

RELATO DE CASO



Neoplasia Neuroendócrina de Laringe com Metástases Cutâneas: Relato de Caso

Neuroendocrine Neoplasm of the Larynx with Cutaneous Metastases: A Case Report

Thiago Vieira¹, Kilvia Barreto², Diana Solano³, Daniela de Oliveira^{1,4*}

¹Serviço de Oncologia do Hospital Santa Izabel; ²Serviço de Oncologia do Hospital Santo Antônio; ³Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Santa Izabel; ^{1,4}Núcleo de Oncologia da Bahia (NOB) e Hospital Santa Izabel-Oncoclínicas, Programa de Residência Médica da Santa Casa da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

A neoplasia neuroendócrina de laringe é uma patologia rara e que pode estar associada à disseminação sistêmica, difícil controle e baixa sobrevida a longo prazo. Descrevemos o caso de um paciente com controle local, mas com recorrência traduzida por metástase cutânea e visceral associado a hiperalgesia.

Palavras-chave: Carcinoma Neuroendócrino; Neoplasias Laringeas; Hiperalgesia.

Correspondence addresses:

Dr. Daniela de Oliveira
danielagbarros@gmail.com

Received: June 22, 2023

Revised: July 27, 2023

Accepted: August 16, 2023

Published: September 30, 2023

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The author have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Laryngeal neuroendocrine neoplasia is a rare condition that can be linked to systemic dissemination, challenging disease management, and poor long-term survival rates. In this case report, we present the case of a patient who achieved local disease control initially but later experienced recurrence, leading to the development of cutaneous and visceral metastases along with associated hyperalgesia.

Keywords: Neuroendocrine Carcinoma; Laryngeal Neoplasms; Hyperalgesia.

Introdução

Metástases cutâneas são raras e representam de 0,6 a 10,4% das metástases de tumores sólidos e 2% de todos os tumores de pele. Elas podem apresentar-se como nódulos, úlceras, pápulas, placas ou tumores e podem evoluir com complicações como ulceração, limitação de movimento e dor.¹

Seu tratamento é variável de acordo com o sítio primário tumoral, mas são descritos como lesões de baixo controle a despeito de estratégias locais ou sistêmicas utilizadas e sabe-se que sua ocorrência está associada a um pior prognóstico.¹

Objetivamos apresentar um estudo de caso de um paciente com tumor neuroendócrino de alto grau com apresentação de metástases cutâneas e discutir as estratégias de manejo.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 47 anos, apresentou-se em maio de 2014 com odinofagia e com exame de fibrolaringoscopia direta com lesão

nodular em laringe infraglótica, cujo estudo anatomopatológico e imunohistoquímico foram compatíveis com tumoração neuroendócrina de baixo grau com positividade para os marcadores cromogranina A, enolase, sinaptofisina e MIB-1 de 2-3%.

Foi submetido a ressecção endoscópica completa da lesão e permaneceu assintomático até março de 2018 quando se evidenciou surgimento de nova lesão, mas com estadiamento pela Classificação de Tumores Malignos TNM 8ª edição de T2N0M0.² Recebeu tratamento com intuito de preservação de laringe de agosto a setembro de 2018 com radioterapia (66 Gray em 33 frações) concomitante à quimioterapia com cisplatina 100mg/m² nos dias 1, 22 e 43.

Em junho de 2019 surgiram lesões nodulares metastáticas da mesma neoplasia no tecido subcutâneo, em topografia de fossa ilíaca esquerda e glúteo, tratados com ressecção cirúrgica. Submetido à ressecção de novas lesões em junho, agosto e dezembro de 2020, com progressivo aumento de expressão do marcador de proliferação Ki67 em até 20%. Neste período iniciou quadro progressivo de dor tipo queimação nas áreas de

infiltração cutânea, com impacto significativo de sua funcionalidade e qualidade de vida.

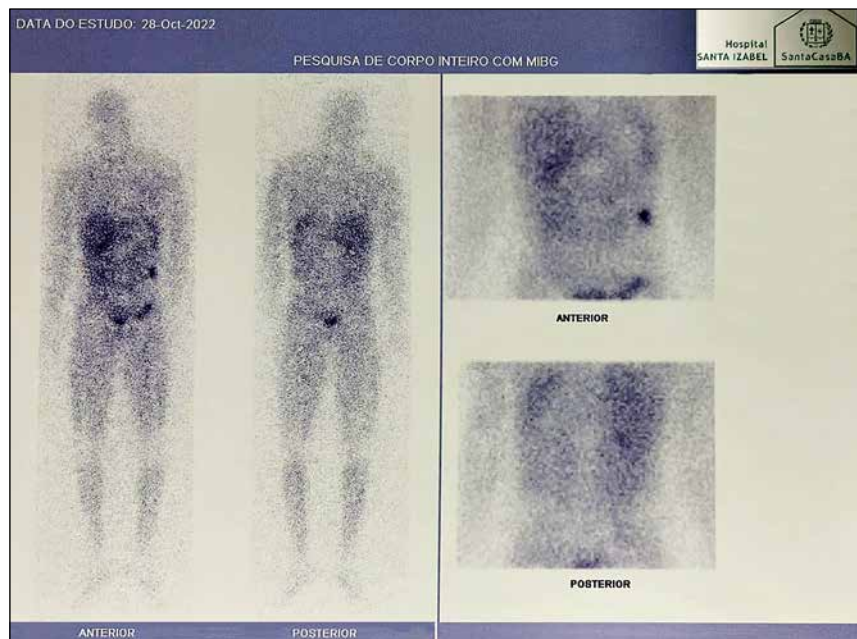
Em 2020, realizou estudo de corpo inteiro com PET-CT (¹⁸F-FDG) e ⁶⁸Ga-DOTA, sem demonstração de lesões com aumento de expressão molecular de marcador em ambos.

Perante progressão da doença e elevado índice proliferativo optou-se por iniciar quimioterapia paliativa com cisplatina na dose de 75mg/m² e etoposídeo 100 mg/m² nos dias 1 a 3 a cada 21 dias. No entanto, não apresentou benefício clínico, nem resposta de redução de dor com a radioterapia paliativa (3000cGy na maior lesão).

Progressivamente, passou a apresentar dor severa, limitante com diversos internações para ajuste de dose e rodízio de opioide, tendo utilizado morfina, metadona, fentanil, adjuvantes e canabidiol (CBD), e tendo permanecido sob a assistência da oncologia, clínica de dor, cuidados paliativos e psicologia.

Evoluiu em 2022 com metástases viscerais múltiplas, seguindo sem captação nos PET FDG e DOTA e com baixa captação em MIBG-I131 com o desfecho de óbito em dezembro do mesmo ano (Figura 1).

Figura 1. Estudo nuclear com MIBG-I131 que demonstra captação em fígado, flanco e fossa ilíaca esquerdas.



Discussão

Os tumores neuroendócrinos (TNEs) são neoplasias pouco frequentes que ocorrem predominantemente no pâncreas, paratireoide, glândula adrenal, hipófise, tireoide, pulmão e intestino. Os TNEs de laringe correspondem a apenas 1% das neoplasias desta topografia.³ Possuem diferentes espectros de comportamento clínico, variando desde lesões de baixo grau, bem diferenciados e baixo potencial de metástase, até lesões agressivas, com alta taxa de proliferação, identificada pelo MIB/Ki67 acima de 10%, e baixa sobrevida em 5 anos.^{4,5}

Os TNEs de laringe predominam em homens (3:1), com história de tabagismo e predileção de localização na região supraglótica. Há risco de metástase linfonodal locorregional e sistêmica (visceral). A disseminação cutânea pode ocorrer em 22% dos casos.⁶

A cirurgia, quando possível excisão completa, é o padrão de tratamento para controle a longo prazo mais efetivo de tumores localizados ou com metástases ressecáveis. O tratamento com inibidores da via do mTOR (everolimus) é utilizado em TNEs de baixo grau de outras estruturas como pulmão e intestino, porém, a topografia de cabeça e pescoço não foi incluída nos ensaios clínicos pivotais desta medicação. Não foi possível, com isto, acesso de uso pelo paciente em questão. Radioterapia paliativa pode ser utilizada em lesões locais, irresssecáveis e com intuito de controle de sintomas, porém, não alcançado controle de dor no nosso paciente.⁷

Quimioterápicos como etoposideo associado à cisplatina ou a temozolamida associada à capecitabina estão indicados para tumores pouco diferenciados ou lesões de baixo grau que já progrediram a primeira linha com inibidores de mTOR.⁷

O hipermetabolismo no PET ⁶⁸Ga-DOTA é um instrumento de triagem para identificar expressão de receptores análogos à somatostatina (SSA) tumoral e, desta forma, predizer resposta ao uso de análogos ou ao uso de Lutécio-177.

Desta forma, o uso de SSA não foi considerado no caso apresentado por ausência de expressão nos exames. Os TNEs podem demonstrar algum hipermetabolismo fraco no estudo com MIBG-I13, porém o paciente evoluiu a óbito antes de ser possível teste terapêutico com dose ablativa.⁷

Dor é o sintoma mais comum e o que causa mais sofrimento ao paciente com câncer e que afeta entre 56% e 76% dos pacientes sem proposta curativa.⁸

A dor neuropática inclui a alodinia (dor provocada por um estímulo que normalmente não causa dor), que está comumente presente no contexto de dor crônica oncológica, sendo menos frequente a hiperalgesia, que é um aumento da resposta à dor produzida.⁹

Estão envolvidos nesse processo não apenas estímulos mecânicos diretos, mas também alterações moleculares teciduais e neuroinflamação por fatores presentes no microambiente tumoral levando à sensibilização central.¹⁰

Envolvimento de nociceptores por mediadores inflamatórios, incluindo prostaglandinas e citocinas que são liberadas pela relação entre o tumor e o seu microambiente, com a microbiota e o sistema imune, podem promover a neuroinflamação e iniciar a cascata de sinalização que desencadeia e perdura a hiperalgesia. Portanto, o manejo da dor nesse cenário deve envolver arsenal que inclui os opioides, analgésicos simples, adjuvantes e, se possível, medidas associadas ao manejo de impacto psíquico e social na visão do indivíduo completo, através do manejo da dor total.¹⁰

Conclusão

Neoplasias neuroendócrinas de laringe são raras e representam um desafio terapêutico que requer abordagem integrada e ampla investigação imunohistoquímica e nuclear. Entretanto, em um cenário de acometimento sistêmico, tem limitado prognóstico e requer um manejo do indivíduo em sua totalidade, incluindo o manejo da dor total.

Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Adelina Sanches do Serviço de Medicina Nuclear, Dra. Anita Rocha do Serviço de Clínica da Dor e Dra. Milena Chagas do Serviço de Cuidados Paliativos do Hospital Santa Izabel.

Abreviaturas

TNM	Tumor Nodulo Metástase
Gy	Gray
PET-CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons
CBD	Canabidiol
SSA	Análogo de somatostatina
TNEs	Tumores neuroendócrinos

Referências

1. Alcaraz I, Cerroni L, Rütten A, Kutzner H, Requena L. Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Am J Dermatopathol.* 2012;34(4):347-93. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31823069cf.
2. Brierley, JD, Gospodarowicz BMK, Wittekind C et al. *TNM Classification of Malignant Tumours (UICC) 8th ed.* Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2017.
3. Polish A, Vergo MT, Agulnik M. Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9(12):1397-1402. DOI:10.6004/jnccn.2011.0118.
4. Schüffner ROA, Santos HB, Barbosa LAO. Carcinoma neuroendócrino de pequenas células de laringe: relato de caso e revisão da literatura. *Arq Catarin Med.* 2012;41(2):85-88.
5. Meireles S, Sarmento C, Cardoso E., Vendeira L, Rodrigues-Pereira P, Damasceno M. Tumor neuroendócrino da laringe com metastização cutânea. *Arquivos de Medicina* 2014;28:33-35.
6. Hunt JL, Alfio F, Henrik H, Alessandra R, Alena S, Pieter J S, Stefan MW, Cardesa A. Differential diagnosis in neuroendocrine neoplasms of the larynx. *Advances in Anatomic Pathology* 2017;24(3):161-168. DOI: 10.1097/PAP.000000000000147.
7. Bergsland E et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Neuroendocrine and Adrenal Tumors. 2023; Version 1— August 2, 2023.
8. Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1640-6. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.2508.
9. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurology* 2014;13:924-35. DOI:10.1016/s1474-4422(14)70102-4.
10. Santoni A, Santoni M, Arcuri E. Chronic cancer pain: Opioids within tumor microenvironment affect neuroinflammation, tumor and pain evolution. *Cancers* 2022;14:2253. DOI:10.3390/cancers14092253.