

CARCINOMA DE PEQUENA CÉLULAS EM ESÔFAGO

RELATO DE CASO E REVISÃO

Small Cell Carcinoma of the Esophagus

A case report and literature review

José Luiz Miranda Guimarães ¹, Alessandra Notari ², Fábio André Franke ², Marli Boniatti Colle ², André Borba Reiriz ², Sören Franz Marian Chicata Sutmöller ², Marcelo Oliveira de Menezes ³

Resumo

O caso de um paciente do sexo masculino, com 54 anos, portador de carcinoma de pequenas células primitivo em terço inferior de esôfago. As manifestações iniciais da doença se caracterizaram por emagrecimento acentuado e dores epigástricas com 3 meses de evolução. Ao exame físico observamos sinais evidentes de doença consuntiva. O estadiamento oncológico revelou acometimento secundário de linfonodos para-aórticos, mesentéricos e do tronco celíaco (doença extensa), além de possível invasão de aorta descendente. O tratamento baseou-se na quimioterapia com cisdiaminodicloroplatinum e etoposide, obtendo-se remissão clínica completa com três ciclos. Como consolidação do resultado, o paciente recebeu radioterapia externa dirigida ao local do tumor primário, porém a resposta obtida não se manteve, havendo progressão local e sistêmica após 40 dias do término da radioterapia. O óbito se deu em função de infecção respiratória e múltiplas metástases 9 meses do diagnóstico. Nós discutimos o mau prognóstico deste tipo de tumor, sobretudo em função do comportamento biológico agressivo e fazemos uma análise crítica da orientação terapêutica proposta, concluindo que o tratamento principal para os carcinomas de pequenas células de esôfago locorregionalmente avançado deve ser baseado na quimioterapia.

Palavras-Chave: carcinoma de pequenas células, carcinoma de pequenas células do esôfago, carcinoma de esôfago

Trabalho realizado no Serviço de Oncologia do Grupo Hospitalar Conceição – Porto Alegre - RS

1 - Preceptor Chefe do PRM de Oncologia Clínica do Grupo Hospitalar Conceição.

Oncologista Clínico – Cancerologista (Têca)

2 - Médicos residentes do PRM de Oncologia Clínica do Grupo Hospitalar Conceição.

3 - Médico residente do PRM de Medicina Interna do Grupo Hospitalar Conceição.

Endereço para correspondência:

Dr. José L. M. Guimarães:

Rua Cap. Pedro Werlang, 614 – Partenon – Porto Alegre

CEP: 91.530-110 - RS - Brasil

Fone/Fax: 0 xx (51) 230.2712

e-mail: jlguima@terra.com.br

Summary:

A case of primary small cell carcinoma in the lower third of the thoracic esophagus in a 54-year old white man is presented. The initial symptoms was weight loss and epigastric pain in the last 3 months. The physical examination showed the evident signs of the constitutional disease. Accurate clinical staging was performed and revealed metastases in para-aortic, mesenteric and celiac lymph nodes. This case was characterized by a possible extensive local growth with invasion to the aorta. The treatment performed was systemic chemotherapy with cisplatin and etoposide (VP-16) combined with radiotherapy. After 3 courses of chemotherapy the complete clinical remission was achieved, and to consolidate the local result, the patient received external beam irradiation and further chemotherapy with the same drugs. However, the local and systemic progression occurred 40 days after the radiotherapy. He died nine months after admission of respiratory infection with multiple metastases. We discuss the prognosis and the biological behavior of this aggressive disease and make the critical analysis of the therapeutic options. The main treatment for the advanced primary small cell carcinoma of the esophagus is based in systemic chemotherapy.

Key Words: small cell carcinoma, small cell carcinoma of the esophagus, carcinoma of the esophagus

I - Introdução

O carcinoma de pequenas células em esôfago é uma neoplasia maligna incomum, atingindo de 0,05% a 7,6% das neoplasias deste órgão (1,2,3,4,5,6,7,8). A faixa etária mais acometida situa-se entre a sexta e oitava décadas de vida (9). Ocorre mais freqüentemente em terço médio e inferior do esôfago (1,9), com apresentação clínica comum às demais formas histológicas e tendo a disfagia como o sintoma mais freqüente (5,10,11,12,13).

Embora a apresentação clínica e os sintomas iniciais possam ser similares, este tipo de tumor apresenta um comportamento biológico agressivo, com disseminação precoce. Baseado nestas evidências o prognóstico é bastante ruim, mesmo com a associação das diferentes modalidades terapêuticas: cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

II - Relato do Caso

D. O, 54 anos, masculino, branco, casado, agricultor e procedente de Redentora (RS). Paciente internou em nosso serviço em 02/12/1997, após ser encaminhado da cidade de Três Passos (RS), onde consultou 1 mês antes, referindo dor surda em andar superior do abdômen que se acentuava com a alimentação há 3 meses. Referia também sintomas constitucionais, como inapetência e emagrecimento de 15 Kg neste período. Nega outras patologias associadas. Tabagista de longa data (há 30 anos)

e colecistectomizado há 8 anos, em função de litíase biliar sintomática. O exame clínico evidenciava um paciente emagrecido, porém sem visceromegalias ou linfonodomegalias. A cavidade oral apresentava peças dentárias em mau estado de conservação e algumas sépticas. Todos os outros aspectos do exame físico se encontravam dentro da normalidade. Diante disto, um RX contrastado de esôfago, estômago e duodeno foi realizado e revelou uma estenose no terço distal do esôfago de aproximadamente 8 cm de extensão. A endoscopia digestiva alta mostrou, aos 38 cm da arcada dentária superior, uma lesão úlcerovegetante de mais ou menos 5 cm de diâmetro na parede ânterolateral direita com obliteração parcial da luz (mais ou menos 70%) e que permitia a passagem do aparelho, porém com dificuldade. A lesão descrita foi biopsiada. Os exames laboratoriais de rotina foram normais, bem como o ECG e o RX simples de tórax. A hipótese diagnóstica operacional formulada, foi de carcinoma de esôfago, razão pela qual a tomografia computadorizada do tórax e abdômen superior foram realizados. A avaliação tomográfica permitiu visualizar uma possível invasão da aorta descendente por contiguidade, linfadenomegalias paraórticas, mesentéricas e em tronco celíaco. O diagnóstico inicial foi de neoplasia de esôfago estágio IV (T4 N1 M1) confirmado no estudo anátomo patológico da biópsia realizada através da endoscopia digestiva que mostrou tratar-se de um carcinoma indiferenciado de pequenas células primitivo em esôfago. Baseado neste diagnóstico histológico, definiu-se o caso como um "Carcinoma Indiferenciado de Pequenas Células no Esôfago" em estágio avançado (extensive disease) (figuras 1, 2, 3 e 4).

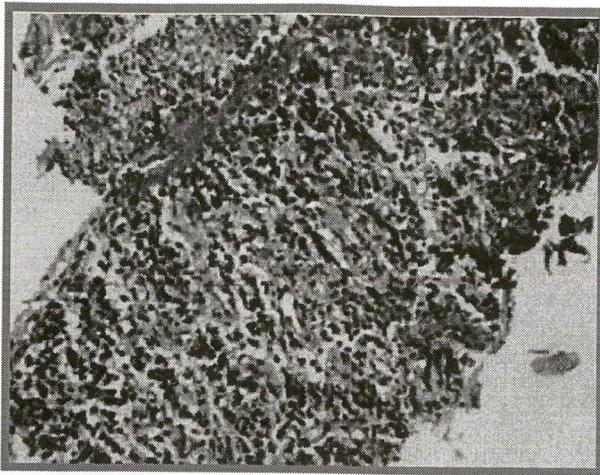


Fig 1 - Aspecto histológico evidenciando elementos característicos de carcinoma indiferenciado de pequenas células do esôfago, com grandes núcleos, nucléolos proeminentes e bordas citoplasmáticas distintas (HE 70 X).

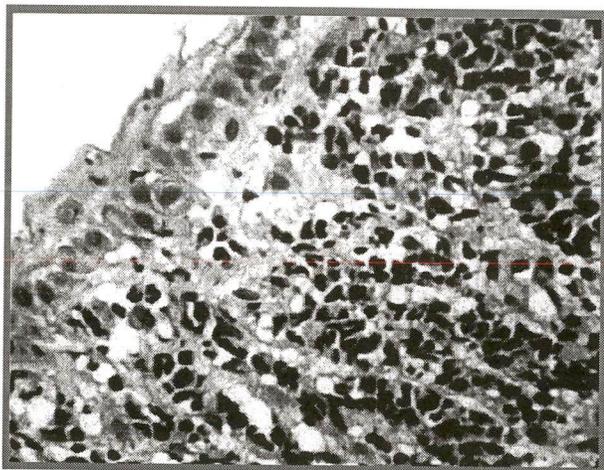


Fig 2 - Aspecto histológico evidenciando elementos característicos de carcinoma indiferenciado de pequenas células do esôfago, com grandes núcleos, nucléolos proeminentes e bordas citoplasmáticas distintas (HE 150 X).

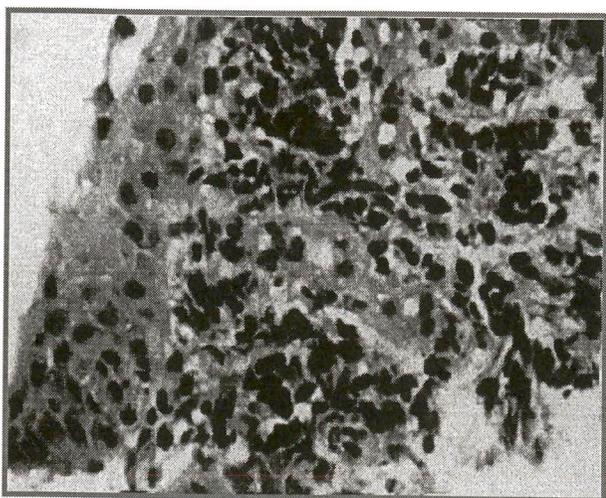


Fig 3 - Aspecto histológico evidenciando elementos característicos de carcinoma indiferenciado de pequenas células do esôfago, com grandes núcleos, nucléolos proeminentes e bordas citoplasmáticas distintas (HE 150 X).

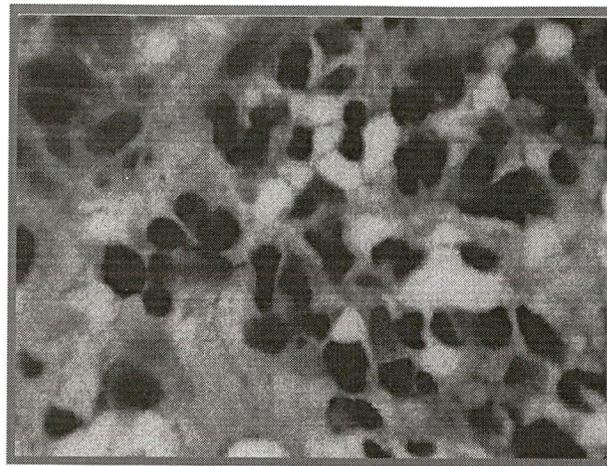


Fig 4 - Aspecto histológico evidenciando elementos característicos de carcinoma indiferenciado de pequenas células do esôfago, com grandes núcleos, nucléolos proeminentes e bordas citoplasmáticas distintas (HE 390 X).

A terapêutica proposta consistiu de quimioterapia com cisplatina 50 mg IV no 1^a dia e etoposide 200 mg IV por 3 dias consecutivos (no 1^a, 2^a e 3^a dia) repetidos a cada 3 semanas, com finalidade paliativa, iniciada em janeiro de 1998. Quando do início do segundo ciclo o paciente já apresentava excelente estado geral (PS: 0), com ausência de sintomatologia da qual fora objeto da internação. A toxicidade, avaliada pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) foi: alopecia grau III, vômitos grau II e mucosite grau I. Após o terceiro ciclo estava em remissão clínica completa. Entretanto, ainda havia evidências microscópicas de doença, em área hiperemiada de aproximadamente 3 cm de extensão no esôfago, constatado através da endoscopia digestiva alta que foi tratada na dose de 5000cGy/5 semanas apresentando toxicidade aceitável. Entretanto, duas semanas após o término da radioterapia houve disseminação para o fígado, linfonodos retroperitoneais e pulmões. Reiniciamos a quimioterapia com o mesmo esquema, tendo sido submetido a mais dois ciclos (julho e agosto de 1998). Houve piora progressiva do quadro clínico, progressão de doença e óbito, em setembro de 1998, por infecção respiratória.

III - Discussão

Descrevemos uma rara patologia, com 134 casos publicados (14, 15, 16). Sabe-se que este tipo histológico é mais frequente em pulmão, porém já descritos em vários outros órgãos como o estômago, pâncreas, intestino delgado, laringe, hipofaringe, timo, rim próstata, mama, colo

uterino, pele, bexiga e parótida (4, 9). Evidencia-se neste paciente, faixa etária e localização inteiramente compatíveis com os achados descritos na literatura. É citado que esta neoplasia pode ter uma apresentação variando desde uma pequena lesão mucosa até uma grande massa fungóide (17). A presença de grânulos neurosecretórios intracelulares confirma o origem neuroendócrina deste tumor, inclusive com o relato da utilização da enolase neuroespecífica como marcador. Os níveis séricos deste marcador tumoral indica uma forte correlação com a atividade da doença, permitindo suspeitar de recidiva quando da elevação deste. Uma das razões para se encontrar com mais frequência carcinoma indiferenciado de pequenas células em terço inferior do esôfago, é que nesta área há um maior número de células do sistema APUD, confirmando-se o caráter neuroendócrino (18, 19, 20, 21, 22). A despeito das várias modalidades disponíveis de tratamento, as respostas obtidas têm sido bastantes modestas, gerando inúmeras controvérsias sobre a melhor opção terapêutica. A quimioterapia parece ter um papel mais bem definido, pois baseia-se nos mesmos princípios do tratamento do seu homônimo pulmonar, utilizando-se drogas como cisplatino, etoposídeo, ciclofosfamida, doxorubicina e mais recentemente taxóides e inibidores da topoisomerase (4, 22, 23).

A radioterapia exclusiva dirigida ao tumor primário e áreas de drenagem linfática, consegue um bom controle local da doença com doses que variaram de 4200 a 5500 cGy em 5 a 6 semanas, proporcionando sobrevida livre de doença em torno de 40 meses (28). Entretanto, tais resultados não foram reproduzidos na literatura. Outra opção seria a esofagectomia radical. Nishimaki e colegas realizaram 9 esofagectomias radicais em 13 pacientes e os resultados chegam a uma sobrevida projetada de 22,2% em 5 anos (26). A associação de tratamentos tem lugar na terapêutica desta doença, considerando sua disseminação precoce e na tentativa de melhorar o controle local. Com este intuito, Mimori inova ao propor, experimentalmente, a combinação de hipertermia, radioterapia externa e quimioterapia sistêmica com cisplatino em caráter pré-operatório. Dos dois casos tratados desta maneira, num deles obteve-se remissão histológica completa e o outro caso atingiu uma sobrevida de 33 meses (27). Outra abordagem interessante é a quimioterapia neoadjuvante seguida de radioterapia e complementada com quimioterapia em caráter adjuvante. Esta alternativa de tratamento proposta por Casas e colegas, permitiu uma sobrevida de 6 anos em um paciente (24). Ainda tomando como base o uso de quimioterapia de forma semanal, por um período não inferior a 16 semanas, seguido de

radioterapia externa, usada por Tabbara foi possível obter resposta completa em 100% dos casos (25). Este é mais um dado a favor da hipótese de que o tratamento sistêmico é inquestionável para esta neoplasia rara. É de se salientar que a busca de novas alternativas de tratamento, muitas vezes não encontra um sólido embasamento científico, fazendo com que determinadas propostas terapêuticas sejam veementemente questionáveis, sobretudo do ponto de vista ético. Um caso que nos parece exemplar é a proposta de Mc Cullen que relatou uma sobrevida de 3 anos para um paciente já com doença metastática tratado com quimioterapia, transplante de medula óssea e radioterapia externa (29). Por outro lado, há quem defenda estas alternativas de tratamento por atingirem taxas de sobrevida bastante razoáveis (em doença já metastática ao diagnóstico), para uma neoplasia de características agressivas. Contudo, nos parece que estes relatos de longas sobrevidas apenas reforçam a idéia de que não conhecemos suficientemente bem o comportamento biológico do carcinoma indiferenciado de pequenas células primitivo do esôfago e, que estes casos se configuram como exceções à regra. É de se atentar de que a maioria das propostas terapêuticas são experimentais, objetivando uma alternativa mais atraente e com melhores resultados de que se dispõe. Portanto, acreditamos que a finalidade paliativa deve nortear o tratamento a ser empregado numa doença já metastática. Ademais, não se tem absoluta certeza do real comportamento biológico de uma neoplasia que se instala num órgão que não é afeito a este tipo histológico. Baseado neste conceito, Di Felice e seu grupo propõem tratamento paliativo endoscópico com laser e colocação de endoprótese com resultados bastante interessantes (30). No caso por nós descrito, apesar da excelente resposta obtida inicialmente não houve benefícios claros com relação a sobrevida, quando comparado com a literatura. É de se salientar que apesar da boa resposta clínica, não houve remissão histológica completa, fato este que poderia influenciar na sobrevida global. Apesar de termos tido uma postura paliativa e de aceitarmos de forma incontestada o caráter sistêmico desta doença, mesmo assim indicamos um tratamento complementar locoregional através da radioterapia. A atitude tomada teve por base tratar doença residual microscópica no local. Além disto, nos sentimos de certa forma motivados com o controle das metástases, que de certa forma poderia influir decisivamente na evolução clínica. Certamente a opção cirúrgica radical, no nosso entender, não encontra sustentação em função do estágio. Alguns autores acreditam que possam contribuir para o aumento de sobrevida

optando por uma conduta radical mesmo nos casos de doença metastática. Outro aspecto a ser considerado, é a agressividade (comportamento biológico) constatada neste caso, e que seguramente nos parece ser um apanágio dos carcinomas indiferenciados de pequenas células. Este dado, mais uma vez justifica uma abordagem sistêmica, talvez incluindo os taxóides ou talvez intensificando os esquemas terapêuticos já existentes. Baseado nos estudos já descritos e principalmente, nos altos índices de disseminação precoce e em sobrevidas que em média não superam os 7 meses, percebe-se o caráter sistêmico desta neoplasia esofágica (6, 11, 26, 31, 32). Portanto, a opção terapêutica mais indicada é a quimioterapia, ainda é motivo de especulação mas nos parece que deverá objetivando um controle sistêmico o mais precoce possível. O melhor esquema quimioterápico ainda é motivo de especulação mas nos parece que deverá incluir o cisplatino. Tal afirmação é resultado da transposição dos esquemas utilizados no mesmo subtipo histológico pulmonar em que a base do tratamento sistêmico recai no uso de compostos da platina até o presente momento. A esofagectomia radical não parece ser uma medida razoável a ser tomada num paciente que se apresenta com doença metastática, sobretudo em função de uma morbimortalidade que não deve ser desprezada, e com resultados no mínimo questionáveis. Talvez haja lugar para este procedimento em casos selecionados que apresentem a doença restrita ao esôfago, não havendo invasão de adventícia. A radioterapia é uma boa opção paliativa e poderá ser empregada na associação com quimioterapia mesmo nos casos de doença metastática. Ainda não conseguimos estabelecer qual o melhor momento do uso da radioterapia e se há benefícios claros quanto ao hiperfracionamento. Em se tratando de uma doença rara é bastante difícil que se possam realizar estudos com poder estatístico necessário para responder a questões essenciais, seja em função do número reduzido de casos ou em virtude da falta de cooperação entre as instituições para desenvolver um protocolo único, objetivando respostas simples e talvez indicando uma melhor maneira de tratar esta situação. De certa forma, podemos tirar algumas lições deste caso e da literatura revisada e que nos parecem importantes: a) é evidente o perfil sistêmico desta doença; b) a quimioterapia sistêmica é o principal tratamento; c) o fato de haver remissão completa clínica e histológica com quimioterapia, não significa melhoria na sobrevida. Para finalizar, o tratamento, por nós recomendado, para carcinomas indiferenciados de pequenas células em esôfago locorregionalmente avançados, consiste de quimioterapia paliativa, tendo como base o cisplatino.

IV - Referências Bibliográficas

1. HUNCHAREK, M.; MUSCAT, J.: Small cell carcinoma of the esophagus. The Massachusetts General Hospital experience 1978 to 1983. *Chest*, 1995, 107: 179-81.
2. GUALCO, G.; ARDAO, G.; PANUNCIO, A.; REISSENWEBER, N.: Primary small cell carcinoma of the esophagus. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 1995, 25: 171-5.
3. LOW, S. Y.; FOK, M.; LAM, K. Y.; LOKE, S. L.; MA, L. T.; WONG, J.: Small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*, 1994, 73: 2894-9.
4. CIRERA, L.; TRESSERA, F.; GONZALES-PONT, G.: Extrapulmonary small cell carcinoma: apropos 6 cases. *Med Clin*, 1993, 100: 542-4.
5. CHEN, Y. H.: Primary esophageal small cell carcinoma – a report of 10 cases and review of literature. *Chung Hua Chung Lu Tsa Chih*, 1991, 13: 366-8
6. ISOLANI, J.; MATTILA, J.; KALLIONIAMI, O. P.: Primary undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus: clinicopathological and flow cytometric evaluation of eight cases. *J Surg Oncol*, 1991, 46: 174-7.
7. RUIZ, M.; ESQUIUS, J.; BLAVIA, R.: Oat cell carcinoma of the esophagus. *Revista Esp Enferm Apar Dig*, 1989, 76: 475-8.
8. NICHOLS, G.L.; KELSON, D.P.: Small cell carcinoma of the esophagus. The Memorial Hospital experience, 1970 to 1987. *Cancer*, 1989, 64 : 1531-3.
9. ATTAR, B.M.; LEVENDOGLU, H.; RHEE, H.: Small cell carcinoma of the esophagus – report of the three cases and review of the literature. *Dig Dis Sci*, 1990, 35: 145-52.
10. MELO, C.R.; MELO, I.S.; CERSKI, L.T.: Small cell carcinoma of the esophagus. Clinicopathological and immunohistochemical findings in four cases. *Arq Gastroenterol*, 1993, 30: 52-7.
11. CALDWELL, C.B.; BAINS, M.S.; BURT, M.: Unusual malignant neoplasms of the esophagus. Oat cell carcinoma, melanoma and sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 101: 100-7.
12. MULDER, C.D.; GARDINER, G.; WEEKS, D.A.A.: Primary small cell carcinoma of the esophagus: case presentation and review of the literature. *Gastrointest Radiol*, 1991, 16, 5-10.

13. Mc FADDER, D.W.; RUDNICK, M.; TALOMINI, M.A.: Primary small cell carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg*, 1989, 47: 477-80.
14. FUJIWARA, Y.; NAKAGAWA, K.; TANAKA, T.: Small cell carcinoma of the esophagus combined with superficial esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*, 1996, 43: 1360-9.
15. SECO, J.L.; GARCIA, E.; SANCHEZ, J.: Undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus. *Rev Esp Enf Dig*, 1995, 87: 319-21.
16. PROCTOR, D.D.; FRASER, J.L.; MAMGAMO, M.M.: Small cell carcinoma of the esophagus in a patient with longstanding primary achalasia. *Am J Gastroenterol*, 1992, 87: 664-7.
17. CLARK, T.; LEË, M.J.; MUNK, P.L.: Primary small cell carcinoma of the esophagus with spontaneous esophageal perforation following chemotherapy. *Austr Radiol*, 1996, 40: 250-3.
18. BEYER, K.L.; MARSHALL, J.B.; DIAZ-AMAS, A.: Primary small cell carcinoma of the esophagus. Report of 11 cases and review of the literature. *J Clin Gastroenterol*, 1991, 13: 135-41.
19. LIU, Y.H.: Clinicopathologic and imunohistochemical study on 22 cases of small cell carcinoma of the esophagus. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih*, 1991, 13: 123-5.
20. SASAJIMA, K.; WATANATE, M.; ANDO, T.: Serum neuro specific enolase as a marker of small cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Gastroenterol*, 1990, 12: 384-8.
21. KOBAYASHI, H.; KOYAMA, S.; CHUGANJI, Y.: Combined treatment of esophageal small cell carcinoma with radiation and chemotherapy. *Gan No Rinsho*, 1990, 36: 824-30.
22. KAMPFE, V.; GARTNER, C.; WIDANA, K.: A rare primary small cell cancer of the esophagus. *Z Gesante Inn Med*, 1989, 44: 373-5.
23. PARAF, F.; SERRE, I.; SARFATI, E.: Carcinoma neuroendocrine of the esophagus. *Ann Chir*, 1990, 44: 249-51.
24. CASAS, F.; FARRUS, B.; DANIELS, M.: Six years follow-up of primary small cell carcinoma of the esophagus showing a complete response: a case report. *J Clin Oncol*, 1996, 26: 180-4.
25. TABBARA, I.A.; QUESENBERRY, P.J.; HAHN, S.S.: Treatment of small cell carcinoma with weekly combination chemotherapy. A pilot study. *Anticancer Res*, 1989, 189-92.
26. NISHIMAKI, T.; SUZUKI, T.; NAKAGAWA, S.: Tumor spread and outcome of treatment in primary esophageal small cell carcinoma. *J Surg Oncol*, 1997, 64: 1304.
27. MIMORI, K.; MORI, M.; KUWANO, H.: Hipertermochemoradiotherapy is effective for small cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol*, 1995, 59: 63-66.
28. DING, J.R.: Primary small cell carcinoma of the esophagus – report on 8 patients. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih*, 1992, 14: 222-4.
29. Mc CULLEN, M.; VYAS, S.K.; WINWOOD, P.J.: Long-term survival associated with metastatic small cell carcinoma of the esophagus treated by chemotherapy, autologous bone marrow transplantation and adjuvant radiation therapy. *Cancer*, 1994, 73 : 1-4.
30. DI FELICE, G.; DAL FANTE, M.; SPINELLI, P.: Small cell carcinoma of the esophagus, Treatment by endoscopy. *Surg Endosc*, 1990, 4: 110-21.
31. HUSSEIN, A M.; FEUN, L.G.; SRIDHAR, K.S.: Combination chemotherapy and radiotherapy for small cell carcinoma of the esophagus. A case report of long term survival and review of the literature. *Am J Clin Oncol*, 1990, 13 : 369-73.
32. GE, X.Z.: Surgical treatment of primary small cell carcinoma of the esophagus. Clinical analysis of 11 cases. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih*, 1992, 29: 753-4.