



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Carcinoma secretor en glándula parótida. Reporte de un caso.

CASO CLÍNICO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA BUCAL

P R E S E N T A:

M.E. ALEJANDRO GONZÁLEZ OLACIO

TUTOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN

ASESOR: Dra. ANA LIRIO RAMIREZ AVILA

Índice

1. Resumen	3
2. Abstract	4
3. Introducción	5
4. Presentación del caso	7
5. Discusión	11
6. Evolución y supervivencia	17
7. Tratamiento	18
8. Conclusiones	18
9. Referencias bibliográficas	20

Carcinoma secretor de glándula parótida. Reporte de un caso.

Alejandro González Olacio *, Luis Fernando Jacinto Alemán §, Ana Lirio Ramírez Ávila **

Resumen

El carcinoma secretor es una neoplasia de bajo grado que surge principalmente de las glándulas salivales mayores. Los patrones histopatológicos de esta entidad son similares al carcinoma secretor de glándula mamaria por lo que también se le conoce como carcinoma secretor análogo de mama. Sin embargo, de las glándulas salivales mayores, la glándula parótida es la más afectada por dicha entidad.

El presente trabajo tiene como objetivo describir el caso de un paciente de 23 años el cual debutó hace 5 años con un aumento de volumen en la región parotídea sin embargo en los últimos meses progresó de manera rápida y se acompañó de dolor. Debido a la sintomatología referida por el paciente, acudió al Hospital Juárez de México, en dicho nosocomio se realizó una tomografía computarizada (TC) la cual reveló una tumoración de 5 x 5 cm que ocupaba la totalidad del lóbulo superficial de la glándula parótida. El tratamiento involucró la resección quirúrgica de la lesión y al estudio histopatológico de la pieza quirúrgica se observó una neoplasia maligna de estirpe epitelial compuesta por células que se disponían en áreas solidas alternando con áreas microquísticas principalmente, muy similares al carcinoma de células acinares. Con los hallazgos microscópicos se realizó un panel de inmunohistoquímica el cual constó de S100, CK7, p63 y mamaglobina obteniendo una inmunexpresión positiva por lo que se pudieron diferenciar ambas lesiones.

Conclusiones

El carcinoma secretor es un tumor de baja incidencia sin embargo es necesario considerarlo en neoplasias de glándulas salivales con patrón tanto macro como microquístico compuestos por células con citoplasma pálido eosinofílico, granular o vacuolado que tienen secreción vítrea y mucina intracelular. Los estudios de inmunohistoquímica son necesarios para confirmar el diagnóstico, y de ser posible preferentemente respaldados por estudios moleculares.

Palabras clave: Carcinoma secretor, acino, neoplasias de cabeza y cuello.

Abstract

Secretory carcinoma is a low-grade neoplasm that arises mainly from the major salivary glands. The histopathological patterns of this entity are like secretory carcinoma of the mammary gland, which is why it is also known as mammary analogue secretory carcinoma. Of the major salivary glands, the parotid gland is the most affected by this entity.

The present work aims to describe the case of a 23-year-old patient who debuted 5 years ago with an increase in volume in the parotid region, but in recent months progressed rapidly and was accompanied by pain. Due to the symptoms reported by the patient, he went to the Hospital Juárez of Mexico, in the hospital a CT scan was performed showing a 5 x 5 cm tumor that occupied the entire superficial lobe of the parotid gland. Surgical resection of the lesion was performed and the histopathological study of the surgical specimen revealed a malignant neoplasm of the epithelial lineage composed of cells that were arranged in solid areas, altering with cystic-papillary areas very similar to acinar cell carcinoma. With the microscopic findings, an immunohistochemistry panel was performed, which consisted of S100, CK7, p63 and mammaglobin obtaining a positive immunoexpression so that both lesions could be differentiated.

Conclusions

Secretory carcinoma is a low incidence tumor, however it must be considered in salivary gland neoplasms with both macro and microcystic patterns composed of cells with pale eosinophilic, granular or vacuolated cytoplasm that have vitreous secretion and intracellular mucin. Immunohistochemical studies are necessary to confirm the diagnosis, and preferably supported by molecular studies if possible.

Keywords: Secretory carcinoma, acinus, head and neck neoplasms.

* Residente de segundo año de la especialidad de Patología bucal, DEPEI, UNAM.

§ Adscrito al departamento de Patología bucal, DEPEI, FO, UNAM

** Adscrita al departamento de Anatomía patológica, Hospital Juárez de México.

Introducción

Los tumores malignos de glándulas salivales son poco frecuentes y representan menos del 0.5% de todas las neoplasias y menos del 5% de todas las neoplasias de cabeza y cuello. Su incidencia anual en el mundo varía entre 0.05 – 2 casos por 100 000 habitantes.¹

El carcinoma secretor de glándula salival es una neoplasia epitelial de bajo grado la cual comparte características histopatológicas y alteraciones genéticas similares a las que suceden con el carcinoma secretor de mama.² El carcinoma secretor de glándula salival fue documentado por primera vez en 2010 por lo cual se considera como neoplasia reciente, con una casuística hasta 2017 de 232 casos reportados a nivel mundial³. El carcinoma secretor se presenta entre un rango de 10 – 86 años con una media de 46 años sin mostrar predilección por algún sexo^{3,4}; habitualmente afecta la glándula parótida seguido de la cavidad oral y la glándula submandibular.^{3,4} La presentación clínica del carcinoma secretor se observa como un aumento de volumen en los sitios antes mencionados y se caracteriza por ser asintomático.^{4,5}

En México, existe una sola serie de casos documentada que consta de cuatro reportes por lo que esta entidad en el área de cabeza y cuello la convierte en una neoplasia única.⁶

En un panorama macroscópico, el tumor se observa mal definido y de consistencia ahulada, con una superficie al corte de color tostado claro y ocasionalmente se observa la formación de quistes con líquido blanco amarillento.^{2,3}

Al observar los detalles microscópicos del carcinoma secretor se visualiza que es un tumor de bajo grado con patrones microquísticos, papilares quísticos, glandulares y sólidos. En ocasiones se observa invasión perineural asimismo las células tienen núcleos blandos, citoplasma granular o eosinófilo vacuolado, y muestran secreción intraluminal o intracitoplasmática.^{7,8} Estudios recientes han demostrado que el carcinoma secretor puede parecerse a otros tumores de

glándulas salivales como el adenocarcinoma NOS, el carcinoma mucoepidermoide, el cistadenocarcinoma pero principalmente al carcinoma de células acinares.

En cuanto a su perfil genético, resulta bastante interesante la presencia de la traslocación t(12;15) (p13;q25) dando como resultado la fusión del gen ETV6 del cromosoma 12 y el gen NTRK3 del cromosoma 15. La presencia de esta fusión no está demostrada en ninguna otra neoplasia de glándula salival por lo que ya se comienza a documentar casi patognomónica.⁷⁻⁹

En consecuencia, el pronóstico clínico para los pacientes que desarrollan carcinoma secretor está dado por parámetros patológicos como son la presencia de invasión linfovascular la cual se ha reportado en alrededor de un 25% de los casos, aunque cabe resaltar que no se ha reportado metástasis a distancia. Sin embargo, otros factores adversos por considerar son un avanzado estadio clínico y una transformación de alto grado.¹⁰

Presentación del caso

Paciente masculino de 23 años originario y residente del Estado de México, soltero, estudiante de licenciatura, sin ningún antecedente personal patológico y no patológico de importancia para el padecimiento actual, al interrogatorio niega toxicomanías, dentro de sus antecedentes heredofamiliares relata que su abuela materna padece diabetes mellitus. Dentro de su sintomatología el paciente relata astenia, adinamia y pérdida de peso sin especificar los kilogramos perdidos.

Acudió al Hospital Juárez de México por presentar aumento de volumen en la región parotídea desde hace 5 años la cual ha presentado un aumento de volumen progresivo y rápido acompañado de dolor. A la exploración física extraoral se palpó un aumento de volumen sólido, no móvil, de bordes regulares. No se palparon adenomegalias en ningún nivel cervical y de igual manera no presentó lesiones en cavidad oral.

Se tomó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) la cual reportó la punción como categoría II del sistema Milán descrita de la siguiente manera: “Lesión benigna con metaplasia oxífilica papilar y componente quístico”. Al paciente se le solicitó tomografía computarizada (Fig. 1) y se programó para ser intervenido quirúrgicamente.

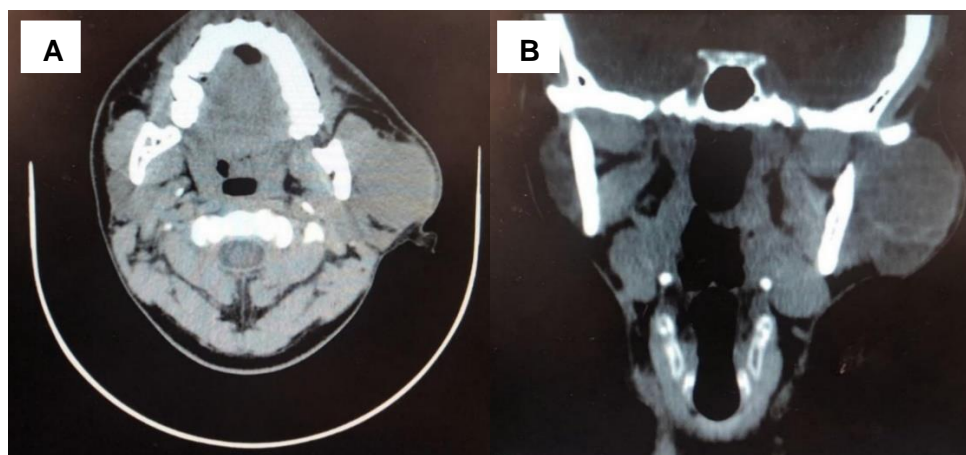


Figura 1. **A** TC corte axial en la cual se observa un aumento de volumen isodenso homogéneo en el lóbulo superficial de la glándula parótida izquierda. **B** En un corte coronal observamos como la lesión tiene un patrón quístico con áreas isodensas con respecto a tejidos blandos adyacentes. Fuente: Directa

Se realizó parotidectomía superficial en junio de 2019 sin ninguna complicación trans y posoperatoria. Se procesó el espécimen para su estudio histopatológico, el producto de la parotidectomía midió 5.5 x 5 x 2.5 cm y 28.4 gr de peso, de forma irregularmente ovoide con superficie de color café oscura, anfractuosa y consistencia ahulada.

Al corte alterna con áreas sólidas y quísticas, la mayor porción quística midió 2.4 x 1.3 cm de color café ocre y consistencia blanda. Se incluyeron siete representativos de neoplasia. (Fig. 2)

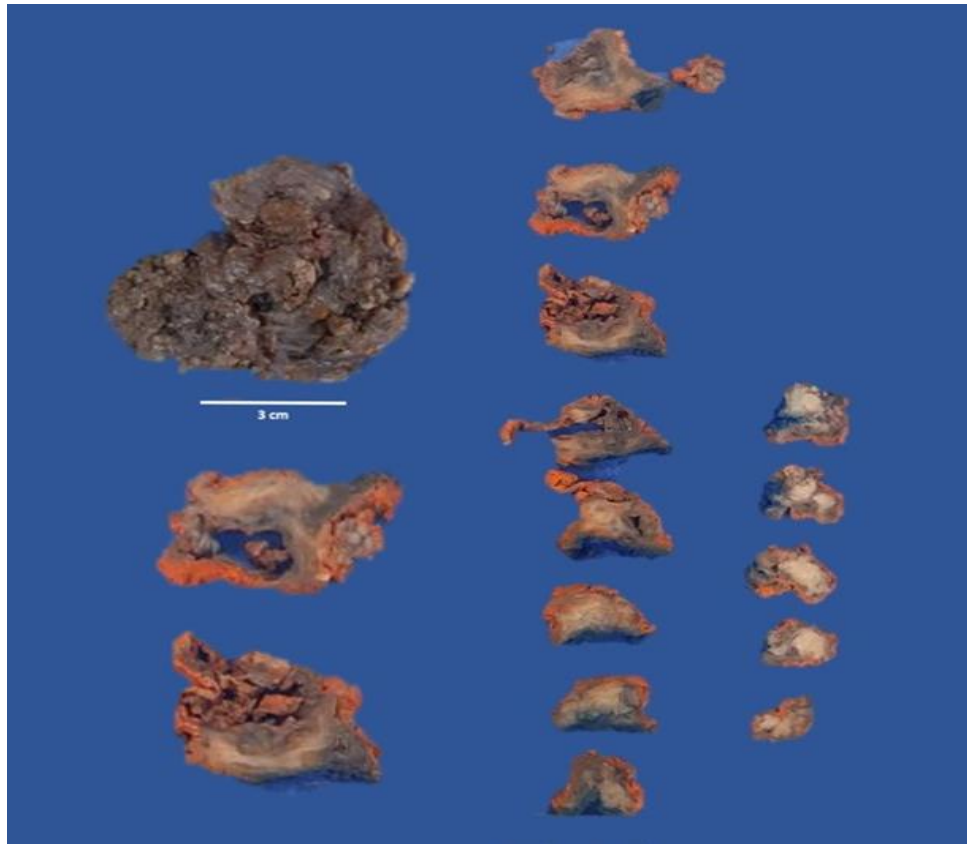


Figura 2. Fotografía del espécimen macroscópico con bordes entintados. Se destaca la presencia de estructuras macroquísticas con proyecciones intraluminales. Fuente: Cortesía Dra. Fernanda Bravo / Dra. Ana Lirio Ramírez.

En los cortes histológicos examinados se observa una neoplasia maligna de estirpe epitelial compuesta por áreas microquísticas principalmente las cuales contienen una secreción eosinófila (Fig. 3). La morfología de las células es epiteliode con citoplasma moderado eosinófilo y núcleo desplazado hacia la periferia, de cromatina homogénea, no se identificaron mitosis. De igual forma se identificó algunas células con fenotipo de secreción apócrino.

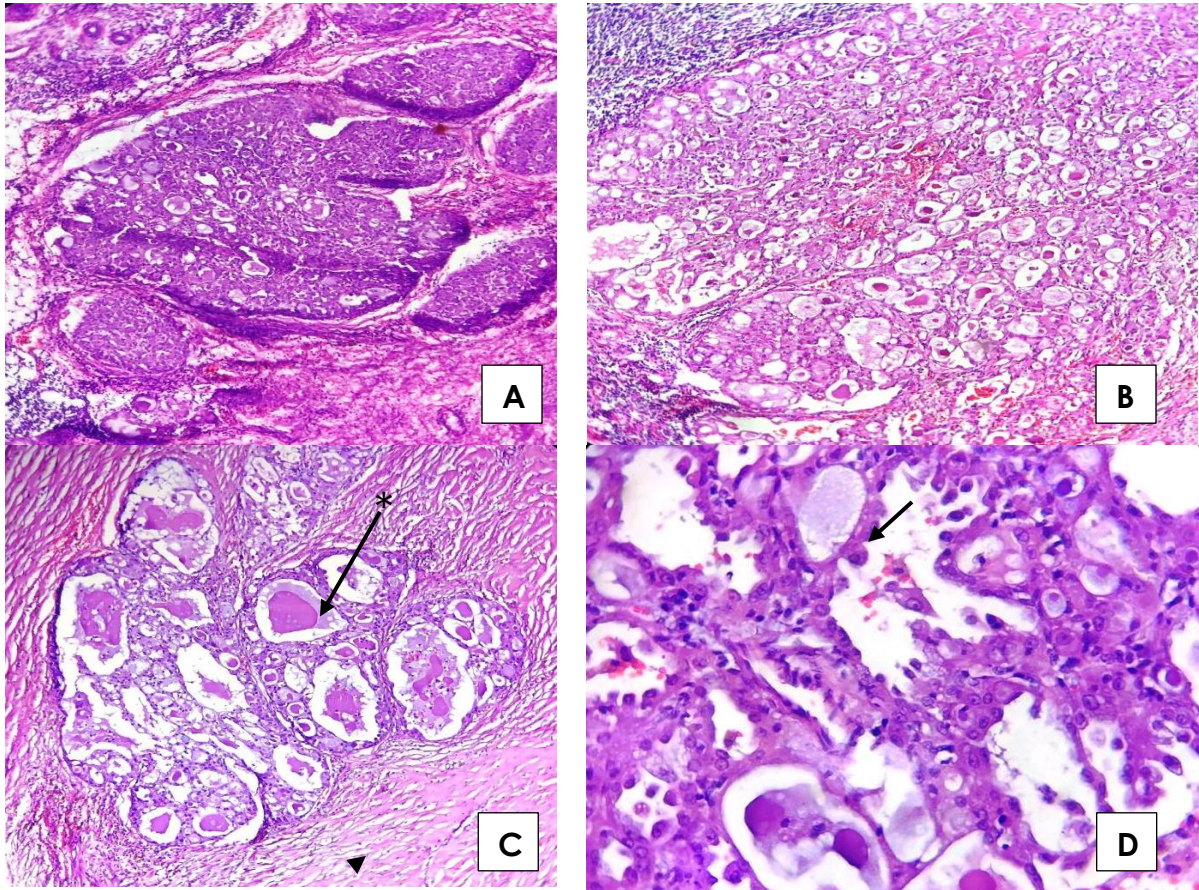


Figura 3. Fotomicrografías a diversos aumentos teñidas con HE. **A.** Neoplasia con patrón lobular, los lóbulos son de diversos tamaños y contienen células cohesivas en su interior. **B.** Área cribiforme de la neoplasia, con abundante material proteináceo. **C.** Área microquística delimitada en su totalidad por fibrosis (cabeza de flecha), en donde se observan algunas secreciones eosinófilas intraquísticas (*). **D.** Algunas células que delimitan los quistes presentan un fenotipo de secreción apócrina (flecha). Fuente: Cortesía Dra. Fernanda Bravo / Dra. Ana Lirio Ramirez.

Observando las características morfológicas de los cortes con tinción de rutina, se optó por realizar un panel de inmunohistoquímica el cual constó de CK7, p63, S100 y mamaglobina (Fig. 4) para descartar otras entidades, como el carcinoma de células acinares el cual también puede adoptar un patrón microquístico.

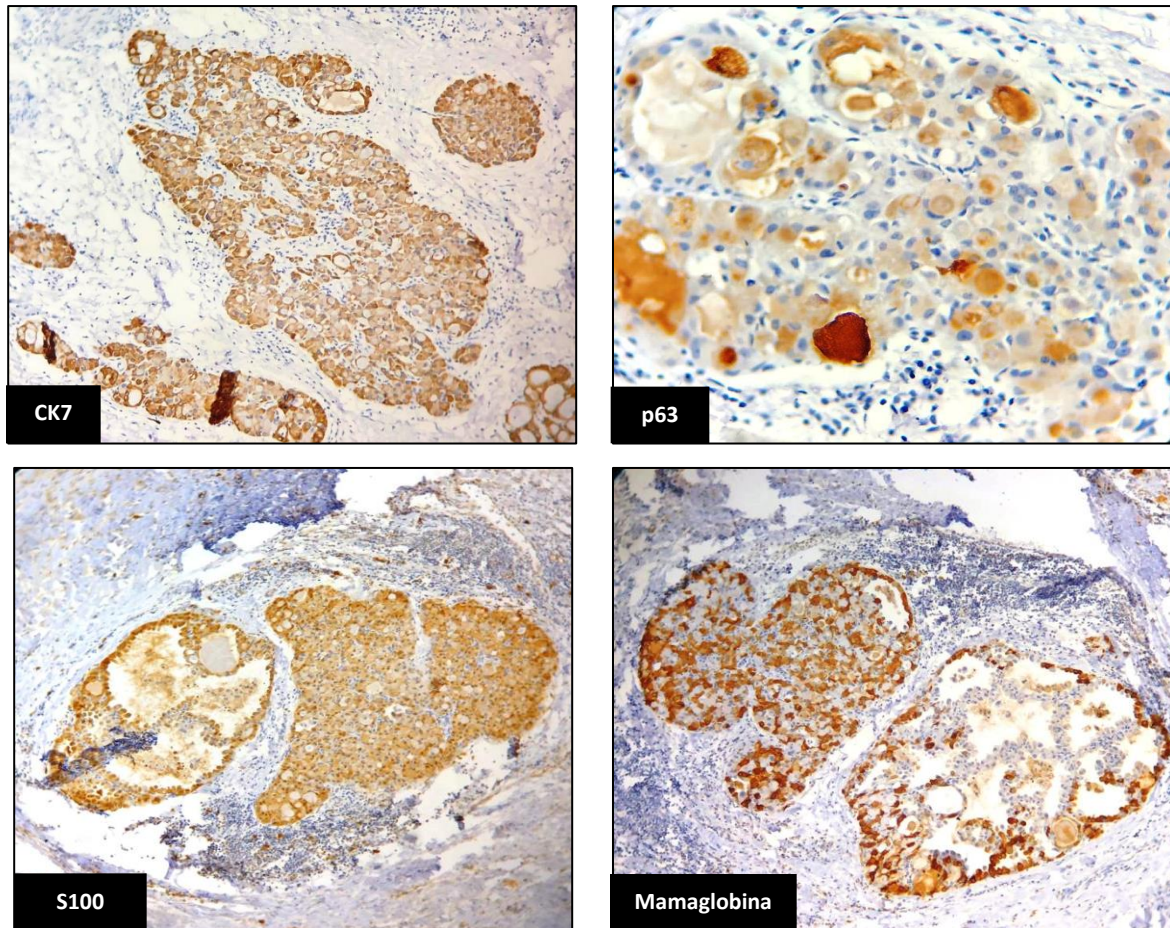


Figura 4. Panel de inmunohistoquímica empleado. A) CK7: Inmunoexpresión positiva, B) p63: Inmunoexpresión moderada C) S100: Inmunoexpresión positiva. D) Mamaglobina: Inmunoexpresión positiva Fuente: Cortesía Dra. Fernanda Bravo / Dra. Ana Lirio Ramírez.

Con base en la evidencia anterior el diagnóstico quedó reportado de la siguiente manera:

- Carcinoma secretor en múltiples focos de hasta 0.6 cm con fibrosis extensa, degeneración quística e inflamación crónica. El área total de la lesión es de 3 cm.
- No se identificó invasión linfovascular ni perineural.
- Bordes de sección quirúrgica negativos para neoplasia.
- Borde más cercano a 0.1 cm.
- No se identificó componente de alto grado.
- Cuatro ganglios linfáticos negativos para neoplasia.

Discusión

En este reporte de caso relatamos el diagnóstico y tratamiento de un paciente de 23 años con un aumento de volumen carente de signos cardinales de la inflamación en la región parotídea, el cual se consideró como diagnóstico clínico diferencial una neoplasia de glándula salival. Con base en el análisis e interpretación los elementos histopatológicos e inmunohistoquímicos se obtuvo el diagnóstico de la lesión en glándula parótida como carcinoma secretor.

Sí bien el carcinoma secretor es una neoplasia relativamente rara (232 casos reportados hasta el 2017)³ muestra un crecimiento lento y se manifiesta en intervalos de edad muy variables. 70% de los casos reportados se han localizado en glándula parótida, seguido de la glándula submandibular (7%) y otros sitios anatómicos como: paladar blando, mucosa yugal, base de lengua y labio, siendo sitios con baja prevalencia.¹¹ Semejante con lo señalado en la literatura, nuestro caso clínico coincide con el cuadro clínico de dicha neoplasia, no obstante, merece la pena destacar la edad del paciente en el presente caso -23 años al momento del diagnóstico- lo cual es interesante ya que difiere de la media de edad reportada. Paralelamente con lo que sucede con la mayoría de los carcinomas de cabeza y cuello los cuales se han relacionado con el abuso de alcohol y/o tabaco se han intentado encontrar uno o múltiples factores de riesgo para el desarrollo de

neoplasias de glándula salival, pero a la fecha los hallazgos son inconsistentes. En un intento por proponer factores de riesgo Radoi et al.¹² dieron a conocer resultados interesantes relacionados con el desarrollo de carcinomas de glándula salival y dentro de sus resultados se obtuvo una correlación positiva en pacientes con antecedentes de neoplasias en cabeza y cuello y el haber sido tratados con radioterapia cervicofacial, se demostró que dichos factores se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar algún carcinoma de glándula salival lo cual difiere en el interrogatorio que se le realizó al paciente. Fresnau et al.¹³ explican que los carcinomas que se presentan en la adolescencia y dentro de los primeros años de la edad adulta tienen un espectro diferente a los que sucede en la edad adulta per se, de igual manera relatan que las neoplasias más comunes que se presentan en las etapas mencionadas se originan de: tiroides, nasofaringe, glándula salival, colon y ovario, en los cuales algunas neoplasias se han relacionado con síndromes de cáncer hereditario sin embargo a veces se detectan en la minoría de los pacientes y se tienen que remitir a centros de cáncer hereditario sin embargo debemos considerar que debido a su rareza, se ha considerado generalmente que no existe un punto de referencia terapéutico, otro aspecto por considerar son los estudios epidemiológicos sobre los factores de riesgo para carcinomas de glándulas salivales los cuales son poco frecuentes e involucran un tamaño de muestra pequeño.¹²

Usando estudios de imagen se ha descrito que el carcinoma secretor examinado a través de tomografía computarizada es multilocular en ocasiones heterogéneo semejante a este caso clínico en donde la única diferencia es el tamaño de la lesión.

14-16

El carcinoma secretor y sus patrones de crecimiento se encuentran bien definidos e incluyen el macro y microquístico, tubular, papilar, sólido y folicular tipo tiroides; algunos de los cuales se acompañan de secreciones intraluminales de un material de coloración eosinófila a basófila principalmente en el patrón tubular y microquístico. Debido a la diversidad de patrones, dicho tumor se puede solapar con otras entidades de glándulas salivales por lo que es imperativo apoyarse de inmunohistoquímica.¹⁷ En nuestro caso clínico el patrón de crecimiento que

predominaba fue el microquístico alternando con áreas papilares semejante los casos que se han publicado en México; es necesario señalar que a pesar del patrón histopatológico no condiciona la conducta terapéutica o el pronóstico como sucede en otras neoplasias malignas de glándula salival.⁶

Aunque se debe ser cautos con la inmunohistoquímica debido a que dicha entidad comparte características que se sobreponen con otros tumores de glándulas salivales, muchos marcadores tienen una inmunoeexpresión positiva en el carcinoma secretor. Algunos de los anticuerpos que se han reportado incluyen vimentina¹⁷, HMWK¹⁸, CK7¹⁹, CK8²⁰, CK18²¹, CK19¹⁸, CAM 5.2¹⁸, STAT5a²², MUC-1²¹ y MUC-4²². La mayoría de los estudios han reportado un índice de proliferación bajo por medio de Ki67 (5-28%)²², e inmunoeexpresión negativa para marcadores mioepiteliales como calponina, CK15 y actina de músculo liso. Inmunomarcadores para receptor de estrógeno, receptor de progesterona, receptor de herceptina, CK5 y CK6²¹ y p63 son generalmente negativos en las células que componen al carcinoma secretor, sin embargo, Chiosea et al. observaron que p63 en un 28% de los casos que ellos publicaron tenían inmunoeexpresión positiva para células basales no neoplásicas atrapadas ubicadas periféricamente, lo que podría representar una extensión intraductal o posiblemente un origen epitelial ductal para este tumor.^{21,23}

Con los anticuerpos citados anteriormente, se infiere que esta neoplasia tiene inmunoeexpresión variable; ahora bien, resulta interesante conocer la histogénesis del carcinoma secretor; la histogénesis de los tumores de glándulas salivales se relaciona con el amplio espectro de tumores benignos, malignos y la variación histológica de algunos de ellos. Dos teorías se han considerado relevantes en este aspecto. La primera propuesta en torno al origen es de Regezi y Batsakis²⁴, quienes sostienen que la génesis de los distintos tumores se da a partir de células indiferenciadas pluripotenciales o células troncales localizadas en las porciones terminal y proximal de la unidad secretora ductal. Se ha demostrado que en condiciones reactivas pueden activarse y participar en la regeneración del parénquima glandular o en fenómenos de metaplasia. La presencia de estas células se ha comprobado mediante técnicas de inmunohistoquímica.^{25,26} La segunda

teoría, propuesta por Dardick²⁷, relaciona la morfología de los tumores de glándulas salivales con la expresión genética de una célula madre. En estas glándulas, como en ninguna otra parte del organismo, ha podido enlazarse el aspecto histológico de los diferentes tumores con determinadas partes de la unidad secretora²⁸. La porción más desarrollada de la glándula es la unidad ducto acinar que comprende al conducto intercalado y la célula acinar con sus correspondientes células mioepiteliales. De acuerdo con este modelo, las neoplasias pueden, con el tiempo, formar tres patrones de crecimiento celular:

- 1) Diferenciación pura a células acinares o ductales epiteliales, lo que produce tumores de estirpe epitelial, como carcinoma de células acinares, carcinoma ductal salival y carcinoma mucoepidermoide, entre otros.
- 2) Crecimiento neoplásico coordinado entre células epiteliales y mioepiteliales; por ejemplo: adenoma pleomorfo, carcinoma adenoideo quístico y carcinoma epitelial mioepitelial.
- 3) Diferenciación única a células mioepiteliales, como los mioepiteliomas y el carcinoma mioepitelial.

Las teorías propuestas por Regezi, Batsaki y Dardick no son antagónicas, ya que en el estudio de la histogénesis pueden implicarse ambos aspectos. Si se analiza la estructura del conducto intercalado, este se origina de células indiferenciadas pluripotenciales y posee estas células a lo largo de toda la vida. La parótida tiene conductos intercalados relativamente grandes cuando se comparan con otros, y es en éste en donde se detectan la mayor parte de los tumores salivales, mientras que la glándula sublingual, con conductos más pequeños, se desarrollan menos del 1% de estas neoplasias.²⁸ Planteando la idea que el carcinoma secretor surge de las células que conforman dicho conducto, existe un anticuerpo que se expresa de forma restrictiva en las células luminales y abluminales de acinos y conductos intercalados llamado SOX10, los primeros estudios los realizó Ohtomo et al.²⁹ en donde encontraron inmunexpresión positiva a SOX10 en diferentes neoplasias de glándulas salivales, sin embargo tomando en cuenta que el carcinoma secretor es una entidad descrita recientemente se ha comenzado a utilizar en mencionada

neoplasia y se ha propuesto que el probable origen del carcinoma secretor pueda derivarse de células de los acinos o de los conductos intercalados.²⁹ Desafortunadamente, en nuestro caso clínico no se realizó SOX10 lo cual se puede retomar en un futuro para realizar investigación en el área de patología bucal.

El carcinoma secretor difícilmente llegará a presentar un componente de alto grado o anaplásico, aunque varios reportes han señalado que la extensión extracapsular/extraglandular e invasión perineural son los hallazgos histopatológicos más representativos.³⁰

Con base en la literatura revisada, en el año 2013 Jung publicó un caso de carcinoma secretor con un componente de alto grado en donde el autor describió las características celulares y nucleares, un patrón de crecimiento sólido con áreas microquísticas y comedonecrosis, todas las características que recuerdan al carcinoma de células acinares desdiferenciado de alto grado el cual se puede considerar dentro del diagnóstico diferencial.³¹ Histopatológicamente los principales diagnósticos diferenciales incluyen al carcinoma mucoepidermoide, adenocarcinoma NOS y al carcinoma de células acinares, siendo éste, el que sirve como mejor punto de comparación para el carcinoma secretor. (Tabla 2)²

	Carcinoma secretor	Carcinoma de células acinares	Carcinoma mucoepidermoide
Histopatología	- Patrón sólido, quístico o papilar. - Citoplasma eosinófilo vacuolado. - Secreción tipo coloide.	- Patrón sólido, microquístico, papilar o folicular. - Citoplasma PAS positivo diastasa resistente debido a los gránulos de zimógeno.	- Patrón quístico y solido variable. - Fibrosis acompañada de infiltrado inflamatorio.
Inmunoexpresión positiva	S100 Mamaglobina	Amilasa S100 DOG-1	p63 CK
Inmunoexpresión negativa	p63	p63	S100
Traslocación	ETV6-NTRK3	-	CRTC1-MAML2 o CRT3-MAML2

Tabla 2. Principales diagnósticos diferenciales del carcinoma secretor.

El carcinoma secretor comparte y difiere del carcinoma de células acinares en varios aspectos inclusive desde el punto de vista epidemiológico, ambos demuestran que no tienen predilección por algún sexo sin embargo el carcinoma secretor surge en sitios donde se encuentren glándulas salivares menores con mayor frecuencia que el carcinoma de células acinares. Histológicamente, el carcinoma secretor comparte patrones de crecimiento casi idénticos al carcinoma de células acinares, pero en cambio las células muestran un citoplasma eosinófilo multivacuolado, a menudo con mucina luminal e intracitoplasmática y con ausencia de gránulos de zimógeno verdaderos.³²

Otro tópico por considerar fue el que encontró Chiosea et al. en 17 casos de carcinomas de células acinares “pobres en gránulos de zimógeno”, de éstos, 10 fueron reclasificados como carcinomas secretores. Por lo que algunas

publicaciones sugieren que en presencia de un probable carcinoma de células acinares “pobre en gránulos de zimógeno” se les realice FISH. Además, el carcinoma sector tiende a una inmunexpresión positiva de S100, el carcinoma de células acinares tiene inmunexpresión negativa de mamaglobina y la presencia de ductos intercalados con secreción de mucina en su interior son más característicos del carcinoma secretor.^{17,34-36.}

La producción de mucina pudiese llevar a considerar un carcinoma mucoepidermoide (MEC) ya sea de bajo o grado intermedio, sin embargo, el carcinoma secretor no tiene las células que componen al MEC que son las caliciformes, intermedias y epidermoides.³⁷

Evolución y supervivencia

El abordar una neoplasia desde un punto de vista clínico indica que tenemos que situarnos en un intervalo desde neoplasias de corta evolución hasta de un comportamiento agresivo. Existen estudios de cohorte que han evaluado a pacientes con diagnóstico de carcinoma secretor, con puntos de corte ya sea de recurrencia o muerte, uno de ellos concluyó lo siguiente: De 14 pacientes con carcinoma secretor, la media de recurrencia o muerte es de 92 meses.²

Conjuntamente, los pacientes con carcinoma secretor suelen tener un estadio T más avanzado que los pacientes con carcinoma de células acinares, aunque a la fecha no hay evidencia estadística que sustente esta interesante observación. Por otro lado, de 68 casos con un estadio T conocido, 38 (58%) pacientes tuvieron un estadio T1, 13 pacientes (20%) con un estadio T2, 11 pacientes (17%) con un estadio T3 y 3 pacientes (5%) con un estadio T4.³⁴ La diseminación hacia ganglios linfáticos tiene mayor prevalencia en el carcinoma secretor en contraparte con el carcinoma de células acinares.² Es conveniente resaltar que se necesitan más investigaciones y seguimiento a largo plazo para determinar el pronóstico y el comportamiento clínico del carcinoma secretor análogo mamario en adultos jóvenes.³⁵

Tratamiento

Las modalidades terapéuticas incluyen principalmente, resección quirúrgica, en las cuales se ha llegado a usar parotidectomía total debido a la extensión y en raras ocasiones (1%) está indicada la disección de cuello, además de radioterapia posoperatoria (PORT), PORT y quimioterapia.^{2,10} El protocolo de atención para las neoplasias malignas de bajo grado es la resección quirúrgica radical. PORT está reservado para márgenes cercanos (<5 mm) / resección incompleta, invasión perineural y todos los tumores con un T3-T4. Las dosis entre 60 y 66 Gy se administran en fracciones de 1.8 a 2 Gy por entre cinco y seis sesiones por semana.^{38,39} En general, no hay evidencia concluyente de que el carcinoma secretor deba tratarse de manera diferente a otros cánceres de glándulas salivales malignas de bajo grado.² Cabe recordar que las dosis de radioterapia empleadas en neoplasias de cabeza y cuello se relacionan con complicaciones asociadas a radioterapia como son: mucositis oral, disfunción de glándulas salivales, caries por radiación, candidiasis oral y osteonecrosis; de esta forma el patólogo bucal además de participar en el diagnóstico de estas entidades debe conocer las manifestaciones orales que implican las citadas comorbilidades.³⁷

Conclusiones

El carcinoma secretor se incluyó recientemente en la última edición del libro azul de la OMS ocasionando que múltiples neoplasias hayan sido reclasificadas. La mayoría de los casos surgen en glándulas salivales mayores. Dicha entidad comparte características histológicas e inmunohistoquímicas similares al carcinoma secretor de mama. Su complejidad radica en la diversidad de patrones, dicho tumor se puede solapar con otras entidades de glándulas salivales por lo que es imperativo apoyarse de inmunohistoquímica. Los diagnósticos diferenciales incluyen principalmente el cistadenocarcinoma y el carcinoma de células acinares de

glándula salival debido a la formación de estructuras quístico-papilares y la presencia de una secreción intraquística basófila a eosinófila en dichos espacios. Se han estudiado algunos marcadores de IHQ para diferenciar ambas entidades siendo los anticuerpos más empleados mamoglobina, algunas citoqueratinas como CK7 y S-100. El panel de inmunohistoquímica más consistente arroja que en la mayoría de los casos ambas entidades se diferencian por la siguiente inmunexpresión: el carcinoma de células acinares es generalmente mamoglobina, GATA-3, S-100 negativo y DOG-1 positivo mientras que el carcinoma secretor es mamoglobina, GATA-3 y S-100 positivo.

Para confirmar el diagnóstico de carcinoma secretor se recomienda emplear técnicas de biología molecular como *FISH* para localizar la traslocación *ETV6-NTRK3*; sin embargo, algunos autores señalan que el uso de hibridación fluorescente in situ no es necesaria en la mayoría de los casos debido a que la inmunohistoquímica juega un papel útil cuando no se dispone de citado recurso.

Referencias

1. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 May;74(2):134-48. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.004. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19939701.
2. Sethi R, Kozin E, Remenschneider A, Meier J, VanderLaan P, Faquin W, Deschler D, Frankenthaler R. Mammary analogue secretory carcinoma: update on a new diagnosis of salivary gland malignancy. *Laryngoscope*. 2014 Jan;124(1):188-195.
3. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. (Eds): WHO Classification of Head and Neck Tumors (4th edition). IARC: Lyon 2017 pp 177-178.
4. Bishop JA, Yonescu R, Batista D, Eisele DW, Westra WH. Most nonparotid "acinic cell carcinomas" represent mammary analog secretory carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2013 Jul;37(7):1053-7.
5. Terada, T., Kawata, R., Noro, K. et al. Clinical characteristics of acinic cell carcinoma and secretory carcinoma of the parotid gland. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276, 3461–3466 (2019).
6. Serrano-Arévalo ML, Mosqueda-Taylor A, Domínguez-Malagón H, Michal M. Mammary analogue secretory carcinoma (MASC) of salivary gland in four Mexican patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 Jan 1;20(1):e23-9.
7. Shah AA, Wenig BM, LeGallo RD, Mills SE, Stelow EB. Morphology in conjunction with immunohistochemistry is sufficient for the diagnosis of mammary analogue secretory carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2015 Mar;9(1):85-95.
8. Sun L, Thorson T, Zhu R, Huo J, Tong J, Rodgers WH, Shemen L. A case report of parotid mammary analogue secretory carcinoma and reviews. *Int J Surg Case Rep*. 2019;55:88-91. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.01.004. Epub 2019 Jan 19.
9. Montalvo N, Galarza D, Redrobán L. Secretory Carcinoma of the Parotid: Making the Correct Diagnosis of a Rare Salivary Gland Carcinoma When Molecular Biology Testing Is Not Available. *Case Rep Pathol*. 2019 Mar 17;2019:5103496.
10. Forner D, Bullock M, Manders D, Wallace T, Chin CJ, Johnson LB, Rigby MH, Trites JR, Taylor MS, Hart RD. Secretory carcinoma: the eastern Canadian experience and literature review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Nov 16;47(1):69.
11. Roy S, Saluja K, Zhu H, Zhao B. Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Minor Salivary Glands: A Rare Case Series and Review of the Literature. *Ann Clin Lab Sci*. 2018 Jan;48(1):94-99. PMID: 29531003.

12. Radoï L, Barul C, Menvielle G, Carton M, Matrat M, Sanchez M, Pilorget C, Velten M, Stücker I, Luce D; ICARE Study Group. Risk factors for salivary gland cancers in France: Results from a case-control study, the ICARE study. *Oral Oncol.* 2018 May;80:56-63. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.03.019. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29706189.
13. Fresneau B, Dourthe ME, Jouin A, Laurence V, de Lambert G, Colas C, Coret M, Laprie A, Rebours C, Orbach D, Demoor-Goldschmidt C. Carcinomes des adolescents et jeunes adultes : quelles spécificités ? [Specificities of carcinomas in adolescents and young adults]. *Bull Cancer.* 2017 Mar;104(3):267-280. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.11.013. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27989630.
14. Tokuzen N, Goda H, Nakashiro K. Locally advanced mammary analogue secretory carcinoma of the parotid gland. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Jul;48(7):865-868. doi: 10.1016/j.ijom.2019.01.027. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30777712.
15. Kaleem A, Patel N, Alzahrani S, Hatoum H, Tursun R. Concurrent presence of secretory carcinoma and Warthin's tumor in ipsilateral parotid gland. *Oral Oncol.* 2020 Apr 21:104691. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104691. Epub ahead of print. PMID: 32331963.
16. Rastatter JC, Jatana KR, Jennings LJ, Melin-Aldana H. Mammary analogue secretory carcinoma of the parotid gland in a pediatric patient. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Mar;146(3):514-5. doi: 10.1177/0194599811419044. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21873597.
17. Chiosea SI, Griffith C, Assaad A, Seethala RR. The profile of acinic cell carcinoma after recognition of mammary analog secretory carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012 Mar;36(3):343-50.
18. Connor A, Perez-Ordoñez B, Shago M, Skálová A, Weinreb I. Mammary analog secretory carcinoma of salivary gland origin with the ETV6 gene rearrangement by FISH: expanded morphologic and immunohistochemical spectrum of a recently described entity. *Am J Surg Pathol.* 2012 Jan;36(1):27-34.
19. Fehr A, Löning T, Stenman G. Mammary analogue secretory carcinoma of the salivary glands with ETV6-NTRK3 gene fusion. *Am J Surg Pathol.* 2011 Oct;35(10):1600-2.
20. Levine P, Fried K, Krevitt LD, Wang B, Wenig BM. Aspiration biopsy of mammary analogue secretory carcinoma of accessory parotid gland: another diagnostic dilemma in matrix-containing tumors of the salivary glands. *Diagn Cytopathol.* 2014 Jan;42(1):49-53.
21. Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordóñez B, Starek I, Geierova M, Simpson RH, Passador-Santos F, Ryska A, Leivo I, Kinkor Z, Michal

M. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol*. 2010 May;34(5):599-608

22. Laco J, Švajdler M Jr, Andrejs J, Hrubala D, Hácová M, Vaněček T, Skálová A, Ryška A. Mammary analog secretory carcinoma of salivary glands: a report of 2 cases with expression of basal/myoepithelial markers (calponin, CD10 and p63 protein). *Pathol Res Pract*. 2013 Mar;209(3):167-72.

23. Connor A, Perez-Ordoñez B, Shago M, Skálová A, Weinreb I. Mammary analog secretory carcinoma of salivary gland origin with the ETV6 gene rearrangement by FISH: expanded morphologic and immunohistochemical spectrum of a recently described entity. *Am J Surg Pathol*. 2012 Jan;36(1):27-34.

24. Regezi JA, Batsakis JG. Histogenesis of salivary gland neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am*. 1977 Jun;10(2):297-307. PMID: 197465.

25. Born IA, Schwechheimer K, Maier H, Otto HF. Cytokeratin expression in normal salivary glands and in cystadenolymphomas demonstrated by monoclonal antibodies against selective cytokeratin polypeptides. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1987;411(6):583-9. doi: 10.1007/BF00713290. PMID: 2445099.

26. Burns BF, Dardick I, Parks WR. Intermediate filament expression in normal parotid glands and pleomorphic adenomas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1988;413(2):103-12. doi: 10.1007/BF00749671. PMID: 2455377.

27. Dardick I, van Nostrand AW. Morphogenesis of salivary gland tumors. A prerequisite to improving classification. *Pathol Annu*. 1987;22 Pt 1:1-53. PMID: 3033585.

28. Meneses GA, Mosqueda TA. Patología quirúrgica de cabeza y cuello. Lesiones tumorales y pseudotumorales. En: Aguirre UJ, Martínez MF. Editores. Tumores de glándulas salivales. 1st ed. México: Trillas; 2006. p. 199-222.

29. Hsieh MS, Lee YH, Chang YL. SOX10-positive salivary gland tumors: a growing list, including mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland, sialoblastoma, low-grade salivary duct carcinoma, basal cell adenoma/adenocarcinoma, and a subgroup of mucoepidermoid carcinoma. *Hum Pathol*. 2016 Oct;56:134-42. doi: 10.1016/j.humpath.2016.05.021. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27327192.

30. Connor A, Perez-Ordoñez B, Shago M, Skálová A, Weinreb I. Mammary analog secretory carcinoma of salivary gland origin with the ETV6 gene rearrangement by FISH: expanded morphologic and immunohistochemical spectrum of a recently described entity. *Am J Surg Pathol*. 2012 Jan;36(1):27-34.

31. Jung MJ, Song JS, Kim SY, Nam SY, Roh JL, Choi SH, Kim SB, Cho KJ. Finding and characterizing mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland. *Korean J Pathol.* 2013 Feb;47(1):36-43. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.1.36. Epub 2013 Feb 25.
32. Rastatter JC, Jatana KR, Jennings LJ, Melin-Aldana H. Mammary analogue secretory carcinoma of the parotid gland in a pediatric patient. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Mar;146(3):514-5. doi: 10.1177/0194599811419044. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21873597.
33. Byrne MN, Spector JG, Garvin CF, Gado MH. Preoperative assessment of parotid masses: a comparative evaluation of radiologic techniques to histopathologic diagnosis. *Laryngoscope.* 1989 Mar;99(3):284-92. doi: 10.1288/00005537-198903000-00009. PMID: 2645493.
34. Chiosea SI, Griffith C, Assaad A, Seethala RR. Clinicopathological characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Histopathology.* 2012 Sep;61(3):387-94. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04232.x. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22372712.
35. Griffith C, Seethala R, Chiosea SI. Mammary analogue secretory carcinoma: a new twist to the diagnostic dilemma of zymogen granule poor acinic cell carcinoma. *Virchows Arch.* 2011 Jul;459(1):117-8. doi: 10.1007/s00428-011-1098-6. Epub 2011 Jun 3. PMID: 21638010.
36. Griffith CC, Stelow EB, Saqi A, Khalbuss WE, Schneider F, Chiosea SI, Seethala RR. The cytological features of mammary analogue secretory carcinoma: a series of 6 molecularly confirmed cases. *Cancer Cytopathol.* 2013 May;121(5):234-41. doi: 10.1002/cncy.21249. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23225548.
37. Bishop JA. Unmasking MASC: bringing to light the unique morphologic, immunohistochemical and genetic features of the newly recognized mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Head Neck Pathol.* 2013 Mar;7(1):35-9. doi: 10.1007/s12105-013-0429-0. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23459839; PMCID: PMC3597149.
38. Al-Mamgani A, van Rooij P, Verduijn GM, Meeuwis CA, Levendag PC. Long-term outcomes and quality of life of 186 patients with primary parotid carcinoma treated with surgery and radiotherapy at the Daniel den Hoed Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Sep 1;84(1):189-95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.045. Epub 2012 Feb 11. PMID: 22330990.
39. Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, Levendag PC, Kaanders HH, Tjho-Heslinga RE, van Den Ende PL, Burlage F; Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jan 1;61(1):103-11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.018. PMID: 15629600.

40. Schiødt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. Support Care Cancer. 2002 Jan;10(1):40-3. doi: 10.1007/s005200100284. PMID: 11777187.