



Carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado (carcinoide atípico) de la cavidad nasal

Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity.

José Pablo Busto-Ruano,¹ Laura María Reyes-Ortega,² Jorge Alberto Romo-Magdaleno,³ Isabel Mora-Mendoza,⁴ Marcela Patricia de Luna-Sánchez,⁵ Arturo Jesús Alanís-Núñez,⁶ José Ricardo Sánchez-Santa Ana⁷

Resumen

ANTECEDENTES: Los carcinomas con diferenciación neuroendocrina son tumores que ocurren de manera extraordinaria en la nariz y los senos paranasales, representan solo el 5% de todas las neoplasias malignas sinonasales. Se consideran tumores primitivos y son los menos diferenciados del sistema neuroendocrino difuso. Este tipo de tumores son un reto diagnóstico por la complejidad para diferenciarlos en un estudio histopatológico. Asimismo, no hay guías claras disponibles y el resultado del tratamiento sigue siendo variable y adverso.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 49 años de edad diagnosticada con carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado tratado de forma exitosa mediante la resección total con abordaje endonasal endoscópico.

CONCLUSIONES: La diferenciación efectiva de estos tumores puede tener un efecto clínico, por lo que los avances en la intervención terapéutica podrían prolongar la supervivencia del paciente, mejorar la calidad de vida e, incluso, lograr la curación.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma neuroendocrino; sinonasal; sistema neuroendocrino.

Abstract

BACKGROUND: Carcinomas with neuroendocrine differentiation are tumors that occur extraordinarily in the nose and sinuses, representing only 5% of all sinonasal malignancies. They are considered primitive tumors and are the least differentiated of the diffuse neuroendocrine system. These types of tumors are a diagnostic challenge due to their complexity to differentiate them in a histopathological study. Likewise, there are no clear available guidelines, and the result of treatment continues to be variable and poor.

CLINICAL CASE: A 49-year-old female patient diagnosed with moderately differentiated neuroendocrine carcinoma successfully managed by total resection with an endoscopic endonasal approach.

CONCLUSIONS: The effective differentiation of these tumors can have a clinical impact, so advances in therapeutic intervention could prolong patient survival, improve quality of life and even achieve a cure.

KEYWORDS: Neuroendocrine carcinoma; Sinonasal; Neuroendocrine system.

¹ Médico cirujano, residente de cuarto año de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

² Médico cirujano, residente de primer año de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

³ Médico cirujano adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

⁴ Médico cirujano adscrito al servicio de Anatomía patológica.

⁵ Médico cirujano, Otorrinolaringólogo y Cirujano de Cabeza y Cuello. Residente de alta especialidad en cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales.

⁶ Médico cirujano. Jefe del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Hospital Central Militar, SEDENA, Ciudad de México.

Recibido: 2 de diciembre 2020

Aceptado: 31 de julio 2021

Correspondencia

José Pablo Busto Ruano
josepablobusto@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Busto-Ruano JP, Reyes-Ortega LM, Romo-Magdaleno JA, Mora-Mendoza I, De Luna-Sánchez MP, Alanís-Núñez AJ, Sánchez-Santa Ana JR. Carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado (carcinoide atípico) de la cavidad nasal. An Orl Mex. 2021; 66 (3): 233-239.

ANTECEDENTES

Los tumores sinonasales con diferenciación neuroendocrina forman un grupo de neoplasias heterogéneas raras que pueden tener un origen neuroectodérmico o epitelial. Al ser el carcinoma neuroendocrino sinonal un tumor de origen epitelial, asimismo, puede subdividirse de acuerdo con el grado de diferenciación en bien diferenciado (carcinoide típico), moderadamente diferenciado (carcinoide atípico) y mal diferenciado. Los carcinomas escasamente diferenciados pueden dividirse en variantes de células pequeñas y células grandes. Estudios previos han demostrado que el comportamiento del tumor difiere notablemente entre las diversas entidades de los tumores sinonasales con diferenciación neuroendocrina.^{1,2}

La historia natural y comportamiento biológico de este grupo de tumores varían considerablemente, por lo que el enfoque del tratamiento y la rehabilitación suelen ser con un manejo multidisciplinario. El tratamiento continúa siendo controvertido debido a la baja incidencia y la carencia de estudios comparativos significativos, pero debe considerarse al manejo quirúrgico la piedra angular del tratamiento porque se asocia con mejores resultados, independientemente de su combinación con otras modalidades de tratamiento o subtipo de tumor.¹

En este artículo comunicamos el caso de una paciente con carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado (carcinoide atípico) de la cavidad nasal tratado en el Hospital Central Militar; describimos su abordaje y manejo quirúrgico, así como la revisión del tema aportando nuestra experiencia y la comparamos con lo descrito en la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 49 años de edad, con antecedente de exposición a humo de leña desde

la niñez, sin otro antecedente de importancia. Inició su padecimiento nueve meses antes de su valoración inicial con una masa en la cavidad nasal izquierda de crecimiento progresivo, no dolorosa, acompañada de obstrucción nasal izquierda y un cuadro de epistaxis anterior izquierda de alivio espontáneo con medidas conservadoras. En la exploración física se observó la pirámide nasal con aumento de volumen izquierdo por efecto de masa; en la rinoscopia anterior se observó una masa en la fosa nasal izquierda con obstrucción completa, de apariencia exofítica, húmeda, color rosado, friable y sangrante a la manipulación, sin posibilidad de identificar el sitio de implantación, tabique en bloque a la derecha y cornete derecho hipertrófico. **Figuras 1 y 2**



Figura 1. Características macroscópicas. Fotografía tomada con endoscopio previo al inicio de la cirugía, se observa tumoración dependiente de la fosa nasal izquierda que crea desviación septal y efecto de masa en el surco nasogeniano ipsilateral.



Figura 2. Endoscopia nasal. Tumoración del vestíbulo nasal izquierdo, húmeda, de bordes lisos, infiltrativa, con obstrucción total de la luz nasal.

La tomografía computada (TC) simple y contrastada y la resonancia magnética (RM) mostraron una tumoración de la cavidad nasal izquierda en su totalidad hasta la nasofaringe que desplazaba el tabique hacia la derecha, con captación heterogénea a la aplicación de medio de contraste. Se observó ocupación de todos los senos paranasales por densidad de tejido blando, sin datos de erosión ósea (**Figura 3**). Bajo anestesia general y por vía endoscópica nasal se realizó resección de tumoración realizando sinusotomía maxilar tipo III, etmoidectomía anterior y posterior izquierda, draf esfenoidal tipo II izquierdo, draf IIa del seno frontal izquierdo, así como septectomía posterior. Los hallazgos histopatológicos reportaron una neoplasia epitelial maligna, observando células con abundante citoplasma y leve pleomorfismo, núcleos con cromatina abierta con un pequeño nucléolo, en patrón trabecular (**Figura 4A**), con positividad para citoqueratina 8/18 (**Figura 4B**), cromogranina (**Figura 4C**), así

como Ki67 positivo con un índice de proliferación del 30% (**Figura 4D** y **Cuadro 1**), con lo que se estableció el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado. Se presentó en sesión conjunta con el servicio de oncología médica donde se determinó tratamiento coadyuvante con quimioterapia con cisplatino y etopósido. Actualmente la paciente está en seguimiento de un año en conjunto por los servicios de Oncología médica y Otorrinolaringología de forma mensual sin evidencia de recurrencia (**Figura 5**), encontrándose en 90% de acuerdo con la escala de Karnofsky y en grado 0 de acuerdo con la escala ECOG con buena calidad de vida.

DISCUSIÓN

Los carcinomas neuroendocrinos sinonasales son extremadamente raros, representan el 5% de todos los tumores malignos de los senos paranasales y la cavidad nasal.¹ La mayor parte de los carcinomas neuroendocrinos en la región de la cabeza y el cuello se originan en la laringe y constituyen la segunda malignidad más común después de los carcinomas escamosos.³

Es una malignidad rara, cuyo comportamiento clínico no se conoce bien. Tienen incidencia anual de 0.5 a 1.0 por 100,000 habitantes en Estados Unidos.⁴ La edad de manifestación es de 13 a 65 años, con mediana de 53 años; tiene predilección por el sexo masculino;^{1,5} nuestra paciente estaba cerca de la media de la edad y es del sexo.¹ En términos clínicos muestran obstrucción nasal, epistaxis o dolor facial, similar al caso comunicado. La mayor parte de los tumores surgen en la cavidad nasal, pero pueden extenderse a los senos adyacentes.⁵

Se consideran entre los tumores menos diferenciados del sistema neuroendocrino difuso. El sistema neuroendocrino difuso es un conjunto heterogéneo de células especializadas de distinto

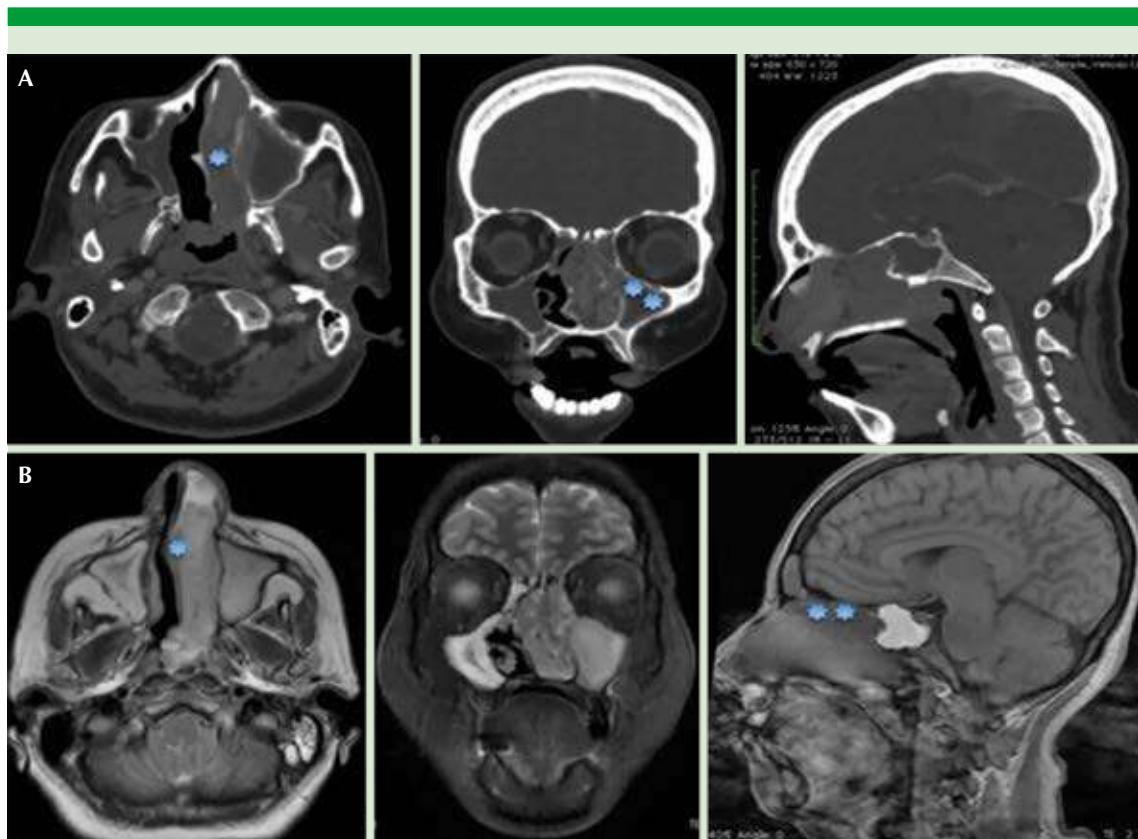


Figura 3. Estudios de gabinete. **A.** Tomografía contrastada en corte axial, coronal y sagital (de izquierda a derecha) que muestra el tumor que abarca la totalidad de la fosa nasal izquierda (*) y el seno maxilar ocupado por secreción (**). **B.** Resonancia magnética en T2 corte axial y coronal y T1 en corte sagital. La tumoración invade el tabique en el área II de Cottle (*), en contacto con la hendidura olfatoria (**) sin invasión al encéfalo.

origen embriológico que conforman estructuras funcionales y trabajan como un órgano ayudando a la regulación precisa del funcionamiento del organismo; reúne neuronas y células endocrinas con una función secretora local y a distancia.⁶ Son neoplasias epiteliales que muestran evidencia morfológica, inmunofenotípica o estructural de diferenciación neuroendocrina.³

Existen varias clasificaciones de estos tumores, como la propuesta por Mills en 2002 en la que resaltan los tumores carcinoides atípicos, que suelen ser agresivos y considera más conveniente

su categorización con base en la diferenciación; él propone diferenciar a los carcinoides típicos como carcinoma neuroendocrino bien diferenciado, carcinoma atípico como moderadamente diferenciado y los carcinomas de células pequeñas como escasamente diferenciado, así como considerar el grupo de carcinoma neuroendocrino de células grandes (también denominado carcinoma nasosinusal indiferenciado).^{7,8} En un metanálisis Van der Laan y colaboradores proponen clasificar al carcinoma nasosinusal indiferenciado como tipo A (células pequeñas) y tipo B (de células grandes).¹

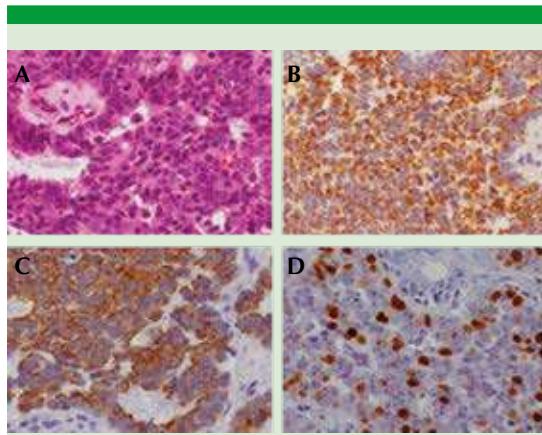


Figura 4. Hallazgos histopatológicos. **A.** Se observan células con abundante citoplasma y leve pleomorfismo, núcleos con cromatina abierta con un pequeño nucléolo, en patrón trabecular (tinción H&E, 40X). **B.** Positividad para citoqueratina 8/18 (40X). **C.** Cromogranina (40X). **D.** Ki67 positivo con índice de proliferación del 30% (40X).



Figura 5. Endoscopia nasal posquirúrgica con adecuada cicatrización en la zona del etmoides, tabique y cornete medio, sin datos de actividad tumoral.

Cuadro 1. Resultado de inmunohistoquímica

| Inmunohistoquímica | Resultado |
|--------------------|-----------------|
| CD56 | Negativo |
| Citoqueratina 5/6 | Positivo, focal |
| Citoqueratina 7 | Negativo |
| Citoqueratina 8/18 | Positivo |
| Sinaptofisina | Positivo |
| Cromogranina A | Positivo |
| Citoqueratina 20 | Negativo |
| TTF-1 | Negativo |
| Ki67 | 30% |

El diagnóstico histológico es el factor más importante que influye en la respuesta al tratamiento y la supervivencia. Un carcinoma se considera neuroendocrino cuando tiene características histológicas de diferenciación neuroendocrina y diferenciación epitelial que evidencian el crecimiento tumoral a partir de una superficie mucosa/epitelial o la expresión de citoqueratina

por inmunohistoquímica, así como marcadores de CD56/N-CAM, sinaptofisina y cromogranina A,⁹ como se demuestra en el caso comunicado.

La clasificación de tumores de cabeza y cuello de la OMS de 2017 clasifica los carcinomas neuroendocrinos sinonasales en bien, moderadamente y mal diferenciados según las características del microscopio de luz, la tasa mitótica y la existencia de necrosis tumoral.^{2,5} Esta clasificación fue modelada según el sistema utilizado para las CNE pulmonares en el sentido de que se basa principalmente en la apariencia del tumor y en la tasa mitótica del tumor para establecer un diagnóstico y el grado.^{2,5}

Los carcinomas neuroendocrinos sinonasales bien diferenciados tienen menos de 2 cifras mitóticas por cada 10 campos de alta potencia y no tienen necrosis; los moderadamente diferenciados tienen de 2 a 10 cifras mitóticas por cada 10 campos de alta potencia o necrosis, y los poco

diferenciados tienen más de 10 cifras mitóticas por cada 10 campos de alta potencia con o sin necrosis. En esta última categoría se incluyen los carcinomas neuroendocrinos sinonasales de células pequeñas y grandes, que se distinguen en función de las características citológicas de las células tumorales.^{2,7} Este sistema de clasificación sugiere que los tres grados existen en un continuo, lo que se refleja en la tasa mitótica.

En general, los carcinomas neuroendocrinos sinonasales bien diferenciados se asocian con buenos resultados, mientras que los carcinomas neuroendocrinos sinonasales mal diferenciados se asocian casi invariablemente con metástasis a distancia y con mal pronóstico. Los carcinomas neuroendocrinos sinonasales moderadamente diferenciados, como en el caso de nuestra paciente, se asocian con un comportamiento clínico muy variable, lo que sugiere que esta categoría puede representar un grupo heterogéneo.²

La incidencia de la producción de hormonas ectópicas se reporta en el 1.4% y es infrecuente que ocurran síntomas asociados con un síndrome paraneoplásico, no está claro si se deben tomar pruebas de orina de rutina. En todo caso debe determinarse serotonina sérica, adrenalina, dopamina, noradrenalina y ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAAT) en orina de 24 horas, que en nuestra paciente se encontraron negativos.¹⁰

No existen guías de tratamiento claras y hay evidencia muy variable de las diferentes respuestas a los tratamientos prescritos porque la mayor parte tiene una cohorte muy limitada. Asimismo, la mayoría de los autores no hacen una distinción entre el carcinoma neuroendocrino sinonasal bien y moderadamente diferenciado, ya que el primero probablemente podría tratarse mediante cirugía sola, mientras que el segundo puede requerir un enfoque más agresivo que incorpore la radioterapia posoperatoria.¹

Por tanto, las decisiones de tratamiento de los carcinomas neuroendocrinos sinonasales a menudo tienen que basarse en principios de tratamiento análogos de los carcinomas neuroendocrinos sinonasales de otros sitios anatómicos, como el pulmón y la laringe, en los que la diferenciación histopatológica se considera generalmente un elemento clave para orientar las decisiones terapéuticas.²

Parece claro que, independientemente del diagnóstico histológico, la cirugía tiene un efecto benéfico para la supervivencia y debería ser la piedra angular de cualquier estrategia de tratamiento. Esto se apoya en los análisis univariantes y multivariantes en los que los tratamientos (combinaciones) que incorporan la cirugía produjeron los mejores resultados. La cirugía, independientemente del diagnóstico histológico, tiene efectos benéficos y debe realizarse en todos los pacientes aptos a un procedimiento, como en el caso de nuestra paciente a quien se le ofreció tratamiento quirúrgico.¹ Puede acompañarse de radioterapia coadyuvante en pacientes con carcinoma indiferenciado sinonasal. La radiotherapy como monoterapia no debe darse como tratamiento único con fines curativos.¹

El papel de la quimioterapia es variable en la bibliografía, debido a la quimiosensibilidad de estos tumores, el tratamiento neoadyuvante en forma de quimiorradiación concurrente seguida de quimioterapia coadyuvante puede ser un protocolo estándar;² asimismo puede ser útil por la alta probabilidad de metástasis a distancia, tratamiento prescrito a nuestra paciente con buenos resultados. Otras series no han podido demostrar que contribuya a la supervivencia.¹

El pronóstico se determina principalmente por el subtipo histológico y el grado de diferenciación más que por la clasificación de TNM. En el metanálisis de Van der Laan y colaboradores de 701 casos se reportó una supervivencia del



70% a 5 años en pacientes con diferenciación leve o moderada, mientras que en los carcinomas nasosinusal indiferenciado y los escasamente diferenciados (de células pequeñas) la supervivencia a cinco años se reduce al 40%.¹

CONCLUSIONES

Las neoplasias neuroendocrinas sinonasales son poco frecuentes y heterogéneas en histofenotípico, curso clínico y pronóstico. La terminología óptima para la clasificación de los carcinomas neuroendocrinos de la cabeza y el cuello, entre ellos los sinonasales, sigue siendo controvertida y no universalmente aceptada. La diferenciación efectiva de estos tipos de tumores puede tener un efecto clínico, por lo que los avances en la intervención terapéutica podrían prolongar la supervivencia del paciente, mejorar la calidad de vida e incluso la curación. La adecuada comprensión de la biología de estos tumores y sus marcadores relevantes promoverá enfoques de tratamiento individualizados.

Es importante tomar en cuenta este tipo de tumores como diagnóstico diferencial de las neoplasias de nariz y senos paranasales, así como continuar aportando la experiencia de diferentes centros de salud y compararla con lo descrito en la bibliografía con el fin de aportar conocimiento del tratamiento de los pacientes. Se requieren estudios comparativos con mayor número de casos para establecer guías más precisas de tratamiento.

Agradecimientos

Agradecemos al Hospital Central Militar por las facilidades brindadas para el desarrollo del artí-

culo, en particular al servicio de Otolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y al departamento de Investigación a la D. en C. Adriana Martínez Cuazitl.

REFERENCIAS

1. Van der Laan TP, lepsma R, Witjes MJ, van der Laan BF, Plaat BE, Halmos GB. Meta-analysis of 701 published cases of sinonasal neuroendocrine carcinoma: The importance of differentiation grade in determining treatment strategy. *Oral Oncol* 2016; 63: 1-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.002.
2. Wani S, Dar IA, Khan T, Lone M. Primary sino-nasal neuroendocrine carcinoma: A rare tumor. *Cureus* 2019; 11 (2): e4144. doi: 10.7759 / cureus.4144.
3. Likhacheva A, Rosenthal DI, Hanna E, Kupferman M, Demonte F, El-Naggar AK. Sinonasal neuroendocrine carcinoma: impact of differentiation status on response and outcome. *Head Neck Oncol* 2011; 3: 32. doi: 10.1186/1758-3284-3-32.
4. Shah JP, Patel SG, Singh B, Wong R. Jatin Shah's Head and Neck. doi:10.1016/B978-0-323-05589-5.00022-6.
5. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics Head and Neck. Lyon: IARC Press, 2005.
6. Thomassin JM, Deveze A, Chrestian MA. Sistema neuroendocrino difuso y patología cervicofacial. *EMC-Otorrinolaringología* 2002; 31 (4): 1-15. doi:10.1016/s1632-3475(02)71995-4.
7. Mills SE. Neuroectodermal neoplasms of the head and neck with emphasis on neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol* 2002; 15 (3): 264-78. doi: 10.1038/modpathol.3880522.
8. Marcos M, Landínez G, Martínez G, Moráis D. Carcinomas neuroendocrinos en ORL: Un diagnóstico difícil. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011; 62 (1): 51-55. doi:10.1016/j.otorri.2010.02.013.
9. Risson-Pino G, Tur-González R, Santos-Gorjón P, Martín G, Sánchez-Terradillos E, Mingo-Sánchez E. Caso clínico: Tumor carciñoide atípico nasal: Descripción un caso. 2016. <http://dx.doi.org/10.14201/orl201672.13965>.
10. Bell D. Sinonasal neuroendocrine neoplasms: Current challenges and advances in diagnosis and treatment, with a focus on olfactory neuroblastoma. *Head Neck Pathol* 2018; 12 (1): 22-30. doi:10.1007/s12105-018-0887-5.