

MORFOLOGÍA Y GENÓMICA DE TUMORES MALIGNOS DE GLANDULAS SALIVALES.

Autores: Avila Uliarte, Rodolfo Esteban (1), Samar Romani, María Elena(2); Spinelli, Mazzola, Osvaldo M. (3).

Lugar de trabajo: Facultades de Medicina (1) y Odontología (2), Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. (3)Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina. E-mail: avilainfo@gmail.com

RESUMEN

Introducción: En las glándulas salivales se desarrolla un grupo de neoplasias clínica y morfológicamente heterogéneas, que presentan retos significativos para su diagnóstico y tratamiento. **El objetivo** de la presente comunicación es destacar los hallazgos morfológicos de nuestros estudios en tumores malignos y realizar una actualización bibliográfica de sus aspectos genómicos. **Material y Metodología:** Se analizaron dos tumores malignos de glándulas salivales humanas: carcinoma adenoide quístico (CAQ) y carcinoma mucoepidermoide (CME). Las muestras analizadas de los dos tumores pertenecen al Servicio de Patología (Hospital Nacional de Clínicas), la Fundación para la Educación, Investigación y Prevención en Cabeza y Cuello y el Laboratorio Privado de Patología correspondientes a los años 1995 a 2013. Las variables estudiadas fueron: localización, tipo de glándula (mayores o menores), sexo, edad, edad media y grado histológico (bajo, intermedio y alto grado de malignidad). Para la actualización genómica se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos bibliográficas y de texto completo MEDLINE/PubMed, Scimago, Scielo, Latindex. **Resultados:** Con respecto al CAQ se encontraron 16 tumores, en 9 mujeres (56,25%) y 7 hombres (43,75%), con una relación H:M de 1,3: 1. La edad media de los pacientes fue de 56 años con un rango de 31 a 70 años, siendo parótida más afectada (5 casos, 31,25%). Los otros sitios fueron paladar (4 casos; 25%), fosa nasal (1 caso; 6,25%), piso de boca (1 caso; 6,25%), submandibular (1 caso; 6,25%), maxilar (1 caso; 6,25%), base de lengua (1 caso; 6,25%), encía (1 caso; 6,25%) y seno esfenoidal (1 caso; 6,25%). En relación al tipo de glándula tenemos 6 casos (37,5%) en glándulas mayores y 10 (62,5%) en menores. En esta casuística se diagnosticaron 8 tumores de grado 3 de malignidad (50%) y 8 de grado 2 (50%). La invasión perineural se presentó en 7 casos (43,75%). En un caso se detectó invasión ósea, de piso de órbita y músculo pterigoideo. En cuanto al CME se encontraron 24 tumores, en 10 mujeres (41,6%) y 14 hombres (58,3%), con una relación H:M de 1,3: 1. La edad media de

los pacientes fue de 52 años con un rango de 15 a 85 años, siendo parótida más afectada (14 casos, 58,3%). Los otros sitios fueron paladar (n=4; 16,7%), submandibular (n=2; 8,3%), lengua (n=2; 8,3%), intraóseo (n=1; 4,2 %) y mejilla (n=1; 4,1%). En relación al tipo de glándula tenemos 16 casos (66,7%) en glándulas mayores y 8 (33,3%) en menores. El grado histológico tumoral se asoció con la expresión de Ki 67, factores pronósticos relevantes en el CME, que deben asociarse a estudios clínicos y análisis de supervivencia. Con respecto a la revisión bibliográfica sobre el aspecto genómico se encontraron translocaciones oncogénicas en: carcinoma mucoepidermoide con la translocación t (11; 19) (q21; p13) CRTCl-MAML2, carcinoma adenoide quístico con la translocación t (6; 9) (q22-23; p23-24) MYB-NFIB, y la entidad recientemente descrita de carcinoma secretorio análogo mamario de glándulas salivales(MASC). **Conclusiones:** La clasificación de estos tumores así como su diversidad morfológica son factores complejos cuya precisión es de importancia fundamental a la hora de un diagnóstico preciso y un tratamiento adecuado. El análisis genético molecular puede ser un complemento útil para la puntuación histológica de los tumores y puede conducir al desarrollo de nuevas guías clínicas para el manejo de estos pacientes y en última instancia también a nuevas estrategias terapéuticas.

INTRODUCCIÓN:

Las glándulas salivales son las encargadas de elaborar un fluido altamente complejo, la saliva. La saliva interviene en importantes mecanismos biológicos: facilita el habla, participa en la masticación, deglución y digestión de los alimentos; preserva la humedad de la cavidad oral y lubrica las mucosas. Tiene además funciones anticariogénicas e inmunológicas. (Samar, Avila, 2013b)

De acuerdo a su tamaño se clasifica a las glándulas salivales en: mayores: parótida, submandibular y sublingual (glándulas pares de localización extraoral) y menores: palatinas, glosopalatinas, labiales, linguales y bucales. (distribuidas en la mucosa y la submucosa de la cavidad oral) .

Histológicamente las glándulas salivales están constituidas por un parénquima (parte funcional) recubierto y sostenido por un estroma conectivo. El parénquima está formado por unidades secretoras denominadas acinos y por un sistema ductal que desemboca en la cavidad oral. (Samar; Avila , 2013b)

En estas glándulas se desarrolla un grupo de neoplasias clínica y morfológicamente heterogéneas, que presentan retos significativos para su diagnóstico y tratamiento. (Papadogeorgakis et al 2011) (Avila; Samar, et al.2013c)

Estos tumores son poco frecuentes, con una incidencia general anual de aproximadamente 2,5 a 3,0 casos por 100.000 personas en el mundo occidental.

Las neoplasias malignas de las glándulas salivales constituyen el 0,5% de todos los cánceres y aproximadamente el 3 a 5% de los cánceres de cabeza y cuello. – (Samar, Avila, 2011)

Objetivo:

El objetivo de la presente comunicación es destacar los hallazgos morfológicos de nuestros estudios en dos tumores malignos: Carcinoma Adenoide Quístico (CAQ), Carcinoma Muco Epidermoide (CME) y realizar una actualización bibliográfica de sus aspectos genómicos.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

Las muestras analizadas de los dos tumores (CAQ y CME) pertenecen al Servicio de Patología (Hospital Nacional de Clínicas), la Fundación para la Educación, Investigación y Prevención en Cabeza y Cuello y el Laboratorio Privado de Patología de Córdoba correspondientes a los años 1995 a 2013. Las variables estudiadas fueron: localización, tipo de glándula (mayores o menores), sexo, edad, edad media y grado histológico (bajo, intermedio y alto grado de malignidad).

Las muestras se procesaron según la técnica histológica de rutina. Se realizaron cortes seriados (de 5 µm) de cada muestra, donde se aplicaron las siguientes técnicas: * Hematoxilina y eosina, * Tricómico de Masson, *Tricómico de Dane, PAS (para glucoproteínas), *Alcian blue a pH 2,5 y 1,0 (para carboximucinas y sulfomucinas), *Alcian blue/sialidasa, *Azul de toluidina a pH 3,8 (para sustancias basófilas y metacromáticas). Estudio inmunohistoquímico: Marcación con ki67 de las células incluidas en el ciclo celular. Para el CME se analizó su grado histológico según el sistema de gradación tumoral de Auclair et al. 1992, que evalúa variables observables con microscopía óptica.

Para la actualización genómica se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos bibliográficas y de texto completo MEDLINE/PubMed, Scimago, Scielo, Latindex. (Giglia, Spinelli, 2010).

RESULTADOS :

Con respecto al CAQ se encontraron 16 tumores, en 9 mujeres (56,25%) y 7 hombres (43,75%), con una relación H:M de 1,3: 1. La edad media de los pacientes fue de 56 años con un rango de 31 a 70 años, siendo parótida más afectada (5

casos, 31,25%). Los otros sitios fueron paladar (4 casos; 25%), fosa nasal (1 caso; 6,25%), piso de boca (1 caso; 6,25%), submandibular (1 caso; 6,25%), maxilar (1 caso; 6,25%), base de lengua (1 caso; 6,25%), encía (1 caso; 6,25%) y seno esfenoidal (1 caso; 6,25%). En relación al tipo de glándula tenemos 6 casos (37,5%) en glándulas mayores y 10 (62,5%) en menores. En esta casuística se diagnosticaron 8 tumores de grado 3 de malignidad (50%) y 8 de grado 2 (50%). La invasión perineural se presentó en 7 casos (43,75%). En un caso se detectó invasión ósea, de piso de órbita y músculo pterigoideo.

En cuanto al CME se encontraron 24 tumores, en 10 mujeres (41,6%) y 14 hombres (58,3%), con una relación H:M de 1,3: 1. La edad media de los pacientes fue de 52 años con un rango de 15 a 85 años, siendo parótida más afectada (14 casos, 58,3%). Los otros sitios fueron paladar (n=4; 16,7%), submandibular (n=2; 8,3%), lengua (n=2; 8,3%), intraóseo (n=1; 4,2%) y mejilla (n=1; 4,1%). En relación al tipo de glándula tenemos 16 casos (66,7%) en glándulas mayores y 8 (33,3%) en menores. En esta casuística predominan tumores de bajo grado de malignidad (n=15; 62,5%), siendo 4 de grado intermedio (16,7%) y 5 de alto grado (20,8%). La expresión de ki67 fue importante en tumores de alto grado. La parótida fue la más afectada seguida por paladar y submandibular, lo que acuerda con la bibliografía. **Figura 1**

El grado histológico tumoral se asoció con la expresión de Ki 67, factores pronósticos relevantes en el CME, que deben asociarse a estudios clínicos y análisis de supervivencia.

Con respecto a la revisión bibliográfica sobre el aspecto genómico incluyó los hallazgos en la patología tumoral neoplásica de las glándulas salivales, con especial referencia a la evolución de la genética molecular. **Figura 2.**

El tratamiento de los pacientes con carcinomas de glándulas salivales se limita principalmente a la cirugía y / o radioterapia y hay pocos datos disponibles sobre el papel de las terapias sistémicas y específicas convencionales en el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada.

Existe así una gran necesidad de desarrollar nuevos biomarcadores moleculares para mejorar el diagnóstico, el pronóstico, y las opciones terapéuticas para estos pacientes. (Stenman et. al , Persson , Andersson 2014)

En nuestra revisión, encontramos mediante análisis genéticos, citogenéticos y moleculares patognomónicos fusiones de genes y mutaciones de importancia clínica en carcinomas de glándulas salivales. (Francioso et al.2002)

Ejemplos destacados de fusiones clínicamente significativas son la fusión MYB-NFIB en el carcinoma adenoide quístico y la fusión CRTC1-MAML2 en el carcinoma mucoepidermoide. (Jee KJ et al. 2013)

Las fusiones son eventos clave en la patogénesis molecular de estos tipos de tumores y contribuyen como nuevos biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y nuevas estrategias terapéuticas para estos pacientes con carcinomas de glándulas salivales. Stenman, Persson, Andersson, 2014)

Encontramos las siguientes apreciaciones: a-el cáncer es una enfermedad del genoma. b-translocaciones cromosómicas específicas asociadas con carcinomas de las glándulas salivales.

Existen cambios moleculares en tres tipos de carcinomas de las glándulas salivales que albergan importantes translocaciones oncogénicas: carcinoma mucoepidermoide con la translocación t (11; 19) (q21; p13) CRTC1-MAML2 (así como otras menos frecuentes), carcinoma adenoide quístico con la translocación t (6; 9) (q22-23; p23-24) MYB-NFIB, y la entidad recientemente descrita de carcinoma secretorio análogo mamario de glándulas salivales (MASC). (Pinto, 2014)

CONCLUSIONES:

La clasificación de estos tumores así como su diversidad morfológica son factores complejos cuya precisión es de importancia fundamental a la hora de un diagnóstico preciso y un tratamiento adecuado. (Cheuk W & Chan J K C. 2007) (Avila; Samar y col. 2012)

El grado histológico tumoral se asocia con la sobrevida de los pacientes: la sobrevida de 5 años es del 95% en tumores de bajo grado de malignidad. Por el contrario, se considera un valor de 40% para los casos de alto grado de malignidad. (Avila, Samar y col.2011) (Samar ME, Avila RE et .2013a)

El análisis genético molecular puede ser un complemento útil para la puntuación histológica de los tumores y puede conducir al desarrollo de nuevas guías clínicas para el manejo de estos pacientes y en última instancia también a nuevas estrategias terapéuticas. (Seethala, 2011)

En CME la translocación t (11; 19) (q21; p13) que genera el oncogen MECT1-MAML2 puede ser un marcador que puede ayudar a estratificar más los casos

difíciles. Mientras que para el CME la translocación t (6; 9) (q22-23; p23-24) generando el oncogen MYB-NFIB puede servirnos para subclasificar dichos tumores

BIBLIOGRAFIA

Auclair, P. L.; Goode, R. K.; & Ellis, G. L. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer*, 69(8):2021-30, 1992.

Avila , RE, Samar ME y col. (2011) Carcinoma Mucoepidermoide de Glándulas Salivales: Factores Pronósticos Histológicos e Inmunohistoquímicos. *Int. J. Morphol.* , 29 (2): 455-462 .

Avila RE, Samar ME et al.(2012) El Genoma en los Cordados: Introducción a la Genómica Comparada. *Int. J. Morphol.* 30(4): 1309-1315.

Avila, R. E.; Samar, M. E. y col. (2012) Identificación de colágeno I y III con picrosirius red/polarización en estroma de tumores salivales. *Int. J. Odontostomatol* 6: 59-64.

Avila, R. E.; Samar, M. E.; et al. (2013) Carcinoma de células claras variedad hialinizante de parótida: comunicación de dos casos con diferente grado de diferenciación. *Int J Morphol* 31(3): 1056-1061.

Cheuk W & Chan J K C. (2007) Advances in salivary gland pathology. *Histopathology*, 51, 1–20.

Francioso, F. et al. (2002) Gene Expression in Human Salivary Gland Tumors *Mol Cancer Ther* 1:533-538.

Giglia E, Spinelli O. PubMed in progress: further changes in the redesigned interface. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010 Mar; 46(1): 113-5.

Liu,J. et al. (2012) The Molecular Biology of Adenoid Cystic Carcinoma. *Head Neck.* 34(11): 1665–1677

Papadogeorgakis N, et al (2011) An Retrospective Review of Malignant Minor Salivary Gland Tumors and a Proposed Protocol for Future Care *Craniofacial Trauma Reconstr* 4 (1): 1-10.

Pinto A et al. (2014) Searching for Mammary Analog Secretory Carcinoma of Salivary Gland Among Its Mimics. Mod Pathol. 2014; 27(1): 30-37.

Jee KJ et al. (2013) Genomic profiles and CRTC1–MAML2 fusion distinguish different subtypes of mucoepidermoid carcinoma. Mod Pathol 26, 213–222

Samar ME, Avila RE. Glosario de histopatología: tumores epiteliales de glándulas salivales Editorial Académica Española (EAE), marca de la LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. Saarbrücken.2011. ISBN 978-3-8454-8306-1

Samar ME, Avila RE et al. Tumores Epiteliales de Glándulas Salivales. Editorial Académica Española. Saarbrücken. 2013ª. ISBN 978-3-659-07821-7

Samar ME, Avila RE: Histología humana clínicamente orientada. Tejidos y sistemas. 4º edición. Samar ediciones. Córdoba . 2013b ISBN 978-987-27146-2-8.

Seethala RR, (2011) Histologic Grading and Prognostic Biomarkers in Salivary Gland Carcinomas (Review). Adv Anat Pathol 2011; 18: 29–45.

Stenman G, Persson F, Andersson MK. (2014) Diagnostic and therapeutic implications of new molecular biomarkers in salivary gland cancers. Oral Oncol. 50(8): 683-90.

ANEXOS

Figura 1

MORFOLOGÍA Y GENÓMICA DE TUMORES MALIGNOS DE GLANDULAS SALIVALES.

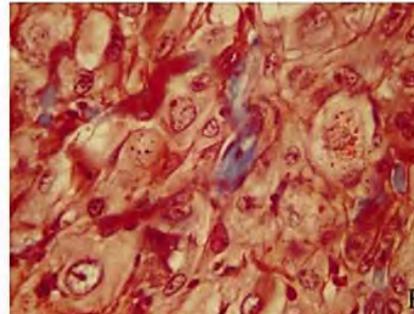
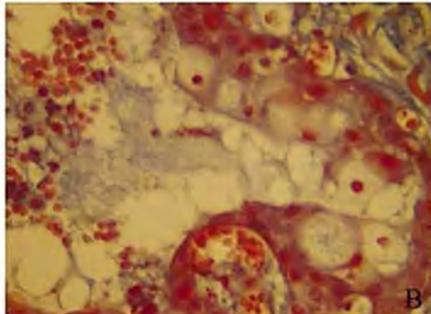
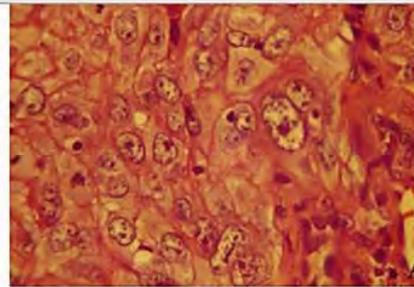
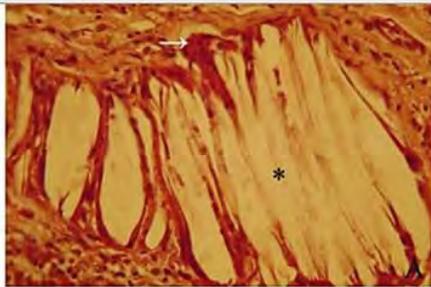


Fig. 5. CME de bajo grado. A. Cristales de colesterol (asterisco). Célula gigante de cuerpo extraño (flecha). Tricrómico de Masson. 100x. B. Nido de macrófagos. Tricrómico de Masson. 450x.

Fig. 7. CME de alto grado. Células anaplásicas. A. H/E. 450x. Tricrómico de Masson. 450x.

International Journal of Morphology
versión On-line ISSN 0717-9502
Int. J. Morphol. vol.29 no.2 Temuco jun. 2011
http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022011000200026
Int. J. Morphol., 29(2):455-462, 2011.
Carcinoma Mucoepidermoide de Glándulas Salivales: Factores Pronósticos Histológicos e Inmunoquímicos



Figura 2: Imágenes de pantallas de la búsqueda bibliográfica.

Display Settings: Abstract

Send to:

[Mod Pathol](#), 2013 Feb;26(2):213-22. doi: 10.1038/modpathol.2012.154. Epub 2012 Sep 28.

Genomic profiles and CRTC1-MAML2 fusion distinguish different subtypes of mucoepidermoid carcinoma.

[Jee KJ](#)¹, [Persson M](#), [Heikinheimo K](#), [Passador-Santos F](#), [Aro K](#), [Knuutila S](#), [Odell EW](#), [Mäkitie A](#), [Sundelin K](#), [Stenman G](#), [Leivo I](#).

Author information

Abstract

Mucoepidermoid carcinoma is the most common salivary gland malignancy, and includes a spectrum of lesions ranging from

[Clin Cancer Res](#), 2011 Jul 1;17(13):4320-30. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2992. Epub 2011 May 6.

Integrated, genome-wide screening for hypomethylated oncogenes in salivary gland adenoid cystic carcinoma.

[Shao C](#)¹, [Sun W](#), [Tan M](#), [Glazer CA](#), [Bhan S](#), [Zhong X](#), [Fakhry C](#), [Sharma R](#), [Westra WH](#), [Hoque MO](#), [Moskaluk CA](#), [Sidransky D](#), [Califano JA](#), [Ha PK](#).

Author information

Abstract

PURPOSE: Salivary gland adenoid cystic carcinoma (ACC) is a rare malignancy that is poorly understood. To look for relevant oncogene candidates under the control of promoter methylation, an integrated, genome-wide screen was conducted.

[Oral Oncol](#), 2014 Aug;50(8):683-90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.04.008. Epub 2014 May 21.

Diagnostic and therapeutic implications of new molecular biomarkers in salivary gland cancers.

[Stenman G](#)¹, [Persson F](#)², [Andersson MK](#)³.

Author information

Abstract

Salivary gland carcinomas (SGCs) are uncommon tumors, constituting approximately 5% of all cancers of the head and neck. They are a heterogeneous group of diseases that pose significant diagnostic and therapeutic challenges. The treatment of

MORFOLOGÍA Y GENÓMICA DE TUMORES MALIGNOS DE GLANDULAS SALIVALES.