



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Carcinoma de Conducto Salival, Reporte de un caso

CASO CLÍNICO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA BUCAL

P R E S E N T A:

LAURA RIVERÓN NEGRETE

TUTOR: Dra. ELBA ROSA LEYVA HUERTA

ASESOR: Dra. ANA LIRIO RAMÍREZ ÁVILA

Carcinoma del Conducto Salival, Reporte de un caso

Riverón Negrete Laura^{*}, Ramírez Ávila Ana Lirio[§], Leyva Huerta Elba Rosa^{}, Soto
González Luis Osvaldo^{**}**

Resumen

El carcinoma del conducto salival es una neoplasia epitelial maligna agresiva, que se desarrolla de novo o como componente de un carcinoma ex-adenoma pleomorfo. Constituye solamente de un 3-6% de todas las neoplasias de glándulas salivales (1), Muestra predilección por el sexo masculino, afectando a individuos entre la 6^a-7^a década de la vida. Histológicamente se caracteriza por mostrar pleomorfismo celular, nuclear, mitosis atípicas, y un patrón arquitectural cribiforme con conductos dilatados que recuerda a la imagen de "puentes romanos". Se presenta el caso de un paciente masculino de 31 de edad que acude con una lesión de aproximadamente 8 meses de evolución, constituida por aumento de volumen en región submentoniana y hemicuello derecho, con parestesia de hemicara con la misma lateralidad. La tomografía axial computarizada de cráneo y macizo facial mostró un tumor submandibular derecho que infiltraba el piso de la boca y base de la lengua ipsilateral, con múltiples adenopatías niveles Ib, II, III y IV derecho. Histológicamente, la lesión presentaba células epiteliales con pleomorfismo celular y nuclear, citoplasma amplio y eosinófilo y zonas de necrosis central focal. Se realizaron los siguientes inmunomarcadores: Receptores de andrógenos (+), GATA-3 (+), Citoqueratina 7(+) y p-63 (-). Este caso se reporta por presentarse en una edad fuera de la media y con una localización poco frecuente a la usualmente reportada.

Palabras clave: Carcinoma del Conducto Salival, neoplasia de glándulas salivales, necrosis central, glándula submandibular.

*Alumna de la Especialidad de Patología Bucal, Facultad de Odontología UNAM.

§ Patóloga Adscrita al Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Juárez de México.

**Profesora Adscrita al Departamento de patología y medicina bucal, DEPEI, UNAM.

**Alumno de la Especialidad de Anatomía Patológica, Hospital Juárez de México.

Abstract

We report a case of salivary duct carcinoma outside age of presentation and with a rare location. Case report: A 31-year-old male patient who arrived to Hospital Juárez de México, complaining of an 8 month tissue increase in the submental región, right neck and right face paresthesia. CT scan showed a submandibular tumor that infiltrated the floor of the mouth and base of the ipsilateral tongue with multiple right neck adenopathies levels IB, II, III and IV. Histologically, the lesión displayed cellular and nuclear pleomorphic epithelial cells, with abundant eosinophilic cytoplasm, focal central necrosis, cribriform architectural pattern reminiscent of the image of "Roman bridges". An immunohistochemical profile was performed: androgen receptors (+), GATA-3 (+), cytokeratin 7 (+) and p-63 (-). A diagnosis of salivary duct carcinoma was emitted. Salivary duct carcinoma is an aggressive and rare salivary gland neoplasm. We present this case which differs in age and location usually reported.

Key Words: Salivary Duct Carcinoma, salivary gland neoplasia, central necrosis, submandibular gland.

Introducción

El carcinoma del conducto salival es una neoplasia maligna de glándulas salivales 1. Descrita por primera vez en 1968 por Kleinsasser et al. 2. En 1991 fue incluida en la segunda edición de la clasificación de la OMS como una entidad independiente dentro de los tumores de glándulas salivales 4. Es un adenocarcinoma de alto grado y comportamiento agresivo, que constituye únicamente cerca del 10% de todas las neoplasias de glándulas salivales. 1,3,5. Tiene predilección por el sexo masculino, y en relación a la edad presenta un pico de incidencia entre la sexta y séptima década de la vida. Clínicamente se caracteriza por la presencia de síntomas que incluyen dolor y aumento de volumen, rápido y doloroso; frecuentemente se asocia a parálisis del nervio facial. 6,7.

Su localización principal, es la glándula parótida, seguida por la glándula submandibular, aunque también se han reportado algunos casos en glándulas salivales menores. 1,3,4.

El carcinoma del conducto salival es una neoplasia de alto grado que se desarrolla del epitelio ductal de las glándulas salivales, y se caracteriza por su comportamiento agresivo con metástasis tempranas, recurrencia local y alta mortalidad. Aunque muchas neoplasias se originan de las estructuras ductales de las glándulas salivales, el término Carcinoma del conducto salival se restringe a los tumores que histológicamente se asemejan al carcinoma ductal mamario. 8.

El carcinoma del conducto salival se caracteriza histopatológicamente por un componente ductal de células displásicas que se pueden presentar en un patrón sólido, cribiforme y papilar, con la presencia de necrosis central tipo comedo, y un componente invasivo glandular y cordones de células dentro de un estroma fibroso denso. Las células tumorales son de forma cúbica y poligonal con citoplasma eosinófilo con características citológicas de malignidad, como son: pleomorfismo celular, nuclear, hiper cromatismo nuclear, y figuras mitóticas. 7,9.

Reporte de caso.

Paciente masculino de 31 años de edad que acude a consulta externa del Hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud del Gobierno Federal. Inicia su padecimiento 8 meses previos a que acude al centro de atención con aumento de volumen en la región submentoniana y hemicuello derecho, doloroso a decir del paciente; de crecimiento lento y progresivo, refiere parestesia de hemicara derecha.

Al interrogatorio, manifestó como antecedentes de importancia tabaquismo desde los 13 años de edad a razón de 4 cigarrillos al día y alcoholismo desde los 13 años de edad una vez por semana. En relación a los antecedentes heredo-familiares,

personales patológicos y personales no patológicos fueron negados al interrogatorio.

Exploración Clínica.

Se observó edema facial en la región de la mejilla derecha que se extendía a la región submentoniana. En la región submandibular derecha se palpó tumoración de 4x5cm aproximadamente, indurada, con dolor a la palpación y fija a planos profundos. Además se palparon adenopatías cervicales niveles Ib, II, III y IV derechas, móviles, no dolorosas.

A la exploración intraoral se observaba atrofia de la lengua de lado derecho, así como desviación a la izquierda por parálisis del XII par craneal y a la palpación se encontró induración del piso de la boca del mismo lado.

Estudios de imagen.

Se realizó tomografía computarizada de macizo de cráneo que reportó los siguientes hallazgos: zona hipodensa a hueso, localizada del lado derecho, de bordes mal delimitados y adyacente al cuerpo mandibular, correspondiendo a lesión que infiltraba el piso de la boca y base de la lengua ipsilateral, con múltiples adenopatías niveles Ib, II, III y IV del mismo lado. (Figura 1).

Servicio de anatomía patológica

- **BAAF.**

En el servicio de anatomía patológica del Hospital Juárez de México, se recibe biopsia por aspiración con aguja fina de adenopatía cervical la cual se reportó como positiva para malignidad con el diagnóstico probable de carcinoma mucoepidermoide. (Figura 2).

- **Biopsia de ganglio linfático.**

Se realiza disección ganglionar por el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México y se recibe ganglio linfático de 1.3 cm de eje mayor que microscópicamente presentaba metástasis de adenocarcinoma con diferenciación apócrina. Se realizó inmunohistoquímica para receptores de andrógenos, GATA-3 y Citoqueratina-7 las cuales fueron positivas intensamente en las células neoplásicas, por lo que el diagnóstico histopatológico fue de ganglio linfático con metástasis de carcinoma ductal de glándula salival con ruptura capsular. (Figuras 3 y 4).

- **Hemimandibulectomía parcial.**

Con el diagnóstico histopatológico de metástasis ganglionar de carcinoma ductal de glándula salival, se decidió intervenir quirúrgicamente realizando

hemimandibulectomía parcial con la disección ganglionar. Se envió estudio transoperatorio al servicio de anatomía patológica del Hospital Juárez de México, en el que reportaron múltiples células de estirpe epitelial, pleomórficas, con citoplasma amplio y eosinófilo con diagnóstico transoperatorio de lesión epitelial maligna.

Posteriormente se recibió la pieza quirúrgica de hemimandibulectomía derecha que macroscópicamente consistía en un fragmento de hueso de forma rectangular, correspondiente a una porción del cuerpo y rama mandibular, con presencia de un órgano dentario residual que correspondía a un OD 48, con caries en la cara oclusal (Figuras 5 y 6). Adheridos a la pieza quirúrgica se observaba musculo estriado, tejido adiposo y un huso de piel (sitio de punción de la BAAF previa), en la cara postero-inferior se palpaba un tumor de consistencia semifirme. Al retirar el fragmento óseo y al realizar cortes seriados se identificaba parénquima de glándula salival que presentaba un tumor sólido de 5.6 cm de eje mayor, color blanco-gris, de consistencia semifirme, de bordes mal definidos e infiltrantes, que se extendía a tejidos blandos adyacentes y que macroscópicamente se encontraba en contacto con el borde medial. Además se observó una lesión satélite localizada en el borde superior (Figura 7 y 8).

Hallazgos microscópicos

En los cortes histológicos examinados se observó una neoplasia maligna compuesta por grandes conductos dilatados, algunos presentan comedonecrosis, además de diferentes patrones: sólido, cribiforme y fenestraciones epiteliales con la arquitectura de "puentes romanos". Las células neoplásicas presentaban marcado pleomorfismo celular y nuclear; con citoplasma amplio y eosinófilo de características apócrina con núcleo grande con cromatina gruesa, nucléolo prominente y abundantes figuras mitóticas (Figura 9).

Reporte de Inmunohistoquímica

Con los inmunomarcadores: Receptores de andrógenos (+), GATA-3 (+), Citoqueratina 7(+), Antígeno carcino embrionario, p-63 (-) y p40, se llevaron a cabo ensayos inmunohistoquímicos para determinar la expresión de citoqueratinas (CK) 7, Receptores de andrógenos, GATA 3 y p63. El análisis de la expresión inmunohistoquímica fue realizado en las células neoplásicas. Las Citoqueratinas 7 resultaron intensamente positivas. La expresión para Receptores de andrógenos resultó positiva nuclear en las células neoplásicas. La expresión para antígeno carcinoembrionario, p63 y P40 fueron negativas (Figura 10).

Diagnóstico

Con base en los hallazgos microscópicos y en las reacciones de inmunohistoquímica realizadas, se emitió el diagnóstico de: Carcinoma de conducto

salival de 5.6 cm de eje mayor con necrosis extensa (30%). 5 de 8 ganglios linfáticos con metástasis de carcinoma de alto grado, la mayor de 1.5cm con ruptura capsular y extensión a tejidos blandos adyacentes.

Discusión

El carcinoma del conducto salival es una neoplasia poco frecuente y agresiva de las glándulas salivales, debido a su naturaleza rara, los datos clínicos son limitados y existen pocos estudios clínicos. La mayoría de estos tumores se originan en la glándula parótida (73-83%) seguido en frecuencia es las glándulas submandibulares (10-12%) y el 41% de los casos se originan como carcinomas ex adenoma pleomorfo aproximadamente.¹⁰

La arquitectura clásica del Carcinoma del conducto salival comprende estructuras ductales y cribiformes expandidas revestidas con células epiteliales con marcada atipia citológica que recuerda al carcinoma ductal de alto grado de mama; una característica en ambos es la apariencia de "puentes romanos" y comedonecrosis.^{11,12}

Durante el diagnóstico es frecuente observar invasión perineural en el 57% a 69% y linfovascular en 61% a 70% de los pacientes. Así mismo, se reporta la invasión extraganglionar en el 58% de los pacientes, estos hallazgos histopatológicos sugieren un mal pronóstico. El 19% de los pacientes con involucro ganglionar tenían una supervivencia y libres de enfermedad a 5 años.¹³

Se han reportado variantes morfológicas tales como papilar, micropapilar, ricos en mucina, sarcomatoide y oncocítica, que se tienen que ser reportadas por el patólogo, aunque no confieren un peor pronóstico, excepto la variante micropapilar.^{11,12,14}

En relación a la inmunohistoquímica son positivos para citoqueratinas de amplio espectro y bajo peso molecular y antígeno de membrana epitelial, además las células neoplásicas son difusamente con CK7 y GATA3.⁴ La prevalencia de la expresión de receptores de andrógenos en el carcinoma del conducto salival (67-90%) y carcinoma del conducto de mama (47- 88), reportándose similar. ¹⁵ La expresión de receptores de estrógenos a menudo se reconoce como un marcador para confirmar el diagnóstico. El HER-2 Neu es otro marcador para el carcinoma del conducto salival con una prevalencia del 15-25% de los casos, ^{13,16}, lo cual puede ser un factor importante en el tratamiento con Trastuzumab.¹⁷ La fuerte expresividad de receptor de andrógenos puede jugar un rol importante en la progresión del tumor. La expresión de antígeno prostático específico puede indicar que el carcinoma de conducto salival comparte una semejanza histológica con el carcinoma ductal mamario, que puede ser inmunofenotípicamente similar al carcinoma prostático y que puede compartir un mecanismo común en la

carcinogénesis. Además, la terapia anti-androgénica utilizada en los pacientes con carcinoma prostático pueden beneficiarse en casos de carcinoma del conducto salival metastásico cuando no se ha obtenido buen resultado con otras alternativas de tratamiento.⁴

Los tumores primarios que metastatizan a glándulas salivales, constituyen un reto diagnóstico. Una gran cantidad de adenocarcinomas incluyendo pulmón, ovario, útero, mama y glándula salival muestran positividad para Citoqueratina 7, siendo que el adenocarcinoma de próstata o colon rara vez son positivos. Siendo así que, la expresión de CK7, puede ser de valor en el diagnóstico diferencial de carcinomas primarios de glándula salival y otros tumores metastásicos.^{4,16}

La extirpación quirúrgica completa con márgenes amplios combinado con la disección ganglionar ipsilateral del cuello está indicada para tumores resecables debido a que más de la mitad de los pacientes tienen metástasis regional en el momento del diagnóstico. También se debe considerar la disección contralateral del cuello debido a la posible metástasis de drenaje linfático bilateral.⁸

La tasa de supervivencia a 5 años para la enfermedad en estadio I es del 42%, estadio II del 40%, estadio III del 30.8% y estadio IV fue del 23.2%. El carcinoma del conducto salival de la glándula parótida tiene un mejor pronóstico que en glándulas salivales menores y submandibulares.⁹

El tamaño tumoral > 3 cm, edad > 50 años, género masculino, involucro ganglionar, mayor grado de agresividad tumoral, invasión perineural, márgenes quirúrgicos positivos, metástasis regional y a distancia han sido relacionadas con un peor pronóstico.^{5,6,9}

Conclusiones

El carcinoma del conducto salival es una neoplasia muy agresiva que afecta principalmente glándulas mayores y en específico la parótida, que es poco frecuente, y asemeja a otras neoplasias glandulares, por tanto, los marcadores inmunohistoquímicos son de gran valor diagnóstico. Este caso fue reportado por su localización poco frecuente y edad de presentación, con la intención de sumarlo a la literatura existente y contribuir en el futuro para su mayor estudio.

Agradecimientos

A la Dra. Ana Lirio Ramírez Ávila, al Dr. Luis Osvaldo Soto González y al Dr. Carlos Ugarte del Hospital Juárez de México, por todas las facilidades, enseñanza y apoyo para realizar este trabajo y durante mi rotación en el hospital. Al Dr. Javier Portilla Robertson, a la Dra. Elba Rosa Leyva Huerta y al Maestro Roberto Onner

Cruz por su asesoría en la realización de este trabajo. A mi familia y amigos por el apoyo durante mi residencia en la especialidad.

Referencias bibliográficas

1. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (2017) WHO Classification of Head and Neck Tumours, 4th edition). Chapter 7. 173–174 edn. IARC, Lyon.
2. Zainab H, Sultana A, Jahagirdar. Denovo High Grade Salivary Duct Carcinoma: A Case Report and Reviw of Literature. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017 Jul, Vol-11 (7) ZD10-ZD-12
3. Gilbert M, Sharma A, et al. A 20-Year Review of 75 Cases of Salivary Duct Carcinoma. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 May; 142(5): 489-495
4. Chandrasekar C, Salati N, Rao L, Radhakrishnan R. Salivary Duct carcinoma in the mandibular anterior región: The role of immunohistochemical markers in its definitive diagnosis. J Oral Maxillofac Pathol 2016; 20: 505-9.
5. Huang X et al. Salivary duct carcinoma: A clinopathological report of 11 cases. Oncology Ltters. 2015; 10: 337-341.
6. Shi S, et al. Salivary Duct Carcinoma in the Mandible. The Journal of Craniofacial Surgery. 2014. 25 (6): e598-599
7. Borovec j, et al. Histopathological case report of high grade salivary duct carcinoma. Foli Histochem Cytobiol. 2015. 53 (4): 342-345
8. Suzuki H, Hashimoto K. salivary duct carcinoma in the mandible: report of a case with immunohistochemical studies. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 1999. 37:67-69.
9. Kikuchi Y, et al. Salivary duct carcinoma in the mandible: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 103: e41-e46
10. Jaehne M, Roeser K, Jaekel T, et al. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report of 50 cases. Cancer 2005; 103:2526–33.
11. Simpson RH. Salivary duct carcinoma: new developments—morphological variants including pure in situ high grade lesions; proposed molecular classification. Head Neck Pathol 2013;7(suppl 1):S48–58.
12. Luk PP, Weston JD, Yu B, et al. Salivary duct carcinoma: clinicopathologic features, morphologic spectrum, and somatic mutations. Head Neck 2016;38(suppl 1):E1838–47.
13. Nikitakis NG, Tosios KI, Papanikolaou VS, et al. Immunohistochemical expression of cytokeratins 7 and 20 in malignant salivary gland tumors. Mod Pathol 2004;17:407–15.
14. Pons Y, Alves A, Clement P, et al. Salivary duct carcinoma of the parotid. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2011;128:194–6.

15. Williams MD, Roberts D, Blumenschein GRJr, et al. Differential expression of hormonal and growth factor receptors in salivary duct carcinomas: biologic significance and potential role in therapeutic stratification of patients. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1645–52.
16. Kamio N. Coexpression of p53 and c-erbB-2 proteins is associated with histological type, tumour stage, and cell proliferation in malignant salivary gland tumours. *Virchows Arch* 1996;428:75–83.
17. Kaidar-Person O, Billan S, Kuten A. Targeted therapy with trastuzumab for advanced salivary ductal carcinoma

ANEXO DE FIGURAS.

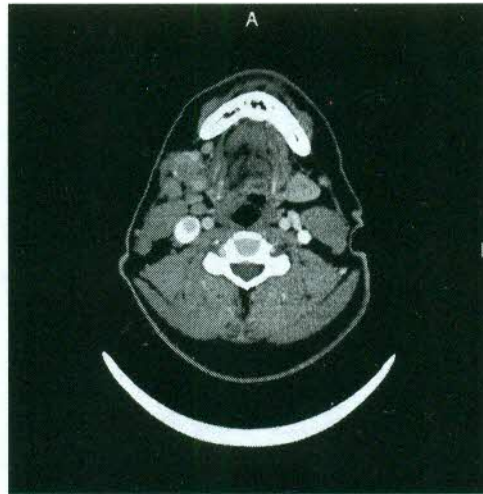
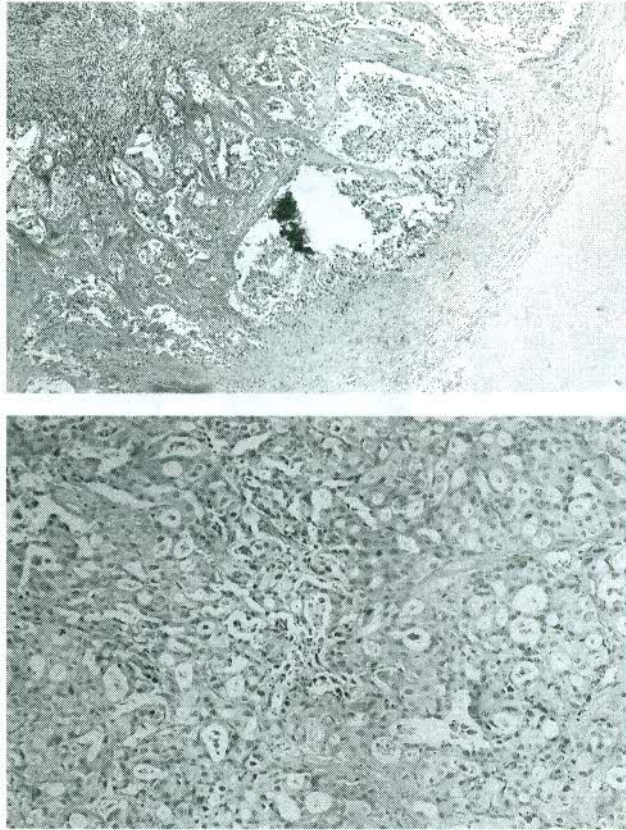


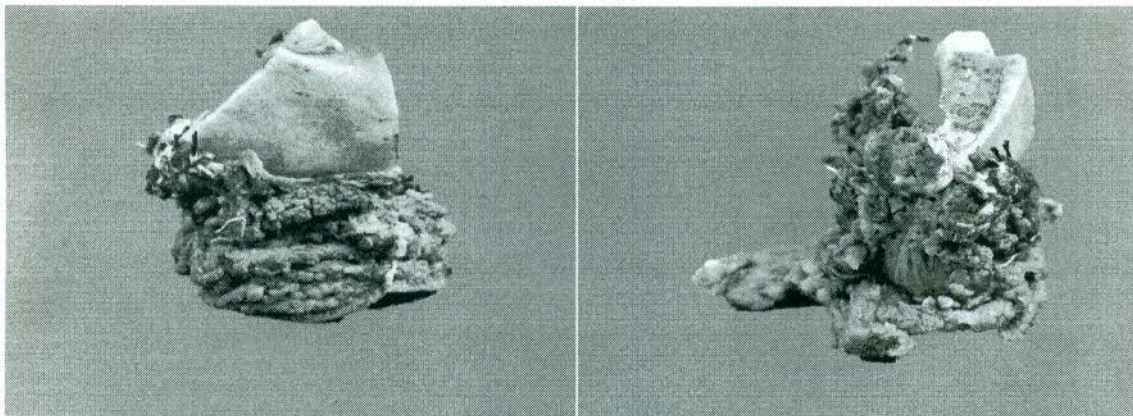
Figura 1. Tomografía axial computarizada en corte axial, donde se observa una lesión submandibular del lado derecho, hipodensa a hueso, que infiltra piso de la boca y base de la lengua ipsilateral.



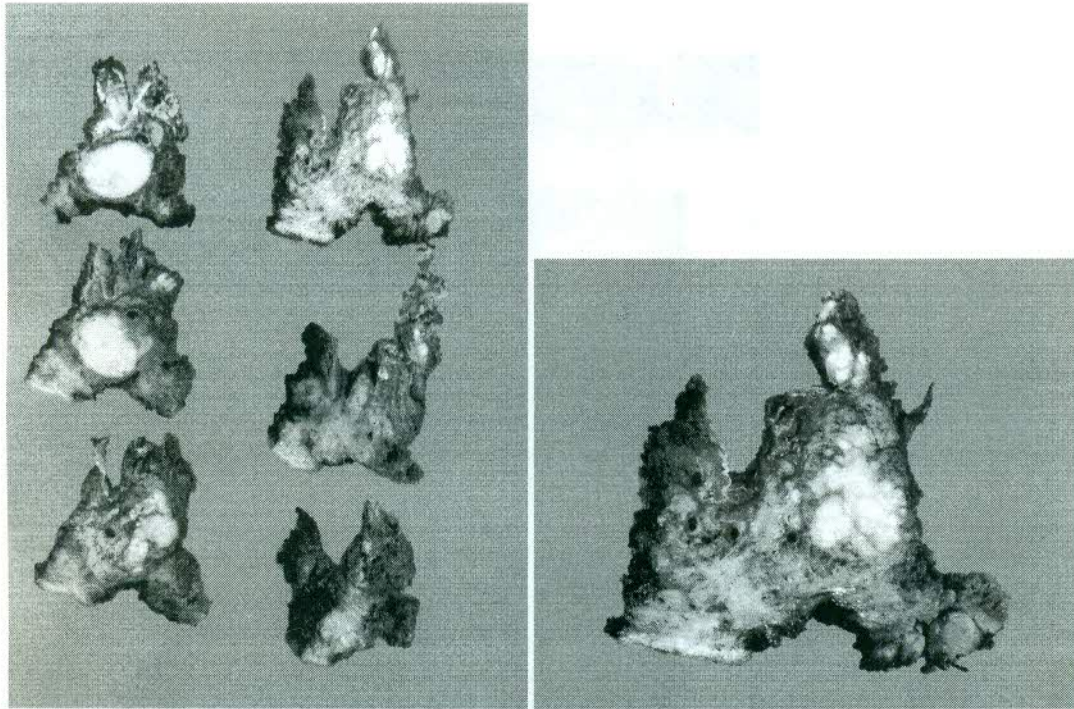
Figura 2. Fotomicrografía H y E 400x Citología de biopsia por impronta.



Figuras 3 y 4. Fotomicrografía HE ganglio submandibular derecho



Figuras 5 y 6. Espécimen macroscópico donde se evidencia la invasión a tejidos blandos.



Figuras 7 y 8. Aspecto macroscópico de la superficie de corte donde se observa que la lesión destruye el hueso mandibular e invade tejidos blandos

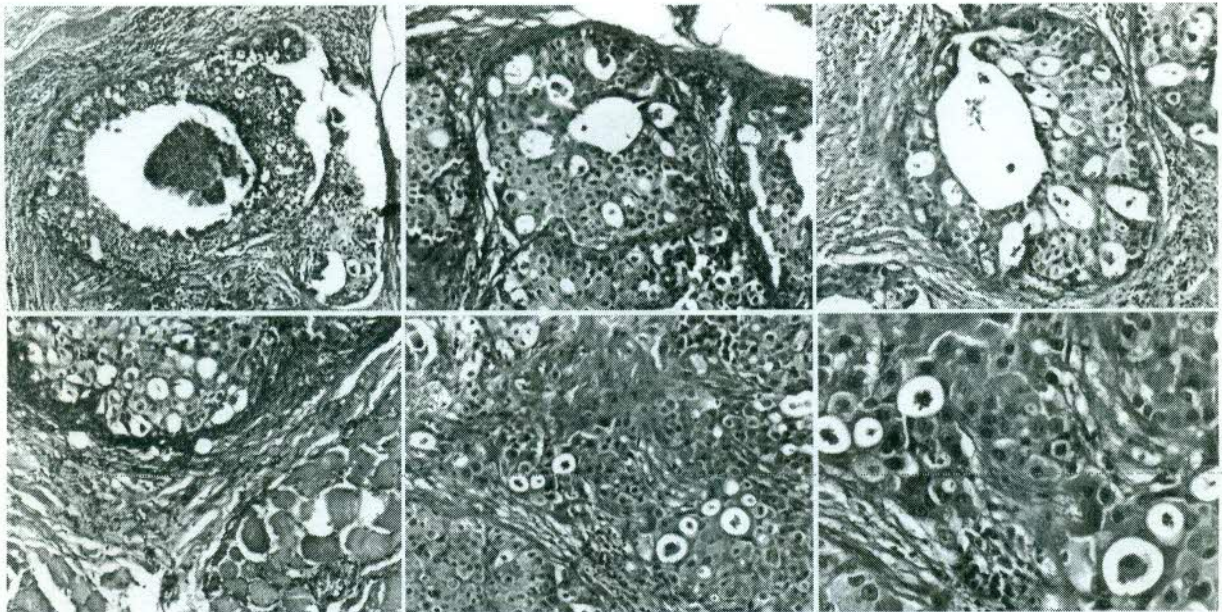


Figura 9. Fotomicrografía HE a 100,200 y 400x de las características microscópicas de la lesión



Figura 10. Tinciones de Inmunohistoquímica 400x: A)CK7, B) Receptor de andrógenos, C) GATA 3, D) p63

INMUNOMARCADOR	REACTIVIDAD
CK 7	+
AR	+
GATA 3	+
P63	-