

# CARCINOMA EPITELIAL-MIOEPITELIAL DA PARÓTIDA

## Um Tumor de Baixo Grau de Malignidade?

Daniela FONTE, Lúcia Nunes ÁGUAS, Lurdes ALVES, Carlos SOTTO-MAYOR,  
Gabriela PINTO

### RESUMO

O carcinoma epitelial-mioepitelial (CEM) é um tumor raro, com predileção para as glândulas salivares *major*, predominantemente a glândula parótida. É um tumor de baixo grau de malignidade e, apesar da sua tendência para a recidiva local e baixo potencial metastático, raros casos de CEM podem apresentar um comportamento agressivo, com metastização à distância. O tratamento consiste essencialmente na ressecção cirúrgica completa, se possível, seguida de radioterapia (RT), numa tentativa de evitar a recidiva local.

Os autores descrevem dois casos clínicos de doentes com CEM primários da glândula parótida. Apesar do tratamento e da boa resposta local, ambos desenvolveram tardiamente metástases pulmonares, bem como, posteriormente metastização cerebral.

A propósito destes casos clínicos, é feita uma revisão da literatura.

### SUMMARY

#### EPITHELIAL- MYOEPITHELIAL CARCINOMA OF PAROTID GLAND A Tumor of Low Grade Malignancy?

Epithelial-myoepithelial carcinoma (EMC) is a rare tumor with predilection for the major salivary glands, mainly the parotid gland. It is a tumor of low grade malignancy, and despite its tendency to local recurrence with low metastatic potential, rare cases of EMC may have an aggressive behavior with distant metastasis.

Treatment consists primarily of complete surgical resection whenever possible followed by radiotherapy (RT) in an attempt to prevent local recurrence.

The authors describe two cases of patients with EMC from the parotid gland. Despite treatment and good local response both later developed pulmonary metastases, and also later cerebral metastization.

In the sequence of these clinical cases, a literature review is made.

D.F., L.A., G.P.: Serviço de Radioterapia. Hospital de São João. Porto. Portugal

L.N.A.: Serviço de Oncologia Médica. Hospital de São João. Porto. Portugal

C.S.M.: Serviço de Oncologia Médica. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos. Portugal

## INTRODUÇÃO

O carcinoma epitelial-mioepitelial (CEM) é raro, correspondendo aproximadamente a 1% de todos os tumores das glândulas salivares<sup>1,2,3</sup>. Até 2007 estavam descritos mundialmente cerca de 320 casos desta entidade<sup>4</sup>. O CEM é hoje reconhecido como sendo um tumor maligno de baixo grau<sup>1,4</sup>, cujo pico de incidência ocorre na sétima década de vida com as mulheres representando 55% dos casos<sup>2</sup>. A maioria dos CEMs surge nas glândulas salivares *major*, principalmente na glândula parótida (75%), mas podem surgir na glândula submandibular (12%), bem como no palato (7%)<sup>2</sup>. Tem sido descrito, pontualmente, noutros locais extra-orais, nomeadamente na cavidade nasal<sup>5</sup>, glândula lacrimal<sup>6</sup> ou brônquio<sup>7</sup>. Clinicamente, o CEM apresenta-se geralmente como uma massa volumosa e de crescimento lento, variando de dois a 12 cm de maior dimensão<sup>2,8</sup>.

Actualmente não há consenso relativamente ao melhor tratamento para o CEM. É apropriado adoptar a cirurgia como 1ª linha de tratamento combinada com outras terapias<sup>5</sup>. Contudo, existe uma elevada taxa de recidiva local, que se aproxima de 40% em algumas séries de estudos de glândulas salivares<sup>8</sup>.

Deere et al. relataram que a radioterapia (RT) adjuvante pode ser efectiva na prevenção da recidiva local<sup>1</sup>. Os factores preditivos de recidiva mais importantes são: margens positivas, invasão angiolinfática, necrose tumoral e anaplasia mioepitelial<sup>4</sup>. Também é descrita metastização à distância para o rim, pulmão e cérebro, sendo geralmente fatal<sup>2</sup>.

Descrevem-se seguidamente dois casos clínicos ilustrativos desta patologia e procede-se a uma revisão da literatura, realçando-se o potencial de malignidade deste tumor.

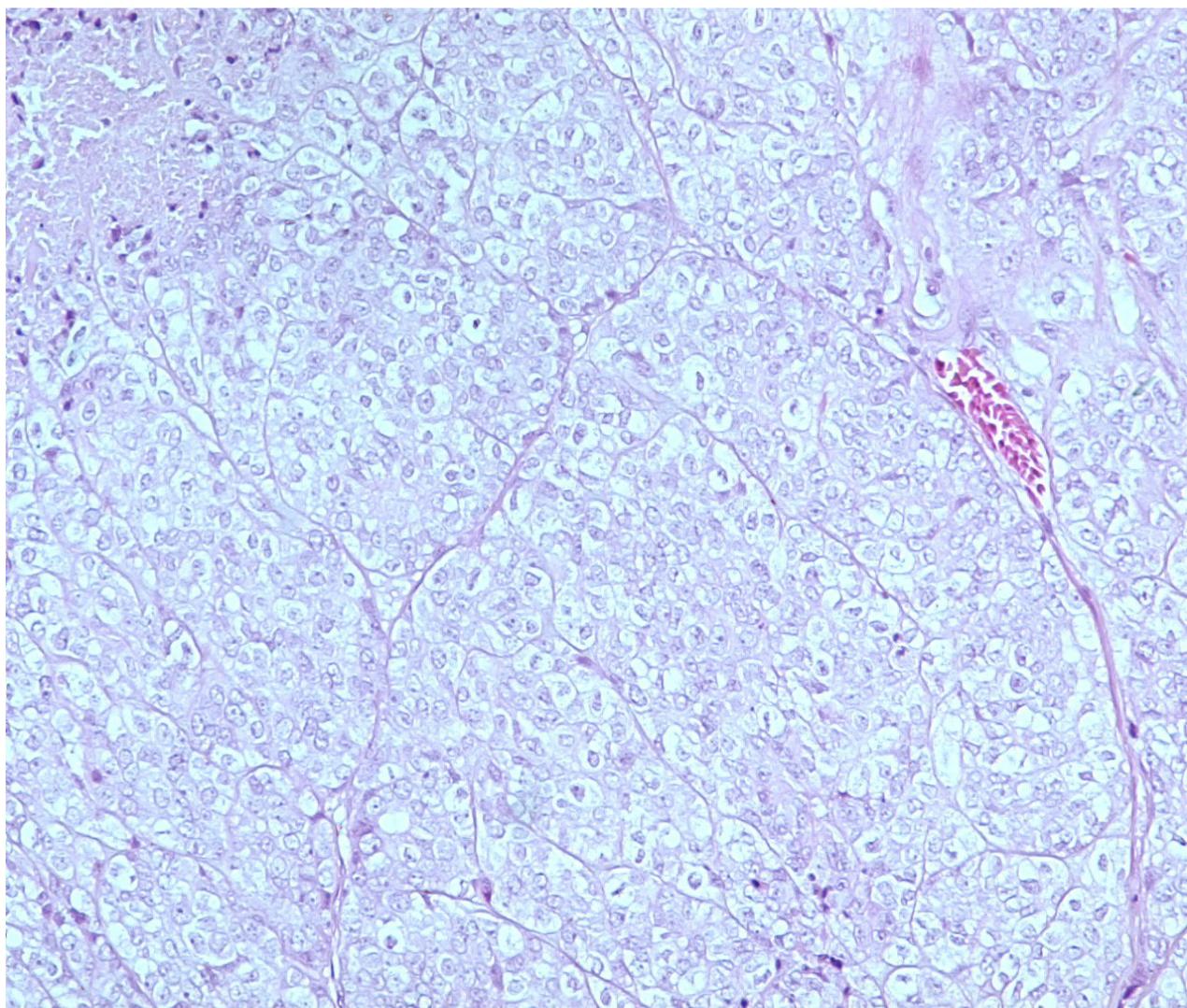


Figura 1 - Histologia do tumor (H&E, 200X)

## CASO CLÍNICO

**Caso 1:** Doente de 65 anos, do sexo masculino, caucasiano, sem história de tabagismo, apresentava à data da admissão, em 11/2001, uma massa indolor na área pré-auricular esquerda, com dois meses de evolução. Sem adenopatias cervicais palpáveis e com função do nervo facial intacta. A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) revelou carcinoma. Foi submetido a remoção cirúrgica da massa por parotidectomia total, tendo o exame histológico da peça cirúrgica revelado tratar-se de um CEM (figura 1), pT1NxMx. Efetuou também RT pós-operatória, perfazendo uma dose total de 50 Gy, em fracções de 2 Gy/dia, cinco dias/semana. Nos dois anos seguintes, desenvolveu recidiva local num total de três vezes, tendo sido submetido a cirurgia por cada uma delas, com margens de ressecção sempre negativas. Durante 44 meses de vigilância clínica manteve resposta completa (clínica e imagiológica).

Em 01/2008 inicia quadro de tosse seca de longa evolução, sem outros sintomas ou sinais associados. Realizou radiografia (Rx) e tomografia computadorizada (TC) do tórax que mostraram uma lesão do lobo superior esquerdo (figura 2), cuja biopsia mostrou tratar-se de metástase pulmonar de CEM. Realizou RT paliativa, que terminou em 06/2008, com uma dose total de 50 Gy, seguida de um *boost* de 10 Gy, ambas em fracções de 2 Gy. A TC de avaliação pós-RT (figura 3) mostrou uma boa resposta ao tratamento, mantendo apenas lesão residual. O aparecimento de metástases cerebrais em 03/2010, levou à realização de RT craniana com uma dose total de 30 Gy em 10 fracções. Faleceu em 08/2010, 69 meses após o diagnóstico inicial, com progressão da doença.

**Caso 2:** Doente do sexo feminino, de 34 anos, caucasiana, com história de tabagismo pesado, que em

05/1998 apresentava uma tumefacção retro-mandibular esquerda. A CAAF revelou tratar-se de um carcinoma de glândula salivar. Foi submetida a remoção cirúrgica do tumor, tendo os achados histológicos e imuno-histoquímicos permitido o diagnóstico de CEM, pT2N0Mx. Realizou RT pós-operatória, com uma dose total de 50 Gy, em fracções de 2 Gy cada, cinco dias/semana. Durante os 62 meses seguintes de *follow-up* manteve resposta completa (clínica e imagiológica).

Em 11/2003, foram diagnosticadas metástases pulmonares bilaterais (Figura 4), confirmadas por biopsia. Iniciou quimioterapia paliativa.

Perante um agravamento clínico e imagiológico, em 09/2008 realizou TC pulmonar que mostrou uma lesão pulmonar com envolvimento da grade costal direita, pelo que efectuou RT paliativa (50 Gy a 2 Gy/dia). Apesar do tratamento e da boa resposta local, houve progressão da doença e, em 06/2009 foram detectadas duas metástases cerebrais, em TC crânio-encefálica e confirmadas por Ressonância Magnética (RM) encefálica: uma lesão frontal esquerda com 30 mm de maior diâmetro e uma lesão esquerda parietal posterior, com 9,5 mm de maior diâmetro. Perante estes dados foi realizada remoção cirúrgica da lesão frontal, a mais volumosa. A histologia foi compatível com metástase de CEM. A lesão parietal foi submetida a radiocirurgia, numa única fracção de 20 Gy. A última RM cerebral, efectuada a 11/2009, demonstrou progressão da doença. Realizou RT, com uma dose total de 30 Gy, em 10 fracções, o que nos primeiros meses impediu a evolução da doença e permitiu o controlo sintomático. Veio no entanto, a falecer no início de 2010, 12 anos após o diagnóstico inicial e mais de seis anos após o diagnóstico de metastização.

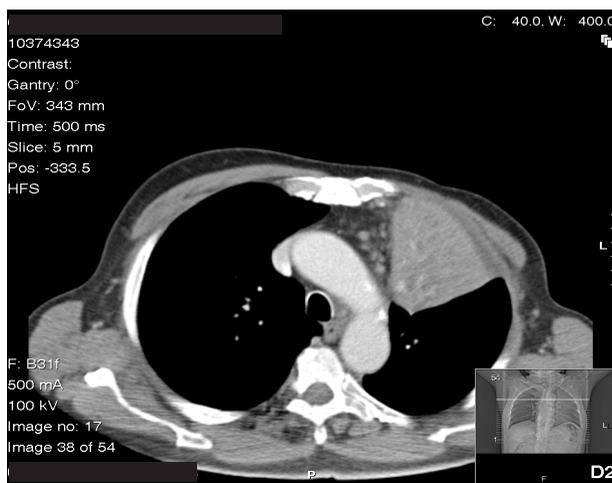


Fig. 2 - Caso 1: TC (03/08) – Metástase pulmonar

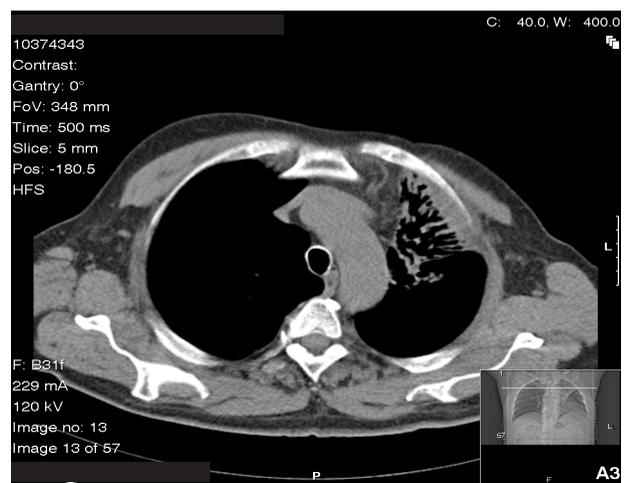


Fig. 3 - Caso 1: TC (12/08) – Metástase pulmonar residual pós-RT

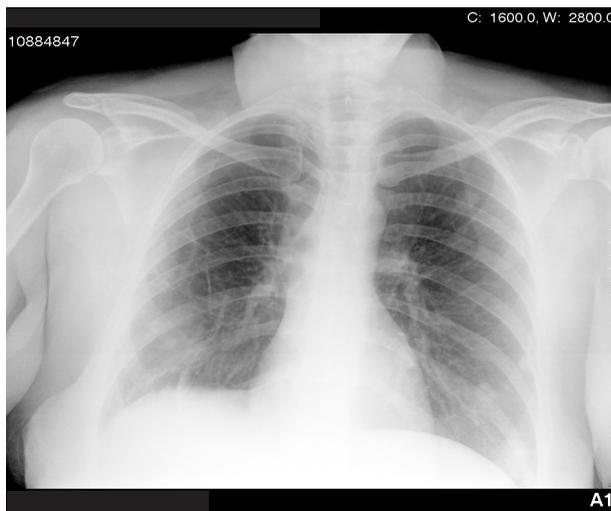


Fig. 4 - Caso 2: Rx pósterio-anterior – Metástases pulmonares bilateralmente

## DISCUSSÃO

A origem exacta do CEM é desconhecida. Corio *et al.* considera sua origem provável nos ductos intercalados das glândulas salivares<sup>3</sup>. Histologicamente é composto por dois tipos de células que tipicamente formam uma dupla camada de revestimento celular, de pequenas células ductais eosinófilicas interiormente e de células claras maiores (mioepiteliais) exteriormente, assemelhando-se a ductos intercalados normais<sup>4,9</sup>. Imuno-histologicamente, as células internas epiteliais são positivas para citoqueratina (CK) e as células externas são fortemente positivas para os marcadores comuns de células mioepiteliais, a actina do músculo liso (AML) e proteína S-100<sup>5</sup>. O diagnóstico

diferencial inclui o adenoma pleomórfico e o carcinoma adenóide cístico, que podem ser distinguidos do CEM pelas diferentes características imunohistoquímicas.

Actualmente o potencial maligno deste tumor é reconhecido, embora lhe seja atribuído um baixo grau de malignidade<sup>1,4</sup>. Contudo, têm sido descritos casos cujo curso clínico evoluiu desfavoravelmente. Num estudo com sete doentes, três apresentaram recidiva entre os sete e os 12 meses, após o tratamento inicial. Dois destes doentes morreram na sequência da doença, dois e três anos após o diagnóstico inicial<sup>10</sup>. Noutra estudo é relatado um caso raríssimo de CEM numa criança de oito anos de idade, cujo desfecho clínico foi a morte por recidiva intracraniana, três anos após o diagnóstico inicial<sup>9</sup>.

Na literatura revista foram descritas várias séries com uma sobrevivência global (SG) aos cinco anos que variou entre 45,49%<sup>5</sup> e 93,5%<sup>4</sup> (Quadro 1).

Seethala *et al.* publicou recentemente a sua experiência, ao longo de 30 anos, na observação deste tipo de tumor. Obtiveram uma sobrevivência livre de doença (SLD) mediana de 11,34 anos, com uma taxa de mortalidade baixa, de 6,7% (apenas 3/45 doentes morreram da doença)<sup>4</sup>. Fonseca *et al.* observaram no entanto, que em 40% dos casos a doença foi a causa de morte. Os autores sugerem mesmo que a classificação do CEM como tumor de baixo grau seja equacionada, dado que o seu comportamento clínico contrasta com a sua aparente benignidade histológica<sup>8</sup>.

Metástases hematogénicas ocorrem muito tardiamente, desenvolvendo-se mesmo após dez anos de *follow-up*<sup>1</sup>. Uma vez que o CEM é uma neoplasia predominantemente dos idosos, esta última disseminação é difícil de documentar, dada a morte prévia dos doentes por co-morbilidades. Enquanto muitos autores descrevem a ressecção cirúrgica

Quadro 1 – Resumo dos resultados obtidos nas diferentes séries de casos de CEM revistas

| Autores                       | Nr. de casos | SG (%) |       | Recidiva Local   | Metastização                            | Intervalo de Recidiva  | Morte pelo tumor |
|-------------------------------|--------------|--------|-------|------------------|---|------------------------|------------------|
|                               |              | 5a     | 10a   |                  |   |                        |                  |
| Seethala et al. <sup>4</sup>  | 61           | 93,5   | 81,8  | 36,3% (12/33dts) | 5% (com 2% de metastização à distância) | SLD mediana de 11,34 a | 6,7% (3/45dts)   |
| Fonseca e Soares <sup>8</sup> | 22           | 87.1   | 67.5  | 41%              | 7dts                                    | 1-9a                   | 40%              |
| Li et al. <sup>5</sup>        | 14           | 45,49  | 17,06 | N.A.             | 14,28% (2/14dts)                        | N.A.                   | N.A.             |
| Corio et al. <sup>3</sup>     | 16           | N.A.   |       | 62,5% (5/8dts)   | 12,5% (1/8dts)                          | 9m-28a                 | 12,5% (1/8dts)   |

a- anos; dts- doentes; N.A.- não aplicável; m- meses; SG- sobrevivência global; SLD- sobrevivência livre de doença

completa como o único e melhor tratamento para o CEM, a RT adjuvante pode ser efectiva na prevenção da recidiva local<sup>1</sup>.

Dado que os exames imagiológicos não são específicos para este tipo de tumor, uma palpação cuidadosa assume grande importância no *follow-up* destes doentes, dada a alta propensão para recidiva local.

Estas observações e os dois casos clínicos apresentados, em que houve respectivamente, metastização pulmonar após seis, e cinco anos de *follow-up*, e ainda metastização cerebral após oito e 11 anos o diagnóstico inicial, questionam o baixo grau de malignidade deste tipo de tumor. Um longo período de vigilância é pois mandatário, mesmo em tumores em estádios clinicamente precoces e submetidos a ressecção cirúrgica completa com margens negativas.

É de realçar que embora seja um tumor predominante em mulheres idosas<sup>1</sup>, o nosso primeiro caso é do sexo masculino e o segundo caso é diagnosticado aos 34 anos. Apesar do CEM ser classificado como tumor de baixo grau de malignidade, os casos descritos mostram-nos que apresenta frequentes recidivas locais e que, ocasionalmente pode tornar-se muito agressivo com metastização à distância, daí a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, perante este tipo de tumor.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. DEERE H, HORE I, Mc Dermott N, LEVIN T: Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland: a case report and review of the cytological and histological features. *J Laryngol Otol* 2001;115:424-6
2. SILVERS A, SOM P, BRANDWEIN M: Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland. *Am J Neuroradiol* 1996;17:560-62
3. CORIO RL, SCIUBBA JJ, BRANNON RB, BATSAKIS JG: Epithelial-myoepithelial carcinoma of intercalated duct origin. A clinicopathologic and ultrastructural assessment of sixteen cases. *Surg Oral Med Pathol* 1982;53:280-7
4. SEETHALA RR, BARNES EL, HUNT JL: Epithelial-myoepithelial carcinoma: a review of the clinicopathologic spectrum and immunophenotypic characteristics in 61 tumors of the salivary glands and upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:44-57. Erratum in: *Am J Surg Pathol* 2008;32:1923
5. LI H, WU GH, CHEN FJ, ZHANG Q, WEI MW, CHEN WK: Pathological character and treatment of epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary gland. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2006;41(4):281-3
6. OSTROWSKI ML, FONT RL, HALPERN J, NICOLITZ E, BARNES R: Clear cell epithelial-myoepithelial carcinoma arising in pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *Ophthalmology* 1994;101:925-30.
7. NISTAL M, GARCIA-VIERA M, MARTINEZ-GARCIA C, PANIAGUA R: Epithelial-myoepithelial tumour of the bronchus. *Am J Surg Pathol* 1994;18:421-5
8. FONSECA I, SOARES J: Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands. A study of 22 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993;422:389-96
9. MORINAGA S, HASHIMOTO S, TEZUKA F: Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland in a child. *Acta Pathol Jpn* 1992;42:358-63
10. COLLINA G, GALE N, VISONA A et al: Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland: a clinico-pathologic and immunohistochemical study of seven cases. *Tumori* 1991;77:257-63

