

Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity, a case report and literature review

Carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado (carcinoide atípico) de cavidad nasal: Reporte de un caso y revisión del tema

José Pablo Busto-Ruano,¹

Jorge Alberto Romo-Magdaleno,¹

Isabel Mora-Mendoza,¹

Arturo Jesús Alanis-Nuñez,¹

Marcela Patricia de Luna-Sánchez,¹

José Ricardo Sánchez-Santa Ana.^{1*}

¹ Secretaría de la Defensa Nacional, Hospital Central Militar, Ciudad de México, México.

Correspondencia: *José Ricardo Sánchez-Santa Ana. Servicio de otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en el Hospital Central Militar-SEDENA. Periférico Boulevard Manuel Ávila Camacho S/N, Av. Industrial Militar 11200, Miguel Hidalgo, Ciudad de México. Correo electrónico: santaana18@hotmail.com

Citación: Busto-Ruano J. P., Romo-Magdaleno J. A., Mora-Mendoza I., Alanis-Nuñez A. J., de Luna-Sánchez M. O., Sánchez-Santa Ana J. R. *Carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado (carcinoide atípico) de cavidad nasal: Reporte de un caso y revisión del tema. Rev. Sanid. Milit.* 2021;75(2):pp 1-8-

Abstract

Neuroendocrine carcinomas are rare tumors of the nose and sinuses. They are considered primitive tumors and are the least differentiated from the diffuse neuroendocrine system.

We report a 49-year-old female patient who attends the otolaryngology service at the Central Military Hospital referring mass in the left nasal cavity with a progressive growth over a period of 9 months, including epistaxis, as well as left nasal obstruction. Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography imaging studies showed a tumor occupying the entirety of the left nasal cavity to the nasopharynx, with heterogeneous uptake of the contrast medium. Tumor resection is decided by endoscopic approach (maxillary sinusotomy type III, left anterior and posterior ethmoidectomy, left sphenoid Draf type II, left frontal Draf IIa as well as posterior septectomy). The pathology service reported a moderately differentiated neuroendocrine carcinoma. The treatment was decided joint session with the medical oncology service.

These types of tumors are a diagnostic challenge because of the complexity to differentiate them in a histopathological study. Their effective differentiation can have a clinical impact, that's why the advances in therapeutic intervention could prolong patient survival, improve quality of life and even find a cure.

Key Words: Neuroendocrine carcinoma, sinonasal neuroendocrine neoplasm, sinonasal malignant tumors, sinuses, nasal cavity



Resumen

Los carcinomas neuroendocrinos son tumores poco frecuentes en nariz y senos paranasales. Se consideran tumores primitivos y son los menos diferenciados del sistema neuroendocrino difuso.

Se discute el caso de una paciente femenina de 49 años quien acude al servicio de otorrinolaringología en el Hospital Central Militar refiriendo masa en cavidad nasal izquierda de crecimiento progresivo en un periodo de 9 meses, así como epistaxis y obstrucción nasal izquierda. Mediante resonancia magnética y tomografía computada se observó tumoración de la cavidad nasal izquierda en su totalidad hasta nasofaringe, con captación heterogénea del medio de contraste. Se decide resección de tumoración mediante abordaje endoscópico (sinusotomía maxilar tipo III, etmoidectomía anterior y posterior izquierda, Draf esfenoïdal tipo II izquierdo, Draf IIa del seno frontal izquierdo, así como septectomía posterior). El estudio histopatológico reportó un carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado, por lo que se trató de forma conjunta con servicio de oncología médica.

Este tipo de tumores son un reto diagnóstico por la complejidad para diferenciarlos en un estudio histopatológico. La diferenciación efectiva de los mismos puede tener un impacto clínico, por lo que los avances en la intervención terapéutica podrían prolongar la supervivencia del paciente, mejorar la calidad de vida e incluso la cura.

Palabras clave: carcinoma neuroendocrino, neoplasias neuroendocrinas sinonasales, tumores malignos nasosinusal, senos paranasales, cavidad nasal

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas neuroendocrinos son tumores poco frecuentes en nariz y senos paranasales. Son un reto diagnóstico por la complejidad para diferenciarlos en un estudio histopatológico. Se consideran tumores primitivos y son los menos diferenciados del sistema neuroendocrino difuso, el cual está constituido por células de distinto origen embriológico. Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran los estesioblastomas, carcinoma sinonasal indiferenciado, linfoma maligno, entre otros. El tratamiento es controvertido debido a la poca incidencia, careciendo de estudios comparativos significativos.⁽¹⁾

Presentamos el reporte de un caso de una paciente con carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado (carcinoide atípico) de cavidad nasal tratado en el Hospital Central Militar, donde

describimos su abordaje y manejo quirúrgico, así como la revisión del tema aportando nuestra experiencia comparándolo con lo descrito en la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Se trata de femenino de 49 años, refiere exposición al humo de leña desde la niñez, sin otro antecedente de importancia para el padecimiento actual. Inicia su padecimiento 9 meses antes de la valoración inicial en nuestro servicio, notando masa en cavidad nasal izquierda la cual presentó un crecimiento progresivo, agregándose obstrucción nasal izquierda a los 2 meses, así como un cuadro de epistaxis a los 7 meses el cual se autolimitó con medidas conservadoras, acude a su unidad a valoración de donde es enviada a este nosocomio para su manejo.

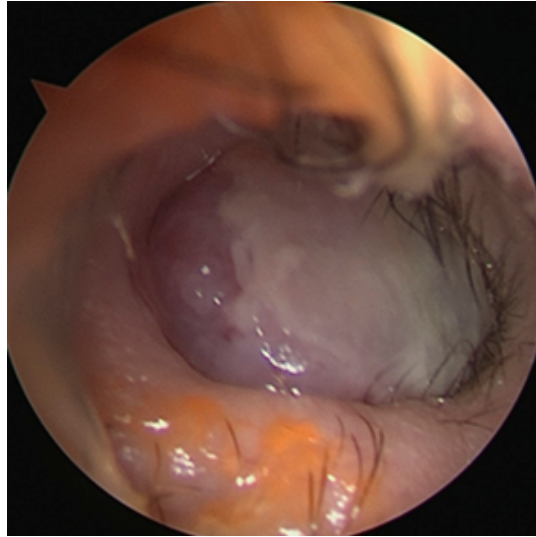
A la exploración física, femenina de edad aparente a la cronológica, alerta, orientada, neurológicamente íntegra. Movimientos oculares y campimetría sin alteraciones. Conductos auditivos externos permeables, membranas timpánicas íntegras, izquierda hipomóvil, opaca, sin moco transmembrana. Nariz con pirámide nasal con aumento de volumen izquierdo por efecto de masa. Rinoscopia se observa masa en fosa nasal izquierda que la obstruye por completo, de apariencia exofítica, húmeda, color rosada, friable y sangrante a la manipulación, no es posible identificar sitio de implantación, septum en bloque a la derecha, cornete derecho hipotrófico (Figura 1 y 2). Orofaringe levemente hiperémica con retrodescarga. Cuello: no se palpan adenopatías.

Figura 1. Características macroscópicas



Fotografía tomada con endoscopio previo al inicio de la cirugía, se observa tumoración dependiente de fosa nasal izquierda creando desviación septal y efecto de masa en surco nasogeniano ipsilateral.

Figura 2. Endoscopia nasal



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

Se le realizaron estudios de imagen de resonancia magnética y tomografía computada simple y contrastada de nariz y senos paranasales donde se observó tumoración de la cavidad nasal izquierda en su totalidad hasta nasofaringe la cual desplaza el septum hacia la derecha, con captación heterogénea a la aplicación de medio de contraste. Se observa ocupación de todos los senos paranasales por densidad de tejido blando. No se observa erosión ósea (Figura 3).

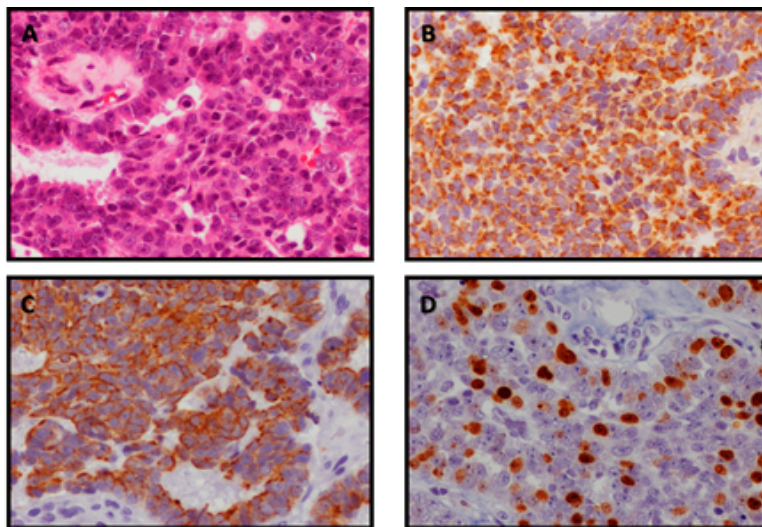
Figura 3. Estudios de gabinete



A: Observamos una tomografía contrastada en corte axial, coronal y sagital (de izquierda a derecha). Donde se muestra el tumor abarcando la totalidad de la fosa nasal izquierda (*) y el seno maxilar ocupado por secreción (**). B: Observamos una resonancia magnética en T2 corte axial y coronal y T1 en corte sagital. La tumoración invade el septum en área II de Cottle (*), en contacto con la hendidura olfatoria (**) sin invasión a encéfalo.

Se decide resección de tumoración mediante abordaje endoscópico, realizando sinusotomía maxilar tipo III, etmoidectomía anterior y posterior izquierda, Draf esfenoideal tipo II izquierdo, Draf IIa de seno frontal izquierdo, así como septectomía posterior. Se envía pieza a patología para estudio definitivo donde los hallazgos histopatológicos de la tinción de hematoxilina-eosina (40x) fueron 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 Tabla 1), concluyendo como diagnóstico carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado. Se presentó en sesión conjunta con el servicio de oncología médica donde se determinó quimioterapia adyuvante con cisplatino y etopósido.

Figura 4. Hallazgos histopatológicos



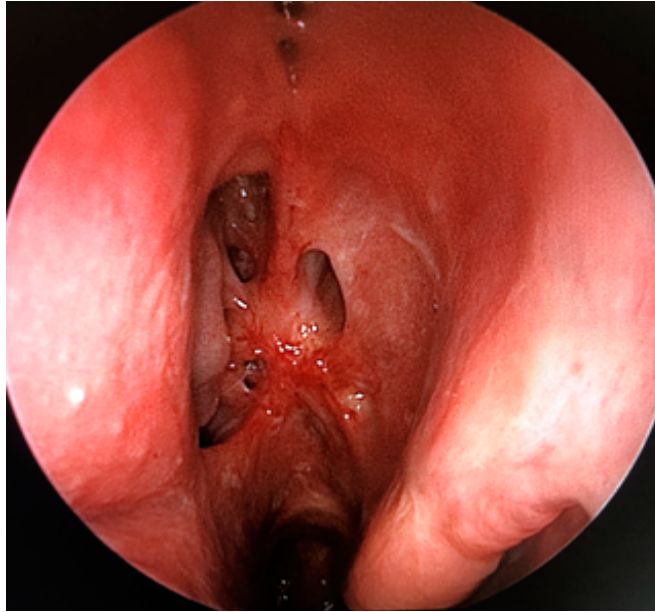
A: se observan células con abundante citoplasma y leve pleomorfismo, núcleos con cromatina abierta con un pequeño nucléolo, en patrón trabecular. (tinción H&E, 40X) B: positividad para citoqueratina 8/18 (40X). C: cromogranina (40X) y D: Ki67 positivo con un índice de proliferación del 30% (40X).

Tabla 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%

Actualmente nuestro paciente se encuentra en seguimiento conjunto por parte del servicio de oncología médica otorrinolaringología y C.C.C. de forma mensual sin evidencia de recurrencia (Figura 5), con Karnofsky del 90% y ECOG de 0 y buena calidad de vida.

Figura 5. Endoscopia nasal postquirúrgica



Endoscopia nasal postquirúrgica: con adecuada cicatrización en zona del etmoides, septum y cornete medio, sin datos de actividad tumoral.

DISCUSIÓN

Los casos de tumores malignos nasosinuales son raros y representan menos del 10% de las neoplasias en cabeza y cuello. Cuentan con una incidencia anual del 0.5 a 1.0 por 100 000 habitantes en Estados Unidos.⁽¹⁾ La estirpe histológica más frecuente es el carcinoma de células escamosas, seguido de los carcinomas de glándulas salivales menores.⁽²⁾ El carcinoma neuroendocrino representa el 5% de todos los tumores malignos de senos paranasales y cavidad nasal.⁽¹⁾ Se consideran dentro de los tumores menos diferenciados del sistema neuroendocrino difuso (SNED).

Entendemos por SNED como un conjunto heterogéneo de células especializadas de distinto origen embriológico que conforman estructuras funcionales y trabajan como un órgano y ayuda a la regulación precisa del funcionamiento del organismo. Reúne neuronas y células endocrinas con una función secretora local y a distancia.⁽³⁾

Los podemos dividir de acuerdo con su origen en: endodérmico como los gastropancreáticos (procedentes del intestino anterior) y los carcinomas neuroendocrinos. Los de origen ectodérmicos: paragangliomas, feocromocitomas, adenomas paratiroides, carcinoma medular de tiroides, neuroblastoma y melanomas (procedentes de la cresta neural).⁽⁴⁾

Existen varias clasificaciones para estos tumores como la propuesta por Mills en el 2002,⁽⁵⁾ saltando los tumores carcinoide atípico en los cuales suelen ser agresivos y considera más conveniente su categorización con base a la diferenciación. El estudio clasifica a los carcinoide típicos como carcinoma neuroendocrino diferenciado, carcinoma atípico como moderadamente diferenciados y

los carcinomas de células pequeñas como pobremente diferenciados, así como el grupo de carcinoma neuroendocrino de células grandes (también denominado carcinoma nasosinusal indiferenciado).⁽⁵⁾ La Organización Mundial de la Salud a partir del 2005 clasifica a éstos tumores como: tumor carcinoide, tumor carcinoide atípico, carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, carcinoma combinado neuroendocrino de células pequeñas.⁽⁶⁾ En el metaanálisis de Van der Laan *et al.*, proponen clasificar al carcinoma nasosinusal indiferenciado como tipo A (células pequeñas) y tipo B (de células grandes).⁽¹⁾

Se considera un carcinoma como neuroendocrino cuando tienen características histológicas de diferenciación neuroendocrina y diferenciación epitelial evidenciando 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;⁽⁷⁾ como se demuestra en el caso previamente presentado. El carcinoide típico se caracteriza por presentar ausencia de necrosis, citología sin atipias y menos de 4 mitosis por 10 campos de gran aumento. En el carcinoide atípico se encuentran áreas de necrosis aislada y de 4-10 mitosis por 10 campos de gran aumento.⁽⁸⁾

La incidencia de la producción de hormonas ectópicas se reporta en el 1.4% y es infrecuente que se presenten síntomas asociados a un síndrome paraneoplásico no está claro si se debe de tomar pruebas de orina de rutina. En todo caso se debe realizar serotonina sérica adrenalina, dopamina, noradrenalina y ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAAT) en orina de 24 horas, en los cuales en nuestro paciente se encontraban negativos.⁽⁹⁾

No existen guías de tratamiento claras y hay evidencia muy variable de las diferentes respuestas a los tratamientos empleados ya que la mayoría cuenta con una cohorte muy limitada. El pronóstico se determina principalmente del subtipo histológico y el grado de diferenciación más que por la clasificación de TNM. En el metaanálisis de Van der Laan *et al.*, de 701 casos se reporta una sobrevida del 70% a 5 años en pacientes con diferenciación leve o moderada, mientras que en los carcinomas nasosinusal indiferenciado y los pobremente diferenciados (de células pequeñas) baja al 40% la sobrevida a 5 años.⁽¹⁾

La cirugía, independientemente del diagnóstico histológico, tiene efectos benéficos y debe realizarse en todos los pacientes candidatos a un procedimiento, como en el caso de nuestra paciente en donde se le ofreció tratamiento quirúrgico. Se puede acompañar de radioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma indiferenciado sinonasal. La radioterapia como monoterapia no debe realizarse como tratamiento único con fines curativos. No existe evidencia que apoye la quimioterapia como tratamiento de estos tumores.⁽⁹⁾

CONCLUSIÓN

Las neoplasias neuroendocrinas sinonasales son raras y heterogénea en histofenotipo, curso clínico y pronóstico. La terminología óptima para clasificación de los carcinomas neuroendocrinos de cabeza y cuello entre ellos los sinonasales, sigue siendo controvertida y no universalmente aceptada. La diferenciación efectiva de estos tipos de tumores puede tener un impacto clínico, por lo que los avances en la intervención terapéutica podrían prolongar la supervivencia del paciente, mejorar la calidad de vida e incluso la cura. Una 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 compararlo con lo descrito en la bibliografía con el fin de aportar conocimiento sobre el manejo de los pacientes. Se requieren estudios comparativos con mayor número de casos para establecer guías más precisas sobre el tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Hospital Central Militar por las facilidades brindadas para el desarrollo del artículo, en particular al servicio de Otorrinolaringología 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, Iepsma R, Witjes MJH, van der Laan BFAM, Plaat BEC, Halmos GB.** Meta-analysis of 701 published cases of sinonasal neuroendocrine carcinoma: The importance of differentiation grade in determining treatment strategy. *Oral Oncol.* 2016 Dec;63:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.10.002>
2. **Shah JP, Patel SG, Singh B.** Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2012. 858 p.
3. **Thomassin JM, Deveze A, Chrestian MA.** Sistema neuroendocrino difuso y patología cervicofacial. EMC - Otorrinolaringología. 2002 Jan 1;31(4):1–15. doi: [https://doi.org/10.1016/S1632-3475\(02\)71995-4](https://doi.org/10.1016/S1632-3475(02)71995-4)
4. **Marcos M, Landínez G, Martínez G, Moráis D.** Carcinomas neuroendocrinos en ORL: Un diagnóstico difícil. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2011 Jan 1;62(1):51–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2010.02.013>
5. **Mills SE.** Neuroectodermal neoplasms of the head and neck with emphasis on neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol.* 2002 Mar;15(3):264–78. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880522>
6. **Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors.** World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
7. **Shah K, Perez-Ordóñez B.** Neuroendocrine Neoplasms of the Sinonasal Tract: Neuroendocrine Carcinomas and Olfactory Neuroblastoma. *Head Neck Pathol.* 2016 Feb 1;10(1):85–94. doi: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs12105-016-0696-7>
8. **Risson-Pino G, Tur-González R, Santos-Gorjón P, Sánchez-Terradillos E, Mingo-Sánchez E.** Tumor carcinoide atípico nasal. Descripción de un caso. *Revista ORL.* 2016 Apr 15;7(2):103–6. doi: <https://doi.org/10.14201/orl.13965>
9. **Bell D.** Sinonasal Neuroendocrine Neoplasms: Current Challenges and Advances in Diagnosis and Treatment, with a Focus on Olfactory Neuroblastoma. *Head Neck Pathol.* 2018 Mar;12(1):22–30. doi: <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0887-5>