



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Oncologia Clínica**

MAURO BRÁULIO DA ROSA PINTO

**CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS DE GLÂNDULA SALIVAR:
REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO**

**Rio de Janeiro
2025**

MAURO BRÁULIO DA ROSA PINTO

**CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS DE GLÂNDULA SALIVAR:
REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento
nos Moldes Fellow em Oncologia Clínica.

Orientador: Prof^a Dra. Carolina Fittipaldi Pessôa

Revisão: Prof^a Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

P659c Pinto, Mauro Bráulio da Rosa.

Carcinoma de células claras de glândula salivar: revisão de literatura e relato de caso. / Mauro Bráulio da Rosa Pinto. – Rio de Janeiro, 2024.
31 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes de Fellow em Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadora: Prof^ª Dr^a Carolina Fittipaldi Pessoa.

Revisora: Prof^ª Dr^a Shirley Burburan.

1. carcinoma. 2. adenocarcinoma de células claras/diagnóstico. 3. adenocarcinoma de células claras/tratamento. 4. neoplasias das glândulas salivares. I. Pessoa, Carolina Fittipaldi. (Orient.). II. Burburan, Shirley. (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.99491

MAURO BRÁULIO DA ROSA PINTO

Carcinoma de células claras de glândula salivar:

revisão de literatura e relato de caso

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento
nos Moldes Fellow em Oncologia Clínica.

Aprovado em: 14 de abril de 2025

Banca examinadora:


Cristiano Guedes Duque

14.04. 2025

Rio de Janeiro

2025

*Dedico este trabalho aos meus
pais, que muito incentivaram e investiram
para que chegasse aqui.*

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar a minha mais profunda gratidão a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho e que foram fundamentais para o desenvolvimento do mesmo, incluindo todos que influenciaram na minha formação como oncologista. Destaco aqui em especial a participação de algumas dessas pessoas:

- a) Primeiramente a Deus por permitir que iniciasse e concluísse o curso;
- b) A minha querida orientadora, Dra. Carolina Fittipaldi, que me ajudou e me apoiou na residência, na escolha do tema, na elaboração, na revisão e na formatação do projeto;
- c) Ao Dr. Cristiano Guedes pelos ensinamentos e por ter aceitado a minha candidatura no INCA;
- d) À Dra. Cláudia de Oliveira que sempre nos ensinou a tratar os pacientes como a nós mesmos e que sempre esteve presente no meu aprendizado;
- e) Ao Dr. Gélcio Luiz pela maneira como transmitia os seus ricos conhecimentos sem vaidade. Um autêntico modelo a seguir;
- f) Aos meus colegas, em especial à Ana Carolina Teixeira Pires que me recebeu, compartilhou muitos dos seus conhecimentos comigo e salvou a minha vida. À Alice Hora e Sara Menezes que sempre foram muito boas comigo, com quem pude contar também para o meu aprendizado;
- g) À Dra. Ingrid que diagnosticou a apendicite que poderia ter levado a minha vida, ao ponto de ser operada a tempo;
- h) À Dra. Priscilla da cirurgia oncológica por ter operado a minha apendicite a tempo de ser salvo.

RESUMO

PINTO, Mauro Bráulio da Rosa. **Carcinoma de células claras de glândula salivar:** revisão de literatura e relato de caso. Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Oncologia Clínica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

As neoplasias de glândulas salivares representam um raro e variado grupo de tumores com diferentes características. O Carcinoma de Células Clara (CCC) é caracterizado por células com citoplasma claro devido ao acúmulo de glicogênio. Histologicamente, o CCC exibe uma variedade de padrões de crescimento, tais como tipo sólido, em ninhos, em folhas, em cordões e trabecular. Este estudo apresenta um caso clínico e características clínicas e patológicas do CCC, assim como os desfechos clínicos associados, incluindo as modalidades de tratamento utilizadas (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) e resposta ao tratamento. Apresentamos o desfecho do caso, destacando os aspectos relevantes e as implicações no manejo clínico quando comparado a outros pacientes com a mesma patologia, bem como os desafios e perspectivas futuras para o diagnóstico, tratamento e pesquisa desta doença.

Palavras-chave: carcinoma; adenocarcinoma, células claras; glândula salivar; hialinizante.

ABSTRACT

PINTO, Mauro Bráulio da Rosa. **Clear cell carcinoma of the salivary gland:** literature review and case report. Final Paper (Fellowship in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Salivary gland neoplasms represent a rare and varied group of tumors with different characteristics. Clear Cell Carcinoma (CCC) is characterized by cells with clear cytoplasm due to the accumulation of glycogen. Histologically, the CCC exhibits a variety of growth patterns, including solid, nest, sheet, cord, and trabecular arrangement. This study presents a clinical case and the clinical and pathological characteristics of CCC, as well as the associated clinical outcomes, including the treatment modalities used (surgery, radiotherapy and chemotherapy) and the response to treatment. The results of the case highlight the relevant aspects and implications for the clinical management of other patients with the same pathology, along with the challenges and future perspectives for the diagnosis, treatment and research of this disease.

Keywords: carcinoma; adenocarcinoma, clear cell; salivary gland; hyalinizing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Morfologia do Carcinoma de Células Claras	7
Figura 2 — Gene EWSR1 FISH com sinais de hibridização	8
Figura 3 – Imuno-histoquímica do Carcinoma de Células Claras	9
Figura 4 — Ressonância Magnética em março de 2015	12
Figura 5 — Ressonância Magnética em novembro de 2019	13
Figura 6 — TC de Tórax em dezembro de 2019	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Estratificação dos Carcinomas das Glândulas Salivares	3
Tabela 2 — Sistema de Notificação de Citopatologia das Glândulas Salivares	5
Tabela 3 — Tratamento do Carcinoma de Células Claras	11

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATF1	Activating Transcription Factor 1
AUS	Atypia of Undetermined Significance
CCC	carcinoma de células claras
CEA	Carcinoembryonic antigen
CHCC	carcinoma de células claras hialinizante
CK-7	Cytokeratin 7
COCC	Carcinoma Odontogênico de Células Claras
EWSR1	Ewing Sarcoma Breakpoint Region 1
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
Gy	Gray
HC1	Hospital do Cancer 1
HCCC	Hyalinizing Clear Cell Carcinoma
HPV	Human Papiloma Virus
INCA	Instituto Nacional de Câncer
OAR	Organs at Risk
OMS	Organização Mundial da Saúde
PACS	Picture Archive and Communication System
PAX8	Paired box 8
PD	Progressão de Doença
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
RNA	Ribonucleic Acid
RNM	Ressonância Magnética Nuclear
SOE	Sem outras especificações
SUMP	Salivary Gland Neoplasm of Uncertain Malignant Potential
TC	Tomografia Computorizada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	METODOLOGIA.....	2
3	REVISÃO DA LITERATURA	3
3.1	Definição.....	3
3.2	Classificação	3
3.3	Epidemiologia e Caraterísticas Clínicas	4
3.4	Diagnóstico.....	5
3.5	Caraterísticas Patológicas Implicadas no Diagnóstico do Carcinoma de Células Claras da Glândula Salivar	7
3.6	Diagnóstico Diferencial	8
3.7	Aspectos Radiológicos	10
3.8	Tratamento.....	10
4	RELATO DE CASO	12
5	DISCUSSÃO.....	15
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
	REFERÊNCIAS	18

1 INTRODUÇÃO

Originalmente designado como "Carcinoma de Células Claras Hialinizante", este tipo de tumor foi renomeado como "Carcinoma de Células Claras, não especificado de outra forma" segundo a Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de Tumores da Cabeça e Pescoço de 2005, e mais tarde como "adenocarcinoma de células claras", no Fascículo de Tumores das Glândulas Salivares do Instituto das Forças Armadas de Patologia em 2008. Atualmente é denominado simplesmente como "carcinoma de células claras" de acordo com Classificação atualizada da OMS de Tumores da Cabeça e Pescoço de 2017 (Bishop *et al.*, 2018).

O CCC, é uma forma rara de tumor das glândulas salivares sendo mais comumente observado em pacientes na quinta e sexta década de vida com uma ligeira predominância feminina. No total, as neoplasias de maioria celular clara são responsáveis por <1% de todos os tumores das glândulas salivares. A apresentação varia de acordo com a localização do tumor primário, mas na maioria das vezes se apresenta como uma massa submucosa indolor na cavidade oral (Albergotti *et al.*, 2015).

Essa doença foi descrita pela primeira vez na literatura alemã em 1968 como parte de um grupo heterogêneo de neoplasias orais demonstrando populações de células claras (Daniele *et al.*, 2016).

Mais tarde foi descrita por Milchgrub e colegas em 1994 como um carcinoma de glândula salivar menor composto por células claras formando cordões e ninhos em um estroma hialinizado (Oliver *et al.*, 2019).

Testes moleculares de tumores de glândulas salivares para precisão diagnóstica diferencial e manejo clínico adequado estão se tornando rotina. As alterações moleculares passaram a ser incluídas na definição das seguintes entidades: carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide cístico, carcinoma secretor, adenocarcinoma polimorfo, carcinoma hialinizante de células claras, adenocarcinoma mucinoso e adenocarcinoma microsecretor (Skálová *et al.*, 2022).

O presente trabalho pretende descrever os aspectos mais importantes dessa doença, desde o diagnóstico até o tratamento.

2 METODOLOGIA

Este é um estudo descritivo do tipo "relato de caso", utilizando informações obtidas por meio de análise de dados do prontuário de paciente e revisão de literatura. Outras informações foram obtidas pelo prontuário eletrônico (intranet) com acesso as evoluções do paciente, laudos histopatológicos, laudos das tomografias e as respectivas imagens e exames laboratoriais. Todas as imagens de cada serviço presentes no trabalho foram obtidas com as respectivas autorizações.

A pesquisa documental foi realizada a partir de artigos científicos em português e inglês das bases do PubMed e ASCO. Foram utilizadas pesquisas com as seguintes palavras-chave: carcinoma; adenocarcinoma, células claras; glândula salivar; hialinizante. Foram priorizados os artigos publicados ao longo dos últimos 15 anos.

Após as etapas de desenvolvimento, esclarecimento e obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi devidamente submetido e aprovado pelo Comité de Ética em Pesquisa do INCA, sob o parecer CAAE 86936925.2.0000.5274, nº 7.467.007.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição

O CCC, também conhecido como carcinoma hialinizante de células claras (CHCC), é um tumor maligno epitelial que está associado a uma fusão do gene EWSR1-ATF1. O CCC foi descrito pela primeira vez em 1994 por Milchgrub; onde foi caracterizado predominantemente nas glândulas salivares menores intraorais, mais comumente em mulheres de meia-idade com mais de 50 anos de idade (Alshehry, 2022).

3.2 Classificação

É importante conhecer a classificação dos tumores de glândulas salivares (Tabela 1) para melhor diferenciá-lo dos demais.

Tabela 1 – Estratificação dos Carcinomas das Glândulas Salivares

Baixa Agressividade	Alta Agressividade
Carcinoma de células acinares	Carcinoma adenoide cístico: Padrão tubular/cribriforme predominante Padrão sólido > 30%
(Análogo mamário) Carcinoma secretor	Carcinoma pouco diferenciado: neuroendócrina e não neuroendócrina Carcinoma indiferenciado Carcinoma neuroendócrino de grandes células Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
Carcinoma mucoepidermoide Grau baixo Grau intermediário	Carcinoma mucoepidermoide Alto grau
Polimorfo: adenocarcinoma Clássico Cribriforme	Adenocarcinoma polimorfo Alto grau

Carcinoma epitelial-mioepitelial	
(Hialinizante) Carcinoma de células claras	
Adenocarcinoma basocelular	
Adenocarcinoma sebáceo	Carcinoma linfoepitelial
Carcinoma intraductal Baixo grau Alto grau	(Convencional) Carcinoma do ducto salivar
Adenocarcinoma, NOS Baixo grau	Adenocarcinoma, NOS Alto grau
Carcinoma mioepitelial	
Carcinoma oncocítico	Carcinossarcoma
Carcinoma ex adenoma pleomórfico — o risco é determinado pelo tipo de carcinoma e extensão da invasão	

Fonte: ASCO Guidelines, 2021

3.3 Epidemiologia e Características Clínicas

Segundo Daniele *et al.* (2016), numa revisão de literatura de 152 casos, O carcinoma de células claras, SOE/carcinoma hialinizante de células claras é mais comum em mulheres (proporção homem/mulher = 1 a 1,6). A doença apresentou-se com uma idade média de 56 anos (intervalo, 17 meses a 81 anos). Ocorre mais frequentemente na sétima década de vida (26%), seguida da ocorrência na sexta década de vida (20%). Não há delimitação geográfica para este tipo de neoplasia (Daniele *et al.*, 2016).

A identificação dos fatores de risco e a compreensão completa do comportamento biológico e prognóstico do CCC permanecem desafiadoras devido à raridade desta neoplasia (Desai *et al.*, 2022).

O paciente pode apresentar sintomas decorrentes do efeito de massa ou degeneração do tumor. Estes sintomas incluíram sintomas orais. úlcera mucosa (6,6%), dor (4,7%), disfagia (6,6%), obstrução nasal (3,6%), epistaxe (2,9%), rouquidão da voz (1,9%) e afrouxamento dentário (1,9%). Menos comumente, os carcinomas foram descobertos incidentalmente em exames orais ou radiológicos de rotina (2,9%) (Daniele *et al.*, 2016). Não existem sinais clínicos patognomônicos.

3.4 Diagnóstico

Achados clínicos e radiológicos são importantes no diagnóstico, porém, o padrão-ouro continua sendo os achados citopatológicos e/ou histopatológicos.

Na atualização da 5ª edição da classificação de tumores de cabeça e pescoço pela OMS, Skálová e colaboradores (2022) reportaram que achados citológicos foram incluídos na maioria das seções, em reconhecimento da importância da punção aspirativa por agulha (PAAF) como uma abordagem diagnóstica inicial, e o sistema de Milão é recomendado (Tabela 2). Embora a PAAF tenha emergido como um componente importante na investigação diagnóstica de tumores de glândulas salivares, biópsias por agulha grossa ainda são realizadas ocasionalmente, especialmente após aspirados não diagnósticos (Skálová *et al.*, 2022).

Tabela 2 – Sistema de Notificação de Citopatologia das Glândulas Salivares

Categoria e Definição de Diagnóstico		Prevalência Média	Risco Médio de Malignidade	Gestão Habitual
I.	Não diagnóstico material celular suficiente para um diagnóstico citológico.	<20%	15%	Correlação clínica e radiológica/repetição de PAAF
II.	Não neoplásicas Entidades benignas como sialadenite crônica, gânglios linfáticos reativos, granulomas e infecção.	13%	11%	Acompanhamento clínico e correlação radiológica
III.	AUS	<10%	30%	Repetir PAAF ou cirurgia
IV.	Neoplasia	60%	<3%	Cirurgia
	IVA. Benigno			conservadora ou

Reservado para neoplasias benignas diagnosticadas com base em critérios citológicos estabelecidos			acompanhamento clínico
<p>IVB. SUMP</p> <p>Reservado para amostras de PAAF que são diagnósticas de uma neoplasia; no entanto, não é possível fazer um diagnóstico de uma entidade específica.</p>	<10%	26%	Cirurgia conservadora
<p>V. Suspeito de malignidade</p> <p>Esta categoria é para amostras de PAAF que apresentam características altamente sugestivas de, mas não inequívocas para, malignidade</p>	<10%	83%	Cirurgia
<p>VI. Mal-intencionado</p> <p>Esta categoria é para espécimes de PAAF que são diagnósticos de malignidade</p>	22%	98%	Cirurgia (extensão dependente do tipo e grau de malignidade)

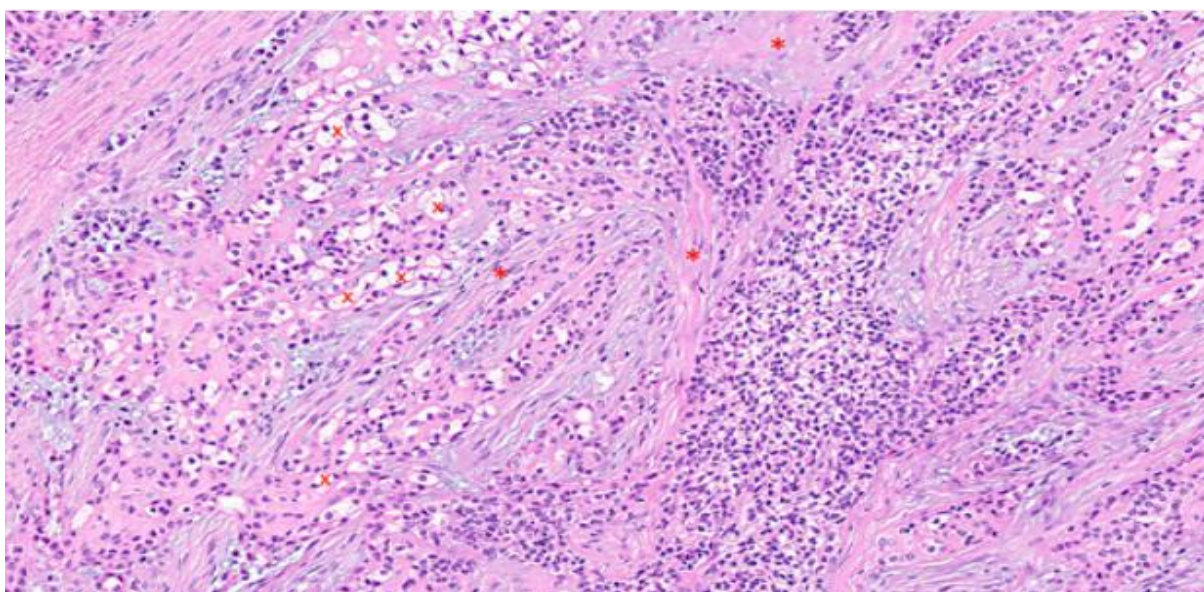
Fonte: Cancer Cytopathology, 2023

3.5 Características Patológicas Implicadas no Diagnóstico do Carcinoma de Células Claras da Glândula Salivar

Segundo Veiga *et al.*, as células Claras (CC) podem resultar de diferentes processos, incluindo degeneração de organelas celulares ou acumulação de substâncias intracelulares, mais frequente a presença de glicogênio, mas por vezes mucopolissacarídeos, mucinas, lipídios ou corpos estranhos (Veiga *et al.*, 2023).

O CCC tem a morfologia característica de células tumorais monomórficas brandas com citoplasma claro, dispostas em ninhos, ilhas e lençóis em um estroma hialinizado, razão pela qual foi originalmente denominado "carcinoma de células claras hialinizante"(CCCH) (Xuan *et al.*, 2016) (FIG. 1).

Figura 1 – Morfologia do Carcinoma de Células Claras



Células epiteliais (x) dispostas em cordões e trabéculas com citoplasma parcialmente claro e rodeadas por um estroma hialinizado (*).

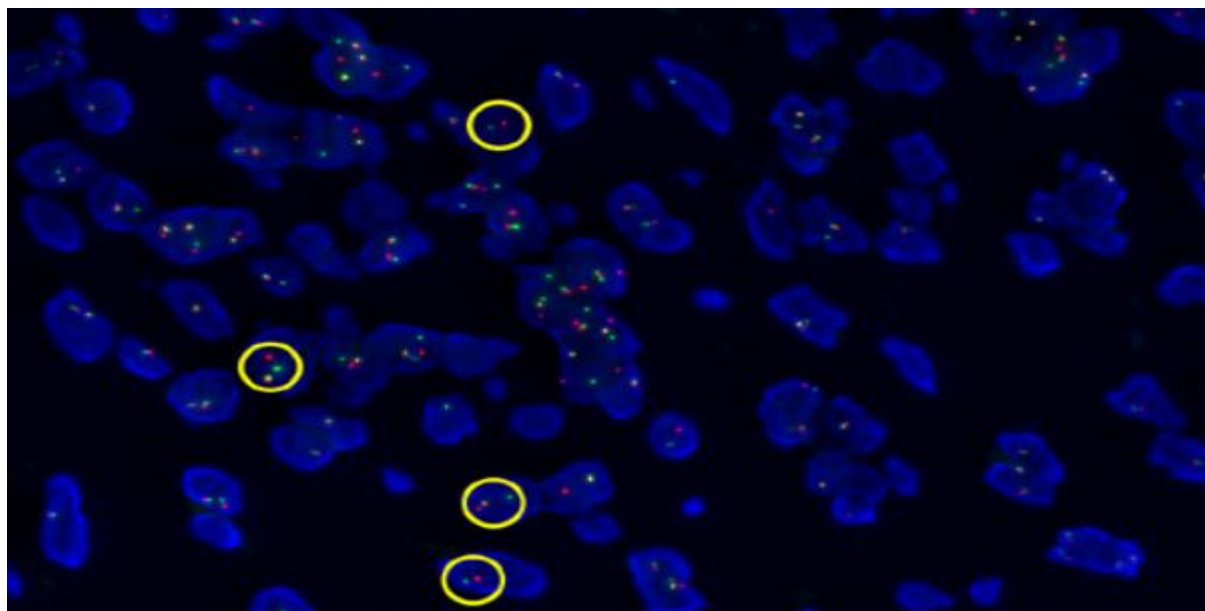
Fonte: Hyalinizing Clear Cell Salivary Gland Carcinoma of the Epipharynx, 2022.

As células tumorais exibem pequena atipia, citoplasma transparente, núcleos uniformes e pequenos, redondos ou ovais, e raramente parecem dividir-se; alterações infiltrativas são frequentemente observadas na borda do tumor, com invasão nervosa visível, mas sem invasão vascular (Guan *et al.*, 2024).

Dardick reexaminou as características do HCCC, incluindo as imagens microscópicas eletrônicas originais, e concluiu que o HCCC é uma lesão escamosa (Weinreb, 2012).

Segundo Xuan *et al.*, estudos revelaram que a maioria dos CCCs abriga uma translocação t (12; 22(q13); q12), resultando na fusão do gene EWSR1 (22q12) (FIG. 2) com o gene ATF1 (12q13), que por sua vez gera o gene quimérico EWSR1–ATF1 que se tornou um evento molecular característico para este tumor (Xuan *et al.*, 2016).

Figura 2 – Gene EWSR1 FISH com sinais de hibridização de rutura



As áreas mostradas com sinais vermelhos e verdes demonstram detecção separada do probe vermelho e verde do gene EWSR1. Quando o gene EWSR1 está intacto, é esperado um sinal amarelo.

Fonte: Hyalinizing Clear Cell Salivary Gland Carcinoma of the Epipharynx, 2022.

3.6 Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de CCC inclui outros tumores na região da cabeça e pescoço contendo características celulares claras, incluindo o carcinoma odontogênico de células claras (COCC), carcinoma epitelial-mioepitelial, carcinoma mucoepidermoide depletado de mucina, carcinoma espinocelular e carcinoma mioepitelial. O COCC apresenta-se de forma quase idêntica em sua histomorfologia, perfil imuno-histoquímico e molecular ao CCC, com lesões surgindo intraosseamente e não no tecido da glândula salivar. Tem sido sugerido na literatura que o COCC pode ser a contrapartida intraóssea do CCC da glândula salivar (Desai *et al.*, 2022).

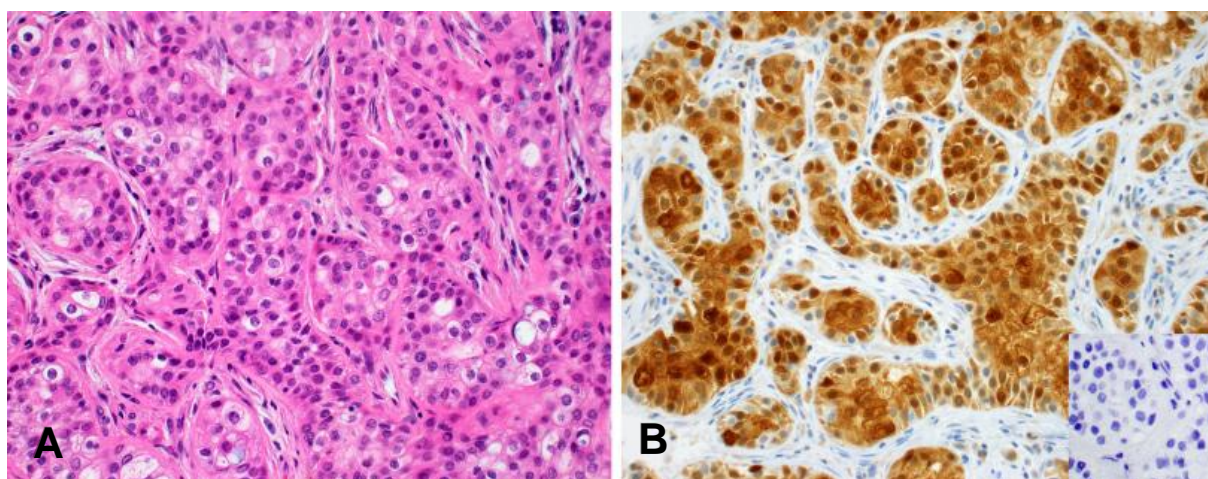
Os CCCs mostram regularmente características escamosas, muitas vezes não apresentam alterações proeminentes de células claras, surgem frequentemente na orofaringe e, invariavelmente, apresentam coloração por p16. Essas características

podem causar confusão com o carcinoma de células escamosas (CEC), particularmente com o CEC orofaríngeo relacionado ao HPV. A coloração P16 não deve ser tomada como evidência inequívoca de um CEC relacionado ao HPV, mesmo para carcinomas que mostram diferenciação escamosa e têm origem na orofaringe. O não reconhecimento dessa armadilha pode resultar em um tratamento excessivamente agressivo de um carcinoma de baixo grau (Bishop *et al.*, 2018).

No estudo conduzido por Bishop e cols. (2018)., todos os 16 casos apresentaram alguma imunorreatividade para a p16. A extensão da coloração foi variável, variando de 5 a 80% das células (média de 30%). A coloração P16 foi observada em $\geq 70\%$ das células em 2 casos, 50–69% das células em 3 casos e 10–49% das células em 11 casos. Em todos os casos, a imunocoloração p16 foi nuclear e citoplasmática, com predomínio nuclear (FIG. 3). Todos os casos foram negativos para HPV de alto risco por hibridização in situ de RNA (Bishop *et al.*, 2018).

O uso da coloração por imunohistoquímica (IHC) p16, normalmente usada como marcador substituto para HPV no CEC da cabeça e pescoço, para distinguir entre os tipos de tumor provavelmente levaria a diagnósticos errados (Xuan *et al.*, 2022).

Figura 3 – Imuno-histoquímica do Carcinoma de Células Claras



(A) Carcinoma de células claras com uma mistura de células eosinofílicas e claras. (B) CCC foi variavelmente positivo para p16 por imunohistoquímica com padrão citoplasmático e nuclear. Todos os casos, no entanto, foram negativos para papilomavírus humano de alto risco por hibridização in situ de RNA.

Fonte: Bishop *et al.*, 2018.

3.7 Aspectos Radiológicos

Segundo Desai *et al.*, numa revisão de literatura de 264 casos publicados até a data, a análise radiológica de 68 tumores CCC tipicamente mostrou uma massa de aumento de tecido mole (76,5%), com planos de tecido intactos (56%), planos de tecido não intacto (42,6%), uma borda bem definida (50%), com uma borda infiltrativa e irregular (45,5%), metástases (8,8%), ou uma radiolucência em torno de um dente (5,9%). Um total de 73,5% relatou imagens de TC, 27,9% relataram achados de RM, 16,2% relataram achados radiográficos, 16,2% relataram ultrassonografia e apenas 5,9% relataram resultados de PET (Desai *et al.*, 2022).

3.8 Tratamento

Ainda não foram realizados ensaios clínicos específicos para o CCC. Geralmente se aplicam as modalidades usadas nos outros tumores de glândula salivar.

Numa revisão dos casos mundialmente reportados feita por Desai *et al.*, o tratamento foi especificado em 201 dos 254 casos (79,1%) reportados. A remoção do tumor foi descrita mais comumente como excisão/ressecção cirúrgica (81,1%) com margens amplas, e a cirurgia raramente foi seguida de terapia adjuvante, como radioterapia ou quimioterapia, com apenas 17,9% dos casos tratados com essa abordagem. Uma maxilectomia foi relatada em 2,5% dos casos e uma lobectomia foi relatada em 3,5% dos casos. Nos casos mais recentes, a excisão com "margens largas" foi favorecida. Apenas 10,4% dos casos observaram disseções do pescoço e linfonodos, isoladamente ou em conjunto com ressecção cirúrgica (Desai *et al.*, 2022) (Tabela 3).

Não há esquemas de tratamento sistêmico em diretrizes, direcionados especificamente ao CCC.

Tabela 3 – Tratamento do Carcinoma de Células Claras

Método de Tratamento	Recorrência	Metástase	Resultado no momento da publicação, após tratamento inicial
(201 casos)	(190 casos)	(202 casos)	(200 casos)
Excisão/resssecção cirúrgica com margens amplas 81,1%	Uma vez 15,2%	Linfonodos regionais 8,9%	Morte causada pela doença (metástases nos pulmões, vértebras, costas e recorrências múltiplas) 3%
Radioterapia e quimioterapia 18.9%	Mais de uma vez 3,6%	Pulmões 4.0%	Morreram por outras razões (complicações pós-operatórias, doença sistêmica) 3%
Maxilectomia 2.5%		Masseter 0,4%	Recorrência 6%
Dissecções do pescoço e dos gânglios linfáticos 10,4%		Coluna 0.4%	Recorrência 6%
Terapêutica cirúrgica associada a terapêutica adjuvante (radioterapia e/ou quimioterapia) 17,9%			

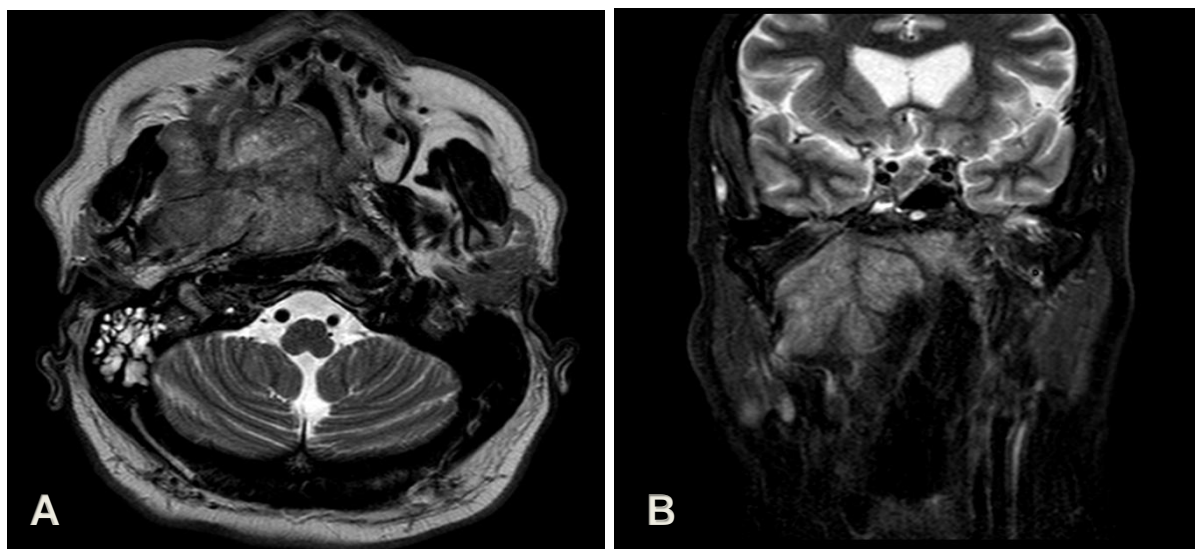
Modalidades comuns (notificadas em 201/254 casos), recorrência (notificadas em 190/254 casos), metástases e localização (notificadas em 202/254 casos) e desfecho no momento da publicação (notificadas em 200/254 casos).

Fonte: International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2022.

4 RELATO DE CASO

Paciente de 61 anos, hipertenso, diabético, alérgico a iodo, dipirona e a captopril, com o diagnóstico de carcinoma de células claras (CCC) de glândula salivar em palato duro em 2003, submetido à cirurgia exclusiva, sem tratamento adjuvante, apresentou recidiva em 2015 em orofaringe (FIG. 4).

Figura 4 – Ressonância Magnética em março de 2015



RNM da face(A) e crânio (B) apresentando volumosa lesão expansiva com sinal heterogêneo medindo 5,7 x 6,5 x 8,1 cm ocupando o espaço parafaríngeo direito com extensão ao mastigador, trígono retromolar, espaço bucal e palato à direita, com importante redução da coluna aérea da orofaringe. (C) NM Crânio com realce leptomeníngeo de contraste no lobo temporal, sugerindo carcinomatose. (D) Lesão expansiva/infiltrativa heterogeneamente captante de contraste, com áreas sugerindo necrose de perimeio, acometendo a fossa infratemporal, espaço mastigador, trígono retromolar e parafaríngeo à direita.

Fonte: INCA. Picture Archive and Communication System (PACS).

O paciente foi submetido à maxilectomia também em 2015. A imuno-histoquímica da peça cirúrgica revelou positividade para CK-7 e negatividade para PAX8, S100 e Vimentina; compatível com carcinoma de células claras de glândula salivar.

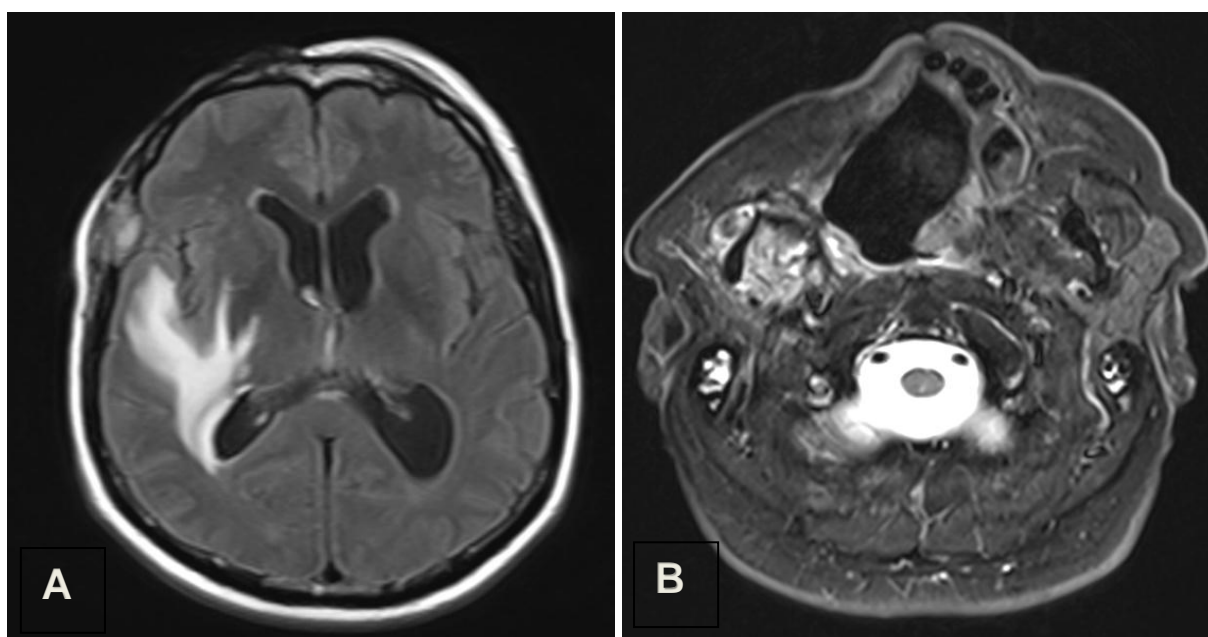
Paciente não foi submetido a radioterapia adjuvante devido à rejeição de enxerto, além de infecção e deiscência de ferida operatória.

Teve recidiva de doença em 2017, em glândula salivar, palato duro e mole, orofaringe, amígdala direita, seio maxilar direito, assoalho da fossa nasal direita e

partes moles circunjacentes (lesão irresssecável) + progressão de doença óssea + pulmonar. Dessa vez foi submetido à radioterapia local com dose de (60 Gray (Gy) em abril de 2018.

Houve nova progressão de doença local e pulmonar em agosto de 2019, quando foi submetido a quimioterapia paliativa, com carboplatina e paclitaxel por quatro (4) ciclos até outubro de 2019. Não houve alterações laboratoriais relevantes ao longo do tratamento. Um mês após o último ciclo teve nova progressão de doença local, meníngea e pulmonar (FIG. 5 e 6)).

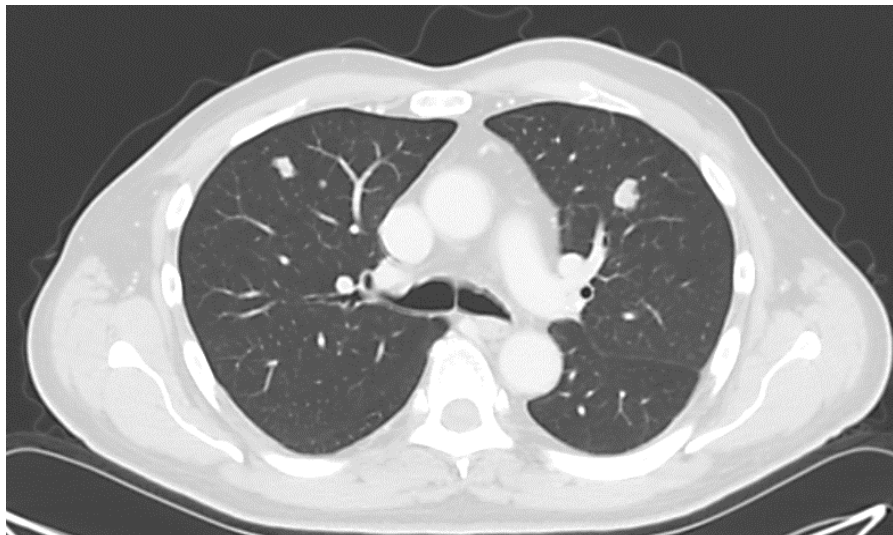
Figura 5 – Ressonância Magnética em novembro de 2019



(A) RNM Crânio com realce leptomeníngeo de contraste no lobo temporal. (B) Lesão expansiva/infiltrativa heterogeneamente captante de contraste, com áreas de necrose de permeio, acometendo a fossa infratemporal, espaço mastigador, trígono retromolar e parafaríngeo à direita.

Fonte: INCA. Picture Archive and Communication System (PACS).

Figura 6 – TC de Tórax em dezembro de 2019.



Nódulos pulmonares intraparenquimatosos, sugestivos de implantes secundários.

Fonte: INCA. Picture Archive and Communication System (PACS)

Devido à proposta de reirradiação, retornou ao INCA para melhor análise de *constraints* em *organ at risk* (OAR) e uso de técnicas adequadas, porém, o serviço de radioterapia, em mesa redonda, em março de 2020, optou por postergar tratamento de lesão secundária em coluna cervical para realização apenas se houvesse surgimento de sintomas de compressão medular, tendo em vista que o paciente já havia irradiado previamente. Quanto à lesão no sistema nervoso central, decidiram encaminhar o paciente para avaliação da neurocirurgia com proposta de derivação ventrículo peritoneal (DVP), caso surgissem sintomas de hipertensão intracraniana (HIC).

No dia 20 de junho de 2020 foi levado à urgência do INCA apresentando febre e queda do estado geral, rebaixamento do nível de consciência, com relatos de febre, tosse produtiva e broncoaspiração nos últimos 4 dias e piora clínica. Ao exame, se apresentava torporoso, sem resposta verbal aos comandos, localizando estímulo doloroso, com taquipneia leve sem esforço respiratório. Murmúrios vesiculares com ronos difusos. Diagnosticado com pneumonia broncoaspirativa, sendo iniciada antibioterapia com piperacilina associada a tazobactam e medidas de conforto. O paciente faleceu no dia 29 de junho de 2024, após um episódio de crise convulsiva

5 DISCUSSÃO

Os tumores de células claras constituem cerca de 1% a 2% de todas as neoplasias da cabeça e pescoço. Na cavidade oral, derivam do epitélio odontogênico/não-odontogênico, do mesênquima ou podem ser metastáticos e são diagnosticados em diversas regiões anatômicas (Veiga *et al.*, 2023).

O carcinoma de células claras de glândula salivar é uma neoplasia rara e pode ser agressiva. O presente relato de caso, que descreve um paciente operado em 2003 com recidivas subsequentes, oferece uma perspectiva valiosa sobre a evolução clínica dessa condição e os desafios no manejo do tratamento.

O paciente em questão apresentou um quadro inicial compatível com carcinoma de células claras, evidenciado pela análise imunohistoquímica que revelou positividade para CK-7 e negatividade para PAX8, S100 e Vimentina. A positividade para CK-7 é um marcador importante que ajuda a diferenciar este tipo de carcinoma de outras neoplasias salivares. A ausência de PAX8 e S100 também sugere a especificidade do tumor, reforçando a necessidade de um diagnóstico preciso para direcionar o tratamento. A recidiva em 2015 na orofaringe e a subsequente maxilectomia indicam a natureza agressiva do carcinoma neste caso, que pode se manifestar em locais distintos ao longo do tempo. Esses tumores podem invadir tecidos adjacentes e podem apresentar metástases regionais, o que foi observado no caso do paciente.

O tratamento inicial do paciente após recidiva não incluiu radioterapia adjuvante devido a complicações como rejeição de enxerto, infecção e deiscência da ferida operatória. Esses fatores complicadores são comuns em pacientes submetidos a cirurgias extensas na região da cabeça e pescoço. A ausência de radioterapia adjuvante pode ter contribuído para a recidiva observada em 2017, uma vez que essa modalidade terapêutica é frequentemente recomendada para reduzir o risco de recorrência em carcinomas agressivos.

A decisão da equipe multidisciplinar em postergar o tratamento radioterápico para lesões secundárias na coluna cervical devido à história prévia de irradiação ressalta a importância da avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios em cada caso. Além disso, o encaminhamento para avaliação neurocirúrgica devido à possibilidade de hipertensão intracraniana reflete a necessidade de um manejo integrado que

considere não apenas as lesões primárias, mas também as complicações neurológicas associadas ao avanço da doença.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do exposto podemos inferir que o diagnóstico definitivo do CCC deve incluir a fusão do gene EWSR1 por FISH. Não existem esquemas de tratamento específicos e o CCC geralmente é tratado como uma neoplasia de glândula salivar de baixo grau. A doença ainda é pouco reportada pela sua raridade e quiçá também pela maneira como é observada durante a biópsia do material biológico colhido, visto que pode conter quantidade significativa de componente escamoso.

Este relato de caso contribui para o entendimento das complexidades envolvidas no manejo do carcinoma de células claras das glândulas salivares. A combinação de fatores como complicações pós-operatórias e decisões terapêuticas, destaca os desafios enfrentados pelas equipes de oncologia na abordagem desta entidade neoplásica.

Futuras investigações devem focar em estratégias terapêuticas inovadoras e talvez em estudos prospectivos que possam elucidar melhor os padrões de recorrência e resposta ao tratamento neste grupo específico de pacientes portadores desta patologia.

REFERÊNCIAS

- ALBERGOTTI, W. G. *et al.*, Hyalinizing clear cell carcinoma of the head and neck: Case series and update. **Head and Neck**, New York, NY, USA, v. 38, n. 3, p. 426-433, 2015.
- ALSHEHRY, S. *et al.*, Clear cell carcinoma of soft palate in a young patient: A case report **Oral and Maxillofacial Surgery Cases**, New York, NY, USA, v.8 , n. 3, 2022.
- BISHOP, J. A. *et al.*, Clear Cell Carcinoma of Salivary Glands is Frequently p16-Positive: A Pitfall in the Interpretation of Oropharyngeal Biopsies. **Am J Surg Pathol**, Philadelphia, PA, USA, v. 42, n. 3, p. 367-371, 2018.
- BRANDT H. H.; BAUMHOER, D.; TETTER, N. Hyalinizing Clear Cell Salivary Gland Carcinoma of the Epipharynx: A Minor Salivary/Tubarial Gland Malignancy, **Biomedicine Hub**, Basel, Switzerland, v. 7, n. 1, p. 31-35, 2022.
- DANIELE, L. *et al.* Clear cell carcinoma, not otherwise specified/hyalinising clear cell carcinoma of the salivary gland: The current nomenclature, clinical/pathological characteristics and management. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Netherlands, v. 102, p. 55-64, 2016.
- DESAI, A. *et al.*, Clear cell carcinoma: a comprehensive literature review of 254 cases. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Copenhagen, Denmark, v. 51, n. 6, p. 705-712, 2022.
- GEIGER, J. L. *et al.*, Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline. **J Clin Oncol**, New York, N.Y., USA, v. 39, n. 17, p. 1909-1941, 2021.
- GUAN, L. *et al.*, Hyalinizing clear cell carcinoma of the sublingual gland: A case report and literature review. **Medicine (Baltimore)**, Hagerstown, USA, v. 103, n. 30, p. e39150, 2024
- PUSZTASZERI, M.; DESCHLER, D.; FAQUIN, W. C. The 2021 ASCO guideline on the management of salivary gland malignancy endorses FNA biopsy and the risk stratification scheme proposed by the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, **Cancer Citopathology**, Hoboken, NJ, USA, v. 131, n. 2, p. 83-89, 2023.
- SKÁLOVÁ, A.; HYRCZA, M. D.; LEIVO, I. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. **Head Neck Pathol**, Secaucus, NJ, USA, v. 16, n. 1, p. 40-53, 2022.
- VEIGA, F. *et al.*, Variabilidade de apresentação do tumor de células claras: relato de casos clínicos. **Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, Lisboa, Portugal, v. 61, n. 4, p. 429-430, 2023.
- WEINREB, I. **Hyalinizing Clear Cell Carcinoma of Salivary Gland: A Review and Update.** **Head Neck Pathol**, Secaucus, NJ, USA, v. 7 , n. Suppl 1, p. S20-9, 2013.

XUAN, L. *et al.*, Clinicopathological and molecular study of 10 salivary gland clear cell carcinomas, with emphasis on rare cases with high grade transformation and occurring in uncommon sites. **Diagnostic Pathology**, London, England, v. 17, p. 18, 2022.