

Carcinoma Mucoepidermóide do Pulmão – estado da arte a propósito de um caso clínico

Mucoepidermoid carcinoma of the lung – state of art with regard to a case report

Cátia Isabel Ferreira da Silva Guimarães¹, Sandra Afonso André¹, José Manuel Fernandes Correia¹, Lucília Cristina de Almeida Martins de Matos¹, Fernando José Dias Nogueira¹

Recebido do Serviço de Pneumologia Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

RESUMO

O Carcinoma Mucoepidermóide do Pulmão (CMP) é um tumor com baixo potencial de malignidade; acredita-se que é indolente, mas pouco se sabe sobre as suas características dada a sua baixa incidência (0,2% de todos os tumores pulmonares). Os autores apresentam um caso clínico de um Carcinoma Mucoepidermóide do Pulmão de alto grau, a que se associa, habitualmente, metastização à distância, recorrência do tumor e mau prognóstico. Destaca-se a exuberante metastização (pleural, pericárdica, ganglionar e cerebral), que contrasta com o curso da doença, relativamente indolente, volvidos 12 meses do diagnóstico. Dado não ter indicação cirúrgica, a doente foi tratada com radioterapia e quimioterapia, apesar de ainda não estar definido um tratamento *standard* para este tipo histológico. A raridade do diagnóstico e os escassos estudos da literatura condicionam a abordagem terapêutica sistémica destes doentes, constituindo um desafio para a comunidade médica. O possível papel da terapêutica dirigida, como os inibidores da tirosina cinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou a terapêutica contra o oncogene de fusão CRTC1-MAML2, tem sido investigado, em doentes com Carcinoma Mucoepidermóide do Pulmão de alto grau.

Descritores: Carcinoma mucoepidermóide/diagnóstico; Carcinoma mucoepidermóide/quimioterapia; Carboplatina/uso terapêutico; Vimblastina/uso terapêutico; Carcinoma mucoepidermóide/radioterapia; Neoplasias pulmonares; Diagnóstico diferencial; Biópsia; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

Mucoepidermoid Carcinoma of the Lung (MECL) is a tumor of low malignant potential; we believe it is indolent, but little is known about its clinical features because of the low incidence rate (incidence of 0.2% of all lung cancers). We present a clinical case of a high degree Mucoepidermoid carcinoma of the lung, which frequently have distant metastasis, tumor recurrence and a bad prognosis. It is highlighted in this case the exuberant metastases (pleural, pericardial, cerebral, lymph nodes), contrasting with the relatively indolent course of the disease since the diagnosis (10 months ago). Our patient was treated with radiotherapy and chemotherapy, although effective treatment measures for high-grade tumors have not been established. The rarity of the diagnosis and the rare studies in the literature affect the systemic approach to these patients, becoming a challenge for the scientific community. The role of targeted therapy directed against the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the novel fusion oncogene CRTC1-MAML2, is being investigated in high-grade tumors.

Keyword: Carcinoma, mucoepidermoid/diagnosis; Carcinoma, mucoepidermoid/drug therapy; Carboplatin/therapeutic use; Viblastine/therapeutic use; Carcinoma, mucoepidermoid/radiotherapy; Lung neoplasms; Diagnosis, differential; Biopsy; Humans; Case reports

INTRODUÇÃO:

Os Carcinomas Mucoepidermóides desenvolvem-se, habitualmente, a partir das glândulas salivares, parótidas e submaxilares⁽¹⁾. Os Carcinomas Mucoepidermóides do Pulmão (CMP) são raros (0,1% a 0,2% de todos os tumores pulmonares) e desenvolvem-se tipicamente a partir da traqueia ou dos brônquios principais^(1,2). A apresentação clínica correlaciona-se com o grau histológico (alto ou baixo grau) do tumor. Estes tumores são mais frequentes nos jovens e caracterizam-se pela combinação de diferentes tipos de células: células glandulares secretoras de muco, células escamosas e células intermediárias^(1,3). Os CMP de baixo grau apresentam taxas favoráveis de sobrevida aos 5 e 10 anos; os de alto grau apresentam pior prognóstico, sendo que a maioria dos doentes sucumbe à doença⁽¹⁾.

Os autores apresentam um caso clínico de CMP de alto grau, com exuberante metastização (pleural, pericárdica, ganglionar e cerebral), contrastando com o curso da doença relativamente

1. Serviço de Pneumologia. Hospital de Egas Moniz. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

Data de submissão: 10/06/2015 – Data de aceite: 17/06/2015

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Cátia Isabel Ferreira da Silva Guimarães
Urbanização da Codeceira – casa 20
4835-038 – Creixomil, Guimarães
Telefone: (+351) 96769-7225
E-mail: catia-gui@hotmail.com

indolente. A raridade do diagnóstico e os escassos estudos da literatura mundial condicionam a abordagem terapêutica sistêmica destes doentes, constituindo um desafio para a comunidade médica.

RELATO DE CASO

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher, de 67 anos, caucasiana, não fumadora, com antecedentes pessoais de epilepsia, hipertensão arterial e síndrome depressivo, que recorre ao Serviço de Urgência por um quadro de dispneia, tosse irritativa, toracalgia anterior, direita, e anorexia não seletiva, com 6 meses de evolução. O exame físico geral era normal, à exceção da diminuição do murmúrio vesicular nas bases pulmonares. Analiticamente destacava-se: anemia normocítica normocrômica, D-dímero de 10,4mcg/mL, desidrogenase do lactato (LDH) 245U/L, Proteína C Reativa 1,43mg/dL. A gasometria arterial apresentava hipoxemia (PaO₂ 63). A radiografia de tórax (Figura 1) mostrava uma hipotransparência, heterogênea, para-cardíaca direita, com sinal de silhueta com o coração. A tomografia computadorizada (TC) de tórax (Figura 2) mostrava “derrame pleural bilateral; volumoso derrame pericárdico; espessamento peribrônquico do brônquio principal direito, do lobo médio e lobo inferior direito (LID) e obliteração do brônquio do segmento apical do LID; volumosa massa no lobo superior direito, 30mm, com contacto pleural; alguns micronódulos bilaterais; adenomegalias hilares e mediastínicas; sinais de tromboembolismo pulmonar (TEP) envolvendo artérias segmentares e subsegmentares do LID. O ecocardiograma transtorácico confirmou a presença de derrame pericárdico tendo sido realizada pericardiocentese (citologia do líquido pericárdico positivo para células neoplásicas, correspondentes a metástases de carcinoma). A doente recusou a realização de broncofibroscopia. Foi realizada biópsia transtorácica da massa pulmonar cuja histologia foi compatível com um carcinoma mucoepidermóide, de localização primitiva pulmonar, com pleomorfismos nucleares, mitoses celulares e expressão de CK7, CK5, TTF1 e P63. Dos marcadores tumorais, destaca-se elevação do CEA 66,9ng/mL, CA 125 1550U/mL, CA 19,9 >100,00U/mL e Cyfra-21 4,3ng/mL. Para estadiamento, a doente realizou TC Cerebral que mostrou formações nodulares múltiplas compatíveis com depósitos secundários. A doente encontrava-se, então, medicada com varfarina, sob oxigenioterapia a 2L/min, tendo iniciado terapêutica com dexametasona. Nesta sequência, a doente realizou uma TC por Emissão de Positrões (PET-TC) que confirmou a evidência de malignidade da massa torácica e dos gânglios supraclaviculares, mediastínicos e hilares, bilaterais. Foi realizada a pesquisa de mutações do EGFR (sigla em inglês: *epidermal growth factor receptor*) que foi negativa. Por apresentar um bom *status performance* (0/1), iniciou radioterapia (RT) holocraneana e quimioterapia (QT) com carboplatina e vinorelbina. No total, a doente completou 3 ciclos de QT. Como intercorrências há a destacar anemia, trombocitopenia e vômitos, com progressiva intolerância aos efeitos secundários da QT e deterioração do *status performance*. Pelo exposto anteriormente, decidiu realizar-se um reestadiamento no final dos 3 ciclos de QT, de que se destaca: regres-

são tumoral mas com elevação de marcadores tumorais - CEA 109ng/mL, CA 125 1770U/mL, CA 19,9 >15000U/mL, CA 15,3 45,2U/mL, NSE 16,8ng/mL, Cyfra-21 3,6ng/mL; TC Tórax - “diminuição ligeira das dimensões da lesão proliferativa primitiva; sem alterações do envolvimento ganglionar”; TC Cerebral - “ausência de lesões ocupando espaço”; Ecocardiograma transtorácico - “pequena lâmina de derrame pericárdico”.

Em face da aparente estabilidade da doença e do *status performance* da doente, a mesma iniciou QT de manutenção com vinorelbina oral, com boa tolerância, que mantém até à data.

DISCUSSÃO

O CMP é um tumor com um baixo potencial de malignidade, descrito pela primeira vez por Smetana et al., em 1952⁽⁴⁾ com uma incidência de 0.1% a 0.2% de todos os tumores pulmonares^(3,5). Dada a localização predominantemente brônquica,



Figura 1. Radiografia de tórax: hipotransparência para-cardíaca direita.



Figura 2. Tomografia computadorizada de tórax: derrame pleural bilateral; volumoso derrame pericárdico; massa no LSD, 30mm, com contacto pleural.

a forma de apresentação habitual da doença correlaciona-se com a obstrução brônquica e atelectasia, apresentando sintomas como tosse, expectoração, hemoptises, pieira e toracalgia; opressão torácica e febre associadas a pneumonia obstrutiva^(1,3). O tabagismo não é considerado um fator de risco maior⁽⁶⁾.

A avaliação radiológica por TC de Tórax apresenta um importante papel no diagnóstico dos CMP; a imagem radiológica é, habitualmente, uma massa endobrônquica, oval ou lobulada, com calcificações ocasionais, com ou sem pneumonia ou atelectasia pós-obstrutivas^(7,8). A PET-TC com fluorodesoxiglicose (F-FDG PET-TC) pode ser um método útil para a avaliação dos doentes com CMP; podendo ter relevância prognóstica ao prever a diferenciação histológica do tumor^(7,8). Dada a sua localização, os CMP são frequentemente diagnosticados por broncofibroscopia⁽⁹⁾.

Tanto a disseminação linfática como a hematogénea já foram descritas na literatura⁽⁹⁾. Os locais frequentes de metastização são: gânglios linfáticos regionais (48%), outras localizações pulmonares (25%), medula óssea (25%), gânglios linfáticos distantes (18%), glândulas supra-renais (14%), cérebro (14%) e pele (14%)⁽⁹⁾. A metastização pleural, renal, pericárdica, mediastínica, gastrointestinal e para o músculo esquelético foi descrita, mas é pouco frequente^(9,10).

Os CMP caracterizam-se pela mistura de células produtoras de muco, com células epiteliais escamosas, glandulares e células intermediárias⁽⁷⁾. São classificados como de baixo ou alto grau de acordo com a diferenciação histológica, nomeadamente a atipia celular, atividade mitótica, invasão local e necrose^(5,11). Estes tumores podem também ser classificados em três graus: bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado⁽¹²⁾.

Os CMP de baixo grau apresentam, maioritariamente, células secretoras de muco e elementos glandulares, sendo que os de alto grau consistem em conjuntos de células escamosas e intermediárias, com escassas populações de células secretoras de muco⁽¹⁾.

Os CMP de baixo grau distinguem-se dos de alto grau pela ausência de atipia celular, incluindo pleomorfismos nucleares e pela ausência de mitoses celulares significativas e necrose celular⁽¹⁾. A invasão microscópica para o parênquima pulmonar e a metastização ganglionar hilar regional são raras nos tumores de baixo grau⁽⁶⁾. Estes tumores apresentam um curso relativamente benigno, permitindo que a ressecção cirúrgica conservadora seja a opção terapêutica^(11,13). O tipo histológico é um indicador prognóstico importante, sendo que os CMP de alto grau apresentam um risco aumentado de metastização, recorrência do tumor e morte⁽¹⁾.

Um dos processos iniciais da carcinogénese e metastização envolve a degradação dos componentes da matriz extracelular pelas enzimas proteolíticas das células tumorais, das quais as metaloproteinases da matriz (MMPs) são cruciais⁽¹¹⁾. Está estabelecida uma correlação entre a destruição da membrana basal pelas MMPs e o potencial metastático das células tumorais⁽¹¹⁾. Os CMP de alto grau apresentam expressão de MMPs, o que pode explicar o seu comportamento mais agressivo e a sua capacidade de metastizar à distância^(1,11). Cerca de 25% dos doentes com CMP de alto grau apresentam recidiva e sucumbem à doença;

metastizam frequentemente para os gânglios hilares regionais e cerca de 50% apresentam invasão do parênquima pulmonar^(6,11). Por vezes é difícil distinguir os CMP de alto grau, dos adenocarcinomas⁽⁵⁾.

A ressecção cirúrgica é a terapêutica de eleição para os doentes com CMP^(1,5,14). Existem várias técnicas cirúrgicas, como: toracotomia com lobectomia, lobectomia com sleeve brônquico, lobectomia com broncoplastia, segmentectomia, excisão endoscópica, sendo que, atualmente, a abordagem mais frequentemente utilizada é a cirurgia por toracoscopia vídeo-assistida^(1,6,15). O objectivo da cirurgia é obter a ressecção completa, com margens cirúrgicas negativas⁽¹⁾.

Os doentes com CMP de baixo grau apresentam um prognóstico favorável, com uma taxa de sobrevida aos 5 anos de cerca de 95%. Nestes doentes a terapêutica adjuvante não está indicada⁽³⁾. Em contraste, os doentes com CMP de alto grau apresentam pior prognóstico, não estando estabelecido um tratamento eficaz para este tipo histológico^(1,3). A QT ou a RT adjuvantes podem ser consideradas em doentes com ressecção incompleta ou doença avançada, mas ainda não há uma forte evidência do seu papel^(13,15). A QT combinada de carboplatina e paclitaxel pode ser uma opção terapêutica em doentes com CMP em estadios avançados⁽¹⁶⁾. A sobrevida dos doentes sob tratamento de suporte é habitualmente muito limitada⁽¹⁴⁾.

A idade avançada, o alto grau histológico e a presença de metastização ganglionar hilar são fatores associados a pior prognóstico⁽⁵⁾. O Estadiamento TNM (sigla em inglês: *tumor-node-metastasis*) (tumor primário, gânglios regionais, metástases à distância) é um preditor independente de prognóstico dos doentes com CMP^(13,15).

Dada a frequente expressão do EGFR nos carcinomas mucoepidermóides com origem nas glândulas salivares, tem sido testada a mutação deste gene em doentes com CMP⁽¹⁾. A presença desta mutação abriria portas à introdução de novas terapêuticas, como os inibidores da tirosina cinase do EGFR^(1,5,16). Têm sido descritos na literatura casos de doentes tratados com gefitinib, com evidência radiológica de resposta parcial pulmonar, regressão de metástases e estabilização da doença pulmonar⁽¹⁾. Novos rearranjos de genes, que podem servir como potenciais alvos terapêuticos estão em investigação, como a translocação t(11;19) com aparecimento de um oncogene de fusão (CRTC1-MAML2)⁽¹⁾.

Os autores apresentam um caso clínico de um CMP de alto grau, associado a um TEP, com exuberante metastização (pleural, pericárdica, ganglionar e cerebral), tratado com RT e QT e apresentando um curso de doença relativamente indolente, volvidos 12 meses do diagnóstico. O tratamento sistémico dos doentes com CMP de alto grau, constitui um desafio para a comunidade científica, assim como o possível papel da terapêutica dirigida, de acordo com o perfil molecular do tumor.

REFERÊNCIAS

1. Alsidawi S, Morris JC, Wikenheiser-Brokamp KA, Starnes SL, Karim NA. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: a case report and literature review. *Case Rep Oncol Med*. 2013;2013:625243.

2. Green LK, Gallion TL, Gyorkey F. Peripheral mucoepidermoid tumour of the lung. *Thorax*. 1991;46(1):65-6.
3. Kitada M, Matsuda Y, Sato K, Hayashi S, Ishibashi K, Miyokawa N, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:132.
4. Smetana HF, Iverson L, Swan LL. Bronchogenic carcinoma; an analysis of 100 autopsy cases. *Mil Surg*. 1952;111(5):335-51.
5. Xi J, Jiang W, Lu S, Zhang C, Fan H, Wang Q. Primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma: an analysis of 21 cases. *J Surg Oncol*. 2012;10:232.
6. Shen C, Che G. Clinicopathological analysis of pulmonary mucoepidermoid carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014;12:33.
7. Li X, Zhang W, Wu X, Sun C, Chen M, Zeng Q. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: common findings and unusual appearances on CT. *Clin Imaging*. 2012;36(1):8-13.
8. Jindal T, Kumar A, Kumar R, Dutta R, Meena M. Role of positron emission tomography-computed tomography in bronchial mucoepidermoid carcinomas: a case series and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2010;4:277.
9. Wolf KM, Mehta D, Claypool WD. Mucoepidermoid carcinoma of the lung with intracranial metastases. *Chest*. 1988;94(2):435-8.
10. Singh A, Pandley KC, Pant NK. Cavitory mucoepidermoid carcinoma of the lung with metastases in skeletal muscles as presenting features: a case report and review of the literature. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(3):350-2.
11. Fan J, Wu F, Wang L, Jiang G, Gao W. Comparative expression of matrix metalloproteinases in low-grade mucoepidermoid carcinoma and typical lung cancer. *Oncology Lett*. 2011;2(6):1269-73.
12. Gaissert HA, Mark EJ. Tracheobronchial gland tumors. *Cancer Control*. 2006;13(4):286-294.
13. Song Z, Liu Z, Wang J, Zhu H, Zhang Y. Primary tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma - a retrospective study of 32 patients. *World J Surg Oncol*. 2013;11:62.
14. Pan Z, Yang G, Qu L, Yuang T, Du Z, Dong L. Bone marrow metastasis in primary bronchial mucoepidermoid carcinoma: a case report. *World J Surg Oncol*. 2014;12:158.
15. Jiang L, Li P, Xiao Z, Qiu H, Zhang X, Xiao Y, et al. Prognostic factors of primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma: a clinical and pathological analysis of 34 cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6792-9.
16. Sonobe S, Inoue K, Tachibana S, Shiojiri M, Maeda T, Nakanishi N, et al. A case of pulmonary mucoepidermoid carcinoma responding to carboplatin and paclitaxel. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(5):493-6.