



**Universidad Autónoma de Sinaloa**  
*Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud*  
Hospital Civil de Culiacán



**“Sistema Milán en citopatología de glándulas salivales: evaluación del riesgo de malignidad”**

**TESIS**

Que presenta

**Mariana Terrazas Rubio**

Como requisito para obtener el grado de especialista en:

**Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello**

Director

**Dr. Héctor Luis Echeagaray Sánchez**

Culiacán de Rosales, Sinaloa, México. Marzo de 2023



Dirección General de Bibliotecas  
Ciudad Universitaria  
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios  
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.  
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57  
dgbuas@uas.edu.mx

## UAS-Dirección General de Bibliotecas

### Repositorio Institucional Buelna

#### Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial  
Compartir Igual, 4.0 Internacional



## ***DEDICATORIAS***

A mis padres, a mis hermanas y Jesús por apoyarme y amarme incondicionalmente, por siempre creer en mí y no dejarme dar por vencida.

## ***AGRADECIMIENTOS***

A mis padres por darme todas las herramientas para poder lograr mis metas.

A mis maestros por todas sus enseñanzas y experiencias transmitidas.

A la UAS, Hospital Civil de Culiacán y CIDOCS por la oportunidad que me han dado de poder realizar mi especialidad.

A CONACYT por el apoyo otorgado durante mi residencia.

## ÍNDICE GENERAL

|  | Página |
|--|--------|
| ÍNDICE DE FIGURAS .....                | viii   |
| ÍNDICE DE TABLAS .....                 | ix     |
| I. RESUMEN (Español) .....             | 1      |
| II. ABSTRACT (Resumen en inglés) ..... | 2      |
| III. MARCO TEÓRICO .....               | 3      |
| IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....    | 30     |
| V. JUSTIFICACIÓN.....                  | 31     |
| VI. HIPÓTESIS .....                    | 32     |
| VII. OBJETIVOS.....                    | 33     |
| 7.1 Objetivo general .....             | 33     |
| 7.2 Objetivos específicos.....         | 33     |
| VIII. MATERIALES Y MÉTODOS .....       | 34     |
| 8.1 Diseño del estudio .....           | 34     |
| 8.2 Universo del estudio.....          | 34     |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 8.3   | Lugar de realización .....  | 34 |
| 8.4   | Periodo de tiempo de realización (Fecha de inicio y final).....                           | 34 |
| 8.5   | Criterios de inclusión.....   | 34 |
| 8.6   | Criterios de exclusión.....   | 35 |
| 8.7   | Criterios de eliminación .....  | 35 |
| 8.8   | Análisis estadístico .....  | 35 |
| 8.9   | Cálculo del tamaño de muestra .....   | 35 |
| 8.10  | Descripción general del estudio .....   | 35 |
| 8.11  | Tabla de definición operacional de variables .....  | 36 |
| 8.12  | Estandarización de instrumentos de medición .....   | 37 |
| 8.13  | Registro de protocolo en Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación<br>38 |    |
| IX.   | RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.....  | 40 |
| X.    | RESULTADOS.....   | 41 |
| XI.   | DISCUSIÓN.....  | 43 |
| XII.  | CONCLUSIONES.....   | 45 |
| XIII. | LIMITACIONES DEL PROYECTO.....  | 46 |

|      |                             |    |
|------|-----------------------------|----|
| XIV. | BIBLIOGRAFÍA.....           | 47 |
| XV.  | ANEXOS.....                 | 53 |
| 15.1 | Aspectos éticos.....        | 53 |
| XVI. | SIGLAS Y ABREVIACIONES..... | 57 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|               | Pagina |
|---------------|--------|
| Figura 1..... | 38     |
| Figura 2..... | 42     |



## ÍNDICE DE TABLAS

|   | Pagina |
|---|--------|
| Tabla 1 Clasificación de glándulas salivales de la organización mundial de la salud.....        | 5      |
| Tabla 2 Clasificación sistema Milán .....   | 22     |
| Tabla 3 Riesgo de malignidad y manejo propuesto por categoría del sistema Milán .....           | 23     |
| Tabla 4 Características poblacionales.....  | 41     |
| Tabla 5 Riesgo de malignidad por categorías. SM= sistema Milán, RDM= Riesgo de malignidad. .... | 42     |

## I. RESUMEN (Español)

**Introducción:** La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es un procedimiento bien establecido en la evaluación inicial de lesiones en masas en glándulas salivales (GS), sin embargo, ha habido inconsistencias en la terminología utilizada para informar los resultados de las BAAF, ocasionando confusión tanto diagnóstica como terapéutica. A razón de esta problemática, se presenta en 2017 el Sistema Milán (SM) como un sistema estandarizado.

**Objetivo:** Determinar el riesgo de malignidad (RDM) de cada categoría del SM.

**Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se incluyeron pacientes con citología obtenida por BAAF de GS que tuvieran resultado histopatológico definitivo, para hacer correlación y obtener el RDM.

**Resultados:** Se correlacionaron 47 citopatologías con el resultado histopatológico final. El RDM encontrado para la categoría I fue 0%, categoría II 10%, categoría III 25%, categoría IVa 16.7%, categoría IVb 25%, categoría V 100% y categoría VI 100%.

**Conclusión:** Se encontró un RDM muy superior a lo establecido en la categoría IVa, el resto de los RDM encontrados coinciden con lo encontrado en la literatura.

**Palabras clave:** sistema Milán, biopsia por aspiración con aguja fina, glándulas salivales.

## II. ABSTRACT (Resumen en inglés)

**Introduction:** Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is a well-established procedure in the initial evaluation of mass lesions in salivary glands (SG), however, there have been inconsistencies in the terminology used to report the results of FNAB, causing both diagnostic and therapeutic confusion. Due to this problem, the Milan System (MS) was presented in 2017 as a standardized system.

**Objective:** To determine the risk of malignancy (ROM) of each category of MS.

**Material and methods:** Observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study. Patients with cytology obtained by FNAB of SG who had a definitive histopathological result were included, to make connections and obtain the ROM.

**Results:** 47 cytopathologies were correlated with the final histopathological result. The ROM found for category I was 0%, category II 10%, category III 25%, category IVa 16.7%, category IVb 25%, category V 100% and category VI 100%.

**Conclusion:** A ROM was found that was much higher than that established in category IVa, the rest of the ROM found coincide with what was found in the literature.

**Keywords:** Milan system, fine needle aspiration biopsy, salivary glands.

### **III. MARCO TEÓRICO**

#### **Glándulas salivales**

Las GS se pueden dividir en dos grupos, mayores y menores. Dentro de las GS mayores se encuentran la glándula parótida, submandibular y sublingual. Las GS menores se localizan en el tracto aerodigestivo superior, principalmente en mucosa de cavidad oral, labio, paladar y lengua.

Todas tienen un origen común, se desarrollan a partir de bolsas de ectodermo oral en el mesénquima circundante. Durante el desarrollo embriológico las GS mayores se encapsulan, las glándulas submandibular y sublingual son las primeras en completar este proceso, siendo así la parótida la última en desarrollar su capsula. El sistema linfático se desarrolla antes de la encapsulación de la parótida, pero después de la encapsulación de las glándulas submandibular y sublingual, quedando así ganglios linfáticos intraparotídeos. <sup>1-4</sup>

Las GS se clasifican como glándulas exocrinas que secretan saliva a través de conductos de una estructura secretora de extremos ciegos en forma de matraz llamada acino salival. <sup>2,3,5</sup>

Las funciones principales de la saliva son: lubricación y protección, amortiguación y aclaramiento, mantenimiento de la integridad dental, actividad antibacteriana y sabor y digestión. <sup>1,5</sup>

#### **Enfermedades inflamatorias de glándulas salivales**

Los trastornos inflamatorios de las GS pueden variar en su causa, cronicidad, tratamiento y pronóstico general. La causa más común es la obstrucción del flujo de saliva, ocasionada principalmente por un sialolito en el conducto.

- Sialolitiasis

La sialolitiasis representa el 30% de todos los desórdenes de GS, con una incidencia estimada del 0.001-1.0% en la población general, ocurre principalmente en la glándula submandibular (80%). La mayoría de los casos ocurren entre la quinta y octava década de la vida. Es más común en hombres. A menudo se asocia con agrandamiento y dolor de las GS, que puede llegar a simular una neoplasia. El tratamiento depende del tamaño, ubicación, orientación, forma, número, si el cálculo está impactado o no; teniendo como opciones terapéuticas tratamiento médico, endoscópico y/o quirúrgico.

- Sialoadenitis aguda

La sialoadenitis aguda es típicamente una inflamación bacteriana de las GS, aparece como edema y dolor rápido y difuso sobre la glándula afectada, además de manifestaciones sistémicas como fiebre, escalofríos y malestar. La sialoadenitis aguda afecta con mayor frecuencia a la glándula parótida. Rara vez se evalúa mediante BAAF, el diagnóstico se realiza con los síntomas clínicos típicos y se trata con antibióticos

- Sialoadenitis crónica

La sialoadenitis crónica es una afección localizada caracterizada por episodios recurrentes y remitentes de dolor e inflamación. Afecta con mayor frecuencia a las glándulas submandibulares. Es más común en adultos de mediana edad con una incidencia mayor en hombres. Se ocasiona por obstrucción ductal, ya sea por sialolitiasis, compresión extrínseca, estenosis y/o cuerpo extraño.

- Sialoadenitis granulomatosa

Suele presentarse como una masa de crecimiento lento. Comúnmente es una respuesta al contenido ductal extravasado, secundario a sialadenopatía obstructiva, que puede resultar de infecciones específicas o de una enfermedad sistémica.<sup>6, 7, 8</sup>

## Tumores de glándulas salivales

Los tumores de GS representan aproximadamente 4% de los tumores de cabeza y cuello. Tienen una incidencia global de 0,4-13,5 por cada 100.000 personas al año. Cerca del 70% de estas neoplasias son en parótida. La 4ta edición de la clasificación de tumores de cabeza y cuello de la organización mundial de la salud (OMS) clasifica las tumoraciones de glándulas salivales en 5 grupos: tumores benignos, tumores malignos, lesiones epiteliales no neoplásicas, lesiones benignas de tejidos blandos y tumores hematolinfoides (ver tabla 1).<sup>4, 9-12</sup>

**Tabla 1 Clasificación de glándulas salivales de la organización mundial de la salud**

|   |  |   |
|---|--|---|
| <b>Tumores benignos</b>   | <b>Lesiones benignas de tejidos blandos</b>                            | Adenocarcinoma.                               |
| Adenoma pleomorfo.  | Hemangioma.  | Carcinoma ductal salival.                     |
| Mioepitelioma.  | Lipoma/sialolipoma.  | Carcinoma mioepitelial.                       |
| Adenoma de células basales.   | Fascitis nodular.  | Carcinoma epitelial-mioepitelial.             |
| Tumor de Warthin.   | <b>Tumores hematolinfoides</b>   | Carcinoma ex adenoma pleomorfo.               |
| Oncocitoma.   | Linfoma de células B de la zona marginal                               | Carcinoma secretor.                           |
| Linfadenoma.  | extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT). | Adenocarcinoma sebáceo.                       |
| Cistadenoma.  | <b>Potencial maligno incierto</b>                                      | Carcinosarcoma.                               |
| Sialoadenoma papilífero.  | Sialoblastoma.   | Carcinoma pobremente diferenciado.            |
| Papiloma ductal.  | <b>Tumores malignos</b>  | Carcinoma indiferenciado.                     |
| Adenoma sebáceo.  | Carcinoma mucoepidermoide  | Carcinoma neuroendocrino de células grandes.  |
| Adenoma canalicular y otros adenomas.                               | Carcinoma adenoideo quístico.  | Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. |
| <b>Lesiones epiteliales no neoplásicas</b>                          | Carcinoma de células acinares.   | Carcinoma linfoepitelial.                     |
| Adenosis poliquística esclerosante. Hiperplasia nodular oncocítica. | Adenocarcinoma polimorfo   | Carcinoma de células escamosas.               |
| Sialoadenitis linfoepitelial.                                       | Carcinoma de células basales.  | Carcinoma oncocítico.                         |
| Hiperplasia ductal intercalar                                       | Carcinoma intraductal.   |   |

Modificado de El-Naggar A 2017.

## Neoplasias benignas

- Adenoma pleomorfo.

Es la neoplasia benigna de GS más común, representando alrededor del 75%. Está compuesta por células epiteliales ductales y células mioepiteliales dentro de un estroma mesenquimal. Tiene un pico de incidencia entre la cuarta y quinta décadas de vida, en adultos se presenta más común en mujeres, esto se invierte en niños siendo más común en hombres.

Por lo general cursa un cuadro clínico asintomático, se caracteriza por presentarse como una masa de crecimiento lento.

Macroscópicamente se observa como una masa redonda a ovalada, bien circunscrita, encapsulada de forma variable.

Las características histopatológicas microscópicas son: estructuras epiteliales glandulares / ductales, células mioepiteliales en morfologías fusiformes, plasmocitoides, epitelioides, estrelladas o basaloides y estroma mesenquimal ya sea mixoide, mucocondroide, hialinizado, óseo y / o graso.

En inmunohistoquímica se encuentra reactivo para S100, SOX10, SMA, p63, p40, calponina, MSA, GFAP y CD10.

El tratamiento es quirúrgico, realizando resección quirúrgica de la glándula salival afectada, presentándose una tasa de recurrencia del 2.5%. Tiene una probabilidad de recurrencia del 20-45% si solamente se realiza enucleación de la lesión. Se presentan recurrencias multinodulares con potencial de transformación maligna en hasta el 7% de los pacientes.

- Adenoma de células basales

Esta tumoración representa el 2-3% de las neoplasias de GS, el 75% se presenta en parótida. Tiene un pico de incidencia en la sexta década de la vida. Está compuesta de pequeñas células basaloides en patrones de crecimiento sólidos, trabeculares, tubulares o membranosos. Las mujeres presentan más frecuentemente las variantes sólida y tubulotrabecular y los hombres muestran un predominio por la variante membranosa.

Suele presentarse como una masa de crecimiento lento asintomática, en la variante membranosa se ha observado que se asocia con multifocalidad y tumores anexiales cutáneos.

Macroscópicamente se observa una masa bien circunscrita, encapsulada, de color marrón rosado

En el estudio histopatológico se encuentran patrones sólidos, trabeculares, tubulares y membranosos. Células basaloides pequeñas con empalizada periférica alrededor de láminas e islas. Metaplasia escamosa focal con queratinización

En inmunohistoquímica se presenta CK7 y CD117 en las células intraluminales y proteína S100, SOX10, p63, SMA, MSA,  $\beta$ -catenina en las células basaloides periféricas.

El tratamiento es escisión quirúrgica. Tienen en general una baja tasa de recurrencia, la variante membranosa es la que presenta la tasa de recurrencia más alta (25%) además de tener una probabilidad baja de malignidad.

- Oncocitoma

Es una neoplasia compuesta de grandes células poligonales que contienen abundantes mitocondrias anormales. Representa el 1% de todas las neoplasias de parótida. Tiene un



pico de incidencia entre la séptima y octava década de la vida, es más frecuente en mujeres y en la raza blanca.

Macroscópicamente se describe como nódulo único, suave, bien delimitado de color marrón tostado.

En la histopatología se caracteriza por células grandes poligonales con abundante citoplasma granular eosinofílico. Se encuentran patrones sólidos, acinares, trabeculares o foliculares.

El tratamiento es quirúrgico, muestran una tasa baja de recurrencia.

- Tumor de Warthin

Es el segundo tumor en frecuencia de las neoplasias benignas de GS. Es más frecuente en hombres y en la raza blanca. Su pico de incidencia es de la sexta a la séptima década. Se presenta comúnmente de forma bilateral. Es una masa de crecimiento lento y asintomática.

En lo macroscópico encontramos una masa circunscrita, de consistencia firme a quística y coloración marrón, amarilla o roja.

Los hallazgos microscópicos son doble capa de epitelio oncocítico con células basales cuboidales y células lumbinales columnares suprayacentes. Numerosos quistes con pliegues papilares. Estroma denso similar a un ganglio linfático con posibles centros germinales reactivos.

El tratamiento es quirúrgico, presenta una tasa de recurrencia del 4-25%, tiene el 1% de riesgo de transformación maligna.

- Linfadenoma

Representa el 0.1% de las neoplasias de glándulas salivales, no se observa predisposición de género, tiene pico de incidencia entre la sexta y séptima décadas. Clínicamente es asintomática, solo se presenta como una masa de crecimiento lento.

Macroscópicamente se observa una masa bien circunscrita, sólida o quística, de color rosa grisáceo.

Histopatológicamente se observan nidos sólidos o estructuras quísticas, diferenciación sebácea madura en el centro de los nódulos o la pared de los quistes y estroma denso similar a un ganglio linfático.

El tratamiento es quirúrgico, tiene una probabilidad de recurrencia baja. <sup>4, 10, 11, 13</sup>

### Neoplasias malignas

- Carcinoma mucoepidermoide

Es el tumor maligno de GS más común, presentándose en el 12-29% de los casos. La parótida es el sitio más común, las mujeres son afectadas en mayor proporción que los hombres (3:2), se presenta en promedio a los 45 años de edad. Es la neoplasia maligna más común en niños. Se puede desarrollar secundario a radiación y quimioterapia en la infancia.

Clínicamente se suele presentar como una masa de crecimiento lento indolora. En caso de presentar síntomas, el paciente puede referir dolor, otorrea, disfagia y trismus.

El aspecto macroscópico puede estar circunscrito y encapsulado de forma variable o infiltrante. En cavidad oral pueden parecer mucocelos o tumores vasculares.

Los hallazgos microscópicos constan de células mucosas, intermedias y epidermoides. Los tumores muestran áreas sólidas y quísticas en proporciones variables junto con otros

patrones. Inflamación y fibrosis son comunes. Los tumores se dividen en grados bajo, intermedio y alto.

Son inmunorreactivas para citoqueratina, p63, p40 y, con frecuencia, EMA.

El tratamiento y pronóstico depende de la etapa clínica en la que se encuentre la tumoración. La mayoría de los carcinomas mucoepidermoides son de bajo grado, son una tasa de supervivencia >95%.

- Carcinoma de células acinares

Esta neoplasia representa el 6% de las tumoraciones de GS. Se pueden encontrar desde la segunda hasta la séptima década, con una edad promedio de 44 años. Es la segunda neoplasia de glándulas salivales más común en niños.

Se presenta como una masa de crecimiento con duración variable de semanas a décadas, más de la mitad de los pacientes refieren dolor, el nervio facial se afecta en un 5-10% de los casos.

Los tumores pueden tener consistencia gomosa o firme, tamaño <3 cm, generalmente circunscrito

En la histopatología la célula característica es de tipo acinar seroso con gránulos de zimógeno basófilo en el citoplasma. Patrones de crecimiento sólido y folicular. Puede tener proliferación linfoide.

Aproximadamente el 10% muestra cierta positividad para la proteína S100.

La escisión quirúrgica completa es el tratamiento de elección. El 35% desarrolla recurrencias. Presenta una tasa de supervivencia a 5 años del 82% y a 10 años del 70%

- Carcinoma adenoideo quístico

Se presenta en el 10% de las tumoraciones de GS. El 75% de los casos se presenta en glándulas salivales menores, siendo el paladar el sitio más común. Es más frecuente en mujeres. Presenta un pico de incidencia entre la quinta y séptima década.

El involucro nervioso es común en estas neoplasias, por lo que característicamente se presentan como masas de crecimiento lento dolorosas.

La histopatología está compuesta por células que recubren los conductos y células mioepiteliales luminales modificadas. Se encuentran patrones cribiformes, tubulares, sólidos y mixtos. Se pueden visualizar pseudoquistes llenos de mucoide basófilo o material eosinófilo hialino. La invasión perineural es común y extensa. Células son pequeñas con una alta proporción de núcleo a citoplasma.

El tratamiento es cirugía más radioterapia adyuvante. Las recurrencias son frecuentes en los primeros 5 años posteriores a cirugía. Se observan metástasis en el 60% de los casos. Tasa de supervivencia a 5 y 10 años del 62% y 40% respectivamente.

- Adenocarcinoma polimorfo

Este tumor representa el 25% de las neoplasias de GS intraorales, el 60% de los casos se encuentran en paladar. Es más común en mujeres. Tiene un pico de incidencia que va de la sexta a la octava década.

Se presenta como una masa asintomática de crecimiento lento. La masa es circunscrita pero usualmente está ausente de capsula.

La muestra histopatológica se encuentra citológicamente uniforme, tiene una amplia variedad de patrones morfológicos en tumores individuales, presenta una orientación concéntrica alrededor de nervios y vasos sanguíneos. Hialinización del estroma o cambio

mixoide / mucinoso. Las células son isomorfas, de tamaño pequeño a mediano con citoplasma eosinofílico. Los núcleos redondos u ovalados citológicamente suaves, con tinción pálida.

Inmunohistoquímica positiva para citoqueratina, vimentina, proteína S100 y SOX10

El tratamiento de elección es quirúrgico, tiene un pronóstico excelente. Recurrencias locales 9-17%. Diseminación a ganglios linfáticos regionales en 9-15%.

- Carcinoma epitelial-mioepitelial

Representa el 1% de los tumores de glándulas salivales. El 60% de los casos son en parótida. Se presenta más comúnmente de los 50-60 años. Las mujeres están afectadas con el doble de frecuencia que los hombres.

Por lo general se presenta como una masa asintomática de crecimiento lento, ocasionalmente los tumores presentan un crecimiento rápido acompañado de dolor.

Los hallazgos microscópicos son estructuras en forma de conducto de doble capa. Células que recubren los conductos cuboidales internos y capas externas, simples o múltiples de células mioepiteliales con citoplasma claro y núcleos vesiculares excéntricos. Áreas papilares y quísticas están presentes en el 20% de los casos. Ocasionalmente se presentan áreas de células fusiformes y metaplasia escamosa. Con frecuencia se observa invasión perineural y vascular.

La cirugía es el tratamiento de elección, se complementa con radioterapia en casos avanzados o recurrentes. Tienen una supervivencia a 5 años del 80% y a 10 años del 72%. Recurrencias aparecen en el 40% de los casos. Diseminación a ganglios linfáticos regionales y sitios distantes en el 15%.

- Carcinoma secretor

Esta neoplasia también se conoce como carcinoma secretor análogo de carcinoma mamario, se encuentra más frecuentemente en hombres, la quinta década es la edad media de presentación.

El estudio histopatológico consiste en células de tipo conducto intercaladas, aplanadas o cúbicas, con nucleolo central y citoplasma eosinófilo. Los tumores muestran un crecimiento quístico, papilar, microfolicular y sólido. La variante de alto grado se caracteriza por predominio del crecimiento sólido, pérdida de actividad secretora, agrandamiento de núcleos vesiculares y necrosis.

Inmunohistoquímica positiva para proteína S100 y mamaglobina en más del 95% de casos, GCDFP-15 en 80%, SOX10 en 70%.

El tratamiento quirúrgico es el de elección. Más del 20% de los casos presentan recurrencia local. Existe diseminación en ganglios linfáticos regionales en un 25%.

- Carcinoma ductal salival

El 9% de las tumoraciones de las GS son de esta estirpe. Puede desarrollarse de novo o de un adenoma pleomorfo (>70%). El 96% de los casos se presenta en glándulas salivales menores. La mayoría de los pacientes son mayores de 50 años. Tiene predisposición por los hombres.

Se presenta como una masa de crecimiento rápido en la que con frecuencia aparecen ulceraciones, comúnmente hay afección del nervio facial. Si surge de un adenoma pleomorfo se presenta como un crecimiento rápido de una masa de larga evolución.

La histopatología se asemeja al adenocarcinoma ductal de mama de alto grado. Presenta invasión vascular y neural. Se encuentran grandes conductos con configuraciones cribiformes. Pueden estar presentes áreas sólidas y papilares. Núcleos grandes e hiper cromáticos con nucléolos prominentes y alta frecuencia mitótica.

Inmunohistoquímica es positiva para una amplia gama de marcadores para citoqueratinas, antígeno carcinoembrionario y EMA. 98% son positivos para el receptor de andrógenos. El 20% muestra sobreexpresión de la proteína HER-2-neu.

Es el tumor de GS más agresivo, el tratamiento consiste en cirugía radical con quimiorradioterapia adyuvante. Se encuentra metástasis regional en el 60% y diseminación a distancia en el 50-75%% de los casos. 65% de los pacientes fallece en los primeros 5 años.

- Carcinoma ex adenoma pleomorfo

Representa aproximadamente el 12% de las neoplasias malignas salivales. El sitio de origen más común es la parótida (67%). La mayoría de los casos se ven en la sexta y séptima décadas. Hay una distribución equitativa por sexos.

El antecedente típico es el de una masa de larga duración con reciente crecimiento rápido o cirugía previa de un adenoma pleomorfo. Estos tumores suelen ser indoloros, pero algunos son dolorosos y alrededor del 40% de los pacientes tienen parálisis nerviosa.

Microscópicamente las proporciones de adenoma pleomorfo y carcinoma ex adenoma pleomorfo preexistentes son muy variables. El adenoma original puede dejar cicatrices o estar cubierto por un componente maligno. El elemento maligno es con frecuencia un carcinoma de los conductos salivales. Puede haber varios componentes carcinomatosos distintos.

El tratamiento de elección es el quirúrgico. Tienen una recurrencia local del 25-50%, siendo más común en los primeros 5 años. Hasta el 70% muestra metástasis regionales o distantes. Los tumores de bajo grado mínimamente invasivos (<4-6 mm) parecen tener un pronóstico relativamente bueno.

- Sialoblastoma

Es una neoplasia rara y agresiva. La mayoría de los tumores se observan en el período perinatal o neonatal y algunos casos se detectan en el útero. Involucra principalmente la parótida. No hay predilección de género.

Macroscópicamente se encuentra una neoplasia por lo general multilobulada y al menos parcialmente circunscrito, puede mostrar invasión local.

En la histopatología se encuentran células basaloides primitivas, nidos sólidos con empalizada periférica, pleomorfismo variable y, a veces, alta tasa mitótica

Marcadores inmunohistoquímicos que se encuentran positivos son pancitoqueratina, EMA, CK5 / 6, CK7, CK14, proteína S100 y p63.

La cirugía es el tratamiento de elección. Las metástasis locorregionales y distantes son poco comunes. Recurrencia local 20%.

- Adenocarcinoma de células basales

Se presenta en <2% de las neoplasias de GS. Es más común en adultos mayores de 60 años. En más del 90% de los casos se presenta en parótida. Es localmente destructivo.

Histológicamente es infiltrativo. Presenta células basaloides, que pueden ser pequeñas y oscuras con escaso citoplasma o células poligonales más grandes con citoplasma eosinofílico. Patrones sólidos, membranosos y tubulotrabeculares. Presenta figuras mitóticas escasas. Puede observarse invasión perineural y vascular

El tratamiento quirúrgico con bordes limpios es curativo en la mayoría de los casos. El pronóstico a largo plazo es bueno

- Adenocarcinoma sebáceo



Se presenta en menos del 1% de las tumoraciones de GS. Tiene dos picos de incidencia en tercera y séptima década. El 90% se presenta en parótida. Puede presentarse dolor intenso.

En el estudio histopatológico se encuentran láminas, islas y trabéculas con estructuras ductales que pueden volverse quísticas. La diferenciación sebácea es variable. Se presenta atipia citológica y figuras mitóticas generalmente en células basaloides y escamosas. Se observa necrosis con invasión perineural en aproximadamente el 20%

Un tratamiento quirúrgico con bordes amplios se relaciona con una supervivencia a 5 años del 70%.

- Carcinoma oncocítico

Menos de 1% de las tumoraciones de GS son carcinomas oncocíticos. Es más común en hombre. La edad media de presentación es a los 65 años de edad. Se presenta como una masa que puede estar asociada a dolor o parálisis facial

Se caracterizan por ser tumores no encapsulados compuestos por células grandes, redondas y poligonales con abundante citoplasma granular y eosinofílico. Núcleos grandes con nucléolos prominentes. Pleomorfismo variable. Invasión neural y vascular es común

- Carcinoma de células pequeñas

Esta tumoración también se presenta en <1% de las neoplasias de GS. Tiene un pico de incidencia entre la quinta y séptima década. Se caracteriza por el desarrollo una masa de crecimiento rápido, indolora, que frecuentemente se asocia a parálisis facial.

Microscópicamente se aprecian láminas, cordones, trabéculas de células pequeñas anaplásicas. Puede mostrar patrones focales en empalizada u organoides. Presenta numerosas mitosis, necrosis, invasión neural y vascular

Es altamente agresivo con una supervivencia a 5 años menor al 50%

- Carcinoma de células grandes

Representa menos del 1% de las neoplasias de GS. Presenta un pico de incidencia a los 60-70 años de edad. Se manifiesta como una masa de crecimiento rápido, firme, fija y dolorosa. Es común que se encuentre afección del nervio facial y de ganglios linfáticos locales.

Su histopatología está caracterizada por falta de diferenciación, con focos ocasionales de diferenciación ductal o escamosa. Láminas, cordones o trabéculas de células poco cohesivas en el estroma fibroso. Células de más de 30  $\mu\text{m}$  de diámetro con abundante citoplasma claro eosinófilo pálido. Núcleos redondos o poligonales y vesiculares con nucléolos prominentes y mitosis frecuentes. Invasión linfovascular y neural frecuente

Es muy agresivo con recurrencia local y metástasis a distancia frecuentes.

- Carcinoma linfoepitelial

Se presenta en menos del 0.4% de las tumoraciones de GS. La edad media de presentación es 40 años. Es mucho mayor su incidencia en las poblaciones inuit y del sur de China. Tiene una fuerte asociación con el virus del Epstein-Barr.

Por lo general se presenta una masa de larga evolución con un crecimiento rápido reciente, en ocasiones está acompañado de dolor y afección nerviosa.

Sus características histopatológicas son láminas, cordones, nidos de células tumorales en un denso estroma linfoide. Células de carcinoma grandes y poliédricas con citoplasma abundante y débilmente eosinofílico y bordes celulares indistintos. Núcleos redondos u ovalados con cromatina vesicular, nucléolos conspicuos y mitosis frecuentes

Tiene una tasa de supervivencia a 5 años de 60-80%. <sup>10, 12, 14, 15</sup>

## **Evaluación del paciente**

### **Características clínicas**

Las características clínicas que presenta el paciente nos pueden orientar hacia la etiología de la afección de las GS. En general, la hinchazón y el dolor episódicos suelen indicar obstrucción e inflamación de las GS. Los tumores benignos se caracterizan por ser masas de crecimiento lento, no dolorosas, bien delimitadas y móviles; principalmente en región parotídea y submandibular. El aumento de tamaño rápido de una masa de larga evolución sugiere transformación maligna, otras características que hacen sospechar de malignidad son parálisis del nervio facial, dolor, parestesia, linfadenopatía cervical, otras deficiencias de pares craneales y fijación a estructuras o piel circundante a la tumoración. <sup>4, 14</sup>

## **Estudios de imagen**

### Ultrasonido

El ultrasonido (USG) es en muchos casos la modalidad de imagen inicial para la evaluación de las GS. Se puede utilizar para diferenciar si se trata de una masa sólida o quística. La sensibilidad para detectar sialolitiasis es del 77% en general, esta aumenta al 94% cuando se observa una sialolitiasis mayor de 3 mm, tiene una especificidad del 100% y una precisión del 96%. El ultrasonido puede mejorar la precisión de la BAAF en tumores no palpables y en masas con una

arquitectura heterogénea. Con ayuda del ultrasonido Doppler se puede valorar la vascularidad de las lesiones. Tiene como ventaja que es accesible y no invasivo. <sup>4, 14, 16, 17</sup>

### Tomografía

Es un estudio rápido y accesible. Útil para valorar erosión ósea de las tumoraciones. Es mejor que la resonancia magnética (RM) para visualizar cálculos de los conductos salivales.

### Resonancia Magnética

La RM es el estudio de imagen recomendado para la evaluación de las neoplasias de GS. Es particularmente útil para evaluar la diseminación perineural, delimitar la infiltración local y valorar la extensión intracraneal. Según las características visualizadas en las diferentes secuencias nos puede dar impresiones diagnosticas, por ejemplo, masa en glándula parótida bilateral que no realza es probable que sea un tumor de Warthin, masa en T2 con intensidad intermedia a baja es probable que sea una masa maligna, masa unilateral que no invade tejido circundante hiperintensa en T2 y con realce poscontraste es probable que sea un adenoma pleomorfo. El mejor hallazgo de RM que sugiere malignidad son los márgenes mal definidos en las imágenes con contraste, logrando una sensibilidad del 70% y una especificidad del 73% cuando se combina con hipointensidad en T2. <sup>4, 14, 16, 18</sup>

### Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones no es confiable para el diagnóstico de tumores ni para distinguir entre benignidad o malignidad. Puede ser útil en detectar recurrencias y metástasis a distancia. <sup>4, 14</sup>

## **Biopsia por aspiración con aguja fina.**

La BAAF es un procedimiento bien establecido en la evaluación inicial de masas en cabeza y cuello, incluyendo masas en GS, provee un diagnóstico presuntivo preciso y rápido, permitiendo así que las opciones de tratamiento sean discutidas con el paciente y realizar un plan terapéutico adecuado.<sup>19, 20</sup>

La BAAF de las GS tiene una precisión diagnóstica de hasta el 90%. Posee una sensibilidad del 88-99% y una especificidad del 80-100%. La variabilidad de la sensibilidad y especificidad depende de diversos factores que incluyen: experiencia técnica del operador que realiza la BAAF, calidad de las preparaciones citológicas, experiencia del citopatólogo evaluador, heterogeneidad morfológica de la lesión y presencia de un componente quístico. La sensibilidad es mayor en tumores benignos comparada con tumores malignos (97% vs 87%). La tasa de precisión general para distinguir lesiones benignas de lesiones malignas es del 87% al 100% con una especificidad del 90% al 100%. Las tasas de falsos positivos en diferentes series han variado del 0% al 4,7%.<sup>20-22</sup>

Dentro de las ventajas del uso de BAAF en GS podemos encontrar que es fácil de realizar, mínima invasión, evaluación de frotis rápida, el procedimiento puede repetirse varias veces, no afecta el diagnóstico histopatológico de pieza quirúrgica, entre otras.<sup>23, 24</sup> No hay contraindicaciones médicas absolutas para realizar el procedimiento.<sup>20</sup>

Las complicaciones que se pueden presentar al realizar el procedimiento son sangrado (intralesional o subcutáneo), infección y hematomas.<sup>19, 20, 25</sup>

### Técnica de BAAF

Los materiales necesarios son: aguja calibre 22-25, jeringa de 10 ml, laminillas, fijador, torundas alcoholadas.

Antes de iniciar con la toma de muestra se deben etiquetar correctamente las laminillas, se realiza limpieza de la zona con una torunda alcoholada, el uso de anestésico local es opcional, el calibre la aguja es muy fino y la mayoría de los pacientes tolera la realización del procedimiento sin aplicar anestésico, en caso de requerirlo se puede realizar infiltración con lidocaína con epinefrina al 2% en el sitio de la biopsia. Se localiza, palpa y estabiliza el nódulo entre dos dedos de la mano no dominante, se coloca 1 ml de aire en la jeringa y se pasa la aguja por la piel, se avanza la aguja hacia el nódulo, una vez que nos encontramos en el nódulo se realizan movimientos rápidos de la aguja hacia dentro y fuera de la masa hasta observar material en el conector de la aguja, se remueve la aguja del paciente, se hace presión en el sitio de la toma de biopsia, se procede a colocar la muestra en las laminillas, siempre se debe de hacer el máximo esfuerzo por enviar la mayor cantidad de muestra, para recuperar la muestra residual adherida al conector de la aguja se sostiene la aguja hacia arriba con el pulgar y el índice izquierdos, se utiliza el pulgar y el índice derechos para levantar el extremo abierto del conector de la aguja hacia arriba y se suelta, esto hace que el conector de la aguja rebote en la laminilla y el material adherido se desprenda sobre esta para obtener otro frotis, para finalizar se realiza fijación de las laminillas.<sup>19, 20, 25</sup>

La falla en el diagnóstico de las BAAF ocurre en aproximadamente el 5-10% de los casos, debiéndose principalmente a una muestra inadecuada o insuficiente. Actualmente se recomienda que hasta que se disponga de más datos, se pueda utilizar un mínimo de 60 células de lesión como una medida razonable y objetiva para considerar que la BAAF es suficiente y/o adecuada. Si la BAAF resulta no diagnóstica se puede repetir la toma de la muestra con una tasa de éxito de hasta el 82%. Un diagnóstico negativo no descarta malignidad y si hay sospecha de malignidad, es necesario repetir la BAAF o valorar la realización de una biopsia abierta de la lesión en estudio.<sup>14, 20, 26</sup>

Una vez obtenida y fijada la muestra es necesario enviarla para su valoración citológica. El diagnóstico citológico de las BAAF de GS puede ser un desafío, esto debido a su diversidad histológica. Un factor contribuyente a esto, es que falta un sistema universal para su reporte y que este a su vez ayude al manejo del paciente. Recientemente fue creado el SM, el cual pretende resolver dicha problemática.

## Sistema Milán

El SM representa un sistema de reporte citológico estandarizado y basado en la evidencia para la BAAF de las GS. Esta clasificación fue revelada por primera vez en 2017. El SM consiste en 6 categorías diagnósticas: I) no diagnóstica, II) no neoplásico, III) atipia de significado indeterminado, IV) neoplasia (subdividida en neoplasia benigna y neoplasia de glándulas salivales de potencial maligno incierto), V) sospechosa de malignidad y VI) maligna (Tabla 2). Cada una de estas categorías presenta un RDM (Tabla 3).<sup>27-30</sup>

**Tabla 2 Clasificación sistema Milán**

| Categoría diagnóstica   | Definición   |
|---|--|
| I. No diagnóstica   | Material celular insuficiente para diagnóstico citológico  |
| II. No neoplásico   | Enfermedades benignas como sialoadenitis crónica, ganglio linfático reactivo, granulomas e infección   |
| III. Atipia de significado indeterminado                        | Contiene atipia limitado; indefinido para neoplasia  |
| IV. Neoplasia   |  |
| a. Benigna  | Reservado para neoplasias benignas diagnosticadas según criterios citológicos establecido  |
| b. Neoplasia de glándula salival con potencial maligno incierto | Reservado para muestras de BAAF que son diagnósticas de una neoplasia; sin embargo, no se puede realizar el diagnóstico de una entidad específica. |
| V. Sospechoso de malignidad                                     | Esta categoría es para muestras de BAAF que muestran características que son   |

|             |   |
|-------------|---|
|             | altamente sugestivas, pero no inequívocas, de malignidad.                   |
| VI. Maligno | Esta categoría es para muestras de BAAF que son diagnósticas de malignidad. |

Modificado de Faquin W 2018.

**Tabla 3 Riesgo de malignidad y manejo propuesto por categoría del sistema Milán**

| Categoría diagnóstica   | Riesgo de malignidad (%) | Manejo  |
|---|--------------------------|---|
| I. No diagnóstica   | 25                       | Correlación clínica y radiográfica / repetir BAAF |
| II. No neoplásico   | 10                       | Seguimiento clínico y correlación radiográfica    |
| III. Atipia de significado indeterminado                        | 20                       | Repetir BAAF o cirugía                            |
| IV. Neoplasia   |                          |   |
| a. Benigna  | <5                       | Cirugía o seguimiento clínico                     |
| b. Neoplasia de glándula salival con potencial maligno incierto | 35                       | Cirugía   |
| V. Sospechoso de malignidad                                     | 60                       | Cirugía   |
| VI. Maligno   | 90                       | Cirugía   |

Modificado de Faquin W 2018.



## No diagnóstica

Un aspirado de glándulas salivales no diagnóstico es aquel que por razones cualitativas y / o cuantitativas proporciona material de diagnóstico insuficiente para proporcionar una interpretación informativa.

La tasa de BAAF de GS no diagnósticas debe ser aproximadamente del 10% o menos. Esta categoría tiene una RDM del 25%.

### *Criterios citológicos:*

- Células raras o ausentes (< 60 células). Portaobjetos mal preparados con artefactos que impiden la evaluación del componente celular. Elementos de las glándulas salivales no neoplásicas en el contexto de una masa definida clínica o radiológicamente. El líquido quístico no mucinoso sin un componente epitelial debe subcategorizarse como "Líquido quístico no diagnóstico solamente".

Ejemplos BAAF clasificadas como no diagnósticas incluyen contenido de quiste no mucinoso, elementos de glándulas salivales normales en el contexto de una masa definida clínica y radiológicamente, y muestras con celularidad muy escasa o ausente y sin atipia.<sup>28-31</sup>

### *Manejo*

En caso de tener una BAAF tomada por palpación no diagnóstica, se recomienda repetir la BAAF con el uso de guía por USG para evitar una segunda muestra no diagnóstica. La ecografía permite la confirmación en tiempo real de la colocación de la aguja dentro de la lesión y, en el caso de lesiones parcialmente quísticas, la orientación de sus componentes sólidos de mayor rendimiento. La idoneidad de la muestra puede variar según la composición de la lesión y la vascularidad. La toma de BAAF guiada por USG tiene una sensibilidad 94%, especificidad 100%, valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo 93%.<sup>32-35</sup>

Al afrontarnos con el escenario en el que la segunda BAAF no es diagnóstica se tienen que realizar más estudios. El primer paso es realizar tomografía computada (TC) y/o RM contrastadas. Si los estudios de imagen o el cuadro clínico muestran características de malignidad o hay duda acerca del tipo de lesión, se considera realizar biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por USG, biopsia abierta o escisión quirúrgica de la tumoración.

Si la muestra es solo contenido quístico, se debe aspirar completamente el contenido de quiste bajo USG. Si queda un componente sólido, se debe volver a muestrear. Si la lesión desaparece por completo, se repite el USG en 3 a 4 meses. La BAAF se repetirá en casos donde la ecografía muestre una lesión recurrente.<sup>28, 30, 31</sup>

### No neoplásico

Las lesiones no neoplásicas de las GS son frecuentes y clínicamente pueden aparentar ser una neoplasia debido a la presencia de una masa. La sialoadenitis aguda y crónica que también incluye enfermedad granulomatosa son las lesiones no neoplásicas más comunes.

La categoría “No neoplásica” consiste en entidades benignas como cambios reactivos, metaplásicos e inflamatorios asociados con inflamación aguda o crónica, sialolitiasis o infección.

El RDM es aproximadamente del 10%, con un rango que va del 0% al 20%. Es importante que se haga una buena correlación clínica e imagenológica para evitar un resultado falso negativo.

<sup>28, 29</sup>

### *Manejo*

Las lesiones no neoplásicas de GS se siguen clínica e imagenológicamente de forma periódica. Ante cualquier cambio encontrado se debe de tomar nueva BAAF.<sup>28, 30</sup>

### Atipia de significado indeterminado

Atipia de significado indeterminado se aplica a una BAAF que carece de características citomorfológicas para ser diagnosticada con confianza como no neoplásica o neoplásica. Esta categoría reduce el número de diagnósticos falsos negativos en la categoría "No neoplásico", así como reducir el número de diagnósticos falsos positivos en la categoría "Neoplasias". Además, la BAAF exhibe una característica citomorfológica atípica que excluye la posibilidad de clasificarla como "no diagnóstica". La mayoría de las muestras representarán atipias reactivas o neoplasias mal muestreadas. El RDM es aproximadamente del 20%

### *Criterios citológicos*

El diagnóstico se puede utilizar en los siguientes escenarios:

- Atipia reactiva y reparadora indefinida para una neoplasia. Cambios escamosos, oncocíticos u otros metaplásicos indefinidos para una neoplasia. Muestras de baja celularidad que sugieren, pero no diagnostican una neoplasia. Muestras con artefactos de preparación que dificultan la distinción entre un proceso neoplásico y no neoplásico. Lesiones quísticas mucinosas con un componente epitelial ausente o muy escaso

### *Manejo*

Se sugiere repetir la toma de BAAF. Se debe de realizar una correlación con los hallazgos clínicos e imagenológicos. En caso de sospecha de malignidad se puede realizar BAG guiada por USG, biopsia abierta o escisión quirúrgica de la tumoración. El juicio clínico debe guiar el intervalo entre el seguimiento (cada 3-6 meses).<sup>28, 30, 31, 36</sup>

### Neoplasia

Esta categoría se subdivide en dos grupos: neoplasia benigna y neoplasia de las GS de potencial maligno incierto

### *Neoplasia benigna*

Esta subcategoría se asigna a una BAAF cuyas características satisfacen los criterios citomorfológicos clásicos para lesiones benignas. El RDM para la categoría de neoplasias benignas es <5%.

### *Neoplasia de las glándulas salivales de potencial maligno incierto*

Subcategoría asignada para aspirados en los que no se puede realizar un diagnóstico específico, pero las características citomorfológicas son compatibles con un proceso neoplásico. Tiene un RDM del 35%

### *Manejo*

A las citologías clasificadas como neoplasia benigna, se debe de complementar su evaluación con estudios de imagen previo al tratamiento quirúrgico. En pacientes que no sean candidatos o que no deseen tratamiento quirúrgico se puede dar seguimiento clínico.

El manejo de las BAAF clasificadas como neoplasia de las glándulas salivales de potencial maligno incierto inicia con la realización de estudios de imagen para una mejor valoración de la extensión de la enfermedad. Durante se sugiere realizar estudio histopatológico transquirúrgico para definir la clasificación histológica de la tumoración y valorar la disección de cuello. <sup>28, 30, 32, 37</sup>

### Sospechoso de malignidad

Las características citomorfológicas de esta categoría se caracterizan por una muestra que es muy sugestiva de una neoplasia maligna, pero las características citomorfológicas no son definitivas. Los escenarios en los que se puede realizar un diagnóstico de sospechoso de malignidad incluyen una muestra limitada que contiene pocas células marcadamente atípicas o una muestra sugestiva de linfoma, pero sin material para la inmunofenotipificación. Tiene un RDM de 60%.

*Criterio citológico:*

Al hacer un diagnóstico de sospechoso de malignidad, la BAAF debe describirse como sospechosa de una neoplasia maligna de las glándulas salivales primarias, o sospechosa de metástasis o linfoma.

- Células marcadamente atípicas con preparación deficiente del frotis, conservación celular deficiente, artefacto de fijación, inflamación y/o sangre. Presencia de características citológicas limitadas de una lesión maligna específica en un aspirado de otra manera escasamente celular. Presencia de características citológicas marcadamente atípicas y / o sospechosas en un subconjunto de células, pero mezcladas con características de una lesión benigna de las glándulas salivales. Muestra escasa con características atípicas sugestivas de neoplasia neuroendocrina

*Manejo*

Se debe de realizar RM o TC de cuello con contraste y radiografía de tórax preoperatoria para hacer una valoración de la extensión de la patología. Valorar realización de estudio histopatológico transquirúrgico y disección de cuello. <sup>28, 30, 32, 38</sup>

Maligno

Los aspirados de glándulas salivales clasificados como "malignos" contienen una combinación de características citomorfológicas que, ya sea solas o en combinación con estudios auxiliares, es un diagnóstico de malignidad. Cuando sea posible, se debe intentar proporcionar el grado de la neoplasia, así como el tipo de tumor específico.<sup>39</sup>

En cuanto a frecuencia por categoría en la publicación original del SM solo habla acerca de la categoría I y III, diciendo que cada una de ellas debe de representar el 10% o menos de la muestra.<sup>27</sup> Analizando estudios publicados acerca del sistema Milán, se encuentra que la categoría I se presenta en promedio en el 12.9% de los casos, categoría II en un 15.7%, categoría III en el 4.8%, categoría IVa en un 46.2%, categoría IVb en un 8.4%, categoría V en un 3.3%, categoría VI en un 9.5%.<sup>40-52</sup>

En estudios publicados que han analizado el SM se reporta un RDM de cada categoría de: 0-50% no diagnóstica, 0-26.6% no neoplásica, 5-100% atipia de significado indeterminado, 0-10.7% neoplasia benigna, 0-46.7% neoplasia de glándula salival con potencial maligno incierto, 50-100% sospechoso de malignidad, 87.5-100% maligno.<sup>40-52</sup>

En 2 estudios se analizó el riesgo de neoplasia de cada categoría: I 50-60%, II 22-44.4%, III 66-90%, IVa 98-100%, IVb 93-100%, V 50-93%, IV 100%.<sup>43,48</sup>

En estas publicaciones se encuentra una precisión global 87.37-95%,<sup>42,49</sup> sensibilidad 61.5-83.3%, especificidad 98-100%, valor predictivo positivo 88.9-95.7%, valor predictivo negativo 89.4-95.3%.<sup>44, 47-49</sup>

En el estudio de Kausik et al. se sacó la tasa de concordancia del diagnóstico de tipo específico utilizando el sistema convencional y utilizando el sistema Milán obteniendo 80.3% y 88.07% respectivamente, se observó una mejora del 6.6% utilizando el SM.<sup>43</sup>

Se requieren más estudios para verificar la utilidad del SM.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la correlación de riesgo de malignidad de cada categoría del sistema Milán en citopatología de glándulas salivales?

## V. JUSTIFICACIÓN

Históricamente, ha habido inconsistencias en la terminología utilizada para informar los resultados de las BAAF de GS. Esto ocasiona confusión tanto diagnóstica como terapéutica entre los citólogos y médicos tratantes. Para superar estas limitaciones, la interpretación ideal de la BAAF de las GS debe ser concisa, inequívoca y clínicamente aplicable.

Viendo esta problemática, en 2015 se reunió un grupo internacional de expertos para realizar un sistema estandarizado de reporte de BAAF de GS, creando así el SM. Este sistema fue presentado por primera vez ante la comunidad científica a finales de 2017, su objetivo principal es el de estandarizar la terminología de informes, para así proporcionar un riesgo de malignidad y un algoritmo de manejo clínico.

Al ser una clasificación tan nueva se tienen pocos estudios en donde se aplique su uso, los patrones de frecuencia entre categorías no están definidos. Faltan más estudios en donde se hable de su sensibilidad, especificidad y demás marcadores para su validez. El RDM asociado a cada categoría puede representar una sobreestimación porque se basa en casos que se sometieron a escisión quirúrgica y puede haber sido afectado por sesgos de publicación, datos demográficos de los pacientes y patrones de derivación institucional. Por lo tanto, se espera que el RDM real en la práctica esté en el rango medio de lo que se informa en la literatura.

Uno de los objetivos a futuro del SM es mejorar el rendimiento de las pruebas, para esto se necesitan más estudios encaminados en su aplicación, razón por la cual nace este protocolo.



## **VI. HIPÓTESIS**

La correlación del riesgo de malignidad para cada categoría del sistema Milán es igual al reportado en la literatura ya existente.

## **VII. OBJETIVOS**

### **7.1 Objetivo general**

Correlacionar el riesgo de malignidad de cada categoría del sistema Milán con la citopatología de glándulas salivales.

### **7.2 Objetivos específicos**

7.2.1. Clasificar citologías de glándulas salivales utilizando el sistema Milán.

7.2.2. Determinar resultado histopatológico de cada citología.

7.2.3. Establecer la frecuencia de cada categoría del sistema Milán.

## **VIII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **8.1 Diseño del estudio**

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Tipo de estudio: Correlación.

### **8.2 Universo del estudio**

Se incluirán a pacientes que cuenten con citología obtenida por biopsia por aspiración de aguja fina de glándulas salivales en el hospital civil de Culiacán y que cumplan con los criterios de inclusión de esta investigación en el periodo de enero del 2016 a junio de 2022.

### **8.3 Lugar de realización**

Esta investigación se realizará en las instalaciones de los servicios de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello y de patología del Hospital Civil de Culiacán.

### **8.4 Periodo de tiempo de realización (Fecha de inicio y final)**

Fecha de inicio: diciembre 2020

Fecha de finalización: julio 2022

### **8.5 Criterios de inclusión**

Pacientes con BAAF de glándulas salivales.

Pacientes de todas las edades

Pacientes de ambos sexos

### **8.6 Criterios de exclusión**

No se cuenta con resultado histopatológico.

### **8.7 Criterios de eliminación**

Laminillas en mal estado.

No se encuentran laminillas.

### **8.8 Análisis estadístico**

Se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión de los datos a través de medias y desviaciones estándar para el caso de variables continuas y mediante frecuencias y proporciones en el caso de variables categóricas.

### **8.9 Cálculo del tamaño de muestra**

Se requieren al menos  $N=64$  pacientes de una población estimada de 70 para con una confianza del 95% un error del 2.5% estimar el riesgo general de malignidad el cual se asume de 13.5% (Chen et al), se utilizó la fórmula de una proporción.

### **8.10 Descripción general del estudio**

**Captación de pacientes:** Se incluirán a todos los pacientes que cuenten con biopsia por aspiración de aguja fina de glándulas salivales en el hospital civil de Culiacán y que cumplan con los criterios de inclusión de esta investigación en el periodo de enero del 2016 a julio de 2022.

**Recolección de datos:** Una vez captados los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del protocolo, se procederá a recabar la siguiente información en la hoja de recolección

de datos que incluirá: nombre, edad, sexo, glándula salival afectada, citología de BAAF reportada en sistema Milán, resultado histopatológico definitivo.

**Reporte y recolección de datos:** Una vez recolectados los datos se procederá al vaciamiento de estos en una base de datos del programa SPSS V21 para su organización, codificación y análisis estadístico.

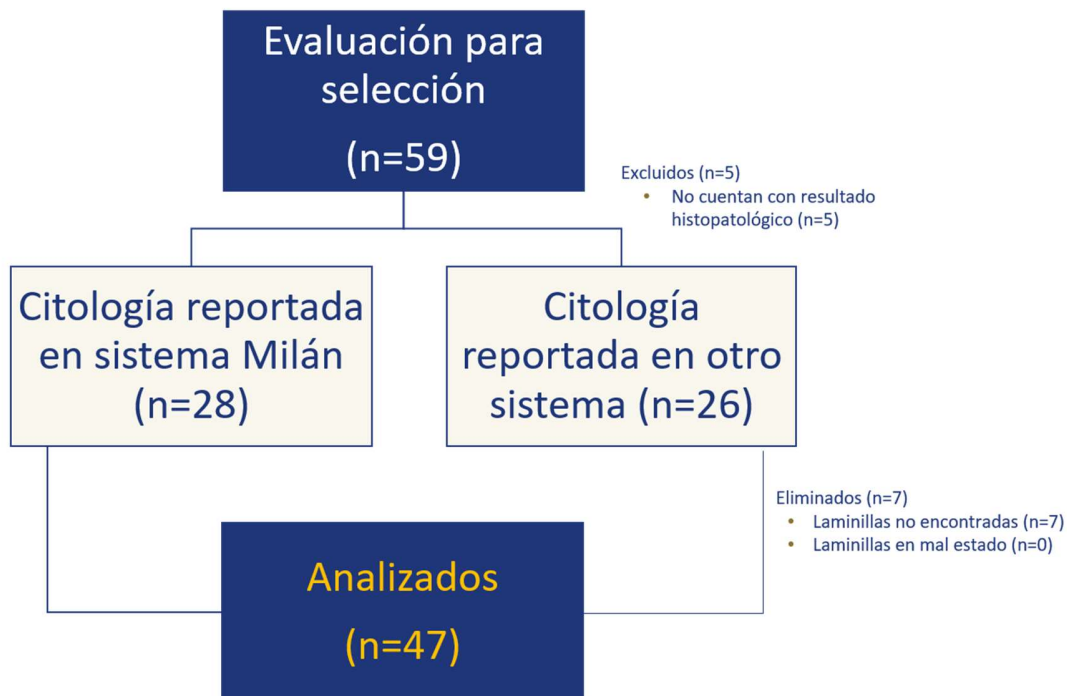
### 8.11 Tabla de definición operacional de variables

| VARIABLE                  | DEFINICIÓN OPERACIONAL   | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN |
|---------------------------|--|------------------|--------------------|
| Citología (Sistema Milán) | Examen y análisis de un conjunto de células extraídas por Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF) de glándulas salivales. | Cualitativa      | Ordinal            |
| Edad                      | Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento de inclusión al estudio.  | Cuantitativa     | Continua           |
| Genero                    | Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.  | Cualitativa      | Nominal            |
| Glándula salival          | Glándulas exocrinas del sistema digestivo superior.  | Cualitativa      | Nominal            |

## 8.12 Estandarización de instrumentos de medición

En caso de encontrarse laminillas de citología de glándulas salivales que no se encuentren reportadas en sistema Milán, se realizara revisión de estas con un microscopio marca Leica y se realizara la clasificación en sistema Milán, siguiendo los siguientes parámetros:

| Categoría diagnostica   | Definición   |
|---|--|
| I. No diagnostica   | Material celular insuficiente para diagnostico citológico  |
| II. No neoplásico   | Enfermedades benignas como sialoadenitis crónica, ganglio linfático reactivo, granulomas e infección                                       |
| III. Atipia de significado indeterminado                          | Contiene atipia limitado; indefinido para neoplasia  |
| IV. Neoplasia   |  |
| IVa. Benigna  | Reservado para neoplasias benignas diagnosticadas según criterios citológicos establecido  |
| IVb. Neoplasia de glándula salival con potencial maligno incierto | Reservado para muestras que son diagnósticas de una neoplasia; sin embargo, no se puede realizar el diagnóstico de una entidad específica. |
| V. Sospechoso de malignidad                                       | Esta categoría es para muestras que muestran características que son altamente sugestivas, pero no inequívocas, de malignidad.             |
| VI. Maligno   | Esta categoría es para muestras que son diagnósticas de malignidad.  |



**Figura 1.** Flujograma

### 8.13 Registro de protocolo en Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación

El presente trabajo titulado “Sistema Milán en citopatología de glándulas salivales: evaluación del riesgo de malignidad” fue evaluado y aprobado por el COMITÉ DE INVESTIGACIÓN (REGISTRO: 19 CI 25 006 004) siendo presidente del comité el Dr. Saúl Armando Beltrán Ontiveros; el día "FECHA" por ejemplo: 20 de mayo de 2022 con número de aprobación "418".

El presente trabajo titulado “Sistema Milán en citopatología de glándulas salivales: evaluación del riesgo de malignidad” fue evaluado y aprobado por el COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (Registro ante la comisión nacional de Bioética: CONBIOÉTICA-25-CEI-

001-20180523) siendo presidenta del comité la Dra. Martha Elvia Quiñonez Meza; el día 15 de julio de 2022 con número de aprobación " 100-2022"



## **IX. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO**

Este protocolo se desarrolló por los médicos residentes de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello del Hospital Civil de Culiacán, con la participación de los médicos adscritos y el personal de enfermería de los servicios de otorrinolaringología y patología. El costo de los estudios de gabinete corrió por parte del paciente ya que no eran distintos a los necesarios para su padecimiento.

## X. RESULTADOS

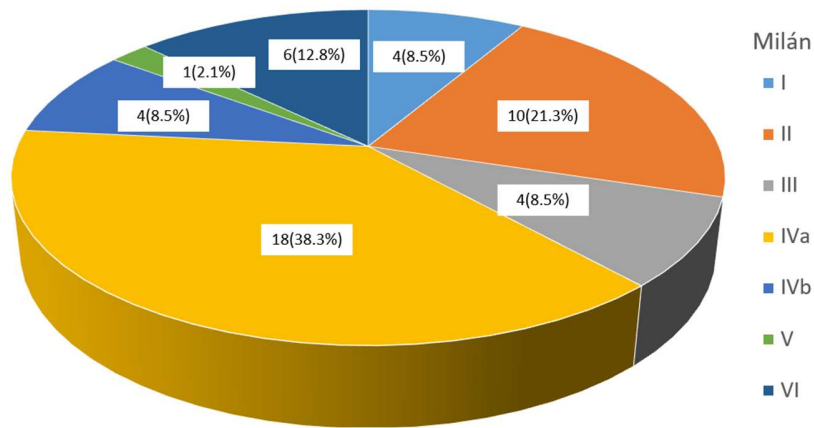
Se encontraron un total de 59 citologías obtenidas por BAAF de GS, se excluyeron 5 por no contar con resultado histopatológico. 26 citologías se encontraban reportadas en otro sistema, por lo que se tuvieron que revisar las laminillas de estas citologías para realizar su reclasificación al SM, 7 laminillas no fueron encontradas para la reclasificación por lo que se eliminaron del estudio. Se analizaron un total de 47 muestras.

Se encontró una distribución muy similar entre pacientes femeninos y masculinos, 51.1% vs 48.9%, con una media de 51.6 (18-56) años al momento del diagnóstico. La GS más frecuentemente afectada es la glándula parótida representando el 78.7%, seguida de la glándula submandibular con un 19.1%, la glándula sublingual se encontró afectada en un 2.1%. Las lesiones de lado izquierdo representaron mas de la mitad de los casos con un 61.7% contra el 36.2% de lesiones del lado derecho, solo se presento 1 lesión central que es la correspondiente a la lesión de glándula sublingual, no se presentaron lesiones bilaterales. (tabla 4)

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| <b>Sexo</b>             |            |
| Femenino                | 24 (51.1%) |
| Masculino               | 23 (48.9%) |
| <b>Glándula salival</b> |            |
| Parótida                | 37 (78.7%) |
| Submandibular           | 9 (19.1%)  |
| Sublingual              | 1 (2.1%)   |
| <b>Lado afectado</b>    |            |
| Derecho                 | 17 (36.2%) |
| Izquierdo               | 29 (61.7)  |
| Central                 | 1 (2.1)    |

**Tabla 4** Características poblacionales.

En cuanto a la distribución por categorías del SM (figura 2), se encontró que la categoría mas frecuente es la IVa en un 37% (18/47), seguida por la categoría II con 21.3% (10/47), categoría VI con 12.8% (6/47), categoría I, III y IVb representando el 8.5% (4/47) cada una y por último la categoría V con solo el 2.1% (1/47).



**Figura 2.** Distribución de frecuencias por categoría

El RDM para la categoría I fue 0%, categoría II 10%, categoría III 25%, categoría IVa 16.7%, categoría IVb 25%, categoría V 100% y categoría VI 100%. (Tabla 5)

| Categoría SM | RDM   |
|--------------|-------|
| I            | 0%    |
| II           | 10%   |
| III          | 25%   |
| IVa          | 16.7% |
| IVb          | 25%   |
| V            | 100%  |
| VI           | 100%  |

**Tabla 5** Riesgo de malignidad por categorías. SM= sistema Milán, RDM= Riesgo de malignidad.

## XI. DISCUSIÓN

En cuanto a frecuencias por categoría, en el trabajo original en donde se describe el SM solo dice que la categoría I y II deben de representar cada una el 10% de la población<sup>27</sup>, esto se cumple en ambas categorías de este trabajo.

Existen diversas publicaciones en donde se habla acerca de la distribución por categorías del SM, en la mayoría de ellas se encuentra como más frecuente la categoría IVa con un porcentaje que va del 31.4 al 66.2%<sup>36-39, 41, 43-47</sup>, en esta tesis también se encontró como más frecuente la categoría IVa representando el 38.3%. Kala et al<sup>40</sup> y Sadullahoğlu et al<sup>42</sup> describen que encontraron una mayor frecuencia en la categoría II, representando el 38.2% y 33.3% respectivamente de su población.

El resto de distribución de frecuencias es muy variable, en este estudio encontramos en segundo lugar la categoría II, concordando con lo descrito por chen et al, Kaushik et al, Viswanathan K et al y Jha S et al<sup>37, 39, 43, 46</sup>; en tercer lugar, encontramos la categoría VI, similar a lo descrito por Savant et al, Kaushik et al y Kala et al<sup>36, 39, 40</sup>; posteriormente encontramos la categoría I, III y Vb representando cada categoría el 8.5% de la población. La categoría encontrada en menor frecuencia fue la V, lo mismo sucedió en los estudios de Savant et al, Chen et al, Viswanathan K et al, Leite et al, Tommola E et al y Mazzola F et al.<sup>36, 37, 43-45, 47</sup>

En lo referente al RDM observamos discrepancias con lo encontrado en la publicación original, en este estudio comparándolo con lo establecido en el libro en donde se establecieron los parámetros del SM se encontró un RDM menor en las categorías I (0% vs 25%) y IVb (25% vs 35%), se encontró un RDM mayor en las categorías III (25% vs 20%), IVa (16.7 vs <5%), V (100% vs 60) y VI (100% vs 90%). Solo se encontró el mismo RDM en la categoría II (10%).

27

En la categoría I encontramos un RDM 0%, esto concuerda con lo descrito por Savant et al, Bhutani et al, Tommola E et al<sup>36, 41, 45</sup>. Solo el estudio de Kala et al<sup>40</sup> presenta el mismo RDM

que en la publicación original. El resto de los estudios presenta un RDM del 8.6 al 42.86%.<sup>37-39, 42-44, 46, 47</sup>

La categoría II presento un RDM de 10%, hasta el momento es el único estudio que ha tenido el mismo resultado que el descrito en la publicación original. En los trabajos de Savant et al, Park et al, Kaushik et al, Kala et al, Viswanathan K et al y Leite et al esta publicado un RDM menor, 0%, 9%, 0%, 5%, 7.1%, 0% respectivamente.<sup>36, 38-40, 43, 44</sup> Quienes han descrito RDM mayores que van del 11.8 al 100% en esta categoría son Chen et al, Bhutani et al, Sadullahoğlu C et al, Tommola E et al, Mazzola F et al y Jha S et al.<sup>37, 41, 42, 45-47</sup>

El RDM encontrado de la categoría III fue de 25%, Mazzola et al<sup>47</sup> encontraron el mismo RDM. Solo el estudio de Kala et al<sup>40</sup> tuvo el mismo RDM que el ya establecido en el SM. El resto de los estudios muestra un RDM que va del 5% al 100%.<sup>36-39, 41-46</sup>

Encontramos un RDM de 16.7% en la categoría IVa, el resto de la literatura reporta un RDM que va del 0% al 10.17%.<sup>36-17</sup>

Para la categoría IVb este estudio arrojó un RDM de 25%, que se encuentra por debajo al RDM establecido, otros 4 estudios un resultado similar al nuestro.<sup>39, 42, 44, 46</sup>

En la categoría V obtuvimos un RDM del 100%, coincidiendo con Savant et al, Park et al y Tommola E et al<sup>36, 38, 45</sup>, solo Leite et al<sup>44</sup> han obtenido un RDM (50%) por debajo a lo establecido en la publicación original del SM (60%).

El RDM en la categoría VI que se encontró en este estudio fue del 100%, otros 6 autores tuvieron el mismo resultado que nosotros<sup>36, 37, 41, 44-46</sup>, el resto de los estudios muestran un RDM que va de 87.5% al 97.5%<sup>38-40, 42, 43, 47</sup>. Solo 2 estudios obtuvieron un RDM por debajo de 90% que es lo establecido.<sup>38, 42</sup>

## **XII. CONCLUSIONES**

Los resultados obtenidos en esta investigación en cuanto a frecuencia por categorías son muy similares a lo descrito a la literatura existente, se cumple con los criterios descritos en la publicación original en donde se describe el SM y especifica que tanto la categoría I como la categoría III deben de ser cada una  $\leq 10\%$  de la población.

Hablando del RDM encontramos que en la categoría IVa tenemos un RDM muy superior al publicado en otros estudios; en el resto de las categorías encontramos otros artículos que coinciden con el RDM calculado en este estudio.

### **XIII. LIMITACIONES DEL PROYECTO**

1. Se eliminaron pacientes por pérdida de laminillas.

#### XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Walveltar R, Loehn B, Wilson M. Anatomy and physiology of the salivary glands. In: Johnson J, Rosen C C, ed. by. Bailey's head and neck surgery-otolaryngology. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams&. WJ.lkins a Wolters Kluwer business; 2014. p. 691-701.
2. Langdon J. Surgical Anatomy, Embryology, and Physiology of the Salivary Glands. In: Carlson E E, Ord R, ed. by. Salivary gland pathology: diagnosis and management. 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2015. p. 1-16.
3. Holsinger F, Bui D. Anatomy, function, and evaluation of the salivary glands. In: Myers E, ed. by. Salivary gland disorders. Berlin: Springer; 2007. p. 1-16.
4. Wang J, Bell D, Hanna E. Benign neoplasms of the salivary glands. In: Flint P, ed. by. Cummings otolaryngology head and neck surgery. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1170-1188.
5. Elluru R. Physiology of the salivary glands. In: Flint P, ed. by. Cummings otolaryngology head and neck surgery. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1139-1148.
6. Hackman T. Office-based procedures. In: Myers E, ed. by. Operative otolaryngology: head and neck surgery. 3rd ed. Elsevier; 2018. p. 583-591.
7. Ferris R. Office-based procedures: fine-needle aspiration biopsy of a mass in the head and neck. In: Myers E, ed. by. Operative otolaryngology: head and neck surgery. 2nd ed. Elsevier; 2008. p. 583-591.
8. Stewart C, MacKenzie K, McGarry G, Mowat A. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: A review of 341 cases. Diagn Cytopathol 2000;22(3):139-146.



9. Al-Khafaji B, Afify A. Salivary Gland Fine Needle Aspiration Using the ThinPrep® Technique. *Acta Cytol* 2001;45(4):567-574.
10. Rajendra Santosh A, Bakki S, Manthapuri S. A review of research on cytological approach in salivary gland masses. *Indian J Dent Res* 2018;29(1):93.
11. İnançlı H, Kanmaz M, Ural A, Dilek G. Fine Needle Aspiration Biopsy: in the Diagnosis of Salivary Gland Neoplasms Compared with Histopathology *Indian J Otolaryngo.* 2012;65(S1):121-125.
12. Mukunyadzi P, Bardales R, Palmer H, Stanley M. Tissue Effects of Salivary Gland Fine-Needle Aspiration. *Am J Clin Pathol* 2000;114(5):741-745.
13. Yang G. Fine-needle aspiration biopsy. In: Myers E, ed. *Salivary gland disorders.* Berlin: Springer; 2007. p. 160-166.
14. Colella G, Cannavale R, Flamminio F, Foschini M. Fine-Needle Aspiration Cytology of Salivary Gland Lesions: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(9):2146-2153.
15. Faquin W, Rossi E, Baloch Z, Barkan G, Foschini M, Kurtycz D et al. *The Milan system for reporting salivary gland cytopathology.* Switzerland: Springer; 2018.
16. Rossi E, Faquin W. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC): An international effort toward improved patient care-when the roots might be inspired by Leonardo da Vinci. *Cancer Cytopathol* 2018;126(9):756-766.
17. Pusztaszeri M, Rossi E, Baloch Z, Faquin W. Salivary Gland Fine Needle Aspiration and Introduction of the Milan Reporting System. *Adv Anat Pathol* 2019;26(2):84-92.

18. Barbarite E, Puram S, Derakhshan A, Rossi E, Faquin W, Varvares M. A Call for Universal Acceptance of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. *Laryngoscope* 2019;130(1):80-85.
19. Foschini M, Rossi E, Higuchi K, Jhala N, Kholová I, Urano M et al. Non-Diagnostic. In: Faquin W, Rossi E, Baloch Z, Barkan G, Foschini M, Kurtycz D et al., ed. by. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology. 1st ed. Switzerland: Springer; 2018. p. 11-18.
20. Bajwa M, Nicolai P, Varvares M. Clinical Management. In: Faquin W, Rossi E, Baloch Z, Barkan G, Foschini M, Kurtycz D et al., ed. by. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology. 1st ed. Switzerland: Springer; 2018. p. 157-168.
21. Jung A, Sharma G, Maceri D, Rice D, Martin S, et al. Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration of Major Salivary Gland Masses and Adjacent Lymph Nodes. *Ultrasound Q* 2011;27(2):105-113.
22. Kim M, Kim D, Jung H, Choo H, Park Y, Jung S et al. Factors Influencing the Outcome of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Salivary Gland Lesion Diagnosis. *J Ultrasound Med* 2016;35(5):877-883.
23. Siewert B, Kruskal J, Kelly D, Sosna J, Kane R. Utility and Safety of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Salivary Gland Masses Including a Cytologist's Review. *J Ultrasound Med* 2004;23(6):777-783.
24. Faquin W, Bongiovanni M, Callegari F, Canberk S, Elsheikh T, Kurtycz D et al. Non-Neoplastic. In: Faquin W, Rossi E, Baloch Z, Barkan G, Foschini M, Kurtycz D et al., ed. by. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology. 1st ed. Switzerland: Springer; 2018. p. 21-40.

25. Jackson N, Mitchell J, Walvekar R. Inflammatory disorders of the salivary glands. In: Flint P, ed. by. Cummings otolaryngology head and neck surgery. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1157-1170.
26. Pusztaszeri M, Baloch Z, Faquin W, Rossi E, Tabatabai L. Atypia of Undetermined Significance. In: Faquin W, Rossi E, Baloch Z, Barkan G, Foschini M, Kurtycz D et al., ed. by. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology. 1st ed. Switzerland: Springer; 2018. p. 43-52.
27. Baloch Z, Fadda G, Firat P, Kljanienco J, Krane j, Layfield L et al. Neoplasms. In: Faquin W, Rossi E, Baloch Z, Barkan G, Foschini M, Kurtycz D et al., ed. by. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology. 1st ed. Switzerland: Springer; 2018. p. 55-81.
28. Johnson J, Rosen C, ed. by. Bailey's head and neck surgery-otolaryngology. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams& WJ.lkins a Wolters Kluwer business; 2014. p. 691-701.
29. Seethala R, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head Neck Pathol* 2017;11(1):55-67.
30. El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
31. Richardson M. Benign neoplasms of the salivary glands. In: Thompson L, Bishop J, ed. by. *Head and neck pathology* 3rd ed. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 261-283.
32. Rossi E, Field A, Ali S, Chandra A, Gong Y, Maleki Z et al. Suspicious for Malignancy. In: Faquin W, Rossi E, Baloch Z, Barkan G, Foschini M, Kurtycz D et al., ed. by. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology. 1st ed. Switzerland: Springer; 2018. p. 85-93.

33. Baloch Z, Fadda G, Firat P, Klijanienko J, Krane J, Layfield L et al. Neoplasms. In: Faquin W, Rossi E, Baloch Z, Barkan G, Foschini M, Kurtycz D et al., ed. by. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology. 1st ed. Switzerland: Springer; 2018. p. 55-81.
34. Sirjani D, Lewis J, Beadle B, Sunwoo J. Malignant neoplasms of the salivary glands. In: Flint P, ed. by. Cummings otolaryngology head and neck surgery. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1189-1212.
35. Chiosea S, Thompson L. Malignant neoplasms of the salivary glands. In: Thompson L, Bishop J, ed. by. Head and neck pathology 3rd ed. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 284-362.
36. Savant D, Jin C, Chau K, Hagan T, Chowdhury M, Koppenhafer J et al. Risk stratification of salivary gland cytology utilizing the Milan system of classification. *Diagn Cytopathol* 2018;47(3):172-180.
37. Chen Y, Wu C, Yang C. Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: A retrospective study in a tertiary institute. *Diagn Cytopathol* 2019;47(11):1160-1167.
38. Park J, Cha Y, Seo J, Lim J, Hong S. A retrospective cytohistological correlation of fine-needle aspiration cytology with classification by the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. *J Pathol Transl Med* 2020;54(5):419-425.
39. Kaushik R, Bhatia K, Sarin H, Gautam D, Sarin D. Incorporation of the Milan system in reporting salivary gland fine needle aspiration cytology—An insight into its value addition to the conventional system. *Diagn Cytopathol* 2020;48(1):17-29.
40. Kala C, Kala S, Khan L. Milan system for reporting salivary gland cytopathology: An experience with the implication for risk of malignancy. *J Cytol* 2019;36(3):160-164.

41. Bhutani N, Sen R, Gupta M, Kataria S. Moving toward a systematic approach for reporting salivary gland cytopathology: cytohistological correlation with the application of the Milan system for risk stratification at a tertiary care center. *Diagn Cytopathol* 2019;47(11):1125-1131.
42. Sadullahoğlu C, Yıldırım H, Nergiz D, Çekiç B, Selçuk Ö, Osma Ü et al. The risk of malignancy according to Milan reporting system of salivary gland fine-needle aspiration with Becton Dickinson SurePath liquid-based processing. *Diagn Cytopathol* 2019;47(9):863-868.
43. Viswanathan K, Sung S, Scognamiglio T, Yang G, Siddiqui M, Rao R. The role of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: A 5-year institutional experience. *Cancer Cytopathol* 2018;126(8):541-551.
44. Leite A, Vargas P, Santos Silva A, Galvis M, Sá R, Lopes Pinto C et al. Retrospective application of the Milan System for reporting salivary gland cytopathology: A Cancer Center experience. *Diagn Cytopathol* 2020;48(9):821-826.
45. Tommola E, Tommola S, Porre S, Kholová I. Salivary Gland FNA Diagnostics in a Real-Life Setting: One-Year-Experiences of the Implementation of the Milan System in a Tertiary Care Center. *Cancers* 2019;11(10):1-11.
46. Jha S, Mitra S, Purkait S, Adhya A. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: Assessment of Cytohistological Concordance and Risk of Malignancy. *Acta Cytol* 2020;65(1):27-39.
47. Mazzola F, Gupta R, Luk P, Palme C, Clark J, Low T. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology-Proposed modifications to improve clinical utility. *Head & Neck* 2019;41(8):2566-2573.

## **XV. ANEXOS**

### **15.1 Aspectos éticos**

El protocolo fue sometido a evaluación y dictamen por el Comité de Ética en Investigación del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa para aprobación, con el fin de salvaguardar la dignidad, derechos y seguridad de los involucrados.

La declaración de Helsinki de la asociación médica mundial establece los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos, esta declaración es utilizada y aceptada mundialmente. Los principios establecidos en esta declaración son que el médico debe promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Se debe de entender que el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. Toda investigación médica debe de estar sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Siempre se debe de describir y justificar el proyecto y método de estudio en un protocolo de investigación. Los protocolos de investigación deben enviarse a un comité de ética antes de iniciar el estudio para consideración, comentario, consejo y aprobación. Se debe de resguardar la intimidad y confidencialidad de la información personal de las personas participantes en la investigación.

Dentro del Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, se encuentran establecidos los parámetros bajo los que se debe de establecer una investigación médica. Según el artículo 3ro la investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos, conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos, conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social, prevención y control de los problemas de salud, conocimiento y evaluación de los efectos

nocivos del ambiente en la salud. En el artículo 13 se establece que las investigaciones en donde el ser humano sea sujeto de estudio, se debe respetar su dignidad y proteger su bienestar y derechos humanos. El artículo 16 dicta que se debe de proteger la privacidad del individuo sujeto de investigación.

Bajo el cumplimiento de estos estatutos en esta investigación se busca salvaguardar la integridad, dignidad, bienestar y protección de derechos de los participantes.

### **Impacto en la población que participa en la investigación**

La BAAF es un procedimiento bien establecido en la evaluación inicial de masas en cabeza y cuello, incluyendo masas en GS, provee un diagnóstico presuntivo preciso y rápido, permitiendo así que las opciones de tratamiento sean discutidas con el paciente y realizar un plan terapéutico adecuado. Un sistema estandarizado para clasificación de las BAAF de glándulas salivales es el SM, es cual sirve como guía para las opciones terapéuticas.

### **Pertinencia científica en el diseño y conducción del estudio**

Los tumores de GS representan aproximadamente 4% de los tumores de cabeza y cuello. Tienen una incidencia global de 0,4-13,5 por cada 100.000 personas al año.

La evaluación diagnóstica de las patologías de glándulas salivales inicia desde las características clínicas y exploración física, apoyándose de diferentes estudios de imagen como son el USG, TC y/o RM, así como también de la BAAF. Se han intentado unificar criterios para normar conductas terapéuticas a partir de los resultados obtenidos por la BAAF, naciendo así en 2017 el SM para clasificación de citologías de glándulas salivales, al ser una clasificación

relativamente nueva encontramos que existen pocos estudios enfocados a analizar los diferentes marcadores de validez de esta prueba, razón por la se realizó este protocolo.

Este analizó el RDM de cada categoría del SM, y estableció la frecuencia de cada categoría;

### **Nivel de riesgo**

El artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, de acuerdo a las categorías establecidas en este artículo este trabajo se clasifica como investigación sin riesgo.

### **Beneficios y riesgos**

Beneficios:

- Los resultados obtenidos de esta investigación ayudaran a mejorar el rendimiento del sistema Milán

Riesgos:

- Esta investigación se realizó por medio de revisión de expediente, por lo que no supone un riesgo para los pacientes incluidos.

### **Población vulnerable**

En este estudio no se incluyó población vulnerable.



## **Confidencialidad**

Como se estipula en la Ley General de salud, de acuerdo al Artículo 16 en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación. Los datos personales se resguardaron en una base de datos elaborada en Excel, a la cual solo tenía acceso el investigador principal. No se difundieron datos personales al momento de realizar la publicación de los resultados obtenidos.

## **Conflicto de interés**

No existe conflicto de interés.

No están involucrados intereses económicos ni de otro tipo que represente beneficio para el investigador ni la institución al realizar este estudio.

## **XVI. SIGLAS Y ABREVIACIONES**

| <b>Abreviación</b> | <b>Significado</b>                     |
|--------------------|--|
| BAAF               | Biopsia por aspiración con aguja fina  |
| BAG                | Biopsia con aguja gruesa               |
| GS                 | Glándula salival / glándulas salivales |
| OMS                | Organización mundial de la salud       |
| RDM                | Riesgo de malignidad                   |
| RM                 | Resonancia Magnética                   |
| SM                 | Sistema Milán                          |
| TC                 | Tomografía computada                   |
| USG                | Ultrasonido                            |