

TUMOR NEUROENDÓCRINO DA LARINGE COM METASTIZAÇÃO CUTÂNEA

Sara Meireles¹, Cristina Sarmiento¹, Eduardo Cardoso², Lurdes Vendeira³, Pedro Rodrigues-Pereira⁴, Margarida Damasceno¹

RESUMO

Os tumores neuroendócrinos da laringe são tumores raros, que podem ser divididos em quatro subtipos histológicos: paraganglioma, carcinóide típico, carcinóide atípico e neuroendócrino de pequenas células.

A identificação do tipo de tumor é essencial, dado que o seu comportamento clínico e resposta à terapêutica estão intimamente relacionados com o diagnóstico histológico.

Os autores descrevem o caso de sujeito com diagnóstico de tumor neuroendócrino da laringe com várias recidivas regionais e metastização cutânea.

O seu comportamento recidivante e a presença de metastização cutânea são a favor de se tratar de um carcinóide atípico.

A propósito do presente caso, procedeu-se à revisão da literatura.

PALAVRAS-CHAVE: TUMOR NEUROENDÓCRINO, LARINGE, CIRURGIA, RADIOTERAPIA, ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA

NEUROENDOCRINE TUMOR OF LARYNX WITH CUTANEOUS METASTASIS

ABSTRACT

Neuroendocrine tumours of the larynx are rare tumours which include four histologic subtypes: paraganglioma, typical carcinoid, atypical carcinoid tumor and small cell neuroendocrine carcinoma.

The identification of the right tumour type is of great importance since the tumour clinical behaviour and response to therapy are closely related to the histological diagnosis.

The authors report a clinical case of neuroendocrine tumour of the larynx with multiple regional recurrences and cutaneous metastasis.

The recurrent tumour behaviour and cutaneous metastasis favour the diagnosis of atypical carcinoid.

Following this case, a literature review is undertaken.

KEY-WORDS: NEUROENDOCRINE TUMOUR, LARYNX, SURGERY, RADIOTHERAPY, SOMATOSTATIN ANALOGUES

DATA DE RECEPÇÃO / RECEPTION DATE: 29/10/2013 - DATA DE APROVAÇÃO / APPROVAL DATE: 29/11/2013

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos da laringe são tumores raros. Eles podem corresponder a menos de 1% de todos as neoplasias primárias da laringe.^{1,4} Ainda assim, constituem o segundo grupo mais comum de neoplasias nesta localização, depois dos carcinomas de células escamosas.^{1,4}

A identificação do tipo de tumor é essencial, dado que o seu comportamento clínico e resposta à terapêutica estão intimamente relacionados com o diagnóstico histológico.^{1,2,4}

A classificação da Organização Mundial de Saúde, divide os tumores neuroendócrinos da laringe em 4 subtipos: paraganglioma, carcinóide típico, carcinóide atípico e neuroendócrino de pequenas células.^{2,4} Recentemente, um subtipo agressivo dos carcinóides atípicos foi identificado como entidade isolada – o carcinoma neuroendócrino de grandes células.²

O diagnóstico do subtipo do tumor, bem como seu estadiamento constituem um verdadeiro desafio clínico, dado que os diferentes subtipos podem sobrepor características histológicas e imunohistoquímicas. Os tumores neuroendócrinos podem representar ainda, parte de neoplasias compostas de tumor neuroendócrino e carcinoma de células escamosas, atrasando ou mesmo impedindo o tratamento adequado.^{3,4}

Face à sua raridade, apenas uma pequena série de casos tem sido publicada.⁴ Assim, a descrição da ex-

periência das diversas instituições revela-se imprescindível, permitindo conhecer o comportamento clínico-patológico destes tumores.

Os autores descrevem, seguidamente, um caso clínico ilustrativo desta patologia, tendo-se procedido a uma revisão da literatura.

CASO CLÍNICO

Doente do género feminino, 64 anos de idade, sem antecedentes patológicos relevantes, que iniciou em 2004 quadro de odinofagia e disfonia. Na laringoscopia apresentava espessamento da prega aritenoepiglótica direita. A histologia revelou neoplasia epitelial maligna não-pequenas células, com imunorreatividade para sinaptofisina, compatível com tumor neuroendócrino (**Figura 1**). A tomografia axial computadorizada (TAC) cervico-toraco-abdominal não evidenciava adenomegalias ou metastização à distância. Foi submetida a laringectomia parcial supraglótica direita com esvaziamento cervical homolateral seletivo dos níveis II, III e IV. Histologicamente confirmou-se tumor neuroendócrino, estadio TNM pT2pN0M0R0.

Permaneceu em vigilância em consulta de Otorrinolaringologia e, em Março de 2008, surgiram adenopatias cervicais à esquerda. A citologia foi compatível com metástase de tumor neuroendócrino e foi submetida a disseção cervical radical modificada esquerda.

1. SERVIÇO DE ONCOLOGIA MÉDICA, CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO, PORTO

2. SERVIÇO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO, PORTO

3. SERVIÇO DE RADIOTERAPIA, CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO, PORTO

4. SERVIÇO DE ANATOMIA-PATOLÓGICA, CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO, PORTO

FIGURA 1: FOTOMICROGRAFIA COM AUMENTO 400X EXIBINDO TUMOR DE MUCOSA LARÍNGEA COM REAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA PARA A SINAPTOSISINA

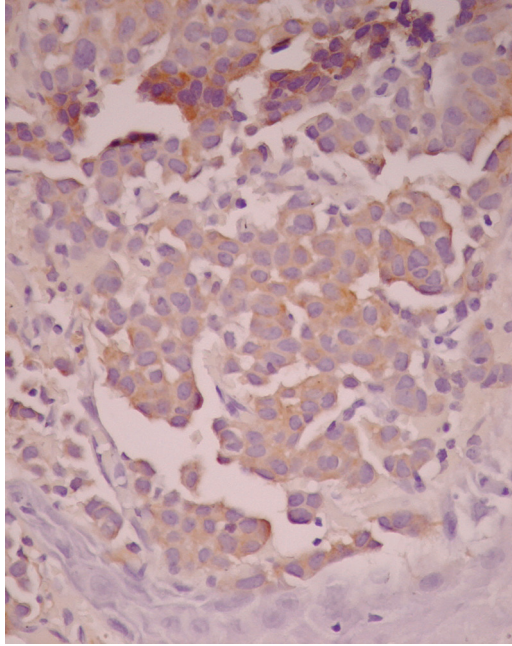
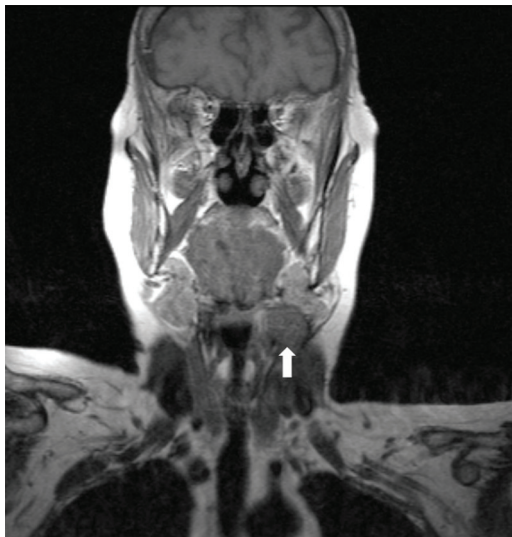


FIGURA 2: RMN DO PESCOÇO: ADENOMEGALIA LOCALIZADA MEDIALMENTE À GLÂNDULA SUBMANDIBULAR ESQUERDA TRADUZINDO RECIDIVA REGIONAL



Cerca de 6 meses após a cirurgia, objetivou-se recidiva regional à esquerda (Figura 2) que justificou revisão de disseção cervical radical em Fevereiro de 2009. Realizou cintigrafia com análogos da somatostatina que mostrou focos de hiperfixação ao nível da base cervical bilateralmente decidindo-se iniciar terapêutica com octreotídeo.

Após 4 meses de tratamento, apresentou cervicalgia de agravamento progressivo e realizou TAC que mostrou dismorfia dos planos laterais esquerdos da hipofaringe e da laringe com várias formações ganglionares das cadeias linfáticas cervicais, tendo a citologia confirmado presença de tumor neuroendócrino.

Após reintervenção, com resgate cirúrgico cervical, iniciou radioterapia e manteve terapêutica com octreotídeo.

Em Abril de 2010, apresentou em ressonância magnética nuclear (RMN) múltiplas adenomega-

lias cervicais à esquerda, pelo que foi associada terapêutica com interferão-alfa 2b.

Em Outubro, surgem nódulos subcutâneos na região do couro cabeludo e infra-mamílares, cuja citologia foi compatível com lesões secundárias de tumor neuroendócrino.

Perante progressão da doença e elevado índice proliferativo (Ki-67 de 25%), foi decidido iniciar quimioterapia com o esquema cisplatino (75mg/m² dia 1) e etoposídeo (100 mg/m² d1, 2 e 3) de 21 em 21 dias. A doente realizou um ciclo de quimioterapia com agravamento progressivo do estado geral, acabando por falecer.

DISCUSSÃO

Os tumores neuroendócrinos da laringe constituem um grupo raro e heterogêneo de tumores, com comportamento distinto do carcinoma de células escamosas. Acredita-se que tenham origem nas stem cells pluripotenciais localizadas na submucosa da laringe.^{3,4}

A maioria dos tumores, à exceção dos carcinóides típicos, apresenta uma elevada taxa de recidiva loco-regional e à distância.⁵

Contrariamente aos carcinomas de células escamosas da laringe, o prognóstico destes tumores está pouco relacionado com o estadio à apresentação.⁴ O indicador prognóstico mais preciso é o seu diagnóstico histológico.⁴

As diferenças do seu comportamento clínico levam a que as recomendações terapêuticas variem de acordo com o subtipo.⁶

Dentro dos tumores carcinóides, o típico é o mais raro e com melhor prognóstico embora sejam mais agressivos do que inicialmente se pensava, podendo metastizar em cerca de um terço dos casos.⁷ Apresenta uma predominância no género masculino e na meia idade.⁷ Uma grande série reportou uma sobrevivência global aos 5 anos de 48,7%.⁵ A cirurgia é o tratamento de eleição, habitualmente laringectomia parcial supraglótica.^{1,3}

Os atípicos são mais comuns e agressivos e a sua recorrência local e metastização são bem conhecidas.⁴ Estes tumores são mais frequentes na meia-idade e no género masculino, mas ao contrário dos carcinóides típicos, frequentemente apresentam ao diagnóstico metástases ganglionares.⁷ O tratamento de eleição é a laringectomia parcial ou total, com disseção cervical eletiva ou terapêutica, de acordo com o tamanho e a extensão do tumor.^{1,3,8} Alguns doentes podem também beneficiar de quimio-radioterapia.^{1,3,8} Está descrita uma sobrevivência global aos 5 anos de 46,7%.⁵

Os tumores neuroendócrinos de pequenas células são altamente agressivos e devem ser considerados disseminados ao diagnóstico inicial.^{1,9} Tal como os outros subtipos, este tumor tem uma predominância pelo gênero masculino, embora surjam numa população com idade mais avançada. O tratamento consiste na combinação da radioterapia e quimioterapia.^{1,3,9} Muito poucos doentes sobrevivem além dos 5 anos após o diagnóstico inicial, apresentando uma sobrevivência global semelhante aos carcinomas de pequenas células do pulmão.⁷

Os carcinomas de grandes células são a variante mais rara e de pior prognóstico, sendo a sua abordagem terapêutica ainda alvo de debate.^{4,10}

O paraganglioma é de origem neural e é tratado com excisão local ou laringectomia parcial. Tem um comportamento, habitualmente, benigno e tem excelente prognóstico.^{1,11}

Uma característica dos tumores neuroendócrinos da laringe, em particular do subtipo carcinóide atípico, é a sua capacidade para originar metástases à distância sob a forma de nódulos cutâneos dolorosos e que podem ser encontrados em diversas localizações.^{1,7,12} O laser CO₂ é uma das possíveis abordagens terapêuticas.¹² A grande

revisão de Woodruff and Senie, que incluiu 127 casos, reportou uma taxa de metástases cutâneas nos carcinóides atípicos de 22%.¹³ Vários doentes sobrevivem por um longo período depois do surgimento das metástases cutâneas.¹³

Embora a literatura seja consistente relativamente ao tratamento inicial destes tumores, pouco tem sido publicado relativamente ao tratamento “salvage” ou paliativo.⁴ Apesar da elevada taxa de recidiva, a cirurgia radical, quando exequível, deve ser sempre considerada, com benefício na sobrevivência destes doentes.⁴

No presente caso, pelas suas características histológicas raras, não foi possível enquadrar em nenhum dos subtipos carcinóides, o que poderá ter limitado a orientação terapêutica desde o diagnóstico inicial. No entanto, pela sua frequência, comportamento recidivante e metastização cutânea, o mais provável seria estarmos perante um tumor carcinóide atípico.

Tal como descrito na literatura, este caso demonstra que, apesar das várias recidivas regionais e à distância, é possível alcançar uma sobrevivência a longo prazo nestes doentes. Deste modo, a cirurgia com intuito “salvage” e o tratamento paliativo devem ser sempre considerados.

REFERÊNCIAS

1. Ferlito A, Silver CE, Bradford CR, Rinaldo A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: an overview. *Head Neck* 2009;31(12):1634-46.
2. Lewis JS, Ferlito A, Gnepp DR, Devaney KO, Silver CE, Travis WD; International Head and Neck Scientific Group. Terminology and classification of neuroendocrine neoplasms of the larynx. *Laryngoscope* 2011;121(6):1187-93.
3. Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: advances in identification, understanding, and management. *Oral Oncol* 2006;42(8):770-88.
4. 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;37(1):63-6.
5. Soga J. Carcinoids and their variant endocrinomas: an analysis of 11842 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22(4):517-30.
6. Bapat U, Mackinnon NA, Spencer MG. Carcinoid tumours of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262(3):194-7.
7. Devaney KO, Ferlito A, Rinaldo A. Neuroendocrine carcinomas of the larynx: what do the different histologic types really mean? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267(9):1323-5.
8. Gillenwater A, Lewin J, Roberts D, El-Naggar A. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma (atypical carcinoid) of the larynx: a clinically aggressive tumor. *Laryngoscope* 2005;115(7):1191-5.
9. Ferlito A, Rinaldo A. Primary and secondary small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a review. *Head Neck* 2008;30(4):518-24.
10. Ferlito A, Lewis JS, Rinaldo A. The evolving management of laryngeal neuroendocrine carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(9):1247-8.
11. Myssiorek D, Rinaldo A, Barnes L, Ferlito A. Laryngeal paraganglioma: an updated critical review. *Acta Otolaryngol* 2004;124(9):995-9.
12. Simpson LK, Ostlere LS, Harland C, Gharaie S. Treatment with carbon dioxide laser of painful skin metastases from a laryngeal neuroendocrine carcinoma. *Clin Dermatol* 2009;34(8):873-5.
13. Woodruff JM, Senie RT. Atypical carcinoid tumour of the larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991;53(4):194-209.

CORRESPONDÊNCIA:

SARA MEIRELES

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E ONCOLOGIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO
SERVIÇO DE ONCOLOGIA MÉDICA, CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO, EPE
ALAMEDA PROF. HERNÂNI MONTEIRO, 4200-319 PORTO
SARAMEIRELES@HOTMAIL.COM