

Adenoma pleomorfo palatino. Caso clínico, revisión de la literatura y puesta al día



Vasallo Torres, Francisco Javier
Odontólogo. Profesor Clínica Odontológica Integrada de Adultos. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Estomatología, Anatomía y Embriología Humana. URJC.

López Sánchez, Antonio Francisco
Profesor Contratado Doctor. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Estomatología, Anatomía y Embriología Humana. URJC.

Acero Sanz, Julio
Cirujano Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Gregorio Marañón y Hospital Quirón Madrid. Profesor Asociado Departamento de Cirugía, Universidad Complutense, Madrid.

Hernández Vallejo, Gonzalo
Profesor Titular. Departamento de Estomatología III. Facultad de Odontología. UCM.

Indexada en / Indexed in:

- IME.
- IBECIS.
- LATINDEX.
- GOOGLE ACADÉMICO.

Correspondencia:

Fco. Javier Vasallo Torres
E. Departamental II. Despacho 2.028.
Departamento de Estomatología.
Anatomía y Embriología Humana
Universidad Rey Juan Carlos.
Avda. de Atenas s/n. 28922 Alcorcón (Madrid)
Dirección e-mail: javier.vasallo@urjc.es

Fecha de recepción: 26 de octubre de 2010.
Fecha de aceptación para su publicación: 4 de noviembre de 2010.

VASALLO, F.J., LÓPEZ, A.F., ACERO, J., HERNÁNDEZ, G. Adenoma pleomorfo palatino. Caso clínico, revisión de la literatura y puesta al día. Cient Dent 2010;7;3:203-208.

RESUMEN

El adenoma pleomorfo es el tumor benigno más frecuente de las glándulas salivales, desarrollándose más frecuentemente en la parótida. Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de las glándulas salivales involucradas, así como también del grado de afectación, tamaño, tiempo de evolución y de su crecimiento evolutivo. Tiene mayor prevalencia en mujeres entre la tercera y la sexta década de la vida, siendo infrecuente en niños. Presenta un crecimiento lento y continuo e histológicamente es muy variable, estando constituido por elementos epiteliales y células mioepiteliales, recubierto o no por una pseudocápsula que puede ser atravesada por prolongaciones del tumor. El diagnóstico precoz mediante pruebas de imagen y estudio histológico, es muy importante debido a sus posibles complicaciones, ya que a pesar de ser un tumor benigno, puede presentar transformación maligna en ocasiones. El tratamiento consiste en la exéresis quirúrgica del tumor.

Se presenta un caso de un varón de 25 años, que consulta por la presencia de una tumoración asintomática en paladar de 4 años de evolución. Tras la exéresis completa de la lesión, el estudio histológico confirmó el diagnóstico de adenoma pleomorfo. Se exponen la evolución, tratamiento, las complicaciones inmediatas y la evolución a 24 meses del caso. Se revisan los conceptos actuales clínico-patológicos y de enfoque terapéutico sobre el adenoma pleomorfo, con especial énfasis en su localización intraoral.

PALABRAS CLAVE

Adenoma pleomorfo; Tumor glándulas salivales; Paladar duro.

Pleomorphic Adenoma in the Palatine. Cincical case, literature review and update

ABSTRACT

Pleomorphic adenoma is the most frequent benign tumour of the salivary glands, most frequently developing in the parotid. The clinical manifestations vary depending on the salivary glands involved, as well as the degree of presentation, size, evolution time and its evolutionary growth. It is more prevalent in women in the third and sixth decade of life, and is infrequent in children. It has a slow and continuous growth and histologically it is very variable, consisting of epithelial elements and myoepithelial cells, coated or not by a pseudocapsule that can be pierced by extensions of the tumour. Its early diagnosis through imaging tests and histological study is very important due to its possible complications, since despite being a benign tumour, it can become malignant on occasion. The treatment consists of the surgical excision of the tumour.

There is a discussion of a case of a 25 years old male, who came for a consultation due to the presence of an asymptomatic tumour in the palate which had been developing for 4 years. After the complete removal of the lesion, the



histological study confirmed the diagnosis of pleomorphic adenoma. The evolution, treatment, immediate complications and the evolution of the case over 24 months are discussed. The current clinical-pathological and therapeutic-focussed thinking about pleomorphic adenoma

is reviewed, with a special emphasis on its intraoral location.

KEY WORDS

Pleomorphic adenoma; Salivary gland tumors; Hard palate.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias salivales constituyen alrededor del 3% de todos los tumores y son responsables entre el 2 y el 7% de los cánceres de cabeza y cuello,^{1,2} siendo el adenoma pleomorfo (AP) el más común, representando el 45-89,5% de los tumores de origen glandular en cabeza y cuello según diferentes autores.^{3,4,5} La parótida, con una incidencia alrededor del 70%, es la glándula que más se ve afectada por este tipo de neoplasias^{1,4,6,7} siendo el paladar la localización anatómica principal para los tumores de las glándulas accesorias, apareciendo en éstas en menos del 20% de los casos,^{2,6,8,9} seguida del labio superior.^{10,11} La raza caucásica presenta mayor prevalencia de adenoma pleomorfo que la raza negra,¹² mientras que la afectación tumoral de las glándulas salivales menores presenta una mayor prevalencia en la población china respecto a la europea.¹³

El AP tiene mayor prevalencia en mujeres (3:1) entre la tercera y la sexta década de la vida, con un pico en los cuarenta años.¹⁴⁻¹⁶ Ha sido observado en individuos de todas las edades, incluso en edades muy tempranas que comprenden las primeras décadas de vida.¹⁴⁻¹⁶ A pesar de todo el desarrollo de este tumor es poco común en niños.⁵

Se caracteriza por ser el tumor epitelial benigno más frecuente de las glándulas salivales.^{4,7} Descrito inicialmente por Minsén en 1874, fue Broca quien lo definió como un tumor mixto. Willis en 1948, propuso el término "adenoma pleomorfo".

La presentación más común del AP es la de una tumoración de crecimiento lento y continuo, indolora, redondeada, regular y firme a la palpación, presentando la dificultad del diagnóstico precoz debido a la ausencia de síntomas en estadios iniciales. Generalmente aparece de forma solitaria, siendo rara su presentación múltiple o bilateral.^{1,5,17} Excepcionalmente y sin tratamiento puede alcanzar grandes tamaños.⁴

Histológicamente es muy variable y está constituido por elementos epiteliales y células mioepiteliales, recubier-

to o no por una pseudocápsula que puede ser atravesada por prolongaciones del tumor, creando nuevos focos tumorales.¹⁸ El diagnóstico precoz mediante pruebas de imagen y estudio histológico es muy importante debido a sus posibles complicaciones, ya que a pesar de ser un tumor benigno, presenta en casos muy raros transformación maligna y metástasis (2-23%),^{4,6,19} hecho este más frecuente cuando asienta en las glándulas salivales menores.^{6,13} Tras su excisión quirúrgica, el 43% de los pacientes tienen riesgo de presentar recurrencia, incluso a los 45 años de la aparición de la lesión inicial, relacionada generalmente con la excisión quirúrgica incompleta de la lesión primaria.^{5,14,20}

El objetivo del presente trabajo es realizar una puesta al día a través de una revisión de la literatura sobre el adenoma pleomorfo en cuanto a sus aspectos clínico-patológicos y enfoque terapéutico, así como la presentación de un caso clínico que reúne las características típicas de la localización intraoral.

CASO CLÍNICO

Varón de 25 años, de raza blanca, que acude a consulta por presentar una lesión asintomática en paladar duro de 4 años de evolución. No se ha acompañado de dolor, ulceración o supuración durante este tiempo. El paciente no presentaba alergias medicamentosas conocidas, hábitos nocivos (tabaco, consumo de alcohol y/o drogas), ni refería antecedentes de traumatismos o inflamación previos en la zona de la lesión.

En la exploración intraoral se pudo apreciar una lesión nodular circunscrita en el tercio posterior izquierdo del paladar duro, cerca de la línea de vibración, bien delimitada, de 1,5 x 1,5 cm, con un recubrimiento de mucosa sana de coloración y textura idéntica a la región vecina contralateral (Figura 1). A la palpación la lesión presentaba una consistencia elástica, no siendo desplazable y estando adherida a planos profundos. La exploración periodontal fue normal.

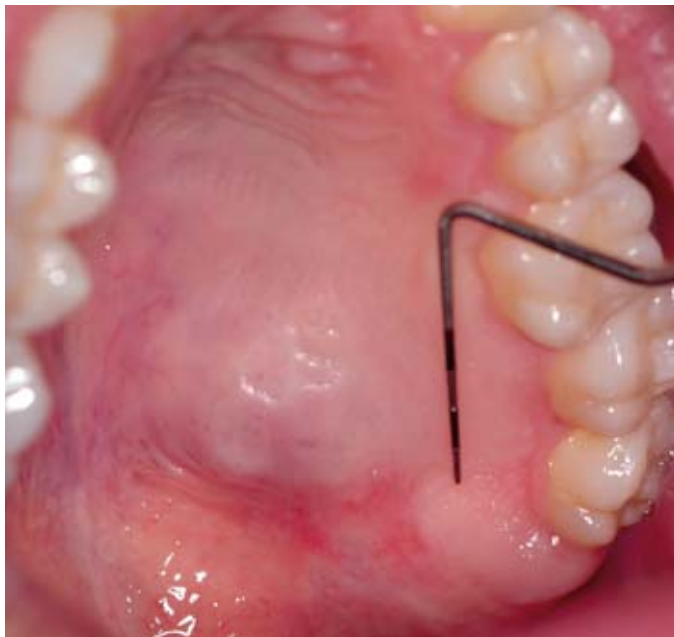


Figura 1. Vista intraoral de la lesión.

La vitalidad dental era positiva en todas los dientes. En la exploración extraoral no se encontraron adenopatías en cadenas cervicales. La analítica sanguínea mostró bioquímica, hemograma y coagulación normales.

El estudio radiográfico mediante ortopantomografía no demostró ausencias dentales ni signos de afectación dental. Se realizó una tomografía computerizada (TAC), donde se observó una zona ósea erosionada en la base del seno maxilar izquierdo y suelo de la cavidad nasal del mismo lado (Figura 2). El diagnóstico de presunción fue de adenoma pleomorfo (AP) palatino. El tratamiento propuesto fue la escisión completa de la lesión y su posterior estudio anatomopatológico, tras previa información al paciente y aceptación del tratamiento por el mismo.

Se procedió a la exéresis quirúrgica completa con un margen de tejido sano circundante junto con la mucosa de recubri-



Figura 2. Corte frontal de la TC. Se observa una reabsorción ósea del hueso maxilar casi en contacto con el seno maxilar.

miento, no utilizando esta para cerrar la herida a fin de evitar recidivas (Figura 3). Se realizó un colgajo palatino de rotación para evitar la comunicación orosinusal (Figura 4).



Figura 3. Pieza quirúrgica.

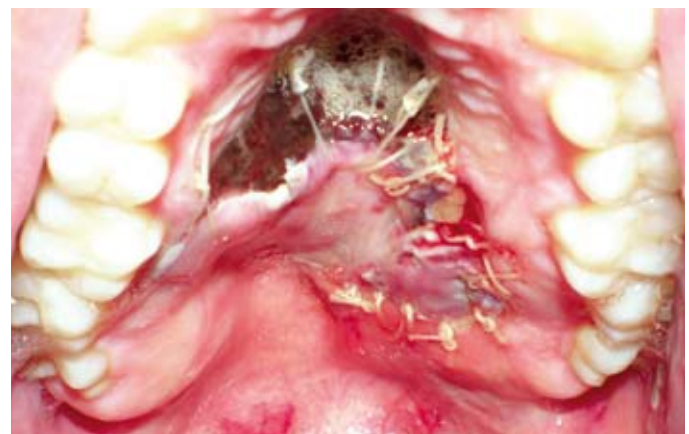


Figura 4. Reconstrucción palatina con colgajo rotado.

El estudio histológico demostró la presencia de una formación nodular rodeada por una cápsula muy fina no fibrótica, de bordes regulares, constituida por células mioepiteliales poligonales de aspecto plasmocitoide con diferenciación fusiforme central y producción de material de membrana basal que tiende a englobarlas, dando un aspecto condroide. La celularidad no mostraba atipias. Se confirmó el diagnóstico de adenoma pleomorfo.

Las recomendaciones post-quirúrgicas consistieron en una estricta higiene y enjuagues orales (agua con sal), dieta enteral por sonda nasogástrica, según pautas del servicio de nutrición. Se administró pauta antibiótica de amoxicilina 1000 mg/ac. clavulánico 62,5 mg (2 comprimidos cada 12 horas durante 5 días por sonda) y pauta analgésica de dexketoprofeno trometamol 25 mg (1 comprimido cada 8 horas si dolor por sonda).

El paciente fue dado de alta del servicio de maxilofacial a los 3 días de la intervención, volviendo a ser ingresado a



los 10 días tras la cirugía debido a una hemorragia no controlada por desprendimiento del colgajo (Figura 5), que se solucionó en el servicio de urgencias taponando la herida con mallas hemostáticas de celulosa oxidada.

Un mes después de la cirugía se consiguió el cierre por segunda intención de la lesión, sin complicaciones ni síntomas que hicieran sospechar de comunicación orosinusal residual (Figura 6 y 7). El paciente tras 12 meses de seguimiento no presenta signos ni síntomas de recidiva (Figura 8).



Figura 5. Hemorragia palatina por desprendimiento y necrosis del colgajo. 10 días post-cirugía.

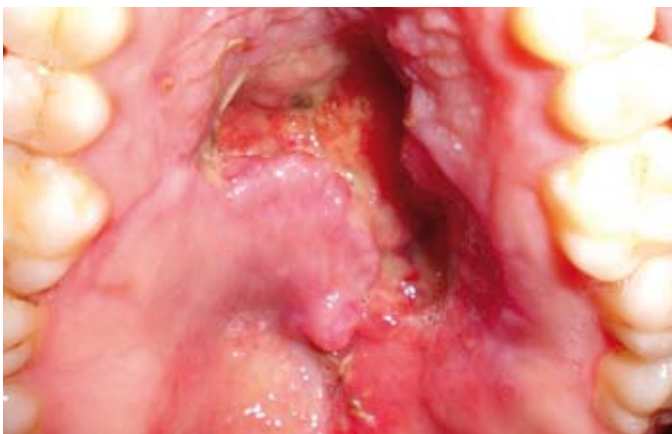


Figura 6. Postoperatorio tras 15 días.

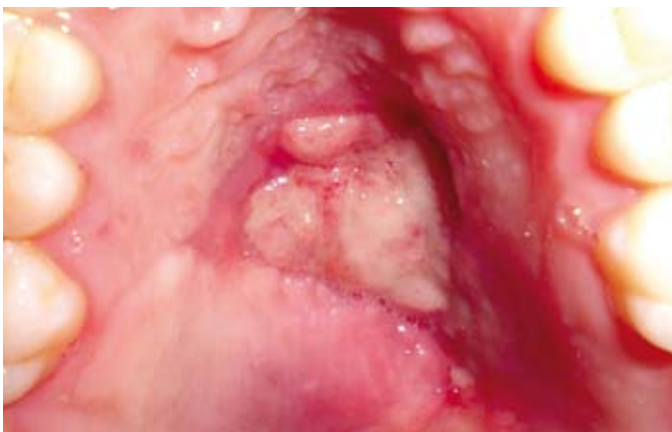


Figura 7. Postoperatorio tras 31 días.



Figura 8. Postoperatorio tras 12 meses.

DISCUSIÓN

El adenoma pleomorfo o tumor mixto aparece con una menor frecuencia en las glándulas salivales menores, siendo el paladar la zona más afectada, ya que concentra el 50% de éstas.^{6,21} En el paladar duro entre el 49 y el 65% son tumores benignos, casi todos adenomas pleomorfos,^{6,22} apareciendo con mayor frecuencia cerca del paladar blando.²³ El AP tiene mayor predilección por el sexo femenino (3:1) y la prevalencia es mayor entre la tercera y la sexta década de la vida, con un pico en los cuarenta años,^{1,14-16} aunque puede aparecer incluso en las primeras décadas de vida.¹⁴⁻¹⁶ Su presentación suele ser la de una masa indolora, regular y firme a la palpación, a veces multinodular, y con un ritmo de crecimiento lento.^{4,5} Existiendo estudios contradictorios en referencia a la predominancia de los tumores benignos y malignos de las glándulas salivales menores intraorales, aunque la mayoría afirma que existe un predominio de los benignos no siendo aconsejable fiarse de la apariencia clínica, pues al menos la mitad de los tumores de las glándulas salivales menores son malignos y la mayoría son asintomáticos.⁶

La detección de tumores en el paladar duro con una simple exploración física, especialmente en lo referente al grado de afectación de estructuras vecinas, es complejo y no es infrecuente observar la invasión de estructuras profundas del maxilar, seno o del esfenoides en el momento de su diagnóstico, como en el caso que presentamos. Es necesario conocer la extensión de la destrucción ósea y la infiltración tumoral en el paladar para determinar la estrategia terapéutica adecuada. Incluso cuando la masa palpable es pequeña y las imágenes diagnósticas se muestran claras, la tumoración del paladar puede estar infiltrando estructuras vecinas. Por ello, los exámenes complementarios como la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética



nuclear (RMN) son imprescindibles para su diagnóstico, ya que permiten la visualización de estructuras en pequeños cortes.⁶ La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es una técnica segura y fácil de realizar que muestra una especificidad de más del 93%, lo que le proporciona una gran utilidad en el diagnóstico histológico de estos tumores una vez descartado que no se trate de un tumor vascular mediante pruebas e imagen. La biopsia abierta está contraindicada por riesgo de sangrado, rotura de la cápsula (riesgo de recidiva) y extensión hacia los tejidos vecinos,^{6,24} por lo que se aconseja realizar esta con la extirpación total de la lesión junto con la mucosa que la recubre.⁵

En todos los casos es el estudio histológico el que proporciona un correcto diagnóstico en estas lesiones. El AP presenta un cuadro morfológico con células epiteliales y elementos mesenquimatosos, encontrándose en el caso de los tumores de glándulas salivales menores mayor celularidad y un menor componente mixoide o condroide.²⁵ Un hallazgo histológico significativo en el AP y que le confiere su peculiar comportamiento biológico es la presencia de una pseudocápsula fibrosa, pudiendo encontrar en algunas lesiones de larga evolución múltiples nódulos, cada uno envuelto por su propia cápsula. Estos factores han sido implicados en la recidiva tumoral, que es frecuente en casos de cirugía inadecuada y puede presentarse una media de 8 años tras el tratamiento inicial.¹⁴

Una complicación grave del AP es su posible transformación maligna.³ Recientemente se han descrito factores moleculares que pueden estar implicados en la génesis de este comportamiento más agresivo. Se han descrito anomalías genéticas, tales como alteraciones del gen supresor tumoral p53, así como aumentos de marcadores como la cadherina-11 y la fascina, que pueden estar relacionados con la recurrencia tardía.^{26,27} La incidencia de transformación maligna es del 2-23%,^{4,6,19} siendo las formas descritas por la Organización Mundial de la Salud las de carcinoma ex-adenoma pleomorfo, el verdadero tumor mixto maligno (carcinosarcoma) y las metástasis de tumor mixto.^{3,19} El hecho de que un tumor con apariencia histológica benigna pueda presentar metástasis y un comportamiento clínico maligno, es inusual pero no insólito. Según Steifert²⁸ el riesgo de malignización es directamente proporcional al periodo de evolución, variando la probabilidad de esta de 1,5% en los primeros 5 años de evolución hasta el 10% con más de 15 años. El carcinoma ex adenoma pleomorfo es por lo general una neoplasia infiltrante, que se presenta con invasión del parénquima salival y extensión a estructuras adyacentes, alto índice mitótico, pleomorfismo nuclear,

participación perineural, invasión vascular y necrosis. La clínica clásica del carcinoma ex adenoma pleomorfo se refiere como una masa de crecimiento lento durante varios años, generalmente en glándulas salivales mayores, peor delimitada que el adenoma benigno, que experimenta un aumento de tamaño en un corto periodo de tiempo, dolor, o afectación del nervio facial, y que normalmente se manifiestan entre la sexta y octava década de vida. Este carcinoma frecuentemente presenta recurrencia y provoca metástasis. El pronóstico de carcinoma ex adenoma pleomorfo depende del tamaño, la categoría, la medida de la invasión y la presencia de metástasis a regionales y a distancia. Presenta una tasa de supervivencia alrededor del 50% a los 5 años.^{19,29}

La clasificación más reciente sobre las neoplasias de las glándulas salivares realizada por la Organización Mundial de la Salud,³⁰ categoriza la metástasis del adenoma pleomorfo como una neoplasia maligna epitelial y la define histológicamente como adenoma pleomorfo benigno que inexplicablemente manifiesta metástasis regional o a distancia. Autores como Wenig³¹ la describen como la complicación menos común, que suele ocurrir generalmente después de múltiples recurrencias de un adenoma primario. Otros autores como Fujimura y cols.,³² Minic³³ y Czader y cols.³⁴ sugieren que este tipo de tumor puede ser el paso intermedio en la transformación a carcinoma ex adenoma pleomorfo.

El tratamiento del adenoma pleomorfo consiste en la excisión completa del tumor, independientemente de la localización del mismo debiendo ser meticulosa con unos márgenes adecuados, sin utilizar la mucosa que lo recubre para cerrar la herida quirúrgica, se haya producido o no destrucción ósea. Esta no es infrecuente, pero la extensión intracraneal es rara, a menos que el tumor haya sufrido transformación maligna o se haya originado en el oído medio o en la mastoides.³⁵

En referencia a la reconstrucción de los defectos del paladar después de la extirpación quirúrgica del AP, la bibliografía al respecto es limitada, describiendo distintas técnicas en función de la existencia o no de erosión ósea,^{22,36} con reconstrucción del paladar con colgajo palatino o cicatrizando este por segunda intención respectivamente.

La radioterapia posterior a la cirugía puede prevenir posibles recurrencias en el adenoma pleomorfo en casos de resección incompleta del tumor o tras cirugías complicadas con dispersión de células tumorales, aunque su uso queda generalmente restringido a algunos casos de tumores recurrentes.^{3,5} Algunos autores, sin embargo, proponen la radioterapia como tratamiento complementario.^{34,37}



CONCLUSIONES

El adenoma pleomorfo es el tumor benigno más frecuente de glándulas salivales. Su ubicación preferencial es la glándula parótida, aunque también lo podemos encontrar en glándulas menores, en cuyo caso es el paladar el lugar de afectación más común.

El aspecto clínico y la biopsia son claves en el diagnóstico. Su tratamiento es la exéresis quirúrgica amplia con pequeño margen de tejido sano circundante por la posibilidad de

recidivar y degenerar a un tumor mixto maligno, siendo su pronóstico excelente si la excisión quirúrgica es adecuada.

Es una de las pocas neoplasias que puede sufrir transformación maligna, por su tendencia a invadir y erosionar hueso, por lo que se debe extremar la precaución en caso de tumores de larga evolución. La recurrencia local puede ser el primer paso en la diseminación de esta neoplasia, por lo que la cirugía radical y la radioterapia deberían considerarse en estos casos. ➤

BIBLIOGRAFÍA

1. Aver LM, Chaves SB, Neutzling AP, Etges A. *Intraosseous pleomorphic adenoma: case report and review of the literature central pleomorphic adenoma of the maxilla*. Med Oral 2002;7:164-70.
2. Lopes MA, Kowalski LP, da Cunha Santos G, Paes de Almeida O. *A clinicopathologic study of 196 intraoral minor salivary gland tumours*. J Oral Pathol Med. 1999 Jul;28(6):264-7.
3. Rodríguez-Fernández J, Mateos-Micas M, Martínez-Tello FJ, Berjón J, Montalvo JJ, Forteza-González G, Galan-Hernández R. *Metastatic benign pleomorphic adenoma. Report of a case and review of the literature*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Mar 1;13(3):E193-6.
4. Takahama AJr, da Cruz DE, Magrin J, De Almeida OP, Kowalski LP. *Giant pleomorphic adenoma of the parotid gland*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Jan 1;13(1):E58-60.
5. Koral K, Sayre J, Bhuta, Abemayot E, Lufkin R. *Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland in pediatric and adult patients: Value of multiple lesions as a diagnostic indicator*. AJR Am J Roentgenol. 2003 Apr;180(4):1171-4.
6. Ueda F, Suzuki M, Matsui O, Minato H, Furukawa M. *MR Findings of nine cases of palatal tumor*. Magn Reson Med Sci. 2005;4(2):61-7.
7. Spiro RH. *Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2.807 patients*. Head Neck Surg. 1986 Jan-Feb;8(3):177-84.
8. Rivera-Bastidas H, Ocampo RA, Acevedo AM. *Intraoral minor salivary gland tumors: a retrospective study of 62 cases in a Venezuelan population*. J Oral Pathol Med 1996 Jan;25(1):1-4.
9. Ma'aïta JK, Al-Kaisi N, Al-Tamimi S, Wraikat A. *Salivary gland tumors in Jordan: a retrospective study of 221 patients*. Croat Med J 1999 Dec;40(4):539-42.
10. Loyola AM, de Araújo VC, de Sousa SO, de Araújo NS. *Minor salivary gland tumours. A retrospective study of 164 cases in a Brazilian population*. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1995 May;31B(3):197-201.
11. Waldrom CA, el-Mofty SK, Gnepp DR. *Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1988 Sep;66(3):323-33.
12. Jansisyantop P, Blanchaert RH, Ord RA. *Intraoral minor salivary gland neoplasms: a single institution experience of 80 cases*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2002 Jun;31(3):257-61.
13. Dan W, Yining L, Huawei H, Laikui L, Lanyan W, Zhixiu H et al. *Intraoral minor salivary gland tumors in Chinese population: a retrospective study on 737 cases*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Jul;104(1):94-100. Epub 2006 Oct 24.
14. Zernial O, Springer I, Warnke P, Härle F, Risick C, Wiltfang J. *Long-term recurrence rate of pleomorphic adenoma and postoperative facial nerve paresis (in parotid surgery)*. J Craniomaxillofac Surg. 2007 Apr;35(3):189-92. Epub 2007 Jun 18.
15. Jorge J, Pires FR, Alves FA, Pérez E, Kowalski LP, Lopes MA, Almeida OP. *Juvenile intraoral pleomorphic adenoma: report of five cases and review of the literature*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2002 Jun;31(3):273-5.
16. Drivas E, Skoulakis C, Symvoulakis E, Bizaki A, Lachanas V, Bizakis J. *Pattern of parotid gland tumors on Crete, Greece: A retrospective study of 131 cases*. Med Sci Monit. 2007 Mar;13(3):CR136-40.
17. Carlsöö B, Ekstrand T. *Unilateral multiple mixed tumours of the parotid gland*. J Laryngol Otol. 1977 Jul;91(7):629-32.
18. Maragritescu C, Raica M, Florescu, Simionescu C, Superteanu M, Jaubert F, Bogdina FL. *The ultrastructural aspect of neoplastic myoepithelial cell in pleomorphic adenomas of salivary glands*. J Cell Mol Med. 2004;8(2): 369-81.
19. Ethunandan M, Witton R, Hoffman G, Spedding A, Brennan PA. *Atypical features in pleomorphic adenoma- a clinicopathologic study and implications for management*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006 Jul;35(7):608-12. Epub 2006 Mar 15.
20. Nouraei SA, Ferguson MS, Clarke PM, Sandison A, Sandhu GS, Michaels L, Rhys-Evans P. *Metastasizing pleomorphic salivary adenoma*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Jul;132(7):788-93.
21. Chalina P, Skorek A, Narozny W, Stankiewicz C. *Pleomorphic adenoma of minor salivary glands*. Otolaryngol Pol 2002;56(6):737-40.
22. Pogrel MA. *The management of salivary gland tumors of the palate*. J Oral Maxillofac Surg 1994;52:454-59.
23. Coates HL, Devine KD, DeSanto LW, Weiland LH. *Glandular tumors of the palate*. Surg Gynecol Obstet. 1975 Apr;140(4):589-93.
24. Mihashi H, Kawahara A, Kage M, Kojiro M, Nakashima T, Umeno H, Sakamoto K, Chizawa H. *Comparison of preoperative fine-needle aspiration cytology diagnosis and histopathological diagnosis of salivary gland tumors*. Kurume Med J. 2006;53(1-2):23-7.
25. Nardone M, Ferrara G, Nappi O, Di Maria D, Villari G. *Pleomorphic adenoma in unusual anatomic sites: case reports and reviews of literature*. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2002 Jun;22(3):158-63.
26. Nishimine M, Nakamura M, Kishi M, et al. *Alterations of p14ARF and p16INK4a genes in salivary gland carcinomas*. Oncol Rep 2003;10:555-560.
27. Brieger J, Duesterhoeft A, Brochhausen C, Gosepath J, Kirkpatrick CJ, Mann WJ. *Recurrence of pleomorphic adenoma of the parotid gland—predictive value of cadherin-11 and fascin*. Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica. 2008 Dec;116(12):1050-7.
28. Seifer G, Sobin LH. *The World Health Organization's Histological Classification of Salivary gland Tumors. A commentary on the second edition*. Cancer. 1992 Jul;70(2):379-85.
29. Sheedy SP, Welker KM, De Lone DR, Gilbertson JR. *CNS metastases of carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland*. AJNR Am J Neuroradiol. 2006 Aug;27(7):1483-5.
30. *Tumours of the salivary glands*. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of head and neck tumours*. IARC Press; 2005.
31. Wenig BM, Hitchcock CL, Ellis GL, Gnepp DR. *Metastasizing mixed tumor of salivary glands. A clinicopathologic and flow cytometric analysis*. Am J Surg Pathol. 1992 Sep16(9):845-58.
32. Fujimura M, Sugawara T, Seki H, Otawara Y, Sakuma T, Nakano Y, et al. *Carcinomatous change in the cranial metastasis from a metastasizing mixed tumor of the salivary gland: case report*. Neurol Med Chir (Tokyo). 1997 Jul;37(7):546-50.
33. Minic AJ. *Unusual variant of a metastasizing malignant mixed tumor of the parotid gland*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993 Sep;76(3):330-2.
34. Czader M, Eberhart CG, Bhatti N, Cummings C, Westra WH. *Metastasizing mixed tumor of the parotid: initial presentation as a solitary kidney tumor and ultimate carcinomatous transformation at the primary site*. Am J Surg Pathol. 2000 Aug;24(8):1159-64.
35. Kamida T, Abe T, Inoue R, Kobayashi H, Suzuki M, Matsumoto A. *Stereotactic radiosurgery for recurrent pleomorphic adenoma invading the skull base—case report—*. Neurol Med Chir (Tokyo). 2005 Mar;45(3):161-3.
36. Alkan A, Inal S. *Closure of palatal defects following excision of palatal pleomorphic adenomas*. J Contemp Dent Pract. 2008 Sep 1;9(6):99-107.
37. LiVolsi VA, Perzin KH. *Malignant mixed tumors arising in salivary glands. Carcinomas arising in benign mixed tumors: a clinicopathologic study*. Cancer. 1977 May;39(5):2209-30.