

TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES. NUEVA CLASIFICACION OMS 2005

Dra. Lúcia Alòs. Hospital Clínic de Barcelona.

Cuando comparamos la clasificación de los tumores de glándulas salivales de la OMS editada en 1991 (1) y la nueva clasificación que saldrá editada este año (2), destacan dos aspectos fundamentales diferenciales:

- - introducción de nuevas entidades y supresión de otras.
- - inclusión de nuevos conocimientos sobre las entidades anteriormente descritas, especialmente las alteraciones genéticas a las que se asocian. Este hecho tiene importancia para la identificación de los diferentes tipos tumorales, así como para la introducción de nuevas terapéuticas.

INTRODUCCION DE NUEVAS ENTIDADES

CARCINOMA DE CELULAS CLARAS

También ha sido denominado adenocarcinoma de células claras y carcinoma hialinizante de células claras.

Es un tumor compuesto por proliferación monomorfa de células epiteliales de citoplasma amplio y claro (3-5). Para efectuar el diagnóstico de carcinoma de células claras deben excluirse otros tipos de tumor que pueden tener células claras, como son el carcinoma mioepitelial, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma de células acinares, tumores oncocíticos o con diferenciación sebácea.

Es un tumor que se presenta en pacientes entre la 4ª y 7ª décadas de la vida, sin predilección por sexo. Es más frecuente su origen en glándulas salivales menores de la cavidad oral.

Los carcinomas de células claras están constituidos por proliferación monomorfa de células claras, que suelen contener abundante glucógeno en el citoplasma, pero no mucinas.

Las células suelen tener núcleos poco atípicos, sin nucleolo, con bajo índice proliferativo. Los márgenes del tumor son infiltrativos. Existe una variante con marcada hialinización del estroma, que se denomina carcinoma hialinizante de células claras.

En las inmunohistoquímicas sólo se demuestra positividad para citoqueratinas, pero no para marcadores mioepiteliales, como son la proteína S100 o la actina.

Suelen comportarse como neoplasias malignas de bajo grado.

CISTADENOCARCINOMA CRIBIFORME DE BAJO GRADO

También denominado carcinoma ductal de bajo grado (6,7). Ahora se prefiere considerar como variedad del cistadenocarcinoma.

Es un tumor que suele desarrollarse en glándula parótida, en pacientes mayores y con predilección por sexo femenino.

Este tumor está constituido por proliferación intraductal de células con escasa atipia y muy bajo índice mitótico, con tendencia a la quistificación. La proliferación muestra característicamente un patrón de crecimiento cribiforme, a veces micropapilar o sólido. Este patrón de crecimiento intraductal recuerda a la hiperplasia intraductal atípica y al carcinoma ductal in situ de bajo grado de la mama. A veces puede haber invasión focal del estroma.

Las células tumorales resultan intensamente positivas para la proteína S100. Los marcadores de células mioepiteliales evidencian la presencia de células mioepiteliales alrededor de los nidos tumorales quísticos, confirmando la naturaleza preominantemente intraductal de la neoplasia.

Son tumores de bajo grado, con excelente pronóstico tras la extirpación quirúrgica.

ADENOCARCINOMA CRIBIFORME DE LA LENGUA

Esta entidad se ha incluido dentro de los adenocarcinomas polimorfos de bajo grado, pero con reservas. Sólo hay una serie publicada de este tumor, en la que se describe predilección por desarrollarse en la porción posterior de la lengua, frecuentemente con metástasis sincrónicas, pero sin metástasis a distancia (8).

Histológicamente, el tumor crece formando nidos sólidos o cribiformes. Es característico de este tumor

presencia de nidos sólidos con patrón glomeruloide, presencia de papilas amplias microfoliculares. Estos tumores sólo expresan de forma constante las citoqueratinas; la proteína S100 suele ser negativa focalmente positiva.

SIALOBLASTOMA

Tumor muy raro, congénito, que suele desarrollarse desde el nacimiento (9-11).

Es más frecuente su presentación en varones. Suele presentarse en glándulas parótida o submandibular. Histológicamente está constituido por proliferación de células epiteliales basaloides, con escaso citoplasma, núcleo ovalado o redondo, nucleolo poco visible. Las células forman ductulos o nidos sólidos organoides. El índice mitótico es variable y puede aumentar con las recidivas ulteriores a la extirpación quirúrgica, así como la atipia celular o la presencia de necrosis.

Si bien la mayoría de los pacientes se curan tras la extirpación quirúrgica, es un tumor con potencial de recidivas, incluso metástasis.

ENTIDADES ELIMINADAS

CARCINOMA ADENOESCAMOSO

El carcinoma adenoescamoso es un tumor con doble diferenciación: carcinoma escamoso adenocarcinoma. En la región de cabeza y cuello, se origina a partir del epitelio de superficie de las vías aerodigestivas altas, frecuentemente en laringe o cavidad oral (12). Por ello, ha sido excluido de clasificación de tumores de glándulas salivales.

El diagnóstico diferencial se plantea con el carcinoma mucoepidermoide, neoplasia derivada de glándulas salivales que también exhibe diferenciación epidermoide y glandular.

ALTERACIONES GENÉTICAS EN LOS TUMORES DE GLÁNDULA SALIVAL

La inclusión de las alteraciones genéticas asociadas a los diversos tipos de tumores de glándulas en la nueva clasificación de la OMS tiene dos finalidades fundamentales:

- definir marcadores para la identificación de las distintas entidades, con la consiguiente utilidad para diagnóstico de las mismas.
- conocer las características biológicas de los tumores, lo que resulta relevante para la introducción de nuevas opciones terapéuticas.

Algunas alteraciones genéticas caracterizan algunos de estos tumores:

- a) Los reordenamientos de los cromosomas 3p21, 8q12 y 12q13-15 y de los genes *PLAG-1* y *HMG-C* en los adenomas pleomorfos (13-16).
- b) Las translocaciones de los cromosomas 11q21 y 19p13 en el tumor de Warthin y los carcinomas mucoepidermoides (17,18).
- c) Alteraciones estructurales y moleculares en 6q, 8q y 12q en carcinomas adenoide-quísticos y carcinomas ex-adenoma pleomorfo.
- d) Expresión elevada y amplificación genética de *HER-2* en carcinomas ductales y carcinomas mucoepidermoides.

C-erbB-2/HER-2/neu

Es un oncogén con actividad tirosin-quinasa, responsable del crecimiento celular y diferenciación. Su expresión en adenocarcinomas de glándula salival, como son el carcinoma ductal y el carcinoma mucoepidermoide se ha relacionado con un comportamiento agresivo de los tumores (20-22).

EGFR

Se ha observado una alta expresión de *EGFR*, de la familia de *HER-2/neu*, en carcinomas mucoepidermoides y carcinomas adenoide-quísticos.

Este hecho sugiere que los miembros de esta familia participan en el desarrollo de estos tumores y, por tanto *EGFR* puede usarse como diana para la terapia de los mismos (19).

C-Kit

Es un proto-oncogén que también codifica para el receptor transmembrana de la tirosin-quinasa. La uni-

con el ligando inicia una cascada que estimula el crecimiento y la diferenciación celular.

La expresión de c-kit ha sido estudiada en carcinomas adenoide-quísticos con resultados diversos.

En un estudio, la expresión de c-kit fue observada en carcinomas adenoide-quísticos y carcinomas mioepiteliales, y no en otros tipos de tumores de glándula salival (23). Otros estudios más recientes han observado alta expresión de c-kit en carcinomas adenoide-quísticos, adenocarcinomas polimorfos de bajo grado y adenomas monomorfos (24).

Sin embargo, la expresión inmunohistoquímica de c-kit en carcinomas adenoide-quísticos no se correlaciona con mutaciones del gen (25).

TP53

TP53 es un gen supresor de tumores localizado en el brazo corto del cromosoma 17. La proteína resultante actúa como factor de transcripción para la diferenciación, proliferación y muerte celular. Estudios sobre la expresión de p53 en tumores de glándula salival dan resultados diversos (26,27). Parece ser que la incidencia de la expresión de p53 en tumores benignos, malignos e híbridos es baja y no se correlaciona con el pronóstico de los tumores (28).

Cabe reseñar que en la literatura existe una falta de uniformidad técnica e interpretativa en la valoración de este marcador.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Histological Typing of Salivary Gland Tumours. World Health Organization Classification of Tumours, 2ª edición. Springer-Verlag, Berlin 1991.
- 2- "Tumors of the Salivary Glands" Chapter 5. En Head and Neck Tumours, World Health Organization Classification of Tumours, Lyon 2005 (en prensa).
- 3- Ellis, G.L., Auclair, P.L., 1996. Tumours of the salivary glands, 3rd edition. Armed Forces Institute of Pathology, Washington.
- 4- Simpson, R.H., Sarsfield, P.T., Clarke, T., Babajews, A.V., 1990. Clear cell carcinoma of minor salivary glands. Histopathology 17, 433-438.
- 5- Uri, A.K., Wetmore, R.F., Iozzo, R.V., 1986. Glycogen-rich clear cell carcinoma in the tongue. A cytochemical and ultrastructural study. Cancer 57, 1803-1809.
- 6- Brandwein, M.S., Jagirdar, J., Patil, J., Biller, H., Kaneko, M., 1990. Salivary duct carcinoma (cribriform salivary carcinoma excretory ducts). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. Cancer 65, 2307-2314.
- 7- Delgado, R., Klimstra, D., Albores-Saavedra, J., 1996. Low grade salivary duct carcinoma. A distinctive variant with a low grade histology and a predominant intraductal growth pattern. Cancer 78, 958-967.
- 8- Michal, M., Skalova, A., Simpson, R.H., Raslan, W.F., Curik, R., Leivo, I., Mukensnabl, P., 1999. Cribriform adenocarcinoma of the tongue: a hitherto unrecognized type of adenocarcinoma characteristically occurring in the tongue. Histopathology 35, 495-501.
- 9- Brandwein, M., Al Naeif, N.S., Manwani, D., Som, P., Goldfeder, L., Rothschild, M., Granowetter, L., 1999. Sialoblastoma: a clinicopathological/immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 23, 342-348.
- 10- Luna, M.A., 1999. Sialoblastoma and epithelial tumors in children: their morphologic spectrum and distribution by age. Adv Anat Pathol 6, 287-292.
- 11- Ortiz-Hidalgo, C., de Leon-Bojorge, B., Fernandez-Sobrinho, G., Sanchez Marle, J.F., Martin del Campo, N., 2001. Sialoblastoma: report of a congenital case with dysembryogenic alterations of the adjacent parotid gland. Histopathology 38, 79-80.
- 12- Alos, L., Castillo, M., Nadal, A., Caballero, M., Mallofre, C., Palacin, A., Cardesa, A., 2003. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. Histopathology 44, 570-579.
- 13- Astrom, A.K., Voz, M.L., Kas, K., Roijer, E., Wedell, B., Mandahl, N., Van de Ven, W., Mark, J., Stenman, G., 1999. Consensus

- mechanism of PLAG1 activation in salivary gland tumors with and without chromosome 8q12 abnormalities: identification of SII a new fusion partner gene. *Cancer Res* 59, 918-923.
- 14-Kas,K., Voz,M.L., Roijer,E., Astrom,A.K., Meyen,E., Stenman,G., Van de Ven,W.J., 1997. Promoter swapping between 1 genes for a novel zinc finger protein and beta -catenin in pleomorphic adenomas with t(3;8)(p21;q12) translocations. *Nat Ge* 15, 170-174.
 - 15- Voz,M.L., Astrom,A.K., Kas,K., Mark,J., Stenman,G., Van de Ven,W.J., 1998. The recurrent translocation t(5;8)(p13;q12) pleomorphic adenomas results in upregulation of PLAG1 gene expression under control of the LIFR promoter. *Oncogene* 1409-1416.
 - 16-Geurts,J.M., Schoenmakers,E.F., Roijer,E., Astrom,A.K., Stenman,G., Van de Ven,W.J., 1998. Identification of NFIB recurrent translocation partner gene of HMGIC in pleomorphic adenomas. *Oncogene* 16, 865-872.
 - 17-Bullerdiek,J., Haubrich,J., Meyer,K., Bartnitzke,S., 1988. Translocation t(11;19)(q21;p13.1) as the sole chromosome abnormality in a cystadenolymphoma (Warthin's tumor) of the parotid gland. *Cancer Genet Cytogenet* 35, 129-132.
 - 18-Horsman,D.E., Berean,K., Durham,J.S., 1995. Translocation (11;19)(q21;p13.1) in mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Cancer Genet Cytogenet* 80, 165-166.
 - 19- Gibbons,M.D., Manne,U., Carroll,W.R., Peters,G.E., Weiss,H.L., Grizzle,W.E., 2001. Molecular differences in mucoepidermoid carcinoma and adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *Laryngoscope* 111, 1373-1378.
 - 20- Hellquist,H.B., Karlsson,M.G., Nilsson,C., 1994. Salivary duct carcinoma--a highly aggressive salivary gland tumour with overexpression of c-erbB-2. *J Pathol* 172, 35-44.
 - 21-Press,M.F., Pike,M.C., Hung,G., Zhou,J.Y., Ma,Y., George,J., Dietz-Band,J., James,W., Slamon,D.J., Batsakis,J.G., Naggar,A.K., 1994. Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with prognosis. *Cancer Res* 54, 5675-5682.
 - 22-Felix,A., El Naggar,A.K., Press,M.F., Ordonez,N.G., Fonseca,I., Tucker,S.L., Luna,M.A., Batsakis,J.G., 1996. Prognostic significance of biomarkers (c-erbB-2, p53, proliferating cell nuclear antigen, and DNA content) in salivary duct carcinoma. *Hum Pathol* 27, 561-566.
 - 23-Jeng,Y.M., Lin,C.Y., Hsu,H.C., 2000. Expression of the c-kit protein is associated with certain subtypes of salivary gland carcinoma. *Cancer Lett* 154, 107-111.
 - 24- Edwards,P.C., Bhuiya,T., Kelsch,R.D., 2003. C-kit expression in the salivary gland neoplasms adenoid cystic carcinoma, polymorphous low-grade adenocarcinoma, and monomorphic adenoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95, 586-593.
 - 25-Holst,V.A., Marshall,C.E., Moskaluk,C.A., Frierson,H.F.Jr., 1999. KIT protein expression and analysis of c-kit gene mutation in adenoid cystic carcinoma. *Mod Pathol* 12, 956-960.
 - 26-Rosa,J.C., Felix,A., Fonseca,I., Soares,J., 1997. Immunoexpression of c-erbB-2 and p53 in benign and malignant salivary gland neoplasms with myoepithelial differentiation. *J Clin Pathol* 50, 661-663.
 - 27-Kiyoshima,T., Shima,K., Kobayashi,I., Matsuo,K., Okamura,K., Komatsu,S., Rasul,A.M., Sakai,H., 2001. Expression of p53 tumor suppressor gene in adenoid cystic and mucoepidermoid carcinomas of the salivary glands. *Oral Oncol* 37, 315-322.
 - 28-Nagao,T., Sugano,I., Ishida,Y., Asoh,A., Munakata,S., Yamazaki,K., Konno,A., Iwaya,K., Shimizu,T., Serizawa,H., Ebihara,H., 2002. Hybrid carcinomas of the salivary glands: report of nine cases with a clinicopathologic, immunohistochemical, and p53 gene alteration analysis. *Mod Pathol* 15, 724-733.