

CARCINOMAS ATÍPICOS DE LA LARINGE. DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS

Atypical laryngeal carcinomas. Description of two cases

Miriam MICHELENA-TRECU¹; Pedro DÍAZ DE CERIO-CANDUELA¹; Julián PRECIADO-LÓPEZ¹; Encarnación LAG-ASTURIANO²

Hospital San Pedro. ¹Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. ²Servicio de Anatomía Patológica. Logroño. España.

Correspondencia: mmichelena@riojasalud.es

Fecha de recepción: 13 de agosto de 2017

Fecha de aceptación: 12 de octubre de 2017

Fecha de publicación: 15 de octubre de 2017

Fecha de publicación del fascículo: 15 de marzo de 2019

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: El 95% de las neoplasias malignas de laringe son de tipo carcinoma escamoso. Los carcinomas neuroendocrinos corresponden a menos del 1% de los tumores laríngeos. La localización laríngea más frecuente es la supraglotis. El diagnóstico se basa en las características histológicas e inmunohistoquímicas. Se dividen en cuatro tipos histológicos que tienen una evolución natural y pronóstico diferentes. Descripción: Exponemos dos casos de carcinomas neuroendocrinos de la laringe. Uno de ellos pertenece a la estirpe celular de carcinoma de células pequeñas y el otro a un carcinoma de células grandes, cuyo diagnóstico histológico generó controversias.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de cabeza y cuello; laringe; carcinoma neuroendocrino; carcinoma de células grandes; tumor carcinoide.

SUMMARY: Introduction and objective: 95% of the malignant neoplasm of the larynx are squamous carcinoma. Neuroendocrine carcinomas correspond to at least 1 % of laryngeal tumors. The supraglottic is the most frequent laryngeal localization. Diagnosis is based on histological and immunohistochemically characteristic. They are divided into four histological types, which have a different natural evolution and

prognosis. Description: We present two cases of laryngeal neuroendocrine carcinomas. One of them belongs to a small cell neuroendocrine carcinoma and the other one to a large cell carcinoma, which diagnosis generated controversy.

KEYWORDS: Head and neck cancer; larynx, neuroendocrine carcinoma; large cell carcinoma; carcinoma tumor.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de laringe es muy frecuente en Europa, concretamente España presenta una de las incidencias más alta del mundo. En los últimos estudios se aproxima a 14 casos por cada 100.000 habitantes [1]. La forma histopatológica más frecuente es el carcinoma escamoso, suponiendo el 95% de los cánceres de la laringe [2].

Los carcinomas neuroendocrinos de la laringe corresponden a menos del 1% de los tumores primarios laríngeos. A pesar de ello, son los carcinomas no escamosos más comunes de la laringe [3-6]. La edad media de presentación es la sexta década [4, 5, 7], siendo el rango hombre:mujer de 3:1 en la mayoría de subtipos [7, 8]. La mayoría presenta como factor etiológico fundamental el tabaco [6-8]. Suele presentarse como un foco primario en la laringe sobre todo en la supraglotis, o más frecuentemente como metástasis ganglionar cervical, pudiendo, en muchos casos, formar parte de los tumores de origen desconocido [2, 4, 6-9]. El diagnóstico está basado en las características histomorfológicas apoyado por la inmunohistoquímica entre las que se incluyen la positividad a cromogranina, sinaptofisina y citokeratinas [3,6]. La clasificación anatomopatológica de la OMS del 2005 divide a estos tumores en cuatro subtipos: carcinoide típico, carcinoide atípico, células pequeñas y paraganglioma [3, 6, 7, 9]. Siendo el carcinoide atípico el más frecuente, correspondiendo a un 54% de ellos [3].

Según el subtipo histológico habrá que tomar diferentes medidas terapéuticas ya que la evolución y pronóstico serán diferentes.

DESCRIPCIÓN

Hemos revisado las historias clínicas de los pacientes con neoplasias malignas de la laringe, tratados en nuestro servicio, en los últimos tres años. A continuación, describiremos 2 casos.

Caso 1

Varón de 48 años exfumador de 20 cigarrillos al día y exbebedor moderado desde hace 5 años, sin antecedentes de interés. Acudió a nuestra consulta por un cuadro de dos meses de evolución de disfonía con voz engolada, adenopatías cervicales, disfagia y otalgia izquierda. En la nasofibrolaringoscopia se observaba una lesión exofítica que afectaba al seno piriforme y pared faringolaríngea izquierda. En la palpación del cuello presentaba un conglomerado adenopático cervical izquierdo de unos 6x4 cm. Se realizó un estudio de extensión con TAC, observándose un nódulo en repliegue aritenopiglótico izquierdo de 26x16x26mm, con extensión al receso piriforme y ventrículo laríngeo. También se apreciaban adenopatías laterocervicales izquierdas de unos 7 cm, con signos de necrosis central. Se decidió completar el estudio con una tomografía por emisión de positrones (PET), donde se observaba un depósito de captación patológica de 30 x24 mm y elevada actividad metabólica (SUV: 12,1) en la región de seno piriforme izquierdo. Presentaba un conglomerado adenopático de unos 50 mm (SUV de 15,5) –Figura 1–.

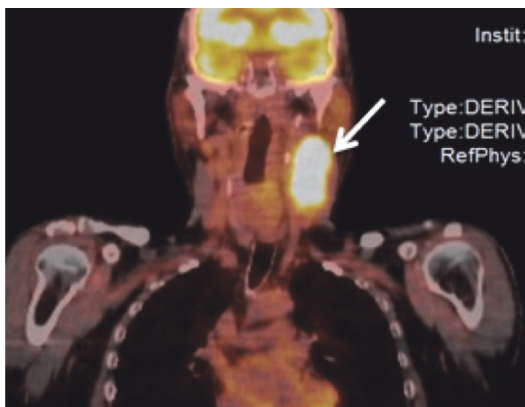


Figura 1. Caso 1, carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. PET: Se observa un conglomerado adenopático izquierdo captante.

Se tomó una biopsia de la lesión, obteniéndose el resultado por parte del servicio de anatomía patológica, de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, con una estadificación de T3 N2b M0. El estudio inmunohistoquímico mostraba positividad para los siguientes marcadores CK-PAN, Sinaptofisina, CD-56 (molécula de adhesión de células neurales) y un índice ki-67 de un 80-90%. Debido a la extensión del tumor, se decidió en nuestro comité multidisciplinar de oncología de cabeza y cuello, tratamiento con quimioterapia de inducción con dos ciclos de 95 mg de cisplatino y 190 mg de etopósido, seguido de cuatro ciclos de quimioterapia y una dosis total de 50 Gy cervical bilateral y 66 Gy en seno piriforme izquierdo de radioterapia concomitante. Pasados dos meses del fin del tratamiento el paciente se encontraba asintomático y sin signos de recidiva local ni metástasis. En una tomografía axial computadorizada (TAC) de control pasados cinco meses del fin del tratamiento, se observaban pequeños nódulos pulmonares bilaterales menores de un centímetro y adenopatías en cadena yugular izquierdas compatibles con metástasis (Figura 2).

Actualmente pasados 27 meses del fin del tratamiento con quimio-radioterapia, el paciente se encuentra clínicamente asintomático. Sin embargo,

presenta progresión de las metástasis pulmonares y adenopatías laterocervicales izquierdas, en tratamiento con quimioterapia paliativa.

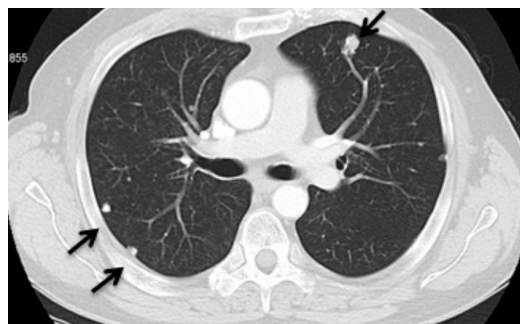


Figura 2. Caso 1, carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. TAC Torácico: las flechas marcan pequeños nódulos pulmonares bilaterales menores de un centímetro, compatibles con metástasis.

Caso 2

Mujer de 61 años maestra jubilada, sin antecedentes de interés ni hábitos tóxicos. Acudió a urgencias por disfonía de tres meses de evolución y disnea de esfuerzo de dos semanas de evolución. En la nasofibrolaringoscopia, se observaba una lesión excrecente de aspecto amarillento en la banda ventricular derecha con parestia de dicha cuerda vocal, pero con buen espacio glótico. Se realizó una TAC que mostraba una lesión ovalada de 24x15x11 mm que ocupaba el espacio paraglótico que desplazaba la cuerda vocal y banda derechas, de límites bien definidos y contenido de densidad homogénea que se extendía al espacio preepiglótico derecho (Figura 3). Se tomó una biopsia de la lesión bajo anestesia general, que era de consistencia blanda y sangrante. El análisis histológico mostraba un tumor maligno pobremente diferenciado, pero el perfil inmunohistoquímico no era concluyente. Se decidió realizar una laringectomía parcial transoral láser para obtener una muestra de mayor tamaño, sin poder extirparse la lesión completa ya que invadía el espacio paraglótico. El estudio anatómopatológico resultó ser de nuevo no concluyente,

ya que existían dudas diagnósticas entre adenocarcinoma indiferenciado, sarcoma sinovial, tumor neuroendocrino primitivo o metástasis de tumor primario desconocido. Se mandó una muestra al centro de referencia (Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla), para estudio genético. El estudio del gen SYT, mediante técnica de hibridación *in situ* con fluoresceína (FISH) fue negativo, por lo que se descartó el sarcoma sinovial. Dos meses después de la intervención quirúrgica se realizó un estudio PET de control donde se veían signos de posible recidiva local a nivel de la laringe, conglomerado adenopático en áreas IIa y III derechas y un nódulo tiroideo derecho de nueva aparición. Debido a la mala evolución, se decidió realizar una laringectomía total, vaciamiento cervical funcional y hemitiroidectomía derechas. El estudio anatomopatológico mostró una afectación de dos ganglios homolaterales derechos sin desbordamiento capsular (T3 N2a M0). Histológicamente mostraba proliferación tumoral maligna infiltrante e indiferenciada de células de mediano tamaño, dispuestas en amplios nidos sólidos y cordones, separadas por tractos fibrovasculares. Las células mostraban escaso citoplasma y núcleos ovalados, hiperocrómicos con áreas de necrosis y abundantes mitosis atípicas. El estudio inmunohistoquímico presentaba positividad frente a CD 99, Vimentina, CK-pan, CKBP, CK7, CK19, C-kit, CD56, CD10 y CEA (antígeno carcinoembrionario). El índice de proliferación celular (ki-67) era positivo en aproximadamente el 90% de las células tumorales. Con todos estos datos se llegó al difícil diagnóstico de una estirpe muy poco frecuente en la laringe, que es el carcinoma neuroendocrino de células grandes. Pasado un mes se realizó otro estudio PET donde existía un nódulo delante del lóbulo tiroideo izquierdo, además de imágenes hipermetabólicas de nueva aparición en C5, en el arco posterior de D12 y hemicuerpo derecho de L3 que impresionaban de metástasis (Figura 4). Se realizó una biopsia del nódulo pretiroideo izquierdo con aguja fina guiada por ecografía, con

resultado de carcinoma. Dada la gran agresividad del tumor se decidió administrar seis ciclos de quimioterapia. Durante los meses siguientes se observaban imágenes sugerentes de metástasis en hígado y carcinomatosis peritoneal con ascitis, el cual presentó malignidad citológica. Se administró tratamiento paliativo en las lesiones vertebrales con quimioterapia y radioterapia. Finalmente, pasados 11 meses tras la primera intervención quirúrgica la paciente falleció.

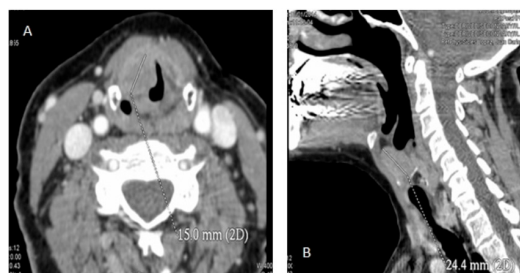
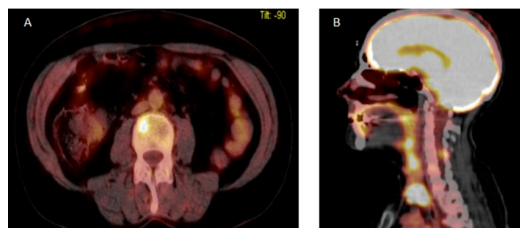


Figura 3. Caso 2, carcinoma neuroendocrino de células grandes. TAC cervical: se observa una lesión ovalada en el espacio paraglotico que desplaza la cuerda vocal y banda derecha.



Figuras 4. Caso 2, carcinoma neuroendocrino de células grandes. PET: imágenes hipermetabólicas sugerentes de metástasis, en hemicuerpo derecho de vértebra L3 y delante del lóbulo tiroideo izquierdo, respectivamente.

DISCUSIÓN

Los carcinomas neuroendocrinos de la laringe corresponden menos del 1% de los tumores laríngeos. A pesar de ello, son los carcinomas no escamosos más comunes de la laringe [3-6]. Suelen

presentarse como foco primario en la laringe sobre todo en la supraglotis, o más frecuentemente como metástasis ganglionar cervical, pudiendo, en muchos casos, formar parte de los tumores de origen desconocido [2, 4, 6-9].

La edad media de presentación es de 60 años, siendo la proporción hombre / mujer de 3:1 para todos los subtipos, salvo el carcinoide típico, donde no se ha visto predilección por sexos [4, 5, 7, 8]. Tienen estrecha relación con el tabaco, salvo los carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados [6-8].

El origen de estos tumores se cree que son las células pluripotenciales *stem cells* [6, 7], que según la localización tendrán origen embriológico endodérmico o ectodérmico.

Clínicamente suelen cursar con disfonía, disfagia y dolor [6]. En un 3,2% existe secreción ectópica de hormonas, pero prácticamente ninguno desarrolla un síndrome paraneoplásico verdadero [2, 7].

El diagnóstico está basado en las características histomorfológicas, apoyado por la inmunohistoquímica y el microscopio electrónico, donde se pueden observar gránulos neurosecretorios en la periferia del citoplasma [3, 6]. Desde el punto de vista histológico presentan un patrón de crecimiento de tipo organoide, sólido, glandular (túbulo-acinar), en bandas y pueden también formarseudorrosetas. Los tumores poco diferenciados carecen de una arquitectura precisa mostrando células atípicas, con una elevada relación núcleo-citoplásmica y muy pocas granulaciones neurosecretoras, lo que dificulta su diagnóstico [8].

Los patrones inmunohistoquímicos característicos incluyen la positividad a cromogranina, sinaptofisina y citokeratina. Pueden expresar calcitonina, CEA y CD 56 [3, 6].

En la actualidad, estos tumores se clasifican en cuatro tipos en base a la clasificación de 2005 de la Organización Mundial de la Salud (OMS): paraganglioma, carcinoide típico (bien diferenciado), carcinoide atípico (moderadamente diferenciado) y de células pequeñas (pobremente diferenciado)

[3, 6, 7, 9]. Es muy importante un diagnóstico preciso porque el tratamiento y el pronóstico son diferentes según la estirpe celular. Todos presentan un fenotipo de diferenciación de origen epitelial salvo el paraganglioma que tiene diferenciación neural [3, 5, 6, 8].

La OMS incluye a los carcinomas de células grandes como una variante de los carcinoides atípicos, los cuales son moderadamente agresivos [3, 5, 10]. Debido a la evolución biológica y el pronóstico del carcinoma de células grandes, existe un debate entre los especialistas en anatomía patológica, ya que no hay una entidad propia para estos, tal y como se describe en el carcinoma de pulmón. Debería ser una entidad diferente de alto grado y pobremente diferenciado, considerado, al menos, como el carcinoma de células pequeñas, para permitir una adecuada correlación clínico-patológica [8].

Debe hacerse un diagnóstico diferencial con tumores de otra estirpe que se presenten con idéntica morfología, como el carcinoma basaloide de células escamosas, carcinoma adenoideo quístico sólido, metástasis de otro lugar primario, carcinoma medular de tiroides o melanoma, entre otros [2, 3, 8, 9].

En el momento del diagnóstico presentan metástasis a distancia el 30% de los carcinomas moderadamente diferenciados y el 90 % de los carcinomas pobremente diferenciados [3].

El tratamiento de los tumores bien y moderadamente diferenciados es quirúrgico [2-4, 7-9]. La radioterapia y la quimioterapia han demostrado no ser efectivos. Además, en los carcinomas atípicos supraglóticos y glóticos debe realizarse un vaciamiento cervical bilateral restringido a las áreas IIA y III [3-5, 7]. En los tumores pobremente diferenciados el tratamiento de elección es parecido al de los carcinomas de pulmón, radioquimioterapia, ya que se obtiene mayor supervivencia que con otros tratamientos [3, 5, 7, 8].

A pesar del correcto tratamiento presentarán recurrencias el 35% de los tumores bien

diferenciados y el 62,5% de los tumores moderadamente diferenciados [8].

El índice de supervivencia a los 5 años es del 100% para los bien diferenciados, 46,7 % para los moderadamente diferenciados y entre un 5-19% para los indiferenciados [4, 7, 8].

Es recomendable un seguimiento de 10 años en los tumores moderadamente diferenciados, ya que las recurrencias tardías son frecuentes [2, 8, 10].

CONCLUSIONES

Los carcinomas neuroendocrinos representan un 1% de los carcinomas laríngeos. La dificultad del diagnóstico depende de la diferenciación de las células, siendo muy complicado en los tumores pobremente diferenciados o indiferenciados. Los tumores bien y moderadamente diferenciados precisan tratamiento quirúrgico, mientras que los pobremente diferenciados precisan tratamiento quimio-radioterápico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez M, Polo R, Fragola C. Tumores malignos de la laringe. Libro virtual de formación en ORL, SEORL [Internet]. Capítulo 113: 1-17. Disponible en: <http://seorl.net/libro-virtual/> [Citado el 29/04/2015].
2. Lewis JE, Barnes L, Tse LY, Hunt JL. Tumours of bone and cartilage. En: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D(eds). Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. V9. United Kingdom: Oxford University Press;2005. Pp.156-7.
3. Ferlito A, Silver CE, Bradford CR, Rinaldo A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: An overview. *Head Neck* 2009;31(12):1634-46.
4. Deep NL, Ekbohm DC, Hinni ML, Zarka MA, Patel SH. High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Larynx: The Mayo Clinic Experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016;125(6):464-9.
5. Zhu Y, Gao L, Meng Y, Diao W, Zhu X, Li G, et al. Laryngeal Neuroendocrine Carcinomas: A Retrospective Study of 14 cases. *BioMed Research International* [Internet]. 2015 [citado 2 Jul 2015]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/832194/>. [Citado el 12/10/2017].
6. Hemalatha AL, Anootha K, Amita K, Vijay S, Avadhani K. Primary Laryngeal Neuroendocrine Carcinoma- A Rare Entity with Deviant Clinical Presentation. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(9):7-8.
7. 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;37(5):707-15.
8. Marcos M, Landínez G, Martínez G, Moráis D. Carcinomas neuroendocrinos en ORL: Un diagnóstico difícil. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011;62(1): 51-5.
9. Lewis J, Spence D, Chiosea S, Barnes L, Brandwein-Gensler M, El-Mofty S. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Larynx: Definition of an Entity. *Head Neck.* 2010;4(3):198-207.
10. Xu B, Chetty R, Pérez Ordoñez B. Neuroendocrine Neoplasms of the Head and Neck: Some Suggestions for the New WHO Classification of the Head and Neck Tumors. *Head Neck* 2014;8(1):24-32.