



Nota clínica

Tumores indiferenciados de senos paranasales. Experiencia del Hospital Universitario Ramón y Cajal a propósito de un caso y revisión de la literatura



Javier Molina-Cerrillo*, Pilar Garrido, Ainara Soria y Teresa Alonso-Gordoa

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de enero de 2019

Aceptado el 11 de febrero de 2019

On-line el 24 de abril de 2019

Palabras clave:

Senos paranasales

Histología indiferenciada

Abordaje multimodal

Quimio/radioterapia

R E S U M E N

Introducción: Los tumores indiferenciados de senos paranasales son una rara entidad con una baja incidencia de presentación. A día de hoy no existe un tratamiento estándar aprobado para estos pacientes.

Pacientes y métodos: Se presenta el caso de una paciente diagnosticada de un carcinoma indiferenciado nasosinusal en la que se plantea un abordaje multidisciplinar. Además, se revisaron los 5 casos diagnosticados durante los últimos 15 años en el Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Resultados: El abordaje quirúrgico de entrada seguido de RT adyuvante y QT es el que, en nuestra serie, ha conseguido mayores medianas de supervivencia. El rango de supervivencia varía entre 1-120 meses con una media de supervivencia global en torno a 47 meses en la serie.

Conclusiones: Dado la rareza y agresividad del carcinoma indiferenciado nasosinusal, se hace necesario el manejo individualizado. Tanto en nuestra serie como en otras publicadas, el manejo radical con cirugía y quimio/radioterapia obtiene los mejores resultados en supervivencia global. Es necesario conocer la biología molecular de estos tumores, así como el desarrollo de ensayos prospectivos para mejorar el manejo de dichos pacientes.

© 2019 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Undifferentiated paranasal sinus tumors. Experience in the Hospital Universitario Ramón y Cajal: A case report and a literature review

A B S T R A C T

Keywords:

Paranasal sinus tumors

Undifferentiated histology

Multimodal approach

Chemo/radiotherapy

Introduction: Undifferentiated paranasal sinus tumors are a rare entity with a low incidence of presentation. There is currently no approved standard treatment for patients with this ailment.

Patients and methods: We present the case of a patient diagnosed with an undifferentiated sinonasal carcinoma treated through a multidisciplinary approach. In addition, the five cases diagnosed within the last 15 years in the Hospital Universitario Ramón y Cajal were reviewed.

Results: An initial surgical approach followed by adjuvant radiotherapy (RT) and chemotherapy (QT) achieved the greatest survival medians in our case series. The rate of survival ranged between 1 and 120 months, with a mean overall survival of about 47 months in the series.

Conclusions: Given the rarity and aggressiveness of undifferentiated sinonasal carcinoma, an individualized management of patients is necessary. In our series, as well as in other published series, radical management with surgery and chemo/radiotherapy yields the best results in terms of overall survival. The molecular biology of these tumors must be known and prospective trials must be developed to improve the management of these patients.

© 2019 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El carcinoma indiferenciado nasosinusal, es una rara entidad inicialmente descrita por Frierson et al. en 1986. Su incidencia es muy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.molinace@gmail.com (J. Molina-Cerrillo).

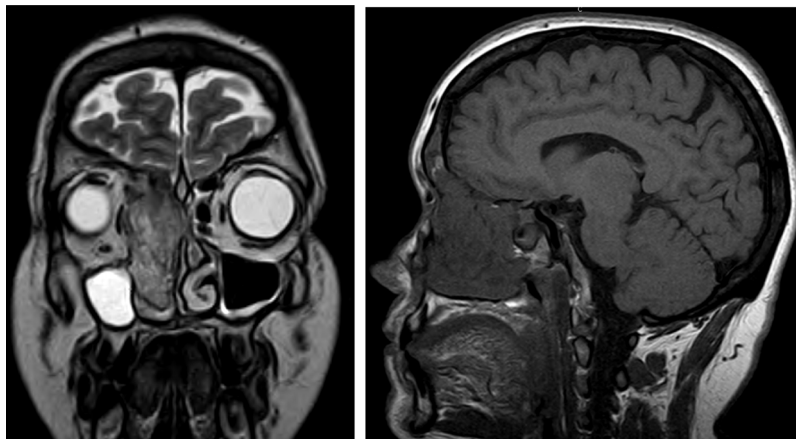


Figura 1. RMN senos paranasales donde se objetiva la masa del seno paranasal con invasión de la grasa y del hueso periorbitario.

baja, debido a que solo un 3% de los tumores de cabeza y cuello se originan en esta región geográfica y solo un pequeño porcentaje de los mismos presentan escasa o nula diferenciación¹.

Actualmente y dado su rareza, no existe evidencia clara para su manejo.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 45 años que como único antecedente médico de interés presentó síndrome ansioso depresivo en 2007 resuelto con terapia farmacológica. Fumadora de 10 cigarrillos/día los últimos 20 años, con un índice paquetes/año acumulado de 10. Alérgica a betalactámicos estudiada desde 2008.

Consulta en marzo de 2013 en el servicio de ORL por presentar sensación de taponamiento de la fosa nasal derecha que no mejoró con el tratamiento médico. En la exploración de la cavidad nasal mediante fibroscopia se aprecia masa polipoidea en dicha cavidad nasal, ocupándola en su totalidad. Se realiza biopsia de la misma, solicitando, además, prueba de imagen con TC de senos paranasales para filiación.

En la TC se distingue una lesión sólida que ocupa meato medio, superior y común derechos, además del hemicuerpo etmoidal, con extensión a lámina papiracea, lámina cribosa y músculos recto medial y oblicuo mayor. También se objetiva infiltración de la porción superior del septo nasal, con la masa creciendo dentro de la fosa craneal anterior, sobre el techo de la órbita. Se completa el estudio con RMN de senos paranasales, confirmando los hallazgos anteriores (fig. 1).

El resultado de la biopsia obtenida mediante fibroscopia resultó positiva para un carcinoma tipo epidermoide, pobremente diferenciado, con expresión de citoqueratinas de alto peso molecular, p63⁺. Mediante estudio con IHQ se estableció positividad para p16, sugiriendo relación con HPV.

En este momento se realiza TC *body* de extensión, en el que se descarta existencia de enfermedad diseminada a otros niveles.

Con estos hallazgos, se presenta el caso en comité de tumores de cabeza y cuello, decidiéndose realización de resección craneofacial derecha, con exanteración orbitaria en bloque único que se lleva a cabo en mayo de 2013 (fig. 2).

El bloque quirúrgico, es enviado para estudio anatomopatológico siendo los resultados superponibles a la biopsia obtenida previamente. Además se confirma la infiltración extensa de hueso y grasa orbitaria, así como de la duramadre del techo de la órbita.

Con el diagnóstico definitivo de carcinoma epidermoide pobremente diferenciado de etmoides pT4b N0 M0, estadio IVB se propone tratamiento adyuvante con RT.



Figura 2. Pieza quirúrgica que incluye la exanteración orbitaria.

Se debe posponer la misma por complicaciones de la herida quirúrgica, que requieren de hospitalización y drenaje de colección extraaxial, finalmente resueltas en septiembre de 2013. Durante este ingreso se realizan pruebas de reevaluación consistentes en TC *body* y RMN de senos paranasales, resultando todas ellas negativas para recidiva tumoral. Asimismo, se tomaron biopsias de control de los bordes quirúrgicos, mucosa nasal y techo orbitario sin signos de enfermedad en los mismos.

Entre los meses de septiembre y octubre de 2013, la paciente recibe RT 50 Gy sobre lecho quirúrgico y 60 Gy sobre la afectación primaria, completando el tratamiento sin toxicidades destacables. Posteriormente y hasta enero de 2014 completa 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con TPF (docetaxel 75 mg/m², CDDP 75 mg/m² y 5FU 750 mg/m²). Presentado astenia grado I y trombocitopenia grado I como toxicidades destacables.

La paciente continúa con seguimiento estrecho sin evidencia de enfermedad hasta TC *body* de reevaluación en abril de 2014. En este se objetivan 2 lesiones hepáticas, la primera de ellas de aproximadamente 3 cm en segmento IV-II del lóbulo izquierdo hepático y la segunda de aproximadamente 1,2 cm en segmento VIII del lóbulo derecho, no presentes previamente. Se completa el estudio con

realización de RMN abdominal con contraste para la mejor caracterización de las lesiones. En dicha RMN se confirma la presencia de ambas lesiones sugiriendo afectación metastásica como primera posibilidad.

Ante los hallazgos de las pruebas complementarias se decide la realización de una punción con aguja gruesa guiada por TC de la lesión mayor localizada en lóbulo IV-II. El análisis anatomopatológico de la misma es sugestiva de metástasis hepática de carcinoma indiferenciado con morfología compatible con el tumor primario.

Tras confirmar la afectación a distancia hepática, y tras ser de nuevo presentado el caso en comité de tumores de cabeza y cuello, se propone QT neoadyuvante de las lesiones hepáticas con posterior cirugía de las mismas en función de la respuesta. Inicia cisplatino+docetaxel+5-FU en agosto de 2014, completando 2 ciclos. En la TC de reevaluación presenta respuesta parcial de las lesiones hepáticas, por lo que se realiza metasectomía de ambas. El resultado anatomopatológico confirma la presencia de un carcinoma epidermoide pobremente diferenciado con expresión de citoqueratinas de alto peso molecular concordante con tumor primario.

Tras la cirugía se realiza TC de reevaluación, sin evidencia de enfermedad solo observando cambios posquirúrgicos a nivel hepático. La paciente continua con quimioterapia adyuvante con esquema similar hasta completar 3 ciclos más, finalizando en diciembre de 2014. Desde ese momento, y con última TC de reevaluación en octubre de 2018, sin evidencia de enfermedad tumoral.

Discusión

El carcinoma indiferenciado de senos paranasales se caracteriza por ser una neoformación de alto grado que afecta a la cavidad nasal y a los senos paranasales. Afecta más frecuentemente a varones que a mujeres en un ratio aproximado de 2 a 1. El pico de incidencia de esta rara neoplasia se sitúa en torno a los 50 años¹.

Aunque el origen de esta neoformación permanece incierto, parece que se desarrolla a partir del epitelio schneideriano, un epitelio especial que recubre el tracto nasosinusal. Histológicamente se caracteriza por ser un tumor poco diferenciado con importante invasión de estructuras adyacentes, así como células de núcleos grandes con alto índice de proliferación además de áreas de importante necrosis. Inmunohistoquímicamente no existen estudios específicos para esta entidad, utilizando una variedad de marcadores que incluyen citoqueratinas, vimentina, cromogranina,

sinaptofisina, enolasa neuroespecífica, antígeno de membrana epitelial (EMA) e incluso proteína S-100^{1,2}.

La forma de presentación clínica se suele caracterizar principalmente por sintomatología otorrinolaringológica. Entre ellos destacan: rinorrea purulenta, dolor facial, epistaxis, obstrucción nasal y cambios en la voz.

Aunque la diseminación a distancia de forma hematogena no es frecuente, puede ocurrir con afectación pulmonar, hepática o a otros niveles. La afectación ganglionar cervical se puede observar hasta en un tercio de los pacientes.

Para el diagnóstico se utiliza la anamnesis reglada junto con la exploración física que incluya laringoscopia directa, analítica básica con enzimas hepáticas y perfil electrolítico, y pruebas de imagen consistentes en TC y RM no solo para caracterizar la lesión principal, sino también para descartar la afectación a distancia.

La tomografía por emisión de positrones (PET) también puede ayudar al diagnóstico y a la evaluación posterior del tratamiento si se dispone de una prueba de comparación previa³⁻⁵.

Por las características de agresividad histopatológicas del tumor, y el diagnóstico frecuentemente tardío, siendo en numerosas ocasiones en estadios avanzados, el pronóstico de la enfermedad es sombrío. Varía ampliamente según las series de casos descritos, con una mediana de supervivencia global a 5 años entre el 20 y el 50%⁶⁻⁸.

La secuencia de tratamiento de estos tumores no está completamente aclarada en parte debido a su baja incidencia de casos y a que no existen estudios prospectivos que demuestren eficacia de uno u otro abordaje. Aunque no exista evidencia prospectiva, parece que el abordaje multidisciplinar tanto por parte de los servicios quirúrgicos, junto con servicios de oncológica médica y radioterápica constituye el manejo que mejores resultados presenta en la literatura⁶⁻⁸.

Riersen et al. publicaron la revisión de casos desde 1986 hasta 2009 con 167 casos publicados en la literatura y, aunque encuentran gran variación en el tratamiento, concluyen que el mejor abordaje consistiría en cirugía seguida de adyuvancia con QT/RT siendo el esquema TPF el más utilizado⁶.

Análisis retrospectivos recientes del «National Cancer Data Base» corroboran que en estadios localizados o localmente avanzados el abordaje quirúrgico seguido de adyuvancia con QT/RT conseguiría mejores resultados que la QT/RT con intención radical⁸.

En nuestro centro se han diagnosticado y tratado 5 casos en los últimos 15 años. Todos ellos debutaron con tumores T3 o 4, sin afectación ganglionar y 2 de ellos presentaron en la evolución

Tabla 1

Pacientes diagnosticados de tumor indiferenciado de senos para nasales entre 2003 y 2018 y sus características basales junto con el tratamiento recibido

	Fecha	Localización	MXT (Dx/ desarrollo)	Estadio	Resección	RT ady	QT ady	Supervivencia desde el diagnóstico
Paciente 1	Nov 05	Nasosinusal	0/durales	T3N0 M0	Abordaje cráneo-facial con maxilectomía medial	70 Gy	No	18 meses
Paciente 2	Ago 03	Nasosinusal	ND	ND	No	No	No	Un mes
Paciente 3	Dic 05	Seno maxilar	0/0	T4N0 M0	Maxilectomía radical con exenteración orbitaria	70 Gy	No	29 meses
Paciente 4	Oct 02	Nasosinusal	0/hepáticas	T4N0 M0	Extirpación endonasal con etmoidectomía	60 Gy	TPF	120 meses
Paciente 5	Mar 13	Etmoides	0/hepáticas	T4N0 M0	Resección craneofacial derecha, con exanteriorización orbitaria	60 Gy	TPF	Vivo. 68 meses

Dx: diagnóstico; MXT: metástasis; ND: no disponible; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

metástasis hepáticas. En 4 pacientes se realizó un abordaje quirúrgico de entrada seguido de RT adyuvante y QT en 2 pacientes. Los pacientes 4 y 5 son los que han conseguido mayores medianas de supervivencia y fueron tratados con todos los tratamientos disponibles (cirugía + QT/RT). El rango de supervivencia varía entre uno y 120 meses, con una media de supervivencia global en torno a 47 meses (tabla 1).

Estos datos son similares a la revisión de Xu et al., que describen un total de 20 casos a lo largo de 24 años. En esta revisión canadiense la mayor parte de los pacientes se diagnosticaban con estadio avanzado, sin afectación ganglionar. Los autores remarcan la importancia del tratamiento multidisciplinar incluyendo cirugía, radioterapia y QT como mejor estrategia para obtener resultados a largo plazo⁷.

Con ello desde nuestro centro y a la vista de los resultados, tanto propios como de la revisión de la literatura, se aboga por el tratamiento multidisciplinar de esta entidad basado en la cirugía con quimioterapia y radioterapia adyuvante, individualizando en función de factores relacionados con la enfermedad y el paciente^{8,9}.

Recientemente se han descrito mutaciones específicas en isoformas de IDH2 que podrían condicionar tanto el diagnóstico como el tratamiento de estas neoplasias¹⁰.

A pesar de ello, en el momento actual de la medicina de precisión, resulta fundamental obtener más información sobre la biología molecular de estos raros y agresivos tumores, que permita mejorar el tratamiento y las expectativas de vida de los pacientes.

Financiación

Esta nota clínica no ha recibido ningún tipo de soporte económico público o privado.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran ningún conflicto de interés. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Bibliografía

1. Frierson HF, Mills SE, Fechner RE, Taxy JB, Levine PA. Sinonasal undifferentiated carcinoma: An aggressive neoplasm derived from Schneiderian epithelium and distinct from olfactory neuroblastoma. *Am J Surg Pathol* 1986;**10**:771–7.
2. Franchi A, Moroni M, Massi D, Paglierani M, Santucci M. Sinonasal undifferentiated carcinoma, nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma, and keratinizing and nonkeratinizing squamous cell carcinoma express different cytokeratin patterns. *Am J Surg Pathol* 2002;**26**:1597–604.
3. Bell D, Hanna EY. Sinonasal undifferentiated carcinoma: Morphological heterogeneity, diagnosis, management and biological markers. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;**13**:285–96.
4. Yoshida E, Aouad R, Fragoso R, Farwell DG, Gandour-Edwards R, Donald PJ, et al. Improved clinical outcomes with multi-modality therapy for sinonasal undifferentiated carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 2013;**34**:658–63.
5. Gray ST, Herr MW, Sethi RK, Diercks G, Lee L, Curry W, et al. Treatment outcomes and prognostic factors, including human papillomavirus, for sinonasal undifferentiated carcinoma: A retrospective review. *Head Neck* 2015;**37**:366–74.
6. Reiersen DA, Pahilan ME, Devaiah AK. Meta-analysis of treatment outcomes for sinonasal undifferentiated carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;**147**:7–14.
7. Xu CC, Dziegielewski PT, McGaw WT, Seikaly H. Sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC): The Alberta experience and literature review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;**42**:2.
8. Khan MN, Konuthula N, Parasher A, Genden EM, Miles BA, Govindaraj S, et al. Treatment modalities in sinonasal undifferentiated carcinoma: An analysis from the national cancer database. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;**7**:205–10.
9. Chen AM, Daly ME, El-Sayed I, Garcia J, Lee NY, Bucci MK, et al. Patterns of failure after combined-modality approaches incorporating radiotherapy for sinonasal undifferentiated carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;**170**:338–43.
10. Jo VY, Chau NG, Hornick JL, Krane JF, Sholl LM. Recurrent IDH2 R172X mutations in sinonasal undifferentiated carcinoma. *Mod Pathol* 2017;**30**:650–9.