

Intraoseální mukoepidermoidní karcinom

(Kazuistické sdělení)

Central Mucoepidermoid Carcinoma

(Case Report)

ČESKÁ
STOMATOLOGIE
ročník 113,
2013, 6,
s. 137-141

Andrie P.¹, Hauer L.¹, Hostička L.¹, Hrušák D.¹, Jambura J.¹, Pošta P.¹, Skálová A.²

¹Stomatologická klinika LF UK a FN, oddělení ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Plzeň

²Patologicko-anatomický ústav LF UK a FN, Plzeň

Věnováno prof. MUDr. Jiřímu Mazánkovi, DrSc., k životnímu jubileu

SOUHRN

Úvod: Intraoseální mukoepidermoidní karcinom je poměrně vzácná varianta histologicky identického maligního nádoru postihujícího slinné žlázy. Jde o relativně nedávno popsanou samostatnou nosologickou jednotku s jasně definovaným histomorfologickým popisem. Dosud byly celosvětově publikovány pouze stovky případů tohoto onemocnění. Topicky je tento nádor řazen mezi primární intraoseální karcinomy čelistí.

Metody: V předkládané práci jsou prezentováni dva pacienti s touto diagnózou, v obou případech s nádorovým postižením horní čelisti, kteří byli diagnostikováni a léčeni na pracovišti autorů od roku 2008. Výsledky léčby jsou hodnoceny s pětiletým odstupem.

Výsledky: První pacient byl léčen radikálním chirurgickým výkonem s následnou adjuvantní onkologickou terapií. Bylo dosaženo dlouhodobé kompletní remise a i dnes je pacient bez známek nádorové choroby. Druhá pacientka je polymorbidní nemocnou ve vysokém věku. Z tohoto důvodu byla u ní indikována radioterapie, ovšem bez jakékoli léčebné odezvy ve smyslu regrese nádoru. Až následně indikovaná paliativní chemoterapie přinesla podstatné zmenšení tumoru. V současné době u pacientky trvá parciální remise zhoubného onemocnění, bez známek progresu nádoru či generalizace.

Závěr: Intraoseální mukoepidermoidní karcinom nemá dosud plně vyjasněnou patogenezi. Základem diagnostiky je histomorfologické vyšetření erudovaným patologem. Imunohistochemické vyšetření se nejvíce pro diagnostiku výrazněji přínosné. Diferenciálně diagnosticky je z patologického hlediska nutné odlišit zejména dlaždicobuněčný karcinom a glandulární odontogenní cystu. Z pohledu klinického lékaře je důležité vyloučit generalizaci salivárního mukoepidermoidního karcinomu, tzn. metastázu tohoto nádoru v čelistech. Většina intraoseálních mukoepidermoidních karcinomů je řazena mezi low-grade nádory s malým potenciálem k zakládání metastáz. Ve všech případech by jako první volba léčby měl být radikální resekční výkon. Radioterapie a chemoterapie jsou jako léčebné modalitity indikovány pouze jako adjuvantní, a to zejména při high-grade variantě nádoru.

Ani přes svou jednoznačně maligní povahu nepatří intraoseální mukoepidermoidní karcinom mezi agresivní nádory s vysokou mortalitou.

Klíčová slova: *intraoseální mukoepidermoidní karcinom - salivární karcinom - low-grade - maligní transformace - resekční výkon*

SUMMARY

Introduction: Intraosseous mucoepidermoid carcinoma is a relatively rare variant of the histologically identical malignant tumor affecting salivary glands. It is a recently described separate nosological entity with a clearly defined histopathological feature. To date, only hundreds of cases of this disease have been reported in the literature worldwide. According to its typical occurrence this tumor is classified as a primary intraosseous carcinoma of the jaw.

Methods: In the present paper, the authors describe two patients with this diagnosis, in both cases with tumors afflicting upper jaw diagnosed and treated at the Department of maxillofacial surgery in Pilsen since the years 2008. The treatment outcomes are evaluated after five-year follow-up.

Results: The first patient was treated by the radical surgical procedure and adjuvant cancer therapy. Long-term complete remission was achieved and today the patient is with no evidence of malignant disease. The second patient is of advanced age and with much co-morbidity. For this reason, only radiotherapy was indicated, but without any therapeutic response in terms of tumor regression. The subsequently indicated palliative chemotherapy led to the significant tumor shrinkage. Currently, the patient is in the partial remission of malignant disease, with no evidence of tumor progression or metastases.

Conclusion: The pathogenesis of intraosseous mucoepidermoid carcinoma is still not well understood. The diagnosis is based on histological examination performed by experienced pathologist. Immunohistochemical examination seems to be of no benefit for the diagnosis. A squamous cell carcinoma and glandular odontogenic cyst is necessary to be considered in histopathological differential diagnosis. A clinician has to rule out metastasis of salivary mucoepidermoid carcinoma in the jaws. Most intraosseous mucoepidermoid carcinomas are classified as low-grade tumors with the little metastatic potential. The radical resection procedure should be the first choice for the treatment of this cancer. Radiotherapy and chemotherapy are only indicated as an adjuvant therapy, especially in high-grade tumors. Despite its clear malignant nature the intraosseous mucoepidermoid carcinoma is not an aggressive tumor with high mortality.

Key words: *intraosseous mucoepidermoid carcinoma - salivary carcinoma - low-grade - malignant transformation - resection*

Čes. Stomat., roč. 113, 2013, č. 6, s. 137-141

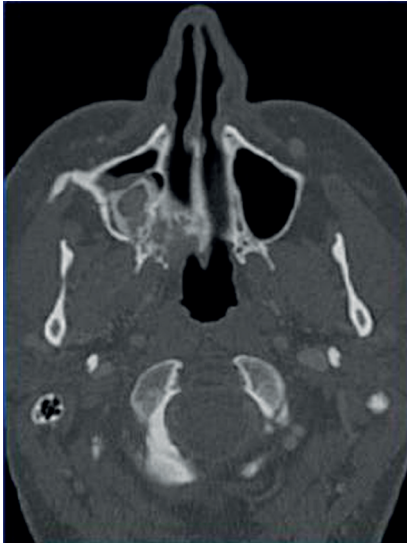
ÚVOD

Mukoepidermoidní karcinom patří mezi nejčastěji zastoupené maligní sialomy. Tvoří 5-10 % nádorů slinných žláz. Více než 50 % nádorů se nachází ve velkých slinných žlázách s predominancí v příušní žláze. Asi 45 % nádorů je lokalizováno v malých slinných žlázách patra a tváře. Intraoseální (centrální) forma tohoto nádoru tvoří dvě až tři procenta mukoepidermoidních karcinomů. Intraoseální mukoepidermoidní karcinom (centrální MEC-CMC) je dnes podle WHO řazen do skupiny salivárních intraoseálních karcinomů čelisti. Do této skupiny jsou dále zařazeny intraoseální formy adenoidně cystického karcinomu a primárně nespécifického adenokarcinomu salivárního typu. Salivární intraoseální karcinomy jsou jednou podskupinou primárních intraoseálních karcinomů, v které jsou zastoupeny zejména malignity odontogenního či dlaždicobuněčného původu. Všechny tyto nádory jsou velmi vzácné a v literatuře jsou prezentovány celosvětově pouze stovky případů v malých statistických souborech. Intraoseální mukoepidermoidní karcinom poprvé popsal v roce 1939 Lepp [4]. V roce 1963 Bhaskar [1] popsal dva případy a diskutoval poprvé o otázce patogeneze nádoru s jeho přesným histomorfoloogickým popisem. Epidemiologicky jde o nádor postihující nejčastěji pacienty středního věku (4. a 5. dekáda) s vyšším výskytem nádoru u žen. Topicky se častěji nachází v dolní čelisti (poměr zastoupení mandibula : maxila je 3-4:1). V této práci prezentujeme dva

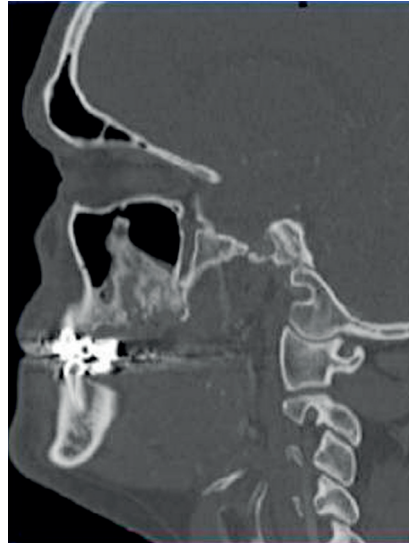
případy intraoseální formy mukoepidermoidního karcinomu maxily.

KAZUISTIKA 1

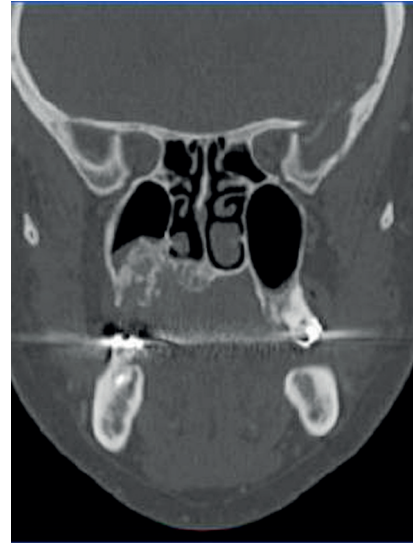
Pětapadesátiletý muž byl vyšetřen na ambulanci naší kliniky s nebolestivým zduřením patra vpravo. Anamnesticky byl zdrav bez prodělaných závažných onemocnění či trvalé léčby interního onemocnění. Na OPG vyšetření bylo patrné zastření pravého maxilárního sinu zasahující zejména do oblasti tuberu bez možnosti bližší specifikace nálezu. CT vyšetření (obr. 1, 2, 3) ozřejmilo neostře ohraničený tumor maxilárního tuberu velikosti 35 × 27 × 35 mm s propagací do antra a patra. Na struktuře byly patrné četné osifikace, diferenciatně diagnosticky proto mohlo jít o osifikující fibrom. Primárně byla provedena diagnostická excize. Biopsie byla odečtena jako intraoseální mukoepidermoidní karcinom čelisti. Histomorfoloogicky byly popsány solidní a glandulární struktury tvořené epidermoidními a mucinózními buňkami (obr. 4) s menším podílem PAS pozitivních hlenotvorných buněk. Průkaz intracytoplazmatické hlenotvorby (obr. 5) vedl k diagnóze intraoseálního (centrálního) mukoepidermoidního karcinomu. Následně indikované PET CT vyšetření (obr. 6, 7, 8) vyloučilo nejen generalizaci procesu, ale i sekundární původ nádoru s případným origem ve slinné žláze - staging nádorového onemocnění podle mezinárodní klasifikace: T2N0M0. Jako léčebná modalita byla zvolena



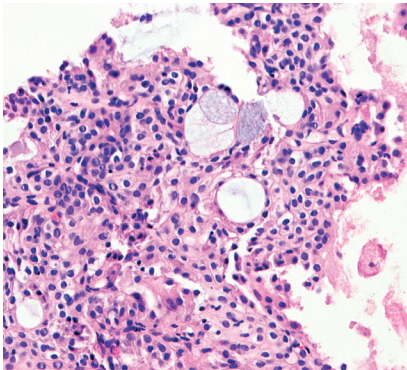
Obr. 1 Axiální CT řez – tumor maxily



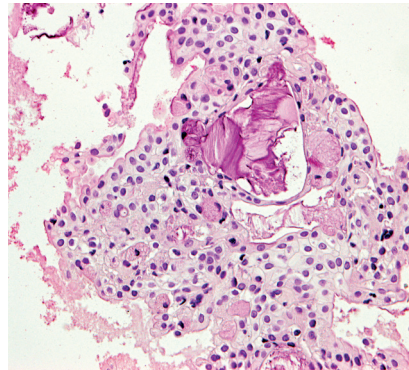
Obr. 2 Sagitální CT řez



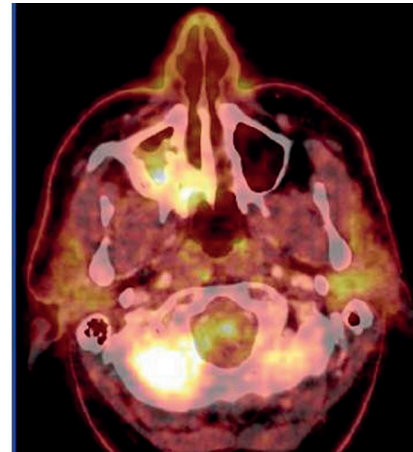
Obr. 3 Koronární CT řez



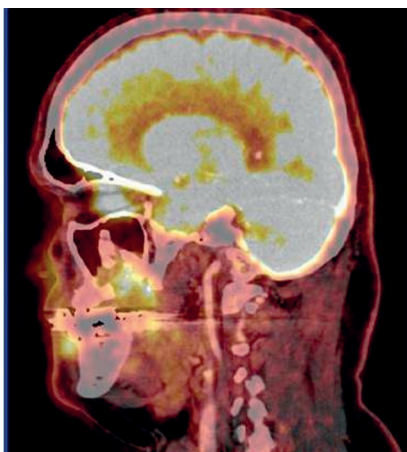
Obr. 4 Fragментy low-grade mukoepidermoidního karcinomu sestávají z epidermoidních a mucinózních buněk. Hematoxylin a eozin, zvětšení 200krát



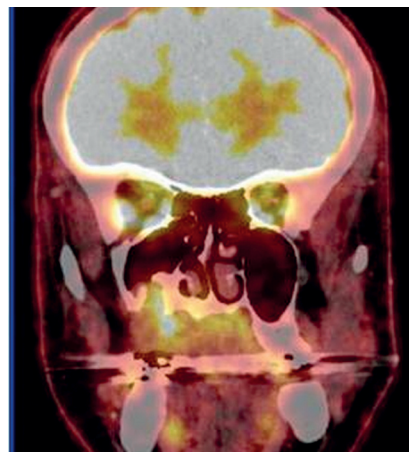
Obr. 5 Průkaz intracytoplasmatické hlenotvorby u intraoseálního (centrálního) mukoepidermoidního karcinomu. Mucikarmin, zvětšení 200krát



Obr. 6 Axiální PET CT řez – sytící se tumor



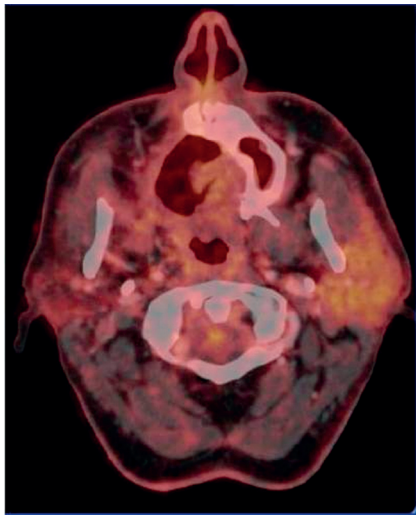
Obr. 7 Sagitální PET CT řez



Obr. 8 Koronární PET CT řez



Obr. 9 Axiální CT řez – stav po léčbě



Obr. 10 Axiální PET CT řez - stav po léčbě

boplatina, 5-fluorouracil. S odstupem pěti let je pacient v kompletní remisi onemocnění, která je kromě dispenzárních kontrol monitorována i opakovanými grafickými vyšetřeními - CT, PET CT (obr. 9, 10).

KAZUISTIKA 2

Osmaosmdesátiletá pacientka se dostavila na naše pracoviště s dva měsíce trvajícím zduřením patra vpravo. Anamnesticky šlo o polymorbidní pacientku s léčbou nádorové duplicity: arteriální hypertenze, hypotyreóza, degenerativní stenóza aorty, proběhlá akutní pankreatitida, flebotrombóza levé dolní končetiny. V roce 1972 byla provedena pacientce ablace prsu pro karcinom s následnou adjuvantní radioterapií - T2N0M0. Dva měsíce před vyšetřením

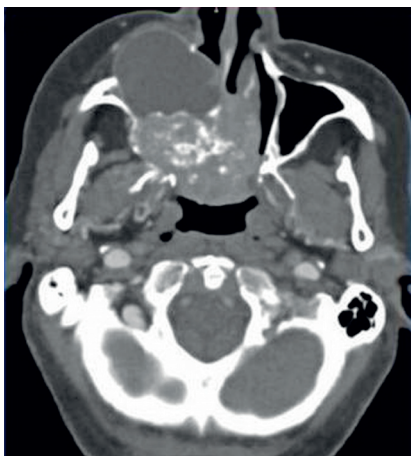
subtotální resekce maxily s následnou adjuvantní chemoradioterapií. Frakcionovaně byla podána celková dávka 63 Gy na oblast tumoru a svodných lymfatických uzlin krku. Radioterapie byla potencionována dvojkombinací cytostatik kar-

na naší ambulanci byla translumbálním přístupem resekována pravá ledvina pro karcinom - T1N0M0. CT vyšetření (obr. 11, 12, 13) prokázalo hypervaskularizovaný tumor destruující pravou polovinu maxily včetně struktur nosu s přechodem přes střední čáru. Tumor solidní i cystické struktury již infiltroval i kůži tváře. Diferenciálně diagnosticky se nález jevil jako metastáza karcinomu ledviny. Jako diagnostická metoda vzhledem k možnosti perkutánního přístupu byla zvolena tenkojehlová biopsie. Histologicky byl verifikován low-grade mukoepidermoidní karcinom v intraoseální formě. Metastáza světlobuněčného karcinomu ledviny se jevila jako nepravděpodobná pro negativní reakci na CD10 a nepřítomnost hleu. Dalšími provedenými grafickými vyšetřeními byla vyloučena generalizace procesu - staging podle MKN T4N0M0. Po zvážení celkového stavu pacientky a velikosti tumoru se jako léčebná modalita zvolila radioterapie. Frakcionovaně byla na oblast nádoru podána celková dávka 50 Gy bez známek alespoň parciální remise tumoru. S odstupem několika týdnů byla patrná progresse nádoru, a proto byla indikována paliativní chemoterapie. Aplikováno bylo celkově 12 cyklů cykloplatin. Kromě dobré tolerance léčby došlo i k parciální remisi nádoru. Pět let po ukončení paliativní chemoterapie pacientka dochází nadále na dispenzární kontroly s grafickým potvrzením rezidua nádoru bez jeho další progresse (obr. 14).

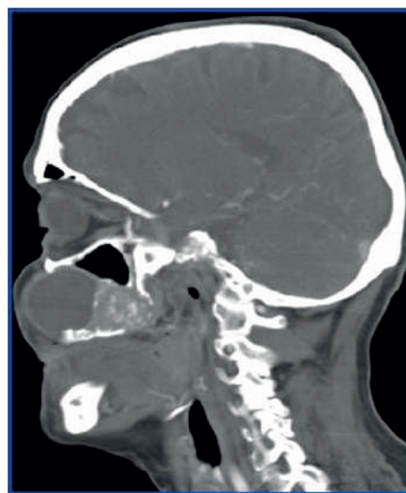
DISKUSE

Patogeneze CMC není zcela jasná. Doposud byly publikovány čtyři možné teorie vzniku.

1. Jako nepravděpodobnější se jeví maligní transformace hlen secernujících buněk vycházejících



Obr. 11 Axiální CT řez - tumor maxily s propagací do tváře a nosní dutiny



Obr. 12 Sagitální CT řez



Obr. 13 Koronární CT řez

z odontogenního epitelu. Tato teorie je podpořena poměrně vysokou incidencí tumoru s odontogenními cystami, které mohou obsahovat až v 20 % mucinózní buňky a v 11 % buňky řasinkaté. Statisticky je koincidence doložena až v 50 % případech těchto malignit.

- Teorie maligní transformace ektopické tkáně slinných žláz lokalizovaných v čelistech byla vyslovena na základě histologických nálezů, které v 0,3 % kostních biopsií zjistily přítomnost tkáně slinných žláz.
- Pro lokality v distálním úseku mandibuly je možná teorie neoplastické transformace slinných žlázek retromolární sliznice.
- Naopak u tumorů verifikovaných v horní čelisti může dojít k maligní transformaci žlázek sliznice čelistní dutiny [6, 7].

Klinickým lokálním nálezem rozlišujeme tři stadia onemocnění. V I. stadiu je čelist bez známek perforace kortikalis či patrné expanze. II. stadium je charakterizováno expanzí čelisti, ale bez známek perforace kortikalis. III. stadium zahrnuje nejenom expanzi, ale i perforaci kortikalis. Toto klinické dělení nekorresponduje s histopatologickým gradingem ani stagingem. Důležitým prognostickým faktorem je grading tumoru, který je shodný se salivárním mukeopidermoidním karcinomem. Ve většině případů jde o low-grade tumory s malým počtem metastáz – pouze přibližně 10 % případů [5, 7].

Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit zejména spinocelulární formu primárního intraoseálního karcinomu a dále infiltraci či generalizaci salivární verze mukeopidermoidního karcinomu. Vzdálené, ale i lokoregionální kostní metastázy salivárních karcinomů jsou obecně velmi vzácné, proto je na rentgenologovi a chirurgovi vyloučit zejména invazivní růst nádoru z okolní slinné žlázy [2, 8].

Rentgenologicky jde o lézi bez typických znaků. Popsány jsou multilokulární i unilokulární ložiska, opouzdření léze ani infiltrativní růst rovněž nejsou charakteristické. Často jsou popisována ložiska vysoké denzity, až vzhledu osifikace. Tento RTG nález můžeme z grafických vyšetření našich pacientů potvrdit [3, 5, 6].

Základem úspěšné léčby je resekční výkon. Při tzv. šetřících výkonech typu enukleace, exstirpace jsou recidivy doloženy až ve 40 % případů. Indikace krční disekce má při nálezů lokoregionálních metastáz stejná kritéria jako salivární karcinomy. Adjuvantní radioterapie se doporučuje v případě high-grade tumorů a po neradikálních výkonech. Konkomitance s chemoterapií v adjuvantní léčbě je indikována spíše podle zvyklosti a zkušenosti onkologického pracoviště. Klinicky ověřený soubor s jednoznačnou indikací konkomi-

tance nebyl publikován. Radiosenzitivita nádoru není vysoká, což je doloženo poměrně vysokým procentem recidiv po adjuvantní léčbě při neradikálním výkonu [2].

ZÁVĚR

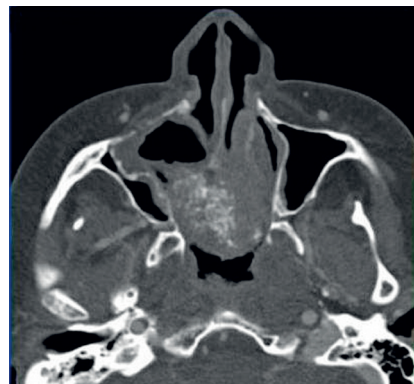
Centrální mukeopidermoidní karcinom je poměrně raritní nález maligního onemocnění, které nemá agresivní průběh. Na rozdíl od spinocelulární verze intraoseálního karcinomu vykazuje vysoké procento kompletních remisí a v případě pouze parciální remise dlouhodobé přežití s reziduem tumoru.

LITERATURA

- Bhaskar, S. N.:** Central mucoepidermoid tumors of the mandible. Report of 2 cases. *Cancer*, roč. 16, 1963, s. 721–726.
- Brookstone, M. S., Huvos, A. G.:** Central salivary gland tumors of the maxilla and mandible: a clinicopathologic study of 11 cases with an analysis of the literature. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, roč. 50, 1992, č. 3, s. 229–236.
- Freje, J. E., Campbell, B. H., Yousif, W. J., Clowry, L. J.:** Central mucoepidermoid carcinoma of the mandible. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, roč. 112, 1995, č. 6, s. 453–456.
- Lepp, H.:** Zur Kenntnis des papillar wachsenden schleimigen Cystadenokarzinoms der Mundhöhle. *Zieglers Beitrage Zaus Pathol. Anat.*, roč. 102, 1939, s. 164–166.
- Maremonti, P., Califano, L., Mangone, G. M., Zupi, A., Guida, C.:** Intraosseous mucoepidermoid carcinoma. Report of a long-term evolution case. *Oral Oncol.*, roč. 37, 2001, č. 1, s. 110–113.
- Simon, D., Somanathan, T., Ramdas, K., Pandey, M.:** Central mucoepidermoid carcinoma of mandible – A case report and review of the literature. *World J. Surg. Oncol.*, 2003, 1:1: doi: 10.1186/1477-7819-1-1.
- Thomas, G., Mathew, A., Pandey, M., Abraham, E. K., Francis, A., Somanathan, T., Iype, M., Sebastian, P., Nair, M. K.:** Primary intraosseous carcinoma of the jaw. Report of two new cases and pooled analysis of world literature. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, roč. 30, 2001, č. 4, s. 349–355.
- Woolgar, J. A., Triantafyllou, A., Ferlito, A., Devaney, K. O., Lewi, J. S., Rinaldo, A., Slootwe, J., Barnes, L.:** Intraosseous carcinoma of the jaws – A clinicopathologic review. Part I: Metastatic and salivary-type carcinomas. *Head Neck.*, 2012 Jan 31. doi: 10.1002/hed22917.

MUDr. Pavel Andrlé

Stomatologická klinika LF UK a FN
Oddělení ústní, čelistní a obličejové chirurgie
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: andrle@fnplzen.cz



Obr. 14 Axiální CT řez – kontrolní vyšetření s parciální remisí