



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

ALICE HORA DE MOURA FONTES

**CARCINOMA MIOEPITELIAL DE ORIGEM PULMONAR:
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

**Rio de Janeiro
2024**

ALICE HORA DE MOURA FONTES

**CARCINOMA MIOEPITELIAL DE ORIGEM PULMONAR:
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique Araujo

Revisão: Prof.^a Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

F683c Fontes, Alice Hora de Moura.

Carcinoma mioepitelial de origem pulmonar: relato de caso e revisão de literatura / Alice Hora de Moura Fontes. – Rio de Janeiro, 2024.
21 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica – Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, 2024.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique Araujo.
Revisora: Prof.^a Dra. Shirley Burburan

1. Neoplasias pulmonares. 2. Mioepitelioma. 3. Neoplasias das glândulas salivares. 4. Biologia molecular. I. Araujo, Luiz Henrique. II. Burburan, Shirley. III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.99 24

CDD edição 23^a

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

Alice Hora de Moura Fontes

03/05/2024

ALICE HORA DE MOURA FONTES

Carcinoma mioepitelial pulmonar: relato de caso e revisão de literatura

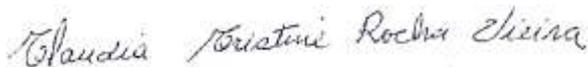
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

Aprovado em: 8 de maio de 2024.

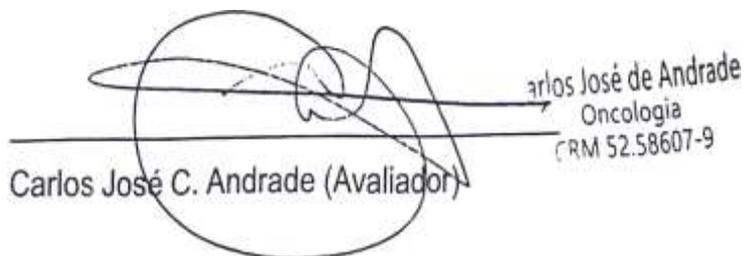
Banca examinadora:



Luiz Henrique Araújo (Orientador)



Claudia Cristine Rocha Vieira (Avaliador)



Carlos José de Andrade
Oncologia
CRM 52.58607-9

Carlos José C. Andrade (Avaliador)

Rio de Janeiro
2024

RESUMO

FONTES, Alice Hora de Moura. **Carcinoma mioepitelial pulmonar**: relato de caso e revisão da literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

O carcinoma mioepitelial é uma doença incomum que tem origem majoritariamente nas glândulas salivares. A sua ocorrência no pulmão é um achado extremamente raro e acredita-se ter origem nas glândulas brônquicas submucosas do trato respiratório inferior. Marcado pela sua grande diversidade citológica e arquitetônica, que recapitula as características celulares e imunofenotípicas das células mioepiteliais, é uma neoplasia tipicamente de alto grau e comportamento agressivo, sendo facilmente confundida com outras neoplasias torácicas e representando um desafio diagnóstico. Não há diretrizes estabelecidas para o tratamento – a cirurgia parece ser a melhor alternativa, uma vez que o papel da quimioterapia e radioterapia é incerto. Este é um estudo observacional descritivo retrospectivo em modelo de relato de caso realizado através de avaliação do prontuário de um paciente com diagnóstico de carcinoma mioepitelial pulmonar matriculado no INCA no período de setembro a novembro de 2023. Para a discussão do tema, esse trabalho também contou com uma revisão da literatura médica utilizando os dados obtidos através das plataformas Pubmed, Scielo e Google acadêmico. Após extensa pesquisa, encontramos apenas 21 casos publicados de carcinoma mioepitelial pulmonar e acreditamos que a dificuldade técnica envolvida no diagnóstico, sobreposta as barreiras de tecnologia e conhecimento do passado, possam ter contribuído para subestimar o número de casos dessa neoplasia. Nesse contexto, o carcinoma mioepitelial pulmonar primário deve ser incluído no diagnóstico diferencial das neoplasias torácicas. Embora mais estudos sejam necessários para esclarecimento dos aspectos moleculares e estratégias terapêuticas, o tratamento individualizado é uma estratégia clínica promissora para neoplasias torácicas em geral e os eventos moleculares subjacentes devem ser investigados para encontrar os potenciais alvos terapêuticos.

Palavras-chave: neoplasias pulmonares raras; carcinoma mioepitelial; neoplasias pulmonares do tipo glândula salivar; biologia molecular.

ABSTRACT

FONTES, Alice Hora de Moura. **Lung myoepithelial carcinoma**: case report and literature review. Final paper (Medical Residency in Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Myoepithelial carcinoma is an uncommon disease that originates mainly in the salivary glands. Its occurrence in the lung is an extremely rare finding and is believed to originate from the submucosal bronchial glands of the lower respiratory tract. Marked by its great histological and architectural diversity, which recapitulates the cellular and immunophenotypic characteristics of myoepithelial cells, it is a typically high-grade neoplasm with aggressive behavior, being easily confused with other thoracic neoplasms and representing a diagnostic challenge. There are no established guidelines for treatment – upfront surgery appears to be the best alternative, as the role of chemotherapy and radiotherapy is uncertain. This is a retrospective descriptive observational study using a case report model carried out by evaluating the medical records of a patient diagnosed with pulmonary myoepithelial carcinoma enrolled at INCA from september to november 2023. To discuss the topic, this work also included a review of the medical literature using data obtained from Pubmed, Scielo and Google Scholar. We found Only 21 published cases of pulmonary myoepithelial carcinoma on research platforms and we believe that the technical difficulty involved in diagnosis, combined with technology and knowledge barriers from the past, may have contributed to underestimating the number of cases of this neoplasm. In this context, primary pulmonary myoepithelial carcinoma should be included in the differential diagnosis of thoracic neoplasms. Although further studies are needed to clarify the molecular aspects and therapeutic strategies, individualized treatment is a promising clinical strategy for thoracic neoplasms in general and the underlying molecular events must be investigated to find potential therapeutic targets.

Keywords: rare lung neoplasms; myoepithelial carcinoma; salivary gland-type lung neoplasms; molecular biology.

LISTA DE ABREVIATURAS

EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EGFR-TKI	Inibidor tirosina quinase do EGFR
EMA	Antígeno de membrana epitelial
EWSR1	Gene da região 1 do ponto de interrupção do sarcoma de Ewing
FLAIR	Recuperação de inversão atenuada por fluidos
FISH	Hibridização <i>in situ</i> por Fluorescência
FLOT	Fluorouracil, Folinato de Cálcio (Leucovorin), Oxaliplatina e Docetaxel
G12C	Alteração do aminoácido glicina na posição 12 por uma cisteína
HS	Horas
HMB45	Melanoma Humano Preto 45
INCA	Instituto Nacional de Câncer
KRAS	Vírus do sarcoma de rato Kirsten
KI- 67	Antígeno Ki-67 ou anticorpo de mesmo nome
Locus 22q	Localização do gene no braço Q do cromossomo 22
mg	Miligrama
m ²	Metro quadrado
NGS	Sequenciamento de Nova Geração
p16	Proteína quinase associada ao ciclo celular
p63	Gene p63 ou proteína de mesmo nome
PCR	Reação em cadeia polimerase,
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons
PLAG-1	Gene do adenoma pleomórfico 1
S100	Gene S100 ou proteína de mesmo nome
SOX 10	Região determinante do sexo Y - fator de transcrição da caixa 10
SMARCB1	Proteína SWI/SNF reguladora da cromatina dependente de actina associado à matriz subfamília b membro 1
SWI/SNF	Complexo de remodelação de nucleossomos <i>Switch/Sacarose Não Fermentável</i>
T2	Componente do retorno do vetor de magnetização, que tem orientação transversa ao campo magnético principal e retorno mais rápido, denominado relaxação T2
TTF-1	Fator de transcrição da tireóide-1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	RELATO DE CASO.....	2
3.	DISCUSSÃO.....	5
3.1	<i>As células mioepiteliais e o seu papel supressor tumoral.....</i>	<i>5</i>
3.2	<i>O carcinoma mioepitelial</i>	<i>5</i>
3.3	<i>As neoplasias pulmonares do tipo glândulas salivares e seus diagnósticos diferenciais</i>	<i>6</i>
3.4	<i>Aspectos moleculares e genéticos do carcinoma mioepitelial: o que sabemos?.....</i>	<i>7</i>
3.5	<i>Desafios diagnósticos do carcinoma mioepitelial pulmonar</i>	<i>8</i>
3.6	<i>Aspectos epidemiológicos e clínicos do carcinoma mioepitelial pulmonar</i>	<i>10</i>
3.7	<i>Prognóstico e tratamento.....</i>	<i>10</i>
4	CONCLUSÃO	12
	REFERÊNCIAS.....	13

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma mioepitelial é uma doença incomum que tem origem majoritariamente nas glândulas salivares, seguido pelos tecidos moles, mama e, menos frequentemente, osso¹. A sua ocorrência no pulmão é um achado extremamente raro, com apenas 21 casos relatados na literatura inglesa desde que foi descrito pela primeira vez em 1998².

Acredita-se que o carcinoma mioepitelial pulmonar surja das glândulas brônquicas submucosas do trato respiratório inferior, consideradas uma espécie de glândulas salivares menores. Tumores benignos e malignos dessas estruturas já foram relatados no pulmão³.

Sendo facilmente confundido com outras neoplasias torácicas, seu diagnóstico permanece, ainda nos dias atuais, desafiador. Não há dados disponíveis na literatura capazes de validar uma estratégia terapêutica. A cirurgia, quando possível, merece ser tentada. Quanto à quimioterapia ou radioterapia, no entanto, o benefício permanece incerto⁴.

O propósito desse estudo é descrever um raro caso de carcinoma mioepitelial de origem pulmonar em um paciente jovem, masculino, que teve a sua doença diagnosticada em estágio avançado. Para tal, desenvolvemos esse estudo observacional descritivo em modelo de relato de caso e revisão da literatura para discutirmos os aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos, moleculares, diagnósticos, prognósticos e potenciais estratégias terapêuticas dessa patologia. O presente estudo foi devidamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

2 RELATO DE CASO

Paciente masculino, de 38 anos, hipertenso, não-tabagista, iniciou quadro de dor pleurítica em julho de 2023. Com a persistência da dor e evolução para a dispneia aos moderados esforços, procurou pneumologista que solicitou Tomografia de tórax. Esse exame, realizado em 21/07/2023, evidenciou uma volumosa massa mediastinal/hilar a direita com densidade de partes moles, de contornos irregulares e limites parcialmente definidos, com hiporrealce pelo meio de contraste, medindo cerca de 8,3x7,8 cm (no maior eixo axial), ocupando a região infra-carinal, em íntimo contato com o átrio esquerdo, englobando parcialmente a traqueia e totalmente o brônquio-fonte direito e determinado afilamento/invasão da artéria pulmonar direita; e múltiplos nódulos com densidade de partes moles, com opacidades em vidro fosco circunjacentes, medindo o maior cerca de 1,1 cm.

Em 15/08/23, foi realizada a biópsia por broncoscopia. No laudo histopatológico, foram descritas células com atipias de aspecto epitelióide, plasmocitóide ou rabdóide, infiltrando mucosa brônquica e em arranjo perivascular ou difuso, com presença de necrose. Entre os diagnósticos diferenciais estavam o mioepitelioma e o carcinoma mioepitelial pulmonar, sendo recomendado o estudo imuno-histoquímico complementar. Para a análise Imuno-histoquímica, foram utilizados os seguintes anticorpos: Actina de músculo liso, proteína S-100, antígeno de membrana epitelial (EMA), proteína p63, antígeno fator de transcrição da tireóide-1 (TTF-1), cromogranina A, melan- A, HMB45 e antígeno Ki67. O estudo mostrou imunopositividade para os anticorpos anti EMA (multifocal), TTF-1 (focal e fraca, padrão nuclear), proteína S-100 (focal) e actina de músculo liso (multifocal); e Ki67 com alto índice de proliferação celular (25- 50%). A conclusão final do laudo foi de compatibilidade com o carcinoma mioepitelial de origem pulmonar, moderadamente diferenciado.

Em 27/09/2023, o paciente teve a sua 1ª consulta com a Oncologia Clínica. Na ocasião, relatou surgimento de um novo sintoma: lombalgia, não associada a déficits motores ou sensitivos. Nessa consulta, foram checados os resultados de dois exames realizados naquela semana: (1) Ressonância Magnética de Crânio, na qual foram evidenciadas duas lesões nodulares hiperintensas em T2/FLAIR e captantes de contraste, localizadas em situação córtico-subcortical no giro pré-central esquerdo (1,7 cm) e no giro frontal inferior direito (0,7 cm), com resíduos hemáticos de permeio,

bem como um outro foco puntiforme de realce em situação paramediana no lobo frontal esquerdo; e (2) PET-CT evidenciando metástases pulmonares bilaterais, em pericárdio, musculatura do úmero e em coluna vertebral, com infiltração de canal raquiano. O paciente foi encaminhado para a internação hospitalar e, em caráter de urgência, foi realizada uma Ressonância Magnética de neuroeixo. Essa identificou compressão medular parcial a nível da 4ª até a 6ª vértebral torácica. Foi submetido então a radioterapia em caráter de emergência para síndrome de compressão medular na dose de 3000 Centigray, em 10 Frações, que foi concluída em 16/10/2023. Em paralelo, foi encaminhado para avaliação de radioterapia das lesões cerebrais. Por problemas técnicos/operacionais, no entanto, esse último procedimento não foi realizado.

Em 16/10/23 o paciente evoluiu com quadro de edema bilateral de membros inferiores, náuseas e astenia. Ecocardiograma transtorácico realizado de urgência identificou, além de volumoso derrame pericárdico, massa hiperecogênica ocupando ventrículo Direito e sua via de saída, com múltiplos filamentos e prolapso pela válvula tricúspide na sístole, podendo representar um trombo tumoral/tumor, bem como uma imagem móvel, filamentar, que parecia ter correlação com folhetos valvares aórticos e que se projetam para o interior do ventrículo esquerdo. Nesse mesmo exame, foi também interrogada a presença de trombo em veia cava inferior e, nesse contexto, foi iniciada anticoagulação plena.

Em 22/10/23, ainda internado, foi realizado o 1º ciclo de quimioterapia paliativa com a combinação de Docetaxel 50mg/m², Oxaliplatina 85mg/m², Folinato de Cálcio 200mg/m² e Fluoracila 2400mg/m² em bomba de infusão contínua por 24hs (protocolo "FLOT"), proposta inicial de 8 ciclos a cada 21 dias.

Em 23/10, paciente acordou com hemiplegia braquiocrural à direita. Tomografia de crânio de emergência evidenciou sangramento de duas lesões intracranianas, a maior em córtex à esquerda (justificando déficit) e, menor, à direita. Avaliado pela neurocirurgia, não foi indicada a abordagem cirúrgica.

Paciente evoluiu com piora clínica durante a internação, com surgimento de roncos pulmonares difusos e necessidade de oxigênio suplementar, mantendo o déficit neurológico. Apresentou febre em 29/10 com elevação de marcadores inflamatórios, sendo iniciado antibioticoterapia para possível infecção de foco pulmonar. Completou 7 dias de antibioticoterapia com melhora respiratória, porém mantendo a partir daí fragilidade clínica, com performance status limitante para seguir

o tratamento. Assim, tendo em vista os riscos do tratamento superarem as expectativas quanto ao benefício, foi definido suporte paliativo exclusivo.

Em 22/11/23, após agravamento do quadro respiratório, o paciente foi a óbito.

3 DISCUSSÃO

3.1 *As células mioepiteliais e o seu papel supressor tumoral*

Encontradas em glândulas exócrinas como as mamárias, sudoríparas, lacrimais e salivares, as células mioepiteliais se situam interpostas entre as células secretoras e a lâmina basal dessas estruturas. Se por um lado podem ser consideradas de origem epitelial em detrimento dos seus filamentos intermediários de queratina, por outro, exibem propriedades semelhantes às do músculo liso, como o grande número de miofilamentos que representam uma expressão massiva de proteínas contráteis, tais quais: actina, miosina, calponina e caldesmônio⁵.

Para além das suas funções de contração, propagação de estímulos neurais, produção de membrana basal e transporte de metabólitos, as células mioepiteliais desempenham um importante papel na supressão tumoral. Essas células não só demonstraram ser resistentes à transformação neoplásica, apresentando menor proliferação que as células basais, como também secretam substâncias que inibem a angiogênese, invasão e formação de metástase^{5, 6}. Foi demonstrado que as células mioepiteliais mamárias e as linhas celulares obtidas de tumores mioepiteliais benignos produzem níveis relativamente elevados de inibidores de protease e fatores anti-angiogênicos ativos, tais como protease nexina II, α 1-anti-tripsina, um inibidor de serina protease de 31 kDa, inibidor tecidual de metaloproteinase 1, trombospondina-1 e o receptor básico solúvel do fator de crescimento de fibroblastos. Esse aparato é capaz de induzir a parada de crescimento celular e a apoptose. Nesse contexto que as células mioepiteliais vem sendo descritas por alguns autores como “supressores naturais de tumor”⁶.

3.2 *O carcinoma mioepitelial*

O carcinoma mioepitelial, também conhecido como mioepitelioma maligno, é uma doença incomum que tem origem majoritariamente nas glândulas salivares, seguido pelos tecidos moles, mama e, menos frequentemente, no osso. Apesar do termo "tumores mistos" já ter sido usado como sinônimo de neoplasias mioepiteliais nos tecidos moles, por definição o carcinoma mioepitelial apresenta diferenciação mioepitelial uniforme e não possui qualquer componente ductal ou tubular¹.

A diferenciação mioepitelial é uma característica proeminente na maioria das

neoplasias das glândulas salivares. No entanto, mesmo no seu sítio mais comum, o carcinoma mioepitelial permanece sendo uma lesão extremamente rara. A parótida é o local mais frequente desse tumor, seguida pela glândula submandibular⁷.

Os carcinomas mioepiteliais das glândulas salivares possuem um amplo espectro de comportamento biológico: 50% cursam com metástases regionais ou à distância e 35% vão à óbito (média de 32 meses, variando de 2 meses a 6 anos⁸. Os sítios mais comuns de metástases são os pulmões e rins; disseminação para ossos, fígado, cérebro, pleura ou peritônio também foram relatadas⁷.

3.3 *As neoplasias pulmonares do tipo glândulas salivares e seus diagnósticos diferenciais*

Representando menos de 1% dos tumores pulmonares mucoepidermóides, as neoplasias pulmonares primárias do tipo glândula salivar formam um grupo de neoplasias complexas com amplo espectro de apresentação clínica e manifestações radiológicas inespecíficas⁹. São elas: 1) Carcinoma mucoepidermóide, 2) Carcinoma adenóide cístico, 3) Carcinoma epitelial-mioepitelial, 4) Carcinoma Hialinizante de células claras e 5) Carcinoma mioepitelial¹⁰.

As neoplasias mioepiteliais mantêm características histopatológicas e fenotípicas das células mioepiteliais, sendo marcadas pela sua grande diversidade citológica e arquitetônica. Podem ter em sua composição um único tipo celular ou combinações de variados tipos de células mioepiteliais, como: fusiforme, plasmocitóide, epitelíóide, células claras, oncocitóide e rabdóide. O estroma também pode variar significativamente na sua composição, podendo adquirir em combinações variadas padrões mixóide, mixo-hialino, hialino ou condróide. O diagnóstico do carcinoma mioepitelial é feito através da análise combinada de características citológicas, arquitetônicas e critérios imunofenotípicos. É uma neoplasia tipicamente de alto grau e comportamento agressivo^{11,12, 13}.

Dada a similaridade e frequente confundimento entre os termos, torna-se pertinente o diagnóstico diferencial entre o mioepitelioma, carcinoma mioepitelial e carcinoma epitelial-mioepitelial do pulmão. O carcinoma mioepitelial e o carcinoma epitelial-mioepitelial pulmonar são diferenciados pela ausência ou presença de células ductais, respectivamente¹.

Assim como o carcinoma mioepitelial pulmonar, o mioepitelioma benigno não

possui estruturas ductais ou tubulares. Os critérios para distinção entre ambos não estão bem descritos e o diagnóstico pode ser desafiador em pequenas biópsias endobrônquicas. As características que favorecem o diagnóstico de malignidade incluem atipia citológica significativa, número elevado de mitoses e necrose, crescimento invasivo e a metástase^{13,14}. Alguns dados sugerem, ainda, que contagens mitóticas mais baixas estejam relacionadas a um prognóstico mais favorável, enquanto contagens mitóticas elevadas e necrose acentuada possam funcionar como fatores preditivos de comportamento agressivo e surgimento de metástases³.

Todos os carcinomas mioepiteliais pulmonares descritos em literatura representavam carcinomas de alto grau sem evidência de mioepitelioma preexistente, tumor misto ou carcinoma epitelial-mioepitelial¹.

3.4 Aspectos moleculares e genéticos do carcinoma mioepitelial: o que sabemos?

Os perfis moleculares dos carcinomas mioepiteliais vem sendo estudados. Mais da metade dos primários da glândula salivar e subconjuntos daqueles de tecidos moles abrigam rearranjos envolvendo PLAG1¹⁵. Por outro lado, em até 45% das neoplasias mioepiteliais da pele, tecidos moles e ossos foram detectados rearranjos envolvendo o gene EWSR1 no locus 22q. No entanto, existem algumas inconsistências, provavelmente devido aos diferentes métodos moleculares utilizados, para reconhecer os rearranjos do gene EWSR1. Nas glândulas salivares, rearranjos de EWSR1 detectáveis por FISH foram encontrados em 45% dos carcinomas mioepiteliais com predominância de células claras. No entanto, recentemente, descobriu-se que esses tumores não apresentavam fusão EWSR1 em estudos de NGS e PCR e, em vez disso, frequentemente abrigam fusões de PLAG1. É provável que as anormalidades do FISH para EWSR1 nesses tumores provavelmente representem alterações secundárias ou passageiras e não eventos primários¹.

SMARCB1, uma proteína reguladora da transcrição nuclear codificada no cromossomo 22, é uma subunidade central do complexo de remodelação da cromatina SWI/SNF e desempenha papéis importantes em vias relacionadas à proliferação e progressão de células tumorais. A maioria das subunidades do complexo SWI/SNF possui atividade supressora de tumor; como tal, a perda desta proteína pode promover a carcinogênese. A perda completa de SMARCB1 foi descrita

em várias neoplasias, incluindo tumor rabdoide maligno, sarcoma epitelióide e carcinoma mioepitelial¹⁶.

A perda de SMARCB1 ocorre principalmente como consequência da deleção homozigótica do locus do gene SMARCB1 e foi detectada em 40% dos carcinomas mioepiteliais de tecidos moles pediátricos e 10% dos adultos, podendo ser ainda mais frequente em carcinomas mioepiteliais sem rearranjos EWSR1. Ainda não existem dados substanciais sobre a frequência de anomalias do SMARCB1 no carcinoma mioepitelial pulmonar primário, uma vez que foram testadas somente em 4 casos por imuno-histoquímica e 3 deles (75%) foram considerados deficientes em SMARCB1, sugerindo uma alta frequência de inativação de SMARCB1 no carcinoma mioepitelial pulmonar primário^{1,16}.

Dentre os 3 únicos casos reportados em literatura nos quais o NGS pôde ser realizado^{4,17,18}, em somente em 1 houve identificação de mutação genética com relevância terapêutica: um paciente masculino de 68 anos, no qual a biópsia líquida e tecidual identificaram mutação KRAS G12C e, somente na biópsia líquida, foi identificada em concentração pequena a deleção do éxon 19 do EGFR. Essas características indicam que, nesse caso, o EGFR provavelmente não constituía o clone tumoral principal, mas sim um subclone que foi omitido pela biópsia por agulha¹⁷.

3.5 *Desafios diagnósticos do carcinoma mioepitelial pulmonar*

O carcinoma mioepitelial primário do pulmão tem como principais desafios diagnósticos o reconhecimento da sua diferenciação mioepitelial, a exclusão de metástases oriundas de glândulas salivares ou tecidos moles e a diferenciação com outros mimetizadores, particularmente o carcinoma sarcomatóide e lesões mixóides¹.

A escassez de dados na literatura, bem como a ausência de um padrão na solicitação de imunomarcadores nos casos previamente relatados, por vezes sem detalhamento da imuno-histoquímica, não permite que o carcinoma mioepitelial pulmonar possua um padrão imunofenotípico bem estabelecido. Pela análise imuno-histoquímica, o fenótipo mioepitelial pode ser verificado por um corpo de imunomarcadores que, quando analisados isoladamente, não são sensíveis ou específicos para células mioepiteliais. Os marcadores mais utilizados incluem actina de músculo liso, proteína ácida fibrilar glial, p63, proteína S-100, SOX10, calponina e cadeia pesada de miosina de músculo liso. Além disso, a vimentina e marcadores

epiteliais variáveis - panqueratinas e EMA - foram expressos na maioria dos casos. No entanto, a frequência de expressão do marcador pode variar conforme o sítio: as neoplasias salivares são quase que uniformemente positivas para p63, S100 e SOX10, enquanto mais da metade dos seus homólogos em tecidos moles não possuem positividade para p63. O carcinoma mioepitelial de origem pulmonar frequentemente expressa panqueratina, EMA, actina de músculo liso, S100 e p63^{1,11,12,13}.

A história clínica e os exames de imagem são fundamentais para a exclusão da possibilidade de se tratar de lesão metastática oriunda de outro sítio primário. Favorecem a hipótese de tumor pulmonar primário a presença de grande massa solitária periférica ou endobrônquica.

Para diferenciação dos carcinomas sarcomatóides, deve ser aplicada uma avaliação crítica dos aspectos morfológicos aplicados durante a análise dos marcadores mioepiteliais. Os carcinomas sarcomatóides frequentemente são pleomórficos e têm núcleos bizarros, ao passo que o carcinoma mioepitelial tem morfologia relativamente uniforme. A presença de mórulas é característica do carcinoma mioepitelial, não devendo direcionar para o carcinoma espinocelular, assim como a presença de estroma mixóide proeminente com padrão reticular e células claras variáveis. Em contraste com o sarcoma mixóide pulmonar primário, todos os carcinomas mioepiteliais pulmonares relatados eram de alto grau, incluindo aqueles com características mixóides proeminentes¹⁹.

3.6 Aspectos epidemiológicos e clínicos do carcinoma mioepitelial pulmonar

Com poucos casos relatados na literatura inglesa, acredita-se que as barreiras de tecnologia e métodos diagnósticos do passado possam ter subestimado a taxa de incidência desse tumor²⁰.

Em relação aos 21 casos relatados na literatura, o carcinoma mioepitelial pulmonar apresentou uma distribuição equilibrada entre mulheres e homens (11:10) e, dentre os 12 relatos em que o tabagismo pôde ser avaliado, 8 eram tabagistas. A faixa etária da maioria concentrou-se da quinta à oitava década de vida, com mediana de idade de 60 anos.

Dos 18 casos em que a localização do tumor pôde ser avaliada, 7 eram

endobrônquicos - para esses, a apresentação mais frequente foi de sintomas de obstrução das vias aéreas, tosse ou hemoptise. 9 pacientes apresentavam-se com tumores periféricos e tendiam a ser assintomáticos. O tamanho do tumor variou de 1,2 a 13 cm, com média de 4,66 cm^{1,16,17,18,21,22}. Apresentaram-se já com doença metastática ao diagnóstico 2 pacientes: um com metástase em coluna vertebral e pulmão contralateral; o outro com metástases linfonodais^{17, 18}.

3.7 Prognóstico e tratamento

Dada a escassez de dados na literatura, o carcinoma mioepitelial pulmonar não possui diretrizes de tratamento estabelecidas. A modalidade de tratamento de escolha do carcinoma das glândulas salivares é a ressecção completa, uma vez que o papel da radioterapia ou quimioterapia não está definido⁸.

A grande maioria dos casos relatados foram conduzidos com cirurgia upfront – 16 dentre os 18 cujo tratamento pôde ser avaliado - e essa parece ser a estratégia mais recomendável até o momento para a doença localizada. Desses, 4 realizaram quimioterapia após a cirurgia, porém os esquemas escolhidos não foram informados. Dois desses tiveram, ainda, o incremento de radioterapia após o término da quimioterapia. Dos 10 casos tratados isoladamente com cirurgia em que o seguimento estava disponível, 5 (50%) apresentaram recidiva de doença. 3 morreram em decorrência da doença em um intervalo de 11, 14 e 62 meses. Cinco (50%) estavam vivos e sem evidência de doença em um acompanhamento que variou de 4 a 15 meses. 2 evoluíram com metástases e estavam vivos após 15 e 36 meses^{1,16,17,18,21,22}. Um desses casos apresentou oligometástase pulmonar, foi submetido à nova cirurgia e seguiu sem evidência de doença após um acompanhamento de 25 meses³.

Dos 4 casos que foram submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia após a cirurgia, um morreu no curso do tratamento; outros 2 apresentaram recidiva pulmonar e pleural após 7 meses e 1 ano, respectivamente; o 4^o caso apresentou-se sem evidência de doença em um acompanhamento de 3 anos.

Os sítios mais comuns de metástases foram: pulmão contralateral, fígado, cérebro e linfonodos^{3,23}.

Os únicos 2 pacientes que não realizaram cirurgia tinham doença metastática ao diagnóstico e foram conduzidos de forma individualizada. Um caso único de carcinoma mioepitelial pulmonar com mutação EGFR identificada, metastático ao

diagnóstico para o pulmão contralateral e osso (vértebra), realizou tratamento com o Icotinibe (EGFR-TKI), apresentando progressão de doença após 2,5 meses e evoluindo a óbito em 3 meses. Esse paciente apresentava também mutação KRAS G12C, que é sabidamente um fator de má resposta à terapia anti-EGFR¹⁷. Outro caso de doença com extensão para pulmão contralateral e linfonodos recebeu radioterapia de baixa dose no sítio primário (lobo superior direito) 30 Gray em 10 frações e manteve-se com doença estável em um acompanhamento de 15 meses¹⁸.

4 CONCLUSÃO

O carcinoma mioepitelial de origem pulmonar ainda não possui características imunofenotípicas bem estabelecidas - marcadores foram utilizados de formas variadas por diferentes autores em relatos de casos e nenhuma série de casos maior foi publicada até o momento. O fato de muitas vezes ser necessário um painel de anticorpos para confirmar a diferenciação mioepitelial provavelmente explica seu diagnóstico pouco frequente.

Acredita-se que toda a dificuldade técnica envolvida no diagnóstico, sobreposta as barreiras de tecnologia e conhecimento do passado, possam ter subestimado as taxas de incidência dessa neoplasia. Nesse contexto, o carcinoma mioepitelial pulmonar primário deve ser incluído no diagnóstico diferencial das neoplasias torácicas.

Nesse trabalho relatamos um grave caso de carcinoma mioepitelial pulmonar avançado, com alto volume de doença, evolução agressiva, ausência de resposta à quimioterapia e morte em pouco mais de 3 meses após o diagnóstico. O perfil agressivo dessa patologia pôde ser confirmado pela literatura, assim como a pobre resposta à terapia sistêmica.

Embora mais estudos sejam necessários para esclarecimento dos aspectos moleculares e estratégias terapêuticas, o tratamento individualizado é uma estratégia clínica promissora para neoplasias torácicas em geral e os eventos moleculares subjacentes devem ser investigados para encontrar os potenciais alvos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

1. AGAIMY, A.; NARODITSKY, I.; BEM-IZHAK, O. Primary high-grade myoepithelial carcinoma of the lung: A study of three cases illustrating frequent SMARCB1-deficiency and review of the literature. **Annals of Diagnostic Pathology**, California, USA, v. 53, n.1, p.1-25, 2021.
2. HIGASHIYAMA, M. *et al.* Myoepithelioma of the lung: report of two cases and review of the literature. **Lung Cancer**, Shannon, Ireland, v. 20, n.1, p. 47–56, 1998.
3. HYSI, I. *et al.* Primary pulmonary myoepithelial carcinoma. **Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery**, Oxford, UK, v. 13, n. 2, p. 226–228, 2011.
4. ZHOU, X. *et al.* Primary pulmonary myoepithelial carcinoma in a young Woman. **Medicine**, Alphen aan den Rijn, The Netherlands, v. 97, n. 9, p. e0049, 2018.
5. CHITTURI, R. *et al.* Myoepithelial Cells (MEC) of the Salivary Glands in Health and Tumours. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, Delhi, Índia, v. 9, n. 3, p. ZE14-18, 2015.
6. DEUGNIER, M. *et al.* The importance of being a myoepithelial cell. **Breast Cancer Research**, California, USA, v. 4, p. 224–230, 2002.
7. COSENTINO, T. *et al.* Myoepithelial carcinoma of the submandibular gland: report of a case with multiple cutaneous metastases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, Amsterdam, Netherlands, v. 106, p. E26-29, 2008.
8. SIMPSON, R. Myoepithelial tumours of the salivary glands. **Current Diagnostic Pathology**, Amsterdam, Netherlands, v. 8, n. 5, p. 328-337, 2002.
9. ZHU, F. *et al.* Primary Salivary Gland–Type Lung Cancer: Clinicopathological Analysis of 88 Cases from China. **Journal of Thoracic Oncology**, Amsterdam, Netherlands, v. 8, n. 12, p. 1578–1584, 2013.
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Classification of Tumours**, Lyon, France, v.5, n.5, 2021.
11. JO, V. Soft Tissue Special Issue: Myoepithelial Neoplasms of Soft Tissue: An Updated Review with Emphasis on Diagnostic Considerations in the Head and Neck. **Head Neck Pathology**, New York, USA, v. 14, p:121-131, 2020.
12. JO, V; FLETCHER, C. Myoepithelial neoplasms of soft tissue: an updated review of the clinicopathologic, immunophenotypic, and genetic features. **Head Neck Pathology**, New York, USA, v.9, p:32-8, 2015.
13. JO, V. Myoepithelial Tumors: An Update. **Surgical Pathology Clinics**, Amsterdam, Netherlands, v. 8, n.3, p. 445–466, 2015.

14. ROSEN, L. *et al.* Myoepithelial carcinoma of the lung: A review. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology**, California, USA, v. 23, n.6, p. 397–401, 2015.
15. DALIN, M. *et al.* Multi-dimensional genomic analysis of myoepithelial carcinoma identifies prevalent oncogenic gene fusions. **Nature Communications**, London, UK, v. 8, n.1, p. 1197, 2017.
16. YOSHIDA, M. *et al.* SMARCB1-deficient myoepithelial carcinoma of the lung: A case report. **Human Pathology: Case Reports**, Amsterdam, Netherlands, v. 21, n.1, p.1-5, 2020.
17. XIE, X. *et al.* A first case report of clinical response to targeted therapy in a patient with primary myoepithelial carcinoma of the lung harboring EGFR exon 19 deletion. **Diagnostic Pathology**, London, UK, v. 15, n.1, p. 71-76, 2020.
18. PASRICHA, S. *et al.* Metastatic low-grade myoepithelial carcinoma of lung managed with low-dose external beam radiotherapy. **Indian journal of pathology & microbiology**, Mumbai, India, v. 64, n. 1, p. 155-157, 2021.
19. SKÁLOVÁ, A. *et al.* Clear cell myoepithelial carcinoma of salivary glands showing EWSR1 rearrangement: molecular analysis of 94 salivary gland carcinomas with prominent clear cell component. **The American Journal of Surgical Pathology**, California, USA, v. 39, p: 338-348, 2015.
20. SAVERA, A. *et al.* Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathologic study of 25 patients. **The American Journal of Surgical Pathology**, California, USA, v.24, n.6, p: 761- 774, 2000.
21. ISHIKAWA, A, *et al.* Histopathology and Cytology of Pulmonary Myoepithelial Neoplasms: 2 Cases. **Case Reports in Oncology**, Basel, Switzerland, v.15, n.2, p 599–605, 2022.
22. ZHANG, Y, *et al.* Primary myoepithelial carcinoma of the lung and 18F-FDG PET/CT. **Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular**, Barcelona, Spain, v.37, n.3, p.175-177, 2017.
23. WEI, J, *et al.* Primary myoepithelial carcinoma of the lung: A case report and review of literature. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, Madison, USA, v. 8, n.2, p 2111–2116, 2015.