

# Quimio-Radioterapia em carcinoma tipo "Oat Cell" do esôfago

## *Chemoradiotherapy in Oat Cell carcinoma of esophagus*

JULIÃO, A.C.M.<sup>1</sup>, SERRANO, S.V.<sup>1</sup>, BARROS, C.J.<sup>2</sup>, BRUNALDI, J. E.<sup>2</sup>, CAMPOS, J.C.C.<sup>3</sup>, KAZAVA, D.K.<sup>3</sup>

**Unitermos:** Oat cel esôfago - Quimioterapia - Oat Cell esôfago - Radioterapia. Endoscopia esofágica. Carcinoma indiferenciado - pequenas células

**Key Words:** Small Cell Carcinoma. Oat Cell Carcinoma esophagus - Chemotherapy Radiotherapy. Esophagus endoscopy. Oat cell Carcinoma esophagus.

**Resumo:** É relatado um caso de um paciente com carcinoma indiferenciado de pequenas células originário no esôfago que foi tratado com quimio-radioterapia. Durante a quimioterapia de indução com Ciclofosfamida, Epirrubicina e Etoposide houve desaparecimento completo da neoplasia. A radioterapia foi utilizada para consolidação da resposta. Dois anos e meio após diagnóstico o paciente foi a óbito após desenvolvimento de múltiplas metástases.

### Introdução

Em nosso meio, o câncer de esôfago tem incidência alta em pacientes do sexo masculino correspondendo a 4,3% das neoplasias que afligem este grupo.

A incidência entre homens e mulheres guarda uma relação de aproximadamente 3,4: 1<sup>(1)</sup>. Esta neoplasia está relacionada com a ingestão de bebidas alcoólicas, bebidas quentes e também com uso do tabaco. A grande maioria desses tumores, 98% dos casos, têm histologia do tipo carcinoma epidermóide enquanto que os demais tipos histológicos correspondem apenas a 2% dos casos.

Carcinoma tipo "oat cell" em esôfago é raro, tendo sido descrito pela primeira vez em 1952 por McKeown<sup>(4)</sup>. Até 1984 haviam sido relatados 64 casos de tumores desse tipo. Autores americanos relatam uma incidência de 1% para tumores esofágicos tipo "oat cell" enquanto que para autores japoneses tal incidência chega a 9%<sup>(3)</sup>. Em nosso meio, segundo dados publicados em 1982, pela Campanha Nacional de Combate ao Câncer no período de 1976 a 1980 não

foram descritos casos de carcinoma indiferenciado de células pequenas no esôfago<sup>(1)</sup>.

Entre os casos relatados na literatura, até 1984, encontrou-se aproximadamente 5% dos casos em terço superior, 40% em terço médio e 45% em terço inferior. A idade média foi de 64,5 anos, com limite inferior de 29 anos e superior de 88 anos. Ao contrário do relatado em neoplasias do tipo "oat cell" em pulmão a incidência deste tipo histológico em esôfago é semelhante em pacientes do sexo feminino e masculino<sup>(2)</sup>.

Histologicamente, as células encontradas em tumores "oat cell" de esôfago apresentam em seu citoplasma argirofilia e ao exame de sua ultra-estrutura são encontrados grânulos neurosecretórios. A presença de células argirofílicas em mucosa esofágica normal corrobora a hipótese de que o carcinoma "oat cell" de esôfago se origina dessas células APUD<sup>(8)</sup>. Também se aventa a hipótese de que estruturas traqueo-brônquicas sequestradas dentro da parede esofágica poderiam dar origem a estas lesões<sup>(2)</sup>.

A terapia dessas lesões é muito controversa dado o pequeno número de casos relatados na literatura. Kelsen e cols.<sup>(5)</sup> preconizam o uso de quimio-radioterapia em função de bom resultado obtido com estas modalidades terapêuticas. Outros autores defendem ressecções dessas neoplasias fundamentados em maiores sobrevidas obtidas com essa forma de terapia<sup>(3)</sup>. O estabelecimento de protocolos de estudo para este tipo de tumor é importante para se definir a modalidade ideal de tratamento para neoplasias do tipo "oat cell" no esôfago.

Trabalho realizado no Instituto Oncológico de Ribeirão Preto.

1- Do Instituto Oncológico de Ribeirão Preto.

2- Da Clínica Gastroenterológica de Ribeirão Preto.

3- Do Laboratório de Patologia Cirúrgica e Citopatologia.



Relato de Caso

Paciente de 72 anos, masculino, branco, foi admitido no Instituto Oncológico de Ribeirão Preto em junho de 1987, após ter sido diagnosticado um tumor em esôfago durante investigação de disfagia e odinofagia, sem perda de peso. Os sintomas tiveram início 3 meses antes do diagnóstico. Havia antecedente de consumo de fumo em quantidade moderada, mas não de ingestão de bebidas alcoólicas. No exame físico não foi encontrada nenhuma anormalidade além de leve hipertensão arterial. Radiografia de tórax era normal e estudo contrastado do esôfago mostrava irregularidade em mucosa envolvendo parte dos terços médio e inferior.

A endoscopia revelou lesão ulcerada com grande necrose central e bordas elevadas que se iniciava a 30cm da arcada dentária superior e se estendia pelas paredes anterolaterais, até a cárdia (fig.1). Foram retiradas oito amostras de tecidos para exame histológico. Este revelou mucosa esofágica infiltrada por neoplasia maligna de pequenas células redondas e alongadas com citoplasma escasso e núcleo denso, estando dispostas difusamente e em blocos separados por cório fibroso (fig.2). A pesquisa de grânulos argirófilos pelo método de Grimelius foi positiva (fig.3). Exames para estadiamento clínico do paciente mostraram, ao ultra-som, ausência de metástases em abdômen; valores de LDH, fosfatase alcalina, proteinograma, creatinina, leucograma e hemoglobina dentro da normalidade.

Iniciado tratamento quimioterápico em junho de 1987 sendo utilizado, como indução: Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup> dia 1, Epirrubicina 40mg/m<sup>2</sup> dia 1 e VP-16 50mg/m<sup>2</sup> por 5 dias. Após 3 ciclos de quimioterapia novos estudos endoscópico e radiológico foram realizados não sendo mais encontrada neoplasia em atividade, macro e microscopicamente (fig.4).

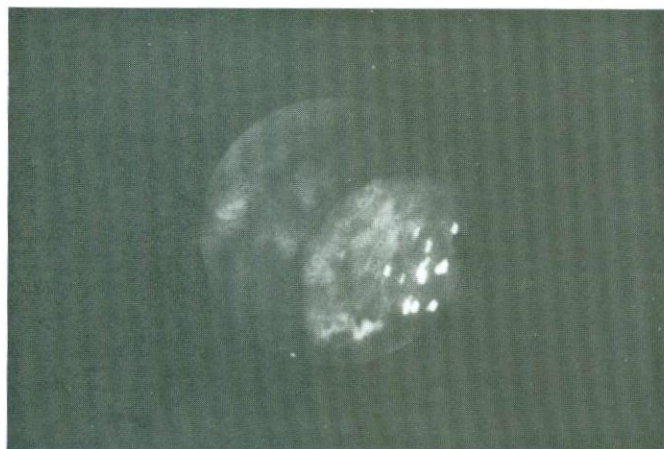


Fig.1: Detalhe endoscópico da lesão ulcerada em esôfago.

O paciente submetido à radioterapia ao nível de mediastino e região epigástrica na dose de 30 Gy (2 cGy/dia).

Quimioterapia de manutenção foi iniciada utilizando-se Vincristina 1,5mg dia 1, Epirrubicina 60mg/m<sup>2</sup> dia 1 e Ciclofosfamida 1g/m<sup>2</sup> dia 1 em ciclos mensais, por seis meses. Completado esse período foi realizada nova endoscopia que não mostrou lesão residual.

O paciente ficou assintomático por 4 meses, surgindo após esse tempo, novamente disfagia sendo comprovada radiolo-

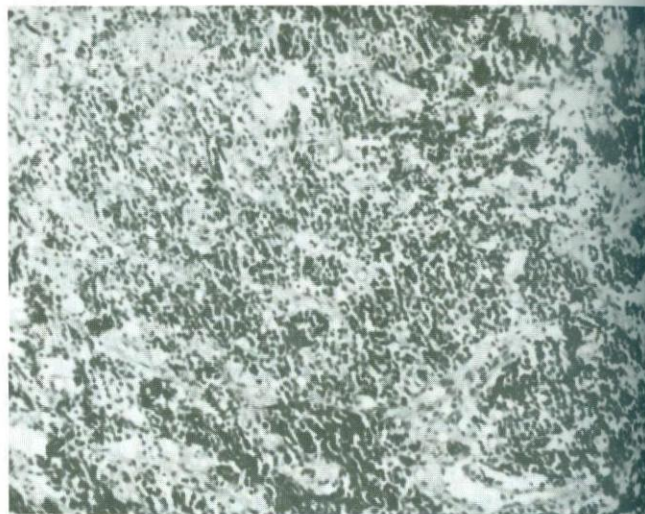


Fig.2: Achado microscópico de pequenas células redondas e alongadas, notando-se citoplasma escasso e núcleo denso.

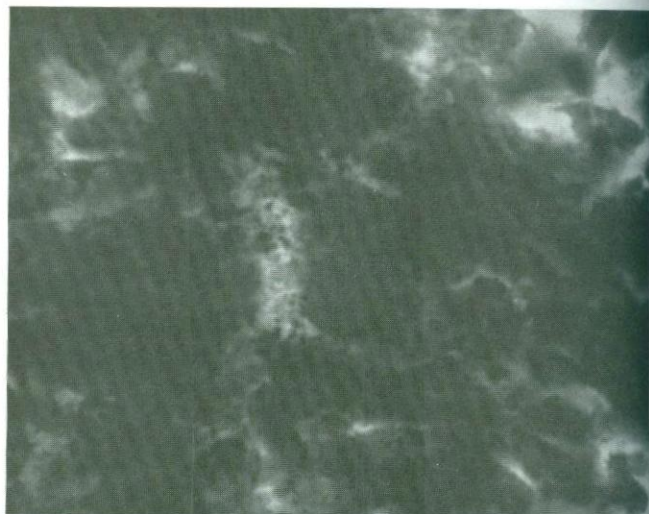


Fig.3: Demonstração da presença de grânulos argirófilos pelo método de Grimelius.

gicamente e por endoscopia a recidiva da neoplasia logo abaixo do esfíncter superior nas paredes lateral esquerda e posterior. Nova radioterapia, na dose de 30 Gy, permitiu o controle da área de recidiva. Após 5 meses o paciente teve grande perda de peso associada à volta de intensa disfagia. Foi comprovada recidiva da moléstia ao nível de cárdia e fundo gástrico.

O reestadiamento da doença mostrava presença de sítios metastáticos em adrenais e linfonodos retroperitoniais na altura do pâncreas. Foi proposta quimioterapia sistêmica em função da recidiva estar próxima da área previamente submetida à irradiação e também devido à disseminação da moléstia. O paciente não aceitou nenhuma terapia adicional. Aproximadamente 3 meses após o paciente foi a óbito por caquexia tumoral. O tempo de sobrevida global foi de 2 anos e seis meses.



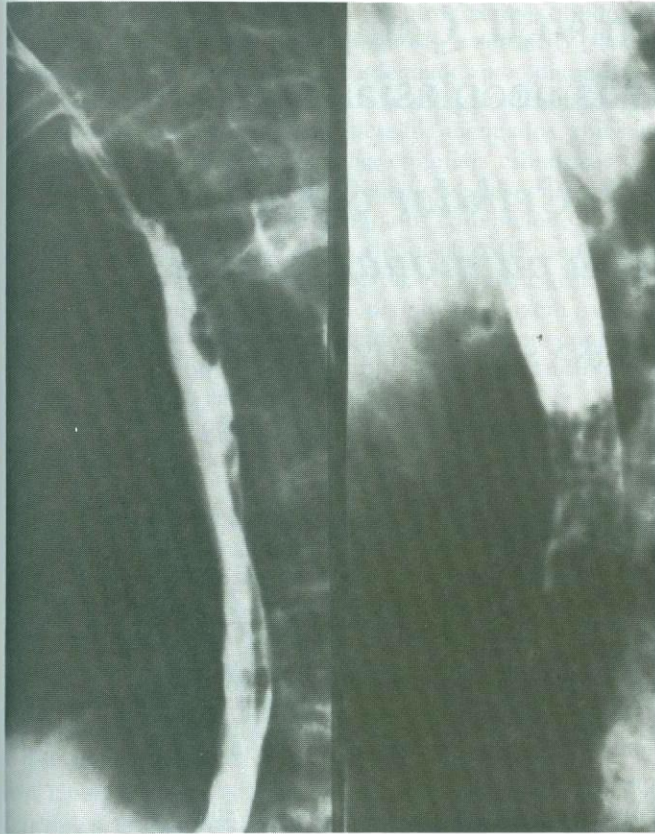


Fig.4: Estudo radiológico mostrando restituição completa do trânsito esofágico após 3 ciclos de quimioterapia.

#### Discussão:

Tem sido reconhecido recentemente que tumores do tipo "oat cell" se originam de células argirófilas, também denominadas tipo APUD. Tais lesões, apesar de serem pouco frequentes, têm incidência crescente principalmente no Japão<sup>(3)</sup>. No caso descrito foram encontradas características histológicas importantes para o preenchimento dos critérios diagnósticos de tumores tipo "oat cell" derivados de células APUD, incluindo a presença de grânulos argirófilos.

Pouca informação tem sido dada à respeito de determinados aspectos clínicos dessas neoplasias. Bioimuno e radioimunoensaio revelam a presença de grandes concentrações teciduais de ACTH em 4 de 5 casos onde foi dosado. Nesses casos não se encontrou manifestação de hiperfunção adrenocortical<sup>(3)</sup>.

Embora o número de casos descritos na literatura seja pequeno, chama a atenção o fato dessa neoplasia apresentar um comportamento agressivo semelhante às neoplasias do tipo "oat cell" de origem em outros sítios, com disseminação precoce para linfonodos, fígado, adrenais, pulmões, cérebro e rins. É relatada sobrevida média de 6 meses entre o diagnóstico e tratamento dessas neoplasias<sup>(4)</sup>.

A quimiosensibilidade das células que compõem esta neoplasia já foi demonstrada em câncer de pulmão do tipo "oat cell". O uso de quimioterapia sistêmica agressiva pode melhorar o prognóstico das neoplasias do tipo "oat cell" no esôfago o que foi demonstrado no relato deste caso onde a sobrevida foi superior a 2 anos.

A boa resposta local com uso de quimioterapia e radioterapia e a disseminação metastática à distância levam à não adoção de procedimentos cirúrgicos como medida terapêutica para esta neoplasia<sup>(5)</sup>. No caso descrito empregamos poliquimioterapia de indução com Ciclofosfamida, Epirrubicina e VP-16, com bom controle local da neoplasia após o terceiro ciclo quando já não se detectava mais lesão ativa no esôfago. A radioterapia foi indicada como arma de consolidação terapêutica. As recidivas, principalmente em limites dos campos de radioterapia nos levam a preconizar o emprego de áreas de irradiação extensas, de preferência abrangendo todo o órgão independentemente de achado endoscópico prévio. O fato de não ter surgido recidiva dentro da área de radioterapia vai de encontro à constatação de que o uso combinado ou mesmo seqüencial de quimioterapia e radioterapia em esquemas semelhantes aos empregados em neoplasias do tipo "oat cell" de pulmão, pode ser efetivo no controle desse tipo de tumor no esôfago<sup>(6)</sup>.

#### Summary

*The authors report a case of oat-cell carcinoma of the esophagus. The patient was staged in similar way to that employed in oat cell carcinoma of the lung. The treatment was multimodal with chemotherapy in sequential way. The patient lived more than 2 years.*

#### Referências Bibliográficas

- 1- Câncer no Brasil: dados histopatológicos. Brasília, Campanha Nacional de Combate ao Câncer Ministério da Saúde, 1982.
- 2- IBRAHIM, N.B.N; BRIGGS, J.C.; CORBISHLEY, C.M. - Extrapulmonary oat cell carcinoma. *Câncer*, 54:1645-1661, 1989.
- 3- HSCII, H. Small-Cell Carcinoma of the Esophagus: a case treated by chemotherapy. *Endoscopy*, 19:31-33, 1987.
- 4- IMAI, T.; SANNOHE, Y.; OKANO, H. Oat cell carcinoma (Apudoma) of the esophagus. *Câncer*, 41:358-364, 1978.
- 5- KELSEN, D.P.; WESTON, E.; KURTZ, R.; CVITKOVIC, E.; LIEBERMAN, P.; GOLBEY, R.B. - Small-cell carcinoma of the esophagus. *Câncer*, 45: 1558-1561, 1980.
- 6- NICHOLS, G.L. & KELSEN, D.P. - Small cell carcinoma of the esophagus. *Câncer*, 64:1531-1533, 1989.
- 7- PERRY, M.C.; EATON, W.L.; PROPERT, K.J.; WARE, J.H.; ZIMMER, B.; CHAIHIAN, A.P.; SKARIN, A.; CAREY, R.W.; KREISMAN, H.; FAULKNER, C.; COMIS, R. AND GREEN, M.R. - Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl. J. Med.*, 316:912-918, 1987.
- 8- REID, H.A.S.; RICHARDSON, W.W.; CORRIN, B. - Oat cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*, 45:2342-2347, 1980.