

# 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@chs.j.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 diagnóstico<sup>17</sup>. 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 frequente<sup>12</sup>. Estes tumores afetam predominantemente o sexo masculino, numa proporção de 3 para 1 em relação ao sexo feminino<sup>4,12</sup>. O diagnóstico ocorre geralmente entre a quinta e sétima décadas de vida, e frequentemente está associado a história de tabagismo<sup>12</sup>. A apresentação clínica deste tumor é marcada por sintomas inespecíficos, como disфония, disfagia e odinofagia, resultantes do efeito de massa causada pelo tumor. Em raros casos, manifestam-se como síndromes paraneoplásicas devido à superprodução hormonal pelo tumor<sup>4</sup>. 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 TNM<sup>18</sup>, 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 radioterapia<sup>5</sup>. 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 tumores<sup>5</sup>. 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<sup>7,13</sup>. 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 adjuvante<sup>5</sup>. 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)<sup>17</sup>. Relativamente ao esquema de quimioterapia, os esquemas classicamente utilizados nos primeiros estudos publicados incluíam agentes como ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato e lamustina<sup>5</sup>, mas estudos mais recentes recorrem à cisplatina associada ou não a etoposídeo<sup>14,15,16</sup>. 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 pulmão<sup>19</sup> e no carcinoma de pequenas células nasossinusal<sup>17</sup> 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.

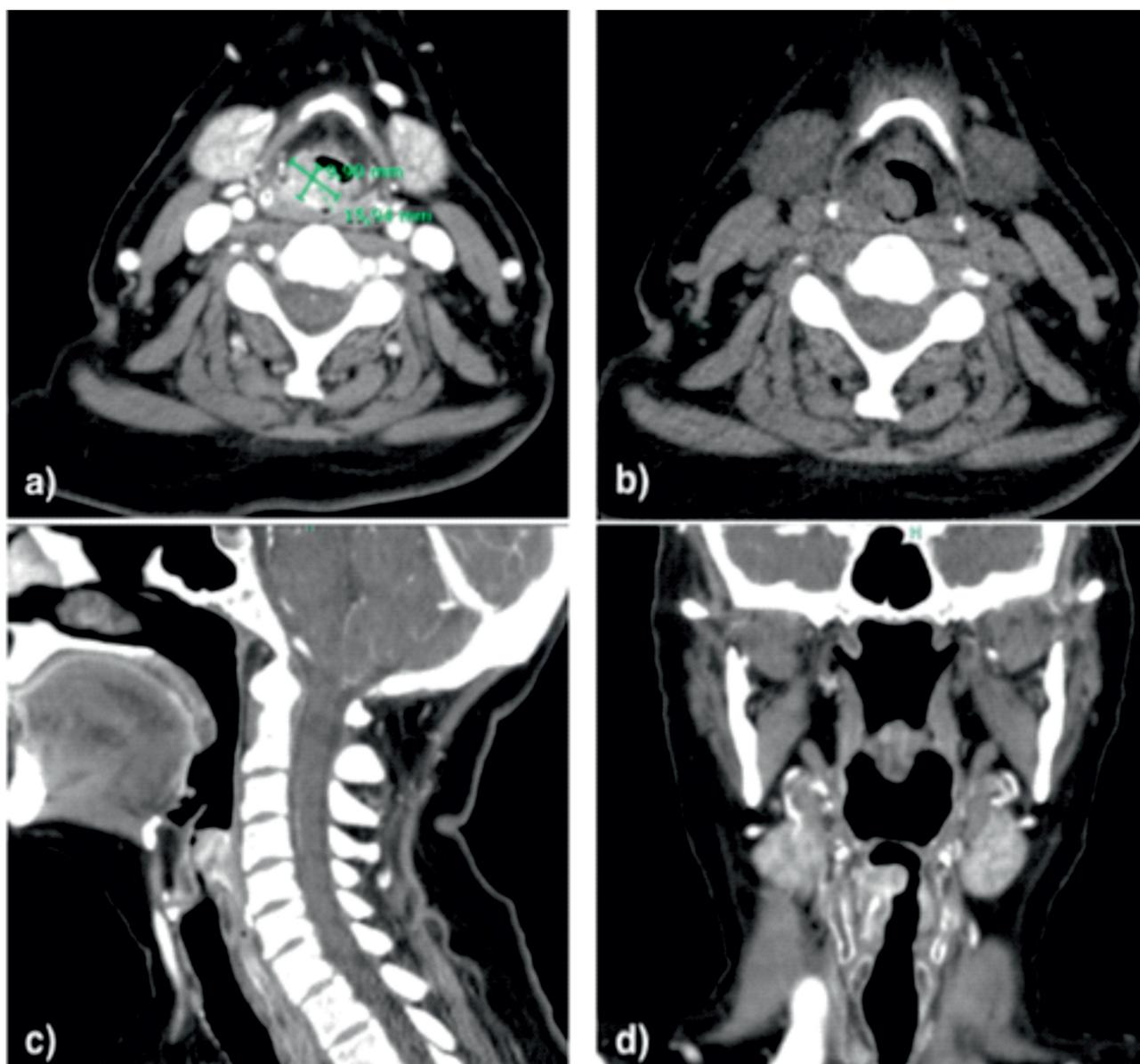
## Resultados | Descrição do Caso

Doente do sexo feminino, 73 anos, com antecedentes pessoais de asma, enfisema pulmonar, fumadora de 52 unidades maço ano (UMA) e doença renal crónica 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 aritenoide/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).

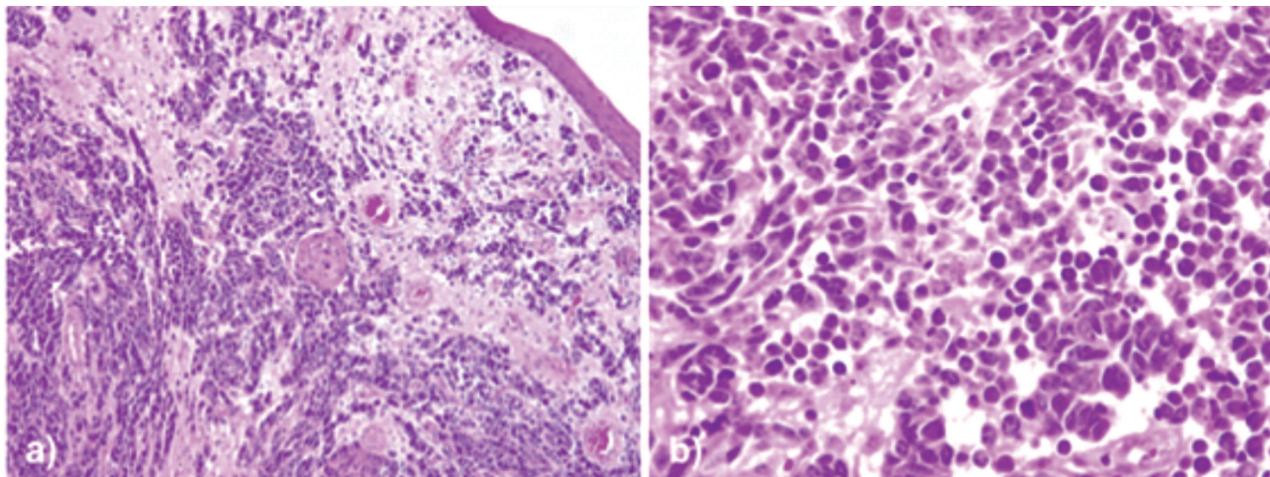
**Figura 1**

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 laríngea 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

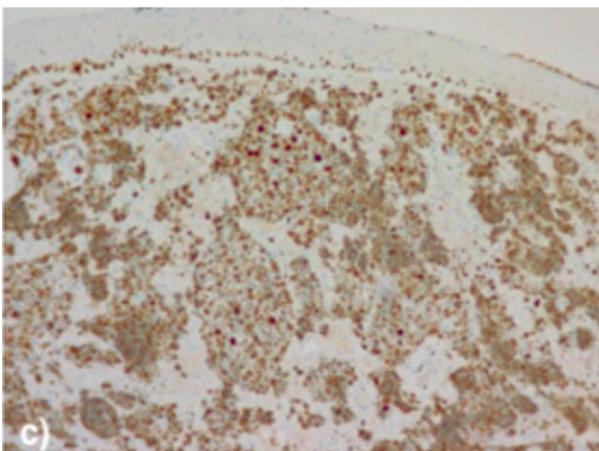
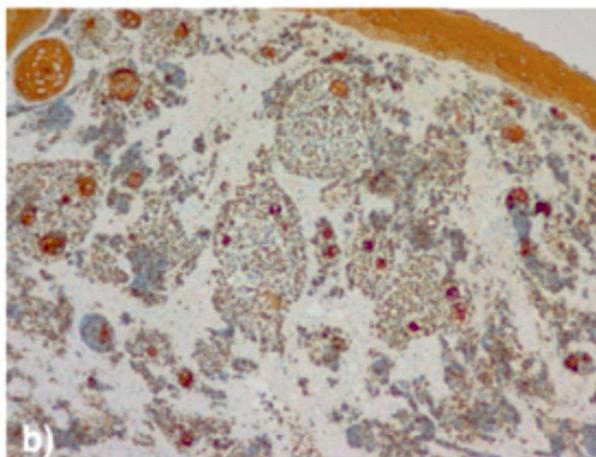
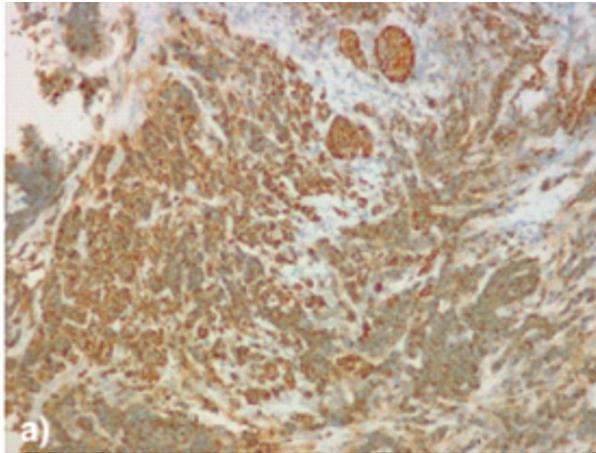
e da banda ventricular direita, com exposição do espaço paraglótico ipsilateral. A análise anatomo-patológica ulterior comprovou o sucesso cirúrgico (pT3 N0 R0). A doente iniciou tratamento de radioterapia com dose total de 70Gy ao leito laríngea, em 35 frações, com fracionamento diário de 2Gy dia, com 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/m<sup>2</sup> 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<sup>1,3,5</sup>. O prognóstico destes tumores está pouco relacionado com o estadiamento à apresentação, contrariamente com o que acontece no carcinoma epidermóide<sup>3</sup>. 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 radioterapia<sup>11</sup>. 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<sup>3,5,8,9</sup>. A radioterapia radical mostrou eficácia no controlo local da doença, contudo sem impacto na sobrevivência global. A combinação com quimioterapia adjuvante é o que parece aumentar a sobrevivência, resultando numa sobrevivência global de 55 meses, fazendo desta a abordagem terapêutica preferencial<sup>3,5</sup>. 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<sup>14,15,16</sup>, sendo também o recomendado nas recomendações internacionais para o tratamento de carcinoma de pequenas células do pulmão<sup>19</sup> e nasossinusal<sup>17</sup>, 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 elevada<sup>9</sup>. Relativamente à sobrevida, esta é superior a 5 anos após o diagnóstico inicial, apresentando uma sobrevivência global semelhante aos carcinomas de pequenas células do pulmão<sup>8</sup>. 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 laringe<sup>8</sup>. 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 pulmão<sup>5</sup>. 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