

CARCINOMA DE DUCTES SALIVALS, DESCRIPCIÓ D'UN CAS I REVISIÓ DE LA NOSTRA SÈRIE

D.Olabarri; CM.Blázquez; Ll. Garcia; FI. Aguirre; MR. Escoda.

Parc Taulí Hospital Universitari; Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí; Universitat Autònoma de Barcelona; Sabadell.

INTRODUCCIÓ

El carcinoma de ductes salivals (CDS) és un tumor d'alt grau que representa el 9 % de tots els tumors malignes de glàndula salival. S'origina a partir de cèl·lules del conducte excretor glandular. Més del 85 % es produeixen a la glàndula paròtida, amb una incidència màxima entre la sisena i setena dècada i més freqüentment en homes. Clínicament debuta com a massa de creixement ràpid, i en un 25 % dels casos amb símptomes relacionats amb l'afectació del nervi facial (dolor i paràlisi facial). Histològicament, el CDS sovint es compara amb el carcinoma ductal de mama tipus comedo d'alt grau. Pot aparèixer de novo o bé com a forma més freqüent de malignitat en el carcinoma ex adenoma pleomòrfic.

CAS CLÍNIC

Home de 57 anys que com a antecedents d'interès presenta diabetis mellitus tipus II i obesitat, que consulta per una paràlisi facial progressiva amb una RM (externa) que informa d'edema glandular i nòduls intraparotidis. Es realitza una ecografia al nostre centre en la que s'observa a la glàndula paròtida dreta, una lesió sòlida i marcadament hipoeoica, heterogènia de marges irregulars i amb escassa senyal doppler, localitzada a terç mig submandibular. Es tracta d'una lesió d'aspecte infiltratiu, sospitosa de neoplàsia maligna. Es realitza PAAF, de la que es processen extensions citològiques tenyides amb DQ i PAP, juntament amb bloc cel·lular.

En l'estudi citològic s'observen unes extensions i bloc cel·lular de fons hemàtic, constituïdes per moderada cel·lularitat de mida mitjana, disposades en grups cohesius i ocasionalment amb tendència a la dehisència, amb moderada anisonucleosi, nuclis irregulars, cromatina granular, nuclèol evident i quantitat variable de citoplasma ocasionalment elongat (Figura 1).

Amb aquestes troballes citològiques i revisant la bibliografia, el diagnòstic diferencial s'orienta als tumors d'alt grau de glàndula paròtida, com el carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma de ductes salivals, el carcinoma ex adenoma pleomòrfic, l'adenocarcinoma (NOS), el carcinoma escatós, el carcinoma de cèl·lula petita i les metàstasis, que malgrat que no sigui una localització freqüent, mai es pot descartar, així com el carcinoma mioepitelial i el carcinoma adenoide quístic de patró sòlid.

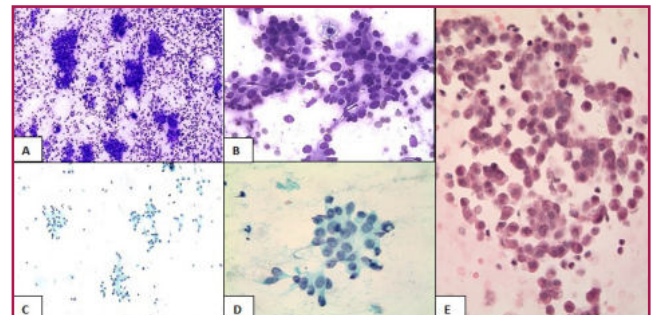


Figura 1: Extensions citològiques i bloc cel·lular: A. DQ (10x), B. DQ (20x), C. PAP (10x), D. HE (40x), E. HE (40x)

Es realitza estudi immunohistoquímic mostrant negativitat per a P63, CKIT, GFAP, S100 i ACTINA i positivitat per citoqueratina AE1/AE3 i receptors d'andrògens (AR) (Figura 2). Amb aquests resultats, es diagnostica citològicament de positiu per a cèl·lules malignes de carcinoma (Milan VI) amb una nota en la que es comenta que la positivitat dels receptors d'andrògens suggereixen que es tracti d'un CDS com a primera opció. Es decideix a comitè la realització d'un PET-TAC, on s'identifica una lesió hipermetabòlica a lòbul superficial i profund de paròtida dreta, amb extensió per continuïtat a espai parafaringi i amb probable afectació de la branca trigeminal V3, i no s'observen adenopaties de mida i/o activitat significatives, ni lesions a distància suggestives de metàstasi.

CITOTÈCNICS

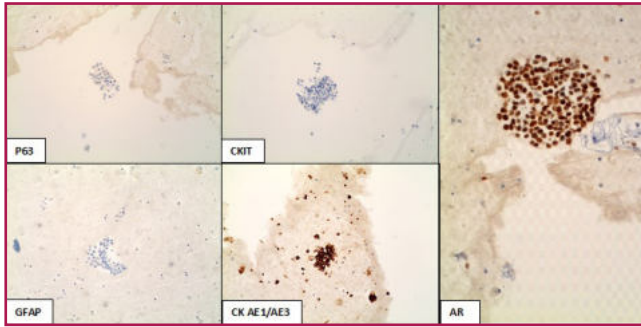


Figura 2: Estudi immunohistoquímic del bloc cel·lular.

Se li realitza parotidectomia radical observant-se una neoplàsia de 4,2x3,4 cm de marges mal delimitats i buidament dels nivells II-III dret. A l'estudi histològic s'observa una proliferació cel·lular de patró cribriforme amb patró infiltratiu que sembla contactar àmpliament amb els marges, amb invasió de teixits tous periglandulars. Aquestes cèl·lules presenten característiques similars a les descrites a la citologia: cèl·lules amb nuclis irregulars, cromatina granular i presència de nuclèol.

També s'identifica presència d'invasió perineural, angiolímfàtica i metastasi a 13/33 ganglis (Figura 3). Es realitza estudi immunohistoquímic mostrant negativitat per a P40, P63, ER, PR i CKIT i positivitat per a citoqueratina AE1/AE3 i AR (Figura 4). Amb aquests resultats el diagnòstic histològic és de carcinoma de ductes salivals amb un estadiatge pT4a pN3b.

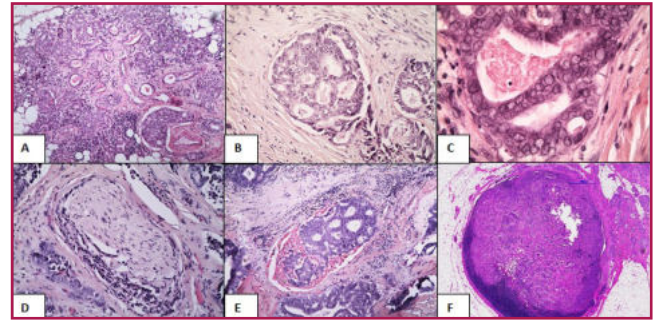


Figura 3: Imatges histològiques: A. Invasió a teixits tous (10x), B. Disposició en patró cribriforme (20x).

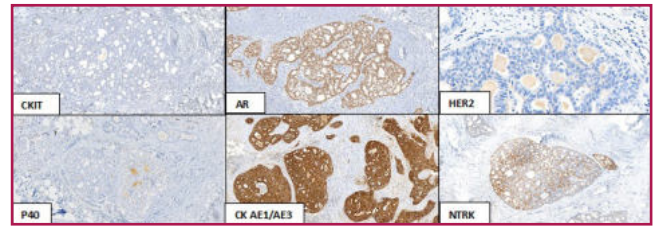


Figura 4: Estudi immunohistoquímic.

Al tractar-se d'una neoplàsia maligna en estadiatge avançat, el pacient és tributari de tractament coadjuvant QT +/- RT i es sol·licita estudi molecular per identificació de possibles dianes terapèutiques.

Es realitza determinació de Her-2 com a primera aproximació per IHQ amb resultat negatiu (0+) i alhora un PAN-NTRK (NTRK 1,2 i 3) amb resultat positiu (Figura 4). Es realitza PCR (Assaig GeneFusion Idylla) per a determinar quin dels tres gens es troba reordenat, en el que es detecta augment d'expressió de l'ímbalance del gen NTRK 3.

ANY	SEXE	EDAT	LOCALITZACIÓ	PAAF PRÈVIA	B(x)	ESTADITATGE
2008	Home	81	Submaxil·lar D	PPCM Carcinoma	CDS	pT1
2010	Home	87	Paròtida D	PPCM Carcinoma	CDS	pT4a pN2b
2013	Home	68	Paròtida E	Material necroinflamatori	CDS	pT1 pN0
2016	Home	60	Paròtida D	PPCM Carcinoma d'alt grau	CDS	pT2 pN1
2019	Home	68	Paròtida D	Cèl·lules atípiques sospitoses de malignitat	CDS	pT1 pN0
2021	Home	56	Submaxil·lar D	Escasses cèl·lules atípiques	CDS	pT3 pN3b
2022	Home	57	Paròtida D	PPCM Carcinoma	CDS	pT4 pN3b

Taula 1. Resultats sèrie 2008-2023

Es comença tractament amb QT i el pacient refereix persistència de dolor. Es realitza un TAC de seguiment en el que s'observen canvis post cirurgia en relació a parotidectomia total i buidament ganglionar dret. S'identifiquen imatges de disseminació perineural a través del nervi v3 dret i extensió intracraneal a través del foramen oval, que són tractables amb RT. Tot i que el pacient es candidat a tractar-se amb inhibidors de NTRK, no entra a l'assaig clínic per no tenir malaltia mesurable.

A l'últim TAC hi ha dubtosa persistència d'extensió intracraneal (valorar RM dirigida), i aparició de lesió hipermetabòlica òssea a l'íliaca dreta, suggestiva de metàstasi.

RESULTATS I CONCLUSIONS

Del 2008 fins el 2023, en el nostre centre s'han diagnosticat set casos de CDS (Taula 1). De les nostres dades podem extreure que tots els pacients són de sexe masculí, amb una edat mitjana de 68 anys i amb una localització del 71,4 % a glàndula paròtida. En un 85,7 % dels casos la PAAF prèvia va orientar-se de malignitat, ja sigui amb diagnòstic de carcinoma o de cèl·lules atípiques (en casos amb escassa representació de la lesió). La major part dels casos es diagnostiquen en un estadiatge localment avançat.

El CDS és un tumor d'alt grau de glàndula salival poc freqüent, agressiu i de mal pronòstic, amb una taxa de supervivència de 35-65 % als 5 anys. Tot i que és una neoplàsia infreqüent, és important tenir-la en compte dins del diagnòstic diferencial de tumors d'alt grau. En quant a les característiques citològiques acostumen a ser extensions amb abundant cel·lularitat, que es poden disposar en grups papil·lars, cribiformes i en plaques. Les cèl·lules són poligonals, amb abundant citoplasma, en ocasions vacuolat o granular i amb nuclis pleomorfs, hiperromàtics i amb nuclèol evident. Podem observar material necròtic i figures de mitosi.

Els receptors d'andrògens és un marcador característic per aquest tipus de tumor (86 %), també poden presentar positivitat per citoqueratines (CK7, AE1/AE3) i negativitat per a RE, Progesterona i S100.

El tractament recomanat és cirurgia radical i buidament cervical ipsilateral, amb coadjuvència de QT +/- RT.

Els biomarcadors com l'HER 2 i l'NTRK poden ajudar a dirigir el tractament en estadis localment avançats. Existeixen estudis favorables amb trastuzumab, en cas de ser HER-2 positiu, i amb inhibidors específics d' NTRK, en cas de tenir reordenament de NTRK.

La PAAF és un mètode útil i mínimament invasiu que pot ajudar a tipificar les diferents lesions de glàndula salival. Per altra banda, un diagnòstic adequat i precoç és important per un correcte tractament. ■

Bibliografia

1. Salivary Duct Carcinoma: Updates in Histology, Cytology, Molecular Biology, and Treatment Masato Nakaguro, MD, PhD 1,2; Yuichiro Tada, MD, PhD 3; William C. Faquin, MD, PhD 1; Peter M. Sadow, MD, PhD 1; Lori J. Wirth, MD 4; and Toshitaka Nagao, MD, PhD 5.
2. A 20-Year Review of 75 Cases of Salivary Duct Carcinoma Mark R. Gilbert, MD; Arun Sharma, MD, MS; Nicole C. Schmitt, MD; Jonas T. Johnson, MD; Robert L. Ferris, MD, PhD; Umamaheswar Duvvuri, MD, PhD; Seungwon Kim, MD.
3. Salivary Duct Carcinoma: A Clinical And Histologic Review With Implications For trastuzumab Therapy Vishad Nabili, MD, 1 Jesse W. Tan, MD, 1 Sunita Bhuta, MD, 2 Joel A. Sercarz, MD, 1 Christian S. Head, MD 1.
4. Salivary Duct Carcinoma Cytologically Diagnosed Distinctly From Salivary Gland Carcinomas With Squamous Differentiation Akihiko Kawahara, C.T., Ph.D., 1* Hiroshi Harada, D.D.S., Ph.D., 2 Jun Akiba, M.D., Ph.D., 3 and Masayoshi Kage, M.D., Ph.D. 1 HER2 Positivity in Histological
5. Subtypes of Salivary Gland Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis Kristian Egebjerg 1*, Cecilie Dupont Harwood 2, Nina Claire Woller 3, Claus Andrup Kristensen 1 and Morten Mau-Sørensen 1.
6. Androgen Receptor Pathway in Salivary Gland Cancer Alan L. Ho, MD, PhD 1,2.
7. Novel therapeutic targets in salivary duct carcinoma uncovered by comprehensive molecular profiling Stacey M. Gargano 1 | Wijendra Senarathne 2 | Rebecca Feldman 2 | Elena Florento 2 | Phillip Stafford 2 | Jeffrey Swensen 2 | Semir Vranic 3 | Zoran Gatalica 2.
8. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. James P. Solomon 1, Irina Linkov 1, Andrea Rosado 1, Kerry Mullaney 1, Ezra Y. Rosen 2, Denise Frosina 1, Achim A. Jungbluth 1, Ahmet Zehir 1, Ryma Benayed 1, Alexander Drilon 2,3, David M. Hyman 2,3, Marc Ladanyi 1, Anthony N. Sireci 4, Jaclyn F. Hechtman 1.