

Przypadek raka nabłonkowo-mioepitelialnego ślinianki przyusznej

Epithelial-myoepithelial carcinoma of parotid gland – case report

MONIKA ORZECZOWSKA^{1/}, PAWEŁ K. BURDUK^{1/}, ANDRZEJ MARSZAŁEK^{2,3/}

^{1/} Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

^{2/} Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

^{3/} Katedra i Klinika Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Rak nabłonkowo-mioepitelialny jest rzadkim guzem ślinianek. Najczęściej umiejscawia się w śliniance przyuszniczej. Zbudowany jest z dwóch typów komórek: komórek przewodowych i jasnych komórek mioepitelialnych. Immunohistochemicznie wykazuje dodatnią reakcję dla keratyny oraz białka s-100. Najczęściej nowotwór rośnie wolno, bezobjawowo, rzadziej powoduje porażenie nerwu twarzowego oraz dolegliwości bólowe. Leczeniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie zmiany. Ze względu na niejednorodną budowę mikroskopową w diagnostyce różnicowej raka nabłonkowo-mioepitelialnego należy wziąć pod uwagę inne guzy ślinianek zbudowane z komórek jasnych: gruczolaka wielopostaciowego, mioepitelioma, raka śluzowonaskórkowego oraz raka gruczolowo-torbielowatego. W poniższej pracy przedstawiono przypadek raka nabłonkowo-mioepitelialnego będącego zmianą rzadką, a jednocześnie sprawiającą niejednokrotnie trudności w procesie diagnostycznym.

Słowa kluczowe: rak nabłonkowo-mioepitelialny, guzy ślinianki przyusznej, trudności diagnostyczne

Epithelial-myoepithelial carcinoma is a rare salivary tumor. It is predominantly localized in parotid gland. Histologically, the tumor is characterized by a biphasic cell population represented by myoepithelial and ductal cells. The tumors are stained with cytokeratin and S-100 protein. The tumor is grossly asymptomatic and shows slow progression. Sometimes it could lead to facial palsy and pain. The management of this kind of tumors is surgery. As the cellular structure of epithelial-myoepithelial carcinoma is non-uniform, when attempting differential analysis also other bright cell tumours, such as pleomorphic adenoma, myoepithelial carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, and adenoid cystic carcinoma should be also considered. We present a case of a rare epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland and discuss the diagnostic problems.

Key words: epithelial-myoepithelial carcinoma, tumour of parotid gland, diagnostic problems

© Otorynolaryngologia 2012, 11(1): 35-38

www.mediton.pl/orl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Monika Orzechowska
Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Szpital Uniwersytecki nr 1
ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
tel. 508 215 692; e-mail: monika.orzechowska@wp.pl

WSTĘP

Rak nabłonkowo-myoepitelialny (*epithelial-myoepithelial carcinoma* – EMC) jest rzadkim guzem ślinianek. Stanowi mniej niż 1% nowotworów gruczolów ślinowych. Pierwszy raz został wyodrębniony przez Donatha i wsp. w 1972 r. [1]. Wcześniej, ze względu na swoją niejednorodność histopatologiczną, określany był jako *adenomyoepithelioma*, *clear cell carcinoma*, *tubular solid adenoma*, *glycogen-rich adenoma*, *glycogen-rich carcinoma*. Średnia wieku pacjentów z EMC wynosi 60 lat, z nieco częstszą

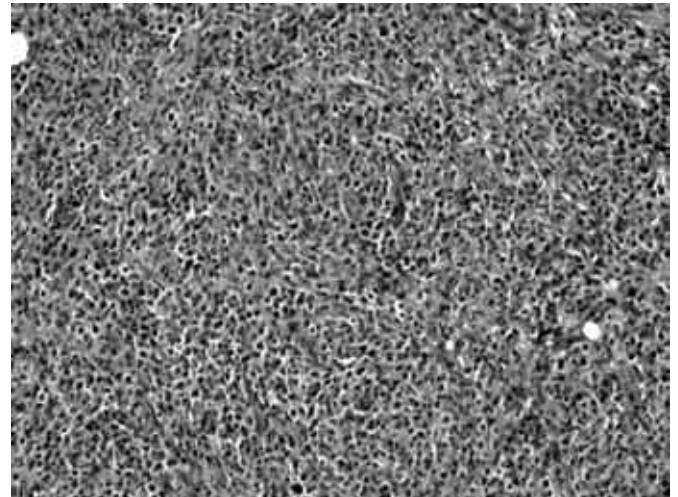
predylekcją dla kobiet (55-60%) [2,3]. Autorzy przedstawiają przypadek raka nabłonkowo-mioepitelialnego będącego zmianą niezwykle rzadką a jednocześnie sprawiającą niejednokrotnie trudności w procesie diagnostycznym.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent CŻ, lat 55, nr historii 9322/10 został przyjęty do Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy z rozpoznaniem guz ślinianki przy-

usznej lewej. Zmiana pojawiła się 4 miesiące przed hospitalizacją. Stopniowo powiększała się, nie powodując dolegliwości bólowych. Przy przyjęciu stwierdzono w okolicy lewego kąta żuchwy twarde, niebolesny guz wielkości 3x2cm, przesuwalny względem podłoża i skóry. Skóra nad guzem niezmienniona. Pozostałe narządy laryngologiczne bez istotnych odchyleń od normy. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Zabieg wykonano pod kontrolą monitora nerwu twarzowego. Po zlokalizowaniu pnia nerwu twarzowego oraz jego gałęzi górnej i dolnej usunięto płat powierzchniowy ślinianki przyusznej oraz zmianę wielkości 2x3cm położoną w płacie głębokim. Wynik badania śródoperacyjnego (nr 1393/10) – drobne fragmenty zapalne, bez cech utkania nowotworowego. Bezpośrednio po zabiegu wystąpił niedowład nerwu twarzowego lewostronny IV stopnia wg House'a-Brackmanna. W wykonanym badaniu pobudliwości nerwu twarzowego stwierdzono uszkodzenie aksonalne dystalnych odcinków nerwu twarzowego. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego stwierdzono cechy morfologiczne odpowiadające adenocarcinoma not otherwise specified. Celem potwierdzenia rozpoznania histopatologicznego wykonano badania immunohistochemiczne, które wykazały dodatnią reakcję na białko s-100 i p63 oraz obecność wysp komórek CKAE1/AE3. Ostatecznie rozpoznano epithelial myoepithelial carcinoma (nr 1414/10) (ryc. 1). W związku z uzyskanym wynikiem histopatologicznym pacjenta zakwalifikowano do całkowitej parotidectomii oraz elektywnego usunięcia tożstronnych węzłów chłonnych szyi. Przed zabiegiem wykonano MRI (rezonans magnetyczny) twarzoczaszki, w którym nie stwierdzono cech procesu nowotworowego w łoży pooperacyjnej. W trakcie zabiegu usunięto płat głęboki ślinianki przyuszcniczej lewej wraz z marginesem tkanek zdrowych oraz powiększone węzły chłonne szyi z pola II i V po stronie lewej. Węzły chłonne nie przekraczały w największym wymiarze 2 cm. Ze względu na zmiany bliznowate nie udało się zidentyfikować pnia nerwu twarzowego. W ostatecznym badaniu histopatologicznym (nr 2561/H) nie stwierdzono utkania nowotworowego w tkance węzłów chłonnych i pozostałym fragmencie usuniętej ślinianki przyusznej. Po zabiegu niedowład nerwu twarzowego pogłębił się do VI stopnia wg House'a-Brackmanna. W kontrolnym MRI wykazano obecność węzła chłonnego wielkości 17 mm w łoży pooperacyjnej. Z uwagi na obraz badania MRI po konsultacji onkologicznej pacjenta zakwalifikowano do radioterapii uzupełniającej w całkowitej dawce 6000 cGy. Po zakończeniu leczenia adiuwantowego wykonano USG szyi,

w którym nie stwierdzono zmian. Półtora roku po usunięciu guza tomografia komputerowa szyi nie wykazała cech wznowy w łoży pooperacyjnej, jedynie obecność drobnych węzłów chłonnych 4-6 mm w dołach nadobojczykowych. Pacjent przebył ponadto operację plastyczną powiek oka lewego. Chory pozostaje w obserwacji Centrum Onkologii oraz Kliniki Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej.

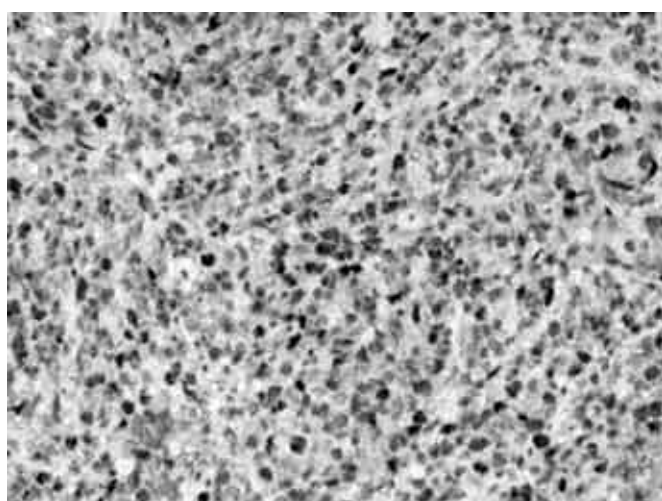


Ryc. 1. Utkanie guza nabłonkowo-mioepitelialnego. Widoczne obszary zbudowane z dość dużych wrzecionowatych i nabłonkowatych komórek. Gniazda komórek zasadniczego utkania poprzedzielane są resztkami łącznotkankowego zrębu. Preparat HE, pierwotne powiększenie obiektywu 10x

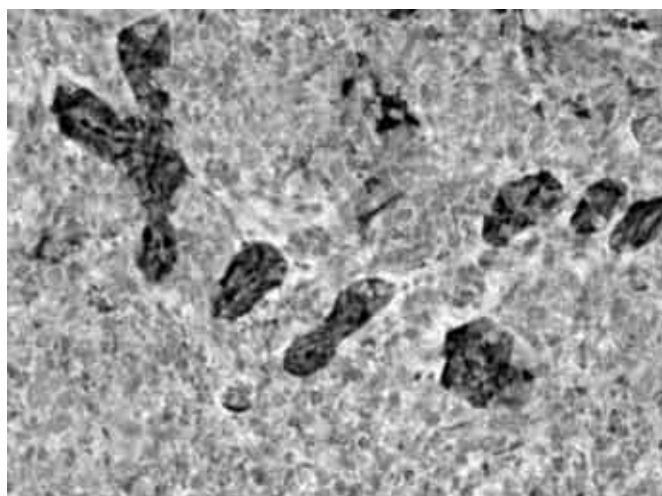
OMÓWIENIE

Rak nabłonkowo-mioepitelialny zbudowany jest w różnych proporcjach z dwóch typów komórek, które tworzą struktury przypominające przewody: komórek przewodowych i jasnych komórek mioepitelialnych. Komórki przewodowe zawierają kwasochłonny cytoplazmę oraz jednolite okrągłe jądro i stanowią warstwę wewnętrzną. Otoczone są przez duże wielokątne jasne komórki bogate w glikogen, niekiedy przybierające kształt wrzecionowaty (ryc. 1). Komórki te można odróżnić immunohistochemicznie: pierwsze wykazują dodatnią reakcję dla keratyny, drugie dla p63 i białka s-100 (ryc. 2 i 3). Makroskopowo jest to zwykle spoisty, nieotorebkowany, ale dobrze odgraniczony guz. Znacznie rzadziej nacieka otoczenie. Może przybierać formę wieloguzkową lub torbielowatą. EMC najczęściej występuje w dużych gruczołach ślinowych, zwłaszcza przyuszniczy (60-80%). Guzy tego typu spotyka się również w małych gruczołach ślinowych jamy ustnej, podniebienia, nosogardła czy zatok przynosowych [4-6]. Najczęściej nowotwór rośnie wolno (od kilku miesięcy do kilkunastu lat), bezobjawowo,

rzadziej powoduje porażenie nerwu twarzowego oraz dolegliwości bólowe. W klasyfikacji WHO został przyporządkowany do nowotworów o małym stopniu złośliwości. Charakteryzuje się dużą częstością wznów lokalnych oraz niewielką tendencją do dawania przerzutów do węzłów chłonnych szyi, płuc, wątroby i kości. EMC może rozwinąć się na podłożu gruczolaka wielopostaciowego lub jako guz pierwotny. W drugim przypadku ma bardziej agresywny przebieg kliniczny – rośnie szybciej, powodując owrzodzenie skóry, częściej nacieka nerw twarzowy oraz daje przerzuty odległe. W 2007 r. Seethala i wsp. [2] ocenili częstość wznów lokalnych po leczeniu operacyjnym na poziomie 36,3%. Po-



Ryc. 2. Utkanie guza nabłonkowo-mioepitelialnego. Widoczne dodatnie wyznakowanie jąder zasadniczego utkania z ekspresją p63 (marker komórek mioepitelialnych). Badanie immunohistochemiczne, pierwotne powiększenie obiektywu 20x



Ryc. 3. Utkanie guza nabłonkowo-mioepitelialnego. Dodatnia ekspresja białka S-100 – w części komórek silnie wyrażona. Badanie immunohistochemiczne, pierwotne powiększenie obiektywu 20x.

dobne wyniki otrzymali wcześniej Deer i wsp. [7] oraz Fonseca i wsp. [4], odpowiednio 42% i 41% wznów. Przerzuty odległe do węzłów chłonnych szyi, płuc, wątroby i kości notuje się w 8-25% przypadków [6,7]. W literaturze opisywano pojawianie się przerzutów odległych nawet po 28 latach od usunięcia guza pierwotnego [8].

Rozpoznanie guzów ślinianek opiera się przede wszystkim na badaniu klinicznym oraz histopatologicznym uzupełnionym badaniem USG szyi. W przypadku podejrzenia zmian złośliwych wskazane jest wykonanie badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Pozwalają one na określenie rozległości guza, stosunku do struktur sąsiadujących, a co za tym idzie sposobu dalszego leczenia. Badaniami obrazowymi nie da się odróżnić zmian niezłośliwych od złośliwych, zwłaszcza guzów o niskim stopniu złośliwości często przypominających zmiany łagodne. W przypadku raka nabłonkowo-mioepitelialnego obraz KT pokazuje dość dobrze odgraniczony, heterogeniczny guz z nieco zatartymi brzegami. W MRI niejednorodna zmiana wykazuje średnie wzmocnienie w obrazach T1 i stosunkowo wysokie w T2. Są to cechy niecharakterystyczne. Ostateczne rozpoznanie następuje po weryfikacji histopatologicznej. Standardem diagnostycznym guzów ślinianek jest biopsja cienkoigłowa [9]. Ze względu na niejednorodną budowę mikroskopową w diagnostyce różnicowej raka nabłonkowo-mioepitelialnego należy wziąć pod uwagę inne guzy ślinianek zbudowane z komórek jasnych: gruczolaka wielopostaciowego, mioepiteliomę, raka śluzowo-naskórkowego oraz raka gruczołowo-torbielowatego. W naszym przypadku, ze względu na brak wcześniejszej biopsji wykonano badanie śródoperacyjne. Wynik sugerował jedynie zmiany zapalne, bez cech utkania nowotworowego. Po seryjnym badaniu całego usuniętego materiału pooperacyjnego rozpoznano raka gruczołowego. Uzupełnienie badania badaniami immunohistochemicznymi ostatecznie postawiło diagnozę raka nabłonkowo-mioepitelialnego.

Leczeniem z wyboru guzów ślinianek jest chirurgiczne usunięcie zmiany. Radioterapię stosuje się jako leczenie uzupełniające w przypadku pozytywnych marginesów chirurgicznych, w nowotworach o wysokim stopniu złośliwości oraz przy przerzutach do węzłów chłonnych. Radioterapia jako samodzielne leczenie stosowana jest w przypadku przeciwwskazań do zabiegu, braku zgody chorego oraz w leczeniu paliatywnym. Efekt samej chemioterapii jest niepewny. Istnieją pozytywne doniesienia odnośnie zastosowania radiochemioterapii jako leczenia radykalnego. Deer i wsp. [7] dowiedli

skuteczności radioterapii w zmniejszeniu częstości wznów lokalnych.

Rokowanie jest dobre. W guzach typu EMC według literatury pięcio- i dziesięcioletnie przeżycie wynosi odpowiednio 87-94% i 67-82% [2,4]. Czynniki pogarszającymi rokowanie są: atypia w ponad 20% komórek, rozległa martwica, aneuploidia oraz dodatnie marginesy [2,4].

WNIOSKI

Objawy oraz całość obrazu klinicznego w przedstawionym przypadku w znaczący sposób sugerowały zmianę o charakterze łagodnym. Znaczne trudności dotyczyły diagnostyki histopatologicznej, ze względu na to, iż guz ten w preparatach mikrosko-

powych może dawać różnorodny obraz. W trakcie naszego procesu diagnostycznego spotkaliśmy się z trzema różnymi rozpoznaniem, od zmian o charakterze zapalnym, poprzez raka gruczołowego, aż do właściwego rozpoznania, które postawione zostało dopiero po badaniach immunohistochemicznych. Kolejnym problemem, z którym się zetknęliśmy były trudności dotyczące dostępu i możliwości wypreparowania zmiany. Ze względu na położenie guza w płacie głębokim ślinianki, usunięcie było niezwykle trudne i mimo dołożenia wszelkich starań i zabiegu przeprowadzonego pod powiększeniem mikroskopowym i kontrolą stymulatora nerwu twarzowego, nie udało się uniknąć powikłań w postaci porażenia nerwu twarzowego.

Piśmiennictwo

1. Donath K, Seifert G, Schmitz R. Diagnose und Ultrastruktur des Tubulären Speicheldrüsencarcinoms. Epithelial-myoeitheliales Schaltstückcarcinom. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1972, 356: 16-31.
2. Seethala RR, Barnes EL, Hunt JL. Epithelial-myoeithelial 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(1): 44-57.
3. Adam R Silvers, Peter M Som, Margaret Brandewin. Epithelial-myoeithelial carcinoma of parotid gland. *Am J Neuroradiol* 1996, 17: 560-62.
4. Fonseca I, Soares J. Epithelial-myoeithelial carcinoma of the salivary glands. A study of 22 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993, 422(5): 389-96.
5. Batsakis JG, el-Naggar AK, Luna MA. Epithelial-myoeithelial carcinoma of salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992, 101(6): 540-2.
6. Cho KJ, el-Naggar AK, Ordonez NG, Luna MA, Austin J, Batsakis JG. Epithelial-myoeithelial carcinoma of salivary glands. A clinicopathologic, DNA flow cytometric, and immunohistochemical study of Ki-67 and HER-2/neu oncogene. *Am J Clin Pathol*. 1995, 103(4): 432-7.
7. Deere H, Hore I, McDermott N, Levine T. Epithelial-myoeithelial carcinoma of the parotid gland: a case report and review of the cytological and histological features. *J Laryngol Otol* 2001, 115(5): 434-6.
8. Corio RL, Sciubba JJ, Brannon RB, Batsakis JG. Epithelial-myoeithelial carcinoma of intercalated duct origin. A clinicopathologic and ultrastructural assessment of sixteen cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982, 53(3): 280-7.
9. Zalecenia diagnostyczno terapeutyczne dla wybranych nowotworów głowy i szyi. Guzy gruczołów ślinowych. Postępy w chirurgii głowy i szyi – suplement 1/2006, s36-s38 (www.otolaryngologia.org.pl) Polskie Towarzystwo Otolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi.