

Carcinoma de Pequenas Células do Esófago – Apresentação de dois Casos

Small Cell Carcinoma of the Esophagus

Luís Alberto Schlittler¹, Nicolas Silva Lazaretti¹, Rodrigo Ughini Villaroel¹, Sibeke Klitzke², Viviane Weiller Dallagasperina²

RESUMO | O carcinoma de pequenas células de esófago é uma patologia rara, caracterizada por mau prognóstico, sobretudo pelo seu comportamento biológico agressivo. A sua incidência corresponde a 0,8% a 2,4% das patologias malignas de esófago, tendo sido relatados cerca de 350 casos na literatura¹⁻³. Os autores apresentam dois casos de pacientes do sexo masculino, com carcinoma de pequenas células de esófago, tratados com quimioterapia e radioterapia. *GE – J Port Gastroenterol 2011;18:243-246.*

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma de pequenas células, esófago.

ABSTRACT | Primary small cell carcinoma of the esophagus is a rare disease, characterized by an aggressive course with poor overall outcome. The incidence rate ranges from 0,8% to 2,4% of all esophageal malignancies, with approximately 350 cases described in the literature¹⁻³. Authors report two cases of male patients, with esophageal small cell carcinoma, treated with chemotherapy and radiotherapy. *GE – J Port Gastroenterol 2011;18:243-246.*

KEYWORDS: Small cell carcinoma, esophagus.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de pequenas células caracteriza-se por um comportamento biológico agressivo e um mau prognóstico. Esta neoplasia, que tem como origem mais comum o pulmão, tende a disseminar-se precocemente e, em mais de 60% dos casos, o paciente apresenta doença disseminada no momento do diagnóstico. Este tipo de tumor tem uma boa resposta inicial à quimioterapia, porém na maioria das vezes esta resposta é temporária. A localização esofágica do carcinoma é rara, com uma incidência estimada de 0,8% a 2,4% das neoplasias malignas do esófago. Actualmente, existem cerca de 350 casos publicados desde a sua primeira descrição em 1952, e na maioria, evidenciam a sua agressividade, mau prognóstico e incertezas quanto à natureza da patologia e qual a melhor opção terapêutica¹⁻³.

CASO CLÍNICO

Caso 1: Paciente D.S., sexo masculino, de 64 anos, procurou apoio médico em Dezembro de 2006, com queixas de disfagia progressiva e perda de peso (16 kg) há oito meses. Referia

ser ex-alcoólico (90 a 120 gramas de etanol/dia durante 20 anos, abstinentes há 5 anos) e manter hábitos tabágicos (aproximadamente 30 cigarros/dia há 45 anos). Fazia-se acompanhar do resultado da Endoscopia Digestiva Alta (EDA) que evidenciou uma lesão úlcero-vegetante aos 20 cm da arcada dentária, friável e sangrante ao toque do aparelho e determinando estenose parcial do lúmen esofágico. Foram realizadas biopsias da lesão que revelaram um carcinoma neuroendócrino de pequenas células, o que foi confirmado pelo estudo imuno-histoquímico (Fig. 1 e 2).

No momento da admissão, o paciente apresentava anemia normocítica e normocrômica, sem outras alterações em exames laboratoriais. Foi realizada Tomografia Computadorizada (TC) de Tórax, que evidenciou a presença de dois processos expansivos arredondados, estreitamente relacionados com as paredes esofágicas, com efeito compressivo extrínseco sobre o lúmen, situados na porção superior do esófago. Estas lesões expansivas estavam estreitamente relacionadas e exerciam efeito compressivo sobre a aurícula esquerda e as veias pulmonares superiores e inferiores anteriormente,

¹Médico Oncologista do Hospital da Cidade de Passo Fundo/ RS/Brasil; ²Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo;

Correspondência: Sibeke Klitzke; Rua Marcelino Ramos, no 70/402, Centro - Passo Fundo/Rio Grande do Sul/ Brasil, Código postal: 99010-160; **Telefone:** (54)33116201 e (54)99795314; **Email:** sibekeklitzke@yahoo.com.br ; **Recebido para publicação:** 16/11/2009 e **Aceite para publicação:** 14/05/2010

sendo que posteriormente, estendiam-se até a coluna vertebral e aorta. Adicionalmente, observou-se uma grande lesão expansiva mediastínica apresentando áreas sugestivas de necrose no seu interior, comprometendo a porção distal do esófago de maneira circunferencial, iniciando-se na porção intertraqueobrônquica e estendendo-se caudalmente, aparentemente fazendo corpo com uma lesão ganglionar localizada inferiormente à carina. O parênquima pulmonar não apresentava alterações, excepto por enfisema pulmonar com múltiplas bolhas subpleurais. A ecografia abdominal era normal.

Foi instituído tratamento com quimioterapia associada à radioterapia por se tratar de um tumor localmente avançado. O paciente foi submetido a seis ciclos de quimioterapia com a combinação dos agentes etoposido e carboplatina. Seguiu-se tratamento com radioterapia sobre o mediastino, na dose de 50 Gy, que terminou em Setembro 2007.

Houve remissão da doença, com melhoria dos sintomas. A EDA realizada cinco meses após o tratamento não evidenciou lesão neoplásica. Porém, a resposta obtida com a terapêutica não se manteve, havendo progressão local e sistémica da doença, com óbito devido a infecção respiratória e metástases 16 meses após o diagnóstico.

Caso 2: Paciente A.E.S., sexo masculino, 61 anos, procurou apoio médico em Maio de 2009, com queixas de pirose há 6 meses, de início insidioso, progressiva, agravada pela ingestão de alimentos cítricos, acompanhada de anorexia, perda de peso (12 Kg em 6 meses) e disfagia para sólidos. Refere tabagismo (20 cigarros/dia há 40 anos) e história de etilismo (60 a 90 gramas de etanol/dia nos dias úteis e quantidades superiores a 150 gramas de etanol/dia nos fins-de-semana durante 30 anos, abstinente há 10 anos).

A EDA revelou lesão irregular no segmento distal do esófago, junto à junção esofago-gástrica, friável e sangrante ao toque da pinça, determinando estenose parcial do lúmen esofágico. Foi realizada a biópsia da lesão, que revelou um carcinoma neuroendócrino de pequenas células, o que foi confirmado pelo estudo imuno-histoquímico (Fig. 3 e 4). A TC de Tórax evidenciou espessamento parietal circunferencial do terço distal do esófago, determinando estenose luminal, sem sinais de obstrução completa, de aspecto indeterminado, provavelmente neoplásico. O parênquima pulmonar e grandes vasos apresentavam-se sem alterações, excepto sinais de enfisema centro-acinar e subpleural. A TC do Abdómen evidenciou pequenas formações nodulares hipodensas no fígado, medindo aproximadamente 1 cm de diâmetro, somente visualizadas na fase portal, localizadas nos segmentos hepáticos VII e VIII, de aspecto indeterminado. A Cintigrafia Óssea demonstrou captação aumentada, em grau moderado, de 99 mTc - MDP, na extremidade anterior do sétimo arco costal direito, não podendo excluir-se doença metastática.

Instituiu-se tratamento com quimioterapia e radioterapia local, devido à extensão da doença. Após finalizar o quarto ciclo de quimioterapia com os agentes Etoposido e Cisplatina e receber tratamento com radioterapia na dose de 46Gy, observou-se excelente resposta ao tratamento, com resolução completa dos sintomas. Aguardam-se exames complementares após a terapêutica para correcta avaliação prognóstica e eventual abordagem posterior.

DISCUSSÃO

O carcinoma de pequenas células de esófago caracteriza-se por uma rápida progressão e agressividade, que resulta numa curta sobrevida e elevada mortalidade. A sobrevida média estimada dos pacientes com carcinoma de pequenas células de esófago é de 5,1 meses, independentemente do tratamento instituído⁴. No 1º caso relatado neste artigo, o paciente teve uma sobrevida de 16 meses após o diagnóstico, superando a média observada nos estudos publicados. Casas e col (1996) realizaram a revisão dos casos de 199 pacientes e estimaram o tempo de sobrevida média em 8 meses para pacientes com doença limitada, com uma sobrevida de 17% aos 24 meses. O tempo de sobrevida média foi de 3 meses⁵. Já *Beyer e col* (1997) realizaram uma revisão de 134 casos e evidenciaram um tempo de sobrevida média de 5,3 meses, com uma probabilidade de sobrevida de 10% aos 24 meses². Em relação à apresentação clínica, o sintoma mais frequente é a disfagia que, geralmente, surge dois a três meses antes de ser efectuado o diagnóstico⁷. Os dois pacientes dos casos relatados neste artigo tinham como queixa a disfagia, embora um deles tenha valorizado mais a pirose. A idade média dos pacientes varia dos 58 anos aos 63,8 anos^{5,6}. A patologia é mais prevalente no sexo masculino, com proporções relatadas que variam de 1,3:1 a 3,2:1^{5,7}.

Histologicamente, define-se o carcinoma de pequenas células do esófago pela presença de células pequenas, redondas, ovais ou poligonais, com núcleo hiper cromático e escasso citoplasma. A presença de grânulos neurosecretores na microscopia electrónica é frequente, porém não essencial para o diagnóstico^{4,5,8}. Vários trabalhos relatam uma combinação do carcinoma de pequenas células do esófago com o carcinoma de células pavimentosas, o que evidencia a heterogeneidade da apresentação histológica, que pode ter origem em reservatórios de células pluripotentes¹⁰. Há positividade para determinados marcadores celulares, como o SYN, CD56, NSE e TTF - 1, o que indica que eles podem ser úteis para o diagnóstico diferencial deste tumor. A verdadeira etiologia e histogénese do tumor permanecem controversas⁴.

O tratamento mais eficaz para o carcinoma de pequenas células de esófago ainda não foi estabelecido pelo pequeno número de casos descritos e falta de estudos com um número satisfatório de pacientes¹¹. Até ao momento, poucos pacientes

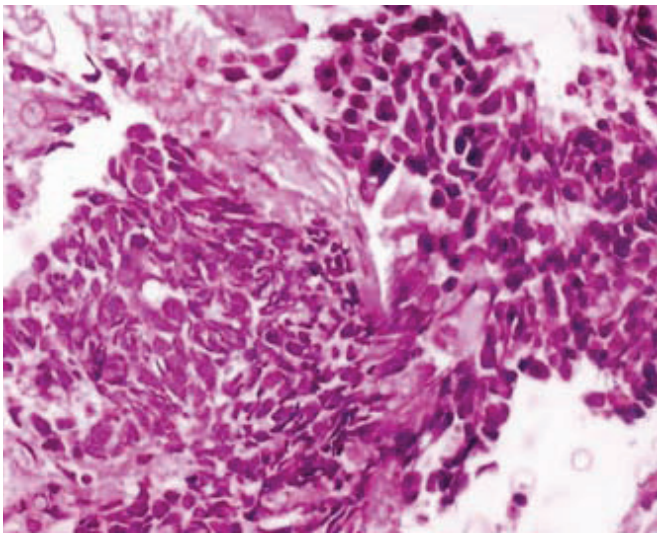


Fig. 1. Fotomicrografia de ninho de células tumorais - Caso I. (Hematoxilina e Eosina - 200 x).

obtiveram resposta completa ao tratamento e uma sobrevida prolongada¹². O tratamento a instituir aos pacientes e o prognóstico são determinados pelo estadiamento na ocasião do diagnóstico. Infelizmente, a maioria dos pacientes com tumores do esôfago apresenta-se com lesões localmente avançadas ou metástases em outros órgãos, e já não são passíveis de tratamento curativo¹³. Quimioterapia em combinação com radioterapia local é uma opção efectiva para carcinomas em estadio inicial, uma vez que resultam em remissão clínica aparente neste grupo de pacientes^{4,5}. Um regime de quimioterapia neoadjuvante, seguido de radioterapia e quimioterapia adjuvante foi descrito por Casas (1995), num caso com remissão completa da doença e sobrevida superior a seis anos após a terapêutica¹⁵. Já a quimioterapia isolada não está indicada pois não induz remissão clínica e não promove sobrevida livre de doença^{4,5}. Em tumores localmente avançados, sugere-se que a terapêutica principal seja baseada na quimioterapia^{11,12}. No tratamento por quimioterapia, a cisplatina ou a associação entre carboplatina e etoposido são as alternativas sugeridas⁴. Os dois pacientes tiveram regressão tumoral importante e melhoria sintomática após terapêutica com quimioterapia associada a radioterapia, entretanto um deles teve recidiva tumoral meses após terminar o tratamento.

Devido à rápida progressão da doença, a ressecção cirúrgica não é considerada tratamento de escolha¹⁴, porém, talvez esta afirmação possa ser contestada no futuro, uma vez que há casos descritos com tempo de sobrevida superior a cinco anos após a ressecção cirúrgica¹⁵. Uma opção defendida é a de que pacientes com lesões macroscópicas com possibilidade de ressecção e sem metástases à distância possam ser submetidos a cirurgia

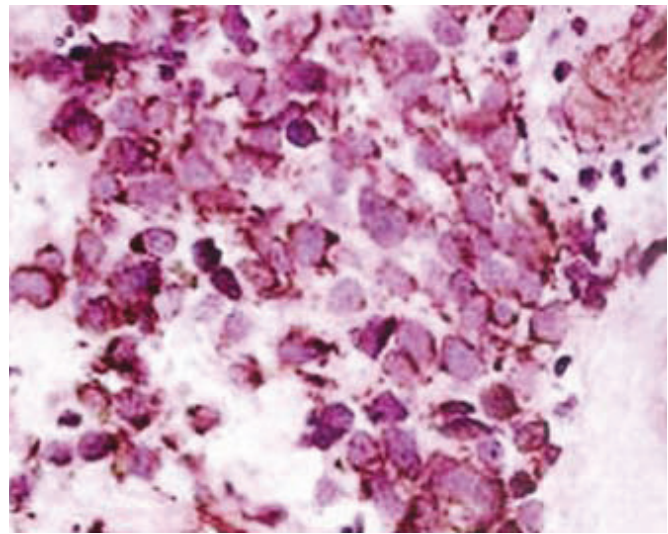


Fig. 2. A. Painel imuno-histoquímico - Pancitoqueratina - 400 x.

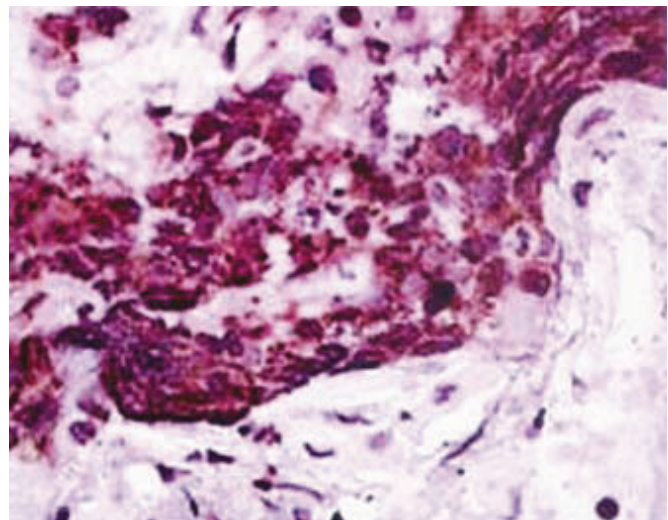


Fig. 2. B. Painel imuno-histoquímico - Sinaptofisina - 400 x.

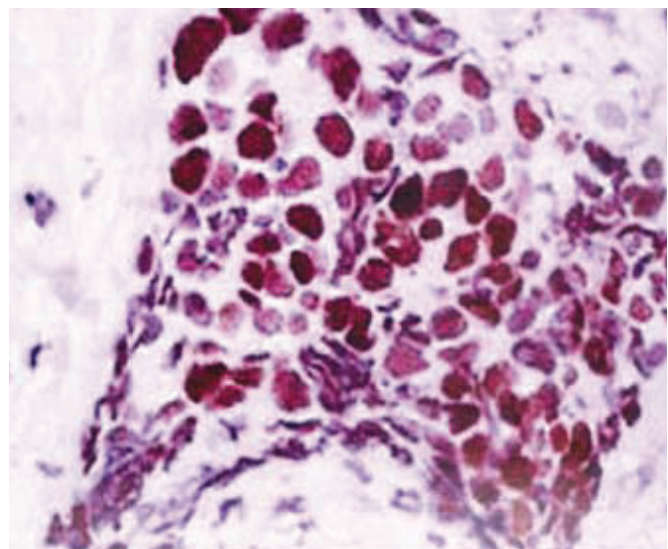


Fig. 2. C. Painel imuno-histoquímico - TTF1 - 400 x.

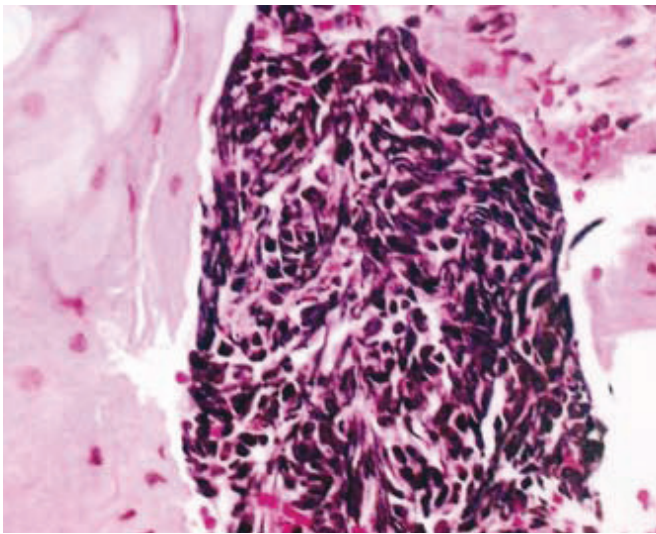


Fig. 3. Fotomicrografia de ninho de células tumorais – Caso II. (Hematoxilina e Eosina – 200 x).

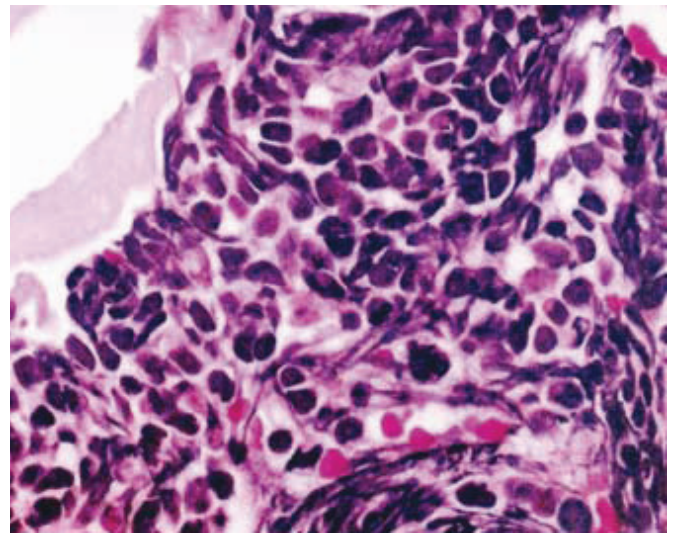


Fig. 4. Fotomicrografia de ninho de células tumorais evidenciando núcleos ovais, atípicos e hiper cromáticos – Caso II. (Hematoxilina e Eosina – 400 x).

após quimioterapia⁴. Deve-se evidenciar, no entanto, que muitos dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico têm recorrência precoce com metástases à distância e que micrometástases, que não são detectadas antes da cirurgia, estão frequentemente associadas ao carcinoma de pequenas células de esôfago⁵.

CONCLUSÃO

O carcinoma de pequenas células de esôfago é uma patologia rara, de etiologia e histogênese pouco conhecidas. Trata-se de uma doença com frequente disseminação sistêmica, agressiva, cujo estudo clínico é importante para determinar qual a melhor opção terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. McKeown F. Oat cell carcinoma of the esophagus. *J Pathol Bacteriol* 1952;64:889-891.
2. Beyer KL, Marshall JB, Diaz-Arias AA, et al. Primary small cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:135-141.
3. Madroszyk A, Egreteau J, Martin L, et al. Small-cell carcinoma of the esophagus: report of three cases and review of the literature with emphasis on therapy. *Ann Oncol* 2001;12:1321-1325.
4. Yachida S, Matsushita K, Usuki H, et al. Long-term survival after resection for small cell carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 2001;72:596-597.
5. Casas F, Ferrer F, Farrús B., et al. Primary small cell carcinoma of the esophagus: a review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer* 1997;80:1366-1372.
6. Medgyesy CD, Wolff RA, Putnam JB Jr, et al. Small cell carcinoma of the esophagus: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience and literature review. *Cancer* 2000;88:262-267.
7. Yun JP, Zhang MF, Hou JH. Primary small cell carcinoma of the esophagus: clinicopathological and immunohistochemical features of 21 cases. *BMC Cancer* 2007;7:38.
8. McFadden D.W., Rudnicki M., Talamini M.A. Primary small cell carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1989;47:477-480.
9. Osugi H, Takemura M, Morimura K, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical features of surgically resected small cell carcinoma of the esophagus. *Oncol Rep* 2002;9:1245-1249.
10. Takubo K, Nakamura K, Sawabe M, et al. Primary undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus. *Hum Pathol* 1999;30:216-221.
11. Huncharek M, Muscat J. Small Cell Carcinoma of the Esophagus - The Massachusetts General Hospital Experience, 1978 to 1993. *American College of Chest Physicians*, 1995;107:179-181.
12. Law SYK, Fok M, Lam KY, et al. Small Cell Carcinoma of the Esophagus. *Cancer* 1994;73:2894-2899.
13. Queiroga, R., Pernambuco, A.P. Esophageal Cancer: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006;52:173-178.
14. Casas F, Farrús B, Daniels M, et al. Six-year Follow-up of Primary Small Cell Carcinoma of the Esophagus Showing a Complete Response: A Case Report. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 1996;26:180-184.
15. Craig S.R., Carey F.A., Walker W.S., et al. Primary small-cell cancer of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:284-288.