



Serie de casos/Cases serie

Carcinoma de células acinares de glándulas salivales: estudio clínico e histopatológico de 12 casos

Acinic cell carcinoma of the salivary glands: clinical and histopathological study of 12 cases

Samar María E¹, Avila Rodolfo E², Ferraris RV³, García PE², Fonseca Ismael B⁴, Fernández JE¹, Gomez Rosso MA¹, Ferraris Florencia⁴

¹Departamento de Biología Bucal. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. ²Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. ³Servicio de Patología del Hospital San Roque. ⁴Cátedra de Patología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. República Argentina.

Correspondencia/Corresponding

María Elena Samar

Catamarca 1546, (5000). Córdoba

Correo electrónico / E-mail: samarcongreso@gmail.com

maria.elena.samar@unc.edu.ar

Received: 2 July 2021; Accepted: 26 November 2021; Published: 15 December 2021

Abstract

Objective: Acinic cell carcinoma (CCA) is the third malignant epithelial tumor of the salivary glands in adults; low-grade tumor of malignancy, composed of neoplastic cells with serous acinar differentiation. The objective of this work was to analyze 12 cases of CCA according to their location, clinical characteristics, histological and immunohistochemical pattern and cell types, following the latest classification of the World Health Organization. **Methods:** The study included 12 cases of CCA from the files of salivary tumor biopsies of our work team, corresponding to the period 1997-2020. A numerical code was used to identify the samples, preserving the identity of the patients. Histological sections of the paraffin-embedded biopsies were evaluated with H/E, PAS and Toluidine blue and immunostained with the monoclonal antibodies pancytokeratin AE1 / AE3, Ki67, MUC-1 and mammaglobin. **Results:** The most frequent histologic pattern was the solid type as a single pattern or integrated with other patterns of lesser development, with almost exclusive location in the parotid gland and more frequent in women. Cells like normal acinar serocytes predominated in the solid growth pattern. The most frequent cell type in the microcystic pattern was the nonspecific glandular cell together with a lower proportion of acinar and intercalated duct-like cells. The papillary-cystic pattern was lined by nonspecific glandular cells. No clear cells found. With Ki67 a low cell proliferation was demonstrated in all the cases studied. Cell labeling for MUC-1 was grade 1 positive (less than 10% immunoreactive cells) and negative for mammaglobin. **Conclusions:** Patient follow-up is a priority because CCA tends to recur and metastasize and its behavior can become aggressive. We must deepen the study of its proliferative capacity as a treatment and prognosis tool, especially with immunohistochemistry and standardized molecular biology methods.

Key words: salivary glands, tumors, acinic cell carcinoma, clinic, histology, immunohistochemistry

Resumen

Objetivo: El carcinoma de células acinares (CCA) es el tercer tumor epitelial maligno de glándulas salivales en adultos; tumor de bajo grado de malignidad, compuesto por células cancerosas con características acinares. El objetivo de este trabajo fue

analizar 12 casos de CCA según su localización, características clínicas, patrón histológico, inmunohistoquímico y tipos celulares, siguiendo la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Métodos: El estudio incluyó 12 casos de CCA de los archivos de biopsias de tumores salivales de nuestro equipo de trabajo, correspondientes al periodo 1997-2020. Se utilizó un código numérico para identificar las muestras, preservando la identidad de los pacientes. Cortes histológicos de las biopsias incluidas en parafina se evaluaron con H/E, PAS y Azul de toluidina e inmunomarcaron con los anticuerpos monoclonales pancitoqueratina AE1/AE3, Ki67, MUC-1/EMA y mamaglobina. Resultados: El patrón histológico más frecuente fue el tipo sólido como patrón único o integrado con otros patrones de menor desarrollo, con localización casi excluyente en glándula parótida y mayor frecuencia en mujeres. En el patrón sólido predominaron células semejantes a los serocitos acinares. El tipo celular más frecuente en el patrón microquístico fue la célula glandular no específica junto a una menor proporción de células tipo ductales intercaladas y tipo serocitos. Las estructuras quístico-papilares estaban revestidas por células glandulares no específicas. No se encontraron células claras. Con Ki67 se demostró una baja proliferación celular en todos los casos estudiados. la marcación celular para MUC-1 fue positiva grado 1 (menos del 10% de células inmunorreactivas) y negativa para mamaglobina. Conclusiones: El seguimiento de los pacientes es prioritario porque el CCA tiene tendencia a recurrir y a producir metástasis y su comportamiento puede tornarse agresivo. Debemos profundizar el estudio de su actividad proliferativa como herramienta de pronóstico y tratamiento, especialmente con inmunohistoquímica y métodos de biología molecular estandarizados

Palabras clave: glándulas salivales, tumores, carcinoma de células acinares, clínica, histología, inmunohistoquímica

Introducción

El carcinoma de células acinares (CCA) -ISD-Code 8550/3- es el tercer tumor epitelial maligno de glándulas salivales en individuos adultos¹; tumor de bajo grado de malignidad definido por la Organización Mundial de la Salud² como una neoplasia maligna de las glándulas salivales compuesta por células cancerosas con características acinares.

Si bien se reconoce que Nasse describió el primer caso de CCA en el año 1892, según mencionan Abrams et al³, fueron Buxton et al⁴ quienes recién en 1953 llamaron la atención sobre la malignidad de algunos de estos tumores, considerados como adenomas hasta ese momento.

Ellis y Auclair⁵ señalan que alrededor del 17% de las neoplasias epiteliales primarias malignas de estas glándulas y 9% de todas las neoplasias salivales corresponden al CCA. Cerca del 80% se desarrolla en la glándula parótida, un 17% en glándulas salivales menores, principalmente en la mucosa bucal y el labio superior. Un 4% se origina en la glándula submandibular y menos del 1% en la glándula sublingual; raramente se localiza en faringe, laringe, cavidad nasal y glándula lagrimal⁵⁻⁶. Por el contrario, la OMS considera que más del 95% de los CCA se producen en la glándula parótida².

Aunque se considera que el CCA presenta células acinares de tipo seroso, muy semejantes a los serocitos de las glándulas normales, otros tipos celulares se pueden reconocer en su estructura, tales como células tipo conductos intercalados, claras, vacuoladas y glandulares no específicas ordenadas en diferentes patrones de crecimiento clasificados como sólido, microquístico, quístico-papilar y folicular, exclusivos o combinados en un mismo tumor^{5,7}. Siguiendo las descripciones de Hellksquit y Skalova⁸ las características más importantes que permiten identificar estos patrones son: - Las células acinares bien diferenciadas y uniformes, con citoplasma basófilo, que se disponen muy próximas entre sí y dispuestas en láminas y nódulos son típicas del patrón sólido. - Propios del patrón microquístico son los numerosos espacios quísticos pequeños y de variable tamaño. Dentro de esta variante histológica algunos describen un subtipo de CCA con patrón microquístico rodeado por estroma linfoide - El patrón quístico/papilar se reconoce por el desarrollo de espacios quísticos de un tamaño considerablemente mayor que los microquistes. Se observan además proliferaciones epiteliales que se proyectan dentro de los espacios quísticos. - El patrón folicular se parece a los folículos tiroideos con septos de epitelocitos rodeados por espacios ocupados con material eosinófilo.

Las metástasis son infrecuentes en el CCA y, cuando suceden, tienen preferencia por los nodos linfoides regionales, aunque se describen diseminaciones a distancia principalmente en pulmón, hueso y cerebro, las que se asocian a un mal pronóstico⁹⁻¹⁰.

El objetivo de este trabajo fue analizar 12 casos de CCA según su localización, características clínicas, patrón histológico, inmunohistoquímico y tipos celulares, siguiendo la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Material y métodos

El estudio incluyó 12 casos de CCA de los archivos de biopsias de tumores salivales de nuestro equipo de trabajo, correspondientes al periodo 1997-2020. Se utilizó un código numérico para identificar las muestras, preservando la identidad de los pacientes.

Cortes histológicos de las biopsias incluidas en parafina se evaluaron con H/E. El diagnóstico morfológico se basó en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud². Después de la confirmación del diagnóstico previo por dos patólogos de manera independiente, cortes histológicos de 4µm de espesor se colorearon con PAS y Azul de toluidina a pH 3,8 e inmunomarcaron con los anticuerpos monoclonales pancitoqueratina AE1/AE3, Ki67, MUC-1/EMA y mamaglobina, con kit LSAB+ de DAKO.

El anticuerpo AE1/AE3 ayuda a la clasificación del tejido neoplásico como de origen epitelial, siendo su patrón de tinción celular citoplasmático. La mucina humana MUC-1/EMA asociada a membrana tiene una localización exclusivamente apical en tejidos normales y tumores benignos. Por el contrario, en los tumores malignos se expresa en toda la superficie de la membrana y aún dentro del citoplasma¹¹. La inmunorreactividad para MUC1 en células tumorales se categorizó en: 0: no reactiva; 1: menos del 10% de células tumorales +; 2: 10 al 25% +; 3: 25 a 50% +; 4: 50 a 75% + o más.

Para la evaluación semicuantitativa, los patrones de marcación se clasificaron en predominantemente membranoso o difuso (membranoso y citoplasmático). A su vez, el patrón membranoso se subdividió en predominantemente apical o en predominantemente circunferencial (con o sin inmunorreactividad citoplasmática adicional)¹².

Ki67 detecta un antígeno nuclear que expresa la fracción de crecimiento tisular. La evaluación de la inmunomarcación se realizó por el conteo celular en campos de mayor aumento sin áreas de necrosis y homogéneas en la población celular a estudiar. Sobre cada campo se contabilizó el número total de células y las células marcadas con Ki67 y se aplicó la fórmula células marcadas/células totales por 100 para obtener el índice de proliferación. Siguiendo el St. Gallen Consensus de 2009 se clasificaron los tumores como de baja, intermedia y alta proliferación según el índice de marcación de Ki 67 de $\leq 15\%$, 16-30% y $>30\%$, respectivamente¹³.

Mamaglobina es una glucoproteína citoplasmática que se expresa en el epitelio mamario normal y en un 50 a 80% de los carcinomas de mama y que contribuye en el diagnóstico diferencial del CCA¹⁴.

Aspectos Éticos

Este trabajo es parte del proyecto “La matriz extracelular y el componente mioepitelial de los tumores epiteliales de glándulas salivales humanas: estudio estructural, histoquímico e inmunohistoquímico” aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina (Registro 188/14). Subsidio CONSOLIDAR. Secretaría de Ciencia y Tecnología 05/H575 período 2018-2021. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. Programa de incentivos.

Resultados

Localización

Se identificaron 12 casos de CCA diagnosticados entre los años 1997 y 2020. La localización anatómica predominante fue la glándula parótida (n=11; 91,66%); sólo un tumor se originó en las glándulas salivales menores del paladar (Caso 6).

Características clínicas

Las características clínicas de los pacientes se resumen en la Tabla 1. Las mujeres (n=9; 75 %) resultaron afectadas más frecuentemente que los hombres (n=3; 25%). La edad media fue de 48,33 años con un rango de 29 a 72 años. Tres pacientes (Casos 1, 4 y 7) presentaron recurrencias; en los Casos 9 y 10 se observaron recurrencias y metástasis posteriores.

En el Caso 9 la biopsia de un tumor de hueso maxilar demostró hallazgos morfológicos de CCA con áreas sólidas, microquísticas y de proliferación papilar, con margen periférico de resección libre de lesión, vinculable a un CCA previo de parótida. En el Caso 10 se produjo metástasis en la piel de la región parotídea con un CCA a predominio quístico papilar invasor de la dermis profunda, con algunas áreas foliculares y quísticas. Los márgenes quirúrgicos estaban libres de tumor, excepto en los Casos 1, 8, 9 y 10, cuyos márgenes de resección se encontraron muy próximos a la lesión.

Tabla 1. Características clínicas de los Carcinoma de Células Acinares

Caso	Sexo	Edad	Recurrencias	Metástasis	Márgenes Quirúrgico
1	Femenino	60	Sí	No	Muy próximos a la lesión
2	Masculino	29	No	No	Libres de tumor
3	Femenino	72	No	No	Libres de tumor
4	Masculino	35	Sí	No	Libres de tumor
5	Femenino	50	No	No	Libres de tumor
6	Femenino	63	No	No	Libres de tumor
7	Femenino	54	Sí	No	Libres de tumor
8	Femenino	55	No	No	Muy próximos a la lesión
9	Masculino	62	Sí (dos)	Hueso maxilar	Muy próximos a la lesión
10	Femenino	48	Sí	Piel	Muy próximos a la lesión
11	Femenino	58	No	No	Muy próximos a la lesión
12	Femenino	65	No	No	Libres de tumor

Características histológicas

En el patrón de crecimiento sólido los cortes histológicos mostraron una proliferación de células neoplásicas de estirpe epitelial que se disponían formando láminas o nódulos sólidos con escaso estroma intercelular. Las células eran redondeadas o poliédricas, con citoplasmas basófilos y PAS positivos finamente granulares y sus núcleos excéntricos, que se asemejaban a los serocitos acinares de las glándulas salivales normales (Fig. 1A). Si bien frecuentemente constituían el tipo celular predominante, en el Caso 4 se encontraron islotes dispersos de células vacuoladas (Fig. 1B), además de vasos hiperémicos y focos hemorrágicos e importantes depósitos de colesterol en forma de cristales, los que se asociaban a acúmulos de lipófagos y abundantes hemosiderófagos.

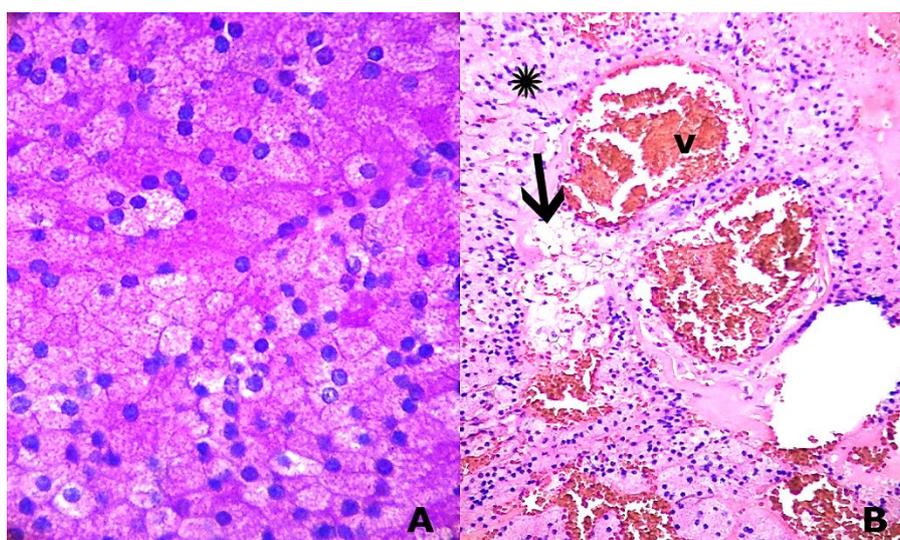


Figura 1: Carcinoma de Células Acinares Patrón Sólido. A: Epiteliocitos neoplásicos tipo serocitos acinares con citoplasma finamente granular PAS positivo. 400X. B: Se señalan células tipo acinares (asterisco) y células vacuoladas (flecha). Vasos sanguíneos dilatados y congestivos (V). Coloración H/E. 100x.

El patrón microquístico (Fig. 2A) se caracterizó por la presencia de numerosos espacios pequeños de tamaño variable dispuestos dentro de las láminas o nódulos de células tumorales. Estas células eran de tipo glandulares no específicas, que se identificaban fácilmente. Eran anofílicas, ya que tenían tendencia a captar colorantes basófilos y acidófilos por igual, y PAS negativas. El Caso 5 presentó además de las células glandulares no específicas células semejantes a las ductales intercaladas que delimitaban luces de diferente tamaño, con un importante estroma linfoide donde se observaron nódulos linfoides con centros germinativos (Figs. 2B).

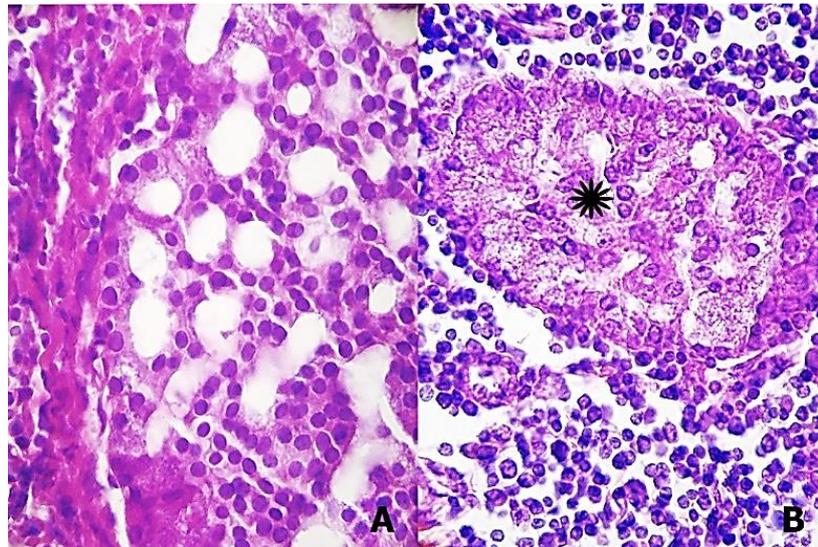


Figura 2: Carcinoma de células acinares patrón microquístico. A: Detalle a mayor aumento de numerosos espacios quísticos pequeños. Coloración H/E. 400x. B: Patrón microquístico (asterisco) con importante estroma linfoide. Coloración H/E. 400x.

En el patrón quístico-papilar eran notables los espacios quísticos abundantes y de un tamaño considerablemente mayor que los observados en el patrón microquístico. Predominaron las células glandulares no específicas. En este patrón histológico se destacaban además proyecciones epiteliales papilares revestidas por una o dos hileras de células que protruían hacia la luz, (Figs. 3A y B).

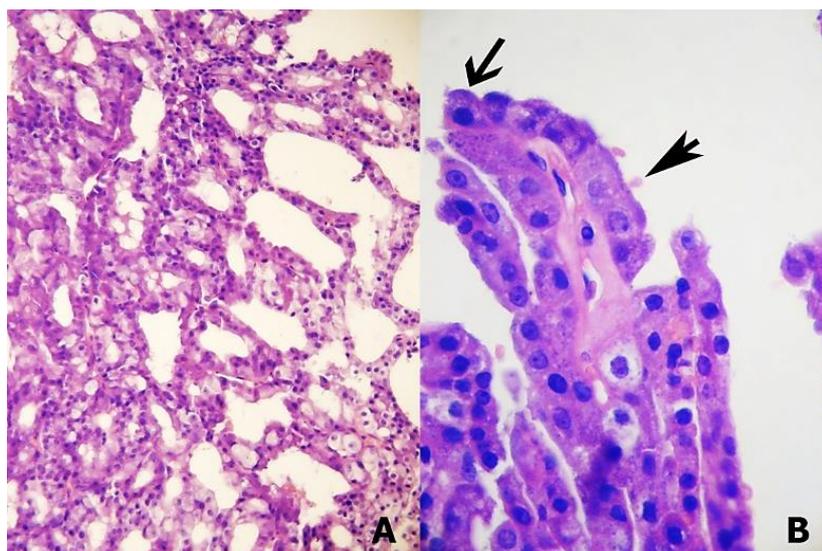


Figura 3: Carcinoma de células acinares patrón quístico-papilar. A: Imagen a menor aumento de las estructuras quísticas y papilares. Coloración H/E. 100x. B: La cabeza de flecha señala una estructura papilar. Células que revisten las papilas y sus superficies apicales protruyen hacia la luz (flecha). Coloración H/E. 400x.

No se observó en nuestra casuística el patrón histológico folicular. Tampoco se identificaron figuras mitóticas ni células con características anaplásicas.

En la Tabla 2 se han documentado los diferentes patrones histológicos de crecimiento tumoral, únicos o combinados en un mismo tumor. Cuando el tumor presentó dos tipos de patrones histológicos, se consideró primero el tipo predominante y en segundo lugar un patrón designado como dependiente o de rango inferior.

En un 50% (n= 6) se diagnosticaron CCA con un solo tipo de patrón de crecimiento neoplásico; 3 casos de tipo quístico papilar (25%), 2 de tipo sólido (16,66%) y 1 (8,33 %) tipo microquístico.

El otro 50% (n=6) presentó una asociación de un patrón sólido predominante con otro de menor desarrollo; 4 con áreas microquísticas (33,33%) y 2 con áreas quístico-papilares (16,66 %).

En 4 casos (33,33%) se observó un importante desarrollo de estroma linfoide con formaciones nodulares con centros germinativos, sin correlación con su patrón histológico: Caso 2 con patrón quístico papilar, Caso 4 con patrón sólido, Caso 5 con patrón microquístico y Caso 8 con predominio de patrón sólido y áreas microquísticas.

Tabla 2. Carcinoma de células acinares. Características histológicas

Caso	Patrón Histológico	Estroma Linfoide
1	Quístico-papilar	No
2	Quístico-papilar	Sí
3	A predominio sólido con áreas microquísticas	No
4	Sólido	Sí
5	Microquístico	SI
6	A predominio sólido con áreas microquísticas	No
7	Quístico-papilar	No
8	A predominio sólido con áreas microquísticas	Sí
9	A predominio sólido con áreas quístico-papilares	No
10	A predominio sólido con áreas quístico-papilares	No
11	Sólido	No
12	A predominio sólido con áreas microquísticas	No

Tipos celulares

En el patrón sólido predominaron las células tumorales semejantes a los serocitos acinares normales y en un solo tumor pequeños nidos de células vacuoladas de citoplasma claro con H/E y PAS negativas se disponían entre las primeras.

El tipo celular más frecuente en el patrón de crecimiento microquístico fue la célula glandular no específica junto a una menor proporción de células tipo ductales intercaladas y tipo serocitos acinares. Las estructuras quístico-papilares estaban revestidas por células glandulares no específicas. No se encontraron células claras. Las características histológicas más relevantes de estos tipos celulares fueron las siguientes: Células tipo acinares: Células redondeadas o poliédricas con citoplasma basófilo pálido y PAS positivo, finamente granular. Núcleos excéntricos y redondos, cromatina más o menos densa. Células tipo conductos intercalados: Células cuboidales con citoplasma anfófilo y núcleos centrales con cromatina laxa. Células vacuoladas: Células con vacuolas. Citoplasma pálido con H/E y PAS negativo. Núcleos con cromatina laxa. Células no específicas glandulares: Células redondas anfófilicas o acidófilas. Núcleos con cromatina laxa.

Imunohistoquímica

El citoplasma de las células tumorales fue positivo para pancitoqueratina AE1/AE3, mientras que la marcación celular para MUC-1/EMA fue positiva grado 1 (menos del 10% de células inmunorreactivas). Cuando se realizó la evaluación semicuantitativa el patrón de marcación para MUC-1 fue predominantemente difuso, con membranas y citoplasmas positivos. La glucoproteína mamaglobina resultó negativa en el epitelio tumoral en tanto que el antígeno nuclear Ki67 presentó un índice de marcación de $\leq 15\%$ (Figs. 4 A, B y C).

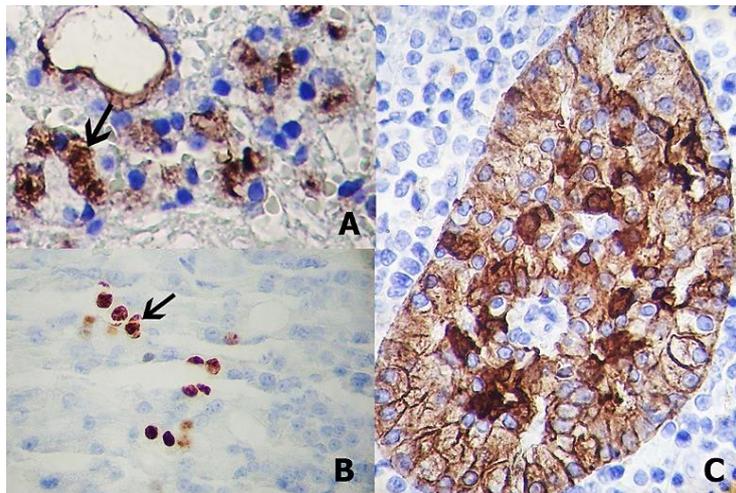


Figura 4: Carcinoma de células acinares: inmunohistoquímica. A: Marcación celular positiva Grado 1 (menos del 10% de células inmunorreactivas) con membranas y citoplasmas positivos (flecha). MUC1/EMA. 400x. B: Células con índice de marcación de $\leq 15\%$ (flecha). Antígeno nuclear Ki67. 400x. C: Citoplasmas de células tumorales positivos para pancitoqueratina AE1/AE3. 400x.

Discusión

Nuestro estudio mostró la prevalencia de este tumor en la mujer (n=9; 75%), y especialmente en la glándula parótida (n=11; 91,66%). Sólo un caso se diagnosticó en glándulas salivales menores del paladar. Si bien el número de pacientes de nuestra serie es relativamente pequeño, estos resultados coinciden con los reportados en la literatura^{2,5,15}. La Base de Datos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) del National Cancer Institute informa sólo un 9% de casos de CCA en glándulas salivales menores y un estudio poblacional de 736 casos identificó sólo un 4% en estas glándulas¹⁶. Según Al-Zaher et al¹⁷, 3 a 12% se localizan en las glándulas salivales menores, más frecuentemente en el paladar.

El CCA se desarrolla generalmente como una masa tumoral no adherida a los tejidos vecinos, sin dolor y con crecimiento lento. Su patrón histológico puede ser sólido, microquístico, quístico-papilar o folicular, pudiéndose reconocer la combinación de patrones diferentes dentro de un mismo tumor². En los 12 casos estudiados 6 tumores presentaron un solo tipo de patrón histológico, quístico-papilar, sólido y microquístico, predominando el primero, como se observa en la Tabla 2. Los 6 casos restantes desarrollaron un patrón sólido sobresaliente integrado con otros de menor desarrollo, de tipo microquístico o quístico-papilar. En consecuencia, en 7 casos se diagnosticó la presencia del patrón sólido, en 5 casos estructuras quístico-papilares y componente microquístico también en 5 casos.

Batsakis et al¹⁸, Thompson¹⁹ y Bavle et al²⁰ refieren que los CCA han sido denominados en la literatura “blue dot tumors” cuando presentan células con citoplasma basófilo y granular y núcleos grandes y redondeados.

Tiwara y Gandhi²¹ señalan que el patrón de crecimiento más común en el CCA es el de tipo sólido, seguido por el microquístico, el quístico-papilar y en menor proporción el tipo folicular. Según estimaciones de Ellis y Auclair⁵ el patrón microquístico es ligeramente más frecuente que el patrón sólido.

En un estudio de 12 casos Munteanu et al²² observaron que el patrón sólido fue el más frecuentemente diagnosticado; sin embargo, estaba ampliamente distribuido sólo en el 33,33% de los casos. En aproximadamente el 42% de los casos sobresalía una combinación de 2 o más patrones de crecimiento donde predominaba la asociación patrón sólido/microquístico.

Se cita en la literatura que son muy pocos los casos diagnosticados como patrón folicular. Según Ellis y Auclair⁵ sólo el 5% de los tumores presentan un patrón folicular prominente y consideran que es el patrón histológico menos frecuente. Su notable apariencia tiroidea puede llevar a valoraciones erróneas, siendo la marcación con antitiroglobulina la que permite diferenciarlo con certeza.

Su variable aspecto histológico más su presencia poco frecuente justifican en no pocas ocasiones sus dificultades diagnósticas, principalmente cuando las células con aspecto acinar no resultan muy evidentes²².

Cuando los tumores desarrollan un patrón quístico-papilar las lesiones principales en su diagnóstico diferencial son el carcinoma mucoepidermoide con células epidermoides, mucocitos y ausencia de células acinares tipo serocitos, y el cistoadenocarcinoma con presencia de mucocitos²².

Si en los tumores se observan células claras deben descartarse otras lesiones salivales que también presentan este tipo celular como son el carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma epitelial/mioepitelial, el carcinoma de células claras, el oncocitoma de células claras y las metástasis de carcinomas renales²². El carcinoma secretorio es otra lesión que constituye un desafío en el diagnóstico diferencial del CCA¹⁴. Esta lesión fue descrita por Skálová et al²³ en 2010 como carcinoma secretorio análogo mamario de glándulas salivales. Con grandes similitudes al carcinoma secretorio de mama, desde el punto de vista histológico muestra diferentes patrones: microquístico, quístico papilar, glandular o sólido. Es denominado actualmente por la OMS² como carcinoma secretorio, para estandarizar su nomenclatura en todos los órganos que aparece dado su similitud histológica.

A diferencia del CCA, tiene una marcada predilección por los hombres y una mayor prevalencia para sitios no parotídeos. Además, la marcación inmunohistoquímica es positiva para mamaglobina en el citoplasma de las células tumorales⁷.

Skálová et al²⁴ relatan que este tumor fue previamente categorizado como un CCA o un cistoadenocarcinoma no especificado de otra manera. Estos autores se basaron en tres hallazgos principales para considerarlo como una lesión diferente al CCA. Primero, las células del carcinoma secretorio son vacuoladas acidófilas, a diferencia de lo que ocurre con las células acinares basófilas del CCA. Segundo, ambos tumores tienen un perfil inmunohistoquímico diferente. Tercero, se caracteriza por una traslocación ETV6-NTRK3. Sin embargo, hay que tener presente que ocasionales cambios oncocíticos, vacuolares y células claras en el CCA pueden oscurecer el diagnóstico de la estructura histológica típica de esta lesión¹⁴.

Otra característica es la mayor agresividad del carcinoma secretorio si se la compara con el bajo crecimiento regular del CCA.

Tanaka et al²⁵ afirman que, a excepción del crecimiento quístico-papilar, el resto de los patrones del CCA no se relaciona con el pronóstico y comportamiento tumoral. Augustine et al²⁶ consideran que, aunque el patrón quístico-papilar está generalmente encapsulado, resulta un hallazgo frecuente la

invasión de la cápsula tumoral. En una clásica publicación del año 1978 Spiro et al²⁷ observaron una alta mortalidad en los pacientes con patrones quístico-papilares.

Cuando analizamos el estroma tumoral 4 casos presentaron un importante infiltrado linfoide difuso que rodeaba al componente epitelial de la lesión y que en algunas zonas mostraba nódulos linfoides con centros germinativos. Diferentes autores han descrito resultados similares^{5,22,28,29}. Liu et al²⁹ observaron que ese infiltrado linfocitario es particularmente denso en los márgenes del tumor, lo que podría inducir al diagnóstico de un nodo linfoide intraparotídeo. Sin embargo, estos autores lo descartaron debido a que no presentó senos marginales. Además, resaltan la importancia del diagnóstico diferencial con metástasis en un nodo linfoide de un adenocarcinoma originado en la parótida u otra localización o con un verdadero CCA ectópico originado dentro de los nodos linfoides intraparotídeos. El infiltrado linfoide no es un rasgo exclusivo del CCA ya que se ha descrito también en el carcinoma mucoepidermoide.

Mardi & Gupta³⁰ describen a los tumores con estroma linfoide como un subgrupo separado de CCA con muy buen pronóstico. Este estroma linfoide se diagnostica en más del 30% de las lesiones como describen Peel y Seethala³¹.

La desintegración de eritrocitos en el estroma del Caso 4, sería el origen de los cristales de colesterol, ya que cerca de los mismos se encontraron focos de hemorragia. En ningún caso observamos invasión vascular o perineural, anaplasia ni mitosis.

Aunque las características clínico-patológicas de nuestra casuística muestran que el comportamiento biológico de estos tumores es de bajo grado de malignidad, ocurrieron recurrencias en 3 casos y recurrencias seguidas de metástasis en 2 casos. Vidyadhara et al³² mencionan una recurrencia local de 8,3 a 45% y aparición de metástasis en 2,6 a 14% de los casos. Algunos autores consideran que las recurrencias se producen cuando no se realizó la resección completa del tumor³³.

Varios estudios⁷ demostraron que un CCA de alto grado de malignidad no siempre produce invasión local o metástasis. Omlie et al³⁴ analizaron 21 casos de lesiones localizadas en las glándulas salivales menores y encontraron que las recurrencias y las metástasis eran poco comunes en comparación con los tumores que se desarrollaban en las glándulas salivales mayores.

Todos los tumores resultaron pancitoqueratina AE1/AE3 positivos, lo que confirma la presencia de células neoplásicas de origen epitelial. Por el contrario, la marcación con mamaglobina fue negativa, resultado que coincide con lo reportado en la literatura³⁵.

Por otra parte, Ki67 es un antígeno nuclear marcador de multiplicación celular que tiene utilidad como factor pronóstico ya que su positividad se asocia con la proliferación e invasión de las neoplasias, dando información sobre la agresividad tumoral³⁶.

Nuestros resultados con Ki67 demuestran que existe una baja proliferación celular ($\leq 15\%$) en todos los casos estudiados, datos éstos que coinciden con Vander Poorten et al¹⁶, quienes relatan que Ki67 se incrementa marcadamente en los casos de CCA con alto grado de transformación maligna, asociado a un estadio avanzado de la lesión.

Numerosos estudios señalan que la proliferación celular es mayor en los tumores malignos de glándulas salivales que en los benignos. Se destaca además su importancia en el diagnóstico diferencial y en el pronóstico de varios subtipos histológicos de tumores malignos, donde hay una relación directa del porcentaje de Ki67 y su grado histológico tumoral¹³.

Por otro lado, las mucinas de la superficie celular se clasifican en dos subfamilias según su localización: mucinas secretadas y mucinas transmembrana o unidas a membrana. Entre las mucinas transmembrana se encuentra MUC-1, descubierta hace unos 40 años en los glóbulos de grasa de la leche³⁷.

Esta mucina es un marcador de la superficie apical de la membrana de los epitelios ductales. En los tumores puede estar difusamente extendida por el citoplasma y más que un marcador de células lumbales es un indicador del comportamiento agresivo de los tumores malignos de glándulas salivales¹¹. MUC-1 asociada al cáncer salival presenta una glicosilación aberrante y una abundante expresión, con pérdida de la localización apical, ocupando toda la superficie de la membrana, el citoplasma de las células tumorales y, a veces, el núcleo celular como demostraron Ma et al³⁸ en 40 pacientes con carcinoma de células acinares de glándulas salivales.

MUC-1 inhibe las interacciones célula/célula, célula/estroma, provocando una alteración de la adhesión celular y facilitando la metástasis y la progresión del tumor, Su expresión en las neoplasias salivales fue muy escasamente estudiada. Solo encontramos una publicación donde Ferreira Gonçalves et al³⁹

comparan la inmunoexpresión de MUC-1/Ki67 y los datos clinicopatológicos en el carcinoma mucoepidermoide de pacientes jóvenes y adultos

Solo encontramos una publicación donde Ferreira Gonçalves et al³⁹ comparan la inmunoexpresión de MUC-1/Ki67 y los datos clinicopatológicos en el carcinoma mucoepidermoide de pacientes jóvenes y adultos.

En un trabajo previo demostramos la importante proliferación celular marcada con Ki67 y la sobreexpresión de MU-C1 en dos casos de adenocarcinoma no especificado de otra manera (NOS) de glándula parótida⁴⁰.

En el presente trabajo observamos la correlación MUC-1/Ki67. MUC1 sólo fue positiva Grado 1 (menos del 10% de las células marcadas) y Ki67 presentó un bajo índice de proliferación, datos que coinciden con la baja agresividad de los casos estudiados.

Conclusiones

El patrón histológico más frecuentemente diagnosticado fue el tipo sólido como patrón único o integrado con otros patrones de menor desarrollo.

La casuística analizada coincide con lo publicado por otros autores en cuanto a su localización casi excluyente en glándula parótida. Se evidencia una mayor frecuencia en mujeres.

El seguimiento de los pacientes es prioritario porque el CCA tiene tendencia a recurrir y a producir metástasis y su comportamiento puede tornarse agresivo.

Finalmente, basándonos en la literatura, donde se concluye que el patrón histológico no se relaciona con su pronóstico, debemos profundizar el estudio de su actividad proliferativa como herramienta de pronóstico y tratamiento en los tumores de cabeza y cuello, especialmente con inmunohistoquímica y métodos de biología molecular estandarizados.

Todos los autores declaran que no existen conflictos potenciales de interés con respecto a la autoría y / o publicación de este artículo.

All authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Referencias

1. Thottian AGF, Gandhi AK, Ramateke PP, Gogia A. Acinic cell carcinoma of parotid gland with cavernous sinus metastasis: A case report. *J Can Res Ther* 2018; 14:1428-30.
2. World Health Organization. WHO/IARC. Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. WHO. Lyon: Edited by El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. 2017.
3. Abrams AM, Cornyn J, Scofield HH, Hansen LS. Acinic cell adenocarcinoma of the major salivary glands. A clinicopathologic study of 77 cases. *Cancer* 1965; 18: 1145-62.
4. Buxton RW, Maxwell JH, French AJ. Surgical treatment of epithelial tumors of the parotid gland. *Surg Gynecol Obs.* 1953; 97:401-16
5. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of salivary glands. Washington, DC: American Registry of Pathology Armed Forces Institute of Pathology. 2008.
6. Nassereddine H, Cristofari JP, Halimi C, Couvelard A, Guyard A, Hourseau M. Acinic cell carcinoma: an unsuspected malignancy of the nasal cavity. *Ann Pathol* 2020; 40:24-7.
7. Cavaliere M, De Luca P, Scarpa A, Savignano L, Cassandro C, Cassandro E, Iemma M. Acinic cell carcinoma of the parotid gland: from pathogenesis to management: a literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; doi: 10.1007/s00405-020-05998-6.
8. Hellquist H, Skalova A. Acinic cell carcinoma. In: Hellquist H, Skalova A (eds) *Histopathology of the salivary glands*. Springer, Heidelberg, pp 261-81. 2014
9. Loreto Spencer M, Galvao Neto A, Fulle GN, Luna MA. Intracranial extension of acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 780-2.
10. Tavora F, Rassaei N, Shilo K, Foss RD, Jeffrey R, Galvin JR, Travis WD, Teri J, Franks TJ. Occult primary parotid gland acinic cell adenocarcinoma presenting with extensive lung metastasis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 970-3.
11. Pedroza de Andrade E, Novaes Teixeira L, Martins Montalli VA, de Melo García F, Passador Santos F, Borges Soares A, Cavalcanti de Araújo V. Epithelial membrane antigen and DOG1 expression in minor salivary gland tumours. *Ann Diag Pathol* 2019; 43: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2019.151408>.

12. Langner C, Ratschek M, Rehak P, Schips L, Zigeuner R. Expression of MUC1 (EMA) and E-cadherin in renal cell carcinoma: a systematic immunohistochemical analysis of 188 cases. *Mod Pathol* 2004; 17: 180-8.
13. Li LT, Jiang G, Zheng JN. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer. *Mol Med Reports* 2015; 11: 1566-72.
14. García PE, Samar ME, Avila RE. Carcinoma secretorio análogo mamario de glándulas salivales. Características histológicas e inmunohistoquímicas. *Rev Fac Odontología* 2017, 2: 1-11.
15. Yibulayin F, Feng L, Wang M, Lu M-M, Luo Y, Liu H, Yang Z-C, Wushou A. Head & neck acinar cell carcinoma: a population-based study using the seer registry. *BMC Cancer* 2020; 20. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07066>
16. Vander Poorten V, Triantafyllou A, Thompson LD, Bishop J, Hauben E, Hunt J, Skalova A, Stenman G, Takes RP, Gnepp DR, Hellquist H, Wenig B, Bell D, Rinaldo A, Ferlito A. Salivary acinic cell carcinoma: reappraisal and update. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273:3511–31
17. Al-Zaher N, Obeid A, Bassam S-S, Al-Kayyali S. Acinic cell carcinoma of the salivary glands: A literature review. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2009; 2: 259-64.
18. Batsakis JG, Luna MA, El-Naggar AK. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: II. Acinic cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 90: 929-33.
19. Thompson LDR. Salivary gland acinic cell carcinoma. *Ear Nose Throat J M* 2010; 89: 530-2.
20. Bavle R, Makarla S, Nadaf A, Narasimhamurthy S. Solid blue dot tumor: minor salivary gland acinic carcinoma. *BMJ Case Reports*. 2014. doi:10.1136/bcr-2013-200885.
21. Tiwara N, Gandhi H. A rare case report of acinic cell carcinoma in 22 years old female patient. *Int Arch Integr Med* 2018 5: 84-8.
22. Munteanu MC, Mărgăritescu CL, Cionca L, Nițulescu NC, Dăguci L, Ciucă EM. Acinic cell carcinoma of the salivary glands: a retrospective clinicopathologic study of 12 cases. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53: 313-20.
23. Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordóñez B, Stareki, Geierova M, Simpson RHW, 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. *J Surg Pathol* 2010; 34: 599-608.
24. Skálová A, Michal M, Simpson RHW. Newly described salivary gland tumors. *Mod Pathol* 2017; 30: S27-S43.
25. Tanaka Y, Gibo K, Onoda M, Arai Y, Ito Y, Koide O. Cytologic findings by growth pattern in acinic cell carcinoma. *J Japan Soc Clin Cytol* 2001; 40: 4 411-7.
26. Augustine J, Kumar P, Saran RK, Mohanty. Papillary cystic acinic cell carcinoma: report of a rare lesion with unusual presentation. *J Clin Exp Dent* 2011; 3: e169-71.
27. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Acinic cell carcinoma of salivary origin. *Cancer* 1978; 41: 924-35.
28. Michal M, Skálová A, Simpson RH, Leivo I, Ryska A, Stárek I. Well-differentiated acinic cell carcinoma of salivary glands associated with lymphoid stroma. *Hum Pathol* 1997; 28:595-600.
29. Liu Z, Pan C, Yin P, Liao H. Well-differentiated acinic cell carcinoma with lymphoid stroma associated with osteoclast-like giant cells of the parotid gland in children: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018; 11:1770-6.
30. Mardi K, Gupta N. Acinic cell carcinoma of parotid gland with prominent lymphoid stroma: a diagnostic dilemma. *Clin Cancer Invest J* 2014; 3: 356-8.
31. Peel RL, Seethala RR. Pathology of salivary glands. Chapter 3. En *Salivary gland disorders*. Meyers EN y Ferris RL Ed. Springer. Berlín. 2007.
32. Vidyadhara S, Shetty AP, Rajasekaran S. Widespread metastases from acinic cell carcinoma of parotid gland. *Singapore Med J* 2007; 48: e13-5
33. Serrú-Estévez AL, Martín-Suárez YE, Guevara-Olazábal F. Diagnóstico postquirúrgico de carcinoma acinar gigante de glándula sublingual: Caso clínico. *MASKANA* 2020; 11: 69-73.
34. Omlie JE, Koutlas IG. Acinic cell carcinoma of minor salivary glands: A clinicopathologic study of 21 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:2053-7.
35. Gavín-Clavero MA, M. Simón-Sanz V, López-López AM, Valero-Torres A, Saura-Fillat E. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de un tumor de reciente descripción: el carcinoma análogo secretor de mama (MASC) de glándula salival. A propósito de 2 nuevos casos. *Rev Esp Cirug Oral Maxilofac* 2017; 39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2016.11.001>
36. Bussari S, Ganvir SM, Sarode M, Jeergal PA, Deshmukh A, Srivastava H. Immunohistochemical detection of proliferative marker Ki-67 in benign and malignant salivary gland tumors. *J Contemp Dent Pract* 2018 ;19(4):375-83.
37. Hatstrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 431-4.
38. Ma S, An F, Li LH, Lin YY, Wang J. Expression of Mucin 1 in salivary gland tumors and its correlation with clinicopathological factors. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019; 33: 563-9.
39. Ferreira Gonçalves C, Oliveira Morais M, Gonçalves Alencar Rde C, Duarte Mota E, Silva TA, Carvalho Batista A, Mendonça EF. Expression of Ki 67 and MUC1 in mucoepidermoid carcinomas in young and adult patients: prognostic implications. *Exp Mol Pathol* 2011;90: 271-5.

40. Samar Romani ME, Avila Uliarte ME, García Esst PE, Fonseca Acosta IB, Fernández Calderón JE. Expresión de KI67 y MUC-1 en el adenocarcinoma no especificado de otra manera (NOS) de glándulas salivales: Su valor pronóstico. Int J Odontostomatol 2020; 14: 407-16.

Publisher's Note: This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution(CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

