

11236 60



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“ EPIDEMIOLOGIA Y TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
ESTESIONEUROBLASTOMA EN EL
HOSPITAL CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PRESENTA EL:
DR. CARLOS ALBERTO RODRIGUEZ CARRASCO
PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD DE
OTORRINOLARINGOLOGIA



ASESOR: DR. ALEJANDRO VARGAS AGUAYO

MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José Halabe Chere', written over a horizontal line.

Doctor

JOSÉ HALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO
MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Alejandro Martín Vargas Aguayo', written over a horizontal line.

Doctor

ALEJANDRO MARTIN VARGAS AGUAYO
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
JEFE DEL SERVICIO DE
OTORRINOLARINGOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



DEDICATORIA.

A MIS PADRES

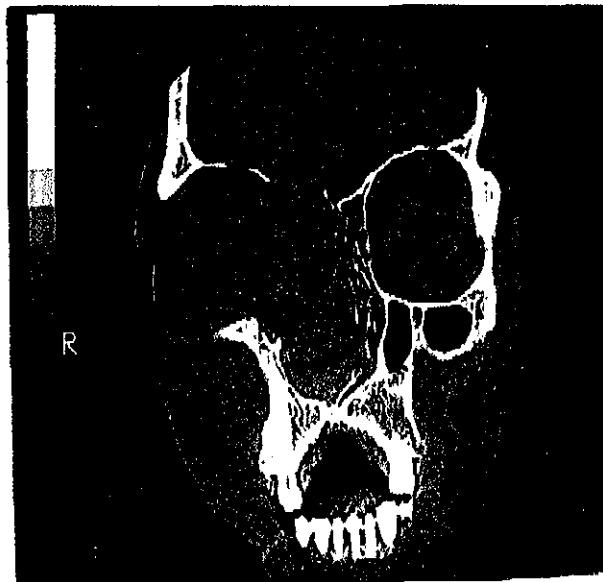
**A MIS COMPAÑEROS,
A LOS QUE SE VAN,
A LOS QUE SE FUERON,
A LOS QUE VENDRAN.**

**A MI ABUELA Y A TODOS QUIENES
PERDIERON LA BATALLA CONTRA EL
CANCER.....Y A AQUELLOS QUE AUN
SIGUEN LUCHANDO.**

**AL DR. GUSTAVO DORANTES LUNA.
DR. EULALIO VIVAR ACEVEDO.
DR. ALEJANDRO VARGAS AGUAYO.**

**QUIENES SIEMPRE CONFIARON EN MI E INFLUYERON
DECIDIDAMENTE EN MI FORMACIÓN.**

**“EPIDEMIOLOGIA Y TRATAMIENTO
DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO
DE ESTESIONEUROBLASTOMA EN
EL HOSPITAL CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI”**



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE.

RESUMEN.	1
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIÓN.	35
HOJA RECOLECCION DE DATOS	37
BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN.

“EPIDEMIOLOGIA Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ESTESIONEUROBLASTOMA EN EL HOSPITAL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”

**DR CARLOS RODRÍGUEZ CARRASCO.
ASESOR: ALEJANDRO MARTÍN VARGAS AGUAYO**

El objetivo del presente trabajo es describir las características de la población, incidencia y tipo de tratamiento utilizado en pacientes con diagnóstico de Estesioneuroblastoma.

Se realizó un análisis retrospectivo, observacional y descriptivo de los pacientes con diagnóstico histopatológico de Estesioneuroblastoma en un período de 121 meses a partir de Enero de 1992 a Enero del año 2002.

El universo de trabajo fue los pacientes que se diagnosticaron en el hospital de Especialidades y que fueron referidos al hospital de Oncología ambos del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Los criterios de inclusión fueron simples: pacientes con diagnóstico de Estesioneuroblastoma y que contaran con expediente clínico. Los criterios de exclusión fueron pacientes con el Diagnóstico de Estesioneuroblastoma que tuvieran otras patologías oncológicas concomitantes o no contaran con expediente clínico. Se encontraron un total de 11 pacientes con diagnóstico de estesioneuroblastoma de los cuales se excluyó 1 paciente en el año de 1995 por falta de expediente clínico.

De los 10 pacientes analizados se encontró una relación mujer :hombre de 3:1, 7 mujeres y 3 hombres; el promedio de edad fue de 36.1 años con un rango de los 21 a los 64 años; los síntomas de presentación mas frecuentes fueron obstrucción nasal en 70%, rinorrea y dolor referido de los senos paranasales

en 60% cada uno. Los signos clínicos mas frecuentes fueron tumor nasal en 60%, adenomegalias cervicales y proptosis en 40% cada uno. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados por Otorrinolaringología con 60% de los pacientes el resto por el servicio de Neurocirugía con 20% y 10% por endocrinología y 10% por el servicio de oftalmología.

El número de tumores malignos de nariz detectados en el período de tiempo estudiado fue un total de 114, representando la incidencia del Estesioneuroblastoma un 8.7% de todos los tumores comprendidos en este período.

El tratamiento instaurado fue en 6 pacientes (60%) fue terapia combinada con radioterapia y quimioterapia, en 2 pacientes (20%) únicamente radioterapia y en otros 2 pacientes (20%) recibieron tri-modalidad en el tratamiento consistente de quimioterapia, radioterapia y resección quirúrgica.

El promedio de supervivencia con enfermedad fue de 19.5 meses, no hubo ningún paciente libre de enfermedad posterior al tratamiento correspondiente.

Actualmente solo hay 1 paciente vivo en tratamiento, aun con enfermedad primaria activa y también secundaria a metástasis cervicales.

INTRODUCCIÓN

El Estesioneuroblastoma es un tumor maligno poco común derivado del neuroepitelio olfatorio, el cual fue primeramente reconocido en 1924 por Berger y colaboradores (1).

Menos de 500 casos han sido reportados en la literatura y la mayoría de los reportes en la literatura son de pequeñas series. Solo casos esporádicos han sido reportados desde 1966 cuando Skolnik revisó la literatura mundial. (2-4)

El origen anatómico en el techo nasal no genera síntomas específicos lo que evita generalmente un diagnóstico temprano. Como resultado de esto, la mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad localmente avanzada que compromete los senos paranasales o la fosa craneal anterior a través de la lámina cribiforme.

La edad de distribución de la enfermedad va desde los 4 a los 73 años con una media de 40 años. Se ha encontrado un peor pronóstico asociado con el diagnóstico del tumor después de los 50 años.

El intervalo entre la aparición de el primer síntoma y el inicio del tratamiento va desde los 0 a los 18 meses, con un promedio de 6 meses. En dos tercios de los pacientes el tumor se encuentra en el lado izquierdo. (5)

La tasa de sobrevida a 5 años es de 61% y a 10 años de 24% con una media de sobrevida de 60 meses. Los rangos libres de enfermedad a 5 años son de 56% y a 10 años de 42%.

Hay una distribución similar en cuanto a sexo, sin embargo parecen los hombres tener mejor pronóstico ya que en 75% se encuentran libres de enfermedad postratamiento y las recurrencias en las mujeres es del 50%, aunque se ha visto que estas cifras no tienen significancia estadística.(6)

El síntoma mas común es obstrucción nasal (71%), epistaxis (46%), otros síntomas incluyen anosmia (21%), dolor (21%), proptosis (21%), diplopía (8%), y síncope (4%).

El hallazgo más común a la exploración física según se describe en la literatura es tumor nasal en (87%), y entre los hallazgos infrecuentes encontramos la proptosis (21%), masa en cuello (8%), parálisis extraocular (4%) y tumor nasofaríngeo (4%).

Las recurrencias locales son frecuentes (48%), las metástasis a nódulos linfáticos del cuello se desarrollan en 11% y las metástasis

distantes en 12%.La sobrevida a 5 años fue mejor después de cirugía (64%), que con la radioterapia (38%).

Kadish y colaboradores revisaron 17 pacientes por un período de 30 años y propusieron una clasificación para estadificar las lesiones: (7-10)

Grupo A Tumor confinado a la cavidad nasal.

Grupo B Tumor que se extiende a los senos paranasales.

Grupo C Tumor que se extiende mas allá de la nariz y senos paranasales.

Los pacientes con tumores limitados a la cavidad nasal (grupo A), estuvieron libres de enfermedad por 3 años, después del tratamiento que se les otorgo. Los pacientes en el grupo B tenían tumores que se extendían a los senos paranasales (total de n=5) y de estos, 4 se encontraban libres de enfermedad con el tratamiento instaurado, mientras que 2 de 5 pacientes del grupo C (tumores que se extienden mas allá de la nariz y senos paranasales) se encontraban libres de enfermedad con el tratamiento que proporciono el Dr. Kadish.

Kadish y colaboradores también revisaron los resultados de acuerdo a las modalidades de tratamiento: de los pacientes con 3 años libres de enfermedad 8 de ellos fueron tratados con cirugía solamente y estuvieron libres de enfermedad.O sea un éxito del 100%.

1 (25%) de 4 pacientes tratados por irradiación se encontró libre de enfermedad a los 3 años de seguimiento, y 4 de 5 pacientes tratados con terapia combinada se encontraron igualmente libres de enfermedad a los 3 años (80%).

A pesar de estos números los autores recomiendan cirugía o radiación para los pacientes en estadio A y B e irradiación preoperatoria seguida de cirugía, si el paciente es operable, en estadio C.(11)

El sistema de estadificación desarrollado por Kadish parece inadecuado por las siguientes razones. La primera es debida a que su aparición inicia en el techo etmoidal lo que causaría una amplia expansión a los mismos por lo que estrictamente hablando pocos pacientes caerían en la clasificación estadio A. Segundo, a pesar de la extensión inferior del tumor a través de los senos maxilares que incrementan la expansión del tumor, no debe impedir la posibilidad de resección quirúrgica por lo que no necesariamente debe indicar mal pronóstico. Tercero, pacientes con estadio C incluyen tumores con diferente grado de expansión y por lo tanto diversos grados de supervivencia. Finalmente la incidencia de metástasis a ganglios linfáticos y distintos órganos no esta propiamente descrita. A pesar de todas estas deficiencias este sistema es el único utilizado hasta la

fecha y ha sido extremadamente útil en comparar los resultados del tratamiento de pacientes con tumores similares.(12-13-14)

Elkon y colaboradores revisaron la literatura inglesa de 1966 a 1978 y encontraron otros 97 casos descritos. No se encontraron mayores diferencias cuando fueron comparadas las 3 modalidades de tratamiento. 3 años de sobrevida fueron adecuadas para pacientes en el grupo A (94% no evidencia de enfermedad), mientras los pacientes en el grupo B tuvieron un 83% de sobrevivencia y los pacientes en grupo C 56%. Ellos aplicaron análisis estadísticos a sus datos y concluyeron que 4 factores pueden ser predictores de pobre pronóstico: Edad avanzada, presencia de recurrencia, metástasis a los nódulos linfáticos u órganos distantes, y la extensión del tumor al etmoides, nasofaringe, orbita, lámina cribiforme y/o extensión intracraneal.(15-16-17).

Reconociendo las carencias de la estadificación de Kadish, Biller y colaboradores propusieron un sistema diferente de estadificación:

T1: Tumor que involucra cavidad nasal y senos paranasales (excluyendo esfenoides), con o sin erosión de hueso de la fosa craneal anterior.

T2: Tumor que se extiende a la órbita o protruye a la fosa craneal anterior.

T3: Tumor que involucra el cerebro con márgenes resecales

T4: Tumor irreseccable.

Una ventaja del sistema es el uso familiar de la clasificación tipo TNM. El problema con esta clasificación es que se necesita una craneotomía para realizar adecuadamente la clasificación, también se asume que la lámina cribiforme siempre esta comprometida en todos los estadios de la enfermedad, que aunque es posible está lejos de la realidad. (19)

Hay otra clasificación creada en afán de remediar estos errores propuesta en una revisión de casos en la universidad de California de 1970 a 1990 del Dr. Dulgerov:

T1: Tumor que envuelve la cavidad nasal y/o senos paranasales (excluyendo esfenoides), expandiéndose a las celdillas etmoidales mas superiores.

T2: Tumor que compromete la cavidad nasal y los senos paranasales (incluyendo esfenoides), con extensión o erosión de la lámina cribiforme.

T3: Tumor que se extiende a la órbita o protuye en la fosa craneal anterior .

T4: Tumor que compromete el cerebro.

El sistema está basado en el tipo de clasificación TNM y se utilizó tomografía computada y resonancia magnética para verificar la

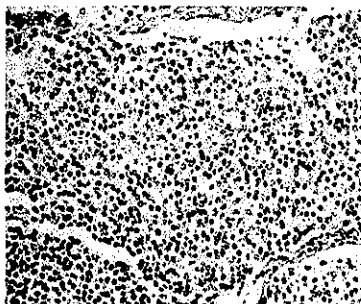
extensión de la enfermedad. Entonces los pacientes tratados con radiación primaria o preoperatoria pueden ser también clasificados como candidatos para cirugía. Este sistema reconoce el temprano compromiso de la lámina cribiforme , pero permite reconocer tumores que surgen bajo en la cavidad nasal y que pueden ser tratados de manera mas conservadora. También se incluye la extensión intracraneal del tumor pero aun extradural así tendría mejor pronóstico que la enfermedad que invade el cerebro.(20)

Todas estas controversias en cuanto a estadificación también serán analizadas a lo largo de la investigación que nos ocupa para determinar cual sería la mas útil y factible de aplicar.

La clasificación patológica también está cambiando debido a que estos tumores deben ser diferenciados de otros cánceres de la cavidad nasal con células pequeñas y azules tal como el linfoma, sarcoma y melanoma. Diferenciar el estesioneuroblastoma del carcinoma neuroendocrino es difícil y algunos piensan es una continuación del espectro con variaciones en la agresividad biológica. Berger y colaboradores describieron al estesioneuroblastoma como originado del epitelio olfatorio como es ampliamente conocido en la literatura. El Estesioneuroblastoma parece similar a los neuroblastomas centrales y periféricos por microscopía de luz y electrónica. Están compuestos de células con escaso citoplasma con

disposición en rosetas, las mitosis son raras, una base fibrilar se ha pensado es necesaria para el diagnóstico.

Se han encontrado gránulos membranosos en los procesos citoplasmáticos y son también diagnósticos. Los gránulos neurosecretorios no se encuentran normalmente en el epitelio olfatorio normal. La inmunohistoquímica muestra a estos tumores con proteínas neurofilamentosas, enolases neuron-específicas y proteínas S-100. Hallazgos similares se han encontrado en neuroblastomas periféricos y epitelio humano normal. Se ha demostrado que los estesioblastomas tienen las enzimas necesarias para la síntesis de catecolaminas, las cuales no se encuentran normalmente en el epitelio respiratorio.(21-23).



ESTESIONEUROBLASTOMA. A gran Aumento, base de aspecto fibrilar, células redondasde núcleos grandes y escaso citoplasma con marcada microvascularida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En 1979 Elkon revisó la literatura existente y reportó una distribución bimodal de la enfermedad con un pico entre los 11 a 20 años y un pico posterior entre los 51 y 60 años de edad.

El manejo óptimo del esteseoneuroblastoma está pobremente definido debido a la rareza de la enfermedad y los cambios en imagenología, radioterapia y cirugía. Las modalidades de tratamiento incluyen la radiación sola, la resección craneofacial combinada con radioterapia o resección craneofacial para varios estadios de la enfermedad (2-6). Las enfermedades más avanzadas eran mas comúnmente tratadas solamente con radioterapia o abordajes quirúrgicos extracraneales, pero en la actualidad frecuentemente se tratan con resección craneofacial y radioterapia postoperatoria. El papel de la quimioterapia no se ha probado y para justificarlo ciertos autores hacen referencia solo lo utilizan casos recurrentes o con metástasis a distancia.(7-8).

Algunos estudios recientes han sugerido un beneficio potencial con una tri-modalidad (Cirugía, quimioterapia y radioterapia),(9-10). A pesar de las terapias agresivas, la recurrencia local y regional y las metástasis a distancia ocurren frecuentemente después de amplios períodos de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS:

El objetivo del presente estudio es describir las características de la población, incidencia y tipo de tratamiento utilizado en pacientes con diagnóstico de Estesioneuroblastoma.

El presente estudio es un análisis retrospectivo, observacional y descriptivo, de los pacientes con diagnóstico histopatológico de Estesioneuroblastoma en un período de 121 meses, de Enero 1992 a Enero 2002, ésto a través de la revisión de Diagnósticos de piezas quirúrgicas enviadas al Servicio de patología del Hospital de especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. El diagnóstico fue realizado basado en los hallazgos histopatológicos incluyendo células uniformes, redondas y azules con escaso citoplasma y núcleos redondos hiperocrómicos; otros hallazgos fueron proteínas neurofibrilares, agrupación en rosetas tipo Homer-Write y gránulos neurosecretorios. Se realizaron pruebas inmunohistoquímicas para la detección de proteína S-100 y Sinatopsina.

Una vez colectados estos datos, se realizó el análisis de los expedientes clínicos tanto del archivo clínico de el Hospital de Especialidades como del hospital de Oncología ambos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, los cuales fueron nuestro universo de trabajo.

riterios de Selección

Los criterios de selección de la población a estudiar fueron simples:

Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnóstico y tratamiento de Estesioneuroblastoma con expediente clínico.

Criterios de no Inclusión: Pacientes con diagnóstico de estesioneuroblastoma que presenten otra patología oncológica concomitante.

Criterios de Exclusión: Pacientes con diagnóstico de Estesioneuroblastoma que no cuenten con expediente clínico.

Se encontraron 11 diagnósticos correspondientes a Estesioneuroblastoma en el período antes referido, en los anales de Patología.

Se excluyó 1 paciente del estudio con diagnóstico de Estesioneuroblastoma en el año de 1995 por ausencia de expediente.

Descripción de las Variables:

Variable Dependiente . Se obtuvieron a través de una hoja de recolección de datos, que evaluaban Nombre, filiación, Clave de biopsia, Edad al diagnóstico, fecha de diagnóstico, sexo, signos y

síntomas de presentación, enfermedades no oncológicas concomitantes, estadificación según Kadish, Biller y Dulgerov, hallazgos radiográficos, tipo de tratamiento y sus complicaciones, promedio de sobrevivencia, causa de muerte y pacientes actualmente que viven libres de enfermedad y con enfermedad.

Variable Independiente . Diagnóstico de Estesioneuroblastoma.

El análisis estadístico fue porcentual y con frecuencias simples.

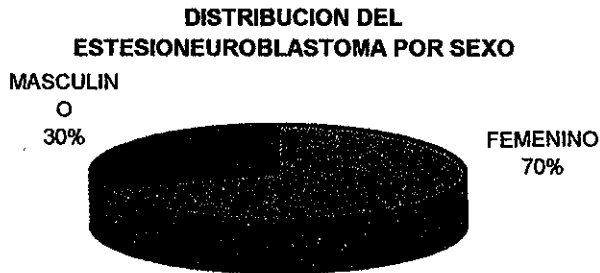
Los recursos utilizados para el estudio fueron únicamente los expedientes clínicos y en cuanto a consideraciones éticas no se requiere de carta de consentimiento informado.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2002				
	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	XX				
RECOLECCIÓN DE DATOS		XX	XX		
ANÁLISIS ESTADÍSTICO				XX	
RESULTADOS					XX

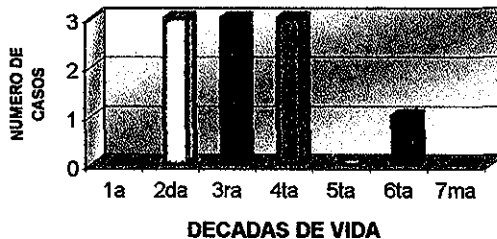
RESULTADOS.

Se encontró en un período de 121 meses, de Enero de 1992 a Enero de 2002 un total de 10 pacientes con diagnóstico histológico de Estesioneuroblastoma. En el análisis por sexo se encontró una prevalencia de mujer:hombre de 3:1, por un total de 7 mujeres y 3 hombres.



Por edad existe un rango que va desde los 21 a los 64 años de edad con un promedio de edad de 36.1 años.

PRESENTACION DEL ESTESIONEUROBLASTOMA POR DECADAS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se recolectaron los síntomas de presentación como obstrucción nasal, epistaxis, rinorrea, dolor proveniente de los senos paranasales, cambios visuales e hipoestesia facial (en relación a compromiso de la 2da rama del nervio trigémino). Se encontró constancia en la obstrucción nasal, la rinorrea y el dolor referido de los senos paranasales.

SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.

SINTOMAS	PACIENTES (N=10)
OBSTRUCCIÓN NASAL	7 (70%)
EPISTAXIS	4 (40%)
DOLOR PARANASAL	6 (60%)
ALTERACIONES VISUALES	5 (50%)
HIPOESTESIA FACIAL	3 (30%)

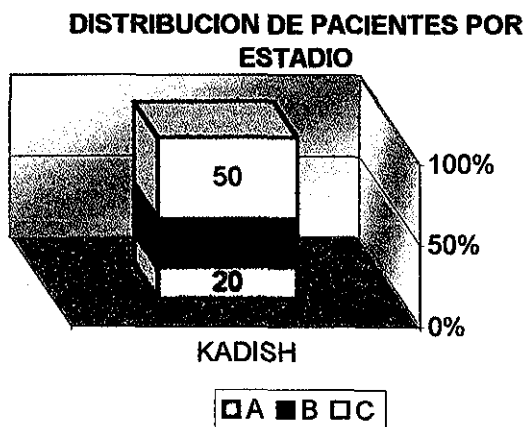
Los signos evaluados en la exploración física fueron presencia de tumoración nasal, adenomegalias cervicales, proptosis y edema malar y periorbitario, siendo los primeros 3 los mas frecuentemente encontrados.

SIGNOS DE PRESENTACIÓN AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.

SIGNOS	PACIENTES (N=10)
TUMOR NASAL	6 (60%)
ADENOMEGALIAS CERVICALES	4 (40%)
EDEMA PERIORBITARIO	3 (30%)
PROPTOSIS	4(40%)
EDEMA MALAR	2(20%)

En ningún paciente se refirió la estadificación del Estesioneuroblastoma, por lo que se dedujo en base a los hallazgos clínicos descritos y estudios radiológicos en los que se encontró o estuvieron descritos en el expediente.

Se utilizó la clasificación clásica de el Dr. Kadish en la que 20% de los pacientes correspondía al estadio A, 30% al B, y 50% al C.

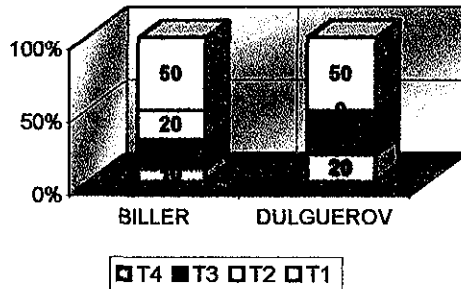


También se utilizó para la estadificación de los pacientes la clasificación del Dr. Biller en la que 50% de los pacientes correspondieron al estadio T1, 20% al T2, 20% al T3 y 10% al T4.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La clasificación mas actual y modificada por el Dr. Dulgerov también fue aplicada encontrando que 50% de los pacientes correspondían al estadio T1, 0% al T2, 30% al T3, y 20% al T4.

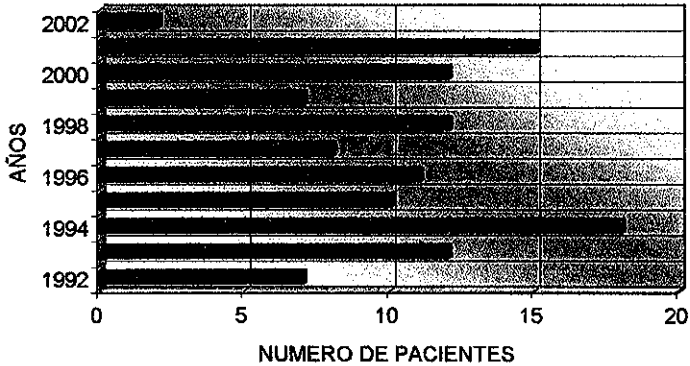
DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES POR ESTADIO



Se analizó también el numero de tumores malignos de nariz encontrados en el período de tiempo estudiado encontrando un total de 114 tumores, con el año de mayor incidencia en 1994 con 18 casos y el de menor incidencia 1992 y 1999 con 7 casos cada uno, se descarto de este análisis al año 2002 que registró 2 casos ya que solo represento el Mes de Enero de ese año.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TUMORES MALIGNOS DE NARIZ POR AÑO



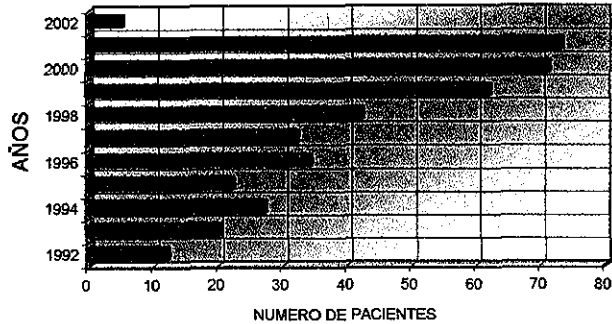
**TUMORES MALIGNOS DE NARIZ MAS FRECUENTEMENTE
ENCONTRADOS EN EL PERÍODO ESTUDIADO**

EPITELIAL	CARCINOMA ESCAMOSO ADENOCARCINOMA CARCINOMA INDIFERENCIADO MELANOMA MALIGNO
MESENQUIMATOSO	SARCOMAS LINFOMA NO HODKING PLASMOCITOMA HEMANGIOPERICITOMA
METÁSTASIS	PRIMARIOS DIVERSOS

El Estesioneuroblastoma representó en ese período de tiempo el 8.7% de los tumores malignos reportados.

Como dato adicional, se contabilizó de igual forma los tumores benignos de nariz en ese mismo período de tiempo, encontrando un total de 434 tumores benignos, con la mayor incidencia de estos en el 2001 con 73 tumores y la menor incidencia en el año 1992 con 12 casos.

TUMORES BENIGNOS DE NARIZ POR AÑO



**TUMORES BENIGNOS MAS FRECUENTEMENTE ENCONTRADOS
EN EL PERÍODO DE TIEMPO ESTUDIADO**

EPITELIAL	MESENQUIMATOSO	OSEOS	ODONTOGENICOS
Papiloma invertido	Angiofibroma	Granuloma reparativo	Fibroma
Adenoma	Fibroma	Displasia fibrosa	Odontogenico
	Hamartoma		

Es interesante documentar que no todos los diagnósticos de Estesioneuroblastoma se hicieron por biopsias enviadas al servicio de patología provenientes del servicio de Otorrinolaringología como se supondría, si no que solo 6 fueron correspondiente a este servicio, 2 a neurocirugía, 1 a oftalmología y 1 más a endocrinología.

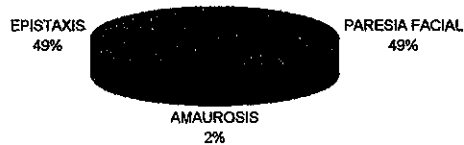
Debido a la depuración o desaparición de estudios radiográficos o tomográficos no se incluyó este rubro en el análisis estadístico final,

ya que solo se encontraron 3 estudios tomográficos de nariz y senos paranasales de los pacientes encontrados en años mas recientes, de estos no se encontró algún hallazgo radiológico representativo, la única constante fue la presencia de un tumor heterogéneo en el techo nasal con destrucción de celdillas etmoidales anteriores y posteriores y en 2 casos erosión de la lámina cribiforme con irrupción a fosa craneal anterior y de la lámina papirácea con invasión a estructuras periorbitales.

En cuanto a enfermedades no oncológicas concomitantes, al ser pacientes jóvenes es esperado no las tengan, solamente se encontró que en un paciente, el diagnosticado por el servicio de endocrinología tenía hipotiroidismo que era tratado con levotiroxina.

En cuanto a las complicaciones propias de la enfermedad se encontraron que 30% de los pacientes desarrollaron amaurosis secundaria a compresión tumoral y epistaxis recurrente en 1% con anemia secundaria, en 30% de los pacientes desarrollaron parestesias e hipoestesia facial progresiva.

COMPLICACIONES PROPIAS DE LA ENFERMEDAD



Respecto al tratamiento recibido a los pacientes, se encontró una gran heterogeneidad, sin criterios claros en los expedientes de el por que la selección de uno u otro método.

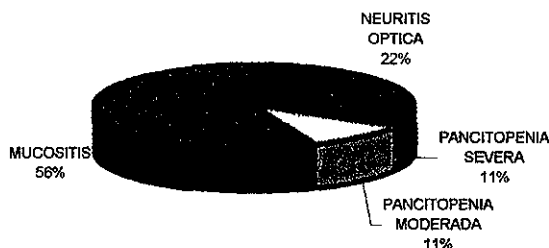
Se encontró que 20% de los pacientes recibieron solo tri-terapia con resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia, 60% de los pacientes terapia combinada con radioterapia y quimioterapia y 20% de los pacientes recibieron monoterapia a base de radioterapia solamente.

Las complicaciones propias de el tratamiento fue de mucositis en 50% de los pacientes que recibieron radioterapia la cual se resolvió sin complicaciones, en 10% se produjo pancitopenia moderada que se resolvió sin complicaciones y en otro 10% se produjo pancitopenia severa que condiciono la muerte del paciente. En 20% de los pacientes que recibieron radioterapia se desarrolló neuritis óptica que

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

no pudo resolverse en 1 quedando amaurosis secundaria y el otro resolución parcial con retinopatía secundaria.

COMPLICACIONES SECUNDARIAS A TRATAMIENTO



El tiempo de seguimiento estuvo determinado básicamente por la sobrevida de los pacientes que en general fue extraordinariamente pobre con un promedio de 19.5 meses a partir de el diagnóstico, siendo el paciente que menos vivió con enfermedad un total de 10 meses y el que mas vivió 38 meses.

Hablamos de pacientes que vivieron con enfermedad porque en ningún paciente se erradicó la enfermedad, por lo tanto no se registraron periodos libres de enfermedad, todos prácticamente fallecieron con actividad tumoral importante, ya sea por el primario o por metástasis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES CON ESTESIONEUROBLASTOMA DEL CMN SIGLO XXI								
	EDAD	SEX	ORIG	TX	T C/E	F.RIS K	A-T	EF
M.T.	45	F	MOR.	RT	10	NO	NO	+
J.R.	23	M	D.F.	RT+QT	38	NO	NO	+
A.P.	33	F	D.F.	RT+QT	32	NO	SI	+
J.B.	21	F	GRO.	RT	15	NO	NO	+
S.S.	46	F	GRO.	RT+QT+QX	18	NO	SI	+
J.Q.	22	F	CHIS.	RT+QT+QX	14	NO	NO	+
L.F.	42	F	MOR.	RT+QT	17	NO	SI	+
L.E.	32	F	GRO.	RT+QT	14	NO	NO	+
F.S.	64	F	D.F.	RT+QT	20	NO	NO	+
R.J.	33	M	CHIS	RT+QT	26	SI	SI	vivo

Factores de riesgo.AT-Alcoholismo y-o tabaquismo.EF. Estado final.

El único paciente que aún vive fue el diagnosticado en el año 2001, actualmente lleva exactamente 1 año con la enfermedad sin disminución tumoral importante a base de quimioterapia y radioterapia, este paciente tuvo amaurosis izquierda secundaria a compresión tumoral y dramáticamente desarrolló también amaurosis derecha secundaria a neuritis óptica secundaria a radioterapia la cual no fue recuperada, el paciente tiene importante actividad tumoral primaria y por metástasis a ganglios cervicales por lo que el pronóstico es fatal a corto plazo. Por lo anteriormente descrito se eliminó el apartado de recurrencia local y regional debido a que ningún paciente se erradica la enfermedad oncológica.

Finalmente las causas de muerte estuvieron determinadas por hipermetabolismo propio de la actividad tumoral con influencia de los tratamientos instaurados, no se incluyeron en el análisis estadístico final debido a su falta de referencia en los expedientes o inadecuada descripción de la misma y otros debido a que eran foráneos y nunca regresaron, se tomó por hecho que fallecieron ya que la última vez que fueron tratados se encontraban en muy pobres condiciones generales.

DISCUSIÓN.

En el vasto campo de la otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello hay constantes cambios con el desarrollo de diversos parámetros de diversas patologías como en su etiología, diagnóstico manejo clínico y opciones de tratamiento para aquellas patologías de cabeza y cuello que son raras o inusuales y que son clasificadas como " enfermedades huérfanas". Desde las primeras descripciones de Berger en 1924 sobre Estesioneuroblastoma (24), se han publicado innumerables manuscritos sobre el tema, la mayoría con series de pacientes muy reducidas, otros casos únicos y otras tantas grandes series de análisis retrospectivos de hospitales de renombre de 20-30 años con igual reducido número de casos, lo que refleja la baja incidencia de este tumor neuroendocrino del epitelio olfatorio

La primera pregunta que saltaría a la mente sería ¿Sería adecuado hacer un análisis retrospectivo en nuestro hospital de pacientes con Estesioneuroblastoma?.

Antes de pensar en la realización de este proyecto de investigación se dio a la tarea de hacer una revisión de la literatura mundial sobre el tema que nos ocupa, encontrando como se dijo numerosas referencias pero a su vez aisladas entre sí, en su mayoría sin datos de unos que pudieran aportar a otros, y lo que es más importante para nosotros los reportes sobre neuroblastoma olfatorio en México son

anecdóticos, casos únicos o series pequeñas que no aportan conclusiones específicas, y más importante aún, que tengamos conocimiento no hay publicaciones o escritos sobre el tema, de aquellos pacientes diagnosticados y tratados en nuestra institución, motivo base que impulsó a la realización de este ensayo.

Se pretendió ser lo mas exacto y profundo en la recolección de datos pero nos encontramos con la limitante de ausencia de algunos de ellos, falta de especificidad, estudios no reportados, evolución clínica no adecuadamente documentada e incluso 1 expediente extraviado que tuvo como consecuencia la exclusión de un paciente del estudio, se hará hincapié en todos estos factores a lo largo de la descripción de la diversas variables que serán analizadas.

Iniciaremos analizando los servicios que hicieron el diagnóstico, en 60% fueron descubiertos por el servicio de otorrinolaringología generalmente porque los pacientes referían obstrucción nasal, rinorrea o dolor de origen en los senos paranasales.

20% de los pacientes fueron descubiertos por el servicio de neurocirugía quienes por hallazgos tomográfico encontraron tumores de la fosa craneal anterior que se pensaba erosionaban secundariamente la lámina cribiforme e invadían las cavidad nasal y no viceversa , fueron operados vía bicoronal y se resecó la tumoración encontrada con aparentemente bordes quirúrgicos sanos,

sin patología y el estudio histológico estableció el diagnóstico, momento en que fueron enviados a oncología

10% de los pacientes fue diagnosticado por el servicio de oftalmología quien operó a un paciente con proptosis derecha grave y amaurosis ipsilateral, se enucleó la órbita y el análisis histológico de esta pieza quirúrgica estableció el diagnóstico.

El otro 10% restante fue diagnosticado por el servicio de endocrinología quien trataba a este paciente por enfermedad de Graves e hipotiroidismo secundario, el cual empezó a desarrollar proptosis y deficiencias visuales (que finalizó en amaurosis) que se creyó inicialmente era secundaria a patología tiroidea, se solicitó estudio tomográfico y se descubrió un gran tumor que ocupaba la cavidad nasal e irrumpía en la lámina cribiforme por lo que fue referido directamente al servicio de oncología.

Respecto a los métodos diagnósticos en el servicio de patología, se refirió se utilizaron tinciones convencionales que característicamente mostraron conjuntos de células agrupadas en rosetas tipo Homer-Write, células pequeñas, redondas y azules con presencia en el análisis ultraestructural de gránulos neurosecretorios. (25)

Los neuroblastomas y tumores relacionados (ganglioneuroblastomas y ganglioneuroma), se cree emergen de células primitivas de la cresta

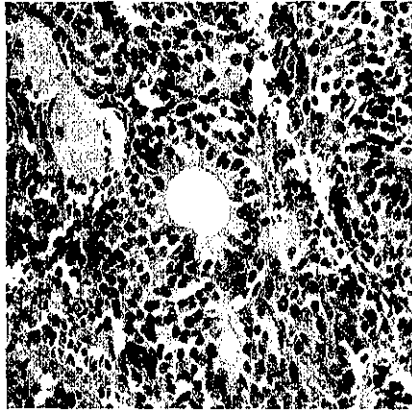
neural. La presumible célula madre se puede desarrollar en simpatoblastos y formar a partir de estas líneas celulares paraganglionares cromafines o no cromafines (26), teniendo en cuenta el origen común de una célula progenitora no es sorprendente encontrar diferenciación en un tumor de ambas líneas celulares.

El uso único de estas técnicas convencionales para tratar de hacer un diagnóstico puede confundir al patólogo con el carcinoma indiferenciado, linfoma indiferenciado o meningioma, y en el caso de tumores neuroendocrinos tumor de Wilm, rabdiomiosarcoma, y sarcoma de Ewing.(27).

El uso de técnicas modernas de inmunohistoquímica rompieron con esta barrera y en el caso de los pacientes diagnosticados en el servicio de patología se usaron marcadores para proteínas neurofibrilares S-100 y sinaptosina específicas para Esteseoneuroblastoma.

En el año 1988 el Dr. Hyam describió un sistema de estadificación histológica en 4 grados que analiza hallazgos histológicos de importancia tales como el grado de diferenciación, presencia o ausencia de marcadores inmunohistoquímicos, grado de mitosis entre otros, que según la serie analizada en este estudio tiene valor pronóstico, lo cual se corroboró en la clínica, teniendo los pacientes con grado I mayor supervivencia a 5 años que los de grado IV, (16,28), a

partir de la publicación de este artículo ha sido ampliamente aceptado por lo que hubiera sido de invaluable ayuda para el oncólogo médico y quirúrgico para normar la conducta terapéutica a seguir, en la serie que presentamos.



Biopsia de Estesioneuroblastoma obtenido via endoscopica Del único paciente aún vivo (2001), se observan células Pequeñas, redondas y azules agrupadas en patrón de rosetas.

En cuanto a la prevalencia por sexo en nuestra serie encontramos una mayoría mujeres en relación a hombres (3:1), lo que encontramos en desacorde con la literatura mundial ya que se describe la prevalencia hombre mujer en general 1:1 sin haber una explicación de tendencias hacia uno u otro sexo en distintas series.(29).

En cuanto a la edad al diagnóstico el promedio en la literatura es de 52.8 años, y el presentado en nuestra serie son pacientes muy jóvenes con un promedio de edad de 36.1 años si bien se ha descrito

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

en amplias series un comportamiento bimodal de la aparición de este tumor el 1ro en la segunda y tercera década y el segundo pico el la quinta y sexta década de la vida.

Los hallazgos clínicos son compatibles con la literatura mundial, hablando específicamente de la proptosis con amaurosis secundaria en el Estesioneuroblastoma se desarrolla rápidamente y hasta en un 40% de los pacientes.

La sintomatología encontrada es similar a otras series teniendo como denominador común la obstrucción nasal encontrada en nuestra serie en un 70%.

Un signo al cual parece ser no se le tomo importancia fue la presencia de adenomegalias cervicales las cuales según se describe en la *literatura tienen importante valor pronóstico y su presencia alerta para tomar acciones tanto quirurgicas como médicas,(30)* en nuestra serie para las adenomegalias cervicales no se tomó ninguna acción salvo quimioterapia en algunos casos siendo que la incidencia fue de 40%.

En cuanto a la falta de estadificación establecida desde 1976 por Kadish y las más modernas por Biller y Dulgerov en los expedientes de los pacientes de nuestra serie reflejan la falta de experiencia y la escasa incidencia de este tumor en nuestro hospital.

En cuanto el tratamiento instaurado por Oncología se encontró muy heterogéneo, sin criterios descritos en el expediente para la selección de uno u otro, hablemos primero de la quimioterapia, al tratarse de un tumor tipo neuroendocrino esta consistió en terapia a base de ciclofosfamida, doxirrubicina y vincristina (VAC), la cual se administró a 80% de nuestros pacientes siempre en combinación ya sea con radioterapia, cirugía o ambas. Las dosis por medicamento fueron de 90 a 100 mgs por metro cuadrado de superficie corporal, hasta una dosis máxima acumulada por cada uno de 900 a 1000 mgs, o la remisión de el cáncer o citoreducción significativa o la aparición de toxicidad, las dosis se administraban intravenosis con intervalos de 4 semanas cada una.

En ningún caso hubo respuesta clínica significativa como citorreducción específica o desaparición del cáncer, solamente hubo *efectos adversos en 20% manifestado por pancitopenia en un paciente de forma grave lo que terminó en el fallecimiento del mismo, el otro paciente se recuperó pero falleció de neumonía quizá relacionada con el período de pancitopenia en el que fue presa de infección pulmonar oportunista.*

La uso de la quimioterapia como adyuvante a la radioterapia o resección quirúrgica es controversial, debido a que ciertos autores aluden que es inútil incluso en estadios tempranos, comparado con otra serie de pacientes con que únicamente recibieron radioterapia

como adyuvante a la resección quirúrgica (31); en otros estudios de uso de la quimioterapia para casos avanzados o metastásicos, Wade y colaboradores notaron algunas remisiones parciales de corta duración (de 1 a 4 meses) , sin embargo en 1 paciente con metástasis a medula ósea la remisión de la enfermedad se mantuvo por lo menos 2 años (32-33).

La radioterapia se proporciono al 100% de los pacientes, en 60% combinada con quimioterapia y en otro 20% con la tri-modalidad quimioterapia-radioterapia resección-quirúrgica.

La dosis externa proporcionada a todos los pacientes fue de 5000 centigrays (cGy), en dosis única dividida de lunes a viernes con descanso en sábado y domingos, con dosis de 250 cGy diarios, a intervalos de cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis acumulada de 5000 cGy que generalmente se daba en 4-5 sesiones.

No se registró ningún beneficio con la radioterapia, en terminos de erradicación de la enfermedad o citoreducción, solo hubo presencia de complicaciones como mucositis y neuritis optica como se describio previamente.

En cuanto a la sobrevida a 5 años fue extraordinariamente baja en relación a la literatura mundial ya que el paciente que vivió mas fue 3.2 años y el que menos vivio fue 10 meses, cabe mencionar que nunca

se mantuvieron libres de enfermedad, por lo que este parámetro que es un dato importante en oncología no pudo ser medido, otro parámetro que se evalúa en el tratamiento oncológico es la presencia de recurrencias las cuales obviamente en esta serie no fueron tomadas en cuenta ya que nunca hubo remisión en ningún paciente de la enfermedad.

En cuanto a la resección quirúrgica que fué realizada por el servicio de neurocirugía en 20% de los pacientes previo a su referencia al hospital de oncología, no representó una mayor sobrevida a estos pacientes incluso que estos pacientes recibieron además quimio y radioterapia. Ambos tuvieron una sobrevida de 14 y 18 meses cada uno , si bien hay que tomar en cuenta que ambos tenían una clasificación de Kadish C.(34-35)

Es dramático comparar estos resultados con la literatura mundial ya que en grandes series de por lo menos 35 pacientes, 80.4% de estos tuvieron un período libre de enfermedad en promedio de 8 años(1), si bien otras series son menos alentadoras reportan en una serie de 13 pacientes una sobrevida libre de enfermedad de 56% a 5 años y de 40% a 10 años, por mucho se alejan de lo reportado en nuestra serie. (9), Es importante destacar que en ambas series hubo pacientes con metástasis cervicales y estadios avanzados clasificación C de Kadish.

CONCLUSIONES.

El 8.7% que representó el esteseuroblastoma en el período de 121 meses estudiado no es una cifra despreciable y debe tomarse en cuenta.

Debe iniciarse ante la presencia de el Diagnóstico una estadificación estricta desde los hallazgos patológicos propuestos por Hyam hasta la clínica por Kadish, Biller y Dulgerov ya que tienen valor pronóstico y determinar las acciones terapéuticas a seguir, si bien es cierto en relación a este dato no existen datos pronósticos epidemiológicos, moleculares o patológicos que puedan predecir la recurrencia de la enfermedad o su pronóstico general o su evolución mas agresiva que la estadificación propuesta por Kadish.(9)

El resultado en el tratamiento de el Esteseuroblastoma ha venido desarrollándose a los largo de poco menos de 20 años, pero sin haber aun una estandarización del mismo, si bien hay un consenso en que la tri-modalidad: cirugía-quimioterapia-radioterapia han tenido los mejores resultados de sobrevivencia a 5 años.

Existe hoy una nueva esperanza para estos pacientes, la aparición de la radiación a base de protones como adyuvante a la quimioterapia en pacientes con estadio T2-T4 de Dulgerov, esta terapia tiene mínimos efectos locales adversos, reduce las dosis de quimioterapia y en ciertos casos remite la enfermedad evitando de esta manera la

resección quirúrgica, en la serie de 9 pacientes reportada por Bhattacharyya, tratados de esta forma, 8 respondieron con remisión de la actividad tumoral y solo 1 requirió cirugía al haber mínima respuesta, estos pacientes estuvieron libres de enfermedad por un período promedio de 14 meses. (36-37), si bien esta por demostrarse con estudios clínicos serios comparativos futuros, la puerta queda entreabierta y cualquier esperanza por pequeña que sea, para los pacientes oncológicos es una esperanza de vida.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**“EPIDEMIOLOGIA Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE ESTESIONEUROBLASTOMA EN EL
HOSPITAL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

Llenar los espacios vacíos

Nombre: _____ Afiliación: _____

Clave de biopsia: _____ Edad al diagnóstico: _____

Fecha de diagnóstico: _____ Sexo: M _____ F _____

Signos de presentación: _____

Síntomas de presentación: _____

Enfermedades no oncológicas concomitantes: _____

Estadificación según Kadish: _____

Estadificación según Biller: _____

Estadificación según Dulgerov: _____

Hallazgos radiográficos: _____

Tipo de tratamiento: _____

Complicaciones por el tratamiento: _____

Promedio de supervivencia: _____

Recurrencia local o regional: _____

Período de seguimiento: _____

Causas de muerte: _____

Pacientes que actualmente viven libres de enfermedad: _____

Pacientes que actualmente viven con enfermedad. _____

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Simon James, et al., Esthesioneuroblastoma: The University of Iowa experience 1978- 1998. *The Laryngoscope*.111:488-493, 2001
- 2 Dulguerov Pavel, et al., Esthesioneuroblastoma: The UCLA experience 1970- 1990. *The Laryngoscope*. 102: 843-849, agosto 1992.
3. --Appelblatt NH, Et al, Olfactory Neuroblastoma: a retrospective clinicopatologic study. *Head and Neck surg*. 5:108-113, 1982.
4. Axe S., Et al., Esthesioneuroblastoma. *Am j. Pathol* 14:538-550 1983.
5. Biller LE, Et al., Esthesioneuroblastoma: Surgical treatment without radiation. *Laryngoscope*.100: 1199-1201. 1990.
6. Elkon , D. Et al., Esthesioneuroblastoma. *Cancer*, 44: 1087-1094, 1979.
7. Harrison, D. Et al., Surgical pathology of Olfactory Neuroblastoma. *Head Neck Surg*, 7:60-64, 1984.
8. Kadish, S Et al., Goodman, Olfactory Neuroblastoma. A clinical analisis of 17 cases. *Cancer*, 37: 1571-1576, 1976.
9. Levine, PA, Et al. Esthesioneuroblastoma: The university of Virginia Experience 1960-1985.*Laryngoscope*, 96:742-746, 1986.
10. Micheau, C Et al., A new histochemical and biochemical Approach to olfactory Esthesioneuroblastoma. *Cancer*, 40:314-318, 1987.
11. Obert G.J. Et al., Olfactory Neuroblastoma. *Cancer*. 63:2426-2428, 1989.
12. Olsen K.D. Et al., Olfactory Neuroblastoma. Biological and clinical behaviour. *Arch Otolaryngol*, 109:797-802, 1983.

13. Silva E.G., Et al., Neuroblastomas and neuroendocrine carcinomas of nasal cavity. A proposed New clasification. *Cancer*, 50: 2388-2405 1982.
14. Foote RL., Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. *Cancer*. 1993; 27 835-842.
15. Iris J.,Et al Outcome and analysis of the surgical management of Esthesioneuroblastoma. *J Otolaryngology* 1997; 26: 1-7.
16. Miyamoto, Et al., Esthesioneuroblastoma and sinonasal undifferentiated carcinoma: impact of histological grading and clinical staging on survival and prognosis. *Laryngoscope* 110: 1262-1265. 2000.
17. Bhattacharyya N. Et al., Succesful treatment of Esthesioneuroblastoma and Neuroendocrine carcinoma with combines chemotherapy and proton radioation. *Arch Otolaryn Head and neck Surg*. 123: 34-40.
18. Rinaldo A. Et al., Esthesioneuroblastoma and cervical nodes metastases: clinical and therapeutic implication. *122:215 221*.
19. Casiano R. Et al., Endoscopic Resection of Esthesioneuroblastoma. *Am J rhinol*. 15: 271-279.
20. Jekunen AP, Treatment of olfactory neuroblastoma a report of 11 cases. *Am J Clin Oncol* 1996; 19:375-378.
21. Becker, L.E., Et al, Primitive Neuroectodermal and tissue specific antigens. *Hum Pat* 14:538-550, 1983.
22. Choi H., Et al., Immunohistochemical Diagnosis of Olfactory Neuroblastoma. *Neuropathol Exp Neurol* 44:18-31, 1985.
23. Taxi, J.B., Et al., The spectrum of Olfactory Neural Tumors. A light -microscopic immunohistochemical and ultraestructural analysis. *Am J Sug Pathol* 10:687-695, 1986.

24. Berger L. Et al., Esthesioneuroblastoma olfactorio. Bull Assoc. Franc. Cancer. 1924; 13: 410-420.
25. Timothy et al., Neuroblastoma and differential diagnosis of small, round, blue cells tumors. Hum. Pathol. 14:569-595, 1983.
26. Nelson Rebeca et al., Is neuroblastoma a peripheral neuroectodermal tumor?. Hum. Pathol. 26:639-641.
27. Banerjee A.K. et al., intracranial olfactory neuroblastoma j. clin. Pathol. 45: 299-302, 1992.
28. Hyams V. J., Et al, Tumors of upper respiratory tract, prognostic view, Atlas of Tumor pathology, 1988:240-248.
29. Vicente A., et al., esthesioneuroblastoma: the Johns Hopkins experience, head and neck surgery Septiembre 2000, 550-558.
30. Rinaldo A., ET AL., esthesioneuroblastoma and cervical node metástasis: clinical and terapheutical implications, Acta otolaryngologica 2002, 122:215-221.
31. Rodnee Million et al., Managment of head and neck cancer. Lippicott company 1984, 550-565.
32. Walters TR., Response of Estesioneuroblastoma to chemoterapy, Arc. Otolaryngology, 1980,106:242-243.
33. Wade PM,ET AL , Response of esthesioneuroblastoma to chemoterapy, report of 5 cases, Cancer 1979; 44:973-976.
34. Eisele M. Et al. Surgical resection of Esthesioneuroblastoma .Neurosurgery 19:622-627, 1986.
35. Pavel Dulgerov et al., Esthesioneuroblastoma: meta-analysis. Lancet Oncology 11:111 Noviembre 2001.
36. Bhattachayya Neil et al., succesful treatment of esthesioneuroblastoma with combined chemoterapy and proton radiation. Arch Otolaryngology 123:34-40 junio 1997
- 37 Gluckman JL. Tumors of the nose and paranasal sinuses. The sinuses. New York: raven press;1995:423-444.