citológicamente fue diagnosticado como un tumor de Warthin que histológicamente fue un carcinoma de células acinares; y por último una linfadenitis reactiva que resultó ser un linfoma Hodgkin.

De los 3 falsos positivos, dos eran linfomas que histológicamente uno era una lesión no patológica y le otro una sialoadenitis, otro era un carcinoma epidermoide que resultó ser un tumor de Warthin.

Con estos datos se obtuvo una sensibilidad de la PAAF para detectar malignidad de un 77% y una especificidad de un 96,1%. Un valor predictivo positivo (VPP) del 82,35% y un valor predictivo negativo (VPN) del 94,8%. La tasa de falsos negativos (TFN) fue de 23% y la tasa de falsos positivos (TFP) fue del 3,9%. (Tabla 42).

Tabla 42. Sensibilidad, especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, TFN: tasa de falsos negativos, TFP: tasa de falsos positivos. De la PAAF de tumoraciones de glándulas salivales

Correlación citohistológica	
Sensibilidad	77%
Especificidad	96,1%
VPP	82,35%
VPN	94,8%
TFN	23%
TFP	3,9%

Otro dato que hemos obtenido en este análisis de resultados es la correlación entre el diagnóstico de sospecha clínico y el diagnóstico por PAAF y entre el diagnóstico por PAAF y el diagnóstico definitivo, para el primero obtenemos una ínfima concordancia (Índice Kappa: 0,07), mientras que para el segundo obtenemos un nivel de concordancia bueno (Índice Kappa: 0,654)

IV.6. ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO. ÍNDICE K-67. TUMORES EPITELIALES MALIGNOS

IV.6.1. ÍNDICE KI67/HISTOLÓGICA DEL TUMOR

La distribución del índice Ki-67 en los diferentes tipos de tumores se detalla en la Tabla 43 y Gráfico 43. El valor medio del total de la muestra es de 34,79, con un rango de 0,28 a 95,56. La inmunorreactividad en relación a las diferentes variables histológicas es variable, intensa (Figura 14) para tumores como el carcinoma de células pequeñas (92,66), el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado (91,01) y el grupo de otros carcinomas epiteliales (61,21); moderada (Figura 15), para tumores como el carcinoma mucoepidermoide (17,52), el carcinoma de conductos salivales(17,75) y el

adenocarcinoma NOS (36,77) y leve (Figura 16) para tumores como el carcinoma de células acinares (9,88) y el carcinoma adenoide quístico(6,44).

Las diferencias encontradas entre el valor del índice y la variable histológica del tumor son estadísticamente significativas ($p=0,005$).

Tabla 43. Tumores malignos de glándulas salivales en relación al índice Ki-67. (Media, rango y Desv. Típ.)

Índice Ki-67	Media	Mín.	Máx.	Desv. Típ.
Carcinoma de células pequeñas	92,66	89,78	95,56	4,08
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado	91,02	91,02	91,02	
Otros carcinomas epiteliales	61,21	40,05	82,38	29,93
Carcinoma de células escamosas	47,86	11,24	93,36	30,48
Adenocarcinoma NOS	36,77	10,11	75,42	24,48
Carcinoma epitelial-mioepitelial	29,49	3,06	66,48	31,75
Carcinoma de conductos salivales	17,75	3,03	32,48	20,82
Carcinoma mucoepidermoide	17,52	0,28	41,23	17,35
Carcinoma de células acinares	9,88	0,60	30,64	12,68
Carcinoma adenoide quístico	6,44	6,44	6,44	
Total	34,79	0,28	95,56	30,95

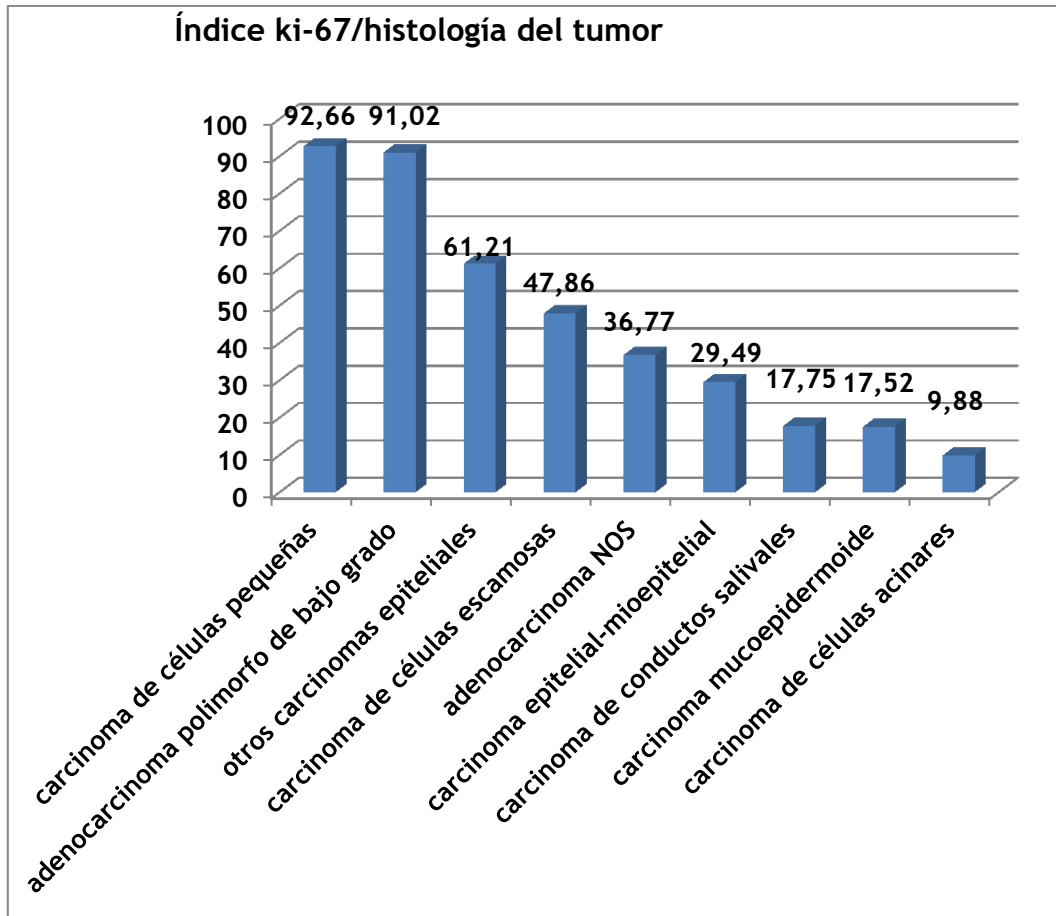


Gráfico 43. Tumores malignos de glándulas salivales en relación al índice Ki-67. (Media)

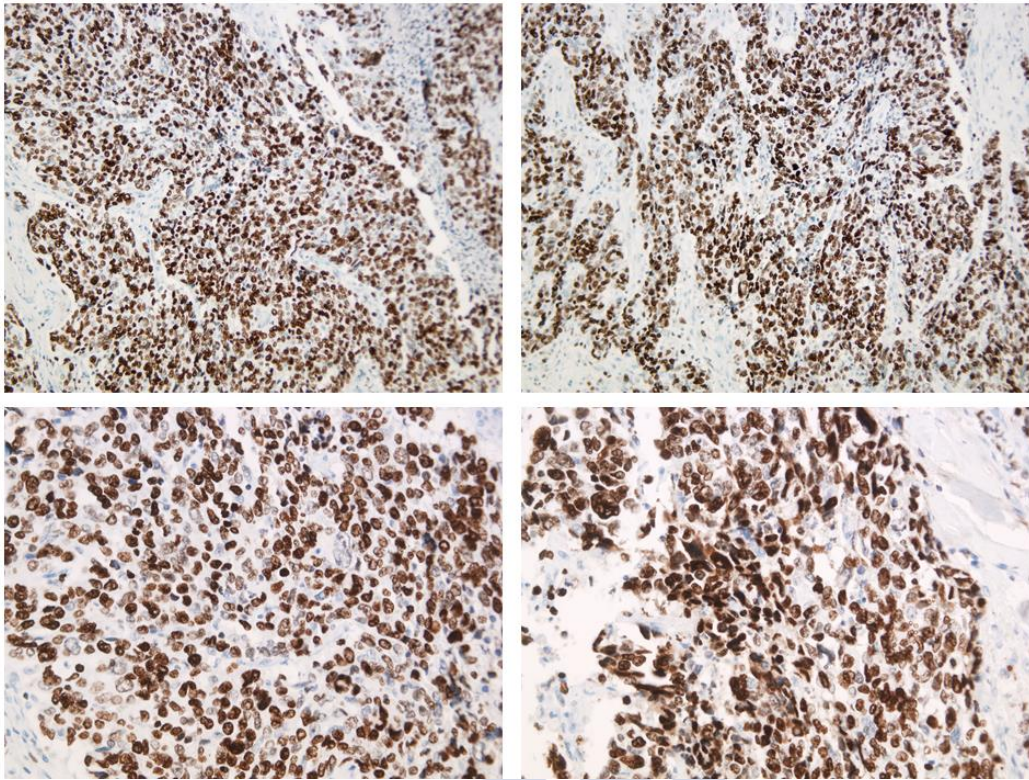


Figura 14. Muestra de tumores malignos de glándulas salivales con intensa inmunorreactividad a Ki-67

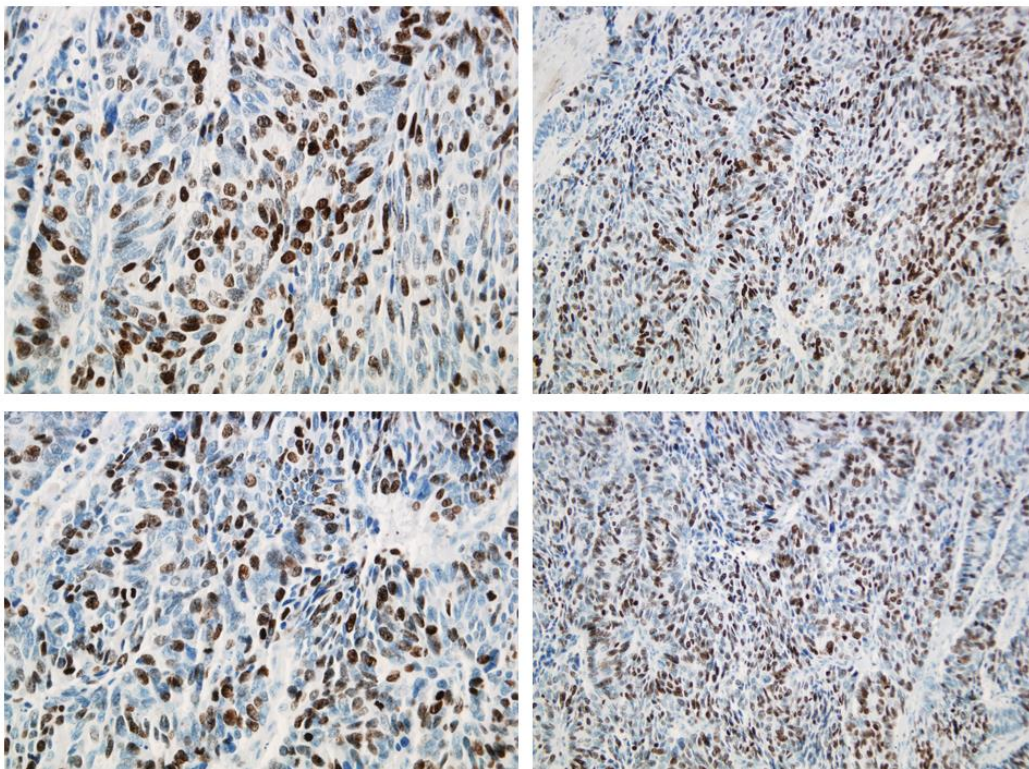


Figura 15. Muestra de tumores malignos de glándulas salivales con moderada inmunorreactividad a Ki-67

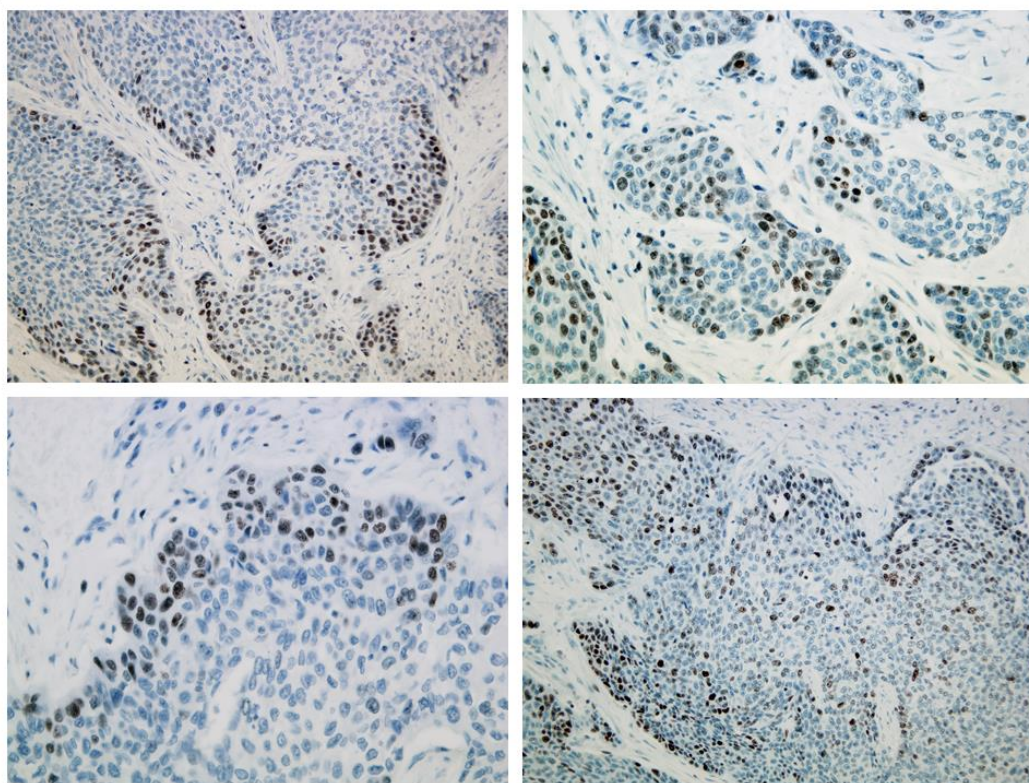


Figura 16. Muestra de tumores malignos de glándulas salivales con leve inmunorreactividad a Ki-67

IV.6.2. MEDIA ÍNDICE K-67/GÉNERO

El valor medio del índice Ki-67 es muy superior para los tumores diagnosticados en pacientes de género masculino que en femenino, con un valor de 43,87 y 25,28 respectivamente, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas. (Tabla 44).

Tabla 44. Índice Ki-67/Género. (Media, Mín, Máx. y Desv. Típ)

Índice ki-67	Media	Mín.	Máx.	Desv. Típ.
Total muestra	34,79	0,60	82,38	27,03
Varones	42,87	0,28	95,56	32,41
Mujeres	25,28	0,28	95,56	30,95

IV.6.3. ÍNDICE KI-67/LOCALIZACIÓN

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el valor del índice Ki-67 y la localización del tumor. Podemos observar en la Tabla 45 valores para la glándula submaxilar más elevados que para otras localizaciones, este valor corresponde a un único caso diagnosticado en esa localización.

Tabla 45. Índice Ki-67/Localización. (Media, Mín, Máx. y Desv. Típ)

Índice Ki-67	Media	Mín.	Máx.	Desv. Típ.
Total muestra	36,44	0,28	95,56	31,80
Gl.parótida	21,27	3,03	61,50	24,41
Gl.submaxilar	66,48	66,48	66,48	
Gl. salival menor	34,79	0,28	95,56	30,95

IV.6.4. ÍNDICE KI67/RECIDIVA

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el valor medio del índice Ki-67 de los tumores que recidivaron y de los que no. (Tabla 46).

Tabla 46. Índice Ki-67/Recidiva. (Media, Mín, Máx. y Desv. Típ)

Índice ki-67	Media	Mín.	Máx.	Desv. Típ.
Total muestra	34,79	0,28	95,56	30,95
No	30,68	0,28	93,36	30,42
Sí	42,38	0,60	95,56	31,69

IV.6.5. ÍNDICE KI-67/SUPERVIVENCIA

Para comparar la supervivencia en función del valor del índice Ki-67, en primer lugar se categorizó la variable en 4 grupos correspondientes a los cuarteles (Q1-Q4). Al comparar la supervivencia de los 4 grupos, no se vieron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos ($p=0,501$). (Gráfico 44).

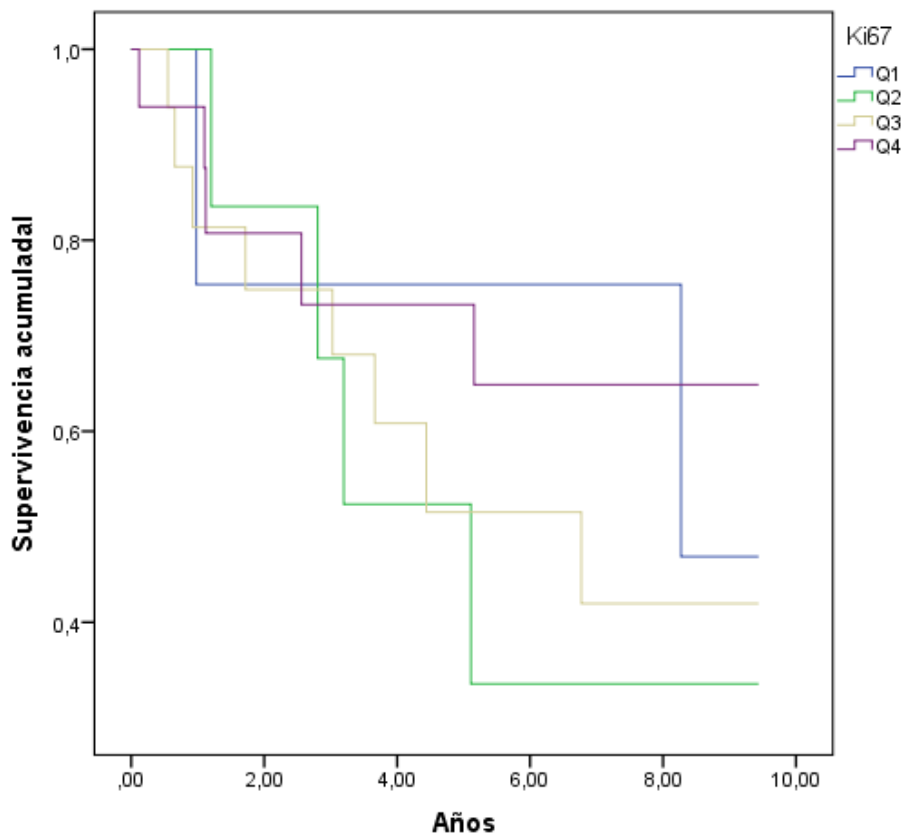
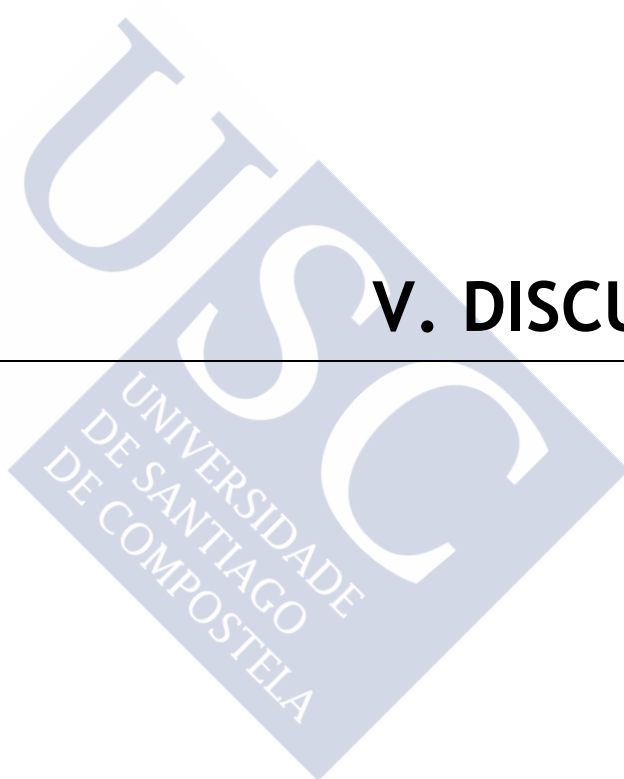


Gráfico 44. Índice K-67/Supervivencia

V. DISCUSIÓN



V. DISCUSIÓN

Como en otros países europeos, en España existen pocos estudios epidemiológicos que versen sobre patología de glándulas salivales, los que se han publicado, en su mayor parte, se limitan a patología tumoral de las mismas(247-249,255-257). En nuestro contexto demográfico, Área Sanitaria de Santiago de Compostela, tras una búsqueda bibliográfica sólo hemos encontrado un estudio epidemiológico con un tamaño muestral pequeño, 93 tumores benignos y malignos diagnosticados en un período de 17 años por el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela, que abarca sólo patología tumoral, publicado en 1999 por Frade et al.(250), nuestro estudio abarca toda la patología que fue susceptible a biopsia, realizado el análisis histológico por el servicio de Anatomía Patológica del mismo Hospital (CHUS), de pacientes tratados tanto en el Servicio de Otorrinolaringología como de Cirugía Maxilofacial por un período de trece años, en el que se realizó el diagnóstico histológico de 433 lesiones y se diagnosticaron 274 tumores, 223 benignos, 51 malignos; 79 procesos inflamatorios o infecciosos; 30 biopsias de glándulas salivales menores para confirmación diagnóstica de Síndrome de Sjögren; 10 quistes de retención; un caso aislado en el que se encuentra una doble tumoración en una sola muestra biopsiada (tumor de Warthin y adenoma pleomorfo). Nuestro estudio a la hora del análisis de datos diferencia tumores malignos de benignos, ya que como queda reflejado en la literatura existen diferencias entre sexo, edad y localización dependiendo de su naturaleza benigna o maligna y de su variable histológica.

Un grupo representativo de nuestras muestras corresponden a biopsias de glándula salival menor para diagnóstico de SS. Un total de 30 biopsias, de las que llama la atención que el 93,30% corresponden a pacientes de sexo femenino, esto confirma que el SS es una enfermedad autoinmune que afecta

fundamentalmente al sexo femenino, aproximadamente 80% de los pacientes con enfermedades autoinmunes son mujeres y por cada 16 mujeres hay un hombre que padece SS, hallazgo relacionado con la implicación en la regulación de la inflamación de las hormonas sexuales(258).

Existen datos epidemiológicos en países europeos para Alemania, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Holanda, (Van Eycken 2012, Bjorndal et al. 2011(259); Boukheris et al 2009(260), Luukaa et al. 2005(261), Terhaard et al 2004(262), van der Schroeff et al. 2010). El estudio revisado, publicado más recientemente, en el año 2015 ha sido el de Orlando Guntinas-Lichius et al. en Alemania, que versa sobre incidencia, tratamiento y supervivencia de tumores de parótida(255). Como ya hemos mencionado, la mayor parte de los estudios publicados son de cáncer de tumores de cabeza y cuello, no sólo de la localización específica glándula salivar. La mayor parte de los datos epidemiológicos de neoplasias de glándulas salivales se basan en largas series de casos de una o varias instituciones, no hay verdaderos estudios de población, y muchas series de reconocidas instituciones muestran sólo datos obtenidos de seleccionados centros de referencia de cáncer(256).

En lo que respecta al estudio epidemiológico y analítico de los tumores de glándulas salivales el principal problema a la hora de comparar nuestros resultados con los de otros estudios, algo descrito en varios de los trabajos de otros autores que hemos revisado, es la clasificación histológica de los mismos, en nuestro estudio, los anatomopatólogos utilizan la clasificación WHO del año 2005(19), clasificación que utilizan casi todos los estudios publicados a partir de esta fecha facilitando la revisión bibliográfica y la comparación de resultados.

Para nuestro estudio se han seleccionado sólo los tumores primarios de glándulas salivales, poniendo atención en excluir todos aquellos que no cumplían este criterio. El principal problema lo encontramos, como otros autores(255), con el subtipo carcinoma de células escamosas, con respecto a esta variable histológica se excluyeron los que habían tenido un cáncer de piel previo con metástasis a glándula salivar.

De los 274 tumores diagnosticados un 81% son tumores benignos y un 18,6% son malignos. En los estudios revisados el número de tumores benignos supera siempre el número de tumores malignos, aunque existen diferencias dependiendo de la población objeto de estudio. Resultados similares a los nuestros son encontrados por otros autores como Altinay et al. en 2014(263), 82,4% de tumores malignos y un 17,6 % de benignos en una población de Turquía; Vargas et al. (264)en 2002 en Brasil, 82,4% benignos y 17,6% malignos; Ascani et al.(265) en 2006 en Italia, 89,21% benignos y 10,79% malignos; Przewozny et al.(247) en 2004 en Polonia, 84,9% benignos y 15,1% malignos; Pinkston et al.(266) en 1999 en EEUU, 84,3% benignos y 15,7% malignos. Otros estudios muestran un porcentaje menor de tumores benignos al que nosotros hemos encontrado, como el de Arabat et al. en Uganda en 2004, 54,2% benignos y 45,8% malignos; el de Otoh et al.(267) en Nigeria en 2005, 55,7% benignos y 44,3% malignos; el de Long-jiang et al. (8) en China en 2008, 60,6% benignos y 39,4% malignos, Jones et al. (248) en 2007 en Reino Unido, 64,9% benignos y 35,1% malignos. Frade et al. en 1999 en la misma área sanitaria que nuestro estudio, Santiago de Compostela, encontraron un 52,5% de tumores benignos y un 47,5% de malignos. Barnes et al.(19) en 2005 describen para los estudios revisados por estos autores porcentajes que van desde los 54% a 79% para tumores benignos y 21% a 46% para tumores malignos.

En todos los estudios, realizados en diferentes áreas, los tumores benignos siempre obtienen un recuento superior al 50% de todas las neoplasias que afectan a las glándulas salivales, sugiriéndonos que los tumores benignos son predominantes entre todos los tumores que afectan a estas glándulas en todo el mundo.

En nuestra serie los tumores benignos presentan una ligera predilección por el sexo femenino (54,26% mujeres y 45,73% varones) y los malignos por el masculino (53 % varones y 47% mujeres).

La edad media de diagnóstico en nuestro estudio de los tumores benignos, 49,3 años, es inferior a la de los malignos, 58,75 años, los primeros

aumentan su frecuencia entre la 3ª y la 6ª década de la vida y los malignos entre la 5ª y la 9ª, en ambos casos con una distribución regular. Williams et al. encontraron una distribución regular de los tumores benignos entre la 2ª y la 7ª década de vida, mientras que para los malignos entre la 4ª y la 7ª(257); Drivas et al.(257) establecieron una media de edad para los pacientes con tumores benignos de 48,2 años y para los malignos de 58,4 años datos casi idénticos a los de nuestro estudio. Nosotros sólo encontramos 9 tumores en pacientes menores de 20 años, 6 eran benignos, 5 adenomas pleomorfos y otro era un tumor no epitelial, de los tres malignos 2 eran carcinomas mucoepidermoides y otro era un rhabdomyosarcoma.

Para Ito et al.(43) igual que para nosotros, la edad de presentación y el género son diferentes para tumores benignos y malignos, los pacientes con tumores benignos son generalmente mujeres más jóvenes y los que padecen un tumor maligno son hombres más viejos. Eveson y Cadwson (9) encuentran un pico de incidencia de tumores benignos en la sexta década de la vida y de malignos en la séptima.

La localización preferente en nuestra serie es la glándula parótida seguida por la glándula submaxilar y un porcentaje muy pequeño en glándulas salivales menores; con respecto a los tumores benignos se diagnosticaron un 89,23% de tumores en la glándula parótida, un 9,41% en glándula submaxilar y un 1,3% en glándulas salivales menores; con respecto a los tumores malignos un 80,4% en glándula parótida, un 17,6% en glándula submaxilar y un 2% en glándulas salivales menores. Destacaremos que de los tumores que se diagnosticaron en glándula submaxilar un 30% son malignos, en glándulas salivales menores un 25%, mientras que en glándula parótida sólo un 17,15% son malignos. La probabilidad de malignidad aumenta en glándula submaxilar y en glándulas salivales menores. Otros estudios como el de Ito et al.(43) elevan la frecuencia de tumor maligno en glándulas salivales menores al 62,8%, en contraposición otros estudios encuentran frecuencias predominantes de tumores benignos en las glándulas salivales menores(20,268,269). En nuestro estudio no hemos encontrado ningún caso de

tumores en glándulas sublinguales confirmando la muy baja prevalencia en esta localización, otros estudio no encontraron ningún caso en esta localización(20,264), Eveson y Cawson(9) ven una proporción de un caso de tumor en glándula sublingual por cada cien tumores en glándula parótida. En contraste con estos resultados, Satko et al.(270) encuentran 33 tumores localizados en glándulas sublinguales en una muestra de 1021 tumores.

Un 45,1% de los tumores malignos de nuestra serie recidivaron en algún momento de la evolución de la enfermedad. Si consideramos la variable histológica los tumores que más recidivan, en nuestro estudio son los carcinomas de células acinares, un 60%, y el carcinoma adenoide quístico, un 50%. El carcinoma de células acinares se comporta como un carcinoma de bajo grado, con una tendencia a la recidiva entre el 12% y el 67-85% y un porcentaje del 8 al 16% de metástasis a ganglios regionales, según los autores(11,101). Por otro lado para el carcinoma adenoide quístico Bjørndal K. et al.(88) encuentra un porcentaje de recidiva del 36%.

Sólo un 6,7% de los tumores benignos de nuestro estudio recidivaron, 13 correspondían a adenomas pleomorfos, un tumor de Warthin y otro caso de tumores no epiteliales. Se ha descrito una alta tasa de recidiva para los adenomas pleomorfos en un rango del 5 al 50%, muchas debidas a una inadecuada técnica quirúrgica(271). Con respecto a los tumores de Warthin la cirugía es el principal tratamiento y está asociada una baja recidiva(272), varios autores han descrito una tasa de recidiva que abarca desde el 0-13% (46,273,274).

El adenoma pleomorfo fue la variable histopatológica más común de todos los tumores de glándulas salivales, en nuestro estudio el recuento fue del 65,7% de todos los tumores benignos y del 53,64% del total de las neoplasias. La frecuencia de adenoma pleomorfo publicada en la literatura revisada abarca desde el 40% al 74%. Todas la revisiones epidemiológicas que analizan la prevalencia de los tumores de glándulas salivales muestran una singular predominancia de adenoma pleomorfo tanto entre los tumores benignos como cuando se considera el total de neoplasias que afectan a estas

glándulas, tanto benignas como malignas, lo que coincide con nuestros hallazgos. (6,8,9,20,25,43,250,256,263,264,275).

Diferentes autores manifiestan diferencias en la localización de este tipo de tumor, en la revisión WHO(19) se analiza que aproximadamente el 80% de todos los adenomas pleomorfos aparecen en glándula parótida y un 10% en glándulas salivales menores, el 85,7% de los adenomas pleomorfos diagnosticados en nuestro estudio se localizan en glándula parótida, un 12,2% en glándula submaxilar y no hemos diagnosticado ningún caso en glándulas salivales menores.

Generalmente aparecen de manera aislada, aunque en ocasiones pueden asociarse a otras neoplasias salivales, la mayoría tumores de Warthin y en muy raras ocasiones a tumores malignos(27,28), en nuestro estudio encontramos dos tumores, un adenoma pleomorfo y un tumor de Warthin, que compartían localización en glándula parótida.

La edad media de los pacientes de nuestro estudio con adenoma pleomorfo es 45,56 años, aumentando la frecuencia en la 4^a,5^a y 6^a década de vida. Otros estudios como el de Drivas et al.(257) encuentran una edad media para estos tumores de 41,3 años.

Estos tumores presentan una predilección por el sexo femenino, por cada hombre diagnosticado en nuestro estudio se diagnostican 1,8 mujeres, el 35,4% de los pacientes eran hombres y el 64,6% mujeres. Otros estudios como el de Drivas et al.(257), el de Ito et al.(43) encuentran también una predilección por el sexo femenino. La literatura muestra razones favorables al sexo femenino(9,269,276,277).

El tumor de Warthin es la segunda neoplasia benigna en frecuencia hallada en nuestro estudio, un 19,7% de los tumores benignos, datos que coinciden con los obtenidos por otros autores(46,278). El tumor de Warthin es el segundo tumor benigno más frecuente que afecta a glándula parótida, de acuerdo con varios estudios su frecuencia varía entre el 4 y el 13% de todos los tumores que afectan a estas glándulas (11,20,43,264,270). La edad media

de presentación de este tipo de tumor en nuestro estudio ha sido de 56,39 años, como el Drivas et al.(257) que encuentran una edad media para estos tumores de 58,4 años. El tumor de Warthin raramente se presenta en pacientes menores de 30 años(9,11).

En cuanto a la incidencia por sexos, afecta más a los hombres, con una proporción de 10 a 1 en casi todas las series, aunque últimamente se va equilibrando (5 a 1 según autores recientes e incluso 1'2 a 1 en la serie de Ellis y Auclair) debido al aumento de mujeres fumadoras en las últimas décadas(11,44,46). La relación de este tumor con el tabaquismo parece clara, aumentando el riesgo de padecerlo en un 7'6 en hombres y en un 17'4 en mujeres(47,48). Nuestra muestra comparte resultados similares a las de estas series, un 79,5% de los pacientes con este tipo de tumoración eran hombres, a razón de 4:1.

La localización preferente y única en nuestro estudio es la glándula parótida, existen estudios que determinan la presentación de este tipo de tumor en glándulas salivales diferentes a la parótida en un porcentaje inferior al 10% de los casos(46), también se han descrito casos de bilateralidad en un 5-15% de los casos(278), en nuestro estudio todos los casos diagnosticados eran de localización unilateral.

El mioepitelioma representa el 2% del total de los tumores salivales según las diferentes series, con el 1,6% en las glándulas salivales mayores y 3,3% en las menores (11,38,65). En nuestro estudio encontramos un 3,6% de mioepiteliomas dentro del total de neoplasias benignas, valor más elevado que el encontrado por Li Long-Jiang et al.(8), un 0,14% o el de Vargas et al. (264) que alcanza el 1%, pero muy similar al de la muestra de Tian et al. (6) que muestra datos de frecuencia del 3,67% para esta variable histológica.

Los adenomas de células basales suponen un 1% del total de los tumores benignos y entre un 0,2% y un 2% del total de tumores según algunas series consultadas(11,34-36). Para Li Long-Jiang et al.(8) un 2,8% en una serie de 2069 tumores benignos, para Przewozny et al.(279) un 3,6% en una serie de

354, dato que se aproxima más a los resultados de nuestro estudio que los anteriores, ya que nosotros encontramos un 4% de adenomas de células basales en el total de los tumores benignos.

Su localización más habitual es la glándula parótida (70%-75%), principalmente su lóbulo superficial, y las glándulas salivales menores del labio superior, originándose en estas últimas más del 20% de los casos(11,13,35,36). Todos los adenomas de células basales de nuestra muestra se localizaron en glándula parótida, datos similares a los encontrados por otros autores como Li Long-Jiang et al.(8).

Se presenta principalmente en la 6ª década de la vida, predominantemente en el género femenino, con una proporción variable según autores (2:1 a 10:7). Es raro en adolescentes(13). En nuestra muestra la media de edad de los pacientes resultó 62,67 años y existe una predilección por el sexo femenino, pero muy leve, el 44,4% de los pacientes eran varones y el 55,6% de los pacientes, mujeres.

Los tumores epiteliales oncocitoma, cistadenoma y adenoma canalicular representan en nuestro estudio cada uno un 0,4% del total de los tumores benignos, su baja frecuencia coincide con los resultados de otros autores(8).

El adenocarcinoma NOS, según autores, es el tercer tumor maligno más frecuente o entre el tercero y el quinto(11,38). Debido a la gran variabilidad del tumor y a los criterios aplicados a la hora de diagnosticarlo, valorar la proporción que representa del total de tumores es difícil y el rango variable. Así, según las series consultadas oscila entre el 1%, 9% y 18%(11,38), del total de las neoplasias salivales y entre el 8'8% y el 44'7%(6,11,38) de las malignas. En nuestra serie representa el tumor maligno más frecuente, representado un 17,6% de la muestra. Cuando revisamos series publicadas y utilizando la terminología actual, algunos de estos tumores podrían ser reclasificados como adenocarcinomas polimorfos de bajo grado, cistadenocarcinoma papilar o adenocarcinomas de células basales, adenocarcinoma oncocítico, carcinoma

de células claras, carcinoma epitelial-mioepitelial y carcinoma sebáceo(11). Anteriormente, entidades clinicopatológicas como el carcinoma ductal salival, el carcinoma ductal terminal y el carcinoma epitelial mioepitelial eran considerados carcinomas inespecíficos, en la clasificación actual de Ellis y Auclair aparecen como entidades diagnósticas independientes(11).

La edad de mayor incidencia se encuentra entre la 5ª y la 8ª (38), en nuestra serie la edad media de presentación es de 65,89 años en un rango que va desde los 42 a los 93 años. Es muy raro en los niños(25), tan sólo se refiere en un 3% por debajo de los 10 años(11). Las mujeres lo padecen en una proporción discretamente superior a los hombres (11,38), en nuestra serie encontramos una razón de 1:0,5 a favor de los hombres, datos que coinciden con la serie presentada por Z. Tian et al.(6). La raza blanca es mucho más propensa a desarrollarlo, en un 83%. Las glándulas salivales mayores de losen especial la parótida, son más comúnmente afectadas (60%) que las menores (40%). En las menores, la localización por orden decreciente de frecuencia es el paladar, la mucosa bucal, la lengua, y los labios. Hay muy pocos casos publicados en la sublingual(11,38,93). El 100% de nuestros pacientes presentaban esta tumoración en glándula parótida.

El carcinoma epidermoide primario es muy similar al carcinoma epidermoide que metastatiza o infiltra las glándulas salivales(11,13), por este motivo en nuestro estudio pusimos mucha atención a la hora de la selección de los casos, excluyendo los que correspondían a metástasis o infiltraciones de carcinomas epidermoides cuyo origen primario era la piel adyacente.

Su incidencia varía entre el 2'7%(11), y 1'5-4'5%(13) de todos los tumores salivales; entre el 6 y el 14%(13), aproximadamente de los tumores malignos de estas glándulas, datos que se asemejan a los de nuestra muestra con un 15,7% del total de tumores malignos, porcentaje similar al encontrado por Ma'aita et al. (5) en un estudio en Jordania en el que el carcinoma de células escamosas supuso un 17,19% del total de la muestra. Debemos hacer referencia al único estudio revisado en nuestra población, Frade et al. encuentran un 36,8% de carcinomas epidemoides en su serie, esta gran

variación en los resultados en comparación con los nuestros, en la misma población objeto del estudio, podría tener que ver con la inclusión, en este último, de metástasis o infiltraciones glandulares de tumores procedentes de otra localización que como ya hemos expuesto son muy similares y es fácil su confusión.

Según la literatura la glándula más afectada es la parótida (76-86%(13), 90%(11) de los casos), el 16-19% en la submandibular y el 1-16% en la sublingual (13). No obstante, hay autores que señalan la submandibular es la glándula con mayor incidencia(138). No hay casuística en las glándulas menores porque no es posible distinguir el carcinoma epidermoide primario originado en estas glándulas del que surge, mucho más frecuentemente, en el epitelio superficial de la mucosa(13); más del 95% de las neoplasias diagnosticadas en la cavidad oral, incluyendo lengua, son carcinomas escamosos. En nuestro estudio el total de este tipo de tumor se asentó en la glándula parótida.

Este tumor aparece principalmente en la 6^a-7^a década de la vida (75-88% de los casos), con edades medias por encima de los 64 o 65 años, o entre la 7^a y 8^a (más del 55% de los casos), edades muy similares a las de otros pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide en otras localizaciones(11,13,141,142). En cuanto al sexo, los varones lo padecen en una proporción 2:1 respecto a las mujeres o el 72-77% según Ellis y Auclair(11) y especialmente de raza blanca (87%). Datos similares a los nuestros, en los que la edad media de presentación de este tipo de tumor fueron los 72,13 años, en un rango desde los 48 a los 92 años y una proporción de varones 2:1,32 con respecto a las mujeres.

El carcinoma mucoepidermoide es el tumor maligno más frecuente de las glándulas salivales de acuerdo con la mayoría de los autores consultados, si bien hay cierta disparidad en los porcentajes recogidos en sus respectivas series: 16%(38), 18,75%(8), 23%(85), 30%(6,11), 34%(86), 50%(87) y 52%(264). Campos et al.(38) indica que en las series americanas constituye 35% de todos los malignos, en tanto que en una serie británica sólo representa el 2'1%,

situándose entre ambos límites series de otros países (6,25,85); existen, por tanto, variaciones geográficas considerables. En nuestro estudio es el tercer tumor en frecuencia, representando un 11.8% del total de tumores malignos.

Afecta principalmente a las glándulas mayores y la mayoría de los autores señalan la parótida como la glándula más frecuentemente comprometida(6,11,85,88). En nuestra serie la localización más frecuente es la glándula parótida con un 83,3%, seguida por la glándula submaxilar en un 16,7% de los casos, nosotros no hemos encontrado ningún caso diagnosticado en glándula sublingual. Como expone la literatura es raro en las glándulas sublinguales, aunque en ellas es el tumor más frecuente tras el carcinoma adenoide quístico(89,90).

La incidencia más alta está alrededor de los 50, similar a la de los tumores salivales en general (6,11,86), aunque se han descrito casos en menores de un año(93). Valores que coinciden con los de nuestra serie en la que hemos encontrado una edad media de 42,33 años en un rango que abarca desde los 20 a los 61 años. La predilección por el sexo masculino en nuestra muestra es notoria en una proporción 2:1 en favor de los hombres. La mayor parte de los carcinomas mucoepidermoides son diagnosticados en varones(280).

Para algunos autores el carcinoma adenoide quístico es el cuarto tumor maligno en frecuencia en las glándulas salivales después del carcinoma mucoepidermoide, el adenocarcinoma de células acinares y el adenocarcinoma sin otra denominación(11,38), aunque para otros representa el primer tumor maligno en frecuencia(88). En nuestro estudio es el quinto tumor maligno en frecuencia representando un 7,8% de los casos. Considerado el tumor maligno más común de las glándulas salivales menores con 25 al 31% de los malignos en estas glándulas(11,38,103). En conjunto, según Campos et al.(38), supone un 3-9% de todos los tumores salivales y un 12-22% de todos los malignos(38).

Es considerado el tumor más frecuente en las glándulas submandibular y sublingual, si bien para la mayoría de los autores la parótida es el lugar preferente de aparición(11,38), variando los casos reseñados aquí entre el 2'6% y el 30%, en nuestro estudio encontramos un 25% en glándula submaxilar y ningún caso en glándula sublingual. En nuestra serie la razón de sexo es 1:1 aunque en la literatura existe consenso de una ligera preponderancia femenina en cuanto a la incidencia(11,24,38). La edad media de aparición en nuestro estudio es de 58 años dato que coincide con el de otros autores, series en la que la mayoría de los casos ocurren alrededor de los 50 años(11,24,38,103); es raro que aparezcan por debajo de los 30 ó de los 20, si bien ninguna edad está exenta (11).

El carcinoma de células acinares es para algunos autores el segundo tumor maligno en frecuencia dentro de los tumores de glándulas salivales, representando aproximadamente el 17% de los tumores malignos (11,38,99). La incidencia es variable según las zonas representando entre el 0 y el 19 % de los tumores malignos según la serie consultada(88,99,100). En nuestra serie supone el 9,8% de los tumores malignos

Respecto a la incidencia por sexos, debemos destacar que todos los pacientes de nuestro estudio que presentaban este tipo de tumoración pertenecían al sexo femenino, otros autores encuentran que se presenta algo más en mujeres, en una proporción de 3:2 con respecto a los hombres, aunque esta diferencia va disminuyendo con la edad(11,38).

Confirmamos en nuestro estudio que los tumores de glándulas salivales constituyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias dentro de los tumores que afectan a nuestra economía. Su baja prevalencia es causa de la dificultad a la hora de un análisis epidemiológico y se incluyen en muchos estudios como parte de los tumores que afectan a cabeza y cuello

Los análisis de supervivencia son una pieza clave a la hora de responder a cuestiones tales como ¿qué progreso hemos hecho en los últimos años en la lucha contra el cáncer?. Sabemos que en muchos estudios de supervivencia

realizados en los últimos años tanto la incidencia, como la tasa de supervivencia del cáncer, han aumentado. El aumento de la incidencia ha sido explicado por el avance en los medios de diagnóstico de cáncer y el aumento de la esperanza de vida. El aumento en la tasa de supervivencia se ha explicado por el diagnóstico precoz y los avances en los tratamientos.

La incidencia de tumores de glándulas salivales no está bien documentada, muchos estudios se centran en una única localización, como la glándula parótida o a histologías concretas como carcinoma epidermoide(281) o el carcinoma de conductos salivares(282). Durante los trece años que dura nuestro estudio se observan diferencias, con tendencia a la baja, en la incidencia de tumores malignos que afectan a glándulas salivales, la tasa de incidencia media por cada 100.000 habitantes/año fue de 0,75, igual que otros estudios internacionales que describen tasas de incidencia que van desde los 0,7 por cada 100.000 habitantes por año a 1,3 por 100.000 habitantes año(249,264,283). En los primeros siete años de nuestro estudio la media de la tasa de incidencia anual es de 1,08 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año, en los seis años siguientes es de 0,42 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año. Se han descrito datos de incidencia en Malawi de 0,4, en Uganda de 0,7, en Malasia 3,6, en Escocia de 4,2 y en Esquimales Canadienses de 13,5.(256). Teniendo en cuenta diversos registros de tumores de glándulas salivales en España (Albacete, Asturias, Granada, Murcia, Navarra, Tarragona y Zaragoza), se observa una reducción estadísticamente significativa del número de tumores malignos de glándulas salivales, con un porcentaje anual de cambio de -5.3%. Sin embargo estos datos no coinciden con otras series en las que se observa un aumento en la tendencia(284).

Estas series tienen un limitado valor ya que seleccionan datos sólo de tumores de parótida, glándulas salivales mayores o sólo tumores malignos, es difícil valorar si las variaciones en la incidencia en distintas poblaciones se debe a errores de registro de datos o si realmente nos muestran diferencias demográficas reales. En general, la mayor parte de los estudios revisados no incluyen neoplasias benignas ni consideran la influencia de la raza.

La mayoría de los registros se centran en el estudio del cáncer en la cavidad oral y labio, o en la cavidad oral y faringe, siendo escasos los registros que contemplan la sublocalización “glándulas salivales”. Su baja incidencia y mortalidad, así como su buen pronóstico, no justifican que no se registren de forma independiente dentro del conjunto de los tumores de la cavidad oral, puesto que contribuye a sesgar los datos del conjunto.

En 2014 en EEUU, según la Sociedad Americana de Cáncer, se diagnosticaron 42.440 cánceres de cavidad oral y faringe en pacientes con una edad media de 62 años y una supervivencia relativa a los 5 años de 62%(285). La supervivencia del cáncer, a nivel mundial, de cavidad oral y faringe es peor que el de las glándulas salivales, ya que en este caso el 67% de los individuos registrados por Survcan sobreviven a los 10 años, tal y como vemos en los datos de la Tabla 47(286). Si los comparamos con nuestros resultados, obtenemos datos de supervivencia en nuestra serie alrededor de un 10% por debajo de los valores que se muestran en la Tabla 47 para la población mundial, un 61,8% a los 5 años y un 51,3% a los 10 años.

Tabla 47. Supervivencia relativa. Mundo. 1 y 5 años según SEER(9)

	Supervivencia relativa. Nivel mundial (%)					
	C. oral y faringe			C. glándulas salivales		
	1 año	5 años	10 años	1 año	5 años	10 años
Hombre	83,4	58,1	47,6	88,5	67,8	61,1
Mujer	83,6	62,2	52	92,8	80,2	74,1
TOTAL	83,6	59,4	49	90,5	73,4	67

La supervivencia para tumores malignos de glándulas salivales en los distintos continentes es muy similar. A pesar de ello los registros que nos ofrecen información sobre glándulas salivales (SEER, Eurocare-5, Survcan),

Europa es la región con peor supervivencia al primer año (82,75%) y Tailandia a los 5 años (62%)(260,287-289).

Teniendo en cuenta el programa Eurocare-5, Finlandia es el país europeo con mejor supervivencia acumulada observada (57.45 a los 5 años) para cáncer de glándulas salivales, seguida de Noruega (58,53%) y Suiza (58,82%). Los países con una peor supervivencia para cáncer de cavidad oral fueron Eslovaquia (36,15%) y Bulgaria (32,15%). España (51,21%) ocupa el décimo segundo puesto como país europeo con una mejor supervivencia. En nuestro estudio la supervivencia a 5 años es del 61,8%, superior a la de cualquier país europeo.

La supervivencia observada acumulada en España, según Eurocare-5 para cáncer de glándulas salivales es más elevada que para cáncer de cavidad oral y labio que para tumores de cabeza y cuello. De todos los pacientes diagnosticados de cáncer oral, el 37,97% sobreviven a los 5 años. Sin embargo, para las glándulas salivales, la supervivencia aumenta hasta el 52,26% (289), (Tabla 48). Con respecto a la diferencia entre supervivencia dependiendo del sexo del paciente, en nuestro estudio también encontramos valores discretamente superiores para las mujeres (64,9% a los 5 años) en comparación con los varones (59% a los 5 años).

Tabla 48. Supervivencia acumulada observada a los 5 años para cáncer de cabeza y cuello, cavidad oral y glándulas salivales en España. Eurocare-5(289)

	Supervivencia a los 5 años		
	Tumores de cabeza y cuello	Cavidad oral	Gl. salivales
Varones	29,73	34,51	43,07
Mujeres	48,14	50	63,84
Ambos sexos	33,05	37,97	52,26

Podemos constatar como a medida que nos centramos desde una situación más general (cabeza y cuello) a una más específica (glándulas salivales) la supervivencia es mayor. Esto se debe a la agrupación de sublocalizaciones con comportamiento biológico muy diferente. De ahí la importancia de registros que comprendan distintas sublocalizaciones para estudiar el cáncer de forma independiente y evitar datos falseados.

La duración de nuestro estudio es la adecuada para evaluar la supervivencia de este tipo de patologías ya que la mayor parte de los éxitos de pacientes que padecen estos tumores son a partir de los 5 años(262,290).

El porcentaje de supervivencia obtenido en nuestro estudio a los 10 años es del 51,3% y a los 5 años de 61,8%, comparable al rango de valores publicados por diversos autores, comprendidos entre el 37% y el 55%(291-295). Ridder et al.(249) estiman la supervivencia a 5 años del 69,1% y Orlando G. et al.(255) en un análisis de tumores malignos en parótida encuentran una supervivencia a 5 y a 10 años de 60,1% y 48,2% respectivamente.

El porcentaje de recidivas locorregionales, de acuerdo con la literatura revisada, es variable, nuestro porcentaje, un 45% del total de la muestra, es similar al de diferentes series. Spiro et al.(20) en 1986 observa un porcentaje del 39%, y en una publicación posterior(294), en 1989, del mismo autor, el porcentaje se reduce al 21%, en este último estudio, más pacientes habían sido tratados con radioterapia coadyuvante. Armstrong et al.(296) concluyen un porcentaje de recidivas del 69% de los tumores tratados sólo con cirugía y una reducción al 40% para aquellos tratados también con radioterapia. En nuestro estudio no discriminamos a la hora de analizar los resultados dependiendo del tipo de tratamiento. Bjorndal K.et al.(88), en un estudio publicado en 2015, observan en su serie un 36% de recidivas durante el tiempo de seguimiento de su estudio (media: 7,5 años).

El desarrollar metástasis en nuestra área incrementa el riesgo de muerte 3,827. Es significativo que no existen diferencias en la supervivencia de los pacientes que desarrollan recidivas locorregionales y los que no.

La supervivencia de los pacientes que desarrollan recidivas es del 60% a los 5 años y del 45% a los 10 años y la supervivencia de los pacientes con tumores que metastatizan es muy inferior a la de los que no lo hacen, con un valor de 16,7% a los 5 y a los 10 años. No existen diferencias en la supervivencia observada en función de sexo del paciente o localización del tumor.

De las 433 lesiones de glándulas salivales que comprende nuestro estudio, sólo al 22,8%, un total de 98 lesiones, se les realizó citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF), esto se debe a que la PAAF se realizó únicamente en los casos de sospecha clínica sobre la malignidad de la lesión tumoral.

El objetivo más importante cuando hablamos de diagnóstico citológico es distinguir entre una lesión benigna de una maligna e intentar aproximarnos lo más posible a un diagnóstico específico. Aunque de las lesiones totales de nuestro estudio(433), sólo a 98, a un 22,8% se les había realizado diagnóstico mediante PAAF, el porcentaje de PAAFs no diagnósticas es muy bajo, sólo un 2% en comparación con otros estudios que sí realizan PAAFs sistemáticamente en todas las lesiones, llegando a porcentajes de PAAFs no diagnósticas del 20,6%(297). Por este motivo, debe ser el clínico, tras la exploración directa de la lesión y la realización de otras pruebas complementarias, determine la indicación de PAAF, con este protocolo de actuación disminuye en la mayoría de los estudios que revisamos el número de PAAFs no diagnósticas(231).

En la literatura actual revisada, la sensibilidad abarca un rango entre un 86,6% y un 57,1%, y la especificidad entre el 99% y el 91%(227,231,297-299) (Tabla 49). El metaanálisis desarrollado por Schmidt et al.(232), en el que se analizaron un total de 6169 casos, muestra una sensibilidad y una especificidad del 80% y el 97% respectivamente, valores muy similares a los obtenidos en nuestro estudio (sensibilidad 77% y especificidad 96%). Nuestro valor de sensibilidad es semejante a los valores encontrados en la literatura a excepción de un estudio que encuentra valores del 57,1%, muy bajos con respecto al resto de la literatura revisada(299). Los autores justifican estos

bajos valores por el hecho de que tanto las PAAF's como los estudios anatomopatológicos no fueron realizados por un único operador. En nuestro estudio las PAAF's se tomaron tanto por otorrinolaringólogos como por cirujanos maxilofaciales del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela y aunque siempre fue la misma Unidad de Anatomía Patológica del mismo hospital, no fue el mismo anatomopatólogo el que analizó la muestra.

Existen diferentes causas para estas variabilidades, es muy difícil comparar datos de diferentes estudios debido a los métodos adoptados en la clasificación de pacientes, análisis y resultados. En muchos estudios se analizan sólo lesiones de glándula parótida, en cambio, en nuestro estudio se incluyeron todos los casos diagnosticados por PAAF, correspondiendo las localizaciones de los casos a glándula parótida y glándula submaxilar. En otros estudios únicamente se incluyeron casos con sospecha clínica de malignidad afectando este criterio de inclusión tanto a la sensibilidad, a la especificidad, como al grado de concordancia; por otro lado, existen también estudios que incluyen PAAF's realizadas de forma rutinaria a todas las lesiones tumorales, con un porcentaje resultante de tumores malignos muy bajo(297).

Con respecto a los falsos positivos, existen estudios que muestran que el diagnóstico definitivo de la lesión es en la mayor parte de los casos un tumor de Warthin ya que muchas veces presenta cambios metaplásicos en el epitelio(299). En nuestra muestra sólo hemos encontrado, entre los tres falsos positivos, un Tumor de Warthin, los otros dos casos correspondían a procesos no patológicos o inflamatorios.

Diferentes series muestran que la tasa de falsos negativos abarca desde el 13% al 29%(300), nosotros encontramos una tasa del 23%. En general, los tumores malignos de glándulas salivales pueden ser difíciles de diagnosticar para el anatomopatólogo, son tumores de una incidencia baja y tienen una enorme variedad de patrones histológicos diferentes. Se ha publicado que el carcinoma de células acinares se suele interpretar erróneamente como una lesión benigna en la citología(2,231), se señala en distintas publicaciones que

la PAAF es capaz de diagnosticar sólo un 68% de este tipo de carcinomas(301). En nuestro estudio determinamos únicamente un caso de carcinoma de células acinares entre los 4 falsos negativos,-interpretado como un tumor de Warthin en la citología.

En nuestro estudio el VPP fue de 82,35% implicando que una PAAF informada como maligna en un 17,65% de los casos se trataba como una lesión benigna. Por otro lado el VPN fue de 94,8%. Revisando la literatura encontramos estudios con resultados similares que avalan los nuestros(232,302) Específicamente, debemos destacar la diferencia con el estudio de Zerpa et al. (299) con un VPP del 50%, este valor inusualmente bajo es justificable por ser el número de tumores malignos en su serie inferior al 8 %. (Tabla 49).

Encontramos valores de concordancia entre diagnóstico histológico mediante PAAF y el diagnóstico definitivo (índice Kappa: 0,654) similares a otros estudios como el de Piccioni et al.(297) que encuentra una alta concordancia (índice Kappa: 0,85).

Tabla 49. Comparación de resultados del presente estudio con otros previos. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo

Estudio	Nº casos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP.	VPN.
Piccioni et al.(297)	176	81	99	93	98
Zerpa et al.(299)	93	57,1	95,1	50	96,3
Ali et al.(227)	129	84	98	93	95
Arul et al.(298)	146	86,6	94,6	88,3	94,6
Muñoz Palza et al.(231)	40	71	91	62,5	93,7
López Pazos et al.	95	77	96.1	82.35	94.8

Como ya hemos venido exponiendo en este trabajo, los tumores malignos de glándulas salivales son un grupo muy heterogéneo de entidades desde el punto de vista histológico e inmunohistoquímico, y presentan una

baja incidencia en la población a nivel mundial y regional. Por estos motivos, la diferenciación entre tumores benignos y malignos, y entre las diferentes variables histopatológicas presenta un reto tanto para el cirujano como para el anatomopatólogo. Los factores pronósticos más importantes para estos tipos de tumores, según la mayoría de las series consultadas, son el tamaño del tumor y su estadio(245,246,252,262).

La gradación histológica de los carcinomas de las glándulas salivales es importante para determinar un enfoque de tratamiento apropiado, aun cuando esta no constituye un indicador independiente del curso clínico y debe considerarse en el contexto de estadificación clínica. El estadio clínico, particularmente el tamaño del tumor puede ser el factor crítico determinante de los desenlaces del cáncer de glándulas salivales y puede ser más importante que el grado histológico. Por ejemplo, los carcinomas mucoepidermoides en estadio I de grado intermedio o de grado alto se pueden tratar de manera exitosa, mientras que los carcinomas mucoepidermoides de grado bajo que se presentan en estadio III pueden tener un curso clínico bastante dinámico.(303)

En muchos tipos de cáncer, el índice de proliferación Ki-67 se ha considerado un marcador pronóstico, vemos algunos estudios en los que se incluyen subtipos individuales de tumores de glándulas salivales(241-243) y otros que hacen referencia al conjunto de tumores malignos de estas glándulas (245,246,252). Existe una gran controversia en la literatura en cuanto al valor pronóstico de este índice con respecto a los tumores de glándulas salivales debido a la gran cantidad de subtipos y sus diferentes comportamientos clínicos y pronósticos.

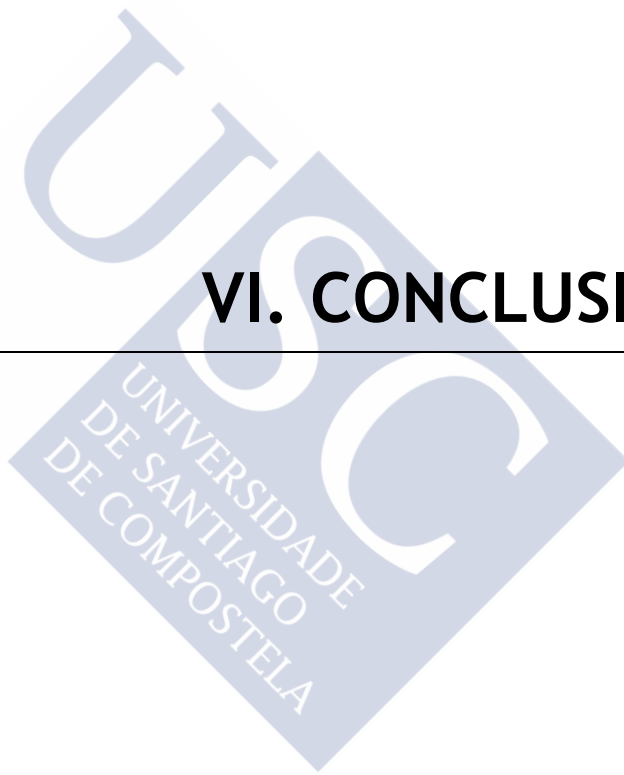
Santini L. et al.(304) en un estudio pronóstico del índice ki-67 en relación al carcinoma mucoepidermoide de glándulas salivales encuentra que la supervivencia es más alta con índices por debajo del 10%. Nosotros no hemos encontrado diferencias entre el valor medio del índice Ki-67 y la supervivencia de los pacientes, sí hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la variable histológica y el índice, algo

que nos podría ayudar a su clasificación histológica. Esta serie, por su limitado número de casos de variables histológicas diferentes con un mismo patrón de diferenciación, no tiene la suficiente potencia estadística para realizar inferencias de supervivencia en función de las características de la variable histológica del tumor y el valor de índice Ki-67. Tampoco encontramos diferencias en cuanto a la media del valor Ki-67 y el sexo de los pacientes con tumores epiteliales malignos, ni en lo que respecta a la localización o la recidiva de la lesión.

Nos llama la atención que el carcinoma de células pequeñas, un tumor de alto grado, muy indiferenciado, sea en nuestra serie el que presenta un valor Ki-67 más elevado (89,66%), en un rango que va desde 89,78% a 95,56% y que el carcinoma de células acinares, sabiendo que este tipo histológico es de bajo grado, uno de los más bajos (9,88%). La diferenciación de otros tipos histológicos es muy variable, como el carcinoma de células escamosas o el adenocarcinoma NOS, para los que encontramos valores medios del índice intermedios, con un rango muy variable, desde el 93,36% al 10,11%. Sería interesante poder esclarecer esta relación, pero como hemos advertido ya, nuestra serie no nos permite obtener una alta potencia estadística debido al tamaño de la muestra.



VI. CONCLUSIONES





VI. CONCLUSIONES

1. El tumor benigno más frecuente es el adenoma pleomorfo (65,9%) y el maligno más frecuente es el adenocarcinoma NOS (17,6%). La localización preferente es la glándula parótida, no hallando ningún caso en la glándula sublingual.
2. Un 6,7% de los tumores benignos recidivan, y de estos, el 92,8% son adenomas pleomorfos. En comparación, el 45,1% de los tumores malignos recidivaron locorregionalmente, sin relación con el sexo, la edad, ni la variable histológica.
3. La edad media de presentación de los tumores malignos es de 58,75 años con un pico entre la 6^o y la 8^a década de la vida, mientras que la de los tumores benignos es de 49,30 años con un pico entre la 4^a y la 7^a década de la vida.
4. La supervivencia observada acumulada de los pacientes del área sanitaria de Santiago de Compostela con tumores malignos de glándulas salivales es a los 5 años de 61,8% y a los 10 años de 51,3%.
5. No existen diferencias en cuanto a la supervivencia de los pacientes que desarrollan recidivas locorregionales. El desarrollar metástasis incrementa el riesgo de muerte 3,83 veces.
6. La PAAF, en el diagnóstico de lesiones de glándulas salivares, tiene una alta sensibilidad (77%) y especificidad (96,1%) en nuestra muestra, y el nivel de concordancia entre el diagnóstico por PAAF y el diagnóstico definitivo es de 0,654 según el índice Kappa.

7. En relación al índice de proliferación, evaluado mediante la expresión inmunohistoquímica de ki-67, el carcinoma de células pequeñas posee el más alto, con una media de 92,66 frente al 6,44 del carcinoma adenoide quístico. Estas diferencias son estadísticamente significativas.
8. En nuestra muestra no encontramos diferencias en la media del valor del índice ki-67 y el sexo del paciente, ni con la localización del tumor, ni con desarrollar recidiva locorregional, ni con la supervivencia de los pacientes.



VII. BIBLIOGRAFÍA



VII. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Boisramé-Gastrin S, Legens M, Roche Y. Patología de las glándulas salivales: litiasis y tumores. EMC - Tratado de Medicina 2011;15(4):1-8.
- (2) Kljanienko J, Vielh P. Fine-needle sample of salivary gland lesions. V: Cytology of 22 cases of acinic cell carcinoma with histologic correlation. Diagn Cytopathol 1997 Nov;17(5):347-352.
- (3) Cawson RA. Cawson. Fundamentos de medicina y patología oral. : Elsevier España; 2009.:291-313
- (4) Shishegar M, Ashraf MJ, Azarpira N, Khademi B, Hashemi B, Ashrafi A. Salivary gland tumors in maxillofacial region: a retrospective study of 130 cases in a southern Iranian population. Patholog Res Int 2011;2011:934350.
- (5) Ma'aita JK, Al-Kaisi N, Al-Tamimi S, Wraikat A. Salivary gland tumors in Jordan: a retrospective study of 221 patients. Croat Med J 1999 Dec;40(4):539-542.
- (6) Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. Int J Oral Maxillofac Surg 2010 3;39(3):235-242.
- (7) Tabatabai SH, Tafti MA, Rafiei B. Primary malignant epithelial salivary gland tumors in an Iranian population: A retrospective study of 81 cases. J Oral Maxillofac Pathol 2015 Jan-Apr;19(1):47-52.
- (8) Li LJ, Li Y, Wen YM, Liu H, Zhao HW. Clinical analysis of salivary gland tumor cases in West China in past 50 years. Oral Oncol 2008 Feb;44(2):187-192.

- (9) Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol* 1985 May;146(1):51-58.
- (10) Bagan Sebastián JV. Fisiopatología de las glándulas salivares/ José Bagan Sebastián, Yolanda Jiménez Soriano. 1ª ed. Valencia: Medician oral S.L.; 2010.239-347
- (11) Ellis G, Auclair P. Tumors of the salivary glands. AFIP atlas of tumor pathology, 4th series, fascicle 9. 2008.
- (12) Velayos JL. Anatomía de la cabeza: para odontólogos. 4º ed. Madrid: Editorial Médica Panamericaca; 2007.:217-295
- (13) Fontal M, Campos J, Nuñez M, Ferrando M. Patología de las glándulas salivales . Valencia: Omega; 1995.:143-211
- (14) Moore K. Embriología clínica. : Elsevier Brasil; 2011.:181-184
- (15) Limbrock GJ, Castillo-Morales R, Hoyer H, Stover B, Onufer CN. The Castillo-Morales approach to orofacial pathology in Down syndrome. *Int J Orofacial Myology* 1993 Nov;19:30-37.
- (16) Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J* 2000 Jun;50(3):140-161.
- (17) Lopez-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Disorders of secretion: hiposecretion and sialorrhoea. *Med Oral* 1996 Nov-Dec;1(2):96-106.
- (18) Canosa A, Cohen MA. Post-traumatic parotid sialoceles: report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1999 Jun;57(6):742-745.
- (19) Leon B, Eveson John W, Peter R, David S. Pathology and Genetics-Head and Neck Tumours. World Health Organization Classification of Tumours, ed.MD Kleihues Paul and MD Sobin Leslie 2005.

(20) Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 1986 Jan-Feb;8(3):177-184.

(21) Alves FA, Perez DE, Almeida OP, Lopes MA, Kowalski LP. Pleomorphic adenoma of the submandibular gland: clinicopathological and immunohistochemical features of 60 cases in Brazil. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Dec;128(12):1400-1403.

(22) Ethunandan M, Pratt CA, Macpherson DW. Changing frequency of parotid gland neoplasms--analysis of 560 tumours treated in a district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl* 2002 Jan;84(1):1-6.

(23) Bradley P, McClelland L, Mehta D. Paediatric salivary gland epithelial neoplasms. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007;69(3):137-145.

(24) de Oliveira FA, Duarte EC, Taveira CT, Maximo AA, de Aquino EC, Alencar Rde C, et al. Salivary gland tumor: a review of 599 cases in a Brazilian population. *Head Neck Pathol* 2009 Dec;3(4):271-275.

(25) Tilakaratne WM, Jayasooriya PR, Tennakoon TMPB, Saku T. Epithelial salivary tumors in Sri Lanka: A retrospective study of 713 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2009 7;108(1):90-98.

(26) Neely MM, Rohrer MD, Young SK. Tumors of minor salivary glands and the analysis of 106 cases. *J Okla Dent Assoc* 1996 Spring;86(4):50-52.

(27) Stavrianos SD, McLean NR, Soames JV. Synchronous unilateral parotid neoplasms of different histological types. *Eur J Surg Oncol* 1999 Jun;25(3):331-332.

(28) Seifert G, Donath K. Multiple tumours of the salivary glands--terminology and nomenclature. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996 Jan;32B(1):3-7.

- (29) Caselitz J, Osborn M, Hamper K, Wustrow J, Rauchfuss A, Weber K. Pleomorphic adenomas, adenoid cystic carcinomas and adenolymphomas of salivary glands analysed by a monoclonal antibody against myoepithelial/basal cells. An immunohistochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986;409(6):805-816.
- (30) David R, Buchner A. Elastosis in benign and malignant salivary gland tumors. A histochemical and ultrastructural study. *Cancer* 1980 May 1;45(9):2301-2310.
- (31) Margaritescu C, Raica M, Simionescu C, Mogoanta L, Surpateanu M, Jaubert F, et al. Tumoral stroma of salivary pleomorphic adenoma -- histopathological, histochemical and immunohistochemical study. *Rom J Morphol Embryol* 2005;46(3):211-223.
- (32) Ponce Bravo S, Ledesma Montes C, Lopez Becerril U, Morales Sanchez I. Myoepithelial cells are the main component in pleomorphic adenomas? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007 Mar 1;12(2):E110-5.
- (33) Schindler S, Nayar R, Dutra J, Bedrossian CW. Diagnostic challenges in aspiration cytology of the salivary glands. *Semin Diagn Pathol* 2001 May;18(2):124-146.
- (34) Gonzalez-Garcia R, Nam-Cha SH, Munoz-Guerra MF, Gamallo-Amat C. Basal cell adenoma of the parotid gland. Case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006 Mar 1;11(2):E206-9.
- (35) Fantasia JE, Neville BW. Basal cell adenomas of the minor salivary glands. A clinicopathologic study of seventeen new cases and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980 Nov;50(5):433-440.
- (36) Lindemann J, Koretz K, Verse T. Unusual neck mass in an adolescent: benign basal cell adenoma of the minor salivary glands of the piriform sinus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001 May 11;58(3):243-247.

(37) Pastor Fortea M, Iriarte Ortabe J, Ramos Asensi R, Morey Mas M, Caubet Biayna J, Pozo Porta A, et al. Adenoma de células basales parotídeo: Revisión a propósito de cuatro casos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial* 2005;27(2):85-92.

(38) Llopis F, Campos, JJ *Patología de las Glándulas Salivares*. Omega (L. Almirall). III Congreso de la Sociedad Valenciana de ORL y Patología Cérvico-Facial. Valencia; 1995.:130-156

(39) Ogawa I, Nikai H, Takata T, Miyauchi M, Ito H, Ijuhin N. The cellular composition of basal cell adenoma of the parotid gland: an immunohistochemical analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990 Nov;70(5):619-626.

(40) Suárez C, Nieto S, García G, Algarra M, Carcedo LMG. *Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. : Ed. Médica Panamericana; 2007.:3653-74

(41) Faubel M. TV. Tumor de Warthin Laríngeo: Un raro caso. Revisión Bibliográfica. 2015; Available at: <http://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/aoccc/vol-271/tumor-warthin-laringeo/>. Accessed 11/12, 2014.

(42) Patz S, Mobius H. Simultaneous occurrence of a cystadenolymphoma (Warthin tumor) in the parotid gland and larynx. *HNO* 1997 Feb;45(2):91-93.

(43) Ito FA, Ito K, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005 7;34(5):533-536.

(44) Vuhahula EA. Salivary gland tumors in Uganda: clinical pathological study. *Afr Health Sci* 2004 Apr;4(1):15-23.

(45) Yaor MA. The pattern of presentation of salivary gland tumors in Africa: A review of published reports. *Ear Nose Throat J* 2010 Feb;89(2):E17-21.

- (46) Yoo GH, Eisele DW, Askin FB, Driben JS, Johns ME. Warthin's tumor: a 40-year experience at The Johns Hopkins Hospital. *Laryngoscope* 1994 Jul;104(7):799-803.
- (47) Sadetzki S, Oberman B, Mandelzweig L, Chetrit A, Ben-Tal T, Jarus-Hakak A, et al. Smoking and risk of parotid gland tumors. *Cancer* 2008;112(9):1974-1982.
- (48) Peter Klusmann J, Wittekindt C, Florian Preuss S, Al Attab A, Schroeder U, Guntinas-Lichius O. High risk for bilateral Warthin tumor in heavy smokers--review of 185 cases. *Acta Otolaryngol* 2006 Dec;126(11):1213-1217.
- (49) Hilton JM, Phillips JS, Hellquist HB, Premachandra DJ. Multifocal multi-site Warthin tumour. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008 Dec;265(12):1573-1575.
- (50) Hall JE, Statham MM, Sheridan RM, Wilson KM. Multifocal synchronous ipsilateral Warthin tumors: case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2010 Sep;89(9):E1-3.
- (51) Daneshbod Y, Daneshbod K, Khademi B. Diagnostic difficulties in the interpretation of fine needle aspirate samples in salivary lesions: diagnostic pitfalls revisited. *Acta Cytol* 2009 Jan-Feb;53(1):53-70.
- (52) Parwani AV, Ali SZ. Diagnostic accuracy and pitfalls in fine-needle aspiration interpretation of Warthin tumor. *Cancer* 2003 Jun 25;99(3):166-171.
- (53) Zhou CX, Gao Y. Oncocytoma of the salivary glands: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Oral Oncol* 2009 Dec;45(12):e232-8.
- (54) Hyde J, Takashima M, Dodson B, Said S. Bilateral multinodular oncocytomas of the parotid arising in a background of bilateral oncocytic nodular hyperplasia. *Ear Nose Throat J* 2008 Jan;87(1):51-54.

(55) Mlatchov C, Krumov N. Diagnostic potentialities of scintillation scanning of the salivary glands using Tc99m -pertechnetate. *Dentomaxillofac Radiol* 1972;1(2):38-41.

(56) Burgos Sanchez AJ, Lafarga J, Galvan B, Talavera J, Trigueros M. Presentation of multiple oncocytic type laryngeal cysts. Clinical and histopathological findings. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000 May;51(4):353-356.

(57) Van Genechten M, Schelfout K, Germonpre PR, Deschepper K, Van Schil PE. Benign oncocytoma of the trachea. *Ann Thorac Surg* 2005 Jul;80(1):e3-4.

(58) Lai G, Nemolato S, Lecca S, Parodo G, Medda C, Faa G. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of hyalinizing clear cell carcinoma of the minor salivary gland: a case report. *Eur J Histochem* 2008 Oct-Dec;52(4):251-254.

(59) Hughes GR, Gross NJ. Diagnosis of sarcoidosis by labial gland biopsy. *Br Med J* 1972 Jul 22;3(5820):215.

(60) Yoon AJ, Beller DE, Woo VL, Pulse CL, Park A, Zegarelli DJ. Bilateral canalicular adenomas of the upper lip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 Sep;102(3):341-343.

(61) Mair IW, Stalsberg H. Basal cell adenomatosis of minor salivary glands of the upper lip. *Arch Otorhinolaryngol* 1988;245(3):191-195.

(62) Pogrel MA. The intraoral basal cell adenoma. *J Craniomaxillofac Surg* 1987 Dec;15(6):372-375.

(63) Liess BD, Lane RV, Frazier S, Zitsch RP, 3rd. Bilateral canalicular adenoma of the parotid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 Mar;132(3):339-341.

- (64) Rousseau A, Mock D, Dover DG, Jordan RC. Multiple canalicular adenomas: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999 Mar;87(3):346-350.
- (65) Suarez P, Hammond HL, Luna MA, Stimson PG. Palatal canalicular adenoma: report of 12 cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 1998 Aug;2(4):224-228.
- (66) McMillan MD, Smith CJ, Smillie AC. Canalicular adenoma: report of five cases with ultrastructural observations. *J Oral Pathol Med* 1993 Sep;22(8):368-373.
- (67) Matsuzaka K, Murakami S, Shimono M, Inoue T. Canalicular adenoma arising in the upper lip: review of the pathological findings. *Bull Tokyo Dent Coll* 2004 Nov;45(4):229-233.
- (68) Mahler V, Schell H. Papillary cystadenoma: a rare tumor of the minor salivary glands. *Eur J Dermatol* 1999 Jul-Aug;9(5):387-389.
- (69) Gallego L, Junquera L, Fresno MF, de Vicente JC. Papillary cystadenoma and cystadenocarcinoma of salivary glands: two unusual entities. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008 Jul 1;13(7):E460-3.
- (70) Lim CS, Ngu I, Collins AP, McKellar GM. Papillary cystadenoma of a minor salivary gland: report of a case involving cytological analysis and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 Jan;105(1):e28-33.
- (71) Almela Cortes R, Garcia-Hirschfeld Garcia JM, Ramos Lopez B. Myoepithelioma of the parotid gland. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 2002;29(1):53-59.
- (72) Dardick I, Leong I. Clear cell carcinoma: review of its histomorphogenesis and classification as a squamous cell lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009 Sep;108(3):399-405.

(73) da Silveira EJ, Pereira AL, Fontora MC, de Souza LB, de Almeida Freitas R. Myoepithelioma of minor salivary gland--an immunohistochemical analysis of four cases. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006 Jul-Aug;72(4):528-532.

(74) Shen WC, Kwan PC, Ho YJ, Lee SK. CT of sebaceous adenoma of the parotid gland. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994 Aug;15(7):1265-1266.

(75) de Vicente Rodriguez JC, Fresno Forcelledo MF, Gonzalez Garcia M, Aguilar Andrea C. Sebaceous adenoma of the parotid gland. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006 Aug 1;11(5):E446-8.

(76) Zare-Mahmoodabadi R, Salehinejad J, Saghafi S, Ghazi N, Mahmoudi P, Harraji A. Sebaceous adenoma of the submandibular gland: a case report. *J Oral Sci* 2009 Dec;51(4):641-644.

(77) Apple SK, Moatamed NA, Lai CK, Bhuta S. Sebaceous adenoma of the parotid gland: a case report with fine needle aspiration findings and histologic correlation. *Acta Cytol* 2009 Jul-Aug;53(4):419-422.

(78) Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 1995 Jul;33(1):90-104.

(79) Maffini F, Fasani R, Petrella D, Maiorano E, Bruschini R, Pelosi G, et al. Sebaceous lymphadenoma of salivary gland: a case report and a review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007 Jun;27(3):147-150.

(80) Mishra A, Tripathi K, Mohanty L, Nayak M. Sebaceous lymphadenoma of the parotid gland. *Indian J Pathol Microbiol* 2011 Jan-Mar;54(1):131-132.

(81) Brannon RB, Sciubba JJ, Giulani M. Ductal papillomas of salivary gland origin: A report of 19 cases and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001 Jul;92(1):68-77.

(82) Kubota N, Suzuki K, Kawai Y, Mizunuma H, Lee U, Konishi H, et al. Inverted ductal papilloma of minor salivary gland: case report with

immunohistochemical study and literature review. *Pathol Int* 2006 Aug;56(8):457-461.

(83) Masi JD, Hoang KG, Sawyer R. Sialadenoma papilliferum of the adenoids in a 2-year-old child. *Arch Pathol Lab Med* 1986 Jun;110(6):558-560.

(84) Mahajan D, Khurana N, Setia N. Sialadenoma papilliferum in a young patient: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 Mar;103(3):e51-4.

(85) Ochicha O, Malami S, Mohammed A, Atanda A. A histopathologic study of salivary gland tumors in Kano, northern Nigeria. *Indian J Pathol Microbiol* 2009 Oct-Dec;52(4):473-476.

(86) Venkata V, Irulandy P. The frequency and distribution pattern of minor salivary gland tumors in a government dental teaching hospital, Chennai, India. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011 Jan;111(1):e32-9.

(87) Kakarala K, Bhattacharyya N. Survival in oral cavity minor salivary gland carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Jul;143(1):122-126.

(88) Bjorndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Charabi B, Kristensen CA, Andersen E, et al. Salivary adenoid cystic carcinoma in Denmark 1990-2005: Outcome and independent prognostic factors including the benefit of radiotherapy. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol* 2015 Oct 14.

(89) Sun G, Yang X, Tang E, Wen J, Lu M, Hu Q. The treatment of sublingual gland tumours. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010 Sep;39(9):863-868.

(90) Yu T, Gao QH, Wang XY, Wen YM, Li LJ. Malignant sublingual gland tumors: a retrospective clinicopathologic study of 28 cases. *Oncology* 2007;72(1-2):39-44.

(91) Khadaroo RG, Walton JM, Ramsay JA, Hicks MJ, Archibald SD. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: a rare presentation in a young child. *J Pediatr Surg* 1998 Jun;33(6):893-895.

(92) Sultan I, Rodriguez-Galindo C, Al-Sharabati S, Guzzo M, Casanova M, Ferrari A. Salivary gland carcinomas in children and adolescents: a population-based study, with comparison to adult cases. *Head Neck* 2011 Oct;33(10):1476-1481.

(93) Ito M, Nakagawa A, Nakayama A, Uno Y, Takahashi I, Asai J. Undifferentiated carcinoma of the parotid gland in a 10-month-old child. *Acta Pathol Jpn* 1990 Feb;40(2):149-152.

(94) Targa-Stramandinoli R, Torres-Pereira C, Piazzetta CM, Giovanini AF, Amenabar JM. Minor salivary gland tumours: a 10-year study. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009 May-Jun;60(3):199-201.

(95) Villavicencio-Ayala B, Resendiz-Colosia JA, Labastida-Almendaro S, Torres-Nune MG, Pena-Torres LM, Gallegos-Hernandez JF. Prognostic factors in head and neck mucoepidermoid carcinoma. *Cir Cir* 2008 Mar-Apr;76(2):109-117.

(96) Schwarz S, Stiegler C, Muller M, Ettl T, Brockhoff G, Zenk J, et al. Salivary gland mucoepidermoid carcinoma is a clinically, morphologically and genetically heterogeneous entity: a clinicopathological study of 40 cases with emphasis on grading, histological variants and presence of the t(11;19) translocation. *Histopathology* 2011 Mar;58(4):557-570.

(97) Keogh IJ, Sinha SK, Rowley H, O'Keane JC, Russell JD. Minor salivary glands: causing major problems. *Ir Med J* 2001 Sep;94(8):243-244.

(98) Wade TV, Livolsi VA, Montone KT, Baloch ZW. A cytohistologic correlation of mucoepidermoid carcinoma: emphasizing the rare oncocytic variant. *Patholog Res Int* 2011 Mar 15;2011:135796.

- (99) Al-Zaher N, Obeid A, Al-Salam S, Al-Kayyali BS. Acinic cell carcinoma of the salivary glands: a literature review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2009;2(1):259-264.
- (100) Nagler RM, Laufer D. Tumors of the major and minor salivary glands: review of 25 years of experience. *Anticancer Res* 1997 Jan-Feb;17(1B):701-707.
- (101) Thompson LD. Salivary gland acinic cell carcinoma. *Ear Nose Throat J* 2010 Nov;89(11):530-532.
- (102) Angeles-Angeles A, Caballero-Mendoza E, Tapia-Rangel B, Cortes-Gonzalez R, Larriva-Sahd J. Giant acinic cell parotid gland adenocarcinoma of the papillary- cystic type. *Rev Invest Clin* 1998 May-Jun;50(3):245-248.
- (103) Nascimento AG, Amaral AL, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer* 1986 Jan 15;57(2):312-319.
- (104) Barrett AW, Speight PM. Perineural invasion in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a valid prognostic indicator? *Oral Oncol* 2009 Nov;45(11):936-940.
- (105) Sharma K, Rathi AK, Khurana N, Mukherji A, Kumar V, Singh K, et al. A retrospective study of 18 cases of adenoid cystic cancer at a tertiary care centre in Delhi. *Indian J Cancer* 2010 Oct-Dec;47(4):424-429.
- (106) Gondivkar SM, Gadgil AR, Chole R, Parikh RV. Adenoid cystic carcinoma: a rare clinical entity and literature review. *Oral Oncol* 2011 Apr;47(4):231-236.
- (107) Chen JC, Gnepp DR, Bedrossian CW. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: an immunohistochemical analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988 Mar;65(3):316-326.

(108) Paleri V, Robinson M, Bradley P. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 Apr;16(2):163-169.

(109) Waldron CA, el-Mofty SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988 Sep;66(3):323-333.

(110) Pittman CB, Zitsch RP, 3rd. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the tonsil: report of a case and review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2002 Sep-Oct;23(5):297-299.

(111) Ruiz-Godoy L, Suarez L, Mosqueda A, Meneses A. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the parotid gland. Case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007 Jan 1;12(1):E30-3.

(112) Nagao T, Gaffey TA, Kay PA, Minato H, Serizawa H, Lewis JE. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the major salivary glands: report of three cases in an unusual location. *Histopathology* 2004 Feb;44(2):164-171.

(113) Colmenero CM, Patron M, Burgueno M, Sierra I. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the oral cavity: a report of 14 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1992 Jun;50(6):595-600.

(114) Wei YC, Huang CC, Chien CY, Hwang JC, Chen WJ. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the nasopharynx: a case report and brief review. *J Clin Pathol* 2008 Oct;61(10):1124-1126.

(115) Pogodzinski MS, Sabri AN, Lewis JE, Olsen KD. Retrospective study and review of polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Laryngoscope* 2006 Dec;116(12):2145-2149.

(116) Perez-Ordóñez B, Linkov I, Huvos AG. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of minor salivary glands: a study of 17 cases with emphasis on cell differentiation. *Histopathology* 1998 Jun;32(6):521-529.

- (117) Ayadi L, Chaabouni S, Dhouib H, Abbas K, Dhouib M, Makni S, et al. Polymorphous low-grade adenocarcinoma: about two cases. *Tunis Med* 2009 Jun;87(6):403-406.
- (118) Castle JT, Thompson LD, Frommelt RA, Wenig BM, Kessler HP. Polymorphous low grade adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 164 cases. *Cancer* 1999 Jul 15;86(2):207-219.
- (119) Saghravanian N, Mohtasham N, Jafarzadeh H. Comparison of immunohistochemical markers between adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma. *J Oral Sci* 2009 Dec;51(4):509-514.
- (120) Gnepp DR. Malignant mixed tumors of the salivary glands: a review. *Pathol Annu* 1993;28 Pt 1:279-328.
- (121) Ellis GL, Wiscovitch JG. Basal cell adenocarcinomas of the major salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990 Apr;69(4):461-469.
- (122) Muller S, Barnes L. Basal cell adenocarcinoma of the salivary glands. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1996 Dec 15;78(12):2471-2477.
- (123) Wada T, Morita N, Sakamoto T, Nakamine H. Basal cell adenocarcinoma of the minor salivary gland: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2000 Jul;58(7):811-814.
- (124) Parashar P, Baron E, Papadimitriou JC, Ord RA, Nikitakis NG. Basal cell adenocarcinoma of the oral minor salivary glands: review of the literature and presentation of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 Jan;103(1):77-84.
- (125) Ward BK, Seethala RR, Barnes EL, Lai SY. Basal cell adenocarcinoma of a hard palate minor salivary gland: case report and review of the literature. *Head Neck Oncol* 2009 Dec 23;1:41-3284-1-41.

(126) Pisharodi LR. Basal cell adenocarcinoma of the salivary gland. Diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Am J Clin Pathol* 1995 May;103(5):603-608.

(127) Foss RD, Ellis GL, Auclair PL. Salivary gland cystadenocarcinomas. A clinicopathologic study of 57 cases. *Am J Surg Pathol* 1996 Dec;20(12):1440-1447.

(128) Slootweg PJ. Low-grade adenocarcinoma of the oral cavity: polymorphous or papillary? *J Oral Pathol Med* 1993 Aug;22(7):327-330.

(129) Mills SE, Garland TA, Allen MS, Jr. Low-grade papillary adenocarcinoma of palatal salivary gland origin. *Am J Surg Pathol* 1984 May;8(5):367-374.

(130) Chen XM. Papillary cystadenocarcinoma of the salivary glands: clinicopathologic analysis of 22 cases. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1990 Mar;25(2):102-4, 126.

(131) Mardi K, Sharma S, Gupta N. Papillary cystadenocarcinoma of submandibular salivary gland: a rare case report. *J Cancer Res Ther* 2010 Jul-Sep;6(3):330-332.

(132) Koc M, Yanilmaz M, Yildirim H, Gok U, Cobanoglu B. MRI findings of papillary cystadenocarcinoma of the submandibular gland. *Diagn Interv Radiol* 2010 Mar;16(1):20-23.

(133) Aloudah NM, Raddaoui E, Aldhahri S, Al-Abbadi MA. Low-grade papillary cystadenocarcinoma of the parotid gland: presentation of a case with cytological, histopathological, and immunohistochemical features and pertinent literature review. *Diagn Cytopathol* 2009 Feb;37(2):128-131.

(134) Schneller J, Solomon M, Webber CA, Nasim M. Mucinous cystadenocarcinoma of the parotid gland: report of a case with fine needle aspiration findings and histologic correlation. *Acta Cytol* 2001 Jul-Aug;45(4):605-609.

- (135) Cavalcante RB, da Costa Miguel MC, Souza Carvalho AC, Maia Nogueira RL, Batista de Souza L. Papillary cystadenocarcinoma: report of a case of high-grade histopathologic malignancy. *Auris Nasus Larynx* 2007 Jun;34(2):259-262.
- (136) Kobayashi I, Kiyoshima T, Ozeki S, Shima K, Shigemura N, Matsuo K, et al. Immunohistochemical and ultrastructural study of a papillary cystadenocarcinoma arising from the sublingual gland. *J Oral Pathol Med* 1999 Jul;28(6):282-286.
- (137) Shrestha P, Namba M, Yang L, Liu B, Oosumi H, Mori M. Papillary cystadenocarcinoma of salivary-glands - an immunohistochemical study. *Int J Oncol* 1994 Mar;4(3):587-597.
- (138) Batsakis JG. Primary squamous cell carcinomas of major salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983 Jan-Feb;92(1 Pt 1):97-98.
- (139) Sterman BM, Kraus DH, Sebek BA, Tucker HM. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *Laryngoscope* 1990 Feb;100(2 Pt 1):146-148.
- (140) Flynn MB, Maguire S, Martinez S, Tesmer T. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland: the importance of correct histological diagnosis. *Ann Surg Oncol* 1999 Dec;6(8):768-770.
- (141) Rasp G, Permanetter W. Malignant salivary gland tumors: squamous cell carcinoma of the submandibular gland in a child. *Am J Otolaryngol* 1992 Mar-Apr;13(2):109-112.
- (142) Higuchi S, Makishima K, Sugimoto T, Kuroda Y, Fujimura T. Squamous cell carcinoma of the parotid gland in children. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1996 Jul;99(7):999-1003.
- (143) Alam M, Gheriani H, Curran A, O'Donnell M. Acute facial paralysis due to primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *Ir Med J* 2007 Sep;100(8):568-569.

- (144) Yoshihara T, Nomoto M, Hayasaki K, Kanda T, Konno A, Kaneko T. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland: a case report with electron microscopic findings. *Auris Nasus Larynx* 1989;16(1):43-50.
- (145) Seifert G. Carcinoma in pre-existing Warthin tumors (cystadenolymphoma) of the parotid gland. Classification, pathogenesis and differential diagnosis. *Pathologie* 1997 Sep;18(5):359-367.
- (146) Gaughan RK, Olsen KD, Lewis JE. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992 Aug;118(8):798-801.
- (147) Hui KK, Luna MA, Batsakis JG, Ordonez NG, Weber R. Undifferentiated carcinomas of the major salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990 Jan;69(1):76-83.
- (148) Batsakis JG, Luna MA. Undifferentiated carcinomas of salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991 Jan;100(1):82-84.
- (149) Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenocarcinoma of salivary origin. Clinicopathologic study of 204 patients. *Am J Surg* 1982 Oct;144(4):423-431.
- (150) Simpson RH, Sarsfield PT, Clarke T, Babajews AV. Clear cell carcinoma of minor salivary glands. *Histopathology* 1990 Nov;17(5):433-438.
- (151) Wang B, Brandwein M, Gordon R, Robinson R, Urken M, Zarbo RJ. Primary salivary clear cell tumors--a diagnostic approach: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 patients with clear cell carcinoma, clear cell myoepithelial carcinoma, and epithelial-myoepithelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2002 Jun;126(6):676-685.
- (152) Hamper K, Brugmann M, Koppermann R, Caselitz J, Arps H, Askensten U, et al. Epithelial-myoepithelial duct carcinoma of salivary glands: a follow-up and cytophotometric study of 21 cases. *J Oral Pathol Med* 1989 May;18(5):299-304.

- (153) Seethala RR, Barnes EL, Hunt JL. Epithelial-myoepithelial carcinoma: a review of the clinicopathologic spectrum and immunophenotypic characteristics in 61 tumors of the salivary glands and upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 2007 Jan;31(1):44-57.
- (154) Tralongo V, Daniele E. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a review of literature. *Anticancer Res* 1998 Jan-Feb;18(1B):603-608.
- (155) Delgado R, Vuitch F, Albores-Saavedra J. Salivary duct carcinoma. *Cancer* 1993 Sep 1;72(5):1503-1512.
- (156) Hosal AS, Fan C, Barnes L, Myers EN. Salivary duct carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003 Dec;129(6):720-725.
- (157) Brandwein MS, Jagirdar J, Patil J, Biller H, Kaneko M. Salivary duct carcinoma (cribriform salivary carcinoma of excretory ducts). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Cancer* 1990 May 15;65(10):2307-2314.
- (158) Lewis JE, McKinney BC, Weiland LH, Ferreiro JA, Olsen KD. Salivary duct carcinoma. Clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. *Cancer* 1996 Jan 15;77(2):223-230.
- (159) Kinnera VS, Mandyam KR, Chowhan AK, Nandyala R, Bobbidi VP, Vutukuru VR. Salivary duct carcinoma of parotid gland. *J Oral Maxillofac Pathol* 2009 Jul;13(2):85-88.
- (160) Yoshihara T, Shino A, Ishii T, Kawakami M. Ultrastructural and immunohistochemical study of salivary duct carcinoma of the parotid gland. *Ultrastruct Pathol* 1994 Nov-Dec;18(6):553-558.
- (161) Delgado R, Klimstra D, Albores-Saavedra J. Low grade salivary duct carcinoma. A distinctive variant with a low grade histology and a predominant intraductal growth pattern. *Cancer* 1996 Sep 1;78(5):958-967.

(162) Koss LG, Spiro RH, Hajdu S. Small cell (oat cell) carcinoma of minor salivary gland origin. *Cancer* 1972 Sep;30(3):737-741.

(163) Frade Gonzalez C, Lozano Ramirez A, Cajade Frias J, Minguez Beltran I, Martin Martin C, Labella Caballero T. Carcinoma of small neuroendocrine cells in major salivary glands. Presentation of two clinical cases and literature review. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997 Jun-Jul;48(5):392-399.

(164) Gnepp DR, Corio RL, Brannon RB. Small cell carcinoma of the major salivary glands. *Cancer* 1986 Aug 1;58(3):705-714.

(165) Scher RL, Feldman PS, Levine PA. Small-cell carcinoma of the parotid gland with neuroendocrine features. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988 Mar;114(3):319-321.

(166) Toyosawa S, Ohnishi A, Ito R, Ogawa Y, Kishino M, Yasui Y, et al. Small cell undifferentiated carcinoma of the submandibular gland: immunohistochemical evidence of myoepithelial, basal and luminal cell features. *Pathol Int* 1999 Oct;49(10):887-892.

(167) Nagao T, Sugano I, Ishida Y, Tajima Y, Matsuzaki O, Konno A, et al. Salivary gland malignant myoepithelioma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer* 1998 Oct 1;83(7):1292-1299.

(168) Yang S, Li L, Zeng M, Zhu X, Zhang J, Chen X. Myoepithelial carcinoma of intraoral minor salivary glands: a clinicopathological study of 7 cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010 Jul;110(1):85-93.

(169) Saveria AT, Sloman A, Huvos AG, Klimstra DS. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathologic study of 25 patients. *Am J Surg Pathol* 2000 Jun;24(6):761-774.

(170) Karatzanis AD, Drivas EI, Giannikaki ES, Lachanas VA, Hatzioannou JK, Velegrakis GA. Malignant myoepithelioma arising from recurrent pleomorphic adenoma of the soft palate. *Auris Nasus Larynx* 2005 Dec;32(4):435-437.

(171) Borg MF, Benjamin CS, Morton RP, Llewellyn HR. Malignant lympho-epithelial lesion of the salivary gland: a case report and review of the literature. *Australas Radiol* 1993 Aug;37(3):288-291.

(172) Wu DL, Shemen L, Brady T, Saw D. Malignant lymphoepithelial lesion of the parotid gland: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2001 Nov;80(11):803-806.

(173) Abdulla AK, Mian MY. Lymphoepithelial carcinoma of salivary glands. *Head Neck* 1996 Nov-Dec;18(6):577-581.

(174) Zhang Q, Qing J, Wei MW, Guo ZM. Clinical analysis of sixteen cases of lymphoepithelial carcinoma of salivary gland. *Ai Zheng* 2005 Nov;24(11):1384-1387.

(175) Gallo O, Santucci M, Calzolari A, Storchi OF. Epstein-Barr virus (EBV) infection and undifferentiated carcinoma of the parotid gland in Caucasian patients. *Acta Otolaryngol* 1994 Sep;114(5):572-575.

(176) Borg M. Malignant lympho-epithelial lesion of the salivary gland. *Australas Radiol* 1995 Nov;39(4):417.

(177) Kotsianti A, Costopoulos J, Morgello S, Papadimitriou C. Undifferentiated carcinoma of the parotid gland in a white patient: detection of Epstein-Barr virus by in situ hybridization. *Hum Pathol* 1996 Jan;27(1):87-90.

(178) Tsai CC, Chen CL, Hsu HC. Expression of Epstein-Barr virus in carcinomas of major salivary glands: a strong association with lymphoepithelioma-like carcinoma. *Hum Pathol* 1996 Mar;27(3):258-262.

(179) Cinar U, Vural C, Basak T, Turgut S. Oncocytic carcinoma of the parotid gland: report of a new case. *Ear Nose Throat J* 2003 Sep;82(9):699-701.

(180) Mahnke CG, Janig U, Werner JA. Metastasizing malignant oncocytoma of the submandibular gland. *J Laryngol Otol* 1998 Jan;112(1):106-109.

(181) Nakada M, Nishizaki K, Akagi H, Masuda Y, Yoshino T. Oncocytic carcinoma of the submandibular gland: a case report and literature review. *J Oral Pathol Med* 1998 May;27(5):225-228.

(182) Lee WY, Chang SL. Fine needle aspiration cytology of oncocytic carcinoma of the submandibular gland with pre-existing oncocytoma: a case report. *Cytopathology* 2010 Oct;21(5):339-341.

(183) Coli A, Bigotti G, Bartolazzi A. Malignant oncocytoma of major salivary glands. Report of a post-irradiation case. *J Exp Clin Cancer Res* 1998 Mar;17(1):65-70.

(184) Gallego L, Garcia-Consuegra L, Fuente E, Calvo N, Junquera L. Oncocytic carcinoma of the parotid gland with late cervical lymph node metastases: a case report. *J Med Case Rep* 2011 Jan 17;5:11-1947-5-11.

(185) Lee TH, Lin YS, Lee WY, Wu TC, Chang SL. Malignant transformation of a benign oncocytoma of the submandibular gland: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2010 Jun;26(6):327-332.

(186) Sironi M, Isimbaldi G, Claren R, Delpiano C, Di Nuovo F, Spinelli M. Carcinosarcoma of the parotid gland: cytological, clinicopathological and immunohistochemical study of a case. *Pathol Res Pract* 2000;196(7):511-517.

(187) Nowak K. Carcinosarcoma arising from a preexisting pleomorphic adenoma--true malignant mixed tumor of the parotid gland. *Otolaryngol Pol* 2007;61(6):1024-1027.

- (188) Kwon MY, Gu M. True malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of parotid gland with unusual mesenchymal component: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2001 Jun;125(6):812-815.
- (189) Gandour-Edwards RF, Donald PJ, Vogt PJ, Munn R, Min KW. Carcinosarcoma (malignant mixed tumor) of the parotid: report of a case with a pure rhabdomyosarcoma component. *Head Neck* 1994 Jul-Aug;16(4):379-382.
- (190) Gerughty RM, Hennigar GR, Brown FM. Adenosquamous carcinoma of the nasal, oral and laryngeal cavities. A clinicopathologic survey of ten cases. *Cancer* 1968 Dec;22(6):1140-1155.
- (191) Alos L, Castillo M, Nadal A, Caballero M, Mallofre C, Palacin A, et al. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. *Histopathology* 2004 Jun;44(6):570-579.
- (192) Sheahan P, Toner M, Timon CV. Clinicopathological features of head and neck adenosquamous carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005;67(1):10-15.
- (193) Sheahan P, Fitzgibbon J, Lee G, O'Leary G. Adenosquamous carcinoma of the tongue in a 22-year-old female: report of a case with immunohistochemistry. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003 Oct;260(9):509-512.
- (194) Manucha V, Ioffe OB. Metastasizing pleomorphic adenoma of the salivary gland. *Arch Pathol Lab Med* 2008 Sep;132(9):1445-1447.
- (195) Bae CH, Kim YD, Song SY. Benign pleomorphic adenoma of the soft palate metastasizing to the sphenoid sinus. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010 Sep;3(3):172-175.
- (196) Larbcharoensub N, Cert PK, Tungkeeraticchai J, Prakunhungsit S, Narkwong L, Leopairut J. Expression of hormonal receptor in patients with metastasizing pleomorphic adenoma of the major salivary gland; a

clinicopathological report of three cases. *J Med Assoc Thai* 2009 Sep;92(9):1250-1255.

(197) Zhang Y, Gomez-Fernandez CR, Jorda M, Ganjei-Azar P. Fine-needle aspiration (FNA) and pleural fluid cytology diagnosis of benign metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland in the lung: a case report and review of literature. *Diagn Cytopathol* 2009 Nov;37(11):828-831.

(198) Ebbing J, Blind C, Stein H, Miller K, Lodenkemper C. Metastasizing pleomorphic adenoma presenting as an asymptomatic kidney tumor twenty-nine years after parotidectomy - urological viewpoint and overview of the literature to date. *Rare Tumors* 2009 Dec 28;1(2):e54.

(199) Czader M, Eberhart CG, Bhatti N, Cummings C, Westra WH. Metastasizing mixed tumor of the parotid: initial presentation as a solitary kidney tumor and ultimate carcinomatous transformation at the primary site. *Am J Surg Pathol* 2000 Aug;24(8):1159-1164.

(200) Esnal Leal F, Garcia-Rostan y Perez GM, Garatea Crelgo J, Gorriaran Terreros M, Arzoz Sainz de Murieta E. Sebaceous carcinoma of salivary gland. Report of two cases of infrequent location. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1997;24(4):401-413.

(201) Diedhiou A, Cazals-Hatem D, Rondini E, Sterkers O, Degott C, Wassef M. Sebaceous carcinoma of the submandibular gland: a case report. *Ann Pathol* 2001 Aug;21(4):348-351.

(202) Claudius K, Ginzkey C, Gattenlohner S, Muller J, Demmer P, Brocker EB. A red cheek as first clinical sign of a sebaceous lymphadenocarcinoma of the parotid gland with lymphangiosis carcinomatosa and lymph node metastases. *Am J Dermatopathol* 2011 Jun;33(4):e50-3.

(203) Ahn SH, Park SY. Sebaceous lymphadenocarcinoma of parotid gland. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006 Oct;263(10):940-942.

- (204) Takata T, Ogawa I, Nikai H. Sebaceous carcinoma of the parotid gland. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989;414(5):459-464.
- (205) Notani K, Iizuka T, Yamazaki Y, Henmi T, Sugiura C, Kohgo T, et al. Mucinous adenocarcinoma of probable minor salivary gland origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002 Dec;94(6):738-740.
- (206) Gao Y, Di P, Peng X, Yu G, Sun K. Mucinous adenocarcinoma of salivary glands. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2002 Sep;37(5):356-358.
- (207) Hashitani S, Sakurai K, Noguchi K, Natori J, Urade M. Mucinous adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation of the mandibular ramus: report of a case. *J Oral Pathol Med* 2004 Jan;33(1):59-63.
- (208) Tambouret RH, Yantiss RK, Kirby R, Eichhorn JH. Mucinous adenocarcinoma of the parotid gland. Report of a case with fine needle aspiration findings and histologic correlation. *Acta Cytol* 1999 Sep-Oct;43(5):842-846.
- (209) Luna MA. Sialoblastoma and epithelial tumors in children: their morphologic spectrum and distribution by age. *Adv Anat Pathol* 1999 Sep;6(5):287-292.
- (210) Taylor GP. Congenital epithelial tumor of the parotid-sialoblastoma. *Pediatr Pathol* 1988;8(4):447-452.
- (211) Brandwein M, Said-Al-Naief N, Manwani D, Som P, Goldfeder L, Rothschild M, et al. Sialoblastoma: clinicopathological/immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1999 Mar;23(3):342-348.
- (212) Batsakis JG, Frankenthaler R. Embryoma (sialoblastoma) of salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992 Nov;101(11):958-960.

(213) Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Management of parotid hemangioma in 100 children. *Plast Reconstr Surg* 2004 Jan;113(1):53-60.

(214) Furlong MA, Fanburg-Smith JC, Childers EL. Lipoma of the oral and maxillofacial region: Site and subclassification of 125 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004 Oct;98(4):441-450.

(215) Baker SE, Jensen JL, Correll RW. Lipomas of the parotid gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981 Aug;52(2):167-171.

(216) de Freitas MA, Freitas VS, de Lima AA, Pereira FB,Jr, dos Santos JN. Intraoral lipomas: a study of 26 cases in a Brazilian population. *Quintessence Int* 2009 Jan;40(1):79-85.

(217) Livesey JR, Soames JV. Cystic lymphangioma in the adult parotid. *J Laryngol Otol* 1992 Jun;106(6):566-568.

(218) Van Weert S, Manni JJ, Driessen A. Inflammatory myofibroblastic tumor of the parotid gland: case report and review of the literature. *Acta Otolaryngol* 2005 Apr;125(4):433-437.

(219) Luna MA, Tortoledo ME, Ordonez NG, Frankenthaler RA, Batsakis JG. Primary sarcomas of the major salivary glands. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991 Mar;117(3):302-306.

(220) Auclair PL, Langloss JM, Weiss SW, Corio RL. Sarcomas and sarcomatoid neoplasms of the major salivary gland regions. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 67 cases and review of the literature. *Cancer* 1986 Sep 15;58(6):1305-1315.

(221) Ellis GL. Lymphoid lesions of salivary glands: malignant and benign. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007 Nov 1;12(7):E479-85.

(222) Abbondanzo SL. Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of the salivary gland. *Ann Diagn Pathol* 2001 Aug;5(4):246-254.

(223) Campo E, Chott A, Kinney MC, Leoncini L, Meijer CJ, Papadimitriou CS, et al. Update on extranodal lymphomas. Conclusions of the Workshop held by the EAHP and the SH in Thessaloniki, Greece. *Histopathology* 2006 Apr;48(5):481-504.

(224) Shearn MA. Sjogren's syndrome. *Major Probl Intern Med* 1971;2:1-262.

(225) Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum* 2008 May 15;59(5):714-720.

(226) Nesson VJ, Jacoway JR. Biopsy of minor salivary glands in the diagnosis of sarcoidosis. *N Engl J Med* 1979 Oct 25;301(17):922-924.

(227) Ali NS, Akhtar S, Junaid M, Awan S, Aftab K. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in parotid lesions. *ISRN Surg* 2011;2011:721525.

(228) McGuirt WF, McCabe BF. Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. *Laryngoscope* 1978 Apr;88(4):594-597.

(229) Layfield LJ, Gopez E, Hirschowitz S. Cost efficiency analysis for fine-needle aspiration in the workup of parotid and submandibular gland nodules. *Diagn Cytopathol* 2006 Nov;34(11):734-738.

(230) Herrera Hernandez AA, Diaz Perez JA, Garcia CA, Paola Herrera L, Aranda Valderrama P, Orozco Vargas LC. Evaluation of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of cancer of the parotid gland. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008 May;59(5):212-216.

(231) Munoz Palza C, Cordero Jimenez A, Tenor Serrano R, Garcia Mata R, Contreras Molina P, Garcia Munoz I. Cyto-histological correlation in parotid gland tumors. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010 May-Jun;61(3):184-188.

(232) Schmidt RL, Hall BJ, Wilson AR, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for parotid gland lesions. *Am J Clin Pathol* 2011 Jul;136(1):45-59.

(233) Song IH, Song JS, Sung CO, Roh JL, Choi SH, Nam SY, et al. Accuracy of Core Needle Biopsy Versus Fine Needle Aspiration Cytology for Diagnosing Salivary Gland Tumors. *J Pathol Transl Med* 2015 Mar;49(2):136-143.

(234) Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983 Jan 15;31(1):13-20.

(235) Pfister C, Lacombe L, Vezina MC, Moore L, Larue H, Tetu B, et al. Prognostic value of the proliferative index determined by Ki-67 immunostaining in superficial bladder tumors. *Hum Pathol* 1999 Nov;30(11):1350-1355.

(236) Tsuji M, Kojima K, Murakami Y, Kanayama H, Kagawa S. Prognostic value of Ki-67 antigen and p53 protein in urinary bladder cancer: immunohistochemical analysis of radical cystectomy specimens. *Br J Urol* 1997 Mar;79(3):367-372.

(237) Masuda M, Iki M, Takano Y, Asakura T, Noguchi S, Ikeda I, et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling index in urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 1996 Jun;155(6):1877-80; discussion 1880-1.

(238) Bonilla F, Orlow I. Ciclo celular y cancer. *Rev Clin Esp* 1996;196(11):766-773.

(239) Larsen SR, Bjorndal K, Godballe C, Krogdahl A. Prognostic significance of Ki-67 in salivary gland carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2012 Sep;41(8):598-602.

(240) Nakopoulou L, Vourlakou C, Zervas A, Tzonou A, Gakiopoulou H, Dimopoulos MA. The prevalence of bcl-2, p53, and Ki-67 immunoreactivity in

transitional cell bladder carcinomas and their clinicopathologic correlates. *Hum Pathol* 1998 Feb;29(2):146-154.

(241) Hellquist HB, Sundelin K, Di Bacco A, Tytor M, Manzotti M, Viale G. Tumour growth fraction and apoptosis in salivary gland acinic cell carcinomas. Prognostic implications of Ki-67 and bcl-2 expression and of in situ end labelling (TUNEL). *J Pathol* 1997 Mar;181(3):323-329.

(242) Nordgard S, Franzen G, Boysen M, Halvorsen TB. Ki-67 as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma assessed with the monoclonal antibody MIB1 in paraffin sections. *Laryngoscope* 1997 Apr;107(4):531-536.

(243) Tang QL, Fan S, Li HG, Chen WL, Shen XM, Yuan XP, et al. Expression of Cyr61 in primary salivary adenoid cystic carcinoma and its relation to Ki-67 and prognosis. *Oral Oncol* 2011 May;47(5):365-370.

(244) Ben-Izhak O, Akrish S, Nagler RM. Ki67 and salivary cancer. *Cancer Invest* 2008 Dec;26(10):1015-1023.

(245) Skalova A, Leivo I. Cell proliferation in salivary gland tumors. *Gen Diagn Pathol* 1996 Jun;142(1):7-16.

(246) Luukkaa H, Klemi P, Leivo I, Vahlberg T, Grenman R. Prognostic significance of Ki-67 and p53 as tumor markers in salivary gland malignancies in Finland: an evaluation of 212 cases. *Acta Oncol* 2006;45(6):669-675.

(247) Przewozny T, Stankiewicz C. Neoplasms of the parotid gland in northern Poland, 1991-2000: an epidemiologic study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004 Aug;261(7):369-375.

(248) Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol* 2008 Apr;44(4):407-417.

(249) de Ridder M, Balm AJ, Smeele LE, Wouters MW, van Dijk BA. An epidemiological evaluation of salivary gland cancer in the Netherlands (1989-2010). *Cancer Epidemiol* 2015 Feb;39(1):14-20.

(250) Frade Gonzalez C, Lozano Ramirez A, Garcia Caballero T, Labella Caballero T. Epidemiological study of salivary gland tumours. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1999;120(5):331-336.

(251) Stramandinoli RT, Sassi LM, Pedruzzi PA, Ramos GH, Oliveira BV, Ogata DC, et al. Accuracy, sensitivity and specificity of fine needle aspiration biopsy in salivary gland tumours: a retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010 Jan 1;15(1):e32-7.

(252) Ben-Izhak O, Akrish S, Nagler RM. Ki67 and salivary cancer. *Cancer Invest* 2008 Dec;26(10):1015-1023.

(253) Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Barlund M, Schraml P, Leighton S, et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med* 1998 Jul;4(7):844-847.

(254) Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol* 1968 Sep;21(5):656-660.

(255) Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Buentzel J, Esser D, Boger D, Mueller AH, et al. Incidence, treatment, and outcome of parotid carcinoma, 1996-2011: a population-based study in Thuringia, Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 Sep;141(9):1679-1688.

(256) Bradley PJ, McGurk M. Incidence of salivary gland neoplasms in a defined UK population. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013 Jul;51(5):399-403.

(257) Drivas EI, Skoulakis CE, Symvoulakis EK, Bizaki AG, Lachanas VA, Bizakis JG. Pattern of parotid gland tumors on Crete, Greece: a retrospective study of 131 cases. *Med Sci Monit* 2007 Mar;13(3):CR136-40.

(258) Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjogren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ* 2015 Nov 3;6:19-015-0037-7. eCollection 2015.

(259) Bjorndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: a national study of incidence, site and histology. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol* 2011 Jul;47(7):677-682.

(260) Boukheris H, Curtis RE, Land CE, Dores GM. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: a population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Nov;18(11):2899-2906.

(261) Luukkaa H, Klemi P, Leivo I, Koivunen P, Laranne J, Makitie A, et al. Salivary gland cancer in Finland 1991--96: an evaluation of 237 cases. *Acta Otolaryngol* 2005 Feb;125(2):207-214.

(262) Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, Hilgers FJ, Eijkenboom WM, Marres HA, et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck* 2004 Aug;26(8):681-92; discussion 692-3.

(263) Altinay S, Taskin U, Sar M, Aydin S, Oktay MF. Histopathological diversity in parotidectomy materials in Turkish population: clinicopathologic analysis and demographic features of 136 cases in a tertiary care hospital. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(14):5701-5707.

(264) Vargas PA, Gerhard R, Araujo Filho VJ, de Castro IV. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 124 cases. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002 Nov-Dec;57(6):271-276.

(265) Ascani G, Pieramici T, Messi M, Lupi E, Rubini C, Balercia P. Salivary glands tumours: a retrospective study of 454 patients. *Minerva Stomatol* 2006 Apr;55(4):209-214.

(266) Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 Jun;120(6):834-840.

(267) Otoh EC, Johnson NW, Olasoji H, Danfillo IS, Adeleke OA. Salivary gland neoplasms in Maiduguri, north-eastern Nigeria. *Oral Dis* 2005 Nov;11(6):386-391.

(268) Loyola AM, de Araujo VC, de Sousa SO, de Araujo NS. Minor salivary gland tumours. A retrospective study of 164 cases in a Brazilian population. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995 May;31B(3):197-201.

(269) Regezi JA, Lloyd RV, Zarbo RJ, McClatchey KD. Minor salivary gland tumors. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1985 Jan 1;55(1):108-115.

(270) Satko I, Stanko P, Longauerova I. Salivary gland tumours treated in the stomatological clinics in Bratislava. *J Craniomaxillofac Surg* 2000 Feb;28(1):56-61.

(271) Batsakis JG. Tumors of the head and neck: clinical and pathological considerations. : Williams & Wilkins; 1979.:139-172.

(272) Baj A, Beltramini GA, Demarchi M, Combi VA, Gianni AB. Bilateral SMAS rhytidectomy in parotid recurrent pleomorphic adenoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011 Aug;31(4):256-258.

(273) Guntinas-Lichius O, Gabriel B, Klussmann JP. Risk of facial palsy and severe Frey's syndrome after conservative parotidectomy for benign disease: analysis of 610 operations. *Acta Otolaryngol* 2006 Oct;126(10):1104-1109.

(274) Garcia-Purrinos FJ. Thirteen years' experience with superficial partial parotidectomy as treatment for benign parotid tumours. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011 Jan-Feb;62(1):10-13.

(275) Toranzo Fernández JM. Incidencia de tumores benignos y malignos de glándulas salivales mayores en el Hospital Central de San Luis Potosí. *Rev ADM* 2008;65(6):291-295.

(276) Chidzonga MM, Lopez Perez VM, Portilla Alvarez AL. Pleomorphic adenoma of the salivary glands. Clinicopathologic study of 206 cases in Zimbabwe. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995 Jun;79(6):747-749.

(277) Williams NP, Boyd DL, Choy L, Hanchard B. Salivary gland lesions: a Jamaican perspective. *West Indian Med J* 2001 Mar;50(1):62-65.

(278) Faur A, Lazar E, Cornianu M, Dema A, Vidita CG, Galuscan A. Warthin tumor: a curious entity--case reports and review of literature. *Rom J Morphol Embryol* 2009;50(2):269-273.

(279) Przewozny T, Stankiewicz C. Neoplasms of the parotid gland in northern Poland, 1991-2000: an epidemiologic study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004 Aug;261(7):369-375.

(280) Ostman J, Anneroth G, Gustafsson H, Tavelin B. Malignant salivary gland tumours in Sweden 1960-1989--an epidemiological study. *Oral Oncol* 1997 May;33(3):169-176.

(281) Ali S, Sarhan M, Palmer FL, Witcher M, Shah JP, Patel SG, et al. Cause-specific mortality in patients with mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands. *Ann Surg Oncol* 2013 Jul;20(7):2396-2404.

(282) Jayaprakash V, Merzianu M, Warren GW, Arshad H, Hicks WL, Jr, Rigual NR, et al. Survival rates and prognostic factors for infiltrating salivary duct

carcinoma: Analysis of 228 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Head Neck* 2014 May;36(5):694-701.

(283) Christensen RK, Bjorndal K, Godballe C, Krogdahl A. Value of fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions. *Head Neck* 2010 Jan;32(1):104-108.

(284) Bezerra de Souza DL, Bernal MM. Esophageal cancer incidence and survival in the province of Zaragoza (Spain): a population-based study. *Med Clin (Barc)* 2012 Jun 2;139(1):5-9.

(285) American Cancer Society. American Cancer Society. Cancer Treatment and Survivorship Facts & Figures 2014-2015 Atlanta. 2014.

(286) SEER. NCI's Division of Cancer Control and Population Sciences. 2015; Available at: <http://seer.cancer.gov/data/>. Accessed 08/02, 2015.

(287) IARC. Survcan. Cancer survival in Africa, Asia, the Caribbean and central america. Available at: www.survcan.iarc.fr.2013, 2015.

(288) EURO CARE-4. Available at: www.eurocare.it, 2015.

(289) Eurocare 5 Survival Analysis 2000 - 2007. 2014; Available at: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>. Accessed 10/13, 2015.

(290) Jones AS, Beasley NJ, Houghton DJ, Helliwell TR, Husband DJ. Tumours of the minor salivary glands. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998 Feb;23(1):27-33.

(291) Borthne A, Kjellefold K, Kaalhus O, Vermund H. Salivary gland malignant neoplasms: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 May;12(5):747-754.

(292) Fitzpatrick PJ, Theriault C. Malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 Oct;12(10):1743-1747.

(293) North CA, Lee DJ, Piantadosi S, Zahurak M, Johns ME. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 Jun;18(6):1319-1326.

(294) Spiro RH, Armstrong J, Harrison L, Geller NL, Lin SY, Strong EW. Carcinoma of major salivary glands. Recent trends. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989 Mar;115(3):316-321.

(295) Renehan A, Gleave EN, Hancock BD, Smith P, McGurk M. Long-term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre. *Br J Surg* 1996 Dec;83(12):1750-1754.

(296) Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, Fass DE, Strong EW, Fuks ZY. Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990 Mar;116(3):290-293.

(297) Piccioni LO, Fabiano B, Gemma M, Sarandria D, Bussi M. Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of parotid lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011 Feb;31(1):1-4.

(298) P A, C A, Masilamani S, Jonathan S. Diagnosis of Salivary Gland Lesions By Fine Needle Aspiration Cytology and Its Histopathological Correlation in A Tertiary Care Center of Southern India. *J Clin Diagn Res* 2015 Jun;9(6):EC07-10.

(299) Zerpa Zerpa V, Cuesta Gonzales MT, Agostini Porras G, Marcano Acuna M, Estelles Ferriol E, Dalmau Galofre J. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in parotid tumours. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2014 May-Jun;65(3):157-161.

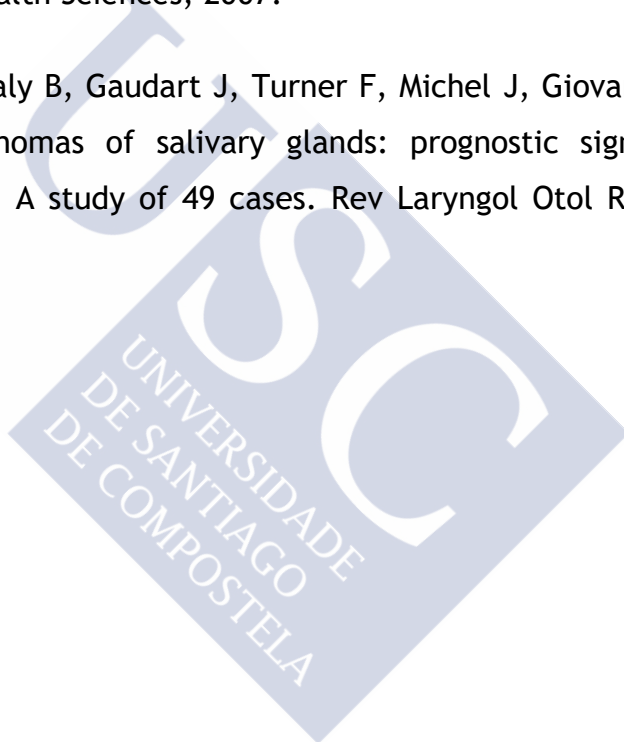
(300) Zbaren P, Nuyens M, Loosli H, Stauffer E. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology and frozen section in primary parotid carcinoma. *Cancer* 2004 May 1;100(9):1876-1883.

(301) Nagel H, Laskawi R, Buter JJ, Schroder M, Chilla R, Droese M. Cytologic diagnosis of acinic-cell carcinoma of salivary glands. *Diagn Cytopathol* 1997 May;16(5):402-412.

(302) Nguansangiam S, Jesdapatarakul S, Dhanarak N, Sosrisakorn K. Accuracy of fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions: routine diagnostic experience in Bangkok, Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(4):1583-1588.

(303) Fletcher CD. *Diagnostic Histopathology of Tumors: 2-Volume Set with CD-ROMs.* : Elsevier Health Sciences; 2007.

(304) Santini L, Coulibaly B, Gaudart J, Turner F, Michel J, Giovanni A, et al. Mucoepidermoid carcinomas of salivary glands: prognostic significance of immunohistochemistry. A study of 49 cases. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2012;133(4-5):183-187.



VIII. ANEXOS





VIII. ANEXO I. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AFIP: Instituto de patología de las Fuerzas Armadas. EEUU.

cc: centímetro cúbico

CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

CK: citoqueratina

cm: centímetros

DAB: diaminobencidina

Desv. Típ: desviación típica

Dg: diagnóstico

EEUU: Estados Unidos

FN: falso negativo

FP: falso positivo

Fr: frecuencia

Gl: glándula

HE: hematoxilina-eosina

HR: Hazar Rate

IANUS: Sistema de historia clínica electrónica

IARC: International Agency for Research on Cancer

Ig: inmunoglobulina

Ki-67: índice de ki-67

MALT: tejido linfoide asociado a mucosa

Máx: máximo

ME: microscopía electrónica

Mín: mínimo

NOS: “not otherwise specified”

OMS: Organización mundial de la Salud

PAAF: punción aspiración con aguja fina

PAS: ácido peryódico de Schiff

SEER: Surveillance, epidemiology and end results

SERGAS: Servicio Sanitario de Galicia

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SS: Síndrome de Sjögren

Survcan: Cancer survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America

TMA: microarrays de tejido

USC: Universidad de Santiago de Compostela

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VN: verdadero negativo

VP: verdadero positivo

WHO: World Health Organization

VIII. ANEXO II. ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS

<i>Figura 1. Situación de las glándulas salivares mayores(12)</i>	<i>20</i>
<i>Figura 2. Glándula parótida y relación con estructuras vecinas(12)</i>	<i>25</i>
<i>Figura 3. Glándula submaxilar y relación con estructuras vecinas (12).....</i>	<i>27</i>
<i>Figura 4. Glándula sublingual y su relación con estructuras vecinas(12)</i>	<i>29</i>
<i>Figura 5. Representación esquemática de los acinos y conductos(12).....</i>	<i>30</i>
<i>Figura 6. Adenoma pleomorfo. HE. (A: 10x, B: 20x)</i>	<i>49</i>
<i>Figura 7. Tumor de Warthin. HE. (A: x5, B: x20)</i>	<i>54</i>
<i>Figura 8. Carcinoma mucoepidermoide. HE. (A: x5, B: x20).....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 9. Adenocarcinoma NOS. HE. (A: x20, B: x40, C: x80)</i>	<i>69</i>
<i>Figura 10. Adenocarcinoma de células acinares. HE. (A: x20, B: x40, C: x80)</i>	<i>70</i>
<i>Figura 11. Carcinoma adenoide quístico. HE. (A: 5x, B: 10x, C: 10x)</i>	<i>72</i>
<i>Figura 12. Carcinoma de células escamosas. HE. (20x)</i>	<i>83</i>
<i>Figura 13. Carcinoma mioepitelial. (A: Actina-miosina 20x, B: citoqueratina 40x)</i>	<i>94</i>
<i>Figura 14. Muestra de tumores malignos de glándulas salivales con intensa inmunorreactividad a Ki-67</i>	<i>196</i>
<i>Figura 15. Muestra de tumores malignos de glándulas salivales con moderada inmunorreactividad a Ki-67</i>	<i>196</i>
<i>Figura 16. Muestra de tumores malignos de glándulas salivales con leve inmunorreactividad a Ki-67</i>	<i>197</i>
<i>Tabla 1. Clasificación de la OMS de los tumores de glándulas salivales (2005)(19)</i>	<i>46</i>
<i>Tabla 2. Distribución de porcentajes y frecuencias de lesiones en cada localización. Total lesiones de la muestra.</i>	<i>135</i>
<i>Tabla 3. Edad media de los pacientes en cada localización. Total lesiones de la muestra. ...</i>	<i>136</i>
<i>Tabla 4. Distribución de sexos en cada localización. Total lesiones de la muestra</i>	<i>137</i>

Tabla 5. Distribución de porcentajes y frecuencias de tipo de diagnóstico definitivo. Total lesiones de la muestra.....	139
Tabla 6. Diagnóstico definitivo del total de las lesiones y edad media (años), Mín., Máx., y Desv. Típ. Total lesiones de la muestra	140
Tabla 7. Distribución de sexos en cada tipo de diagnóstico definitivo. Total lesiones de la muestra.....	142
Tabla 8. Distribución de diagnósticos definitivos en cada localización. Total lesiones de la muestra	144
Tabla 9. Frecuencia y porcentaje de diagnósticos de sospecha clínicos. Total lesiones de la muestra	145
Tabla 10. Frecuencia de malignidad de la lesión. Total lesiones de la muestra.....	146
Tabla 11. Distribución de tumores malignos por sexos. (% y N° de casos)	148
Tabla 12. Edad media en casos de tumores malignos	149
Tabla 13. Distribución de casos de tumores malignos por histopatologías agrupadas. (N° de casos y porcentaje)	150
Tabla 14. Diagnóstico definitivo agrupado de tumores malignos y edad media (años), Mín., Máx., y Desv. Típ.	151
Tabla 15. Distribución de sexos en cada tipo de histológico de tumor maligno	153
Tabla 16. Diagnóstico histológico de tumores malignos (frecuencia y %)	154
Tabla 17. Distribución de porcentajes y frecuencias de tumores malignos en cada localización	155
Tabla 18. Distribución de cada localización en cada tipo de diagnóstico definitivo agrupado de tumores malignos.....	156
Tabla 19. Localización de tumores malignos y edad media (años), Mín., Máx., Desv. Típ....	158
Tabla 20. Distribución de sexos en cada localización. Tumores malignos	159
Tabla 21. Frecuencia y porcentaje de diagnósticos de sospecha clínicos de tumores malignos.....	160
Tabla 22. Frecuencia y porcentaje de recidivas de tumores malignos	160
Tabla 23. Porcentaje de recidivas de para cada tipo de diagnóstico histológico de tumor maligno. Porcentaje de recidivas de tumor maligno dentro de toda la muestra .	161
Tabla 24. N° de recidivas de tumores malignos y edad media (años), Máx., Mín. y Desv. Típ.	162
Tabla 25. Frecuencia y porcentaje de recidivas de tumores malignos en ambos sexos	162
Tabla 26. Frecuencia y porcentaje de éxitus de tumores malignos.....	163
Tabla 27. Porcentaje de éxitus en cada tipo de diagnóstico histológico de tumor maligno. Porcentaje de éxitus de pacientes con tumor maligno dentro de toda la muestra de tumores malignos	164
Tabla 28. Edad media en casos de tumores benignos	168

Tabla 29. Frecuencia y porcentaje (%) de diagnósticos definitivos. Tumores benignos	169
Tabla 30. Diagnóstico definitivo de tumores benignos y edad media (años), Mín., Máx. y Desv. Típ.	171
Tabla 31. Frecuencia de diagnósticos de adenoma pleomorfo y tumor de Warthin grupos de edad en decenios.....	172
Tabla 32. Distribución de sexos en cada tipo histológico de tumor benigno. Frecuencia y porcentaje (%).....	174
Tabla 33. Localización de los tumores benignos atendiendo a cada tipo histológico. Frecuencia y porcentaje (%).....	176
Tabla 34. Edad media de los pacientes en cada localización. Tumores benignos	178
Tabla 35. Distribución de sexos en cada localización. Tumores benignos	179
Tabla 36. Frecuencia y porcentaje de diagnósticos de sospecha clínicos de tumores benignos.....	180
Tabla 37. Frecuencia y porcentaje de recidivas del total de la muestra de tumores benignos.....	181
Tabla 38. Frecuencia y porcentaje de recidivas para cada tipo de diagnóstico histológico de tumor benigno.....	182
Tabla 39. Diagnóstico citológico (PAAF) del total de lesiones de glándulas salivales a estudio. Frecuencia y porcentaje de diagnósticos	190
Tabla 40. Diagnóstico histológico del total de lesiones de glándulas salivales a estudio. Frecuencia y porcentaje de diagnósticos	191
Tabla 41. Diagnósticos citológicos e histológicos	192
Tabla 42. Sensibilidad, especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, TFN: tasa de falsos negativos, TFP: tasa de falsos positivos. De la PAAF de tumoraciones de glándulas salivales.....	193
Tabla 43. Tumores malignos de glándulas salivales en relación al índice Ki-67. (Media, rango y Desv. Típ.)	194
Tabla 44. Índice Ki-67/Género. (Media, Mín, Máx. y Desv. Típ).....	197
Tabla 45. Índice Ki-67/Localización. (Media, Mín, Máx. y Desv. Típ).....	198
Tabla 46. Índice Ki-67/Recidiva. (Media, Mín, Máx. y Desv. Típ)	198
Tabla 47. Supervivencia relativa. Mundo. 1 y 5 años según SEER(9).....	214
Tabla 48. Supervivencia acumulada observada a los 5 años para cáncer de cabeza y cuello, cavidad oral y glándulas salivales en España. Eurocare-5(289)	215
Tabla 49. Comparación de resultados del presente estudio con otros previos. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo	219

Gráfico 1. Distribución de pacientes por sexos. (% y nº de casos)	122
Gráfico 2. Frecuencias de diagnósticos por grupos de edades. (Edades en quinquenios)	122
Gráfico 3. Frecuencia de lesión en cada localización	136
Gráfico 4. Distribución de la localización dependiendo de la edad media del paciente. Total lesiones de la muestra.....	137
Gráfico 5. Distribución de sexos en cada localización. Total lesiones de la muestra.....	138
Gráfico 6. Frecuencia de diagnóstico definitivo. Total lesiones de la muestra.....	139
Gráfico 7. Diagnóstico definitivo del total de las lesiones y edad media (años). Total lesiones de la muestra	140
Gráfico 8. Distribución de diagnósticos definitivos en cada sexo. Total lesiones de la muestra.....	141
Gráfico 9. Distribución de sexos en cada tipo de diagnóstico definitivo. Total lesiones de la muestra	143
Gráfico 10. Distribución de diagnósticos definitivos en cada localización. Total lesiones de la muestra.....	144
Gráfico 11. Frecuencia y porcentaje de malignidad o benignidad de la lesión. Total lesiones de la muestra	146
Gráfico 12. Frecuencia y porcentaje de tumores malignos y benignos. Total de tumores de la muestra.....	147
Gráfico 13. Distribución de tumores malignos por sexos. (%).....	148
Gráfico 14. Frecuencia de diagnósticos de tumores malignos por grupos de edad en decenios	149
Gráfico 15. Diagnóstico definitivo agrupado de tumores malignos y edad media (años)	152
Gráfico 16. Distribución de sexos en cada tipo de histológico de tumor maligno.....	153
Gráfico 17. Distribución de porcentajes tumores malignos en cada localización	155
Gráfico 18. Distribución de cada localización en cada tipo de diagnóstico definitivo agrupado de tumores malignos.....	157
Gráfico 19. Localización de tumores malignos y edad media (años).....	158
Gráfico 20. Distribución de sexos en cada localización. Tumores malignos.....	159
Gráfico 21. Porcentaje de recidivas de para cada tipo de diagnóstico histológico de tumor maligno.....	161
Gráfico 22. Frecuencia y porcentaje de recidivas de tumores malignos en ambos sexos	163
Gráfico 23. Porcentaje de éxitos en cada tipo de diagnóstico histológico de tumor maligno.....	165
Gráfico 24. Frecuencias de diagnósticos de nuevos tumores malignos en los años del estudio.....	166
Gráfico 25. Distribución de pacientes con tumores benignos por sexos. (% y Nº de asos)	167

Gráfico 26. Frecuencia de diagnósticos de tumores benignos por grupos de edad en decenios	168
Gráfico 27. Frecuencia de diagnósticos definitivos. Tumores benignos.....	170
Gráfico 28. Diagnóstico definitivo de tumores benignos y edad media (años).....	171
Gráfico 29. Frecuencia de diagnósticos de adenoma pleomorfo por grupos de edad en decenios	173
Gráfico 30. Frecuencia de diagnósticos de Tumor de Warthin por grupos de edad en decenios	173
Gráfico 31. Frecuencia de distribución de sexos en cada tipo histológico de tumor benigno	175
Gráfico 32. Frecuencia de distribución de sexos en cada tipo histológico de tumor benigno	177
Gráfico 33. Localización de los tumores benignos atendiendo a tipo de glándula afectada. Frecuencia y porcentaje (%).	178
Gráfico 34. Distribución de la localización dependiendo de la edad media de los pacientes. Tumores benignos	179
Gráfico 35. Distribución de sexos en cada localización. Tumores benignos	180
Gráfico 36. Frecuencia de recidivas para cada tipo de diagnóstico histológico de tumor benigno	182
Gráfico 37. Supervivencia tumores malignos vs benignos.	184
Gráfico 38. Supervivencia tumores malignos/benignos en relación al sexo (varones).....	185
Gráfico 39. Supervivencia tumores malignos/benignos en relación al sexo (mujeres)	186
Gráfico 40. Supervivencia tumores malignos en relación recidiva y metástasis.....	187
Gráfico 41. Supervivencia tumores y localización	188
Gráfico 42. Frecuencia y proporción de realización de PAAF al total de las lesiones a estudio tumorales y no tumorales	189
Gráfico 43. Tumores malignos de glándulas salivales en relación al índice Ki-67. (Media)..	195
Gráfico 44. Índice K-67/Supervivencia.....	199

VIII.ANEXO III







Fine-needle aspiration cytology. Efficacy in pre-surgical diagnosis of salivary gland tumors in the spanish population.

Journal:	<i>Journal of Oral Pathology and Medicine</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	López-Pazos, Paula Pérez Sayáns, Mario; Facultad de Medicina y Odontología, Suárez-Peñaranda, José Marichalar-Mendia, Xabier; University of the Basque Country UPV/EHU, Stomatology Gallas Torreira, Mercedes Gándara Vila, Pilar; University of Santiago de Compostela, Oral Medicine García García, Abel
Methods:	Histology
Keywords:	Salivary gland, Salivary gland tumor
Abstract:	<p>Abstract</p> <p>Background: The fine-needle aspiration cytology (FNAC) of salivary glands provides essential information in making clinical decisions. The purpose of this study is to assess the efficacy of FNAC in the pre-surgical diagnosis of salivary glands, comparing it to the final histopathological final of the surgical piece.</p> <p>Methods: This is a retrospective study of salivary gland pathology t of the University Hospital and School of Medicine of Santiago de Compostela, Spain from 2000-2013 period, which means a total of 13 years of follow-up, finding a total of 433 salivary gland lesions.</p> <p>Results: Of the 433 salivary gland lesions in our study, FNAC was developed on just 22.8% of lesions, 96.9% were satisfactory. 78 benign and 17 malignant lesions were diagnosed. In the histopathological study of lesions, 80 were diagnosed as benign and 18 as malignant. We found 14 true positive cases, 74 true negatives, 3 false positives and 4 false negatives. The diagnostic indexes included a FNAC sensitivity of 77% and a specificity of 96.1%. A positive predictive value (PPV) of 82.35% and a negative predictive value (NPV) of 94.8%. The degree of concordance between the diagnosis of clinical suspicion and the diagnosis through FNAC was Kappa index: 0.07, and between the diagnosis by FNAC and the final diagnosis was Kappa index: 0.654.</p> <p>Conclusions: For the diagnosis of salivary gland lesions, FNAC showed high sensitivity and specificity in our sample, and the level of agreement between the FNAC diagnosis and the final diagnosis is good.</p>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



SCHOLARONE™
Manuscripts



1
2
3 **Fine-needle aspiration cytology. Efficacy in pre-surgical diagnosis of salivary gland**
4 **tumors in the spanish population.**
5
6

7
8 **Paula López-Pazos, Mario Pérez-Sayáns, José Manuel Suárez-Peñaranda, Xabier**
9 **Marichalar-Mendia, Mercedes Gallas-Torreira, Pilar Gándara-Vila, Abel García-**
10 **García.**
11
12

13
14 - Paula López-Pazos, DDS. Oral Medicine, Oral Surgery and Implantology Unit.
15 Faculty of Medicine and Dentistry. Address: Entreríos s/n, Santiago de Compostela
16 C.P. 15782 Spain. E-mail: lopezpazosp@gmail.com
17

18
19 - Mario Pérez-Sayáns PhD, DDS. Oral Medicine, Oral Surgery and Implantology Unit.
20 Faculty of Medicine and Dentistry. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago
21 (IDIS), Santiago de Compostela, Spain. Address: Entreríos s/n, Santiago de
22 Compostela C.P. 15782 Spain. TLF: 0034626233504. Fax: 0034986295424. E-mail:
23 perezsayans@gmail.com (**Corresponding author**)
24
25

26
27 - José Manuel Suárez-Peñaranda M.D., Ph.D. Department of Pathology and Forensic
28 Sciences. University Hospital and School of Medicine of Santiago de Compostela. E-
29 mail: jm.suarez.penaranda@usc.es
30

31
32 - Marichalar-Mendia Xabier, PhD. Departamento de Estomatología II. Facultad de
33 Medicina y Odontología. Universidad del Pais Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.
34 Barrio Sarriena s/n. 48940. Leioa Bizkaia. E-mail: Xabier.marichalar@gmail.com
35

36
37 - Mercedes Gallas Torreira. Oral Medicine, Oral Surgery and Implantology Unit.
38 Faculty of Medicine and Dentistry. Address: Entreríos s/n, Santiago de Compostela
39 C.P. 15782. E-mail: gtmercedes@gmail.com
40

41
42 - Pilar Gándara-Vila, PhD, DDS. Oral Medicine, Oral Surgery and Implantology Unit.
43 Faculty of Medicine and Dentistry. Address: Entreríos s/n, Santiago de Compostela
44 C.P. 15782- E-mail: cipilig@gmail.com
45

46
47 - Abel García García, MD, PhD. Oral Medicine, Oral Surgery and Implantology Unit.
48 Faculty of Medicine and Dentistry. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago
49 (IDIS), Santiago de Compostela, Spain. Address: Entreríos s/n, Santiago de
50 Compostela C.P. 15782 Spain. E-mail: ciabelgg@gmail.com
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Background: The fine-needle aspiration cytology (FNAC) of salivary glands provides essential information in making clinical decisions. The purpose of this study is to assess the efficacy of FNAC in the pre-surgical diagnosis of salivary glands, comparing it to the final histopathological final of the surgical piece.

Methods: This is a retrospective study of salivary gland pathology t of the University Hospital and School of Medicine of Santiago de Compostela, Spain from 2000-2013 period, which means a total of 13 years of follow-up, finding a total of 433 salivary gland lesions.

Results: Of the 433 salivary gland lesions in our study, FNAC was developed on just 22.8% of lesions, 96.9% were satisfactory. 78 benign and 17 malignant lesions were diagnosed. In the histopathological study of lesions, 80 were diagnosed as benign and 18 as malignant. We found 14 true positive cases, 74 true negatives, 3 false positives and 4 false negatives. The diagnostic indexes included a FNAC sensitivity of 77% and a specificity of 96.1%. A positive predictive value (PPV) of 82.35% and a negative predictive value (NPV) of 94.8%. The degree of concordance between the diagnosis of clinical suspicion and the diagnosis through FNAC was Kappa index: 0.07, and between the diagnosis by FNAC and the final diagnosis was Kappa index: 0.654.

Conclusions: For the diagnosis of salivary gland lesions, FNAC showed high sensitivity and specificity in our sample, and the level of agreement between the FNAC diagnosis and the final diagnosis is good.

Keywords: Fine-needle aspiration cytology; salivary gland tumor.

Running title: Fine-needle aspiration cytology

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1. Introduction

According to most studies, the fine-needle aspiration cytology (FNAC) of salivary glands provides essential information in making clinical decisions for their appropriate treatment (1, 2). It is a simple technique that is easy to perform, cheap and rarely has complications (3-5)

Certain studies consider that an initial biopsy of the lesion is not justified due to the risk of tumor dissemination, in the case of a malignant tumor, or the facial nerve (6). Despite this, FNAC has detractors and followers, the former doubt that it is more efficient than a good examination and a radiological study and say that treatment of the lesion does not change upon having the FNAC results (4) . Layfield et al. (7) conducted a study on cost-effectiveness in regards to the FNAC of salivary glands and show that the fine-needle aspiration cytology can avoid the need for surgery by 35 % of the masses diagnosed in the parotid gland since the technique is highly sensitive in distinguishing between neoplastic and non-neoplastic lesions.

Most authors consider that FNAC has a high degree of sensitivity in discriminating tumoral neoplastic lesions. However, it is still a controversial diagnostic technique due to the range of lesion histology of salivary glands, but it surely helps distinguish between inflammatory lesions, which don't require a surgical procedure, and neoplastic lesions, differentiating between benign and malignant tumors, allowing the establishment of protocols of action on salivary gland tumors. (8-10)

The purpose of FNAC is to differentiate between benign and malignant lesions, but its low sensitivity and negative predictive value, having limitations as a screening test. Low sensitivity of FNAC can be attributed to several factors; some authors say it is due to difficulty in diagnosis of low degree carcinomas, solely due to cell morphology.(11)Additionally, it maintains a discreet correlation with the final histopathological diagnosis of the surgical piece (12)

Fine-needle aspiration cytology (FNAC) is globally accepted as a pre-surgical technique in head and neck tumors; however, its effectiveness in neoplastic lesions of salivary glands is controversial due to the low sensitivity reported by some authors, who

1
2
3 question its efficacy. We continue to raise questions regarding FNAC: Is FNAC
4 sensitive enough to exclude neoplasia and avoid surgery? Is it sensitive enough in
5 detecting the malignancy of lesions, allowing us to be more conservative with the facial
6 nerve?
7
8

9
10
11 The purpose of this study is to assess the efficacy of fine-needle aspiration
12 cytology (FNAC) in the pre-surgical diagnosis of salivary, parotid and submaxillary
13 glands, comparing it to the final histopathological final of the surgical piece.
14

15 16 **2. Material and methods**

17 18 **2.1 General data of the sample**

19
20 To develop this study, we have searched the data base of the Pathological
21 Anatomy Unit of the Santiago de Compostela Teaching Hospital of all the anatomical-
22 pathological studies of major and minor salivary glands developed in this Unit during
23 the 2000-2013 period, which means a total of 13 years of follow-up, finding a total of
24 580 studies.
25
26

27
28 The studies in which the biopsies corresponded to metastasis of primary tumors
29 in other locations were excluded, as well as studies in which the main lesion belonged
30 to a tissue that didn't belong to the salivary gland due to the proximity of the sample to
31 healthy gland tissue and, lastly, we unified the biopsies of the same lesion of the same
32 patient but had been referenced as different anatomical and pathologic studies.
33
34

35
36 Pursuant to these exclusions, we had 433 studies from which we selected the
37 biopsies of lesions of salivary glands, exclusively, since some of them presented several
38 biopsy samples. In total, to develop the analysis of data we had a sample 433 biopsies of
39 salivary glands which correspond to a study population of 433 patients, Caucasian, of
40 which 179 were men and 254 were women (41.3% men and 58.7% women), the gender
41 ratio was 1.41:1 in favor of women, with ages comprehended between 3 and 97 years of
42 age, the range was 94 years and the average age was 51.29 years (with a standard
43 deviation of 17.34 years).
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

54
55 The sources we used to obtain all the data of our study are the reports of
56 anatomical and pathological studies of the data base of the Pathological Anatomy Unit
57
58
59
60

1
2
3 of the Santiago de Compostela Teaching Hospital, the medical history of the patients
4 reviewed through the IANUS computer program of the Galicia Healthcare System and
5 the archives of medical records before the systems were computerized. We paid special
6 attention to all the episodes described by the Oral Surgery and Maxillofacial, ENT and
7 Oncology Units. This study has received the approval of ethical committee of
8 University Hospital and School of Medicine of Santiago de Compostela
9
10
11
12

13 2.2. Consigned variables

- 14 - gender
- 15
- 16 - ages of patients at the time of diagnosis of the lesion
- 17
- 18 - development or not of the FNAC on the lesion, prior to the biopsy
- 19
- 20 - cytologic diagnosis through FNAC
- 21
- 22 - diagnosis of clinical suspicion
- 23
- 24 - histologic variability of the tumor in its definitive diagnosis (WHO, WHO
25 classification of salivary gland tumors 2005) (13)
26
27

28 Considering these variables, we analyzed sensitivity, specificity, positive
29 predictive value, negative predictive value, false positive and false negative ratio of the
30 test.
31

32 3. Results

33 3.1 Frequency in the development of FNAC of salivary gland lesions

34
35 Of the 433 salivary gland lesions in our study, a fine-needle aspiration cytology
36 (FNAC) was developed on just 22.8% of 98 lesions. In all cases, it was developed a
37 posteriori, to confirm histology. FNAC wasn't developed on 332 (77.2%) of patients and
38 in 3 cases (0.7%), we found no record of the development of FNAC or not (Figure 1).
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

3.2 Cyto-histologic correlation in the diagnosis of the total lesions of the study by means of FNAC

Of the 98 FNACs studies, 95 (96.9%) were satisfactory, in other words, it allowed to develop a cytologic diagnosis, in 3 cases, 3.1% were not diagnostic, the sample of these three lesions was insufficient to develop a correct diagnosis. 78 benign and 17 malignant lesions were diagnosed through cytology. In the histopathological study of lesions, 80 were diagnosed as benign and 18 as malignant (Tables 1 and 2).

We found 14 true positive cases (malignant cytology and histology), 74 true negatives (benign cytology and histology), 3 false positives (malignant cytology and benign histology) and 4 false negatives (benign cytology and malignant histology) (Table 3).

Of the 4 false negatives, two were diagnosed as pleomorph adenomas in the cytology, histologically, these resulted in a mucoepidermoid carcinoma and a NOS adenocarcinoma: another one was diagnosed as a Warthin tumor which was an ancinar cell carcinoma; and lastly a reactive lymphadenitis that turned out to be a Hodgkin lymphoma (Figures 2 and 3).

Of the 3 false positives, two were lymphomas, which histologically were a non-pathological lesion and a sialadenitis; whereas the third case was an epidermoid carcinoma that turned out being a Warthin tumor (Figure 4).

Considering this data, the values of the diagnostic indexes included a FNAC sensitivity to detect malignancy in 77% and a specificity of 96.1%. A positive predictive value (PPV) of 82.35% and a negative predictive value (NPV) of 94.8%. The rate of false negatives (FNR) was 23% and the rate of false positives (FPR) was 3.9% (table 4).

Another data obtained in our result analysis was the degree of concordance or agreement between the diagnosis of clinical suspicion and the diagnosis through FNAC, and between the diagnosis by FNAC and the final diagnosis. For the former we obtained a minuscule concordance (Kappa index: 0.07), while for the latter, we obtained a good concordance level (Kappa index: 0.654).

4. Discussion

Of the 433 salivary gland lesions in our study, only 22.8%, of the total 98 lesions underwent a fine-needle aspiration cytology (FNAC), this is due to the fact that the FNAC was not conducted when the practitioner strongly believed it was a tumor or was almost sure that it is a malignant tumor / this is due to the fact that the FNAC was solely developed in cases of clinical suspicion of the malignancy of the tumoral lesion.

The most important purpose when we speak of cytologic diagnosis is to distinguish between a benign and a malignant lesion, and try to get as close as possible to a specific diagnosis. From the total lesions of our study (433), only 98, 22.8% underwent diagnosis by FNAC, the percentage of non-diagnostic FNACs is very low, just 2% in comparison to other studies in which FNAC is developed systematically in all lesions, thus the percentage of non-diagnostic FNAC percentage reached 20.6% (14). Therefore, the clinician must determine the need to develop a FNAC following the direct examination of the lesion and the development of additional tests, applying this protocol the number of non-diagnostic FNACs is reduced in most of the studies we reviewed (15).

In the current reviewed literature, sensitivity reached a range between 86.6% and 57.1%, and specificity between 99% and 91% (4, 14-17) (Table 5). The meta-analysis developed by Schmidt et al. (18), in which they analyzed a total of 6169 cases, shows a sensitivity and a specificity of 80% and 97%, respectively, values that were very similar to those we obtained in our study (77% sensitivity and 96% specificity). Our high sensitivity level is similar / equivalent to the values found in the literature, except for one study that found values of 57.1%, which are very low compared to the reviewed literature. The authors justify these low values arguing that the FNACs and the anatomical and pathological studies were not developed by a sole operator. In our study, the FNACs were developed by ENTs and maxillofacial surgeons from the Santiago de Compostela Teaching Hospital and, although it was always the same Pathological Anatomy Unit of the same hospital, the sampling wasn't developed by the same pathologist.

There are different causes for these variables, it is very hard to compare data of different studies due to the methods developed in the classification of patients, their

1
2
3 analysis and their results. In many cases, the studies analyzed parotid gland lesions,
4 however, in our study we included all the cases diagnosed by FNAC, corresponding to
5 the location of the cases in the parotid gland and the submaxillary gland. Other studies
6 included cases with clinical suspicion of malignancy, this inclusion criteria affected
7 sensitivity, specificity and the concordance level; on the other hand, there also are
8 studies that include the FNACs developed routinely on all tumoral lesions and the
9 resulting percentage of malignant tumors was very low (14).
10
11
12
13
14

15
16 In regards to false positives, there are studies showing that the definitive
17 diagnosis of the lesion was a Warthin tumor in most cases, since many times they
18 present metaplastic changes in the epithelium (17). In our sample, we only found one
19 Warthin tumor among the three false positives. The other two cases corresponded to
20 non-pathological or inflammatory processes.
21
22
23
24

25
26 Different series shows that the rate of false negatives amounts from 13% to 29%
27 (19), we found a rate of 23%. In general, malignant tumors of salivary glands can be
28 hard to diagnose for the pathologist, tumors have a low incidence and there is a
29 large/huge variety of different histologic patterns. It has been published that ancinar cell
30 carcinomas are usually erroneously interpreted as a benign lesions by cytology (15, 20),
31 as shown in different FNAC publications which were able to diagnose only 68% of this
32 type of carcinomas(21). In our study we solely determined one case of ancinar cal
33 carcinomas among 4 false negatives, which were interpreted as a Warthin tumor in the
34 cytology.
35
36
37
38
39
40

41
42 In our study the PPV was 82.35%, implying that a FNAC reported as malignant
43 was actually a benign lesion in 17.65% of cases. On the other hand, the NPV was
44 94.8%. Reviewing the literature, we find studies with similar results that support our
45 findings. Specifically, we must highlight the difference with the study by Zerpa et al.
46 (17) with a PPV of 50% , this unusually low value is justifiable since the number of
47 malignant tumors in their series is below 8%.
48
49
50
51

52
53 We found concordance values between histologic diagnosis by FNAC and the
54 definitive diagnosis (Kappa index: 0.654) was similar to other studies, such as the one
55 by Piccioni et al. (14) who found high concordance levels (Kappa index: 0.85).
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

5. Conclusions

For the diagnosis of salivary gland lesions, FNAC showed high sensitivity and specificity in our sample, and the level of agreement between the FNAC diagnosis and the final diagnosis is good. Therefore, it is a useful and simple tool to study these lesions, and serves as an orientation for diagnosis and the individual planning of each case.

6. References

1. ELLIS G, AUCLAIR P. Tumors of the salivary glands. AFIP atlas of tumor pathology, 4th series, fascicle 9 2008.
2. BOTTLES K, MILLER TR, COHEN MB, LJUNG BM. Fine needle aspiration biopsy. Has its time come?. *Am J Med* 1986; 81: (3): 525-31.
3. CHRISTENSEN RK, BJORNDAL K, GODBALLE C, KROGDAHL A. Value of fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions. *Head Neck* 2010; 32: (1): 104-8.
4. ALI NS, AKHTAR S, JUNAID M, AWAN S, AFTAB K. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in parotid lesions. *ISRN Surg* 2011; 2011: 721525.
5. BAJAJ Y, SINGH S, COZENS N, SHARP J. Critical clinical appraisal of the role of ultrasound guided fine needle aspiration cytology in the management of parotid tumours. *J Laryngol Otol* 2005; 119: (4): 289-92.
6. MCGUIRT WF, MCCABE BF. Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. *Laryngoscope* 1978; 88: (4): 594-7.
7. LAYFIELD LJ, GOPEZ E, HIRSCHOWITZ S. Cost efficiency analysis for fine-needle aspiration in the workup of parotid and submandibular gland nodules. *Diagn Cytopathol* 2006; 34: (11): 734-8.
8. ZURRIDA S, ALASIO L, TRADATI N, BARTOLI C, CHIESA F, PILOTTI S. Fine-needle aspiration of parotid masses. *Cancer* 1993; 72: (8): 2306-11.

- 1
2
3 9. ASHRAF A, SHAIKH AS, KAMAL F, SARFRAZ R, BUKHARI MH. Diagnostic
4 reliability of FNAC for salivary gland swellings: a comparative study. *Diagn*
5 *Cytopathol* 2010; 38: (7): 499-504.
6
7
- 8
9 10. STEWART CJ, MACKENZIE K, MCGARRY GW, MOWAT A. Fine-needle
10 aspiration cytology of salivary gland: a review of 341 cases. *Diagn Cytopathol* 2000;
11 22: (3): 139-46.
12
13
- 14
15 11. SONG IH, SONG JS, SUNG CO, et al. Accuracy of Core Needle Biopsy Versus
16 Fine Needle Aspiration Cytology for Diagnosing Salivary Gland Tumors. *J Pathol*
17 *Transl Med* 2015; 49: (2): 136-43.
18
19
- 20
21 12. HERRERA HERNANDEZ AA, DIAZ PEREZ JA, GARCIA CA, PAOLA
22 HERRERA L, ARANDA VALDERRAMA P, OROZCO VARGAS LC. Evaluation of
23 fine needle aspiration cytology in the diagnosis of cancer of the parotid gland. *Acta*
24 *Otorrinolaringol Esp* 2008; 59: (5): 212-6.
25
26
27
- 28
29 13. LEON B, EVESON JOHN W, PETER R, DAVID S. *Pathology and Genetics–Head*
30 *and Neck Tumours* 2005.
31
32
- 33
34 14. PICCIONI LO, FABIANO B, GEMMA M, SARANDRIA D, BUSSI M. Fine-
35 needle aspiration cytology in the diagnosis of parotid lesions. *Acta Otorhinolaryngol*
36 *Ital* 2011; 31: (1): 1-4.
37
38
- 39
40 15. MUNOZ PALZA C, CORDERO JIMENEZ A, TENOR SERRANO R, GARCIA
41 MATA R, CONTRERAS MOLINA P, GARCIA MUNOZ I. Cyto-histological
42 correlation in parotid gland tumors. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010; 61: (3): 184-8.
43
44
- 45
46 16. P A, C A, MASILAMANI S, JONATHAN S. Diagnosis of Salivary Gland Lesions
47 By Fine Needle Aspiration Cytology and Its Histopathological Correlation in A Tertiary
48 Care Center of Southern India. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: (6): EC07-10.
49
50
- 51
52 17. ZERPA ZERPA V, CUESTA GONZALES MT, AGOSTINI PORRAS G,
53 MARCANO ACUNA M, ESTELLES FERRIOL E, DALMAU GALOFRE J.
54 Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in parotid tumours. *Acta*
55 *Otorrinolaringol Esp* 2014; 65: (3): 157-61.
56
57
58
59
60

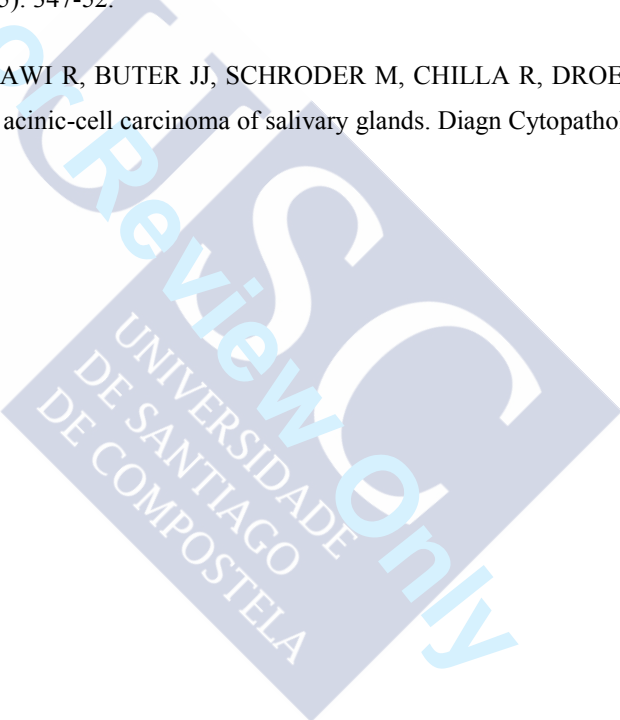
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

18. SCHMIDT RL, HALL BJ, WILSON AR, LAYFIELD LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for parotid gland lesions. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: (1): 45-59.

19. ZBAREN P, NUYENS M, LOOSLI H, STAUFFER E. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology and frozen section in primary parotid carcinoma. *Cancer* 2004; 100: (9): 1876-83.

20. KLIJANIENKO J, VIELH P. Fine-needle sample of salivary gland lesions. V: Cytology of 22 cases of acinic cell carcinoma with histologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1997; 17: (5): 347-52.

21. NAGEL H, LASKAWI R, BUTER JJ, SCHRODER M, CHILLA R, DROESE M. Cytologic diagnosis of acinic-cell carcinoma of salivary glands. *Diagn Cytopathol* 1997; 16: (5): 402-12.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figures and tables

Figure 1: Frequency and proportion of the development of FNAC on tumoral and non-tumoral lesions under study.

Figure 2. False negative: Pleomorphic adenoma in FNAC / Mucoepidermoid carcinoma in biopsy.

Figure 3. False negative: Whartin tumor in FNAC / Acinar cell carcinoma in biopsy.

Figure 4. False positive: Squamous cell carcinoma in FNAC / Whartin tumor in biopsy.

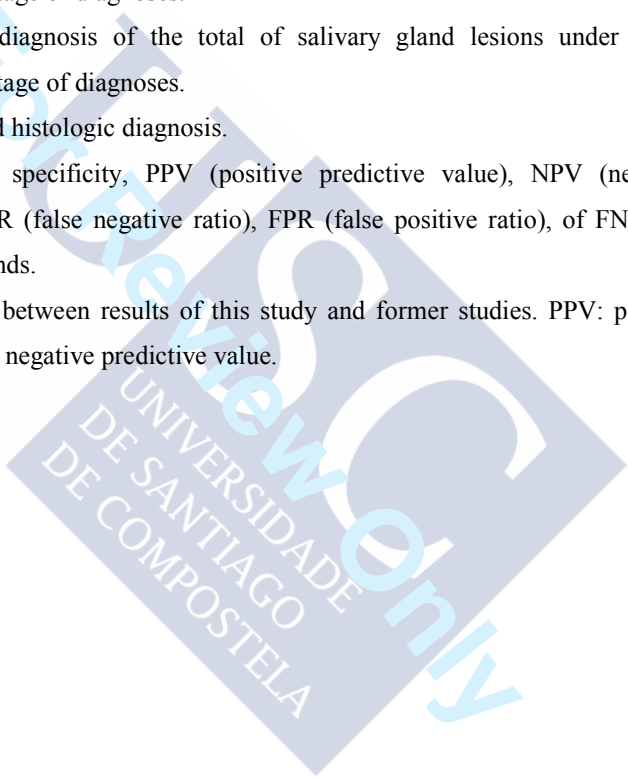
Table 1. Cytologic diagnosis (FNAC) of the total of salivary gland lesions under study. Frequency and percentage of diagnoses.

Table 2. Histologic diagnosis of the total of salivary gland lesions under study. Frequency and percentage of diagnoses.

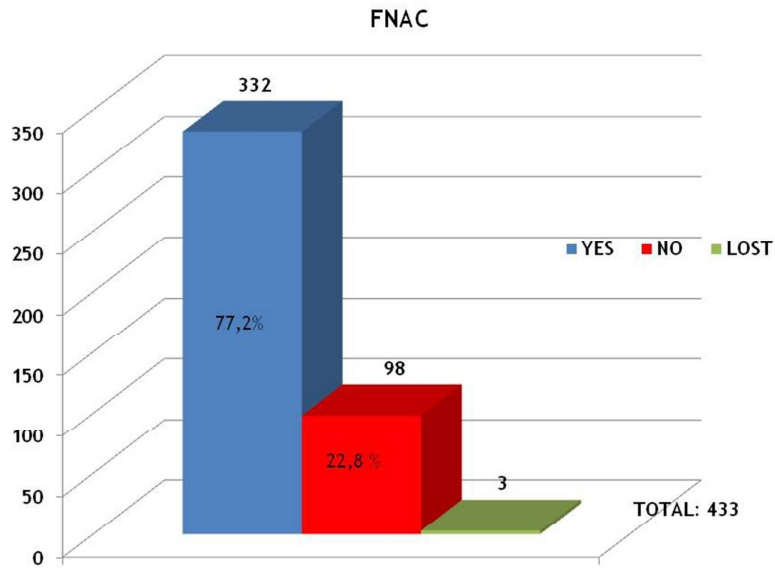
Table 3. Cytologic and histologic diagnosis.

Table 4. Sensitivity, specificity, PPV (positive predictive value), NPV (negative predictive value), FNR (false negative ratio), FPR (false positive ratio), of FNAC of tumors of salivary glands.

Table 5. Comparison between results of this study and former studies. PPV: positive predictive value NPV: negative predictive value.



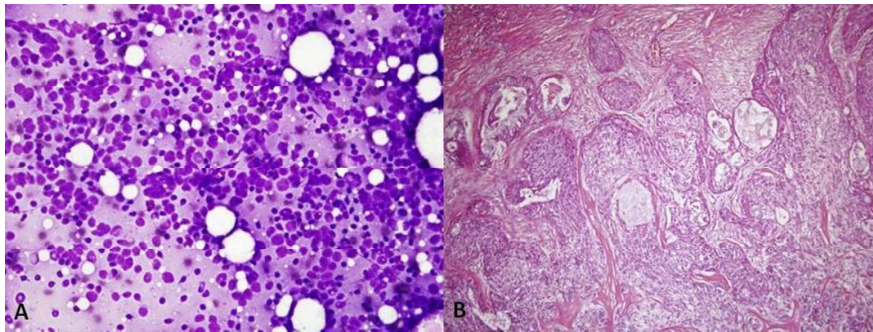
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



254x190mm (96 x 96 DPI)



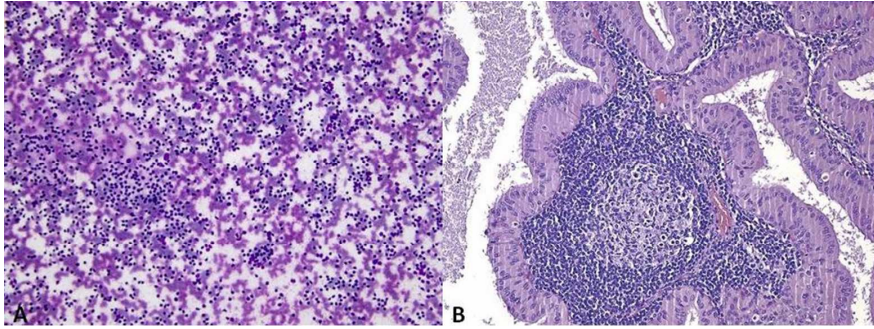
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



254x94mm (96 x 96 DPI)

Peer Review Only
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

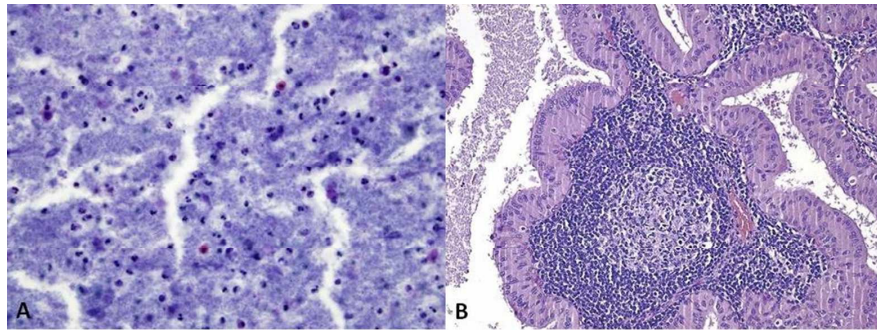
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



254x93mm (96 x 96 DPI)

Peer Review Only
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



254x94mm (96 x 96 DPI)

Peer Review Only
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

FNAC diagnosis of tumors of salivary glands.	Frequency:
Benign	
Pleomorphic adenoma	51
Warthin tumor	17
Benign mesenchymal tumor	1
Benign tumor	3
Inflammatory /infectious	2
Lymphangioma	1
Adenoma	1
Benign lymphoepithelial lesion	1
Retention cyst	1
Total	78
Malignant	
Malignant tumor	1
Acinar cell carcinoma	1
Mucoepidermoid carcinoma	1
Adenoid cystic carcinoma	1
Lymphoma	4
Non-Hodgkin's lymphoma	2
NOS adenocarcinoma	3
Squamous cell carcinoma	4
Total	17
Non diagnostic	3
Total	3

Table 1. Cytologic diagnosis (FNAC) of the total of salivary gland lesions under study. Frequency and percentage of diagnoses.

Histologic diagnosis of tumors of salivary glands.	Frequency
Benign	
Pleomorphic adenoma	45
Warthin tumor	15
Myoepithelioma	3
Lymphangioma	1
Basal cell adenoma	4
Lipoma	1
Benign lymphoepithelial lesion	1
Cystoadenoma	1
Sialadenitis	1
Sialolithiasis	1
Schwanoma	1
Non-pathological	3
Total	77
Malignant	
Ancinar cell carcinoma	1
Basaloid carcinoma	1
Small cell carcinoma	2
Mucoepidermoid carcinoma	1
Adenoid cystic carcinoma	1
Epithelial-myoepithelial carcinoma	1
Salivary duct carcinoma	1
Hodgkin's lymphoma	2
Non-Hodgkin's lymphoma	2
NOS adenocarcinoma	4
Squamous cell carcinoma	2
Total	18

Table 2. Histologic diagnosis of the total of salivary gland lesions under study. Frequency and percentage of diagnoses.

		Histologic diagnosis		
		Malignant	Benign	Total
Cytologic diagnosis (FNAC)	Malignant	14 (TP)	3 (FP)	17
	Benign	4 (FN)	74 (TN)	78
	Total	18	77	95

FN: false negative, FP: false positive, TN: true negative, TP: true positive

Table 3. Cytologic and histologic diagnosis

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Diagnostic indexes	
Sensitivity	77%
Specificity	96.1%
PPV	82.35%
NPV	94.8%
FNR	23%
FPR	3.9%

Table 4. Sensitivity, specificity, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, FNR: false negative ratio, FPR: false positive ratio. Of FNAC of tumors of salivary glands.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



Study	No. cases	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV	NPV
Piccioni et al.(14)	176	81	99	93	98
Zerpa et al.(17)	93	57.1	95.1	50	96.3
Ali et al.(4)	129	84	98	93	95
Arul et al.(16)	146	86.6	94.6	88.3	94.6
Muñoz Palza et al.(15)	40	71	91	62.5	93.7
López Pazos et al.	95	77	96.1	82.35	94.8

Table 5. Comparison between results of this study and former studies. PPV: positive predictive value NPV: negative predictive value



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60