



# **BIOCIENCIAS**

**Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud**

**Vol. 2- año 2004**

**SEPARATA**



## **CARCINOMA NEUROENDOCRINO PRIMARIO DE LARINGE : APORTACION DE UN CASO Y REVISIÓN EN LA LITERATURA**

**Mauro Javier Oruezábal Moreno**

**María del Rosario Burón Fernández**

**Rubén Cuesta Domínguez**

**Universidad Alfonso X el Sabio**

Facultad de Ciencias de la Salud

Villanueva de la Cañada

© Del texto: Mauro Javier Oruezábal Moreno, María del Rosario Burón Fernández, Rubén Cuesta Domínguez.

Marzo, 2004.

[http://www.uax.es/publicaciones/archivos/CCS.CLI04\\_001.pdf](http://www.uax.es/publicaciones/archivos/CCS.CLI04_001.pdf)

© De la edición: BIOCIENCIAS. Facultad de Ciencias de la Salud.

Universidad Alfonso X el Sabio.

28691, Villanueva de la Cañada (Madrid).

ISSN: 1696-8077

Editor: Susana Collado Vázquez [ccsalud@uax.es](mailto:ccsalud@uax.es)

No está permitida la reproducción total o parcial de este artículo, ni su almacenamiento o transmisión por cualquier procedimiento, sin permiso previo por escrito de la revista BIOCIENCIAS.

# **CARCINOMA NEUROENDOCRINO PRIMARIO DE LARINGE : APORTACION DE UN CASO Y REVISIÓN EN LA LITERATURA**

**Mauro Javier Oruezábal Moreno**

Sección Oncología Médica. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan

**María del Rosario Burón Fernández**

Servicio de Medicina Interna. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

**Rubén Cuesta Domínguez**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan

**Nombre y dirección del autor responsable de la correspondencia:** Dr. Mauro Javier Oruezábal Moreno

Hospital General La Mancha Centro . Alcázar de San Juan. C/ Constitución nº3. 13600- Alcázar de San Juan

(Ciudad Real ). [mauroo@sescam.jccm.es](mailto:mauroo@sescam.jccm.es)

## **RESUMEN:**

El carcinoma neuroendocrino primario de laringe es un subtipo histológico poco frecuente, con características peculiares en cuanto a la histología y la evolución clínica, cuyo conocimiento conlleva importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Se han descrito aproximadamente 100 casos en la literatura, sin embargo, es posible que su incidencia sea aún mayor, ya que muchos pueden ser erróneamente confundidos con carcinomas indiferenciados, adenocarcinomas, carcinomas adenoides quísticos o paragangliomas.

Presentamos el caso de un varón de 65 de edad con un carcinoma neuroendocrino primario de laringe y metástasis ganglionares cervicales. Se describen los hallazgos histológicos convencionales de esta neoplasia, enfatizando la necesidad del estudio inmunohistoquímico para su diagnóstico diferencial, sobre todo, con el paraganglioma laríngeo que será negativo para citoqueratinas, calcitonina, CEA y EMA, y positivo para S-100.

Es crucial el diagnóstico correcto, porque el tratamiento y el pronóstico son diferentes para ambas entidades, requiriendo un manejo multidisciplinar en el caso del carcinoma neuroendocrino primario de laringe por la mayor frecuencia de diseminación linfática y/o hematogena.

**PALABRAS CLAVE:** laringe, carcinoma neuroendocrino, carcinoma microcítico

## **PRIMARY NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF LARYNX: CONTRIBUTION OF A CASE AND REVISION IN LITERATURE**

### **ABSTRACT:**

*Primary neuroendocrine carcinoma of larynx is a little frequent histologic subtype, with peculiar characteristics as far as the histology and the clinical evolution, whose knowledge entails important diagnostic and therapeutic implications.*

*Approximately 100 cases in literature have been described, nevertheless, is possible that their incidence is still greater, since many can erroneously be confused with undifferentiated carcinoma, adenocarcinoma, adenoid cystic carcinoma or paragangliomas. We presented displayed the case of a man of 65 of age with primary neuroendocrine carcinoma of larynx and cervical ganglionic metastases. They describe to the conventional histologic findings of this neoplasia, emphasizing the necessity of the immunohistochemistry study for his differential diagnosis, mainly, with paraganglioma that will be negative for citokeratines, calcitonina, CEA and EMA, and positive for S-100. The correct diagnosis is crucial, because the treatment and the prognosis are different for both diseases, requiring a handling to multidiscipline in the case of primary neuroendocrine carcinoma of larynx by the greater frequency of lymphatic and/or hematogenous dissemination.*

**KEY-WORDS:** larynx, neuroendocrine carcinoma, oat-cell carcinoma

### **1. INTRODUCCIÓN:**

Los tumores neuroendocrinos representan una de las patologías menos habituales de la laringe. Estos tumores constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias cuyo diagnóstico anatomopatológico preciso es básico para dictaminar la modalidad terapéutica adecuada.

El diagnóstico diferencial se establece con el carcinoma microcítico de pulmón, paraganglioma, carcinoma medular de tiroides, carcinoma indiferenciado, melanoma etc, siendo esencial la valoración conjunta de los hallazgos histológicos y la inmunohistoquímica.

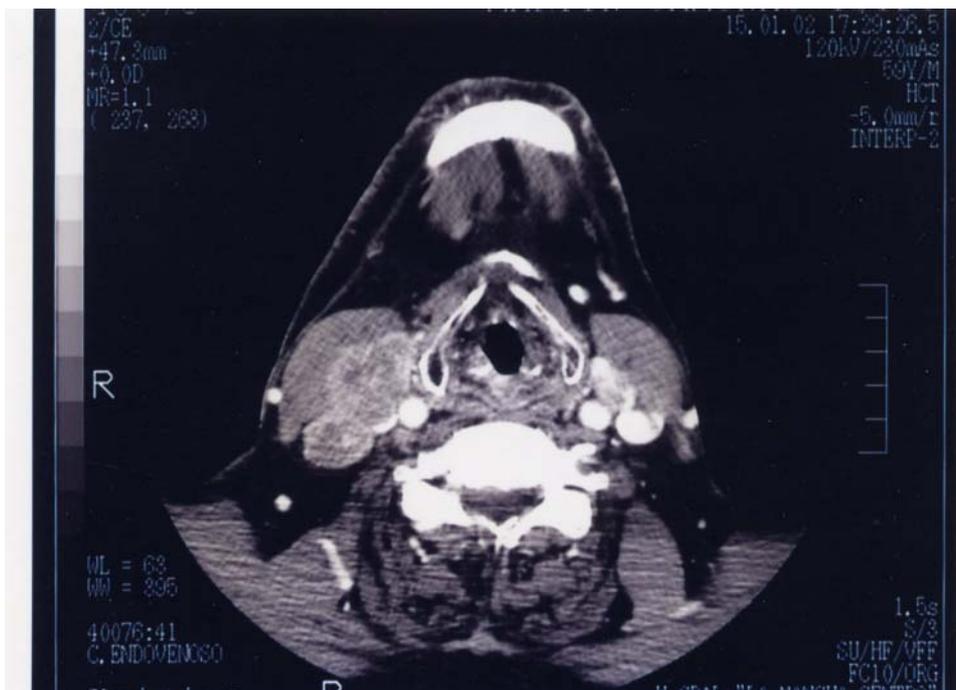
Presentamos un caso de carcinoma neuroendocrino primario de laringe haciendo énfasis en su diagnóstico diferencial con otras neoplasias laríngeas y en el tratamiento.

## 2. CASO CLÍNICO:

Varón de 65 años, fumador de unos 20 cigarros / día desde hace más de 40 años.

Acudió al Servicio de Otorrinolaringología (ORL) por ronquera de varios meses de evolución y dificultad para la apertura bucal. A la exploración física destacaban adenopatías cervicales, en ángulo mandibular y laterocervical derecha, de unos 5 cm. El resto de la exploración física fue normal. La inspección ORL mostró una parálisis de la cuerda vocal derecha y reducción el espacio glótico por edema. Se procedió a realizar una TAC cervical con contraste intravenoso (figura1) que informó de la existencia de adenopatías cervicales en región submandibular derecha, yugulodigástricas y paratraqueales derechas que oscilaban entre 2 y 5 cm.

Figura 1. Adenopatías cervicales en región submandibular derecha, yugulodigástricas y paratraqueales derechas .



Ante dichos hallazgos se realizó una biopsia ganglionar incisional que mostró una infiltración por células pequeñas y uniformes, con núcleo central redondeado y citoplasma eosinófilo, dispuestas en un patrón glandular (figuras 2 y 3).

Figura 2. Celularidad uniforme e indiferenciada, con núcleos redondos de cromatina dispersa, escaso citoplasma, numerosas mitosis (100X, Papanicolau)

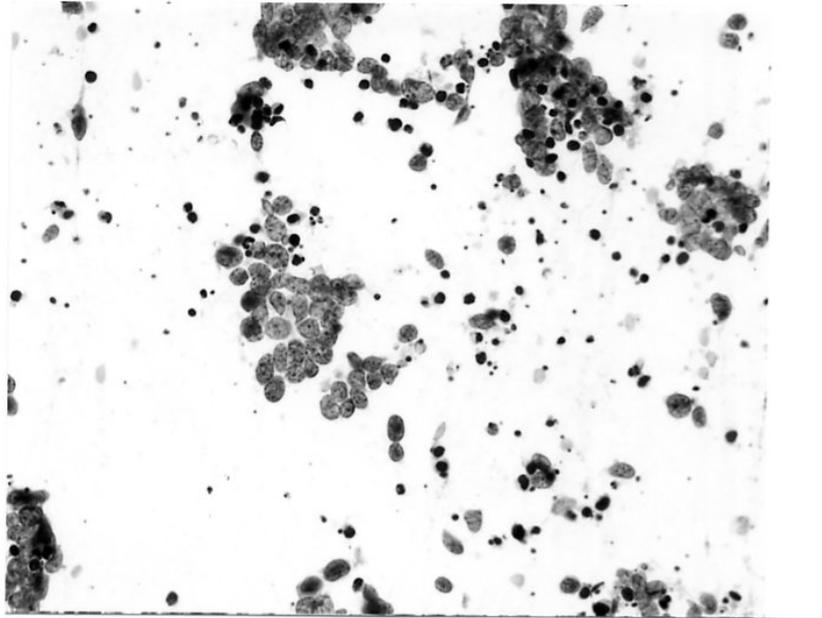
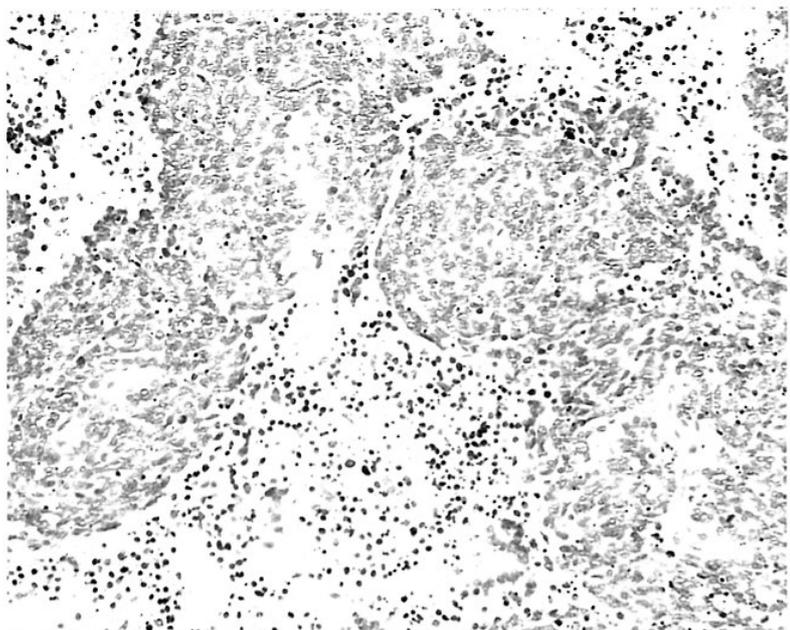


Figura 3. Ganglio linfático infiltrado difusamente por una neoplasia epitelial indiferenciada con núcleos grandes y escaso citoplasma, alto índice mitótico y áreas de necrosis tumoral (200X, HE)



El estudio inmunohistoquímico fue positivo para citoqueratina, antígeno de membrana epitelial, antígeno carcinoembrionario, enolasa neuronal específica y cromogranina. El análisis de sangre y radiografía de tórax fue normal. Se realizó una ecografía de abdomen que mostró múltiples nódulos hipoecogénicos de 1-3 cm distribuidos en ambos lóbulos hepáticos sugerentes de metástasis. La TAC toraco-abdominal confirmó la presencia de múltiples nódulos hipodensos hepáticos.

Ante dichos resultados fue preciso realizar una traqueotomía reglada e inició tratamiento de quimioterapia con carboplatino y VP-16. Después de la administración del cuarto ciclo se observó una estabilización, por lo que se modificó el tratamiento a DTIC-adriamicina con respuesta parcial al finalizar el sexto ciclo.

Tres meses después, ingresó por progresión ganglionar cervical requiriendo la administración de una tercera línea con ifosfamida por dolor cervical y sangrado peritraqueostomía, logrando una respuesta parcial después del sexto ciclo.

Dos meses después de finalizar el tratamiento ingresó por metástasis cerebrales múltiples, falleciendo el paciente tres días después.

### **3. DISCUSIÓN**

Los carcinomas neuroendocrinos engloban a una serie de tumores poco frecuentes, muy semejantes entre sí desde el punto de vista histológico y cuyas células contienen gránulos neurosecretorios, sintetizan y secretan hormonas peptídicas y conservan la capacidad de decarboxilación y captación de precursores amínicos para la producción de neuro-transmisores monoamínicos (1).

La localización más frecuente es la pulmonar, aunque también se observan en la próstata, vejiga, estómago, esófago, cabeza y cuello, cervix, endometrio, etc (2).

Los carcinomas neuroendocrinos primarios de cabeza y cuello suponen un 5% del total de las neoplasias ubicadas en dicha localización (3). Hasta 1995 se han recopilado 75 casos en la serie publicada por el MD Anderson Center, lo cual refleja la rareza de esta localización (4). La mayoría de los casos se localizan en la laringe, principalmente en la supraglotis, aunque también se pueden encontrar en la pared laringofaríngea e involucrar a la glotis y a la subglotis. Otras localizaciones son la cavidad oral, situándose en la lengua, paladar o mucosa gingival, y con menor frecuencia en los senos maxilares y glándula parótida (5,6).

La edad de presentación oscila entre 45-80 años, correspondiendo la mayoría al género masculino.

El síntoma de presentación depende de la localización, de este modo, cuando se localiza en la laringe, el síntoma predominante es la ronquera, aunque también pueden presentarse con una masa cervical, generalmente por metástasis ganglionar. Cuando se localiza en la cavidad oral, los pacientes pueden presentar dolor maxilar, limitación para la apertura bucal y presencia de una masa tumoral (7).

En ocasiones pueden estar asociados a síndromes paraneoplásicos, como secreción inadecuada de hormona antidiurética (síndrome de Schwartz-Bartter), síndrome miasténico paraneoplásico (síndrome de Eaton-Lambert) y producción ectópica de ACTH (8,9).

El principal diagnóstico diferencial de los tumores neuroendocrinos es con el carcinoma microcítico de pulmón metastásico, para lo cual es de gran utilidad el uso de la queratina 20, la cual es negativa en el carcinoma microcítico de pulmón, pero positiva en el carcinoma de Merkel y en el tumor neuroendocrino (10); también se debe diferenciar del paraganglioma, siendo útil la utilización de inmunohistoquímica. El melanoma también puede semejar un tumor neuroendocrino, especialmente si es amelanótico, siendo positivo a la proteína S-100 y al HMB 45, los cuales son negativos en el tumor neuroendocrino. Finalmente la determinación de los anticuerpos epiteliales y del antígeno leucocitario común permitirá diferenciarlos del linfoma y de la micosis fungoides laríngea (11,12).

El tratamiento de elección es la excisión quirúrgica, total o parcial, del órgano afectado, lo cual depende del lugar y de la extensión del tumor. La linfadenectomía cervical es recomendada, pues este es un tumor cuya presentación clínica suele ser con metástasis ganglionares, especialmente si el tumor primario está en la laringe (13).

La radioterapia postoperatoria sólo se recomienda si los bordes de resección están infiltrados por tumor.

Las metástasis a distancia son frecuentes afectando principalmente el hígado, pulmón, hueso, cerebro, páncreas, testículos, riñones y piel, estando en estos casos indicada la administración de tratamiento de quimioterapia según la clínica del paciente. Los estudios de quimioterapia en este campo, se limitan a ensayos fase II, dada la escasez de pacientes con carcinomas neuroendocrinos en dicha localización, obteniendo tasas de respuesta que oscilan entre 20-50%, según las publicaciones. Los fármacos más activos son la adriamicina, DTIC, ifosfamida, carboplatino y VP-16, con una tasa de respuesta, si se considera el global de los trabajos publicados, de alrededor de un 50% (14 -19). Sin embargo, la disparidad de unos estudios a otros es amplia, de un 5% a un 80%, debido probablemente al escaso número de pacientes incluidos.

#### **4. CONCLUSIONES:**

Los carcinomas neuroendocrinos primarios de cabeza y cuello suponen un 5% del total de las neoplasias ubicadas en dicha localización. La excisión quirúrgica del órgano afectado es el tratamiento de elección, aunque en los casos localmente avanzados o con metástasis a distancia se puede plantear el tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia.

#### **5. BIBLIOGRAFIA**

1. Ferlito A, Rosai J. Terminology and classification of neuroendocrine neoplasm of larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991; 53: 185-187.
2. Mori M, Matsukuma A, Adachi Y et al. Small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1989; 63: 564-573.
3. El-Naggar A. Laryngeal neuroendocrine carcinoma. Victims of semantics. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 237-238.
4. Ferlito A, Milroy CM. Neuroendocrine neoplasms of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 413-418.
5. Yamamoto K, Sakai S, Honda M, Hyo Y, Hoshiya T. Carcinoid tumor of the maxillary sinus. *Jibi-Rinsho (Clin Otorhinol)* 1975; 68: 965-971.
6. Koss LC, Spiro RH, Hajdu S. Small cell (oat cell) carcinoma of minor salivary gland origin. *Cancer* 1972; 30: 737-741.
7. Wening BM, Hyams VJ, Heffner DK. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx. A clinicopathologic study of 54 cases. *Cancer* 1988; 62: 2.658-2.676.
8. Baugh RF, Wolf GT, McClatchey KD. Small cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck Surg* 1986; 8: 343-354.
9. Gnepp DR. Small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx. A critical review of the literature. *ORL Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991; 53: 210-219.
10. Rice Jr RD, Chonkich G, Thompson K, Chase D. Merkel cell tumor of the head and neck. Five new cases with literature review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 782-786.
11. Benning TL, Robin T, Vollmer BJ, Shelburne JD. Distinctive case. Neuroendocrine carcinoma of the oral cavity. *Modern Pathology* 1990; 3 (5): 631-634.

12. Weiler R, Fischer-Colbrie R, Schmid KW. Immunological studies on the occurrence and properties of chromogranin A and B and secretogranin II in endocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 877-884.
13. Batsakis JG, El-Naggar AK, Luna MA. Neuroendocrine tumors of larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 710-714.
14. Theodore C, Bui M, Court B, Fizazi K, Wilbault P, Terrier MJ. High cure rate in locally advanced neuro-endocrine urinary with combined modality treatments containing etoposide and cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; : 2423<sup>a</sup>
15. McKay CE, Hainsworth JD, Burris III HA, Yardley DA, Litchy S, Erland JB, et al. Treatment of metastatic poorly differentiated neuroendocrine carcinoma with paclitaxel/carboplatin/etoposide: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; :630<sup>a</sup>
16. Moertel CG, Kovals LK, O'Connell MJ. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227.
17. Van der Gaast A, Verwey J, Prins E, Splinter TAW. Chemotherapy as treatment of choice in extrapulmonary undifferentiated small cell carcinoma. *Cancer* 1990; 65:422.
18. Kasimis BS, Wuerker RB, Malefatto JP, Moran EM. Prolonged survival of patients with extrapulmonary small cell carcinoma arising in the neck. *Med Pediatr Oncol* 1983; 11:27.
19. Ollivier S, Fonck M, Becouarn Y, Brunet R. Dacarbazine, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:237.