

# Carcinoma adenóide cístico laríngeo: A propósito de um caso clínico

## Adenoid cystic carcinoma of the larynx: Case report

Daniel Monteiro • Ricardo Ribeiro • Pedro Farrajota • Miguel Gonçalves Ferreira • Cecília Almeida e Sousa

### RESUMO

O carcinoma adenóide cístico (CAC) é a neoplasia maligna mais frequente das glândulas salivares minor mas, dada a escassez destas glândulas ao nível da laringe, nesta localização, corresponde a menos de 0,2% das neoplasias. Na laringe, localiza-se mais frequentemente na região subglótica, sendo os primeiros sintomas muitas vezes tardios. Estes incluem estridor, dispneia, tosse e obstrução da via aérea. Neste caso clínico, apresenta-se uma doente de 50 anos, com um CAC da região subglótica, cujo primeiro sintoma foi dispneia progressiva. Por má resposta terapêutica foi realizada uma broncofibroscopia onde foi detectada uma neoformação subglótica. Biópsia posterior diagnosticou um CAC do tipo cribriforme. Foi submetida a laringectomia total, seguida de Radioterapia (RT). O seguimento ao longo de 15 meses após cirurgia revela que a doente se encontra sem evidência de recidiva local ou metástases à distância. O seguimento prolongado destes doentes é obrigatório, dada a possível metastização tardia.

Palavras-chave: carcinoma adenóide cístico, laringe, glândulas salivares

### ABSTRACT

*The adenoid cystic carcinoma (ACC) is the most frequent malignant tumor of the minor salivary glands, and due to their paucity in the larynx, it is responsible for less than 0,2% of the tumors at this site. In the larynx, it is most frequently observed in the sub-glottis, having its symptoms late onset. These include stridor, dyspnoea, coughing and obstruction of the airway. A 50 year old woman was diagnosed with ACC in the sub-glottis region, whose first symptom was progressive dyspnea. Since there was a poor response to treatment, a bronchofibroscopy was performed and a sub-glottic formation discovered. A biopsy was executed, having diagnosed a ACC of the cribriform subtype. She was submitted to a total laryngectomy followed by radiotherapy (RT). Follow-up 15 months after surgery reveals no evidence of persistent tumor or distant metastases. These patients need long follow-up since they frequently appear with distant metastases many years after treatment.*

*Keywords: adenoid cystic carcinoma, larynx, salivary glands*

### INTRODUÇÃO

O CAC, também conhecido como Cilindroma, ocorre principalmente nas glândulas salivares major (parótida, submandibular, sublingual) e nas glândulas salivares minor ao nível do palato.<sup>1-6</sup> Além da cavidade oral, pode manifestar-se noutras localizações, de acordo com a distribuição anatómica das glândulas salivares minor, como por exemplo ao nível da fossa nasal e seios perinasais, faringe, esófago, laringe, árvore traqueo-bronquica e glândulas lacrimais.<sup>1,2,5-7</sup>

Vários estudos indicam que é responsável por 0,5-1% das neoplasias malignas da cabeça e do pescoço (NMCP).<sup>3,8</sup> Considerando apenas as neoplasias malignas das glândulas salivares, é o responsável em 7,5%-10% dos casos.<sup>1,3,5</sup> Segundo Ciccolallo *et al*, que procedeu à recolha de dados de 2611 doentes, o CAC (ICD-O-2 Código 8200) é extremamente raro na laringe e árvore traqueo-bronquica (cerca de 0,03%).<sup>3</sup>

A patofisiologia do CAC ainda hoje é desconhecida

#### Daniel Monteiro

Interno do Internato Complementar de ORL do Centro Hospitalar do Porto

#### Ricardo Ribeiro

Interno do Internato Complementar de ORL do Centro Hospitalar do Porto

#### Pedro Farrajota

Interno do Internato Complementar de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar do Porto

#### Miguel Gonçalves Ferreira

Assistente Hospitalar do Serviço de ORL do Centro Hospitalar do Porto

#### Cecília Almeida e Sousa

Directora do Serviço de ORL do Centro Hospitalar do Porto

#### Correspondência:

Daniel Russo Monteiro  
Serviço de Otorrinolaringologia – Centro Hospitalar do Porto  
Largo do Prof. Abel Salazar,  
4099-001 Porto  
Telefone: 222077500  
E-mail: orietnomdaniel@gmail.com

embora se considere que tenha origem nas células epiteliais das glândulas secretoras de muco, nomeadamente nas glândulas minor subepiteliais.<sup>2,5,6</sup> Apresenta, tipicamente, um crescimento submucoso, lento e indolente, tornando difícil o seu diagnóstico.<sup>1,8</sup> Está associado a metastização à distância e tardia, sendo mais frequente a nível pulmonar (50%), hepático, ósseo e ganglionar, o que condiciona uma baixa sobrevida.<sup>1,2,5,6,8</sup>

Existem três tipos histológicos diferentes de CAC: cribriforme (cerca de 50%); tubular e sólido (cerca de 25% cada).<sup>1,5,7</sup> O tipo tubular apresenta o melhor prognóstico e o tipo sólido o pior.<sup>1,5,6</sup> Em 50% dos casos encontra-se invasão perineural e em cerca de 28% invasão peri-vascular.<sup>1,5</sup>

A prevalência não está relacionada com o sexo do doente, embora alguns estudos apontem para uma maior incidência no sexo feminino.<sup>1</sup> A idade média de aparecimento dos sintomas é aos 52 anos.<sup>1,3-5</sup>

Em média, o tempo decorrido desde o início da sintomatologia até ao diagnóstico, é de 39 meses.<sup>1</sup> As queixas são muitas vezes inespecíficas e variam consoante a localização do CAC.<sup>8</sup> As principais manifestações no caso de neoplasias orais, nasais e da orofaringe, consistem no aparecimento de nódulos associados a dor e parestesias. Na laringe são rouquidão, tosse, disfagia, odinofagia, estridor (inspiratório e expiratório) e compromisso da via aérea.<sup>2,6,8</sup> Estes sintomas são semelhantes aos dos tumores laríngeos que podem afectar a função pulmonar, com alterações nos padrões ventilatórios.<sup>2,8</sup>

Em doentes assintomáticos, muitas vezes, o CAC é apenas diagnosticado após descoberta de uma massa submucosa, recorrendo à fibroscopia ou a exames imagiológicos.<sup>2,6,8</sup>

O tratamento standard proposto para os doentes com esta patologia é a excisão cirúrgica, seguida muitas vezes de radioterapia, embora não tenha sido comprovada categoricamente a sua eficácia.<sup>1,5,7</sup> Como apenas 10 a 15% dos casos apresentam metastização cervical, a dissecação cervical realiza-se apenas em casos seleccionados.<sup>2,7</sup> Os factores de prognóstico mais importantes são o estadio inicial (TNM), o tipo histológico, a sua localização e a persistência tumoral pós-cirurgia.<sup>1,3</sup> Os marcadores tumorais indicativos de pior prognóstico, caso se encontrem com expressão aumentada, são: p53, Ki-67, PCNA.<sup>1</sup>

A sobrevida destes doentes é baixa. Alguns estudos indicam valores de 56,5% e 32,5% aos 5 e 10 anos respectivamente, embora outros, mais recentes, apontem para uma sobrevida de 78% e 65% aos 5 e 10 anos, respectivamente.<sup>1,3,5</sup>

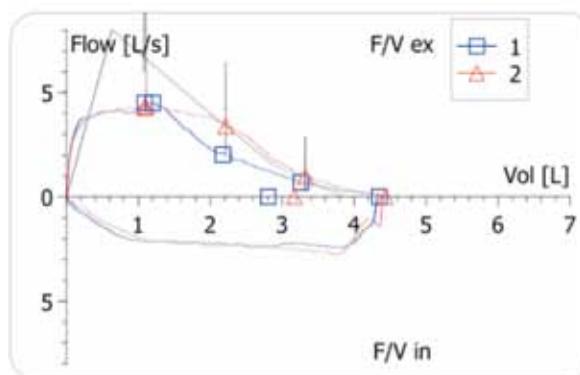
## Caso Clínico

Doente de 50 anos, sexo feminino, sem antecedentes patológicos relevantes, sem hábitos tabágicos ou alcoólicos. Recorreu por diversas vezes à sua médica assistente por queixas de dispneia, tendo realizado o teste de *peak-flow* que revelou um débito expiratório máximo instantâneo (DEMI) inferior ao esperado para o seu sexo e grupo etário e que reverteu após a administração de broncodilatador inalado. Foi medicada com corticóide e broncodilatador de longa acção inalados, sem no entanto, apresentar melhoria. A doente foi enviada para o serviço de Pneumologia, por agravamento progressivo dos sintomas, ao longo de 7 meses, apesar da optimização terapêutica.

A radiografia torácica não detectou alterações. Realizou espirometria que revelou um aplanamento das curvas inspiratórias e expiratórias. Observou-se também uma diminuição do volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1) e da relação FEV1/FVC, com capacidade vital forçada (FVC) mantida (Fig. 1). Realizou broncofibroscopia, tendo sido diagnosticada neoformação subglótica.

### FIGURA 1

Espirometria: Aplanamento da curva inspiratória e expiratória com redução do FEV1 e da FEV1/FVC



À laringoscopia directa (Figura 2), observou-se uma massa subglótica à direita, de coloração rósea, com mobilidade laríngea normal.

Realizou TC faringo-laríngeo com evidência de neoformação subglótica com cerca de 2 cm de maior eixo, centrada à direita, sem invasão das cartilagens laríngeas e sem evidência de adenopatias cervicais suspeitas.

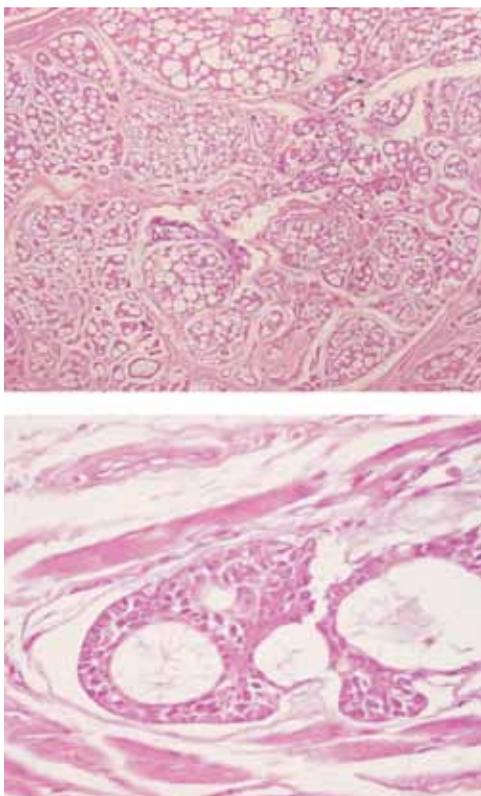
Foi submetida a microlaringoscopia em suspensão (MLES) com evidência de lesão ocupando cerca de 70% do lúmen subglótico, com abaulamento da corda vocal e banda ventricular direitas, estendendo-se cerca de 2 cm inferiormente para a traqueia. Apresentava uma superfície mucosa lisa de aspecto normal

**FIGURA 2**

a) Cordas vocais em adução, com ligeiro abaulamento da corda vocal Dta. (b) Neoformação subglótica à Dta, que não atinge as comissuras, com mucosa intacta

**FIGURA 4**

Estudo Anatómico-Patológico (coloração com Hematoxilina e Eosina). A,B - Neoplasia epitelial maligna de arquitectura cribiforme (ampliação 4x e 40x, respectivamente)

**FIGURA 3**

TC faringo-laríngea – Carcinoma adenóide cístico subglótica (a - corte axial; b - corte coronal)



embora endurecida. Foi submetida a biópsia tendo sido diagnosticada uma neoplasia epitelial maligna: carcinoma adenóide cístico de tipo cribiforme. Foi estadiado como um T1N0M0 e dado o prognóstico, optou-se pela laringectomia total seguida de RT. A cirurgia decorreu sem complicações, tendo-se colocado uma prótese fonatória em 1º tempo cirúrgico (*Provox 2º, Atos Medical, Hörby*).

A peça cirúrgica confirmou o diagnóstico, tendo sido removida com margens de segurança verificando-se invasão peri-neural mas sem invasão vascular.

Decorridos 15 meses após a cirurgia, o exame objectivo da doente é normal, tendo realizado TC cervical e tóraco-abdominal que não evidenciaram recidiva local ou metástases à distância.

## DISCUSSÃO

Na laringe, apesar de extremamente raro, o CAC surge com maior frequência na região subglótica. Segundo Zvrko *et al.*, 64% dos CAC da laringe são sub-glóticos, 25% são supraglóticos, 5% glóticos e 6% transglóticos, reflectindo a disposição das glândulas salivares *minor* nesta região anatómica.<sup>4,6,7</sup> É muitas vezes indolente até que atinja um tamanho considerável, como foi o caso da doente referenciada, podendo ser confundido com asma.<sup>1,8</sup>

As PFR são exames que podem ser úteis para o diagnóstico, uma vez que vão revelar um padrão ventilatório obstrutivo. Existe uma relação FEV1/FVC diminuída e o fluxo inspiratório forçado a 50% (FIF50%) encontra-se reduzido.<sup>2,8</sup> Muitas vezes só através de outros exames complementares de diagnóstico, nomeadamente de TC e RMN, é possível identificar o local de obstrução.<sup>2,8</sup> Nestes casos, deve-se considerar, como diagnóstico diferencial, obstruções da via aérea, tais como neofomações traqueais, estenose subglótica e imobilidade das cordas vocais.<sup>2</sup> Outros possíveis diagnósticos diferenciais são: neoplasias benignas das glândulas salivares, neoplasias malignas como o carcinoma linfopitelial, carcinomas neuroendócrinos, neoplasia tiroideia, neoplasia esofágica, alterações benignas endolaringeas como artrite reumatóide e granulomatose de Wegener.<sup>2</sup>

Vários estudos demonstraram que a cirurgia é a melhor opção de tratamento, embora a decisão de ser ou não complementada com RT se mantenha controversa, dada a pouca frequência de casos.<sup>2,5-8</sup> Os maiores estudos referentes ao tratamento do CAC da cabeça de pescoço, elaborados por Silverman *et al.* (2004) e Chen A.M. *et al.* (2006) vieram revelar que não existe diferença estatisticamente significativa entre os doentes tratados com cirurgia isoladamente e cirurgia combinada com RT. Devemos no entanto fazer aqui uma ressalva, dado que apenas 1-3% dos casos referenciados nestes estudos estão localizados na via aérea superior.<sup>5</sup>

Segundo Zald *et al.*, no caso de se optar por RT será benéfico utilizar feixe de neutrões, em vez de fótons ou electrões. O feixe de neutrões tem um factor de "Oxygen Enhancement" baixo, ou seja, a dose a ser utilizada para produzir efeito terapêutico está pouco dependente da presença de oxigénio o que origina uma radiosensibilidade constante ao longo do ciclo celular.<sup>2</sup> Este tipo de radiação está indicada para tumores hipóxicos e com crescimento lento, como é o caso do CAC.<sup>2</sup>

A quimioterapia neste tipo de tumor não tem indicação.<sup>2</sup> Vários alvos moleculares têm sido testados para tentar otimizar o tratamento, tendo-se verificado que, nos

casos de CAC, existe aumento da expressão do EGFR (receptor do factor de crescimento epidérmico) e do VEGF (factor de crescimento vascular endotelial).<sup>1,2</sup>

Apesar da recorrência local ser rara, a metastização à distância ocorre em cerca de 16-35% dos casos.<sup>5,7</sup> Infelizmente a sobrevida é baixa com um prognóstico aos 15-20 anos inferior a 20%.<sup>1,8</sup> A causa de morte mais frequente, nestes doentes, é a disseminação à distância que poderá ocorrer mesmo decorridos 10 anos após o tratamento.<sup>2</sup> Os parâmetros predicativos de recidiva serão o estadiamento tumoral avançado à data do tratamento, as margens cirúrgicas positivas e invasão perineural.<sup>2,3,5</sup>

Em resumo, o estadiamento avançado, o tipo sólido, a localização fora da cavidade oral, a expressão aumentada de p53 e da oncoproteína EGFR são factores de mau prognóstico independentes para o desfecho.<sup>1,5</sup> Factores clinicopatológicos com mau prognóstico são também idade avançada, atingimento de nervo *major* e ressecção cirúrgica incompleta.<sup>2,6</sup> O tabaco não foi determinado como sendo factor de risco para este tipo de neoplasia.<sup>2,6</sup>

## CONCLUSÃO

Os CAC na região subglótica são raros e difíceis de diagnosticar numa fase inicial, sendo necessário um elevado grau de suspeição.<sup>8</sup> Deve portanto ser ponderada a existência de um tumor laríngeo ou traqueal, como por exemplo um CAC, caso a sintomatologia respiratória obstrutiva (ex: dispneia, estridor) não melhore apesar da medicação instituída.<sup>8</sup>

São necessários mais estudos prospectivos multicêntricos, para determinar qual a melhor opção de tratamento para os CAC, mas dado o comportamento tumoral e a possibilidade de disseminação perineural e de metástases à distância, parece-nos importante recorrer a todos os meios ao nosso dispor para tratar esta neoplasia, nomeadamente cirurgia electiva alargada e posterior RT. O seguimento a longo prazo destes doentes é obrigatório.<sup>6,7</sup>

**Referências bibliográficas:**

1. Perez DC, Alves FA, Nishimoto IN, Almeida OP, et al. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncology*. 2006; 42:139-146
2. Zald PB, Weber MW, Schindler J. Adenoid cystic carcinoma of subglottic larynx: A case report and review of the literature. *Ear Nose Throat Journal*. 2010 April; 89(4):E27
3. Ciccolallo L, Licitra L, Cantú G, Gatta G, et al. Survival from salivary glands adenoid cystic carcinoma in European populations. *Oral Oncology*. 2009; 45:669-674
4. Srivastava R, Bhatia N. Adenoid cystic carcinoma of larynx. *IJO & HNS*. 1997 July-Sept; 49(3):280-281
5. Chummun S, McLean NR, Kelly CG, Dawas PJ, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *British Journal of Plastic Surgery*. 2001; 54:476-480
6. Zvrko E, Golubovic M. Laryngeal adenoid cystic carcinoma. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2009; 29:279-282
7. Negro AD, Ichihara E, Tncani AJ, Altemani A. Laryngeal adenoid cystic carcinoma: case report. *São Paulo Med J*. 2007;125(5):295-6
8. Wang H, Xu L, Li F. Subglottic adenoid cystic carcinoma mistaken for asthma. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10(9):707-710
9. Chen AM, Bucci MK, Weinberg V, Garcia J. Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: Prognostic features of recurrence. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2006; 66(1):152-159
10. Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D, et al. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2004; 114:1194-1199.
11. Lee SC, Johnson JT. Salivary Glands Neoplasms. Set 2009. [e-medicine] (<http://emedicine.medscape.com/article/852373-overview>).