

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

Proporción de Ganglios Linfáticos Positivos como Factor Pronóstico de Supervivencia en
Pacientes con Cáncer de las Glándulas Salivales Menores.

Andrés Felipe Chaparro Zaraza

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Cirugía General

Director

Álvaro Antonio Herrera Hernández

Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello

Asesora Epidemiológica y Codirectora

Andrea Carolina Quiroga Centeno

Especialista en Cirugía General

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Posgrado de Cirugía General

Bucaramanga

2024

Dedicatoria

A mis padres, quienes han sido mi faro de amor incondicional y mi fuente constante de inspiración. A través de su tenacidad y sabiduría, me han enseñado que los sueños se alcanzan con esfuerzo y dedicación. Gracias por su apoyo inquebrantable y por ser el sostén de mis aspiraciones.

A mis hermanos, compañeros de vida y cómplices en cada desafío. Su presencia ha sido un recordatorio constante de la importancia de la resiliencia y la solidaridad en el camino hacia el logro de metas.

A mi querida novia, cuya compañía ha iluminado mi jornada y cuyo apoyo ha sido el alivio en los momentos de dificultad. Gracias por ser mi confidente y por caminar a mi lado en este emocionante viaje.

A mis estimados docentes, quienes no solo compartieron sus vastos conocimientos, sino que también guiaron mi crecimiento académico y profesional. Su dedicación y pasión por la enseñanza han dejado una huella imborrable en mi formación como cirujano.

Este trabajo de grado es el resultado de la amalgama de amor, tenacidad y resiliencia que he recibido de mi familia, así como de la valiosa orientación brindada por mis queridos maestros. A todos ustedes, mi eterna gratitud.

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	10
1. Objetivos	13
1.1. Objetivo General	13
1.2. Objetivos Específicos.....	13
2. Planteamiento del Problema de Investigación	13
2.1. Pregunta De Investigación	13
2.2. Justificación	14
3. Marco Teórico.....	14
3.1. Anatomía Quirúrgica	14
3.1.1. Glándulas Salivales	14
3.1.2. Estaciones Ganglionares Del Cuello.....	16
3.2. Neoplasias de Glándulas Salivales Menores.....	17
3.2.1. Epidemiología.....	18
3.2.2. Factores de Riesgo y Etiología	19
3.2.3. Tipo Histológico	20
3.2.4. Estatificación Tumoral.....	22
3.2.5. Tratamiento.....	23
3.2.6. Factores Pronósticos	24
4. Metodología	25
4.1. Tipo de estudio.....	25

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

4.2.	Población y tamaño de muestra	26
4.2.1.	Población a estudio	26
4.2.2.	Criterios de inclusión	26
4.2.3.	Criterios de exclusión	26
4.2.4.	Tamaño de muestra	26
4.3.	Procesamiento de la información	26
4.4.	Análisis de datos	27
5.	Consideraciones Éticas	28
6.	Resultados	30
6.1.	Análisis descriptivo	30
6.2.	Estratificación grupos de riesgo	31
6.3.	Análisis de supervivencia para predecir MEC	33
7.	Discusión	33
8.	Conclusión	35
	Bibliografía	36
	Apéndices	43

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Clasificación histológica de las neoplasias en las glándulas salivares.....	21
Tabla 2. Clasificación grado histológico de las neoplasias en las glándulas salivares.....	21
Tabla 3. Clasificación TNM (AJCC8) para el cáncer de glándulas salivales.....	22
Tabla 4. Estadios tumorales según clasificación TNM (AJCC8) para el cáncer de glándulas salivales.....	23
Tabla 5. Distribución de la localización del tumor primario de pacientes con CGSM base de datos SEER.....	32

Lista de Apéndices

	Pág.
Apéndice A	43

Glosario

Ganglios linfáticos (N): en la clasificación TNM hace referencia a la ausencia o presencia de compromiso ganglionar por el tumor primario.

Metástasis (M): en la clasificación TNM hace referencia a la diseminación o extensión del tumor primario a otra parte del cuerpo.

Número de ganglios linfáticos positivos (NGLP): numero de ganglios linfáticos en los que se encuentra una confirmación histopatológica de compromiso tumoral, representado en la clasificación TNM por la letra “N”.

Proporción de ganglios linfáticos positivos (PGLP): el número de ganglios linfáticos positivos dividido por el número total de ganglios linfáticos resecados.

Tumor (T): en la clasificación TNM hace referencia al tamaño y extensión local del tumor primario.

Resumen

Título: Proporción de Ganglios Linfáticos Positivos Como Factor Pronóstico de Supervivencia en Pacientes Con Cáncer de Las Glándulas Salivales Menores*

Autor: Andrés Felipe Chaparro Zaraza**

Palabras Clave: Glándulas Salivales Menores, Índice Ganglionar, Tasa de Supervivencia, Pronostico, Programa de VERF.

Introducción: El cáncer de glándulas salivales menores (CGSM) constituye una entidad con una incidencia creciente. En la actualidad la estadificación TNM representa la variable de referencia para orientar el pronóstico. El objetivo del presente estudio fue determinar la utilidad pronóstica de la proporción de ganglios linfáticos positivos (PGLP) en comparación con el número de ganglios linfáticos positivos (NGLP).

Métodos: Utilizamos la base de datos Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) para identificar a todos los pacientes con CGSM entre 2000 y 2020. Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre la PGLP y la supervivencia específica a cáncer (SEC). El programa X-tile se utilizó para identificar los valores de corte para PGLP y NGLP en pacientes con CGSM. Se realizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar el efecto del LNR en el pronóstico de SEC. El rendimiento predictivo de los modelos fue determinado mediante el uso del índice C de Harrell.

Resultados: 225 pacientes fueron incluidos (media de edad: 55,3 años; 52,9% mujeres). La mayoría de pacientes fueron clasificados como estadio III (44,0%), siendo el tipo histológico más frecuente la neoplasia mucoepidermoide (40,4%), seguido por el carcinoma adenoide quístico (39,5%). Después de una mediana de seguimiento de 67 meses (Q1:22; Q3:106), el desenlace de mortalidad específica a cáncer (MEC) se presentó en 57 pacientes (25,3%). El análisis de supervivencia sugirió 2% y 5% como los puntos de corte de PGLP para predecir MEC, por tanto, los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la PGLP de la siguiente manera: PGLP <2% (bajo riesgo, n=131), PGLP 2-5% (riesgo intermedio, n=32), PGLP >5% (riesgo alto, n=62). El modelo Cox incluyendo la clasificación LNR mostró una habilidad discriminativa similar en comparación con aquél que incluía el NGLP (0,8527 vs 0,8507, respectivamente. p=0,8).

Discusión: Este estudio sugiere que PGLP es un factor pronostico independiente para MEC en CGSM, con rendimiento comparable a NGLP. La PGLP podría ser especialmente útil en pacientes con muestreo ganglionar limitado, ofreciendo información crucial para definir el pronóstico y estrategias terapéuticas. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar PGLP como un marcador significativo en el manejo de pacientes con CGSM y abren puertas a enfoques terapéuticos más precisos y personalizados.

* Degree project

**Universidad Industrial de Santander. Faculty of Health. School of Medicine. Department of Surgery. Postgraduate in General Surgery. Director: Álvaro Antonio Herrera Hernández, Specialist in Head and Neck Surgery. Epidemiological Advisor and Co-Director: Andrea Carolina Quiroga Centeno, Specialist in General Surgery.

Abstract

Title: Positive Lymph Node Ratio as a Prognostic Factor for Survival in Patients with Minor Salivary Gland Cáncer*

Author: Andrés Felipe Chaparro Zaraza**

Keywords: Positive lymph node number, Lymph node ratio, Log odds of positive lymph nodes, Overall survival, Prognosis, Minor salivary gland carcinoma, SEER database.

Introduction: Minor salivary gland cancer (MSGC) constitutes an entity with a rising incidence. Currently, TNM staging represents the reference variable to guide the prognosis. The aim of this study was to determine the prognostic utility of the Positive Lymph Node Ratio (PLNR) compared to the Positive Lymph Node Number (PLNN).

Methods: We utilized the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database to identify all patients with MSGC between 2000 and 2020. Logistic regression analysis was performed to assess the association between PLNR and overall survival (OS) and cancer-specific survival (CSS). The X-tile program was used to identify cutoff values for PLNR and PLNN in MSGC patients. Cox proportional hazards regression models were conducted to determine the effect of Lymph Node Ratio (LNR) on CSS prognosis. The predictive performance of the models was determined using the Harrell's C-index.

Results: 225 patients were included (mean age: 55.3 years; 52.9% women). The majority of patients were classified as stage III (44.0%), with the most frequent histological type being mucoepidermoid neoplasia (40.4%), followed by adenoid cystic carcinoma (39.5%). After a median follow-up of 67 months (Q1:22; Q3:106), the outcome of cancer-specific mortality (CSM) occurred in 57 patients (25.3%). Survival analysis suggested that 2% and 5% were the cutoff points for predicting CSM, therefore, patients were classified according to the LNR as follows: LNR <2% (low risk, n=131), LNR 2-5% (intermediate risk, n=32), LNR >5% (high risk, n=62). The Cox model including LNR classification showed a similar discriminative ability compared to the one that included NGLP (0.8527 vs. 0.8507, respectively; p=0.8).

Discussion: This study suggests that PLNR is an independent prognostic factor for CSM in MSGC, with performance comparable to PLNN. PLNR could be particularly useful in patients with limited lymph node sampling, providing crucial information to define prognosis and therapeutic strategies. These findings highlight the importance of considering PLNR as a significant marker in the management of patients with MSGC and open doors to more precise and personalized therapeutic approaches.

* Degree project

**Universidad Industrial de Santander. Faculty of Health. School of Medicine. Department of Surgery. Postgraduate in General Surgery. Director: Álvaro Antonio Herrera Hernández, Specialist in Head and Neck Surgery. Epidemiological Advisor and Co-Director: Andrea Carolina Quiroga Centeno, Specialist in General Surgery.

Introducción

Las glándulas salivales desempeñan un papel crucial en la provisión de humedad a la cavidad bucal y en la facilitación del proceso digestivo inicial. Este complejo sistema glandular, está conformado por glándulas mayores y menores. Las glándulas salivales menores se distribuyen en gran número bajo la mucosa de las vías respiratorias y digestivas superiores(1–4).

Las neoplasias de glándulas salivales menores (NGSM) constituyen un conjunto heterogéneo de tumores, presentando una diversidad marcada en histología, manifestaciones clínicas, respuestas a tratamientos y pronósticos. A pesar de una incidencia baja, se ha evidenciado en la literatura un incremento de la misma en las últimas décadas. El tipo histológico más frecuente de las NGSM de comportamiento benigno es el adenoma pleomorfo, mientras que el carcinoma mucoepidermoide y el adenoide quístico son los tipos histológicos malignos más comunes(5).

La etiología exacta de las NGSM es desconocida; sin embargo, se han identificado factores de riesgo y protectores(6). La exposición a radiación, el sexo masculino, un IMC alto, antecedentes personales y familiares de cáncer, virus de Epstein Barr, así como ciertos antecedentes laborales en industrias específicas, están asociados con un mayor riesgo(7–9). Por otro lado, se destaca que el aumento del consumo de frutas y verduras ricas en vitamina C y la disminución de alimentos ricos en colesterol, podrían disminuir el riesgo en hasta 70 %(10).

Actualmente el tratamiento principal para el CGSM consiste en la resección quirúrgica del tumor. Según el estadio clínico, el vaciamiento ganglionar del cuello puede ser considerado(11–13). La radioterapia puede usarse como terapia adyuvante, especialmente en pacientes de alto riesgo, y en algunos casos se complementa con quimioterapia(11–13). La

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

disección radical del cuello terapéutica es mandatoria en casos de metástasis ganglionar, mientras que en casos sin evidencia clínica de enfermedad cervical, el manejo es controvertido(11–17).

Como predictores importantes de supervivencia destaca la edad de presentación, la localización y estadio del tumor, la histología y la invasión linfovascular(6,13). De igual manera esta descrita una estrecha relación del pronóstico con la metástasis a ganglios linfáticos, por lo que el estudio de los ganglios linfáticos en el examen patológico, se ha investigado como predictor útil de resultados de supervivencia en varios tipos de cáncer(18,19).

En la literatura se destacan dos variables relacionadas con el compromiso tumoral en ganglios linfáticos: el número de ganglios linfáticos positivos (pN del TNM del AJCC) y la proporción de ganglios linfáticos positivos (PGLP). Estas variables han demostrado ser predictores independientes de supervivencia y recurrencia en cánceres de cabeza y cuello, así como en neoplasias torácicas y abdominales(20,21). Suzuki et al realizaron un estudio con n=44 pacientes con CGSM, evidenciando que la $PGLP \geq 0,05$ se asoció con mayor mortalidad específica al cáncer, menor tiempo libre de enfermedad y menor supervivencia general en el análisis multivariado(22).

Aunque se ha investigado ampliamente el papel de PGLP en otros tipos de cáncer, solo existe una publicación en relación a pacientes con diagnóstico de CGSM, el cual fue realizado con una muestra reducida. Es por esto por lo que se hace necesario realizar un estudio con una fuente de información significativa como lo es la base de datos de vigilancia, epidemiología y desenlaces (Surveillance, Epidemiology, and End Results {SEER, por sus siglas en inglés}), del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América (EUA); esto con el propósito de

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

establecer si la PGLP representa un factor pronóstico independiente para mortalidad, así como identificar los puntos de corte óptimos para estratificar el riesgo de estos pacientes.

1. Objetivos

1.1. Objetivo General

Definir si la proporción de ganglios linfáticos positivos (PGLP) representa una medida útil para predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer de glándulas salivales menores (CGSM).

1.2. Objetivos Específicos

- Evaluar la utilidad de la PGLP en la supervivencia específica al cáncer en pacientes con CGSM con metástasis ganglionar.
- Comparar la capacidad predictiva de la PGLP con aquella de pN (del TNM, AJCC) para el desenlace de mortalidad asociada a cáncer.
- Identificar los puntos de corte óptimos para la PGLP que estratifican a los pacientes según el riesgo mortalidad.
- Identificar factores asociados para metástasis ganglionar.

2. Planteamiento del Problema de Investigación

2.1. Pregunta De Investigación

¿Es la proporción de ganglios linfáticos positivos (PGLP), en comparación con el número de ganglios linfáticos positivos (NGLP) (pN, del TNM del AJCC) un factor pronóstico de supervivencia comparable o superior en los pacientes con cáncer de glándulas salivales menores (CGSM)?

2.2. Justificación

El cáncer de glándulas salivales menores (CGSM) es una patología poco frecuente, sin embargo, genera particular interés dado la importante variabilidad en presentación clínica, el tipo histológico, el comportamiento y las posibilidades terapéuticas. Estudios previos han demostrado que la edad, el grado tumoral y el sistema clásico de estadificación de tumores (pT), ganglios linfáticos (pN) y metástasis (pM) (TNM del Comité Conjunto Americano en Cáncer [AJCC, por sus siglas en inglés]) son factores pronósticos independientes para pacientes con CGSM. Adicionalmente, algunos autores han sugerido que la extensión tumoral a ganglios linfáticos está íntimamente relacionada con mayor recurrencia tumoral y mortalidad en estos pacientes.

Recientemente, la proporción de ganglios linfáticos positivos (PGLP) se ha identificado como un factor pronóstico de supervivencia en varios tipos de cáncer, incluyendo otros cánceres de cabeza y cuello, como el cáncer de tiroides y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Además, algunos estudios han sugerido que la PGLP podría ser un factor pronóstico superior al pN y al TNM. No obstante, hasta el día de hoy se desconocen las implicaciones que tiene la PGLP en los pacientes con CGSM, por lo cual, el objetivo del presente trabajo de investigación es determinar su utilidad en la supervivencia de los pacientes con cáncer de glándulas salivales menores.

3. Marco Teórico

3.1. Anatomía Quirúrgica

3.1.1. Glándulas Salivales

Las glándulas salivales son un sistema glandular secretor que se encuentra distribuido a lo largo de toda la cabeza y el cuello, cuya función principal es la de proveer humedad a la

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

cavidad bucal y ayudar en el proceso inicial de la digestión(1,2). Las glándulas salivales se dividen en mayores y menores, siendo las primeras, tres pares de glándulas salivales: las parótidas, las submandibulares y las sublinguales; las glándulas salivales menores constan de aproximadamente 800 a 1.500 glándulas localizadas bajo la mucosa de las vías respiratorias y digestivas superiores que recorren las fosas nasales, los senos paranasales, la nasofaringe, la cavidad bucal, la orofaringe, la hipofaringe la laringe y la tráquea(1-3). Estas últimas son más numerosas en la unión del paladar duro y blando, labios y mucosa bucal(4).

Las glándulas salivares menores tienen un diámetro de 1 a 5 mm, con ubicación usual en la submucosa y carecen de cápsulas verdaderas, por lo que se encuentran rodeadas de tejido conjuntivo o entre las fibras musculares(23). El parénquima de estas glándulas está organizado en estructuras similares a lóbulos, con conductos y terminales secretores que se exteriorizan de forma individual en la superficie de la mucosa(24). Estas glándulas poseen células secretoras de gran tamaño, cuyo núcleo se encuentra aplanado contra la superficie basal y el citoplasma apical está cubierto de grandes gránulos pálidos(25). La mayoría de las glándulas menores son predominantemente de carácter mucoso; las localizadas en labios, la mucosa bucal y las caras laterales de la lengua son seromucosas, mientras que las de la cara ventral de la lengua, el paladar, el área glossofaríngea y la almohadilla retromolar son predominantemente mucosas. Únicamente las glándulas salivales relacionadas con las papilas circunvaladas, también conocidas como glándulas de von Ebner, son de tipo seroso(4,24).

El producto de estas glándulas contribuye al 10% del volumen total de la saliva(26). Sin embargo, la saliva producida por estas glándulas crea una delgada película lubricante que recubre las mucosas orales, evitando síntomas de boca seca. Igualmente, estas glándulas también

secretan altas concentraciones de inmunoglobulina A, desempeñando un papel importante en la protección de la mucosa oral(27).

3.1.2. Estaciones Ganglionares Del Cuello

El cuello presenta una importante red de ganglios linfáticos, los cuales a lo largo de la historia se han tratado de agrupar y estandarizar en niveles oncológicos de manera que fueran fácilmente identificables durante las intervenciones quirúrgicas. La primera descripción anatómica fue realizada en el año 1987 por la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello y la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, utilizando un sistema numérico romano que los dividió en 6 niveles del I al VII(28–30). Actualmente la clasificación aceptada es la reportada por la American Joint Committee of Cancer (AJCC) octava edición, del 2017, así logrando uniformidad en las descripciones clínicas, de manera que permite seleccionar y documentar la linfadenectomía ideal en cada manejo quirúrgico(31,32). Esta clasificación esta detallada de la siguiente manera:

- Nivel I: El cual se encuentra subdividido en dos grupos, ganglios linfáticos submentonianos (nivel IA) y submandibulares (nivel IB)(30,32).
- Nivel II: Hace referencia a los ganglios localizados a nivel del tercio superior de la vena yugular interna; el limite anterior es el musculo esternohiideo y el límite posterior es el borde lateral del músculo esternomastoideo (MECM). Se encuentra subdividido en relación al nervio espinal accesorio, siendo IIA los localizados anterior y IIB los localizados posterior a este(30,32).
- Nivel III: Son los ganglios que se localizan con un límite anterior con el borde lateral del MECM, el límite posterior el borde posterior del MECM; límite superior en relación a una línea

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

horizontal a la altura del hueso hioides y por último el límite inferior que está dado por una línea horizontal a nivel del cartílago cricoides(29,30).

- Nivel IV: Ganglios linfáticos localizados entre el paquete vascular yugulocarotídeo y el MECM. Presentando un límite superior con una línea trazada a nivel del cartílago cricoides; el inferior con la clavícula; límite anterior y posterior con el límite anterior y posterior el borde posterior del MECM respectivamente(29,30).
- Nivel V: Ganglios ubicados en el triángulo posterior del cuello, el borde posterior del MECM como límite anterior, límite posterior el borde anterior del músculo trapecio y de manera inferior delimitada con la clavícula. Se encuentra subdividido por una línea trazada a nivel del cartílago cricoides, siendo VA los localizados superior y VB inferior en relación a esta línea(30,32).
- Nivel VI: Denominados ganglios del compartimiento central del cuello, limitado lateralmente por las vainas carotídeas, arriba por el hueso hioides y abajo por la arteria innominada(29,30,32).
- Nivel VII: Ganglios linfáticos ubicados a nivel del mediastino superior, delimitando superiormente con la arteria innominada e inferior con la cayado aórtico(29,30,32).

3.2. Neoplasias de Glándulas Salivales Menores

Las neoplasias de glándulas salivales constituyen un grupo heterogéneo, incluyendo muchos grupos y subgrupos de tumores. Estos tumores difieren ampliamente entre sí en histología, manifestación clínica, respuesta a diferentes tipos de terapias y pronóstico; variando desde subtipos de comportamiento benigno, mientras que otros son extremadamente agresivos(6,33–36).

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

Los signos y síntomas de estas neoplasias dependen de la ubicación, el tamaño del tumor y del grado de afectación de los órganos adyacentes(37). Los tumores que surgen dentro de la cavidad oral pueden presentarse como una masa submucosa indolora o una ulceración de la mucosa en el paladar, los labios o la mucosa bucal, con una apariencia similar a la metaplasia escamosa de las glándulas salivales o al carcinoma de células escamosas. Los síntomas debidos a tumores más avanzados dependen de la ubicación del tumor y pueden incluir obstrucción nasal, congestión, cambios en la visión o trismus cuando están presentes en la cavidad nasal o el seno maxilar. Los tumores que afectan la nasofaringe suelen ser clínicamente significativos en un estadio avanzado; la invasión de la base del cráneo, la extensión intracraneal o la afectación de los nervios craneales son frecuentes(37,38).

En relación a la diseminación de estos tumores, Los tumores con un alto potencial maligno tienen más probabilidades de comprometer los ganglios linfáticos regionales y dar como resultado una masa palpable, dicho drenaje linfático varía según la ubicación de la glándula salival(39). Así mismo las metástasis a distancia se localizan con mayor frecuencia en el pulmón, seguido del hueso y el hígado(40). El carcinoma adenoide quístico se asocia con un alto riesgo de metástasis a distancia, que pueden ocurrir entre 10 y 20 años después del diagnóstico y tratamiento(41).

3.2.1. Epidemiología

Las NGS son una entidad poco frecuente, correspondiendo a menos del 1% de todas las neoplasias y al 6% de las neoplasias de cabeza y cuello(2,11,33,42). Los tumores de las glándulas salivales menores representan del 15% al 25% de todas las neoplasias de las glándulas salivales(5). No obstante, el 75-85% de estas neoplasias son neoplasias malignas, siendo el lugar

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

más habitual de presentación el paladar, seguido por la lengua, la mucosa de la mejilla y el antro maxilar(1,6,33,35). El tipo histológico más frecuente de las neoplasia de glándulas salivales menores de comportamiento benigno es el adenoma pleomorfo, mientras que el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma adenoide quístico son los tipos histológicos malignos más comunes(5).

La incidencia de las NGSM varía entre 0.4 a 13.5 por cada 100,000 habitantes, con una incidencia en aumento en la últimas décadas(2,12,43). La proporción de presentación hombre/mujer es similar; sin embargo, varios estudios han sugerido una mayor prevalencia en mujeres que en hombres. Su edad media de presentación es de 45 años, con un rango de mayor presentación de los adenomas pleomórficos, mucoepidermoides carcinomas y carcinomas de células acinares entre la tercera y cuarta décadas de la vida(2,6,11,12,44,45). Sin embargo, la distribución de la localización, la edad y el sexo de los pacientes afectados varían de acuerdo a la raza, el tipo histológico y la ubicación geográfica(2,46,47).

3.2.2. Factores de Riesgo y Etiología

Las causas del cáncer de las glándulas salivales son ampliamente desconocidas.(6) No obstante, se han descrito factores que aumentan o disminuyen el riesgo de padecer este tipo de neoplasias(48). Por una parte, se ha estudiado que la exposición a radiación aumenta el riesgo de tumores malignos de glándulas salivales; esto se evidenció en estudios realizados en sobrevivientes de la bomba atómica en Japón y en pacientes que recibieron irradiación en la cabeza y el cuello durante la infancia como manejo de patologías benignas(7). Igualmente se ha descrito como factor de riesgo el antecedente personal de neoplasias previas; especialmente aquellas cuya etiología se relaciona con inmunosupresión, el virus de Epstein Barr y radiación

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

ultravioleta(7-9). También, se ha demostrado un aumento de incidencia de carcinoma de las glándulas salivales en personas con ciertos antecedentes laborales; dentro de los que se encuentran el trabajo en industrias que fabrican caucho y aquellas que manipulan compuestos de níquel; igualmente, peluquerías y salones de belleza y exposición ocupacional a la radiación ionizante o al formaldehído(6). Así mismo, se han descrito el sexo masculino, un índice de masa corporal (IMC) alto y los antecedentes familiares de cáncer como otros factores que aumentan el riesgo de padecer estas neoplasias(49).

Por otra parte, el aumento de consumo de frutas y verduras ricas en vitamina C y la disminución de consumo de alimentos ricos en colesterol se consideran factores que ayudan prevenir las neoplasias de las glándulas salivales(50). De hecho, un estudio reveló un efecto protector significativo específicamente con el consumo de vegetales de color amarillo oscuro e hígado, con una reducción de alrededor del 70 % del riesgo de cáncer de las glándulas salivales (10).

3.2.3. Tipo Histológico

De acuerdo con la clasificación de la OMS 2005, existen 24 subtipos diferentes de tumores benignos y malignos de las glándulas salivales (**Tabla 1**)(1,4,33,36).

Así mismo se ha propuesto un sistema de clasificación histológica en el que las neoplasias malignas de las glándulas salivales se clasifican como de grado alto o de grado bajo a intermedio según el comportamiento clínico y los resultados (**Tabla 2**)(4,6).

El estudio histopatológico pueden incorporar descripciones de tasas de mitosis de alto, intermedio y bajo grado en su análisis(36).

Tabla 1

Clasificación histológica de las neoplasias en las glándulas salivales.

Benignos	Malignos
<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma pleomorfo • Mioepitelioma • Adenoma basocelular • Tumor de Warthin • Oncocitoma • Linfadenoma • Cistoadenoma • Sialadenoma • Papilomas ductales • Adenoma sebáceo • Adenoma canalicular y otros adenomas ductales 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma mucoepidermoide • Carcinoma quístico adenoide • Carcinoma de células acinares • Adenocarcinoma polimorfo • Carcinoma de células claras • Carcinoma de células basales • Carcinoma intraductal • Adenocarcinoma • Carcinoma de conducto salival • Carcinoma mioepitelial • Carcinoma epitelial-mioepitelial • Carcinoma ex adenoma pleomorfo • Carcinoma secretor • Adenocarcinoma sebáceo • carcinosarcoma • Carcinoma pobremente diferenciado • Carcinoma linfoepitelial • Carcinoma de células escamosas • Carcinoma oncocítico • Potencial maligno incierto • Sialoblastoma

Nota. Adaptado de “WHO Classification of Head and Neck Tumours 2017”.

Tabla 2

Clasificación grado histológico de las neoplasias en las glándulas salivares.

Grado alto	Grado Bajo a Intermedio
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma mucoepidermoide de alto grado • Carcinoma de conducto salival • Carcinoma quístico adenoide • Carcinoma ex-adenoma pleomorfo • Carcinoma de células escamosas • Carcinoma anaplásico o indiferenciado • Carcinoma mixto maligno 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado • Carcinoma de células acinares • Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado • Carcinoma epitelial-mioepitelial

Nota. Adaptado de “WHO Classification of Head and Neck Tumours 2017”.

3.2.4. Estatificación Tumoral

La clasificación TNM actualmente se realiza según la octava edición de la AJCC para el cáncer de glándulas salivales (**Tabla 3 y 4**)(31).

Tabla 3

Clasificación TNM (AJCC8) para el cáncer de glándulas salivales.

T: Tumor primario	
Tx	El tumor no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor Primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor <2 cm en su dimensión mayor sin extensión extraparenquimatosa
T2	Tumor >2 hasta 4 cm en su dimensión mayor sin extensión extraparenquimatosa
T3	Tumor > 4 cm sin extensión extraparenquimatosa o tumor de cualquier tamaño con extensión mínima extraparenquimatosa
T4a	Tumor de cualquier tamaño que invade piel, mandíbula, canal auditivo externo y/o nervio facial.
T4b	Tumor que invade base de cráneo y/o placas pterigoideas y/o envuelve la arteria carótida
N: Adenopatías	
Nx	No puede ser evaluado
N0	No metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su mayor dimensión y sin extensión extranodal (EEN) (-)
N2a	Metástasis en un único ganglio ipsilateral de 3 cm o menos en su mayor dimensión y EEN (+); o un solo ganglio ipsilateral de más de 3 cm, pero no mayor de 6 cm en su dimensión máxima y EEN (-)
N2b	Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y EEN (-)
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y EEN (-)
N3b	Metástasis en un único nódulo ipsilateral mayor de 3 cm en su mayor dimensión y EEN (+); o múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales cualquiera con EEN (+)
M: Metástasis a distancia	
M0	No metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Nota. Adaptado del “AJCC Cancer Staging Manual (8th edition) 2017”.

Tabla 4

Estadios tumorales según clasificación TNM (AJCC8) para el cáncer de glándulas salivales.

Estadio	TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0
	T0-T3 N1 M0
IVA	T4a N0-N1 M0
	T0-T4a N2 M0
IVB	T0-T4b N3 M0
	T4b N0-N3b M0
IVC	T0-T4b N0-N3b M1

Nota. Adaptado del “AJCC Cancer Staging Manual (8th edition) 2017”.

3.2.5. Tratamiento

En la actualidad el tratamiento de elección se basa en la resección quirúrgica del tumor, a veces complementado con disección del cuello para resecar las metástasis ganglionares del cuello. Idealmente, el manejo quirúrgico debe ser lo suficientemente radical para lograr una erradicación completa de la enfermedad y a su vez, minimizar la morbilidad relacionada con la enfermedad y con el tratamiento. Se considera adecuado un margen de resección superior a 1 cm para la mayoría de estos tumores, excepto el carcinoma adenoide quístico donde se plantea la necesidad de una resección amplia con márgenes de 2 a 3 cm(6,11–13).

En general la consideración del uso de la radioterapia como terapia adyuvante en los pacientes de alto riesgo de recidiva tumoral puede estar dirigida al lecho del tumor o nivel del cuello con el fin de disminuir el riesgo de recaída tumoral, en algunas ocasiones se adiciona manejo con quimioterapia(11–13).

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

En cuanto al manejo es claro, según los consensos a nivel mundial, que en los casos de enfermedad con metástasis ganglionar a nivel del cuello, es mandatorio la realización de una disección radical del cuello terapéutica donde se plantea realizar escisión de los niveles ganglionares I-V, en conjunto con la resección tumoral(6,11–13).

En el caso contrario, cuando no existe evidencia clínica ni imagenológica de enfermedad tumoral a nivel cervical (N₀), la disección ganglionar del cuello rutinaria en la actualidad es controvertida y no existe consenso en cuanto al manejo ideal a realizar(12–17). En la literatura actual se plantea la posibilidad de realizar ya sea vaciamiento ganglionar selectivo, manejo adyuvante con radioterapia sin disección cervical o adoptar un manejo expectante con un protocolo de seguimiento estricto(12,17).

3.2.6. Factores Pronósticos

La edad de presentación, el estadio del tumor, la histología, la clasificación, la invasión linfovascular y la afectación de los ganglios cervicales son los predictores de supervivencia más importantes relacionados con los tumores de glándulas salivales (6,13).

En relación con los carcinomas de glándulas salivales menores, la edad mayor de 75 años, la localización del tumor (p. ej., laringe, cavidad nasal, seno paranasal); el histotipo (carcinoma quístico adenoide, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y otros tumores raros), el estadio en el momento del diagnóstico y el grado tumoral, son factores pronóstico conocidos(6,51). También se ha sugerido que la metástasis en ganglios linfáticos está íntimamente relacionada con el pronóstico, por lo que el estudio de los ganglios linfáticos en el examen patológico, se ha investigado como predictor útil de resultados de supervivencia en varios tipos de cáncer(18,19).

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

Existen en la literatura dos variables representativas de los ganglios linfáticos: el número de ganglios linfáticos positivos (pN, del TNM del Comité Conjunto Americano en Cáncer [AJCC, por sus siglas en inglés]) y la proporción de ganglios linfáticos positivos (PGLP). Dichas variables han demostrado ser predictores independientes de supervivencia y recaída tumoral en otros cánceres de cabeza y cuello, así como en neoplasias torácicas y abdominales (cáncer de mama, pulmón, tiroides, etc.)(20,21,52).

Un estudio realizado por Kai Qian et al., en relación a glándulas salivales mayores mostró que un NGLP > 4 y PGLP > 0,15 fueron indicadores pronósticos de supervivencia específica del cáncer(53). De manera muy similar, Suzuki et al analizaron 44 pacientes con NGSM, evidenciando que la PGLP $\geq 0,05$ se asoció con una supervivencia específica a cancer menor (Hazard ratio(HR) = 7,90, intervalo de confianza(IC) del 95 % = 1,54–57,1), así como una menor supervivencia libre de enfermedad (HR= 4,15, IC95 % = 1,48–11,2) y una menor supervivencia general (HR= 4,84, IC95 % = 1,05–24,8) en el análisis multivariado(22). Sin embargo, hasta el momento no se ha estudiado el papel de la PGLP como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con diagnóstico de CGSM en una población mayor.

4. Metodología

4.1. Tipo de estudio

Estudio de cohorte retrospectiva, en el cual la exposición fue la proporción de ganglios linfáticos positivos.

4.2. Población y tamaño de muestra

4.2.1. Población a estudio

Se incluyeron los datos de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Glándulas Salivales Menores (CGSM) que se encontraban registrados en la base de datos de acceso libre a investigadores, de vigilancia, epidemiología y desenlaces (Surveillance, Epidemiology, and End Results {SEER, por sus siglas en inglés}), del Instituto Nacional de Cáncer de los EUA.

4.2.2. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CGSM registrados entre el 2000 y 2020.
- Pacientes tratados con resección quirúrgica más vaciamiento linfático de cuello.
- Confirmación histopatológica de CGSM como neoplasia primaria y única.

4.2.3. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de CGSM con información incompleta relacionada con seguimiento o supervivencia.
- Fallecimiento durante el primer mes de seguimiento.

4.2.4. Tamaño de muestra

Dado el tipo de estudio y que se utilizó la base de datos SEER se incluyeron la totalidad de los pacientes registrados, por lo que no se hizo necesario el cálculo del tamaño de muestra.

4.3. Procesamiento de la información

Para la obtención de la información del presente estudio se utilizó el software, de acceso libre a investigadores, SEER*Stat versión 8.3.6.1 (<https://seer.cancer.gov/seerstat/>). Se filtró

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

inicialmente por sitio primario del tumor, incluyendo únicamente aquellos que tenían como origen alguna de las glándulas salivales menores en orofaringe. A partir de los resultados obtenidos se incluyeron sólo aquellos registros con una confirmación histopatológica de la neoplasia, un seguimiento completo y la disponibilidad de la causa de muerte en el registro. Finalmente, se excluyeron aquellos pacientes en los que la neoplasia maligna de glándulas salivares menores (CGSM) no representó el tumor primario, aquellos en los que no existan datos sobre las características del tumor (tamaño, grado histológico o extensión) y aquellos que fallecieron durante el primer mes de seguimiento.

4.4. Análisis de datos

En cuanto a la estadística descriptiva, las variables categóricas se describieron como números absolutos y proporciones, y las variables continuas se representaron como medias con su respectiva desviación estándar (DE). Se calculó para cada paciente la proporción de ganglios linfáticos (PGLP), definido como el número de ganglios linfáticos positivos dividido por el número total de ganglios linfáticos resecados. Los puntos de corte óptimos de la PGLP se determinaron con el programa X-tile, y estos valores se utilizaron para la clasificación de la PGLP.

Las diferencias en la distribución de la PGLP entre los parámetros histopatológicos se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado. El resultado primario fue la asociación entre la PGLP y la supervivencia global (SG) y la supervivencia específica del cáncer (SEC). Se empleó el método de Kaplan-Meier para trazar las curvas de supervivencia y la prueba de log-rank para las comparaciones estadísticas. También realizamos un análisis multivariado de regresión de Cox para identificar factores de riesgo independientes que afectaron a la SG y la SEC, incorporando

la clasificación de PGLP como covariable. Para este fin, se identificó el predictor que tuvo la mayor capacidad discriminativa para el desenlace de sobrevida en el análisis bivariado y se incluyó primero en el modelo multivariado; a partir de allí se incluyeron las variables con un valor de $p < 0.2$ en el análisis bivariado en función del valor de su AUC. Una variable se conservó en el modelo multivariado, si su inclusión en el mismo se asoció a un aumento significativo en el AUC y el valor de p permanece por debajo de 0.1. La inclusión de variables en el modelo multivariado finalizó cuando el agregar una nueva al mismo no se asoció a un incremento significativo del AUC del modelo. En base a si la PGLP permaneció en el modelo multivariado o no, pudimos entender si esta representaba efectivamente un potencial predictor independiente de mortalidad en esta población.

Con el fin de comparar la calidad de los diferentes modelos estadísticos, se calculó el criterio de información de Akaike (AIC), donde un valor menor indica un mejor ajuste para predecir el resultado de supervivencia. Se calcularon los cocientes de riesgos (CRI) junto con sus IC del 95% para medir la asociación entre la PGLP y los resultados de supervivencia.

La significancia estadística se estableció con un valor $P < 0,05$, y todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico R (versión 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

5. Consideraciones Éticas

Este protocolo de investigación clínica fue adherente tanto en su diseño como en la ejecución, siguiendo los principios establecidos en los lineamientos de Buenas Prácticas Clínicas del Comité Internacional de Armonización y los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

También se ajustó a las pautas CIOMS y a la Resolución 8430 de octubre 4 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

De acuerdo con la resolución número 8430 de 1993, se estableció que el estudio correspondía a una investigación "sin riesgo", ya que los datos fueron tomados de una base de datos previamente anonimizada y no se realizaron intervenciones ni modificaciones de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los pacientes en el estudio.

Adicionalmente, en cumplimiento con los aspectos mencionados en el Artículo 6 de la presente Resolución, el estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

- No se afectó el principio de no maleficencia, dado que era un estudio de tipo cohorte retrospectivo, en donde no se ocasionó daño hacia los pacientes involucrados en el estudio, los esquemas terapéuticos no se afectaron, ni se indagó personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible.
- No se afectó el principio de Autonomía, ya que, en este estudio, no se realizó modificación de la intervención y/o toma de decisiones frente a los pacientes involucrados. En cuanto a la información confidencial de los pacientes, no se tuvo información del nombre o número de identificación, ya que los datos fueron tomados de una base de datos previamente anonimizada.
- No se afectó el principio de Justicia, ya que no se expuso a los individuos a una situación de riesgo real o potencial y no se sacó ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de los pacientes con motivo de esta investigación.

- Este estudio no tuvo efecto directo sobre el principio de Beneficencia, ya que era un estudio cohorte retrospectivo. El beneficio para este tipo de pacientes fue indirecto y derivado de las ventajas potenciales que podrían resultar de la obtención de nuevo conocimiento.
- El presente trabajo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Científica (CEINCI) de la Universidad Industrial de Santander.
- Los investigadores participantes en este estudio tenían idoneidad en su formación académica y en buenas prácticas clínicas (BPC) y no presentaban conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación.

6. Resultados

6.1. Análisis descriptivo

De la totalidad de los pacientes registrados en la base de datos SEER, 225 cumplieron los criterios de selección para ser incluidos en el presente estudio. De estos la mayoría fueron mujeres (52.9%; n=119), mientras que la edad promedio fue de 55.3 años (DE: 14.4). La localización primaria del tumor más frecuente fue la base de la lengua (28%; n=63), seguido de el paladar duro (17.3%; n=39), la mucosa de la mejilla (14.2%; n=32), el área retromolar (12.4%; n=28), el paladar blando (5.3%; n=12), la encía inferior (3.6%; n=8) y otros. El tipo histológico más común fue el carcinoma mucoepidermoide (40.4%; n=91), seguido del carcinoma adenoide quístico (39.6%; n=89), el adenocarcinoma (11.6%; n=26), el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado (7.6%; n=17) y en menor medida el carcinoma epitelial-mioepitelial (0.4%; n=1) y el carcinoma de células acinares 0.4%; n=1) (**Tabla 5**).

En cuanto al tamaño tumoral la mayoría de los pacientes se catalogó en el grupo T1 (28.4%; n=64) y T2 (28.4%; n=64), siendo el 12.4% (n=28) los correspondientes al grupo T3,

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

por último, los tumores que se clasificaron como T4a y T4b, fueron el 21,3% (n=48) y 9.3% (n=21) respectivamente. Con mayor frecuencia (55.6%; n=125) los pacientes no presentaron metástasis a ganglios linfáticos regionales (N0), seguido de N2 (22.7%; n=51), N1 (17.3%; n=39) y por último N3 (4.4%; n=10). Además, la ausencia de compromiso metastásico a distancia (M0) fue más común en nuestro grupo de pacientes (93.3%; n=210). Con lo anteriormente mencionado se pueden agrupar dichos pacientes según estadificación oncológica; documentando que la mayoría de los pacientes presentó un compromiso regional (41.3%; n=93), seguido por un compromiso localizado (29.8%; n= 67) y por último un compromiso a distancia (28.9%; n=65) (**Tabla 5**).

En relación a tratamiento complementario al manejo quirúrgico, en nuestra población, la mayoría de los pacientes recibió manejo con radioterapia (71.7%; n=161), mientras que a un pequeño porcentaje le fue suministrada quimioterapia (14.7%; n=33). Además, la mediana de tiempo de supervivencia fue de 71,5 meses (DE 54,8) y la incidencia de MEC fue de 25.3% (n=57).

6.2. Estratificación grupos de riesgo

Al realizar la estratificación por grupos de riesgo de mortalidad específica a cáncer utilizando el programa “X TILE” se determinó que dos puntos de corte de PGLP en 2% y 5% ofrecían el mejor rendimiento para predecir el desenlace evaluado. Según esto, los pacientes fueron clasificados de la siguiente manera: PGLP <2% (bajo riesgo, n=131), PGLP 2-5% (riesgo intermedio, n=32) y PGLP >5% (riesgo alto, n=62).

Tabla 5

Distribución pacientes con CGSM base de datos SEER.

Variable	Frecuencia (%)
Localización	
Base de la lengua	63 (28%)
Paladar duro	39 (17.3%)
Mucosa de la mejilla	32 (14.2%)
Area retromolar	28 (12.4%)
Paladar blando	12 (5.3%)
Encía inferior	8 (3.6%)
2/3 anteriores de la lengua	6 (2.7%)
Lesión superpuesta	6 (2.7%)
Borde de la lengua	5 (2.7%)
Otros	26 (11,5)
Tipo Histológico	
Carcinoma mucoepidermoide	91 (40.4%)
Carcinoma adenoide quístico	89 (39.6%)
Adenocarcinoma	26 (11.6%)
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado	17 (7.6%)
Carcinoma epitelial-mioepitelial	1 (0.4%)
Carcinoma de células acinares	1 (0.4%)
Tamaño tumoral (T)	
T1	64 (28.4%)
T2	64 (28.4%)
T3	28 (12.4%)
T4a	48 (21,3%)
T4b	21 (9.3%)
Compromiso ganglionar (N)	
N0	125 (55.6%)
N1	39 (17.3%)
N2	51 (22.7%)
N3	10 (4.4%)
Metástasis (M)	
M0	210 (93.3%)
M1	15 (6,7%)
Compromiso oncológico	
Localizado	67 (29.8%)
Regional	93 (41.3%)
A distancia	65 (28.9%)
Terapia adyuvante	
Radioterapia	161 (71.7%)
Quimioterapia	33 (14.7%)

Tomado de base de datos SEER del Instituto Nacional de Cáncer de los EUA.

6.3. Análisis de supervivencia para predecir MEC

Al evaluar las categorías de la PGLP como variable independiente en un modelo multivariado de regresión de Cox, en el cual se incluyeron variables de ajuste como la edad, sexo, tipo histológico, clasificación T y M, y el uso de radioterapia y quimioterapia, se evidenció una asociación significativa entre la PGLP y el desenlace de MEC. Sin embargo, al comparar la capacidad discriminatoria (según el área bajo la curva del modelo completo) entre la PGLP (AUC 0.853) y el NGLP (AUC 0.851), no se observaron diferencias significativas. (Valor de $p = 0.802$).

7. Discusión

El presente estudio soporta que la PGLP representa una medida útil para predecir el pronóstico de los pacientes con CGSM, esto evidenciado por su sobresaliente capacidad discriminativa para predecir mortalidad específica a cáncer (MEC). Además, se establecieron tres puntos de corte los cuales permitieron diferenciar tres grupos de riesgo para predecir MEC: bajo riesgo con PGLP <2%, riesgo intermedio PGLP 2-5% y riesgo alto PGLP >5%.

Esta medida ha demostrado ser un predictor significativo independiente de sobrevida y recaída tumoral en otras neoplasias, siendo relevante destacar su papel pronóstico en las neoplasias de cabeza y cuello(21,52,54). Yanhua An et al. (2022) describen su importancia en pacientes con carcinoma medular de tiroides (CMT), documentando una mejor SG y SEC de los pacientes con CMT con PGLP < 15% (20). De manera similar, meta-análisis han evidenciado una estrecha asociación entre la PGLP y la SG para pacientes con carcinoma escamocelular de cavidad oral y carcinoma escamocelular de hipofaringe y laringe, respectivamente(55,56).

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

Así mismo, en relación con neoplasias de las glándulas salivales, la literatura resalta el PGLP como factor pronóstico independiente en pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos. Es así como Kai Qian et al. (2018) realiza un trabajo similar al nuestro basado en la base de datos SEER, el cual se basa en 3046 pacientes con cáncer de glándulas salivales mayores, constatando como un factor predictor para SEC un PGLP $> 15\%$ (53). En relación con CGSM, solo pudimos evidenciar en la literatura un estudio retrospectivo con un total de 44 pacientes, realizado por Suzuki et al. (2021), donde una PGLP $> 5\%$ se asoció con mayor mortalidad específica al cáncer, menor tiempo libre de enfermedad y menor supervivencia general en el análisis multivariante(22).

Los resultados de nuestro estudio están acordes con los reportado por Suzuki et al. (2021), ya que también identificamos una PGLP $> 5\%$ como el punto de corte óptimo para diferenciar los pacientes con alto riesgo de MEC. Adicionalmente, identificamos que pacientes con una PGLP entre 2 y 5% presentaron un riesgo mayor de mortalidad (37.38%) en comparación con un PGLP $< 2\%$ (12.21%) durante una mediana de seguimiento de cinco años, por lo cual describimos dos grupos de riesgo adicional: intermedio y bajo, respectivamente.

SEER representa una base de datos idónea para el análisis de patologías neoplásicas, dada una recolección de datos multicéntrica y estandarizada que permite lograr tamaños de muestra importantes a pesar de tratarse de patologías infrecuentes como es el caso del CGSM. Sin embargo, se reconocen limitaciones inherentes al tipo de estudio retrospectivo en el cual solo se dispone de la información previamente recolectada para su análisis. No obstante, cabe destacar que los factores pronósticos hasta el momento descritos para los pacientes que padecen esta patología (tales como edad, sexo, subtipo histológico y estadificación tumoral) se encontraban

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

incluidos dentro del registro y por tanto pudieron ser tenidos en cuenta al momento de realizar el análisis multivariado.

Los hallazgos documentados en el presente estudio soportan la necesidad del uso de protocolos estandarizados para la evaluación de los ganglios linfáticos por parte de los patólogos. La PGLP representa un parámetro adicional con el cual es posible predecir el riesgo de mortalidad específica a cáncer y con ello ofrecer conductas terapéuticas más personalizadas que busquen mitigarla. Basados en el presente trabajo se justifica la realización de estudios prospectivos en este contexto que soporten la inclusión de este parámetro en los protocolos de manejo de los pacientes con CGSM, pudiendo complementar e incluso influenciar la toma de decisiones terapéuticas y con ello generar un impacto en la sobrevida de los pacientes.

8. Conclusión

Nuestro estudio soporta la capacidad de la proporción de ganglios linfáticos positivos en pacientes con diagnóstico de CGSM, para determinar y clasificar el riesgo de mortalidad específica al cáncer, lo cual puede sumar en la toma de decisiones terapéuticas para estos pacientes. Esta medida demostró un rendimiento pronóstico comparable con el número de ganglios linfáticos positivos.

Bibliografía

1. Shah JP, Patel SG, Singh B. Jatin Shah's head and neck surgery and oncology. Harcourt Brace de Espana. Philadelphia: Elsevier/ Mosby; 2023. 439-473 p.
2. Campolo González A, Ramírez Skinner H, Vargas Díaz, León Ramírez A, Goñi Espildora I, & Solar González A. Perfil epidemiológico de neoplasias epiteliales de glándulas salivales. Rev méd Chile. 2018;146(10):1159-66.
3. Rouvière H, Delmas V, Delmas A. Anatomía Humana Descriptiva, topográfica y funcional. Tomo 1. Cabeza y cuello. 11.^a ed. España: Elsevier Masson; 2005.
4. Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, El-Naggar AK. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4.^a ed. Vol. 9. 2017;
5. Dalgic A, Karakoc O, Aydin U, Hidir Y, Gamsizkan M, Karahatay S, et al. Minor Salivary Gland Neoplasms. Journal of Craniofacial Surgery. 2014;25(3):289.
6. Gatta G, Guzzo M, Locati LD, McGurk M, Prott FJ. Major and minor salivary gland tumours. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2020;152:102959.
7. Schneider AB, Lubin J, Ron E, Abrahams C, Stovall M, Goel A, et al. Salivary Gland Tumors after Childhood Radiation Treatment for Benign Conditions of the Head and Neck: Dose-Response Relationships. Radiation Research. 1998;149(6):625.
8. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958–1996: a search for common mechanisms. Br J Cancer. 2001;85(7):997-1005.
9. Whatley WS, Thompson JW, Rao B. Salivary Gland Tumors in Survivors of Childhood Cancer. Otolaryngol Head neck surg. 2006;134(3):385-8.
10. Zheng W, Shu XO, Ji BT, Gao YT. Diet and other risk factors for cancer of the salivary

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

glands: A population-based case-control study. *Int J Cancer*. 1996;67(2):194-8.

11. Szewczyk M, Golusiński P, Pazdrowski J, Pieńkowski P, Golusiński W. Management of clinically negative neck in salivary gland cancers – elective neck dissection, irradiation, or surveillance? *wo*. 2019;23(3):169-75.
12. Israel Y, Rachmiel A, Gourevich K, Nagler R. Kaplan–Meier analysis of salivary gland tumors: prognosis and long-term survival. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(8):2123-30.
13. Terhaard CHJ, Lubsen H, Van Der Tweel I, Hilgers FJM, Eijkenboom WMH, Marres HAM, et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck*. 2004;26(8):681-93.
14. Green B, Rahimi S, Brennan PA. Current management of the neck in salivary gland carcinomas. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(3):161-6.
15. Medina J, Zbären P, Bradley PJ. Management of Regional Metastases of Malignant Salivary Gland Neoplasms. En: Bradley PJ, Eisele DW, editores. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. S. Karger AG; 2016 [citado 26 de abril de 2023]. p. 132-40. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/442133>
16. Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S142-9.
17. Xiao R, Sethi R, Feng AL, Fontanarosa JB, Deschler DG. The role of elective neck dissection in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope*. 2019;129(9):2094-104.
18. Arslan NC, Sokmen S, Canda AE, Terzi C, Sarioglu S. The prognostic impact of the log odds of positive lymph nodes in colon cancer. *Colorectal Disease*. 2014;16(11):386-92.

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

19. Safi AF, Kauke M, Grandoch A, Nickenig HJ, Drebber U, Zöller J, et al. The importance of log odds of positive lymph nodes for locoregional recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2017;72:48-55.
20. An Y, Lu J, Hu M, Cao Q. A prediction model for the 5-year, 10-year and 20-year mortality of medullary thyroid carcinoma patients based on lymph node ratio and other predictors. *Front Surg*. 2023;9:1044971.
21. Kai L, Zhoumiao C, Shaohua X, Zhao C, Zhijun L, Zhengfu H, et al. The lymph node ratio predicts cancer-specific survival of node-positive non-small cell lung cancer patients: a population-based SEER analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):13.
22. Suzuki H, Sasaki E, Takano G, Goto S, Nishikawa D, Beppu S, et al. Lymph node ratio as a predictor for minor salivary gland cancer in head and neck. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1186.
23. Aframian DJ, Keshet N, Nadler C, Zadik Y, Vered M. Minor salivary glands: Clinical, histological and immunohistochemical features of common and less common pathologies. *Acta Histochemica*. 2019;121(8):151451.
24. Hand AR, Pathmanathanl D, Field RB. Morphological features of the minor salivary glands. *Archives of Oral Biology*. 1999;44.
25. Pinkstaff CA. Serous, seromucous, and special serous cells in salivary glands. *Microsc Res Tech*. 1993;26(1):21-31.
26. Dawes C, Wood CM. The contribution of oral minor mucous gland secretions to the volume of whole saliva in man. *Archives of Oral Biology*. 1973;18(3):337-42.
27. Eliasson L, Carlén A. An update on minor salivary gland secretions: Minor salivary gland secretions. *European Journal of Oral Sciences*. 2010;118(5):435-42.
28. Suen Y, Goepfert H. Standardization of neck dissection. *Head Neck*. 1987;10:75-7.

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

29. Ferlito A, Robbins T, Shah JP. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck*. 2011;33:445-50.
30. Cadena E, Sanabria Á. Disección ganglionar de cuello: conceptos actuales. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2011;15(3):145-54.
31. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer. 2017;
32. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A. Consensus statement on classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134:536-8.
33. Lobo R, Hawk J, Srinivasan A. A Review of Salivary Gland Malignancies. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2018;28(2):171-82.
34. Aro K, Tarkkanen J, Saat R, Saarilahti K, Mäkitie A, Atula T. Submandibular gland cancer: Specific features and treatment considerations. *Head & Neck*. 2018;40(1):154-62.
35. Wang X, Luo Y, Li M, Yan H, Sun M, Fan T. Management of salivary gland carcinomas - a review. *Oncotarget*. 2017;8(3):3946-56.
36. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of head and neck tumors. *Ear Nose Throat J*. 2006;85(2).
37. Eveson JW, Cawson RA. Tumours of the minor (oropharyngeal) salivary glands: a demographic study of 336 cases. *J Oral Pathol Med*. 1985;14(6):500-9.
38. Schramm Jr. VL, Imola MJ. Management of Nasopharyngeal Salivary Gland Malignancy. *The Laryngoscope*. 2001;111(9):1533-44.
39. Xiao CC, Zhan KY, White-Gilbertson SJ, Day TA. Predictors of Nodal Metastasis in

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

Parotid Malignancies. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2016;154(1):121-30.

40. Licitra L, Grandi C, Prott FJ, Schornagel JH, Bruzzi P, Molinari R. Major and minor salivary glands tumours. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2003;45(2):215-25.

41. Dillon PM, Chakraborty S, Moskaluk CA, Joshi PJ, Thomas CY. Adenoid cystic carcinoma: A review of recent advances, molecular targets, and clinical trials. *Head Neck*. 2016;38(4):620-7.

42. Fernández JMT. Incidencia de tumores benignos y malignos de glándulas salivales mayores en el Hospital Central de San Luis Potosí. *Revista ADM*. 2008;65(6):291-5.

43. Kaura A, Kennedy RA, Ali S, Odell E, Simo R, Jeannon JP, et al. Utility of neck dissection for management of carcinoma of the parotid gland. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019;57(10):1039-43.

44. Rivera-Bastidas H, Ocanto RA, Acevedo AM. Intraoral minor salivary gland tumors: a retrospective study of 62 cases in a Venezuelan population. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1996;25(1):1-4.

45. Van Der Wal JE, Snow GB, Van Der Waal I. Histological reclassification of 101 intraoral salivary gland tumours (new WHO classification). *Journal of Clinical Pathology*. 1992;45(9):834-5.

46. Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(3):235-42.

47. Celedón LC, Ojeda ZJP, Agurto VM, Olavarría LC, Paredes WA, Niklischek BE. Tumores de glándulas salivales. Experiencia de 20 años. *Rev Otor Cir Cabeza y Cuello*. 2002;62:255-64.

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

48. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010;74(2):134-48.
49. Forrest J, Campbell P, Kreiger N, Sloan M. Salivary Gland Cancer: An Exploratory Analysis of Dietary Factors. *Nutrition and Cancer*. 2008;60(4):469-73.
50. Hom-Ross PL, Morrow M, Ljung BM. Diet and the Risk of Salivary Gland Cancer. *American Journal of Epidemiology*. 1997;146(2):171-6.
51. Baddour HM, Fedewa SA, Chen AY. Five- and 10-Year Cause-Specific Survival Rates in Carcinoma of the Minor Salivary Gland. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(1):67.
52. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008;144(6):1070-8.
53. Qian K, Sun W, Guo K, Zheng X, Sun T, Chen L, et al. The number and ratio of positive lymph nodes are independent prognostic factors for patients with major salivary gland cancer: Results from the surveillance, epidemiology, and End Results dataset. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;45(6):1025-32.
54. Liu Y, Cui H, Xu X, Liang W. Prognostic value of lymph node density on cancer staging system for gastric cancer without distal metastasis: a population-based analysis of SEER database. *World J Surg Onc*. 2022;20(1):325.
55. Huang TH, Li KY, Choi WS. Lymph node ratio as prognostic variable in oral squamous cell carcinomas: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*. 2019;89:133-43.
56. Abdeyrim, A., He, S., Zhang, Y., Mamtali, G., Asla, A., Yusup, M., & Liu, J. Prognostic value of lymph node ratio in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: a

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

systematic review and meta-analysis. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2020;49(1), 31.

Apéndices

Apéndice A

Variables sociodemográficas y clínicas incluidas en el estudio disponibles en la base de datos, SEER*Stat versión 8.3.6.1.		
Variable	Tipo de variable	Definición
Edad	Cuantitativa discreta ordinal	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico
Género	Cualitativa dicotómica	Sexo del paciente registrado en la historia clínica: hombre o mujer
Raza	Cualitativa politómica	Raza del paciente: Banco, afrodescendiente, latino, otro y sin dato.
Estado marital	Cualitativa politómica	Estado marital del paciente: soltero, casado o sin dato.
Estatus socioeconómico	Cualitativa politómica	Renta familiar media en dólares.
Zona de vivienda	Cualitativa dicotómica	Ubicación poblacional de la vivienda: rural o urbana
Localización del tumor	Cualitativa politómica	Ubicación de la tumoración: las fosas nasales, los senos paranasales, la nasofaringe, la cavidad bucal, la orofaringe, la hipofaringe la laringe y la tráquea
Grado histológico	Cualitativa categórica	Grado histológico tumoral: I, II, III, IV.
Tipo histológico	Cualitativa politómica	Tipo histología reportado en la patología
TNM	Cualitativa categórica	Determinación del tamaño tumoral, presencia de ganglios o metástasis según el AJCC basado en los hallazgos de patología.
Cantidad de ganglios linfáticos en vaciamiento ganglionar	Cuantitativa discreta	Numero de ganglios resecados y reportados en la patología producto del vaciamiento ganglionar
Cantidad de ganglios linfáticos positivos	Cuantitativa nominal	Número de ganglios reportados en la patología con compromiso tumoral
Seguimiento	Cuantitativa nominal	Tiempo de vigilancia y controles en número meses posterior al diagnóstico

PGLP - CÁNCER DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

Tipo de tratamiento	Cualitativa / Cuantitativa	Tipo terapia realizada: Quirúrgica, expectante, radioterapia, reintervención.
Tipo de intervención quirúrgica	Cualitativa politómica	Tipo de cirugía realizada
Mortalidad general	Cualitativa politómica	Fallecimiento del paciente por causas generales diferentes a cáncer: fallecido o vivo
Mortalidad asociada a cáncer	Cualitativa politómica	Fallecimiento del paciente a causa de la patología neoplásica: fallecido o vivo.