



RELATO DE CASO

Carcinoma neuroendócrino de pequenas células de laringe: relato de caso e revisão da literatura

Small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: case report and literature review

Raíssa de Oliveira Aquino Schüffner¹, Hélio Batista dos Santos², Leandro Augusto de Oliveira Barbosa³, Aline Lauda Freitas Chaves⁴, Luciana Vieira Muniz⁵, Rosy Lara Maciel de Azambuja Ribeiro⁶, João Marcos Arantes Soares⁷

Resumo

O presente relato de caso refere-se ao carcinoma neuroendócrino de pequenas células de laringe acometendo uma mulher de 52 anos. Este carcinoma é uma neoplasia altamente maligna com metástases frequentes e taxa de sobrevivência baixa. Depois dos carcinomas espinocelulares, os tumores de laringe mais frequentes são os neuroendócrinos, que podem ser derivados de células neurais ou epiteliais. Os tumores neuroendócrinos derivados de epitélio podem ser classificados em quatro grupos patológicos bem definidos: tumor carcinóide, tumor carcinóide atípico, carcinoma neuroendócrino de pequenas células e carcinoma neuroendócrino de células grandes. Os carcinomas neuroendócrinos têm morfologia distinta, entretanto apresentam perfil imunohistoquímico marcado por algumas combinações de positividade para citoqueratina, cromogranina, sinaptofisina, CD56, CD57, enolase, serotonina, somatostatina e bombesina. Esses tumores da laringe apresentam um grande espectro de evolução clínica, dependente do subtipo histológico, que influencia significativamente o planejamento de todo o tratamento.

Descritores: Carcinoma neuroendócrino. Neoplasias laringeas. Laringe.

Abstract

This case report refers to small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx affecting a 52-year-old female. This is a highly malignant neoplasm with frequent metastases and a lower survival rate. After squamous carcinomas, the most frequent tumors of the larynx are the neuroendocrine, these tumors can be derived from neural or epithelial cells. Neuroendocrine tumors derived from epithelium can be classified into four pathological categories defined: carcinoid tumor, atypical carcinoid tumor, small cell neuroendocrine carcinoma and large cell neuroendocrine carcinoma. It is known that despite of having distinct morphology, neuroendocrine carcinomas have immunohistochemical profile marked by some combination of positive for cytokeratin, chromogranin, synaptophysin, CD56, CD57, enolase, serotonin, somatostatin and bombesin. These laryngeal tumors show a broad spectrum of clinical, dependent on the histological subtype, which influences the planning of the whole treatment.

Keywords: Carcinoma neuroendocrine. Laryngeal neoplasms. Larynx.

1. Graduanda em Medicina. Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) –CCO. Divinópolis- MG.
2. Doutor em Biologia Celular (UFSJ-CCO).
3. Doutor em Química Biológica (UFSJ-CCO).
4. Mestranda em Ciências da Saúde (UFSJ-CCO), Hospital São João de Deus.
5. Mestre em Biotecnologia em Saúde, Hospital São João de Deus; Associação do Combate ao Câncer do Centro Oeste de Minas (ACCCOM).
6. Doutora em Patologia geral (UFSJ-CCO).
7. Professor Adjunto de Cirurgia da Universidade Federal de São João Del Rei; Membro Efetivo da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço (Hospital São João de Deus); Doutor em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Introdução

Depois dos carcinomas espinocelulares, os tumores de laringe mais frequentes são os neuroendócrinos. Estes carcinomas podem ser classificados de acordo com as células que os originaram: derivados de células neurais como os paragangliomas, neuroblastomas ou tumores neuroectodérmicos ou derivados de epitélio, que são conhecidos comumente como tumores neuroendócrinos. Estes últimos podem ser classificados em quatro grupos patológicos bem definidos: tumor carcinoide, tumor carcinoide atípico, carcinoma neuroendócrino de pequenas células e carcinoma neuroendócrino de células grandes, sendo esse último classificado como tumor carcinoide atípico. Apesar de terem a morfologia distinta, os carcinomas neuroendócrinos apresentam perfil imunohistoquímico marcado por algumas combinações de positividade para citoqueratina, cromogranina, sinaptofisina, CD56, CD57, enolase, serotonina, somatostatina e bombesina ⁽¹⁾.

A identificação de qual subtipo de tumor neuroendócrino que o paciente apresenta é fundamental para planejamento terapêutico e prognóstico, pois apresentam potenciais de agressividade e evolução clínica distintos.

Objetivo

Apresentar um estudo de caso de carcinoma neuroendócrino de pequenas células e discutir as particularidades desses tumores após o relato de caso.

Caso Clínico

Paciente do sexo feminino, 52 anos, tabagista pesada (50 cigarros por dia) de longa data e previamente hígida foi encaminhada ao serviço de cirurgia de cabeça e pescoço do Hospital São João de Deus (HSJD) em maio de 2000 com um quadro de rouquidão há seis meses. A laringoscopia direta identificou lesão neoplásica em prega vocal direita com pequena extensão para a banda ventricular homolateral, sendo totalmente endolaríngea. Descrição da biópsia: "neoplasia caracterizada por células dispostas em aglomerados irregulares, raramente com esboço de estruturas adenóides e, mais frequentemente dispostas em massas irregulares com núcleos hipercromáticos, de contornos irregulares associada à reação desmoplásica de permeio. Conclusão: neoplasia maligna de pequenas células com características de um carcinoma oat cell", estadiada como T2N0M0.

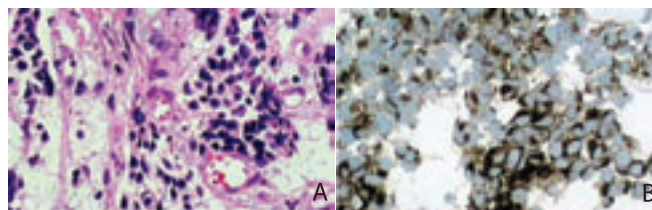
A paciente foi encaminhada para oncologia e radioterapia. Indicada quimioterapia com cisplatina associada a etoposide por seis ciclos, concomitante a

radioterapia. Houve persistência do tabagismo e em maio de 2004 evoluiu com insuficiência respiratória aguda necessitando de traqueostomia de urgência. Constatada recidiva local clinicamente e nova biópsia da laringe mostrou tratar-se do mesmo tumor inicial – recidiva de carcinoma de pequenas células. A paciente foi submetida à laringectomia total. O resultado anatomopatológico da peça cirurgia confirmou a recidiva de carcinoma neuroendócrino tipo oat cell, com margens cirúrgicas livres.

Painel imunohistoquímico: citoqueratina 20 e TTF-1 foram negativos, cromogranina A (Figura 1), sinaptofisina e CD99 (Mic-2) foram positivos e focalmente positivos para citoqueratina ⁷. Foi confirmado carcinoma neuroendócrino de pequenas células ou oat cell de laringe.

Após um ano, a paciente evoluiu com dor abdominal e óssea. Ultrassonografia e tomografia do abdome (03/05) revelaram massa no lobo direito do fígado de 11,1 x 10,5 x 10,8 cm e nódulo esplênico sugestivo de metástase. Cintilografia óssea demonstrou hiperconcentração anormal do radiotraçador em articulação escápulo-umeral direita, em borda superior medial de escápula direita, borda superior medial esquerda, coluna vertebral torácica inferior (T9) e ramo inferior de osso púbico esquerdo, compatíveis com processo osteogênico metastático múltiplo. Reiniciado tratamento quimioterápico paliativo com cisplatina e etoposide em maio de 2005, associado à radioterapia antiálgica nos sítios de metástase à distância. A paciente não apresentou tolerância ao tratamento e evoluiu para óbito três meses após o diagnóstico das metástases sistêmicas.

Figura 1- Fotomicrografia do tumor neuroendócrino HE (A). Cromogranina A detectado no tumor por imunohistoquímica (B).



Discussão

Os tumores neuroendócrinos são o segundo tipo mais frequente de neoplasias malignas na laringe, correspondendo aproximadamente 1% dos tumores nesse órgão ⁽²⁾. O primeiro caso de carcinoma neuroendócrino de laringe foi relatado em 1969 ⁽³⁾ e a partir daí foram identificados alguns subtipos desse tumor e algumas classificações foram propostas. Em 1991, os tumores neuroendócrinos da laringe foram reclassificados pela Organização Mundial de Saúde em carcinoide típico,

carcinoide atípico e carcinoma de pequenas células. O carcinoide atípico passou a incluir o carcinoma neuroendócrino moderadamente diferenciado, o carcinoma de grandes células e o carcinoide tipo carcinoma medular⁽⁴⁾. Em relação à incidência, os tumores carcinoide típicos correspondem a 3% dos tumores neuroendócrinos de laringe, os carcinoide atípicos 54% e os de pequenas células a aproximadamente 34% deles. Com a observação clínica das evoluções desses pacientes e seguindo os modelos de classificação das neoplasias pulmonares, alguns autores sugerem que os carcinomas neuroendócrinos de grandes células sejam considerados como um grupo a parte, em conjunto com os carcinomas de pequenas células⁽⁵⁾. O sítio de ocorrência mais comum é a supraglote e no presente caso é interessante ressaltar que a origem inicial do tumor foi na glote.

O carcinoide típico da laringe ou carcinoma neuroendócrino bem diferenciado é extremamente raro e seu tratamento preferencial é a ressecção cirúrgica⁽⁶⁾. Neste carcinoma, não se encontram áreas de necrose, nem atividade mitótica ou pleomorfismo nuclear no exame histológico. Ele parece não estar relacionado com o tabagismo, enquanto que todas as outras formas de neoplasia neuroendócrina mostram uma forte associação com esse hábito. Entre todos os tumores neuroendócrinos, o carcinoide típico da laringe é o que apresenta menor potencial de agressividade e apresenta metástases em cerca de um terço dos casos.

O carcinoide atípico ou carcinoma neuroendócrino moderadamente diferenciado é o tumor maligno não escamoso mais comum da laringe. Esse tumor tem uma forte predileção pelo sexo masculino e uma grande parte dos pacientes é tabagista. O carcinoide atípico é uma doença agressiva e potencialmente metastática, preferencialmente para linfonodos. O tratamento é cirúrgico sendo que a resposta à radioterapia e quimioterapia é significativa, podendo as terapias serem combinadas⁽⁷⁾. A sobrevida de 46,7% é relatada para cinco anos.

O carcinoma neuroendócrino de pequenas células é também conhecido como carcinoma indiferenciado ou carcinoma de células com formato em "aveia". Apresenta comportamento clínico semelhante ao carcinoma de células pequenas do pulmão e a histologia mostra um tumor com áreas de necrose e alto índice mitótico. É uma neoplasia altamente agressiva, com metástases frequentes e uma taxa de sobrevida baixa, independente do tamanho inicial do diagnóstico, sendo semelhante à neoplasia pulmonar de pequenas células. Poucos pacientes sobrevivem mais que cinco anos após o diagnóstico. A quimioterapia e a radioterapia são as modalidades de tratamento preferenciais. Os resultados cirúrgicos para o tratamento desse tumor não são

significativos, sendo a cirurgia indicada apenas nos casos de recidiva local sem evidências de metástases⁽¹⁾. Quando da época da realização do tratamento cirúrgico de resgate, não havia evidência de doença sistêmica, no entanto com poucos meses após a operação houve evidência clínica da neoplasia.

O presente estudo mostra a agressividade do tumor neuroendócrino, tipo pequenas células de laringe. O tumor inicial era endolaríngeo, restrito à hemilaringe direita. O intervalo livre de doença, após o tratamento inicial foi razoável, uma vez que a paciente apresentou quatro anos de sobrevida sem sinais de doença. No entanto, mesmo o tumor inicial sendo pequeno, a paciente apresentou recidiva local. Em menos de um ano, após a recidiva local, as metástases à distância se manifestaram, sendo incontroláveis e responsáveis pelo seu óbito. Em estudo de caso similar descrito na literatura, mesmo com o controle local da doença, a paciente evoluiu com metástases à distância, no sistema nervoso central e nos ossos da pelve, como a nossa paciente⁽⁸⁾.

Conclusão – Os tumores neuroendócrinos de laringe apresentam um grande espectro de evolução clínica, dependente do subtipo histológico. Todo o tratamento deve ser planejado de acordo com o diagnóstico inicial do subtipo de carcinoma neuroendócrino. Os carcinomas neuroendócrinos de pequenas células apresentam um prognóstico desfavorável com baixos índices de sobrevida em cinco anos, com alta incidência de metástases à distância.

Agradecimentos

Aos Doutores Tiago Johnston Leitão e Maria Zélia de Oliveira Costa do Laboratório de Citologia e Anatomia Patológica Ltda (CIAP).

Referências

1. Devaney KO, Ferlito A, Rinaldo A. Neuroendocrine carcinomas of the larynx: what do the different histologic types really mean? *Eur. Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267:1323-1325.
2. Gillenwater A, Lewin J, Roberts D, El-Naggar A. Moderately Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (Atypical Carcinoid) of the Larynx: A Clinically Aggressive Tumor. *The Laryngoscope* 2005; 115:1191-1195.
3. Goldman NC, Hood CI, Singleton GT. Carcinoid of the larynx. *Arch Otolaryngol* 1969; 90:90-93.
4. Shanmugaratnam K, Barnes L, Cardesa A et al. The world health organization histological classification

of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. *Cancer*. 1993; 71(8):2689-97.

5. Lewis JS, Spence DC, Chioesa S, Barnes EL, Brandwein-Gensler M, El-Mofty SK. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Larynx: Definition of an Entity. *Head Neck Pathol* 2010; 4:198-207.
6. Kayhan FT, Basaran EG. Typical carcinoid tumor of the larynx in a woman: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2010; 4:321.
7. Gillenwater A, Lewin J, Roberts D, El-Naggar A. Moderately Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (Atypical Carcinoid) of the Larynx: A Clinically Aggressive Tumor. *The Laryngoscope* 2005; 115:1191-1195.
8. Arroyo SV, Rosel P, Palacios E. Poorly differentiated neuroendocrine tumor of the larynx: Challenging and highly aggressive. *ENT-Ear Nose & Throat Journal* 2006; 85(11) 706, 708.

Endereço para correspondência

João Marcos Arantes Soares
Universidade Federal de São João Del Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu
Av. Sebastião Gonçalves Coelho, 400
Chanadour
Divinópolis- MG
CEP: 35501-296