



Revista de Otorrinolaringología y disciplinas relacionadas dirigida a profesionales sanitarios
Órgano de difusión de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Periodicidad continuada

Edita: Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
revistaorl@revistaorl.com
web: www.revistaorl.com

Director:

José Luis Pardal Refoyo (Zamora)

Comité Editorial:

Carmelo Morales Angulo (Cantabria)

Darío Morais Pérez (Valladolid)

Ángel Muñoz Herrera (Salamanca)

Manuel Tapia Risueño (Ponferrada. León)

Antonio Sánchez del Hoyo (Logroño)

Jaime Santos Pérez (Valladolid. España)

Luis Ángel Vallejo Valdezate (Valladolid)

Javier Martínez Subías (Soria)

Pablo Casas Roderia (León)

Enrique Coscarón Blanco (Zamora)

José Granell Navarro (Ávila)

María Jesús Velasco García (Ávila)

Ana Isabel Navazo Eguía (Burgos)

José Luis Alonso Treceño (Palencia)

Comité Externo Nacional:

Ángel Ramos Macías (Gran Canaria)

Carlos Ochoa Sangrador (Zamora)

Luis Lassaleta Atienza (Madrid)

Francisco García Purriños (Murcia)

José Luis Llorente Pendás (Asturias)

Constantino Morera Pérez (Valencia)

Juan Ignacio Rayo Madrid (Badajoz)

Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja

ISSN 2171-9381

www.revistaorl.com

Caso clínico

Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de región nasosinusal

Small cell neuroendocrine carcinoma of the sinonasal region

Jhonder Xavier Salazar Guilarte; Juan Ramón Gras Albert.

Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Alicante, Alicante, España

Contacto: jhoxasagui@hotmail.com

Recibido: 27/03/2012	Aceptado: 08/04/2012	Publicado: 11/04/2012
-------------------------	-------------------------	--------------------------

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Resumen

El cáncer de cavidad nasal y senos paranasales es poco frecuente, comprendiendo menos del 1% de todas las tumoraciones malignas del ser humano, y aproximadamente el 3% de todas las que ocurren en cabeza y cuello. El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas es un tumor epitelial maligno de alto grado con características histológicas parecidas a las del carcinoma de células pequeñas del pulmón, cuyo curso clínico es muy agresivo y por lo general recurre después del tratamiento. Presentamos un caso de tumor de células pequeñas postirradiado localizado en el seno etmoidal posterior, así como su abordaje diagnóstico y terapéutico actual.

Palabras clave: tumor carcinoide; células pequeñas; carcinoma neuroendocrino; senos paranasales; tratamiento.

Small cell neuroendocrine carcinoma of the sinonasal region**Summary**

Malignant tumours of nose and paranasal sinuses are rare, accounting for less than 1% of all malignancies and approximately 3% of those arising in the head and neck. Small cell neuroendocrine carcinoma of the sinonasal region is an epithelial high grade carcinoma resembling malignancies of pulmonary origin, with a very aggressive clinical course that often recurs after treatment. Here, we report a case of a postirradiated tumour located in the posterior ethmoid sinus, with the current management and treatment.

Keywords: carcinoid tumor; small cells; neuroendocrine carcinoma; paranasal sinuses; treatment.

Introducción

Desde su descripción inicial en la década de los sesenta, el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (CNCP) extrapulmonar ha sido histológicamente difícil de clasificar, ya que se cree que deriva de células APUD (sistema paralelo al endocrino cuya producción hormonal proviene de epitelios y no de glándulas) que en la cavidad nasal ocasionalmente se encuentran en las glándulas seromucosas o salivares accesorias. Este tipo de tumores representa fuera del pulmón el 4% de todos los CNCP y ha sido bien identificado en otras áreas de cabeza y cuello, especialmente en la glándula parótida y laringe; sin embargo, a pesar de actualmente no contar con un consenso unánime para su identificación, se dispone de criterios inmunohistoquímicos más o menos aceptados. [1,2]

Según la más reciente clasificación de la OMS en 2005, éstos son los tumores carcinoides con peor diferenciación, con una tasa de incidencia cruda de 0,73 por cada 100.000 habitantes, edad media de aparición a los 50 años, y ningún factor de riesgo conocido asociado. Se presentan con signos clínicos nasales inespecíficos como obstrucción nasal, rinorrea y epistaxis y en ocasiones, erosión radiológica de estructuras óseas al momento de su diagnóstico, entre otros menos frecuentes sugerentes de invasión loco-regional como hiposmia, disminución de agudeza visual, exoftalmo y/o dolor. Macroscópicamente son tumores hemorrágicos y friables que histológicamente revelan cordones de pequeñas células pleomórficas con citoplasma pequeño y escaso, núcleos hiper cromáticos y nucléolos poco evidentes, que se dispersan en áreas de

necrosis con abundantes mitosis. Su patrón de crecimiento suele ser organoide, sólido, glandular, en bandas y pueden formar tambiénseudorrosetas. [1, 2, 3]

El estudio inmunohistoquímico incluye la reacción positiva a citoqueratinas de bajo peso molecular, enolasa neuronal específica, Leu-7, CD 56, sinaptofisina, cromogranina y presencia de gránulos neurosecretorios mediante microscopía electrónica, siendo de gran ayuda en el diagnóstico diferencial con otras entidades malignas, como el linfoma, carcinoma basaloide de células escamosas, rabdomiosarcoma, carcinoma nasofaríngeo y nasosinusal indiferenciado, entre otros. Éstos han sido escasamente asociados a adenocarcinomas de cavidad nasal y papilomas invertidos, pero sí a síndromes endocrinos paraneoplásicos diversos. [1, 3, 4]

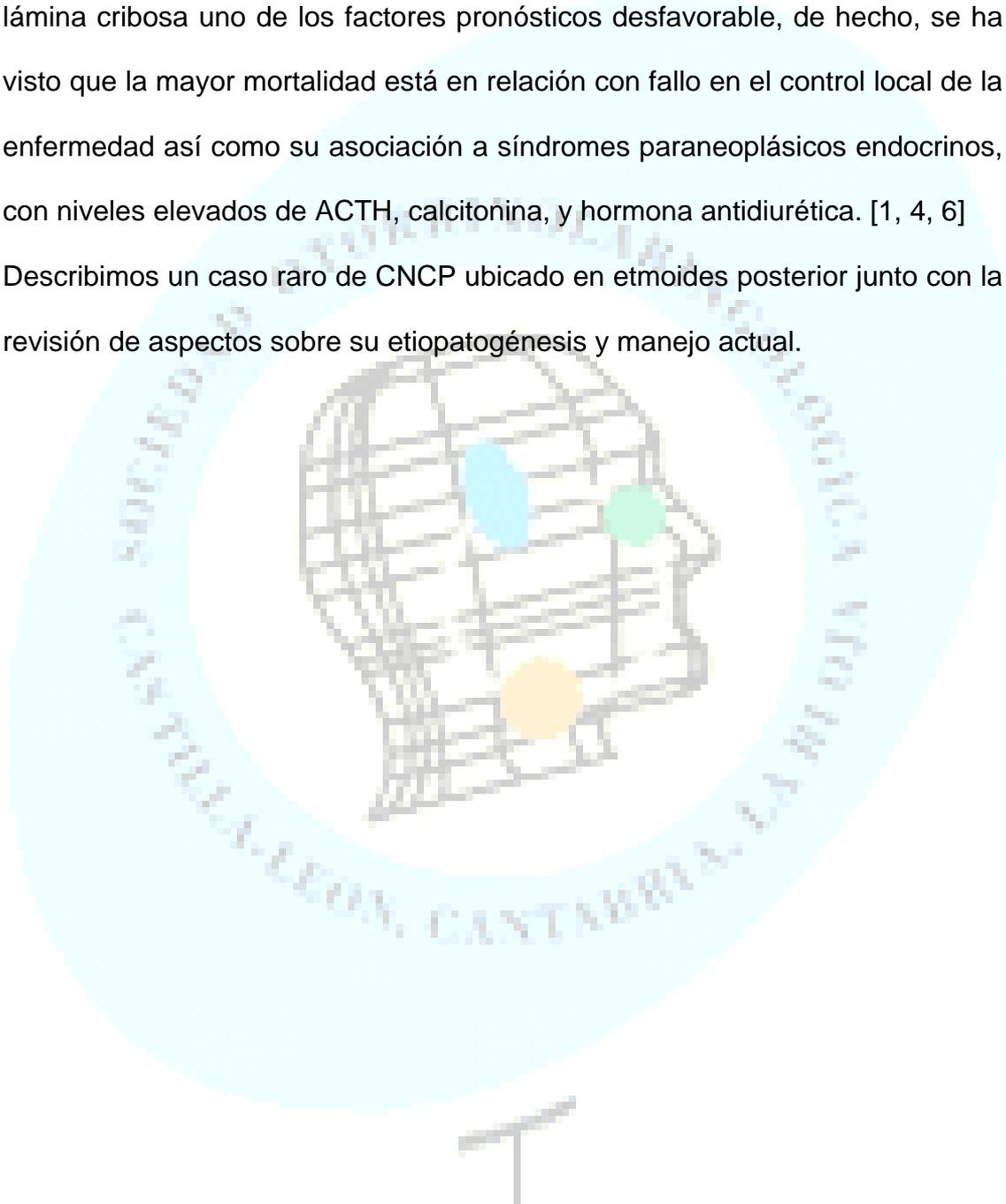
Hasta la fecha, se sigue considerando el sistema Kadish para su estratificación, el cual permite la diferenciación de tumores limitados a cavidad nasal; cavidad nasal y senos paranasales; y tumores que se extienden mas allá de la cavidad nasal y senos paranasales (Kadish A, B y C respectivamente). [1]

Actualmente no existe tratamiento específico para el mismo, siendo la mayoría tratados como carcinomas de células escamosas convencionales, o menos frecuentemente como carcinomas de células pequeñas de pulmón. Sin embargo, su exéresis ha variado desde abordajes abiertos con maxilectomías mediales o resecciones craneofaciales hasta las nuevas tendencias mediante cirugía endonasal exclusiva. [4, 5].

El pronóstico es bastante malo en relación con las altas tasas de recurrencia,

que han sido descritas hasta 3 años después del diagnóstico en el 70% de los pacientes, y las metástasis, principalmente a cerebro, pulmón y hueso. Su tasa de supervivencia media está entre los 2 y 3 años, siendo la invasión de la lámina cribosa uno de los factores pronósticos desfavorable, de hecho, se ha visto que la mayor mortalidad está en relación con fallo en el control local de la enfermedad así como su asociación a síndromes paraneoplásicos endocrinos, con niveles elevados de ACTH, calcitonina, y hormona antidiurética. [1, 4, 6]

Describimos un caso raro de CNCP ubicado en etmoides posterior junto con la revisión de aspectos sobre su etiopatogénesis y manejo actual.



Descripción

Mujer de 41 años, ex fumadora de 20 paquetes/año intervenida hace 7 años mediante cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) por neoformación procedente de etmoides posterior izquierdo (neuroblastoma olfatorio Kadish A) en otra institución, que se complementó con braquiterapia intranasal. No se aportó información adicional con respecto a su tratamiento previo ni los criterios por los que se administró ésta modalidad de braquiterapia. Acudió con informe de PET-TC que objetivaba negatividad de metástasis a distancia. A su llegada a nuestro centro estaba asintomática, sin clínica de insuficiencia respiratoria nasal, rinorrea, epistaxis ni patología orbitaria asociada. La exploración física tras nasofibroscopia mostraba cambios postquirúrgicos con ausencia parcial de tabique nasal posterior y múltiples bridas, además de una tumoración exofítica cubierta de mucosa rojiza próxima a la región del agujero esfenopalatino izquierdo, medial al cornete medio, de superficie lisa y abollonada sin pedículo definido (fig.1). La masa estaba en íntimo contacto con el tabique nasal y no se palpaban adenopatías cervicales.

La Tomografía Computerizada (TC) confirmaba la presencia de la masa con eje mayor de 2,5 cm a nivel de las celdillas etmoidales posteriores, que no se extendía a senos paranasales pero sí producía retención mucosa en el seno frontal ipsilateral a la lesión. No se objetivó infiltración de la lámina papirácea, seno esfenoidal o techo de la órbita (fig.2). La Resonancia Magnética (RM) con contraste (0,1 mg/kg de gadolinio) mostraba lesión hipointensa en T2 con respecto a mucosa de fosa nasal derecha e isointensa en T1, engrosamiento difuso de mucosa perilesional y ausencia de niveles hidroaéreos.

En vista de la coloración y características de la lesión se realizó angiografía, que mostró ligera hipervascularización, no susceptible de embolizar por ser su flujo dependiente de la arteria oftálmica.



Fig. 1. Tumoración exofítica rojiza próxima al agujero esfenopalatino



Fig. 2. TC con masa ocupando la región de etmoides posterior

Se realizó estudio de extensión mediante TC toracoabdominal sin hallazgos que destacar, por lo que se procedió a biopsia intraoperatoria que resultó indeterminada pero con características malignas; posteriormente se hizo exéresis amplia mediante CENS con ampliación de márgenes tumorales. Los resultados anatomopatológicos de la pieza quirúrgica de forma diferida mostraban cambios en el patrón previo de neuroblastoma olfatorio, que confirmaban inmunohistoquímicamente (fig. 3) la negatividad de CK AE1/AE3, CK 5/6, CEA, EMA, LCA, HBM-45 y la positividad para S-100, cromogranina A, p53, Ki 67; sugestivo de un CNCP.

Posteriormente en Comité Oncológico de Cabeza y Cuello se decidió radioterapia coadyuvante, la cual se llevó a cabo con técnica de IMRT dinámica empleando fotones de 6 MV generados por un acelerador lineal de electrones, y conformados secundariamente con micromultiláminas hasta alcanzar con técnica de hiperfraccionamiento, a una fracción de 200 cGy al día (durante 1 mes aproximadamente), una dosis final homogénea de 5000cGy. Concluida la misma, se realizó un boost hasta alcanzar al mismo fraccionamiento una dosis final homogénea de 7000 cGy.

En los primeros meses postirradiación la tolerancia no fue buena, con mucositis grado II y epitelitis grado I. Presentó aumento de la secreción nasal con infección secundaria por *Staphylococcus aureus* que precisó antibioterapia sin complicaciones. Además presentó aumento de lagrimeo, que resolvió a los 18 meses aproximadamente.

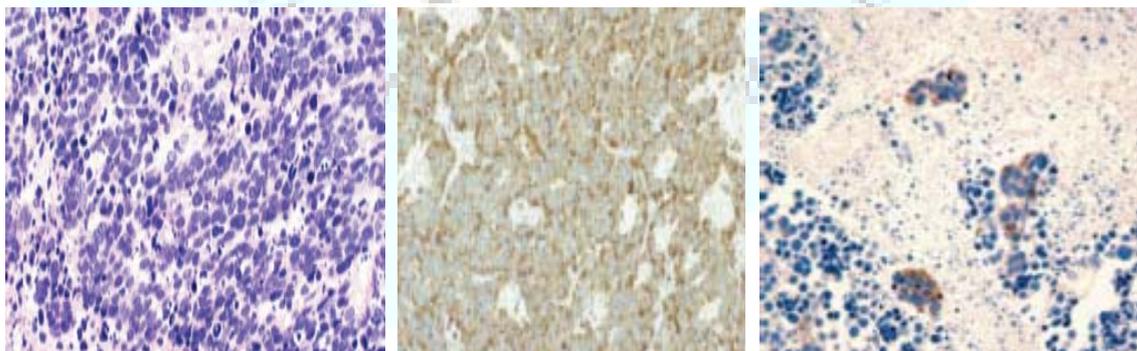


Fig. 3. Cortes histológicas de CNCP que confirma inmunohistoquímicamente la positividad para S-100, cromogranina A, p53 y Ki 67.

Actualmente (29 meses tras la cirugía) permanece sin lesiones recidivantes. Presenta hipoacusia por otitis media serosa izquierda crónica como efecto adverso de la radioterapia, y sigue controles clínicos y radiológicos semestrales.



Discusión

El CNCP constituye una entidad tumoral muy infrecuente, con escasa experiencia en su manejo. Cuando se localizan en territorio extrapulmonar, el seno etmoidal es la ubicación más frecuente en la localización nasal. Su diagnóstico es anatomopatológico e histológicamente indistinguible del carcinoma anaplásico de células pequeñas de pulmón, por lo que siempre debe comprobarse la indemnidad del pulmón. [1, 4, 5, 8]

Si bien es cierto, el neuroblastoma olfatorio es un tumor neuroectodérmico maligno con origen en el epitelio olfatorio, que a pesar de su lento crecimiento y variabilidad de comportamiento no se caracteriza por su transformación histológica a tumores con peor diferenciación celular, se describen menos del 5 % de CNCP después de radioterapia previa, aunque estos últimos mas asociados a retinoblastoma y carcinoma nasofaríngeo. [5, 6, 7]

Nuestro caso tras aproximadamente 86 meses libre de enfermedad, y con el antecedente de braquiterapia intranasal adyuvante, presenta cambios en su histopatología primaria, evidenciándose células pequeñas con radio núcleo/apoptosis alto, positividad de la enolasa, sinaptofisina y cromogranina A, además de citoqueratinas y antígenos epiteliales, que son pertenecientes al histotipo de CNCP. El neuroblastoma olfatorio generalmente no presenta estos marcadores epiteliales a diferencia del CNCP. La dosis asociada de radiación previa varía de 60 a 80 Gy, y el período transcurrido hasta la aparición de nueva tumoración con histotipo de CNCP va de 82 a 385 meses según algunas publicaciones. [2, 6, 7, 8]

Es importante distinguir al CNCP del neuroblastoma olfatorio, aunque su relación permanece confusa y controvertida. Los CNCP de bajo grado tienen una arquitectura celular muy similar a la del neuroblastoma olfatorio. Los primeros carecen de estructuración lobular, septo fibrovascular, estroma neurofibrilar y no contienen rosetas neurales u olfatorias. Además, las células anaplásicas del CNCP tienen alto ratio núcleo/citoplasma, núcleo hiperromático denso redondo u oval, numerosas figuras mitóticas, y células apoptóticas acompañadas de áreas extensas de necrosis. La inmunohistoquímica no ha sido consistentemente usada para distinguir estas dos entidades. Existe controversia en relación al comportamiento clínico mostrado por el CNCP y su capacidad para metastatizar a distancia. La naturaleza infiltrativa de este tumor se evidencia por la invasión de espacios linfovascuales y perineurales. [1, 2, 4, 8]

Como se ha comentado, el diagnóstico diferencial del CNCP se debe plantear con otras entidades malignas como carcinoma nasosinusal indiferenciado, linfoma, rabdomiosarcoma, paraganglioma, sarcoma pleomórfico, tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas, metástasis de carcinoma medular de tiroides, melanoma, entre otros. [4, 5, 6]

Con respecto a su tratamiento, en 2008 se habían publicado menos de 100 casos en la literatura internacional de CNCP, por lo que es difícil establecer guías sobre el mismo. Los abordajes terapéuticos han sido diferentes a lo largo del tiempo; en un principio, debido a que se equiparaba la elevada tasa de metástasis intracraneal con aquella encontrada en el CNCP de pulmón, su tratamiento sistémico basado en quimio y radioterapia era recomendado. Sin

embargo, hay estudios recientes que abogan por la poca respuesta de estas tumoraciones a la quimioterapia, a menos que se trate de un CNCP con pobre diferenciación y alta tasa de proliferación para lo que la combinación de etopósido y cisplatino parecen prometedoras. Análogos de la somatostatina, junto con nuevas formulaciones farmacológicas noveles están ahora bajo investigación clínica para el tratamiento de la inmensa mayoría de subtipos de tumores neuroendocrinos. [4]

Por tanto, en vista a la ausencia de protocolos de tratamientos estandarizados, apoyamos que la exéresis quirúrgica amplia inicial complementada con radioterapia IMRT constituye una opción terapéutica válida cuando el componente de desestructuración celular es bajo. Por otra parte, cuando se trata de tumores recidivantes, localmente controlables o que provienen de la degeneración de su estirpe de diferenciación, su alta malignidad hace necesario replantearse ampliar márgenes quirúrgicos, abordajes externos y/o complementación con radioterapia local. En general el tratamiento de tumoraciones nasosinuales postirradiadas es más difícil, y el más desfavorable que en las formas primarias. [1, 4, 6]

En conclusión es un tumor de baja incidencia, agresivo, con alta tasa de recurrencia y muy mal pronóstico, por lo que se debe llevar a cabo un seguimiento estrecho a largo plazo mediante control endoscópico y estudios de imagen.

Bibliografía

1. Babin E, Roleau V, Vedrine PO et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J laryngol Otol.* 2006; 120:289-97.
2. Cardesa A, Alos L, Franchi A. Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. En: Cardesa A, Slootweg PJ. *Pathology of the Head and Neck.* Springer. 1^o Ed. 2006. Cap 2; pp 54-55.
3. Marcos M, Landinez G, Martinez G, Moráis D. Carcinomas neuroendocrinos en ORL: Un diagnóstico difícil. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011;62:51-55.
4. Iacovou E, Chrysovergis A, Eleftheriadou A, Yiotakis I, Kandiloros D. Neuroendocrine carcinoma arising from the septum. A very rare nasal tumour. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011;31:50-53.
5. González-García R, et al. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de la región nasosinusal. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2006;28,6
6. Wang CP, Hsieh CY, Chang YL et al. Postirradiated neuroendocrine carcinoma of the sinonasal tract. *Laryngoscope* 2008; 118: 804–809.
7. Gil-Carcedo E, Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, de Campos JM. Tratamiento del estesionuroblastoma. Revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005;56:389-395.
8. Devoe K, Weidner N. Immunohistochemistry of small round-cell tumors. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:216-224.