



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION**

**CARCINOMA NEUROENDOCRINO INDIFERENCIADO,  
TUMOR PRIMARIO DE GLÁNDULA PARÓTIDA. REPORTE  
DE UN CASO**

**CASO CLINICO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN PATOLOGIA BUCAL**

**P R E S E N T A:**

**OSCAR GERARDO VÁZQUEZ MAR**

**TUTOR: Dra. Elba Rosa Leyva Huerta**  
**ASESORES: Dr. Javier Portilla Robertson, COMF Marcos Hernández**  
**Nava**

## ÍNDICE

	<b>Pág.</b>
RESUMEN/ABSTRACT	1-2
INTRODUCCIÓN	2
PRESENTACIÓN DEL CASO	2-8
DISCUSIÓN	8-9
CONCLUSIÓN	9-10
AGRADECIMIENTOS	10
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	11

# **Carcinoma neuroendocrino indiferenciado, tumor primario de glándula parótida. Reporte de un caso.**

\*Vázquez Mar O.G.<sup>1</sup>, \*\*Leyva Huerta E.R.<sup>1</sup>, \*\*\*Portilla Robertson J.<sup>1</sup>, \*\*\*\*Hernández Nava M.<sup>2</sup>

1. Departamento de Patología y Medicina bucal y Maxilofacial. DEPEI, Facultad de Odontología UNAM.
2. Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial. Centro Medico Lic. Adolfo López Mateos, Toluca.

**Resumen:** Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias malignas constituidas por células que derivan de la cresta neural, clasificadas como bien diferenciadas o pobremente diferenciadas de acuerdo a sus componentes histopatológicos.<sup>1</sup> Son tumores poco frecuentes con una incidencia aproximada de 6 casos por cada 100.000 habitantes; su localización más frecuente es en: sistema pulmonar, tracto gastrointestinal, páncreas e hígado. Las regiones anatómicas de cabeza y cuello donde se han reportado casos de carcinoma neuroendocrino son: senos paranasales, faringe, laringe, tráquea y menos del 1% en glándulas salivales, con 38 casos reportados en parótida<sup>1, 2</sup>. Los TNE representan un dilema diagnóstico y terapéutico debido a su ubicación, variedad de diagnósticos diferenciales y el número casos reportados sin ninguna guía terapéutica definitiva. El diagnóstico se basa en el reconocimiento de la arquitectura celular, ultraestructura e inmunohistoquímica.<sup>3, 4</sup>

Independientemente de su baja frecuencia, es imperativo diferenciar con precisión estos tumores de otras neoplasias de glándulas salivales ya que existen diferentes enfoques terapéuticos. En este trabajo se reporta el caso de TNE indiferenciado de glandula parotida en un paciente masculino de 47 años de edad, con aumento de volumen en hemicara izquierda, 7 meses de evolución, asintomático y con tratamiento alternativo de acupuntura.

**Palabras clave:** carcinoma, neuroendocrino, cd 56, sinaptofisina, cromogranina-A, glandula salival, parótida.

**Abstract:** Neuroendocrine tumors (TNE) constitute a heterogeneous group of malignant neoplasms consisting of cells derived from the neural crest, classified as well differentiated or poorly differentiated according to their histopathological components<sup>1</sup>. These are rare tumors with an approximate incidence of 6 cases per every 100,000 inhabitants; Its most frequent location is in: pulmonary system, gastrointestinal tract, pancreas and liver. The anatomical regions of the head and neck where cases of neuroendocrine carcinoma have been reported are: paranasal sinuses, pharynx, larynx, trachea and less than 1% in salivary glands, with 38 cases reported in parotid.<sup>1, 2</sup> TNEs represent a diagnostic dilemma and therapeutic due to its location, variety of differential diagnoses and the number of cases reported without any definitive therapeutic guidance. The diagnosis is based on the recognition of cellular architecture, ultrastructure and immunohistochemistry..<sup>3, 4</sup>

Regardless of their low frequency, it is imperative to differentiate precisely these tumors from other salivary gland neoplasms since there are different therapeutic approaches. This paper reports the case of undifferentiated TNE of parotid gland in a 47-year-old male patient, with an

increase in volume in the left side, 7 months of evolution, asymptomatic and with alternative acupuncture treatment.

**Keywords:** carcinoma, neuroendocrine, cd 56, synaptophysin, chromogranin-A, salivary gland, parotid.

## **Introducción.**

Los TNE se identificaron inicialmente en mediastino; reportados como “sarcoma de células de avena (oats-cells)”; el primer caso de cabeza y cuello, reportado por Olofsson y Van Nostrand en 1972, fue en laringe.<sup>1</sup> Los TNE representan un grupo diverso de neoplasias epiteliales malignas de comportamiento biológico agresivo y recurrente. La OMS reconoce cuatro tipos principales de tumores neuroendocrinos de pulmón: carcinoides típicos, carcinoides atípicos, carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células grandes.<sup>2</sup> En 2010, recomendó un nuevo sistema de clasificación para los TNE; independientemente del origen del tumor primario, la clasificación los establece como: bien diferenciados y pobremente diferenciados.<sup>3, 4</sup>

La localización principal de los tumores neuroendocrinos incluye: tracto gastrointestinal, páncreas, piel, hígado y pulmones.<sup>2</sup> En cabeza y cuello, particularmente en glándula parótida, es poco frecuente (menos del 1%), pero se han descrito en glándulas salivales mayores como tumores pobremente diferenciados de células pequeñas o carcinomas neuroendocrinos indiferenciados.<sup>3, 4</sup>

Establecer el diagnóstico es complejo, las características clínicas e imagenológicas coinciden con otras neoplasias malignas e incluso con neoplasias benignas de glándula parótida; la baja recurrencia de esta neoplasia dificulta considerarla como primera opción diagnóstica.<sup>4</sup>

Actualmente, el tratamiento incluye cirugía, radioterapia, quimioterapia y/o la combinación de estos; Se sabe que los carcinomas neuroendocrinos primarios en glándula parótida son agresivos, con alta tasa de recurrencia, metástasis regional y a distancia; A pesar de estas características poco favorables, se menciona un mejor pronóstico comparado con el carcinoma neuroendocrino primario de pulmón.<sup>5</sup>

## **PRESENTACIÓN DEL CASO.**

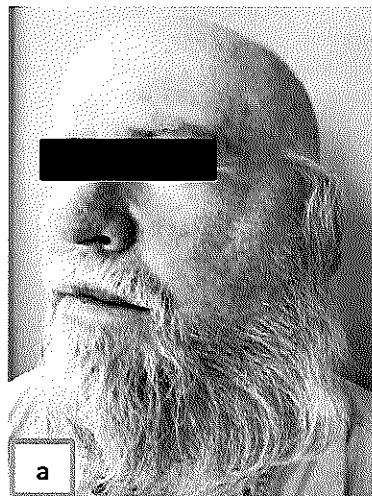
Se presenta paciente masculino de 48 años de edad a consulta en el Centro Medico Lic. Adolfo López Mateos, Toluca Edo. de México. Al interrogatorio el paciente no refiere datos de enfermedades sistémicas. Como datos de importancia, menciona ser fumador con 20 años de consumo; aproximadamente ocho cigarrillos diarios.

A la exploración extraoral se observa aumento de volumen en hemicara izquierda a nivel de la rama ascendente de la mandíbula, asintomático, de 4 meses de evolución. El aumento de volumen es de aproximadamente 6 cm; a la palpación firme, fijo a planos profundos y no se observan cambios significativos en la superficie de la piel.

Se realiza estudio de imagen correspondiente a tomografía computarizada; en donde se observa lesión hipodensa a hueso, aparentemente bien circunscrita, no se observa actividad osteolítica en la imagen. Con estos datos se emite diagnóstico clínico de adenoma pleomorfo y se recomienda la toma de biopsia incisional; el paciente suspende el seguimiento clínico de manera indefinida.

Tres meses después, de nuevo acude al servicio a consulta con aumento de volumen de aproximadamente 12 a 15 cm, la piel se observa eritematosa con áreas violáceas; a la palpación firme, fijo a planos profundos, sintomático con dificultad para el cierre palpebral, pérdida de tonicidad en la comisura labial del lado afectado y dolor ótico; el paciente refiere haber recibido tratamiento alternativo con acupuntura durante los meses que se ausento sin observar mejoría en su condición.

Se programa biopsia incisional, y bajo anestesia local con lidocaína al 2% se realiza la toma de dos fragmentos de tejido blando que se envían al servicio de Patología Bucal en la DEPEI, Facultad de Odontología UNAM (Fig. 1 a, b, c, d).



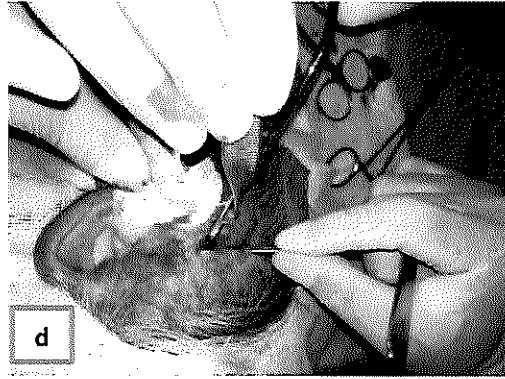


Fig. 1: a) Aumento de volumen hemicara izquierda, vista lateral 3/4. b) Aumento de volumen hemicara izquierda, vista caudo-cefálica, c) cortes axiales de tomografía computarizada. d) Toma de biopsia incisional.

Histológicamente se reporta tejido con aspecto fibrilar, necrótico y hemorragia reciente. Al ser un diagnóstico descriptivo y no concluyente; el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Lic. Adolfo López Mateos de Toluca, decide ingresar al paciente a quirófano para un abordaje más amplio de la lesión y realizar la toma de una muestra representativa de tejido (Fig. 2).

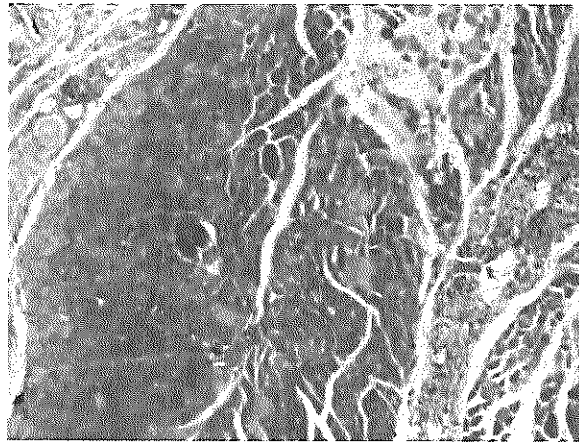


Fig. 2: Corte histológico de biopsia incisional, se observa abundante tejido lisado, necrótico y estroma acelular. 10X H y E.

### **Técnica quirúrgica.**

Bajo anestesia general mediante intubación orotraqueal, previa asepsia y antisepsia, en posición supina con colocación de campos estériles se realiza el marcaje del abordaje tipo Bleir modificado, así como los límites de zonas necróticas en piel adyacente a la lesión. Se realiza incisión y disección del sistema musculo aponeurótico superficial y músculo platisma sin identificar límites definidos de la lesión; se continuo disección en fascia de la celda parotídea hasta el trago de la oreja, de los músculos esternocleidomastoideo y vientre posterior del musculo digástrico en donde se observa el nervio facial tomado por la lesión tumoral, por lo que se intenta rodear y disecar la parte superficial de la lesión y retirar la mayor cantidad de tejido para enviar a estudio histopatológico (Fig. 3 a, b, c, d).

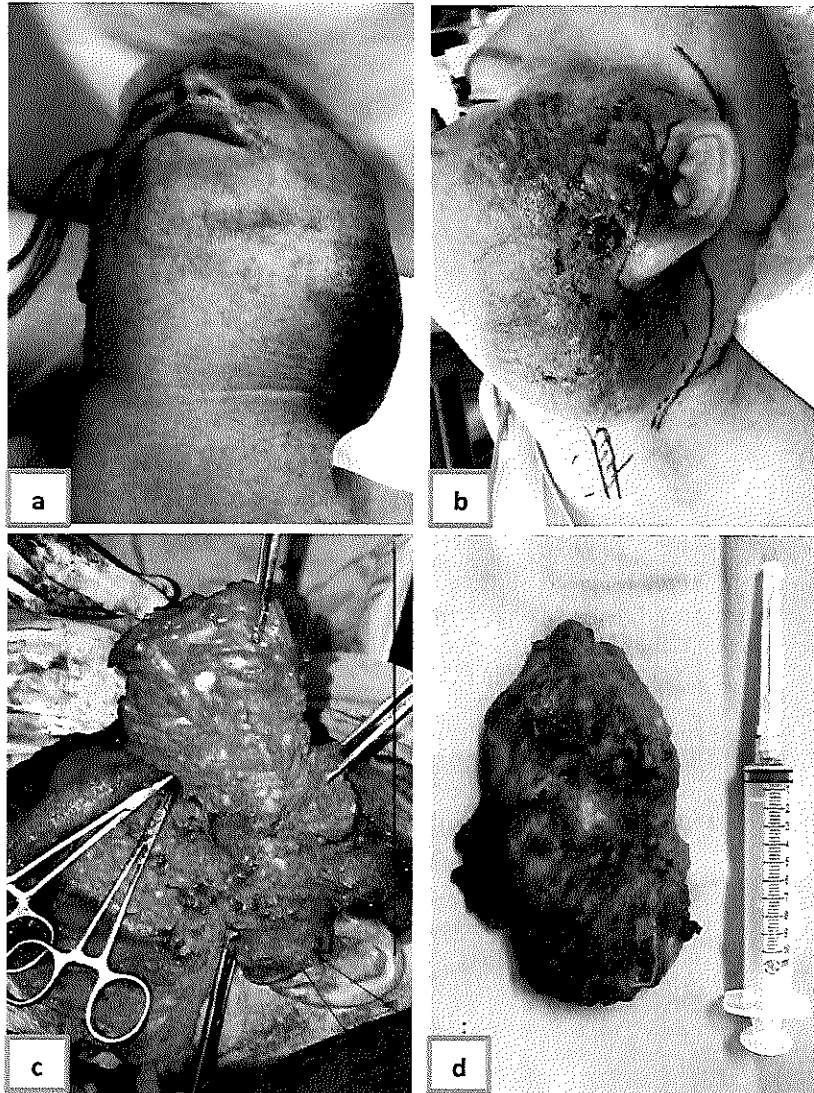


Fig. 3: a) Vista caudo-cefálica del paciente con intubación orotraqueal, b) Marcaje para abordaje tipo bleir modificado, c) Disección quirúrgica de una porción de la neoplasia, d) Pieza quirúrgica en fresco.

En primera instancia la lesión parecía estar bien delimitada y con una superficie aparentemente regular; durante la disección el tejido era más friable, irregular y con características infiltrantes hacia tejidos profundos. Se obtiene una pieza quirúrgica de aproximadamente 13 cm, de forma ovoide, la superficie medial correspondiente al lecho quirúrgico de aspecto nodular, con áreas hemorrágicas. Se procede a cerrar el lecho quirúrgico por planos y piel con nylon, dejando drenaje tipo Drenovac, se termina procedimiento y el paciente emerge por lisis gradual de medicamentos, con extubación exitosa.

## Histopatología.

En el Departamento de Patología de la DEPEI, Facultad de Odontología UNAM, se recibe pieza quirúrgica de tejido blando en formol, de forma ovoide que mide 12 x 8 x 3 cm, superficie nodular anfractuosa, consistencia ahulada, color café claro con áreas café oscuro y áreas hemorrágicas (Fig.4). Al corte se observó sólida, con las mismas características de la superficie.



Fig. 4: Espécimen fijado en formol al 10 %.

El reporte histopatológico describe una neoplasia maligna que se dispone en un patrón sólido, constituida por células pequeñas redondas, de escaso citoplasma, núcleos hipercromáticos, abundantes mitosis atípicas, extensas áreas de necrosis, infiltración a tejido nervioso, vascular y muscular (Fig.5 a, b). En algunos cortes se describe parénquima glandular residual correspondiente a glándula parótida con infiltración de células neoplásicas.

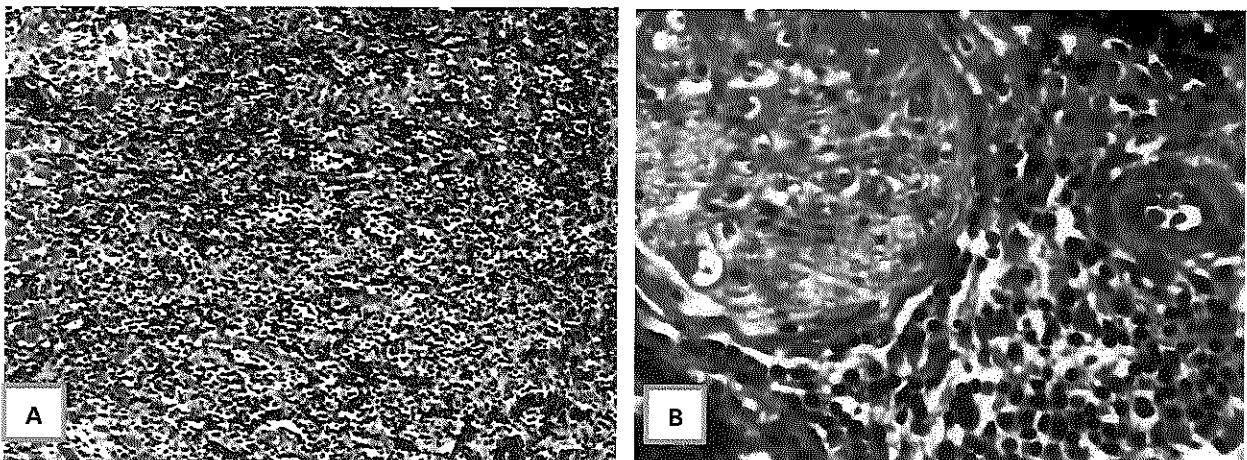


Fig.5: a) Neoplasia maligna de células pequeñas, redondas y azules. 10 x H y E. b) Infiltración de la neoplasia en tejido nervioso y de vasos sanguíneos, 40 x H y E.

Con la revisión microscópica de la laminilla teñida con hematoxilina y eosina (H y E) es difícil determinar la estirpe celular, las características morfológicas celulares pueden orientar a diferentes posibilidades como: neoplasia de estirpe linfoide, estirpe epitelial poco diferenciada, o estirpe mesenquimal. Por este motivo el diagnóstico se limitó a “neoplasia maligna de células pequeñas y azules de estirpe a determinar”.

Se notifica al paciente y es remitido al Instituto Nacional de Cancerología (INCan), donde es recibido con sus cubos de parafina y laminillas para dar seguimiento del caso.

## Inmunohistoquímica.

En el INCan se reciben cubos y laminillas para revisión del caso, se seleccionan dos paneles de anticuerpos para diferenciación celular de estirpe linfoide como primera consideración.

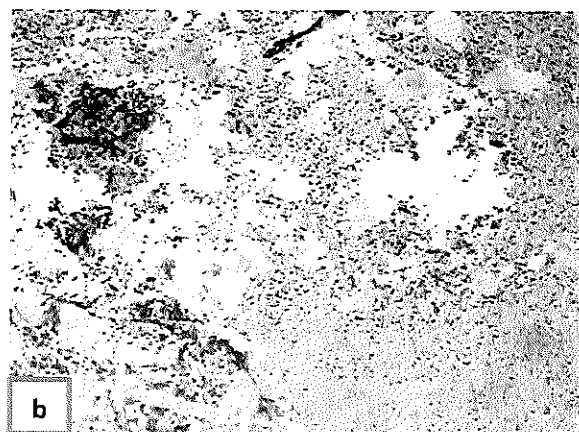
- CD 3: Expresión negativa de marcador para linfocitos T maduros
- CD 30: Expresión negativa de marcador para linfocitos B maduros
- CD 138: Expresión negativa de marcador para células plasmáticas

Ante la expresión negativa de CD 3, CD 30 Y CD138, la posibilidad de una neoplasia de estirpe epitelial sería confirmada con el uso de CK AE1/AE3 y asumiendo una diferenciación neuroendocrina se seleccionó cromogranina A, sinaptofisina y CD56; con resultados positivos para estos anticuerpos.

CD 56: Expresión positiva e intensa en membrana de las células neoplásicas (Fig.6 a)

Cromogranina A: Expresión paranuclear positiva, focal de intensa a débil (Fig. 6 b)

Sinaptofisina: Expresión paranuclear positiva, focal y débil (Fig.6 c)



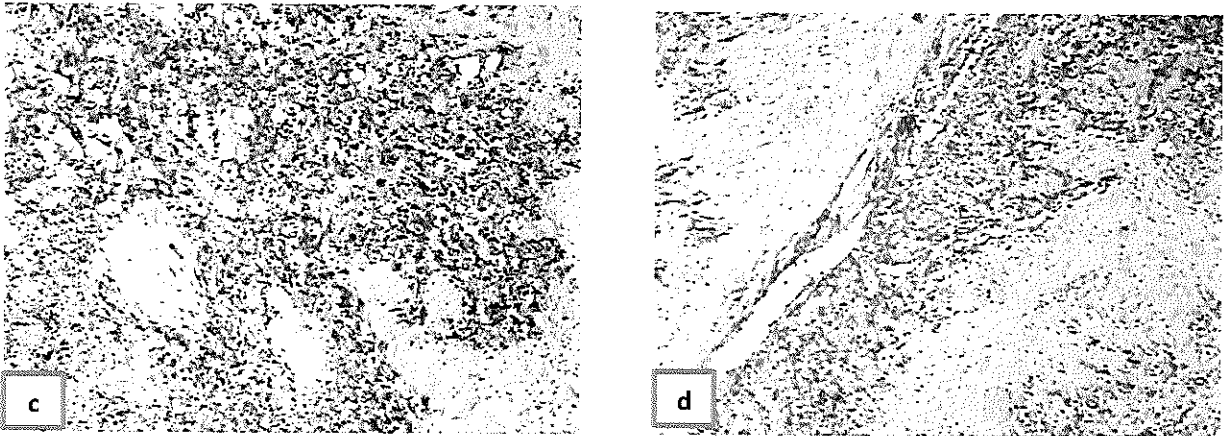


Fig.6: a) CD 56 expresión positiva 10 x. b) Cromogranina- A, expresión positiva 10x, c) Sinaptofisina, expresión positiva 10x, d) TTF-1, expresión negativa 10x

La prevalencia de esta neoplasia en glándula parótida es muy poco común; por este motivo la sospecha de una posible metástasis pulmonar debía ser descartada, indicando TTF 1 con resultado negativo (Fig.6 d)

Durante este proceso el paciente suspende, por razones desconocidas, el seguimiento de su caso en el INCAN, en donde solo se emite el diagnóstico definitivo de “carcinoma neuroendocrino indiferenciado, tumor primario de glándula parótida”, apoyados con el análisis en hematoxilina y eosina, así como en los paneles de inmunohistoquímica antes mencionados.

## Discusión.

Los TNE son neoplasias epiteliales altamente agresivas que se presentan principalmente en los pulmones; en tejidos extrapulmonares se identifica en solo 2.5 a 5% de los casos. La clasificación actual de la OMS, para los TNE pulmonares, reconoce cuatro tipos principales basados en la tasa mitótica y el grado de necrosis: carcinoide, carcinoide atípico, carcinoma de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes. Meacham y col. proponen los términos bien diferenciados e indiferenciados para clasificar mejor estos tumores<sup>6,7</sup>.

En los casos que afectan cabeza y cuello, considerados de mal pronóstico, Los TNE se presenta en laringe, cavidad nasal, senos paranasales, faringe, cavidad oral, esófago cervical y glándulas salivales.<sup>11</sup> El TNE primario de glándula parótida, clínicamente, se presenta como una masa indolora de rápido crecimiento que se desarrolla de tres a seis meses; su incidencia es mayor en pacientes entre 50 y 80 años de edad y con mayor prevalencia en el género masculino; como se reporta en nuestro caso, la serie más grande reportada de TNE de glándulas salivales mayores (n = 15) reveló 73% de predominio en hombres.

Existe una correlación importante entre el habito de fumar y la pobre diferenciación de estos casos.<sup>7,8</sup>

El diagnóstico, con hematoxilina y eosina, del TNE en glándula parótida puede ser difícil solo por la baja frecuencia en esa ubicación. El diagnóstico se basa en criterios histológicos, ultraestructurales e inmunohistoquímicos, que pueden ser pasados por alto o mal diagnosticado especialmente en pequeñas muestras de biopsia. Histológicamente se describen como neoplasias de alto grado; constituidas por nidos de células redondas a ovales más grandes que un linfocito pequeño maduro, con límites mal definidos, citoplasma escaso, núcleos picnóticos, abundantes figuras mitóticas. e invasión perineural. Los principales diagnósticos diferenciales entre un TNE de glándula salival primario y otras neoplasias de células redondas pequeñas son: tumores de glándulas salivales con transformación de alto grado, sarcoma sinovial mal diferenciado, sarcoma de Ewing, linfoma, melanoma, neuroblastomas olfativos, rhabdomyosarcomas e incluso metástasis de carcinoma neuroendocrino primario pulmonar o el carcinoma de células de Merkel de piel.<sup>9,10,11</sup>

La inmunohistoquímica juega un rol importante para identificar la diferenciación celular y establecer el diagnóstico definitivo; el TNE es positivo para marcadores neuroendocrinos; las células tumorales reaccionan positivamente con sinaptofisina, cromogranina A y CD 56, además de las citoqueratinas. como se describe en nuestro caso; también es útil para descartar el diagnóstico diferencial de una metástasis a distancia de un TNE con otro origen primario. Por ejemplo, el factor de transcripción tiroidea 1 (TTF-1) es un marcador sensible para TNE pulmonar (positivo en 80% –100%), por lo que su ausencia en las células tumorales es de valor para excluir un TNE metastásico del pulmón.<sup>11</sup>

En la actualidad, no existe evidencia establecida en la literatura con respecto al papel exacto de la quimioterapia en el tratamiento de TNE de la glándula parótida, excepto Scaduto et al.<sup>11</sup> Que usaron la quimioterapia como modalidad adyuvante. Las recomendaciones actuales de tratamiento son la extirpación total o radical de la glándula salival con disección del cuello. La eficacia de la radioterapia postoperatoria no está clara; sin embargo, en vista del mal pronóstico de este tumor, la mayoría de los pacientes son tratados con RT adyuvante Gnepp et al.<sup>11</sup> El 75% de la recurrencia local ocurre en casos que solo han sido tratados mediante cirugía; con la combinación de cirugía y radioterapia la tasa de recurrencia se reduce al 20% y la tasa de supervivencia a tres años de los pacientes sometidos a tratamiento es del 25% con cirugía sola y del 80% cuando se utiliza terapia combinada.<sup>11</sup>

## **Conclusión.**

En el presente trabajo se realiza una revisión de las características generales del TNE en una localización poco frecuente; se suma como un reporte de caso clínico que manifiesta características similares a otros ya reportados en glándula parótida y nos permite conocer características clínicas, imagenológicas y epidemiológicas que se deben tomar en cuenta durante la evaluación de neoplasias asociadas a glándulas salivales mayores y tomarla en cuenta como diagnóstico diferencial.

El diagnóstico definitivo representa un reto clínico e histológico; en nuestro caso se tenía como consideración diagnóstica adenoma pleomorfo y el examen histopatológico, por sí solo, no fue suficiente para determinar un diagnóstico de TNE primario en glándula parótida, ya que las características celulares comparten similitudes con otras neoplasias. Esto enfatiza la importancia en la selección de paneles inmunohistoquímicos que proporcionen el conocimiento de la estirpe celular; debe tenerse en cuenta que el nivel de expresión de cromogranina-A, en TNE, puede variar según el grado de diferenciación tumoral. Por lo tanto la tinción focal, débil o incluso ausente de cromogranina-A puede observarse en carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados; sin embargo la sinaptofisina y CD56 se expresan , como se observó en este caso.

El reporte de más casos con las características de esta neoplasia, permitirá establecer protocolos de diagnóstico y tratamiento específicos, ya que en la literatura consultada no existe reporte de un consenso para el abordaje de esta neoplasia cuando se presenta de manera extrapulmonar y mucho menos en casos de glándulas salivales.

### **Agradecimientos.**

Se extiende nuestro agradecimiento al servicio de Cirugía Oral Y Maxilofacial del Hospital Lic. Adolfo López Mateos, Toluca, por facilitar la rotación en sus instalaciones y permitir el seguimiento conjunto del caso presentado. Al Instituto Nacional de Cancerología por el acceso a su archivo de casos en revisión y por las facilidades para obtener las imágenes de las laminillas. Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico proporcionado.

## **Bibliografia:**

1. Liu M, Zhong M, Sun C. **Primary neuroendocrine small cell carcinoma of the parotid gland: A case report and review of the literature.** *Oncology Letters.* 8(3):1275–8. 2014
2. Said-Al-Naief N, Sciandra K, Gnepp DR. **Moderately Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (Atypical Carcinoid) of the Parotid Gland: Report of Three Cases with Contemporary Review of Salivary Neuroendocrine Carcinomas.** *Head Neck Pathol;*7(3):295–303.2013
3. Pontius AT, Ducic Y. **Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Parotid Gland.** *Am J Otolaryngol - American Journal of Otolaryngology.* 25(2):129–33.2004
4. Duan K, Mete O. **Algorithmic approach to neuroendocrine tumors in targeted biopsies: Practical applications of immunohistochemical markers.** *Cancer Cytopathol.*124(12):871–84. 2016
5. Martínez-Sáez O, Molina-Cerrillo J, Moreno García del Real C, Barberá Durban R, Díez JJ, Alonso-Gordoa T, et al. **Primary Neuroendocrine Tumor of the Parotid Gland: A Case Report and a Comprehensive Review of a Rare Entity.** *Case Reports in Otolaryngology.* 491–495.2016.
6. Kyriakopoulos G, Mavroei V, Chatzellis E, Kaltsas GA, Alexandraki KI. **Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms.** *Ann Transl Med.* 6(12):252–252.2018.
7. Nagao T, Sugano I, Ishida Y, Tajima Y, Munakata S, Asoh A, et al. **Primary large-cell neuroendocrine carcinoma of the parotid gland: Immunohistochemical and molecular analysis of two cases.** *Mod Pathol.* 13(5):554–61.2000.
8. Adel K. El-Naggar John K.C. Chan Jennifer R. Grandis Takashi Takata Pieter J. Slootweg **world health organization classification of head and neck tumour.** International agency for research on cancer: 180-81. 2017.
9. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. **Neuroendocrine Tumors of the Lung: Current Challenges and Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Disease.** *J Thorac Oncol.*12(3):425–36.2017.
10. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, Albini A, Bresaola E, Marchiò C, et al. **Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: New insights.** *Transl Lung Cancer Res.*6(5):513–29.2017.
11. Purkayastha A, Sharma N, Suhag V, Pandya T. **Extremely rare and fulminant case of small cell carcinoma of submandibular salivary gland.** *Transl Surg.*1(2):44.2016.