

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

Caso Clínico

Autores

Alice Alves

Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

Catarina Fernandes

Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Raquel Machado-Neves

Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

José Ferreira Penêda

Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Marta Vilaça

Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Catarina van Elzen

Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

Filipa Martins

Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

Gustavo Lopes

Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Nuno Oliveira

Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

João Casalta-Lopes

Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

Diogo da Cunha-Cabral

Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Lurdes Vendeira

Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

Correspondência:

Alice Alves

alice.alves@chsj.min-saude.pt

Artigo recebido a 31 de Janeiro de 2024.

Aceite para publicação a 15 de Maio de 2024.

Resumo

Os Carcinomas neuroendócrinos (CNE) são tumores raros e heterogêneos em Cabeça e Pescoço (CP) especialmente na laringe, representando menos de 1% dos tumores primários. São classificados em diferentes graus de acordo com a diferenciação celular. O tratamento é multidisciplinar e inclui quimioterapia, cirurgia e radioterapia.

Descreve-se o caso clínico de uma paciente de 73 anos com disфонia progressiva e com lesão laríngea. A biópsia histológica da lesão confirmou carcinoma neuroendócrino de pequenas células (CNEPC).

A doente foi estadiada como um T3N0M0 e foi submetida a quimioterapia e radioterapia concomitantes. Devido a uma obstrução aguda da via aérea, passou por uma cirurgia a laser de CO2. Após o tratamento com radioterapia (com dose total de 70Gy) e quimioterapia com carboplatino e etoposídeo, a paciente apresentava-se com bom estado geral e sem queixas relacionadas com tratamento.

O tratamento do CNEPC geralmente inclui uma abordagem multidisciplinar, no entanto, a taxa de recorrência é elevada, destacando a necessidade de um acompanhamento rigoroso para atuação tão precoce quanto possível, assim como *follow-up* a longo prazo para avaliar a eficácia do tratamento e a sobrevida dos pacientes.

Em conclusão, este caso representa uma patologia rara, diagnosticado num estadio precoce em que foi possível realizar terapêutica com intuito radical graças a uma abordagem multidisciplinar, sem intercorrências major, e até ao momento sem evidência de recidiva.

Palavras-chave: Carcinoma neuroendócrino de pequenas células; Carcinoma da Laringe; Quimiorradioterapia

Introdução

Os carcinomas neuroendócrinos (CNE) da laringe são subtipos raros de tumores de Cabeça e Pescoço (CP), representando menos de 1% de todas as neoplasias primárias da laringe. São o segundo subtipo histológico mais comum de tumores da laringe a seguir

ao carcinoma epidermóide. A localização mais frequente de tumores neuroendócrinos na CP é a laringe. Os CNE da laringe são mais frequentes na região supraglótica (57,9%) e a maioria dos pacientes (66,7%) apresentam-se em estágio IV ao diagnóstico¹⁷. Estes tumores têm origem a partir de células pluripotentes e segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2017, são subdivididos em diferentes graus: carcinoma bem diferenciado de Grau 1, o carcinoma moderadamente diferenciado de Grau 2 e CNE pouco diferenciado de Grau 3, que inclui os subtipos de carcinoma neuroendócrino de pequenas células (CNEPC), mais frequente, e CNE de grandes células, menos frequente¹². Estes tumores afetam predominantemente o sexo masculino, numa proporção de 3 para 1 em relação ao sexo feminino^{4,12}. O diagnóstico ocorre geralmente entre a quinta e sétima décadas de vida, e frequentemente está associado a história de tabagismo¹². A apresentação clínica deste tumor é marcada por sintomas inespecíficos, como disfonia, disfagia e odinofagia, resultantes do efeito de massa causada pelo tumor. Em raros casos, manifestam-se como síndromes paraneoplásicas devido à superprodução hormonal pelo tumor⁴. Os diferentes subtipos de tumor podem apresentar sobreposição de características histológicas e imunohistoquímicas, tornando-se um desafio ao estadiamento e ao diagnóstico. O estadiamento desta patologia é feito com base na classificação TNM¹⁸, estando recomendada a realização de tomografia computadorizada (TC) com contraste ou ressonância magnética (RM) da CP e TC torácico, podendo ser ponderada a realização de tomografia por emissão de positrões (PET). As opções terapêuticas podem incluir uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia⁵. Para tumores bem diferenciados, a remoção cirúrgica é a principal estratégia terapêutica, passando habitualmente por uma laringectomia subtotal ou total, dependendo das dimensões do tumor, sem necessidade de linfadenectomia tendo em conta que é raro estes tumores apresentarem metastização ganglionar. A radioterapia e a quimioterapia não

mostraram eficácia neste subtipo de tumores⁵. Já para os moderadamente diferenciados, recomenda-se a cirurgia combinada com esvaziamento ganglionar dos níveis IIA e III para os tumores supraglóticos e glóticos. A radioterapia e quimioterapia neoadjuvantes, adjuvantes ou até mesmo com intuito radical mostraram eficácia em alguns doentes^{7,13}. Em pacientes diagnosticados com CNEPC ou grandes células a cirurgia não mostrou impacto no controlo local da doença pelo que não é o tratamento recomendado. Este passa por radioterapia radical associada a quimioterapia concomitante ou adjuvante⁵. Relativamente aos esquemas de tratamento com Radioterapia radical para os tumores supraglóticos da laringe, estes podem variar, geralmente entre 66 e 70 Gy administrados em doses diárias de 2 Gy para áreas de alto risco e para áreas de baixo risco, a dose pode variar entre 45-50 Gy (2 Gy/dia) ou 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy). Quando em concomitância com quimioterapia a dose total para zonas de alto risco é de 70 Gy administrados em doses diárias de 2 Gy e 44-50 (2Gy/dia) e 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy)¹⁷. Relativamente ao esquema de quimioterapia, os esquemas classicamente utilizados nos primeiros estudos publicados incluíam agentes como ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato e lamustina⁵, mas estudos mais recentes recorrem à cisplatina associada ou não a etoposídeo^{14,15,16}. Apesar de não haver, uma recomendação clara relativamente ao esquema de quimioterapia a utilizar concomitante com a radioterapia no tratamento do CNEPC da laringe, o esquema recomendado no tratamento do carcinoma de pequenas células do pulmão¹⁹ e no carcinoma de pequenas células nasossinusal¹⁷ é a associação de cisplatina e etoposídeo. Dada a raridade destes tumores, a descrição detalhada das experiências de tratamento é fundamental para compreender o comportamento clínico-patológico e, assim, determinar a melhor abordagem terapêutica. Neste contexto, os autores apresentam um caso clínico de um CNEPC da laringe, seguido por uma revisão da literatura para contextualização e fundamentação do tema.

Resultados | Descrição do Caso

Doente do sexo feminino, 73 anos, com antecedentes pessoais de asma, enfisema pulmonar, fumadora de 52 unidades maço ano (UMA) e doença renal crônica grau 3b/4, menciona disfonia com anos de evolução e com agravamento há uma semana. Na nasofaringolaringoscopia (NFL) inicial apresentava lesão vegetante com cerca de 1 cm de diâmetro inserida na aritenóide/prega-ariepiglótica direita, e extensão aparente à banda ventricular ipsilateral. Os seios piriformes estavam livres bilateralmente. A visualização

das cordas vocais foi dificultada pelas dimensões da lesão, mas aparentavam ter mobilidade preservada. À palpação cervical: sem adenopatias ou tumefações palpáveis. Na tomografia axial computadorizada (TAC) cérvico-torácica observava-se uma neoplasia pseudonodular, aparentemente na prega ariepiglótica direita, medindo cerca de 1,5 x 1 cm (figura 1), com aparente invasão da gordura pré-epiglótica e sem aparente invasão da cartilagem tiroideia, nem evidência de adenomegalias cervicais, mediastínicas ou hilares (figura 1).

Figura 1

Imagens com cortes axiais (a e b), sagital (b) e coronal (c) de TC do pescoço mostrando lesão moderadamente realçada com cerca de 1,5x1cm na supraglote

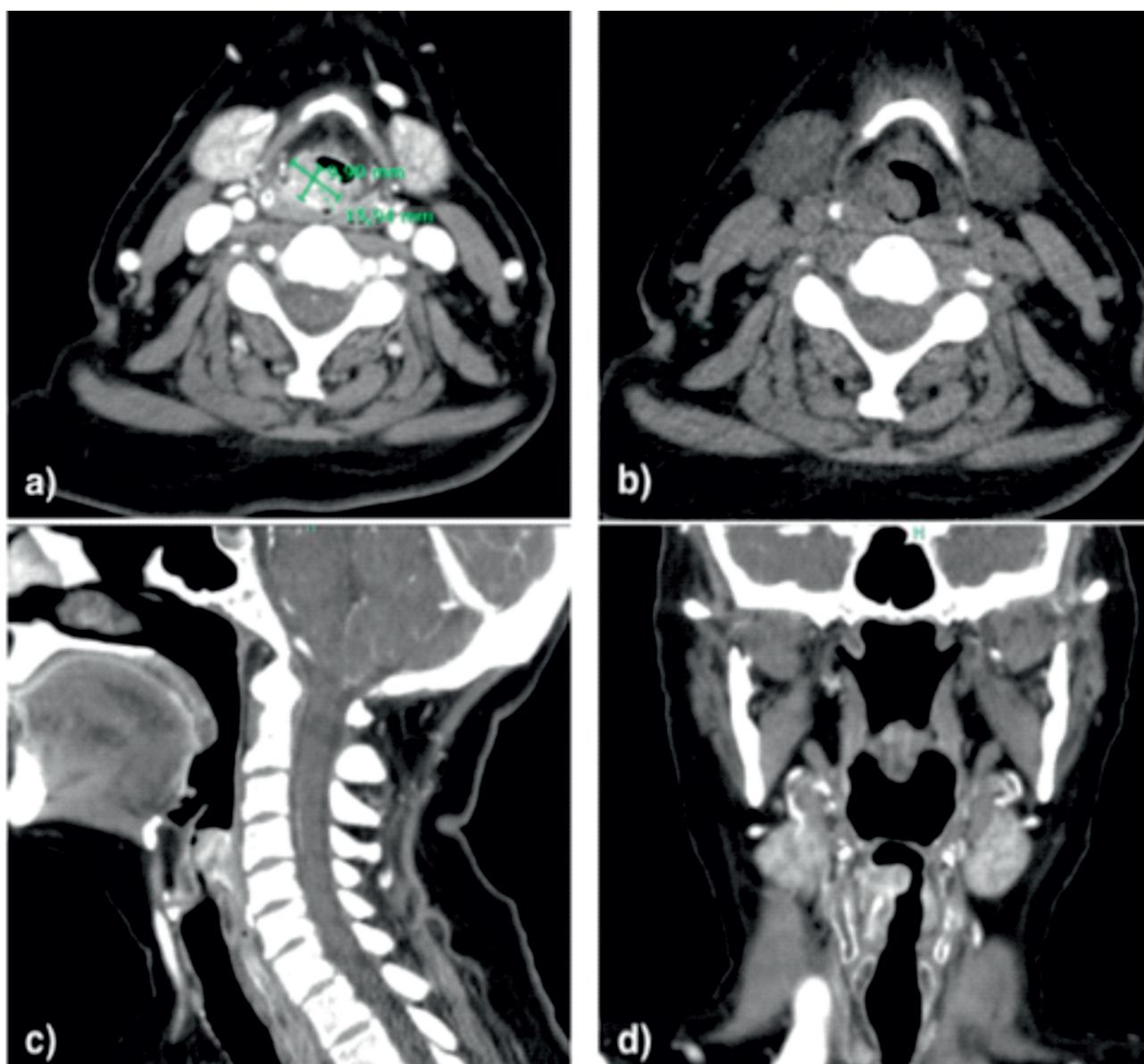
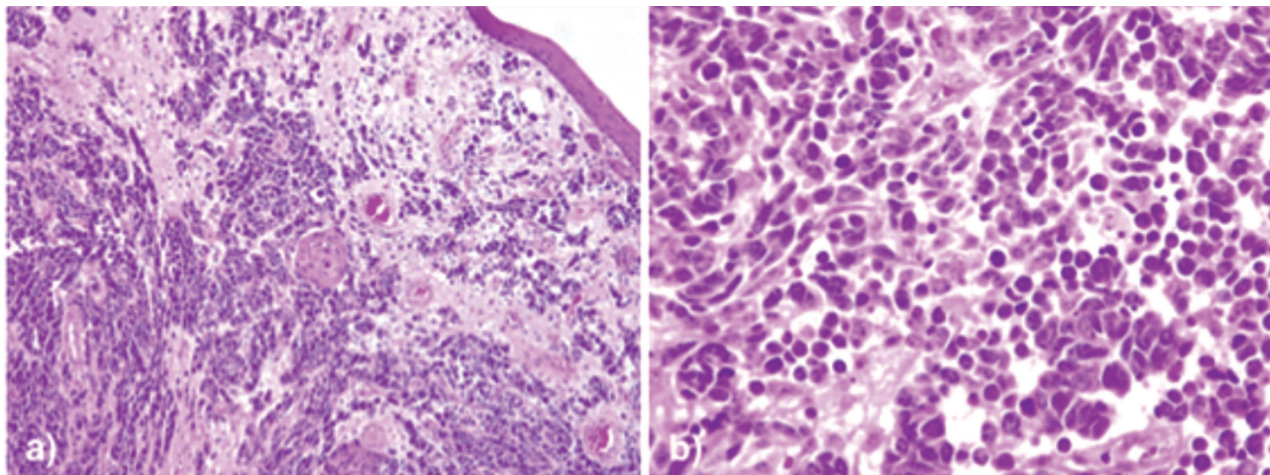


Figura 2

a) Hematoxilina & eosina x10, b) Hematoxilina & eosina x40. Mucosa laríngea com neoplasia constituída por ninhos de células ovóides de pequena dimensão, com escasso citoplasma, núcleos hiper cromáticos com cromatina tipo 'sal e pimenta' e nucléolo pouco evidente. Moldagem nuclear e ocasionais figuras de mitose - CNEPC



A doente foi submetida a laringoscopia em suspensão para realização de biópsias da lesão e estadiamento da mesma. O exame histológico revelou CNEPC (figuras 2) com imunorreatividade para sinaptofisina, cromogranina, CKAE1/AE3, p16 e índice proliferativo (Ki67) de 70-80% (figuras 3). Os exames de estadiamento (RM cerebral e TC cervicotorácica) excluíram a metastização à distância. A doente foi estadiada como tendo um CNEPC, cT3 N0 M0. A decisão da consulta de grupo multidisciplinar foi a de realizar tratamento de quimioterapia e radioterapia concomitantes. Ainda antes de iniciar o tratamento proposto, a doente deu entrada no Serviço de Urgência por um quadro de dispneia aguda e estridor inspiratório, agravados pelo decúbito dorsal. A NFL revelou um aumento das dimensões da neoplasia, que apresentava agora um movimento de báscula para o inlet laríngeo durante a inspiração. Embora a sua visualização fosse limitada, a mobilidade das cordas vocais parecia estar preservada. Após a discussão das opções terapêuticas com a doente, de entre as quais a traqueostomia cirúrgica, foi decidida a realização de uma laringoscopia em suspensão para realização de debulking tumoral com recurso a LASER CO2 na urgência. Foi realizada uma exérese aparentemente completa da lesão, juntamente com parte da prega ariepiglótica

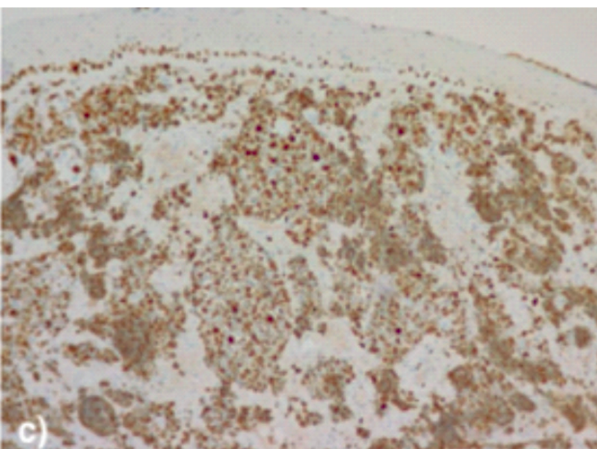
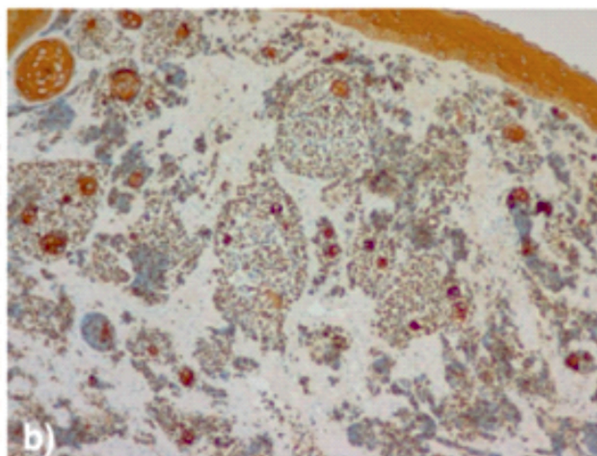
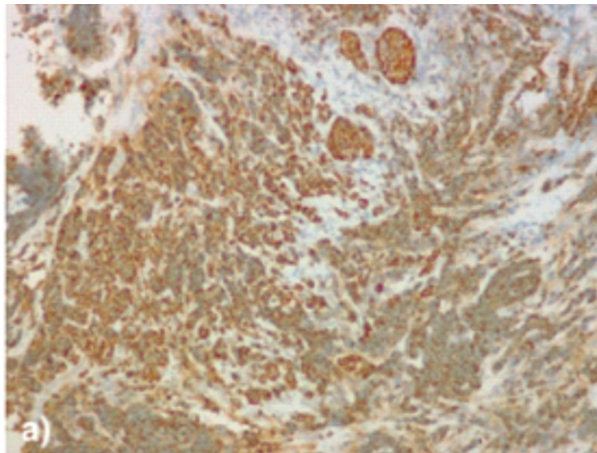
e da banda ventricular direita, com exposição do espaço paraglótico ipsilateral. A análise anatomo-patológica ulterior comprovou o sucesso cirúrgico (pT3 N0 R0). A doente iniciou tratamento de radioterapia com dose total de 70Gy ao leito laríngeo, em 35 frações, com fracionamento diário de 2Gy dia, com técnica *Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) / Image-Guided Radiation Therapy (IGRT)*, energia de 6MV, segundo plano de dosimetria computadorizado. Realizou também quimioterapia concomitante com carboplatino (área abaixo da curva (AUC) 5, dia 1), com etoposídeo (100 mg/m² dia 1, 2 e 3) de 21 em 21 dias. Ao final do segundo ciclo de QT a doente suspendeu o tratamento de RT durante 5 dias, por neutropenia febril com necessidade de internamento. Três meses após o fim do tratamento a doente encontra-se com bom estado geral e sem queixas relacionadas com o tratamento.

Discussão

O CNEPC é um tumor raro e heterogéneo, com características distintas do carcinoma epidermóide. Nos tumores da cabeça e pescoço a laringe é o órgão mais frequentemente afetado por esta entidade. Estes tumores surgem em qualquer região da laringe, sendo a região supraglótica a localização mais

Figura 3

a) CK AE1/AE3 x10, b) Cromogranina x10 c) KI67 x10. Estudo imunohistoquímico do CNEPC. Positividade para marcadores neuroendócrinos, citoqueratinas e índice proliferativo (KI67) de 70 a 80%.



frequentemente referida^{1,3,5}. O prognóstico destes tumores está pouco relacionado com o estadió à apresentação, contrariamente com o que acontece no carcinoma epidermóide³. As características histológicas destes tumores são

o principal fator preditivo para o prognóstico e comportamento da doença.

Os autores relatam um caso clínico de uma paciente do sexo feminino, 73 anos, com diagnóstico de CNEPC da laringe. Trata-se de um caso peculiar não só pela raridade do tipo histológico, mas também pela sua ocorrência numa doente do sexo feminino, muito mais raro do que no sexo oposto, e pela aparente ausência de metastização ao diagnóstico, que também é pouco frequente neste grupo de doentes. O tratamento pode incluir a combinação de quimioterapia, cirurgia e radioterapia¹¹. A combinação das diferentes terapêuticas é considerada mais eficaz e, devido à raridade dos CNEPC da laringe, a estratégia é semelhante ao tratamento do cancro de pequenas células do pulmão e consiste na combinação de radioterapia e quimioterapia^{3,5,8,9}. A radioterapia radical mostrou eficácia no controlo local da doença, contudo sem impacto na sobrevivida global. A combinação com quimioterapia adjuvante é o que parece aumentar a sobrevivida, resultando numa sobrevivida global de 55 meses, fazendo desta a abordagem terapêutica preferencial^{3,5}. Não existe consenso sobre o esquema de quimioterapia a utilizar, tendo neste caso sido utilizada a associação de etoposídeo com carboplatina, baseado naquele que é o esquema mais descrito em séries de casos e revisões publicadas mais recentemente^{14,15,16}, sendo também o recomendado nas recomendações internacionais para o tratamento de carcinoma de pequenas células do pulmão¹⁹ e nasossinusal¹⁷, ou seja, a associação de cisplatina e etoposídeo. Neste caso optou-se por substituir a cisplatina por carboplatina pela história de doença renal crónica grau 3b/4. No caso clínico descrito as características anatomopatológicas e imunohistoquímicas apresentadas e as evidências da literatura, a decisão da consulta multidisciplinar de grupo oncológico de cabeça e pescoço, para esta doente foi a realização de quimiorradioterapia concomitante, com o esquema carboplatina e etoposídeo por decisão do oncologista assistente. Os autores referem que o esquema

de tratamento aplicado ao paciente utilizando quimiorradioterapia, foi bem tolerado, com uma toxicidade aguda leve, evidenciando a viabilidade e a eficácia dessa abordagem terapêutica. Após três meses do término do tratamento, a paciente permaneceu clinicamente estável, sem queixas relacionadas ao tratamento. Mesmo com a associação de radioterapia e quimioterapia, a taxa de recidiva é muito elevada⁹. Relativamente à sobrevida, esta é superior a 5 anos após o diagnóstico inicial, apresentando uma sobrevivência global semelhante aos carcinomas de pequenas células do pulmão⁸. De todos os subtipos de tumores neuroendócrinos da laringe, o pouco diferenciado (grau 3), de pequenas ou grandes células, é o que está associado a pior prognóstico, tratando-se do subtipo mais letal de tumor da laringe⁸. Está associado ao desenvolvimento de metástases em 90% dos casos, existindo inclusive autores que defendem que deve ser abordado, *ad initium*, como uma doença sistêmica, tal como o carcinoma de pequenas células do pulmão⁵. A revisão da literatura reforçou a escassez de dados e a complexidade na gestão deste tipo de casos, enfatizando a importância da descrição clínico-patológica detalhada para compreender melhor a evolução clínica e a resposta à terapêutica.

Por fim, alguns estudos sugeriram uma elevada taxa de recorrência, destacando a necessidade de um acompanhamento rigoroso para atuação tão precoce quanto possível, assim como *follow-up* a longo prazo para avaliar a eficácia do tratamento e a sobrevida dos pacientes. O caso clínico descrito tem a limitação temporal de *follow-up*, no entanto, até ao momento apresenta-se com bom estado geral e sem queixas.

Conclusão

O CNEPC da laringe é uma condição rara e heterogênea que apresenta desafios diagnósticos e terapêuticos. Apesar dos avanços no tratamento, a sua gestão permanece complexa, destacando a importância da descrição detalhada dos casos

clínicos e do acompanhamento rigoroso a longo prazo para melhor compreensão da evolução clínica e resposta ao tratamento.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento por escrito para o uso de fotografias dos pacientes neste artigo.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Lewis JS Jr, Ferlito A, Gnepp DR, Rinaldo A, Devaney KO, Silver CE. et al. Terminology and classification of neuroendocrine neoplasms of the larynx. *Laryngoscope*. 2011 Jun; 121(6):1187-93. doi: 10.1002/lary.21790.
2. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: what is new in the WHO Blue Book for Tumours of the Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol*. 2017 Mar; 11(1):23-32. doi: 10.1007/s12105-017-0788-z.
3. van der Laan TP, van der Laan BF, Plaat BE, Wedman J, Van Hemel BM, Halmos GB. Neuroendocrine carcinoma of the larynx - an extraordinary malignancy with high recurrence rates and long survival: our experience in 11 patients. *Clin Otolaryngol*. 2012 Feb; 37(1):63-6. doi: 10.1111/j.1749-4486.2011.02419.x.

4. Ferlito A, Rinaldo A, Bishop JA, Hunt JL, Vander Poorten V, Williams MD. et al. Paraneoplastic syndromes in patients with laryngeal neuroendocrine carcinomas: clinical manifestations and prognostic significance. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Mar;273(3):533-6. doi: 10.1007/s00405-014-3351-5.
5. Kumar LP, Armugham N, Krishna MR, Triveni B. Small-cell neuroendocrine tumor of larynx: a rare presentation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Oct;71(Suppl 1):5-10. doi: 10.1007/s12070-015-0866-z.
6. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30; 31(5):1341-6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
7. Ferlito A, Rinaldo A. Primary and secondary small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a review. *Head Neck.* 2008 Apr;30(4):518-24. doi: 10.1002/hed.20797.
8. Devaney KO, Ferlito A, Rinaldo A. Neuroendocrine carcinomas of the larynx: what do the different histologic types really mean? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Sep;267(9):1323-5. doi: 10.1007/s00405-010-1318-8.
9. van der Laan TP, Plaat BE, van der Laan BF, Halmos GB. Clinical recommendations on the treatment of neuroendocrine carcinoma of the larynx: a meta-analysis of 436 reported cases. *Head Neck.* 2015 May;37(5):707-15. doi: 10.1002/hed.23666.
10. Symeonidis D, Papageorgiou G, Liatsos A, Trihia H, Lianos E, Kosmas C. High grade neuroendocrine carcinoma of the breast, first line and maintenance immunotherapy. *Anticancer Drugs.* 2022 Jan 1; 33(1):91-93. doi: 10.1097/CAD.0000000000001126.
11. Becht R, Kiełbowski K, Żychowska J, Dembowska W, Król M, Birkenfeld B. et al. Small cell carcinoma with neuroendocrine differentiation of subglottic larynx - a case report. *Front Oncol.* 2023 Sep 25;13:1222418. doi: 10.3389/fonc.2023.1222418.
12. Bal M, Sharma A, Rane SU, Mittal N, Chaukar D, Prabhash K. et al. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: a clinicopathologic analysis of 27 neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Head Neck Pathol.* 2022 Jun;16(2):375-387. doi: 10.1007/s12105-021-01367-9.
13. Gillenwater A, Lewin J, Roberts D, El-Naggar A. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma (atypical carcinoid) of the larynx: a clinically aggressive tumor. *Laryngoscope.* 2005 Jul;115(7):1191-5. doi: 10.1097/01.MLG.0000166179.40750.1B.
14. Strojjan P, Šifrer R, Ferlito A, Grašič-Kuhar C, Lanišnik B, Plavc G. et al. Neuroendocrine carcinoma of the larynx and pharynx: a clinical and histopathological study. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 27;13(19):4813. doi: 10.3390/cancers13194813.
15. Zhu Y, Gao L, Meng Y, Diao W, Zhu X, Li G. et al. Laryngeal neuroendocrine carcinomas: a retrospective study of 14 cases. *Biomed Res Int.* 2015;2015:832194. doi: 10.1155/2015/832194
16. Nakahara S, Takemoto N, Inohara H. Small cell carcinoma of the larynx treated by concurrent chemoradiotherapy: a case report. *Case Rep Otolaryngol.* 2012;2012:316165. doi: 10.1155/2012/316165.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers, Version 1.2024 - October 9, 2023, SYST-A ¼.
18. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388.
19. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi99-105. doi: 10.1093/annonc/mdt178.
20. Lin HW, Bhattacharyya N. Staging and survival analysis for nonsquamous cell carcinomas of the larynx. *Laryngoscope.* 2008 Jun;118(6):1003-13. doi: 10.1097/MLG.0b013e3181671b3d