

Carcinoma do ducto salivar rico em células claras envolvendo o palato

Clear cell-rich salivary duct carcinoma involving the palate

Fernanda A. Felix¹; Carla Francielly Lima¹; Lucas A. M. Santana¹; Sílvia F. Sousa²; Cleverson Luciano Trento¹; Wilton M. Takeshita¹

1. Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, Aracaju, Brasil. 2. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais Brasil.

RESUMO

O carcinoma do ducto salivar (CDS) é um tumor raro e agressivo que se origina nas glândulas salivares. O CDS ocorre mais frequentemente nas glândulas salivares maiores, porém, há casos isolados de acometimento nas glândulas salivares menores. A ocorrência de células claras em tumores de glândulas salivares é incomum, sendo ainda mais rara nos casos de CDS. Relatamos o caso de um homem de 51 anos de idade que foi diagnosticado com a variante de células claras de CDS em glândula salivar menor, envolvendo o palato duro do lado esquerdo. A análise imuno-histoquímica revelou positividade para HER2/neu, GATA-3. O paciente foi submetido a excisão cirúrgica radical, esvaziamento cervical e radioterapia. Entretanto, ele faleceu 14 meses após o diagnóstico do câncer.

Unitermos: carcinoma do ducto salivar; glândula salivar menor; imuno-histoquímica.

ABSTRACT

Salivary duct carcinoma (SDC) is a rare and aggressive neoplasm arising from salivary glands. SDC occurs most frequently in major salivary glands, with isolated cases arising from the minor salivary glands. The occurrence of clear cells in salivary gland tumors is uncommon and is rarer in SDC cases. We report the case of a 51-year-old male diagnosed with a clear cell variant of SDC in the minor salivary gland, involving the left hard palate. Immunohistochemical analysis revealed positivity for HER2/neu and GATA-3. The patient was submitted to radical surgical excision, neck dissection, and radiotherapy. Unfortunately, he died 14 months after the cancer diagnosis.

Key words: salivary duct carcinoma; minor salivary gland; immunohistochemistry.

RESUMEN

El carcinoma ductal de las glándulas salivales (CDS) es un tumor raro y agresivo que surge de las glándulas salivales. El CDS ocurre con mayor frecuencia en las glándulas salivales mayores, sin embargo, existen casos aislados de afectación en las glándulas salivales menores. La aparición de células claras en los tumores de las glándulas salivales es infrecuente y más rara en los casos de CDS. Presentamos el caso de un varón de 51 años al que se le diagnosticó la variante de células claras del CDS en la glándula salival menor, que afecta al paladar duro izquierdo. El análisis inmunohistoquímica reveló positividad para HER2/neu y GATA-3. El paciente fue sometido a escisión local quirúrgica radical, disección del cuello y la radioterapia. Desafortunadamente, murió 14 meses después del diagnóstico de cáncer.

Palabras clave: carcinoma ductal de las glándulas salivales; glándula salival menor; inmunohistoquímica.

INTRODUÇÃO

O carcinoma do ducto salivar (CDS) é uma neoplasia rara e agressiva das glândulas salivares, cujo grupo de lesões apresenta uma grande variedade de formas morfológicas⁽¹⁾. Foi reconhecido pela primeira vez por Kleinsasser *et al.*⁽²⁾ em 1968, como um conjunto de lesões ductais que apresentam componente invasivo e necrose central, semelhante ao carcinoma ductal da mama. Alguns autores acreditam que o CDS origina-se das células de reserva do ducto excretor das glândulas salivares ou pode ser o resultado de uma transformação maligna das células ductais do adenoma pleomórfico^(3, 4). Alterações genéticas no CDS mostram mutações em ERBB2 (também conhecido como HER2/neu), TP53, HRAS, PIK3CA e receptor de andrógenos (RA)⁽⁵⁾.

O CDS é mais comum em homens com idade entre 50 e 70 anos. Ele é responsável por 2% dos cânceres de glândula salivar, sendo observado principalmente nas glândulas parótidas (71,8%), seguido pelas glândulas submandibulares (14,5%) e glândulas salivares menores (8,3%)⁽⁶⁾. Apresenta comportamento agressivo com rápida progressão e invasão dos tecidos adjacentes⁽⁷⁾. Geralmente, os CDS aparecem como tumores menores que 4 cm e apresentam envolvimento de linfonodos regionais, que são fatores de risco adicionais para mau prognóstico^(6, 7).

As células claras podem ser encontradas em várias neoplasias salivares e não salivares de cabeça e pescoço, incluindo tumores metastáticos. A ocorrência dessas células em tumores de glândulas salivares é incomum, representando menos de 1% dos casos, sendo mais raras no CDS^(8, 9). O tratamento do CDS inclui excisão cirúrgica radical, esvaziamento cervical, radioterapia e, por vezes, quimioterapia adjuvante^(7, 10, 11). Esse tipo de tumor apresenta alto índice de recorrência e risco de metástases a distância, principalmente quando diagnosticado em estágio avançado⁽⁶⁾. No entanto, o índice de cinco anos de sobrevida de pacientes com CDS tratados varia de 43% a 64%^(6, 12).

Neste relato, apresentamos um caso incomum de CDS com variante de células claras originado em glândula salivar menor do palato e abordamos suas características clínicas e patológicas.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 51 anos, procurou nosso serviço de diagnóstico bucal para avaliação de massa tumoral em palato duro esquerdo. O exame clínico extrabucal revelou assimetria facial e linfonodos regionais aumentados e fixos. Durante o exame intraoral, observamos lesão em região do palato duro, estendendo-se para o

espaço bucal e fôrmice vestibular do pré-molar e molar superior esquerdo. Clinicamente, a lesão era uma massa tumoral de superfície e formato irregulares, com bordas exofíticas e difusas, coloração eritematosa, consistência flácida e indolor à palpação, medindo em seu maior diâmetro 2,4 cm. Ao redor da lesão, notamos mau posicionamento e mobilidade dos dentes adjacentes (**Figura 1**). A história médica pregressa não revelou anormalidades.

A radiografia panorâmica evidenciou lesão radiolúcida mal delimitada, aspecto em “vidro fosco” recobrimdo a região do seio maxilar esquerdo. Além disso, reabsorção radicular nos dentes adjacentes foi observada. A tomografia computadorizada (TC) revelou uma massa sólida infiltrativa heterogênea envolvendo o palato e o seio maxilar esquerdo, estendendo-se para a cavidade piriforme e o assoalho da órbita esquerda (**Figura 2**). De fato, observamos também uma área de baixa atenuação, sugestiva de necrose cribriforme. Como consequência, foi levantado o diagnóstico provisório de neoplasia maligna; realizamos biópsia incisional na região do fundo bucal dos pré-molares esquerdos.

A análise histopatológica do fragmento revelou múltiplas estruturas ductais de células tumorais com lúmens contendo vários graus de tecido necrótico (comedonecrose) (**Figura 3A e B**). Este componente foi organizado em um padrão cribriforme, exibindo fenestrações que se assemelham a uma ponte romana. As características citológicas exibiam células com morfologia poligonal ou alongada, bordas bem definidas, núcleos de diferentes tamanhos e formas, citoplasma amplo e claro – às vezes com aspecto granular fino –, compatível com o subtipo moderado de células claras (**Figura 3C**). Além disso, foi possível observar nucléolos proeminentes, cromatina dispersa, células binucleadas e figuras de mitose (**Figura 3D**). A coloração imuno-



FIGURA 1 – Avaliação intraoral evidenciando edema em palato duro, lado esquerdo, mucosa eritematosa e dentes mal posicionados

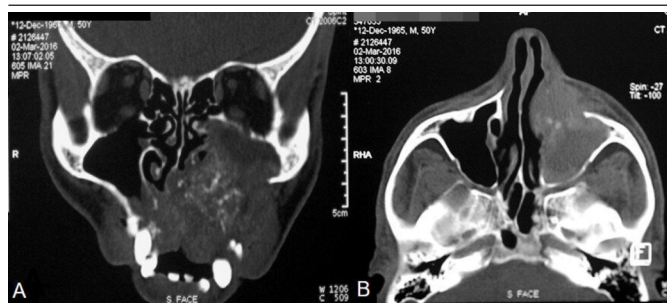


FIGURA 2 – TC exibindo a extensão da lesão

A) corte coronal evidenciando invasão da lesão em seio maxilar esquerdo, cavidade nasal e região do assoalho orbital; B) corte axial evidenciando extensão da lesão para assoalho de seio maxilar esquerdo e desvio do septo nasal.

TC: tomografia computadorizada.

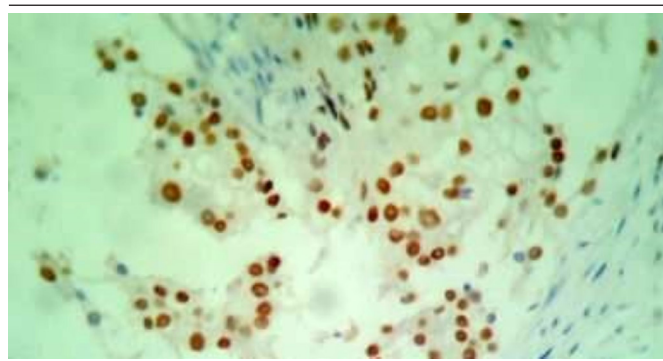


FIGURA 4 – Resultado da imuno-histoquímica

A imuno-histoquímica para GATA-3 foi positiva para carcinoma do ducto salivar, apresentando forte coloração.

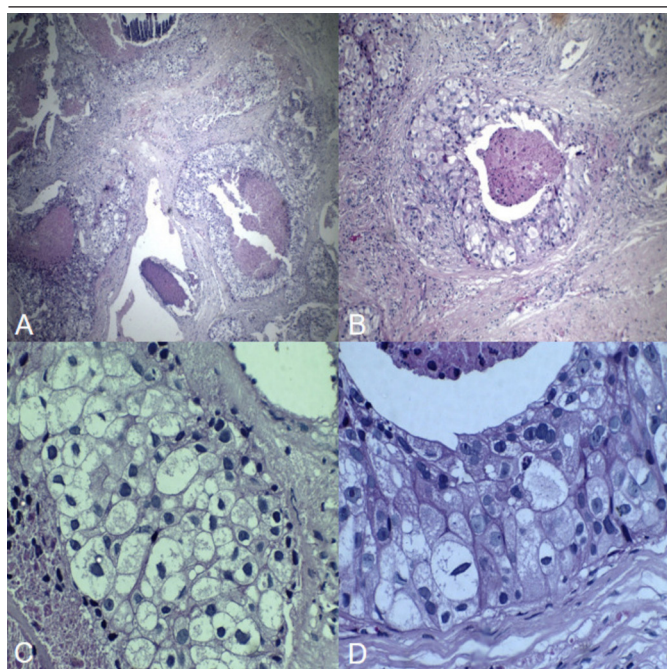


FIGURA 3 – Características histopatológicas

A e B) componente intraductal do CDS com comedonecrose (HE), escala 40x e 100x; C e D) células ductais com citoplasma granular e claro, núcleos de diferentes tamanhos e formas, nucléolos proeminentes e cromatina dispersa (HE, escala 400x).

CDS: carcinoma do ducto salivar; HE: hematoxilina e eosina.

-histoquímica revelou células tumorais positivas para HER2/neu e GATA-3 (Figura 4). Com base nos achados histopatológicos e imuno-histoquímicos, o diagnóstico foi de CDS.

O paciente foi submetido a excisão cirúrgica radical, esvaziamento cervical e radioterapia adjuvante. Infelizmente, ele faleceu após 14 meses de acompanhamento por complicações de doença subjacente.

DISCUSSÃO

CDS é um adenocarcinoma de alto grau do epitélio ductal das glândulas salivares com alta taxa de recorrência, metástases a distância e desfecho clínico insatisfatório⁽⁶⁾. A etiologia do CDS permanece desconhecida, embora alguns estudos tenham identificado alterações genômicas comuns nesses tumores^(5, 11). A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o CDS em tumores de glândulas salivares, como CDS de alto e baixo grau, apresentando uma variedade de padrões de crescimento^(1, 13).

Embora as taxas mais altas de CDS sejam registradas em glândulas salivares maiores, alguns casos foram relatados em glândulas salivares menores. No estudo de Gao *et al.* (2016)⁽¹⁴⁾, dos 2536 casos de tumores malignos de glândula salivar avaliados, 43 eram CDS, representando aproximadamente 1,7% de todas as neoplasias malignas desse grupo. Destes, apenas nove foram registrados em glândula salivar menor. Em contraste com o estudo de Otsuka *et al.* (2016)⁽⁷⁾, essa taxa é ainda menor: dos 141 casos de CDS, apenas três casos se originaram de glândulas salivares menores. Ao analisar apenas os casos registrados em glândulas salivares menores, cerca de um terço desses casos acomete o palato, corroborando a localização do nosso relato⁽¹⁵⁾.

As características clínicas do CDS mostraram que os homens são mais afetados que as mulheres, com incidência entre a quinta e a sétima décadas de vida, expressando-se inicialmente como uma massa tumoral indolor, sem ulceração e de rápido crescimento^(7, 12). O tamanho do tumor é inferior a 4 cm em 60,3% dos casos⁽⁷⁾. Nos exames de imagem, o CDS mostra-se como uma massa heterogênea, sólida, com borda mal definida e invasão para tecido adjacente. Da mesma forma, a baixa atenuação central é sugestiva de necrose cribriforme, que pode ser útil no diagnóstico diferencial de outros tumores malignos de glândulas salivares⁽¹⁶⁾. Para efeito de

comparação, o CDS diagnosticado no palato pode se estender para o seio maxilar, conforme descrito no presente caso⁽¹⁷⁾.

Normalmente, o CDS exibe histologia de alto grau semelhante ao carcinoma ductal invasivo da mama; é acompanhado frequentemente por células pleomórficas que formam agregados similares a ductos distendidos e ninhos sólidos com um padrão cribriforme e comedonecrose – um tipo de necrose caracterizada por inflamação luminal com células desvitalizadas^(18,19). Além disso, essas células podem conter atipia citológica, cromatina vesicular, nucléolos proeminentes, figuras mitóticas e, por vezes, citoplasma claro⁽¹³⁾. Embora rara (1%-2% dos casos), a ocorrência de células claras foi relatada em tumores malignos e benignos de glândulas salivares, como carcinoma mucoepidermoide (CME), adenocarcinoma de células acinares e carcinomas adenoides císticos^(8, 9, 20). De fato, essa variante celular é ainda mais rara nos casos de CDS, cujo significado ainda está sob investigação. A respeito disso, acredita-se que a alteração do subtipo de células claras em um tumor pode refletir a evolução clonal, sendo consequência da degeneração hidrópica de organelas ou do acúmulo de substâncias no citoplasma^(8,9). Devido às características mencionadas anteriormente, um diagnóstico diferencial de CDS com carcinoma ductal infiltrativo mamário metastático e CME de alto grau deve ser feito⁽²¹⁾.

Apesar de o diagnóstico de CDS ser comumente estabelecido pelo uso da coloração com hematoxilina e eosina (HE), a avaliação

imuno-histoquímica tem importante função terapêutica. A análise imuno-histoquímica mostra que as expressões positivas de CK7, AR e HER2/neu são geralmente relatadas em CDS, sendo a superexpressão de HER2/neu associada a um desfecho ruim^(12, 22). Além disso, Schwartz *et al.* (2013)⁽²³⁾ destacam ainda a importância do GATA-3 como um novo biomarcador para o diagnóstico diferencial entre tumor de glândula salivar e câncer de mama metastático, em especial para o diagnóstico de CDS. No caso apresentado, o padrão de imunopositividade das células tumorais foi compatível com CDS, confirmando a presença de neoplasia de glândula salivar primária e descartando a possibilidade de neoplasias não salivares.

O tratamento do CDS inclui como opções: cirurgia combinada com radioterapia, apenas radioterapia, quimioterapia e dissecação regional, dependendo do estadiamento, do envolvimento dos linfonodos e da condição sistêmica do paciente^(6, 7, 10-12). Em caso de metástases em linfonodos locais ou recorrência local, deve-se considerar a terapia adjuvante. As taxas de sobrevivência são variáveis, e algumas características como idade, tamanho do tumor, localização anatômica e grau do tumor aparecem associadas a um prognóstico negativo^(6, 7, 12). Em nosso caso, o estadiamento e a abordagem terapêutica foram insuficientes para o controle da doença, e o paciente faleceu após 14 meses devido a complicações da doença.

REFERÊNCIAS

1. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: tumours of the salivary gland. *Head Neck Pathol.* 2017; 11(1): 55-67.
2. Kleinsasser O, Klein HJ, Hübner G. Salivary duct carcinoma: a group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma. *Arch für Klin und Exp Ohren-Nasenund Kehlkopfheilkd.* 1968; 192: 100-05.
3. Murrah VA, Batsakis JG. Salivary duct carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994; 103(3): 244-7.
4. Simpson RH. Salivary duct carcinoma: new developments — morphological variants including pure in situ high grade lesions; proposed molecular classification. *Head Neck Pathol.* 2013; 7(1): 48-58.
5. Dalin MG, Desrichard A, Katabi N, et al. Comprehensive molecular characterization of salivary duct carcinoma reveals actionable targets and similarity to apocrine breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(18): 4623-33.
6. Jayaprakash V, Merzianu M, Warren GW, et al. Survival rates and prognostic factors for infiltrating salivary duct carcinoma: analysis of 228 cases from the surveillance, epidemiology, and end results database. *Head Neck.* 2014; 36(5): 694-701.
7. Otsuka K, Imanishi Y, Tada Y, et al. Clinical outcomes and prognostic factors for salivary duct carcinoma: a multi-institutional analysis of 141 patients. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(6).
8. Said-Al-Naief N, Klein MJ. Clear cell entities of the head and neck: a selective review of clear cell tumors of the salivary glands. *Head Neck Pathol.* 2008; 2(2): 111-15.
9. Woods T, Fitzpatrick S, Cohen D, Islam M, Bhattacharyya I. Clear cell changes in salivary gland neoplasms: a 20-year retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017; 22(3): 276-81.
10. Osborn V, Givi B, Lee A, et al. Characterization, treatment and outcomes of salivary ductal carcinoma using the National Cancer Database. *Oral Oncol.* 2017; 71: 41-46.

11. Schmitt NC, Kang H, Sharma A. Salivary duct carcinoma: an aggressive salivary gland malignancy with opportunities for targeted therapy. *Oral Oncol.* 2017; 74: 40-48.
12. Boon E, Bel M, van Boxtel W, et al. A clinicopathological study and prognostic factor analysis of 177 salivary duct carcinoma patients from The Netherlands. *Int J Cancer.* 2018; 143(4): 758-66.
13. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. IARC: Lyon; 2017.
14. Gao M, Hao Y, Huang MX, et al. Salivary gland tumours in a northern Chinese population: a 50-year retrospective study of 7190 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 46(3): 343-49.
15. Monteiro LS, Bento MJ, Palmeira C, Lopes C. Epidermal growth factor receptor immunoexpression evaluation in malignant salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38(6): 508-13.
16. Wu WL, Wang CL, Li D, Luo J, Ye JY, Xu SS. Multiphase contrast-enhanced computed tomography imaging features of salivary duct carcinoma: differentiation from other salivary gland malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019; 128(5): 543-51.
17. Huh KH, Heo MS, Lee SS, Choi SC. Three new cases of salivary duct carcinoma in the palate: a radiologic investigation and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 95(6): 752-60.
18. Shah N, Kulkarni S, Desai R. Salivary duct carcinoma of minor salivary gland. *Int J Oral Maxillofac Pathol.* 2013; 4(1): 60-63.
19. Visser NCM, van der Heijden EHF, van Herpen CML, Looijen M, Slootweg PJ. Low-grade salivary duct carcinoma in the bronchus. *Histopathology.* 2016; 68(5): 758-60.
20. Jain A, Shetty DC, Juneja S, Narwal N. Molecular characterization of clear cell lesions of head and neck. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(5): ZE18-ZE23.
21. Fishbein GA, Grimes BS, Xian RR, Lee JM, Barjaktarevic I, Xu H. Primary salivary duct carcinoma of the lung, mucin-rich variant. *Hum Pathol.* 2016; 47(1): 150-6.
22. Nagao T, Sato E, Inoue R, et al. Immunohistochemical analysis of salivary gland tumors: application for surgical pathology practice. *Acta Histochem Cytochem.* 2012; 45(5): 269-82.
23. Schwartz LE, Begum S, Westra WH, Bishop JA. GATA-3 immunohistochemical expression in salivary gland neoplasms. *Head Neck Pathol.* 2013; 7(4): 311-5.

AUTOR CORRESPONDENTE

Lucas Alves da Mota Santana  0000-0002-8261-1504
e-mail: lucassantana.pat@gmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.