

# Carcinoma secretor versus carcinoma de células acinares: análisis inmunohistoquímico para la diferenciación de variantes microquísticas

Secretary carcinoma versus acinar cell carcinoma: analysis immunohistochemical for the differentiation of microcystic variants

Carcinoma secretor versus carcinoma de células acinares: análise imuno-histoquímica para diferenciação de variantes microcísticas

Fecha de Recepción: 19 de mayo de 2025

Aceptado para su publicación: 19 de junio de 2025

## Autores:

María Elena Samar Romani<sup>1,a</sup>

ORCID 0000-0002-6093-3297

Ismael Bernardo Fonseca Acosta<sup>2,a</sup>

ORCID 0000-0001-8658-5131

Rodolfo Esteban Ávila Uliarte<sup>1,a</sup>

ORCID 0000-0001-8857-2406

Luis Ángel Ferraris<sup>3,b</sup>

ORCID 0009-0006-4329-4442

María Araceli Gómez Rosso<sup>4,c</sup>

ORCID 0000-0002-6504-1060

Javier Elías Fernández Calderón<sup>4,c</sup>

ORCID 0000-0002-2283-8985

Marcelo Adrián Mazzeo Strazza<sup>1,c</sup>

ORCID 0000-0002-7950-613X

1. Cátedra de Fisiología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba

2. II Cátedra de Patología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

3. Servicio de Patología. Hospital San Roque. Córdoba.

4. Cátedra A de Histología y Embriología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.

a. Doctor/Doctora en Medicina y Cirugía (Universidad Nacional de Córdoba)

b. Médico Cirujano (Universidad Nacional de Córdoba)

c. Doctor/Doctora en Odontología (Universidad Nacional de Córdoba)

## Correspondencia:

María Elena Samar Romani. Catamarca 1546. Córdoba (5000). Argentina.

## Correo electrónico:

maria.elena.samar@unc.edu.ar

samarcongreso@gmail.com

## Conflicto de intereses:

los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Fuente de financiamiento:

Subsidio SECYT Consolidar 2023-2027 (UNaC)

## Resumen

El carcinoma secretor análogo mamario es un tumor de glándulas salivales de baja malignidad descrito en el año 2010 por Skálová et al., con características moleculares, microscópicas e inmunohistoquímicas similares al carcinoma secretor de glándula mamaria. Denominado carcinoma secretor (CS) en la 4ª edición de la clasificación de tumores de cabeza y cuello de la OMS (año 2017), antes de su descubrimiento se lo consideraba como una variante rara del carcinoma de células acinares (CCA). Debido a que en muchos casos sus características morfológicas llevan a la evaluación errónea de un CCA la inmunohistoquímica es una herramienta fundamental para su diagnóstico diferencial. Nuestro objetivo fue emplear un panel de marcadores inmunohistoquímicos para su correcta valoración. Se estudiaron 2 CS y 4 CCA localizados en glándula parótida donde se colorearon cortes histológicos con H/E y además se analizó la expresión inmunohistoquímica de S100, GATA-3, DOG1, mamaglobina y Ki67. Los 2 casos de CS presentaron un patrón microquístico y marcación inmunohistoquímica positiva para S-100, GATA-3 y mamaglobina y una reacción  $\leq 15\%$  con Ki67. Los cuatro casos de CCA mostraron características microquísticas. La inmunomarcación fue intensamente positiva con DOG1 y negativa con S-100, GATA-3 y mamaglobina. La reacción con Ki67 fue  $\leq 15\%$ . Siendo el CS una entidad poco publicada en la literatura odontológica es importante conocer su estructura histológica, criterios diagnósticos, comportamiento clínico y pronóstico. Si bien el diagnóstico definitivo es aportado por estudios moleculares altamente especializados, en la práctica diaria no están disponibles y los marcadores inmunohistoquímicos contribuyen a diferenciar el CS del CCA.

**Palabras clave:** carcinoma de células acinares; carcinoma secretor análogo al mamario; diagnóstico diferencial (fuente: DeCS BIREME).

## Abstract

*Mammary analogue secretory carcinoma (MASC) is a low-grade malignant salivary gland tumor first described in 2010 by Skálová et al. It shares molecular, microscopic, and immunohistochemical characteristics with mammary secretory carcinoma. Designated as secretory carcinoma (SC) in the 4th edition of the WHO Classification of Head and Neck Tumours (2017), it was previously considered a rare variant of acinic cell carcinoma (ACC) before its discovery. Given that its morphological features often lead to an erroneous diagnosis of ACC, immunohistochemistry is a fundamental tool for differential diagnosis. The objective was to employ a panel of immunohistochemical markers for accurate evaluation. Two SC and four ACC cases located in the parotid gland were studied. Histological sections were stained with H&E, and immunohistochemical expression of S100, GATA-3, DOG1, mammaglobin, and Ki67 was analyzed. Both SC cases exhibited a microcystic pattern and positive immunohistochemical staining for S-100, GATA-3, and mammaglobin, with a Ki67 reaction of  $\leq 15\%$ . All four ACC cases also displayed microcystic features. Immunohistostaining was intensely positive for DOG1 and negative for S-100, GATA-3, and mammaglobin. The Ki67 reaction was  $\leq 15\%$ . As SC is an entity with limited publications in dental literature, it is crucial to understand its histological structure, diagnostic criteria, clinical behavior, and prognosis. Although definitive diagnosis relies on highly specialized molecular studies, these are often unavailable in daily practice. Therefore, immunohistochemical markers are essential for differentiating SC from ACC.*

**Key words:** carcinoma, acinar cell; mammary analogue secretory carcinoma; diagnosis, differential (source: MeSH NLM).

## Resumo

*O carcinoma secretor análogo mamário é um tumor de glândula salivar de baixo grau de malignidade, descrito em 2010 por Skálová et al., com características moleculares, microscópicas e imuno-histoquímicas semelhantes ao carcinoma secretor da glândula mamária. Denominado carcinoma secretor (CS) na 4ª edição da classificação de tumores de cabeça e pescoço da OMS (2017), antes de sua descoberta era considerada uma variante rara do carcinoma de células acinares (CCA). Como em muitos casos suas características morfológicas levam à avaliação errônea de um CCA, a imuno-his-*

*toquímica é um instrumento essencial para o diagnóstico diferencial. Nosso objetivo foi utilizar um painel de marcadores imuno-histoquímicos para sua correta avaliação. Foram estudados 2 CS e 4 CCA localizados na glândula parótida, onde cortes histológicos foram corados com H/E e a expressão imuno-histoquímica de S-100, GATA-3, DOG1, mamaglobina e Ki67 também foi analisada. Os dois casos de SC apresentaram padrão microcístico e imuno-histoquímica positiva para S100, GATA-3 e mamaglobina e reação  $\leq 15\%$  com Ki67. Quatro casos de CCA apresentaram características microcísticas. A imunocoloração foi intensamente positiva com DOG1 e negativa com S-100, GATA-3 e mamaglobina. A reação com Ki67 foi  $\leq 15\%$ . Sendo o carcinoma secretor uma entidade pouco descrita na literatura odontológica, é importante conhecer sua estrutura histológica, critérios diagnósticos, comportamento clínico e prognóstico. Embora o diagnóstico definitivo seja fornecido por estudos moleculares altamente especializados, eles não estão disponíveis na prática diária e os marcadores imuno-histoquímicos contribuem para diferenciar SC de CCA.*

**Palavras-chave:** carcinoma de células acinares; carcinoma secretor análogo ao mamário; diagnóstico diferencial (fonte: DeCS BIREME).

## Introducción

El carcinoma secretor (CS) es una neoplasia de las glándulas salivales de bajo grado de malignidad, con pronóstico relativamente bueno y baja recurrencia, siendo sus características moleculares, microscópicas e inmunohistoquímicas semejantes al carcinoma secretor de la glándula mamaria<sup>1,2</sup>.

Pasha et al.<sup>3</sup> estiman que la parótida y la mama, al tener un origen embriológico análogo (ectodermo), con epitelocitos luminales y mioepitelocitos y un perfil inmunológico similares pueden desarrollar lesiones tumorales parecidas.

Este raro tumor salival fue descripto por Skálová et al. en el año 2010 y denominado carcinoma análogo mamario de las glándulas salivales<sup>4,5</sup>. En la mayoría de los estudios previos a su descubrimiento y a su análisis inmunohistoquímico se lo consideró una variante peculiar del carcinoma de células acinares (CCA), pobre en gránulos zimogénicos<sup>6-8</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo incluye en el año 2017 como una entidad nueva dentro de los carcinomas salivales denominándolo carcinoma secretor (ICD-O code 8502/3) para igualar su nomenclatura en todos los órganos en que se desarrolla. En su mayoría se localiza en la glándula parótida y menos comúnmente en glándula submandibular y glándulas salivales menores<sup>9,10</sup>, y en individuos adultos de ambos sexos, pero también se describen casos en niños<sup>11,12</sup>.

Su estructura histológica se organiza en microquistes, túbulos o formaciones sólidas y foliculares dispuestos en lóbulos separados por gruesos septos de tejido conectivo fibroso<sup>13</sup>.

En cuanto al carcinoma de células acinares (CCA) (ISD-O code 8550/3) se considera igualmente un tumor salival de bajo grado de malignidad. En 1892 Nasse describió el primer caso de CCA, clasificándolo como un adenoma benigno. Sin embargo, Buxton lo reconoció como un tumor maligno en 1953 siendo denominado tumor de células acinares en la clasificación de tumores salivales de la OMS del año 1972<sup>14-16</sup>. Designado carcinoma de células acinares en las clasificaciones posteriores de OMS (1991, 2005, 2017 y 2022), comprende el 6 a 16% de todos los tumores malignos de las glándulas salivales mayores y 7% de glándula parótida<sup>15</sup>.

Su localización clásica es la glándula parótida (90% de los casos) y su crecimiento es generalmente lento<sup>17</sup>. Está formado en la mayoría de los casos por células cancerosas semejantes a los serocitos acinares, con citoplasma basófilo cuando se colorean con Hematoxilina y eosina<sup>14</sup>. No obstante, en algunos tumores se identifican también células glandulares no específicas, vacuoladas, claras y del conducto intercalado<sup>14,18</sup>.

Los diferentes tipos de células se organizan en patrones histológicos clasificados como sólido, microquístico, quístico-papilar y folicular, únicos o asociados en un mismo tumor<sup>14, 19</sup>.

Frecuentemente, debido a que las características morfológicas del CS llevan a la evaluación errónea de un CCA, la inmunohistoquímica es una herramienta

significativa para su diagnóstico diferencial<sup>20</sup>. Nuestro objetivo fue emplear la combinación de un panel de marcadores inmunohistoquímicos (S-100, GATA-3, DOG1, mamaglobina y Ki67) para contribuir al diagnóstico de estos carcinomas salivales cuando no se cuentan con recursos para los análisis moleculares en la práctica diaria.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de dos casos de CS y cuatro casos de CCA con morfología microquística, todos localizados en la glándula parótida. Estos casos se seleccionaron de una base de datos de protocolos de biopsias y tacos de Anatomía Patológica de nuestro laboratorio, correspondiente al período 2000-2024. Las muestras se identificaron con un código numérico para resguardar la identidad de los pacientes. El diagnóstico morfológico se realizó según la última clasificación de la OMS<sup>11</sup>.

Este trabajo se encuadra dentro del Proyecto del Programa de incentivos de la Secretaría de Políticas Universitarias, Ministerio de Educación de la Nación "La matriz extracelular y el componente mioepitelial de los tumores epiteliales de glándulas salivales humanas: estudio estructural, histoquímico e inmunohistoquímico". Subsidio SECYT Consolidar 2023-2027 de la Universidad Nacional de Córdoba, con aprobación del Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina (Registro 188).

*Informe del comité:* La investigación cumple con las disposiciones y regulaciones provinciales y nacionales que salvaguardan los derechos de los participantes en investigación clínica.

En todas las muestras se aplicó la siguiente metodología:

*\*Estudio estructural de rutina:* Los tejidos tumorales fijados en formol neutro bufferado de Lillie se incluyeron en parafina, se cortaron en secciones seriadas con un espesor de 5µm y se colorean con Hematoxilina y eosina.

*\*Estudio inmunohistoquímico:* la técnica se realizó en cortes de 4µm de espesor del material incluido en

parafina, con kit LSAB+ de DAKO, donde se analizó la expresión inmunohistoquímica de DOG1, GATA-3, S-100, mamaglobina y Ki67<sup>2, 21-23</sup>.

**DOG1 (GIST1):** proteína detectada en las “células gastrointestinales de Cajal” (células marcapasos de la motilidad gastrointestinal que originan y transmiten ondas eléctricas lentas a los miocitos lisos del intestino), serocitos de las glándulas salivales, células del conducto intercalado, células centroacinosas del páncreas, hepatocitos, mama, estómago y tumores del estroma del tracto gastrointestinal (GIST). Intensamente positivo en el carcinoma de células acinares.

**GATA-3:** factor de transcripción para el crecimiento y el desarrollo que se expresa en una gran proporción de los casos de cáncer de mama invasivo, especialmente en los subtipos luminales. Es intensamente positivo en el carcinoma secretor salival y negativo en el carcinoma de células acinares.

**PROTEÍNA S-100:** familia multigénica de proteínas involucradas en una variedad de procesos celulares como la regulación del ciclo celular, crecimiento y diferenciación celular, motilidad, y en miocardiopatías, desórdenes inflamatorios y neurodegenerativos y cáncer, donde muestran niveles alterados. De utilidad para la marcación de mioepitelios en adenoma del conducto estriado, adenoma pleomórfico, adenoma de células basales, adenoma canalicular, adenocarcinoma polimorfo y carcinoma adenoide quístico. 100% sensitivo en el carcinoma secretor.

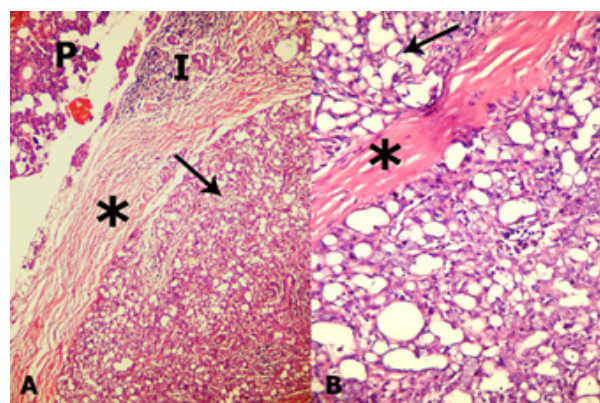
**MAMAGLOBINA:** glucoproteína citoplasmática de la familia de las secretoglobinas, es altamente específica para el epitelio mamario normal y neoplásico. Es positiva en el carcinoma secretor de glándulas salivales.

**Ki67:** anticuerpo que marca el antígeno nuclear Ki67. Este antígeno se expresa en células durante las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular y está ausente en células en reposo (G0). Ki67 se utiliza para medir la fracción de crecimiento en tejidos normales y tumores malignos. Es un factor pronóstico que informa sobre la potencial agresividad de una neoplasia.

## Resultados

Los dos casos de CS presentaron un patrón microquístico al igual que los cuatro casos de CCA.

Ambos CS estaban circunscriptos por una cápsula de tejido conectivo denso y su patrón de crecimiento era lobular. Estos lóbulos compuestos por múltiples microquistes de tamaño heterogéneo estaban delimitados por septos fibrosos; las células tumorales presentaron un citoplasma eosinofílico y vacuolado. La atipia celular estaba ausente siendo raras las figuras de mitosis (una o dos por 10 campos de mayor aumento). Tampoco se observó necrosis ni anaplasia. Un infiltrado inflamatorio mono y polimorfonuclear ocupaba algunas áreas tumorales. Además, se identificó glándula parótida adyacente al tumor. Los límites quirúrgicos estaban libres de tumor (*Figura 1, A y B*). Para el estudio inmunohistoquímico se utilizó un panel de anticuerpos monoclonales demostrando todas las muestras una significativa coexpresión con S-100, GATA-3 y mamaglobina, mientras que eran negativas con DOG1. Se obtuvo una marcación difusa fuerte a moderada citoplasmática y nuclear con S-100, en cambio, con GATA-3 se observó una importante marcación nuclear y mamaglobina resultó fuertemente positiva a nivel del citoplasma exhibiendo una característica marcación granular difusa. Con el marcador Ki67 se evidenció una baja proliferación celular ( $\leq 15\%$ ), (*Figura 2, A, B, C y D*).



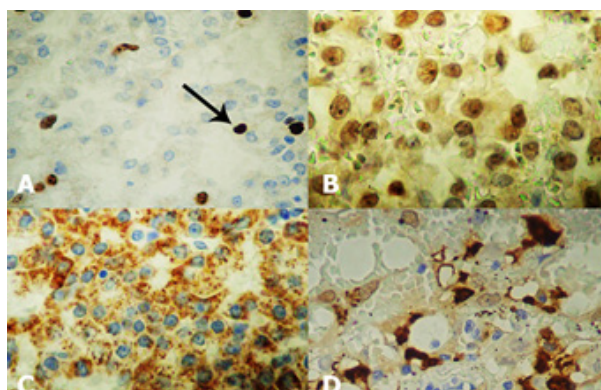
**Figura 1. Carcinoma secretor, patrón microquístico**

A: Glándula parótida (P). Tumor (flecha). Cápsula de tejido conectivo denso (asterisco). Área de infiltrado inflamatorio (I). Coloración H/E. 100x.

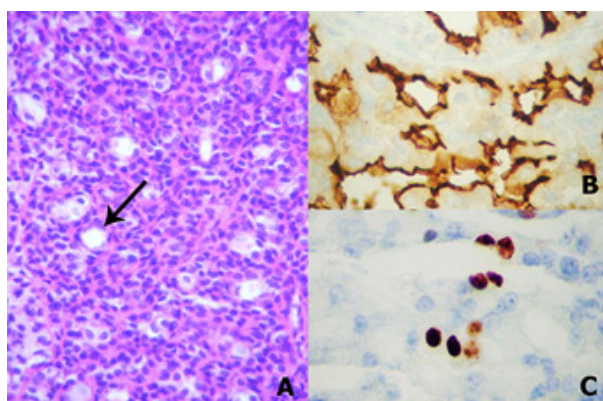
B: Microquistes de tamaño heterogéneo (flecha). Estructura lobular delimitada por septos de tejido conectivo denso (asterisco). Coloración H/E. 400x.



En todos los casos el patrón arquitectónico del CCA era microquístico, con espacios pequeños y numerosos rodeados de células tumorales de tipo glandulares no específicas, con citoplasma anfofílico a eosinofílico ya que tenían tendencia a captar colorantes ácidos y básicos por igual. Los bordes celulares estaban pobremente demarcados (Figura 3, A). La inmunomarcación fue intensamente positiva para DOG1, con localización membranosa y citoplasmática y negativa para S-100, GATA-3 y mamaglobina en los cuatro tumores. La reacción con Ki67 fue de  $\leq 15\%$ , con baja proliferación celular (Figura 3, B y C).



**Figura 2. Carcinoma secretor, inmunohistoquímica**  
A: Marcación nuclear Ki67 positiva  $\leq 15\%$  (flecha). 400x.  
B: Marcación nuclear GATA-3 positiva. 400x.  
C: Marcación citoplasmática granular difusa Mamaglobina positiva.  
D: Marcación citoplasmática y nuclear S-100 positiva. 400x.



**Figura 3. carcinoma de células acinares, patrón microquístico**  
A: Patrón microquístico (flecha). Coloración H/E. 200x.  
B: Marcación membranosa y citoplasmática DOG1 positiva. 400x.  
C: Marcación nuclear Ki67 positiva  $\leq 15\%$ . 400x.

## Discusión

Los carcinomas salivales constituyen una categoría rara y heterogénea de tumores que corresponden a un 3 a 6% de todos los tumores malignos de la cabeza y el cuello. Debido a la aparición de nuevos hallazgos, tanto histopatológicos, inmunohistoquímicos como genético-moleculares, la OMS realiza periódicamente modificaciones en la clasificación de los tumores de las glándulas salivales<sup>24</sup>.

Esto derivó en la descripción de nuevos tipos de neoplasias salivales como son el carcinoma secretor análogo mamario (actualmente carcinoma secretor), el adenoma del conducto intercalado, el adenoma del conducto estriado, el adenocarcinoma mucinoso y el adenocarcinoma microsecretor, entre otros<sup>25</sup>.

Específicamente, el CS es una neoplasia de bajo grado con comportamiento clínico indolente. Sin embargo, en algunos casos produce metástasis regionales e incluso puede sufrir una transformación más agresiva con metástasis a distancia<sup>26</sup>.

El diagnóstico diferencial clave para el CS incluye al CCA. Skalova et al<sup>27</sup>, señalan que el CS es una neoplasia diferente al CCA apoyándose en tres hallazgos principales: las células del CS son acidófilas y vacuoladas y las del CCA son basófilas con gránulos de zimógeno, semejantes a los serocitos normales de la glándula parótida. La inmunohistoquímica demuestra diferencias importantes en ambos tumores y el CS se caracteriza por una traslocación ETV6-NTRK3.

Con respecto a las células basófilas del CCA, este tumor puede presentar también células glandulares no específicas, vacuoladas, claras y del tipo conducto intercalado<sup>14,18</sup>, que suelen dificultar su diagnóstico.

En cuanto a su localización, la glándula parótida es la más afectada (70% de los casos) en el CS. Asimismo, se han descrito lesiones que se desarrollan en submandibular, glándulas salivales menores, cavidad nasal y tiroides<sup>14,28</sup>. El sitio más frecuente para el CCA es la glándula parótida, las localizaciones no parotídeas son muy raras<sup>29</sup>. Su pronóstico es favorable. Pero, como mencionan Cavaliere et al.<sup>15</sup>, se debe considerar un subtipo caracterizado como "CCA con

alto grado de transformación”, que presenta recurrencias locales y metástasis a distancia.

El diagnóstico diferencial de CS y CCA incluye distintos marcadores inmunohistoquímicos, entre ellos DOG1 (o GIST1), utilizado primariamente como un marcador sensible para tumores del tracto gastrointestinal. También se expresa en diferentes tejidos normales como la superficie luminal del estómago, los acinos pancreáticos, los conductos biliares intrahepáticos, los elementos glandulares de la vesícula biliar, mioepiteliocitos de mama y próstata, incluso en los acinos de las glándulas salivales, principalmente los de tipo seroso, disminuyendo en los acinos mucosos y con un menor grado aún en los conductos intercalados<sup>21</sup>.

Fiorentino et al.<sup>17</sup>, señalan que la proteína DOG1 sería importante para la actividad secretora de los acinos en las glándulas salivales normales, como se ha demostrado en modelos murinos. De ello resulta que DOG1 se expresa en los tumores derivados de células acinares como es el caso del CCA. Por el contrario, es negativa en el CS, al igual que lo observado en nuestros resultados.

En cambio, la proteína S-100, es positiva en el CS a diferencia del CCA, si bien Shah et al.<sup>30</sup> reportaron que su expresión puede ser focal o estar ausente en los casos de CS localizados en las glándulas salivales menores. Para que se considere positiva la coloración debe ser citoplasmática y nuclear.

Patel et al.<sup>2</sup>, relatan que la combinación de S-100 y mamaglobina es una herramienta de detección primaria para diferenciar el CS del CCA ya que la marcación difusa de S-100 y mamaglobina es característica del CS y negativa en el CCA.

Mamaglobina es un marcador que no ha sido ampliamente estudiado en los tumores de las glándulas salivales<sup>2</sup>. Es una glucoproteína que se relaciona con la secreción celular y se la identifica como un importante marcador histológico altamente específico del cáncer de mama, además de tumores del tracto genital femenino y de las glándulas salivales, especialmente el carcinoma secretor, que presenta una marcación fuerte y difusa<sup>12</sup>.

Solo se demostraron algunos tejidos normales positivos para este marcador, con expresión predominante en las células lumbinales de la mama adulta y con menos expresión en las glándulas endocervicales, endometrio, epiteliocitos de las tubas uterinas y las glándulas salivales<sup>31</sup>.

Otro marcador importante en el diagnóstico diferencial de estos carcinomas es GATA-3, un factor de transcripción que participa en la regulación del desarrollo de diferentes tejidos<sup>23</sup>. Se ha reportado que GATA-3 participa en la diferenciación del epitelio mamario, en el desarrollo del sistema colector y la diferenciación del urotelio y el trofoblasto. En los estudios preliminares de GATA-3 se informó que en los tumores la marcación nuclear se limitaba a los carcinomas de mama y a los de origen urotelial. Sin embargo, en investigaciones posteriores se observó una inmunomarcación nuclear en el carcinoma del conducto salival y en el carcinoma análogo mamario, los dos tipos tumorales que más reproducen las características histológicas de los tumores de mama, como señalan Schwartz et al.<sup>23</sup>.

Si bien GATA-3, no da información para diferenciar un tumor primario de glándulas salivales de una metástasis de un carcinoma mamario en esos órganos, permite diferenciar un CS de un CCA.

Se consideró también Ki67, marcador independiente asociado al ciclo celular, cuyas características histológicas marcan diferencias pronósticas cuando se comparan carcinomas con distinto grado de malignidad<sup>32,33</sup>.

En los resultados obtenidos en nuestro estudio se observó una baja proliferación celular ( $\leq 15\%$ ) que se vincula con un mejor pronóstico para las condiciones clínicas de los pacientes.

Shah et al.<sup>30</sup>, Kuwabara et al.<sup>34</sup>, Montalvo et al.<sup>35</sup> y Bill et al.<sup>36</sup>, entre otros autores, estiman que un panel inmunohistoquímico para S-100, mamaglobina y DOG1 son apropiados y suficientes para el diagnóstico diferencial de estos tumores, cuando las pruebas moleculares no son accesibles. Vander Poorten et al.<sup>29</sup>, destacan que las inmunotinciones siempre deben interpretarse de manera conjunta con las técnicas histológicas de rutina.

## Conclusiones

Dado que el CS es una entidad poco publicada en la literatura odontológica es importante conocer su estructura histológica, criterios diagnósticos, comportamiento clínico y pronóstico. Si bien la confirmación definitiva del diagnóstico es aportada por estudios moleculares altamente especializados que demuestran la presencia de la fusión característica de genes ETV6-NTRK3, en la práctica clínica diaria de los laboratorios estas técnicas no están disponibles. Por consiguiente, los marcadores inmunohistoquímicos utilizados como herramientas complementarias en conjunto con la morfología mejoran la exactitud diagnóstica y el manejo clínico del paciente, constituyendo una opción para diferenciar estos dos tumores salivales y demostrar que el CS es una entidad diferente al CCA.

## Referencias bibliográficas

- Yosef E, Boldes T, Dan D, Robenshtok E, Strenov Y, Bachar G, et al. Salivary gland secretory carcinoma; Review of 13 years world-wide experience and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2024;134(4):1716-24. doi: 10.1002/lary.31123.
- Patel KR, Solomon IH, El-Mofty SK, Lewis Jr. JS, Cheronck RD. Mammaglobin and S-100 immunoreactivity in salivary gland carcinomas other than mammary analogue secretory carcinoma. *Hum Pathol*. 2013; 44(11):2501-8. doi: 10.1016/j.humpath.2013.06.010.
- Pasha IT, Akhila K, Ravikumar V, Kumar S. Histological surprise, mammary analogue secretory carcinoma of parotid gland. *Int Surg J*. 2021; 8(12), 3731-4. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20214776>.
- Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordóñez B, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol*. 2010 May;34(5):599-608. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d9efcc
- Fadhil M, Nury Z, Pear SJ. Parotid secretory carcinoma with high-risk features in a paediatric patient: case report and review of the literature. *AME Med J*. 2025;10:1-9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.21037/amj-23-181>
- Budhiraja S, Kumar R, Khanna G, Sagar P, Arava S, Barwad A, et al. Secretory carcinoma of salivary gland origin: A recently established masquerader. *Indian J Cancer*. 2021; 58(2):278-84. doi: 10.4103/ijc.IJC\_274\_20. PMID: 34100414
- Bassani S, Fiorini D, Destefanis MS, Arsie AE, Mulone D, Eccher A, Brunelli M, Marani F, Monzani D, Molteni G. Clinical behavior and molecular insights of secretory carcinoma of salivary glands, a single center experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024; 76(5):4153-62. doi: 10.1007/s12070-024-04807-4
- Parmar RA, Patel KA. Salivary gland secretory carcinoma: A case report emphasizing cytology, histopathology, and immunohistochemistry. *GAIMS J Med Sci*. 2023; 3(2):69-73. Disponible en: <https://gjms.gaims.ac.in/index.php/gjms/article/view/82>
- Blanco MR, Galletti C, Di Benedetto O, Pepe S, Lavecchia AM, Allegra E. A rare case of mammary analog secretory carcinoma of the right submandibular gland. *J Surg Case Rep*. 2025;2025(2):rjaf103. doi: 10.1093/jscr/rjaf103
- Asuquo J, Blavo C, Bhatta R. Secretory Carcinoma of the philtrum of the upper lip: A case study. *Cureus*. 2024;16(9):e68823. doi: 10.7759/cureus.68823. PMID: 39371716
- Field AS, Hyrcza MD, Mehrotra R, Skálová A. Salivary Gland Tumours. In *WHO Classification of Tumours: Head and Neck Tumours*, vol. 9, 5th ed. IARC; 2024.
- Wang T, Yang X, Yao L, Wan Z, Zhao H, Zheng Z, et al. Clinicopathological analysis of 18 cases of secretory carcinoma of the salivary glands. *J Dent Sci*. 2024;19(1):109-17. doi: 10.1016/j.jds.2023.05.023
- World Health Organization. WHO/IARC. Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Edited by El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. Lyon; 2017.
- Samar ME, Avila RE, Ferraris RV, García PE, Fonseca IB, Fernández JE, et al. Carcinoma de células acinares de glándulas salivales: estudio clínico e histopatológico de 12 casos. *Rev Fac Odont (UNC)*. 2021;31(1). doi: 10.25014/revfacodont271.2020.31.3.12
- Cavaliere M, De Luca P, Scarpa A, Savignano L, Cassandro C, Cassandro E, et al. Acinic cell carcinoma of the parotid gland: from pathogenesis to management: a literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277(10):2673-2679. doi: 10.1007/s00405-020-05998-6
- Żurek M, Fus Ł, Niemczyk K, Rzepakowska A. Salivary gland pathologies: evolution in classification and association with unique genetic alterations. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023; 280(11): 4739-50. doi: 10.1007/s00405-023-08110-w

17. Fiorentino V, Straccia P, Tralongo P, Musarra T, Pierconti F, Martini M, et al. DOG1 as an immunohistochemical marker of acinic cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(17):9711. doi: 10.3390/ijms23179711
18. Schwarz S, Zenk J, Müller M, Ettl T, Wunsch PH, Hartmann, A, et al. The many faces of acinic cell carcinomas of the salivary glands: a study of 40 cases relating histological and immunohistological subtypes to clinical parameters and prognosis. *Histopathology.* 2012; 61(3):395-408. doi:10.1111/j.1365-2559.2012.04233.x
19. Hellquist H, Skálová A. Acinic cell carcinoma. In: Hellquist H, Skálová A. *Histopathology of the salivary glands.* Heidelberg: Springer; 2014.
20. Hamamoto Y, Harada H, Kohara M, Honma K, Nakatsuka SI, Morii E. Usefulness of immunohistochemistry to distinguish between secretory carcinoma and acinic cell carcinoma in the salivary gland. *Med Mol Morphol.* 2021;54(1):23-30. doi: 10.1007/s00795-020-00256-4
21. García PE, Samar ME, Ávila RE. Le marqueur Ki67 dans les tumeurs des glandes salivaires. Signification pronostique: Etude clinicopathologique. Republic of Moldova: Edition Natre Savoir. Scienica Scripts. Dodo Books Indian Ocean; 2021.
22. Abd Raboh NM, Hakim SA. Diagnostic role of DOG1 and p63 immunohistochemistry in salivary gland carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(8): 9214-22.
23. Schwartz LE, Begum S, Westra WH, Bishop JA. GATA-3 immunohistochemical expression in salivary gland neoplasms. *Head Neck Pathol.* 2013; 7(4):311-5. doi: 10.1007/s12105-013-0442-3
24. Jansen L, Nachtsheim L, Mayer M, Arolt C, Quaas A, Klußmann JP, et al. Klinische und molekulare epidemiologie maligner speicheldrüsentumore. *Laryngorhinootologie.* 2025;104(2):87-93. doi: 10.1055/a-2373-5741
25. Wolk RA, Cipriani NA. Update of newly-recognized salivary gland neoplasms: molecular and immunohistochemical findings and clinical importance. *Histopathology.* 2025; 86(2):183-98. doi: 10.1111/his.15289.
26. Chiosea SI, Griffith C, Assaad A, Seethala RR. Clinicopathological characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Histopathology.* 2012;61(3):387-94. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04232.x
27. Skalova A, Michal M, Simpson RH. Newly described salivary gland tumors. *Mod Pathol.* 2017; 30(s1): S27-S43. doi: 10.1038/modpathol.2016.167
28. Skálová A, Banečková M, Thompson LDR, Ptáková N, Stevens TM, Brcic L, et al. Expanding the molecular spectrum of secretory carcinoma of salivary glands with a Novel VIM-RET fusion. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44:1295-307. doi: 10.1097/PAS.0000000000001535
29. Vander Poorten V, Triantafyllou A, Thompson LD, Bishop J, Hauben E, Hunt J, et al. Salivary acinic cell carcinoma: reappraisal and update. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273(11):3511-31. doi: 10.1007/s00405-015-3855-7
30. Shah AA, Wenig BM, LeGallo RD, Mills SE, Stelow, EB. Morphology in conjunction with immunohistochemistry is sufficient for the diagnosis of mammary analogue secretory carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2015; 9(1):85-95. doi: 10.1007/s12105-014-0557-1
31. Gorbokon N, Timm P, Dum D, Menz A, Büscheck F, Völkel C, et al. Mammaglobin-A expression is highly specific for tumors derived from the breast, the female genital tract, and the salivary gland. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(6):1202. doi: 10.3390/diagnostics13061202
32. Jing Y, Zhou Q, Zhu H, Znahg Y, Song Y, Zhang X, et al. Ki-67 is an independent prognostic marker for the recurrence and relapse of oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2019;17: 974-80. doi: 10.3892/ol.2018.9647
33. Živković N, Kostić M, Cvetanović A, Jovičić Milentijević M, Spacić M, Petrović M, et al. Differential challenges in salivary gland neoplasms. *Arch Biol Sci.* 2021;73:65-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2298/ABS201201002Z>
34. Kuwabara H, Yamamoto K, Terada T, Kawata R, Nagao T, Hirose Y. Hemorrhage of MRI and immunohistochemical panels distinguish secretory carcinoma from acinic cell carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018; 3(4):268-74. doi: 10.1002/liv.2.169
35. Montalvo N, Galarza D, Redrobán L. Secretory carcinoma of the parotid: making the correct diagnosis of a rare salivary gland carcinoma when molecular biology testing is not available. *Case Rep Pathol.* 2019; 2019:5103496. doi: 10.1155/2019/5103496
36. Bill R, Deschler DG, Pittet MJ, Pai SI, Sadow PM, Park JC. Diagnostic challenges and successful organ-preserving therapy in a case of secretory carcinoma of minor salivary glands. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022; 5(3): e1491. doi: 10.1002/cnr.2.1491