



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RAQUEL MAGALHÃES MARTINS

Carcinoma Faringolaríngeo: a propósito de um caso clínico

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE OTORRINOLARINGOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO CARLOS EVA MIGUÉIS
DR. JORGE MIGUEL EVA MIGUÉIS

ABRIL/2021

CARCINOMA FARINGOLARÍNGEO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO
PHARYNGOLARYNGEAL CARCINOMA: A CASE REPORT

Autores: Ana Raquel Magalhães Martins¹; Jorge Miguel Eva Miguéis²; Joana Lúcia Parente Gonçalves²; António Carlos Eva Miguéis^{1,2}.

Afilições:

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Morada institucional e endereço de correio eletrónico do autor correspondente:

António Carlos Eva Miguéis

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra

amigueis@fmed.uc.pt

ÍNDICE

Resumo	1
Abstract	2
Lista de abreviaturas	3
Introdução	4
Caso clínico	6
Discussão	11
Conclusão	13
Agradecimentos	14
Referências bibliográficas	15
Consentimento informado	17

RESUMO

Histologicamente, o carcinoma de células escamosas (CE) representa mais de 90% dos carcinomas da cabeça e do pescoço (CP), contrariamente aos tumores neuroendócrinos (NE), que têm uma incidência muito baixa, podendo, de acordo com o grau de diferenciação histológica, ter um curso muito agressivo. Os carcinomas de componente mista são muito raros, e definem-se por apresentarem dois tipos histológicos distintos que parecem fundir-se na mesma massa tumoral. Este é o primeiro caso de um carcinoma combinado, com metastização associada, que evoluiu favoravelmente, apesar da não conclusão do tratamento proposto.

Neste estudo, relata-se o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 53 anos, com hábitos tabágicos e alcoólicos marcados, que, em 2004, foi diagnosticado com um carcinoma faringolaríngeo combinado de CE/NE, estadiado em cT2N0M1, por metastização pulmonar. O doente cumpriu 1ª linha de quimioterapia, com uma associação de Cisplatina e 5-Flúor-Uracilo. Por persistência de metastização pulmonar, foi proposta 2ª linha quimioterapêutica, que o mesmo recusou. O doente manteve seguimento periódico em consulta por 7 anos, sem evidência de doença neoplásica local e à distância e com excelente estado geral. Em 2012, confirmou-se recorrência tumoral local e à distância, tendo sido realizada 1 linha de quimioterapia com os mesmos citostáticos. O doente mantém seguimento periódico desde há 8 anos, sem evidência de retoma da doença neoplásica.

É possível que a quimioterapia à base de platina possa ser uma estratégia potencialmente curativa nestes casos, embora sejam ainda necessários mais estudos, que poderão permitir a adoção de critérios diagnósticos e terapêuticos uniformes.

Palavras-chave: Neoplasias da Hipofaringe; Neoplasias da Cabeça e do Pescoço; Neoplasias da Laringe; Tumores Neuroendócrinos; Neoplasias das Células Escamosas.

ABSTRACT

Histologically, squamous cell carcinoma (SC) represents more than 90% of head and neck carcinomas (HN), unlike neuroendocrine tumors (NE), which have a very low incidence and, depending on the degree of histological differentiation, they can have a very aggressive course. Mixed component carcinomas are very rare and they are defined by having two distinct histological types that appear to merge into the same tumor mass. This is the first case of a combined carcinoma, with metastases, which has evolved favorably, despite the non-completion of the proposed treatment.

In this study, we report a clinical case of a 53-year-old male patient, with marked smoking and alcoholic habits, who, in 2004, was diagnosed with a combined pharyngolaryngeal carcinoma of SE/NE, cT2N0M1, with pulmonary metastases. The patient completed the first line of chemotherapy, with an association of Cisplatin and 5-Fluorine-Uracil. Due to persistent pulmonary metastasis, a second chemotherapeutic line was proposed, which he refused. The patient had a periodic clinical follow-up for 7 years, with no evidence of local or distant neoplastic disease and with excellent general condition. In 2012, local and distant tumor recurrence was confirmed, and 1 line of chemotherapy was performed with the same cytostatics. The patient has had periodic follow-up for 8 years, with no evidence of recurrence.

It is possible that platinum-based chemotherapy may be a potentially curative strategy in these cases, although further studies are needed, which may allow the adoption of uniform diagnostic and therapeutic criteria.

Key words: Hypopharyngeal Neoplasms; Head and Neck Neoplasms; Laryngeal Neoplasms; Neuroendocrine Tumors; Neoplasms, Squamous Cell.

LISTA DE ABREVIATURAS

CP: Cabeça e Pescoço

CE: Células Escamosas

HPV: Papiloma Vírus Humano

NE: Neuroendócrino

SU: Serviço de Urgência

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

EO: Exame Objetivo

ALT: Alanina Aminotransferase

AST: Aspartato Aminotransferase

TC: Tomografia Computorizada

AJCC: American Joint Committee on Cancer

QT: Quimioterapia

ORL: Otorrinolaringologia/Otorrinolaringológica

IMC: Índice de Massa Corporal

INTRODUÇÃO

Em 2018, em todo o mundo, surgiram 890 mil novos casos de Cancro da Cabeça e Pescoço (CP). (1) Histologicamente, o Carcinoma de Células Escamosas (CE) é o tipo histológico mais frequente, estando presente em mais de 90% dos casos (2), tornando-o na 7ª neoplasia maligna mais comum em todo o mundo, com uma incidência anual de 700 mil novos casos/ano. (3)

Os principais fatores considerados na gênese deste tipo histológico são o tabagismo e o etilismo crônico, que exibem efeito sinérgico mutagénico (3,4), e o Papiloma Vírus Humano (HPV). (3) O carcinoma de CE da CP tem um pico de incidência entre a 6ª e a 7ª décadas de vida, sendo os homens mais afetados, relativamente às mulheres, com um rácio 3:1. (5)

Os carcinomas de CE da laringe apresentam uma elevada incidência, seguindo-se, de entre outros, os carcinomas de CE da hipofaringe (3,6). Ambos apresentam uma elevada morbimortalidade e um prognóstico reservado (7,8), embora os carcinomas da hipofaringe apresentem um pior prognóstico relativamente às restantes localizações faringolaríngeas. (5) As razões implicadas são múltiplas, e incluem a sua apresentação clínica tardia, que implica que os tumores atinjam estádios mais avançados aquando do diagnóstico; natureza agressiva da doença com tendência à extensão para estruturas adjacentes; tendência para extensão submucosa; metastização ganglionar regional precoce e alta incidência de metástases à distância. (9) Na hipofaringe, os seios piriformes são a localização mais frequentemente afetada pelo carcinoma de CE, representando 60% dos casos. (5,10)

Conceptualmente, é fulcral reconhecer que a laringe e a hipofaringe estão tão relacionadas anatomicamente que se torna impossível compreender a anatomofisiologia de um destes órgãos sem conhecer o outro. (5) Não raras vezes, a massa tumoral presente no seio piriforme pode estender-se e envolver a laringe, geralmente na inserção da prega aritenoepiglótica, ao nível da cartilagem aritenoide. (5,10)

A coexistência de dois componentes histológicos distintos numa neoplasia da CP é um fenómeno conhecido, mas muito raro (11,12). Atualmente, não existe ainda nenhuma classificação para carcinomas combinados ou mistos da CP, embora alguns autores os tentem descrever como sendo neoplasias em que qualquer um dos componentes histológicos presentes deve representar pelo menos 30% da lesão. (13) Devido à raridade desta ocorrência, a fisiopatologia da mesma ainda não é conhecida, o que se traduz em várias indecisões no rigor do diagnóstico, terapêutica e prognóstico. (12)

Neste trabalho, relata-se um caso de um doente com carcinoma combinado faringolaríngeo com metástases pulmonares associadas, em que um carcinoma de CE parece fundir-se com um carcinoma Neuroendócrino (NE).

A incidência de carcinomas NE na região laríngea é de apenas 0,5% (12), apresentando-se, da mesma forma, muito raras vezes na hipofaringe. (14)

Os carcinomas NE afetam 3 vezes mais o género masculino, tendo um pico de incidência na 7ª década de vida. O tabagismo é um fator de risco, verificando-se uma associação em 90% dos casos.(6) De acordo com o grau de diferenciação histológica, os tumores NE podem ter um curso muito agressivo, mesmo na presença de tratamento. (15)

Segundo a literatura médica consultada, este é o primeiro caso de um carcinoma faringolaríngeo combinado, com metastização pulmonar associada, que evoluiu favoravelmente, apesar da não conclusão do tratamento proposto.

CASO CLÍNICO

ABRIL A MAIO DE 2004

Neste estudo, relata-se um caso clínico de um doente do sexo masculino, de 53 anos, caucasiano, serralheiro civil, com hábitos marcados de alcoolismo e tabagismo (20UMA). Sem antecedentes familiares importantes, destacava como antecedente pessoal de relevo uma pneumonia bilateral em 1990. Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) com quadro clínico caracterizado por odinofagia com um mês de evolução, associado a disfagia alta, parestesias faríngeas à esquerda e disфонia. Apresentava bom estado geral e negava perda ponderal ($IMC=20,7\text{Kg/m}^2$) ou outras queixas constitucionais.

Não foram verificadas adenopatias ao exame objetivo (EO) ou à ecografia cervical. À laringoscopia indireta, apresentava uma massa tumoral hipofaríngea, lateralizada à esquerda, posteriormente confirmada por nasofibroscopia, que demonstrou uma neoformação do seio piriforme esquerdo, com mobilidade preservada das cordas vocais. Os exames laboratoriais efetuados não apresentaram qualquer alteração de relevo, à exceção de uma elevação da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST).

A tomografia computadorizada (TC) cervical revelou uma lesão tumoral do seio piriforme esquerdo com 3cm de maior diâmetro e com envolvimento da respetiva prega aritenopiglótica, estendendo-se pelo seu limite inferior até à banda ventricular esquerda, sem sinais de infiltração profunda. Foi realizada TC cérvico-tóraco-abdominal, que detetou múltiplas lesões nodulares compatíveis com metastização pulmonar.

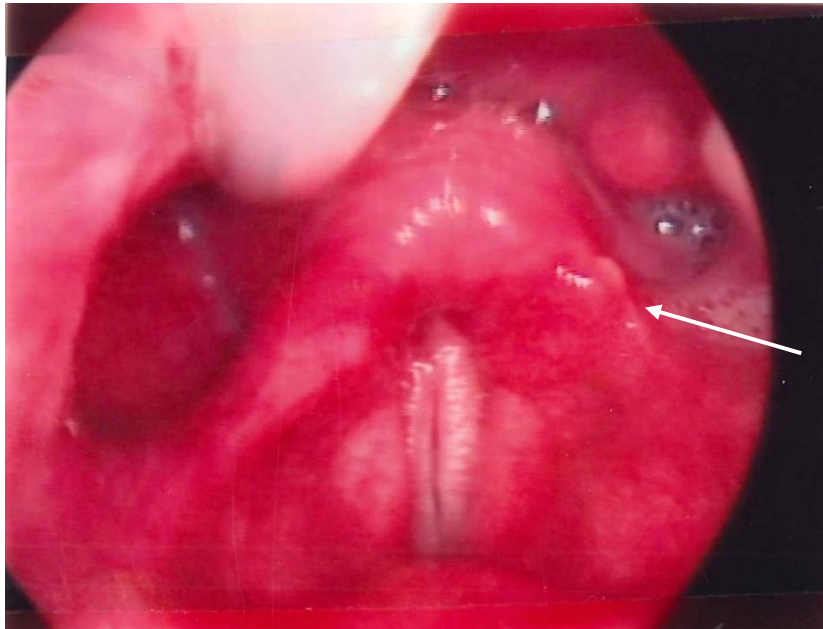
Foi realizada biópsia da lesão, que evidenciou a presença de carcinoma NE pouco diferenciado, com expressão imunohistoquímica de citoqueratina MNF116, EMA, NSE, cromogranina e sinaptofisina, e elevada atividade mitótica. Foi também efetuada laringoscopia em suspensão com excisão e nova biópsia da lesão tumoral, que confirmou a presença de um componente de carcinoma epidermóide com expressão imunohistoquímica de citoqueratina LP34, queratina CAM 5.2, NSE e cromagranina, confirmando, assim, tratar-se de um carcinoma combinado CE/NE pouco diferenciado.

De acordo com a American Joint Committee on Cancer (AJCC), o tumor foi estadiado em cT2N0M1, pelo que foi proposta terapêutica sistémica com intuito paliativo, composta por 3 ciclos de Quimioterapia (QT) de indução, com uma associação de Cisplatina, Levofolinato de cálcio e 5-Flúor-Uracilo, com a qual o doente concordou.

JUNHO A AGOSTO DE 2004

Realizada a primeira linha de QT paliativa, que decorreu sem intercorrências, foi efetuada reavaliação otorrinolaringológica (ORL). O exame objetivo demonstrou resposta local completa, com ausência da neoformação faringolaríngea. Foram realizados videolaringoscopia, como ilustrado na imagem I, e TC torácica, com evidência de lesões pulmonares, compatíveis com metastização pulmonar múltipla. O doente apresentava-se, por esta altura, clinicamente estável, manifestando uma perda ponderal de 5kg ($IMC=18,75\text{kg}/\text{m}^2$) e otalgia esquerda de intensidade moderada.

Imagem I



Legenda da Imagem I: Videolaringoscopia, onde se verificam irregularidades da prega aritenopiglótica esquerda (seta), com lesão tumoral inaparente.

Face à persistência das lesões pulmonares, foi proposta uma segunda linha de QT, composta por 3 ciclos. Nesta altura, foi também sugerida uma alteração dos citostáticos utilizados previamente, substituindo-os por uma associação de Carboplatina com Paclitaxel. No entanto, consciente das eventuais consequências da sua decisão, o doente recusou o tratamento proposto.

Dois meses após o término da primeira linha de QT, o doente mantinha irregularidades na prega aritenopiglótica esquerda, mas sem evidência de lesão loco-regional ou sinais de

mestastização à distância. Foi mantido seguimento periódico em consulta de ORL por 7 anos, sem sinais sugestivos de recorrência tumoral, a nível local ou sistémico, e com estado geral satisfatório.

JANEIRO A MAIO DE 2012

Oito anos após o primeiro diagnóstico de carcinoma combinado da hipofaringe, o doente, nesta altura com 61 anos, recorre ao SU por odinofagia e tumefação dolorosa na região cervical direita, com 1 ano de evolução. Negava disfagia, dispneia, tosse, perda ponderal (IMC=19,9Kg/m²) ou outras queixas constitucionais. Ao EO, era perceptível uma massa na região cervical direita, cuja ecografia cervical confirmou tratar-se de uma adenopatia de nível III com 3,8 cm de maior diâmetro.

Foi realizada TC cervico-facial, que revelou um processo expansivo a nível da hipofaringe com espessamento das pregas aritenoepiglóticas e ocupação dos seios piriformes, com regularidade dos contornos da laringe e integridade dos órgãos adjacentes, apesar do desaparecimento do espaço aéreo. Nesta altura, perante a massa expansiva faringolaríngea, foi realizada biópsia, que confirmou a recorrência do carcinoma, desta vez de tipo histológico epidermóide. A PET de estadiamento, para além de captação de FDG-F18 na região faríngea esquerda, revelou captação pulmonar multifocal e bilateral, compatível com metastização, como apresentado nas imagens II e III.

Imagem II

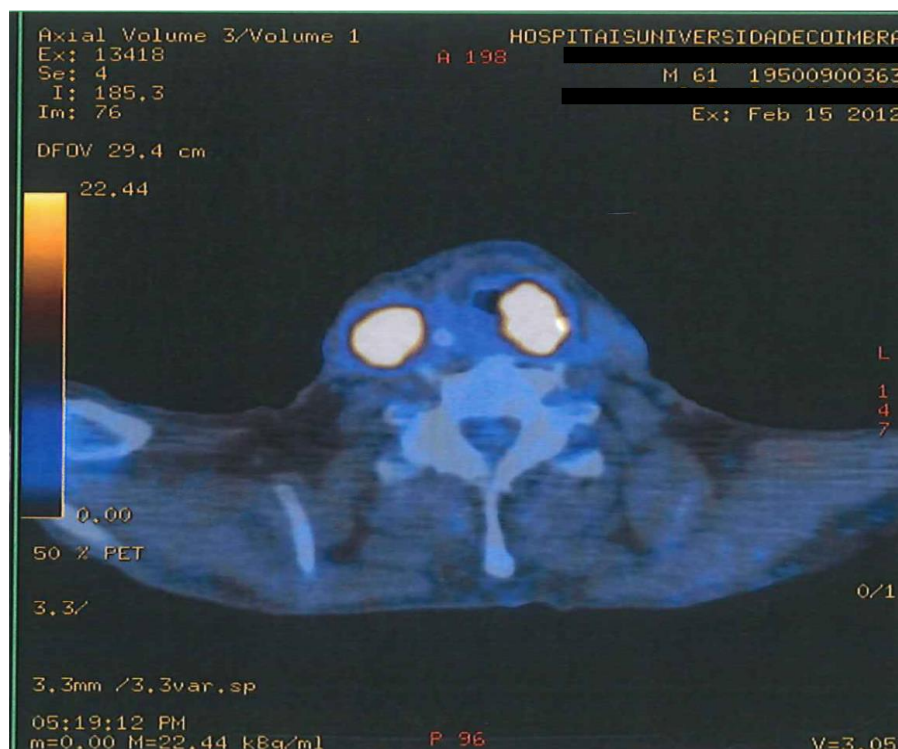
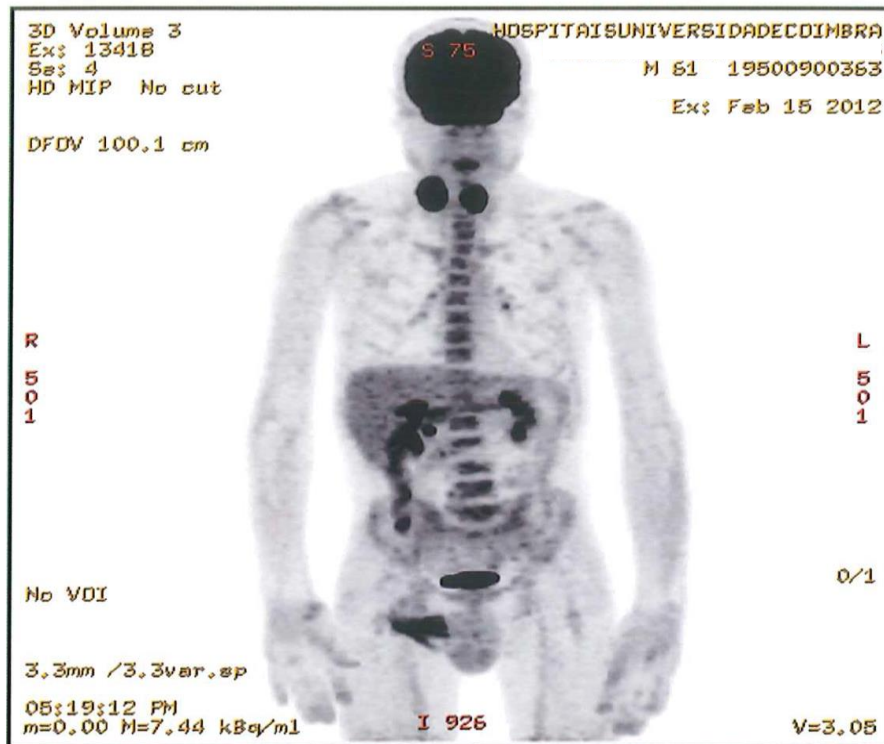


Imagem III



Legenda da Imagem II e Imagem III: Estudo Tomográfico por Emissão de Positrões (PET). Observa-se, na laringe, à esquerda, uma massa praticamente nodular, intensamente hipermetabólica com cerca de 3 cm de eixo axial, centrada na topografia do seio piriforme e da prega aritenoepiglótica. Visualiza-se uma adenopatia com intensa hiper captação anômala de FDG-F18, latero-cervical direita, com cerca de 37 mm de eixo axial (imagem II). Verificam-se múltiplos nódulos de reduzidas dimensões dispersos bilateralmente pelo parênquima pulmonar, pelo menos 10 à esquerda e 11 à direita, suspeitos de metastização pulmonar bilateral (imagem III).

Considerando a condição metastática do doente, foi proposta a realização de 3 ciclos de QT, composta pela associação de Cisplatina e 5-Flúor-Uracilo, que o doente aceitou.

Reiterando a resposta terapêutica da primeira neoplasia, também no tratamento desta recorrência tumoral, o doente manteve-se clinicamente estável (IMC=19,5Kg/m²), sem queixas álgicas e sem qualquer exame complementar de diagnóstico sugestivo de lesão tumoral local ou à distância. O doente mantém seguimento periódico, bianual, em consulta de ORL desde há 8 anos, sem evidência de retoma da doença neoplásica e com conservação de um estado geral bastante satisfatório.

Tabela I

<i>Período temporal</i>	<i>Acontecimento</i>
<i>Abril 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Doente recorre ao Serviço de Urgência do CHUC; • 1ª Biópsia: Diagnóstico histopatológico de carcinoma NE pouco diferenciado;
<i>Maio 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 2ª Biópsia: Diagnóstico histopatológico de carcinoma CE e confirmação de tumor combinado;
<i>Junho - Julho 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento sistémico: 1 linha de 3 ciclos de QT (Cisplatina, Levofolinato de cálcio e 5-Flúor-Uracilo);
<i>Agosto 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sem evidência de tumor loco-regional; • As lesões metastáticas mantêm-se na TC; • É proposta 2ª linha de tratamento quimioterapêutico; • O doente recusa o tratamento proposto;
<i>Setembro 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sem evidência de lesões tumorais loco-regionais e à distância;
<ul style="list-style-type: none"> • Doente seguido em consulta de ORL, bianualmente, não apresenta manifestações de retoma tumoral loco-regional ou à distância. 	
<i>Janeiro 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Recorrência ao Serviço de Urgência do CHUC; • Diagnóstico de Carcinoma faringolaríngeo de componente epidermóide;
<i>Fevereiro 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> • A PET confirma a presença do carcinoma loco-regional e das metástases pulmonares, bilateralmente;
<i>Março - Maio 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento sistémico: 1 linha de 3 ciclos de QT (Cisplatina e 5-Flúor-Uracilo);
<i>Maio 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sem evidência de lesões tumorais loco-regionais e à distância;

Legenda da Tabela I: Cronograma descritivo dos marcos mais relevantes relacionados aos diagnósticos e intervenções terapêuticas do doente.

DISCUSSÃO

Os carcinomas combinados da CP são extremamente raros na literatura (10), com aproximadamente 21 casos relatados na laringe (12,16) e um número ainda mais ínfimo na hipofaringe. (17) A definição deste fenómeno é controversa (18) sugerindo-se, de acordo com várias teorias propostas, que este se refere à coexistência de dois tipos histológicos desenvolvidos sincronicamente na mesma massa tumoral e provenientes de uma célula comum que se terá diferenciado em vias divergentes. (10,19)

À luz destas considerações, pode dizer-se que este trabalho relata um caso extremamente raro de um doente com um carcinoma combinado faringolaríngeo. Dos fatores considerados na génese deste tipo de tumores, o etilismo e o tabagismo poderão ter sido os mais preponderantes no nosso doente. (20) Conforme o que acontece na maioria dos casos similares descritos, o doente apresentado era do sexo masculino, com uma idade compreendida entre a quinta e a sexta década de vida. (19)

Segundo os raros casos supracitados e descritos na literatura médica, a combinação histológica mais comum é o carcinoma de CE, juntamente com o carcinoma NE pouco diferenciado (grau III) (6), o que foi também verificado neste doente. Apesar de diferentes tipos histológicos exibirem comportamentos biológicos distintos, a combinação CCE/NE parece assemelhar-se ao comportamento do carcinoma NE na sua individualidade (11,20), podendo apresentar um curso clínico extremamente desfavorável, com disseminação da doença à distância na maior parte dos casos e um tempo médio de sobrevivência de apenas 2 anos. (20)

A categorização dos tumores NE é altamente relevante para o prognóstico e para a escolha do tratamento, já que os tumores indolentes (grau I) tendem a seguir um curso clínico satisfatório, enquanto os carcinomas agressivos (grau III) estão associados à rápida progressão e mau prognóstico a longo prazo. (15) Paradoxalmente, a alta taxa de divisão celular dos carcinomas agressivos de alto grau é potencialmente erradicável com quimioterapia multiagente, enquanto a taxa mitótica lenta dos carcinomas indolentes os torna, geralmente, resistentes ao tratamento. (7)

Apesar da carência de conhecimento acerca da melhor modalidade terapêutica a implementar nos carcinomas CE/NE (21,22), sabe-se que alguns casos de tumores NE de alto grau com metastização associada demonstraram uma resposta menos desfavorável aquando da utilização de quimioterapia de indução à base de platina, com um tempo médio de sobrevivência relativamente superior. (16) Embora nenhum doente em condições similares tenha sobrevivido à doença (17–19), contrariamente ao sucedido neste estudo, esta

informação poderá guiar-nos na tentativa de justificar o sucesso do nosso caso, perante um prognóstico tão desfavorável.

De forma a instigar uma correta decisão terapêutica, o diagnóstico específico de ambos os componentes histológicos é de suma importância (17), embora desafiante. (19) O doente apresentado neste estudo ilustra claramente esta dificuldade pois, em 2004, o correto resultado histopatológico foi obtido apenas aquando da realização da segunda biópsia com imunohistoquímica detalhada. A somar a isto, sabe-se que as colorações imunohistoquímicas mais comuns para os tumores NE, a sinaptofisina e a cromagranina A, estão presentes em amostras da CP apenas em 41% e 18% das vezes, respetivamente. (19)

Dado o desafio no diagnóstico dos tumores combinados, é possível que a escassez da literatura que descreve esta entidade possa ser justificada por um subdiagnóstico do mesmo. (12) O resultado histopatológico obtido no nosso doente, em 2012, poderá ter sido um exemplo desta situação, na qual poderia ter sido vantajosa a realização de uma imunohistoquímica minuciosa, em detrimento de um exame extemporâneo.

Perante a situação evolutiva do doente estudado, revela-se de grande importância um acompanhamento abrangente a longo prazo, uma vez que poderá ocorrer recorrência local e/ou à distância vários anos após o diagnóstico e tratamento iniciais. (23,24)

O caso clínico aqui apresentado enfatiza o valor do conhecimento diagnóstico preciso, incluindo a diversidade do comportamento patológico destes tumores, e ressalta a necessidade de um exame completo de possíveis metástases, o que será determinante na decisão do tratamento e expectativa prognóstica.

CONCLUSÃO

Neste estudo procurou-se alargar a escassez da literatura acerca deste tipo de tumores. Concomitantemente, tentou perceber-se o que poderá ter estado na origem do excelente desenvolvimento do caso apresentado, apesar do prognóstico inicial tão desanimador.

É possível que a quimioterapia à base de platina possa ser uma estratégia potencialmente curativa nestes casos, embora seja ainda necessária uma investigação muito mais aprofundada acerca da sua quimiossensibilidade. A existência de novos estudos e dados mais detalhados poderão permitir a adoção de critérios diagnósticos uniformes, que serão determinantes para o rigor terapêutico.

O diagnóstico preciso da natureza histológica dos tumores combinados é igualmente fundamental, o que requer a consciência da existência destes tumores na CP, apesar da sua raridade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço respeitosamente o interesse e disponibilidade dedicados ao meu trabalho, por parte do Professor Doutor António Eva Miguéis, Dr. Jorge Eva Miguéis e Dr^a Joana Gonçalves, assim como os valiosos ensinamentos partilhados e a enorme consideração para comigo ao longo destes meses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Möller T. Head and neck cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2020;35(SUPPL. 7):22–45.
2. Gré Goire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E. clinical practice guidelines Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up On behalf of the EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group*. *ESMO Clin Pract Guidel*. 2010;21:v184–6.
3. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol [Internet]*. 2020;31(11):1462–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>
4. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2016;91(3):386–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.12.017>
5. Chen AY, Hudgins PA. Pitfalls in the Staging Squamous Cell Carcinoma of the Hypopharynx. *Neuroimaging Clin N Am [Internet]*. 2013;23(1):67–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2012.08.007>
6. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T. SP. WHO classification of head and neck tumors 2017. WHO classification of Head and neck Tumors 2017. 2017. 215–220 p.
7. Bradley PJ, Füreder T, Eckel HE. Systemic Therapy, Palliation and Supportive Care of Patients with Hypopharyngeal Cancer. *Adv Otorhinolaryngol*. 2019;83:148–58.
8. Tan E, Mody MD, Saba NF. Systemic therapy in non-conventional cancers of the larynx. *Oral Oncol [Internet]*. 2018;82(March):61–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.05.005>
9. Pignatari SSN, Anselmo-Lima WT. *Tratado de Otorrinolaringologia*. 3ª. Elsevier Ltda., editor. 2018.
10. Marangoni R, Mauramati S, Bertino G, Occhini A, Benazzo M, Morbini P. Hypopharyngeal squamous cell carcinoma and laryngeal neuroendocrine carcinoma colliding in the aryepiglottic fold: A case report. *Tumori [Internet]*. 2017 Nov 1 [cited 2020 Jun 30];103:S1–4. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.5301/TJ.5000630>
11. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck*. 2014;36(10):1391.
12. Rajeshwari M, Sakthivel P, Yogal R, Panda S, Singh CA, Jain D. Composite tumor of the larynx: A case report. *J Nepal Med Assoc*. 2020;58(221):52–5.
13. La Rosa S, Sessa F, Uccella S. Mixed Neuroendocrine-Nonneuroendocrine Neoplasms (MiNENs): Unifying the Concept of a Heterogeneous Group of Neoplasms. *Endocr Pathol [Internet]*. 2016;27(4):284–311. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-016-9432-9>
14. MISAWA K, KAWASAKI H, ENDO S, MOCHIZUKI D, MORITA K, HASHIMOTO Y, et al. Primary combined small and squamous cell carcinoma of the hypopharynx: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(5):709–14.

15. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas [Internet]. Vol. 19, Neoplasia (United States). Neoplasia Press, Inc.; 2017 [cited 2020 Jul 3]. p. 991–1002. Available from: /pmc/articles/PMC5678742/?report=abstract
16. Lee W, Ameratunga M, Plessis J, Gan H. Hypopharyngeal large cell neuroendocrine carcinoma. 2015;1–4.
17. Uwa N, Terada T, Mohri T, Okazaki K, Tsukamoto Y, Hirota S, et al. Combined small cell carcinoma of the hypopharynx. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2013;40(1):106–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2012.01.006>
18. Nakahira M, Kuba K, Matsumura S, Sugasawa M. Primary Small Cell Carcinoma of the Hypopharynx: A Report of Two Cases and Review of Nine Additional Cases. Vol. 2017, Case Reports in Otolaryngology. 2017. p. 1–7.
19. Cox EL, Lepoudre C, Schwartz E. Primary Combined Small-Cell and Squamous Cell Carcinoma of the Supraglottis: Case Report and Literature Review. *Ear, Nose Throat J.* 2020;4–7.
20. Kołodziej P, Ostasiewicz P, Ziokowski P. Combined small cell and squamous cell carcinoma of the larynx. *Wspolczesna Onkol.* 2012;16(4):350–2.
21. Davies-Husband CR, Montgomery P, Premachandra D, Hellquist H. Primary, combined, atypical carcinoid and squamous cell carcinoma of the larynx: A new variety of composite tumour. *J Laryngol Otol.* 2010;124(2):226–9.
22. Ao YJ, Zhou SH. Primary poorly differentiated small cell type neuroendocrine carcinoma of the hypopharynx. *Onco Targets Ther.* 2019;12:1593–601.
23. Chen L, Deng W, Li C, Lau H, Tao L, Wang S, et al. Clinical outcome and comparison between squamous and non-squamous cell carcinoma of the larynx. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2020;140(2):195–201. Available from: <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1700305>
24. Wang S, Fang H, Tong W, Wang H, Teng B. Coexistence of Basaloid Squamous Cell Carcinoma and Large Cell Neuroendocrine Carcinoma in the Larynx: A Case Report and Literature Review. *Ear, Nose Throat J.* 2020;1–4.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Foi obtido o consentimento livre e informado do doente para a realização deste trabalho final de mestrado, tendo sido favorável o parecer por parte da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.