

Atipični karcinoid grkljana – prikaz slučaja

Atypical carcinoid of the larynx – case report

Stjepan Grabovac, Ivan Cikoja, Kristina Koščak, Jasna Begić*

Sažetak

Neuroendokrini karcinomi izuzetno su rijetki u području grkljana, a sukladno preporuci Svjetske zdravstvene organizacije podijeljeni su u tri grupe: tipični karcinoid – dobrodiferencirani neuroendokrini karcinom, atipični karcinoid – umjereno diferencirani neuroendokrini karcinom i sitno stanični neuroendokrini karcinom – slabo diferencirani neuroendokrini karcinom.

Važno je razlikovati svaki od ovih tumora zbog drugačijeg načina liječenja i prognoze. Atipični karcinoid je najčešći oblik ove vrste tumora u grkljanu. U pravilu je supraglotične lokalizacije s tendencijom lokalne invazije i metastaziranja.

Autori prikazuju slučaj atipičnog karcinoida lokaliziranog na lijevom ariepiglotičnom naboru kod 71-godišnjeg muškarca, patohistološku i imunohistokemijsku obradu: citokeratin, epitelijalni membranski antigen, kromogranin A i sinaptofizin. Tretman je uključio transoralnu endoskopsku resekciju tumora. Pacijent je nakon petogodišnjeg praćenja urednog lokalnog nalaza.

Ključne riječi: grkljan, atipični karcinoid, liječenje

Summary

Neuroendocrine carcinomas are very rare in the area of the larynx, and, according to the World Health Organisation, they are divided into three groups: typical carcinoid – well differentiated neuroendocrine carcinoma, atypical carcinoid tumour – moderately differentiated neuroendocrine carcinoma, and a small cell neuroendocrine carcinoma – poorly differentiated neuroendocrine carcinoma.

It is very important to differ the mentioned types of tumours because of different types of treatment and prognoses. The atypical carcinoid is the most common type of the larynx tumours and, as a rule, it is supraglottis located with a tendency to local invasion and metastases.

The authors show a case of atypical carcinoid localised on the left aryepiglottic fold of a 71-year-old male, pathohistological and immunohistochemical diagnostic analysis: cytokeratin, epithelial membrane antigen, chromogranin A, synaptophysin. The treatment includes transoral endoscopic resection of the tumour. The patient has been observed for five years and his findings are normal.

Key words: larynx, atypical carcinoid, medical treatment

Med Jad 2009;39(1-2):39-44

Uvod

Atipični karcinoid grkljana je rijedak neuroendokrini tumor koji se histološki, histogenetski i u skladu s biološkim ponašanjem svrstava u dvije velike skupine: karcinome i paragangliome.^{1,2}

Neuroendokrini karcinomi grkljana su prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji podijeljeni u tri podgrupe:

a) tipični karcinoid – dobro diferencirani neuroendokrini karcinom

b) atipični karcinoid – umjereno diferencirani neuroendokrini karcinom.

c) nediferencirani karcinom malih stanica.³

* **Opća bolnica Bjelovar**, Djelatnost za bolesti uha, nosa i grla (prim. mr. sc. Stjepan Grabovac, dr. med., Ivan Cikoja, dr. med., Kristina Koščak, dr. med.); Opća bolnica Bjelovar, Djelatnost za patologiju (Jasna Begić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Prim. mr. sc. Stjepan Grabovac, dr. med., specijalist otorinolaringolog, Opća bolnica Bjelovar, Djelatnost za bolesti uha, nosa i grla, Mihanovićeva 8, 43000 Bjelovar, e-mail adresa: stjepan.grabovac@bj.t-com.hr

Primljeno / *Received* 2007-12-20; Ispravljeno / *Revised* 2008-04-16; Prihvaćeno / *Accepted* 2008-12-15.

Svaki od ovih tumora različitog je biološkog ponašanja, što bitno utječe na način liječenja i konačan ishod bolesti. Atipični karcinoid je najčešći endokrini tumor u grkljanu, uglavnom supraglotične lokalizacije, sklon lokalnoj invaziji i metastaziranju. Više od 90% karcinoida smješteno je u probavnom sustavu, te čine 1,5% neoplazmi ovog trakta.⁴⁻¹⁰

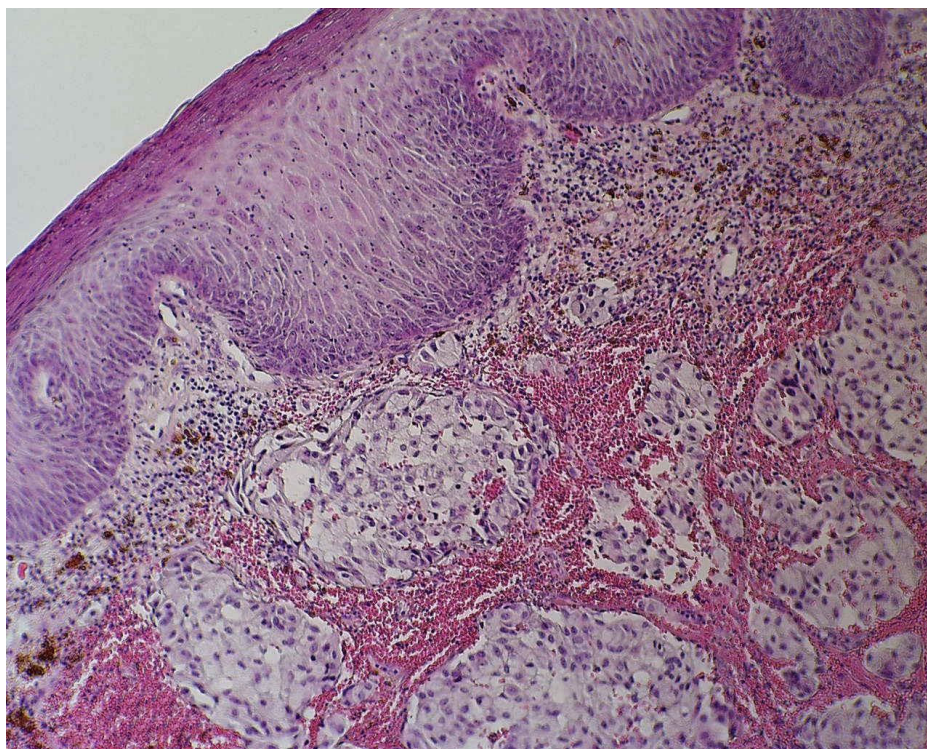
Danas se želi naglasiti njihova sposobnost lučenja bioaktivnih amina i polipeptida: serotonin, kateholamina, glikogena, gastrina, glukagona, bradikina, kalcitonina, hormona rasta i inzulina. Oni dovode do razvoja karcinoidnog sindroma koji je najčešći kod karcinoida tankog crijeva, dok je kod karcinoida grkljana vrlo rijedak.¹¹⁻¹⁴ U diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir paragangliom grkljana, ekstrapulmonarni plasmocitom, medularni karcinom štitnjače, sarkom, hemangiopericitom, acinus, stanični karcinom žljezda slinovnica, te zmatostanični mioblastom.¹⁵⁻¹⁸

Biološko ponašanje endokrinih tumora grkljana različito je od dobroćudnog, kao što je to slučaj kod tipičnog karcinoida, preko lokalno-invazivnog s mogućnošću metastaziranja kod atipičnog karcinoida, pa sve do ekstremno agresivnog ponašanja sitnostaničnog karcinoma, koji se biološki ponaša kao i karcinom pluća. Vremenski razdoblje preživljenja bolesnika s atipičnim karcinoidom grkljana izuzetno je varijabilno, od 4 mjeseca do 25 godina nakon inicijalne dijagnoze. Nakon kirurške terapije petogodišnje preživljenje kod karcinoida iznosi 48%, a desetogodišnje 30%.^{1,19-22}

Prikaz slučaja

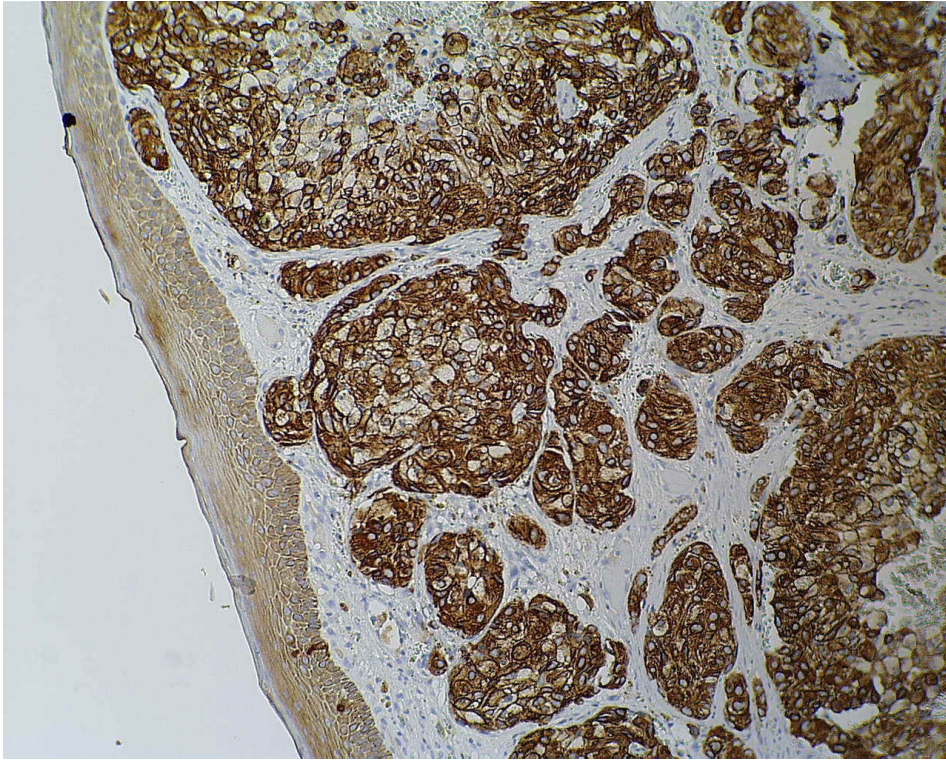
Muškarac star 71 godinu javio se u otorinolaringološku ambulantu zbog osjećaja "da nešto ima u grlu". Subjektivno se dobro osjeća. Ne puši, ne konzumira alkohol, a do javljanja nije teže bolovao. Indirektnom laringoskopijom i endoskopijom s fleksibilnim nazolaringoskopom, na lijevom ariepiglotičnom naboru, bliže interaritenoidnoj incizuri bila je vidljiva tamnoljubičasta, okruglasta tvorba, intaktne površine oko 15 mm promjera, koja je pri respiraciji flotirala i dijelom zaklanjala pogled na glasiljke. Ostali otorinolaringološki i UZV nalaz vrata bio je uredan. U endotrahealnoj anesteziji putem direktne laringomikroskopije odstranili smo tvorbu klinički do u zdravo tkivo. Mjesto odstranjenja nije jače krvarilo a tvorba se pod prstima doimala dosta čvrstom i solidnom. Poslijeoperacijski tijek protekao je uredno.

Iz patohistološkog nalaza vidljivo je da se na površini tumora nalazi žarišno ulcerirana sluznica s višeslojnim pločastim, blago do umjereno displastičnim epitelom. Subepitelijalno tvorba je građena od solidnih nakupina i gnijezda krupnijih tumorskih stanica poredanih u takozvane "pseudocell ball" formacije, između kojih se nalazi nježna dobro vaskularizirana stroma (Slika 1.) Na osnovu ovih histoloških karakteristika učinjena je daljnja imunohistokemijska obrada, pri čemu opisane tumorske stanice pokazuju reaktivnost na citokeratin (Slika 2.), epitelijalni membranski antigen (Slika 3.), kromogranin A (Slika 4.), te sinaptofizin (Slika 5).

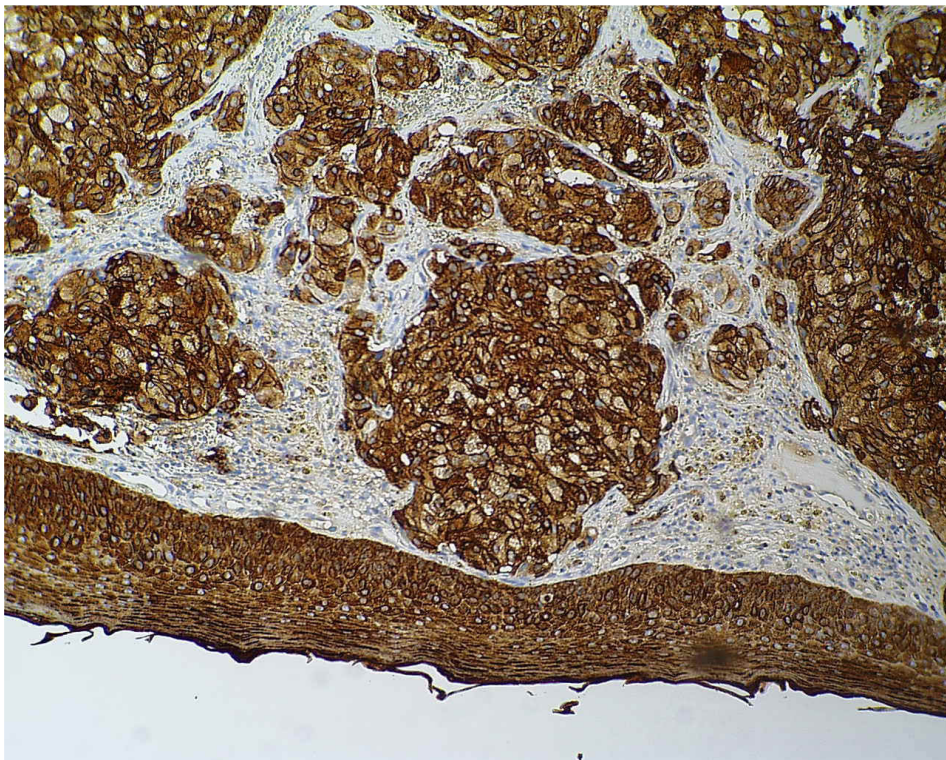


Slika 1. Epitel na površini tumora pokazuje blagu do umjerenu displaziju. Tumorske stanice s eozinofilnom do amfofilnom citoplazmom i "pseudo-Zellballen" formacije u atipičnom karcinoidu grkljana, H&E x200.

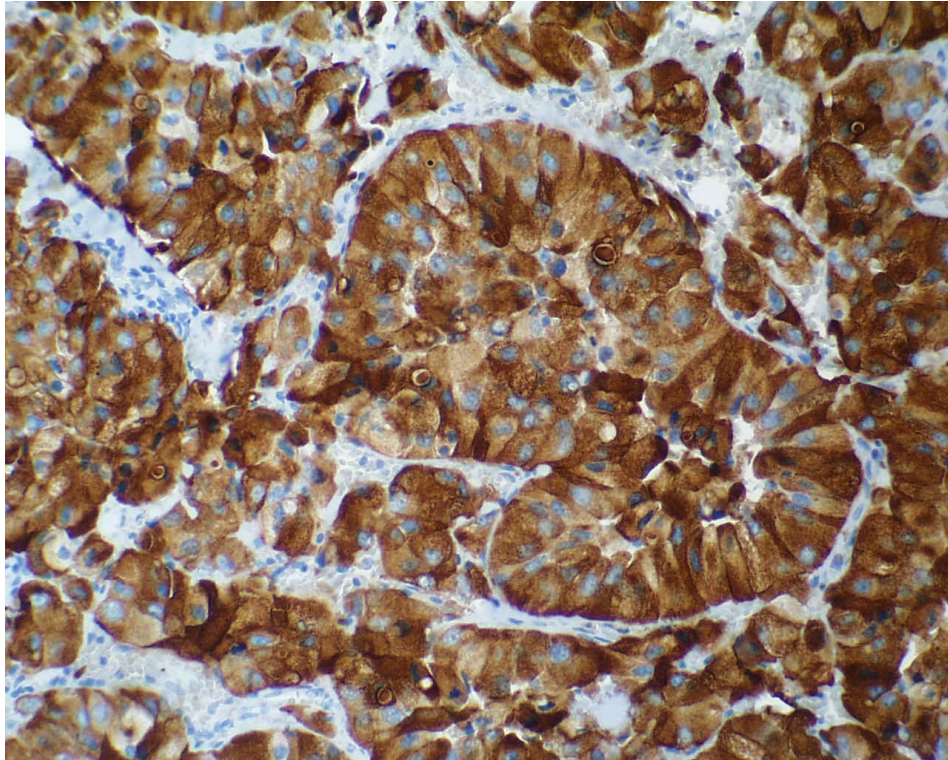
Figure 1. The epithelium on the surface of the tumour showing mild to moderate dysplasia. Tumor cells with eosinophil to amphophil cytoplasm and "pseudo-Zellballen" formations at an atypical larynx carcinoid, H&E x200.



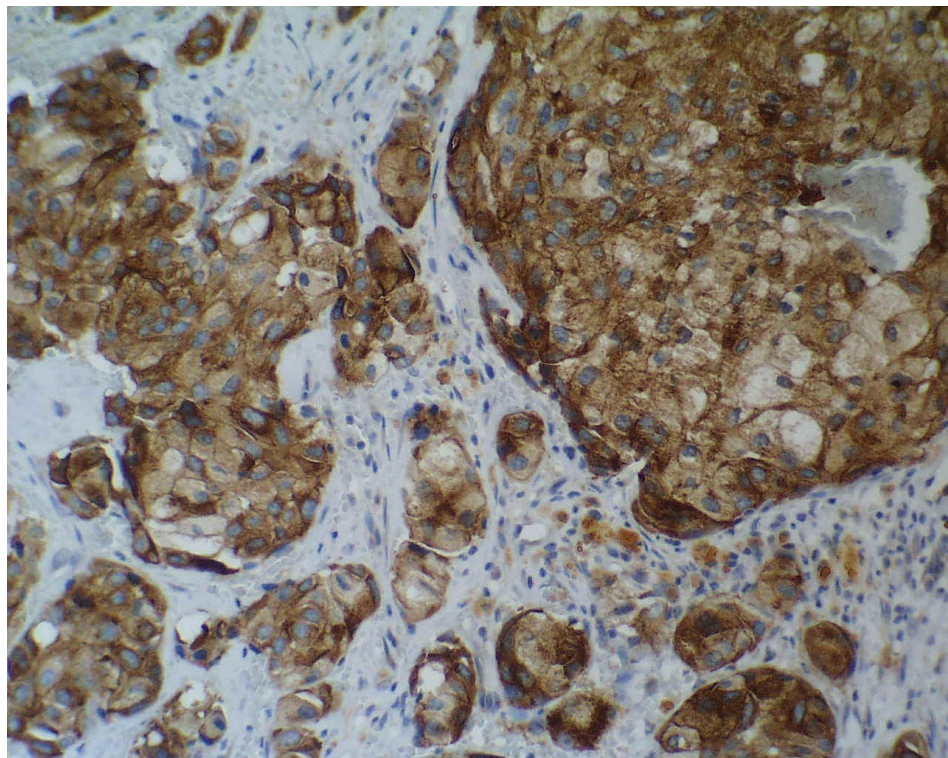
Slika 2. Imunohistokemijski tumorske stanice pokazuju reaktivnost na Citokeratin, x100.
Figure 2. Immunohistochemical tumours cells show reaction to Cytokeratin, x100.



Slika 3. Iminohistokemijski tumorske stanice pokazuju reaktivnost na Epitelni membranski antigen, x100.
Figure 3. Immunohistochemical tumours cells show reaction to Epithelial membrane antigen, x100.



Slika 4. Imunohistokemijski tumorske stanice pokazuju reaktivnost na KromograninA, x200.
Figure 4. Immunohistochemical tumours cells show reaction to Chromogranin A, x200.



Slika 5. Imunohistokemijski tumorske stanice pokazuju reaktivnost na Sinaptofizin, x100.
Figure 5. Immunohistochemical tumour cells show reaction to Synaptophysin, x100

Zbog mogućeg postojanja druge istodobne novotvorine, kao i zbog mogućnosti metastaziranja, kod bolesnika je učinjena dodatna gastroenterološka obrada koja nije pokazala postojanje druge novotvorine niti prisutnost kateholaminskih metabolita u urinu. Bolesniku je predočeno o kakovom se tumoru radi. Kao daljnje liječenje predložena je poštedna operacija grkljana s istostranom disekcijom vrata, no pacijent odbija operaciju.

Pet godina nakon odstranjenja tumora lokoregionalni nalaz je uredan.

Rasprava

Karcinoid se javlja u 0,6% svih tumora grkljana i na ovoj lokalizaciji je uvijek zloćudan. Ferlito 1976. godine, u razdoblju od 10 godina, između 2052 malignoma grkljana i ždrijela nalazi 1605 karcinoma pločastih stanica (83,5%) i samo jedan karcinoid (0,05%), što govori o izuzetnoj rijetkosti ovog tumora.²³ U pravilu je supraglotičke lokalizacije i to u muškaraca šezdesetih i sedamdesetih godina života.^{1,11,22}

Kirurški zahvat metoda je izbora u liječenju atipičnog karcinoida grkljana. Većina autora predlaže odstranjenje cijelog grkljana, ali moguće su i poštedne operacije. Elektivna disekcija se preporučuje kod klinički negativnog vrata, odnosno terapijska u slučaju postojanja regionalnih metastaza. Kod malih tumora, uz strogo poštivanje onkoloških principa, moguće je tumor odstraniti kroz usta klasičnom direktnom laringomikroskopijom ili uz upotrebu lasera, također s dobrim rezultatima.²⁴⁻²⁷

Kemoterapija se, kao način liječenja nije pokazala uspješnom kod atipičnog karcinoida grkljana.^{1,7,11}

Iako je tumor i radiorezistentan, u literaturi je opisan bolesnik izliječen samo primarnom radioterapijom.²¹

U liječenju atipičnog karcinoida grkljana, čak i kada je tumor lokalno ograničen i malen, ranije su predlagane dosta radikalne operacije. U novijoj literaturi, čak i u liječenju lokalnog recidiva, prevladava minimalno invazivna kirurugija.²⁴

Iako se ne mogu donositi zaključci na osnovi jednog bolesnika, pokazali smo da se tumor može izliječiti i minimalno invazivnim kirurškim zahvatom, ako se pritom držimo onkoloških principa. Još je važnije da smo poštivali volju bolesnika i liječili njega, a ne samo tumor. Prikazani bolesnik je već 5 godina bez znakova bolesti. Na kontrole redovito dolazi, jer su u literaturi opisani recidivi i 10 godina nakon odstranjenja tumora.¹⁻²

Zaključak

Atipični karcinoid grkljana je rijedak tumor koji se svrstava u skupinu neuroendokrinih tumora. Za postavljanje dijagnoze bitna je imunohistokemijska obrada. Liječi se kirurški. U odabiru vrste i opsega kirurškog zahvata valja poštovati onkološke principe.

Literatura

1. Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: advances in identification, understanding and management. *Oral Oncol.* 2006; 42:770-88.
2. Hoff M, Kramp B. Neuroendocrine tumors of the larynx. *Laryngo-Rhino-Otologie.* 2000;79:573-8.
3. Shanmugaratnam K, Sobin LH. The World Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. *Cancer.* 1993;71:2689-97.
4. Gillenwater A, Lewin J, Roberts D, El-naggar A. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma (atypical carcinoid) of the larynx: a clinically aggressive tumor. *Laryngoscope.* 2005;115:1191-5.
5. Myssiorek D, Rinaldo A, Barnes L, Ferlito A. Laryngeal paraganglioma: an updated critical review. *Acta Otolaryngol.* 2004;124:995-9.
6. Chung JH, Lee SS, Shim YS, Kim SY, Nam SY, Kim DH, Cho KJ. A study of moderately differentiated neuroendocrine carcinomas of the larynx and an examination of non-neoplastic larynx tissue for neuroendocrine cells. *Laryngoscope.* 2004;114:1264-70.
7. Bapat U, Mackinnon NA, Spencer MG. Carcinoid tumours of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262:194-7.
8. Alujević A, Jurić G, Separović R, Kruslin B. Unusual features of metastatic atypical carcinoid of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1998;255:318-21.
9. Overholt SM, Donovan DT, Schwartz MR, Laucirica R, GreenLK, Alford BR. Neuroendocrine neoplasms of the larynx. *Laryngoscope.* 1995;105:789-94.
10. Salim SA, Milroy CM, Rode J, Corrin B, Hamid Q. Immunocytochemical characterization of neuroendocrine tumours of the larynx. *Histopathology.* 1993; 23:69-73.
11. Ferlito A, Barnes L, Rinaldo A, Gnepp DR, Milroy CM. A review of neuroendocrine neoplasms of the larynx: update on diagnosis and treatment. *J Laryngol Otol.* 1998;112:827-34.
12. Ferlito A, Milroy CM, Barnes L, Wenig BM, Silver CE. Laryngeal paraganglioma versus atypical carcinoid tumor. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104: 78-83.
13. Batsakis JG, El-Naggar AK, Luna MA. Neuroendocrine tumors of larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992;101:710-14.
14. Dictor M, Tennval J, Akerman M. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma (atypical carcinoid) of the supraglottic larynx. A report of two

- cases including immunohistochemistry and aspiration cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 1992;116:253-57.
15. Ferlito A, Barnes L, Wenig BM. Identification, classification, treatment and prognosis of laryngeal paraganglioma. Review of the literature and eight new cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994;103:525-536.
 16. Logue JP, Banerjee SS, Path MC, Slevin NJ, Vasanthan S. Neuroendocrine carcinomas of the larynx. *J Laryngol Otol.* 1991;105:1031-1035.
 17. Milroy CM, Rode J, Moss E. Laryngeal paragangliomas and neuroendocrine carcinomas. *Histopathology.* 1991;18:201-209.
 18. Dieler R, Daemrich J. Immunohistochemical and fine structural characterization of primary carcinoid tumors of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1995;252:229-235.
 19. Cuzzourt JC, Pezold JC, Dunn CW. Typical carcinoid tumor of the larynx. *Ear, Nose, Journal.* 2002;81:40-3.
 20. Schmidt U, Metz KA, Schrader M, Leder LD. Well differentiated (oncocytoid) neuroendocrine carcinoma of the larynx with multiple skin metastases: a brief report. *J Laryngol Otol.* 1994;108:272-274.
 21. Barnes L. Paraganglioma of the larynx. A critical review of the literature. *ORL J Otolaryngol Relat Spec.* 1991;53:220-224.
 22. Ferlito A, Rosai J. Terminology and classification of neuroendocrine neoplasms of the larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1991;53:185-187.
 23. Ferlito A. Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. Pathologic aspects of 2052 malignant neoplasms diagnosed at the ORL Department of Padua University from 1966 to 1976. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1976; 342:1-88.
 24. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Minimally invasive surgery for recurrent neuroendocrine carcinoma of the supraglottic larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256:242-6.
 25. Chang KP, Lee LY, Yeh AR, Dai TS, Hao SP. Endoscopic CO2 laser surgery for an atypical carcinoid tumor of the epiglottis masquerading as supraglottic cyst. *Head Necks.* 2005;27:1004-7.
 26. Piazza C, Giudice M, Berlucchi M, Peretti G, Antonelli AR. Atypical carcinoid tumor of the larynx treated with CO2 laser excision: case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003;23:43-6.
 27. Del Gaudio JM, Muller S. Diagnosis and treatment of supraglottic laryngeal paraganglioma: report of a case. *Head Neck.* 2004;26:94-8