

RELATO DE CASO

CARCINOMA DO DUCTO SALIVAR

SALIVARY DUCT CARCINOMA

Luiza Rodrigues Matiello¹, Juliana Reis de Sousa Zacarias¹, Eduardo Zambaldi da Cruz², Sandro Regis Rodrigues Lima³, Fabrício Passador Santos⁴, Ana Cláudia Garcia Rosa⁵.

 ACESSO LIVRE

Citação: Matiello LR, Zacarias JRS, Cruz EZ, Lima SRR, Santos FP, Rosa ACG (2021) Carcinoma do ducto salivar. Revista de Patologia do Tocantins, 8(2).

Instituição: ¹Graduanda em Medicina Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, ITPAC, Palmas, Tocantins, Brasil
²Mestre em Estomatologia e Radiologia Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, ITPAC, Palmas, Tocantins, Brasil
³Cirurgião Buco Maxilo Facial Centro de Especialidades Odontológicas de Palmas, Tocantins, Brasil. Hospital Geral Público de Palmas, Tocantins, Brasil.
⁴Doutor em Patologia Bucal. Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic, Campinas, São Paulo, Brasil. ⁵Doutora em Patologia Bucal. Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, ITPAC, Palmas, Tocantins, Brasil. Universidade Federal do Tocantins.

Autor correspondente: Ana Cláudia Garcia Rosa. Universidade Federal do Tocantins, Curso de Medicina. Quadra 109 Norte, Avenida NS-15, ALCNO-14. Plano Diretor Norte | 77001-090 | Palmas/TO. Fone: +55 (63) 3229-4658. Email: anaclaudiagarcia@uft.edu.br

Editor: Rosa A. C. G. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 25 de julho de 2021.

Direitos Autorais: © 2021 Matiello et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

RESUMO

Introdução: o carcinoma do ducto salivar (CDS) é um tumor raro que se origina das glândulas salivares maiores (parotidas, submandibulares e sublinguais) ou das salivares glândulas menores. Apresenta semelhança histológica com o carcinoma de ducto mamário (CDM) de alto grau. É um tumor agressivo, de rápida progressão e com alta taxa de mortalidade, acometendo majoritariamente homens na sexta ou sétima década de vida. **Desenvolvimento:** este trabalho tem por objetivo relatar um caso de CDS agressivo e fatal. O paciente deste estudo apresentou uma massa dolorosa, normocrômica e endurecida na região do mento, além de discreta linfadenopatia submandibular bilateral. O exame de tomografia computadorizada mostrou uma lesão nodular circunscrita mal definida, isodensa, na região mental, com comprometimento ósseo. Foi feita a biópsia incisional. A análise histopatológica mostrou uma neoplasia de origem glandular não encapsulada invadindo o tecido muscular. As reações imuno-histoquímicas para citoqueratinas (CK) AE1/AE3, CK7 e c-erbB-2 (HER2/neu) foram positivas. O diagnóstico foi CDS.

Conclusões: por serem incomuns, os CDSs podem levar a um diagnóstico equivocado com outras lesões clínicas, como carcinoma epidermoide ou outros adenocarcinomas. Devido às semelhanças histológicas, metástases de CDM devem ser excluídas no diagnóstico diferencial histopatológico. Além disso, é aconselhável incluir o CDS nos diferentes diagnósticos das neoplasias de glândulas salivares orais, principalmente quando ocorrem em homens idosos.

Palavras-chave: adenocarcinomas; neoplasias bucais; imuno-histoquímica

ABSTRACT

Introduction: salivary duct carcinoma (SDC) is a rare tumor that originates from the major (parotid, submandibular and sublingual) or minor salivary glands. It has a histological similarity to high-grade mammary duct carcinoma (MDC). It is an aggressive tumor of fast progression and with a high mortality rate, affecting mostly men in the sixth or seventh decade of life. **Development:** this work aims to report a case of an aggressive and fatal SDC. The patient had a painful, normochromic, and hardened mass in the chin region, in addition to mild bilateral submandibular lymphadenopathy. The computed tomography exam showed a poorly defined, isodense, circumscribed nodular lesion in the mental region with bone involvement. An incisional biopsy was performed. Histopathological analysis revealed a neoplasm of non-encapsulated glandular origin invading muscle tissue. The immunohistochemical reactions for cytokeratins (CK) AE1 / AE3, CK7, and c-erbB-2 (HER2 / neu) were positive. **Conclusions:** because CDSs are uncommon, they can lead to a misdiagnosis with other clinical lesions, such as squamous cell carcinoma or other adenocarcinomas. Due to histological similarities, CDM metastases should be excluded in the differential histopathological diagnosis. In addition, it is advisable to include the CDS in the different diagnoses of oral salivary gland neoplasms, especially when they occur in elderly men.

Keywords: adenocarcinomas; oral neoplasms; immunohistochemistry

INTRODUÇÃO

O carcinoma de ducto salivar (CDS), descrito pela primeira vez em 1968 por Kleinsasser et. al¹, é um tumor epitelial maligno raro e agressivo, com mau prognóstico devido à sua alta capacidade de infiltração e metástase, definido na Classificação da OMS de 2017 como "um adenocarcinoma agressivo semelhante ao carcinoma ductal da mama de alto grau"².

Afeta, em sua maioria, homens na sexta ou sétima década de vida², e, clinicamente, apresenta-se como um inchaço de crescimento rápido, acompanhado ou não de dor, e possível comprometimento do nervo facial quando o tumor envolve a glândula parótida³. O crescimento de uma massa pré-existente é comum em casos secundários ao carcinoma ex adenoma pleomórfico³.

Embora o CDS acometa preferencialmente a parótida, também é observado nas glândulas submandibulares / sublinguais e nas glândulas salivares menores⁴. É uma das formas mais agressivas de tumores de glândulas salivares, com frequente reincidência local e metástases nodais e à distância⁵.

Macroscopicamente, o tumor é de coloração cinza-esbranquiçada, com possível presença de cistos, infiltração e focos de necrose. Na histopatologia, assemelha-se ao carcinoma do ducto mamário de alto grau, apresentando grandes formações ductais com comedonecrose, células cribiformes e do tipo "Roman-bridge"^{2,6}. É comum a invasão linfática, vascular e perineural e mitoses podem ser observadas com frequência^{2,6}.

Este trabalho tem por objetivo relatar um caso de CDS envolvendo a glândula sublingual, com sete meses de evolução, que teve um comportamento agressivo levando o paciente a óbito. Reações imuno-histoquímicas positivas para os marcadores CK AE1/ AE3, CK7 e c-erbB-2 (HER2/neu) confirmaram o diagnóstico de CDS.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 65 anos de idade, feoderma, ex tabagista, ex etilista, trabalhador rural. Apresentou lesão dolorosa, rígida, normocrômica, bem delimitada, envolvendo a região do mento, com aproximadamente 7 meses de evolução. Sentia "coceira" e "pontadas" (SIC), e relatou que a lesão começou a crescer "após uma batida na boca" (SIC), enquanto trabalhava. Foi observada uma linfadenopatia discreta na região submandibular e submental.

O exame físico mostrou uma lesão circunscrita, bem delimitada, sem ulceração, de consistência endurecida, de aproximadamente 3 cm de diâmetro, na região mental. A TC mostrou uma massa mal definida de densidade semelhante aos tecidos musculares adjacentes (imagem coronal) com imagem hipodensa compatível com destruição óssea cortical e medular na região (imagem axial) (Figuras 1 e 2).

Figura 1

A, B: aspecto clínico. A: extra-oral; B: intraoral. C, D: reconstrução 3D por tomografia computadorizada (TC). Observar a invasão óssea.

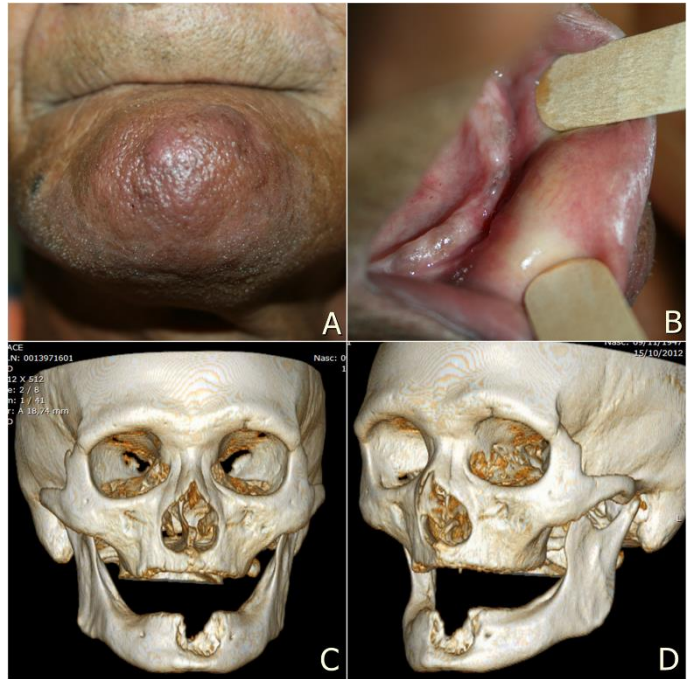


Figura 2

Cortes de tomografia computadorizada (TC). A, D: coronal. B, E: sagital. C, F: axial. Observar a massa de tecido mole isodensa na região mental (C).

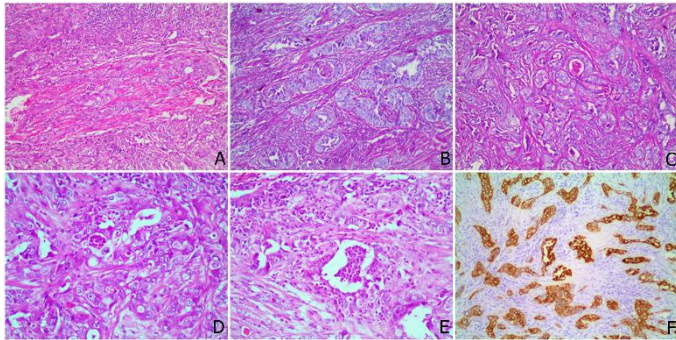


As hipóteses diagnósticas foram carcinoma epidermoide, adenocarcinoma ou condrossarcoma. Foi feita uma biópsia incisional, e durante a cirurgia notou-se que a lesão consistia em uma massa acinzentada, sólida, de consistência borrachoide.

O exame macroscópico revelou uma massa de tecido mole, fibroso, esbranquiçado, de superfície e formato irregulares. Histologicamente, a neoplasia era caracterizada por estruturas císticas, ductais e papilares com necrose central e ninhos de células neoplásicas. Vários graus de pleomorfismo celular e nuclear também foram observados (Figura 3).

Figura 3

Aspecto histológico. A: corte histológico mostrando neoplasia glandular não encapsulada invadindo o tecido muscular (HE, 100x). B: numerosas estruturas semelhantes a ductos e blocos e cordões de células neoplásicas. Observe as estruturas papilares e a comedo necrose intraductal (PAS, 100x). C: estroma de tecido conjuntivo denso com infiltrado inflamatório mononuclear (PAS-D, 100x). D: células neoplásicas com citoplasma volumoso. Núcleo poligonal e volumoso. Nucléolos proeminentes. Vários graus de pleomorfismos nucleares e celulares. Mitoses atípicas. (HE, 200x) E: áreas ricas em mucina (HE, 200 x). F: coloração imuno-histoquímica, mostrando células neoplásicas positivas para citoqueratina 7 (CK7) (100x).



Foram feitas reações imuno-histoquímicas para os marcadores: citoqueratinas (CK) AE1/ AE3, CK7 e CK8; actina de músculo liso (AML), c-erbB2 (HER/neu) e proteína S100. A positividade para os marcadores CK AE1/ AE3, CK7 e c-erbB-2 (HER/neu) confirmou o diagnóstico de carcinoma do ducto salivar (Tabela 1).

Tabela 1

Painel de anticorpos utilizados nas reações imuno-histoquímicas para confirmar o diagnóstico de carcinoma do ducto salivar (CDS):

Anticorpo	Reação IHQ nas células tumorais	Observação
CK AE1/ AE3	(+)	Reação positiva em mais de 90% dos casos de CDS ²⁵ .
CK7	(+)	Reação positiva em 93% dos carcinomas de glândula salivar ²⁶ e mais de 90% dos casos de CDS ²⁵ .
CK8	(+)	Reação positiva nos carcinomas ductais invasivos de mama (comedocarcinomas) ²⁷ .
c-erbB-2 (HER/neu)	(+)	Reação fortemente positiva (3+) em 10-35% dos casos de CDS ²⁸ .
AML	(-)	Marcador de miofibroblastos e células mioepiteliais ²⁹ .
S-100	(-)	Marcador de células mioepiteliais, demais tecidos originários da crista neural, tecido nervoso ³⁰ .

(+) reação imuno-histoquímica positiva;

(-) reação imuno-histoquímica negativa

O paciente foi encaminhado para tratamento médico, entretanto não resistiu às metástases e veio a óbito sete meses após a remoção cirúrgica do tumor.

DISCUSSÃO

O carcinoma do ducto salivar (CDS) é um adenocarcinoma primário de glândula salivar agressivo, que apresenta características morfológicas semelhantes ao carcinoma ductal de mama (CDM) de alto grau ⁷. CDSs são mais comumente

encontrados em homens idosos, e cerca de metade dos casos surgem de adenomas pleomórficos pré-existent ⁷.

Quanto à histogenética do tumor, estudos imuno-histoquímicos identificaram que o CDS é composto unicamente por células ductais, sem a participação de células mioepiteliais ⁸. Biologicamente, carcinomas originários do sistema de ductos salivares desprovidos células mioepiteliais, como o CDS e alguns subtipos de carcinomas mucoepidermóides, são carcinomas de alto grau de malignidade, enquanto os neoplasmas com células mioepiteliais como constituintes integrais, são tipicamente de baixo grau ⁹.

O CDS representa 1-3% dos tumores de glândula salivar, com predominância na glândula parótida, e mais raramente, acomete as glândulas salivares menores e a glândula submandibular ¹⁰.

A agressividade e a baixa taxa de sobrevida representam um grande desafio para o tratamento do tumor ², e os principais fatores de mau prognóstico no CDS são: acometimento da glândula submandibular, tamanho do tumor (maior do que 3 cm), margens infiltrativas e metástases à distância ¹¹. Devido à rápida evolução, característica desta neoplasia, o paciente do presente caso veio a óbito sete meses após o início do tratamento, que geralmente é realizado com a retirada do tecido acometido e radioterapia adjuvante ¹².

Clinicamente, os pacientes acometidos apresentam massas dolorosas, parestesia e acometimento do nervo facial. No caso de metástases à distância, os pulmões e ossos são os tecidos mais afetados ^{11, 13, 14, 15}. A macroscopia do CDS mostra tumores infiltrativos, e geralmente há linfadenopatia ^{11, 15}. No nosso caso, a análise macroscópica da biópsia incisional revelou uma massa tumoral borrachode de coloração acinzentada, corroborando com os aspectos tumorais previamente descritos na literatura ².

Histologicamente, as células do CDS são tipicamente apócrinas, oncocitoides, e caracterizadas por citoplasma abundante com grandes núcleos pleomórficos, com cromatina grosseira e nucléolos proeminentes (Figura 3). A morfologia tumoral lembra os CDM de alto grau ^{2, 7}.

As reações imuno-histoquímicas mostram que aproximadamente 70% dos casos em homens e mulheres apresentam colorações nucleares difusas positivas para receptor de andrógenos (AR), enquanto a alta expressão de c-erbB-2 (HER2/neu), encontrado também no CDM, ocorre em cerca de 25-30% dos casos ^{2, 16}. Ainda que mulheres também apresentem AR, os maiores afetados pelo CDS são homens, na proporção de 4:1 ¹⁷. No nosso caso, a positividade para CK AE1/AE3, CK7 e c-erbB-2 (HER/neu) confirmou o diagnóstico de CDS. Wick et al. ¹⁸ mostraram que o antígeno prostático específico (PSA) também está presente em aproximadamente 57% dos casos de CDS, o que talvez possa justificar a alta prevalência desse câncer em homens.

Estudos atuais de CDS sugerem um forte componente genético e marcadores tumorais semelhantes aos existentes no CDM que poderiam ser usados como uma alternativa de tratamento. O marcador de diferenciação apócrina GCDFP-15, também presente no CDM, foi encontrado em mais de 80% dos casos de CDS ¹⁹.

Em relação aos aspectos imaginológicos, a tomografia computadorizada (TC) normalmente mostra que o tumor aparenta uma massa infiltrativa mal definida com calcificações

ocasionais, enquanto a ressonância magnética (RM) mostra áreas de hipointensidade acentuada nas imagens ponderadas em T2, que podem ser consideradas características radiológicas úteis para sugerir o diagnóstico de CDS²⁰. No nosso caso, as imagens de TC revelaram uma massa mal definida, com limites irregulares de característica isodensa em tecido mole, e hipodensa com característica de infiltração em tecido ósseo.

No CDS é importante a análise patológica para a diferenciação dentre outros tumores. O diagnóstico diferencial inclui oncocitoma, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma de células acinares, adenocarcinoma polimorfo e outros adenocarcinomas não-especificados^{2,15}.

O prognóstico do CDS é ruim mesmo com terapia agressiva, especialmente nos tumores que não são detectados precocemente. Atualmente, a morte ocorre em 60% a 80% dos casos, geralmente dentro de 5 anos, com pacientes frequentemente desenvolvendo metástases distantes^{5,7}. O tratamento padrão atual é a completa excisão cirúrgica com esvaziamento cervical radical, seguida por radioterapia ao leito tumoral e possivelmente quimioterapia⁷. Vários estudos mostraram benefícios com terapia de privação androgênica sozinha ou em combinação com radioterapia convencional em alguns pacientes^{21; 22}. Devido à raridade deste carcinoma e à experiência limitada com terapia de privação de andrógenos, a correlação entre a intensidade da expressão AR e a resposta ao tratamento não foi determinada⁷. Em alguns pacientes, o tratamento com terapia anti- c-erbB-2 (HER2/neu) em combinação com bevacizumabe e quimiorradiação resultou em resposta positiva^{23,24}.

CONCLUSÃO

A principal preocupação no tratamento clínico dos CDS é que são adenocarcinomas agressivos, de rápida progressão e mau prognóstico. Há uma alta taxa de metástases à distância e mortes causadas pelo tumor. Por serem incomuns, os CDSs podem levar a um diagnóstico equivocado com outras lesões clínicas, como carcinoma epidermoide ou outros adenocarcinomas. Devido às semelhanças histológicas, metástases de CDM devem ser excluídas no diagnóstico diferencial histopatológico. Além disso, é aconselhável incluir o CDS nos diferentes diagnósticos das neoplasias de glândulas salivares orais, principalmente quando ocorrem em homens idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Kleinsasser O, Klein H, Hübner G. Speichelgangcarcinome. *Archiv für klinische und experimentelle Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde*. 1968;192(1):100-15.
- 2- El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO classification of head and neck tumours: International Agency for Research on Cancer; 2017.
- 3- Simpson R, Robertson N, Arora D, Saunders M. Salivary duct carcinoma: a cytological and histopathological study. *Cytopathology*. 1996;7(2):141-4.
- 4- van Heerden WF, Raubenheimer EJ, Swart TJ, Boy SC. Intraoral salivary duct carcinoma: a report of 5 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2003;61(1):126-31.
- 5- Ellis GL. What's New in the AFIP Fascicle on Salivary Gland Tumors: A Few Highlights from the 4 th Series Atlas. *Head and neck pathology*. 2009;3(3):225-30.
- 6- Azzopardi J. Problems in breast pathology, vol 11 in Major problems of pathology. VB Saunders Comp, London Philadelphia Toronto. 1979.
- 7- Skálová A, Stenman G, Simpson RH, Hellquist H, Slouka D, Svoboda T, et al. The role of molecular testing in the differential diagnosis of salivary gland carcinomas. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(2):e11-e27.
- 8- Delgado R, Vuitch F, Albores-Saavedra J. Salivary duct carcinoma. *Cancer*. 1993;72(5):1503-12.
- 9- Luna M, Batsakis J, Ordonez N, Mackay B, Tortoledo M, editors. Salivary gland adenocarcinomas: a clinicopathologic analysis of three distinctive types. *Seminars in diagnostic pathology*; 1987.
- 10- Jaehne M, Roeser K, Jaekel T, Schepers JD, Albert N, Löning T. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report of 50 cases. *Cancer*. 2005;103(12):2526-33.
- 11- Hui KK, Batsakis JG, Luna MA, MacKay B, Byers RM. Salivary duct adenocarcinoma: a high grade malignancy. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1986;100(1):105-14.
- 12- Hosal AS, Fan C, Barnes L, Myers EN. Salivary duct carcinoma. *Otolaryngology—head and neck surgery*. 2003;129(6):720-5.
- 13- Afzelius LE, Cameron WR, Svensson C. Salivary duct carcinoma—a clinicopathologic study of 12 cases. *Head & Neck Surgery*. 1987;9(3):151-6.
- 14- Brandwein MS, Jagirdarm J, Patil J, Biller H, Kaneko M. Salivary duct carcinoma (cribriform salivary carcinoma of excretory ducts) a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Cancer*. 1990;65(10):2307-14.
- 15- Garland TA, Innes Jr DJ, Fechner RE. Salivary duct carcinoma: an analysis of four cases with review of literature. *American journal of clinical pathology*. 1984;81(4):436-41.
- 16- Di Palma S, Simpson RH, Marchiò C, Skálová A, Ungari M, Sandison A, et al. Salivary duct carcinomas can be classified into luminal androgen receptor-positive, HER2 and basal-like phenotypes. *Histopathology*. 2012;61(4):629-43.
- 17- Simpson RH, Clarke T, Sarsfield P, Babajews A. Salivary duct adenocarcinoma. *Histopathology*. 1991;18(3):229-35.
- 18- Wick MR, Ockner DM, Mills SE, Ritter JH, Swanson PE. Homologous carcinomas of the breasts, skin, and salivary glands: a histologic and immunohistochemical comparison of ductal mammary carcinoma, ductal sweat gland carcinoma, and salivary duct carcinoma. *American journal of clinical pathology*. 1998;109(1):75-84.

18. 19- Jalaly JB. Salivary duct carcinoma. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/salivaryglandssali varyductcarcinoma.html>. Accessed July 19th, 2020.
19. 20- Weon YC, Park S-W, Kim H-J, Jeong H-S, Ko Y-H, Park IS, et al. Salivary duct carcinomas: clinical and CT and MR imaging features in 20 patients. *Neuroradiology*. 2012;54(6):631-40.
20. 21- Soper MS, Iganej S, Thompson LD. Definitive treatment of androgen receptor–positive salivary duct carcinoma with androgen deprivation therapy and external beam radiotherapy. *Head & neck*. 2014;36(1):E4-E7.
21. 22- Yamamoto N, Minami S, Fujii M. Clinicopathologic study of salivary duct carcinoma and the efficacy of androgen deprivation therapy. *American journal of otolaryngology*. 2014;35(6):731-5.
22. 23- Griffith CC, Seethala RR, Luvison A, Miller M, Chiosea SI. PIK3CA mutations and PTEN loss in salivary duct carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(8):1201-7.
23. 24- Qiu W, Tong G-X, Turk AT, Close LG, Caruana SM, Su GH. Oncogenic PIK3CA mutation and dysregulation in human salivary duct carcinoma. *BioMed research international*. 2014;2014.
24. 25- Zhu S, Schuerch C, Hunt J. Review and updates of immunohistochemistry in selected salivary gland and head and neck tumors. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2015;139(1):55-66.
25. 26- 30- Maniar KP, Umphress B. Cytokeratin 7 (CK7, K7). PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsck7.html>. Accessed August 10th, 2020.
26. 27- Pernick N. Cytokeratin 8 (CK8, K8). PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsck8.html>. Accessed August 10th, 2020.
27. 28- Jalaly JB, Sanati S, Chernock RD, Dibe DG, El-Mofty SK. Salivary duct carcinoma and invasive ductal carcinoma of the breast: a comparative immunohistochemical study. *Head and Neck Pathology*. 2018;12(4):488-92.
28. 29- Johnson G. Actin, alpha smooth muscle type. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsalphasmoothmuscleactin.html>. Accessed August 10th, 2020.
29. 30- Khan AM, Topilow AA. S100. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/stainss100.html>. Accessed August 10th, 2020.